

Полугодовое применение CGRP-моноклональных антител в клинической практике: промежуточный анализ эффективности и безопасности

Н.В. Ващенко^{1,2,✉}, nina.vashch@gmail.com, А.М. Ужахов^{2,3}, М.В. Богородская⁴, Д.З. Коробкова², Ю.Э. Азимова^{2,3}, К.В. Скоробогатых²

¹ Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова; 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

² Университетская клиника головной боли; 121467, Россия, Москва, ул. Молодогвардейская, д. 2, корп. 1

³ Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии; 125315, Россия, Москва, ул. Балтийская, д. 8

⁴ Научно-практический психоневрологический центр имени З.П. Соловьева; 115419, Россия, Москва, ул. Донская, д. 43

Резюме

Введение. Недавно разработанные моноклональные антитела к кальцитонин-ген родственному пептиду или его рецептору (CGRP) являются первыми таргетными препаратами для профилактической терапии как эпизодической, так и хронической мигрени. Они подробно исследованы в клинических испытаниях, однако на сегодняшний день имеется мало данных об их применении в реальной клинической практике.

Цель исследования – оценить эффективность и безопасность применения эренумаба в реальной клинической практике в течение 6 мес., а также узнать о воздействии препарата на чувствительность пациентов к препаратам для купирования приступа и удовлетворенность пациентов после лечения.

Материалы и методы. В рамках обсервационного когортного проспективного исследования мы изучали пациентов, обратившихся в клинику головной боли для назначения профилактической терапии мигрени, препаратом выбора для которой являлись моноклональные антитела, блокирующие рецептор CGRP – эренумаб. Оценивались предыдущая профилактическая терапия и ее эффективность, количество дней с мигренью в месяц, нежелательные явления, возникающие на фоне терапии эренумабом, эмоциональное состояние (HADS), влияние мигрени на повседневную активность (MIDAS), наличие аллодинии (ACS-12), эффективность терапии купирования приступа и удовлетворенность пациентов лечением. В исследовании участвовало 42 пациента: 6 мужчин, 36 женщин, средний возраст составил $43,9 \pm 12,2$. Из них 38 пациентов (90%) страдали хронической мигренью. Тридцати двум пациентам (76%) ранее была назначена профилактическая терапия, которая оказалась неэффективной.

Результаты. Среди наших пациентов мы выявили 11 пациентов с резистентной мигренью и одного пациента с рефрактерной мигренью. В ходе исследования два пациента выбыли из-за нежелательных явлений (запор). Тридцать пациентов продолжали прием эренумаба 70 мг в течение как минимум шести месяцев. Среднее количество дней мигрени в месяц до лечения составляло 22,8, после терапии снизилось до 7,3. Двадцать девять пациентов (72,5%) отметили, что после терапии улучшился ответ при купировании приступа головной боли препаратами.

Выводы. Результаты нашего исследования согласуются с международным опытом использования эренумаба и подтверждают безопасность и эффективность эренумаба в качестве препарата для профилактической терапии мигрени, в т.ч. резистентной к другим классам препаратов. Однако требуются дальнейшие исследования на большей выборке пациентов.

Ключевые слова: мигрень, профилактическая терапия, CGRP, моноклональные антитела, эренумаб

Для цитирования: Ващенко Н.В., Ужахов А.М., Богородская М.В., Коробкова Д.З., Азимова Ю.Э., Скоробогатых К.В. Полугодовое применение CGRP-моноклональных антител в клинической практике: промежуточный анализ эффективности и безопасности. *Медицинский совет.* 2021;(21-1):64–70. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-21-1-64-70>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Six-month therapy of CGRP monoclonal antibodies in real-world clinical practice: an interim analysis of efficacy and safety data

Nina V. Vashchenko^{1,2,✉}, nina.vashch@gmail.com, Alikhan M. Uzhakhov^{2,3}, Maria V. Bogorodskaya⁴, Daria Z. Korobkova², Julia E. Azimova^{2,3}, Kirill V. Skorobogatikh²

¹ Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia

² University Headache Clinic; 2, Bldg. 1, Molodogvardeyskaya St., Moscow, 121467, Russia

³ Institute of General Pathology and Pathophysiology; 8, Baltiyskaya St., Moscow, 125315, Russia

⁴ Research Clinical Centre for Neuropsychiatry; 43, Donskaya St., Moscow, 115419, Russia

Abstract

Introduction. Migraine is one of the most common disabling neurological disorders. Recently developed monoclonal antibodies to calcitonin gene-related peptide (CGRP) or its receptor are the first targeted medication for preventive therapy of both episodic and chronic migraine. They have been thoroughly investigated in clinical trials; however, there is little data from real-world clinical practice available to date.

