

Т. С. Ганьшина, А. А. Горбунов, А. В. Гнездилова, А. И. Турилова,
Л. М. Косточка, Б. М. Пятин, Н. И. Авдюнина,
Л. Н. Грушевская, Р. С. Мирзоян

ТРОПОКСИН — НОВОЕ СРЕДСТВО ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ МИГРЕНИ

ФГБНУ “НИИ фармакологии им. В. В. Закусова”, Россия, 125315, Москва, Балтийская ул., 8

Разработано новое противомигренозное средство — тропоксин (3-(3,4,5-триметоксибензоилоксиимино)-8-метил-8-азабицикло[3,2,1]октана гидрохлорид), которое предупреждает или значительно ослабляет констрикторные реакции мозговых сосудов, вызванные серотонином (5HT) или агонистом 5HT_{2B/2C}-рецепторов — *мета*-хлорфенилпиперазином (m-CPP) у животных интактных и в условиях ишемического поражения мозга. Препарат проявляет аффинность к 5HT₂ типа рецепторам мозга и оказывает антиагрегационное действие. Он не обладает выраженными нейротропными свойствами и не изменяет реакции артериального давления на норадреналин, ацетилхолин и гистамин. Пилотное клиническое исследование тропоксина свидетельствует о его высокой эффективности при межприступном лечении частых и тяжелых приступов мигрени.

Ключевые слова: мигрень; тропоксин; производные тропана; серотонин; *мета*-хлорфенилпиперазин; антагонисты серотонина; мозговое кровообращение; ишемия мозга.

Мигрень — одно из наиболее распространенных хронических невровазкулярных заболеваний в современном мире, которое в основном поражает людей в наиболее работоспособном возрасте. В России страдают мигренью 12 % населения, в США — 11 %, в Японии — 18 %, в Европе — 26 %, в Южной Америке — до 30 %, при этом количество пациентов ежегодно увеличивается [1 – 6].

Наибольшее распространение для лечения больных мигренью получили препараты, воздействующие на серотониновые рецепторы первого (5HT_{1A/1B/1D/1F}) и второго (5HT_{2A/2B/2C}) типов, что указывает на важную роль серотонина в патогенезе этого заболевания [7 – 10]. Для купирования приступа мигрени применяют агонисты 5-HT_{1B/1D/1F}-рецепторов (суматриптан, золмитриптан, наратриптан и др.) [1, 11, 12], а для межприступного лечения — антагонисты 5HT_{2B/2C}-рецепторов (метисергид, пизотифен, ципрогептадин, ницерголин), которые препятствуют сосудосуживающему эффекту серотонина [13 – 16].

Вышеуказанные препараты, применяемые для лечения мигрени, не всегда отличаются достаточной эффективностью и обладают выраженными нежелательными побочными свойствами. Этим определяется необходимость поиска новых препаратов для профилактики и лечения приступа мигрени [17].

Настоящее исследование посвящено изучению фармакологических свойств нового противомигренозного средства — тропоксина (гидрохлорида 3-(3,4,5-триметоксибензоилоксиимино)-8-метил-8-азабицикло[3,2,1]октана) [18, 19].

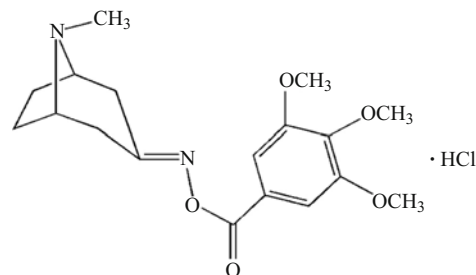
Экспериментальная часть

Опыты выполнены на 153 наркотизированных (хлоралгидрат 350 – 400 мг/кг внутривенно), 60 бодрствующих нелинейных крысах-самцах массой 250 – 300 г и 149 бодрствующих мышцах массой 18 – 25 г.

Состояние мозгового кровообращения у животных оценивали с помощью лазерной доплеровской флоуметрии и ультразвукового флоуметра фирмы “Transonic System Inc.” (США) [20, 21]. Локальную перманентную ишемию вызывали перевязкой левой средней мозговой артерии у наркотизированных крыс [22]. Глобальную ишемию у крыс вызывали окклюзией в течение 10 мин обеих общих сонных артерий с одновременным снижением артериального давления до 40 – 50 мм рт. ст. методом кровопускания с последующей реинфузией [20, 21]. Во всех экспериментах одновременно регистрировали изменения артериального давления в бедренной артерии. Запись показателей кровотока и артериального давления производили на полиграфе фирмы “БИОПАК” США, соединенным с персональным компьютером.

