

Современная концепция патофизиологии и новые мишени терапии мигрени

Табеева Г.Р.¹, Кацарова З.^{1, 2, 3, 4}

¹Кафедра нервных болезней и нейрохирургии ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва; ²Department of Neurology, University of Duisburg-Essen, University Hospital, Essen; ³Department of Neurology, Evangelical Hospital, Unna;

⁴EVEX Medical Corporation, Tbilisi

¹Россия, 2119021, Москва, ул. Россолимо, 11, стр. 1; ²Hufelandstr. 55, 45122 Essen, Germany;

³Holbeinstr. 10, 59423 Unna, Germany; ⁴40 Vazha-Pshavela Avenue, Tbilisi 0177, Georgia

Мигрень является распространенным хроническим неврологическим заболеванием. Патофизиология головной боли и других проявлений мигрени предполагает участие множества нейрогенных, сосудистых, вегетативных и других механизмов, реализующихся на разных уровнях центральной и периферической нервной системы. Достижения в понимании нейробиологии мигрени позволили уточнить основные закономерности функционирования нейрогенно-сосудистых взаимоотношений, объясняющих ведущие клинические проявления мигрени, а также выявить некоторые биологические маркеры, которые послужили толчком к созданию новых классов таргетной терапии заболевания. Данный обзор посвящен последним достижениям в изучении патофизиологии мигрени и новым фармакологическим подходам к ее лечению.

Ключевые слова: мигрень; патофизиология; тригеминоваскулярная система; кальцитонин-ген родственный пептид; анти-CGRP моноклональные антитела.

Контакты: Гюзьял Рафкатовна Табеева; grtabeeva@gmail.com

Для ссылки: Табеева ГР, Кацарова З. Современная концепция патофизиологии и новые мишени терапии мигрени. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2020;12(4):143–152. DOI: 10.14412/2074-2711-2020-4-143-152

Current concept of the pathophysiology of migraine and new targets for its therapy

Tabeeva G.R.¹, Katsarava Z.^{1, 2, 3, 4}

¹Department of Nervous System Diseases and Neurosurgery, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Ministry of Health of Russia, Moscow; ²Department of Neurology, University of Duisburg-Essen, University Hospital, Essen;

³Department of Neurology, Evangelical Hospital, Unna; ⁴EVEX Medical Corporation, Tbilisi

¹11, Rossolimo St., Build. 1, Moscow 119021, Russia; ²Hufelandstr. 55, 45122 Essen, Germany;

³Holbeinstr 10, 59423 Unna, Germany; ⁴40 Vazha-Pshavela Avenue, Tbilisi 0177, Georgia

Migraine is a common chronic neurological disease. Many neurogenic, vascular, autonomic, and other mechanisms at different levels of the central and peripheral nervous systems are assumed to be implicated in the pathophysiology of headache and other manifestations of migraine. Advances in understanding the neurobiology of migraine have made it possible to clarify the main patterns of neurogenic-vascular relationships that explain the leading clinical manifestations of migraine, as well as to identify some biological markers that have triggered the creation of new targeted therapies for the disease. This review is dedicated to the latest advances in studying the pathophysiology of migraine and to new pharmacological approaches to its treatment.

Keywords: migraine; pathophysiology; trigeminovascular system; calcitonin gene-related peptide (CGRP); anti-CGRP monoclonal antibodies.

Contact: Guzyal Rafkatovna Tabeeva; grtabeeva@gmail.com

For reference: Tabeeva GR, Katsarava Z. Current concept of the pathophysiology of migraine and new targets for its therapy. Nevrologiya, neuropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics. 2020;12(4):143–152. DOI: 10.14412/2074-2711-2020-4-143-152

Мигрень — хроническое неврологическое заболевание, проявляющееся приступами тяжелой головной боли, которые оказывают существенное влияние на функциональную активность пациентов, в связи с чем, согласно специальным исследованиям Всемирной организации здравоохранения, она рассматривается как вторая ведущая причина потерянных лет жизни вследствие стойкого ухудшения здоровья [1]. Распространенность мигрени в популяции составляет 15–18% [2]. Наряду с интенсивной головной болью, мигрень сопровождается продромальной и постдромальной фазами с развитием множества симпто-

мов, которые возникают как во время приступа, так и в межприступном периоде. Самые распространенные из них (фотофобия, фонофобия, тошнота, рвота, астения, раздражительность, снижение концентрации внимания, сонливость, нарушения аппетита) могут длиться до нескольких суток. Кроме того, около трети пациентов в связи с приступами головной боли переносят симптомы ауры, проявляющиеся признаками неврологического дефицита в виде различных зрительных, соматосенсорных, речевых и других нарушений. Все эти особенности мигрени не только обуславливают высокий уровень дистресса пациен-

тов, но и осложняют диагностику мигрени и понимание механизмов формирования разнообразных феноменов этого заболевания.

Эволюция концепции патогенеза мигрени

Головная боль известна человечеству уже 6 тыс. лет, и самые первые ее описания, скорее всего, относятся именно к мигрени [3]. На протяжении почти двух веков мигрень рассматривалась как расстройство нервной системы с очевидным участием в патологическом процессе нарушений сосудистой регуляции мозгового кровотока. В значительной мере основные представления о мигрени сформировались в XVII в. благодаря работам Thomas Willis [4], который предполагал, что головная боль при мигрени обусловлена усилением артериального кровотока и растяжением сосудов головного мозга. Несколько позже, в классической работе “On Megrism, Sick Headache, and Some Allied Disorders: A Contribution to the Pathology of Nerve-Storms” [5], Edward Liveing рассматривает мигрень скорее как заболевание нервной системы.

Лишь с наступлением XX в. началась эра современных исследований механизмов головной боли при мигрени. В 1940-х годах исследования Harold Wolff и его коллег на черепных кровеносных сосудах у пациентов позволили сформулировать сосудистую теорию мигрени [6]. Эта концепция оставалась лидирующей на протяжении почти пяти десятилетий и легла в основу разработки первого специфического препарата для купирования приступов мигрени — суматриптана. Между тем дальнейшие исследования механизмов действия триптанов выявили, наряду с сосудистыми, также нейрогенные их эффекты, что позволило продемонстрировать и другие механизмы, в том числе эффекты стерильного нейрогенного воспаления в пределах дуральных сосудов, связанные с антидромной активацией афферентов тройничного нерва. С этого времени в фокусе экспериментальных исследований оказалось выявление основных медиаторов воспаления и их воздействия на мигренозную головную боль. Однако накапливалось все больше данных о том, что сосудистые механизмы не объясняют в полной мере происхождение как боли, так и неболевых проявлений мигрени. В последние десятилетия основные дебаты относительно механизмов развития заболевания сконцентрировались вокруг двух главных концепций, постулирующих ведущую роль либо сосудистых, либо нейрогенных механизмов в инициации и развитии приступов головной боли при мигрени [7].

