

ОБЗОРЫ

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2021

ПЯТИЛЕТНИЙ ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ НОВОГО КЛАССА ПРЕПАРАТОВ ДЛЯ ТАРГЕТНОЙ ПРОФИЛАКТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ МИГРЕНИ

Амелин А.В.¹, Соколов А.Ю.^{1,2}, Ваганова Ю.С.¹

¹ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

²ФГБУН «Институт физиологии им. И.П. Павлова» Российской академии наук, Санкт-Петербург, Россия

РЕЗЮМЕ. Статья посвящена новому классу антимигренозных препаратов — моноклональным антителам (мАТ), нарушающим передачу сигнала кальцитонин-ген родственного пептида (КГРП). Кратко рассматриваются биологические эффекты КГРП в периферической и центральной нервной системе и его роль в патогенезе мигрени. Анализируются данные систематических обзоров рандомизированных клинических исследований эффективности и безопасности мАТ к КГРП (фреманезумаб, эптинезумаб и галканезумаб) и его рецептору (эренумаб) при эпизодической и хронической мигрени. Обсуждаются результаты пятилетнего применения эренумаба в рамках клинических исследований и реальной практики.

Ключевые слова: мигрень; кальцитонин-ген родственный пептид; профилактическое лечение; моноклональные антитела; эренумаб; фреманезумаб; галканезумаб; эптинезумаб.

Для цитирования: Амелин А.В., Соколов А.Ю., Ваганова Ю.С. Пятилетний опыт применения нового класса препаратов для таргетной профилактической терапии мигрени. *Российский неврологический журнал*. 2021;26(3):4–14. DOI 10.30629/2658-7947-2021-26-3-4-14

Для корреспонденции: Амелин А.В., e-mail: avamelin@mail.ru

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Информация об авторах

Амелин А.В., <https://orcid.org/0000-0001-6437-232X>, e-mail: avamelin@mail.ru

Соколов А.Ю., <https://orcid.org/0000-0002-6141-486X>, e-mail: alexey.y.sokolov@gmail.com

Ваганова Ю.С., <https://orcid.org/0000-0003-4409-9615>, e-mail: ulianasamul@yandex.ru

FIVE-YEAR EXPERIENCE OF USING A NEW CLASS OF DRUGS FOR TARGETED PREVENTIVE THERAPY OF MIGRAINE

Amelin A.V.¹, Sokolov A.Yu.^{1,2}, Vaganova Yu.S.¹

¹Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Saint Petersburg, Russia

²Pavlov Institute of Physiology, Russian Academy of Sciences, Saint Petersburg, Russia

ABSTRACT. This article deals with new migraine therapy, monoclonal antibodies against calcitonin gene related peptide (CGRP) and its receptor. The review represents a brief discussion of CGRP biological effects in the peripheral and central nervous system, and the role of CGRP in the migraine pathogenesis. Data of systematic reviews of randomized clinical research about the efficacy and safety of monoclonal antibodies against CGRP (fremanezumab, eptinezumab and galkanezumab) and its receptor (erenumab) in patients with episodic and chronic migraine are included and analyzed. The results of five-year use of erenumab in clinical research and in real practice are discussed and compared.

Key words: migraine; calcitonin gene related peptide; preventive treatment; monoclonal antibodies; erenumab; fremanezumab; eptinezumab; galkanezumab.

For citation: Amelin A.V., Sokolov A.Yu., Vaganova Yu.S. Five-year experience of using a new class of drugs for targeted preventive therapy of migraine. *Russian Neurological Journal (Rossijskij Nevrologicheskij Zhurnal)*. 2021;26(3):4–14. (In Russian). DOI 10.30629/2658-7947-2021-26-3-4-14

For correspondence: Amelin A.V., e-mail: avamelin@mail.ru

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

Acknowledgements. The study had no sponsorship.

Information about authors

Amelin A.V., <https://orcid.org/0000-0001-6437-232X>, e-mail: avamelin@mail.ru

Sokolov A.Yu., <https://orcid.org/0000-0002-6141-486X>, e-mail: alexey.y.sokolov@gmail.com

Vaganova Yu.S., <https://orcid.org/0000-0003-4409-9615>, e-mail: ulianasamul@yandex.ru

Сокращения: АМИ1 — амилиновый рецептор 1-го типа; БКР — белковый компонент рецептора КГРП; ДИ — доверительный интервал; КГРП — кальцитонин-ген родственный пептид; МАТ — моноклональные антитела; ОР — относительный риск; ОШ — отношение шансов; ПМАР1 — протеин, модифицирующий активность рецептора 1; РК — рецептор кальцитонина; РКИ — рандомизированные клинические исследования; РПРК — рецептор, подобный рецептору кальцитонина; цАМФ — циклический аденозинмонофосфат.

Введение. В результате долгосрочных экспериментальных и клинических исследований, проведенных в течение последних десятилетий, было установлено, что кальцитонин-ген родственный пептид (КГРП) (англ. calcitonin gene related peptide) играет важнейшую роль в патофизиологии мигрени, а блокирование его эффектов купирует приступ головной боли или предупреждает его развитие [1–3]. Единодушное признание в научных кругах ключевого значения КГРП как «промигренозной молекулы номер один» подчеркивается существованием специализированного профессионального интернет-ресурса (<https://www.cgrpforum.org>), всецело посвященного этому нейропептиду.

КГРП-позитивные нейроны находятся в подавляющем большинстве структур, вовлеченных в формирование цефалалгий: гассеровом ганглии, спинальном ядре тройничного нерва, стволовых ядрах, таламусе, гипоталамусе, мозжечке и коре [3–7]. Согласно тригемино-васкулярной теории патогенеза мигрени экзоцитоз КГРП из сенсорных терминалей тройничного нерва вследствие их антидромной активации может приводить к развитию интракраниальной вазодилатации, асептического менингитоваскулита и ортодромной стимуляции указанных афферентов [8, 9]. В свою очередь высвобождающийся из окончаний центральных отростков клеток гассерова узла КГРП играет роль медиатора в передаче ноцицептивного сигнала нейронам спинального тригеминального ядра [8, 10, 11]. На супраспинальном уровне этот нейропептид увеличивает активность таламокортикальных нейронов [12], модулирует функцию структур эндогенной антиноцицептивной системы [13, 14], вызывает сенситизацию нейронов вестибулярных ядер [15], что способствует усилению боли и формированию ассоциированных с мигренью симптомов [16]. КГРП кортикальных нейронов может играть роль в развитии нейрососудистых реакций, вызываемых распространяющейся кортикальной депрессией [17], хотя сам пептид едва ли вовлечен в процессы ее инициации и распространения [18].

Биологические эффекты КГРП опосредуются метаботропными КГРП и амилиновыми рецепторами 1-го типа (АМИ1) (англ. amylin receptor AMY1), представляющими собой комбинации протеинов РПРК/ПМАР1 (англ. calcitonin receptor-like receptor/receptor activity-modifying protein 1) и РК/ПМАР1 (англ. calcitonin receptor/receptor activity-modifying protein 1) соответственно; впрочем, этот

пептид может действовать и через иные подтипы амилиновых и аденомедулиновых рецепторов, а также рецепторы кальцитонина. Лигандирование КГРП-рецептора может запускать различные внутриклеточные сигнальные пути, из которых наиболее изученным является протеин-опосредованная активация аденилатциклазы с последующим накоплением циклического аденозинмонофосфата (цАМФ) и усилением функции протеинкиназы А [4, 19]. Сайты связывания КГРП широко представлены практически во всех анатомических образованиях, участвующих в патогенезе мигрени [4, 6, 12, 17, 20].

