

Неврологія і нейрохірургія

УДК: 616.857-616-08-035

СУЧАСНІ СТРАТЕГІЇ ТАРГЕТНОЇ ТЕРАПІЇ МІГРЕНІ

Літовченко Т.А., Степанченко К.А., Тондій О.Л.

Харківська медична академія післядипломної освіти, Харків, Україна

Мігрень – хронічний комплексний неврологічний розлад, який значно знижує якість життя пацієнтів. З розвитком у галузі фундаментальних досліджень та досліджень функціональної нейровізуалізації покращилось розуміння патофізіології мігрени, з'явилися нові специфічні ліки і методи лікування, які значно полегшують вираженість нападів головного болю і перебіг захворювання. Тому метою даної роботи стали аналіз та узагальнення відомостей сучасної фахової літератури щодо патофізіології та лікування мігрени. Наведені дані щодо нейрофізіологічних особливостей мозку при мігрени, щодо появи препаратів з іншими терапевтичними мішенями, такими як глутамат, амілін, адреномедулін, орексини та поліпептид, що активує аденілатциклазу гіпофіза. Обговорюється ефективність, безпечність нових препаратів для специфічної терапії мігрени: молекули, націлені на пептид, пов'язаний з геном кальцитоніну (гепанти та моноклональні антитіла) і агоністи рецепторів серотоніну 5-HT_{1F} (дітани).

Ключевые слова: пептид, пов'язаний з геном кальцитоніну; терапія; гепанти; моноклональні антитіла; дітани.



Цитуйте українською: Літовченко ТА, Степанченко КА, Тондій ОЛ. Сучасні стратегії таргетної терапії мігрени. Медицина сьогодні і завтра. 2021;90(4):13-23. <https://doi.org/10.35339/msz.2021.90.4.lst>

Cite in English: Litovchenko T, Stepanchenko K, Tondiy O. Modern strategies of targeted migraine therapy. Medicine Today and Tomorrow. 2021;90(4):13-23. <https://doi.org/10.35339/msz.2021.90.4.lst> [in Ukrainian].

Мігрень – хронічний комплексний неврологічний розлад, який значно знижує якість життя пацієнтів. Глобальним дослідженням тяжкості хвороб визнана другим за поширеністю неврологічним захворюванням у світі [1]. В останнє десятиліття з розвитком у галузі фундаментальних досліджень та досліджень функціональної нейровізуалізації

покращилось розуміння патофізіології мігрени. Висока ступінь інвалідизуючого впливу мігрени спонукає до розробки нових специфічних методів лікування, що призводить до появи нових препаратів, які значно полегшують вираженість нападів головного болю і перебіг захворювання, тому метою даної роботи стали аналіз та узагальнення відомо-

Відповідальний автор: Степанченко К.А.
Україна, 61176, м. Харків, вул. Амосова, 58.
E-mail: ka.stepanchenko@knmu.edu.ua

Corresponding author: Stepanchenko K.
Ukraine, 61176, Kharkiv, Amosova str., 58.
E-mail: ka.stepanchenko@knmu.edu.ua

мостей сучасної фахової літератури щодо патофізіології та лікування мігрені.

Патофізіологія мігрені

Тригеміноваскулярна система відіграє центральну роль у виникненні болю під час нападів мігрені. Вона складається з периферичних аксонів трійчастого ганглія, які іннервують мозкові оболонки та внутрішньочерепні кровоносні судини на периферії та сходяться до центрів тригеміноцervікальної системи, а саме каудального ядра трійчастого нерва та верхніх шийних сегментів спинного мозку.

Нейрони другого порядку передають ноцицептивні сигнали від тригеміноцervікальної системи до таламокортикальних нейронів і далі до ключових ядер проміжного мозку та стовбура мозку, а саме на блакитну пляму, навколводопровідну сіру речовину мозку і гіпоталамус. Відомо, що активація шляхів тригеміноцervікальної системи опосередковує судинний головний біль і частину характерної симптоматики мігрені шляхом вивільнення нейропептидів, таких як пептид, пов'язаний з геном кальцитоніну (calcitonin gene-related peptide, CGRP) і поліпептид, що активує аденілатциклазу гіпофіза (pituitary adenylate cyclase activating polypeptide, PACAP). CGRP широко експресується у периферичних і центральних нейронах, має потужні дилататорні властивості. Він також демонструє регуляторну дію на нейрони другого та третього порядку, що ймовірно лежить в основі його модулюючого впливу на центральні механізми болю. Підвищення CGRP у хворих на мігрень було пов'язане зі зниженням низхідних гальмівних механізмів, що, у свою чергу, може призвести до сприйнятливості до мігрені через сенсibiliзацію багатьох центральних нейронних шляхів [2].

