


Предикторы эффективности применения эренумаба при хронической мигрени

Н.В. Ващенко 

ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия;
Университетская клиника головной боли, Москва, Россия

Аннотация

Диагноз хронической мигрени (ХМ) ставится при наличии 15 и более дней с головной болью в месяц у пациента с мигренью. Примерно у 2,5% пациентов с эпизодической мигренью развивается хроническая мигрень, которая сложнее поддается лечению и часто приводит к лекарственно-индуцированной головной боли (ЛИГБ). Такие пациенты редко включаются в клинические исследования.

Цель. Проанализировать в клинической практике эффективность CGRP-моноклонального антитела эренумаб после 6 мес терапии у пациентов с ХМ с ЛИГБ и без нее, а также оценить возможные предикторы эффективности профилактической терапии.

Материалы и методы. В исследование включены 47 пациентов с ХМ, принимающих эренумаб в дозировке 70 мг ежемесячно минимум в течение 3 мес. Пациенты заполняли дневник головной боли во время всего исследования. Для оценки наличия аллодинии использовалась шкала аллодинии 12-item Allodynia Symptom Checklist (ACS-12). Через 6 мес терапии оценивались эффективность и безопасность лечения, наличие ЛИГБ и возможные предикторы эффективности.

Результаты. После 6 мес терапии 22 (78,6%) пациента больше не соответствовали критериям ЛИГБ. Факторами, которые положительно влияли на результат терапии, стали отсутствие аллодинии ($p < 0,05$), наличие фото- и фонофобии и односторонность боли ($p > 0,05$). Возраст и количество дней с головной болью у пациентов с ХМ до начала лечения не оказывали статистически значимого влияния на эффект терапии. Наличие ЛИГБ статистически значимо не влияло на результат терапии.

Заключение. Применение CGRP-моноклональных антител целесообразно у пациентов с ЛИГБ. Наличие ЛИГБ не влияет на эффективность профилактической терапии эренумабом, наличие аллодинии может быть предиктором неэффективности, а односторонность боли и раздражительность от света и звука – указывать на вероятную эффективность. Исследования в реальной клинической практике на большой когорте пациентов и с большей длительностью терапии требуются для подтверждения данных результатов.

Ключевые слова: хроническая мигрень, лекарственно-индуцированная головная боль, CGRP-моноклональные антитела, эренумаб

Для цитирования: Ващенко Н.В. Предикторы эффективности применения эренумаба при хронической мигрени. Consilium Medicum. 2022;24(2):104–107. DOI: 10.26442/20751753.2022.2.201548

ORIGINAL ARTICLE

Erenumab efficacy predictors for chronic migraine

Nina V. Vashchenko 

Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia;
University Headache Clinic, Moscow, Russia

Abstract

The diagnosis of chronic migraine (CM) is made when there are 15 or more days of headache per month in a patient with migraine. Approximately 2.5% of patients with episodic migraine develop chronic migraine, which is more difficult to treat and often leads to drug-induced headache (LIH). Such patients are rarely included in clinical trials.

Aim. To analyze in clinical practice the effectiveness of the CGRP monoclonal antibody erenumab after 6 months of therapy in patients with CM with and without LIHD, and to evaluate possible predictors of the effectiveness of prophylactic therapy.

Materials and methods. The study included 47 patients with CM taking erenumab at a dose of 70 mg monthly for at least 3 months. Patients completed a headache diary throughout the study. The 12-item Allodynia Symptom Checklist (ACS-12) was used to assess the presence of allodynia. After 6 months of therapy, the efficacy and safety of treatment, the presence of LAH and possible predictors of efficacy were evaluated.

Results. After 6 months of therapy, 22 (78.6%) patients no longer met the criteria for LIHD. The factors that positively influenced the outcome of therapy were the absence of allodynia ($p < 0.05$), the presence of photo- and phonophobia, and the one-sidedness of pain ($p > 0.05$). The age and number of days with headache in patients with HM before treatment did not have a statistically significant effect on the effect of therapy. The presence of LIHD did not statistically significantly affect the outcome of therapy.


