

Фреманезумаб

в реальной клинической практике: опыт использования в специализированном центре головной боли



Азимова Ю.Э.^{1,2}, Скоробогатых К.В.¹, Осипова В.В.^{1,3}, Коробкова Д.З.¹,
Ващенко Н.В.¹, Мамхегов Э.З.¹, Галанина А.С.¹, Гузий Е.А.¹

¹ООО «Университетская клиника», Москва; ²ФГБНУ «Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии», Москва; ³ГБУЗ «Научно-практический психоневрологический центр им. З.П. Соловьева Департамента здравоохранения города Москвы», Москва
¹Россия, 115093, Москва, ул. Люсиновская, 39, стр. 2; ²Россия, 125315, Москва, ул. Балтийская, 8; ³Россия, 115419, Москва, ул. Донская, 43, стр. 5

С 2020 г. в России зарегистрированы и успешно применяются анти-CGRP моноклональные антитела (мАТ).

Цель исследования — изучение эффективности и безопасности терапии фреманезумабом (225 мг ежемесячно или 675 мг ежеквартально) в условиях реальной клинической практики у пациентов с мигренью, обратившихся в российский специализированный центр лечения головной боли.

Материал и методы. В открытое ретроспективное исследование вошли 202 пациента (средний возраст — 39,4±12,2 года) с частой эпизодической (ЭМ) или хронической мигренью (ХМ), получивших по меньшей мере три инъекции фреманезумаба 225 мг или три инъекции в суммарной дозе 675 мг и регулярно заполнявшие дневник головной боли «Мигребот» за 1 мес до начала терапии и в течение всего курса лечения.

Результаты. Среднее число дней с мигренью в месяц уменьшилось во всей группе с 20,1±8,2 (до лечения) до 8,5±7,9 через 12 нед ($p<0,0001$), в группе ЭМ — с 10,9±4,1 до 3,6±3,7 ($p<0,0001$), в группе ХМ — с 24,4±5,7 до 10,8±8,3 ($p<0,0001$). Нежелательные явления отмечены у 13 (6,4%) пациентов (наиболее часто — местные реакции: зуд, высыпания, покраснение, уплотнение в месте инъекции).

Заключение. Исследование показало благоприятный профиль эффективности и безопасности фреманезумаба в российской популяции, в которой анти-CGRP мАТ рассматриваются как препараты первой линии для лечения мигрени.

Ключевые слова: мигрень; моноклональные антитела; фреманезумаб; Аджови.

Контакты: Юлия Эдвардовна Азимова, azimova.j@mail.ru

Для ссылки: Азимова ЮЭ, Скоробогатых КВ, Осипова ВВ, Коробкова ДЗ, Ващенко НВ, Мамхегов ЭЗ, Галанина АС, Гузий ЕА. Фреманезумаб в реальной клинической практике: опыт использования в специализированном центре головной боли. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2024;16(3):72–78. DOI: 10.14412/2074-2711-2024-3-72-78

Fremanezumab in real-life clinical practice: specialized headache center experience

Azimova Yu.E.^{1,2}, Skorobogatikh K.V.¹, Osipova V.V.^{1,3}, Korobkova D.Z.¹,
Vashchenko N.V.¹, Mamkhegov E.Z.¹, Galanina A.S.¹, Guziy E.A.¹

¹LLC “University Clinic”, Moscow; ²Research Institute of General Pathology and Pathophysiology, Moscow;

³Z.P. Solovyev Research and Practical Psychoneurology Center, Moscow Healthcare Department, Moscow

¹39, Lyusinovskaya St., Build. 2, Moscow, 115093, Russia; ²8, Baltiyskaya St., Moscow 125315, Russia;

³43, Donskaya St., Build. 5, Moscow 115419, Russia

Anti-CGRP monoclonal antibodies (mAb) have been approved and successfully used in Russia since 2020.

Objective: to investigate the efficacy and safety of fremanezumab (FRE) therapy (225 mg monthly or 675 mg quarterly) in real-life clinical practice in patients with migraine who referred to a specialized Russian headache center.

Material and methods. This open-label, retrospective study involved 202 patients (mean age 39.4±12.2 years) with frequent episodic (EM) or chronic migraine (CM) who received at least three injections of FRE 225 mg or three injections with a total dose of 675 mg and regularly completed the Migrebot headache diary one month before starting therapy and throughout the course of treatment.

Results. The mean number of migraine days per month decreased in the whole group from 20.1±8.2 (before treatment) to 8.5±7.9 after 12 weeks ($p<0.0001$), in the EM group from 10.9±4.1 to 3.6±3.7 ($p<0.0001$) and in the CM group — from 24.4±5.7 to 10.8±8.3 ($p<0.0001$). Adverse events were observed in 13 (6.4%) patients (most frequently local reactions: itching, rash, redness, induration at the injection site).

Conclusion. The study showed a favourable efficacy and safety profile of FRE in the Russian population, where anti-CGRP mAbs are considered the first-line treatment for migraine.

Keywords: migraine; monoclonal antibodies; fremanezumab; Ajovi.

