

Моноклональные антитела к CGRP: новое слово в лечении мигрени

Ю.Э. Азимова^{1,2}, Я.И. Ашихмин¹, М.Л. Кукушкин²

¹Университетская клиника головной боли, Москва, Россия;

²ФГБНУ Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии, Москва, Россия

До настоящего времени профилактическое лечение мигрени проводилось только неспецифическими препаратами различных фармакологических групп – бета-блокаторами пропранололом и метопрололом, антиконвульсантами топираматом и вальпроевой кислотой, антидепрессантами амитриптилином и венлафаксином, кандесартаном, онаботулотоксином типа А. Поскольку данные препараты были разработаны для лечения других заболеваний, то их прием был сопряжен с развитием побочных эффектов: снижением артериального давления, психической заторможенностью, увеличением веса, тошнотой и прочими. CGRP – нейропептид, который повышается при мигрени и рассматривался как основной биомаркер мигрени. Появление гуманизированных моноклональных антител открыло возможности блокирования действия CGRP в организме и появления нового класса лекарственных препаратов – фреманезумаба, эренумаба, галканезумаба и эпинеумаба. Препараты анти-CGRP моноклональных антител могут быть назначены пациентам с хронической и эпизодической мигренью. Применение анти-CGRP моноклональных антител в клинических исследованиях было сопряжено с небольшим числом побочных эффектов, при этом тяжелые нежелательные реакции были крайне редкими.

Ключевые слова: мигрень, кальцитонин ген родственный пептид, CGRP.

Для корреспонденции: Азимова Юлия Эдвардовна, azimova.j@mail.ru

Для цитирования: Азимова Ю.Э., Ашихмин Я.И., Кукушкин М.Л. Моноклональные антитела к CGRP: новое слово в лечении мигрени. Российский журнал боли. 2019; 18 (2): 61–66.

DOI: 10.25731/RASP.2019.02.22

Monoclonal antibodies to CGRP: a new word in the treatment of migraine

Asimova J.E.^{1,2}, Ashikhmin Ya.I.¹, Kukushkin M.L.²

¹University headache clinic, Russian Federation, Moscow, Russia;

²Research Institute of General pathology and pathophysiology, Moscow, Russia

So far, prophylactic treatment of migraine included only by nonspecific drugs of various pharmacological groups – beta-blockers propranolol and metoprolol, anticonvulsants topiramate and valproic acid, antidepressants amitriptyline and venlafaxine, candesartan, onabotulotoxin type A. It was associated with the development of side effects: a decrease in arterial blood pressure, weight increase, nausea and other. CGRP is a neuropeptide that rises during migraine and was regarded as the main migraine biomarker. The emergence of humanized monoclonal antibodies has opened up the possibility of blocking the action of CGRP and the development of a new class of drugs – fremanezumab, erenumab, galcanezumab and eptinezumab. Anti-CGRP monoclonal antibodies can be prescribed to patients with chronic and episodic migraine. The use of anti-CGRP monoclonal antibodies in clinical studies was associated with a small number of side effects, with severe adverse reactions being extremely rare.

Keywords: migraine, calcitonin gene related peptide, CGRP.

For correspondence: Azimova Yulia Edvardovna, azimova.j@mail.ru

For citation: Asimova J.E., Ashikhmin Ya.I., Kukushkin M.L. Monoclonal antibodies to CGRP: a new word in the treatment of migraine. Russian Journal of Pain. 2019; 18 (2): 61–66. (In Russ.)

DOI: 10.25731/RASP.2019.02.22

Пациентам с мигренью, первичной головной болью, которой страдает 15% населения, в ближайшее время станут доступны препараты новой фармакологической группы – моноклональные антитела к кальцитонин ген родственному пептиду (calcitonin gene-related peptide, CGRP). До настоящего времени профилактическое лечение мигрени проводилось только неспецифическими препаратами различных фармакологических групп – бета-блокаторами пропранололом и метопрололом, анти-

конвульсантами топираматом и вальпроевой кислотой, антидепрессантами амитриптилином и венлафаксином, кандесартаном, онаботулотоксином типа А. Поскольку данные препараты были разработаны для лечения других заболеваний, то их прием был сопряжен с развитием побочных эффектов: снижением артериального давления, психической заторможенностью, увеличением веса, тошнотой и пр. Наличие побочных эффектов существенно снижает приверженность пациентов профилактической терапии мигрени, длительной которой должна состав-

леть 6–12 месяцев. Таким образом, мигрень остается одним из самых дезадаптирующих заболеваний, входящим, по данным ВОЗ, в лидирующую десятку по количеству лет нетрудоспособности [1]. Последние десятилетия велись активный поиск биомаркеров мигрени, которые открыли бы возможность специфической терапии мигрени.