The aim of this study is to assess the efficacy and safety of 6 months of treatment with erenumab in real-world clinical practice and investigate the effect of the drug on the patients' sensitivity to medicines for migraine headaches relief and patient satisfaction after treatment.

Materials and methods. Our observational cohort prospective study included patients in our Headache Clinic prescribed monoclonal antibodies blocking the CGRP-receptor – erenumab. During the investigation, we evaluated the previous preventive therapy and its efficacy, the number of days with migraine per month, adverse events occurring during the erenumab treatment, depression and anxiety (HADS), migraine disability (MIDAS), the presence of allodynia (ACS-12) and improved response to acute therapy after treatment. A total of 42 patients participated in the study: 6 men, 36 women, the average age was 43.9 ± 12.2 . Of them, 38 patients (90%) had chronic migraine. Thirty-two patients (76%) had previously been prescribed preventive therapy, which proved ineffective, and 10 patients (24%) had not once received any type of migraine prevention.

Results. Among our patients, we identified 11 patients with resistant migraine and one patient with refractory migraine. During the study, two patients dropped out due to adverse events (constipation). Thirty patients continued the administration of erenumab 70 mg for at least six months. The average number of migraine days per month before treatment was 22.8, and after six months of treatment, it dropped to 7.3. Twenty-nine patients (72.5%) also noted that the response to acute headache treatment improved after the therapy.

Conclusion. The results of our study are consistent with the international experience of using erenumab and confirm its effectiveness for migraine preventive therapy, including difficult-to-treat migraine cases. However, further studies with more participants and evaluation of predictors of successful monoclonal antibody therapy are still needed.

Keywords: migraine, preventive therapy, CGRP, monoclonal antibodies, erenumab

For citation: Vashchenko N.V., Uzhakhov A.M., Bogorodskaya M.V., Korobkova D.Z., Azimova J.E., Skorobogatykh K.V. Six-month therapy of CGRP monoclonal antibodies in real-world clinical practice: an interim analysis of efficacy and safety data. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2021;(21-1):64–70. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-21-1-64-70>.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Мигрень – неврологическое заболевание, проявляющееся периодическими приступами головной боли продолжительностью 4–72 ч. Согласно международной классификации головной боли 3-го пересмотра, типичными характеристиками этой головной боли являются односторонняя локализация, пульсирующий характер, умеренная или сильная интенсивность, ухудшение при обычной физической активности и ассоциация с тошнотой и/или фото- и фонофобией [1]. По распространенности причин нетрудоспособности среди 328 заболеваний и травм, оказывающих влияние на количество лет жизни, потерянных вследствие ухудшения здоровья (years lost due to disability – YLD), мигрень занимает 6-е место: в мире ей страдают, предположительно, более миллиарда людей [2].

Перед приступом мигрени до 1/3 пациентов испытывают ауру – преходящие очаговые неврологические симптомы, которые чаще всего являются визуальными, но могут также включать сенсорные симптомы и/или нарушения речи [1]. Патофизиологически аура начинается с корковой распространяющейся депрессии: распространяющейся волны клеточной возбудимости, за которой следует длительный период гиперполяризации. Далее возникает приступ головной боли, которая инициируется воздействием аллогенных нейропептидов на твердую мозговую оболочку [3, 4].

За последние несколько десятилетий мировое медицинское сообщество совершило большой прорыв в изу-

чении механизмов возникновения мигрени. Открытие более 30 лет назад кальцитонин-ген родственного пептида (CGRP) и его роли в формировании мигренозного приступа позволило расширить возможности медикаментозного (профилактического) воздействия на мигрень [5]. В норме CGRP обладает защитными функциями, которые важны для физиологических и патологических состояний, связанных с сердечно-сосудистой системой и заживлением ран. Существуют данные, что CGRP в т. ч. может продуцироваться моноцитами, макрофагами и В-лимфоцитами, а также локализоваться в кератиноцитах [6].

Доказано, что CGRP является мощным вазодилататором, который широко представлен как в центральной, так и в периферической нервной системе и высвобождается из сенсорных нервных окончаний [7]. Хотя CGRP экспрессируется в С-волокнах, его рецепторные компоненты находятся в более толстых Аδ-волокнах, в т. ч. в нейронах ганглия тройничного нерва. Стимуляция рецептора CGRP увеличивает внутриклеточный циклический аденозинмонофосфат (цАМФ) за счет активации аденилатциклазы.

Это обуславливает расширение мозговых артерий и дегрануляцию тучных клеток, преимущественно в сосудистой сети тройничного нерва, приводя к формированию нейрогенного воспаления не напрямую, а вызывая реализацию каскада сигналов [3, 7].

