

**CGRP (calcitonin gene-related peptide) mexanizmi orqali
migrenni davolash va zamonaviy yondashuvlar**

Xodjamova Gulbaxor Adhamjon qizi

Ilmiy rahbar: Toshkent davlat tibbiyot universiteti 1-son tibbiy
radiologiya kafedrasida katta o'qituvchisi

baxoroy1515@gmail.com

Erkayeva Jasmina Turg'un qizi

Toshkent davlat tibbiyot universiteti 2-son davolash ishi fakulteti talabasi

Annotatsiya: Migren — murakkab neyrovaskulyar kasallik bo'lib, uning patogeneza trigeminovaskulyar tizimning faollashuvi, periferik va markaziy sensibilizatsiya jarayonlari hamda kaltsitonin geni bilan bog'liq peptid (CGRP)ning ortiqcha ajralishi asosiy o'rin tutadi. CGRP kuchli vazodilatator va pronotsitseptiv mediator sifatida meningeal qon tomirlarida neyrogen yallig'lanish, og'riq impulslarining uzatilishi va markaziy og'riq yo'llarining modulyatsiyasida ishtirok etadi. So'nggi yillarda CGRP signal yo'lini selektiv bloklovchi monoklonal antitanalar va gepantlar migren profilaktikasi va davosida yangi terapevtik paradigma sifatida shakllandi. Ushbu maqolaning maqsadi CGRPga yo'naltirilgan terapiyalarning samaradorligi, xavfsizligi va klinik qo'llanilish istiqbollari yuqori darajadagi dalillarga asoslangan manbalar — randomizatsiyalangan nazoratli sinovlar (RCT), meta-tahlillar va tizimli sharhlar asosida kompleks baholashdan iborat. Tadqiqot metodologiyasi sifatida so'nggi yillarda chop etilgan klinik tadqiqotlar ma'lumotlari tahlil qilinib, migren kunlari sonining kamayishi (monthly migraine days), responder darajasi ($\geq 50\%$ reduksiya), hamda nojo'ya ta'sirlar profili kabi asosiy klinik ko'rsatkichlar solishtirildi. Natijalar shuni ko'rsatdiki, CGRPga qarshi monoklonal antitanalar (erenumab — reseptor antagonisti; fremanezumab va galcanezumab — ligandga

bog'lovchi preparatlar) migren xurujlari chastotasini statistik jihatdan ishonchli kamaytiradi, bemorlarning funksional holati va hayot sifatini sezilarli yaxshilaydi. Meta-tahlillar natijalariga ko'ra, ushbu preparatlar an'anaviy profilaktik vositalarga nisbatan yuqori selektivlik, uzoq yarim parchalanish davri va past nojo'ya ta'sirlar ko'rsatkichi bilan ajralib turadi. Bundan tashqari, davolashga rezistent bo'lgan surunkali migren holatlarida ham klinik samaradorlikning saqlanib qolishi CGRP signal yo'lining markaziy patogenetik rolini tasdiqlaydi. CGRP blokadasini orqali vazodilatatsiya, neyrogen yallig'lanish va trigeminal afferent impulslarning markaziy uzatilishi bostiriladi. Xulosa qilib aytganda, CGRPga yo'naltirilgan biologik terapiyalar migrenni profilaktika qilishda yuqori darajada samarali, xavfsiz va individualizatsiyalashgan davolash strategiyalarini shakllantirishda muhim ahamiyatga ega istiqbolli yo'nalish hisoblanadi. Kelgusida uzoq muddatli xavfsizlik va real klinik amaliyotdagi samaradorlikni baholovchi tadqiqotlar ushbu yondashuvni yanada optimallashtirishga xizmat qiladi.

Kalit so'zlar: Migren, CGRP (calcitonin gene-related peptide), trigeminovaskulyar tizim, neyrogen yallig'lanish, periferik va markaziy sensibilizatsiya, monoklonal antitanalar, erenumab, fremanezumab, galcanezumab, gepantlar, migren profilaktikasi, randomized controlled trial (RCT), meta-analiz, biologik terapiya, individualizatsiyalashgan davolash.

