



Бельская Г.Н., Красников А.В., Кирьянова Е.А.✉, Прокопович М.Е., Сахарова Е.В.,
Макаров Г.В.

Научный центр неврологии, Москва, Россия

Влияние фреманезумаба на злоупотребление лекарственными препаратами и психоэмоциональные нарушения у пациентов с хронической мигренью

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: Бельская Г.Н. – концепция и дизайн исследования; Красников А.В. – обзор литературы, осмотр пациентов; Кирьянова Е.А. – редактирование, осмотр пациентов; Прокопович М.Е. – осмотр пациентов; Сахарова Е.В. – осмотр пациентов; Макаров Г.В. – осмотр пациентов.

Подана: 28.02.2024

Принята: 12.03.2024

Контакты: kiryanova@neurology.ru

Резюме

Цель. Оценка степени выраженности психоэмоциональных нарушений, динамики лекарственного злоупотребления у пациентов с хронической мигренью (ХМ) на фоне терапии фреманезумабом в условиях реальной клинической практики.

Материалы и методы. В рамках трехмесячного открытого проспективного исследования 27 пациентам (78% женщин, средний возраст 41 год) с ХМ проводилась терапия фреманезумабом в суммарной дозировке 675 мг (одномоментно или по 225 мг ежемесячно). В динамике оценивались изменение числа дней с мигренью в месяц, а также степень влияния на лекарственно-индуцированную головную боль (ЛИГБ) и выраженность психоэмоциональных нарушений по данным опросников и шкал (госпитальная шкала тревоги и депрессии, шкала депрессии Бека, опросник Спилбергера – Ханина), регистрировались возможные нежелательные явления (НЯ).

Результаты. Снижение числа дней с мигренью в месяц на $\geq 50\%$ через 12 недель терапии фреманезумабом было отмечено у 70% пациентов, средняя частота приступов мигрени снизилась на 11,6 дня в месяц ($p < 0,01$). Отмечено уменьшение числа пациентов с ЛИГБ с 89% до 15% ($p < 0,01$) без детоксикационной терапии. Положительная динамика отмечалась по данным нейропсихологического тестирования преимущественно в виде снижения степени тревоги и в меньшей степени депрессии. НЯ встречались в четверти случаев (26%), не привели к прекращению лечения.

Заключение. В условиях реальной клинической практики подтверждена высокая эффективность фреманезумаба в отношении ХМ и сопутствующей ЛИГБ, отмечена положительная динамика коморбидных тревожных и депрессивных расстройств.

Ключевые слова: хроническая мигрень, лекарственно-индуцированная головная боль, социальная дезадаптация, тревога, депрессия, кальцитонин-ген родственный пептид, CGRP, моноклональные антитела, фреманезумаб



Belskaya G., Krasnikov A., Kiryanova E.✉, Prokopovich M., Sakharova E., Makarov G.
Research Center of Neurology, Moscow, Russia

Impact of Fremanezumab on Medication Overuse and Psycho-Emotional Disorders in Patients with Chronic Migraine

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: Belskaya G. – research concept and design; Krasnikov A. – literature review, clinical examination; Kiryanova E. – editing, clinical examination; Prokopovich M. – clinical examination; Sakharova E. – clinical examination; Makarov G. – clinical examination.

Submitted: 28.02.2024

Accepted: 12.03.2024

Contacts: kiryanova@neurology.ru

Abstract

Purpose. To assess the degree of severity of psychoemotional disorders and drug abuse trends in patients with chronic migraine (CM) on the background of fremanezumab therapy in real clinical practice.

Materials and methods. As part of a three-month open-label prospective study, 27 patients (78% being women, mean age of 41 years) with CM were treated with fremanezumab at a total dosage of 675 mg (single dose or 225 mg monthly). Over time, changes in the number of migraine days per month were assessed, as well as the degree of influence on medication-overuse headache (MOH) and the severity of psychoemotional disorders according to questionnaires and scales (Hospital Anxiety and Depression Scale, Beck Depression Inventory, Spielberger – Hanin Questionnaire), Possible adverse events (AEs) were recorded.

Results. A reduction in the number of migraine days per month by $\geq 50\%$ after 12 weeks of fremanezumab therapy was observed in 70% of patients, and the average frequency of migraine attacks decreased by 11.6 days per month ($p < 0.01$). There was a decrease in the number of patients with MOH from 89% to 15% ($p < 0.01$) without detoxification therapy. Positive trends were registered according to neuropsychological testing results, mainly as a decrease in the degree of anxiety and, to a lesser extent, in depression. AEs occurred in a quarter of cases (26%) and did not lead to treatment discontinuation.

Conclusion. In real clinical practice, the high effectiveness of fremanezumab against CM and concomitant MOH was confirmed, and positive trends of comorbid anxiety and depressive disorders were noted.

Keywords: chronic migraine, social disability, medication-overuse headache, anxiety, depression, calcitonin gene-related peptide, CGRP, monoclonal antibodies, fremanezumab

■ ВВЕДЕНИЕ

Мигрень стабильно занимает лидирующие позиции среди заболеваний, приводящих к временной, а иногда и стойкой нетрудоспособности и социальной дезадаптации, особенно в возрастной категории до 50 лет [1–5]. Диагностика мигрени

основывается на критериях Международной классификации головной боли 3-го пересмотра (МКГБ), согласно которой при хронической мигрени (ХМ) головная боль беспокоит 15 и более дней в месяц на протяжении не менее 3 месяцев, из которых не менее 8 дней цефалгия имеет характеристики мигрени [6]. Мигрень встречается у 14–15% населения [6–10], при этом у около 2,5–3% пациентов эпизодическая мигрень (ЭМ) ежегодно прогрессирует до ХМ [11–15]. Согласно данным популяционных исследований, в РФ число случаев хронической мигрени достигает 10,5%, а в США – 7,7% [16–18]. К основным факторам хронизации мигрени относят депрессию и избыточное потребление препаратов abortивной терапии [19, 20]. Есть подтверждение, что при ХМ коморбидные психоэмоциональные нарушения встречаются заметно чаще, чем при эпизодической мигрени или в контрольной группе у лиц без мигрени [19, 21–24]. По определению МКГБ лекарственно-индуцированная головная боль (ЛИГБ) – это цефалгия, присутствующая ≥ 15 дней в месяц у пациентов с уже существующей первичной головной болью, которая возникает вследствие избыточного применения препаратов для купирования приступов головной боли на протяжении >3 месяцев [6].