Благодаря достижениям фундаментальных нейронаук за последние два десятилетия наши представления о нейробиологии мигрени существенно расширились. Сложные взаимоотношения механизмов развития продромального периода, ауры, постдромальной фазы, собственно боли, а также закономерностей течения мигрени как хронического заболевания заставляют рассматривать ее как сложное расстройство нейрогенной природы. Существует устойчивое представление, что инициация приступа мигрени обусловлена взаимодействием эндогенных и экзогенных триггеров [8]. Между тем остаются не до конца понятными механизмы, которые лежат в основе восприимчивости к воздействию триггеров, и в целом процессы, определяющие инициацию мигренозных атак. Несомненно, что ключевым звеном в патогенезе приступов мигрени является активация и сенсибилизация тригеминоvascularной системы (ТВС), а также стволовых и диэнцефальных ядерных образований мозга [9,

10]. Кроме того, первичная дисрегуляция обработки сенсорной информации, вероятно, приводит к формированию целого комплекса сенсорных проявлений, столь характерных для пациентов с мигренью. Симптомы надвигающегося приступа мигрени могут наблюдаться за много дней до развития головной боли, причем в основном это неболевые неврологические симптомы, которые могут указывать на широкое вовлечение различных областей мозга в патогенез приступа мигрени. Для объяснения этих феноменов часто прибегают к концепции «гипервозбудимости» мозга [11, 12], которая основывается на некоторых нейрофизиологических и нейровизуализационных данных. Для интерпретации ряда закономерностей формирования предрасположенности к мигренозным приступам можно использовать данные генетических исследований. Идентифицированы гены редкой формы семейной гемиплегической мигрени, ответственные за формирование тяжелых моторных проявлений ауры, а также отмечены факты генетической предрасположенности к мигрени в семейных исследованиях, что указывает на возможность генетически обусловленной предрасположенности к заболеванию [13]. К настоящему времени интегрированные представления о патофизиологии этого заболевания предполагают рассмотрение закономерного континуума продромальной фазы, ауры, головной боли, постдромального периода и межприступного состояния при мигрени.

Продромальная фаза мигрени

Продромальная фаза мигрени может начаться уже за несколько дней до первых признаков головной боли и часто проявляется такими симптомами, как утомляемость, изменения настроения, пищевые пристрастия, зевота, мышечное напряжение и светобоязнь. Для многих из этих проявлений характерны диуральные флюктуации, что, с одной стороны, указывает на роль гомеостатических триггеров и участие гипоталамуса, ствола мозга, лимбической системы и некоторых кортикальных структур в формировании ранних стадий атак [14], а с другой — подчеркивает значение хронобиологических закономерностей в патогенезе мигрени [14, 15].

В исследованиях церебрального кровотока с помощью позитронно-эмиссионной томографии во время продромальной фазы приступов, индуцированных приемом нитроглицерина, у пациентов с мигренозной головной болью выявлена активация заднелатеральных отделов гипоталамуса, тегментальной области среднего мозга, околосредного серого вещества, области задних рогов и различных отделов коры головного мозга [16]. У пациентов с мигренью, по сравнению со здоровыми лицами, функциональная магнитно-резонансная томография в межприступном периоде выявляет более тесные функциональные связи между гипоталамусом и областями головного мозга, связанными с трансмиссией боли и вегетативными функциями, что может объяснять происхождение некоторых вегетативных симптомов, которые наблюдаются в интериктальной и продромальной фазах [17]. Участие гипоталамуса в формировании ранних стадий приступа мигрени закономерно ставит вопрос, каким образом гипоталамические образования могут облегчать трансмиссию болевых импульсов во время мигренозной атаки. Существует по крайней мере две гипотезы для объяснения этой закономерности [18].

Первая гипотеза предполагает ведущую роль в активации менингеальных ноцицепторов повышения парасимпа-

тического тонуса. Мигрень характеризуется разнообразными вегетативными проявлениями, такими как тошнота, рвота, жажда, а в некоторых случаях — слезотечением, заложенностью носа и ринореей. При этом классические мигренозные триггеры, такие как стресс, переход от сна к бодрствованию и другие изменения физиологических гомеостатических параметров, активируют ноцицептивные пути посредством усиления парасимпатического тонуса [17]. В механизмах провокации приступов мигрени роль стрессовых воздействий могут играть и процессы симпатической активации. Так, в экспериментальных исследованиях было показано, что симпатическая активация вегетативных волокон в мозговых оболочках, обусловленная высвобождением норадреналина, способствует активации проноцицептивной трансмиссии в дуральных тригеминальных афферентах [19]. Эти физиологические механизмы включают и участие преганглиозных волокон парасимпатических нейронов верхнего слюноотделительного ядра, они реализуются посредством высвобождения нейропептидных молекул, содержащихся в парасимпатических эфферентах, которые иннервируют мозговые оболочки и менингеальные кровеносные сосуды [19]. Другим объяснением гипоталамических влияний на ноцицептивную афферентацию может быть модуляция ноцицептивных таламо-кортикальных сигналов и порогов циклической стволовой активности.

Вторая гипотеза предполагает значение модулирующего влияния на ноцицептивные таламо-кортикальные проекции высвобождения возбуждающих и ингибиторных нейропептидов/нейротрансмиттеров прежде всего из гипоталамических нейронов [15]. Баланс этих нейротрансмиттеров регулирует возбудимость релейных тригеминоvascularных нейронов. Если нейротрансмиттер является возбуждающим, он может переключать активность таламических тригеминоvascularных нейронов из состояния гипервозбудимости в режим тонического напряжения; если нейротрансмиттер является ингибирующим, сдвиг происходит в направлении от тонического режима к гипервозбудимости [15]. Таким образом, конвергирующие проекции из нейронов гипоталамуса могут определять, будет ли осуществляться трансмиссия ноцицептивных сигналов в кору головного мозга [15]. Возможность перехода продромальной фазы в фазу головной боли, по-видимому, определяется хронобиологическими закономерностями, точнее текущей циркадианной фазой циклической активности стволовых систем мозга [7, 15, 20, 21]. Если циклическая активность ствола мозга высокая, порог для передачи ноцицептивной тригеминоvascularной трансмиссии повышен и ноцицептивные сигналы ингибируются. Если циклическая активность ствола мозга низкая, порог для передачи ноцицептивных сигналов снижается и поэтому может возникать головная боль при мигрени [15, 21]. Данная гипотеза может частично объяснить, почему идентичные триггеры мигрени (как экзогенные, так и эндогенные) не всегда вызывают атаку, поскольку это может во многом зависеть от текущей стадии циклического мозгового ритма и степени модуляции тригеминоvascularных ноцицептивных сигналов [15].

Аура мигрени

Примерно трети мигренозных атак предшествуют симптомы ауры. Эти полностью обратимые фокальные неврологические проявления в типичных случаях развиваются

постепенно, длятся несколько минут и сопровождаются последующим развитием головной боли. Самой распространенной является зрительная аура, составляющая около 90% всех случаев. Существенно реже встречаются сенсорные, речевые и моторные проявления. Типичная зрительная аура обычно начинается до фазы головной боли, но иногда может возникать одновременно с последней или даже независимо от болевой фазы мигрени [22]. В типичных случаях она начинается с появления слепого или мерцающего пятна в центре поля зрения. Клинически эти феномены впервые зафиксированы K.S. Lashley [23], который наблюдал за развитием собственной зрительной ауры. Он описал появление скотомы, которая увеличивалась в размерах в течение 1 ч, дрейфуя в форме буквы С в направлении от височного поля зрения, скорость ее движения составила 3 мм/мин.

В основе нейрофизиологических механизмов, посредством которых реализуются неврологические проявления ауры при мигрени, лежит феномен распространяющейся корковой депрессии (РКД), который был описан всего лишь несколькими годами позже. Aristides Leao в 1944 г. [24] в экспериментах на кроликах при электрической стимуляции коры головного мозга обнаружил депрессию электрической корковой активности, распространяющуюся центробежно от места стимуляции со скоростью 3 мм/мин, и предположил, что этот феномен может быть механизмом развития ауры мигрени. Возможность инициации РКД у человека была позже продемонстрирована J. Olesen и соавт. [25], которые в экспериментах с введением ^{133}Xe в сонную артерию во время ауры мигрени показали распространяющееся изменение регионарного церебрального кровотока. В дальнейшем исследования нейровизуализации с изменением сигнала, зависящего от уровня кислорода в крови (BOLD), во время фазы зрительной ауры у пациентов, испытывающих спонтанные приступы мигрени, также позволили констатировать постепенное распространение изменения сигнала со скоростью 3,5 мм/мин, которое соответствовало клинической динамике развития зрительных феноменов [26].