Стовбур мозку впливає на зміни коркової активності під час мігрені. Блакитна пляма, навколводопровідна сіра

речовина, верхнє слиновидільне та клиноподібне ядра є ключовими в модулюванні передачі тригеміноваскулярного болю та вегетативних реакцій при мігрені та є місцем дії триптанів, дігідроерготамінів та нових антагоністів рецепторів CGRP [3]. Тригемінальна активація парабрахіального ядра обумовлює високу інтенсивність мігренозного головного болю, а висхідні тригеміно-парабрахіально-лімбічні зв'язки, зокрема з мигдалиною, можуть пояснити афективно-мотиваційні аспекти мігрені та навіть порушення апетиту та смаку [2]. Центральна сенсibiliзація тригемінальної системи, особливо каудального ядра трійчастого нерва, сприяє розвитку хронічної мігрені, можливо, під впливом вивільнення цитокінів і посилення астроцитарної активації. Нейровізуалізаційні дослідження показали, що активація стовбура мозку більш виражена за 24 години до початку головного болю та знижується під час нападу головного болю [4; 5].

Гіпоталамус відіграє важливу роль в ініціації і реалізації головного болю мігрені і продромальних симптомів, таких як позіхання, спрага та поліурія, які можуть передувати та продовжуватися у фазі болю. Змінений зв'язок між гіпоталамусом і стовбуром головного мозку зі спінальними ядрами трійчастого нерва та дорсальним ростральним мостом було показано у продромальній фазі мігрені протягом 48 годин до появи болю [6]. Позитронно-емісійна томографія також виявляє активацію гіпоталамуса як під час спонтанного головного болю мігрені, так і в продромальній фазі, а також зміни зв'язку гіпоталамуса зі спінальним ядром трійчастого нерва та корковими областями, пов'язані з розвитком хронічної мігрені [7]. Гіпоталамус має прямі та непрямі анатомічні зв'язки з таламусом, тригеміноваскулярною системою та симпатичними та парасимпатичними нейронами стовбура мозку,

впливаючи на ноцицептивну та вегетативну регуляцію при мігрени. Хемочутливі нейрони гіпоталамуса виявляють метаболічні зміни мозку та периферичної нервової системи. Екзогенні подразники, що спричиняють зміну гомеостазу, можливо, можуть спровокувати напад мігрени через активацію гіпоталамуса [8].

Таламус відповідає за обробку сенсорних сигналів, отримуючи аферентні сигнали від шкіри, твердої мозкової оболонки, тригеміноваскулярних нейронів другого порядку, а також передаючи їх сигнали до кортикальних областей, які беруть участь у вегетативних, афективних та когнітивних функціях. На таламокортикальну синхронізацію впливає мережа нейромедіаторів і нейропептидів стовбура мозку (глутамат, серотонін і норадреналін), ретикулярне ядро таламуса (γ -аміномасляна кислота – ГАМК) і ядра гіпоталамуса (дофамін, гістамін, орексин і меланінвмісний гормон) [5; 9]. Таламус має вирішальне значення для розвитку центральної сенсibilізації, світлобоязні та алодинії при мігрени [10]. Функціональні МРТ-дослідження також показали важливі зміни в таламусі як під час нападу, так і поза ним. У хворих з мігренню без аури зв'язок між таламусом і областями модуляції болю порушується під час нападу головного болю [11]. Аномальні низькочастотні коливання в динамічних таламокортикальних мережах зі змінами активності пульвінарних ядер таламуса характерні для міжнападного періоду [12]. Інше недавнє дослідження показало, що у пацієнтів як з епізодичною, так і з хронічною мігренню спостерігається більша активація висхідних соматосенсорних шляхів трійчастого нерва та нижча активація низхідних модулюючих біль шляхів. Це може свідчити про дисфункцію системи модулювання низхідного контролю та посилення ноцицептивної обробки у хво-

рих на мігрень, опосередковану таламусом і, можливо, сприяє центральній сенсibilізації у міжнаступний період [13]. Оптимізація таламокортикальних процесів є мішенню для терапії триптанами і неінвазивної нейромодуляції [14, 15].