Kirish: Migren — keng tarqalgan va nogironlikka olib keluvchi kasallik bo'lib, umumiy aholi sonining taxminan 10% ida uchraydi. Jahon bo'yicha taxminan 1 milliardga yaqin odam migren bilan yashaydi. Ayollarda erkaklarga nisbatan 2–3 baravar ko'proq uchraydi. Eng ko'p uchraydigan yosh Global Burden of Disease Study ma'lumotlariga ko'ra, u 15–49 yoshdagi shaxslar orasida nogironlikka sabab bo'luvchi kasalliklar ichida ikkinchi o'rinni egallaydi. Yosh ayollarda 1-o'rinda turuvchi nogironlik sababi hisoblanadi. O'zbekistonda taxminan 8-12% aholida bu kasallik uchraydi. Nevralogik bemorlar orasida eng ko'p uchraydigan bosh og'riq turi hisoblanadi. Migrenni to'g'ri davolash (akut va

profilaktik terapiya yordamida) bemorlarning funksional holatini yaxshilaydi, nogironlik darajasini kamaytiradi va sogʻliqni saqlash xarajatlarini qisqartiradi. 2018-yilgacha mavjud boʻlgan barcha davolash usullari migren uchun spesifik emas edi va koʻpincha nojoʻya taʼsirlar, bemorlardagi hamroh kasalliklar (komorbid holatlar) hamda davolashga past rioya qilish bilan cheklangan. Hozirgi kunda calcitonin gene-related peptide (CGRP) ga qarshi yoʻnaltirilgan terapiyalar bosh ogʻrigʻi sohasida tub burilish yasamoqda. CGRP — asosan organizm boʻylab sezuvchi (sensor) nerv tolalarida joylashgan neuropeptid boʻlib, ayniqsa qon tomirlari atrofida keng tarqalgan. U ikki xil funksiyani bajaradi: sezgi (nositseptiv) va efferent (taʼsir koʻrsatuvchi). CGRP kuchli vazodilatator hisoblanadi, ogʻriq impulslarini uzatishda ishtirok etadi, neyrogen yalligʻlanish rivojlanishiga sabab boʻladi hamda yalligʻlanish va neyropatik ogʻriq holatlarida uning miqdori oshadi. Taxminan 38 yil avval CGRP ning kashf etilishi va uning migren patofiziologiyasidagi rolining aniqlanishi migrenni davolashda yangi davr — CGRP antagonizmi davrini boshlab berdi. Ushbu preparatlar trigeminovaskulyar ogʻriq tizimiga bevosita taʼsir koʻrsatish uchun maxsus yaratilgan birinchi dorilar hisoblanadi. Hozirgi kunda ikki asosiy dori guruhi mavjud: gepantlar va monoklonal antitanachalar (mAbs). Gepantlar — CGRP retseptorini bloklovchi kichik molekulali moddalar boʻlib, ular migren xurujlarini davolash (ubrogepant, rimegepant) hamda profilaktika (rimegepant va yaqin kelajakda atogepant) uchun U.S. Food and Drug Administration tomonidan tasdiqlangan. CGRP retseptoriga (erenumab) yoki CGRP ligandiga (galcanezumab, fremanezumab) taʼsir qiluvchi monoklonal antitanachalar esa migren profilaktikasi uchun ham U.S. Food and Drug Administration, ham European Medicines Agency tomonidan tasdiqlangan.