РКД — это медленно (2–6 мм/мин) распространяющаяся волна деполяризации кортикальных нейронов и глиальных клеток, которая сопровождается торможением активности коры. Временные характеристики РКД совпадают с началом и прогрессированием симптомов ауры [27]. РКД сопровождается волной гиперемии, сменяющейся продолжительной фазой кортикальной олигемии [28], и инициируется локальным повышением концентраций внеклеточного калия (K^+), которое хронически деполяризует нейроны на период длительностью приблизительно 30–50 с [28]. Предполагается, что первоначальное накопление внеклеточного калия возникает в результате повторной деполяризации и реполяризации гипервозбудимых нейронов в коре головного мозга и что это накопление калия затем дополнительно деполяризует клетки, из которых он был выделен. Этот большой отток калия связан с серьезным нарушением ионных градиентов клеточной мембраны, притоком натрия (Na^+) и кальция (Ca^{2+}) и выделением глутамата [28]. Распространение корковой депрессии происходит через щелевые соединения между глиальными клетками или нейронами, оно может запускать ноцицептивные процессы в системе тройничного нерва и таким образом инициировать механизмы головной боли [27, 29]. РКД, индуцированная химической, механической или электрической стимуляцией,

способна вызвать пролонгированную активацию примерно 50% менингеальных ноцицепторов, которая может длиться около 2 ч [29]. Таким образом, в целом РКД активирует нейроны тригеминоваскулярной системы примерно в половине случаев, и эта активация менингеальных ноцицепторов может вносить вклад в отсроченные сосудистые изменения в твердой мозговой оболочке, которые, по-видимому, уже не зависят от РКД.

РКД может запускать активацию стволовых и тригеминоваскулярных механизмов без участия менингеальных ноцицепторов, что приводит к дисфункции структур модуляции боли, включая большое ядро шва [30], меняет систему обработки ноцицептивных сигналов в тригеминоцервикальном комплексе (ТЦК), что, скорее всего, и происходит в случаях мигренозной ауры без головной боли [22]. Поэтому следует рассматривать различные механизмы влияния РКД на инициацию приступа мигрени: через активацию периферической тригеминоваскулярной системы и посредством изменения центральных процессов модуляции боли. Тем не менее, несмотря на убедительные клиничко-патфизиологические корреляции, остается нерешенным вопрос о роли РКД в развитии приступа мигрени [31]: или это аура запускает приступ мигрени, или же аура является параллельным процессом, который предопределяет клинический подтип «мигрени с аурой»? Несмотря на существующие вопросы, значение РКД в развитии мигренозной головной боли не подвергается сомнению.

Головная боль

Фаза головной боли при мигрени характеризуется собственно цефалгией, имеющей ряд ключевых особенностей, а также неболевыми проявлениями, наиболее яркие из которых — тошнота, рвота, фото- и фонофобия. Характерная для мигрени пульсирующая односторонняя боль традиционно рассматривается как следствие активации ТВС [10]. ТВС обеспечивает передачу ноцицептивной информации от мозговых оболочек в ЦНС. Ноцицептивные волокна в составе первой ветви тройничного нерва, происходящие из тригеминального ганглия (ТГ), иннервируют твердую мозговую оболочку и крупные церебральные артерии. Эта ноцицептивная иннервация происходит главным образом через офтальмическую ветвь тройничного нерва. Афферентные проекции из ТГ конвергируют с афферентами, иннервирующими кожу, мышцы и другие органы и происходящими из корешков C_{1-11} на нейронах второго порядка в ТЦК, который включает в себя каудальное ядро тройничного нерва и структуры заднего рога верхнего шейного отдела спинного мозга [7]. Конвергенция афферентных проекций с нейронами из экстракраниальных структур объясняет реальное восприятие боли в периферической, затылочной и затылочно-шейной областях при мигрени [32].

Восходящие пути передают сигналы из ТЦК ко множеству ядер ствола мозга, таламуса, гипоталамуса и базальных ганглиев, проекции от которых достигают нескольких областей коры, включая соматосенсорную, моторную, слуховую, зрительную и обонятельную зоны, а также отделы мозга, которые участвуют в обработке когнитивных, эмоциональных и сенсорно-дискриминативных аспектов болевых сигналов, с чем связано формирование столь характерных для мигрени симптомов — фото- и фонофобии, когнитивной дисфункции, осмофобии и аллодинии [15, 33].

Формирование боли при мигрени начинается периферически, когда стимуляция ноцицептивных нейронов, которые иннервируют твердую мозговую оболочку, приводит к высвобождению вазоактивных нейропептидов, таких как кальцитонин-ген родственный пептид (calcitonin gene-related peptide, CGRP) и полипептид, активирующий гипофизарную аденилатциклазу-38 (PACAP), что обеспечивает болевую трансмиссию по тригеминоваскулярному пути. Роль и степень участия в этих процессах вазодилатации церебральных артерий, дегрануляции тучных клеток и экстравазации плазмы остается до конца не ясной [7, 34]. Возможно, РКД инициирует высвобождение аденозинтрифосфата (АТФ), глутамата, калия, ионов водорода, CGRP и оксида азота. Эти молекулы диффундируют и активируют менингеальные ноцицепторы [27]. Следует отметить, что эта нейронная активация происходит приблизительно через 14 мин после индуцированной РКД; это согласуется с временным интервалом между началом ауры и началом мигренозной головной боли [29]. Также было показано, что РКД может приводить к последующей активации и центральных тригеминоваскулярных нейронов в спинальном ядре тройничного нерва [29]. Периферические тригеминоваскулярные нейроны после активации эндогенными медиаторами становятся сенситизированными к последующим дуальным стимулам, что выражается в снижении пороговых значений реакций и увеличении степени их реагирования. Считается, что периферическая сенситизация ответственна за характерную пульсирующую боль при мигрени и усиление боли при наклоне или кашле [15]. Сенситизация центральных тригеминоваскулярных нейронов в ТЦК и ядрах таламуса ответственна за цефалическую и экстрацефалическую аллодинию, которую отмечают большинство пациентов и которая характеризуется множеством феноменов (болевое ощущение в ответ на прикосновение к коже головы, при чесании, при надевании очков и т. д.). Проявления центральной сенситизации возникают приблизительно через 30–60 мин после начала головной боли и полностью развиваются в течение 120 мин [7].

Фотофобия, которую относят к типичным сопровождающим боль проявлениям приступа мигрени, представляет собой гиперчувствительность, дискомфорт и усиление боли в ответ на воздействие яркого света. Светобоязнь отмечают почти 90% пациентов с мигренью [35]. Понимание природы фотофобии стало доступным в результате исследования незрячих пациентов с мигренью. При полном отсутствии зрительного восприятия из-за повреждения зрительного нерва воздействие света не влияло на характеристики мигренозной головной боли и свет не вызывал зрачковых реакций, и наоборот — провокация головной боли воздействием света сохранялась у слепых пациентов с мигренью с частичным восприятием света и интактным зрительным нервом вследствие процессов дегенерации фоторецепторов палочек и колбочек [36]. Световая стимуляция усиливает активность таламических тригеминоваскулярных нейронов, расположенных в латеральных и задних отделах таламуса, получающих прямые проекции из фотосенситивных ретинальных ганглиозных клеток сетчатки. Аксоны этих нейронов проецируются в области коры, вовлеченные в обработку боли и зрительного восприятия [36]. При этом исходное повышение возбудимости нейронов зрительной коры у пациентов с мигренью считается основ-

ным компонентом ее повышенной восприимчивости к зрительным стимулам.