У пациентов, страдающих мигренью, внутривенное введение CGRP способно вызывать мигренеподобные приступы [8], а исследование крови пациентов с мигренью показало, что уровень CGRP может быть повышен как

во время приступа, так и в межприступный период [5, 9]. Эти данные привели к разработке антагонистов рецепторов CGRP с молекулой малого размера (джепанты) и моноклональных антител, нацеленных либо на CGRP, либо на его рецептор [10]. К таким моноклональным антителам относятся фреманезумаб, галканезумаб, эптинезумаб и эренумаб [11]. В России в настоящее время для профилактического лечения мигрени зарегистрированы фреманезумаб и эренумаб. Эренумаб представляет собой полностью человеческое моноклональное антитело, которое специфически блокирует рецептор CGRP для предотвращения развития приступов мигрени [12].

Ежегодно возрастает количество данных об эффективности эренумаба среди пациентов с мигренью. По данным двойного слепого плацебо-контролируемого рандомизированного исследования LIBERTY, у $\frac{1}{3}$ пациентов наблюдалось снижение среднего числа дней мигрени в месяц на 50% или более от исходного уровня [13]. Многоцентровое исследование в реальной клинической практике в Италии [14], рандомизированное исследование в Японии [15] показали эффективность и безопасность эренумаба среди трудноизлечимых пациентов с хронической и эпизодической мигренью, в т. ч. с сопутствующей лекарственно-индуцированной головной болью. Многоцентровое исследование TELESCOPE, проведенное в Германии, подчеркивает, что терапия эренумабом особенно эффективна у пациентов, безуспешно использовавших несколько профилактических вариантов лечения до назначения моноклональных антител [16].

В России на текущий момент имеются публикации по 3-месячному наблюдению пациентов на терапии моноклональными антителами [17], однако отсутствуют данные с 6-месячным наблюдением за пациентами, использующими эренумаб в качестве профилактической терапии мигрени.

Цель данного исследования – оценить эффективность и безопасность применения эренумаба в реальной клинической практике в течение 6 мес., а также узнать о воздействии препарата на чувствительность пациентов к препаратам для купирования приступа и удовлетворенность пациентов после лечения.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В рамках обсервационного когортного проспективного исследования мы включили пациентов, обратившихся в клинику головной боли для назначения профилактической терапии мигрени, препаратом выбора для которой являлись CGRP-моноклональные антитела, блокирующие рецептор CGRP эренумаб. Диагнозы мигрени, лекарственно-индуцированной головной боли ставились на основании международной классификации головных болей 3-го пересмотра [1]. Диагнозы резистентной и рефрактерной мигрени установлены согласно консенсусу Европейской федерации головной боли об их определении [18]. Мы собирали у пациентов информацию о предшествующем опыте профилактики мигрени, классах препаратов, которые использовались, их переносимости и эффективности.

Также пациенты заполняли несколько опросников до и после начала профилактической терапии и вели дневник головной боли в течение всего исследования. На протяжении приема препарата пациенты также отмечали все появляющиеся нежелательные явления. Из опросников для оценки эмоционального состояния мы использовали госпитальную шкалу тревоги и депрессии (HADS), для оценки влияния мигрени на жизнь пациента – шкалу Migraine Disability Assessment Test (MIDAS), наличие аллодинии оценивалось при помощи шкалы аллодинии 12-item Allodynia Symptom Checklist (ACS-12).

Мы оценивали эффективность терапии эренумабом в дозировке 70 мг после 3-го мес. исследования, принимали решение о смене тактики при неэффективности или продолжении терапии до 6 мес. при положительном эффекте. После 6 мес. лечения мы оценивали интенсивность ответа на терапию: пациенты, сообщившие о снижении дней с головной болью $\geq 50\%$ по сравнению с исходным уровнем, были определены как респондеры. Мы также отдельно выделили группу пациентов, у которых количество дней с головной болью снизилось на $\geq 75\%$, т. н. суперреспондеры. Также после лечения пациенты отвечали на вопросы об изменении ответа на препараты для купирования приступов (триптаны или нестероидные противовоспалительные препараты), а также высказывали свое мнение об эффективности лечения при помощи шкалы Patient Global Impression of Change (PGIC). PGIC представляет собой 7-балльную шкалу, отражающую оценку пациентом общего улучшения состояния, где 1 балл – «нет изменений», а 7 баллов – «значительное изменение, которое полностью улучшило состояние» [19]. Всего в исследование было включено 42 пациента (6 мужчин и 36 женщин), средний возраст которых составил $43,9 \pm 12,2$ года. Из них 38 пациентов (90%) имели хроническую мигрень, 4 пациента – эпизодическую мигрень. У 6 пациентов (14%) была диагностирована мигрень с аурой, а у 28 пациентов (67%) – лекарственно-индуцированная головная боль.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Предшествующая профилактическая терапия

Десять пациентов (24%) не получали ранее препараты для профилактического лечения мигрени или получали назначение на короткий срок (менее 1 мес.), что недостаточно для оценки эффективности терапии. У 32 пациентов в анамнезе была профилактическая терапия мигрени без выраженного положительного эффекта. Препарат считался неэффективным, если был назначен в достаточной дозировке на срок от 3 мес. (согласно российским и международным рекомендациям), но не привел к снижению дней с головной болью на 50%. Терапия также считалась неэффективной, если пациент не мог принимать препарат из-за побочных эффектов.