Препараты, применяемые в качестве abortивной терапии, более чем у трети пациентов являются малоэффективными или плохо переносятся. В свою очередь, неконтролируемый прием триптанов, НПВП и анальгетиков повышает риск развития лекарственного абзуса [25–27]. В исследовании Nepp Z. с соавторами (8707 участников) было показано, что при лечении хронической мигрени к 60-му дню профилактическая терапия была прекращена почти половиной пациентов, приверженность изначально назначенной терапии к 6-му и 12-му месяцу наблюдения сохранилась у 25% и 14% пациентов соответственно. Причем перевод на другие препараты профилактического лечения не влиял на приверженность ему при долгосрочном наблюдении [28]. Исследование PERSEC (7866 участников) также показало неудовлетворительные результаты, когда к 12-му месяцу наблюдения приверженность регулярной профилактической терапии мигрени таблетированными препаратами (в том числе со сменой групп препаратов) сохранили менее трети пациентов (30%) [29].

Появление методов таргетной биологической терапии в виде моноклональных антител (мАТ) к лиганду или рецептору CGRP (КГРП, кальцитонин-ген родственньй пептид) можно считать настоящим прорывом, который привел к заметному повышению эффективности и безопасности профилактического лечения мигрени. На данный момент в РФ прошли регистрацию фреманезумаб и эренумаб.

Фреманезумаб – гуманизированное моноклональное антитело (мАТ) класса IgG2 Δ а/к, которое специфично связывается с лигандом CGRP, блокирует связывание обеих изоформ CGRP (α - и β -CGRP) с рецептором CGRP, что предположительно приводит к ингибированию активации тригеминоваскулярного пути боли. мАТ имеют длительный период полувыведения (31 день), низкую частоту нежелательных реакций и высокий профиль безопасности [30–32]. Результаты РКИ создали хорошую доказательную базу и подтвердили высокую эффективность мАТ, в том числе и фреманезумаба [33–45]. Однако публикаций, оценивающих эффективность фреманезумаба при ХМ в сочетании с ЛИГБ, а также степень влияния и динамику выраженности коморбидных тревожных и депрессивных нарушений, пока мало.



■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценка степени выраженности психоэмоциональных нарушений, динамики лекарственного злоупотребления у пациентов с ХМ на фоне терапии фреманезумабом в условиях реальной клинической практики.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В настоящее исследование было включено 27 пациентов (78% женщины, средний возраст 41 год) с ХМ, средняя длительность ГБ от дебюта заболевания составила 21 год (ХМ 3 года). Вторичный характер мигрени был исключен у всех пациентов. ЛИГБ на триптаны/эрготамин, нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) или их комбинацию имела место в 89% случаев (24 человека). Критерии не включения в исследование: тяжелые соматические заболевания (в т. ч. перенесенные ОНМК и инфаркт миокарда, неконтролируемая артериальная гипертония, синдром Рейно, нарушение ритма сердца, онкологические заболевания), гемиплегическая и эпизодическая мигрень, психические расстройства, одновременное участие в других исследованиях, ранее установленная индивидуальная непереносимость препаратов, беременность и лактация, применение ботулинотерапии и другого МАТ к CGRP (эренумаб, галканезумаб, эптинезумаб) менее чем за 12 недель до включения в исследование, а также возраст до 18 лет. Критерии включения: хроническая мигрень, возраст старше 18 лет. Все участники подписали информированное согласие на введение фреманезумаба и разрешение на обработку полученных данных.

В условиях реальной клинической практики было проведено 12-недельное проспективное открытое исследование фреманезумаба на базе МКДЦ НЦН. Пациенты получали подкожные инъекции фреманезумаба в суммарной дозировке 675 мг (одномоментно или по 225 мг каждые 28 дней). Пациенты вели дневник головной боли, в котором проводилась фиксация интенсивности, частоты и продолжительности приступов мигрени, числа применяемых препаратов abortивной терапии, а также нежелательных явлений. Полученные данные сравнивались с теми же параметрами головной боли за предшествующие 12 недель до начала исследования. Динамика на фоне терапии оценивалась каждые 4 недели. Для оценки динамики психоэмоционального состояния на 1-й и 12-й неделе участники исследования заполняли опросники: госпитальную шкалу тревоги и депрессии (HADS), шкалу Спилбергера – Ханина, шкалу депрессии Бека.

Исследование одобрено локальным этическим комитетом ФГБНУ НЦН, каждый пациент подписал информированное согласие. Статистический анализ данных выполнен с помощью Microsoft Office Excel 2019 и SPSS Statistic 23.0, статистически недостоверными различия были при $p > 0,05$.

■ РЕЗУЛЬТАТЫ

Демографические и клинические характеристики пациентов до старта терапии показаны в таблице. Изначально когорта пациентов имела высокую частоту и выраженную интенсивность ГБ, большую представленность ЛИГБ (89% случаев), у большинства имело место коморбидное тревожное и/или депрессивное расстройство различной степени выраженности (по данным опросников).