Contact: Yuliya Edvardovna Azimova; azimova.j@mail.ru

For reference: Azimova YuE, Skorobogatikh KV, Osipova VV, Korobkova DZ, Vashchenko NV, Mamkhegov EZ, Galanina AS, Guzyi EA. Fremanezumab in real-life clinical practice: specialized headache center experience. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psichosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2024;16(3):72–78. DOI: 10.14412/2074-2711-2024-3-72-78

Моноклональные антитела (мАТ) к кальцитонин-ген-родственному пептиду (calcitonin gene-related peptide, CGRP) или его рецептору (анти-CGRP мАТ) — класс препаратов для специфической, таргетной терапии эпизодической (ЭМ) и хронической мигрени (ХМ). Этот класс лекарственных средств включает в себя фреманезумаб, эптинезумаб, галканезумаб и эренумаб. Галканезумаб не зарегистрирован в Российской Федерации, фреманезумаб и эренумаб успешно применяются в России с 2020 г.

Фреманезумаб (Аджови) является полностью гуманизированным мАТ класса IgG2A α /к и специфично связывается с лигандом CGRP [1]. Эффективность фреманезумаба доказана в нескольких крупных мультицентровых двойных слепых плацебоконтролируемых исследованиях [2–6]. Анти-CGRP мАТ, и в том числе фреманезумаб, входят в международные и российские рекомендации по превентивной терапии мигрени [2, 7–12].

Не менее важным аспектом изучения эффективности и безопасности анти-CGRP мАТ является анализ результатов его применения в условиях рутинной практики невролога/цефалголога. В обычной практике отсутствует плацебо-контроль, пациенты могут иметь сопутствующие заболевания, а протокол лечения может быть не таким жестким, как в рандомизированных клинических исследованиях.

Масштабное исследование фреманезумаба в реальной практике было выполнено в США М.Т. Driessen и соавт. [13, 14]. В него вошли 1003 пациента с ЭМ и ХМ, получавших терапию у 421 врача. Динамика оценивалась через 6 мес после начала лечения. Уменьшение среднего числа дней с мигренью и доля респондеров составили 7,7 дня и 77,0% соответственно в группе ЭМ; 10,1 дня и 68,7% в группе ХМ; 10,8 дня и 80,6% в группе с сопутствующей мигрени лекарственно-индуцированной головной болью (ЛИГБ); 9,9 дня и 68,3% в группе с сопутствующей депрессией; 9,5 дня и 66,4% в группе с сопутствующим тревожным расстройством; 9,0 дня и 68,7% в группе с предыдущим опытом терапии анти-CGRP мАТ.

В настоящее время в Австрии и Германии продолжается проспективное неинтервенционное 49-месячное исследование FINESSE [15]; были опубликованы промежуточные результаты. В исследование включено 567 пациентов с ЭМ и ХМ, 216 из которых пришли на визит после 6-месячного курса фреманезумаба. Почти половина из них (49,1%) достигли уменьшения числа дней с мигренью более чем на 50% (54,0% в группе ЭМ и 42,4% в группе ХМ). Среднее число дней с мигренью в месяц уменьшилось с 12,7 в начале терапии до 6,2 после 6 мес терапии фреманезумабом.

Также опубликованы промежуточные данные 24-месячного обсервационного исследования PEARL, которое в настоящее время проводится в нескольких европейских центрах головной боли [16]. Анализ эффективности проведен у 574 пациентов с частой мигренью (четыре и более дней с мигренью в месяц) и предыдущим негативным опы-

том профилактической терапии таблетированными препаратами. Более половины пациентов (56%) достигли уменьшения числа дней с мигренью более чем на 50% к 6-му месяцу лечения (69% в группе ЭМ и 52% в группе ХМ). При анализе вторичных показателей эффективности получено, что средняя динамика числа дней с мигренью в месяц к 6-му месяцу по сравнению с началом лечения составила $-8,0 \pm 7,1$, числа дней с приемом средств для купирования мигрени $-6,7 \pm 6,2$, среднего балла по шкале MIDAS $-52,7 \pm 58,5$ и среднего балла по шкале HIT-6 $-9,5 \pm 8,8$ [16]. Из 897 пациентов, у которых проводился анализ безопасности терапии, лишь у одного было зарегистрировано серьезное нежелательное явление (дисфония), не связанное с использованием препарата.

В неинтервенционное мультицентровое исследование, проведенное в Великобритании, вошли 183 пациента с мигренью, у которых приступы возникали чаще чем 4 дня в месяц и были неудачные попытки терапии тремя и более средствами для профилактики [17]. Процент уменьшения дней с мигренью через 3 мес терапии составил 51,9 при ежемесячном введении препарата и 50,8 при ежеквартальном введении, динамика была статистически значимой при использовании обоих способов введения ($p < 0,001$).

Р. Barbanti и соавт. [18] было проведено постмаркетинговое исследование эффективности и переносимости фреманезумаба. В анализ эффективности вошли 53 пациента, прошедшие терапию в течение по меньшей мере 12 нед. Значимая динамика к 12-й неделе по сравнению с началом терапии была отмечена как по показателю среднего числа дней с мигренью в месяц ($-4,6$; $p < 0,05$), так и среднего числа дней с головной болью в месяц ($-9,4$; $p < 0,001$). Частота пациентов (респондеров), у которых отмечалось снижение числа дней с мигренью $\geq 50\%$, $\geq 75\%$ и 100% к 12-й неделе составила 76,5; 29,4 и 9,9% в группе пациентов с частой ЭМ и 58,3; 25 и 0% в группе ХМ соответственно; предиктором эффективности фреманезумаба был более молодой возраст пациентов. В анализ безопасности включены 67 пациентов с частой ЭМ и ХМ, получивших по меньшей мере одну инъекцию фреманезумаба. Нежелательные явления, отмеченные у 5,7% пациентов, были легкими и не приводили к отмене препарата.