Понятие гипервозбудимости мозга при мигрени происходит из данных нейрофизиологических исследований, которые показывают повышенный уровень нейрональных реакций со стороны кортикальных и стволовых структур в ответ на широкий спектр стимулов, включая зрительные, соматосенсорные, слуховые и ноцицептивные [37]. Например, исследования связанных событиями потенциалов продемонстрировали подавление феномена габитуации в ответ на повторяющуюся стимуляцию, что не характерно для лиц, не страдающих мигренью [37]. Эти факты подкрепляются и данными нейровизуализации, которые демонстрируют признаки гипервозбудимости различных структур, в том числе в межприступный период мигрени [38]. Предполагается, что эта общая нейрональная гипервозбудимость позволяет объяснить повышенную чувствительность к сенсорным стимулам и может способствовать развитию центральной сенситизации, так как у пациентов с мигренью выявляются более высокий уровень активации в областях мозга, облегчающих болевую трансмиссию, и понижение уровня активации в проекции систем, ингибирующих боль [38].

Одной из фундаментальных предпосылок наличия исходной генерализованной гипервозбудимости мозговых структур при мигрени являются современные представления о ее генетических механизмах [39]. Существование генетической предрасположенности к мигрени происходит из клинических наблюдений и поддерживается данными популяционных семейных исследований [40]. Эти исследования показывают, что ближайшие родственники пациентов с мигренью имеют более высокий риск заболевания по сравнению с родственниками лиц контрольной группы [40]. Родственники пациентов с мигренью с аурой первой степени родства имели четырехкратное увеличение риска мигрени, в то время как родственники пациентов с мигренью без ауры показали увеличение риска в 1,9 раза. Исследования монозиготных и дизиготных близнецов также выявили наличие существенной генетической компоненты в развитии мигрени: у монозиготных близнецов, страдающих мигренью, значение конкордантности в 1,5–2 раза выше, чем у дизиготных близнецов [41, 42].

Первой генетической ассоциацией, которая была идентифицирована, стала семейная гемиплегическая мигрень (СГМ) — редкий моногенный подтип мигрени, который наследуется по аутосомно-доминантному типу. Она характеризуется приступами мигрени, сопровождающимися преходящей односторонней слабостью. Выделяют 5 типов СГМ: 1) СГМ 1-го типа — миссенс-мутация в гене *CACNA1A* (50–75% семей); 2) СГМ 2-го типа — в основном делеции и сдвиг рамки считывания в гене *ATP1A2* (от 20 до 30% случаев); 3) СГМ 3-го типа — мутации в гене *SCN1A* в локусе 2q24; 4) СГМ 4-го типа — мутации в гене *CACNA1E* в районе 1q25-q31; 5) СГМ, вызванная мутациями в других генах (*SLC1A3*, *SLC4A4*, *PRR2*) [39]. Все эти мутации при СГМ кодируют механизмы, которые влияют на транспортеры ионов — белки, которые модулируют доступность глутамата на синаптических терминалях, что в конечном итоге приводит к увеличению возбудимости нейронов [13].

Полногеномные ассоциативные исследования (genome-wide association study, GWAS) при мигрени позволили выявить ассоциированные полиморфные варианты генов восприим-

чивости, которые обуславливают глутаматергическую нейротрансмиссию, развитие синапсов и нейропластичность, болевую чувствительность, активность металлопротеиназ, сосудистую систему и метаболизм [13]. Хотя остается неясным участие большинства генов в развитии заболевания, данные нескольких GWAS подтверждают роль глутаматергических механизмов в развитии РКД, нейрональной гипервозбудимости и процессов тригеминальной ноцицепции [39].

Новые мишени в фармакотерапии мигрени

Существующие стратегии лечения мигрени имеют множество ограничений в повседневной практике. Одной из главных проблем профилактической фармакотерапии является тот факт, что ни одно из применяемых в настоящее время средств (антидепрессанты, антиконвульсанты, бета-адреноблокаторы, блокаторы кальциевых каналов) не создавалось специально для лечения мигрени. У подавляющего большинства перечисленных групп препаратов в перечне показаний профилактика мигрени не упоминается. Между тем существующие средства профилактики мигрени обладают недостаточной эффективностью и не всегда удовлетворительной переносимостью. Вопрос превентивной терапии также тесно связан с низкой приверженностью лечению, характерной для пациентов с мигренью.

В последние годы достижения в понимании патофизиологии мигрени подготовили почву для разработки новых фармакотерапевтических подходов, специально направленных на различные нейрональные механизмы. Некоторые из этих подходов теперь доступны для клинического использования в отдельных странах, в то время как другие находятся на разных стадиях клинического развития и являются многообещающими с точки зрения более высокой эффективности и безопасности для профилактического лечения эпизодической и хронической мигрени. Кроме того, эти разработки разрушают существующее дихотомическое разделение между «острым» (симптоматическим) и профилактическим лечением, поскольку некоторые из этих новых соединений нацелены на нейробиологические основы мигрени, общие для обеих стратегий [43]. А самым привлекательным является таргетный подход — нацеленность на специфические нейробиологические мишени, роль которых неоспорима в патофизиологических механизмах мигрени. С точки зрения изученности, лидирующей является стратегия, направленная на нейробиологию CGRP [43].

CGRP был впервые идентифицирован в 1982 г. [44], и с тех пор многочисленные исследования продемонстрировали его ключевую роль в патофизиологии мигрени [44]. CGRP широко экспрессируется по всей центральной и периферической нервной системе, в том числе в ТВС [45]. Он продуцируется в периферических сенсорных нейронах и многих других сайтах по всей ЦНС. CGRP генерируется путем расщепления пропептидного предшественника и упаковывается в везикулы с плотным ядром для транспорта к терминалям аксонов и другим сайтам высвобождения внутри нейрона [46]. При стимуляции нервов, продуцирующих CGRP, его высвобождение из везикул происходит посредством кальций-зависимого экзоцитоза. CGRP также может стимулироваться капсаицином, что часто используется в экспериментальных исследованиях. Пресинаптические рецепторы, расположенные в тригеминальных нейронах, регулируют высвобождение CGRP.

Пресинаптические рецепторы серотонина 5-HT_{1B} и 5-HT_{1D} ингибируют высвобождение CGRP и поэтому служат мишенями для действия триптанов [47]. Третий подтип пресинаптического рецептора серотонина, 5-HT_{1F}, был идентифицирован позже и также рассматривается как мишень для возможного воздействия [48]. Активация этого типа рецепторов подавляет высвобождение CGRP из тройничного нерва. Эффективность ласмидитана, агониста 5-HT_{1F}, в симптоматическом лечении приступов мигрени была показана в клиническом исследовании [49].

