

Лечение частой эпизодической и хронической мигрени моноклональным антителом к кальцитонин-ген-родственному пептиду

Л.А. Добрынина, М.А. Афанасьев, А.В. Белопасова, М.В. Губанова, Е.В. Байдина

ФГБНУ «Научный центр неврологии», Москва, Россия

Аннотация

Введение. Высокая распространённость мигрени, её негативное влияние на качество жизни обосновывают разработку оригинальных препаратов. В 2020 г. в России для лечения мигрени зарегистрирован препарат фреманезумаб — моноклональное антитело к кальцитонин-ген-родственному пептиду. **Цель исследования** — оценить эффективность и безопасность фреманезумаба у пациентов с частой эпизодической (ЭМ) и хронической (ХМ) мигренью. **Материал и методы.** Обследованы 60 пациентов в возрасте $35,5 \pm 8,96$ года (85% — женщины) с частой ЭМ и ХМ с аурой и без ауры, ранее получавшие и не получавшие профилактическое лечение. Пациентам проведено однократное подкожное введение 675 мг фреманезумаба с оценкой эффективности через 3 мес. Учитывали изменение количества дней с головной болью в месяц и её интенсивности, влияние на повседневную активность, тревогу и депрессию.

Результаты. К концу 3-го месяца после введения фреманезумаба снижение числа дней с ГБ в месяц > 50% произошло у 76,7% пациентов: у 77,8% с частой ЭМ, у 72,7% с ХМ; интенсивности головной боли — у всех пациентов в равной степени. Не ответили на лечение фреманезумабом (число дней с ГБ в месяц снизилось < 30%) 15% пациентов: 14,8% с частой ЭМ и 15,2% с ХМ. К концу 3-го месяца исследования отсутствие симптомов тревоги продемонстрировали 81% пациентов, депрессии — 79%, значительное снижение уровня инвалидизации по шкале MIDAS и опроснику HIT-6 отмечено у большинства пациентов обеих групп. Лишь 3 (5%) пациента отметили нежелательные явления в виде покраснения и зуда в месте инъекции препарата. **Заключение.** Настоящее исследование реальной клинической практики установило более высокую эффективность и безопасность фреманезумаба в лечении ЭМ и ХМ, чем в рандомизированных клинических исследованиях. Однократное введение 675 мг фреманезумаба обеспечивало на протяжении 3 мес наблюдения эффективную профилактику мигрени, снижение коморбидных тревоги и депрессии, улучшение качества жизни.

Ключевые слова: мигрень; моноклональные антитела; CGRP; фреманезумаб; клиническая практика

Соблюдение этических стандартов. Исследование проводилось при добровольном информированном согласии пациентов. Работа одобрена локальным этическим комитетом ФГБНУ НЦН (протокол № 7-5/21 от 25.08.2021).

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешних источников финансирования при проведении исследования.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Адрес для корреспонденции: 125367, Москва, Волоколамское шоссе, д. 80, ФГБНУ «Научный центр неврологии».
E-mail: dobrla@mail.ru. Добрынина Л.А.

Для цитирования: Добрынина Л.А., Афанасьев М.А., Белопасова А.В., Губанова М.В., Байдина Е.В. Лечение частой эпизодической и хронической мигрени моноклональным антителом к кальцитонин-ген-родственному пептиду. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. 2023;17(2):22–27.

DOI: <https://doi.org/10.54101/ACEN.2023.2.3>

Поступила 24.01.2023 / Принята в печать 15.03.2023 / Опубликовано 25.06.2023

The Management of High-Frequency Episodic and Chronic Migraines with Calcitonin Gene-Related Peptide Monoclonal Antibody

Larisa A. Dobrynina, Maksim A. Afanasev, Anastasia V. Belopasova, Maria V. Gubanova, Ekaterina V. Baydina

Research Center of Neurology, Moscow, Russia

Abstract

Introduction. High prevalence of migraine and its impact on quality of life requires the development of original agents. In 2020, fremanezumab, a new calcitonin gene-related peptide monoclonal antibody was authorized in Russia.

Objective: to evaluate safety and effectiveness of fremanezumab in patients with high-frequency episodic migraine (HF EM) and chronic migraine (CM).

Materials and methods. We assessed 60 patients at the age of 35.5 ± 8.96 years (85%, females) with HFEM and CM with and without aura who were either receiving preventive treatment or not. Fremanezumab was administered subcutaneously at a single dose of 675 mg. The study participants were followed-up for efficacy in 3 months. The investigators assessed change in the number of days with headache per month as well as headache intensity, its impact on the daily activities, anxiety, and depression.