В японское исследование К. Suzuki и соавт. [19] вошли 228 пациентов, 123 из них получали фреманезумаб, остальные — эренумаб или галканезумаб. Уменьшение числа дней с мигренью в месяц более чем на 50% на 3, 6 и 12-м месяцах лечения составило 48,2; 61,0 и 73,7% соответственно. Исследователи отметили высокую эффективность всех мАТ, в том числе в популяции пациентов, трудно поддающихся терапии.

Важные клинические детали получены при анализе греческого регистра пациентов, получающих фреманезумаб ($n=204$). У пациентов с ЭМ с высокой частотой приступов наличие строго односторонней головной боли в зоне оф-

тальмической ветви тройничного нерва было предиктором хорошего ответа на фреманезумаб, а аллодиния была характерна для суперреспондеров [20].

Хотя анти-CGRP МАТ применяются в России в реальной клинической практике уже более четырех лет, анализ их эффективности и переносимости у российских пациентов с мигренью в рутинной практике до сих пор практически не исследовались. В связи с этим **целью** нашего исследования было изучение эффективности и безопасности профилактической терапии фреманезумабом (225 мг ежемесячно или 675 мг ежеквартально) в условиях реальной клинической практики у пациентов, обратившихся в российский специализированный центр лечения головной боли.

Материал и методы. В открытое ретроспективное исследование вошли 202 пациента Университетской клиники головной боли (Москва) старше 18 лет, получивших по меньшей мере три инъекции фреманезумаба 225 мг или три инъекции в суммарной дозе 675 мг и регулярно заполнявшие дневник головной боли «Мигребот» за 1 мес до начала терапии и в течение всего курса лечения.

Форма головной боли определялась на основании критериев Международной классификации головной боли, 3-е издание (МКГБ-III, 2018 г.) [21]. Диагноз депрессивного и тревожного расстройства ставился на основании критериев Международной классификации болезней 10-го пересмотра. Сопутствующие соматические заболевания указывались на основании имеющейся у пациентов медицинской документации.

Данные о днях с мигренозной головной болью были собраны при помощи электронного дневника-бота «Мигребот», разработанного и апробированного в Университетской клинике головной боли (Москва) [22]. Дневник-бот «Мигребот» ежедневно задает вопросы своим подписчикам

*Число дней с мигренью в месяц
до начала лечения и через 12 нед
терапии*

*Number of days with migraine
per month before treatment
and after 12 weeks of treatment*

Популяция	Число дней с мигренью в месяц	
	до начала лечения	через 12 нед терапии
Все пациенты (n=202)	20,1±8,2	8,5±7,9
ЭМ (n=60)	10,9±4,1	3,6±3,7
ХМ (n=142)	24,4±5,7	10,8±8,3
ЛИГБ (n=99)	24,9±5,4	10,3±7,9
Неуспех использования двух и более классов адекватных препаратов для профилактики мигрени (n=58)	22,0±7,6	13,2±9,9
Сопутствующая депрессия (n=95)	22,1±7,4	10,8±8,9
Пациенты 60 лет и старше (n=16)	20,1±10,0	7,9±6,1

Примечание. Во всех случаях $p < 0,0001$.

о наличии головной боли и ее характеристиках. Характеристики головной боли основаны на критериях мигрени МКГБ-III.

Пациенты сообщали лечащему врачу обо всех нежелательных явлениях, которые тщательно фиксировались в первичной медицинской документации.

Первичным показателем эффективности было *уменьшение числа дней с мигренью в месяц на 12-й неделе терапии по сравнению с числом дней с мигренью в месяц до начала терапии*. Другим показателем эффективности была *доля пациентов с уменьшением числа дней с мигренью $\geq 50\%$, $\geq 75\%$ и 100% через 12 нед терапии*. Также анализировалась динамика числа дней с мигренью в течение 6-месячного курса терапии. Изучались предикторы ответа на терапию фреманезумабом.

Для *статистического анализа* использовался программный пакет SPSS 10.0. Использовались описательные статистики — анализ частоты и средние значения. Все показатели проверялись на нормальное распределение по критерию Колмагорова—Смирнова. При условии нормального распределения использовались параметрические методы. При сравнении процентного соотношения аллелей в группах использовался критерий χ^2 . Если нормальное распределение отсутствовало, то использовались непараметрические методы. Статистически значимыми считались различия при $p < 0,05$. Численные показатели приведены в формате «среднее $\pm$ среднееквадратичное отклонение» ($M \pm \sigma$). Для выявления предикторов эффективности использовался показатель отношения шансов (ОШ).

Результаты. Общая характеристика пациентов.

Средний возраст пациентов составил $39,4 \pm 12,2$ года (от 19 до 82 лет), преобладали женщины (180 женщин и 22 мужчины). Средняя продолжительность анамнеза мигрени составила $23,5 \pm 13,9$ года (разброс от 1 года до 70 лет).

