

УДК 616.857-085

DOI: 10.22141/2224-0713.2.96.2018.130481

Дубенко О.Е.

Харьковская медицинская академия последипломного образования, г. Харьков, Украина

## Кальцитонин-ген-связанный пептид при мигрени: патогенетический фактор и терапевтическая мишень (обзор)

**Резюме.** Кальцитонин-ген-связанный пептид играет ключевую роль в патофизиологии мигрени. Во время приступа мигрени кальцитонин-ген-связанный пептид выделяется из нейронов тройничного ганглия, что приводит к высвобождению провоспалительных медиаторов и расширению краниальных сосудов. Вазодилатация и нейрогенное воспаление способствуют активации сенсорных волокон тройничного нерва, дальнейшему высвобождению вазоактивных веществ, в том числе кальцитонин-ген-связанного пептида, и модуляции передачи болевых импульсов в головной мозг. В настоящее время кальцитонин-ген-связанный пептид является наиболее активно изучаемой мишенью для исследования антимигренозных препаратов. В данной статье освещены результаты недавних исследований препаратов — антагонистов рецепторов кальцитонин-ген-связанного пептида, которые изучались для купирования приступов эпизодической мигрени, а также ряда моноклональных антител для превентивного лечения. В рандомизированных плацебо-контролируемых исследованиях показано, что человеческие моноклональные антитела против кальцитонин-ген-связанного пептида и его рецепторов являются эффективными и безопасными для профилактики эпизодической и хронической мигрени.

**Ключевые слова:** кальцитонин-ген-связанный пептид; эпизодическая мигрень; хроническая мигрень; моноклональные антитела

Мигрень является одним из наиболее частых неврологических расстройств человечества, распространенным во всех географических регионах мира [1]. До недавнего времени она трактовалась как невровазкулярное расстройство, связанное с дисфункцией церебральных невральных и сосудистых образований [2]. Значительный ряд исследований свидетельствует о том, что мигрень — это не просто головная боль, а комплексное неврологическое расстройство с различной клинической манифестацией [3]. Электрофизиологические и нейровизуализационные исследования позволили увидеть изменения в нейрональных сетях центральной нервной системы, включая церебральную кору, ствол мозга, гипоталамус и таламус. Также вовлекаются периферические и центральные отделы тригеминоваскулярной системы, которые реализуют головную боль и передают сигналы о ней в мозг [4].

Фундаментальные исследования, проведенные в последние десятилетия, значительно расширили представления об анатомических и физиологических механизмах патогенеза мигрени. Эволюция взглядов последних двух десятилетий подтверждает, что мигрень — в большей степени невральное, чем сосудистое расстройство, а сосудистые изменения возникают вторично, как эпифеномен [5, 6]. Возможно, что сосудистые эффекты мигренозной головной боли поддерживаются благодаря синтезу и высвобождению кальцитонин-ген-связанного пептида (Calcitonin Gene-Related Peptide — CGRP), который модулирует сигнальные ноцицепторы мозга [7].

Наиболее вероятным объяснением природы болевой фазы при мигрени, ее ноцицептивного компонента является активация тригеминоваскулярного комплекса [8, 9]. Офтальмическая ветвь тройничного

нерва иннервирует твердую мозговую оболочку и сосудистые структуры передней и средней черепных ямок, а задней — верхние шейные корешки. Стимуляция этих структур вызывает боль и повышает нейрональную активность. Входящие тригеминальные и сервикальные импульсы конвергируют в тригеминоцервикальном комплексе, стимуляция которого ведет к активации тригеминоvascularной системы. Развитие мигренозной головной боли зависит от активации ноцицептивных рецепторов интракраниальных дуральных и сосудистых структур с реализацией ноцицептивных и вазоактивных пептидов, например CGRP, активации таламокортикальной сети и ингибирования нисходящих кортикальных путей контроля боли. Вовлечение таламокортикальных сетей в механизмы мигрени подтверждается в исследовании D.M. Lee и соавт., в котором показано при 3Т МРТ-сканировании с использованием воксельной морфометрии и трактографии вовлечение высших модуляторных таламических структур, таких как медиальные дорсальные ядра таламуса, у лиц с эпизодической мигренью, при этом объем серого вещества данных ядер тесно коррелировал с частотой мигренозных атак [10]. В дополнение к этому распространяющаяся кортикальная депрессия (РКД) напрямую активирует периферические тригеминальные ноцицепторы, как периваскулярные, так и менингеальные. Экспериментально индуцированная волна кортикальной депрессии вызывает высвобождение ряда факторов, таких как ионы калия, глутамат, метаболиты арахидоновой кислоты, что приводит к активации периваскулярных нейронов, из которых высвобождаются оксид азота и CGRP [11]. Феномен РКД в задних отделах полушарий мозга связан со зрительной аурой. Развитие же мигрени без ауры может объясняться появлением волны РКД в областях мозга, которые могут быть клинически немymi, например префронтальной кора [12, 13].