Моделирование констрикторных реакций сосудов мозга осуществляли с помощью 5HT (20 мкг/кг внутривенно; фирма “Sigma Aldrich”, Германия) или агониста 5HT_{2B/2C}-рецепторов — m-CPP (0,1 мг/кг, “Sigma Aldrich”, Германия) [23]. Тропоксин (10 мг/кг) синтезирован в опытно-технологическом отделе ФГБНУ “НИИ фармакологии им. В. В. Закусова”. Исследуемые вещества вводили в бедренную вену животных.

Статистическую обработку данных проводили с использованием программ Biostat и Statistika 8.0



Структура тропоксина

(Statistika Inc., США). Средние данные в тексте представлены в виде медианы или средней арифметической и ее стандартной ошибки ($M \pm m$). Результаты рассматривали как значимые при $p \leq 0,05$.

Результаты и их обсуждение

Антисеротониновая цереброваскулярная активность тропоксина и препаратов сравнения

Роль сосудов мозга, как и серотонина, в патогенезе приступа мигрени не вызывает сомнений, поэтому моделировали констрикторные реакции сосудов мозга с использованием 5НТ или агониста 5НТ_{2В/2С}-рецепторов m-CPP.

Опыты, проведенные на наркотизированных крысах, позволили установить, что 5НТ (20 мкг/кг внутривенно) в большинстве случаев вызывает уменьшение объемной скорости мозгового кровотока в системе внутренней сонной артерии в среднем на 40 % ($n = 10$) на первой минуте после введения. Восстановление исходного уровня мозгового кровотока отмечается через 5 – 7 мин после инъекции 5НТ. В большинстве опытов уменьшение притока крови в мозг под влиянием серотонина сопровождается понижением уровня артериального давления. В серии опытов с изучением влияния 5НТ на микроциркуляцию коры головного мозга крыс наблюдается снижение локального мозгового кровотока в среднем на $(27,0 \pm 3,3) \%$ ($n = 10$).

Агонист 5НТ_{2В/2С}-рецепторов m-CPP, согласно данным литературы, провоцирует приступ головной боли у больных мигренью [24], вызывает увеличение пропотевания альбуминов плазмы из менингеальных сосудов и активацию чувствительных волокон тригеминоваскулярной системы [1, 25].

Эксперименты показали, что m-CPP (0,1 мг/кг внутривенно) сразу после введения вызывает снижение мозгового кровотока во внутренней сонной артерии на 30 % ($n = 10$), а в коре головного мозга крыс на 33 % ($n = 10$) с последующим его восстановлением в течение 10 мин. При повторных введениях с интервалом в 30 мин как 5НТ, так и m-CPP вызывают аналогичные

изменения мозгового кровотока и артериального давления.

Тропоксин изучали в дозе 10 мг/кг при внутривенном введении. В качестве эффективной выбрана доза, которая соответствует около 10 % от ЛД₅₀ (78 мг/кг). Изучение влияния тропоксина на изменения кровотока во внутренней сонной артерии у наркотизированных крыс, вызываемые 5НТ, показало, что на фоне введения тропоксина 5НТ вызывает снижение кровотока в среднем на $(27,8$ и $31,5) \%$ (20 и 40 мин соответственно, $n = 10$), что статистически значимо отличается от контроля (40 %, $p \leq 0,05$). Длительность эффекта наблюдается в течение 1 ч. Антисеротониновый цереброваскулярный эффект тропоксина проявляется и в опытах с пероральным введением препарата в дозе 30 мг/кг (опыт — $(28,0 \pm 4,6) \%$, контроль — $(51,0 \pm 3,8) \%$, $p \leq 0,05$, $n = 8$).

В условиях локального ишемического поражения мозга, вызванного перевязкой средней мозговой артерии у крыс, тропоксин в течение 120 мин блокирует сосудосуживающую реакцию микрососудов коры головного мозга, вызванную 5НТ ($n = 9$) [26].

До введения тропоксина m-CPP вызывает снижение мозгового кровотока в среднем на 25 %, а после тропоксина — на 19,2 и 11,3 % (через 20 и 40 мин соответственно, $p \leq 0,05$, $n = 10$). Этот эффект препарата наблюдается в течение 1 ч. При введении m-CPP артериальное давление в среднем снижается на 33 %, затем восстанавливается до значений, близких к контролю. Тропоксин не оказывает статистически значимого влияния на данную реакцию артериального давления.

