

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202191989 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2021.10.12

(22) Дата подачи заявки
2020.01.19

(51) Int. Cl. *A61P 25/06* (2006.01)
A61K 9/19 (2006.01)
A61K 9/20 (2006.01)
A61K 31/437 (2006.01)
A61K 31/444 (2006.01)
C07D 401/12 (2006.01)
C07D 401/14 (2006.01)
C07K 14/12 (2006.01)
C07K 16/28 (2006.01)

(54) АНТАГОНИСТЫ CGRP ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ПРИСТУПОВ МИГРЕНИ

(31) 62/794,665; 62/844,169; 62/893,206;
62/910,284; 62/959,088

(32) 2019.01.20; 2019.05.07; 2019.08.29;
2019.10.03; 2020.01.09

(33) US

(86) PCT/US2020/014239

(87) WO 2020/150703 2020.07.23

(71) Заявитель:

**БИОХЭЙВЕН ФАРМАСЬЮТИКАЛ
ХОЛДИНГ КОМПАНИ ЛТД. (US)**

(72) Изобретатель:

Корик Владимир, Круп Роберт (US)

(74) Представитель:

**Гизатуллин Ш.Ф., Угрюмов В.М.,
Строкова О.В., Гизатуллина Е.М. (RU)**

(57) Раскрыты способы лечения приступов мигрени у пациентов с использованием антагонистов вызывающего приступ CGRP. Также раскрыты способы профилактического лечения мигрени.

A1

202191989

202191989

A1

АНТАГОНИСТЫ CGRP ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ПРИСТУПОВ МИГРЕНИ

ПЕРЕКРЕСТНАЯ ССЫЛКА НА РОДСТВЕННЫЕ ЗАЯВКИ

Настоящая заявка испрашивает приоритет и преимущество предварительной заявки на патент США № 62/794665, поданной 20 января 2019 года, предварительной заявки на патент США № 62/844169, поданной 7 мая 2019 года, предварительной заявки на патент США № 62/893206, поданной 29 августа 2019 года, предварительной заявки на патент США № 62/910284, поданной 3 октября 2019 года, и предварительной заявки на патент США № 62/959088, поданной 9 января 2020 года, содержания всех вышеупомянутых заявок полностью включены в настоящий документ посредством ссылки.

ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Настоящее изобретение относится к лечению пациентов, которые испытывают приступ мигрени при лечении лекарствами от мигрени.

УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Мигрень представляет собой хроническое изнурительное заболевание, характеризующееся повторяющимися приступами продолжительностью от четырех до 72 часов с множественными симптомами, включая обычно односторонние головные боли умеренной или высокой интенсивности пульсирующего характера, которые связаны с тошнотой или рвотой и/или чувствительностью к звуку (фонофобия) и чувствительностью к свету (фотофобия). Мигрени часто предшествуют временные неврологические предупреждающие симптомы, известные как аура, которые обычно связаны с нарушениями зрения, такими как вспышки света, но могут также включать онемение или покалывание в частях тела. Мигрень широко распространена и приводит к инвалидности. Фонд исследований мигрени ставит мигрень на третье место по распространенности в мире, и в исследовании «Глобальное бремя болезней» за 2015 год мигрень находится на седьмом месте среди специфических причин инвалидности во всем мире. По данным Фонда исследования мигрени, в США около 36 миллионов человек страдают от приступов мигрени. В то время как большинство страдающих мигренью испытывают приступы мигрени один или два раза в месяц, более 4 миллионов человек страдают хронической мигренью, определяемой как ощущение головной боли в течение не менее 15 дней в месяц,

из которых по меньшей мере восемь дней головная боль представляет собой мигрень, в течение более трех месяцев. У других наблюдается эпизодическая мигрень, для которой характерна мигрень продолжительностью менее 15 дней в месяц. У людей с эпизодической мигренью со временем может развиваться хроническая мигрень. Приступы мигрени могут длиться от четырех часов до трех дней. Более 90% людей, страдающих приступами мигрени, не могут работать или нормально исполнять свои функции во время приступа мигрени, при этом многие из них испытывают сопутствующие состояния, такие как депрессия, беспокойство и бессонница. Кроме того, люди, страдающие мигренью, часто испытывают сопутствующую тошноту и отвращение к еде или жидкости во время приступа.

CGRP (родственный гену кальцитонина пептид (calcitonin gene-related peptide)) представляет собой нейропептид из 37 аминокислот, который относится к семейству пептидов, которое включает кальцитонин, адреномедуллин и амилин. У человека существуют две формы CGRP (α -CGRP и 13-CGRP), которые обладают сходной активностью. Они различаются тремя аминокислотами и имеют различное распределение. По меньшей мере два подтипа рецептора CGRP также могут проявлять различную активность. Рецептор CGRP расположен в сигнальных путях, внутричерепных артериях и тучных клетках, и его активация, как полагают, играет причинную роль в патофизиологии мигрени. Например, научные исследования и клинические исследования показали: уровни CGRP в сыворотке крови повышаются во время приступов мигрени, внутривенное введение CGRP вызывает стойкую боль у людей, как страдающих мигренью, так и у людей, не страдающих мигренью, и лечение препаратами против мигрени нормализует активность CGRP.

Возможное участие CGRP в мигрени уже было основой для разработки и клинических испытаний ряда соединений, включая, например, олсегепант (Boehringer Ingelheim, Ridgefield, CT), телкагепант (Merck Sharp & Dohme Corp., Kenilworth, NJ), уброгепант и атогепант (Allergan plc, Dublin, Ireland), лазмидитан (Eli Lilly and Company, Indianapolis, IN), римегепант (Biohaven Pharmaceutical Holding Company Ltd., New Haven, CT), галканезумаб (Eli Lilly and Company, Indianapolis, IN), фреманезумаб (Teva Pharmaceutical Industries, Petah Tikva, Israel), эптинезумаб (Alder Biopharmaceuticals, Inc., Bothell, WA) и эренумаб (Amgen Inc., Thousand Oaks, CA).

В настоящее время врачи используют ряд фармакологических средств для лечения острых приступов мигрени. В исследовании, опубликованном Американским обществом головной боли в 2015 году, сделан вывод о том, что лекарства, которые считаются эффективными для лечения острых приступов мигрени, подразделяются на следующие классы: триптаны, производные эрготамина, нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), опиоиды и комбинированные препараты. В настоящее время стандартом лечения острых приступов мигрени является назначение триптанов, которые являются агонистами серотониновых рецепторов 5-HT_{1B/1D}. Триптаны были разработаны и одобрены для лечения острых приступов мигрени в течение последних двух десятилетий. Первоначальное внедрение триптанов означало переход к лекарствам, более избирательно направленным на предполагаемую патофизиологию мигрени. Хотя на триптаны приходится почти 80% противомигренозных препаратов, назначаемых медицинскими работниками во время визитов к врачу, такие проблемы, как неполный эффект или рецидив головной боли, остаются важными клиническими ограничениями. Фактически, только около 30% пациентов, участвовавших в клинических испытаниях, не испытывают боли через два часа после приема триптанов. Кроме того, триптаны противопоказаны пациентам с сердечно-сосудистыми заболеваниями, цереброваскулярными заболеваниями или значительными факторами риска любого из них из-за потенциальной системной и цереброваскулярной вазоконстрикции из-за эффектов, опосредованных 5-HT_{1B}. Кроме того, по данным исследования, опубликованного в журнале *Headache* в январе 2017 года, по оценкам, 2,6 миллиона людей, страдающих мигренью в Соединенных Штатах имеют сердечно-сосудистое нарушение, состояние или вмешательство, которые ограничивают возможности применения триптанов в качестве лечебного средства.