Система CGRP

Нейропептид кальцитонин ген родственный пептид (КТРП, CGRP, calcitonin gene-related peptide) был открыт в 1982 г. [2], что послужило началом исследования тригемино-васкулярной системы и ее роли в развитии мигрени. CGRP синтезируется в периферических чувствительных нейронах и некоторых областях ЦНС. Существуют две формы CGRP – α и β [3]. α CGRP состоит из 37 аминокислот и синтезируется в нейронах путем тканеспецифичного сплайсинга mPНК. β CGRP представлен в желудочно-кишечном тракте. Транскрипция происходит с гена CALCA, расположенного на 11 хромосоме. После синтеза CGRP при помощи везикул транспортируется к терминали аксона [4]. Выделение кальцитонин ген родственного пептида стимулируется капсаицином. Пресинаптические нейроны расположены на тригеминальных нейронах и регулируют выделение CGRP. Активация 5-HT_{1B}, 5-HT_{1D}, а также 5-HT_{1F} серотониновых рецепторов (мишень воздействия специфических средств для купирования приступов мигрени триптанов и дитанов) выделение CGRP ингибирует [5].

После выделения в синаптическую щель кальцитонин ген родственный пептид разлагается металлопротеазами [6]. Амидирование карбоксильного окончания пептида защищает его от распада, увеличивая период полужизни. Это свойство позволяет CGRP достичь рецептора для реализации своего действия за пределами места выделения – процесс, называемый передачей объемом (volume transmission) [7].

Рецептор CGRP – комплекс из нескольких белков, каждый из которых необходим для специфичности лиганда и функционирования самого рецептора. Центральная часть рецептора, G-протеин, является непосредственно рецептором CGRP (CALCRL) и относится к семейству секретинных рецепторов. Для связывания с CGRP рецептор должен сформировать гетеродимер с протеином, модифицирующим активность рецептора 1 (receptor activity-modifying protein 1, RAMP1) [8]. Место связывания CGRP находится между CALCRL и RAMP1 рецепторами. Таким образом, для воздействия CGRP на рецептор необходима ко-экспрессия CALCRL и RAMP1 рецепторов [3]. Активация рецептора приводит к увеличению внутриклеточной цАМФ, что вызывает фосфорилирование различных мишеней, включая калиевые каналы (KATP), экстрацеллюлярные сигнал-зависимые киназы и транскрипторные факторы, включая CREB. В гладкомышечных клетках сосудов головного мозга CGRP-индуцированное повышение цАМФ приводит к релаксации сосудистой стенки и расширению сосуда [9]. Существует и второй рецептор CGRP, амилиновый рецептор (AMY1). Он состоит из RAMP1 и рецептора кальцитонина и также представлен в тригеминальном ганглии. Роль этого типа рецепторов в механизмах развития мигрени и ее терапии неизвестна [4].

Важной особенностью нейротрансмиссии CGRP является десенситизация рецептора под воздействием агонистов. Когда CGRP связывается с рецептором CALCRL, то последний быстро фосфорилируется и интернализируется в эндосомы, откуда вскоре может вернуться на мембрану. Хроническое воздействие CGRP запускает процесс интернализации с поглощением рецептора лизосомами и последующим разрушением [10].

CGRP и мигрень

К моменту открытия CGRP уже была известна ключевая роль тригеминальных сенсорных волокон в развитии первичных форм головной боли. Поскольку CGRP в основном содержится в нейронах тройничного нерва, то предположили его роль в патогенезе мигрени. Кроме этого, кальцитонин ген родственный пептид является мощным вазодилататором, что вполне укладывалось в признанную на тот момент сосудистую теорию мигрени [9]. В 1990 г. P.J. Goadsby et al. [11] показали, что CGRP – единственный нейропептид, который повышается при мигрени. Кальцитонин ген родственный пептид рассматривался как возможный диагностический биомаркер мигрени, однако его нестабильность и короткий период полужизни не позволили создать информативный тест [12]. Введение CGRP внутривенно пациентам с мигренью вызывает мигренозную атаку [13], что позволило создать модель заболевания. Наконец, были синтезированы джепанты, блокаторы рецепторов CGRP, которые эффективно купировали приступ [14].

Моноклональные антитела к CGRP

Антителные препараты являются мейнстримом в разработке новых лекарственных средств, что обусловлено [15]:

1. Очень высокой специфичностью действия.
2. Оптимальными фармакокинетическими характеристиками, позволяющими применять препарат 1 раз в 2–5 недель.
3. Существенно меньшим, в сравнении с малыми молекулами, спектром побочных эффектов, включая гепатотоксичность, нефро-, кардио- и нейротоксичность (исключая случаи, когда они обусловлены прямым действием на мишень).
4. Расширенными возможностями по защите интеллектуальной собственности, что определяется сложностями «копирования» антител.