Рецептор CGRP представляет собой комплекс из нескольких белков, центральное место в котором занимает рецептор, подобный кальцитониновому рецептору (calcitonin receptor-like receptor, CLR). Чтобы создать функциональный мембранный рецептор со специфическим сродством к CGRP, CLR должен образовать гетеродимер с белком, модифицирующим активность рецептора 1 (receptor activity modifying protein 1, RAMP1) [46]. RAMP1 — это трансмембранные белки, которые изменяют фармакологию, функциональную активность клеток специфических рецепторов, связанных с G-белком. Лиганд-связывающий домен рецептора CGRP расположен на границе между RAMP1 и CLR, и поэтому коэкспрессия CLR и RAMP1 необходима для ответа клетки на CGRP [46]. CLR связан с G-белком, содержащим субъединицу G α s, которая активирует аденилатциклазу и зависимые от циклического аденозинмонофосфата (цАМФ) сигнальные пути. Рецептор-опосредованное увеличение внутриклеточного цАМФ активирует протеинкиназу A, что приводит к фосфорилированию множества субстанций, включая чувствительные к калиевым каналам АТФ (КАТР), киназы, связанные с внеклеточным сигналом (extracellular signal-regulated kinase, ERK), и факторы транскрипции, такие как цАМФ-чувствительный элемент-связывающий белок (CRE-binding protein, CREB). При активации CGRP в гладких мышцах церебральных сосудов повышение уровня цАМФ приводит к сосудистой релаксации и расширению кровеносных сосудов [46].

В 1985 г. при обнаружении CGRP в тригеминоваскулярной системе было высказано предположение, что этот пептид может играть важную роль в патофизиологии мигрени [50], особенно в связи с его выраженными сосудорасширяющими эффектами в мозговых артериях, что соответствовало ассоциации церебральной вазодилатации с мигренью. Примечательно, что самые высокие уровни пептида наблюдались у молодых людей (в возрасте 20–40 лет) и отмечалось их снижение к возрасту 60 лет, что согласуется с возрастной динамикой приступов головной боли, наблюдаемой при мигрени [45].

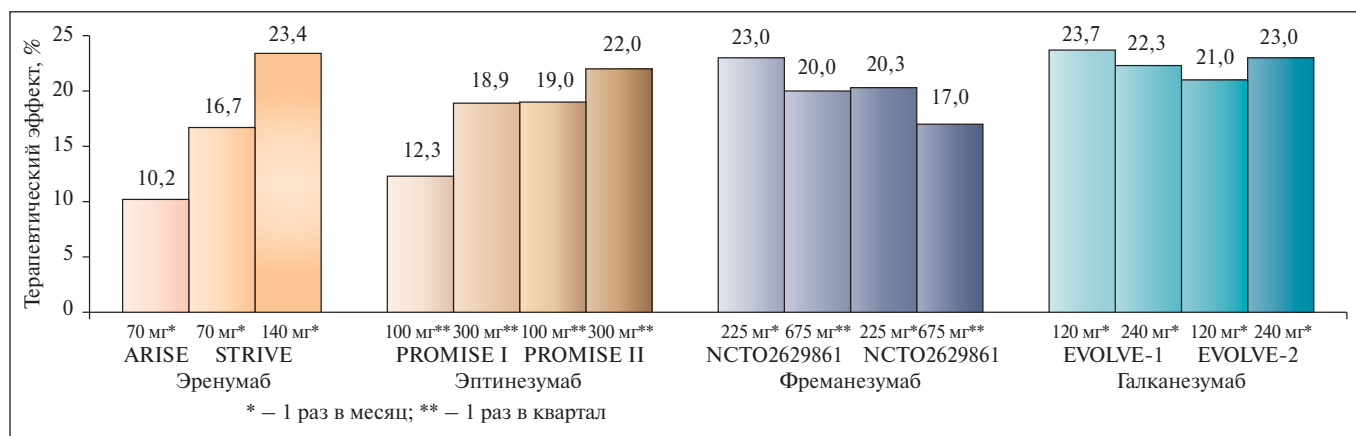
В 1990 г. P.L. Goadsby и соавт. провели оригинальное исследование уровней основных нейропептидов, идентифицированных в ТВС [51]. В образцах крови, взятых из наружной яремной вены пациентов с мигренью во время фазы головной боли, уровни CGRP были значительно повышены, тогда как уровни других нейропептидов существенно не менялись. Впоследствии повышение уровня CGRP было выявлено в образцах плазмы, слюны и спинномозговой жидкости [45]. Связь высвобождения CGRP с головной болью при мигрени предполагала возможность использования CGRP в качестве диагностического биомаркера, однако нестабильность и короткое время полужизни пептида резко ограничивали надежность его измерения. В отличие от четких резуль-

татов повышения CGRP в крови наружной яремной вены, не было обнаружено изменений его уровня в одновременно взятых образцах периферической крови [45]. В выполненных позднее клинических исследованиях был показан воспроизводимый эффект индуцирования головной боли мигренозного характера при внутривенном введении экзогенного CGRP пациентам с мигренью при одновременном отсутствии индуцирования мигренозной головной боли у здоровых лиц контрольной группы. У 57–75% больных убедительно продемонстрирована важная причинная роль этого пептида в симптомообразовании мигрени [52].

Эффекты CGRP могут быть связаны как с периферическим, так и с центральным действием при мигрени. CGRP — это нейропептид, состоящий из 37 аминокислот и имеющий две изоформы (α и β), который задействован в патофизиологии мигрени и других типов головной боли. CGRP может способствовать патофизиологическим процессам при мигрени, включая вазодилатацию, нейрогенное воспаление и экстравазацию белка плазмы крови в сосудах твердой мозговой оболочки [53]. Воспалительный каскад может быть вызван воздействием CGRP не только на тучные клетки твердой мозговой оболочки и клетки сателлитной глии в ТГ, которые содержат рецепторы CGRP. В контексте центральных эффектов CGRP примечательными являются факты его участия в начальной фазе гиперемии во время РКД, поскольку антагонисты рецепторов CGRP блокируют транзиторную дилатацию пияльной артерии [53]. Кроме того, в экспериментальных условиях показана возможность индуцирования ауры путем периферической инъекции CGRP [52], что свидетельствует в пользу участия CGRP в реализации эффектов РКД на головную боль при мигрени.

В настоящее время проводятся клинические исследования, доказывающие, что подавление активности CGRP может эффективно предотвращать или лечить приступ мигрени [43]. В современных клинических исследованиях существует три отдельных класса изучаемых соединений, которые непосредственно нацелены на нейробиологию CGRP. Это небольшие молекулы, которые блокируют активность CGRP на его рецепторе (гепанты), моноклональные антитела (мАТ) против лиганда CGRP или против рецептора CGRP [43].

Первый антагонист рецепторов, блокирующий рецептор CGRP, — олсегепант (BIBN4096) — продемонстрировал хорошую эффективность в исследовании фазы II: 66% пациентов отметили облегчение головной боли через 2 ч после введения, по сравнению с 27% в группе плацебо (ПЛ) [54]. Однако внутривенное введение препарата ограничивало возможность использования его в клинической практике. Пероральный препарат телкагепант прошел два исследования III фазы с положительными результатами, однако зарегистрированные токсические печеночные эффекты послужили основанием для отказа от дальнейших исследований. Несколько других низкомолекулярных антагонистов рецепторов CGRP, которые получили название «гепанты», прошли клинические испытания, но до недавнего времени ни один из них не был выведен на рынок. Завершена III фаза клинических исследований уброгепанта (NCT02867709), где были продемонстрированы его эффективность и переносимость в лечении приступов мигрени. Римегепант (NCT03461757) к настоящему времени находится в III фазе клинических испытаний для симптоматического лечения мигрени, в то вре-



Эффективность МАТ в профилактическом лечении мигрени [58]. Терапевтическая эффективность определяется как разница между процентом пациентов-респондеров в активной группе и группе ПЛ

мя как атогепант (NCT02848326) находится в фазе II/III клинических испытаний в качестве препарата для профилактики эпизодической мигрени [54].