Уровень КГРП повышается в крови, ликворе и слюне во время приступа мигрени и может оставаться повышенным в межприступный период у некоторых пациентов с эпизодической и хронической мигренью, что позволяет рассматривать его как своего рода биомаркер хронизации заболевания [1–3]. Повышение концентрации КГРП в крови из наружной яремной вены во время приступа мигрени прямо пропорционально коррелирует с его интенсивностью и длительностью [21, 22]. При назначении триптанов плазменный уровень КГРП снижается параллельно уменьшению боли [23], кроме того, степень его снижения может быть предиктором эффективности антицефалалгической терапии [4]. Внутривенная инфузия КГРП часто вызывает мигренеподобную боль у лиц, страдающих мигренью, но, как правило, не у здоровых субъектов, что говорит о большей чувствительности первых к этому пептиду [1, 3, 24]. Введение КГРП не вызывает никаких иных болей, кроме головной, что напоминает действие доноров монооксида азота, являющихся известными провокаторами цефалалгии [2]. Однако лучшим подтверждением важной роли КГРП в патогенезе мигрени стала высокая клиническая эффективность препаратов, обладающих анти-КГРП-активностью — так называемых «гепантов» и моноклональных антител (МАТ) с тропностью к самому лиганду или его рецепторам [1, 22].

Препараты моноклональных антител в терапии мигрени

В настоящее время существуют четыре моноклональных антитела (МАТ), подавляющих передачу сигнала КГРП: эптинезумаб (ALD403), фреманезумаб (TEV-48125; ранее известный как LBR-101 или RN-307), галканезумаб (LY2951742) и эренумаб (AMG334) (табл. 1) [25–30]. Первые три являются гуманизированными МАТ, которые избирательно связываются непосредственно с КГРП, в то время как эренумаб является человеческим моноклональным антителом, блокирующим его рецептор. Все МАТ были изучены в рандомизированных клинических исследованиях (РКИ) с целью оценки их эффективности и безопасности для профилактического лечения эпизодической и хронической мигрени (см. табл. 1). Результаты этих РКИ показали, что МАТ эффективны у мужчин и женщин, в возрастных группах от 18 до 60 лет при эпизодической и хронической мигрени с аурой и без ауры, сопутствующими лекарственно-индуцированной головной болью, тревогой,

Таблица 1

Рандомизированные клинические исследования моноклональных антител к КГРП/рецептору КГРП [26]

Монокло- нальные антитела	Популяция	Доза	Первичная точка	Длительность действия (недели)	Результаты	Уменьшение числа дней с мигренью на 50% и более
Эренумаб [28]	Пациенты 18–65 лет, эпизодическая мигрень, частота приступов 5–14 дней/мес.	70 мг п/к, 1 раз/мес., 12 нед.	Изменение числа дней с мигренью/мес.	9–12	Препарат ($n = 108$) — 3,4 дня Плацебо ($n = 160$) — 2,3 дня $p < 0,021$	Препарат: 46% Плацебо: 30% NNT = 6,22 [30]
		140 мг п/к, 1 р/мес., 24 нед.	Изменение числа дней с мигренью/мес.	24	Препарат ($n = 319$) — 3,7 дня Плацебо ($n = 319$) — 1,8 дня $p < 0,001$	Препарат: 50% Плацебо: 26,6% NNT = 4,3
Эренумаб (AMG304) [29]	18–65 лет, хроническая мигрень (15 дней/ мес. с ГБ, из них 8 с мигренью)	70 мг п/к, 1 р/мес., 12 нед.	Изменение числа дней с мигренью/мес.	12	70 мг 6,6 (4,2); Δ : 2,5; $p < 0,0001$ $n = 191$	Препарат: 40% Плацебо: 30% NNT = 6,22
		140 мг п/к, 1 р/мес., 24 нед.	Изменение числа дней с мигренью/мес.	12	140 мг: 6,6 (4,2); Δ : 2,5; $p < 0,0001$ $n = 190$	Препарат: 41% Плацебо: 26,6% NNT = 4,3
Фремане- зумаб (TEV- 48215/LBR- 101) [26, 27]	18–65 лет, эпизодическая мигрень (8–14 дней/мес.)	225 мг п/к, 1 р/мес., 12 нед.	Изменение числа дней с мигренью/мес.	9–12	Препарат ($n = 95$) — 6,27 дня Плацебо ($n = 104$) — 3,46 дня $p < 0,0001$	Препарат: 53% Плацебо: 28% NNT = 4,0
		675 мг п/к, 1 р/кварт., 12 нед.			Препарат ($n = 95$) — 6,09 дня Плацебо ($n = 104$) — 3,46 дня $p < 0,0001$	
	18–65 лет, хроническая мигрень (15+ дней/мес.)	675 мг п/к, 1 р/кварт., 25 мг п/к, 1 р/мес.	Изменение часов с головной болью любой тяжести/мес.		Препарат ($n = 87$) — 59,8 ч Плацебо ($n = 104$) — 37,1 ч $p < 0,0386$	
		900 мг п/к, 1 р/мес., 12 нед.			Препарат ($n = 86$) — 67,5 ч Плацебо ($n = 104$) — 37,1 ч $p < 0,00057$	
Эптине- зумаб (ALD403) [26, 27]	18–55 лет, эпизодическая мигрень (5–14 дней/мес.)	1000 мг в/в, однократно	Изменение числа дней с мигренью/мес.	5–8	Препарат ($n = 81$) — 5,6 дня Плацебо ($n = 82$) — 4,6 дня $p = 0,03$	Препарат: 75% Плацебо: 54% NNT = 4,7
Галкане- зумаб (LY2951742)	18–65 лет, эпизодическая мигрень (4–14 дней/мес.)	150 мг п/к, 2 р/мес., 12 нед.	Изменение числа дней с мигренью/мес.	9–12	Препарат ($n = 108$) — 4,2 дня Плацебо ($n = 110$) — 3,0 дня $p = 0,03$	Препарат: 70% Плацебо: 45% NNT = 4,0

Примечания: NNT (англ. number needed to treat) — среднее число пациентов, которых необходимо лечить, чтобы достичь определенного благоприятного исхода или предотвратить один неблагоприятный исход, в сравнении с контрольной группой.

депрессией, а также предыдущим неудачным опытом лечения другими средствами профилактической терапии мигрени. Их эффективность начинает проявляться уже на первой неделе лечения, нарастает к третьему месяцу и сохраняется в течение 12 нед. терапии. В России для лечения эпизодической частой и хронической мигрени зарегистрированы фреманезумаб и эренумаб.

Эффективность МАТ при эпизодической мигрени

В 2020 г. был опубликован обновленный систематический обзор с метаанализом одиннадцати высококачественных клинических исследований с оценкой эффективности и безопасности препаратов МАТ к КГРП или его рецептору для профилактического лечения эпизодической частой мигрени [25].

Во всех рассмотренных исследованиях сообщалось об уменьшении через 12 нед. лечения ежемесячных числа дней с мигренозной головной болью по сравнению с исходным периодом. Было показано, что каждый из препаратов в отдельности: эренумаб, фреманезумаб и галканезумаб значительно уменьшали этот клинический показатель по сравнению с группой плацебо. Среднее число дней с мигренью

по сравнению с исходным периодом был достоверно меньшим на 1,44 дня при использовании МАТ по сравнению с плацебо ($p < 0,00001$). В восьми из обсуждаемых исследований сообщалось о сокращении ежемесячного числа дней приема анальгетиков или триптанов для купирования головной боли по сравнению с исходным периодом наблюдений. Было показано, что эренумаб, фреманезумаб и галканезумаб имеют достоверные различия с плацебо в отношении этого показателя эффективности лечения (табл. 2). После объединения данных восьми исследований этот клинический показатель у принимавших МАТ пациентов был достоверно меньше на 1,28 дня по сравнению с контрольной группой через 3 мес. лечения ($p < 0,00001$) (см. табл. 2).