Клинические и общие характеристики пациентов
Clinical and general characteristics of patients

Характеристики пациентов	Показатели (n=27)
Ежемесячное введение препарата, n (%)	21 (78%)
Квартальное введение препарата, n (%)	6 (22%)
Женщины, n (%)	21 (78%)
Мужчины, n (%)	6 (22%)
Средний возраст, годы (M±SD)	41±10
Длительность заболевания, лет (Me [Q25%; Q75%])	21 [13; 27]
Число дней с анальгетиками в месяц (Me [Q25%; Q75%])	10 [5; 15]
Число дней с триптанами в месяц (Me [Q25%; Q75%])	12 [8; 15]
Интенсивность головной боли (БАШ), баллы (M±SD)	9±1,1
Число дней с мигренью в месяц (M±SD)	21,3±6
Лекарственно-индуцированная головная боль, n (%)	24 (89%)
HADS тревога (n; %): – отсутствует (0–7 баллов) – субклиническая (8–10 баллов) – клинически выраженная (11–21 балл)	12 (44%) 6 (22%) 9 (34%)
HADS депрессия (n; %): – отсутствует (0–7 баллов) – субклиническая (8–10 баллов) – клинически выраженная (11–21 балл)	17 (63%) 6 (22%) 4 (15%)
Шкала Бека: – отсутствие депрессии (0–9 баллов) – легкая депрессия (10–15 баллов) – умеренная депрессия (16–19 баллов) – выраженная депрессия (20–29 баллов)	12 (44%) 3 (11%) 7 (26%) 5 (19%)
Шкала Спилбергера – Ханина, личностная/ситуационная тревожность, n (%): – низкая тревожность (20–30 баллов) – умеренная тревожность (31–44 балла) – высокая тревожность (45–80 баллов)	0/6 (22%) 3 (11%) / 13 (48%) 24 (89%) / 8 (30%)

На рис. 1 показана динамика снижения среднемесячного количества дней с мигренью на фоне терапии фреманезумабом. В среднем число дней с мигренью через 3 месяца терапии уменьшилось на 11,6 дня ($p<0,01$). Причем при ежемесячном введении препарата снижение через 12 недель составило 12,6 дня.

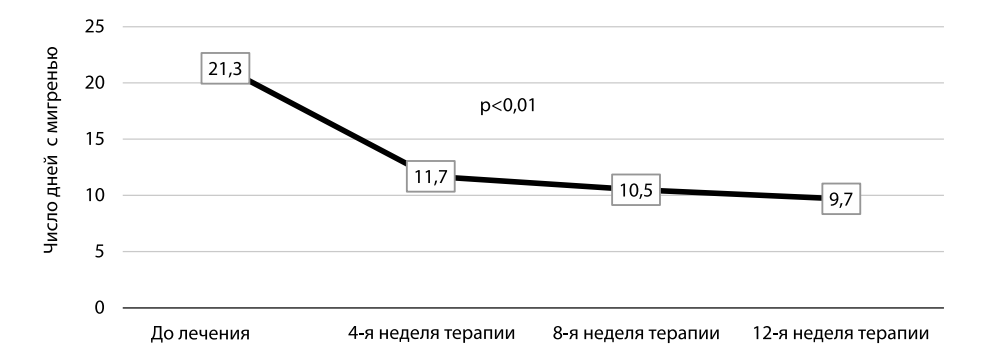


Рис. 1. Динамика среднего числа дней с мигренью в месяц на фоне фреманезумаба
Fig. 1. Trends in the average number of migraine days per month on the background of fremanezumab therapy

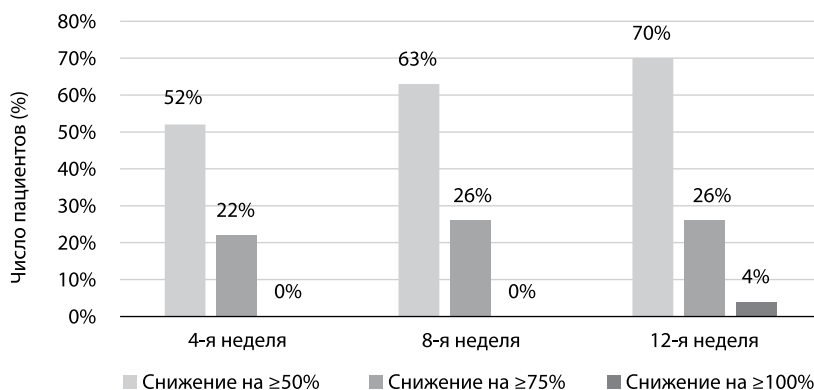


Рис. 2. Количество респондеров с ХМ со снижением числа дней с ГБ на $\geq 50\%$, $\geq 75\%$ и 100% на фоне терапии фреманезумабом

Fig. 2. Number of CM responders with reduced number of headache days by $\geq 50\%$, $\geq 75\%$ and 100% on fremanezumab therapy

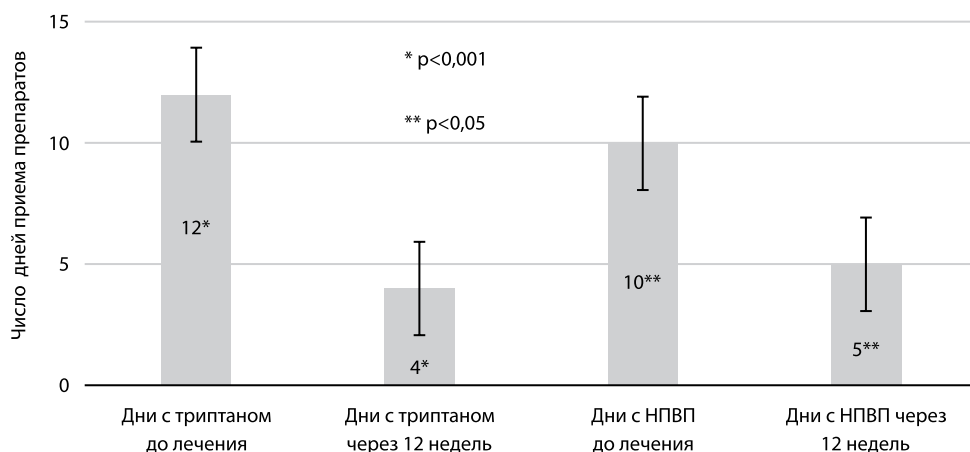


Рис. 3. Динамика числа дней с применением триптанов и НПВП на фоне терапии фреманезумабом (среднее) (* p<0,001; ** p<0,05)

Fig. 3. Trends in the number of days of triptans and NSAIDs use against the background of fremanezumab therapy (average) (* p<0.001; ** p<0.05)

Критерием эффективности лечения мигрени считается уменьшение числа дней с головной болью на $\geq 50\%$ (респондеры) [46–52]. Через 3 месяца терапии фреманезумабом снижение числа дней с мигренью $\geq 50\%$, $\geq 75\%$ и 100% имело место у 70%, 26% и 4% пациентов соответственно (рис. 2).