Results. By the end of month 3 post dosing, the number of days with headache decreased by >50% in 76.7% of participants where 77.8% of individuals suffered from HF EM and 72.7% of individuals had CM while headache intensity decreased in all the patients equally. No response (decrease in the number of days with headache by < 30%) was reported in 15% of participants including 14.8% of individuals with HF EM and 15.2% of individuals with CM. By the end of study month 3, 81% of participants demonstrated no anxiety symptoms and 79% of participants showed no depression with significant MIDAS and HIT-6 score decline in both groups. Only 3 (5%) patients noted adverse events (redness, itching at the administration site).

Conclusion. We documented higher fremanezumab safety and effectiveness in patients with EM and CM in real-world practice as compared to fremanezumab safety and efficacy in randomized clinical trials. A single dose of fremanezumab (675 mg) resulted in effective migraine prevention, decline in comorbid anxiety and depression, and improved quality of life during 3-month follow-up.

Keywords: migraine; monoclonal antibodies; CGRP; fremanezumab; clinical practice

Ethics approval. The study was conducted with the informed consent of the patients. The research protocol was approved by the Ethics Committee of the Research Center of Neurology (protocol No. 7-5/21, August 25, 2021)..

Source of funding. This study was not supported by any external sources of funding.

Conflict of interest. The authors declare no apparent or potential conflicts of interest related to the publication of this article.

For correspondence: 125367, Russia, Moscow, Volokolamskoye shosse, 80. Research Center of Neurology. E-mail: dobrla@mail.ru. Dobrynina L.A.

For citation: Dobrynina L.A., Afanasev M.A., Belopasova A.V., Gubanova M.V., Baydina E.V. The management of high-frequency episodic and chronic migraines with calcitonin gene-related peptide monoclonal antibody. *Annals of Clinical and Experimental Neurology.* 2023;17(2):22–27. (In Russ.)

DOI: <https://doi.org/10.54101/ACEN.2023.2.3>

Received 24.01.2023 / Accepted 15.03.2023 / Published 25.06.2023

Введение

Высокая распространённость мигрени, её сохраняющееся значимое негативное влияние на качество жизни, повседневную активность, инвалидизацию [1, 2] обосновывают разработку и внедрение в клиническую практику оригинальных препаратов патогенетической направленности. В последние годы сразу несколько крупнейших фармацевтических компаний зарегистрировали и вывели в клинические исследования препараты двух принципиально новых классов для лечения мигрени, направленных на ингибирование кальцитонин-ген родственного пептида (CGRP), — моноклональных антител и низкомолекулярных антагонистов (гепантов) [3]. CGRP отводится ключевая роль в реализации центральных и периферических механизмов мигрени [4], связанных с его мощным вазодилаторным эффектом на церебральные и оболочечные сосуды, участием в высвобождении провоспалительных медиаторов, передаче ноцицептивной информации из интракраниальных сосудов в нервную систему. В 2018 г. в США [5] и в 2020 г. в России для профилактического лечения мигрени был зарегистрирован фреманезумаб — полностью гуманизованное моноклональное антитело (IgG2a) против α - и β -изоформ белка CGRP. Препарат прошел рандомизируемые контролируемые клинические исследования более чем на 2000 пациентах с мигренью, показаны его безопасность и эффективность [6–8].

Приём фреманезумаба приводит к снижению коморбидной депрессии, улучшению повседневной активности и качества жизни (КЖ) [9, 10]. Наиболее частыми нежелательными явлениями были реакции в месте инъекции (уплотнение — 33% случаев, боль — 31%, эритема — 26%) [11]. В настоящее время в Европе продолжается 24-месячное проспективное обсервационное исследование фреманезумаба при эпизодической (ЭМ) и хронической (ХМ) мигрени [12].

Данные об использовании фреманезумаба в практике ограничены [13–15], тогда как реальные клинические наблю-

дения необходимы для уточнения результатов клинических исследований [16]. Единственное проспективное исследование по эффективности и безопасности фреманезумаба в реальной клинической практике проведено в Италии. На группе из 53 пациентов с ЭМ и ХМ с ежемесячным на протяжении 3 мес режимом введения в дозе 225 мг показана эффективность и безопасность препарата. Влияние на коморбидные тревогу и депрессию, а также частоту нежелательных явлений на фоне приёма препарата в данном исследовании не оценивали [15]. Два других исследования реальной клинической практики включали ретроспективную оценку больших групп пациентов [13, 14], и также показали эффективность и безопасность фреманезумаба при частой ЭМ и ХМ.