Во всех 11 исследованиях первичной конечной точкой эффективности лечения был принят показатель сокращения числа дней с мигренью на 50% и более по сравнению с исходным периодом и данными контрольных групп. В каждом исследовании показано, что количество респондентов, достигших этого показателя при использовании эренумаба, фреманезумаба и галканезумаба, было достоверно большим, чем при применении плацебо ($OR = 1,55$

Table 1

Randomized clinical research of monoclonal antibodies against calcitonin gene-related peptide (CGRP) [26]

Monoclonal antibodies	Population	Dose	Coprimary endpoint	Course of administration (weeks)	Result	Lessening of the number of days with migraine (50% and over)
Erenumab (AMG304) [28]	18–65 years old patients, episodic migraine, frequency of attacks 5–14 days a month	70 mg once a month for 12 weeks subcutaneously	The change in the number of days with migraine	9–12	Drug ($n = 108$) — 3.4 days Placebo ($n = 160$) — 2.3 days $p < 0.021$	Drug: 46% Placebo: 30% NNT = 6.22 [30]
		140 mg once a month for 24 weeks	The change in the number of days with migraine (per month)	24	Drug ($n = 319$) — 3.7 days Placebo ($n = 319$) — 1.8 days $p < 0.001$	Drug: 50% Placebo: 26.6% NNT = 4.3
Erenumab [29]	18–65 years old patients, chronic migraine (headache for 15 days a month, including 8 days with migraine)	70 mg once a month for 12 weeks subcutaneously	The change in the number of days with migraine (per month)	12	70 mg 6.6 (4.2); Δ : 2.5 $p < 0.0001$	Drug: 40% Placebo: 30% NNT = 6.22
		140 mg once a month for 24 weeks subcutaneously	The change in the number of days with migraine (per month)	12	140 mg: 6.6 (4.2); Δ : 2.5 $p < 0.0001$ $n = 190$	Drug: 41% Placebo: 26.6% NNT = 4.3
Fremanezumab [26, 27]	18–65 years old patients, episodic migraine, (8–14 days a month)	225 mg once a month for 12 weeks subcutaneously	The change in the number of days with migraine (per month)	9–12	Drug ($n = 95$) — 6.27 days Placebo ($n = 104$) — 3.46 days $p < 0.0001$	Drug: 53% Placebo: 28% NNT = 4.0
		675 mg 1/qr. for 12 weeks			Drug ($n = 95$) — 6.09 days Placebo ($n = 104$) — 3.46 days $p < 0.0001$	
	18–65 years old patients, Chronic migraine (15+ days a month)	675 mg 1/qr. Subcutaneously 225 mg 1/qr. once a month	The change in hours with a headache independent on its severity		Drug ($n = 87$) — 59.8 h Placebo ($n = 104$) — 37.1 h $p < 0.0386$	
		900 mg once a month for 12 weeks subcutaneously			Drug ($n = 86$) — 67.5 h Placebo ($n = 104$) — 37.1 h $p < 0.00057$	
Eptinezumab (ALD403) [26, 27]	18–55 years old patients, episodic migraine (5–14 days a month)	1000mg, once, intravenously	The change in days with migraine per month	5–8	Drug ($n = 81$) — 5.6 days Placebo ($n = 82$) — 4.6 days $p = 0.03$	Drug: 75% Placebo: 54% NNT = 4.7
Galcanezumab (LY2951742)	18–65 years old patients, episodic migraine (4–14 days a month)	150 mg, twice a month, for 12 weeks subcutaneously	The change in days with migraine per month	9–12	Drug ($n = 108$) — 4.2 days Placebo ($n = 110$) — 3.0 days $p = 0.03$	Drug: 70% Placebo: 45% NNT = 4.0

Note: NNT (Number Needed to Treat) — the average number of patients who need treatment to achieve a certain favorable outcome or prevent one unfavorable outcome in comparison to a control group.

[95% ДИ 1,33–1,80]; ОР = 1,72 [95% ДИ 1,42–2,08]; и ОР = 1,51 [95% ДИ 1,32–1,73] соответственно). После объединения данных всех исследований было подтверждено, что этот клинический показатель достоверно чаще достигался при использовании МАТ к КГРП/рецептору КГРП (ОР = 1,51 [95% ДИ = 1,37; 1,66], $I^2 = 48\%$, $p < 0,00001$) (табл. 3).

Для оценки безопасности препаратов МАТ к КГРП/рецептору КГРП регистрировались любые нежелательные явления, возникшие во время лечения. Как при обобщенном, так и при межгрупповом анализе не выявлено существенной разницы в переносимости между препаратами МАТ к КГРП/рецептору КГРП и плацебо (см. табл. 2). Характер и частота возникновения нежелательных явлений при применении МАТ к КГРП/рецептору КГРП представлены в табл. 3 [44]. Среди всех зарегистрированных

нежелательных событий только боль в месте инъекций значительно преобладала у пациентов, получавших МАТ.

Этот обзор высококачественных исследований с участием 4402 пациентов с эпизодической мигренью подтвердил высокую эффективность и безопасность МАТ к КГРП/рецептору КГРП. Предыдущий метаанализ, опубликованный в 2018 г., объединял исследования, включавшие пациентов как с эпизодической, так и с хронической мигренью, что затрудняло объективную оценку и, возможно, привело к сомнительному выводу об эффективности и переносимости этого класса препаратов [42]. Опубликованный несколько позже метаанализ 2019 г., как и предыдущий, также содержал исследования, включавшие пациентов с эпизодической и хронической мигренью [43]. Один из самых последних

Таблица 2

Клинические исследования эффективности и безопасности МАТ к КГРП/рецептору КГРП при эпизодической частой мигрени [31–41]

Препарат МАТ	Уменьшение дней с мигренью/мес. ОР (95% ДИ)	Уменьшение дней приема анальгетиков/мес. ОР (95% ДИ)	Уменьшение дней с мигренью на 50% > ОР (95% ДИ)	Неблагоприятные события ОР (95% ДИ)
Эренумаб [31–34]	ОР = –1,27 [95% ДИ –1,62; –0,92] $p < 0,00001$	ОР = –0,96 [95% ДИ –1,35; –0,57] $p < 0,00001$	ОР = 1,55 [95% ДИ 1,33; 1,80] $p < 0,00001$	ОР = 0,93 [95% ДИ 0,85; 1,01] $p < 0,00001$
Фреманезумаб [35, 36]	ОР = –1,99 [95% ДИ –3,23; –0,79] $p < 0,00001$	ОР = –1,39 [95% ДИ –1,94; –0,83] $p < 0,00001$	ОР = 1,72 [95% ДИ 1,42; 2,08] $p < 0,00001$	ОР = 0,99 [95% ДИ 0,75; 1,35] $p < 0,00001$
Галканезумаб [37–40]	ОР = –1,57 [95% ДИ –2,03; –1,10] $p < 0,00001$	ОР = –1,80 [95% ДИ –2,22; –1,38] $p < 0,00001$	ОР = 1,51 [95% ДИ 1,32; 1,73] $p < 0,00001$	ОР = 1,06 [95% ДИ 0,98; 1,14] $p < 0,00001$
Эптинезумаб [41]	ОР = –1,00 [95% ДИ –2,20; +0,20]	нет данных	ОР = 1,15 [95% ДИ 0,94; 1,41] $p < 0,00001$	ОР = 1,08 [95% ДИ 0,82; 1,43] $p < 0,00001$
Средневзвешенная разница с исходным периодом	ОР = –1,44 [95% ДИ –1,68; –1,19] $p < 0,00001$	ОР = –1,28 [95% ДИ –1,66; –0,90] $p < 0,00001$	ОР = 1,51 [95% ДИ 1,37; 1,66] $p < 0,00001$	ОР = 1,01 [95% ДИ 0,95; 1,07] $p < 0,00001$

Примечания: ОР — относительный риск; ДИ — доверительный интервал.