Некоторые пациенты, получающие лекарства от мигрени, например биологические препараты, такие как антитела, например галканезумаб, фреманезумаб, эптинезумаб или эренумаб, могут испытывать приступ мигренозных головных болей, симптомов или эпизодов мигрени, несмотря на лечение современными препаратами от мигрени.

Соответственно, остается значительная неудовлетворенная медицинская потребность в новом лекарстве от мигрени, которое обеспечивает улучшенные преимущества для пациентов по сравнению с существующими способами лечения. Более конкретно, желательны терапии для лечения пациентов, получающих лечение от мигрени, у которых наблюдаются приступы мигренозных головных болей, симптомов или эпизодов.

СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Настоящее изобретение относится к лечению пациентов, проходящих курс лечения от мигрени, у которых наблюдаются приступы мигренозных головных болей, симптомов или эпизодов. В соответствии с настоящим изобретением теперь стало возможным предоставлять пациентам более эффективное лечение, связанное с CGRP. Пациенты, страдающие мигренью, могут испытывать улучшенную реакцию в одной или нескольких областях, включая, например, отсутствие боли или отсутствие наиболее неприятных симптомов.

В одном аспекте настоящего изобретения обеспечен способ лечения обострения мигрени у пациента, проходящего основное лечение лекарством от мигрени, который испытал приступ, приведший к мигренозной головной боли, симптому или эпизоду мигрени, причем указанный способ включает введение пациенту фармацевтической композиции, включающей терапевтически эффективное количество антагониста вызывающего приступ CGRP или его фармацевтически приемлемой соли.

В другом аспекте лекарство от мигрени, используемое в основном лечении, может представлять собой биологический препарат.

В другом аспекте биологический препарат может представлять собой антитело.

В другом аспекте антитело может быть выбрано из галканезумаба-gnlm, фреманезумаба-vfrm, эптинезумаба и эренумаба-аоое.

В другом аспекте антагонист вызывающего приступ CGRP может представлять собой небиологический антагонист CGRP.

В другом аспекте антагонист вызывающего приступ CGRP может не включать антитело, фрагмент антитела или пептид.

В другом аспекте антагонист вызывающего приступ CGRP может быть выбран из олсегепанта, телкагепанта, уброгепанта, атогепанта, римегепанта и вазегепанта.

В другом аспекте антагонист вызывающего приступ CGRP может быть выбран из уброгепанта, римегепанта и вазегепанта.

В другом аспекте антагонист вызывающего приступ CGRP может представлять собой уброгепант или атогепант.

В другом аспекте антагонист вызывающего приступ CGRP может представлять собой римегепант.

В другом аспекте антагонист вызывающего приступ CGRP может представлять собой вазегепант.

В другом аспекте антитело может представлять собой галканезумаб-gnlm и антагонист вызывающего приступ CGRP может представлять собой уброгепант или атогепант.

В другом аспекте антитело может представлять собой галканезумаб-gnlm и антагонист вызывающего приступ CGRP может представлять собой римегепант.

В другом аспекте антитело может представлять собой галканезумаб-gnlm и антагонист вызывающего приступ CGRP может представлять собой вазегепант.

В другом аспекте антитело может представлять собой фреманезумаб-vfrm и антагонист вызывающего приступ CGRP может представлять собой уброгепант или атогепант.

В другом аспекте антитело может представлять собой фреманезумаб-vfrm и антагонист вызывающего приступ CGRP может представлять собой римегепант.

В другом аспекте антитело может представлять собой фреманезумаб-vfrm и антагонист вызывающего приступ CGRP может представлять собой вазегепант.

В другом аспекте антитело может представлять собой эптинезумаб и антагонист вызывающего приступ CGRP может представлять собой уброгепант или атогепант.

В другом аспекте антитело может представлять собой эптинезумаб и антагонист вызывающего приступ CGRP может представлять собой римегепант.

В другом аспекте антитело может представлять собой эптинезумаб и антагонист вызывающего приступ CGRP может представлять собой вазегепант.

В другом аспекте антитело может представлять собой эренумаб-аоое и антагонист вызывающего приступ CGRP может представлять собой уброгепант или атогепант.

В другом аспекте антитело может представлять собой эренумаб-аоое и антагонист вызывающего приступ CGRP может представлять собой римегепант.

В другом аспекте антитело может представлять собой эренумаб-аоое и антагонист вызывающего приступ CGRP может представлять собой вазегепант.

В другом аспекте лекарство от мигрени, используемое в основном лечении, может включать триптан и антитело.

В другом аспекте триптан может быть выбран из ризатриптана, суматриптана, наратриптана, элетриптана, донитриптана, алмотриптана, фроватриптана, авитриптана и золмитриптана.

В другом аспекте триптан может отличаться от ризатриптана, суматриптана, наратриптана, элетриптана, донитриптана, алмотриптана, фроватриптана, авитриптана или золмитриптана.

В другом аспекте основное лечение может представлять собой лечение по меньшей мере одним нетриптановым лекарственным средством.

В другом аспекте основное лечение может проводиться в течение одной недели, двух недель, трех недель, четырех недель, пяти недель, шести недель, семи недель, восьми недель, девяти недель, десяти недель, одиннадцати недель или двенадцати или более недель.

В другом аспекте пациент может испытывать снижение частоты или тяжести мигрени после лечения антагонистом CGRP.

В другом аспекте мигренозная головная боль, симптом или эпизод мигрени могут быть выбраны из синусита, тошноты, назофарангитиса, светобоязни, изменений аппетита, проблем с познанием и концентрацией, холодных конечностей, диареи или других изменений кишечника, возбуждения или раздражительности, усталости, частого мочеиспускания, изменения памяти, слабости, зевоты, растяжения, видения ярких пятен или вспышек света, потери зрения, видения темных пятен, покалывания, проблемы с речью, афазии, шума в ушах, желудочного застоя, пульсирующей или ритмической боли одной или обеих сторон головы, чрезмерной чувствительности к свету (фотофобия), звукам (фонофобия) или запахам, усиления боли во время физической активности и рвоты, боли в животе или изжоги, потери аппетита, головокружения, помутнения зрения и обмороков.

В другом аспекте мигренозная головная боль, симптом или эпизод мигрени могут присутствовать после лечения по меньшей мере одним триптановым лекарственным средством и по меньшей мере одним антидепрессантом.

В другом аспекте мигренозная головная боль, симптом или эпизод мигрени могут быть уменьшены после лечения антагонистом CGRP.

В другом аспекте антагонист CGRP может быть введен в дозе около 1-1000 мг в день.

