

ОБЗОРЫ

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2022

ГЕПАНТЫ ДЛЯ КУПИРОВАНИЯ ПРИСТУПОВ МИГРЕНИ

Ядгаров И.С.¹, Филатова Е.Г.², Голубев В.Л.², Бердникова А.В.²¹Андижанский государственный медицинский институт, Андижан, Узбекистан²Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова МЗ РФ (Сеченовский Университет), Москва, Россия

Резюме

В обзоре представлен механизм действия нового класса таргетных препаратов для лечения мигрени антагонистами рецепторов кальцитонин-ген-родственного пептида — гепантов. В настоящее время два препарата — уброгепант и римегепант — одобрены в США для купирования острых приступов мигрени. В РФ пока ни один из препаратов этого нового класса не зарегистрирован, однако это возможно в ближайшем будущем. Приведены результаты рандомизированных клинических исследований, продемонстрировавшие их эффективность по сравнению с триптанами и плацебо, а также хорошую переносимость и безопасность. Римегепант и уброгепант вызывают минимальные нежелательные эффекты и безопасны для людей с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Гепанты могут представлять альтернативу для пациентов с мигренью, которые не могут применять триптаны из-за плохой их переносимости.

Ключевые слова: мигрень, приступ мигрени, лечение приступа мигрени, гепанты

Для цитирования: Ядгаров И.С., Филатова Е.Г., Голубев В.Л., Бердникова А.В. Гепанты для купирования приступов мигрени. *Российский неврологический журнал*. 2022;27(3):5–10. DOI 10.30629/2658-7947-2022-27-3-5-10

Для корреспонденции: Филатова Елена Глебовна — e-mail: eg-filatova@mail.ru

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Информация об авторах

Ядгаров И.С., e-mail: iosifyadgarov@yahoo.com

Филатова Е.Г., <https://orcid.org/0000-0001-9978-4180>; e-mail: eg-filatova@mail.ru

Голубев В.Л., <https://orcid.org/0000-0003-0842-8557>; e-mail: vgol_59@mail.ru

Бердникова А.В., <https://orcid.org/0000-0002-4447-2152>; e-mail: asimcin@mail.ru

RELIEF OF MIGRAINE ATTACK — HEPANTS

Yadgarov I.S.¹, Filatova E.G.², Golubev V.L.², Berdnikova A.V.²¹Andijan State Medical Institute, Andijan, Uzbekistan²I.M. Sechenov First Moscow Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University), Moscow, Russia**Abstract**

The review presents the mechanism of action of a new class of targeted drugs for the treatment of migraine with CGRP gepant receptor antagonists — gepants. Currently, two drugs — ubrogepant and rimegepant are approved by the FDA for the relief of acute migraine attacks in the United States. In the Russian Federation, none of the drugs of this new class is registered, however, this is possible in the near future. The review presents the results of RCTs that demonstrated their effectiveness in comparison with triptans and placebo, as well as good tolerability and safety. Rimegepant and ubrogepant cause minimal side effects and are safe for people with cardiovascular diseases. Gepants may provide an alternative for migraine patients who do not tolerate the side effects observed with triptans, as well as the main therapy.

Key words: migraine, acute migraine attack, treatment of migraine attack, gepants

For citation: Yadgarov I.S., Filatova E.G., Golubev V.L., Berdnikova A.V. Relief of migraine attack — gepants. *Russian Neurological Journal (Rossijskij Nevrologicheskij Zhurnal)*. 2022;27(3):5–10. (In Russian). DOI 10.30629/2658-7947-2022-27-3-5-10

For correspondence: Filatova E.G. — e-mail: eg-filatova@mail.ru

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Acknowledgements. The study had no sponsorship.

Information about authors

Yadgarov I.S., e-mail: iosifyadgarov@yahoo.com

Filatova E.G., <https://orcid.org/0000-0001-9978-4180>; e-mail: eg-filatova@mail.ru

Сокращения: ГБ — головная боль; КГРП — кальцитонин-ген-родственный пептид; мАТ — моноклональные антитела; РКИ — рандомизированные клинические исследования; FDA — Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов в США.

Мигрень является распространенным, наследственно обусловленным неврологическим заболеванием, проявляющимся приступами пульсирующей головной боли с тошнотой, фото- и фонофобией, реже рвотой [1–4]. Заболевание оказывает выраженное влияние на трудоспособность и качество жизни пациентов активного возраста, чем и обусловлена ее социальная значимость [5]. Тяжесть заболевания определяется прежде всего интенсивностью и продолжительностью головной боли, частотой приступов, а также важное значение имеют сопровождающие симптомы [6, 7].