На фоне лечения фреманезумабом отмечено значительное снижение количества дней с приемом abortивной терапии: триптанов и НПВП (рис. 3). На фоне лечения число пациентов, соответствующих критериям ЛИГБ, заметно снизилось с 89% (24 человека) до 15% (4 человека) (p<0,001, рис. 4).

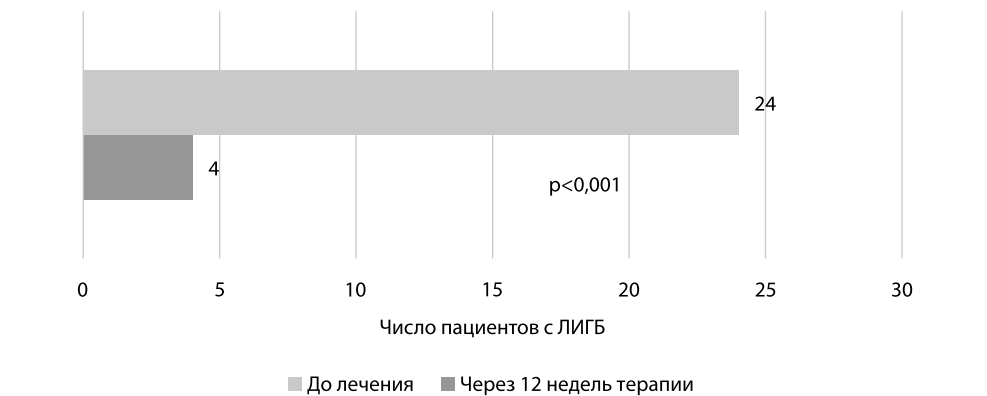


Рис. 4. Динамика количества пациентов с ЛИГБ на фоне терапии фреманезумабом
Fig. 4. Trends in the number of patients with drug-induced headache against the background of fremanezumab therapy

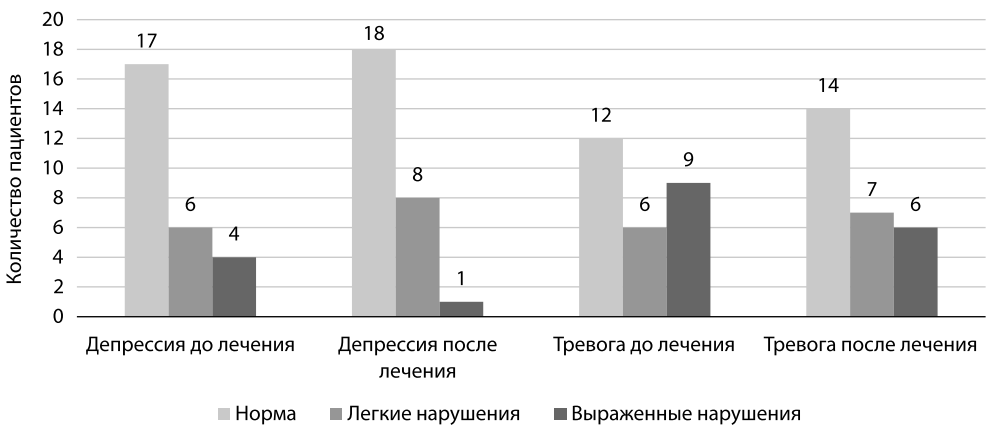


Рис. 5. Динамика тревожных и депрессивных нарушений по шкале HADS на фоне терапии фреманезумабом
Fig. 5. Trends in anxiety and depressive disorders on the HADS scale against the background of fremanezumab therapy

Анализ изменений показателей по шкале HADS показал снижение числа случаев с более выраженными тревожными и депрессивными нарушениями (рис. 5). В результате произошло изменение среднего балла по шкале депрессии с 5,9 до 5,4 балла ($p > 0,05$) и тревоги с 9,4 до 8,1 балла ($p \leq 0,01$).

Оценка по шкале Бека показала, что до начала лечения депрессивные нарушения различной степени выраженности, преимущественно легкой и умеренной, отмечались более чем в 56% случаев. На фоне терапии отмечен положительный тренд в виде роста числа пациентов без депрессивных расстройств и снижения случаев депрессивного расстройства умеренной степени выраженности (с 26 до 7% случаев),

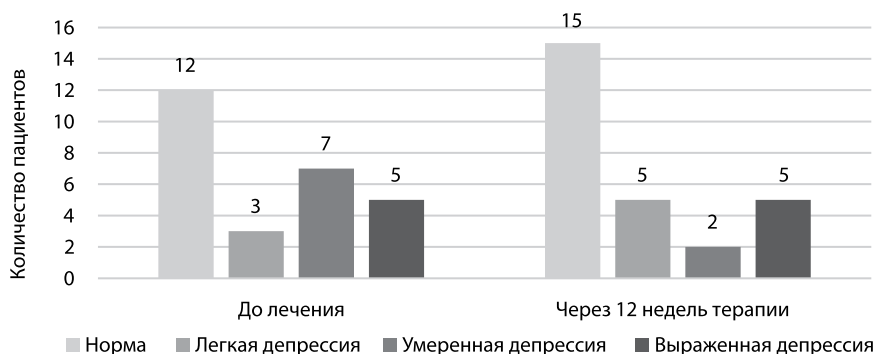


Рис. 6. Динамика по шкале депрессии Бека на фоне терапии фреманезумабом

Fig. 6. Trends in the Beck depression scale against the background of fremanezumab therapy

при этом представленность выраженной депрессии оставалась стабильной (рис. 6). Имело место и снижение медианных показателей по шкале Бека с 10 [8; 17] до 8 [5; 15] баллов ($p>0,05$).

