

Инновационные лекарственные препараты для терапии первичных головных болей: мигрень

Решетько О.В., Гришин А.И.

ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» Минздрава России, Саратов

Аннотация. В статье изложена информация о современных препаратах для лечения первичных головных болей (в частности мигрени), которые находятся на стадиях клинических или доклинических исследований, или были недавно выведены на зарубежный фармацевтический рынок. Представлены классы данных препаратов, их механизм действия, а также результаты прошедших исследований.

Ключевые слова: мигрень; противомигренозные лекарственные препараты; первичные головные боли; кальцитонин-ген-связанный пептид; боль; PACAP₃; 5-HT_{1F}

Для цитирования:

Решетько О.В., Гришин А.И. Инновационные лекарственные препараты для терапии первичных головных болей: мигрень // *Качественная клиническая практика*. — 2019. — №2. — С.95—104. DOI: 10.24411/2588-0519-2019-10077.

Innovative drugs for the treatment of primary headaches: migraine

Reshetko OV, Grishin AI

Saratov State Medical University named after V.I. Razumovskiy of the Health Ministry of the Russian Federation, Saratov, Russia

Abstract. The article presents information about innovative drugs for the treatment of primary headaches (in particular, migraine), which are at the stages of clinical or preclinical studies, or were recently introduced to the foreign pharmaceutical market. The classes of these drugs, their mechanism of action, as well as the results of past studies are presents in article.

Keywords: migraine; antimigraine drugs; primary headaches; calcitonin-gene-related peptide (GCRP); pain; PACAP₃; 5-HT_{1F}

For citations:

Reshetko OV, Grishin AI. Innovative drugs for the treatment of primary headaches: migraine. *Kachestvennaya klinicheskaya praktika*. 2019;2:95—104. (In Russ). DOI:10.24411/2588-0519-2019-10077.

Введение

На сегодняшний день проблема фармакотерапии головной боли является актуальной не только для специалистов, работающих в областях неврологии и клинической фармакологии, но и для всего населения в целом. Согласно статистическим данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), хотя бы однократный приступ цефалгии за один календарный год наблюдается у 50 % взрослого населения планеты [1]. При этом около 4 % взрослых людей страдают от частой хронической головной боли, эпизоды которой фиксируются более двух недель на протяжении одного месяца. На глобальном уровне сильная головная боль занимает третье место среди причин, лишаящих человека возможности полноценно функционировать, ухудшающих качество жизни и приводящих к значительным финансовым расходам [1]. При этом приступы цефалгии, наиболее мучительные и негативно влияющие на общее состояние, регистрируются у людей продуктивного возраста (с 15 до 60 лет) [2].

В соответствии с Международной классификацией головной боли (или Международной класси-

фикацией заболеваний, сопровождающихся головной болью) 3-го пересмотра (МКГБ-3-бета, 2013 г.), головные боли (ГБ) подразделяются на первичные, не связанные с заболеваниями головного мозга, мозговых сосудов и других структур, расположенных в области головы и шеи; вторичные или симптоматические, обусловленные причинным заболеванием; а также краниальные невралгии и лицевые боли. К первичным головным болям относятся мигрень, головная боль напряжения, кластерная головная боль и другие тригеминальные вегетативные цефалгии (ТВЦ), а также другие первичные головные боли (например, связанная с физической, сексуальной нагрузкой, кашлевая ГБ, гипническая, громоподобная и др.) [3].

Мигрень среди ГБ является второй по частоте формой первичной цефалгии после головной боли напряжения. Её распространённость составляет около 14 %. Она обычно впервые проявляется в возрасте от 10 до 20 лет и чаще встречается у женщин [4].

В настоящее время для купирования приступов мигрени (в зависимости от их интенсивности) могут использоваться нестероидные противовоспалительные препараты (ацетилсалициловая кисло-

та, ибупрофен и др.), ненаркотические анальгетики (парацетамол, метамизол натрия), триптаны (суматриптан, элетриптан и др.); для профилактики — β -адреноблокаторы (метопролол, пропранолол), ингибиторы АПФ (кандесартан), противоэпилептические средства (топирамат, вальпроевая кислота), антидепрессанты (амитриптилин, венлафаксин) и некоторые другие препараты [5].

Создание принципиально новых препаратов с необычным механизмом действия для лечения и профилактики приступов мигрени на сегодняшний день является актуальным вопросом, так как у многих используемых в современной терапии мигрени препаратов имеются нежелательные эффекты и противопоказания. Кроме того, патология может быть устойчива к стандартным методам фармакотерапии. На данный момент на стадиях клинических исследований, а также регистрации находится несколько различных групп препаратов.

Селективные агонисты рецепторов серотонина подтипа 5-НТ_{1F}

Согласно «серотониновой» теории, при мигрени имеется генетически обусловленный дефект обмена и химических превращений серотонина. Первые указания на то, что серотонин может принимать участие в развитии приступа мигрени, были получены более 40 лет назад, когда учёные обнаружили, что лекарственный препарат метисергид, который блокирует рецепторы серотонина, предотвращает или уменьшает интенсивность и частоту приступов. Однако связь между приступами мигрени и обменом серотонина оказывается более сложной. Перед приступом уровень серотонина в крови стремительно повышается, и резкое высвобождение этого медиатора ведёт к вазоконстрикции сосудов (продромальный период), однако серотонин быстро перерабатывается и выводится из крови. Снижение его уровня в ЦНС приводит к дисфункции эндогенной серотонинергической антиноцицептивной системы, нарушению центральной регуляции болевой чувствительности, что приводит к вазодилатации и развёртыванию приступа головной боли. Ряд исследователей считают, что мигрень является первичной нейрогенной церебральной дисфункцией с наличием генетически детерминированной стволовой недостаточности, выраженной кортикальной гиперактивности с периодически наступающими нарушениями функции гипоталамуса. Согласно другим исследованиям, резкие изменения уровня серотонина или других связанных с ним биохимических факторов включают механизм «обратной связи», и начинается циклический процесс нарастания болезненных симптомов [6].

Современная классификация серотониновых рецепторов выделяет семь их популяций, некоторые из которых имеют подтипы. На взаимодействии с этими

рецепторами основано действие многих лекарственных препаратов, применяемых для лечения мигрени. В патогенезе мигрени играют роль лишь некоторые из типов серотониновых рецепторов. Так, агонисты 5-НТ_{1B} и 5-НТ_{1D}-рецепторов эффективно купируют приступ [7]. Серотонин был первым нейромедиатором, чьё участие в патогенезе мигрени было предположено и впоследствии доказано. Точный механизм был подтвержден после того, как суматриптан, смешанный агонист 5-НТ_{1B/1D}-рецепторов, был испытан в качестве препарата для купирования мигрени [8]. В начале 2000-х годов было предположено, что влияние на серотониновые рецепторы 5-НТ_{1F}-подтипа может способствовать купированию приступа мигрени в обход сосудосуживающих эффектов [9].