Цель исследования — оценить эффективность и безопасность фреманезумаба у пациентов с частой ЭМ и ХМ.

Материал и методы

Проведено наблюдательное, проспективное, открытое, рандомизированное исследование по оценке эффективности и безопасности моноклонального антитела к CGRP — фреманезумаба для лечения частой ЭМ и ХМ в реальной клинической практике.

Пациенты отбирались в группу исследования среди обратившихся с головной болью (ГБ) в научно-консультативное отделение ФГБНУ НЦН с августа 2021 г. по январь 2022 г. Критерии включения: возраст 18–50 лет; частая ЭМ (8–14 дней с ГБ в месяц) и ХМ (> 15 дней с ГБ в месяц, из которых минимум 8 дней соответствуют критериям мигрени); продолжительность заболевания более 1 года; продолжение профилактического лечения мигрени при наличии такового до включения в исследование в прежней схеме на протяжении 3 мес исследования; отказ от инициирования профилактического лечения на протяжении 3 мес исследования; ведение дневника ГБ. Критерии невключения: другие виды ГБ; неврологические, соматические и психиче-

ские заболевания; беременность и лактация; алкогольная и другие виды зависимостей; лечение ботулотоксином типа А и препаратами моноклональных антител в течение 3 мес до начала исследования; изменение схемы приёма препаратов для профилактики мигрени менее чем за 1 месяц до исследования; использование устройств или процедур, основанных на электрической стимуляции, для профилактики мигрени в течение 2 мес до включения в исследование; отказ пациента от исследования. Критерии исключения: изменение схемы приёма и доз получаемого профилактического лечения или назначение новых препаратов для профилактики в течение 3 мес наблюдения.

Пациентам, удовлетворяющим критериям исследования, предоставлялась информация о фреманезумабе и его введении, предлагалось лечение фреманезумабом. Исследование проводилось при добровольном информированном согласии пациентов. Работа одобрена локальным этическим комитетом ФГБНУ НЦН (протокол № 7-5/21 от 25.08.2021).

Фреманезумаб использовали в виде раствора для подкожного введения дозировкой 225 мг в форме шприц-ручки 1,5 мл. Специально обученный медицинский персонал проводил последовательное одновременное из 3 шприц-ручек (суммарная доза 675 мг) подкожное введение препарата на расстоянии не менее 5 см друг от друга в предплечье, бедро или окологрудинную область.

В исследование вошли 60 пациентов с частой ЭМ и ХМ с аурой и без ауры, ранее получавшие и не получавшие профилактическое лечение. При первом визите уточнялись возраст дебюта и длительности заболевания; принимаемая терапия (для снятия приступов и профилактическая); наследственный анамнез мигрени. Пациентов предупреждали о необходимости продолжения профилактического лечения мигрени при наличии такового до включения в исследование в прежней схеме на протяжении 3 мес исследования, отказа от инициирования профилактического лечения на протяжении 3 мес исследования и ведения дневника ГБ. Все пациенты до и через 3 мес после введения фреманезумаба проходили подробный опрос и анкетирование с оценкой клинических параметров мигрени: количество дней с ГБ в месяц, длительность приступа, интенсивность боли по визуально-аналоговой шкале (ВАШ); влияние мигрени на повседневную активность и КЖ по опроснику «Migraine Disability Assessment» (MIDAS) [17] и тесту «Headache Impact Test» (HIT-6) [18], депрессии и тревоги — по Госпитальной шкале тревоги и депрессии (ГШДТ) [19]. Конечной точкой терапии было изменение количества дней с ГБ в месяц от исходного уровня, а также доли пациентов, которые достигли как минимум 30, 50 и 75% снижения количества дней с ГБ в месяц от исходного уровня в конце 3-го месяца лечения фреманезумабом. Лечение считали неэффективным, если количество дней с болью уменьшилось менее чем на 30% в месяц после 3 мес терапии фреманезумабом.