В другом аспекте антагонист CGRP может быть введен в дозе около 1, 5, 10, 15, 20, 25, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 200, 250, 300, 400, 500, 750 или 1000 мг в день.

В другом аспекте антагонист CGRP может быть введен перорально.

В другом аспекте антагонист CGRP может быть введен интраназально.

В другом аспекте фармацевтическая композиция может включать около 50 мг или 100 мг уброгепанта или его фармацевтически приемлемой соли, эквивалентной действию около 50 мг или 100 мг уброгепанта.

В другом аспекте фармацевтическая композиция может включать около 75 мг римегепанта или его фармацевтически приемлемой соли, эквивалентной действию около 75 мг римегепанта.

В другом аспекте римегепант может быть в форме гемисульфатной полуторагидратной соли (hemisulfate sesquihydrate salt).

В другом аспекте фармацевтическая композиция может быть в виде таблетки.

В другом аспекте фармацевтическая композиция может быть в виде капсулы.

В другом аспекте фармацевтическая композиция может включать около 50-60 масс.% римегепанта гемисульфата полуторагидрата, около 30-35 масс.% микрокристаллической целлюлозы, около 2-7 масс.% гидроксипропилцеллюлозы, около 3-7 масс.% кроскармеллозы натрия и около 0,1-1,0 масс.% стеарата магния.

В другом аспекте фармацевтическая композиция может включать около 57,1 масс.% римегепанта гемисульфата полуторагидрата, около 33,4 масс.% микрокристаллической целлюлозы, около 4,0 масс.% гидроксипропилцеллюлозы, около 5,0 масс.% кроскармеллозы натрия и около 0,5 масс.% стеарата магния.

В другом аспекте фармацевтическая композиция может быть в виде пероральной твердой формованной быстро диспергируемой лекарственной формы.

В другом аспекте фармацевтическая композиция может включать от около 70-80 масс.% римегепанта гемисульфата полуторагидрата, около 10-20 масс.% рыбьего желатина, около 10-20 масс.% наполнителя и 0,1-5,0 масс.% ароматизатора.

В другом аспекте наполнитель может представлять собой маннит.

В другом аспекте фармацевтическая композиция может представлять собой высушенную распылением композицию.

В другом аспекте высушенная распылением композиция может включать сукцинат-ацетат гипермеллозы и терапевтически эффективное количество антагониста вызывающего приступ CGRP или его фармацевтически приемлемой соли.

В другом аспекте биологический препарат может представлять собой нейротоксический белок.

В другом аспекте нейротоксический белок может представлять собой ботулотоксин.

В другом аспекте антагонист вызывающего приступ CGRP может быть выбран из олсегепанта, телкагепанта, уброгепанта, атогепанта, римегепанта и вазегепанта.

В другом аспекте антагонист вызывающего приступ CGRP может представлять собой римегепант.

В другом аспекте римегепант может быть в форме гемисульфатной полуторагидратной соли.

В другом аспекте фармацевтическая композиция может включать около 50-60 масс.% римегепанта гемисульфата полуторагидрата, около 30-35 масс.% микрокристаллической целлюлозы, около 2-7 масс.% гидроксипропилцеллюлозы, около 3-7 масс.% кроскармеллозы натрия и около 0,1-1,0 масс.% стеарата магния.

В другом аспекте фармацевтическая композиция может включать около 57,1 масс.% римегепанта гемисульфата полуторагидрата, около 33,4 масс.% микрокристаллической целлюлозы, около 4,0 масс.% гидроксипропилцеллюлозы, около 5,0 масс.% кроскармеллозы натрия и около 0,5 масс.% стеарата магния.

В другом аспекте фармацевтическая композиция может быть в виде пероральной твердой формованной быстро диспергируемой лекарственной формы.

В другом аспекте фармацевтическая композиция может включать от около 70-80 масс.% римегепанта гемисульфата полуторагидрата, около 10-20 масс.% рыбьего желатина, около 10-20 масс.% наполнителя и 0,1-5,0 масс.% ароматизатора.

В другом аспекте наполнитель может представлять собой маннит.

В другом аспекте биологический препарат может представлять собой нейротоксический белок и антитело.

В другом аспекте нейротоксический белок может представлять собой ботулотоксин и антитело может быть выбрано из галканезумаба-gnlm, фреманезумаба-vfrm, эптинезумаба и эренумаба-аооо.

В другом аспекте антагонист вызывающего приступ CGRP может быть выбран из олсегепанта, телкагепанта, уброгепанта, атогепанта, римегепанта и вазегепанта.

В другом аспекте антагонист вызывающего приступ CGRP может представлять собой римегепант.

В другом аспекте римегепант может быть в форме гемисульфатной полуторагидратной соли.

В другом аспекте фармацевтическая композиция может включать около 50-60 масс.% римегепанта гемисульфата полуторагидрата, около 30-35 масс.% микрокристаллической целлюлозы, около 2-7 масс.% гидроксипропилцеллюлозы, около 3-7 масс. % кроскармеллозы натрия и около 0,1-1,0 масс.% стеарата магния.

В другом аспекте фармацевтическая композиция может включать около 57,1 масс.% римегепанта гемисульфата полуторагидрата, около 33,4 масс.% микрокристаллической целлюлозы, около 4,0 масс.% гидроксипропилцеллюлозы, около 5,0 масс.% кроскармеллозы натрия и около 0,5 масс.% стеарата магния.

В другом аспекте фармацевтическая композиция может быть в виде пероральной твердой формованной быстро диспергируемой лекарственной формы.

В другом аспекте фармацевтическая композиция может включать от около 70-80 масс.% римегепанта гемисульфата полуторагидрата, около 10-20 масс.% рыбьего желатина, около 10-20 масс.% наполнителя и 0,1-5,0 масс.% ароматизатора.

В другом аспекте наполнитель может представлять собой маннит.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Следующее подробное описание предоставлено, чтобы помочь специалистам в данной области техники в практическом применении настоящего изобретения. Специалисты в данной области техники могут вносить модификации и изменения в варианты осуществления, описанные в данном документе, без отступления от сущности или объема настоящего раскрытия. Если не указано иное, все технические и научные термины, используемые в данном документе, имеют то же значение, которое обычно понимается специалистом в области техники, к которой относится данное раскрытие. Терминология, используемая в описании, предназначена только для описания конкретных вариантов осуществления и не предназначена для ограничения.

Каждый из следующих терминов, используемых в данной заявке, если иное явно не предусмотрено в настоящем документе, имеет значение, изложенное ниже. Дополнительные определения приводятся в приложении. В случаях, когда термин не определен в данном документе конкретно, данному термину придается признанное в данной области техники значение специалистами с обычной квалификацией, применяющими данный термин в контексте его использования при описании настоящего изобретения.

Артикли «а» и «an» относятся к одному или более чем одному (то есть по меньшей мере к одному) грамматическому объекту изделия, если контекст явно не указывает иное. Например, «элемент» означает один элемент или более одного элемента.