В тригеминальном нерве из всех нейропептидов в наибольшем количестве экспрессируется CGRP — почти половиной нейронов тригеминального ганглия [14]. В последние два десятилетия была обнаружена ключевая роль CGRP в патогенезе мигрени. Впервые в 1990 году было доложено о повышении уровня CGRP в яремной вене во время мигренозной атаки. Позднее повышение CGRP было обнаружено в сыворотке крови и слюне при спонтанной и NO-индуцированной мигренозной атаке. Важен также тот факт, что уровень CGRP снижается с помощью триптанов, что сопровождается соответствующим уменьшением головной боли [15–18]. Еще одно звено между CGRP и мигренью заключается в том, что внутривенное введение данного пептида вызывает сильную головную боль, отвечающую критериям мигрени. Однако такая боль возникает только у пациентов, страдающих мигренью, у лиц же без мигрени развивается немигренозная головная боль [19]. При этом CGRP-индуцированная головная боль также уменьшается под влиянием триптанов. Данные исследования подтверждают, что лица, страдающие мигренью, особенно чувствительны к действию CGRP.

CGRP вовлечен в различные патофизиологические процессы, включающие дилатацию церебральных и оболочечных сосудов, высвобождение провоспалительных медиаторов из тучных клеток, трансмиссию ноцицептивной информации из интракраниальных сосудов в нервную систему. CGRP — нейропептид, состоящий из 37 аминокислот, который является одним из наиболее сильных пептидов — вазодилаторов периферических и церебральных кровеносных сосудов. Клетки тригеминального ганглия во время их активации способны высвобождать CGRP из периваскулярных нервных окончаний [20]. Он существует в двух изоформах —  $\alpha$ - и  $\beta$ -CGRP.  $\alpha$ -CGRP преобладает в периферической нервной системе, тогда как  $\beta$ -изоформа преимущественно присутствует в нервной системе внутренних органов [21]. Обе изоформы являются мощными природными вазодилаторами и оказывают биологические эффекты на различные ткани, включая гастроинтестинальную, респираторную, эндокринную и центральную нервную системы [22]. Сосудистые вазодилаторные способности CGRP примерно в 10 раз сильнее простагландинов и в 100–1000 раз — классических вазодилаторов [23]. Кроме этого, его эффекты отличаются более продолжительным действием. Инъекция малых доз в кожу человека вызывает эритему, сохраняющуюся до 5–6 часов [24]. Вазодилаторная активность CGRP особенно выражена в церебральном кровообращении, доказана также его ведущая роль в развитии мигрени с высвобождением в результате активации тригеминального ядра, что ведет к дилатации мелких артерий с сосудистым отеком и периваскулярным воспалением.

Другая оригинальная функция CGRP заключается в том, что данный нейропептид играет роль в ноцицептивной трансмиссии. CGRP широко экспрессируется в центральной и периферической нервной системах и модулирует функцию других нейротрансмиттеров — в тригеминальном ганглии он часто экспрессируется совместно с субстанцией P и 5-HT<sub>1B/D</sub>-рецепторами. Сателлитные глиальные клетки тригеминального ганглия также экспрессируют рецепторы CGRP. Высвобождение CGRP из тригеминальных нервных окончаний индуцирует вазодилатацию, отек и дегрануляцию тучных клеток твердой мозговой оболочки, что способствует нейрогенному стерильному воспалению и активации сенсорных нервов [25, 26]. Воспалительный каскад вызывается действием CGRP на тучные клетки твердой мозговой оболочки и сателлитные глиальные клетки тригеминального ганглия [27].

Периферические нейроны тригеминального ганглия, содержащие CGRP, являются полимодальными ноцицепторами, которые иннервируют все периферические ткани и посылают афферентные импульсы в задние рога, тригеминальное каудальное ядро и ядро одиночного пути, которое имеет проекции на ствол, миндалина, гипоталамус и таламические ядра. CGRP-содержащие нейроны тригеминального ганглия проецируются на тригеминальное каудальное ядро и сегменты C1–C2, где CGRP взаимодействует с этими

вторичными нейронами и передает болевые сигналы из ствола мозга в таламус [28]. Таким образом, ствол мозга играет ключевую роль в патофизиологии мигрени. Стимуляция ствола вызывается активацией тригеминоваскулярной системы с высвобождением CGRP и нейрогенным воспалением. В дальнейшем активация ствола ассоциирована с изменением восприятия, называемым аллодинией — состоянием, при котором неболевые стимулы воспринимаются как болевые, что связано с вторичной нейрональной сенситизацией [29]. Кожная аллодиния головы ассоциируется с сенситизацией сенсорных нейронов первого и второго порядка, тогда как нецефалическая аллодиния — с сенситизацией нейронов третьего порядка в задних ядрах таламуса [30]. Аллодиния также является фактором риска развития повторной головной боли и хронизации мигрени [31]. Наличие аллодинии увеличивает вероятность недостаточно адекватного ответа на все группы препаратов для купирования приступа [32].