Статистический анализ проводили с помощью программного обеспечения «Statistics 26.0» («IBM SPSS»). Категориальные и порядковые переменные представлены как частота и доля (%), для нормально распределённых количественных переменных использовали среднее и стандартное отклонение, для количественных переменных, распределение которых не соответствовало нормальному, — медиану, 1-й и 3-й квартили. Во всех случаях выбирали двусторонние

варианты статистических критериев. Нулевую гипотезу отвергали при $p < 0,05$. Сравнение двух независимых групп проводили с использованием критериев Манна–Уитни и Вилкоксона.

Результаты

До введения фреманезумаба во всей исследуемой группе пациентов с мигренью среднее количество дней с ГБ в месяц составляло $16,3 \pm 7,2$ (таблица). К концу 3-го месяца после его введения среднее количество дней с ГБ в месяц снизилось до $6,8 \pm 6,1$ ($> 50\%$). При этом снижение числа дней с ГБ в месяц на 75%, 50% и 30% произошло у 33,3%, 76,7% и 85% соответственно (рис. 1). Пациенты, не ответившие на лечение фреманезумабом (снижение числа дней с ГБ в месяц $< 30\%$), составили 15% от общего количества пациентов.

Раздельно был проведён анализ эффективности лечения фреманезумабом у пациентов с частой ЭМ и ХМ. Пациенты с частой ЭМ ($n = 27$, из них 23 женщины; средний возраст $35,9 \pm 8,1$ года) снизили исходное количество дней с ГБ в месяц с $10,4 \pm 2,3$ до $3,8 \pm 1,2$ ($> 50\%$) к концу 3-го месяца после введения препарата. Снижение числа дней с ГБ в месяц на 75%, 50% и 30% произошло у 37,1%, 77,8% и 85,2% соответственно (рис. 1). Пациенты, не ответившие на лечение фреманезумабом (снижение числа дней с ГБ в месяц $< 30\%$), составили 14,8% от общего количества пациентов.

У пациентов с ХМ ($n = 33$, из них 28 женщин; средний возраст $32,2 \pm 9,7$ года) исходное количество дней с ГБ в месяц снизилось с $21,1 \pm 6,2$ до $9,2 \pm 2,7$ ($> 50\%$) к концу 3-го месяца от введения фреманезумаба. Снижение числа дней с ГБ в месяц на 75%, 50% и 30% произошло у 30,3%, 72,7% и 84,8% соответственно (рис. 1). Пациенты, не ответившие на лечение, составили 15,2% от общего числа.

Интенсивность ГБ по ВАШ к концу 3-го месяца от введения фреманезумаба снизилась у пациентов исследуемых групп в равной степени: при частой ЭМ — с $8,4 \pm 1,6$ до $3,6 \pm 2,0$ балла ($p = 0,00000$), в группе с ХМ — с $7,7 \pm 1,8$ до $4,4 \pm 1,7$ балла по ВАШ ($p = 0,00000$).

Аура к концу 3-го месяца прекратилась у всех пациентов с частой ЭМ, у 2 из 10 пациентов с ХМ сохранилась аура прежнего характера и выраженности. Приступы мигрени у этих пациентов также не ответили на лечение фреманезумабом (число дней с ГБ в месяц снизилось $< 30\%$).

Согласно опроснику MIDAS (рис. 2) и тесту HIT-6 (рис. 3) по всей исследуемой группе, а также при частой ЭМ и ХМ к концу 3-го месяца терапии отмечено значительное снижение баллов, соответствующее улучшению КЖ, снижению дезадаптации и повышению работоспособности.

Среди всех пациентов с мигренью по ГШДТ 27 имели субклиническую (12 человек) и клинически выраженную (15 человек) тревогу, 19 — субклиническую (9 человек) и клинически выраженную (10 человек) депрессию. К концу 3-го месяца исследования отсутствие симптомов тревоги продемонстрировали 22 (81%) человека, депрессии — 15 (79%) человек.

Фреманезумаб показал хорошую переносимость. Лишь 3 (5%) из 60 пациента, принявших участие в исследовании, отметили нежелательные явления в виде покраснения и зуда в месте инъекции препарата. Не было зарегистриро-