5-НТ_{1D}-подтип серотониновых рецепторов располагается в тригеминальном ганглии и окончаниях тройничного нерва, а менингеальные сосуды содержат главным образом 5-НТ_{1B} рецепторы. Триптаны (суматриптан и др.) реализуют своё действие через эти типы рецепторов. Активация 5НТ_{1B}-подтипа серотониновых рецепторов приводит к ингибированию тригеминоvascularной системы и подавлению высвобождения кальцитонин-ген родственного пептида, основного «медиатора» мигренозной головной боли [10].

Кальцитонин-ген-связанный пептид (англ. *calcitonin-gen-related polypeptide*, CGRP) — нейропептид, занимающий ключевое место в патофизиологии мигрени. Во время приступа мигрени CGRP 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 CGRP, и модуляции передачи болевых импульсов в головной мозг. В настоящее время CGRP является наиболее активно изучаемой мишенью для исследования антимигренозных препаратов [11].

По данным ангиографических и экспериментальных исследований, триптаны могут вызывать вазоконстрикцию коронарных сосудов на 10-20 % в диаметре, при этом сосудосуживающий эффект является кратковременным. В терапевтических дозах препараты этой группы не вызывают ишемию у здоровых людей. У больных, имеющих сердечно-сосудистые заболевания, применение триптанов может ассоциироваться с ишемией миокарда, поэтому применение этих препаратов у лиц с патологией сердечно-сосудистой системы ограничено [10].

Рецепторы 5-НТ_{1D} не расположены в других тканях и экспрессируются на очень низком уровне. Они функционируют как ауторецепторы в латеральных ядрах шва, однако они также были найдены в сердце, где контролируют выделение серотонина. Рецепторы, находящиеся в ЦНС, участвуют в регуляции

движения и тревожности, кроме того, они вызывают сужение сосудов в мозге. Полагалось, что избирательное воздействие на них могло бы снизить нежелательное вазоконстрикторное действие на сосуды. Однако в двойном-слепом рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании избирательный агонист 5-HT_{1D} PNU-142633 не смог доказать клиническую эффективность, кроме того, вызывал нежелательные явления, такие как боль в груди и увеличение интервала QT [12].

Рецепторы 5-HT_{1F} расположены в тригеминальном ганглии и ядре тройничного нерва. Активация 5-HT_{1F}-рецепторов подавляет активацию и гипертоническую возбудимость нейронов ядра тройничного нерва, что ведёт к ингибированию экстравазации плазмы в твёрдой мозговой оболочке и активации нейrogenного воспаления, которое считается возможной причиной мигрени [9]. Агонисты 5-HT_{1F} рецепторов были эффективны на животных моделях. Более поздние испытания показали эффективность и на людях. Главное преимущество — отсутствие прямого вазоконстрикторного эффекта [8].

На сегодняшний день также вызывает интерес клонированный подтип рецептора — 5-HT₇, [13]. Некоторые исследования свидетельствуют о том, что в условиях моделируемой пониженной чувствительности активация 5-HT₇ рецепторов оказывает антиноцицептивные эффекты на уровне спинного мозга и проноцицептивные эффекты на периферии [13].

LY-334370. Один из первых агонистов серотониновых 5-HT_{1F} рецепторов для лечения мигрени разрабатывался компанией Eli Lilly and Co. Несмотря на доказанную эффективность во II фазе клинических испытаний, исследования были остановлены в связи с обнаруженным токсическим действием препарата на печень у собак. Однако у других животных это не проявлялось, и авторы пришли к выводу, что токсичность может быть обусловлена как видовой, так и лекарственной специфичностью и не связана с механизмом действия соединения [14].

Lasmiditan (COL-144) (табл. 1). Ласмидитан — первый представитель класса дитанов — перспективного класса препаратов, избирательно воздействующих на 5-HT_{1F}-подтип серотониновых рецепторов (как и токсичный *LY-334370*) и в связи с этим не оказывающих периферического сосудосуживающего действия. II фаза клинических испытаний для определения дозы внутривенной формы была завершена в 2007 году [15], а в начале 2010 года для пероральной формы [16]. В рандомизированном многоцентровом плацебо-контролируемом двойном слепом исследовании при внутривенных дозах 20 мг и выше препарат оказался эффективным при лечении острой мигрени [17]. Кроме того, при пероральном применении препарата также была продемонстрирована его безопасность и эффективность в лечении острой мигрени [18].

В испытаниях III фазы клинических исследований ласмидитан в дозировках 50, 100 и 200 мг сравнивался с плацебо [19]. В 2016 году было объявлено, что в ходе исследования были достигнуты первичные и вторичные конечные точки безболезненного состояния уже через два часа после введения дозы [20].

В ноябре 2018 года Eli Lilly & Co. подала заявки в Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (Food and Drug Administration, FDA) на регистрацию ласмидитана. Препарат является весьма перспективным в лечении мигрени, так как не оказывает сосудосуживающего действия и в связи с этим может использоваться у лиц с сердечно-сосудистыми заболеваниями [21].

По состоянию на апрель 2019 года препарат находится на стадии регистрации.

Препараты, влияющие на кальцитонин-ген-связанный пептид (антагонисты и моноклональные антитела)

Препараты, влияющие на CGRP, представляют собой перспективную группу препаратов для профилактики и лечения приступов мигрени.

На данный момент в разработке находятся две разные группы препаратов, воздействующих на GCRP. Группа с молекулой большего размера — *моноклональные антитела (Mab)* — *Erenumab, Fremanezumab, Galcanezumab, Eptinezumab*. Они предназначены для профилактики мигрени. В отличие от большинства лекарственных средств от мигрени, они применяются не ежедневно, а один раз в 2 недели, в месяц или в 3 месяца. До настоящего времени в клинических испытаниях второй и третьей фаз, а также в продолжающихся исследованиях долгосрочной эффективности и безопасности эти лекарства не показали никаких серьёзных нежелательных явлений. Тем не менее, пока не известно, какие проблемы могут возникнуть в связи с блокировкой CGRP при долгосрочном применении препаратов [22].