Вважається, що аура породжується кортикальною депресією, що поширюється, і є епіфеноменом мігрени. Надходить все більше даних, що у корі, залученій у генез мігрени, відбуваються зміни у структурі та функції ключових зон, пов'язаних із обробкою болю, як під час нападу, так і в міжнападних періодах. Декілька досліджень з використанням різних методів нейровізуалізації продемонстрували, що мозок, який страждає від мігрени, зазнає пластичних змін як у мікроструктурі, так і в макроструктурі, а також у функціонуванні кіркових мереж, що може виявлятися в когнітивних, больових та емоційних симптомах [16]. Нещодавно було виявлено зв'язок між наявністю юкстакортикальної гіперінтенсивності білої речовини при магнітно-резонансній томографії в режимах T2 і FLAIR в лобовій частці з віком пацієнта та тривалістю захворювання. Гіперінтенсивність білої речовини також була пов'язана з нудотою, блюванням, запамороченням та інтенсивністю болю під час нападів [17].

Виявлені варіанти генів сприйнятливості у пацієнтів з мігренню, здебільшого залучені до глутаматергічної нейротрансмісії, що може призводити до аномальної збудливості кори головного мозку та зміни пластичності [18], про що свідчать численні дослідження магнітно-резонансної спектроскопії [19].

В останні роки були впроваджені нові ліки у клінічну практику, а також з'явилися препарати з іншими терапевтичними мішенями, такими як глутамат, амілін, адреномедулін, орексини та поліпептид, що активує аденілатциклазу гіпофіза [20]. Нові методи лікування дещо змінили межу між ліками

для невідкладної та профілактичної терапії, що дозволяє досягти значного прогресу в лікуванні цього стану [21].

Невідкладна терапія

Для лікування гострих нападів мігрені рекомендовано використання нестероїдних протизапальних препаратів (НПЗП), комбінованих анальгетиків, препаратів ерготаміну та препаратів специфічної терапії мігрені, до яких належать триптани, дитани (агоністи рецепторів серотоніну 5HT_{1F}) і гепанти (антагоністи рецепторів CGRP). Триптани, як повні агоністи пресинаптичних рецепторів серотоніну 5-HT_{1B} і 5-HT_{1D}, пригнічують вивільнення CGRP. Пацієнтам, у яких прийом першого триптану був неефективним, показано перехід на інший препарат класу триптанів. Для оптимальної ефективності та переносимості невідкладної терапії їх можливо поєднувати з НПЗП для продовження терапевтичного ефекту. Жінки мають більшу частоту побічних ефектів і частоту рецидивів головного болю при застосуванні цих препаратів. Триптани протипоказані пацієнтам із групи ризику серцево-судинних захворювань через їх судинозвужувальні властивості [5; 22].

При неефективності лікування триптанами або наявності протипоказань до їх призначення рекомендовано використання гепантів або дітанів.

Дітани

Ласмідітан – єдиний доступний дітан; це потужний і селективний агоніст рецептора 5-HT_{1F}, який діє при мігрені, блокуючи активацію нейронів у хвостовому ядрі трійчастого нерва, не впливаючи на судинну систему. Останні дослідження Ласмідітана показали, що він має кращу ефективність порівняно з плацебо щодо частоти 2-годинної відсутності болю та відсутності більшості неприємних симптомів, особливо при дозах 100 і 200 мг. Зведені дані досліджень 3-ї фази не показали

жодних проблем із серцево-судинною безпекою, і фактично вони включали пацієнтів з ішемічною хворобою серця, ускладненими серцевими аритміями та/або гіпертензією. Неврологічні побічні ефекти, зокрема запаморочення, нудота та сонливість, були поширеними, але в основному були від легкого до помірного ступеня та зникали самостійно [23].

Гепанти

Гепанти – це низькомолекулярні антагоністи рецепторів CGRP, розроблені для лікування гострого нападу мігрені. Уброгепант і римегепант представляють нове покоління пероральних гепантів, які були схвалені для лікування гострої мігрені. На теперішній час є дані, що гепанти не викликають головного болю внаслідок надмірного вживання ліків, що робить їх корисним засобом для лікування цього ускладнення [24].

Препарати для невідкладної терапії обираються в залежності від тяжкості нападу, ступеня дезадаптації пацієнта, супутніх симптомів, таких як нудота та блювання, супутніх захворювань та реакції пацієнта на лікування. Розроблено поетапний підхід, що ґрунтується на терапевтичних потребах пацієнта (*таблиця 1*). Препарати кожної лінії підбиралися зважаючи на ефективність, переносимість, безпеку, вартість та доступність.