В серии опытов с введением m-CPP через 20 мин после тропоксина снижение мозгового кровотока под влиянием агониста составляет только 6 % (20 мин) и 7,5 % (40 мин; $n = 8$). Затем констрикторная реакция сосудов мозга под влиянием m-CPP постепенно восстанавливается до реакций, наблюдаемых в контрольных опытах (27,5 %).

Таким образом, тропоксин в значительной степени ослабляет констрикторное влияние как 5НТ, так и агониста 5НТ_{2В/2С}-рецепторов на сосуды мозга.

Основные фармакологические эффекты тропоксина

Мозговое кровообращение	Устраняет или существенно ослабляет уменьшение кровотока в системе внутренней сонной артерии и в коре головного мозга, вызванные 5НТ и агонистом 5НТ _{2В/2С} -рецепторов — mCPP.
Нервная система	Уменьшает продолжительность сна, вызванного гексеналом, увеличивает горизонтальную активность в открытом поле и сокращает время иммобилизации в условиях плавательного теста Порсолта. Улучшает выработку/сохранность условного рефлекса пассивного избегания. Уменьшает спонтанную двигательную активность. Ослабляет судорожное действие тиосемикарбазида и 5-окситриптофана, а в высоких дозах усиливает действие коразола. Не обладает анксиолитическим эффектом в условиях конфликтной ситуации и не оказывает противогипоксического, антиамнестического и анальгетического действия. Угнетает, подобно метисергиду, возбуждающие нейрональные ответы на 5НТ (методика микроионофореза) [29]. Конкурирует с меченым антагонистом 5НТ ₂ -рецепторов спипероном за места его специфического связывания (методика радиолигандного связывания) [18]. Не изменяет реакции артериального давления на ацетилхолин, норадреналин, гистамин и вызывает небольшое угнетение вагусного рефлекса [27].
Сердечно-сосудистая система	Вызывает небольшое снижение уровня артериального давления, уменьшение частоты сердечных сокращений. Оказывает центральное угнетающее влияние на адренергическую регуляцию кровообращения, угнетая прессорную реакцию артериального давления и рефлекторные разряды в симпатических нервах, вызванные раздражением афферентных волокон большеберцового нерва.
Агрегация тромбоцитов	Ингибирует, сопоставимо с курантилом, АДФ или адреналин-индуцированную агрегацию тромбоцитов <i>in vitro</i> и <i>ex vivo</i> . [30]

Далее проводилось сравнительное изучение антисеротониновых свойств тропоксина с препаратами, которые широко применяются в неврологической практике для лечения больных мигренью, в частности, с антагонистом серотониновых рецепторов — метисергидом, α -адреноблокаторами — дигидроэрготамином и ницерголином, и β -адреноблокатором — пропранололом. Антисеротониновые свойства дигидроэрготамина известны, но в литературе отсутствовали данные об антисеротониновых цереброваскулярных свойствах как ницерголина, так и пропранолола. Поэтому исследовали влияние этих препаратов, а также структурного аналога тропоксина — антагониста 5HT₃-рецепторов трописетрона — на констрикторные реакции сосудов мозга в ответ на введение 5HT [27].

В результате проведенного исследования получили подтверждение данных литературы о способности метисергида и дигидроэрготамина ослаблять серотониновые спазмы мозговых сосудов. Если в контроле серотонин вызывает уменьшение мозгового кровотока на (47,0 ± 3,5) %, то через 20 мин после введения метисергида (1 мг/кг внутривенно) снижение притока крови в мозг после 5HT составляет только (25,0 ± 4,5) % ($n = 8$, $p < 0,01$). Дигидроэрготамин (1 мг/кг внутривенно, $n = 8$) также значительно ослабляет уменьшение мозгового кровотока, наблюдаемое под влиянием 5HT.

Эксперименты с ницерголином показали, что препарат, наряду с α -адреноблокирующими свойствами, обладает и антисеротониновым действием по отношению к сосудам мозга, так как в условиях предварительного введения ницерголина (200 мкг/кг внутривенно) 5HT уменьшает мозговой кровоток в среднем на (30,0 ± 5,2) % (контроль — (47,0 ± 2,9) %, $p < 0,02$, $n = 10$).

β -Адреноблокатор пропранолол (1 мг/кг внутривенно) проявляет антисеротониновый эффект в 50 % опытов ($n = 10$), что свидетельствует об индивидуальной чувствительности животных к препарату.