Альтернативный подход к блокаде CGRP заключается в использовании качественно нового направления — гибридной технологии. Гибридная клетка — это клетка, образовавшаяся при слиянии двух или большего числа соматических клеток, в результате которого происходит обобществление клеточных мембран, цитоплазмы и, главное, хромосомных аппаратов — носителей генетической программы жизнедеятельности клеток. Полученная таким образом гибридная клетка наследует и объединяет в себе свойства обеих родительских клеток, в том числе способность к делению и специфическому биосинтезу. Когда в качестве одного из партнеров для гибридизации стали использовать иммунокомпетентные клетки, т. е. лимфоциты, а к качеству второго — бесконечно пролиферирующие опухолевые клетки, как бы «увековечивающие» продуктивную деятельность лимфоцитов, это привело к созданию гибридом, секретирующих МАТ.

Настоящим прорывом в области использования МАТ в неврологии являются регистрационные исследования четырех препаратов, главной мишенью которых является CGRP или его рецептор для профилактического лечения мигрени [55]. Использование МАТ к CGRP представляет собой совершенно иную парадигму в лечении головной боли. Впервые в клиническую практику приходит новый класс препаратов, специально созданный для профилактики первичной головной боли. Все фармакологические средства, которые использовались в превентивном лечении мигрени, исходно имели другое назначение, а в профилактическом лечении мигрени они применялись off-label. Поэтому, за единичным исключением, даже в официальных показаниях «профилактика мигрени» у этих препаратов не значится. При этом важно отметить, что МАТ к CGRP, в отличие от МАТ, используемых, в частности, при рассеянном склерозе, не влияют на иммунную систему, не обладают токсичностью и, вероятно, являются безопасными и хорошо переносимыми [56].

Терапия МАТ имеет несколько важных преимуществ перед лечением с использованием традиционных небольших молекул. Строгая таргетная специфичность («блоки-

ровка ключом»), длительный период полураспада, низкий риск взаимодействия лекарственных средств и ограниченный потенциал токсичности делают МАТ привлекательными терапевтическими агентами [57]. Из-за большого размера и гидрофильности МАТ вводят парентерально, что также может быть предпочтительным, учитывая возможность развития гастропареза во время или между приступами мигрени. Наконец, режим дозирования МАТ с частотой инъекций ежемесячно или даже ежеквартально, по сравнению с ежедневным пероральным приемом препарата, скорее всего, повысит приверженность пациентов лечению [56].

В настоящее время прошли клинические исследования и введены в клиническую практику четыре представителя МАТ к CGRP: эренумаб (AMG-334), фреманезумаб (TEV-48125), галканезумаб (LY2951742) и эптинезумаб (ALD403). Действие трех из них (фреманезумаб, галканезумаб и эптинезумаб) направлено на лиганд, а одного (эренумаб) — на рецептор CGRP. Все клинические исследования четырех представителей МАТ продемонстрировали сходную эффективность и хорошую переносимость (см. рисунок). Доля пациентов со снижением количества дней с мигренью более чем на 50% варьировала от 47,7 до 62% [58].

Фреманезумаб является полностью гуманизированным МАТ (IgG2 Δ a), которое эффективно и избирательно связывается с обеими изоформами CGRP, чтобы предотвратить их взаимодействие с рецептором CGRP [59]. Фреманезумаб одобрен Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов Министерства здравоохранения и социальных служб США (FDA) и Европейским агентством лекарственных средств (EMA) для профилактического лечения мигрени. В феврале 2020 г. фреманезумаб (Аджови) был зарегистрирован в России¹. Препарат вводится в виде подкожных инъекций один раз в месяц в дозе 225 мг или один раз в 3 мес в дозе 675 мг. T_{max} составляет 5–7 сут, а период полувыведения препарата из плазмы крови — 31 день. Такие особенности фармакокинетики обеспечивают раннее проявление клинического эффекта (достоверное отличие от ПЛ достигается

¹Номер регистрационного удостоверения лекарственного препарата для медицинского применения Адживи (фреманезумаб): ЛП-006070 от 04.02.2020.

ся в течение первой недели лечения) и длительность терапевтического воздействия [59]. Эффективность фреманезумаба в предупреждении развития приступов эпизодической или хронической мигрени оценивалась в многоцентровых двойных слепых рандомизированных плацебоконтролируемых исследованиях (программа HALO) [60, 61].

При хронической мигрени доля пациентов с более чем 50% снижением числа дней с головной болью составила 41% при введении препарата один раз в месяц и 38% при введении препарата один раз в 3 мес (18% в группе ПЛ; $p < 0,001$) [60]. Наиболее распространенным побочным эффектом была боль в месте инъекции. Аналогичные результаты были получены в клиническом исследовании пациентов с эпизодической мигренью, получавших ежемесячные инъекции фреманезумаба в дозе 225 мг или ежеквартальные инъекции в дозе 675 мг [61]. Доля пациентов с более чем 50% уменьшением числа дней с мигренозной головной болью составила 47,7 и 44,4% при ежемесячном и ежеквартальном введении соответственно (27,9% в группе ПЛ; $p < 0,001$) [61]. Кроме того, последующий анализ показал, что фреманезумаб эффективен и безопасен при использовании в качестве дополнительного лечения для пациентов с мигренью, которые уже принимают стабильные дозы других профилактических средств [62].

Заключение

Мигрень — нейрогенное, генетически детерминированное заболевание, в патогенезе которого участвуют различные уровни центральной и периферической нервной системы. Сложные закономерности последовательной активации определенных стволовых, таламических, гипотала-

мических и кортикальных структур обуславливают характерные смены фаз течения мигрени. Выявление ключевой роли нейропептидов, прежде всего CGRP, способствовало развитию новых классов препаратов для таргетной терапии, в основе которой лежат новые фундаментальные и клинические исследования.