При відсутності або недостатній терапевтичній відповіді принаймні у трьох послідовних нападах на препарати першої лінії, або якщо їх використання протипоказане, рекомендований перехід до використання препаратів другої лінії, третьої лінії.

Профілактична терапія мігрені

Профілактичну терапію дозволено призначати пацієнтам, які страждають від мігрені принаймні 2 дні на місяць, проте це не слід розглядати як абсолютне правило. Крім частоти мігрені, клініцисти завжди повинні враховувати

Таблиця 1. Невідкладна терапія гострого нападу мігрені [22].

Клас препаратів	Препарати	Дозування і спосіб введення	Протипоказання
Препарати першої лінії			
НПЗП	Ацетилсаліцилова кислота	900–1000 мг перорально	Шлунково-кишкові кровотечі, серцева недостатність
	Ібупрофен	400–600 мг перорально	
	Диклофенак калію	50 мг перорально (розчинний)	
Інші прості анальгетики (якщо НПЗП протипоказані)	Парацетамол	1000 мг перорально	Захворювання печінки, ниркова недостатність
Протиблювотні засоби (при необхідності)	Домперидон	10 мг перорально або в супозиторіях	Шлунково-кишкові кровотечі, епілепсія, ниркова недостатність, серцева аритмія
	Метоклопрамід	10 мг перорально	Хвороба Паркінсона, епілепсія, механічна непрохідність кишечника
Препарати другої лінії			
Триптани	Суматриптан	50 або 100 мг перорально або 6 мг підшкірно або 10 або 20 мг інтраназально	Серцево-судинні або цереброваскулярні захворювання, неконтрольована гіпертензія, геміплегічна мігрень, мігрень зі стовбуровою ауурою
	Золмітриптан	2,5 або 5 мг перорально або 5 мг інтраназально	
	Алмотриптан	12,5 мг перорально	
	Елетриптан	20, 40 або 80 мг перорально	
	Фроватриптан	2,5 мг перорально	
	Наратриптан	2,5 мг перорально	
	Ризатриптан	10 мг (або 5 мг при лікуванні пропранололом) перорально	
Препарати третьої лінії			
Гепанти	Уброгепант	50, 100 мг перорально	Одночасне застосування з потужними інгібіторами СYP3A4
	Римегепант	75 мг перорально	Гіперчутливість, порушення функції печінки
Дітани	Ласмідітан	50, 100 або 200 мг перорально	Вагітність, одночасне застосування з препаратами, які є субстратами Р-глікопротеїну

такі фактори, як тяжкість нападів, тривалість нападів (наприклад, напади, пов'язані з менструацією, як правило, тривають довше), їх тяжкість та ступінь зниження працездатності через мігрень. Ще одним показанням до профілактичної терапії є надмірне використання ліків для невідкладної допомоги [22]. Класична профілактика залучає такі категорії препаратів, як β -блокатори, протисудомні препарати, трициклічні антидепресанти та модулятори кальцієвих каналів, але вони часто призводять до проблем з переносимістю та поганим комплаєнсом [25]. В останні роки моноклональні антитіла проти пептиду, пов'язаного з геном кальцитоніну (галканезумаб, фреманезумаб, ептинезумаб) або його рецептора (еренунмаб) широко впроваджені в клінічну практику [22].

Атогепант і римегепант вже показали свою ефективність і добру переносимість для профілактичного лікування мігрені. Обидва мають подібний короткий період напіврозпаду близько 11 годин, що розширює їх показання і дозволяє призначати жінкам, які мають ризик незапланованої вагітності, на відміну від моноклональних антитіл, період напіврозпаду яких складає близько 1 місяця [26]. Атогепант був розроблений як профілактичний засіб для лікування епізодичної мігрені. Найпоширенішими побічними ефектами у фазах 2b і 3 досліджень були запор і нудота (кожен з цих симптомів був відзначений у 10 % при добовій дозі 60 мг). Наявні на даний момент дані свідчать про без-

пеку серцевої реполяризації навіть із супратерапевтичними дозами та, на відміну від перших гепантів, відсутність підвищення сироваткової аланінаміно-трансферази [27].

Останні дослідження виявили можливість застосування римегепанту і для невідкладного, і для профілактичного лікування мігрені, якщо приймати його через день [28]. Він має гарну переносимість. Найпоширеніший побічним ефектом є нудота, яка виникає у 2 % випадків.