По шкале Спилбергера – Ханина положительная динамика отмечалась по уровню личностной тревоги (ЛТ) в виде снижения числа случаев с выраженной степенью нарушений с 89% до 74% случаев (рис. 7). Причем улучшение в большей степени было характерно для стратегии с ежемесячным введением препарата: уровень ЛТ снизился с 51 [47; 57] до 47 [41; 53] баллов ($p\leq 0,01$). В отношении ситуационной тревожности (СТ) заметного эффекта не отмечалось.

Нежелательные явления (НЯ) на фоне применения фреманезумаба отмечались у 7 пациентов (26%) и были представлены местными реакциями (эритема, уплотнение,

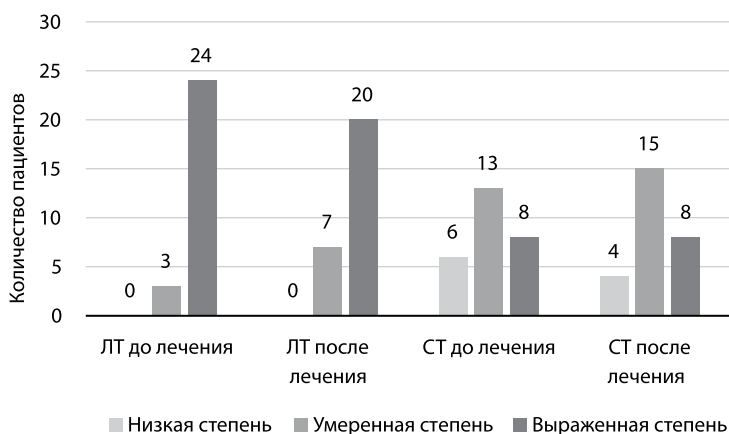


Рис. 7. Динамика личностной (ЛТ) и ситуационной (СТ) тревоги по шкале Спилбергера – Ханина на фоне применения фреманезумаба

Fig. 7. Trends in personal and situational anxiety on the Spielberger – Hanin scale against the background of fremanezumab therapy

боль), головной болью в день инъекции и легкой обстипацией. НЯ не носили критический характер, регрессировали самостоятельно и не потребовали прекращения терапии.

■ ОБСУЖДЕНИЕ

Публикаций, оценивающих опыт применения фреманезумаба при ХМ с ЛИГБ в сравнении с эренумабом, довольно мало. Также недостаточное внимание уделяется и динамике коморбидных психоэмоциональных нарушений на фоне новой терапии мигрени [46–54].

Полученные результаты показали высокую эффективность фреманезумаба в лечении хронической формы мигрени, когда через 12 недель терапии среднее число дней с мигренью уменьшилось с 21,3 до 9,7 (–11,6 дня). Похожие результаты получены и в других исследованиях реальной практики. В сопоставимом исследовании FRIEND (46 пациентов с ХМ) через 3 месяца лечения среднее число дней с мигренью снизилось на 9,4 дня в месяц [46]. В ретроспективном исследовании M. Driessen применение фреманезумаба при ХМ привело к снижению среднемесячного числа дней с мигренью через 3 месяца на 7,9 дня [47]. В исследовании P. McAllister отмечено снижение с 22,2 до 8,2 дня с мигренью в месяц, при среднем периоде наблюдения 12,8 месяца [48].

В свою очередь, у нас снижение частоты дней с головной болью на $\geq 50\%$ через 3 месяца терапии было отмечено у 70% пациентов, а снижения на $\geq 75\%$ и 100% удалось добиться в 26% и 4% случаев соответственно. Аналогичная динамика отмечалась и в других клинических исследованиях фреманезумаба. P. Barbanti (исследование FRIEND) после 3 месяцев терапии отметил снижение частоты дней с мигренью в месяц на $\geq 50\%$ у 58,3% пациентов, а на $\geq 75\%$ у 25% пациентов с ХМ [53]. В другом клиническом исследовании $\geq 50\%$ снижение числа дней с мигренью через 12 недель терапии встречалось у 58,3%, а спустя 24 недели уже у 76,3% пациентов с ХМ [46]. В многоцентровом исследовании FRIEND2 в подгруппе пациентов с ХМ снижение числа дней с мигренью на $\geq 50\%$, $\geq 75\%$ и 100% через 24 недели терапии фреманезумабом отмечалось у 72,9%, 44,8% и 1% пациентов [55]. В сравнении, по данным РКИ HALO CM, после 3 месяцев терапии уменьшение числа дней с ГБ на $\geq 50\%$ имело место у 38% при квартальном и 41% пациентов с ХМ при ежемесячном введении фреманезумаба [39, 42]. В другом РКИ HALO LTS (12 месяцев терапии) ежемесячное применение фреманезумаба позволило снизить число дней с ГБ на $\geq 50\%$ у 57% пациентов с ХМ, а 10% пациентов отметили временный регресс мигрени [33, 42].