Разработка МАТ к CGRP является одним из самых знаменательных достижений в области мигрени. Результаты II и III фаз клинических исследований демонстрируют их высокую эффективность в профилактическом лечении мигрени и одновременно благоприятный профиль переносимости. Существенным отличием МАТ являются удобные схемы лечения в виде однократных парентеральных введений с интервалом в 4 или 12 нед. Простота использования и отсутствие системных побочных эффектов являются важными аспектами, повышающими приверженность пациентов профилактическому лечению. Все доступные в настоящее время пероральные профилактические препараты требуют длительного (не менее 2–3 мес) применения в оптимальной дозе для оценки их эффективности. При лечении МАТ эффекты проявляются у большинства пациентов уже через неделю, что демонстрируется достоверными отличиями от ПЛ по ключевым параметрам эффективности; у некоторых пациентов было отмечено более позднее начало эффекта [58]. Все эти факторы, несомненно, указывают на большой терапевтический потенциал МАТ, учитывая также возможность их применения при эпизодической и хронической мигрени, абוזусной головной боли, у пациентов, резистентных к профилактическому лечению, т. е. у самого широкого круга больных мигренью.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 328 diseases and injuries for 195 countries, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet*. 2017 Sep 16;390(10100):1211–59. doi: 10.1016/S0140-6736(17)32154-2
2. Lipton RB, Bigal ME, Diamond M, et al; Advisory Group AMPP. Migraine prevalence, disease burden, and the need for preventive therapy. *Neurology*. 2007;68:343–9. doi: 10.1212/01.wnl.0000252808.97649.21
3. Eadie MJ. A history of migraine. In: Borsook D, May A, Goadsby PJ, Hargreaves R, eds. *The Migraine Brain*. New York: Oxford University Press; 2012. P. 3–16.
4. Willis T, Pordage S. Two Discourses Concerning the Soul of Brutes, which Is that of the Vital and Sensitive of Man: The First Is Physiological, Shewing the Nature, Parts, Powers, And Affections Of The Same; And The Other Is Pathological, Which Unfolds the Diseases Which Affect It and Its Primary Seat, to Wit, the Brain and Nervous Stock, and Treats of Their Cures: With Copper Cuts. London: Dring, Harper and Leigh; 1683.
5. Liveing E. On Megrin, Sick-Headache, and Some Allied Disorders. A Contribution to the Pathology of Nerve-Storms. London: Arts & Boeve Nijmegen; 1873.
6. Wolff HG. Headache and other head pains, 2nd ed. New York: Oxford University Press; 1963.
7. Goadsby PJ, Holland PR, Martins-Oliveira M, et al. Pathophysiology of migraine: a disorder of sensory processing. *Physiol Rev*. 2017;97:553–622. doi: 10.1152/physrev.00034.2015
8. Marmura MJ. Triggers, protectors, and predictors in episodic migraine. *Curr Pain Headache Rep*. 2018 Oct 5;22(12):81. doi: 10.1007/s11916-018-0734-0
9. Akerman S, Holland P, Goadsby PJ. Diencephalic and brainstem mechanisms in migraine. *Nature Rev Neurosci*. 2011;12:570–84. doi: 10.1038/nrn3057
10. Bernstein C, Burstein R. Sensitization of the trigeminovascular pathway: perspective and implications to migraine pathophysiology. *J Clin Neurol*. 2012;8:89–99. doi: 10.3988/jcn.2012.8.2.89
11. Charles A. Migraine: a brain state. *Curr Opin Neurol*. 2013;26:235–9. doi: 10.1097/WCO.0b013e32836085f4
12. Coppola G, Pierelli F, Schoonen J. Is the cerebral cortex hyperexcitable or hyperresponsive in migraine? *Cephalalgia*. 2007;27:1427–39. doi: 10.1111/j.1468-2982.2007.01500.x
13. Tolner EA, Houben T, Terwindt GM, et al. From migraine genes to mechanisms. *Pain*. 2015;156 Suppl 1:S64–74. doi: 10.1097/01.j.pain.0000460346.00213.16
14. Van Oosterhout W, van Someren E, Schoonman GG, et al. Chronotypes and circadian timing in migraine. *Cephalalgia*. 2017. doi: 10.1177/0333102417698953
15. Burstein R, Noseda R, Borsook D. Migraine: Multiple processes, complex pathophysiology. *J Neurosci*. 2015;35:6619–29. doi: 10.1523/JNEUROSCI.0373-15.2015
16. Maniyar FH, Sprenger T, Monteith T, et al. Brain activations in the premonitory phase of nitroglycerin-triggered migraine attacks. *Brain*. 2014;137:232–41. doi: 10.1093/brain/awt320