Эффективность антиCGRP моноклональных антител

Первые моноклональные антитела к CGRP были синтезированы вскоре после открытия самого пептида в 1982 г., но принимались в диагностических целях для жидкостной хроматографии и иммуногистохимии с целью изучения CGRP в тканях [2]. Появление гуманизированных моноклональных антител открыло возможности блокирования действия CGRP в организме и появления нового класса лекарственных препаратов –

фреманезумаба, галканезумаба и эптинезумаба [4]. Разработка моноклональных антител к рецептору CGRP также дала новый подход к блокированию рецептора. Эренумаб – человеческое моноклональное антитело к экстацеллюлярным доменам CALCRL и RAMP1 [16]. Фреманезумаб, галканезумаб и эренумаб имеют форму подкожного введения, эптинезумаб – внутривенного. Максимальная концентрация в сыворотке (C_{max}) подкожных форм составляет 4–13 дней, у внутривенного эптинезумаба C_{max} достигается в день введения. Быстрое достижение максимальной концентрации обуславливает быстрое начало эффекта препаратов. Период полувыведения составляет 25–32 дня, что позволяет вводить препараты однократно в месяц [17–19]. Выводятся моноклональные антитела ретикуло-эндотелиальной системой.

Все препараты моноклональных тел к CGRP или его рецептору доказали свою эффективность как при эпизодической, так и при хронической мигрени, снижая как частоту дней с головной болью, так и дней с мигренью. В исследовании STRIVE 995 пациентов с эпизодической мигренью получали эренумаб 70 мг, эренумаб 140 мг или плацебо однократно в месяц на протяжении 6 месяцев. Редукция дней с мигренью на 50% и более на 4–6 месяцах терапии отмечалась у 43,3% пациентов, получавших 70 мг препарата, у 50% получавших 140 мг и у 26,6% получавших плацебо ($p < 0,001$ для каждой дозы по сравнению с плацебо) [11]. В исследовании LIBERTY изучалась эффективность эренумаба среди пациентов с эпизодической мигренью, у которых ранее были неэффективны один или два препарата для профилактики мигрени. В данной популяции редукция дней с мигренью на 50% и более отмечалась у 30,3% пациентов, получавших 140 мг эренумаба и у 13,7% получавших плацебо ($p = 0,002$) [11].

Эптинезумаб изучался в двух исследованиях PROMISE 1 (эпизодическая мигрень) и PROMISE 2 (хроническая мигрень). В протоколе PROMISE 1 пациенты получали эптинезумаб в дозе 30 мг, 100 мг или 300 мг или плацебо. Редукция дней с мигренью на 50% и более на 12 неделе терапии отмечалась у 50,2% пациентов, получавших 30 мг эптинезумаба ($p = 0,006$), у 49,8% получавших 100 мг ($p = 0,009$), 56,3% получавших 300 мг [20].

Основным исследованием эффективности и безопасности фреманезумаба при эпизодической и хронической мигрени было исследование HALO. При эпизодической мигрени пациенты получали фреманезумаб 675 мг ежеквартально, либо фреманезумаб 225 мг ежемесячно, либо плацебо. Снижение дней с мигренью на 50% и более было у 44,4% пациентов, получавших фреманезумаб ежеквартально, у 47,7% – получавших фреманезумаб ежемесячно и у 27,9% – в группе плацебо ($p < 0,001$ для каждой дозы по сравнению с плацебо) [21]. В рамках того же исследования пациенты с хронической мигренью получали фреманезумаб 675 мг ежеквартально и 225 мг на неделе 4 и 8, фреманезумаб 675 мг ежеквартально и плацебо на неделе 4 и 8 или плацебо. Редукция дней с мигренью на 50% и более отмечалась у 38% пациентов, получавших фреманезумаб ежеквартально, у 41% – получавших фреманезумаб ежемесячно и у 18% – в группе плацебо ($p < 0,001$ для каждой дозы по сравнению с плацебо) [22].

Эффективность галканезумаба в дозах 120 и 240 мг по сравнению с плацебо при эпизодической и хронической мигрени изучался в исследованиях EVOLVE-1 и REGAIN. При эпизодической мигрени снижение дней с мигренью через 6 месяцев на 50% и более отмечалось у 62,3% пациентов, получавших галканезумаб 120 мг, у 62,3% – получавших галканезумаб 240 мг и у 42,5% – в группе плацебо ($p < 0,001$ для каждой дозы по сравнению с плацебо) [23].