Группу с молекулами меньшего размера иногда называют «джепантами» (или «гепантами») — *atogepant, ubrogepant, olcegepant, telcagepant, ubrogepant*, и их клинические испытания были в основном направлены на купирование острых приступов мигрени [22].

Антагонисты GCRP

Olcegepant (BIBN-4096BS). Ольцеджепант — один из первых представителей класса джепантов, антагонист рецепторов CGRP для парентерального введения. Мета-анализ шести разных рандомизированных двойных-слепых плацебо-контролируемых клинических исследований II фазы выявил эффективность и безопасность препарата по сравнению с плацебо [23]. Эффект препарата после внутривенного введения был сопоставим с триптанами. В ран-

доминированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании II фазы было показано, что ольцеджепант может быть эффективен при терапии острой мигрени и с меньшим числом нежелательных явлений. Однако ввиду низкой биодоступности возможно только парентеральное введение, что ограничивает применение препарата в клинической практике. С 2004 года клинических исследований не проводилось. Разработка препарата была остановлена, так как впоследствии были созданы новые антагонисты с возможностью перорального введения.

Telcagepant (MK-0974). Телкаджепант — антагонист рецепторов CGRP, разрабатывался компанией Merck & Co. Эффективность при пероральном применении была сравнима с золмитриптаном и ризатриптаном [24]. В 2009 году было прекращено клиническое исследование IIa фазы, в котором телкаджепант изучался для профилактики эпизодической мигрени, после выявления двух пациентов со значительными повышениями уровня сывороточных трансаминаз. Было указано, что телкаджепант, по предварительным данным, повысил уровень аланинтрансаминазы (АЛТ) у 11 из 660 участников исследования [25].

Rimegepant (BHV-3500, BMS-927711) (см. табл.). Римеджепант — представитель нового класса джепантов, антагонист рецепторов для CGRP. В рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании III фазы римеджепант в сравнении с плацебо в форме диспергируемых таблеток оказался быстрее по времени наступления эффекта. Кроме того, пациенты, получившие римеджепант, уже через 60 минут не испытывали симптомов боли после однократной дозы [26, 27]. Промежуточные результаты продолжающегося исследования безопасности, начатого в ноябре 2018 года показали, что профиль безопасности и переносимости препарата соответствует предыдущим клиническим данным. Токсическое действие на печень отсутствует [28]. В настоящее время проводится двойное слепое плацебо-контролируемое исследование III фазы с регулярным планируемым дозированием препарата (75 мг) для профилактического лечения мигрени, и компания рассчитывает сообщить о результатах этого исследования в 2019 году [29].

В первом квартале 2019 года компанией Biohaven были представлен пакет документов в FDA, включающий предварительные данные по клинической безопасности и эффективности препарата, результаты доклинических исследований и др. Biohaven подчеркнула ранее объявленные положительные данные трёх ключевых испытаний III фазы. Подача заявки на регистрацию римеджепанта в FDA планируется во втором квартале 2019 года [29].

Ubrogepant (BHV-3500, BMS-927711) (см. табл.). Уброджепант — новый антагонист рецепторов CGRP, разрабатываемый компанией Allergan plc.

Вероятно, это будет первый вышедший на зарубежный рынок препарат из класса джепантов. 11 марта 2019 г. Allergan plc. объявила, что FDA приняло заявку на регистрацию пероральной формы уброджепанта для острого лечения мигрени у взрослых [30]. Подача заявки основана на успешном завершении четырёх клинических испытаний — двух ключевых исследований, которые продемонстрировали эффективность, безопасность и переносимость уброджепанта, а также двух дополнительных исследований безопасности [31—33].

В июне 2018 г. Allergan plc. объявила положительные результаты клинических исследований IIb фазы при оценке эффективности, безопасности перорального препарата *Atogepant (AGN-241689)* (см. табл.). Это первый разработанный пероральный антагонист CGRP для лечения приступов мигрени. Компания продолжает исследования III фазы [30].

Моноклональные антитела к CGRP

Erenumab (AMG-334) (см. табл.). Эренумаб (единственное торговое наименование — Aimovig®) представляет собой полностью гуманизированное моноклональное антитело кальцитонина-ген-связанного пептида для профилактики мигрени. Это первый зарегистрированный препарат из группы моноклональных тел к CGRP, одобренный в 2018 году.

В 2014 году изучение функциональной активности и селективности AMG-334 подтвердило, что данное соединение является сильным и селективным антителом против человеческого CGRP-рецептора с потенциалом предотвращения мигрени [34].

В клиническом исследовании III фазы STRIVE 95 препарат значительно уменьшил число дней мигрени в месяц на 3,2 в группе с 70 мг и 3,7 в группе с 140 мг по сравнению с 1,8 в группе плацебо (0 мг) [35].

В 2017 году на ежегодном собрании Американского общества головной боли компания Novartis представила данные комплексных клинических исследований, которые показали, что эренумаб является безопасным и эффективным средством профилактики мигрени у пациентов с 4 или более днями мигрени в месяц. Эренумаб значительно сократил количество дней мигрени в месяц (англ. *migraine headache day, MHD*) у пациентов, страдающих хронической мигренью, связанной с чрезмерным употреблением лекарственных препаратов [36].

Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США 17 мая 2018 года зарегистрировало эренумаб для профилактического лечения мигрени у взрослых [37]. Розничная цена в США ожидается на уровне 575 долл. США за инъекцию, вводимую 1 раз в месяц, или 6,9 тыс. долл. США в год. По прогнозам некоторых аналитиков, стоимость годового курса препарата может составить 10 тыс. долл. США.

1 июня 2018 г. Novartis объявила, что Комитет по лекарственным средствам для человека (Committee for Medicinal Products for Human Use, CHMP) Европейского агентства по лекарственным средствам (European Medicines Agency, EMA) рекомендовал одобрить эренумаб для профилактики мигрени у взрослых, у которых приступы заболевания наблюдаются минимум 4 раза за месяц. Препарат был зарегистрирован EMA 31 июля 2018 года [38] и по состоянию на сентябрь 2018 года оцениваются его клиническая и экономическая эффективность Национальным институтом здравоохранения и повышения квалификации для изучения возможности использования в системе национальной службы здравоохранения Англии (National Health Service, NHS) [39]. Препарат вводят подкожно в живот, бедро или предплечье в дозах 70 или 140 мг один раз в месяц с помощью автодозатора. Наиболее частыми нежелательными явлениями в клинических исследованиях (возникающими как минимум у 3 % пролеченных пациентов и чаще, чем у плацебо) были реакции в месте введения и запор [40].