Термин «около» относится к величине или композиции, которая находится в пределах приемлемого диапазона ошибок для конкретного значения или состава, как определено специалистом в данной области техники, который будет зависеть отчасти от того, как значение или композиция измеряется или определены, т. е. от ограничений измерительной системы. Например, «около» может означать в пределах 1 или более чем 1 стандартного отклонения в соответствии с практикой в данной области техники. Альтернативно, «около» может означать диапазон до 10% или 20% (т. е. $\pm 10\%$ или $\pm 20\%$). Например, около 3 мг может включать любое количество от 2,7 мг до 3,3 мг (для 10%) или от 2,4 мг до 3,6 мг (для 20%). Кроме того, особенно в отношении биологических систем или процессов, данные термины могут иметь значение до порядка или до 5-кратного значения. Когда в заявке и формуле изобретения обеспечены конкретные значения или композиции, если не указано иное, следует предполагать, что значение «около» находится в пределах допустимого диапазона ошибок для данного конкретного значения или композиции.

Как используется в данном документе, термин «введение» относится к физическому введению композиции, содержащей терапевтическое средство, субъекту, с использованием любого из различных способов и систем доставки, известных специалистам в данной области техники. Введение также можно проводить, например, один раз, множество раз и/или в течение одного или нескольких продолжительных периодов, и оно может представлять собой терапевтически эффективную дозу или субтерапевтическую дозу.

Используемый в данном документе термин «биологический препарат» относится к молекулам, которые получены или могут быть получены с помощью биологических способов, обычно клеток млекопитающих или растений, бактерий, насекомых или дрожжей. Получаемые в результате продукты обычно представляют собой белки, но могут быть нуклеиновыми кислотами, углеводами или комбинацией нескольких типов молекул. Биологические препараты обычно, но не обязательно, попадают в общие функциональные категории моноклональных антител, цитокинов, факторов роста, ферментов, пептидов и белков (включая нейротоксические белки), нацеленных на конкретные мишени. В каждой категории биологический препарат может нацеливаться на сигнальную или эффекторную молекулу или ее рецептор. Биологические препараты обычно представляют собой большие

молекулы, имеющие молекулярную массу 100 кДальтон или более, 110 кДальтон или более, 120 кДальтон или более, 130 кДальтон или более, 140 кДальтон или более или 150 кДальтон или более, но не ограничиваются этим. Биологические препараты также включают биоподобные молекулы (или биоаналоги), которые представляют собой молекулярные объекты, которые не являются структурно аналогичными известным биологическим препаратам и не имеют никаких клинически значимых отличий от известных биологических препаратов с точки зрения безопасности, чистоты и действенности.

Используемый в данном документе термин «антитело» (Ab) относится, без ограничения, к гликопротеиновому иммуноглобулину, который специфически связывается с антигеном и включает по меньшей мере две тяжелые (H) цепи и две легкие (L) цепи, соединенные дисульфидными связями, или его антигенсвязывающую часть. Каждая H-цепь включает переменную область тяжелой цепи (сокращенно V_H) и константную область тяжелой цепи. Константная область тяжелой цепи включает три константных домена, C_{H1}, C_{H2} и C_{H3}. Каждая легкая цепь включает переменную область легкой цепи (сокращенно V_L) и константную область легкой цепи. Константная область легкой цепи включает один константный домен, C_L. Области V_H и V_L могут быть дополнительно подразделены на области гипервариабельности, называемые областями, определяющими комплементарность (CDR), с вкраплениями более консервативных областей, называемых каркасными областями (FR). Каждая V_H и V_L содержит три CDR и четыре FR, расположенные от аминоконца до карбокси-конца в следующем порядке: FR1, CDR1, FR2, CDR2, FR3, CDR3, FR4. Переменные области тяжелой и легкой цепей содержат связывающий домен, который взаимодействует с антигеном. Константные области антител могут опосредовать связывание иммуноглобулина с тканями или факторами хозяина, включая различные клетки иммунной системы (например, эффекторные клетки) и первый компонент (C1q) классической системы комплемента.

Имуноглобулин может происходить из любого из общеизвестных изотипов, включая, но без ограничения, IgA, секреторный IgA, IgG и IgM. Подклассы IgG также хорошо известны специалистам в данной области техники и включают, но не ограничиваются ими, человеческие IgG1, IgG2, IgG3 и IgG4. Как используется в данном документе, термин «изотип» относится, без ограничения, к классу или подклассу антител (например, IgM или IgG1), который кодируется генами константной области тяжелой цепи. В некоторых вариантах осуществления одна или несколько аминокислот изотипа могут

быть мутированы для изменения эффекторной функции. Используемый в данном документе термин «антитело» включает, например, как встречающиеся в природе, так и неприродные Ab; моноклональные и поликлональные Ab; химерные и гуманизированные Ab; человеческие или нечеловеческие Ab; полностью синтетические Ab; и одноцепочечные антитела. Антитело нечеловеческого происхождения можно гуманизировать рекомбинантными способами для снижения его иммуногенности у человека. Если не указано иное, и если контекст не указывает иное, термин «антитело» также включает антигенсвязывающий фрагмент или антигенсвязывающую часть любого из вышеупомянутых иммуноглобулинов и включает моновалентный и двухвалентный фрагмент или часть и одноцепочечное антитело.

Как использовано в данном описании, термины «ботулотоксин» и «ботулин», которые также упоминаются как «ботокс», означают нейротоксин, произведенный *Clostridium botulinum*, а также ботулотоксин, его фрагменты, варианты или химеры, произведенные рекомбинантным путем из видов, не относящихся к *Clostridium*. Фраза "ботулотоксин", как она использована в данном документе, включает в себя ботулотоксин серотипа А (BoNT/A), ботулотоксин серотипа В (BoNT/B), ботулотоксин серотипа С (BoNT/C), ботулотоксин серотипа D (BoNT/D), ботулотоксин серотипа Е (BoNT/E), ботулотоксин серотипа F (BoNT/F), ботулотоксин серотипа G (BoNT/G), ботулотоксин серотипа H (BoNT/H), ботулотоксин серотипа X (BoNT/X), ботулотоксин серотипа En (BoNT/En) и мозаичные ботулотоксины и/или их подтипы и любые другие типы их подтипов, или любые модифицированные белки, аналоги, производные, гомологи, части, субчасти, варианты или версии, в каждом случае, любого из вышеперечисленного. Как использовано в данном описании, «ботулотоксин», также включает в себя «модифицированный ботулотоксин». Кроме того, термин «ботулотоксин», используемый в данном документе, также включает комплекс ботулотоксина (например, комплексы с молекулярной массой 300, 600 и 900 кДа), а также нейротоксический компонент ботулотоксина (150 кДа), который не связан с комплексными белками.

Используемый в данном документе термин «химерное антитело» относится, без ограничения, к антителу, переменные области которого получены от одного вида и константные области получены от другого вида, например, к антителу, в котором переменные области получены из мышинного антитела и константные области получены из человеческого антитела.

Используемые в данном документе термины «в комбинации с» и «в сочетании с» относятся к введению одного лечебного воздействия в дополнение к другому лечебному воздействию. Таким образом, «в комбинации с» или «в сочетании с» относится к введению одного лечебного воздействия до, во время или после введения субъекту другого лечебного воздействия.