CGRP signalizatsiyasining biologiyasi: Calcitonin gene-related peptide (CGRP) — 37 ta aminokislotadan tashkil topgan neuropeptid boʻlib, u periferik sezuvchi nerv neyronlarida va markaziy nerv tizimining koʻplab qismlarida uchraydi. U ikki xil izoforma — α va β shakllarda mavjud. α -CGRP neyronlarda sintezlanadi va u 11-xromosomada joylashgan kalsitonin–CGRP geni (CALCA) dan transkripsiya qilingan mRNKning

to'qimaga xos splayingsi natijasida hosil bo'ladi. Insondagi β -CGRP esa α -CGRP dan faqat 3 ta aminokislota bilan farq qiladi, ammo ularning biologik faolligi deyarli bir xil hisoblanadi.

Umumiy jihatlar va farmakologiya (anti-CGRP monoklonal antitanachalar):

Anti-CGRP monoklonal antitanachalar (mAbs) — bu yuqori barqarorlikka ega bo'lgan, katta molekulali sun'iy IgG oqsillaridir. Ular o'z nishoniga nisbatan yuqori spetsifiklik va affinitetga ega. Bu xususiyatlar: dorilararo o'zaro ta'sirlarni kamaytiradi, nishonga bog'liq bo'lmagan toksiklikni kamaytiradi. Ularning yarim parchalanish davri uzoq bo'lgani sababli, oyiga bir marta yoki hatto har chorakda bir marta qo'llash mumkin, bu esa bemorlarning davolashga rioya qilishini oshiradi. Katta molekulyar o'lchamga ega bo'lganligi sababli, ular faqat parenteral yo'l bilan (vena ichiga, teri ostiga yoki mushak ichiga) yuboriladi. Monoklonal antitanachalar organizmda asosan retikuloendotelial tizim orqali metabolizmga uchraydi.

Metod: CGRP ga yo'naltirilgan monoklonal antitanalarning migren profilaktikasidagi samaradorligi «Randomizatsiyalangan, plastebo-nazoratli klinik sinovlar» usuli orqali o'rganilgan. Tadqiqotlarda xalqaro diagnostik mezonlar (ICHD) asosida migren tashxisi qo'yilgan bemorlar ishtirok etgan. Episodik (oyiga 4–14 kun) va surunkali (≥ 15 kun) migren bilan kasallangan bemorlar kiritilgan.