Fremanezumab (TEV-48125, LBR-101, RN-307) (см. табл.). Фреманезумаб (единственное торговое наименование *Ajovy*[®]) был открыт и разработан компанией Rinat Neuroscience, приобретён Pfizer в 2006 году, а затем лицензирован Teva [41].

Это полностью гуманизированное моноклональное антитело, направленное против α - и β -кальцитонин-родственных полипептидов (CGRP). Оно используется для профилактического лечения мигрени, и было показано, что оно эффективно у пациентов, страдающих четырьмя или более приступами в месяц [42, 43].

Фреманезумаб стал вторым одобренным FDA США препаратом моноклональных антител к CGRP для профилактики мигрени в сентябре 2018 года [44].

В апреле 2019 года одобрен для маркетинга и использования в Европейском союзе [45, 46].

Фреманезумаб — единственное одобренное моноклональное тело к CGRP, которое может применяться раз в три месяца: обычно назначают в виде 1 инъекции (225 мг) один раз в месяц или в виде 3 инъекций (в отдельных шприцах, 675 мг) один раз каждые 3 месяца. Противопоказан лицам до 18 лет. Из нежелательных явлений отмечаются аллергические реакции, которые могут возникнуть в течение 1 месяца после инъекции [47].

Galcanezumab (LY2951742) (см. табл.). Галканезумаб (*Emgality*[®]) — моноклональное антитело к рецепторам CGRP. Препарат разрабатывался Eli Lilly & Co. Данные трёх клинических исследований III фазы — EVOLVE-1 [48], EVOLVE-2 [49] и REGAIN [50] — с участием 2 901 больных показали, что у субъектов, получавших галканезумаб, наблюдалось значительно более существенное уменьшение показателя MHD по сравнению с группой плацебо. В исследо-

вании EVOLVE-1 и EVOLVE-2 более трети субъектов достигли снижения показателя MHD как минимум на 75 % по сравнению с 19,3 и 17,8 % соответственно в группе плацебо.

В сентябре 2018 года галканезумаб был одобрен FDA и таким образом стал третьим выведенным на рынок моноклональным телом к CGRP. Стоимость лечения составляет ориентировочно \$6900 в год, или \$575 месяц. Это примерно совпадает с ценами на другие препараты группы [51].

В ноябре 2018 г. EMA одобрила применение моноклонального антитела *Emgality*[®] в форме инъекций 1 раз в месяц для профилактики мигрени у взрослых, у которых приступы заболевания наблюдаются не менее четырёх дней в месяц [52].

Для профилактики мигрени галканезумаб принимается в первой дозе в 2 инъекции (240 мг), затем 1 инъекцию (120 мг) один раз в месяц. Вводится подкожно. Возможны аллергические реакции: крапивница, затруднённое дыхание, отёк лица, губ, языка или горла, возникающие в том числе через несколько дней после инъекции [53].

В середине апреля 2019 года на сайте Государственного Реестра лекарственных средств России зарегистрировано планируемое рандомизированное, двойное слепое, плацебо-контролируемое исследование III фазы по оценке эффективности и безопасности галканезумаба у пациентов с эпизодической мигренью. Планируется участие 100 пациентов, начало — 15 мая 2019 года [54].

В июне 2019 года препарат был одобрен FDA для лечения эпизодической кластерной головной боли [56].

Eptinezumab (ALD403) (см. табл.). Эптинезумаб (ранее ALD403) является экспериментальным препаратом, разрабатываемым компанией Alder Biopharmaceuticals для лечения мигрени. Это моноклональное антитело, родственное к α - и β -кальцитонин-ген-родственным пептидам. Исследование II фазы доказало эффективность ALD403 в профилактическом лечении мигрени у пациентов с высокой частотой и длительностью приступов мигрени в месяц.

Согласно данным исследований III фазы, уже после первого введения препарата у 61 % пациентов было отмечено сокращение на 50 % числа дней с головной болью (аналогичный показатель у 39 % участников из группы контроля). У 33% пациентов, принимавших эптинезумаб, зафиксировано снижение частоты приступов мигрени более чем на 75 %, тогда как в группе контроля о таком же улучшении сообщили только 15 % пациентов. Полный ответ на терапию (100 % отсутствие дней с головной болью) наблюдалось у 15 и 5 % пациентов в группе эптинезумаба и плацебо соответственно [55, 57].

На данный момент препарат находится в III фазе клинических испытаний [58].

Антитела, нацеленные на кальцитониновый ген-связанный пептид или его рецептор, являются

единственным профилактическим лечением, разработанным специально для мигрени. Таким образом, эти антитела показали положительные результаты в клинических испытаниях, но не являются эффективными для всех пациентов, поэтому необходимо определить новые фармакологические мишени.

Блокаторы рецепторов PACAP38 и PAC

Полипептид-38, активирующий аденилатциклазу (Pituitary Adenylate Cyclase Activating Polypeptide, PACAP-38) — широко распространённый нейропептид, является мощным индуктором мигреноподобных приступов, но механизм этого не был полностью выяснен. Из-за способности PACAP-38 индуцировать приступы мигрени, а также в связи с его расположением в структурах, которые играют роль в данной патологии, PACAP-38 стал рассматриваться как новая мишень воздействия для терапии мигрени. В соответствии с этим антитела против PACAP-38 (ALD1910) и рецептора PAC (AMG301) на данный момент разрабатываются. AMG301 находится на II фазе клинических испытаний. Пока не опубликовано никаких результатов, но в доклинических исследованиях AMG301 показал эффективность, сопоставимую таковой у триптанов. Если эти антитела оказываются эффективными для лечения мигрени, то необходимо будет изучить несколько аспектов их действия: например, потенциальные побочные эффекты длительной блокады рецептора PACAP-38. Кроме того, важно изучить, действительно ли эти антитела представляют терапевтическое преимущество для пациентов, которые не отвечают на терапию CGRP-антителами. Разработка антител к PACAP-38 и возможности блокирования рецепторов PAC является перспективным методом терапии мигрени, однако результаты клинических исследований необходимы для подтверждения их эффективности и профиля побочных эффектов [59].

ALD-1910 (см. табл.). ALD1910 является генетически спроектированным моноклональным антителом. Открыто и разрабатывается компанией Alder Biopharmaceuticals для блокирования полипептида-38 (PACAP-38), активирующего аденилатциклазу, участие которой опосредованно влияет на начало мигрени. Результаты исследований показывают, что ALD1910 представляет потенциальное терапевтическое антитело, которое может быть перспективным для профилактики мигрени у пациентов, которые имеют недостаточный ответ на другие методы терапии [60].