Впервые в рамках исследований с анти-CGRP появились новые показатели эффективности – доля пациентов с редукцией дней с мигренью на 75% и 100%.

Практические аспекты назначения анти-CGRP моноклональных антител

Препараты анти-CGRP моноклональных антител могут быть назначены пациентам с хронической и эпизодической мигренью. В наибольшей степени препараты показаны пациентам с прехронической мигренью (частота дней с мигренью 8–14 в месяц), а также с хронической мигренью и эпизодической мигренью со средней частотой приступов (4–7 дней с мигренью в месяц) [24]. Препараты следует рассматривать в случаях, если пациент не может принимать стандартную терапию из-за коморбидных заболеваний, побочных эффектов, низкой комплаентности [25]. Моноклональные антитела могут оказывать эффект при неэффективности одного или двух препаратов для стандартной профилактики мигрени [26].

Переключение со стандартной терапии на терапию моноклональными антителами имеет некоторые особенности. При эпизодической мигрени рекомендуется отмена стандартной терапии пред назначением антител. При хронической мигрени или эпизодической мигрени с хронической мигренью в анамнезе рекомендуется назначать анти-CGRP антитела, не отменяя стандартную терапию. Затем при достижении эффекта стандартную терапию можно отменить, что рассматривается индивидуально в каждом конкретном случае. Продолжительность терапии моноклональными антителами – 6–12 месяцев. При наличии сопутствующей медикаментозно-индуцированной головной боли моноклональные антитела могут назначаться как до детоксикации, так и после нее. Основные противопоказания к назначению моноклональных антител: беременность и лактация; алкогольная и другие виды зависимостей; значимые кардиальные и цереброваскулярные заболевания; тяжелые психические расстройства [25].

Вопросы безопасности анти-CGRP моноклональных антител

Безопасность антительной «платформы» анти-CGRP

Угрозы, связанные с применением моноклональных антител, могут быть обусловлены специфическим действием на мишень (см. ниже) или патологическими реакциями со стороны иммунной системы. Последние могут иметь разную степень выраженности: от незначительной, проявляющейся ознобом и гипертермией, до потенциально фатального цитокинового шторма. В числе других недостатков антительных препаратов можно

обозначить потенциальную иммуногенность (формирование собственных антител к терапевтическим, что может обусловить ускользание эффекта при длительном применении) и высокую стоимость их производства. И иммуногенность, и риск развития патологических реакций со стороны иммунной системы определяется видом используемых антител. Очевидно, что наиболее высок их риск при применении мышиных антител, а наименьший – у человеческих (производство которых, как правило, стоит дороже). Химерные/гуманизированные моноклональные антитела занимают по этим параметрам промежуточное положение [27].

Важен и подтип IgG, к которому принадлежат антитела: IgG1 могут вызывать активацию системы комплемента (которая нежелательна при лечении мигрени) намного чаще, чем IgG4 и IgG2 [28]. Также IgG2 обладают наименьшим потенциалом антителозависимой клеточной цитотоксичности, в связи с чем этот класс антител наиболее подходит для производства препаратов для лечения мигрени.

Основываясь на свойствах используемых антител, можно предположить, что наибольшей безопасностью и наименьшей иммуногенностью могут обладать относящиеся к классу IgG2 гуманизированное антитело фреманезумаб и человеческое антитело эренумаб [29]. Это подтверждается результатами исследований II фазы, в которой иммуногенность была зафиксирована в 1% случаев применения фреманезумаба [29], в 6% – при применении эренумаба [27], в 12% – в случае эптинезумаба [29] и до 30% – при использовании галканезумаба. Авторы исследования отмечают, что появление аутоантител к галканезумабу не приводило в исследованиях II фазы к изменению концентрации и препарата и CGRP в крови. [30].

Потенциально препараты с меньшим риском развития иммуногенности могут быть предпочтительны для применения у пациентов с хронической формой мигрени, которые могут требовать более длительного применения анти-CGRP MA.

Важно отметить, что анти-CGRP MA не оказывают влияния на центральную нервную систему, так как в силу большой молекулярной массы неспособны проникать через гематоэнцефалический барьер [4].

Общие вопросы безопасности применения анти-CGRP MA

Спектр побочных эффектов анти-CGRP MA представлен в табл. 1 [31].