Conclusion. CGRP monoclonal antibodies are reasonable in patients with LIHD. The presence of LIHD does not affect the efficacy of erenumab prophylactic therapy, the presence of allodynia may be a predictor of failure, and the unilaterality of pain and irritability to light and sound indicate likely efficacy. Real-world studies with a large cohort of patients and longer durations of therapy are required to confirm these results.


Keywords: chronic migraine, drug-induced headache, CGRP monoclonal antibodies, erenumab

For citation: Vashchenko NV. Erenumab efficacy predictors for chronic migraine. Consilium Medicum. 2022;24(2):104–107.

DOI: 10.26442/20751753.2022.2.201548

Информация об авторе / Information about the author

 **Ващенко Нина Владимировна** – аспирант каф. неврологии и нейрохирургии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет), невролог Университетской клиники головной боли. E-mail: nina.vashch@gmail.com; ORCID: 0000-0002-7811-0416

 **Nina V. Vashchenko** – Graduate Student, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), University Headache Clinic. E-mail: nina.vashch@gmail.com; ORCID: 0000-0002-7811-0416

Введение

Хронической мигренью (ХМ) страдают от 1 до 2% населения, и примерно у 2,5% пациентов с эпизодической мигренью в дальнейшем развивается ХМ [1]. ХМ диагностируется при наличии у пациента на протяжении минимум 3 мес 15 или более дней с головной болью в месяц, 8 из которых соответствуют мигренозным характеристикам [2]. При такой частоте головных болей пациентам приходится принимать большое количество препаратов для купирования приступа, что приводит к возникновению дополнительного типа головной боли, которая называется лекарственно-индуцированной.

Лекарственно-индуцированная головная боль (ЛИГБ) определяется как прием лекарств для купирования приступа более 10 или 15 дней в месяц в зависимости от типа используемого препарата. Такая вторичная головная боль наблюдается более чем у 1/2 пациентов с ХМ [3]. В настоящее время отмена часто используемых лекарств с одновременным началом профилактической терапии является наилучшей рекомендуемой стратегией для лечения ЛИГБ [4]. В такой ситуации новый класс профилактической терапии мигрени – препараты моноклональных антител (МАТ) к кальцитонин-ген родственному пептиду (CGRP) или его рецептору [5] – представляет собой многообещающий способ перевести пациента из ХМ в эпизодическую мигрень, а также облегчить лечение ЛИГБ. Эффективность и безопасность CGRP-МАТ доказана как в клинических испытаниях [6, 7], так и в исследованиях в реальной клинической практике [8–12]. Однако, как и любая другая профилактическая терапия мигрени, МАТ не имеют абсолютной эффективности и могут не давать положительного эффекта приблизительно у 10% пациентов. Клинические испытания CGRP-МАТ в основном проводились на пациентах с эпизодической мигренью и включали лишь небольшую часть пациентов с ХМ и ЛИГБ. Тем не менее последующий анализ подгрупп из клинических исследований показал эффективность в снижении частоты головной боли и уменьшении приема препаратов для купирования головной боли у тех, кто злоупотреблял ими.

Цель исследования – проанализировать в клинической практике эффективность CGRP-МАТ эренумаба после 6 мес терапии у пациентов с ХМ с ЛИГБ и без нее, а также оценить возможные предикторы эффективности профилактической терапии.