Препарат находится на стадии доклинических исследований, однако ALD1910 в настоящее время проходит процедуру IND (Investigational New Drug, IND), которая позволит проведение клинических исследований. Alder рассчитывает начать первое клиническое исследование человека к концу 2019 года [61].

AMG 301 (см. табл.). Препарат разрабатывается Novartis и Amgen, находится на стадии клинических исследований. В феврале 2019 г. завершилось рандомизированное, двойное слепое, плацебо-контролируемое исследование II фазы для оценки эффективности и безопасности AMG 301 у пациентов с хронической мигренью или эпизодической мигренью, однако результаты ещё не опубликованы [62].

Другие препараты

Офтальмологический раствор тимолола (0,5 %) (см. табл.). Тимолол — неизбирательный β -блокатор, использующийся преимущественно для лечения глаукомы. Глазные капли с тимололом обеспечивают идеальный и быстрый маршрут доставки, который избегает метаболизма путём первого прохождения через печень и также достигает максимальной концентрации плазмы не позднее 15 минут после введения.

Некоторые исследования выдвигают аргумент, что офтальмологический раствор тимолола может быть полезен для некоторых пациентов, страдающих мигренью. Каждый испытуемый был рандомизирован, чтобы начать терапию с тимолола малеата 0,5 % или плацебо. Пациенты наблюдались ежемесячно в течение четырёх месяцев. Им было предписано закапывать по одной капле в оба глаза при начале мигрени и через 30 минут, если это необходимо. Всего было изучено 198 приступов мигрени у 10 человек. В конце исследования испытуемым было предложено оценить степень эффективности снижения боли по шкале от одного до четырёх. Общая эффективность тимолола составила 2,4 по сравнению с 1,4 при плацебо [63]. Препарат находится во II фазе клинических исследований по данному показанию [64].

IONIS-PKCRx (см. табл.). Ингибитор синтеза прекалликреина и брадикинина. Препарат разрабатывается компанией IONIS Pharmaceuticals Inc для лечения наследственного ангионевротического отёка [65]. Прекалликреин — предшественник плазменного калликреина — сериновой протеазы, под воздействием которой из кининогенов образуются кинины — пептиды с мощным сосудорасширяющим действием. Немаловажная роль в патогенезе мигрени отводится брадикинину. В апреле 2019 года было завершено многоцентровое, рандомизированное, двойное слепое, плацебо-контролируемое исследование II фазы, оценивающее эффективность и безопасность IONIS-PKCRx (ISIS 546254) для профилактики хронической мигрени, однако результаты пока не опубликованы [66].

M207-ADAM (золмитриптан) — система микроигл (см. табл.). Разрабатывается Zosano Pharma Corporation. Микроиглы с лекарственным покрытием золмитриптана проникают в эпидермис и дерму, где препарат растворяется и поступает в кровоток. В феврале 2017 г. компания объявила статистически значимые результаты, которые показали, что доза

3,8 мг M207 соответствовала обоим конечным точкам [67]. В ноябре 2017 года компания объявила о начале своего долгосрочного исследования безопасности, оценивающего M207 [68], и рассчитывает подать новую заявку на препарат для M207 в четвёртом квартале 2019 года [69].

Заключение

Таким образом, в настоящее время на стадии доклинических и клинических исследований, а также на стадии регистрации находится несколько препаратов из разных групп. В большинстве своём данные препараты представлены принципиально новыми

классами соединений (дитаны, джепанты, моноклональные антитела к CGRP, PACAP-38) с инновационными механизмами действия, однако имеются и известные препараты в новых лекарственных формах (система микроигл золмитриптана). Препараты новых групп открывают возможности качественно новой терапии мигрени, в том числе эффективной для пациентов, толерантным к другим методам терапии. Данные об эффективности и безопасности новых препаратов, находящихся на стадиях доклинических и клинических исследований, ожидаются. Для зарегистрированных препаратов проводится изучение долгосрочной безопасности и эффективности в пострегистрационных клинических исследованиях.

Таблица

Новые препараты для лечения и профилактики приступов мигрени

Препарат	Группа	Производитель / Исследователь	Фаза исследований
Lasmiditan COL-144	Селективные агонисты рецептора серотонина подтипа 5-HT _{1F}	Eli Lilly and Company, США	Фаза III (Регистрация)
Rimegepant BHV-3500 BMS-927711 Rimegepant Zydis®	Антагонисты рецепторов к кальцитонин-ген-связанному пептиду	Biohaven Pharmaceutical, США	Фаза III
Ubrogepant BHV-3500 BMS-927711		Allergan, Plc, Ирландия	Фаза III (Регистрация)
Atogepant AGN-241689			Фаза III
Erenumab AMG-334 Aimovig®	Моноклональное антитело кальцитонина-ген-связанного пептида	Novartis, Швейцария	Фаза IV
Fremanezumab TEV-48125 LBR-101 RN-307 Ajovy®		Teva Pharmaceutical Industries Ltd., Израиль	Фаза IV
Galcanezumab (LY2951742) Emgality®		Eli Lilly and Company, США	Фаза IV (В России проводятся исследования III фазы)
Eptinezumab (ALD403)		Alder Biopharmaceuticals, США	Фаза III
ALD1910	Антитела против PACAP-38 (полипептид-38, активирующий аденилатциклазу)	Alder Biopharmaceuticals, США	Доклинические исследования
AMG301	Антитела против PAC	Amgen + Novartis	Фаза II
Тимолол (офтальмологический раствор 0,5 %)	Неизбирательные β-блокаторы	Медицинский центр Университета Канзаса, США	Фаза II
IONIS-PKCRx	Ингибитор синтеза прекалликрейна и брадикинина	IONIS Pharmaceuticals Inc., США	Фаза II
M207 Microneedle System 3.8 mg Система микроигл Золмитриптан	Триптань. Агонисты 5-HT _{1B/1D} -серотониновых рецепторов	Zosano Pharma Corporation, США	Фаза III

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Участие авторов. Гришин А.И. — написание текста, редактирование; Решетько О.В. — написание текста, редактирование, финальное утверждение рукописи.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов при подготовке данной статьи.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Решетько Ольга Вилоровна

Автор, ответственный за переписку

e-mail: reshetko@yandex.ru

ORCID ID: 0000-0003-3107-7636

SPIN-код: 7569-7915

Д.м.н., профессор, зав. кафедрой фармакологии, ФГБОУ ВО Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского Минздрава России, Саратов, Россия.

Гришин Антон Игоревич

Аспирант кафедры фармакологии, ФГБОУ ВО Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского Минздрава России, Саратов, Россия.