Table 2

Clinical research of the MoAbs effectiveness and safety towards CGRP in cases of episodic frequent migraine [31–41]

MoAbs drug	Lessening of the days with migraine per month RR (CI 95%)	Lessening of painkillers intake per month RR (CI 95%)	50% > lessening of the days with migraine RR (CI 95%)	Adverse events RR (CI 95%)
Erenumab [31–34]	RR = –1.27 [95% CI –1.62; –0.92] $p < 0.00001$	RR = –0.96 [95% CI –1.35; –0.57] $p < 0.00001$	RR = 1.55 [95% CI 1.33; 1.80] $p < 0.00001$	RR = 0.93 [95% CI 0.85; 1.01] $p < 0.00001$
Fremanezumab [35, 36]	RR = –1.99 [95% CI –3.23; –0.79] $p < 0.00001$	RR = –1.39 [95% CI –1.94; –0.83] $p < 0.00001$	RR = 1.72 [95% CI 1.42; 2.08] $p < 0.00001$	RR = 0.99 [95% CI 0.75; 1.35] $p < 0.00001$
Galcanzumab [37–40]	RR = –1.57 [95% CI –2.03; –1.10] $p < 0.00001$	RR = –1.80 [95% CI –2.22; –1.38] $p < 0.00001$	RR = 1.51 [95% CI 1.32; 1.73] $p < 0.00001$	RR = 1.06 [95% CI 0.98; 1.14] $p < 0.00001$
Eptinezumab [41]	RR = –1.00 [95% CI –2.20; +0.20]	not available	RR = 1.15 [95% CI 0.94; 1.41] $p < 0.00001$	RR = 1.08 [95% CI 0.82; 1.43] $p < 0.00001$
Weighted mean compared to base period	RR = –1.44 [95% CI –1.68; –1.19] $p < 0.00001$	RR = –1.28 [95% CI –1.66; –0.90] $p < 0.00001$	RR = 1.51 [95% CI 1.37; 1.66] $p < 0.00001$	RR = 1.01 [95% CI 0.95; 1.07] $p < 0.00001$

Note: RR — relative risk; CI — confidence interval.

метаанализов в основном сосредоточен на безопасности и переносимости, а не на эффективности МАТ у пациентов с эпизодической мигренью [44].

В детально представленном последнем обзоре 2020 г. подтверждено, что применение МАТ к КГРП/рецептору КГРП при эпизодической мигрени приводит к существенному сокращению числа ежемесячных дней с мигренью, а также дней применения анальгетиков и триптанов для купирования приступа. Кроме того, в группах применения МАТ к КГРП/рецептору КГРП, по сравнению с контрольной когортой, выявлено достоверно большее количество пациентов, достигших на 50% и более уменьшения числа дней с мигренью. Обзор показал, что лечение МАТ хорошо переносилось пациентами с эпизодической мигренью, и частота развития нежелательных явлений была близка к таковой при назначении плацебо. Результаты межгруппового анализа не показали достоверных преимуществ эренумаба, фреманезумаба и галканезумаба друг перед другом и подтвердили схожую безопасность этих средств у пациентов

с эпизодической мигренью. Для выявления возможных различий между препаратами требуется проведение большого исследования с их прямым сравнением при различных формах мигрени. Имеется мало информации о клинической эффективности эптинезумаба, в результате чего в обзор было включено только одно (PROMISE-1 (NCT02559895)) исследование этого МАТ и была отмечена необходимость проведения дополнительных работ для подтверждения его эффективности при эпизодической мигрени [45].

Следует подчеркнуть, что большинство отчетов об эффективности и безопасности МАТ отражают данные РКИ, полученные через 12 или 24 нед. от начала лечения, что указывает на необходимость дальнейших наблюдений для определения долгосрочной безопасности и эффективности МАТ к КГРП/рецептору КГРП. В связи с этим, крайне важными представляются результаты 5-летнего исследования профилактического лечения эренумабом 383 пациентов с эпизодической частой мигренью [46].

Таблица 3

Характер и частота нежелательных явлений, зарегистрированных при использовании МАТ к КГРП/рецептору КГРП у пациентов с эпизодической мигренью [44]

Характер нежелательных явлений	МАТ к КГРП/рецептору КГРП (НЯ/всего пациентов)	Плацебо (НЯ/всего пациентов)	I ²	ОШ [95% ДИ]	p
Отказ от МАТ из-за НЯ	38/1898	35/2504	0%	1,46 [0,90–2,37]	0,12
Любые серьезные события	1115/1898	1472/2504	25%	1,02 [0,90–1,50]	0,79
Шаткость при ходьбе	29/835	31/1313	0%	1,47 [0,87–2,49]	0,15
Усталость	36/1515	39/1825	0%	1,15 [0,72–1,83]	0,55
Грипп	26/1232	41/1758	5%	0,87 [0,53–1,45]	0,6
Боль в месте инъекции	167/1501	148/1837	35%	1,44 [1,13–1,84]	0,004
Мигрень	12/1086	17/1379	11%	0,83 [0,41–1,71]	0,62
Назофарингит	115/1817	163/2422	1%	0,96 [0,75–1,24]	0,78
Тошнота	34/1553	61/1919	0%	0,68 [0,45–1,05]	0,08
Инфекция верхних дыхательных путей	117/1692	123/2072	0%	1,25 [0,96–1,63]	0,1
Инфекция мочевыводящих путей	22/1270	33/1519	0%	0,91 [0,53–1,56]	0,73

Примечание: НЯ — нежелательные явления, ОШ — отношения шансов, ДИ — доверительный интервал.

Table 3

Nature and frequency of adverse events with the use of MoAbs to CGRP registered in patients with episodic migraine [44]

Nature of adverse events	MoAbs to CGRP (AE/total number of patients)	Placebo (AE/total number of patients)	I ²	POR [95% CI]	p
MoAbs withdrawal because of AE	38/1898	35/2504	0%	1.46 [0.90–2.37]	0.12
Any major adverse events	1115/1898	1472/2504	25%	1.02 [0.90–1.50]	0.79
Lurch	29/835	31/1313	0%	1.47 [0.87–2.49]	0.15
Fatigue	36/1515	39/1825	0%	1.15 [0.72–1.83]	0.55
The flu	26/1232	41/1758	5%	0.87 [0.53–1.45]	0.6
Administration site condition	167/1501	148/1837	35%	1.44 [1.13–1.84]	0.004
Migraine	12/1086	17/1379	11%	0.83 [0.41–1.71]	0.62
Nasopharyngitis	115/1817	163/2422	1%	0.96 [0.75–1.24]	0.78
Nausea	34/1553	61/1919	0%	0.68 [0.45–1.05]	0.08
Upper respiratory infection	117/1692	123/2072	0%	1.25 [0.96–1.63]	0.1
Urinary tract infections (UTI)	22/1270	33/1519	0%	0.91 [0.53–1.56]	0.73

Note: AE — adverse event; POR — pooled odds ratio; CI — confidence interval.

Это самое долгосрочное на сегодняшний день исследование показало, что применение эренумаба позволяет пациентам достигнуть положительных результатов и сохранить их в течение длительного времени. У участников зарегистрировано достоверное сокращение как ежемесячных дней с мигренью, так и дней с применением средств для купирования головной боли. Профиль безопасности эренумаба в открытой фазе этого долгосрочного проекта соответствовал таковому в ранее проведенных контролируемых исследованиях, и за 5 лет лечения не было зарегистрировано увеличения частоты неблагоприятных событий.

Из 250 пациентов, которые перешли с 70 мг на 140 мг эренумаба, 215 пациентов (86%) завершили открытую фазу исследования и остались на 140 мг до конца лечения. В результате среднее число ежемесячных дней с мигренью по сравнению с исходным периодом за 5 лет сократилось на 5,3 дня, а доля пациентов, у которых ежемесячное количество дней с мигренью сократилось на $\geq 50\%$; $\geq 75\%$ и 100% , составила соответственно 71,0%; 47,1% и 35,5% (рис. 1).