Поєднання для терапії хронічної мігрені онаботулотоксина А з моноклональними антитілами до CGRP має переваги для лікування хронічної мігрені [29]. Підтверджена корисність кандесартану як засобу профілактики мігрені першої лінії, навіть у пацієнтів з досвідом неефективного лікування іншими препаратами [30]. Мета-аналіз використання мелатоніну показав сприятливий профіль побічних ефектів і хорошу ефективність при мігрені [31].

Профілактичну терапію варто починати з монотерапії препаратами з доведеною ефективністю в достатніх терапевтичних дозах тривалістю 3 місяці і більше. Терапевтичний ефект від лікування моноклональними антитілами можна оцінити лише через 3–6 місяців, а від онаботулотоксину А через 6–9 місяців.

Профілактичне лікування також можна розділити на препарати першої, другої та третьої лінії (таблиця 2), проте вибір ліків та порядок їх застосування залежать від місцевих практичних рекомендацій та доступності в окремих регіонах та вартості.

Таблиця 2. Профілактична терапія мігрені [22].

Клас препаратів	Препарати	Дозування і спосіб введення	Протипоказання
Препарати першої лінії			
Бета-блокатори	Атенолол	25–100 мг перорально 2 рази на день	Астма, серцева недостатність, хвороба Рейно, атріовентрикулярна блокада, депресія
	Бісопролол	5–10 мг перорально 1 раз на день	

Продовження таблиці 2.

Клас препаратів	Препарати	Дозування і спосіб введення	Протипоказання
Препарати першої лінії			
Бета-блокатори	Метопролол	перорально 50–100 мг двічі на день або 200 мг один раз на день	Астма, серцева недостатність, хвороба Рейно, атріовентрикулярна блокада, депресія
	Пропранолол	80–160 мг перорально один або двічі на день	
Блокатор рецепторів ангіотензину II	Кандесартан	16–32 мг перорально на день	Одночасне застосування аліскірену
Протисудомне	Топірамаат	50–100 мг перорально на день	Нефролітіаз, вагітність, лактація, глаукома
Препарати другої лінії			
Трициклічний антидепресант	Амітріптілін	10–100 мг перорально на ніч	Вік до 6 років, серцева недостатність, одночасний прийом з інгібіторами моноаміноксидази та селективними інгібіторами зворотнього захоплення серотоніну, глаукома
Антагоніст кальцію	Флунарізін	5–10 мг перорально один раз на день	Паркінсонізм, депресія
Протисудомне	Вальпроат натрію	600–1500 мг перорально один раз на день	Захворювання печінки, тромбоцитопенія, жінки дітородного віку
Препарати третьої лінії			
Ботулінічний токсин	Онаботулотоксин А	155–195 одиниць на 31–39 точок введення кожні 12 тижнів	Інфекція в місці ін'єкції
Моноклональні антитіла до пептида, пов'язаного з геном кальцитоніну	Еренумаб	70 або 140 мг підшкірно один раз на місяць	Гіперчутливість. Не рекомендується пацієнтам з інсультом, субарахноїдальним крововиливом, ішемічною хворобою серця, запальним захворюванням кишечника, хронічною обструктивною хворобою легень або порушенням загоєння ран в анамнезі
	Фреманезумаб	225 мг підшкірно один раз на місяць або 675 мг підшкірно один раз на квартал	
	Галканезумаб	240 мг підшкірно, потім 120 мг підшкірно один раз на місяць	
	Ептінезумаб	100 або 300 мг внутрішньовенно щоквартально	

Нейромодуляція

Неінвазивна нейромодуляція розвивається і представляє інтерес для лікування мігрені, оскільки пропонує можливість використання як екстреного, так і як профілактичного лікування, майже не викликає системних побічних ефектів. Проте поки що немає достатньої доказової бази для нейромодуючої терапії пацієнтам з мігренню [15].

Висновки

Незважаючи на наявність вичерпних діагностичних критеріїв та безліч

терапевтичних можливостей, діагностика та клінічне лікування мігрені залишаються субоптимальними у всьому світі. Проте велика кількість досліджень призводить до більшого розуміння нейробіології цього розладу, пошуків нових методів лікування, які більше адаптовані до потреб пацієнтів і докорінно змінюють підхід до хвороби.

Конфлікт інтересів

Автори повідомляють про відсутність конфлікту інтересів.