Материалы и методы

Мы провели проспективное исследование в третичном центре головной боли. В исследование последовательно включались пациенты, которые в течение 6 мес получали лечение CGRP-МАТ эренумаб в соответствии с российскими клиническими рекомендациями и руководством Европейской федерации головной боли по использованию CGRP-МАТ [13]. При первичном посещении диагноз ХМ и наличие ЛИГБ устанавливались с помощью критериев Международной классификации головных болей 3-го пересмотра [2]. Пациенты во время исследования заполняли дневник головной боли для мониторинга частоты и интенсивности головной боли, дополнительных симптомов (таких как тошнота, фото- и фонофобия), а также для отслеживания количества принимаемых лекарств для купирования приступов и их эффективности. Для оценки наличия аллодинии использовалась шкала аллодинии 12-item Allodynia Symptom Checklist (ACS-12).

Эренумаб в дозировке 70 мг применялся подкожно ежемесячно согласно инструкции. Пациентам не проводилась резкая отмена препарата, которым они злоупотребляли, и также не назначались дополнительные препараты помимо МАТ для профилактики мигрени. Других препаратов для профилактики головной боли пациенты на момент первого визита не принимали.

Рис. 1. Число пациентов со снижением дней с головной болью более 50% на фоне терапии эренумабом.

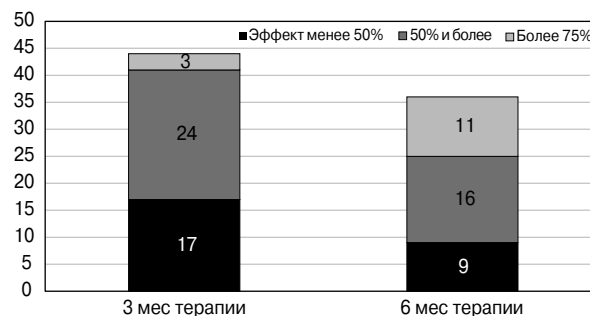
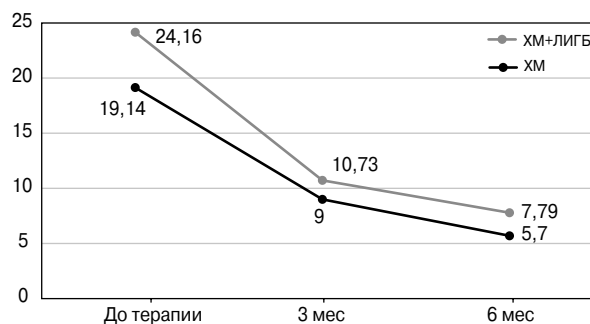


Рис. 2. Среднее количество дней с головной болью у пациентов с ЛИГБ и без нее до и после 3 и 6 мес терапии эренумабом.



В исследование включены 47 пациентов с ХМ, принимающих эренумаб в дозировке 70 мг минимум в течение 3 мес.

Оценка эффективности эренумаба проводилась через месяц после 3-й инъекции, после чего принималось решение о продолжении терапии или смене тактики. Профилактическая терапия считалась эффективной при снижении количества дней с головной болью более чем на 50%. Через 6 мес терапии мы диагностировали отсутствие ЛИГБ, если пациенты применяли простые анальгетики и нестероидные противовоспалительные препараты менее 15 дней в месяц и триптаны менее 10 дней в месяц.

Количественные данные представлены в виде $M \pm \sigma$, где M – это среднее значение признака, σ – стандартное отклонение. Многомерный регрессионный анализ проведен для оценки связи между различными симптомами, факторами и результатом лечения (количеством дней с головной болью после 6 мес терапии). Значимость коэффициентов регрессии оценивалась при помощи критерия Стьюдента и доверительных интервалов. Значимость уравнения в целом оценивалась при помощи критерия Фишера. Имеющиеся различия считались значимыми при $p < 0,05$. Для статистической обработки данных использовалась программа Statistica 10.

Результаты

Из 47 пациентов 11 отменили прием препарата через 3 мес (3 – из-за нежелательных явлений, 8 – из-за недостаточной эффективности), 3 пациента из этой группы перешли на дозировку эренумаба 140 мг.