ЭМ отмечалась у 60 (29,7%) пациентов, ХМ — у 142 (70,3%); у 30 (14,9%) диагностирована мигрень с аурой; у 99 (49,0%) была ЛИГБ. У 58 (28,7%) пациентов ранее, до начала терапии МАТ, отмечался неуспех использования двух и более классов адекватных средств для профилактики мигрени (бета-блокаторы, антиконвульсанты, антидепрессанты и др., онаботулотоксин А по протоколу PREEMPT). Неуспешное использование могло быть связано как с неэффективностью, так и с непереносимостью препарата.

Большинство пациентов имели коморбидные и сопутствующие заболевания: депрессию — 95 (47,0%), тревожные расстройства — 9 (48,0%), хронические болевые синдромы — 18 (8,9%); соматические заболевания отмечались у 82 (40,6%). Среди соматических заболеваний были аллергические реакции, артериальная гипертензия, аутоиммунный тиреоидит, онкологические заболевания в ремиссии.

Большинство пациентов ($n=115$; 56,9%) ранее получали адекватную профилактическую терапию; у 87 (43,1%) фреманезумаб был первым средством, назначенным для профилактики мигрени.

Анализ эффективности лечения. Динамика числа дней с мигренью в месяц до начала лечения и через 12 нед терапии представлена в таблице.

Таким образом, статистически значимая положительная динамика в виде снижения частоты дней с мигренью в месяц отмечалась во всех группах пациентов: с ЭМ и ХМ, у пациентов с сопутствующей ЛИГБ и депрессией, а также в группе с неуспехом использования двух и более классов

адекватных препаратов для профилактики мигрени. Эффективность фреманезумаба в группе пациентов 60 лет и старше также была статистически значимой. Динамика числа дней с мигренью в общей группе, а также в группах пациентов с ЭМ и ХМ на протяжении 6-месячного курса представлена на рис. 1.

Из рис. 1 видно, что статистически значимая положительная динамика отмечается в 1-й и 2-й месяц лечения и эффект устойчив в течение последующих месяцев.

Так, среди респондеров с уменьшением числа дней с мигренью $\geq 50\%$ число пациентов, ответивших на терапию фреманезумабом, в 1-й месяц терапии составило 117 (76,5%), во 2-й месяц — 14 (12,4%), в 3-й месяц — 10 (6,5%).

Доли пациентов-респондеров с уменьшением числа дней с мигренью $\geq 50\%$, $\geq 75\%$ и 100% через 12 нед терапии представлены на рис. 2.

Из рис. 2 видно, что доля пациентов-респондеров с уменьшением числа дней с мигренью $\geq 50\%$, $\geq 75\%$ и 100% была сопоставимо высокой в группах ЭМ, ХМ и ЛИГБ. Важно подчеркнуть, что к 6-му месяцу терапии у 79 (61,7%) пациентов из 128, завершивших 6-месячный курс, ХМ перешла в эпизодическую форму.

Интересно отметить, что на протяжении курса лечения у 34 (16,8%) пациентов отмечались периоды учащения дней с мигренью после первоначального положительного эффекта. Чаще всего учащение приступов наблюдалось на 4-м или 6-м месяце лечения, продолжалось 1–3 мес, затем вновь возникало уменьшение частоты дней с мигренью. У 7 (3,5%) пациентов отмечалось значимое учащение дней с мигренью к концу месяца перед следующей инъекцией (возможный эффект истощения дозы препарата).

В наше исследование вошли как пациенты, у которых фреманезумаб был первым препаратом и первым МАТ, назначенным для профилактики мигрени ($n=87$), так и пациенты, уже имеющие опыт профилактической терапии другими препаратами для превентивного лечения, в том числе эренумабом ($n=41$). Доля пациентов с уменьшением числа дней с мигренью ≥ 50 через 12 нед терапии в группе, впервые получившей профилактику МАТ/фреманезумабом, составила 78,3%, а в группе ранее уже получавших эренумаб — 65,9% ($p=0,1$), т. е. эффективность в этих группах статистически значимо не различалась. Таким образом, фреманезумаб может быть эффективен у пациентов, ранее не ответивших на терапию эренумабом.

Предикторы эффективности фреманезумаба. Нами также изучались предикторы эффективности терапии фреманезумабом. Значимым предиктором оказалась эффективность триптанов (ОШ 10,9; 95% ДИ 3,7–32,1). Сопутствующая депрессия, напротив, была предиктором меньшей эффективности фреманезумаба (ОШ 2,5; 95% ДИ 1,1–5,9).

Переносимость терапии. Нежелательные явления отмечены у 13 (6,4%) пациентов, наиболее часто — местные реакции: зуд, высыпания, покраснение, уплотнение в месте инъекции. Были единичные сообщения о наборе массы тела, нарушении менструального цикла, снижении чувствительности к триптанам.