К концу периода наблюдения число дней использования анальгетиков и триптанов по сравнению

с исходным периодом достоверно сократилось на 4,4 дня в месяц. Наиболее распространенными побочными эффектами, как и в ранее проведенных

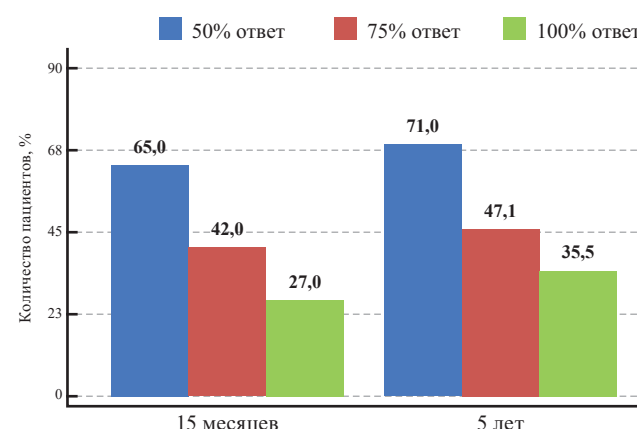


Рис. 1. Эффективность (сокращение ежемесячных дней с мигренью) эренумаба через 15 мес. и 5 лет применения у пациентов с эпизодической мигренью

Fig. 1. Effectiveness (reduction of monthly migraine days) of erenumab after 15 months and 5 years of use in patients with episodic migraine

Сравнительная эффективность МАТ к КГРП/рецептору КГРП и плацебо при хронической мигрени [29, 36, 51]

Исследование	МАТ к КГРП/рецептору КГРП		Плацебо		Статистика	
	Событие	Всего	Событие	Всего	ОШ	95% ДИ
Сокращение на $\geq 50\%$ дней с головной болью/мигренью в месяц						
Bigal M.E., 2015 [36] Фреманезумаб	93	172	28	89	2,56	1,50–4,39
Silberstein S.D., 2017 [52] Фреманезумаб	294	750	67	371	2,93	2,16–3,96
Detke H.C., 2018 [51] Галканезумаб	150	547	83	538	2,07	1,53–2,80
Tepper S., 2017 [29] Эренумаб	152	375	66	281	2,22	1,57–3,13
Промежуточный итог (95% ДИ)		1844		1279	2,42	2,04–2,87
Все события	689		244			
Гетерогенность: $\text{Chi}^2 = 2,83$; $\text{df} = 3$ ($p = 0,42$); $I^2 = 0\%$ Тест для эффекта в целом $Z = 10,11$ ($p < 0,00001$)						
Сокращение на $\geq 75\%$ дней с головной болью/мигренью в месяц						
Bigal M.E., 2015 [36] Фреманезумаб	52	172	14	89	2,32	1,20–4,48
Detke H.C., 2018 [51] Галканезумаб	43	547	24	538	1,73	1,04–2,90
Промежуточный итог (95% ДИ)		746		627	1,95	1,30–2,91
Все события	95		38			
Гетерогенность: $\text{Chi}^2 = 0,47$; $\text{df} = 1$ ($p = 0,49$); $I^2 = 0\%$ Тест для эффекта в целом $Z = 3,23$ ($p = 0,001$)						
Полное (100%) исчезновение головной боли/мигрени						
Detke H.C., 2018 [51] Галканезумаб	6	547	3	538	1,88	0,47–7,57
Промежуточный итог (95% ДИ)		574		538	1,88	0,47–7,57
Все события	6		3			
Гетерогенность: не применимо Тест для эффекта в целом $Z = 0,89$ ($p = 0,37$)						
Всего		3164		2444	2,33	1,99–2,73
Всего событий	790		285			
Гетерогенность: $\text{Chi}^2 = 4,32$; $\text{df} = 6$ ($p = 0,63$); $I^2 = 0\%$ Тест для эффекта в целом $Z = 10,60$ ($p = 0,00001$) Тест для межгруппового сравнения: $\text{Chi}^2 = 1,04$; $\text{df} = 2$ ($p = 0,59$); $I^2 = 0\%$						

исследованиях, были назофарингит, инфекция верхних дыхательных путей и грипп. Эти важные данные 5-летнего наблюдения подчеркивают устойчивую эффективность и хорошую переносимость эренумаба, МАТ к рецептору КГРП, и предоставляют ценную информацию для пациентов и врачей [46].

Эффективность МАТ при хронической мигрени

Специалисты-цефалалгологи едины во мнении, что лечить хроническую мигрень сложнее, чем ее эпизодическую форму. Это связано с наличием таких отягощающих патологических состояний, как лекарственно-индуцированная головная боль, депрессия, тревога и другие сопутствующие расстройства. Список препаратов с доказанной эффективностью при лечении хронической мигрени ограничен ботулиническим токсином типа А и топираматом [47]. Имеются отдельные публикации, свидетельствующие, что вальпроевая кислота, габапентин, прегабалин и амитриптилин могут быть использованы для лечения хронической мигрени, но эти утверждения имеют невысокий уровень доказательности. Только 40% больных хронической мигренью удовлетворены профилактическим лечением. Остальные сообщают

либо о недостаточной эффективности, либо о нежелательных явлениях [34].

Моноклональные антитела к КГРП/рецептору КГРП называют многообещающими средствами терапии хронической мигрени [48–50]. В настоящее время закончен ряд РКИ эффективности и безопасности МАТ к КГРП/рецептору КГРП для профилактического лечения хронической мигрени. Хорошие результаты были получены для эренумаба (AMG 334), галканезумаба (LY2951742) и фреманезумаба (TEV-48125) [27, 29, 36, 37, 48, 51]. В 2019 г. был опубликован обзор нескольких высококачественных исследований МАТ при хронической мигрени. Всего в метаанализ было включено 6 публикаций, в том числе итоги 4 РКИ и 3166 пациентов. В четырех исследованиях первичной точкой эффективности МАТ к КГРП/рецептору КГРП было принято сокращение числа ежемесячных дней с головной болью/мигренью на 50% и более по сравнению с плацебо. Заявленного конечного результата лечения смогли достигнуть 37,4% (689 из 1844) пациентов, получавших МАТ, и 19,1% (244 из 1279) пациентов, принимавших плацебо (ОШ = 2,42 [95% ДИ 2,04–2,87;

Table 4

Comparative effectiveness of MoAbs to CGRP and placebo in chronic migraine [29, 36, 51]

Research	MoAbs to CGRP		Placebo		Statistic	
	Event	Total	Event	Total	Pooled Odds Ratio	Confidence Interval
≥ 50% lessening of days with headache/migraine per month						
Bigal ME, 2015 [36] Fremanezumab	93	172	28	89	2.56	1.50–4.39
Silberstein SD, 2017 [52] Fremanezumab	294	750	67	371	2.93	2.16–3.96
Detke HC, 2018 [51] Galcanezumab	150	547	83	538	2.07	1.53–2.80
Tepper S, 2017 [29] Erenumab	152	375	66	281	2.22	1.57–3.13
Subtotal (95% CI)		1844		1279	2.42	2.04–2.87
All events	689		244			
Heterogeneity: $\chi^2 = 2.83$; $df = 3$ ($p = 0.42$); $I^2 = 0\%$ Test for the effect as a whole $Z = 10.11$ ($p < 0.00001$)						
≥ 75% lessening of days with headache/migraine per month						
Bigal ME, 2015 [36] Fremanezumab	52	172	14	89	2.32	1.20–4.48
Detke HC, 2018 [51] Galcanezumab	43	547	24	538	1.73	1.04–2.90
Subtotal (95% CI)		746		627	1.95	1.30–2.91
All events	95		38			
Heterogeneity: $\chi^2 = 0.47$; $df = 1$ ($p = 0.49$); $I^2 = 0\%$ Test for the effect as a whole $Z = 3.23$ ($p = 0.001$)						
Complete (100%) disappearance of headache/migraine						
Detke HC, 2018 [51] Galcanezumab	6	547	3	538	1.88	0.47–7.57
Subtotal (95% CI)		574		538	1.88	0.47–7.57
All events	6		3			
Heterogeneity: not applicable Test for the effect as a whole $Z = 0.89$ ($p = 0.37$)						
Total		3164		2444	2.33	1.99–2.73
All events	790		285			
Heterogeneity: $\chi^2 = 4.32$; $df = 6$ ($p = 0.63$); $I^2 = 0\%$ Test for the effect as a whole $Z = 10.60$ ($p = 0.00001$) Intergroup comparison test $\chi^2 = 1.04$; $df = 2$ ($p = 0.59$); $I^2 = 0\%$						