Используемый в данном документе термин «человеческое антитело» (human antibody (HuMAb)) относится, без ограничения, к антителу, имеющему вариабельные области, в которых как каркасная область, так и области CDR происходят из последовательностей иммуноглобулина зародышевой линии человека. Кроме того, если антитело содержит константную область, данная константная область также происходит из последовательностей иммуноглобулина зародышевой линии человека. Человеческие антитела по изобретению могут включать аминокислотные остатки, не кодируемые последовательностями иммуноглобулинов зародышевой линии человека (например, мутации, введенные случайным или сайт-специфическим мутагенезом *in vitro* или соматической мутацией *in vivo*). Однако используемый в данном документе термин «человеческое антитело» не предназначен для включения антител, в которых последовательности CDR, полученные из зародышевой линии другого вида млекопитающих, такого как мышь, были привиты к каркасным последовательностям человека. Термины «человеческие» антитела и «полностью человеческие» антитела используются как синонимы.

Используемый в данном документе термин «гуманизированное антитело» относится, без ограничения, к антителу, в котором некоторые, большая часть или все аминокислоты вне доменов CDR нечеловеческого антитела заменены соответствующими аминокислотами, полученными из человеческих иммуноглобулинов. В одном варианте осуществления гуманизированной формы антитела некоторые, большая часть или все аминокислоты вне доменов CDR были заменены аминокислотами из человеческих иммуноглобулинов, тогда как некоторые, большинство или все аминокислоты в одной или нескольких областях CDR не изменены. Небольшие добавления, делеции, вставки, замены или модификации аминокислот допустимы до тех пор, пока они не отменяют способность антитела связываться с конкретным антигеном. «Гуманизированное» антитело сохраняет антигенную специфичность, аналогичную таковой исходного антитела. Термины «гуманизированные» антитела и «полностью гуманизированные» антитела используются как синонимы.

Используемый в данном документе термин «моноклональное антитело» («monoclonal antibody (mAb)») относится, без ограничения, к не встречающемуся в природе препарату молекул антител с одним молекулярным составом, то есть молекулам антител, первичные последовательности которых по существу идентичны и которые проявляют единственную специфичность связывания и сродство к конкретному эпитопу. МАb является примером изолированного антитела. МАb можно получить гибридомными, рекомбинантными, трансгенными или другими способами, известными специалистам в данной области техники.

Используемый в данном документе термин «фармацевтически приемлемая соль» относится к солевой форме одного или нескольких соединений или пролекарств, описанных в данном документе, которые представлены для увеличения растворимости соединения в желудочном или желудочно-кишечном соке желудочно-кишечного тракта пациента, с тем чтобы способствовать растворению и биодоступности соединений. Фармацевтически приемлемые соли включают соли, полученные из фармацевтически приемлемых неорганических или органических оснований и кислот, где это применимо. Подходящие соли включают соли, полученные из щелочных металлов, таких как калий и натрий, щелочноземельных металлов, таких как соли кальция, магния и аммония, среди множества других кислот и оснований, хорошо известных в фармацевтике.

В контексте настоящего описания термины «субъект» и «пациент» относятся к любому человеку или животному, не относящемуся к человеку. Термин «не относящееся к человеку животное» включает, без ограничения, позвоночных, таких как не относящиеся к человеку приматы, овцы, собаки и грызуны, такие как мыши, крысы и морские свинки. В некоторых вариантах осуществления субъектом является человек. Термины «субъект» и «пациент» используются в данном документе взаимозаменяемо.

Как использовано в данном описании, термины «эффективное количество», «терапевтически эффективное количество», «терапевтически эффективная дозировка» и «терапевтически эффективная доза» средства (также иногда называемого в данном документе «лекарственным средством») относятся к любому количеству средства, которое, при использовании отдельно или в комбинации с другим средством, защищает субъект от начала заболевания или способствует регрессу заболевания, что подтверждается уменьшением выраженности симптомов заболевания, увеличением частоты и продолжительности бессимптомных периодов заболевания или предотвращением

ухудшения состояния или инвалидности из-за заболевания. Терапевтически эффективное количество средства может быть оценено с использованием различных способов, известных специалистам в данной области практики, таких, как у людей в ходе клинических испытаний, в модельных системах животных, прогнозирующих эффективность в организме человека, или путем анализа активности средства в *in vitro* анализах.

Как использовано в данном описании, термин «лечение» относится к любому лечению состояния или заболевания у субъекта и может включать: (i) предотвращение возникновения заболевания или состояния у субъекта, который может быть предрасположен к заболеванию, но еще не был диагностирован как имеющий его; (ii) ингибирование заболевания или состояния, т. е. остановку его развития; облегчение заболевания или состояния, т. е. вызывание регресса состояния; или (iii) улучшение или облегчение состояний, вызванных заболеванием, то есть симптомов заболевания. Лечение можно использовать в сочетании с другими стандартными способами лечения или отдельно. Лечение или «терапия» субъекта также включает любой тип вмешательства или процесса, проводимого в отношении субъекта, или введение ему средства с целью обращения, облегчения, улучшения, ингибирования, замедления или предотвращения начала, прогрессирования, развития, тяжести или рецидива симптома, осложнения или состояния или биохимических показателей, связанных с заболеванием.

Что касается головной боли, то «лечение» представляет собой подход к достижению благоприятных или желаемых клинических результатов. Для целей данного изобретения благоприятные или желаемые клинические результаты включают, но не ограничиваются одним или несколькими из следующих: улучшение любого аспекта головной боли, включая уменьшение тяжести, уменьшение интенсивности боли и других связанных симптомов, уменьшение частоты рецидива, повышение качества жизни людей, страдающих головной болью, и уменьшение дозы других лекарств, необходимых для лечения головной боли. Другие сопутствующие симптомы мигрени включают, но не ограничиваются ими, тошноту, рвоту и чувствительность к свету, звуку и/или движению. Другие сопутствующие симптомы кластерной головной боли включают, но не ограничиваются ими, отек под глазами или вокруг них, чрезмерное слезотечение, покраснение глаз, ринорею или заложенность носа и покраснение лица.

В контексте настоящего описания термин «снижение частоты» головной боли означает любое снижение тяжести (что может включать уменьшение потребности в и/или

количества (например, воздействия) других лекарств и/или способов лечения, обычно используемых для данного состояния, включая, например, эрготамин, дигидроэрготамин или триптаны для мигрени), продолжительность и/или частоты (включая, например, отсрочку или увеличение времени до следующего эпизодического приступа у человека). Как понятно специалистам в данной области техники, люди могут различаться по своей реакции на лечение, и, как таковой, например, «способ снижения частоты головной боли у человека» отражает введение римегепанта на основе разумных ожиданий, что такое введение может, вероятно, вызвать такое снижение заболеваемости у данного конкретного человека.

Используемое в данном описании термин «улучшение» головной боли или одного или более симптомов головной боли означает ослабление или улучшение одного или более симптомов головной боли по сравнению с состоянием без введения лечения. «Улучшение» также включает сокращение или уменьшение продолжительности симптома.