Через 3 мес терапии положительного эффекта (более чем 50% снижение количества дней с головной болью) достигли 27 (61,36%) из 44 пациентов, принимающих эренумаб в дозе 70 мг (рис. 1).

О легких нежелательных явлениях, в основном о запорах, сообщили 5 пациентов.

Из 36 пациентов с ХМ, которые получили минимум 6 инъекций препарата, 32 (88,9%) – женщины, 4 – мужчины. Сред-

ний возраст составил 42,6±12,2 года, у 28 (77,8%) пациентов отмечена ЛИГБ, у 6 (16,7%) пациентов – аура в анамнезе.

Односторонняя боль отмечена у 23 (63,9%) пациентов, пульсирующая боль – у 17 (47,3%), фото- и фонофобия – у 29 (80,6%), тошнота – у 30 (83,4%) пациентов. Аллодиния, по данным опросника ACS-12, – у 11 (30,5%) пациентов.

После 6 мес терапии 22 (78,6%) пациента больше не соответствовали критериям ЛИГБ, в то время как 6 (21,4%) из 28 с ЛИГБ продолжили злоупотреблять препаратами для купирования приступа.

После регрессионного анализа факторами, которые положительно влияли на результат терапии, стали отсутствие аллодинии ($p < 0,05$), наличие фото- и фонофобии и односторонность боли ($p > 0,05$). Такие факторы, как возраст, количество дней с головной болью у пациентов с ХМ до начала лечения, не оказывали статистически значимого влияния на эффект терапии.

Наличие ЛИГБ статистически значимо не влияло на результат терапии, однако изначальное количество дней с головной болью, так же как и после терапии, в среднем выше, чем у пациентов без ЛИГБ (рис. 2).

На фоне приема эренумаба в течение 6 мес 17 пациентов с ХМ отметили, что эффект от препаратов для купирования приступов улучшился по сравнению с эффектом до лечения. Все пациенты без ЛИГБ отметили улучшение эффекта abortивной терапии, и лишь 9 (32,1%) из 28 пациентов с ЛИГБ отметили такой же эффект.

Обсуждение

В нашей когорте пациентов с ХМ из клинической практики демографические данные и исходные характеристики головной боли схожи с клиническими исследованиями [14, 15], за исключением большего процента пациентов с ЛИГБ и большей рефрактерности мигрени к профилактическим препаратам, которые назначались ранее, что соответствует другим исследованиям из реальной клинической практики [8, 12, 16].

Эффективность применения эренумаба через 3 мес в нашем исследовании немногим ниже в связи с тем, что в большинстве предыдущих исследований пациентам с ХМ с начала лечения назначалась дозировка 140 мг. В нашем исследовании мы начинали с 70 мг эренумаба из-за экономических соображений. Несмотря на это, эффективность препарата через 6 мес соответствовала данным других исследований, что подтверждает данные о том, что эффект продолжает нарастать и после 3 мес применения эренумаба.

В данном проспективном исследовании после 6 мес лечения эренумабом мы наблюдали, что снижение частоты головной боли на 50% и более оказалось одинаковым, независимо от наличия ЛИГБ у пациентов на начальном этапе. Наши результаты согласуются с другими многоцентровыми когортами пациентов с ХМ из клинической практики, которые применяли эренумаб (через 3 и 6 мес терапии) [8, 17], и все результаты из клинической практики выше, чем ответ, наблюдаемый в клинических исследованиях [15, 18].

Помимо этого у большей части пациентов с ЛИГБ через 6 мес терапии эренумабом наблюдается уменьшение частоты головной боли и снижение количества принимаемых лекарств, несмотря на то что резкой отмены злоупотребляемого препарата не проводилось. Это указывает на то, что CGRP-MAT могут быть эффективным профилактическим средством для пациентов с ХМ и ЛИГБ. Согласно нашим результатам, они также безопасны и хорошо переносятся.