Reshetko Olga

Corresponding author

e-mail: reshetko@yandex.ru

ORCID ID: 0000-0003-3107-7636

SPIN-code: 7569-7915

MD, professor, Head of Department of Pharmacology, Saratov State Medical University named after V.I. Razumovskiy of the Health Ministry of the Russian Federation, Saratov, Russia.

Grishin Anton

Post-graduate student, Department of Pharmacology, Saratov State Medical University named after V.I. Razumovskiy of the Health Ministry of the Russian Federation, Saratov, Russia.

Литература / References

1. who.int [интернет]. Всемирная Организация Здравоохранения. Информационный бюллетень Всемирной Организации Здравоохранения "Головные боли", 2016 [доступ от 7.05.2019]. Доступ по ссылке <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/headache-disorders> [who.int [internet]. Vsemirnaya Organizaciya Zdravoohraneniya. Informacionnyj byulleten' Vsemirnoj Organizacii Zdravoohraneniya "Golovnye boli", 2016 [dostup ot 7.05.2019]. Dostup po ssylke <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/headache-disorders> (In Russ).]
2. Сидоренко И. Новые подходы к лечению головной боли напряжения // *НейроNews*. — 2013. — Т.2. — №6 — С. 66—68. [Sidorenko I. Novyye podkhody k lecheniyu golovnoi boli napryazheniya. *NeiroNews*. 2013;4(2):66-68. (In Russ).]
3. International Headache Society 2018. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS) The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. 2018;38(1):1-211. DOI: 10.1177/0333102417738202
4. Осипова В.В. Первичные головные боли: клиника, диагностика, терапия. Информационное письмо (для неврологов, терапевтов, врачей общей практики). — Ростов-на-Дону: Издательство Антей. — 2011. — 51 с. [Osipova VV. Pervichnye golovnye boli: klinika, diagnostika, terapiya. Informatsionnoe pi'smo (dlya nevrologov, terapevtov, vrachei obshchei praktiki). Rostov-na-Donu.: Izdatel'stvo Antei. 2011. (In Russ).]
5. Осипова В.В. Первичные головные боли: диагностика и лечение. Методические рекомендации. [Osipova VV. Pervichnye golovnye boli: diagnostika i lechenie. Metodicheskie rekomendatsii. (In Russ).] URL: https://painrussia.ru/news/Перв%20ГБ_ДЗМ_2017.pdf
6. Кое-что еще о мигрени // *Наука и жизнь*. — 2001. — №12. [Кое-что еще о мигрени. *Nauka i zhizn'*. 2001;12. (In Russ).]
7. Садохва К.А., Головки Т.Г. Роль серотонина в патогенезе и лечении мигрени. *Медицинские новости*. — 2005. — №4. — С. 40-43. [Sadokha KA, Golovko TG. Rol' serotonina v patogeneze i lechenii migreni. *Meditsinskije novosti*. 2005;(4):40-43. (In Russ).]
8. Agosti RM. 5-HT_{1F} and 5-HT₇-receptor agonists for the treatment of migraines. *NS & Neurological Disorders — Drug Targets*. 2007;6(4):235-237.
9. Phebus LA, Ramadan NM, Skljarevski V, et al. 5-HT_{1F} receptor agonists in acute migraine treatment: a hypothesis. *Cephalalgia*. 2003;23(8):776-785.
10. Азимова Ю.Э., Рачин А.П., Ищенко К.А., и др. Инновационные методы лечения мигрени // *Российский медицинский журнал*. — 2015. — Т. 23. — №30. — С. 27-30. [Azimova YuE, Rachin AP, Ishchenko KA, et al. Innovatsionnye metody lecheniya migreni. *Rossiiskii meditsinskii zhurnal*. 2015;23(30):27-30. (In Russ).]
11. Дубенко О.Е. Кальцитонин-ген-связанный пептидпри мигрени: патогенетический фактор и терапевтическая мишень (обзор) // *Международный неврологический журнал*. — 2018. — Т.96. — №2. — С.38-44. [Dubenko OYe. Calcitonin gene-related peptide in migraine: the pathogenetic factor and therapeutic target (review). *Mezhdunarodnyi nevrologicheskii zhurnal*. 2018;(2):38-44. (In Russ).] DOI: 10.22141/2224-0713.2.96.2018.130481
12. Gomez-Mancilla B, Cutler NR, Leibowitz MT. Safety and Efficacy of PNU-142633, a Selective 5-HT_{1D} Agonist, in Patients with Acute Migraine. *Cefalgia*. 2001;21(7):727-732. DOI: 10.1111/j.1468-2982.2001.00208.x
13. Brenchat A, et al. Role of peripheral versus spinal 5-HT₇ receptors in the modulation of pain undersensitizing conditions. *European Journal of pain*. 2012;16(1):72-81. DOI: 10.1016/j.ejpain.2011.07.004
14. Goldstein DJ, Roon KI, Offen WW, et al. Selective serotonin 1F (5-HT_{1F}) receptor agonist LY334370 for acute migraine: a randomised controlled trial. *Lancet*. 2001;358(9289):1230-1234. DOI: 10.1016/S0140-6736(01)06347-4
15. clinicaltrials.gov [Internet]. A Placebo-Controlled Adaptive Treatment Assignment Study of Intravenous COL-144 in the Acute Treatment of Migraine [cited 2019 May 7]. Available from <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00384774>
16. clinicaltrials.gov [Internet]. Dose-ranging Study of Oral COL-144 in Acute Migraine Treatment [cited 2019 May 7]. Available from <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00883051>
17. Ferrari MD, Frkkl M, Reuter U, et al. Acute treatment of migraine with the selective 5-HT_{1F} receptor agonist lasmiditan — a randomised proof-of-concept trial. *Cephalalgia*. 2010;30(10):1170-1178. DOI: 10.1177/0333102410375512
18. Färkkilä M, Diener HC, Géraud G, et al. Efficacy and tolerability of lasmiditan, an oral 5-HT_{1F} receptor agonist, for the acute treatment of migraine: a phase 2 randomised, placebo-controlled, parallel-group, dose-ranging study. *Lancet Neurology*. 2012;11(5):405-413. DOI: 10.1016/S1474-4422(12)70047-9
19. clinicaltrials.gov [Internet]. Three Doses of Lasmiditan (50 mg, 100 mg and 200 mg) Compared to Placebo in the Acute Treatment of Migraine (SPARTAN) [cited 2019 May 7]. Available from <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02605174>
20. clinicaltrials.gov [Internet]. An Open-label, Long-term, Safety Study of Lasmiditan for the Acute Treatment of Migraine (GLADIATOR) [cited 2019 May 7]. Available from <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02565186>
21. FierceBiotech [Internet]. Eli Lilly files for FDA approval of migraine drug lasmiditan [cited 2019 May 7]. Available from <https://www.fiercebiotech.com/biotech/lilly-files-for-fda-approval-migraine-drug-lasmiditan>