Для уточнения сайтов воздействия (центральных и периферических) CGRP было проведено экспериментальное исследование у мышей с индукцией мигренеподобного фотофобического поведения. Периферическое влияние CGRP исследовалось с помощью интраперитонеального введения, центральное — с помощью интрацеребровентрикулярной инъекции. Исследование продемонстрировало, что CGRP может воздействовать как на периферические, так и на центральные структуры различными механизмами, а также возможна трансмиссия воздействия CGRP на центральную нервную систему путем не прямой сенситизации периферических нервов [33, 34].

Таким образом, CGRP является достаточно хорошо изученным, широко распространенным нейропептидом, вовлеченным в центральные и периферические механизмы мигренозного процесса. В настоящее время CGRP остается наиболее активно изучаемой мишенью для исследования антимигренозных препаратов. Исследованы несколько антагонистов CGRP для купирования приступов эпизодической мигрени, а также моноклональные антитела для предотвращения эпизодической и хронической мигрени [35].

Оказалось, что классические методы терапии мигрени также реализуют свои эффекты через влияние на CGRP. Так, триптаны остаются золотым стандартом в abortивной терапии мигренозных атак, но механизмы их действия еще продолжают изучаться. Известно, что триптаны реализуют свои эффекты через 5-HT<sub>1B/1D/1F</sub>-рецепторы, но на сегодняшний день их действие также включает: 1) ингибирование трансмиссии (ингибирование высвобождения глутамата и CGRP) в центральной нервной системе, особенно в ядре тройничного нерва и вентролатеральном околоводопроводном сером веществе; 2) периферическое тригеминоваскулярное ингибирование высвобождения сигнальных молекул (например, CGRP) на уровне краниальных экстрацеребральных артерий; 3) прямое вазоконстрикторное влияние на менингеальные

и церебральные артерии [36, 37]. Эффект суматриптана был оценен в культуре тригеминальных нейронов, стимулируемых хлоридом калия. Высвобождение CGRP снижалось через 1 час после введения суматриптана [38]. Другие агонисты 5-HT<sub>1</sub>-рецепторов — ризатриптан и элетриптан также снижали активность CGRP в 2–3 раза сильнее плацебо [39]. Ботулотоксин типа А, который доказал эффективность в профилактическом лечении мигрени, продемонстрировал способность снижать высвобождение CGRP в культуре тригеминальных нейронов, стимулированных хлоридом калия и капсаицином [40]. Результаты этого исследования позволили предположить, что, возможно, профилактическая эффективность ботулотоксина типа А, так же как и триптанов, частично связана с ингибированием высвобождения CGRP из тригеминальных нейронов.

В новых исследованиях CGRP как терапевтическая мишень изучались различными путями. Наиболее изученным механизмом стали антагонисты рецепторов CGRP, представляющие собой мелкие молекулы (CGRP-RA), которые конкурируют с CGRP за связывание с CGRP-рецепторами [41–43]. Несколько таких антагонистов CGRP-RA, получившие общее название «гепанты», продемонстрировали свою клиническую эффективность, однако дальнейшие исследования с ними не были продолжены по разным причинам. Первым из этих препаратов был олкегепант, который при внутривенном введении в различных дозах показал оптимальный ответ в редуции боли на 66 % в сравнении с плацебо — 27 %, а также при отсутствии боли в течение 2 часов, редуции фото-, фонофобии и тошноты. Хотя побочные эффекты были минимальными, дальнейшие исследования были ограничены, так как препарат не мог приниматься перорально [44].

Следующее крупное исследование было проведено с другим антагонистом рецепторов CGRP — телкагепантом, который можно было принимать перорально. По основным показателям, таким как уменьшение боли через 2 часа, он был сопоставим с ризатриптаном и превосходил плацебо на 46 % [45]. В исследовании III фазы было проведено сравнение телкагепанта с золмитриптаном 5 мг, в которое были рандомизированы 1380 пациентов. Общий анализ результатов показал, что телкагепант имел более медленное начало действия, но оно было более продолжительным в сравнении с триптаном, и возвращение боли редуцировалось лучше телкагепантом, чем триптанами. Общий метаанализ показал, что телкагепант так же эффективен и безопасен, как триптаны [46]. Однако дальнейшие исследования с телкагепантом были остановлены, так как были обнаружены его гепатотоксическое действие и повышение уровня печеночных ферментов [47]. Третий гепант — МК-3207 также демонстрировал клиническую эффективность и хорошую переносимость, однако тоже обладал гепатотоксичностью [48]. Новые поколения препаратов этого класса продолжали создаваться, однако каковы их перспективы, пока неизвестно [49].