Как использовано в данном описании, термин «задержка» развития головной боли означает отсрочку, сдерживание, замедление, стабилизацию и/или отсрочку прогрессирования заболевания. Такая задержка может быть различной продолжительности в зависимости от истории болезни и/или лиц, проходящих лечение. Как очевидно для специалиста в данной области техники, достаточная или значительная задержка может фактически включать профилактику, поскольку у индивидуума не развивается головная боль (например, мигрень). Способ, который «задерживает» развитие симптома, представляет собой способ, который снижает вероятность развития симптома в заданные временные рамки и/или уменьшает степень симптомов в заданные временные рамки по сравнению с состоянием без применения способа. Такие сравнения обычно основаны на клинических исследованиях с использованием статистически значимого числа субъектов.

Как использовано в данном описании, термин «развитие» или «прогрессирование» головной боли означает первоначальные проявления и/или последующее прогрессирование заболевания. Развитие головной боли можно обнаружить и оценить с помощью стандартных клинических способов, хорошо известных в данной области техники. Однако развитие также относится к прогрессированию, которое может быть необнаружимым. Для целей настоящего описания развитие или прогрессирование относится к биологическому течению симптомов. «Развитие» включает возникновение, повторение и начало. Используемый в данном документе термин «начало» или «возникновение» головной боли включает изначальное начало и/или рецидив.

В одном варианте осуществления обеспечивается способ лечения приступа мигрени у пациента, проходящего основное лечение лекарствами от мигрени, который испытал приступ, приводящий к мигренозной головной боли, симптому или эпизоду мигрени, где способ включает введение пациенту фармацевтической композиции, содержащей терапевтически эффективное количество антагониста вызывающего приступ CGRP или его фармацевтически приемлемой соли.

Как используется в данном документе, термин «приступ мигрени» относится к мигренозной головной боли, симптому или эпизоду мигрени, который имеет место, когда пациент в настоящее время проходит или предварительно прошел лечение лекарствами от мигрени. Мигренозная головная боль, симптом или эпизод мигрени могут включать синусит, тошноту, назофарангит, фотофобию, изменения аппетита, проблемы с познанием и концентрацией, холодные конечности, диарею или другие изменения кишечника, возбуждение или раздражительность, усталость, частое мочеиспускание, изменения памяти, легкаясть, зевоту, растяжение, видение ярких пятен или вспышек света, потерю зрения, видение темных пятен, покалывание, проблемы с речью, афазию, шум в ушах, застой желудка, пульсирующую или ритмичную боль на одной или обеих сторонах головы, чрезмерную чувствительность к свету (фотофобия), звукам (фонофобия) или запахам, усиливающуюся боль во время физической активности и рвоту, боль в животе или изжогу, потерю аппетита, головокружение, помутнение зрения или обмороки. Пациент может испытывать один или несколько из вышеперечисленных симптомов или эпизодов мигрени.

Основные лекарства от мигрени, которые конкретный пациент может принимать в соответствии с настоящим изобретением, не ограничены. Основное лекарство от мигрени, принимаемое пациентом, который может испытывать приступ мигрени, может представлять собой антагонист GCRP или иметь другой механизм действия. В одном аспекте настоящее изобретение относится к пациентам, которые принимают лекарства от мигрени, которые представляют собой биологические препараты, то есть, антитела, фрагменты антител или пептиды. Такие биологические препараты содержат молекулы, которые имеют массу более чем около 900 дальтон, например, более чем 1100 дальтон, более чем 1300 дальтон, более чем 1500 дальтон, более чем 5000 дальтон, более чем 10000 дальтон, более чем 50000 дальтон или более чем 100000 дальтон. Примеры имеющихся в продаже или изучаемых в настоящее время биологических препаратов для лечения мигрени включают следующее. EMGALITY™ (галканезумаб-gnlm), доступный от Eli Lilly and

Company, представляет собой гуманизированное моноклональное антитело IgG4, специфичное для лиганда кальцитонин-ген-родственного пептида (CGRP). Галканезумаб-gnlm продуцируется в клетках яичника китайского хомячка (CHO) с помощью технологии рекомбинантной ДНК. Галканезумаб-gnlm состоит из двух идентичных легких цепей каппа иммуноглобулина и двух идентичных тяжелых цепей гамма иммуноглобулина и имеет суммарную молекулярную массу около 147 кДа. AJOVY™ (фреманезумаб-vfrm) в виде препарата для инъекции, доступный от Teva Pharmaceutical Industries, представляет собой полностью гуманизированное моноклональное антитело IgG2Da/каппа, специфичное для лиганда кальцитонин-ген-родственного пептида (CGRP). Фреманезумаб-vfrm производится с помощью технологии рекомбинантной ДНК в клетках яичников китайского хомячка (CHO). Антитело состоит из 1324 аминокислот и имеет молекулярную массу около 148 кДа. Эптинезумаб, разрабатываемый Alder Biopharmaceuticals, Inc., представляет собой полностью гуманизированное антитело IgG1, произведенное с использованием дрожжей (*Pichia pastoris*). AIMOVIG™ (эренумаб-аоо) в виде препарата для инъекции, доступный от Amgen Inc., представляет собой моноклональное антитело к человеческому иммуноглобулину G2 (IgG2), которое имеет высокое сродство связывания с рецептором кальцитонин-ген-родственного пептида. Эренумаб-аоо производится с использованием технологии рекомбинантной ДНК в клетках яичника китайского хомячка (CHO). Он состоит из 2 тяжелых цепей, каждая из которых содержит 456 аминокислот, и 2 легких цепей подкласса лямбда, каждая из которых содержит 216 аминокислот, с приблизительной молекулярной массой 150 кДа.

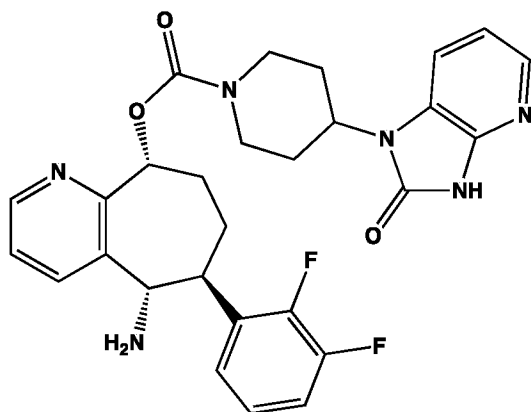
Когда у пациента, проходящего курс лечения мигрени, начинается приступ, например, мигренозная головная боль, варианты лечения могут быть ограничены, особенно для пациентов, получающих лечение биологическим препаратами. Некоторые пациенты могут принимать обычные лекарства, такие как триптаны или НПВП, чтобы избавиться от приступа мигрени. Однако такие лекарства могут быть не очень эффективными.

В соответствии с настоящим изобретением пациенты, у которых начинается приступ мигрени, принимают антагонист вызывающего приступ CGRP. Антагонисты CGRP для лечения приступа мигрени в соответствии с настоящим изобретением предпочтительно представляют собой небиологические антагонисты CGRP. Более конкретно, небиологические антагонисты CGRP по настоящему изобретению предпочтительно не содержат антител, фрагментов антител или пептидов. Предпочтительно, антагонисты CGRP

для применения в лечении приступа мигрени в соответствии с настоящим изобретением содержат молекулы с массой менее чем около 900 дальтон, то есть, маленькие молекулы. Примеры таких небιологических антагонистов CGRP включают олцегепант, телкагепант, уброгепант, атогепант, римегепант и вазегепант.