Количество ранее используемых у пациентов классов препаратов для профилактического лечения мигрени представлено на *рис. 1*. Учитывая эти данные, среди наших пациентов можно выделить 11 пациентов с резистентной

мигренью и одного пациента с рефрактерной мигренью. Пациентка с рефрактерной мигренью попробовала лечение всеми доступными видами профилактической терапии, кроме CGRP-моноклональных антител, однако не получала достаточного положительного эффекта.

Мы также оценивали, какие виды профилактической терапии наиболее часто назначаются пациентам для профилактического лечения мигрени (рис. 2).

Нежелательные явления

Пять пациентов (12%) отметили нежелательные явления на фоне приема препарата. Одна пациентка перестала принимать препарат после третьей инъекции, отметив усиление головокружения, тошноты, сонливости и светобоязни. Еще двое пациентов отметили аллергический ринит на фоне приема препарата, однако, несмотря на это, продолжили принимать эренумаб. Два пациента отменили прием препарата в связи с запором после первой инъекции, их данные не учитывались в дальнейшем анализе эффективности препарата, у обоих пациентов была хроническая мигрень.

Эффективность

Всего 40 пациентов получили минимум по три инъекции эренумаба в дозировке 70 мг. После промежуточной оценки терапии 10 пациентов остановили прием препарата. Восемь (20%) из них прекратили прием эренумаба в дозировке 70 мг в связи с недостаточно выраженным положительным эффектом. Четверо из них затем перешли на дозировку 140 мг с дальнейшим снижением дней с головной болью более чем 50%. Одна пациентка перенесла коронавирусную инфекцию после третьей инъекции, в связи с чем прекратила прием профилактической терапии. Еще одна пациентка отменила прием препарата после третьей инъекции в связи с усилением симптомов, таких как головокружение, тошнота, сонливость, светобоязнь. Оставшиеся 30 пациентов получили минимум по 6 инъекций эренумаба в дозировке 70 мг, эффект терапии по снижению количества дней с головной болью представлен на графике (рис. 3).

Среднее количество дней с мигренью в месяц до начала лечения равнялось 22,8, после 3 мес. терапии – 11,8, а после 6 мес. терапии снизилось до 7,3. Таким образом, спустя 6 мес. терапии эренумабом было выявлено 7 респондеров и 17 суперреспондеров (снижение дней с головной болью на $\geq 75\%$). При этом у 3 пациентов был 100%-ный ответ на лечение – в месяц осталось 0 дней с головной болью.

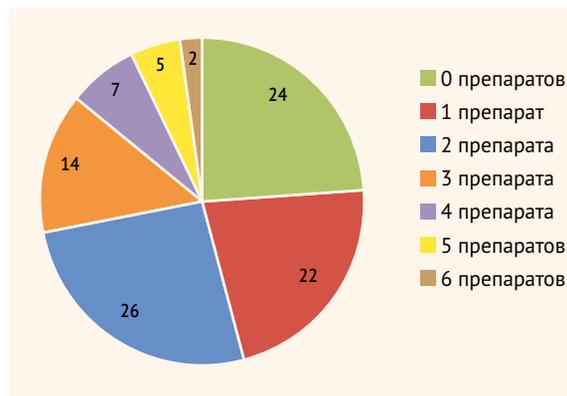
Из 30 пациентов, которые прошли 6-месячный курс препарата, 15 (50%) планируют продолжить терапию эренумабом минимум до 12 мес. в связи с удовлетворительным эффектом и хорошей переносимостью.

Через 6 мес. терапии эренумабом также снизились показатели по шкалам, которые пациенты заполняли в начале и в конце лечения (рис. 4).

На фоне приема эренумаба 29 пациентов (72,5%) также отметили, что улучшился ответ на терапию для купирования приступов.