Анализ динамики числа пациентов с ЛИГБ показал, что на фоне терапии фреманезумабом число случаев абзусной ГБ к 12-й неделе снизилось с 89% до 15%, причем положительный эффект был достигнут без детоксикации. В проспективном исследовании FRIEND число случаев ЛИГБ снизилось на 67,7% [46]. В 24-недельном исследовании FRIEND 2 число случаев ЛИГБ снизилось на 75%, а у 83% хроническая форма мигрени перешла в эпизодическую [55]. В рамках РКИ HALO CM к 12-й неделе терапии отмечалось значительное снижение числа пациентов с ЛИГБ на 55,2% и 60,6% при квартальном и ежемесячном применении фреманезумаба соответственно [41]. В РКИ HALO LTS после 12 месяцев лечения число пациентов с ЛИГБ снизилось на 66% при ежеквартальном и на 68% при ежемесячном применении



препарата [42]. В нашем исследовании при комбинации ХМ и ЛИГБ (на момент включения в исследование) уменьшение числа дней с мигренью на $\geq 50\%$ через 3 месяца лечения отмечалось в 75% случаев. В свою очередь, в ретроспективном исследовании М. Driessen в подгруппе ХМ уменьшение числа дней с мигренью на $\geq 50\%$ среди пациентов с лекарственным злоупотреблением через 3 месяца и 6 месяцев терапии отмечалось в 48,5% и 78,8% случаев соответственно [47]. При этом исследование С. Cullum, в котором оценивалась эффективность применения фреманезумаба при ХМ без лекарственного злоупотребления, показало результаты, которые уступают вышеприведенным данным. Так, после 12 недель терапии снижение числа дней с мигренью на $\geq 50\%$ и $\geq 75\%$ отмечалось в 51% и 24% случаев соответственно. Авторы данной работы предположили, что в случае комбинации мигрени и ЛИГБ отказ от злоупотребляющего препарата является дополнительным фактором, повышающим эффективность лечения мигрени [56].

При динамической оценке психоэмоциональных нарушений у пациентов с мигренью на фоне терапии фреманезумабом отмечен положительный тренд. По шкале Бека – рост числа пациентов без депрессивных расстройств и снижение случаев депрессивного расстройства умеренной степени выраженности с 26 до 7% случаев. В свою очередь, по шкале Спилбергера – Ханина положительная динамика отмечалась по уровню ЛТ в виде снижения числа случаев с выраженной степенью нарушений, а по шкале HADS отмечена положительная динамика в сторону уменьшения числа случаев с более выраженными тревожными и депрессивными нарушениями. R. Lipton с соавторами провел анализ динамики показателей по шкале PHQ-9 у 174 пациентов с ХМ в рамках исследования HALO CM от умеренной до выраженной степени депрессии (PHQ-9 score ≥ 10). В течение 12-недельного периода наблюдения отмечалось снижение уровня коморбидной депрессии по шкале PHQ-9: среднее количество баллов при ежеквартальном применении препарата снизилось на 77%, а при ежемесячном применении – на 66% [41]. В сравнении с плацебо данная динамика была статистически незначимой. М. Driessen на фоне терапии фреманезумабом отмечал заметное снижение тяжести депрессивного и тревожного расстройства в 45,5% и 45,8% случаев соответственно [47]. М. Vikelis при ретроспективном анализе данных греческого регистра также показал высокую эффективность применения фреманезумаба при ХМ, как в комбинации, так и без психических нарушений – 59% и 67% случаев снижения числа дней с головной болью в месяц на $\geq 50\%$ соответственно. При этом в 43% случаев по шкале HADS отмечалось снижение степени тяжести тревожного (с 13,4 до 11,1 балла) и депрессивного расстройства (с 11,9 до 10,2 балла) или их регресс, а также повышение качества жизни по опроснику EQ-5D [22]. На этом фоне отмечается и уменьшение числа пациентов, которым были назначены антидепрессанты и анксиолитики.

В настоящее время есть понимание, что мигрень и психоэмоциональные нарушения имеют патогенетическое «перекрытие» на молекулярно-генетическом уровне, при этом комбинация мигрени и коморбидных тревожных и депрессивных расстройств оказывает взаимное дополнительное негативное влияние [57]. Вероятно, это и объясняет положительную динамику в отношении психоэмоциональных нарушений на фоне эффективной терапии.