Наиболее частые побочные эффекты и нежелательные реакции, зарегистрированные в ходе клинических исследований (КИ) анти-CGRP MA II и III фазы [31]. Реакции гиперчувствительности, такие как сыпь, ангионеротический отек и анафилаксия, также наблюдались у всех анти-CGRP MA, они не были более частыми, чем при применении других антителных препаратов. Другие нежелательные реакции, выявленные в ходе КИ III фазы, включали назофарингит и инфекции верхних дыхательных путей, мочевую инфекцию, головокружение, тошноту, артралгии. Частота этих побочных эффектов была сравнима с плацебо. В связи с тем, что эптинезумаб вводился внутривенно, не было выявлено осложнений, связанных с подкожным введением. Реакции в месте инъекции оценивались в разных исследованиях различными способами: оценивались все реакции как одно нежелательное явление, либо отдельно оценивались боль в месте инъекции, покраснение, инфильтрация и т.д. Независимо от метода оценки различий с плацебо не отмечалось.

В целом применение анти-CGRP MA в КИ было сопряжено с небольшим числом побочных эффектов, при этом тяжелые нежелательные реакции были крайне редкими.

Далее будут рассмотрены вопросы безопасности, обусловленные специфическим подавлением системы CGRP, вызванным связыванием терапевтических антител с лигандом или рецептором CGRP.

Безопасность анти-CGRP MA для желудочно-кишечного тракта

Желудочно-кишечный тракт (ЖКТ) имеет массивную CGRP-эргическую иннервацию. Его функции включают регуляцию моторики органов ЖКТ и защиту слизистой оболочки от повреждающих факторов [32]. В экспериментах на животных применение анти-CGRP MA приводило к выраженному повреждению слизистой оболочки органов ЖКТ [33]. Анализ доступных результатов клинических исследований не показывает повышение частоты развития побочных эффектов со стороны ЖКТ на фоне применения анти-CGRP MA в сравнении с плацебо. В частности, в исследовании III фазы эренумаба ARICE запоры отмечались у 1,4% получавших эренумаб и у 2,1% получавших плацебо [34]. По данным Medscape, запоры могут наблюдаться у 3% пациентов, получающих эренумаб [medscape.com].

Кардиоваскулярная безопасность анти-CGRP MA

CGRP тесно вовлечен в регуляцию работы сердечно-сосудистой системы, на уровне как центральной и периферической нервной системы, так и непосредственно

Таблица 1. Спектр побочных эффектов анти-CGRP моноклональных антител

Table 1. Spectrum of side effects of anti-CGRP monoclonal antibodies

Препарат	Фреманезумаб	Эренумаб	Галканезумаб	Эптинезумаб
Частые нежелательные реакции (возникающие с частотой 1–10%)	Реакции в месте инъекции (до 45%)	Реакции в месте инъекции (3–6%) Запоры Мышечные спазмы Слабость	Реакции в месте инъекции (18%)	Не выше, чем в группе плацебо

сердца и сосудов [32]. Рецепторы к CGRP экспрессируются в периферических артериях и сердце, кроме того, они иннервируются CGRP-эргическими нервными волокнами.

На сегодняшний день в экспериментальных исследованиях были выявлены следующие аспекты действия CGRP и его агонистов на сердечно-сосудистую систему:

- CGRP обладает мощным вазодилатирующим эффектом, а также положительными инотропными и хронотропными эффектами [35];
- нокаутированные по гену CGRP мыши в различных моделях артериальной гипертензии демонстрировали существенное повышение артериального давления и более выраженное поражение органов-мишеней артериальной гипертензии в сравнении с контрольными животными [36];
- назначение CGRP в модели острой окклюзии артерий головного мозга у крыс сопровождалось уменьшением выраженности отека головного мозга [35];
- применение системы медленного высвобождения CGRP в спинномозговую жидкость в обезьяньей модели субарахноидального кровоизлияния было связано со снижением выраженности вазоспазма [38]. Также и введение CGRP пациентам с субарахноидальным кровоизлиянием было ассоциировано с уменьшением степени вазоспазма [39];
- в биологических моделях инфаркта миокарда введение CGRP уменьшало объем ишемизированного миокарда и предотвращало развитие жизнеугрожающих аритмий [40];
- недавно созданные аналоги CGRP в биологических моделях артериальной гипертензии (АГ) и сердечной недостаточности демонстрировали антигипертензивный эффект, а также предотвращали патологическое ремоделирование миокарда и стимулировали ангиогенез [41];
- применение CGRP у пациентов с хронической сердечной недостаточностью приводило к улучшению насосной функции сердца [42].

Эти и ряд других экспериментов, освещение которых выходит за границы данной работы, позволило сделать заключение о том, что CGRP обладает кардиопротективными и ангиопротективным действием. Соответственно, первичные опасения в отношении использования анти-CGRP МА были связаны с риском вазоконстрикции, которая, в свою очередь, может приводить к повышению артериального давления (АД) и обуславливать ишемию головного мозга и миокарда.