Общая характеристика пациентов до введения фреманезумаба

Pre-dosing patients' characteristics

Характеристика Characteristic		Общая группа Total	Частая ЭМ HF EM	XM CM
<i>n</i>		60	27	33
Средний возраст, годы Mean age, years	<i>M ± SD</i>	35,5 ± 8,96	35,9 ± 8,1	32,2 ± 9,7
Женщины Females	<i>n (%)</i>	51 (85)	23 (85)	28 (85)
Мужчины Males	<i>n (%)</i>	9 (15)	4 (15)	5 (15)
Наследственный анамнез Family history	<i>n (%)</i>	26 (43,3)	11 (40,1)	15 (45,4)
Частота дней с мигренью в месяц Days with migraine per month	<i>M ± SD</i>	16,3 ± 7,2	10,4 ± 2,3	21,1 ± 6,2
Интенсивность ГБ по ВАШ, баллы Headache intensity, VAS score		8,1 ± 1,6	8,4 ± 1,6	7,7 ± 1,8
MIDAS опросник, баллы MIDAS score	Me [Q ₂₅ ; Q ₇₅]	69 [45; 129]	61 [41; 81]	95 [49; 156]
HIT-6 шкала, баллы, HIT-6 score	<i>M ± SD</i>	65 ± 6	65 ± 7	66 ± 5
Профилактическое лечение: Preventive treatment:	<i>n (%)</i>			
ранее не проводилось none		15 (25)	9 (33)	6 (18)
1–2 группы препаратов 1–2 pharmaceutical groups		34 (57)	11 (41)	23 (70)
> 3 групп препаратов > 3 pharmaceutical groups		11 (18)	7 (26)	4 (12)
ГШТД тревога/депрессия: HADS score	<i>n (%)</i>			
отсутствует (0–7 баллов) normal (0–7)		33/41 (55/68)	15/22 (56/81)	18/19 (55/58)
субклинически выраженная (8–10 баллов) borderline abnormal (8–10)		12/9 (20/15)	4/2 (15/7)	8/7 (24/21)
клинически выраженная (≥ 11 баллов) abnormal (≥ 11)		15/10 (25/17)	8/3 (30/11)	7/7 (21/21)

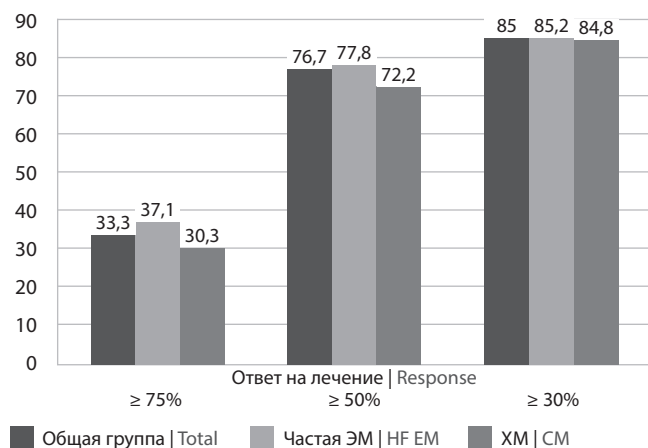


Рис. 1. Снижение количества дней с ГБ к концу 3-го месяца введения фреманезумаба.
Fig. 1. Decrease in the number of days with headache by the end of month 3 post fremanezumab dosing.

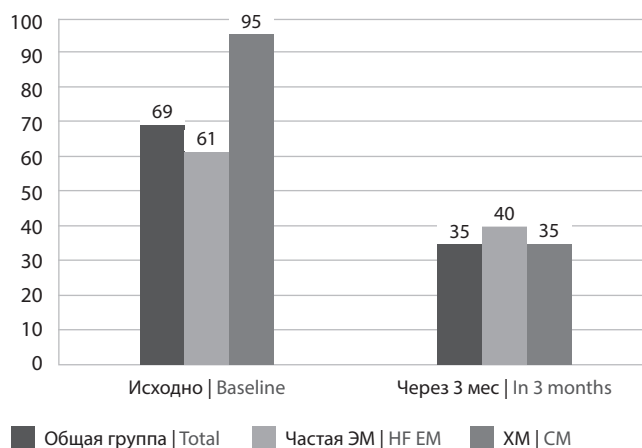


Рис. 2. Влияние мигрени на повседневную активность, баллы по опроснику MIDAS.
Fig. 2. Migraine impact on daily activities, MIDAS score.