Свободный CGRP и CGRP-рецептор также стали мишенью с использованием моноклональных антител, которые связывают и нейтрализуют их биологическую активность. Ряд проведенных исследований показал многообещающие результаты и может стать новой генерацией препаратов для антимигренозной терапии [50]. Моноклональные антитела впервые были применены для терапии лимфомы в 1982 году, но их клиническое использование у человека, в том числе в лечении неврологических болезней, особенно расширилось за последние 20 лет [51]. Описан ряд потенциальных преимуществ моноклональных антител против CGRP-рецепторов в сравнении с антагонистами CGRP. В отличие от моноклональных антител гепатиты подвергаются метаболизму через печень и почки, что может сопровождаться как гепато- и ренальной токсичностью, так и межлекарственными взаимодействиями. Также они более легко проникают в мозг, в связи с чем вероятно нейротоксичность. Неспецифические межлекарственные взаимодействия и кардиоваскулярная безопасность при применении моноклональных антител минимальны [35]. Развитие внедрения моноклональных антител против CGRP-рецепторов связано в основном с превентивным лечением эпизодической и хронической мигрени. В настоящее время для превентивного лечения мигрени исследовалось несколько моноклональных антител. Некоторые из них непосредственно связывают кальцитонин-ген-связанный пептид: Galcanezumab (LY2951742), Eptinezumab (ALD403), Fremanezumab (TEV48125). Другие моноклональные антитела связывают CGRP-рецептор — Erenumab (AMG334) и LBR-101 (RN-307) — полностью гуманизованное антитело, которое селективно блокирует связывание CGRP с его рецептором.

Наиболее изученным человеческим моноклональным антителом против CGRP-рецептора является erenumab. Сообщено о двух рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых исследованиях 3-й фазы по оценке эффективности и безопасности erenumab при эпизодической мигрени. В исследовании STRIVE были включены 955 пациентов, которые были рандомизированы на плацебо или erenumab в дозе 70 или 140 мг, который вводился подкожно ежемесячно в течение 24 недель. При оценке количества дней с мигренью в месяц erenumab достоверно превосходил плацебо ( $p < 0,001$ ), достоверно уменьшал количество препаратов для купирования в месяц ( $p < 0,001$ ), а также улучшал повседневную активность ( $p < 0,001$ ). Профиль безопасности и переносимости при этом был сравним с плацебо. Наибольшая эффективность наблюдалась при использовании дозы 140 мг [52]. В другом исследовании 3-й фазы ARISE, в котором 577 взрослых пациентов были рандомизированы в 2 группы — плацебо и 70 мг erenumab подкожно 1 раз в месяц в течение 12 недель, erenumab достоверно уменьшал количество дней с мигренью в месяц ( $p < 0,001$ ), а редукция этих дней на 50 % и больше наблюдалась у 40 % больных в группе erenumab и у 30 %

в группе плацебо ( $p < 0,01$ ). Таким образом, erenumab статистически значимо уменьшал частоту мигрени, прием мигрень-специфических купирующих препаратов, и большее количество пациентов достигали редукции количества мигренозных дней на 50 % при применении erenumab [53].

Препарат Fremanezumab (TEV-48125) показал эффективность и хорошую переносимость для предотвращения мигренозных приступов во 2-й фазе рандомизированного плацебо-контролируемого 3-месячного исследования у пациентов с очень частой эпизодической мигренью. Fremanezumab представляет собой полностью гуманизованное моноклональное антитело, которое блокирует обе изоформы CGRP —  $\alpha$  и  $\beta$ . Сравнение двух дозировок (225 и 675 мг), которые вводились подкожно каждые 28 дней, приводило к достоверному уменьшению последовательных дней с головной болью в сравнении с плацебо, уменьшению параметров интенсивности головной боли, а также быстрому превентивному ответу в течение первой недели лечения [54, 55].

Несмотря на четкие современные рекомендации по лечению мигрени, многие лица, страдающие мигренью, не отвечают должным образом ни на купирующие препараты, ни на профилактическое лечение. Хроническая мигрень менее распространена, чем эпизодическая, однако по нарушению дееспособности классифицируется среди наиболее тяжелых заболеваний. Хроническая мигрень диагностируется при наличии головной боли  $\geq 15$  в месяц на протяжении 3 месяцев и более, из которых не менее 8 дней головная боль имеет мигренозный характер [56]. Все страдающие этим расстройством лица нуждаются в превентивной терапии, однако хроническая мигрень остается наиболее фармакорезистентной формой мигрени. На сегодняшний день для превентивного лечения хронической мигрени одобрен только онаботулотоксин А [57]. Моноклональное антитело erenumab для превентивной терапии хронической мигрени было изучено в исследовании 2-й фазы. В рандомизированное плацебо-контролируемое исследование были рандомизированы 667 взрослых лиц с хронической мигренью — для ежемесячного подкожного введения плацебо или приема 70 и 140 мг erenumab, который оказался достоверно эффективнее плацебо по редукции (на  $\geq 50$  % и более) дней с мигренью в месяц, редукции дней с приемом антимигренозных препаратов для купирования и уменьшения общего количества дней с головной болью в месяц. Наиболее частыми побочными явлениями были болезненность в месте инъекции, респираторные инфекции и тошнота, но в целом профиль безопасности был подобен таковому у плацебо [58]. Post hoc-анализ позволил выявить, что препарат в каждой дозе демонстрировал эффективность и отличался от плацебо в ранние сроки — в течение 1-й недели [59]. В данном исследовании также была проведена стратификация результатов в зависимости от региона мира — Европейского и Североамериканского, при этом различий в эффективности

erenumab в подгруппах пациентов в зависимости от региона не выявлено [60]. В данном исследовании была выделена подгруппа пациентов (41 %, n = 274), у которых хроническая мигрень сочеталась с головной болью от медикаментозной передозировки. В этой подгруппе erenumab также показал эффективность по всем исследуемым показателям [61].