В этой связи была развернута программа изучения действия антагонистов CGRP на сердечно-сосудистую систему. В подавляющем большинстве экспериментов на биологических моделях применение антагонистов CGRP не приводило к изменению гемодинамических параметров и не влияло на степень выраженности ишемии при артериальной окклюзии [43]. В одной работе, проведенной на модели крыс с разрушенным спинным

мозгом, введение антагониста CGRP ольцегепанта стимулировало симпатические адренергические влияния, что приводило к повышению АД [44]. У здоровых добровольцев введение антагонистов CGRP также не приводило к каким-либо негативным последствиям, включая повышение АД [45].

Наибольший интерес представляют данные клинических исследований анти-CGRP МА II и III фаз, в ходе которых проводилось офисное мониторирование АД и регистрация ЭКГ. Ни в одном из исследований, включая наблюдение за пациентами в отдаленном периоде (более 1,5 лет), к настоящему времени не было показано негативного влияния анти-CGRP МА на сердечно-сосудистую систему. Отметим, что в клинические исследования анти-CGRP МА включались в основном пациенты женского пола с очень низким риском сердечно-сосудистых катастроф. Для изучения эффекта этих препаратов у пациентов высокого риска было проведено отдельное двойное слепое плацебоконтролируемое рандомизированное исследование эренумаба, в которое было включено 90 пациентов со стабильной стенокардией, включая перенесших острый инфаркт миокарда [46]. По данным стресс-теста было показано, что введение эренумаба в дозе 140 мг в/в не оказывает влияния на уровень толерантности к физической нагрузке и развитие ишемии миокарда. Был сделан вывод о безопасности блокирования рецепторов CGRP для сердечно-сосудистой системы. Авторы подчеркнули, что эренумаб блокирует лишь канонический рецептор CGRP и не влияет на связывание CGRP с рецептором амиллина-1, к которому CGRP обладает высокой аффинностью. Эти результаты созвучны с результатами, полученными в ходе исследования телкагепанта у пациентов со стабильной стенокардией. Применение телкагепанта также не приводило к развитию ишемии миокарда по данным стресс-теста [47]. Таким образом, имеющиеся у нас данные позволяют говорить о достаточно высокой кардиоваскулярной безопасности анти-CGRP МА при применении в типичной популяции пациентов с мигренью в среднесрочном периоде наблюдения.

Дальнейшие шаги по изучению сердечно-сосудистой безопасности анти-CGRP МА

Несмотря на обнадеживающие результаты одного исследования эренумаба на фоне стабильной ишемической болезни сердца, вопрос о безопасности применения анти-CGRP МА у пациентов с высоким риском сердечно-сосудистых осложнений, в особенности в долгосрочном периоде, остается открытым. В настоящее время применение этих препаратов противопоказано у пациентов с серьезными заболеваниями сердечно-сосудистой системы. При проведении новых масштабных исследований ингибиторов CGRP можно рекомендовать включать в протокол исследования суточное мониторирование АД. В небольших исследованиях, изначально включающих пациентов с заболеваниями сердца, чтобы уверенно показать отсутствие кардиотоксичности оптимально использовать МРТ сердца с оценкой перфузии миокарда и анализ биомаркеров (таких как ультрачувствительный тропонин и NT-pro-BNP). Не вполне ясной остается роль эндотелиальной дисфункции в патогенезе мигрени и влияние на нее анти-CGRP МА, в связи с чем актуальным представляется также оценка эндотелиальной функции у пациентов с мигренью, получающих эти лекарственные препараты.