Триптаны и их ограничения в лечении мигрени

Революционную роль в купировании приступов мигрени сыграло введение в 90-е годы в клиническую практику селективных агонистов серотониновых 5HT-1B/D-рецепторов — триптанов. Триптаны стали первыми таргетными препаратами, воздействующими на патогенез приступа мигрени. Взаимодействие триптанов с 5HT-1B-рецепторами пресинаптической мембраны окончания тройничного нерва препятствует выделению нейропептидов, вызывающих приступ мигрени; воздействие на 5HT-1D-рецепторы в сосудистой стенке, сужает расширенные во время приступа сосуды мозговых оболочек [8, 9]. В настоящее время триптаны имеют самый высокий уровень доказательности (А) при лечении приступов мигрени, более эффективны, чем другие обезболивающие средства, и включены во все клинические рекомендации. Однако у триптанов есть некоторые недостатки, ответственные за важные клинические ограничения. Только около трети пациентов не испытывают боли через 2 ч после приема триптанов [8]. Рецидив головной боли возникает у 30–40% пролеченных пациентов [9]. Частое применение триптанов (10 дней в месяц и более), даже при их эффективности, может привести к обострению мигрени, прогрессирующему увеличению частоты головных болей и трансформации в хроническую мигрень, как правило, сопровождающуюся лекарственно-индуцированной головной болью [10].

Наиболее серьезным ограничением к использованию триптанов является их сосудосуживающее действие, благодаря которому пациенты могут испытывать дискомфорт или чувство сдавления в грудной

клетке, а наличие сердечно-сосудистых заболеваний становится противопоказанием к их назначению [2, 8]. Очевидной является потребность в других высокоэффективных и безопасных препаратах, не обладающих сердечно-сосудистыми противопоказаниями и высоким потенциалом злоупотребления.

Роль КГРП при мигрени и механизм действия гепантов

Исследования трех последних десятилетий показали, что мигрень связана с повышенной чувствительностью к кальцитонин-ген-родственному пептиду (КГРП). Высвобождение КГРП из тригеминальных нервных окончаний индуцирует вазодилатацию, отек и дегрануляцию тучных клеток твердой мозговой оболочки, что способствует нейрогенному воспалению и, как следствие, активации ноцицепторов и возникновению приступа мигрени [11–17].

Существуют три основных группы доказательств роли КГРП в развитии мигрени. Была установлена связь резкого повышения уровня КГРП с болью при мигрени: повышенный уровень КГРП был обнаружен в сыворотке крови и слюне больных во время спонтанного или индуцированного приступа, а также было доказано, что триптаны снижают уровень КГРП, уменьшая боль. Инъекции КГРП вызывают у больных мигренью головную боль [12, 13, 18].

КГРП является мишенью нового вида патогенетического лечения мигрени [15, 18–22]. Синтезированы два класса препаратов: моноклональные антитела (мАТ), два из которых разрешены к клиническому использованию для профилактического лечения мигрени в РФ: фреманезумаб и эренумаб. Другим классом препаратов являются антагонисты рецептора КГРП — гепанты (англ. *gepants*). Они могут быть использованы как для купирования приступов, так и для профилактической терапии. Ни один из гепантов пока не разрешен к клиническому использованию на территории РФ.

Эффекты гепантов — низкомолекулярных антагонистов рецепторов КГРП — были исследованы на животных моделях, и был выявлен сложный механизм их действия — в виде модуляции боли как на центральном, так и на периферическом уровнях. Было показано, что гепанты снижают спонтанную и вызванную активность нейронов ядра тройничного нерва, а также ингибируют их сенсibilизацию, индуцированную оксидом азота [23]. Считается, что ядро тройничного нерва с его обширными связями с вышележащими отделами ноцицептивной системы играет важную роль в центральной регуляции боли при мигрени [24]. Ингибирующее воздействие гепантов на активность нейронов ядра тройничного нерва используют для профилактической терапии

мигрени. На периферическом уровне гепанты снижают опосредованное КГРП нейрогенное воспаление, что является основным механизмом купирования приступа мигрени, и не обладают сосудосуживающим действием [25]. Кардиоваскулярная безопасность гепантов была показана в рандомизированных клинических исследованиях (РКИ) как *in vitro*, так и *in vivo* [16,26].