Оценка эффективности и безопасности еще одного анти-CGRP моноклонального антитела — Eptinezumab (ALD403) при хронической мигрени была проведена в исследовании 2-й фазы. В него были включены 665 пациентов, отвечающих критериям хронической мигрени, которым однократно внутривенно вводили различные дозы ALD403 — 10, 30, 100, 300 мг или плацебо. Редукция количества дней с мигренью на 75 % статистически значимо различалась с плацебо для доз 100 и 300 мг. Также показано, что однократная внутривенная инфузия eptinezumab в дозе 100 и 300 мг значительно уменьшает количество эпизодов и часов мигрени в течение 28 дней [62, 63].

Таким образом, CGRP является одним из ведущих компонентов инициации, поддержания и хронизации мигрени. Моноклональные антитела против CGRP стали новой генерацией терапевтических средств, которые на сегодняшний день демонстрируют четкий механизм действия, значительную клиническую эффективность наряду с хорошим профилем безопасности и стали значительным достижением в превентивной терапии мигрени.

**Конфликт интересов.** Автор заявляет об отсутствии какого-либо конфликта интересов при подготовке данной статьи.

## Список литературы

- Manzoni G.C., Stovner L.J. *Epidemiology of headache // Handb. Clin. Neurol.* — 2010. — Vol. 97. — P. 3-22.
- Goadsby P.J., Lipton R.B., Ferrari M.D. *Migraine — Current understanding and treatment // N. Engl. J. Med.* — 2002. — Vol. 346 — P. 257-270.
- Charles A. *The evolution of a migraine attack — a review of recent evidence // Headache.* — 2013. — Vol. 53. — P. 413-419.
- De Tommaso M., Ambrosini A., Brighina F., Coppola G., Perrotta A. et al. *Altered processing of sensory stimuli in patients with migraine // Nat. Rev. Neurol.* — 2014. — Vol. 10. — P. 144-155.
- Goadsby P.J. *The vascular theory of migraine — a great story wrecked by the facts // Brain.* — 2009. — Vol. 132. — P. 6-7.
- Levy D., Burstein R. *The vascular theory of migraine: leave it or love it? // Ann. Neurol.* — 2011. — Vol. 69. — P. 600-601.
- Charles A. *Migraine is not primarily a vascular disorder // Cephalalgia.* — 2012. — Vol. 32. — P. 431-432.
- Goadsby P.J., Charbit A.R., Andreou A.P., Akerman S., Holland P.R. *Neurobiology of migraine // Neuroscience.* — 2009. — Vol. 161. — P. 327-341.
- Nosedá R., Burstein R. *Migraine pathophysiology: Anatomy of the trigeminovascular pathway and associated neurological symptoms, CSD, sensitization and modulation of pain // Pain.* — 2013. — Vol. 154(Suppl. 1). — P. 1-21.
- Lee D.M., Wilcox S.L., Hodkinson D. et al. *Thalamic and Thalamocortical Structure in Migraine // Headache.* — 2017. — Vol. 57(Suppl. 3). — P. 122-123.
- Karatas H., Erdener S.E., Gursoy-Ozdemir Y. et al. *Spreading depression triggers headache by activating neuronal Pan1 channels // Science.* — 2013. — Vol. 339. — P. 1092-1095.
- Buzzi M.G., Moskowitz M.F. *The pathophysiology of migraine: Year 2005 // J. Headache Pain.* — 2005. — Vol. 6. — P. 105-111.
- Kisson N.R., Cutrer F.M. *Aura and Other Neurologic Dysfunction in or with Migraine // Headache.* — 2017. — Vol. 57, № 7. — P. 1179-1194.
- Eftekhari S., Salvatore C.A., Calamari A., Kane S.A., Tajti J., Edvinsson L. *Differential distribution of calcitonin gene-related peptide and its receptor components in the human trigeminal ganglion // Neuroscience.* — 2010. — Vol. 169. — P. 683-696.
- Villalon 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. — Vol. 124. — P. 309-323.
- Tfelt-Hansen P., Le H. *Calcitonin gene-related peptide in blood: Is it increased in the external jugular vein during migraine and cluster headache? A review // J. Headache Pain.* — 2009. — Vol. 10. — P. 137-143.
- Ho T.W., Edvinsson L., Goadsby P.J. *CGRP and its receptors provide new insights into migraine pathophysiology // Nat. Rev. Neurol.* — 2010. — Vol. 6. — P. 573-582.
- Cernuda-Morollón E., Larrosa D., Ramón C., Vega J., Martínez-Camblor P., Pascual J. *Interictal increase of CGRP levels in peripheral blood as a biomarker for chronic migraine // Neurology.* — 2013. — Vol. 81. — P. 1191-1196.
- Hansen J.M., Hauge A.W., Olesen J., Ashina M. *Calcitonin gene-related peptide triggers migraine-like attacks in patients with migraine with aura // Cephalalgia.* — 2010. — Vol. 30. — P. 1179-1186.
- Durham P.L. *CGRP receptor antagonists — A fresh approach to migraine therapy? // N. Engl. J. Med.* — 2004. — Vol. 350. — P. 1073-1074.
- Recober A., Russo A.F. *Calcitonin gene-related peptide: An update on the biology // Curr. Opin. Neurol.* — 2009. — Vol. 22. — P. 241-246.
- Feuerstein G., Willette R., Aiyar N. *Clinical perspectives of calcitonin gene related peptide pharmacology // Can. J. Physiol. Pharmacol.* — 1995. — Vol. 73. — P. 1070-1074.
- Brain S.D., Grant A.D. *Vascular actions of calcitonin gene-related peptide and adrenomedullin // Physiol. Rev.* — 2004. — Vol. 84. — P. 903-934.
- Brain S.D., Williams T.J., Tippins J.R., Morris H.R., MacIntyre I. *Calcitonin gene-related peptide is a potent vasodilator // Nature.* — 1985. — Vol. 313. — P. 54-56.
- Moskowitz M.A. *Neurogenic inflammation in the pathophysiology and treatment of migraine // Neurology.* — 1993. — Vol. 43(Suppl. 3). — P. 16-20.
- Benarroch E.E. *CGRP: Sensory neuropeptide with multiple neurologic implications // Neurology.* — 2011. — Vol. 77. — P. 281-287.
- Raddant A.C., Russo A.F. *Calcitonin gene-related peptide in migraine: Intersection of peripheral inflammation and central modulation // Expert Rev. Mol. Med.* — 2011. — Vol. 13. — P. 36.