$I^2 = 0\%$, $p < 0,00001$) (табл. 4). Только в двух исследованиях оценивалось сокращение дней с головной болью/мигренью на 75% и более. Такого результата лечения смогли достигнуть 12,7% пациентов (95 из 746), принимавших МАТ, и 6,1% (38 из 627) участников группы контроля (ОШ = 1,95 [95% ДИ 1,30–2,91; $I^2 = 0\%$, $p = 0,001$]). Лишь в одном исследовании оценивался 100% ответ на лечение (полное исчезновение приступов), но достоверных различий между основной и контрольной группами получено не было (ОШ = 1,88 [95% ДИ 1,99–2,73; $p = 0,37$]) (табл. 4).

Что касается вторичных точек эффективности, то в трех исследованиях через 9–12 нед. лечения оценивалось изменение числа ежемесячных дней с мигренью, дней применения анальгетиков и триптанов и продолжительности головной боли. Показано, что эренумаб, фреманезумаб и галканезумаб каждый в отдельности имеют значительное преимущество перед плацебо. По сумме трех исследований названные выше средневзвешенные показатели эффективности лечения через 9–12 нед. уменьшались у пациентов, принимавших МАТ к КГРП/рецептору

КГРП, достоверно больше, чем в группе плацебо. Так, ежемесячное число дней с мигренью сократилось на 2,03 [95% ДИ –2,55; –1,51; $p < 0,00001$], число дней приема анальгетиков и триптанов — на 2,19 [95% ДИ –2,59; –1,80; $p < 0,00001$], а количество часов с головной болью — на 19,46 [95% ДИ –27,13; –11,79; $p < 0,00001$].

Все исследованные МАТ к КГРП/рецептору КГРП вводятся подкожно, поэтому самым частым нежелательным явлением при их использовании у пациентов с хронической мигренью были боль, зуд, эритема, уплотнение, отек и синяки в месте инъекции, которые встречались у 676 из 1862 человек, а в группе плацебо только у 290 из 1304 участников (ОШ = 2,11 [95% ДИ 1,37–3,26; $I^2 = 59\%$, $p = 0,0007$]). Частота повреждения печени была выше в группе МАТ, но без существенной разницы по сравнению с участниками контрольных групп (ОШ = 2,09 [95% ДИ = 0,65; 6,75; $p = 0,21$]) [36, 51, 52] (табл. 5). Во всех случаях повышения печеночных ферментов пациенты ежедневно и длительно принимали анальгетики, НПВП и антидепрессанты [52]. Однако в клинических испытаниях МАТ в качестве средств профилактики

Таблица 5

Характер и частота нежелательных явлений (НЯ), зарегистрированных при использовании МАТ к КГРП/рецептору КГРП у пациентов с хронической мигренью [36, 51, 52]

Характер нежелательных явлений	МАТ к КГРП/рецептору КГРП (НЯ/всего пациентов)	Плацебо (НЯ/всего пациентов)	I ²	ОШ [95% ДИ]	p
Боль в месте инъекции	676/1862	290/1304	59%	2,11 [1,37–3,26]	0,0007
Отказ от МАТ из-за НЯ	26/1862	17/1304	0%	0,96 [0,51–1,79]	0,89
Гепатотоксичность	14/1484	5/1022	0%	1,53 [0,54–4,33]	0,42
Тошнота	20/1133	18/657	42%	0,66 [0,35–1,26]	0,21
Инфекция верхних дыхательных путей	63/1688	32/1215	0%	1,34 [0,87–2,08]	0,18
Назофарингит	71/1862	66/1304	39%	0,75 [0,53–1,06]	0,10
Синусит	30/1484	16/1022	47%	1,23 [0,67–2,25]	0,51
Инфекция мочевыводящих путей	16/1107	9/929	0%	1,46 [0,64–3,29]	0,37

Table 5

Nature and frequency of adverse events (AE) with the use of MoAbs to CGRP registered in patients with chronic migraine [36, 51, 52]

Nature of adverse events	MoAbs to CGRP (AE/total number of patients)	Placebo (AE/total number of patients)	I ²	OR [95% CI]	p
Administration site condition	676/1862	290/1304	59%	2.11 [1.37–3.26]	0.0007
MoAbs withdrawal because of AE	26/1862	17/1304	0%	0.96 [0.51–1.79]	0.89
Hepatotoxicity	14/1484	5/1022	0%	1.53 [0.54–4.33]	0.42
Nausea	20/1133	18/657	42%	0.66 [0.35–1.26]	0.21
Upper respiratory infection	63/1688	32/1215	0%	1.34 [0.87–2.08]	0.18
Nasopharyngitis	71/1862	66/1304	39%	0.75 [0.53–1.06]	0.10
Sinusitis	30/1484	16/1022	47%	1.23 [0.67–2.25]	0.51
Urinary tract infections (UTI)	16/1107	9/929	0%	1.46 [0.64–3.29]	0.37

эпизодической мигрени не сообщалось о гепатотоксичности, связанной с этими лекарственными препаратами [53]. Таким образом, анализ результатов исследований не выявил прямых доказательств гепатотоксичности МАТ, и данные реальной практики применения этих препаратов необходимо отслеживать в будущем. В целом переносимость МАТ у пациентов с хронической мигренью была хорошей, и метаанализ не обнаружил никакой разницы с плацебо в частоте прекращения лечения из-за нежелательных явлений, тошноты, инфекции верхних дыхательных путей, синусита и инфекции мочевыводящих путей, которые очень редко регистрировались в этих исследованиях (см. табл. 5). Полученные результаты демонстрируют, что МАТ к КГРП/рецептору КГРП являются хорошо переносимым классом препаратов.

Заключение. Результаты нескольких РКИ свидетельствуют о высокой эффективности МАТ к КГРП/рецептору КГРП при лечении эпизодической и хронической мигрени. Однократность применения в течение месяца и высокий уровень безопасности обеспечивают высокую приверженность пациентов к данному виду терапии. Наблюдения за пациентами, принимавшими эренумаб в течение 5 лет, показали устойчивую эффективность, безопасность и хорошую переносимость этого антагониста рецептора КГРП. В целом МАТ к КГРП/рецептору КГРП для профилактики частых приступов эпизодической и хронической мигрени представляют собой серьезный терапевтический прорыв, а для некоторых пациентов с хронической мигренью, рефрактерной к другим средствам лечения,