22. HealthCentral [Internet]. New CGRP Migraine Treatments in Development — March, 2016, Report [cited 2019 May 7]. Available from <https://www.healthcentral.com/article/new-cgrp-migraine-treatments-in-development-march-2016-report>
23. Gang Yao, Tingmin Yu, Ximei Han, et al. Therapeutic effects and safety of olcegepant and telcagepant for migraine: A meta-analysis. *Neural Regen Res.* 2013;8(10):938-947. DOI: 10.3969/j.issn.1673-5374.2013.10.009
24. Ho TW, Mannix LK, Assaid C, et al. Randomized controlled trial of an oral CGRP receptor antagonist, MK-0974, in acute treatment of migraine. *Neurology.* 2008;70(16):1304-1312. DOI: 10.1212/01.WNL.0000286940.29755.61
25. clinicaltrials.gov [Internet]. MK0974 (Telcagepant) for Migraine Prophylaxis in Patients With Episodic Migraine (0974-049) [cited 2019 May 7]. Available from <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00797667>
26. clinicaltrials.gov [Internet]. Trial in Adult Subjects With Acute Migraines [cited 2019 May 7]. Available from <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03461757>
27. MPR [Internet]. Rimegepant Zydis ODT Beneficial in Phase 3 Migraine Trial [cited 2019 May 7]. Available from <https://www.empr.com/home/news/drugs-in-the-pipeline/rimegepant-zydis-odt-beneficial-in-phase-3-migraine-trial/>
28. clinicaltrials.gov [Internet]. Efficacy and Safety Trial of Rimegepant for Migraine Prevention in Adults [cited 2019 May 7]. Available from <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03732638>
29. Drugs.com [Internet]. Biohaven Announces Completion of Pre-NDA Meeting With FDA for Oral CGRP Receptor Antagonist Rimegepant [cited 2019 May 7]. Available from https://www.drugs.com/clinical_trials/biohaven-announces-completion-pre-nda-meeting-fda-oral-cgrp-receptor-antagonist-rimegepant-18098.html
30. Allergan [Internet]. Allergan Announces FDA Acceptance of New Drug Application for Ubrogapant for the Acute Treatment of Migraine [cited 2019 May 7]. Available from <https://www.allergan.com/news/news/thomson-reuters/allergan-announces-fda-acceptance-of-new-drug-appl>
31. clinicaltrials.gov [Internet]. Efficacy, Safety, and Tolerability of Oral Ubrogapant in the Acute Treatment of Migraine (ACHIEVE II) [cited 2019 May 7]. Available from <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02867709>
32. clinicaltrials.gov [Internet]. Efficacy, Safety, and Tolerability Study of Oral Ubrogapant in the Acute Treatment of Migraine (ACHIEVE I) [cited 2019 May 7]. Available from <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02828020>
33. clinicaltrials.gov [Internet]. An Extension Study to Evaluate the Long-Term Safety and Tolerability of Ubrogapant in the Treatment of Migraine [cited 2019 May 7]. Available from <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02873221>
34. Xu C, Shi L, Rao S, et al. EHMTI-0315. AMG 334, the first potent and selective human monoclonal antibody antagonist against the CGRP. *The Journal of Headache and Pain.* 2014 Sep;54(Suppl. 1):1417-1418. DOI: 10.1186/1129-2377-15-S1-G43
35. Pharma World Magazine [Internet]. Erenumab to prevent migraine: results from phase III STRIBE [cited 2019 May 7]. Available from <http://www.pharmaworldmagazine.com/erenumab-prevent-migraine-results-phase-iii-tribe/>
36. Novartis presents data demonstrating efficacy of AMG 334 (erenumab) in migraine prevention at the American Headache Society Annual Meeting [Internet]. [cited 2019 May 7] Available from: <https://www.novartis.com/news/media-releases/novartis-presents-data-demonstrating-efficacy-amg-334-erenumab-migraine>
37. fda.gov [Internet]. FDA approves novel preventive treatment for migraine [cited 2019 May 7]. Available from: <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-novel-preventive-treatment-migraine>
38. TheGuardian.com [Internet]. First drug to prevent chronic migraines approved by EU [cited 2019 May 7]. Available from: <https://www.theguardian.com/science/2018/jul/31/first-ever-pill-to-prevent-chronic-migraines-approved-by-eu>
39. Novartis [Internet]. Novartis receives positive CHMP opinion for Aimovig® (erenumab) for the prevention of migraine [cite 2019 May 7]. Available from <https://www.novartis.com/news/media-releases/novartis-receives-positive-chmp-opinion-aimovigr-erenumab-prevention-migraine>
40. Drugs.com [Internet]. Aimovig Approval History [cited 2019 May 7]. Available from <https://www.drugs.com/history/aimovig.html>
41. biospace.com [Internet]. Pfizer Inc. To Acquire Rinat Neuroscience Corporation [cited 2019 May 7]. Available from <https://www.biospace.com/article/releases/pfizer-inc-to-acquire-rinat-neuroscience-corporation/>
42. Dodick DW, Silberstein SD, Bigal ME, et al. Effect of Fremanezumab Compared With Placebo for Prevention of Episodic Migraine: A Randomized Clinical Trial. *Journal of the American Medical Association.* 2018 May;319(19):1999-2008. DOI: 10.1001/jama.2018.4853
43. Silberstein SD, McAllister P, Ning X, et al. Safety and Tolerability of Fremanezumab for the Prevention of Migraine: A Pooled Analysis of Phases 2b and 3 Clinicaltrials.gov. *Headache: The journal of Head and Face Pain.* 2019;59(6):880-890. DOI:10.1111/head.13534
44. Medscape [Internet]. FDA Approves Fremanezumab (Ajovy) for Migraine Prevention [cited 2019 May 7]. Available from <https://www.medscape.com/viewarticle/902071>
45. PMLive.com [Internet]. Teva's migraine injection approved in Europe [cited 2019 May 7]. Available from https://www.pmlive.com/pharma_news/tevas_migraine_injection_approved_in_europe_1283616
46. businesswire.com [Internet]. Teva's AJOVY® Receives EU Approval Offering Patients the First and Only Anti-CGRP Treatment with Both Quarterly and Monthly Dosing for the Prophylaxis of Migraine in Adults [cited 2019 May 7]. Available from <https://www.businesswire.com/news/home/20190401005452/en/>
47. Drugs.com [Internet]. Fremanezumab [cited 2019 May 7]. Available from <https://www.drugs.com/mtm/fremanezumab.html>
48. clinicaltrials.gov [Internet]. Evaluation of Galcanezumab in the Prevention of Episodic Migraine- the EVOLVE-1 Study (EVOLVE-1) [cited 2019 May 7]. Available from <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02614183>
49. clinicaltrials.gov [Internet]. Evaluation of Efficacy & Safety of Galcanezumab in the Prevention of Episodic Migraine- the EVOLVE-2 Study (EVOLVE-2) [cited 2019 May 7]. Available from <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02614196>
50. clinicaltrials.gov [Internet]. Evaluation of Galcanezumab in the Prevention of Chronic Migraine (REGAIN). [cited 2019 May 7]. Available from <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02614261>
51. CNBC [Internet]. US FDA approves Lilly migraine drug at a price that is the same as its rivals [cited 019 May 7]. Available from <https://www.cnbc.com/2018/09/28/us-fda-approves-lilly-migraine-drug-at-a-price-that-is-the-same-as-its-rivals.html>
52. Фармацевтический вестник [интернет]. Еврокомиссия одобрила Emgality для профилактики мигрени [доступ от 7.05.2019]. Доступно по ссылке <https://pharmvestnik.ru/content/news/Evrokomissiya-odobrila-Emgality-dlya-profilaktiki-migreni.html>
53. Drugs.com [Internet]. Galcanezumab [cited 2019 May 7]. Available from <https://www.drugs.com/mtm/galcanezumab.html>
54. grls.rosminzdrav.ru [интернет]. Государственный реестр лекарственных средств. Оценка эффективности и безопасности галканезумаба у пациентов с эпизодической мигренью [доступ от 7.05.2019]. Доступ по ссылке <http://grls.rosminzdrav.ru/CIPermissionMini.aspx?CISatementGUID=f2bb0510-0db1-4661-ba61-f26f0ae42f0&CIPermGUID=B76D68CF-AB7B-4FD9-95E8-7A9B4F53F7B>
55. Alder BioPharmaceuticals, Inc [Internet]. Alder Announces Eptinezumab Significantly Reduces Migraine Risk Meets Primary and All Key Secondary Endpoints in Pivotal PROMISE 2 Phase 3 Trial for Chronic Migraine Prevention [cited 2019 May 7]. Available from <https://investor.alderbio.com/news-releases/news-release-details/alder-announces-eptinezumab-significantly-reduces-migraine-risk>
56. Российская Фармацевтика [интернет]. FDA одобрило препарат для лечения эпизодической кластерной головной боли [доступ от 5.06.2019]. Доступ по ссылке <http://pharmapractice.ru/156333> [Rossijskaya Farmaceutika [internet]. FDA odobrilo preparat dlya lecheniya epizodicheskoy klasternoj glavnoj boli [dostup ot 5.06.2019]. Dostup po ssylke <http://pharmapractice.ru/156333> (In Russ).]
57. ГК Ремедиум [интернет]. Alder успешно испытала новый препарат для лечения мигрени [доступ от 7.05.2019]. Доступ по ссылке <http://remedium.ru/news/detail.php?ID=73186> [GK Remedium [internet]. Alder uspešno ispytala novyj preparat dlya lecheniya migreni [dostup ot 7.05.2019]. Dostup po ssylke <http://remedium.ru/news/detail.php?ID=73186> (In Russ).]
58. Alder BioPharmaceuticals, Inc [Internet]. Eptinezumab [cited 2019 May 2017]. Available from <https://investor.alderbio.com/news-releases/news-release-details/alder-announces-eptinezumab-significantly-reduces-migraine-riskhttps://www.alderbio.com/pipeline/eptinezumab/>
59. Rubio-Beltran E, Correnti E, Deen M, et al. PACAP38 and PAC1 receptor blockade: a new target for headache? *J Headache Pain.* 2018;19(1). DOI:10.1186/s10194-018-0893-8