Література

1. Stovner LJ, Nichols E, Steiner TJ, Abd-Allah F, Abdelalim A, Al-Raddadi RM, et al. Global, regional, and national burden of migraine and tension-type headache, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet Neurol.* 2018;17(11):954-76. DOI: 10.1016/s1474-4422(18)30322-3. PMID: 30353868.
2. Iyengar S, Johnson KW, Ossipov MH, Aurora SK. CGRP and the trigeminal system in migraine. *Headache.* 2019;59(5):659-81. DOI: 10.1111/head.13529. PMID: 30982963.
3. Pozo-Rosich P, Storer R, Charbit A, Goadsby P. Periaqueductal gray calcitonin gene-related peptide modulates trigeminovascular neurons. *Cephalalgia.* 2015;35(14):1298-307. DOI: 10.1177/0333102415576723. PMID: 25792688.
4. Goadsby PJ, Holland PR. Pathophysiology of migraine. *Neurol Clin.* 2019;37(4):651-71. DOI: 10.1016/j.ncl.2019.07.008. PMID: 31563225.
5. Dubenko OY. Calcitonin gene-related peptide in migraine: the pathogenetic factor and therapeutic target (review). *Int Neurol J.* 2018;(2.96):38-44. DOI: 10.22141/2224-0713.2.96.2018.130481.
6. Schulte LH, Mehnert J, May A. Longitudinal neuroimaging over 30 days: temporal characteristics of migraine. *Ann Neurol.* 2020;87(4):646-51. DOI: 10.1002/ana.25697. PMID: 32031707.
7. Lee MJ, Park BY, Cho S, Kim ST, Park H, Chung CS. Increased connectivity of pain matrix in chronic migraine: a resting-state functional MRI study. *J Headache Pain.* 2019;20(1). DOI: 10.1186/s10194-019-0986-z. PMID: 30909865.
8. Gross EC, Lisicki M, Fischer D, Sándor PS, Schoenen J. The metabolic face of migraine – from pathophysiology to treatment. *Nat Rev Neurol.* 2019;15(11):627-43. DOI: 10.1038/s41582-019-0255-4. PMID: 31586135.
9. Nosedá R, Borsook D, Burstein R. Neuropeptides and neurotransmitters that modulate thalamo-cortical pathways relevant to migraine headache. *Headache.* 2017;57:97-111. DOI: 10.1111/head.13083. PMID: 28485844.
10. Nosedá R, Bernstein CA, Nir RR, Lee AJ, Fulton AB, Bertisch SM, et al. Migraine photophobia originating in cone-driven retinal pathways. *Brain.* 2016;139(7):1971-86. DOI: 10.1093/brain/aww119. PMID: 27190022.
11. Amin FM, Hougaard A, Magon S, Sprenger T, Wolfram F, Rostrup E, Ashina M. Altered thalamic connectivity during spontaneous attacks of migraine without aura: A resting-state fMRI study. *Cephalalgia.* 2017;38(7):1237-44. DOI: 10.1177/0333102417729113. PMID: 28853611.