Список литературы / References

1. Disease G.B.D., Injury I., Prevalence C. 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* 390, 1211–1259 (2017).
2. Amara S.G., Jonas V., Rosenfeld M.G., et al. Alternative RNA processing in calcitonin gene expression generates mRNAs encoding different polypeptide products. *Nature*. 1982; 298(5871): 240–4.
3. Russell F.A., King R., Smillie S.J., et al. Calcitonin gene-related peptide: physiology and pathophysiology. *Physiol. Rev.* 94, 1099–1142 (2014).
4. Edvinsson L., Haanes K.A., Warfvinge K., et al. CGRP as the target of new migraine therapies – successful translation from bench to clinic. *Nat Rev Neurol*. 2018; 14(6): 338–350.
5. Raffaell B., Israel H., Neeb L. et al. The safety and efficacy of the 5-HT_{1F} receptor agonist lasmiditan in the acute treatment of migraine. *Expert Opin. Pharmacother.* 18, 1409–1415 (2017).
6. Kim Y.G., Lone A.M., Saghatelian A. Analysis of the proteolysis of bioactive peptides using a peptidomics approach. *Nat. Protoc.* 8, 1730–1742 (2013).
7. Russo A.F. Overview of neuropeptides: awakening the senses? *Headache* 57(Suppl. 2), 37–46 (2017).
8. McLatchie L.M. et al. RAMPs regulate the transport and ligand specificity of the calcitonin-receptor-like receptor. *Nature* 393, 333–339 (1998).
9. Edvinsson L., Fredholm B.B., Hamel E., et al. Perivascular peptides relax cerebral arteries concomitant with stimulation of cyclic adenosine monophosphate accumulation or release of an endothelium-derived relaxing factor in the cat. *Neurosci. Lett.* 58, 213–217 (1985).
10. Padilla B.E. et al. Endothelin-converting enzyme-1 regulates endosomal sorting of calcitonin receptor-like receptor and beta-arrestins. *J. Cell Biol.* 179, 981–997 (2007).
11. Goadsby P.J., Reuter J., Hallstrom Y., et al. A controlled trial of erenumab for episodic migraine. *N Engl J Med* 2017; 377: 2123–2132.
12. Edvinsson L., Ekman R., Goadsby P.J. Measurement of vasoactive neuropeptides in biological materials: problems and pitfalls from 30 years of experience and novel future approaches. *Cephalalgia* 30, 761–766 (2010).
13. Hansen J.M., Hauge A.W., Olesen J., Ashina M. Calcitonin gene-related peptide triggers migraine-like attacks in patients with migraine with aura. *Cephalalgia* 30, 1179–1186 (2010).
14. Bell I.M. Calcitonin gene-related peptide receptor antagonists: new therapeutic agents for migraine. *J. Med. Chem.* 57, 7838–7858 (2014).
15. Ritter L., Flower R., Henderson G., Rang H. Rang & Dale's Pharmacology 8th Edition, 2015.
16. Shi L. et al. Pharmacologic characterization of AMG 334, a potent and selective human monoclonal antibody against the calcitonin gene-related peptide receptor. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 356, 223–231 (2016).
17. Monteith D., et al. Safety, tolerability, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of the CGRP binding monoclonal antibody LY2951742 (Galcanezumab) in healthy volunteers. *Front Pharmacol* 2017; 8: 740.
18. <https://globenewswire.com/news-release/2018/01/08/1284947/0/en/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.html>
19. Reuter U., Goadsby P.J., Lanteri-Minet M., et al. Efficacy and tolerability of erenumab in patients with episodic migraine in whom two-to-four previous preventive treatments were unsuccessful: a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3b study. *Lancet*. 2018; 392(10161): 2280–2287.
20. Saper J., Lipton R.B., Kudrow D., et al. A Phase 3, randomized, double-blind, placebo-controlled study to evaluate the efficacy and safety of eptinezumab in frequent episodic migraine prevention: Primary results of the PROMISE 1 (PREvention Of Migraine via Intravenous eptinezumab Safety and Efficacy 1) trial. *Cephalalgia* 2017; 37: 33.
21. Dodick D.W., Silberstein S.D., Bigal M.E., et al. Effect of fremanezumab compared with placebo on prevention of episodic migraine: A randomized clinical trial. *JAMA* 2018; 319: 1999–2008.
22. Silberstein S.D., Dodick D.W., Bigal M.E., et al. Fremanezumab for the preventive treatment of chronic migraine. *N Engl J Med* 2017; 377: 2113–2122.
23. Skljarevski V., Stauffer V.L., Zhang Q., et al. Phase 3 studies (EVOLVE-1 & EVOLVE-2) of galcanezumab in episodic migraine: Results of 6-month treatment phase. *Cephalalgia* 2017; 37: 339–340.
24. Martelletti P. The Application of CGRP(r) Monoclonal Antibodies in Migraine Spectrum: Needs and Priorities. *BioDrugs*. 2017 Dec; 31(6): 483–485.