28. Eftekhari S., Edvinsson L. Calcitonin gene-related peptide (CGRP) and its receptor components in human and rat spinal trigeminal nucleus and spinal cord at C1-level // *BMC Neurosci.* — 2011. — Vol. 12. — P. 112.
29. Sun R.Q., Lawand N.B., Willis W.D. The role of calcitonin gene-related peptide (CGRP) in the generation and maintenance of mechanical allodynia and hyperalgesia in rats after intradermal injection of capsaicin // *Pain.* — 2003. — Vol. 104. — P. 201-208.
30. Bernstein C., Burstein R. Sensitization of the trigeminovascular pathway: Perspective and implication to migraine pathophysiology // *J. Clin. Neurol.* — 2012. — Vol. 8. — P. 89-99.
31. Louter M.A., Bosker J.E., van Oosterhout W.P. et al. Cutaneous allodynia as a predictor of migraine chronification // *Brain.* — 2013. — Vol. 136. — P. 3489-3496.
32. Lipton R.B., Munjal S., Buse D.S. et al. Allodynia is associated with initial and sustained response to acute migraine treatment: Result from the American Migraine Prevalence and Prevention Study // *Headache.* — 2017. — Vol. 57, № 7. — P. 1026-1040.
33. Recober A., Kuburas A., Zhang Z., Wemmie J.A., Anderson M.G., Russo A.F. Role of calcitonin gene-related peptide in light-aversive behavior: Implications for migraine // *J. Neurosci.* — 2009. — Vol. 29. — P. 8798-8804.
34. Mason B.N., Kaiser E.A., Kuburas A. et al. Induction of migraine-like photophobic behavior in mice by both peripheral and central CGRP mechanisms // *The Journal of Neuroscience.* — 2017. — Vol. 37(1). — P. 204-216.
35. Bigal M.E., Walter S., Rappoport A.M. Calcitonin Gene-Related Peptide (CGRP) and Migraine Current Understanding and State of Development // *Headache.* — 2013. — Vol. 53. — P. 1230-1244.
36. Loder E. Triptan therapy in migraine // *N. Engl. J. Med.* — 2010. — Vol. 363. — P. 63-70.
37. Asghar M.S., Hansen A.E., Kapijimpanga T. et al. Dilatation by CGRP of middle meningeal artery and reversal by sumatriptan in normal volunteers // *Neurology.* — 2010. — Vol. 75. — P. 1520-1526.
38. Durham P.L., Russo A.F. Regulation of calcitonin gene-related peptide secretion by a serotonergic antimigraine drug // *J. Neurosci.* — 1999. — Vol. 19. — P. 3423-3429.
39. Durham P.L., Dong P.X., Belasco K.T., Kasperski J., Gierasch W., Edvinsson L. et al. Neuronal expression and regulation of CGRP promoter activity following viral gene transfer into cultured trigeminal ganglia neurons // *Brain Res.* — 2004. — Vol. 997. — P. 103-110.
40. Durham P.L., Cady R., Cady R. Regulation of calcitonin gene-related peptide secretion from trigeminal nerve cells by botulinum toxin type A: Implications for migraine therapy // *Headache.* — 2004. — Vol. 44. — P. 35-43.
41. Sinclair S.R., Kane S.A., Van der Schueren B.J. et al. Inhibition of capsaicin-induced increase in dermal blood flow by the oral CGRP receptor antagonist, telcagepant (MK-0974) // *Br. J. Clin. Pharmacol.* — 2010. — Vol. 69. — P. 15-22.
42. Silberstein S.D. Emerging target-based paradigms to prevent and treat migraine // *Clin. Pharmacol. Ther.* — 2013. — Vol. 93. — P. 78-85.
43. Russo A.F. Calcitonin gene-related peptide (CGRP): A new target for migraine // *Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol.* — 2015. — Vol. 55. — P. 533-552.