12. Tu Y, Fu Z, Zeng F, Maleki N, Lan L, Li Z, et al. Abnormal thalamocortical network dynamics in migraine. *Neurology*. 2019;92(23):e2706-e2716. DOI: 10.1212/wnl.00000000000007607. PMID: 31076535.
13. Lim M, Jassar H, Kim DJ, Nascimento TD, DaSilva AF. Differential alteration of fMRI signal variability in the ascending trigeminal somatosensory and pain modulatory pathways in migraine. *J Headache Pain*. 2021;22(1). DOI: 10.1186/s10194-020-01210-6. PMID: 33413090.
14. Andreou AP, Shields KG, Goadsby PJ. GABA and valproate modulate trigeminovascular nociceptive transmission in the thalamus. *Neurobiol Dis*. 2010;37(2):314-23. DOI: 10.1016/j.nbd.2009.10.007. PMID: 19837163.
15. Puledda F, Shields K. Non-Pharmacological approaches for migraine. *Neurotherapeutics*. 2018;15(2):336-45. DOI: 10.1007/s13311-018-0623-6. PMID: 29616493.
16. Coppola G, Parisi V, Di Renzo A, Pierelli F. Cortical pain processing in migraine. *J Neural Transm*. 2019;127(4):551-66. DOI: 10.1007/s00702-019-02089-7. PMID: 31598777.
17. Dobrynina LA, Suslina AD, Gubanov MV, Belopasova AV, Sergeeva AN, Evers S, et al. White matter hyperintensity in different migraine subtypes. *Sci Rep*. 2021;11(1). DOI: 10.1038/s41598-021-90341-0. PMID: 34035361.
18. Freilinger T, Anttila V, de Vries B, Malik R, Kallela M, Terwindt GM, et al. Genome-wide association analysis identifies susceptibility loci for migraine without aura. *Nat Genet*. 2012;44(7):777-82. DOI: 10.1038/ng.2307. PMID: 22683712.
19. Younis S, Hougaard A, Vestergaard MB, Larsson HB, Ashina M. Migraine and magnetic resonance spectroscopy. *Curr Opin Neurol*. 2017;30(3):246-62. DOI: 10.1097/wco.0000000000000436. PMID: 28240609.
20. Moreno-Ajona D, Villar-Martínez MD, Goadsby PJ. Targets for migraine treatment: beyond calcitonin gene-related peptide. *Current opinion in neurology*. 2021;34(3):363-72. DOI: 10.1097/wco.0000000000000935. PMID: 33840777.
21. Houts CR, McGinley JS, Nishida TK, Buse DC, Wirth RJ, Dodick DW, et al. Systematic review of outcomes and endpoints in acute migraine clinical trials. *Headache*. 2021;61(2):263-75. DOI: 10.1111/head.14067. PMID: 33611818.
22. Eigenbrodt AK, Ashina H, Khan S, Diener HC, Mitsikostas DD, Sinclair AJ, et al. Diagnosis and management of migraine in ten steps. *Nat Rev Neurol*. 2021;17(8):501-14. DOI: 10.1038/s41582-021-00509-5. PMID: 34145431.
23. Shapiro RE, Hochstetler HM, Dennehy EB, Khanna R, Doty EG, Berg PH, Starling AJ. Lasmiditan for acute treatment of migraine in patients with cardiovascular risk factors: post-hoc analysis of pooled results from 2 randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trials. *J Headache Pain*. 2019;20(1). DOI: 10.1186/s10194-019-1044-6. PMID: 31464581.
24. Hutchinson S, Dodick DW, Treppendahl C, Bennett NL, Yu SY, Guo H, Trugman JM. Ubrogepant for the acute treatment of migraine: pooled efficacy, safety, and tolerability from the ACHIEVE I and ACHIEVE II phase 3 randomized trials. *Neurol Ther*. 2021;10(1):235-49. DOI: 10.1007/s40120-021-00234-7. PMID: 33608814.
25. Diener HC, Charles A, Goadsby PJ, Holle D. New therapeutic approaches for the prevention and treatment of migraine. *Lancet Neurol*. 2015;14(10):1010-22. DOI: 10.1016/s1474-4422(15)00198-2. PMID: 26376968.
26. Boinpally R, Jakate A, Butler M, Borbridge L, Periclou A. Single-Dose pharmacokinetics and safety of atogepant in adults with hepatic impairment: results from an open-label, phase 1 trial. *Clin Pharmacol Drug Dev*. 2021. DOI: 10.1002/cpdd.916. PMID: 33501783.

27. Min KC, Kraft WK, Bondiskey P, Colon-Gonzalez F, Liu W, Xu J, et al. Atogepant is not associated with clinically meaningful alanine aminotransferase elevations in healthy adults. *Clin Transl Sci*. 2020. DOI: 10.1111/cts.12917. PMID: 33142014.

28. Croop R, Lipton RB, Kudrow D, Stock DA, Kamen L, Conway CM, et al. Oral rimegepant for preventive treatment of migraine: a phase 2/3, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2021;397(10268):51-60. DOI: 10.1016/s0140-6736(20)32544-7. PMID: 33338437.

29. Cohen F, Armand C, Lipton RB, Vollbracht S. Efficacy and tolerability of calcitonin gene-related peptide-targeted monoclonal antibody medications as add-on therapy to onabotulinumtoxin in patients with chronic migraine. *Pain Med*. 2021. DOI: 10.1093/pm/pnab093. PMID: 33693863.

30. Sanchez-Rodriguez C, Sierra A, Planchuelo-Gomez A, Martinez-Pias E, Guerrero AL, García-Azorin D. Real world effectiveness and tolerability of candesartan in the treatment of migraine: a retrospective cohort study. *Sci Rep*. 2021;11(1). DOI: 10.1038/s41598-021-83508-2. PMID: 33589682.