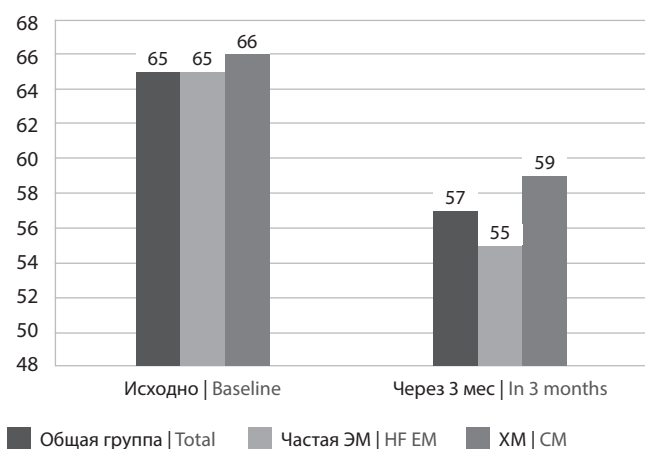


Рис. 3. Влияние мигрени на повседневную активность, баллы по тесту НИТ-6.

Fig. 3. Migraine impact on daily activities, NIT-6 score.

вано серьёзных побочных эффектов, ни один пациент не прекратил лечение из-за неблагоприятного события.

Обсуждение

Проведённое исследование реальной клинической практики показало, что фреманезумаб в дозировке 675 мг, вводимой ежеквартально, примерно в равной степени эффективен у пациентов, страдающих как частой ЭМ, так и ХМ, ранее получавших или не получавших профилактическое лечение. Наши данные подтвердили результаты, полученные при лечении фреманезумабом в рандомизированных клинических исследованиях [6–8] и в реальной клинической практике [13–15], о прогрессирующем сокращении числа дней с мигренью в месяц, уменьшении степени инвалидизации, повышении КЖ, безопасности и хорошей переносимости препарата. В целом на лечение фреманезумабом ответили 76,7% пациентов (у которых число дней с ГБ снизилось на > 50%), что указывает на его преимущества по сравнению с другими препаратами для профилактики мигрени (противоэпилептическими) — у 40,8%, бета-блокаторами — у 42,8%, антидепрессантами — у 45,2%, блокаторами кальциевых каналов — у 42,4% [20].

Установленное в нашем исследовании снижение количества дней с ГБ в месяц > 50% к концу 3-го месяца у 77,8% пациентов с частой ЭМ и у 72,2% с ХМ значимо превышало таковое в крупных рандомизированных плацебо-контролируемых клинических исследованиях. Так, в исследовании HALO эффективность фреманезумаба у пациентов с частой ЭМ составила 51%, у пациентов с ХМ — 65% [6, 7].

По сравнению с другими исследованиями реальной клинической практики число наших пациентов, ответивших на терапию фреманезумабом (снижение количества дней с ГБ в месяц > 50%), оказалось выше, чем в наблюдениях М.Т. Driessen и соавт. — 52,1% пациентов с частой ЭМ и 58,3% пациентов с ХМ [13] и Р. Barbanti и соавт. при частой ЭМ — 58,3% у пациентов [15], но сопоставимо с таковой для ХМ — 6,5% в последнем исследовании.

Возможным объяснением установленной в нашем исследовании большей эффективности фреманезумаба по сравнению с ранее проведёнными могут быть особенности вы-

борки, включающей 25% пациентов, ранее не получавших профилактические препараты. Косвенно с этим согласуется расширение показаний использования фреманезумаба в качестве первой линии терапии, направленной на профилактику приступов мигрени [21, 22].

Проспективный характер исследования позволил нам провести оценку изменений КЖ, степени инвалидизации, уровней тревоги и депрессии у пациентов на 3-месячной терапии фреманезумабом, что не проводилось в зарубежных ретроспективных исследованиях реальной клинической практики [13, 14]. Мы сравнили данные единственного проспективного исследования реальной клинической практики Р. Barbanti и соавт. [15] и полученные нами по изменению КЖ к концу 3-го месяца терапии. По опроснику MIDAS, в исследовании Р. Barbanti и соавт. КЖ улучшилось у пациентов с частой ЭМ на 74%, с ХМ — на 46% [15], тогда как в нашем исследовании большее улучшение наблюдалось у пациентов с ХМ (63%) по сравнению с ЭМ (33%). Кроме того, в нашем исследовании, согласно тесту НИТ-6, уменьшилось влияние ГБ на повседневную активность — у пациентов с частой ЭМ в среднем на 10 баллов, у пациентов с ХМ — на 7 баллов, чего не отмечалось в аналогичном исследовании итальянских коллег.