Структурный аналог тропоксина антагонист 5HT₃-рецепторов трописетрон не ослабляет реакции церебральных сосудов на 5HT. Под влиянием трописетрона наблюдается небольшое ослабление реакции артериального давления на 5HT ($n = 7$).

Таким образом, по силе антисеротониновой цереброваскулярной активности тропоксин не уступает, а в некоторых случаях и превосходит препараты сравнения. Трописетрон — антагонист 5HT₃-рецепторов — подобным действием не обладает, и, следовательно, эти рецепторы не участвуют в реализации констрикторных реакций сосудов мозга. Этим объясняется то обстоятельство, что трописетрон, который на основании экспериментальных данных был предложен для лечения больных мигренью, не продемонстрировал клинической эффективности [28] и был внедрен в клиническую практику в качестве противорвотного средства.

Сердечно-сосудистые, нейро-психотропные и антиагрегационные свойства тропоксина

Исследование сердечно-сосудистых эффектов тропоксина позволило установить, что препарат вызывает небольшое снижение уровня артериального давления, уменьшение частоты сердечных сокращений и центральное угнетающее влияние на адренергическую регуляцию кровообращения, ослабляя рефлекторную прессорную реакцию артериального давления и рефлекторные разряды в симпатических нервах, вызванные раздражением афферентных волокон большеберцового нерва параметрами болевой модальности ($n = 15$). Тропоксин не изменяет реакции артериального давления на ацетилхолин, норадреналин, гистамин и вызывает небольшое угнетение вагусного рефлекса ($n = 20$) [27].

Изучение нейро-психотропных эффектов тропоксина выполнено на 85 мышах и 40 крысах. Исследование показало, что он обладает способностью достоверно уменьшать продолжительность сна, вызванного гексеналом, увеличивать горизонтальную активность в открытом поле и сокращать (в 1,5 раза) время иммобилизации животных (“поведенческой беспомощности”) в условиях плавательного теста Порсолта. Под влиянием препарата отмечается улучшение выработки/сохранности условного рефлекса пассивного избегания у плохо обучаемых животных. Тропоксин уменьшает спонтанную двигательную активность, регистрируемую в актометре. Кроме того, препарат ослабляет судорожное действие тиосемикарбазида и 5-окситриптофана, а в высоких дозах усиливает действие коразола. Тропоксин не обладает анксиолитическим эффектом в условиях конфликтной ситуации и не оказывает противогипоксического, антиамнестического действия.

Следовательно, тропоксин обладает умеренно выраженным психостимулирующим действием. По спектру психостимулирующих эффектов тропоксин отличается от действия типичных психостимуляторов типа амфетамина. Полученные данные о способности тропоксина усиливать действие антагониста ГАМК-бензодиазепинового комплекса коразола и ослаблять судороги, вызываемые 5-окситриптофаном, позволяют предположить вовлечение ГАМК- и серотонинергической нейромедиаторных систем в реализации психотропных эффектов препарата.

Опыты по изучению анальгетической активности тропоксина с использованием тестов “отдергивание хвоста” и “горячая пластинка” показали, что препарат в дозах 10 и 50 мг/кг (40 мышей и 20 крыс) не оказывает влияния на болевые пороги у животных в эксперименте, следовательно, препарат не обладает анальгетической активностью.

С использованием методики микроионофореза показано, что тропоксин, подобно метисергиду, угнетает возбуждающие нейрональные ответы на 5HT, т.е. является антагонистом и 5HT-рецепторов коры головного мозга [29].

В экспериментах с использованием методики радиолигандного связывания выявлено конкурентное

действие тропоксина с меченым антагонистом 5HT₂-рецепторов спипероном за места его специфического связывания. Следовательно, 5HT₂-рецепторы являются первичной мишенью антисеротониновой активности тропоксина [18].

Противомигреновое средство, проявляющее свойства антагониста 5HT₂-рецепторов, тропоксин ингибирует как АДФ, так и адреналин-индуцированную агрегацию тромбоцитов *in vitro* в концентрациях 0,01 – 7 мг/кг и *ex vivo* в опытах на кроликах в дозе 10 мг/кг. Антиагрегационный эффект тропоксина сопоставим с ингибирующим влиянием курантила [30].

В обобщенном виде фармакологические эффекты тропоксина представлены в таблице.