44. Olesen J., Diener H.C., Husstedt I.W. et al. Calcitonin gene-related peptide receptor antagonist BIBN 4096 BS for the acute treatment of migraine // *N. Engl. J. Med.* — 2004. — Vol. 350. — P. 1104-1110.
45. Ho T.W., Mannix L.K., Fan X. et al. Randomized controlled trial of an oral CGRP receptor antagonist, MK-0974, in acute treatment of migraine // *Neurology.* — 2008. — Vol. 70. — P. 1304-1312.
46. Ho T.W., Ferrari M.D., Dodick D.W. et al. Efficacy and tolerability of MK-0974 (telcagepant), a new oral antagonist of calcitonin gene-related peptide receptor, compared with zolmitriptan for acute migraine: A randomised, placebo-controlled, parallel-treatment trial // *Lancet.* — 2008. — Vol. 372. — P. 2115-2123.
47. Ho T.W., Connor K.M., Zhang Y., Pearlman E., Koppenhaver J., Fan X., Lines C., Edvinsson L., Goadsby P.J., Michelson D. Randomized controlled trial of the CGRP receptor antagonist telcagepant for migraine prevention // *Neurology.* — 2014. — Vol. 83. — P. 958-966.
48. Hewitt D.J., Aurora S.K., Dodick D.W. et al. Randomized controlled trial of the CGRP receptor antagonist MK-3207 in the acute treatment of migraine // *Cephalalgia.* — 2011. — Vol. 31. — P. 712-722.
49. Diener H.C., Barbanti P., Dahlof C., Reuter U., Habeck J., Podhorna J. BI 44370 TA, an oral CGRP antagonist for the treatment of acute migraine attacks: Results from a phase II study // *Cephalalgia.* — 2011. — Vol. 31. — P. 573-584.
50. 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. — Vol. 13. — P. 885-892.
51. Mould D.R., Sweeney K.R. The pharmacokinetics and pharmacodynamics of monoclonal antibodies — mechanistic modeling applied to drug development // *Curr. Opin. Drug. Discov. Devel.* — 2007. — Vol. 10. — P. 84-96.
52. Goadsby P.J., Reuter U., Bonner J. et al. Phase 3, randomized, double-blind, placebo-controlled study to evaluate the efficacy and safety of erenumab (AMG 334) in migraine prevention: primary result of the STRIVE Trial // *Eur. Journal of Neurol.* — 2017. — Vol. 24(Suppl. 1). — P. 117.
53. Ashina M., Dodick D., Kudrow D. et al. A Phase 3, randomized, double-blind, placebo-controlled study to evaluate the efficacy and safety of erenumab in migraine prevention: Primary result of the ARISE Trial // *Eur. Journal of Neurol.* — 2017. — Vol. 24(Suppl. 1). — P. 470.
54. Noble R., Aycardi E., Bigal M., McDonald M., Loupe P. Fremanezumab increases the maximum number of consecutive headache free days for patients with high frequency episodic migraine // *Headache.* — 2017. — Vol. 57(Suppl. 3). — P. 185.
55. Aycardi E., Bigal M., McDonald M., Noble R., Loupe R. Fremanezumab (formerly TEV-48125) reduces headache pain within the first week of beginning treatment in the phase 2 episodic migraine study // *Headache.* — 2017. — Vol. 57(Suppl. 3). — P. 129-130.
56. Headache Classification Subcommittee of the International Headache Society (IHS). The International Classification of Headache Disorders, 3<sup>rd</sup> edition (beta version) // *Cephalalgia.* — 2013. — Vol. 33. — P. 629-808.
57. Lipton R.B., Varon S.F., Grosberg B. et al. Onabotulinum-toxin. A improves quality of life and reduces impact of chronic migraine // *Neurology.* — 2011. — Vol. 77. — P. 1465-1472.
58. Tepper S.J., Dolezil D., Ashina M. et al. A phase 2 randomized, double-blind, placebo-controlled study to evaluate the efficacy