● **Рисунок 1.** Количество классов препаратов, используемых ранее для профилактического лечения мигрени

● **Figure 1.** Number of drug classes previously used for preventive treatment of migraine



● **Рисунок 2.** Виды ранее используемой профилактической терапии мигрени

● **Figure 2.** Types of preventive therapy previously used to treat migraine

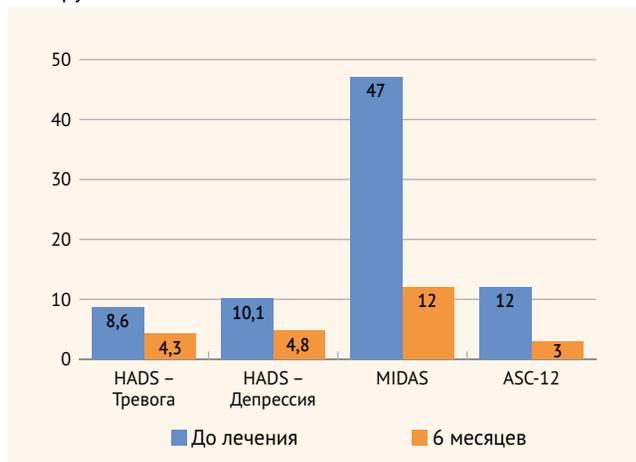


● **Рисунок 3.** Эффект профилактической терапии эренумабом на протяжении 6 мес.

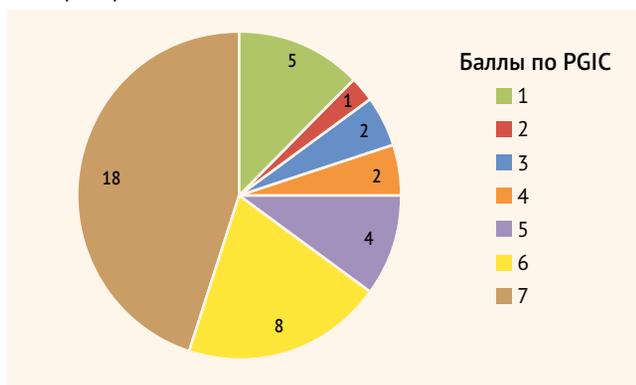
● **Figure 3.** Effect of 6 months of preventive therapy with erenumab



- **Рисунок 4.** Снижение показателей после 6 мес. терапии эренумабом
- **Figure 4.** Decrease in the values after 6 months of erenumab therapy



- **Рисунок 5.** Данные по шкале удовлетворенности терапией PGIC
- **Figure 5.** Scores measured using the satisfaction with therapy scale (PGIC)



По данным опросника Patient Global Impressions scale – Change (PGIC), 30 пациентов (75%) поставили 5–7 баллов и считают, что терапия определенно улучшила их болезненное состояние и они ощутили выраженную разницу в их самочувствии (рис. 5).

ОБСУЖДЕНИЕ

Наше исследование было проведено на группе пациентов, которые в большинстве своем достаточно плохо поддаются терапии: большой процент пациентов с хронической мигренью, сочетание с лекарственно-индуцированной головной болью, пациенты с резистентной и рефрактерной мигренью. Вместе с тем в нашем исследовании были категории пациентов, которые не включались в рандомизированные клинические исследования в связи с тяжелым течением мигрени [13, 20, 21]. Несмотря на это, процент респондеров и суперреспондеров в нашем исследовании в реальной клинической практике был даже выше, чем в некоторых клинических исследованиях. Однако наши данные совпадают с данными из клинической практики в других странах [14, 16]. Безусловно, мы не можем исключить эффект плацебо,

который достаточно высок у пациентов с головной болью [22, 23], но большое количество рандомизированных клинических исследований показывает эффективность эренумаба по сравнению с плацебо [24, 25].

У небольшого количества пациентов с хронической мигренью на фоне терапии снижение дней с головной болью не достигло 50%, однако пациенты продолжали прием эренумаба в течение 6 мес. в связи со снижением интенсивности головной боли и лучшим ответом на терапию для купирования приступа.

Половина пациентов с положительным эффектом продолжают принимать препарат более 6 мес., что рекомендовано в связи с кумулятивным эффектом терапии, а также доказанной безопасностью препарата даже при длительном применении в течение 5 лет [26].

Согласно нашим данным, прием эренумаба снизил интенсивность и влияние на качество жизни головной боли, а также симптомы депрессии и тревоги. Известно, что существует двунаправленная связь между мигренью и тревожно-депрессивными нарушениями [27, 28]. В данном случае снижение выраженности тревоги и депрессии может объясняться уменьшением количества дней с головной болью. Наши данные также показали уменьшение симптомов аллодинии, что указывает на возможную роль эренумаба в снижении сенсibilизации к головной боли, которая характерна для пациентов с хронической мигренью. Аллодиния является маркером центральной сенситизации и характерна для пациентов с хронической болью, в т. ч. с мигренью [29, 30].

Высокая удовлетворенность лечением обусловлена высокой эффективностью препарата, а также его безопасностью, возможностью сочетать с другими лекарственными средствами и удобством введения. Низкие оценки по шкале PGIC коррелируют с количеством пациентов, у которых не было положительного ответа на терапию эренумабом.