Обсуждение. Данное исследование — одно из первых в российской популяции пациентов с ЭМ и ХМ, в котором представлены данные об эффективности и безопасности фреманезумаба (Аджови) в условиях рутинной клинической практики. Большинство полученных нами данных находятся в соответствии с результатами исследований, проведен-

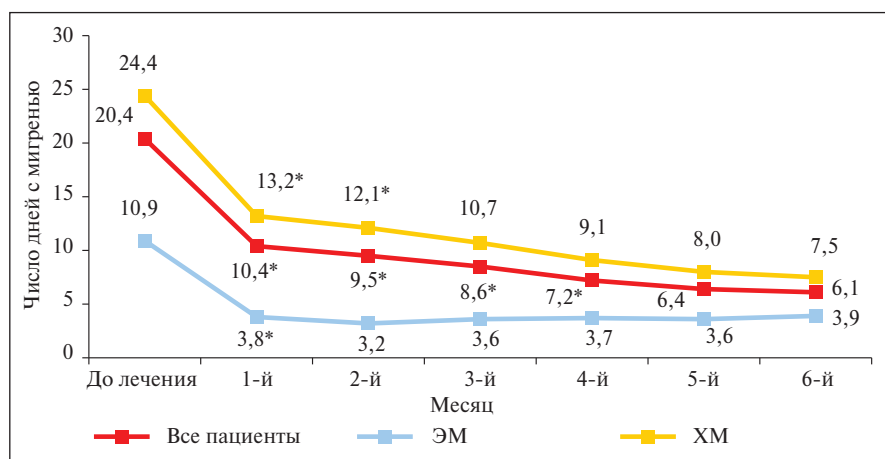


Рис. 1. Динамика числа дней с мигренью в месяц в общей группе, в группах пациентов с ЭМ и ХМ до начала лечения и в течение 6 мес терапии.

* — $p < 0,0001$ (различия по сравнению с предыдущим месяцем)

Fig. 1. Dynamics of the number of days with migraine per month in the general group, in the groups of patients with EM and CM before the start of treatment and during 6-month therapy. * — $p < 0,0001$ (differences compared to the previous month)

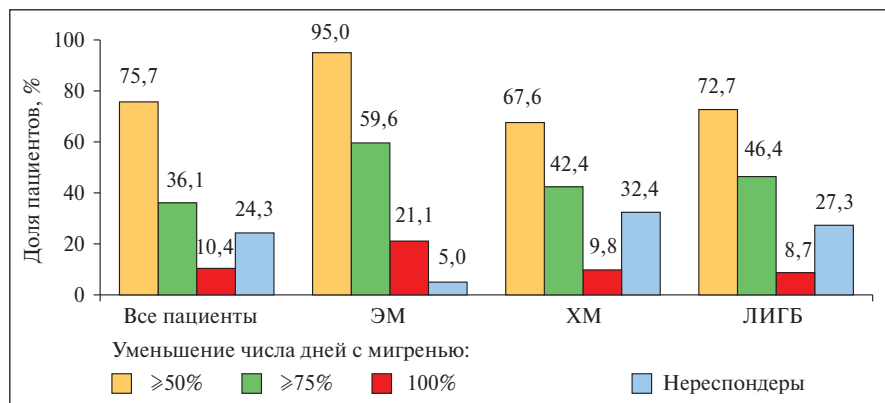


Рис. 2. Доли пациентов-респондеров с уменьшением числа дней с мигренью в месяц $\geq 50\%$, $\geq 75\%$ и 100% через 12 нед терапии

Fig. 2. Proportion of responders with a reduction in the number of days with migraine per month $\geq 50\%$, $\geq 75\%$ and 100% after 12 weeks of therapy

ных в других странах [13–17, 23–26]. Вместе с тем следует отметить ряд особенностей. Так, в России профилактическая терапия МАТ к CGRP или его рецептору в большинстве случаев не покрывается фондами медицинского страхования. В связи с этим в российских рекомендациях по диагностике и лечению мигрени [2] отсутствует ранее включенное в американские и европейские рекомендации ограничительное показание к назначению таргетной терапии МАТ: неуспех предшествующей терапии двумя и более классами адекватных пероральных препаратов для профилактики мигрени или онаботулотоксина А. В российских рекомендациях показание для назначения таргетной терапии формулируется так: «Антагонисты пептидов, связанных с геном кальцитонина (CGRP или КГРП), рекомендуются для профилактики мигрени в качестве средств первого выбора у пациентов с числом дней с головной 4 и более в месяц» [2]. Таким образом, основным и единственным показанием является число дней с головной болью в месяц у пациента с мигренью, что существенно расширяет возможности применения класса МАТ. Необходимо отметить, что американские и европейские рекомендации по назначению таргетной терапии МАТ были пересмотрены в 2024 и 2022 гг. соответственно и препараты класса МАТ вошли в первую линию терапии мигрени [10, 11].

Далее, согласно российским клиническим рекомендациям и консенсусу экспертов Российского общества по изучению головной боли, терапия анти-CGRP МАТ наряду с другими препаратами с доказанной эффективностью также рассматривается как терапия мигрени первой линии [2, 27]. В исследованной нами популяции пациентов с мигренью фреманезумаб был впервые назначенным средством профилактической терапии у 43,1% пациентов, а неуспех использования двух и более классов средств отмечался лишь у 28,7%. Доля респондеров со снижением частоты дней с мигренью в месяц более чем наполовину составила 75,7%. В странах Европы [13–15], в США [16] и особенно в Великобритании, где для назначения фреманезумаба на момент проведения исследований требовался предыдущий неуспех использования более чем двух-трех классов анти-мигренозных препаратов [17], доля респондеров на фоне применения анти-CGRP МАТ была ниже.