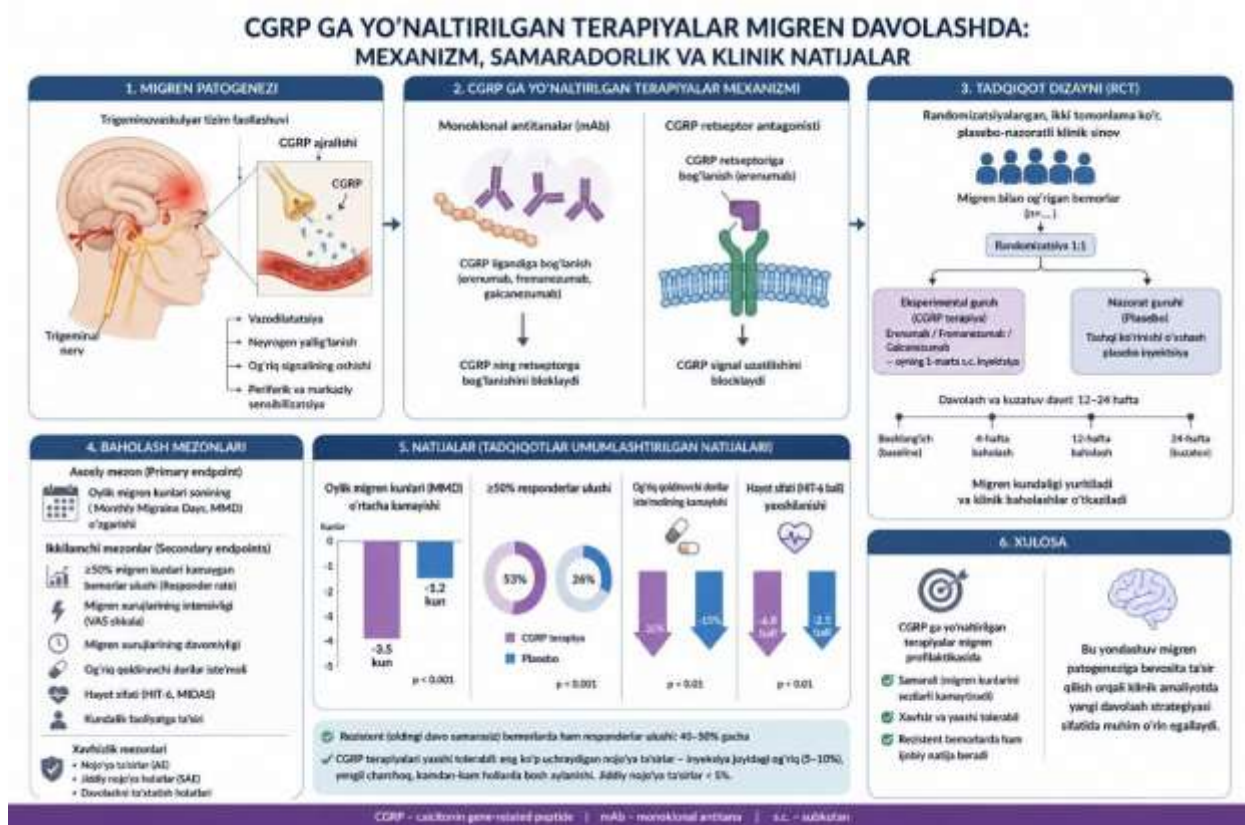
Ishtirokchilar markazlashtirilgan kompyuter tizimi orqali 1:1 yoki 2:1 nisbatda eksperimental va nazorat guruhlariga tasodifiy taqsimlangan. Randomizatsiya blok va stratifikatsiya usullari yordamida (migren turi va og'irligiga qarab) amalga oshirilgan. Ikki tomonlama ko'r dizayn qo'llanilib, na bemorlar, na tadqiqotchilar, na natijani baholovchilar davolash turidan xabardor bo'lmagan. Preparatlar va placebo tashqi ko'rinishi jihatidan identik shaklda berilgan.

1-Eksperimental guruh: Ushbu guruhdagi bemorlarga CGRP monoklonal antitanalari (erenumab, fremanezumab, galkanezumab, eptinezumab) bo'lgan dorilar belgilangan

terapevtik dozada yuboriladi. Preparatlar odatda subkutan inyeksiya ko‘rinishida oyiga 1 marta teri ostiga yuborilgan

2-Nazorat guruh: Ushbu guruhdagi bemorlarga tashqi ko‘rinishi, hajmi va qo‘llanish usuli jihatidan eksperimental guruh preparatiga o‘xshash, ammo faol modda saqlamaydigan plastebo (faol moddasiz dori) berilgan

Tadqiqot quyidagi bosqichlarni o‘z ichiga olgan: 4 haftalik boshlang‘ich davr, 12 haftalik davolash bosqichi. Baholash mezonlari: oyiga migren kunlari, migren hurujlari chastotasi, hayot sifati, nojo‘ya ta’sirlar bo‘yicha olib borilgan



Natija: Mazkur tadqiqot ARISE (Assessment of Erenumab in Migraine Prevention) klinik dasturi doirasida amalga oshirilgan bo‘lib, David W. Dodick va Messoud Ashina boshchiligidagi xalqaro tadqiqotchilar guruhi tomonidan olib borilgan. Sinov Shimoliy Amerika va Yevropadagi 69 ta ixtisoslashgan klinik markazda o‘tkazilgan. Tadqiqotga 18–

65 yoshdagi, epizodik migren tashxisi qo‘yilgan 577 nafar bemor jalb etilgan. Ishtirokchilar guruhlariga taqsimlangan. Klinik tadqiqotlar natijasiga ko‘ra:

- 1) CGRPga yo‘naltirilgan terapiya qabul qilgan guruhda oylik migren kunlari 30–60% gacha kamaygan.
- 2) Bemorlarning sezilarli qismida ($\geq 50\%$ respondentlarda) migren chastotasi klinik jihatdan ahamiyatli darajada pasaygan
- 3) Platsebo guruhga nisbatan statistik jihatdan ishonchli farq ($p < 0.05$) qayd etilgan
- 4) Preparatlar yaxshi toleratsiya qilingan bo‘lib, nojo‘ya ta’sirlar asosan yengil darajada (in‘eksiya joyida og‘riq, yengil charchoq) kuzatilgan

Oldingi davolash usullariga javob bermagan (rezistent) bemorlarda ham CGRP terapiya qo‘llanilganda ijobiy natijalar kuzatildi. Ushbu guruhda responder darajasi 40–50% ni tashkil etdi.

Xavfsizlik va nojo‘ya ta’sirlar: CGRPga qarshi preparatlar yaxshi o‘zlashtirilishi bilan ajralib turdi. Eng ko‘p uchragan nojo‘ya ta’sirlar yengil va o‘tkinchi xarakterga ega bo‘lib, inyeksiya joyida og‘riq, qizarish va kamdan-kam hollarda bosh aylanishi kuzatildi. Jiddiy nojo‘ya ta’sirlar kam uchradi ($< 5\%$) va placebo guruhidan sezilarli farq qilmagan.

Muhokama: Ushbu tadqiqot natijalari CGRPga yo‘naltirilgan terapiyalar migren profilaktikasida yuqori samaradorlikka ega ekanligini tasdiqlaydi. Olingan natijalar ilgari o‘tkazilgan randomizatsiyalangan klinik sinovlar va meta-tahlillar bilan mos keladi hamda CGRPning migren patogenezidagi markaziy rolini yana bir bor isbotlaydi. Ma’lumki, migren rivojlanishida trigeminovaskulyar tizimning faollashuvi muhim ahamiyatga ega bo‘lib, bu jarayonda CGRP asosiy mediatorlardan biri hisoblanadi. CGRP ajralishi meningeal qon tomirlarida vazodilatatsiya va neyrogen yallig‘lanishni keltirib chiqaradi, natijada og‘riq impulslarining kuchayishi va periferik hamda markaziy sensibilizatsiya yuzaga keladi. Shu sababli CGRP signal yo‘lini bloklash migrenni davolashda patogenetik jihatdan asoslangan yondashuv hisoblanadi.

Tadqiqot natijalariga ko'ra, CGRPga qarshi monoklonal antitanalar migren xurujlari chastotasini sezilarli darajada kamaytiradi. Bu natijalar boshqa klinik tadqiqotlar bilan hamohang bo'lib, ularda CGRP blokadasini og'riq yo'llarini modulyatsiya qilish va neyrogen yallig'lanishni kamaytirish orqali terapevtik effekt berishi ko'rsatilgan. Shuningdek, ushbu preparatlarning samaradorligi ularning markaziy nerv tizimiga cheklangan kirishiga qaramay kuzatilgani CGRPning periferik mexanizmlar orqali ham muhim rol o'ynashini ko'rsatadi. Mazkur tadqiqotda aniqlangan yuqori responder darajasi va migren kunlarining kamayishi CGRPga yo'naltirilgan terapiyalarning klinik ahamiyatini tasdiqlaydi. Bu natijalar tarmoq meta-tahlillarida ham qayd etilgan bo'lib, ayrim preparatlar (masalan, fremanezumab va erenumab) samaradorlik bo'yicha yetakchi o'rinlarni egallagan. Ayniqsa, rezistent migren bilan og'riq bemorlarda ham ijobiy natijalar kuzatilgani ushbu terapiyaning amaliy ahamiyatini oshiradi.