Таким образом, патофизиологический механизм действия гепантов при купировании приступов мигрени и других видов первичных ГБ направлен на блокирование рецепторов КГРП, причем, блокируя рецептор КГРП, препараты нейтрализуют его действие, не вызывая сужения сосудов. Поэтому гепанты считаются малоопасными для людей с сердечно-сосудистыми или цереброваскулярными заболеваниями [9, 13–15].

Показаниями к применению гепантов при мигрени являются [16–18, 26]:

- неэффективность нестероидных противовоспалительных средств, препаратов триптанового ряда;
- непереносимость триптанов;
- наличие сердечно-сосудистых или цереброваскулярных факторов риска.

Эффективность гепантов при лечении приступов мигрени

В течение последних лет исследуется эффективность ряда гепантов при лечении приступов мигрени, включая олцегепант, телкагепант, уброгепант и римегепант [22, 27–30], вазегепант [31, 32]. Согласно предыдущим исследованиям, олцегепант и телкагепант — гепанты первого поколения, обладают хорошей эффективностью, но высокотоксичны, что ограничивает их клиническое применение [30, 33]. В клиническую практику вошли два негепатотоксичных гепанта — уброгепант и римегепант.

Уброгепант (Ubrogerant/Ubrelvy) — это первый препарат в классе пероральных антагонистов рецепторов КГРП, одобренный в США для купирования приступа мигрени. Препарат не показан для профилактического лечения мигрени, но может быть использован для совместного применения с препаратами для профилактической терапии мигрени [34].

Уброгепант используют в виде таблеток 50 мг и 100 мг, рекомендуемая доза препарата 50–100 мг на прием. При необходимости можно принять вторую дозу через 2 ч после приема начальной дозы. Максимальная суточная доза 200 мг. Эффективность уброгепанта практически одинакова независимо от того, принимается ли препарат сразу при появлении мигрени или в течение 4 ч после начала приступа [22, 35]. Показана также безопасность повторного введения препарата [35].

Эффективность уброгепанта для купирования приступа мигрени была продемонстрирована в двух рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых исследованиях. В исследовании ACHIEVE I [27] принимали участие 1439 взрослых пациентов с мигренью с аурой и без ауры и получали уброгепант или плацебо. Средний возраст больных

составлял 40,7 года. Большинство респондентов были женщины (87,5%). В другом исследовании ACHIEVE II [27] участвовало 1686 пациентов с мигренью (с количеством ежемесячных приступов от 2 до 8).

В обоих исследованиях процент пациентов, достигших уменьшения или отсутствия головной боли, а также тошноты, фоно- и фотофобии через 2 ч после приема препарата, был значительно выше среди пациентов, получавших уброгепант, чем в группе плацебо. Процент пациентов, освободившихся от боли, составил 19,2% для группы с 50 мг, 21,2% для группы с 100 мг и 11,8% для контрольной группы [28]. При повторном приеме препарата спустя 2 ч в дозе как 50 мг, так и 100 мг эффект у 55% пациентов становился статистически более значимым по сравнению с плацебо в отношении уменьшения или прекращения боли, а также тошноты, светобоязни или фонофобии. Действие препарата сохранялось в течение 24 и даже 48 ч у 31,5% пациентов при дозе 50 мг и у 34% при дозе 100 мг [28].

Положительный клинический эффект уброгепанта отмечался также в группе больных, нечувствительных к триптанам. Кроме того, выявлено, что препарат можно назначать одновременно с ацетаминофеном или напроксеном [36]. Изучая фармакологические особенности уброгепанта *in vivo* и *in vitro*, С. Conway и соавт. (2019) продемонстрировали его кардиобезопасность. Результаты рандомизированного исследования показали, что разовые терапевтические (100 мг) и супратерапевтические дозы (400 мг) уброгепанта не влияют на реполяризацию сердца у здоровых взрослых [26].

Наиболее частыми нежелательными эффектами были тошнота, наблюдавшаяся у 2% пациентов, получавших плацебо, у 2% пациентов, принимавших 50 мг уброгепанта, и у 3% пациентов, принимавших 100 мг. Вторым по частоте нежелательным эффектом была сонливость, присутствовавшая у 1% пациентов, принимавших плацебо, у 2% пациентов, принимавших 50 мг, и у 3% пациентов, принимавших 100 мг. При применении уброгепанта также может возникать сухость во рту. Такая низкая частота побочных эффектов крайне редко встречается при приеме пероральных препаратов при терапии мигрени, что очень обнадеживает [34].