Согласно проведенному в США и Японии фармакоэкономическому анализу, лечение МАТ значимо снижает не прямые расходы и нагрузку на систему здравоохранения, несмотря на более высокую стоимость анти-CGRP-терапии по сравнению с пероральными профилактическими средствами [28–30]. Учитывая новые данные об эффективности, а также положительное влияние на фармакоэкономические показатели, в обновленных рекомендациях Европейской федерации головной боли (European Headache Federation, EHF), а также Американского общества головной боли (American Headache Society, AHS) анти-CGRP МАТ позиционируются как препараты первой линии для профилактики мигрени [10, 11]. Можно предположить, что такая формулировка показаний может увеличить долю пациентов с позитивным прогнозом лечения в этих странах.

В нашем исследовании получены значимые результаты при лечении сложных пациентов с ХМ, ЛИГБ, с предыдущим неуспехом приема двух и более классов препаратов для профилактики мигрени, а также с сопутствующей депрессией. В других открытых исследованиях также показана

на эффективность фреманезумаба у труднокурабельных пациентов [13, 14, 31, 32]. В наше исследование вошли пациенты с предыдущим неуспехом использования эренумаба. Эффективность фреманезумаба у этих больных была сопоставима с таковой у тех, кто получал МАТ впервые. В субанализе исследования FINESSE [25] показано, что фреманезумаб оказался эффективен у 42,8% пациентов, не ответивших на другие анти-CGRP-препараты. Эти данные свидетельствуют о различной чувствительности пациентов с мигренью к препаратам группы анти-CGRP МАТ и возможности переключения с одного препарата на другой в случае неуспеха.

Наличие депрессии в нашем исследовании несколько ухудшало прогноз, тем не менее фреманезумаб был эффективен и в данной популяции. Комбинация с современными антидепрессантами позволяла добиться более значимого клинического результата, что также было показано в американском исследовании [33]. Таким образом, у пациентов с клинически очерченной депрессией представляется целесообразным сочетание терапии МАТ с антидепрессантами.

В наше исследование были включены пациенты старше 60 лет. Эффект фреманезумаба в этой группе был также высоким, а риск нежелательных явлений — минимальным. Похожие результаты были получены в исследовании A. Munoz-Vendrell и соавт. [34], в которое вошли 162 пациента старше 65 лет. Пациенты получали различные препараты анти-CGRP МАТ в течение 6 мес, наименьшая доля нежелательных явлений была среди получавших фреманезумаб.

Важным аспектом является быстрое начало действия и устойчивый эффект фреманезумаба в рутинной практике. Согласно полученным нами данным, более чем у половины пациентов (76,5%) эффект наступает уже в течение первого месяца лечения. В исследовании C. Gottschalk и соавт. [35] показано, что раннее появление эффекта — крайне важная составляющая качества жизни пациентов. По нашему мнению, быстрое облегчение течения мигрени дает пациентам уверенность в правильно подобранном лечении, повышает доверие к врачу, приверженность терапии и улучшает долгосрочный прогноз.

У незначительного числа пациентов мы наблюдали периоды некоторого учащения дней с мигренью на протяжении курса лечения, но на общей эффективности фреманезумаба эта динамика не сказывалась. Механизмы такой «волнообразности» эффекта фреманезумаба требуют дальнейшего изучения. Феномен истощения дозы, «wear-off» (клинические симптомы возвращаются или ухудшаются перед следующей дозой), встречался в нашем исследовании редко, что коррелирует с субанализом рандомизированных контролируемых исследований и исследований реальной практики [36–38].

По нашим данным, в условиях рутинной клинической практики при длительном применении фреманезумаб отлично переносился и показал благоприятный профиль безопасности также у пациентов с сопутствующими заболеваниями.

Заключение. Настоящее исследование является одним из первых в России, в котором анализируются эффективность и переносимость анти-CGRP МАТ фреманезумаба в реальной клинической практике у пациентов с мигренью.

нию. При длительном применении в группах ЭМ и ХМ, а также у пациентов с неудачей применения нескольких классов антимигренозных препаратов, сопутствующей депрессией и лекарственным злоупотреблением фреманезумаб продемонстрировал высокую эффективность в отношении сни-