Четверть пациентов обратилась в клинику для назначения профилактической терапии, не имея предыдущего опыта лечения мигрени, но при этом препаратом выбора для этой группы пациентов также был эренумаб. В обновленных российских клинических рекомендациях по лечению мигрени препараты CGRP-моноклональных антител относятся к первой линии терапии для превентивного лечения мигрени и могут назначаться пациентам, которые ранее не получали профилактической терапии.

В нашем исследовании мы обнаружили сопоставимые показатели нежелательных явлений (12%) по сравнению с имеющимися рандомизированными плацебо-контролируемыми исследованиями [15, 20, 21].

Настоящее исследование отличается длительным периодом наблюдения за пациентами по сравнению с другими – 6 мес. и выборкой тяжелых пациентов, данных по которым не так много в клинических исследованиях. Такое наблюдение помогло представить данные об эффективности у пациентов с резистентной мигренью (устойчивой к более чем 4 классам препаратов).

Однако, помимо этого, наше исследование имеет ряд ограничений, что в первую очередь связано с небольшим

количества пациентов, которые к настоящему моменту закончили 6-месячный курс терапии. Также мы оценивали не все характеристики, потенциально связанные с эффективностью терапии эренумабом, к примеру предшествующий ответ на триптаны, в связи с гетерогенностью группы.

ВЫВОДЫ

Результаты нашего исследования согласуются с международным опытом использования эренумаба и подтверждают его эффективность и безопасность в качестве пре-

парата для профилактической терапии мигрени, в т. ч. резистентной к другим классам препаратов. На фоне терапии у пациентов уменьшается общий балл по шкале MIDAS, шкале HADS, снижаются симптомы аллодинии и улучшается ответ на терапию купирования приступа, что также согласуется с опубликованными данными. Необходимы дальнейшие исследования на большей выборке пациентов для подтверждения полученных результатов.