Римегепант имеет химическую формулу $C_{28}H_{28}F_2N_6O_3$ и название согласно номенклатуре IUPAC [(5S,6S,9R)-5-амино-6-(2,3-дифторфенил)-6,7,8,9-тетрагидро-5H-циклогепта[b]пиридин-9-ил]4-(2-оксо-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-1-ил)пиперидин-1-карбоксилат. Римегепант также известен как и упоминается в данном документе как ВHV-3000.

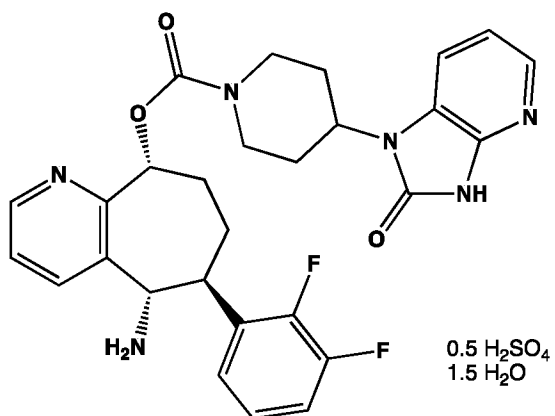
Структура римегепанта представляет собой:



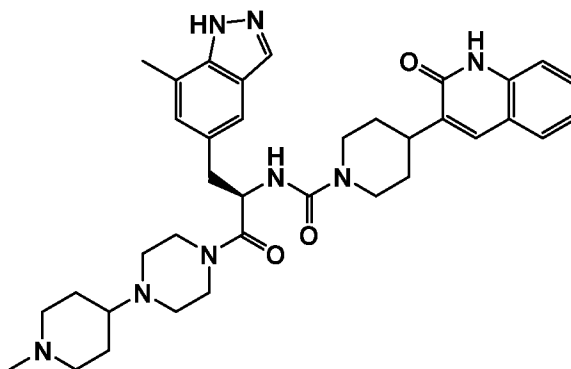
Римегепант описан, например, в WO 2011/046997, опубликованной 21 апреля 2011 года.

Согласно предпочтительному аспекту настоящего изобретения римегепант присутствует в виде гемисульфатной полуторагидратной соли. Данная предпочтительная солевая форма описана в WO 2013/130402, опубликованной 6 сентября 2013 года.

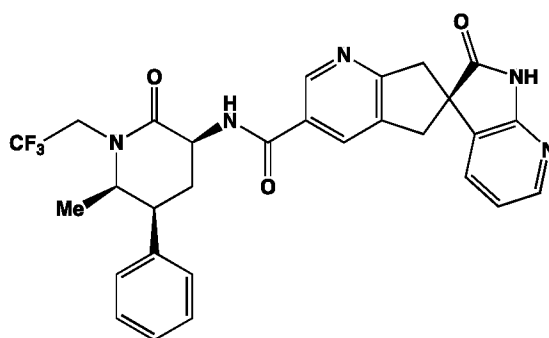
Химическая формула солевой формы представляет собой $C_{28}H_{28}F_2N_6O_3 \cdot 0,5 H_2SO_4 \cdot 1,5 H_2O$ и имеет следующую структуру:



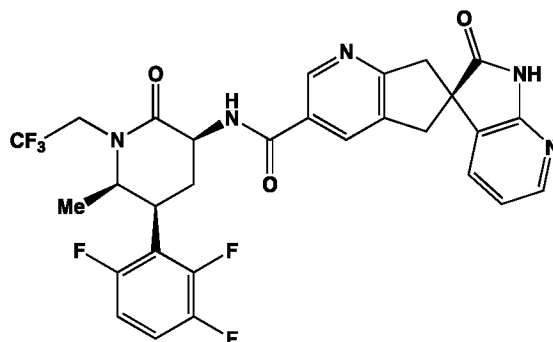
Другим антагонистом CGRP является вазегепант, который описан в WO 2011/123232, опубликованной 6 октября 2011 года, и имеет следующую структуру (также известен как BHV-3500):



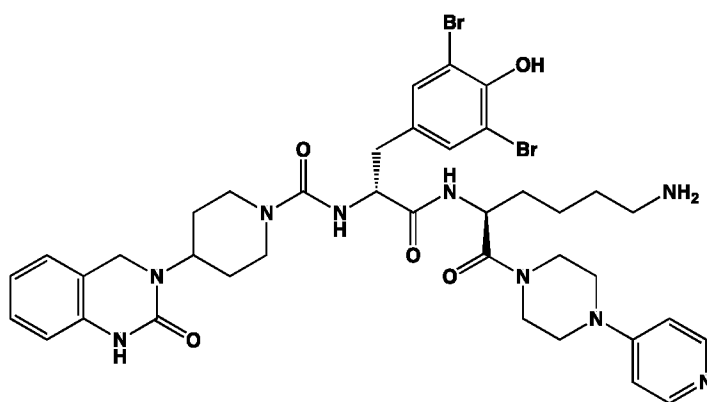
Другой антагонист CGRP представляет собой уброгепант, имеющий следующую структуру:



Другой антагонист CGRP представляет собой атогепант, имеющий следующую структуру:



Другой антагонист CGRP представляет собой олцегепант, имеющий следующую структуру:



Обычно в соответствии с настоящим изобретением антагонист CGRP, применяемый для лечения приступа мигрени, вводят в виде фармацевтической композиции. Описания настоящего изобретения приводятся в данном документе после описания в отношении римегепанта, хотя такие описания предназначены для применения к другим антагонистам CGRP для лечения приступа мигрени, например, уброгепанту, атогепанту и вазегепанту.

В одном аспекте настоящего изобретения антитело может представлять собой галканезумаб-gnlm и антагонист вызывающего приступ CGRP может представлять собой уброгепант или атогепант. В другом аспекте антитело может представлять собой галканезумаб-gnlm и антагонист вызывающего приступ CGRP может представлять собой римегепант. В другом аспекте антитело может представлять собой галканезумаб-gnlm и антагонист вызывающего приступ CGRP может представлять собой вазегепант. В другом аспекте антитело может представлять собой фреманезумаб-vfrm и антагонист вызывающего приступ CGRP может представлять собой уброгепант или атогепант. В другом аспекте антитело может представлять собой фреманезумаб-vfrm и антагонист вызывающего приступ CGRP может представлять собой римегепант. В другом аспекте антитело может

представлять собой фреманезумаб-вfgm и антагонист вызывающего приступ CGRP может представлять собой вазегепант. В другом аспекте антитело может представлять собой эптинезумаб и антагонист вызывающего приступ CGRP может представлять собой уброгепант или атогепант. В другом аспекте антитело может представлять собой эптинезумаб и антагонист вызывающего приступ CGRP может представлять собой римегепант. В другом аспекте антитело может представлять собой эптинезумаб и антагонист вызывающего приступ CGRP может представлять собой вазегепант. В другом аспекте антитело может представлять собой эренумаб-аооо и антагонист вызывающего приступ CGRP может представлять собой уброгепант или атогепант. В другом аспекте антитело может представлять собой эренумаб-аооо и антагонист вызывающего приступ CGRP может представлять собой римегепант. В другом аспекте антитело может представлять собой эренумаб-аооо и антагонист вызывающего приступ CGRP может представлять собой вазегепант.