жения числа дней с мигренью в месяц и надежный профиль безопасности. В России анти-CGRP МАТ рекомендуются для профилактики мигрени у пациентов с числом дней с головной болью в месяц ≥ 4 , в том числе в качестве средств первого выбора.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Аджови. Доступно по ссылке: https://grls.rosminzdrav.ru_ (дата обращения 27.05.2024). [Instructions for medical use of the drug Adjovi. Available at: https://grls.rosminzdrav.ru_ (accessed 27.05.2024) (In Russ.).]
2. Клинические рекомендации «Мигрень» (взрослые) МЗ РФ, 2021. Доступно по ссылке: https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/295_ (дата обращения 27.05.2024). [Clinical recommendations "Migraine" (adults) Ministry of Health of the Russian Federation, 2021. Available at: https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/295_ (accessed 27.05.2024) (In Russ.).]
3. 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
4. Goadsby PJ, Silberstein SD, Yeung PP, et al. Long-term safety, tolerability, and efficacy of fremanezumab in migraine: A randomized study. *Neurology*. 2020 Nov 3;95(18):e2487-e2499. doi: 10.1212/WNL.0000000000010600. Epub 2020 Sep 10.
5. Nahas SJ, Naegel S, Cohen JM, et al. Efficacy and safety of fremanezumab in clinical trial participants aged ≥ 60 years with episodic or chronic migraine: pooled results from 3 randomized, double-blind, placebo-controlled phase 3 studies. *J Headache Pain*. 2021 Nov 24;22(1):141. doi: 10.1186/s10194-021-01351-2. Erratum in: *J Headache Pain*. 2022 May 17;23(1):57.
6. 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
7. Ailani J, Burch RC, Robbins MS; Board of Directors of the American Headache Society. The American Headache Society Consensus Statement: Update on integrating new migraine treatments into clinical practice. *Headache*. 2021 Jul;61(7):1021-39. doi: 10.1111/head.14153. Epub 2021 Jun 23.
8. Азимова ЮЭ, Амелин АВ, Алферова ВВ и др. Клинические рекомендации «Мигрень». *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2022;122(1-3):4-36. doi: 10.17116/jnevro20221220134 [Azimova YuE, Amelin AV, Alferova VV, et al. Clinical guidelines "Migraine". *Zhurnal nevrologii i psikhiiatrii imeni S.S. Korsakova* = *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2022;122(1-3):4-36. doi: 10.17116/jnevro20221220134 (In Russ.).]
9. Diener HC, Förderreuther S, Gaul C, et al. Prevention of migraine with monoclonal antibodies against CGRP or the CGRP receptor: Addition to the S1 guideline: Therapy of migraine attacks and prevention of migraine. Recommendations of the Germany Society of Neurology and the German Migraine and Headache Society. *Neurol Res Pract*. 2020 Apr 13;2:11. doi: 10.1186/s42466-020-00057-1
10. Sacco S, Amin FM, Ashina M, et al. European Headache Federation guideline on the use of monoclonal antibodies targeting the calcitonin gene related peptide pathway for migraine prevention — 2022 update. *J Headache Pain*. 2022 Jun 11;23(1):67. doi: 10.1186/s10194-022-01431-x
11. Charles AC, Digre KB, Goadsby PJ, et al; American Headache Society. Calcitonin gene-related peptide-targeting therapies are a first-line option for the prevention of migraine: An American Headache Society position statement update. *Headache*. 2024 Apr;64(4):333-41. doi: 10.1111/head.14692. Epub 2024 Mar 11.
12. Филатова ЕГ, Осипова ВВ, Табеева ГР и др. Диагностика и лечение мигрени: рекомендации российских экспертов. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2020;12(4):4-14. doi: 10.14412/2074-2711-2020-4-4-14 [Filatova EG, Osipova VV, Tabeeva GR, et al. Diagnosis and treatment of migraine: Russian experts' recommendations. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psichosomatika* = *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2020;12(4):4-14. doi: 10.14412/2074-2711-2020-4-4-14 (In Russ.).]
13. Driessen MT, Cohen JM, Patterson-Lomba O, et al. Real-world effectiveness of fremanezumab in migraine patients initiating treatment in the United States: results from a retrospective chart study. *J Headache Pain*. 2022 Apr 11;23(1):47. doi: 10.1186/s10194-022-01411-1
14. 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
15. Straube A, Broessner G, Gaul C, et al. Fremanezumab for Preventive Treatment in Migraine: The FINESSE Study (P16-2.001). *Neurology*. 2022;98(18 Suppl):1678.
16. Ashina M, Mitsikostas DD, Amin FM, et al. Effectiveness of fremanezumab for the preventive treatment of migraine: second interim analysis of the observational PEARL study. *Cephalalgia*. 2022;42(1S):93-4.
17. Afridi S, Totev TI, Krasenbaum LJ, et al. Real-world reductions in monthly migraine days and migraine-related healthcare resource utilization in UK Patients Using Fremanezumab. *Cephalalgia*. 2022;42(1S):74-5.
18. 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.
19. Suzuki K, Suzuki S, Shiina T, et al. Effectiveness of three calcitonin gene-related peptide monoclonal antibodies for migraine: A 12-month, single-center, observational real-world study in Japan. *Cephalalgia*. 2023 May;43(5):3331024231177649. doi: 10.1177/03331024231177649
20. Argyriou AA, Dermitzakis EV, Xiromerisiou G, et al. Predictors of Response to Fremanezumab in Migraine Patients with at Least Three Previous Preventive Failures: Post Hoc Analysis of a Prospective, Multicenter, Real-World Greek Registry. *J Clin Med*. 2023 Apr 29;12(9):3218. doi: 10.3390/jcm12093218
21. 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
22. Skorobogatikh K, Perfilova J, Azimova J. Migrebot — interactive chat-based headache diary. *Cephalalgia*. 2019;39(1S):44.
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. Murray AM, Stern JI, Robertson CE, Chiang CC. Real-World Patient Experience of CGRP-Targeting Therapy for Migraine: a Narrative Review. *Curr Pain Headache Rep*. 2022 Oct;26(10):783-94. doi: 10.1007/s11916-022-01077-z. Epub 2022 Sep 5.