and safety of Erenumab (AMG 334) in chronic migraine prevention // *Headache*. — 2017. — Vol. 57(Suppl. 3). — P. 130.

59. Tepper S.J., Reuter U., McAllister P.J. et al. Early Onset of efficacy in a phase 2 clinical trial of erenumab in patients with chronic migraine // *Headache*. — 2017. — Vol. 57(Suppl. 3). — P. 193.

60. Reuter U., Brandes J., Dolezil D. et al. Efficacy of erenumab (AMG 334) in patients with chronic migraine in North America and Europe: Subgroup analysis of a phase 2, randomized, double-blind, placebo-controlled study // *Eur. Journal of Neurol.* — 2017. — Vol. 24(Suppl. 1). — P. 548.

61. Diener H.-C., Ashina M., Brandes J. et al. Efficacy of erenumab for the treatment of patients with chronic migraine in pre-

sence of medication overuse // *Eur. Journal of Neurol.* — 2017. — Vol. 24(Suppl. 1). — P. 472.

62. Smith J., Dodick D.W., Goadsby P.J. et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of ALD403 (eptinezumab), an anti-CGRP monoclonal antibody for the prevention of chronic migraine // *Headache*. — 2017. — Vol. 57(Suppl. 3). — P. 130.

63. Lipton R.B., Dodick D.W., Goadsby P.J. et al. Responders to ALD403 (eptinezumab) show significant reduction in headache impact at weeks 4 through 12 following a single infusion in chronic migraine // *Headache*. — 2017. — Vol. 57(Suppl. 3). — P. 176-177.

Получено 24.01.2018 ■

Дубенко О.Є.

Харківська медична академія післядипломної освіти, м. Харків, Україна

### Кальцитонін-ген-зв'язаний пептид при мігрені: патогенетичний фактор та терапевтична мішень (огляд)

**Резюме.** Кальцитонін-ген-зв'язаний пептид відіграє ключову роль у патофізіології мігрені. Під час нападу мігрені кальцитонін-ген-зв'язаний пептид виділяється з нейронів трійчастого ганглія, що призводить до вивільнення прозапальних медіаторів і розширення краніальних судин. Вазодилатація і нейрогенне запалення сприяють активації сенсорних волокон трійчастого нерва, подальшому вивільненню вазоактивних речовин, у тому числі кальцитонін-ген-зв'язаного пептиду, і модуляції передачі больових імпульсів у головний мозок. Сьогодні кальцитонін-ген-зв'язаний пептид є мішенню, що найбільш активно вивчається, для дослідження антимігренозних препаратів. У даній статті ви-

світлено результати недавніх досліджень препаратів — антагоністів рецепторів кальцитонін-ген-зв'язаного пептиду, що вивчалися для купірування нападів епізодичної мігрені, а також ряду моноклональних антитіл для превентивного лікування. У рандомізованих плацебо-контрольованих дослідженнях показано, що людські моноклональні антитіла проти кальцитонін-ген-зв'язаного пептиду і його рецепторів є ефективними і безпечними для профілактики епізодичної і хронічної мігрені.

**Ключові слова:** кальцитонін-ген-зв'язаний пептид; епізодична мігрень; хронічна мігрень; моноклональні антитіла

О.Ye. Dubenko

Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education, Kharkiv, Ukraine

### Calcitonin gene-related peptide in migraine: the pathogenetic factor and therapeutic target (review)

**Abstract.** Migraine is a common neurological disorder that spreads in all regions in the world. Recent researches show that migraine is a complex condition involving central and peripheral trigeminovascular system, brainstem, thalamus and cerebral cortex. Calcitonin gene-related peptide (CGRP) plays a key role in migraine pathophysiology. In migraine, CGRP peptide is released from trigeminal ganglia cells that cause the release of inflammatory mediators and dilatation of cranial blood vessels. The vasodilation and neurogenic inflammation further increase activation of the sensory trigeminal fibers, perpetuate the release of vasoactive peptides including CGRP, and modulate transmission of pain impulses to the brain. In addition, in acute attack, the spread of cortical depression directly activate the peripheral trigeminal nociceptors, which release nitric oxide and CGRP. CGRP is one of the most potent endogenous vasodilators, its intravenous administration induces migraine-like headache. Other function of CGRP is transmission of nociceptive information from intracranial blood vessels to the central nervous system. At present, CGRP remains the most actively evaluated target in migraine drug research. Triptans remain the gold standard of acute migraine attack therapy and inhibited release of CGRP from trigeminal sensory neurons. The paper reviews the recent findings on the development of CGRP receptor antagonists for acute treatment of episodic migraine and several monoclonal antibodies for migraine preven-

tion. Few CGRP antagonists used small molecules and named gepants were clinically tested and demonstrated clinically efficacy but its development was discontinued due to liver toxicity. Humanized calcitonin gene-related peptide receptor monoclonal antibodies were found to be effective and safe for preventive treatment of episodic migraine and chronic migraine in randomized, double-blind, placebo-controlled trials. In episodic migraine, anti-CGRP-receptor antibody erenumab was evaluated in phase 3 trials ARISE and STRIVE. Erenumab statistically significantly reduced migraine incidence, and greater proportion of patients achieved  $\geq 50\%$  reduction of monthly migraine days compared to placebo. Fremanezumab is a humanized monoclonal antibody that selectively blocks CGRP binding to its receptor. It was effective and well-tolerated in preventing episodic migraine for 3 months of placebo-controlled phase 2 studies. In chronic migraine, the efficacy of erenumab was evaluated in 12-week trial. Results showed a significant reduction in the number of monthly migraine days and the intake of migraine-specific medications versus placebo. Humanized anti-CGRP antibody eptinezumab intravenous infusion also showed a significant reduction in headache impact. Anti-CGRP monoclonal antibodies can be a new generation of medication in migraine preventive treatment.

**Keywords:** calcitonin gene-related peptide; episodic migraine; chronic migraine; monoclonal antibodies