31. Liampas I, Siokas V, Brotis A, Vikelis M, Dardiotis E. Endogenous melatonin levels and therapeutic use of exogenous melatonin in migraine: systematic review and meta-analysis. *Headache*. 2020;60(7):1273-99. DOI: 10.1111/head.13828. PMID: 32352572.

Литовченко Т.А., Степанченко К.А., Тондий О.Л.

СОВРЕМЕННЫЕ СТРАТЕГИИ ТАРГЕТНОЙ ТЕРАПИИ МИГРЕНИ

Мигрень – хроническое комплексное неврологическое расстройство, значительно снижающее качество жизни пациентов. С развитием в области фундаментальных исследований и исследований функциональной нейровизуализации улучшилось понимание патофизиологии мигрени, появились новые специфические лекарства и методы лечения, значительно облегчающие выраженность приступов головной боли и течение заболевания. Поэтому целью данной работы стали анализ и обобщение сведений современной профессиональной литературы по патофизиологии и лечению мигрени. Приведены данные о нейрофизиологических особенностях мозга при мигрени, появлении препаратов с другими терапевтическими мишенями, такими как глутамат, амилин, адреномедуллин, орексин и полипептид, активирующий аденилатциклазу гипофиза. Обсуждается эффективность, безопасность новых препаратов для специфической терапии мигрени: молекулы, нацеленные на пептид, связанный с геном кальцитонина (гепанты и моноклональные антитела) и агонисты рецепторов серотонина 5-HT_{1F} (дитаны).

Ключевые слова: пептид, связанный с геном кальцитонина; терапия; гепанты; моноклональные антитела; дитаны.

Litovchenko T., Stepanchenko K., Tondiy O.

MODERN STRATEGIES OF TARGETED MIGRAINE THERAPY

Migraine is a chronic common neurological disorder. It is an extremely disabling and significantly reduces the quality of life of patients. Developments of the field of fundamental research and functional neuroimaging studies have improved the understanding of the pathophysiology of migraine. New specific drugs and methods of treatment have appeared. They significantly reduced the severity of headache attacks and the course of the disease. Therefore the aim of this work is to analyze and summarize the information of modern professional literature of the pathophysiology and treatment of migraine. Data on the

neurophysiological features of the brain in migraine, the emergence of drugs with other therapeutic targets, such as glutamate, amylin, adrenomedullin, orexins, and pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide are presented. Recommendations are given for emergency treatment of a migraine attack, depending on the severity of the attack, the degree of maladaptation of the patient, concomitant symptoms, concomitant diseases and the patient's response to treatment. Prophylactic treatment can be divided into first-, second- and third-line drugs, but the choice of drugs and the order of their use depend on local practical recommendations and availability in individual regions and cost. Efficacy, safety of new drugs for specific migraine therapy are discussed such as molecules targeting calcitonin gene-related peptide (hepants and monoclonal antibodies) and serotonin 5-HT_{1F} receptor agonists (ditans). Diagnosis and clinical management of migraine worldwide remain suboptimal. A large number of studies lead to a deeper understanding of the neurobiology of this disorder, the search for new treatment methods that are more adapted to the needs of patients and fundamentally change the approach to the disease.

Keywords: *calcitonin gene-related peptide, therapy, hepants, monoclonal antibodies, ditans.*

Надійшла до редакції 12.10.2021

Відомості про авторів:

Літовченко Тетяна Анатоліївна – доктор медичних наук, професор, завідувач кафедри неврології та дитячої неврології Харківської медичної академії післядипломної освіти.

Адреса: Україна, 61176, м. Харків, вул. Амосова, 58.

E-mail: ki.lyzohub@knmu.edu.ua

ORCID: 0000-0002-4647-8507.

Степанченко Костянтин Анатолійович – доктор медичних наук, професор кафедри нейрохірургії, невропатології та рефлексотерапії Харківської медичної академії післядипломної освіти.

Адреса: Україна, 61176, м. Харків, вул. Амосова, 58.

E-mail: ka.stepanchenko@knmu.edu.ua

ORCID: 0000-0002-3624-4109.

Тондій Оксана Леонідівна – кандидат медичних наук, доцент кафедри неврології та дитячої неврології Харківської медичної академії післядипломної освіти.

Адреса: Україна, 61176, м. Харків, вул. Амосова, 58.

E-mail: ol.tondii@knmu.edu.ua

ORCID: 0000-0001-5343-4038.