17. Moulton EA, Becerra L, Johnson A, et al. Altered hypothalamic functional connectivity with autonomic circuits and the locus coeruleus in migraine. *PLoS One*. 2014 Apr 17;9(4):e95508. doi: 10.1371/journal.pone.0095508
18. Dodick DW. Phase-by-phase review of migraine pathophysiology. *Headache*. 2018;58:4-16. doi: 10.1111/head.13300
19. Wei X, Yan J, Tillu D, et al. Meningeal nor-epinephrine produces headache behaviors in rats via actions both on dural afferents and fibroblasts. *Cephalalgia*. 2015;35:1054-64. doi: 10.1177/0333102414566861
20. Schulte LH, May A. The migraine generator revisited: Continuous scanning of the migraine cycle over 30 days and three spontaneous attacks. *Brain*. 2016;139:1987-93. doi: 10.1093/brain/aww097
21. Borsook D, Burstein R. The enigma of the dorsolateral pons as a migraine generator. *Cephalalgia*. 2012;32:803-12. doi: 10.1177/0333102412453952
22. Viana M, Linde M, Sances G, et al. Migraine aura symptoms: duration, succession and temporal relationship to headache. *Cephalalgia*. 2016;36:413-21. doi: 10.1177/0333102415593089
23. Lashley KS. Patterns of cerebral integration indicated by the scotomas of migraine. *Arch Neurol Psychiatry*. 1941;46:331-9. doi: 10.1001/arch-neurpsyc.1941.02280200137007
24. Leao AAP. Spreading depression of activity in the cerebral cortex. *J Neurophysiol*. 1944;7:359-90. doi: 10.1152/jn.1944.7.6.359
25. Olesen J, Larsen B, Lauritzen M. Focal hyperemia followed by spreading oligemia and impaired activation of rCBF in classic migraine. *Ann Neurol*. 1981;9:344-52. doi: 10.1002/ana.410090406
26. Hadjikhani N, Sanchez del Rio M, Wu O, et al. Mechanisms of migraine aura revealed by functional MRI in human visual cortex. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2001;98:4687-92.
27. Pietrobon D, Moskowitz MA. Pathophysiology of migraine. *Annu Rev Physiol*. 2013;75:365-91. doi: 10.1146/annurev-physiol-030212-183717
28. Charles A, Hansen JM. Migraine aura: New ideas about cause, classification, and clinical significance. *Curr Opin Neurol*. 2015;28:255-60. doi: 10.1097/WCO.0000000000000193
29. Zhang X, Levy D, Nosedá R, et al. Activation of meningeal nociceptors by cortical spreading depression: implications for migraine with aura. *J Neurosci*. 2010 Jun 30;30(26):8807-14. doi: 10.1523/JNEUROSCI.0511-10.2010
30. Lambert GA, Hoskin KL, Zagami AS. Cortico-NRM influences on trigeminal neuronal sensation. *Cephalalgia*. 2008;28:640-52. doi: 10.1111/j.1468-2982.2008.01572.x
31. Goadsby PJ. Parallel concept of migraine pathogenesis. *Ann Neurol*. 2002;51:140. doi: 10.1002/ana.10025
32. Bartsch T, Goadsby PJ. Anatomy and physiology of pain referral in primary and cervicogenic headache disorders. *Headache Curr*. 2005;2:42-8. doi: 10.1111/j.1743-5013.2005.20201.x
33. Nosedá R, Jakubowski M, Kainz V, et al. Cortical projections of functionally identified thalamic trigeminovascular neurons: Implications for migraine headache and its associated symptoms. *J Neurosci*. 2011;31:14204-17. doi: 10.1523/JNEUROSCI.3285-11.2011
34. Messlinger K, Fischer MJ, Lennerz JK. Neuropeptide effects in the trigeminal system: Pathophysiology and clinical relevance in migraine. *Keio J Med*. 2011;60:82-9. doi: 10.2302/kjm.60.82
35. Nosedá R, Burstein R. Migraine pathophysiology: anatomy of the trigeminovascular pathway and associated neurological symptoms, CSD, sensitization and modulation of pain. *Pain*. 2013 Dec;154 Suppl 1:S44-S53. doi: 10.1016/j.pain.2013.07.021
36. Nosedá R, Kainz V, Jakubowski M, et al. A neural mechanism for exacerbation of headache by light. *Nat Neurosci*. 2010;13(2):239-45. doi: 10.1038/nn.2475
37. Magis D, Lisicki M, Coppola G. Highlights in migraine electrophysiology: Are controversies just reflecting disease heterogeneity? *Curr Opin Neurol*. 2016;29:320-30. doi: 10.1097/WCO.0000000000000335
38. Schwedt TJ, Chiang CC, Chong CD, Dodick DW. Functional MRI of migraine. *Lancet Neurol*. 2015;14:81-91. doi: 10.1016/S1474-4422(14)70193-0
39. Кондратьева НС, Анучина АА, Кокаева ЗГ и др. Генетика мигрени (обзор). Медицинская генетика. 2016;(1):3-12. [Kondrat'eva NS, Anuchina AA, Kokaeva ZG, et al. Genetics of migraine (review). *Meditsinskaya genetika*. 2016;(1):3-12 (In Russ.)].
40. Stewart WF, Staffa J, Lipton RB, Ottman R. Familial risk of migraine: a population-based study. *Ann Neurol*. 1997;41:166-72. doi: 10.1002/ana.410410207
41. Gervil M, Ulrich V, Kaprio J, Russell MB. Is the genetic liability in multifactorial disorders higher in concordant than discordant monozygotic twin pairs? A population-based family twin study of migraine without aura. *Eur J Neurol*. 2001;8:231-35. doi: 10.1046/j.1468-1331.2001.00188.x
42. Ulrich V, Gervil M, Kyvik KO, et al. Evidence of a genetic factor in migraine with aura: a population based Danish twin study. *Ann Neurol*. 1999;45:242-6. doi: 10.1002/1531-8249(199902)45:2<242::AID-ANA15>3.0.CO;2-1
43. Goadsby PJ. Bench to bedside advances in the 21st century for primary headache disorders: migraine treatments for migraine patients. *Brain*. 2016;139(Pt 10):2571-7. doi: 10.1093/brain/aww236
44. Amara SG, Jonas V, Rosenfeld MG, et al. Alternative RNA processing in calcitonin gene expression generates mRNAs encoding different polypeptide products. *Nature*. 1982;298:240-4. doi: 10.1038/298240a0
45. Edvinsson L. The journey to establish CGRP as a migraine target: a retrospective view. *Headache*. 2015;55:1249-55. doi: 10.1111/head.12656
46. Edvinsson L, Haanes KA, Warfvinge K, Krause DN. CGRP as the target of new migraine therapies – successful translation from bench to clinic. *Nat Rev Neurol*. 2018 Jun;14(6):338-50. doi: 10.1038/s41582-018-0003-1
47. Durham PL, Russo AF. Regulation of calcitonin gene-related peptide secretion by a serotonergic antimigraine drug. *J Neurosci*. 1999;19:3423-9. doi: 10.1523/JNEUROSCI.19-09-03423.1999
48. Villalon CM, van den Brink AM. The role of 5-hydroxytryptamine in the pathophysiology of migraine and its relevance to the design of novel treatments. *Mini Rev Med Chem*. 2017;17:928-38. doi: 10.2174/1389557516666160728121050
49. Raffaelli B, Israel H, Neeb L, Reuter U. The safety and efficacy of the 5-HT 1 F receptor agonist lasmiditan in the acute treatment of migraine. *Exp Opin Pharmacother*. 2017;18:1409-15. doi: 10.1080/14656566.2017.1361406
50. Goadsby PJ, Edvinsson L. The trigeminovascular system and migraine: studies characterizing cerebrovascular and neuropeptide changes seen in humans and cats. *Ann Neurol*. 1993;33:48-56. doi: 10.1002/ana.410330109
51. Goadsby PJ, Edvinsson L, Ekman R. Vasoactive peptide release in the extracerebral circulation of humans during migraine headache. *Ann Neurol*. 1990;28:183-7. doi: 10.1002/ana.410280213
52. Hansen JM, Hauge AW, Olesen J, Ashina M. Calcitonin gene-related peptide triggers migraine-like attacks in patients with migraine with aura. *Cephalalgia*. 2010;30:1179-86. doi: 10.1177/0333102410368444
53. Raddant AC, Russo AF. Calcitonin gene-related peptide in migraine: intersection of peripheral inflammation and central modulation. *Expert Rev Mol Med*. 2011 Nov 29;13:e36. doi: 10.1017/S1462399411002067
54. Maasumi K, Michael RL, Rapoport AM. CGRP and migraine: the role of blocking calcitonin gene-related peptide ligand and receptor in the management of migraine. *Drugs*. 2018 Jun;78(9):913-28. doi: 10.1007/s40265-018-0923-5
55. Edvinsson L. The CGRP pathway in migraine as a viable target for therapies. *Headache*. 2018;58 Suppl 1:33-47. doi: 10.1111/head.13305
56. Silberstein S, Lenz R, Xu C. Therapeutic monoclonal antibodies: what headache specialists need to know. *Headache*. 2015;55(8):1171-82. doi: 10.1111/head.12642

57. Hansel TT, Kropshofer H, Singer T, et al. The safety and side effects of monoclonal antibodies. *Nat Rev Drug Discov*. 2010;9(4):325-38. doi: 10.1038/nrd3003
58. Do TP, Guo S, Ashina M. Therapeutic novelties in migraine: new drugs, new hope? *J Headache Pain*. 2019 Apr 17;20(1):37. doi: 10.1186/s10194-019-0974-3
59. Bigal ME, Escandon R, Bronson M, et al. Safety and tolerability of LBR-101, a humanized monoclonal antibody that blocks the binding of CGRP to its receptor: results of the phase 1 program. *Cephalalgia*. 2014;34:483-92. doi: 10.1177/0333102413517775
60. Silberstein SD, Dodick DW, Bigal ME, et al. Fremanezumab for the preventive treatment of chronic migraine. *N Engl J Med*. 2017;377:2113-22. doi: 10.1056/NEJMoa1709038
61. Dodick DW, Silberstein SD, Bigal ME, et al. Effect of Fremanezumab compared with placebo for prevention of episodic migraine: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2018;319:1999-2008. doi: 10.1001/jama.2018.4853
62. Cohen JM, Dodick DW, Yang R, et al. Fremanezumab as add-on treatment for patients treated with other migraine preventive medicines. *Headache*. 2017;57:1375-84. doi: 10.1111/head.13156

Поступила/отрецензирована/принята к печати
Received/Reviewed/Accepted
 7.07.2020/27.07.2020/1.08.2020

Заявление о конфликте интересов

Статья публикуется при поддержке ООО «Тева». Авторы не получали финансовое вознаграждение за подготовку статьи. Конфликт интересов отсутствует. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

Табеева Г.Р. <https://orcid.org/0000-0002-3833-532X>

Conflict of Interest Statement

This article has been supported by Teva. The authors have not received any funding for the preparation of the article. There are no conflicts of interest. The authors are solely responsible for submitting the final version of the manuscript for publication. All the authors have participated in developing the concept of the article and in writing the manuscript. The final version of the manuscript has been approved by all the authors.

Кацарава З. <https://orcid.org/0000-0002-9932-1159>

Уважаемые читатели!

Приводим правильную формулировку дисклеймера к статье:

Власов ПН, Карлов ВА, Жидкова ИА и др. Российское ретроспективное многоцентровое открытое наблюдательное исследование на основе данных медицинской документации по применению препарата перампанел в повседневной клинической практике. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2020;12(3):47–55. DOI: 10.14412/2074-2711-2020-3-47-55

Статья выпущена при финансовой поддержке компании Eisai.

Авторы несут полную ответственность за содержание статьи и редакционные решения.

Конфликт интересов не повлиял на результаты исследования.