25. Straube A, Broessner G, Gaul C, et al. Real-world effectiveness of fremanezumab in patients with migraine switching from another mAb targeting the CGRP pathway: a subgroup analysis of the Finesse Study. *J Headache Pain*. 2023 May 23;24(1):59. doi: 10.1186/s10194-023-01593-2
26. Амелин АВ, Соколов АЮ, Ваганова ЮС. Пятилетний опыт применения нового класса препаратов для таргетной профилактической терапии мигрени. *Российский неврологический журнал*. 2021;26(3):4-14. doi: 10.30629/2658-7947-2021-26-3-4-14 [Amelin AV, Sokolov AYU, Vaganova YUS. Five-year experience of using a new class of drugs for targeted preventive therapy of migraine. *Rossiyskiy neurologicheskiy zhurnal = Russian Neurological Journal*. 2021;26(3):4-14. doi: 10.30629/2658-7947-2021-26-3-4-14 (In Russ.)].
27. Сергеев АВ, Табеева ГР, Филатова ЕГ и др. Применение новой биологической патогенетической терапии мигрени в клинической практике: консенсус экспертов Российского общества по изучению головной боли. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2022;14(5):109-116. doi: 10.14412/2074-2711-2022-5-109-116 [Sergeev AV, Tabeeva GR, Filatova EG, et al. Application of a new biological pathogenetic therapy of migraine in clinical practice: expert consensus of the Russian Headache Research Society. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2022;14(5):109-116. doi: 10.14412/2074-2711-2022-5-109-116 (In Russ.)].
28. Buse DC, Krasenbaum LJ, Seminerio MJ, et al. Real-world Impact of Fremanezumab on Migraine-Related Health Care Resource Utilization in Patients with Comorbidities, Acute Medication Overuse, and/or Unsatisfactory Prior Migraine Preventive Response. *Pain Ther*. 2024 Jun;13(3):511-32. doi: 10.1007/s40122-024-00583-9. Epub 2024 Mar 12.
29. Takeshima T, Sakai F, Wang X, et al. Cost Effectiveness of Fremanezumab in Episodic and Chronic Migraine Patients from a Japanese Healthcare Perspective. *Pharmacoeconomics*. 2024 May 21. doi: 10.1007/s40273-024-01380-0. Epub ahead of print.
30. Varnado OJ, Manjelievskaia J, Ye W, et al. Health care resource utilization and costs associated with treatment among patients initiating calcitonin gene-related peptide inhibitors vs other preventive migraine treatments in the United States. *J Manag Care Spec Pharm*. 2022 Aug;28(8):818-29. doi: 10.18553/jmcp.2022.28.8.818
31. Cantarelli L, Pestana Grafina D, Gonzalez Perez A, et al. Efficacy and Safety of Erenumab, Galcanezumab, and Fremanezumab in the Treatment of Drug-Resistant Chronic Migraine: Experience in Real Clinical Practice. *Ann Pharmacother*. 2023 Apr;57(4):416-24. doi: 10.1177/10600280221118402. Epub 2022 Aug 18.
32. Ferrari MD, Zuurbier KWM, Barash S, et al. Fremanezumab in individuals with chronic migraine who had inadequate response to onabotulinumtoxinA and topiramate or valproic acid. *Headache*. 2022 Apr;62(4):530-3. doi: 10.1111/head.14294. Epub 2022 Apr 6.
33. Krasenbaum LJ, Pedarla VL, Thompson SF, et al. A real-world study of acute and preventive medication use, adherence, and persistence in patients prescribed fremanezumab in the United States. *J Headache Pain*. 2022 May 4;23(1):54. doi: 10.1186/s10194-022-01413-z
34. Munoz-Vendrell A, Campoy S, Caronna E, et al. Effectiveness and safety of anti-CGRP monoclonal antibodies in patients over 65 years: a real-life multicentre analysis of 162 patients. *J Headache Pain*. 2023 Jun 2;24(1):63. doi: 10.1186/s10194-023-01585-2
35. Gottschalk C, Buse DC, Marmura MJ, et al. The importance of an early onset of migraine prevention: an evidence-based, hypothesis-driven scoping literature review. *Ther Adv Neurol Disord*. 2022 May 31;15:17562864221095902. doi: 10.1177/17562864221095902
36. Ailani J, Xie H, Driessen M, et al. No 'Wearing-Off Effect' Seen with Fremanezumab in the Real-World: Retrospective, Claims-Based Analysis of Migraine-Related Healthcare Resource and Acute Medication Use. *Neurology*. 2023;100(17 Suppl 2):3715. doi: 10.1212/WNL.0000000000203473
37. Blumenfeld AM, Stevanovic DM, Ortega M, et al. No "Wearing-Off Effect" Seen in Quarterly or Monthly Dosing of Fremanezumab: Subanalysis of a Randomized Long-Term Study. *Headache*. 2020 Nov;60(10):2431-43. doi: 10.1111/head.13994. Epub 2020 Oct 28.
38. Florescu AM, Lannov LV, Younis S, et al. No wearing-off effect of erenumab or fremanezumab for chronic migraine prevention: a single-center, real-world, observational study. *Cephalalgia*. 2024 Jan;44(1):3331024231222915. doi: 10.1177/03331024231222915

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

04.03.2024/30.05.2024/31.05.2024

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 conflict of interests. 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.

Азимова Ю.Э. <https://orcid.org/0000-0002-3713-4884>

Вашенко Н.В. <https://orcid.org/0000-0002-7811-0416>

Скоробогатых К.В. <https://orcid.org/0000-0002-1279-9548>

Коробкова Д.З. <https://orcid.org/0000-0003-0068-5022>

Осипова В.В. <https://orcid.org/0000-0002-1570-5009>

Мамхегов Э.З. <https://orcid.org/0000-0003-4002-1538>

Галанина А.С. <https://orcid.org/0000-0002-5470-1211>

Гузий Е.А. <https://orcid.org/0000-0001-7698-725X>