эти препараты могут качественно изменить жизнь в лучшую сторону.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Russo A.F. CGRP-based Migraine Therapeutics: How Might They Work, Why So Safe, and What Next? *ACS Pharmacol Transl Sci*. 2019;2(1):2–8. <https://doi.org/10.1021/acspsci.8b00036>. Epub 2018 Nov 5. PMID: 31559394; PMCID: PMC6761833.
2. Iyengar S., Johnson K.W., Ossipov M.H., Aurora S.K. CGRP and the Trigeminal System in Migraine. *Headache*. 2019;59(5):659–681. <https://doi.org/10.1111/head.13529>
3. 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>
4. Edvinsson L. The CGRP Pathway in Migraine as a Viable Target for Therapies. *Headache*. 2018;58 Suppl 1:33–47. <https://doi.org/10.1111/head.13305>. PMID: 29697153
5. Messlinger K. The big CGRP flood — sources, sinks and signalling sites in the trigeminovascular system. *J. Headache Pain*. 2018;19(1):22. Published 2018 Mar 12. <https://doi.org/10.1186/s10194-018-0848-0>
6. Holland P.R., Saengjaroentham C., Vila-Pueyo M. The role of the brainstem in migraine: Potential brainstem effects of CGRP and CGRP receptor activation in animal models. *Cephalalgia*. 2019;39(3):390–402. <https://doi.org/10.1177/0333102418756863>
7. De Matteis E., Guglielmetti M., Ornello R., Spuntarelli V., Martelletti P., Sacco S. Targeting CGRP for migraine treatment: mechanisms, antibodies, small molecules, perspectives. *Expert Rev Neurother*. 2020;20(6):627–641. <https://doi.org/10.1080/14737175.2020.1772758>

8. Levy D., Labastida-Ramirez A., Maassen Van Den Brink A. Current understanding of meningeal and cerebral vascular function underlying migraine headache. *Cephalalgia*. 2019;39(13):1606–1622. <https://doi.org/10.1177/0333102418771350>. Epub 2018 Jun 21. PMID: 29929378.
9. 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 Neurol*. 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). Epub 2019 May 31. PMID: 31160203; PMCID: PMC7164539
10. Hoffmann J., Baca S.M., Akerman S. Neurovascular mechanisms of migraine and cluster headache. *J. Cereb. Blood Flow Metab*. 2019;39(4):573–594. <https://doi.org/10.1177/0271678X17733655>. Epub 2017 Sep 26. PMID: 28948863; PMCID: PMC6446418
11. Messlinger K., Russo A.F. Current understanding of trigeminal ganglion structure and function in headache. *Cephalalgia*. 2019;39(13):1661–1674. <https://doi.org/10.1177/0333102418786261>. Epub 2018 Jul 10. PMID: 29989427; PMCID: PMC7007999
12. Summ O., Charbit A.R., Andreou A.P., Goadsby P.J. Modulation of nociceptive transmission with calcitonin gene-related peptide receptor antagonists in the thalamus. *Brain*. 2010;133(9):2540–8. <https://doi.org/10.1093/brain/awq224>. PMID: 20802202
13. Yu L.C., Weng X.H., Wang J.W., Lundberg T. Involvement of calcitonin gene-related peptide and its receptor in anti-nociception in the periaqueductal grey of rats. *Neurosci. Lett*. 2003;349(1):1–4. [https://doi.org/10.1016/S0304-3940\(03\)00273-8](https://doi.org/10.1016/S0304-3940(03)00273-8). PMID: 12946572
14. Pozo-Rosich P., Storer R.J., Charbit A.R., Goadsby P.J. Periaqueductal gray calcitonin gene-related peptide modulates trigeminovascular neurons. *Cephalalgia*. 2015;35:1298–1307.
15. Zhang Y., Zhang Y., Tian K., Wang Y., Fan X., Pan Q. et al. Calcitonin gene-related peptide facilitates sensitization of the vestibular nucleus in a rat model of chronic migraine. *J. Headache Pain*. 2020;21(1):72. Published 2020 Jun 10. <https://doi.org/10.1186/s10194-020-01145-y>
16. Mason B.N., Kaiser E.A., Kuburas A., Loomis M.C., Latham J.A., Garcia-Martinez L.F. et al. Induction of Migraine-Like Photophobic Behavior in Mice by Both Peripheral and Central CGRP Mechanisms. *J. Neurosci*. 2017;37(1):204–216. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2967-16.2016>
17. Close L.N., Eftekhari S., Wang M., Charles A.C., Russo A.F. Cortical spreading depression as a site of origin for migraine: Role of CGRP. *Cephalalgia*. 2019;39(3):428–434. <https://doi.org/10.1177/0333102418774299>
18. Melo-Carrillo A., Schain A.J., Stratton J., Strassman A.M., Burstein R. Fremanezumab and its isotype slow propagation rate and shorten cortical recovery period but do not prevent occurrence of cortical spreading depression in rats with compromised blood-brain barrier. *Pain*. 2020;161(5):1037–1043. <https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000001791>
19. Iyengar S., Ossipov M.H., Johnson K.W. The role of calcitonin gene-related peptide in peripheral and central pain mechanisms including migraine. *Pain*. 2017;158(4):543–559. <https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000000831>. PMID: 28301400; PMCID: PMC5359791
20. Hay D.L., Walker C.S. CGRP and its receptors. *Headache*. 2017;57(4):625–636. <https://doi.org/10.1111/head.13064>. Epub 2017 Feb 24. PMID: 28233915
21. Link A.S., Kuris A., Edvinsson L. Treatment of migraine attacks based on the interaction with the trigemino-cerebrovascular system. *J. Headache Pain*. 2008;9(1):5–12. <https://doi.org/10.1007/s10194-008-0011-4>. Epub 2008 Jan 23. PMID: 18217201; PMCID: PMC2245994
22. 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>. Epub 2019 May 17. PMID: 31081399
23. Juhász G., Zsombok T., Jakab B., Nemeth J., Szolcsányi J., Bagdy G. Sumatriptan causes parallel decrease in plasma calcitonin gene-related peptide (CGRP) concentration and migraine headache during nitroglycerin induced migraine attack. *Cephalalgia*. 2005;25(3):179–83. <https://doi.org/10.1111/j.1468-2982.2005.00836.x>. PMID: 15689192
24. Ashina H., Schytz H.W., Ashina M. CGRP in Human Models of Migraine. *Handb. Exp. Pharmacol*. 2019;255:109–120. https://doi.org/10.1007/164_2018_128
25. Deng H., Li G.G., Nie H., Feng Y.Y., Guo G.Y., Guo W.L. et al. Efficacy and safety of calcitonin-gene-related peptide binding monoclonal antibodies for the preventive treatment of episodic migraine — an updated systematic review and meta-analysis. *BMC Neurol*. 2020;20(1):57. <https://doi.org/10.1186/s12883-020-01633-3>. PMID: 32061264; PMCID: PMC7023812
26. Tso A.R., Goadsby P.J. Anti-CGRP Monoclonal Antibodies: the Next Era of Migraine Prevention? *Curr. Treat. Options Neurol*. 2017;19(8):27. <https://doi.org/10.1007/s11940-017-0463-4>. PMID: 28653227; PMCID: PMC5486583
27. Mitsikostas D.D., Reuter U. Calcitonin gene-related peptide monoclonal antibodies for migraine prevention: comparisons across randomized controlled studies. *Curr. Opin. Neurol*. 2017;30(3):272–280. <https://doi.org/10.1097/WCO.0000000000000438>. PMID: 28240610
28. 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. Engl. J. Med*. 2017;377(22):2123–2132. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1705848>. PMID: 29171821
29. Tepper S., Ashina M., Reuter U., Brandes J.L., Doležil D., Silberstein S. et al. Safety and efficacy of erenumab for preventive treatment of chronic migraine: a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 2 trial. *Lancet Neurol*. 2017;16(6):425–434. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(17\)30083-2](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(17)30083-2). Epub 2017 Apr 28. PMID: 28460892
30. Wen L., Badgett R., Cornell J. Number needed to treat: a descriptor for weighing therapeutic options. *Am. J. Health Syst. Pharm*. 2005;62(19):2031–6. <https://doi.org/10.2146/ajhp040558>. PMID: 16174840
31. Sun H., Dodick D.W., Silberstein S., Goadsby P.J., Reuter U., Ashina M. et al. Safety and efficacy of AMG 334 for prevention of episodic migraine: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet Neurol*. 2016;15(4):382–90. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(16\)00019-3](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(16)00019-3). Epub 2016 Feb 12. PMID: 26879279
32. 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>. Epub 2018 Feb 22. PMID: 29471679
33. 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. Engl. J. Med*. 2017;377(22):2123–2132. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1705848>. PMID: 29171821
34. Reuter U., Goadsby P.J., Lanteri-Minet M., Wen S., Hours-Zesiger P., Ferrari M.D. et al. 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*. 2018;392(10161):2280–2287. doi: 10.1016/S0140-6736(18)32534-0. Epub 2018 Oct 22. PMID: 30360965
35. Dodick D.W., Silberstein S.D., Bigal M.E., Yeung P.P., Goadsby P.J., Blankenbiller T. et al. Effect of Fremanezumab Compared With Placebo for Prevention of Episodic Migraine: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2018;319(19):1999–2008. <https://doi.org/10.1001/jama.2018.4853>. PMID: 29800211; PMCID: PMC6583237
36. Bigal M.E., Edvinsson L., Rapoport A.M., Lipton R.B., Spierings E.L., Diener H.C. et al. Safety, tolerability, and efficacy of TEV-48125 for preventive treatment of chronic migraine: a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2b study. *Lancet Neurol*. 2015;14(11):1091–100. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(15\)00091-1](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(15)00091-1)