По мнению ряда авторов, уброгепант является новым многообещающим лекарственным средством, эффект которого превышает все существующие [27, 37]. В то же время ряд экспертов отмечают необходимость дальнейших долгосрочных исследований для подтверждения эффективности и безопасности уброгепанта [28, 30, 37].

Римегепант (Rimegepant/Nurtec ODT) — второй препарат из группы гепантов, который получил одобрение FDA для купирования приступов мигрени. Исследование, проведенное R. Marcus и соавт. (2014), определило оптимальную дозу римегепанта в 75 мг, поскольку эта доза обеспечивала такую же клиническую эффективность и меньшее количество нежелательных побочных эффектов, чем более

высокие дозы [38]. Последующие исследования подтвердили и детализировали многие аспекты эффективности и переносимости римегепанта [39–41].

В. Gao и соавт., систематизируя существующие обзоры литературы с января 2001 г. по август 2019 г. об эффективности римегепанта, отметили, что препарат имел хорошую эффективность и безопасность при лечении приступа мигрени (исследованы 3827 больных). Авторы отметили, что римегепант в дозе 75 мг приводил через 2 ч к достоверному по сравнению с плацебо прекращению или облегчению головной боли, тошноты, фотофобии и фонофобии [42].

В рандомизированном исследовании доля пациентов, у которых боль прошла через 2 ч после приема римегепанта в дозе 75 мг, составляла 19,6% и 12,0% в группе плацебо ($p < 0,001$) [43]. При сравнении трех основных результатов (купирование приступа головной боли, облегчение боли в течение 2 ч и отсутствие наиболее неприятных сопровождающих симптомов в течение 2 ч) было определено, что римегепант оказал достоверный эффект облегчения ($p < 0,001$) проявлений головной боли по сравнению с группой больных, принимавших плацебо ($p < 0,01$) [42]. Кроме того, было также замечено, что воздействие римегепанта на выраженность фотофобии и фонофобии значительно выше, чем у многих других препаратов для купирования приступа мигрени [39, 41]. Преимущества были показаны также по длительности эффекта и частоте возврата головной боли: 86% из тех, кто получал римегепант, не нуждались в дополнительных обезболивающих средствах в течение 24 ч после его приема [37].

Многие исследователи едины во мнении, что эффект римегепанта мало зависит от пола, возраста, расы больного, а также частоты приступов [44]. Выявлено, что препарат более эффективен для купирования приступа, чем НПВП и комбинированные анальгетики, содержащие кофеин [39, 44]. Наиболее распространенными побочными эффектами были тошнота, головокружение и инфекции мочевыводящих путей, о которых сообщали менее одного процента пациентов в процессе терапии [33, 44–46].

В настоящее время не решен вопрос о безопасности и совместимости комбинации римегепанта с моноклональными антителами (препаратами МАТ к КГРП) для профилактики мигрени, хотя последнее исследование такой комбинированной терапии имеет обнадеживающий характер. Так, G. Verma и соавт. отметили, что римегепант хорошо переносился с минимальными побочными эффектами при купировании приступа мигрени у 13 пациентов, которые одновременно получали для профилактики мигрени инъекции моноклональных антител к КГРП в течение 12 нед. [47].

Заключение. Изучение пероральных антагонистов рецепторов КГРП (гепантов) в купировании приступов мигрени показало их эффективность по сравнению с анальгетиками, триптанами и плацебо, а также хорошую переносимость и безопасность. Римегепант и уброгепант вызывают минимальные нежелательные побочные эффекты и безопасны для