Лечение фреманезумабом привело и к уменьшению проявления сопутствующих мигрени тревоги и депрессии. После 3 мес лечения 81% и 79% пациентов с тяжёлыми тревогой и депрессией соответственно отметили регресс психоэмоциональных нарушений. В аналогичных исследованиях изменения степени тревоги и депрессии не оценивались. Данное действие фреманезумаба является крайне ценным, учитывая частую коморбидность мигрени и эмоциональных расстройств, а также то, что их наличие прогностически связано с более тяжёлым течением мигрени, повышенным риском хронизации, снижением КЖ и увеличением инвалидизации [23, 24]. В связи с этим полученные нами результаты указывают на предпочтительность выбора фреманезумаба для профилактики мигрени у пациентов с коморбидными тревогой и депрессией.

Важными преимуществами использования фреманезумаба для профилактики мигрени стали хорошая переносимость препарата и отсутствие серьёзных побочных эффектов. Встречаемость нежелательных явлений в виде покраснения и зуда в месте инъекции препарата были отмечены нами у 5%, что значительно ниже, чем в аналогичных крупных рандомизированных контролируемых исследованиях, — до 30% [6, 7].

Таким образом, настоящее исследование реальной клинической практики подтверждает установленную в рандомизированных клинических исследованиях эффективность и безопасность фреманезумаба в лечении ЭМ и ХМ как в качестве препарата первичного выбора, так и при продолжении профилактического лечения после неудачных попыток использования классических препаратов 1-й и 2-й линий. Значимым преимуществом в использовании фреманезумаба является сохранение эффективности не менее 3 мес при однократном введении 675 мг, снижение коморбидных тревоги и депрессии, улучшение КЖ при минимальных побочных эффектах. Последующее проспективное наблюдение за данной когортой пациентов позволит уточнить продолжительность действия фреманезумаба по отношению к частоте ГБ и коморбидным тревоге и депрессии и определиться с долгосрочной тактикой их ведения.

Список источников / References

1. 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
2. Burch R.C., Buse D.C., Lipton R.B. Migraine: epidemiology, burden, and comorbidity. *Neurol. Clin.* 2019;37(4):631–649. doi: 10.1016/j.ncl.2019.06.001
3. Cohen F., Yuan H., Silberstein S.D. Calcitonin gene-related peptide (CGRP)-targeted monoclonal antibodies and antagonists in migraine: current evidence and rationale. *BioDrugs.* 2022;36(3):341–358. doi: 10.1007/s40259-022-00530-0
4. Bigal M.E., Walter S., Rapoport A.M. Calcitonin gene-related peptide (CGRP) and migraine current understanding and state of development. *Headache.* 2013;53(8):1230–44. doi: 10.1111/head.12179
5. Hoy S.M. Fremanezumab: first global approval. *Drugs.* 2018;78(17):1829–1834. doi: 10.1007/s40265-018-1004-5
6. Silberstein S.D., Dodick D.W., Bigal M.E. et al. Fremanezumab for the preventive treatment of chronic migraine. *N. Engl. J. Med.* 2017;377:2113–2122. doi: 10.1056/NEJMoal1709038
7. Dodick D.W., Silberstein S.D., Bigal M.E. et al. Effect of Fremanezumab compared with placebo for prevention of episodic migraine: a randomized clinical trial. *JAMA.* 2018;319:1999–2008. doi: 10.1001/jama.2018.4853
8. 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
9. 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
10. Lipton R.B., Cohen J.M., Galic M. et al. Effects of fremanezumab in patients with chronic migraine and comorbid depression: subgroup analysis of the randomized HALO CM study. *Headache.* 2021;61(4):662–672. doi: 10.1111/head.14097
11. 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.0000000000010600
12. Ashina M., Amin F.M., Kokturk P. et al. PEARL study protocol: a real-world study of fremanezumab effectiveness in patients with chronic or episodic migraine. *Pain Manag.* 2021;11(6):647–654. doi: 10.2217/pmt-2021-0015
13. 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
14. Krasenbaum L.J., Pedarla V.L., Thompson S.F. 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;23(1):54. doi: 10.1186/s10194-022-01413-z
15. Barbanti P., Egeo G., Aurilia C. et al. 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
16. Diener H.C., Ashina M., Durand-Zaleski I. et al. Health technology assessment for the acute and preventive treatment of migraine: a position statement of the International Headache Society. *Cephalalgia.* 2021;41(3):279–293. doi: 10.1177/0333102421989247
17. Stewart W.F., Lipton R.B., Dowson A.J., Sawyer J. Development and testing of the Migraine Disability Assessment (MIDAS) Questionnaire to assess headache-related disability. *Neurology.* 2001;56(1):20–28. doi: 10.1212/wnl.56.suppl_1.s20
18. Kosinski M., Bayliss M.S., Bjorner J.B. et al. A six-item short-form survey for measuring headache impact: the HIT-6. *Qual. Life Res.* 2003;12(8):963–974. doi: 10.1023/a:1026119331193
19. Сыропятов О.Г., Дзеружинская Н.А., Астапов Ю.Н., Иванцова Г.В. Ранняя диагностика и лечение депрессии в общей медицинской практике. Киев; 2003.
20. Syropyatov O.G., Dzeruzhinskaya N.A., Astapov Yu.N., Ivantsova G.V. Early diagnostic and treatment of depression in general medicine practice. Kiev; 2003. (In Russ.)
21. Blumenfeld A.M., Bloudek L.M., Becker W.J. et al. Patterns of use and reasons for discontinuation of prophylactic medications for episodic migraine and chronic migraine: results from the second international burden of migraine study (IBMS-II). *Headache.* 2013;53(4):644–655. doi: 10.1111/head.12055
22. Филатова Е.Г., Осипова В.В., Табеева Г.Р. и др. Диагностика и лечение мигрени: рекомендации российских экспертов. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* 2020;12(4):4–14.
23. Filatova E.G., Osipova V.V., Tabeeva G.R. et al. Diagnosis and treatment of migraine: Russian experts' recommendations. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.* 2020;12(4):4–14. (In Russ.) doi: 10.14412/2074-2711-2020-4-4-14
24. Sacco S., Amin F.M., 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;23(1):67. doi: 10.1186/s10194-022-01431-x
25. Breslau N., Lipton R.B., Stewart W.F. et al. Comorbidity of migraine and depression: investigating potential etiology and prognosis. *Neurology.* 2003;60(8):1308–1312. doi: 10.1212/01.wnl.0000058907.41080.54
26. Yang Y., Zhao H., Heath A.C. et al. Shared genetic factors underlie migraine and depression. *Twin Res. Hum. Genet.* 2016;19(4):341–350. doi: 10.1017/thg.2016.46