60. Moldovan Loomis C, Dutzar B, Ojala E, et al. Pharmacologic Characterization of ALD1910, a Potent Humanized Monoclonal Antibody against the Pituitary Adenylate Cyclase-Activating Peptide. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*. 2019;369(1):26-36. DOI:10.1124/jpet.118.253443
61. Alder BioPharmaceuticals, Inc [Internet]. Alder BioPharmaceuticals Reports First Quarter 2019 Financial and Operating Results [cited 2019 May 7]. Available from <https://investor.alderbio.com/news-releases/news-release-details/alder-biopharmaceuticals-reports-first-quarter-2019-financial>
62. clinicaltrials.gov [Internet]. Study to Evaluate the Efficacy and Safety of AMG 301 in Migraine Prevention [cited 2019 May 7]. [Available from <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03238781>
63. Gratton S, Cossack M. Answering the Call: A Prospective Look at the Role of Timolol Eye Drops in the Treatment of Acute Migraine. *Missouri Medicine*. 2018;115(6):520-521.
64. clinicaltrials.gov [Internet]. A Randomized Study Evaluating the Efficacy and Safety of Timolol Ophthalmic Solution as an Acute Treatment of Migraine [cited 2019 May 7]. Available from <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03836664>
65. Ionis [Internet]. Ionis Innovation: Our antisense-powered pipeline [cited 2019 May 7] // Available from <https://www.ionispharma.com/ionis-innovation/pipeline/>
66. clinicaltrials.gov [Internet]. Efficacy and Safety of IONIS-PKCRx for Preventive Treatment of Chronic Migraine [cited 2019 May 7]. Available from <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03108469>
67. Tepper S, Dodick D, Schmidt P, Kellerman D. Efficacy of ADAM Zolmitriptan for the Acute Treatment of Difficult-to-Treat Migraine Headaches. *Headache: The Journal of Head and Face Pain*. 2019;59(4):509-517. DOI:10.1111/head.13482
68. clinicaltrials.gov [Internet]. A Study to Evaluate the Long-Term Safety of M207 in the Acute Treatment of Migraine (ADAM) [cited 2019 May 7]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03282227>
69. ZosanoPharma [Internet]. Zosano Treats over 4,000 Migraines and Reaches an Important Goal in M207-ADAM Long-term Safety Study [cited 2019 May 7]. Available from <http://ir.zosano.com/news-releases/news-release-details/zosano-treats-over-4000-migraines-and-reaches-important-goal>