людей с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Гепанты могут представлять альтернативу для пациентов с мигренью, которые не переносят побочных явлений, отмечаемых при терапии триптанами.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Копишинская С.В., Густов А.В. Генетические аспекты мигрени. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2015;115(7):124–129. [Kopishinskaja S.V., Gustov A.V. Genetic aspects of migraine. *Journal of Neurology and Psychiatry*. 2015;115(7):124–129. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro201511571124-129>
2. Табеева Г.Р. Головная боль. Руководство для врачей. М.: Геотар-медиа, 2018. [Tabeeva G.R. Headache. Guideline for doctors. M.: Geotar-media, 2018. (In Russ.). <http://catalog.geotar.ru/lots/NF0009525.html>
3. Hamelsky S., Stewart F., Lipton R. Epidemiology of migraine. *Curr Pain Headache Rep*. 2001;5:189–194. <https://doi.org/10.1007/s11916-001-0088-9>
4. Lipton R., Bigal M. The epidemiology of migraine. *Am J Med*. 2005;118(1):3–10. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2005.01.014>
5. GBD 2013 Mortality and Causes of Death Collaborators. Global, regional, and national age–sex specific all-cause and cause-specific mortality for 240 causes of death, 1990–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet*. 2015;385:117–171. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)61682-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)61682-2)
6. Viana M., Sances G., Linde M., Ghiotto N., Guaschino E., Allena M., Terrazzino S., Nappi G., Goadsby J., Tassorelli C. Clinical features of migraine aura: result from a prospective diary-aided study. *Cephalalgia*. 2017;37(10):979–989. <https://doi.org/10.1177/0333102416657147>
7. Gajria K., Lee L.K., Flores N.M., Aycardi E., Gandhi S.K. Humanistic and economic burden of nausea and vomiting among migraine sufferers. *J Pain Res*. 2017;10:689–698. <https://doi.org/10.2147/JPR.S124683>
8. Ferrari M.D., Goadsby P.J., Roon K.I., Lipton R.B. Triptans (serotonin, 5-HT_{1B/1D} agonists) in migraine: detailed results and methods of a meta-analysis of 53 trials. *Cephalalgia*. 2002;22(8):633–658. <https://doi.org/10.1046/j.1468-2982.2002.00404.x>
9. Geraud G., Keywood C., Senard J.M. Migraine headache recurrence: relationship to clinical, pharmacological, and pharmacokinetic properties of triptans. *Headache*. 2003;43(4):376–388. <https://doi.org/10.1046/j.1526-4610.2003.03073.x>
10. Negro A., Martelletti P. Chronic migraine plus medication overuse headache: two entities or not? *J Headache Pain*. 2011;12(6):593–601. <https://doi.org/10.1007/s10194-011-0388-3>
11. Hong P., Tan T., Liu Y., Xiao J. Gepants for abortive treatment of migraine: A network meta-analysis. *Brain Behav*. 2020;10(8):e01701. <https://doi.org/10.1002/brb3.1701>
12. Villalón C.M., Olesen J. The role of CGRP in the pathophysiology of migraine and efficacy of CGRP receptor antagonists as acute antimigraine drugs. *Pharmacol Ther*. 2009;124(3):309–322. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2009.09.003>
13. Edvinsson L., Warfvinge K. Recognizing the role of CGRP and CGRP receptors in migraine and its treatment. *Cephalalgia*. 2019;39(3):366–373. <https://doi.org/10.1177/0333102417736900>
14. Noseda R., Burstein R. Migraine pathophysiology: anatomy of the trigeminovascular pathway and associated neurological symptoms, CSD, sensitization and modulation of pain. *Pain*. 2013;154(1):44–53. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2013.07.021>