Результаты клинического исследования противомигренового средства тропоксин

На основании полученных экспериментальных данных и в соответствии с решением Фармакологического комитета Минздрава РФ (протокол № 6 от 02 июля 1998 г.) проводилось клиническое изучение тропоксина на кафедре неврологии и нейрохирургии СБГМУ им. академика И. П. Павлова. Результаты пилотного двойного, слепого, плацебо контролируемого исследования тропоксина, проведенного проф. В. А. Амелиным с сотрудниками при лечении мигрени без ауры у 30 пациентов, позволили установить, что тропоксин обладает высокой эффективностью при межприступном лечении частых и тяжелых приступов мигрени. Снижение частоты приступов мигрени наблюдается уже через 4 недели от начала лечения. При этом наблюдается достоверное уменьшение интенсивности и продолжительности головных болей и значительное сокращение количества анальгетиков, потребляемых для купирования развившегося приступа мигрени. Отмечается достоверное повышение качества жизни больных. Эффективность тропоксина сравнима с пропранололом, пизотифеном и трициклическими антидепрессантами. Следует отметить, что при изучении тропоксина у больных мигренью не было отмечено неблагоприятных побочных эффектов, в отличие от других используемых для лечения мигрени препаратов. Согласно мнению авторов, сочетание высокой эффективности и безопасности тропоксина позволяет предположить, что он может стать одним из препаратов, рекомендуемых для межприступного лечения мигрени [1].

Таким образом, полученные данные, указывающие на способность тропоксина устранять констрикторные реакции мозговых сосудов, вызванные 5HT и mCPP, угнетать возбуждающие нейрональные ответы на 5HT и оказывать антиагрегационное действие, позволяют рассматривать его как средство для межприступного лечения мигрени. Экспериментальные данные получили подтверждение в неврологической клинике.

Необходимо также отметить, что, согласно данным [31], тропоксин угнетает активность сенсорных нейронов тройничного комплекса, вызванную электрической стимуляцией верхнего сагиттального синуса. Это свидетельствует о способности тропоксина угнетать

асептическое “нейрогенное” воспаление, которое является следствием выделения из пресинаптических окончаний тройничного нерва вазоактивных и аллогенных нейропептидов (пептиды, связанные с геном кальцитонина, субстанции P) и регулируется тормозными пресинаптическими гетерорецепторами 5HT_{1B/1D} типа. Аналогичным эффектом обладают агонисты 5HT_{1B/1D} рецепторов суматриптан и золмитриптан, что позволяет авторам высказать предположение о способности тропоксина частично обладать свойствами агониста пресинаптических 5HT_{1B/1D} рецепторов. Таким образом, тропоксин может быть рекомендован также и для изучения в качестве средства для купирования приступа мигрени.

ЛИТЕРАТУРА

1. А. В. Амелин, Ю. Д. Игнатов, А. А. Скородец, *Мигрень (патогенез, клиника, лечение)*, СПб медицинское издательство, Санкт-Петербург (2001).
2. Н. Н. Яхно, Д. Р. Штудман, *Болезни нервной системы. Руководство для врачей*, Медицина, Москва (2003).
3. M. Schurks, R. Y. Zee, J. E. Buring, T. Kurth, *Cephalalgia*, **30**(4), 447 – 456 (2010); Doi: 10.1111 / j. 1468-2982.2009.
4. P. M. Rist, J. E. Buring, C. S. Kase, et al., *Circulation*, **122**(24), 2551 – 2557 (2010).
5. W. Dent, B. Stelzhammer, M. Meindl, et al., *Headache*, **51**(10), 1483 – 1492 (2011); Doi: 10.1111 / j. 1526 – 4610. 2011.
6. A. Pezzini, E. Del Zotto, A. Giossi, et al., *Stroke Res. Treatment*, **9**(2010); Doi:10.4061 / 2011 / 304921.
7. D. Hoyer, G. Martin, *Neuropharmacology*, **36**, 419 – 428 (1997).
8. A. Panconesi, R. Sicuteri, *Cefalalgia*, **17**, 3 – 14 (1997).
9. P. J. Goadsby, *Headache: The Journal of Head and Face Pain*, **51**(4), 650 – 653 (2011).
10. V. Granados-Soto, C. F. Arguelles, H. I. Rocha-Gonzalez, et al., *Neuroscience*, **165**, 561 – 568 (2010).
11. S. J. Tepper, A. M. Rapoport, F. D. Sheftell, *Arch. Neurol.*, **59**, 1084 – 1088 (2002).
12. T. Muller, L. Lohse, *Clin. Neuropharmacol.*, **34**(6), 206 – 209 (2011).
13. E. J. Mylecharane, J. Misbach, J. W. Duckworth, J. W. Lance, *Eur. J. Pharmacol.*, **48**, 1 – 9 (1978).
14. K. Schmuck, C. Ullmer, H. O. Kalkman, et al., *Eur. J. Neurosci.*, **8**(5), 959 – 967 (1996).
15. G. Casucci, V. Villani, F. Frediani, *Neurol. Sci.*, **29**, 123 – 126 (2008).
16. J. A. Charles, *Headache: The Journal of Head and Face Pain*, **51**(10), 1550 – 1551 (2011).
17. A. Raizada, S. S. Vittala, M. Q. Najib, et al., *Eur. J. Echocardiogr.*, **12**(11), 880 (2011).
18. Р. С. Мирзоян, С. Б. Середенин, Т. С. Ганьшина и др., *Эксперим. и клин. фармакол.*, **61**(2), 28 – 31 (1998).
19. Л. М. Косточка, Т. С. Ганьшина, Р. С. Мирзоян, С. Б. Середенин, *Хим.-фарм. журн.*, **44**(9), 6 – 9 (2010); *Pharm. Chem. J.*, **44**(9), 472 – 475 (2010).
20. R. S. Mirzoyan, T. S. Gan'shina, D. V. Maslennikov, et al., *Bio-Med. Res. Intern.*, Vol. 2014 (2014), Article ID 586501; <http://dx.doi.org/10.1155/2014/586501>.
21. Р. С. Мирзоян, М. Б. Плотноков, Т. С. Ганьшина и др., *Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств*, Часть первая, Гриф и К, Москва (2012), сс. 480 – 487.
22. А. В. Топчян, Р. С. Мирзоян, М. Г. Баласанян, *Эксперим. и клин. фармакол.*, **59**(5), 62 – 64 (1996).
23. А. А. Горбунов, Т. С. Ганьшина, Р. С. Мирзоян, *Эксперим. и клин. фармакол.*, **73**(9), 13 – 16 (2010).
24. A. Panconesi, R. Sicuteri, *Cefalalgia*, **17**(1), 3 – 14 (1997).