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты исследования применения фреманезумаба в реальной клинической практике свидетельствуют о высокой эффективности у пациентов с хронической формой мигрени с ЛИГБ. На фоне лечения отмечено положительное влияние на психоэмоциональное состояние пациентов в виде снижения степени тревожных и депрессивных нарушений. Использование препарата было сопряжено с благоприятным профилем переносимости и отсутствием критических НЯ.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. 2019 Diseases and Injuries Collaborators. Global burden of 369 diseases and injuries in 204 countries and territories, 1990–2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet*. 2020;396(10258):1204–1222. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30925-9
2. Steiner T.J., Stovner L.J., Jensen R., et al. Lifting The Burden: the Global Campaign against Headache. Migraine remains second among the world's causes of disability, and first among young women: findings from GBD2019. *J Headache Pain*. 2020;21(1):137. doi: 10.1186/s10194-020-01208-0
3. Steiner T.J., Stovner L.J., Vos T., et al. Migraine is first cause of disability in under 50s: will health politicians now take notice? *J Headache Pain*. 2018;19(1):17. doi: 10.1186/s10194-018-0846-2
4. Vo P., Fang J., Bilitou A., et al. Patients' perspective on the burden of migraine in Europe: a cross-sectional analysis of survey data in France, Germany, Italy, Spain, and the United Kingdom. *J Headache Pain*. 2018;19(1):82. doi: 10.1186/s10194-018-0907-6
5. Ford J.H., Foster S.A., Nichols R.M., 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;4(1):53. doi: 10.1186/s41687-020-00221-w4
6. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS) The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. *Cephalalgia*. 2018;38(1):1–211. doi: 10.1177/0333102417738202
7. Ashina M., Katsarava Z., Do T.P., et al. Migraine: epidemiology and systems of care. *Lancet*. 2021;397(10283):1485–1495. doi: 10.1016/S0140-6736(20)32160-7
8. Saylor D., Steiner T.J. The Global Burden of Headache. *Semin Neurol*. 2018;38(2):182–190. doi: 10.1055/s-0038-1646946
9. 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;17(11):954–976. doi: 10.1016/S1474-4422(18)30322-3. Erratum in: *Lancet Neurol*. 2021;20(12):e7.
10. Urits I., Clark G., An D., et al. An evidence-based review of fremanezumab for the treatment of migraine. *Pain Ther*. 2020;9(1):195–215. doi: 10.1007/s40122-020-00159-3
11. Sevivas H., Fresco P. Treatment of resistant chronic migraine with anti-CGRP monoclonal antibodies: a systematic review. *Eur J Med Res*. 2022;27(1):86. doi: 10.1186/s40001-022-00716-w
12. Bigal M.E., Serrano D., Buse D., et al. Acute migraine medications and evolution from episodic to chronic migraine: a longitudinal population-based study. *Headache*. 2008;48(8):1157–68. doi: 10.1111/j.1526-4610.2008.01217
13. Buse D.C., Greisman J.D., Baigi K., Lipton R.B. Migraine Progression: A Systematic Review. *Headache*. 2019;59(3):306–338. doi: 10.1111/head.13459
14. Boyer N., Dallel R., Artola A., Monconduit L. General trigeminospinal central sensitization and impaired descending pain inhibitory controls contribute to migraine progression. *Pain*. 2014;155(7):1196–1205. doi: 10.1016/j.pain.2014.03.001
15. Root S., Ahn K., Kirsch J., Hoskin J.L. Review of Tolerability of Fremanezumab for Episodic and Chronic Migraine. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2023;19:391–401. doi: 10.2147/NDT.S371686
16. Ayzenberg I., Katsarava Z., Sborowski A. et al. The prevalence of primary headache disorders in Russia: A countrywide survey. *Cephalalgia*. 2012;32(5):373–381.
17. Lebedeva E., Kobzeva N., Gilev D., Olesen J. The quality of diagnosis and management of migraine and tension-type headache in three social groups in Russia. *Cephalalgia*. 2017;37(3):225–235. doi: 10.1177/0333102416642603
18. Buse D.C., Manack A.N., Fanning K.M., et al. Chronic migraine prevalence, disability, and sociodemographic factors: results from the American Migraine Prevalence and Prevention Study. *Headache*. 2012;52(10):1456–70. doi: 10.1111/j.1526-4610.2012.02223.x
19. Ashina S., Serrano D., Lipton R.B., et al. Depression and risk of transformation of episodic to chronic migraine. *J Headache Pain*. 2012;13(8):615–24. doi: 10.1007/s10194-012-0479-9
20. Sevivas H., Fresco P. Treatment of resistant chronic migraine with anti-CGRP monoclonal antibodies: a systematic review. *Eur J Med Res*. 2022;27(1):86. doi: 10.1186/s40001-022-00716-w
21. Minen M.T., Begasse De Dhaem O., et al. Migraine and its psychiatric comorbidities. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2016;87(7):741–9. doi: 10.1136/jnnp-2015-312233
22. Vikelis M., Dermitzakis E.V., Xiomerisiou G., et al. Effects of Fremanezumab on Psychiatric Comorbidities in Difficult-to-Treat Patients with Chronic Migraine: Post Hoc Analysis of a Prospective, Multicenter, Real-World Greek Registry. *J Clin Med*. 2023;12(13):4526. doi: 10.3390/jcm12134526
23. Breslau N., Lipton R.B., Stewart W.F., et al. Comorbidity of migraine and depression: investigating potential etiology and prognosis. *Neurology*. 2003;60(8):1308–12. doi: 10.1212/01.wnl.0000058907.41080.54
24. Buse D.C., Silberstein S.D., Manack A.N., et al. Psychiatric comorbidities of episodic and chronic migraine. *J Neurol*. 2013;260(8):1960–9. doi: 10.1007/s00415-012-6725-x
25. 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;39(9):1086–1098. doi: 10.1177/0333102419835465
26. Tfelt-Hansen P., Olesen J. Taking the negative view of current migraine treatments: the unmet needs. *CNS Drugs*. 2012;26(5):375–82. doi: 10.2165/001630590-000000000-00000
27. Cameron C., Kelly S., Hsieh S.C., et al. Triptans in the Acute Treatment of Migraine: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. *Headache*. 2015;55 Suppl 4:221–35. doi: 10.1111/head.12601