15. Азимова Ю.Э. Мигрень: современный взгляд на классификацию, патофизиологию и терапию. *Медицинский совет*. 2014;5:27–31. [Azimova Y.E. Migraine: modern view of the classification, pathophysiology and specific therapy. *Medical Council*. 2014;5:27–31. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2014-5-27-29>
16. Pan K.S., Siow A., Hay D.L., Walker C.S. Antagonism of CGRP Signaling by Rimegepant at Two Receptors. *Front Pharmacol*. 2020;11:1240. <https://doi.org/10.3389/fphar.2020.01240>
17. Goadsby P.J., Holland P.R., Martins-Oliveira M., Hoffmann J., Schankin C., Akerman S. Pathophysiology of migraine: a disorder of sensory processing. *Physiol Rev*. 2017;97(2):553–622. <https://doi.org/10.1152/physrev.00034.2015>
18. Дубенко О.Е. Кальцитонин-ген-связанный пептид при мигрени: патогенетический фактор и терапевтическая мишень (обзор). *Международный неврологический журнал*. 2018;2(96):71–77. [Dubenko O.E. Calcitonin gene-related peptide: pathogenetic factor and therapeutic target (review). *International Neurological Journal*. 2018;2(96):71–77. (In Russ.)]. <http://dx.doi.org/10.22141/2224-0713.2.96.2018.130481>
19. Kaiser E.A., Russo A.F. CGRP and migraine: could PACAP play a role too? *Neuropeptides*. 2013;47(6):451–461. <https://doi.org/10.1016/j.npep.2013.10.010>
20. Burstein R., Nosedá R., Borsook D. Migraine: multiple processes, complex pathophysiology. *J Neurosci*. 2015;35(17):6619–6629. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0373-15.2015>
21. Negro A., Martelletti P. Gepants for the treatment of migraine. *Expert Opin Investig Drugs*. 2019;28(6):555–567. <https://doi.org/10.1080/13543784.2019.1618830>
22. Loder E., Tfelt-Hansen P. The emperor's new gepants: are the effects of the new oral CGRP antagonists clinically meaningful? *Headache*. 2019;59(1):113–117. <https://doi.org/10.1111/head.13444>
23. Koulchitsky S., Fischer M.J.M., Messlinger K. Calcitonin gene-related peptide receptor inhibition reduces neuronal activity induced by prolonged increase in nitric oxide in the rat spinal trigeminal nucleus. *Cephalalgia*. 2009;29(4):408–417. <https://doi.org/10.1111/j.1468-2982.2008.01745.x>
24. Fischer M.J.M., Koulchitsky S., Messlinger K. The nonpeptide calcitonin gene-related peptide receptor antagonist BIBN4096BS lowers the activity of neurons with meningeal input in the rat spinal trigeminal nucleus. *J Neurosci*. 2005;25(25):5877–5883. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0869-05.2005>
25. Doods H., Hallermayer G., Wu D., Entzeroth M., Rudolf K., Engel W., Eberlein W. Pharmacological profile of BIBN4096BS, the first selective small molecule CGRP antagonist. *Br J Pharmacol*. 2000;129(3):420–423. <https://doi.org/10.1038/sj.bjp.0703110>
26. Conway C.M., Croop R., Dubowchik G.M., Coric V., Lipton R.B. Cardiovascular safety of rimegepant 75 mg in 3 randomized clinical trials and systematic evaluations from in vitro, ex vivo and in vivo nonclinical assays. *Neurology*. 2020;94(15Supplement):2141. https://n.neurology.org/content/94/15_Supplement/2141
27. Dodick D., Lipton R., Ailani J., Singh R., Shewale A., Yu S., Viswanathan H. Ubrogapant, an Acute Treatment for Migraine, Improved Patient-Reported Functional Disability and Satisfaction in 2 Single-Attack Phase 3 Randomized Trials, ACHIEVE I and II. *Headache*. 2020;60(4):686–700. <https://doi.org/10.1111/head.13766>
28. Voss T., Lipton R., Dodick D., Dupre N., Ge J., Assaid C., Aurora S., Mishelson D. A phase IIb randomized, double-blind, placebo-controlled trial of ubrogapant for the acute treatment of migraine. *Cephalalgia*. 2016;36:887–898. <https://doi.org/10.1177/0333102416653233>
29. Storer R.J., Akerman S., Goadsby P.J. Calcitonin gene-related peptide (CGRP) modulates nociceptive trigeminovascular transmission in the cat. *Br J Pharmacol*. 2004;42(7):1171–1181. <https://doi.org/10.1038/sj.bjp.0705807>
30. Xu F., Sun W. Network meta-analysis of calcitonin gene-related peptide receptor antagonists for the acute treatment of migraine. *Front Pharmacol*. 2019;10:795. <https://doi.org/10.3389/fphar.2019.00795>
31. Moreno-Ajona D., Perez-Rodriguez A., Goadsby P.J. Gepants, calcitonin-gene-related peptide receptor antagonists: what could be their role in migraine treatment? *Curr Opin Neurol*. 2020;33(3):309–315. <https://doi.org/10.1097/WCO.0000000000000806>