Более того, 78,6% пациентов достигли ремиссии ЛИГБ. Этот показатель сопоставим с показателем, отмеченным в других исследованиях для эренумаба (71,9%) [8]. Эти результаты выше, чем в клинических исследованиях, и они оправдывают использование в повседневной практике CGRP-MAT для облегчения снижения количества таблеток для купирования приступа благодаря их профилактическому эффекту.

Наши данные также показали, что наличие кожной аллодинии у пациентов с ХМ может быть предиктором меньшей эффективности эренумаба в дозировке 70 мг. Длительность заболевания и частота приступов мигрени в месяц значительно связаны с аллодинией, что также коррелирует с данными международных исследований [8, 19–21].

Полученные данные и возможные предикторы эффективности CGRP-MAT должны быть дополнительно оценены в долгосрочных исследованиях в реальной клинической практике и в более крупных когортах пациентов, получавших CGRP-MAT, для подтверждения результатов.

Заключение

Таким образом, наше исследование в реальной клинической практике поддерживает использование CGRP-MAT у пациентов с ХМ и ЛИГБ с аналогичными результатами по сравнению с теми, кто не имеет ЛИГБ. Более того, профилактическое действие CGRP-MAT облегчает отмену препаратов для купирования приступа и достигает снижения частоты головной боли и количества дней приема препаратов для купирования, независимо от того, прекратили ли пациенты резко чрезмерное употребление этих препаратов. Исследования в реальной клинической практике на большой когорте пациентов и с большей длительностью терапии требуются для подтверждения полученных нами данных.

Раскрытие интересов. Автор декларирует отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure of interest. The author declares that she has no competing interests.

Вклад авторов. Автор декларирует соответствие своего авторства международным критериям ICMJE.

Authors' contribution. The author declares the compliance of her authorship according to the international ICMJE criteria.

Источник финансирования. Автор декларирует отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Funding source. The author declares that there is no external funding for the exploration and analysis work.

Литература/References

1. Burch RC, Buse DC, Lipton RB. Migraine: Epidemiology, Burden, and Comorbidity. *Neurol Clin.* 2019;37(4):631-49. DOI:10.1016/j.ncl.2019.06.001
2. Olesen J. 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
3. Kristoffersen ES, Lundqvist C. Medication-overuse headache: Epidemiology, diagnosis and treatment. *Ther Adv Drug Saf.* 2014;5(2):87-99. DOI:10.1177/2042098614522683
4. Carlsen LN, Munksgaard SB, Nielsen M, et al. Comparison of 3 Treatment Strategies for Medication Overuse Headache: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Neurol.* 2020;77(9):1069-78. DOI:10.1001/jamaneurol.2020.1179
5. Tso AR, Goadsby PJ. Anti-CGRP Monoclonal Antibodies: the Next Era of Migraine Prevention? *Curr Treat Options Neurol.* 2017;19(8):27. DOI:10.1007/s11940-017-0463-4
6. Goadsby P, Reuter U, Lanteri-Minet M, et al. Long-term Efficacy and Safety of Erenumab: Results From 64 Weeks of the LIBERTY Study. *Neurology.* 2021;96(22):e2724-35. DOI:10.1212/WNL.00000000000012029
7. Ashina M, Dodick D, Goadsby PJ, et al. Erenumab (AMG 334) in episodic migraine. *Neurology.* 2017;89(12):1237-43. DOI:10.1212/WNL.0000000000004391
8. 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):32. DOI:10.1186/s10194-020-01102-9
9. Ващенко Н.В., Коробкова Д.З., Скоробогатых К.В., Азимова Ю.Э. Клиническая эффективность и безопасность анти-CGRP(r) моноклональных антител в реальной клинической практике после трех месяцев терапии. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* 2021;13(6):62-6 [Vashchenko VN, Korobkova DZ, Skorobogatikh KV, Azimova YuE. Efficacy and safety of anti-CGRP(r) monoclonal antibodies in real clinical practice: preliminary analysis after three months of therapy. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.* 2021;13:62-6 (in Russian)]. DOI:10.14412/2074-2711-2021-6-62-66