- doi.org/10.1016/S1474-4422 (15)00245-8. Epub 2015 Sep 30. PMID: 26432181
37. Dodick D.W., Goadsby P.J., Spierings E.L., Scherer J.C., Sweeney S.P., Grayzel D.S. Safety and efficacy of LY2951742, a monoclonal antibody to calcitonin gene-related peptide, for the prevention of migraine: a phase 2, randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Lancet Neurol.* 2014;13(9):885–92. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422 \(14\)70128-0](https://doi.org/10.1016/S1474-4422 (14)70128-0). Epub 2014 Aug 10. PMID: 25127173
38. Skljarevski V., Matharu M., Millen B.A., Ossipov M.H., Kim B.K., Yang J.Y. Efficacy and safety of galcanezumab for the prevention of episodic migraine: Results of the EVOLVE-2 Phase 3 randomized controlled clinical trial. *Cephalalgia.* 2018;38(8):1442–1454. <https://doi.org/10.1177/0333102418779543>. Epub 2018 May 31. PMID: 29848108
39. Stauffer V.L., Dodick D.W., Zhang Q., Carter J.N., Ailani J., Conley R.R. Evaluation of Galcanezumab for the Prevention of Episodic Migraine: The EVOLVE-1 Randomized Clinical Trial. *JAMA Neurol.* 2018;75(9):1080–1088. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2018.1212>. Erratum in: *JAMA Neurol.* 2019;76(7):872. PMID: 29813147; PMCID: PMC6143119
40. Skljarevski V., Oakes T.M., Zhang Q., Ferguson M.B., Martinez J., Camporeale A. et al. Effect of Different Doses of Galcanezumab vs Placebo for Episodic Migraine Prevention: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Neurol.* 2018;75(2):187–193. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2017.3859>. Erratum in: *JAMA Neurol.* 2018;75(2):260. PMID: 29255900; PMCID: PMC5838630
41. Dodick D.W., Goadsby P.J., Silberstein S.D., Lipton R.B., Olesen J., Ashina M. et al. ALD403 study investigators. Safety and efficacy of ALD403, an antibody to calcitonin gene-related peptide, for the prevention of frequent episodic migraine: a randomised, double-blind, placebo-controlled, exploratory phase 2 trial. *Lancet Neurol.* 2014;13(11):1100–1107. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422 \(14\)70209-1](https://doi.org/10.1016/S1474-4422 (14)70209-1). Epub 2014 Oct 5. PMID: 25297013
42. Zhu Y., Liu Y., Zhao J., Han Q., Liu L., Shen X. The efficacy and safety of calcitonin gene-related peptide monoclonal antibody for episodic migraine: a meta-analysis. *Neurol. Sci.* 2018;39(12):2097–2106. <https://doi.org/10.1007/s10072-018-3547-3>. Epub 2018 Sep 4. PMID: 30182284
43. Lattanzi S., Brigo F., Trinka E., Vernieri F., Corradetti T., Dobran M. et al. Erenumab for Preventive Treatment of Migraine: A Systematic Review and Meta-Analysis of Efficacy and Safety. *Drugs.* 2019;79(4):417–431. <https://doi.org/10.1007/s40265-019-01069-1>. PMID: 30793254
44. Xu D., Chen D., Zhu L.N., Tan G., Wang H.J., Zhang Y. et al. Safety and tolerability of calcitonin-gene-related peptide binding monoclonal antibodies for the prevention of episodic migraine — a meta-analysis of randomized controlled trials. *Cephalalgia.* 2019;39(9):1164–1179. <https://doi.org/10.1177/0333102419829007>. Epub 2019 Feb 21. PMID: 30789292
45. Ashina M., Saper J., Cady R., Schaeffler B.A., Biondi D.M., Hirman J. et al. Eptinezumab in episodic migraine: A randomized, double-blind, placebo-controlled study (PROMISE-1). *Cephalalgia.* 2020;40(3):241–254. <https://doi.org/10.1177/0333102420905132>. Epub 2020 Feb 19. PMID: 32075406; PMCID: PMC7066477
46. Ashina M., Goadsby P.J., Reuter U., Silberstein S., Dodick D.W., Fei Xue 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. Neurol.* 2021;00:1–10. <https://doi.org/10.1111/ene.14715>
47. Espinoza Giacomozzi A.R., Vindas A.P., da Silva Jr. A.A., Bordini C.A., Buonanotte C.F., de Paula Roesler C.A. et al. Latin American consensus on guidelines for chronic migraine treatment. *Arq. Neuro-Psiquiatr.* [online]. 2013;71(7) [cited 2021-02-20]:478–486. Available from: < http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0004-282X2013000700478&lng=en&nrm=iso > . ISSN 0004-282X. <http://dx.doi.org/10.1590/0004-282X201300066>
48. Deneris A., Rosati Allen P., Hart Hayes E., Latendresse G. Migraines in Women: Current Evidence for Management of Episodic and Chronic Migraines. *J. Midwifery Womens Health.* 2017;62(3):270–285. <https://doi.org/10.1111/jmwh.12626>. Epub 2017 May 31. PMID: 28561915
49. Deen M., Correnti E., Kamm K., Kelderman T., Papetti L., Rubio-Beltrán E. et al. European Headache Federation School of Advanced Studies (EHF-SAS). Blocking CGRP in migraine patients — a review of pros and cons. *J. Headache Pain.* 2017;18(1):96. doi: 10.1186/s10194-017-0807-1. PMID: 28948500; PMCID: PMC5612904
50. Messlinger K. The big CGRP flood — sources, sinks and signalling sites in the trigeminovascular system. *J. Headache Pain.* 2018;19(1):22. <https://doi.org/10.1186/s10194-018-0848-0>. PMID: 29532195; PMCID: PMC5847494
51. Detke H.C., Goadsby P.J., Wang S., Friedman D.I., Selzler K.J., Aurora S.K. Galcanezumab in chronic migraine: The randomized, double-blind, placebo-controlled REGAIN study. *Neurology.* 2018;91(24):e2211–e2221. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000006640>. Epub 2018 Nov 16. PMID: 30446596; PMCID: PMC6329331
52. Silberstein S.D., Dodick D.W., Bigal M.E., Yeung P.P., Goadsby P.J., Blankenbiller T. et al. Fremanezumab for the Preventive Treatment of Chronic Migraine. *N. Engl. J. Med.* 2017;377(22):2113–2122. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1709038>. PMID: 29171818
53. Hong P., Wu X., Liu Y. Calcitonin gene-related peptide monoclonal antibody for preventive treatment of episodic migraine: A meta analysis. *Clin. Neurol. Neurosurg.* 2017;154:74–78. <https://doi.org/10.1016/j.clineuro.2017.01.009>. Epub 2017 Jan 22. PMID: 28129635