Xavfsizlik nuqtai nazaridan, CGRPga qarshi preparatlar yaxshi tolerabilitetga ega ekanligi aniqlandi. Bu jihat boshqa tadqiqotlar bilan ham tasdiqlanadi, unda ushbu dorilar past nojo'ya ta'sirlar bilan xarakterlanishi qayd etilgan. Shu bilan birga, ayrim ilmiy manbalarda CGRPning vazodilatator xususiyati tufayli yurak-qon tomir tizimiga ehtimoliy ta'siri haqida ehtiyotkorlik bilan yondashish zarurligi ta'kidlangan.

Shunga qaramay, ushbu tadqiqotning ayrim cheklovlari mavjud. Birinchidan, tahlil qilingan ma'lumotlar asosan qisqa muddatli klinik sinovlarga asoslangan bo'lib, uzoq muddatli samaradorlik va xavfsizlik to'liq o'rganilmagan. Ikkinchidan, bemorlar populyatsiyasi selektiv bo'lgani sababli natijalarni umumlashtirishda ehtiyotkorlik talab etiladi. Bundan tashqari, CGRP blokadasining markaziy va periferik mexanizmlari hali to'liq aniqlanmagan.

Xulosa: CGRP migren patogenezida asosiy rol o'ynovchi neuropeptid bo'lib, uning faolligi bosh og'rig'i va trigeminovaskulyar tizim qo'zg'alishiga olib keladi. CGRPga qarshi monoklonal antitanalar ushbu mexanizmni bloklash orqali migren xurujlari chastotasini kamaytiradi va bemorlarning hayot sifatini yaxshilaydi. Umuman olganda,

ushbu natijalar CGRPga yo‘naltirilgan terapiyalar migrenni davolashda patogenetik asoslangan, samarali va istiqbolli yondashuv ekanligini ko‘rsatadi. Kelgusida uzoq muddatli klinik kuzatuvlar va real klinik amaliyotga oid tadqiqotlar ushbu terapiyaning optimal qo‘llanilish strategiyalarini aniqlashda muhim ahamiyat kasb etadi. Klinik tadqiqotlar bu terapiyaning yuqori samaradorlik va yaxshi xavfsizlik profiliga ega ekanligini tasdiqlaydi. Shu sababli CGRPga yo‘naltirilgan davolash migren profilaktikasida zamonaviy va istiqbolli usul hisoblanadi.

Foydalanilgan adabiyotlar:

1. Dodick DW, Ashina M, Brandes JL, et al. ARISE: A phase 3 randomized trial of erenumab for episodic migraine. *Cephalalgia*. 2018;38(6):1026–1037.
2. Goadsby PJ, Reuter U, Hallström Y, et al. A controlled trial of erenumab for episodic migraine. *New England Journal of Medicine*. 2017;377(22):2123–2132.
3. Silberstein SD, Dodick DW, Bigal ME, et al. Fremanezumab for the preventive treatment of chronic migraine. *New England Journal of Medicine*. 2017;377(22):2113–2122.
4. Stauffer VL, Dodick DW, Zhang Q, et al. Evaluation of galcanezumab for the prevention of episodic migraine. *JAMA Neurology*. 2018;75(9):1080–1088.
5. Tepper S, Ashina M, Reuter U, et al. Safety and efficacy of fremanezumab in patients with chronic migraine. *Lancet Neurology*. 2017;16(11):905–915.
6. Edvinsson L. The CGRP pathway in migraine as a viable target for therapies. *Headache*. 2018;58(Suppl 1):33–47.
7. Messlinger K. The big CGRP flood—sources, sinks and signalling sites in the trigeminovascular system. *The Journal of Headache and Pain*. 2018;19(1):22.
8. Ashina M. Migraine. *New England Journal of Medicine*. 2020;383:1866–1876.
9. Charles A. The pathophysiology of migraine: implications for clinical management. *Lancet Neurology*. 2018;17(2):174–182.
10. Monoclonal antibodies against CGRP or its receptor for migraine prevention: a systematic review and meta-analysis. *Journal of Headache and Pain*. 2021;22(1):1–15.