25. А. Ю. Соколов, О. А. Любашина, С. С. Пантелеев, *Нейрохимия*, **2**, 104 – 112 (2011).
26. Р. С. Мирзоян, А. В. Топчян, Т. С. Ганьшина, Л. М. Косточка, *Эксперим. и клин. фармакол.*, **63**(3), 21 – 23 (2000).
27. Т. С. Ганьшина, *Эксперим. и клин. фармакол.*, **66**(3), 17 – 20 (2003).
28. M. D. Ferrari, M. Wilkinson, D. Hirt, et al., *Pain*, **45**(3), 283 – 291 (1991).
29. С. Н. Кожечкин, Л. М. Косточка, С. Г. Бежанян и др., *Эксперим. и клин. фармакол.*, **68**(4), 3 – 6 (2005).
30. Т. М. Васильева, Г. Н. Петрухина, Н. Т. Мифтахова и др., *Эксперим. и клин. фармакол.*, **68**(3), 30 – 33 (2005).
31. А. В. Амелин, В. Е. Иванов, Ю. Д. Игнатов и др., *Эксперим. и клин. фармакол.*, **62**(4), 14 – 17 (1999).

Поступила 17.04.15

TROPOXIN – A NEW DRUG IN MIGRAINE THERAPY

T. S. Gan'shina, A. A. Gorbunov, A. V. Gnezdilova, A. I. Turilova, L. M. Kostochka, B. M. Pyatin, N. I. Avdyunina, L. N. Grushevskaya, and R. S. Mirzoyan

Zakusov State Institute of Pharmacology, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow, 125315 Russia

A new antimigraine drug tropoxin (3-(3,4,5-trimethoxybenzoyloxyimino)-8-methyl-8-azabicyclo[3,2,1]octane hydrochloride) prevents or substantially suppresses constriction of cerebral vessels caused by serotonin (5-HT) and 5HT_{2B/2C}-receptor agonist meta-chlorophenyl piperazine (*m*-CPP) in intact animals and under conditions of ischemic brain damage. Tropoxin shows affinity to central 5HT₂ receptors and exhibits antiplatelet activity. It has no marked neurotropic properties and does not modify the reaction of blood pressure on norepinephrine, acetylcholine and histamine. The pilot clinical study of tropoxin gives evidence of its high efficacy in prophylaxis of frequent and severe migraine attacks.

Keywords: migraine; tropoxin; tropane derivatives; serotonin; meta-chlorophenyl piperazine; serotonin antagonists; cerebral blood flow; cerebral ischemia.