32. Moreno-Ajona D., Perez-Rodriguez A., Goadsby P.J. Small-molecule CGRP receptor antagonists. A new approach to the acute and preventive treatment of migraine. *Med Drug Discov*. 2020;7:100053. <https://doi.org/10.1016/j.medidd.2020.100053>
33. Chan T.L.H., Cowan R.P., Woldeamanuel Y.W. Calcitonin Gene-Related Peptide Receptor Antagonists (Gepants) for the Acute Treatment of Nausea in Episodic Migraine: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Headache*. 2020;60(7):1489–1499. <https://doi.org/10.1111/head.13858>
34. Ailani J., Lipton R.B., Hutchinson S., Knievel K., Lu K., Butler M., Yu S.Y., Finnegan M., Severt L., Trugman J.M. Long-Term Safety Evaluation of Ubrogapant for the Acute Treatment of Migraine: Phase 3, Randomized, 52-Week Extension Trial. *Headache*. 2020;60(1):141–152. <https://doi.org/10.1111/head.13682>
35. Dodick D.W., Goadsby P.J., Lakkis H., Lu K., Jakate A., Finegan M., Szegedi A., Trugman J.M. Ubrogapant Achieves onset of pain relief at 1 hour for the acute treatment of migraine. *Headache*. 2019;59(s1):P103. <https://doi.org/10.1111/head.13549>
36. Jakate A., Boinpally R., Butler M., Lu K., Womack K., McGeeney D., Periclou A. Single therapeutic doses of ubrogapant are not associated with a clinically relevant drug-drug interaction when co-administered with acetaminophen or naproxen. *Headache*. 2019;59(s1):P96. <https://doi.org/10.1111/head.13549>
37. Curto M., Capi M., Cipolla F., Cisale G.Y., Martelletti P., Lionetto L. Ubrogapant for the treatment of migraine. *Expert Opin Pharmacother*. 2020;21(7):755–759. <https://doi.org/10.1080/14656566.2020.1721462>
38. Marcus R., Goadsby P.J., Dodick D., Stock D., Manos G., Fischer T.Z. BMS- 927711 for the acute treatment of migraine: a double-blind, randomized, placebo controlled, dose-ranging trial. *Cephalalgia*. 2014;34(2):114–125. <https://doi.org/10.1177/0333102413500727>
39. Croop R., Goadsby P.J., Stock D.A., Conway C.M., Forshaw M., Stock E.G., Coric V., Lipton R.B. Efficacy, safety, and tolerability of rimegepant orally disintegrating tablet for the acute treatment of migraine: a randomised, phase 3, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2019;394(10200):737–745. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)31606-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)31606-X)
40. Johnston K., Popoff E., Deighton A., Dabirvaziri P., Harris L., Thiry A., Croop R., Coric V., L'Italian G., Moren J. Comparative efficacy and safety of rimegepant, ubrogapant, and lasmiditan for acute treatment of migraine: a network meta-analysis. *Expert Rev Pharmacoecon Res*. 2021;2:1–12. <https://doi.org/10.1080/14737167.2021.1945444>
41. Peters G.L., Hennessey E.K. Rimegepant: acute treatment for migraine headaches. *Pain Manag*. 2021;11(3):259–266. <https://doi.org/10.2217/pmt-2020-0090>
42. Gao B., Yang Y., Wang Z., Sun Y., Chen Z., Zhu Y., Wang Z. Efficacy and Safety of Rimegepant for the Acute Treatment of Migraine: Evidence From Randomized Controlled Trials. *Front Pharmacol*. 2020;10:1577. <https://doi.org/10.3389/fphar.2019.01577>
43. Lipton R.B., Croop R., Stock E.G., Stock D.A., Morris B.A., Frost M., Dubowchik G.M., Conway C.M., Coric V., Goadsby P.J. Rimegepant, an Oral Calcitonin Gene-Related Peptide Receptor Antagonist, for Migraine. *N Engl J Med*. 2019;381(2):142–149. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1811090>
44. Hutchinson S., Schim J., Lipton R., Thiry A., Morris B., Coric V., Croop R. Safety of Rimegepant 75mg in adults with migraine: no effects of age, sex, or race in 3 phase 3 trials. *Headache*. 2019;59(s1):P247LB. <https://doi.org/10.1111/head.13549>

ОБЗОРЫ

45. Edvinsson L. Rimegepant oral disintegrating tablet for migraine. *Lancet*. 2019;394(10200):711–712. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(19\)31611-3](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(19)31611-3)
46. Rimegepant (Nurtec ODT) for acute treatment of migraine. *JAMA*. 2020;324(9):890–891. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.8493>
47. Berman G., Croop R., Kudrow D., Halverson P., Lovegren M., Thiry A.C., Conway C.M., Coric V., Lipton R.B. Safety of Rimegepant, an Oral CGRP Receptor Antagonist, Plus CGRP Monoclonal Antibodies for Migraine. *Headache*. 2020;60(8):1734–1742. <https://doi.org/10.1111/head.13930>

Поступила 10.06.2021
Принята к печати 05.11.2021