Информация об авторах

Добрынина Лариса Анатольевна — д.м.н., г.н.с., зав. 3-го неврологического отделения Института клинической и профилактической неврологии ФГБНУ НЦН, Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0001-9929-2725>
Афанасьев Максим Александрович — аспирант, врач-невролог 3-го неврологического отделения Института клинической и профилактической неврологии ФГБНУ НЦН, Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0001-5552-3074>
Белопасова Анастасия Владимировна — к.м.н., с.н.с. 3-го неврологического отделения Института клинической и профилактической неврологии ФГБНУ НЦН, Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0003-3124-2443>
Губанова Мария Владимировна — к.м.н., н.с. 3-го неврологического отделения Института клинической и профилактической неврологии ФГБНУ НЦН, Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-9893-712X>
Байдина Екатерина Вадимовна — к.м.н., главный врач ФГБНУ НЦН, Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0001-5911-5855>

Вклад авторов. Добрынина Л.А. — создание концепции исследования; Афанасьев М.А., Белопасова А.В., Губанова М.В. — проведение исследования; Байдина Е.В. — руководство научно-исследовательской работой. Все авторы одобрили финальную версию перед публикацией

Information about the authors

Larisa A. Dobrynina — D. Sci. (Med.), chief researcher, Head, 3rd Neurological department, Institute of Clinical and Preventive Neurology, Research Center of Neurology, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0001-9929-2725>
Maksim A. Afanasev — postgraduate student, neurologist, 3rd Neurological department, Institute of Clinical and Preventive Neurology, Research Center of Neurology, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0001-5552-3074>
Anastasia V. Belopasova — Cand. Sci. (Med.), researcher, 3rd Neurological department, Institute of Clinical and Preventive Neurology, Research Center of Neurology, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0003-3124-2443>
Maria V. Gubanova — Cand. Sci. (Med.), researcher, 3rd Neurological department, Institute of Clinical and Preventive Neurology, Research Center of Neurology, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-9893-712X>
Ekaterina V. Baydina — Cand. Sci. (Med.), chief physician, Research Center of Neurology, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0001-9929-2725>

Author contribution. Dobrynina L.A. — creation of the research concept; Afanasev M.A., Belopasova A.V., Gubanova M.V. — conducting research; Baydina E.V. — management of research work. All authors approved the final version before publication.