25. Sacco S. et al. European headache federation guideline on the use of monoclonal antibodies acting on the calcitonin gene related peptide or its receptor for migraine prevention. *J Headache Pain*. 2019; 20(1): 6.
26. Ashina M., et al. Efficacy of Erenumab (a fully human Mab targeting the CGRP receptor) in Chronic Migraine Patients with Prior Treatment Failure: a Subgroup Analysis of the Phase 2, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study. *Cephalalgia*, 2017; 37: 326–327.
27. Vargas B., Starling A., Silberstein S. Erenumab Immunogenicity: a Pooled Analysis of Phase 2 and Phase 3 Migraine Prevention Clinical Trials (P4.098) *Neurology* Apr 2018, 90 (15 Supplement) P4.098.
28. Presta L. Engineering of therapeutic antibodies to minimize immunogenicity and optimize function. *Advanced Drug Delivery Reviews* 58 (2006) 640–656.
29. Taylor F. CGRP, Amylin, Immunology, and Headache Medicine. *Headache. Headache Currents*. 2018; 1–19.
30. Oakes T., Skljarevski V., Zhang Q. Safety of galcanezumab in patients with episodic migraine: A randomized placebo-controlled dose-ranging Phase 2b study. *Cephalalgia* 2018; 38(6): 1015–1025.
31. Mavridis T., Konari C., Fakas N., Mitsikostas D. Anti-Calcitonin Gene-Related Peptide Monoclonal Antibodies: Adverse Effects. What Do We Really Know? A Literature Review *EMJ Innov.* 2019; 3(1): 64–72.
32. Deen M., Correnti E., Kamm K., et al. Blocking CGRP in migraine patients – a review of pros and. *The Journal of Headache and Pain*. 2017; 18: 96.
33. Peskar B.M., Wong H.C., Walsh J.H., Holzer P. A monoclonal antibody to calcitonin gene-related peptide abolishes capsaicin-induced gastroprotection. *Eur J Pharmacol* 1993; 250: 201–203.
34. Dodick D., Ashina M., Brandes J. et al. ARISE: A Phase 3 randomized trial of erenumab for episodic migraine. *Cephalalgia* 2018; 38(6): 1026–1037.
35. Rubio-Beltrán E., Maassen van den Brink A. Understanding CGRP and Cardiovascular Risk. *Handbook of Experimental Pharmacology*, Springer Nature Switzerland AG 2019; https://doi.org/10.1007/164_2019_204
36. Jianping L., Kevin A.C., Donald J.D., Scott C.S., Renal protective effects of α-calcitonin gene-related peptide in deoxycorticosterone-salt hypertension. *Am J Physiol Renal Physiol* 304: F1000–F1008.
37. Liu Z., Liu Q., Cai H., et al. Calcitonin gene-related peptide prevents blood-brain injury and brain edema induced by focal cerebral ischemia reperfusion. *Regul Pept*. 2011; 171(1–3): 19–25.
38. Inoue T., Shimizu H., Kaminuma T., et al. Prevention of cerebral vasospasm by calcitonin gene-related peptide slow-release tablet after subarachnoid hemorrhage in monkeys. *Neurosurgery* 39: 984–990.
39. Juul R., Aakhus S., Bjørnstad K., et al. Calcitonin gene-related peptide (human α-CGRP) counteracts vasoconstriction in human subarachnoid haemorrhage. *Neurosci Lett* 170(1): 67–70.
40. Xiao Z.S., Li Y.J., Deng H.W. Ischemic preconditioning mediated by calcitonin gene-related peptide in isolated rat hearts. *Zhongguo Yao Li Xue Bao* 17(5): 445–448.
41. Aubdool A.A., Thakore P., Argunhan F., et al. A novel alphacalcitonin gene-related peptide analogue protects against end-organ damage in experimental hypertension, cardiac hypertrophy, and heart failure. *Circulation* 136: 367–383.
42. Gennari C., Nami R., Agnusdei D., Fischer J.A. Improved cardiac performance with human calcitonin gene related peptide in patients with congestive heart failure. *Cardiovasc Res* 24: 239–241.
43. Favoni V., Giani L., Al-Hassany L., et al. CGRP and migraine from a cardiovascular point of view: what do we expect from blocking CGRP? *The Journal of Headache and Pain*. 2019; 20: 27.
44. Avilés-Rosas V.H., Rivera-Mancilla E., Marichal-Cancino B.A., et al. Olcegepan blocks neurogenic and non-neurogenic CGRPergic vasodilator responses and facilitates noradrenergic vasopressor responses in pithed rats. *Br J Pharmacol* 174: 2001–2014.
45. Petersen K.A., Birk S., Lassen L.H., et al. The CGRP-antagonist, BIB-N4096BS does not affect cerebral or systemic haemodynamics in healthy volunteers. *Cephalalgia*. 25(2): 139–147.
46. Depre C., Antalík L., Starling A., et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled study to evaluate the effect of Erenumab on exercise time during a treadmill test in patients with stable angina. *Headache*. 58(5): 715–723.
47. Cui X., Ye J., Lin H., et al. Efficacy, safety, and tolerability of telcagepan in the treatment of acute migraine: a meta-analysis. *Pain Pract* 15(2): 124–131.

Получена / Received 24.04.2019