10. Ващенко Н.В., Ужахов А.М., Богородская М.В., и др. Полугодовое применение CGRP-моноклональных антител в клинической практике: промежуточный анализ эффективности и безопасности. *Медицинский Совет*. 2021;21(1):64-70 [Vashchenko NV, Uzhakhov AM, Bogorodskaya MV, et al. Six-month therapy of CGRP monoclonal antibodies in real-world clinical practice: an interim analysis of efficacy and safety data. *Medical Council*. 2021;21(1):64-70 (in Russian)]. DOI:10.21518/2079-701X-2021-21-1-64-70
11. Бердникова А.В., Кадимова Н.Б., Латышева Н.В., и др. Эффективность и безопасность эренумаба в реальной практике: проспективное исследование 80 пациентов в специализированном центре лечения головной боли. *Российский неврологический журнал*. 2022;27(1):43-50 [Berdnikova AV, Kadymova NV, Latysheva NV, et al. Real-world efficacy and safety of Erenumab: a prospective study of 80 patients in a specialized headache center. *Russian neurological journal*. 2022;27(1):43-50 (in Russian)]. DOI:10.30629/2658-7947-2022-27-1-43-50
12. Scheffler A, Messel O, Wurthmann S, et al. Erenumab in highly therapy-refractory migraine patients: First German real-world evidence. *J Headache Pain*. 2020;21(1):84. DOI:10.1186/s10194-020-01151-0
13. Sacco S, Bendtsen L, Ashina M, et al. European headache federation guideline on the use of monoclonal antibodies acting on the calcitonin gene related peptide or its receptor for migraine prevention. *J Headache Pain*. 2019;20(1):6. DOI:10.1186/s10194-018-0955-y
14. Goadsby PJ, Reuter U, Hallström Y, et al. A Controlled Trial of Erenumab for Episodic Migraine. *New Eng J Med*. 2017;377:2123-32. DOI:10.1056/NEJMoa1705848
15. Tepper SJ, Diener HC, Ashina M, et al. Erenumab in chronic migraine with medication overuse: Subgroup analysis of a randomized trial. *Neurology*. 2019;92(20):e2309-20. DOI:10.1212/WNL.0000000000007497
16. Hirata K, Sakai F, Takeshima T, 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 Headache Pain*. 2021;22(1):110. DOI:10.1186/s10194-021-01313-8
17. Barbanti P, Aurilia C, Egeo G, et al. Erenumab in the prevention of high-frequency episodic and chronic migraine: Erenumab in Real Life in Italy (EARLY), the first Italian multicenter, prospective real-life study. *Headache*. 2021;61(2):363-72. DOI:10.1111/head.14032
18. Ashina M, Tepper S, Brandes JL, 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):1611-21. DOI:10.1177/0333102418788347
19. Benatto MT, Florencio LL, Carvalho GF, et al. Cutaneous allodynia is more frequent in chronic migraine, and its presence and severity seems to be more associated with the duration of the disease. *Arq Neuropsiquiatr*. 2017;75(3):153-9. DOI:10.1590/0004-282X20170015
20. Louter MA, Bosker JE, van Oosterhout WPJ, et al. Cutaneous allodynia as a predictor of migraine chronification. *Brain*. 2013;136(Pt.11):3489-96. DOI:10.1093/brain/awt251
21. Lipton RB, Tepper SJ, Reuter U, et al. Erenumab in chronic migraine: Patient-reported outcomes in a randomized double-blind study. *Neurology*. 2019;92(19):e2250-60. DOI:10.1212/WNL.0000000000007452

Статья поступила в редакцию / The article received: 15.03.2022

Статья принята к печати / The article approved for publication: 25.04.2022



OMNIDOCTOR.RU