Поступила / Received 18.11.2021

Поступила после рецензирования / Revised 06.12.2021

Принята в печать / Accepted 14.12.2021



Список литературы / References

- Olesen J. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS) The International Classification of Headache Disorders, 3rd ed. *Cephalalgia*. 2010;38(1):1–211. <https://doi.org/10.1177/033102417738202>.
- Vos T., Abajobir A.A., Abate K.H., Abbafati C., Abbas K.M., Abd-Allah F. et al. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 328 diseases and injuries for 195 countries, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet*. 2017;390:1211–1259. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)32154-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)32154-2).
- Ashina M., Hansen J.M., Do T.P., Melo-Carrillo A., Burstein R., Moskowitz M.A. Migraine and the trigeminovascular system – 40 years and counting. *Lancet Neurology*. 2019;18(8):795–804. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(19\)30185-1](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(19)30185-1).
- Karatas H., Erdener S.E., Gursoy-Ozdemir Y., Lule S., Eren-Koçak E., Sen Z.D., Dalkara T. Spreading depression triggers headache by activating neuronal Panx1 channels. *Science*. 2013;339(6123):1092–1095. <https://doi.org/10.1126/science.1231897>.
- Edvinsson L. The Trigeminovascular Pathway: Role of CGRP and CGRP Receptors in Migraine. *Headache: J Head Face Pain*. 2017;57:47–55. <https://doi.org/10.1111/head.13081>.
- Russell F.A., King R., Smillie S.J., Kodji X., Brain S.D. Calcitonin gene-related peptide: physiology and pathophysiology. *Physiol Rev*. 2014;94(4):1099–1142. <https://doi.org/10.1152/physrev.00034.2013>.
- Wattiez A.S., Sowers L.P., Russo A.F. Calcitonin gene-related peptide (CGRP): role in migraine pathophysiology and therapeutic targeting. *Exp Opin Therap Targ*. 2020;24(2):91–100. <https://doi.org/10.1080/14728222.2020.1724285>.
- Lassen L.H., Haderslev P.A., Jacobsen V.B., Iversen H.K., Sperling B., Olesen J. CGRP may play a causative role in migraine. *Cephalalgia*. 2002;22(1):54–61. <https://doi.org/10.1046/j.1468-2982.2002.00310.x>.
- Cernuda-Morollón E., Larrosa D., Ramón C., Vega J., Martínez-Camblor P., Pascual J. Interictal increase of CGRP levels in peripheral blood as a biomarker for chronic migraine. *Neurology*. 2013;81(14):1191–1196. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e3182a6cb72>.
- Charles A., Pozo-Rosich P. Targeting calcitonin gene-related peptide: a new era in migraine therapy. *The Lancet*. 2019;394(10210):1765–1774. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)32504-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)32504-8).
- Tardiolo G., Bramanti P., Mazzon E. Migraine: Experimental models and novel therapeutic approaches. *Int J Mol Sci*. 2019;20(12):2932. <https://doi.org/10.3390/ijms20122932>.
- Ashina M., Dodick D., Goadsby P.J., Reuter U., Silberstein S., Zhang F. et al. Erenumab (AMG 334) in episodic migraine. *Neurology*. 2017;89(12):1237–1243. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000004391>.
- Reuter U., Goadsby P.J., Lanteri-Minet M., Wen S., Hours-Zesiger P., Ferrari M.D., Klatt J. Efficacy and tolerability of erenumab in patients with episodic migraine in whom two-to-four previous preventive treatments were unsuccessful: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3b study. *Lancet (London, England)*. 2018;392:2280–2287. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)32534-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)32534-0).
- Ornello R., Casalena A., Frattale I., Gabriele A., Affaitati G., Giamberardino M.A. et al. Real-life data on the efficacy and safety of erenumab in the Abruzzo region, central Italy. *J Head Pain*. 2020;21:32. <https://doi.org/10.1186/s10194-020-01102-9>.
- Hirata K., Sakai F., Takeshima T., Imai N., Matsumori Y., Yoshida R. et al. Efficacy and safety of erenumab in Japanese migraine patients with prior preventive treatment failure or concomitant preventive treatment: subgroup analyses of a phase 3, randomized trial. *J Head Pain*. 2021;22:110. <https://doi.org/10.1186/s10194-021-01313-8>.
- Scheffler A., Messel O., Wurthmann S., Nsaka M., Kleinschnitz C., Glas M. et al. Erenumab in highly therapy-refractory migraine patients: First German real-world evidence. *J Head Pain*. 2020;21:84. <https://doi.org/10.1186/s10194-020-01151-0>.
- Vashchenko N.V., Korobkova D.Z., Skorobogatikh K.V., Azimova J.E. Efficacy and safety of anti-CGRP(r) monoclonal antibodies in real clinical practice: preliminary analysis after three months of therapy. *Neur Neurops, Psychosom*. 2021;6:18–22. <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2021-6-62-66>.
- Sacco S., Braschinsky M., Ducros A., Lampl C., Little P., van den Brink A.M. et al. European headache federation consensus on the definition of resistant and refractory migraine. *J Head Pain*. 2020;21:76. <https://doi.org/10.1186/s10194-020-01130-5>.
- Hurst H., Bolton J. Assessing the clinical significance of change scores recorded on subjective outcome measures. *J Manipul Physiol Ther*. 2004;27(1):26–35. <https://doi.org/10.1016/j.jmpt.2003.11.003>.
- Goadsby P.J., Reuter U., Hallström Y., Broessner G., Bonner J.H., Zhang F. et al. A Controlled Trial of Erenumab for Episodic Migraine. *N Eng J Med*. 2017;377:2123–2132. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1705848>.
- Dodick D.W., Ashina M., Brandes J.L., Kudrow D., Lanteri-Minet M., Osipova V. et al. ARISE: A Phase 3 randomized trial of erenumab for episodic migraine. *Cephalalgia*. 2018;38(6):1026–1037. <https://doi.org/10.1177/0333102418759786>.
- de Craen A.J.M., Tijssen J.G.P., de Gans J., Kleijnen J. Placebo effect in the acute treatment of migraine: Subcutaneous placebos are better than oral placebos. *J Neur*. 2000;247:183–188. <https://doi.org/10.1007/s004150050560>.
- Meissner K., Fässler M., Rücker G., Kleijnen J., Hróbjartsson A., Schneider A. et al. Differential effectiveness of placebo treatments: A systematic review of migraine prophylaxis. *JAMA Int Med*. 2013;173(21):1941–1951. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2013.10391>.
- Ashina M., Tepper S., Brandes J.L., Reuter U., Boudreau G., Dolezil D. et al. Efficacy and safety of erenumab (AMG334) in chronic migraine patients with prior preventive treatment failure: A subgroup analysis of a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Cephalalgia*. 2018;38(10):1611–1621. <https://doi.org/10.1177/0333102418788347>.
- Tepper S.J., Diener H.C., Ashina M., Brandes J.L., Friedman D.I., Reuter U. et al. Erenumab in chronic migraine with medication overuse: Subgroup analysis of a randomized trial. *Neurology*. 2019;92(20):2309–2320. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000007497>.
- Ashina M., Goadsby P.J., Reuter U., Silberstein S., Dodick D.W., Xue F. et al. Long-term efficacy and safety of erenumab in migraine prevention: Results from a 5-year, open-label treatment phase of a randomized clinical trial. *Eur J Neur*. 2021;28(5):1716–1725. <https://doi.org/10.1111/ene.14715>.
- Dresler T., Caratozzolo S., Guldolf K., Huhn J.I., Loiacono C., Niiberg-Pikksööt T. et al. Understanding the nature of psychiatric comorbidity in migraine: A systematic review focused on interactions and treatment implications. *J Head Pain*. 2019;20:51. <https://doi.org/10.1186/s10194-019-0988-x>.
- Buse D.C., Reed M.L., Fanning K.M., Bostic R., Dodick D.W., Schwedt T.J. et al. Comorbid and co-occurring conditions in migraine and associated risk of increasing headache pain intensity and headache frequency: Results of the migraine in America symptoms and treatment (MAST) study. *J Head Pain*. 2020;21:23. <https://doi.org/10.1186/s10194-020-1084-y>.
- Misra U.K., Kalita J., Bhoi S.K. Allodynia in migraine: Clinical observation and role of prophylactic therapy. *Clin J Pain*. 2013;29(7):577–582. <https://doi.org/10.1097/AJP.0b013e31826b130f>.
- Louter M.A., Bosker J.E., van Oosterhout W.P.J., van Zwet E.W., Zitman F.G., Ferrari M.D., Terwindt G.M. Cutaneous allodynia as a predictor of migraine chronification. *Brain*. 2013;136(11):3489–3496. <https://doi.org/10.1093/brain/awt251>.