28. Hepp Z, Dodick D.W., Varon S.F., et al. Persistence and switching patterns of oral migraine prophylactic medications among patients with chronic migraine: A retrospective claims analysis. *Cephalalgia*. 2017;37(5):470–485. doi: 10.1177/0333102416678382
29. Irimia P., García-Azorín D., Núñez M., et al. Persistence, use of resources and costs in patients under migraine preventive treatment: the PERSEC study. *J Headache Pain*. 2022;23(1):78. doi: 10.1186/s10194-022-01448-2
30. Tabeeva G., Katsapava Z. Current concept of the pathophysiology of migraine and new targets for its therapy. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2020;12(4):143–152. Available at: <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2020-4-143-152> (in Russian)
31. Goadsby P.J., Holland P.R., Martins-Oliveira M., et al. Pathophysiology of Migraine: A Disorder of Sensory Processing. *Physiol Rev*. 2017;97(2):553–622. doi: 10.1152/physrev.00034.2015
32. Melo-Carrillo A., Strassman A.M., Nir R.R., et al. Fremanezumab-A Humanized Monoclonal Anti-CGRP Antibody-Inhibits Thinly Myelinated (Aδ) But Not Unmyelinated (C) Meningeal Nociceptors. *J Neurosci*. 2017;37(44):10587–10596. doi: 10.1523/JNEUROSCI.2211-17.2017
33. Goadsby P.J., Silberstein S.D., Yeung P.P., et al. Long-term safety, tolerability, and efficacy of fremanezumab in migraine: A randomized study. *Neurology*. 2020;95(18):e2487–e2499. doi: 10.1212/WNL.00000000000010600. Epub 2020 Sep 10.
34. Ferrari M.D., Diener H.C., 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;394(10203):1030–1040. doi: 10.1016/S0140-6736(19)31946-4
35. Ashina M., Cohen J.M., 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;22(1):68. doi: 10.1186/s10194-021-01279-7
36. Sakai F., Suzuki N., Kim B.K., 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;61(7):1092–1101. doi: 10.1111/head.14169
37. 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;11:435. doi: 10.3389/fneur.2020.00435
38. Silberstein S.D., McAllister P., Ning X., et al. Safety and Tolerability of Fremanezumab for the Prevention of Migraine: A Pooled Analysis of Phases 2b and 3 Clinical Trials. *Headache*. 2019;59(6):880–890. doi: 10.1111/head.13534
39. Silberstein S.D., Dodick D.W., Bigal M.E., et al. Fremanezumab for the Preventive Treatment of Chronic Migraine. *N Engl J Med*. 2017;377(22):2113–2122. doi: 10.1056/NEJMoa1709038
40. Bigal M.E., Dodick D.W., Rapoport A.M., et al. Safety, tolerability, and efficacy of TEV-48125 for preventive treatment of high-frequency episodic migraine: a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2b study. *Lancet Neurol*. 2015;14(11):1081–90. doi: 10.1016/S1474-4422(15)00249-5
41. Silberstein S.D., Cohen J.M., Seminierio M.J., et al. The impact of fremanezumab on medication overuse in patients with chronic migraine: subgroup analysis of the HALO CM study. *J Headache Pain*. 2020;21(1):114. doi: 10.1186/s10194-020-01173-8
42. Friedman D.J., Cohen J.M. Fremanezumab: a disease-specific option for the preventive treatment of migraine, including difficult-to-treat migraine. *EmergTopLifeSci*. 2020;4(2):179–190. doi: 10.1042/ETLS20200018
43. Amelin A., Sokolov A., Vaganova Yu. Five-year experience of using a new class of drugs for targeted preventive therapy of migraine. *Russian neurological journal*. 2021;26(3):4–14. Available at: <https://doi.org/10.30629/2658-7947-2021-26-3-4-14> (in Russian)
44. Jedynak J., Eross E., Gendolla A., et al. Shift from high-frequency to low-frequency episodic migraine in patients treated with Galcanezumab: results from two global randomized clinical trials. *J Headache Pain*. 2021;22(1):48. doi: 10.1186/s10194-021-01222-w
45. Haghdoust F., Puledda F., Garcia-Azorin D., et al. Evaluating the efficacy of CGRP mAbs and gepants for the preventive treatment of migraine: A systematic review and network meta-analysis of phase 3 randomised controlled trials. *Cephalalgia*. 2023;43(4):3331024231159366. doi: 10.1177/03331024231159366
46. Barbanti P., Egeo G., Aurilia C. et al.; FRIEND-StudyGroup. 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;23(1):46. doi: 10.1186/s10194-022-01396-x
47. Driessen M.T., Cohen J.M., Thompson S.F., 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;23(1):56. doi: 10.1186/s10194-022-01415-x
48. McAllister P., Lamerato L., Krassenbaum L.J. et al. Real-world impact of fremanezumab on migraine symptoms and resource utilization in the United States. *J Headache Pain*. 2021;22(1):156. doi: 10.1186/s10194-021-01358-9
49. Belskaya G., Kiryanova E., Krasnikov A., et al. Efficiency of erenumab in neurologist's real practice. *Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2022;122(7):74–80. Available at: <https://doi.org/10.17116/jnevro20221220711> (in Russian)
50. Vashchenko N., Korobkova D., Skorobogatikh K., Azimova Yu. Efficacy and safety of anti-CGRP(r) monoclonal antibodies in real clinical practice: preliminary analysis after three months of therapy. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2021;13(6):62–66. Available at: <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2021-6-62-66> (in Russian)
51. Dobrynina L., Gubanova M., Belopasova A. 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 Nevrologii i Psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2022;122(2):74–80. Available at: <https://doi.org/10.17116/jnevro202212202174> (in Russian)
52. Berdnikova A., Kadyanova N., Latysheva N., Naprienko M., Filatova E. Real-world efficacy and safety of Erenumab: a prospective study of 80 patients in a specialized headache center. *Russian Neurological Journal*. 2022;27(1):43–50. Available at: <https://doi.org/10.30629/2658-7947-2022-27-1-43-50> (in Russian)
53. Ornello R., Casalena A., Frattale I. et al. Real-life data on the efficacy and safety of erenumab in the Abruzzo region, central Italy. *J Headache Pain*. 2020;21(1):1–11. Available at: <https://doi.org/10.1186/s10194-020-01102-9>
54. Barbanti P., Aurilia C., Cevoli S. et al. Long-term (48 weeks) effectiveness, safety, and tolerability of erenumab in the prevention of high-frequency episodic and chronic migraine in a real world: Results of the EARLY 2 study. *Headache J Head Face Pain*. 2021;61(9):1351–1363. Available at: <https://doi.org/10.1111/head.14194>
55. Barbanti P., Egeo G., Aurilia C. et al. FRIEND-Study Group. Early and sustained efficacy of fremanezumab over 24-weeks in migraine patients with multiple preventive treatment failures: the multicenter, prospective, real-life FRIEND2 study. *J Headache Pain*. 2023;24(1):30. doi: 10.1186/s10194-023-01561-w
56. Cullum C.K., Chaudhry B.A., Do T.P., Amin F.M. Real-world efficacy and tolerability of fremanezumab in adults with chronic migraine: a 3-month, single-center, prospective, observational study. *Front Neurol*. 2023;14:1226591. doi: 10.3389/fneur.2023.1226591
57. Yang Y., Zhao H., Boomsma D.L., et al. Molecular genetic overlap between migraine and major depressive disorder. *Eur. J. Hum. Genet*. 2018;26:1202–1216. doi: 10.1038/s41431-018-0150-2