Информация об авторах:

Вашченко Нина Владимировна, аспирант, кафедра неврологии и нейрохирургии, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова; 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; невролог, Университетская клиника головной боли; 121467, Россия, Москва, ул. Молодогвардейская, д. 2, корп. 1; <https://orcid.org/0000-0002-7811-0416>; nina.vashch@gmail.com

Ужахов Алихан Магомедович, аспирант, лаборатория фундаментальных и прикладных проблем боли, Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии; 125315, Россия, Москва, ул. Балтийская, д. 8; невролог, Университетская клиника головной боли; 121467, Россия, Москва, ул. Молодогвардейская, д. 2, корп. 1; <https://orcid.org/0000-0002-7791-3081>; alihan.uzhakhoff@gmail.com

Богородская Мария Всеволодовна, ординатор, Научно-практический психоневрологический центр имени З.П. Соловьева; 115419, Россия, Москва, ул. Донская, д. 43; bogorodskayamaria@yandex.ru

Коробкова Дарья Захаровна, к.м.н., невролог, Университетская клиника головной боли; 121467, Россия, Москва, ул. Молодогвардейская, д. 2, корп. 1; <https://orcid.org/0000-0003-0068-5022>; dkorobkova09@gmail.com

Азимова Юлия Эдвардовна д.м.н., невролог, Университетская клиника головной боли; 121467, Россия, Москва, ул. Молодогвардейская, д. 2, корп. 1; ведущий научный сотрудник, лаборатория фундаментальных и прикладных проблем боли, Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии; 125315, Россия, Москва, ул. Балтийская, д. 8; <https://orcid.org/0000-0002-3713-4884>; azimova.j@mail.ru

Скоробогатых Кирилл Владимирович, к.м.н., невролог, Университетская клиника головной боли; 121467, Россия, Москва, ул. Молодогвардейская, д. 2, корп. 1; <https://orcid.org/0000-0002-1279-9548>; post.kirill@gmail.com

Information about the authors:

Nina V. Vashchenko, Postgraduate Student, Neurology and Neurosurgery Department, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; Neurologist, University Headache Clinic; 2, Bldg. 1, Molodogvardeyskaya St., Moscow, 121467, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-7811-0416>; nina.vashch@gmail.com

Alikhan M. Uzhakhov, Postgraduate Student, Laboratory of Fundamental and Applied Problems of Pain, Institute of General Pathology and Pathophysiology; 8, Baltiyskaya St., Moscow, 125315, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-7791-3081>; alihan.uzhakhoff@gmail.com

Maria V. Bogorodskaya, Neurology Resident, Research Clinical Centre for Neuropsychiatry; 43, Donskaya St., Moscow, 115419, Russia; bogorodskayamaria@yandex.ru

Daria Z. Korobkova, Cand. Sci. (Med.), Neurologist, University Headache Clinic; 2, Bldg. 1, Molodogvardeyskaya St., Moscow, 121467, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-0068-5022>; dkorobkova09@gmail.com

Julia E. Azimova, Dr. Sci. (Med.), Neurologist, University Headache Clinic; 2, Bldg. 1, Molodogvardeyskaya St., Moscow, 121467, Russia; Leading Researcher, Laboratory of Fundamental and Applied Problems of Pain, Institute of General Pathology and Pathophysiology; 8, Baltiyskaya St., Moscow, 125315, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-3713-4884>; azimova.j@mail.ru

Kirill V. Skorobogatikh, Cand. Sci. (Med.), Neurologist, University Headache Clinic; 2, Bldg. 1, Molodogvardeyskaya St., Moscow, 121467, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-1279-9548>; post.kirill@gmail.com