В другом аспекте настоящего изобретения лекарство от мигрени, используемое в основном лечении, может включать триптан и антитело, и антагонист вызывающего приступ CGRP может представлять собой уброгепант, атогепант, римегепант или вазегепант. В одном аспекте триптан выбран из ризатриптана, суматриптана, наратриптана, элетриптана, донитриптана, алмотриптана, фроватриптана, авитриптана и золмитриптана. В другом аспекте триптан отличается от ризатриптана, суматриптана, наратриптана, элетриптана, донитриптана, алмотриптана, фроватриптана, авитриптана или золмитриптана. В другом аспекте основное лечение представляет собой лечение по меньшей мере одним нетриптановым лекарственным средством.

В другом аспекте основное лечение проводится в течение одной недели, двух недель, трех недель, четырех недель, пяти недель, шести недель, семи недель, восьми недель, девяти недель, десяти недель, одиннадцати недель или двенадцати или более недель. Пациент может испытывать снижение частоты или тяжести мигрени после лечения антагонистом CGRP.

Фармацевтические композиции по настоящему изобретению могут быть приготовлены в любой подходящей лекарственной форме, включая, например, такие как таблетки, капсулы, порошки, гранулы, мази, растворы, суппозитории, инъекции, ингаляционные средства, гели, микросферы и аэрозоли.

Фармацевтические композиции по настоящему изобретению, содержащие римегепант, обычно также включают другие фармацевтически приемлемые носители и/или вспомогательные вещества, такие как, например, связующие, смазывающие вещества, разбавители, покрытия, дезинтегранты, компоненты барьерного слоя, глиданты, красители, усилители растворимости, средства гелеобразования, вспомогательные вещества, белки, кофакторы, эмульгаторы, солюбилизующие средства, суспендирующие средства, ароматизаторы, консерванты и их смеси. Квалифицированному специалисту в данной области техники известно, какие другие фармацевтически приемлемые носители и/или вспомогательные вещества могут быть включены в составы согласно изобретению. Выбор вспомогательных веществ будет зависеть от характеристик композиций и от природы других фармакологически активных соединений в составе. Соответствующие вспомогательные вещества известны специалистам в данной области (см. Handbook of Pharmaceutical Excipients, fifth edition, 2005 edited by Rowe *et al.*, McGraw Hill) и были использованы для получения нового сублингвального препарата с неожиданными свойствами.

Примеры фармацевтически приемлемых носителей, которые могут быть использованы при получении фармацевтической композиции по настоящему изобретению, могут включать в себя, но не ограничиваются ими, наполнители, такие как сахара, включая лактозу, сахарозу, маннит или сорбит; препараты целлюлозы, такие как кукурузный крахмал, пшеничный крахмал, рисовый крахмал, картофельный крахмал, желатин, трагакантовая камедь, метилцеллюлоза, гидроксипропилметилцеллюлоза, карбоксиметилцеллюлоза натрия, поливинилпирролидон (PVP), тальк, сульфат кальция, растительные масла, синтетические масла, полиолы, альгиновую кислоту, фосфатные буферные растворы, эмульгаторы, изотонический солевой раствор, апирогенную воду и их комбинации. Если желательно, разрыхляющие средства также могут быть объединены, и иллюстративные разрыхляющие средства могут представлять собой, но не ограничиваясь ими, сшитый поливинилпирролидон, агар или альгиновую кислоту или ее соль, такую как альгинат натрия. В одном из аспектов изобретения ароматизатор выбран из мяты, мяты перечной, ягод, вишни, ароматизаторов с ментолом и хлоридом натрия, и их комбинаций. В одном из аспектов изобретения подсластитель выбран из сахара, сукралозы, аспартама, ацесульфамы, неотама и их комбинаций.

В общем, фармацевтические композиции по настоящему изобретению могут быть изготовлены обычными способами, известными в данной области, например, посредством обычного смешивания, растворения, гранулирования, изготовления драже, отмучивания, эмульгирования, инкапсулирования, улавливания, процессов лиофилизации и тому подобного.

В одном аспекте антагонист CGRP вводят в дозе около 1-1000 мг в день. В другом аспекте антагонист CGRP вводят в дозе около 1, 5, 10, 15, 20, 25, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 200, 250, 300, 400, 500, 750 или 1000 мг в день. В одном аспекте антагонист CGRP может быть введен перорально. В другом аспекте антагонист CGRP может быть введен интраназально.

В одном аспекте фармацевтическая композиция может включать около 50 мг или 100 мг уброгепанта или его фармацевтически приемлемой соли, эквивалентной действию около 50 мг или 100 мг уброгепанта. В другом аспекте фармацевтическая композиция может включать около 75 мг римегепанта или его фармацевтически приемлемой соли, эквивалентной действию около 75 мг римегепанта. Римегепант может быть в форме гемисульфатной полугидратной соли. Фармацевтическая композиция может быть в виде таблетки или капсулы.

В одном аспекте настоящего изобретения фармацевтические композиции готовят в виде твердой, формованной быстро диспергируемой лекарственной формы для перорального применения, например, как описано в патенте США № 9192580, выданном 24 ноября 2015 года.

Фраза «быстро диспергируемая лекарственная форма» относится к композициям, которые распадаются или диспергируются в течение от 1 до 60 секунд, предпочтительно от 1 до 30 секунд, более предпочтительно от 1 до 10 секунд и особенно от 2 до 8 секунд после контакта с жидкостью. Данной жидкостью предпочтительно является жидкость, находящаяся в полости рта, т.е. слюна, как, например, при пероральном введении.

В предпочтительном варианте осуществления композиции по изобретению представляют собой твердые, быстро диспергируемые лекарственные формы, содержащие твердую сетку активного ингредиента, римегепанта и водорастворимого или диспергируемого в воде носителя, содержащего рыбий желатин. Соответственно, носитель является инертным по отношению к активному ингредиенту. Сетку получают возгонкой растворителя из композиции в твердом состоянии, при этом данная композиция включает

активный ингредиент и раствор носителя в растворителе. Лекарственные формы согласно изобретению могут быть получены в соответствии со способом, описанным Gregory et al., патент Великобритании №1 548022, с применением рыбьего желатина в качестве носителя. Соответственно, начальную композицию (или смесь), включающую активный ингредиент и раствор носителя рыбьего желатина в растворителе, получают с последующей возгонкой. Возгонку предпочтительно осуществляют сублимационной сушкой композиции. Во время сублимационной сушки композиция может помещаться в форму для придания твердому продукту любой желаемой конфигурации. Форма может быть охлаждена с применением жидкого азота или твердой двуокиси углерода на предварительной стадии перед помещением в нее композиции. После замораживания формы и композиции их подвергают воздействию пониженного давления и, при желании, контролируемому воздействию тепла, способствуя тем самым возгонке растворителя. Пониженное давление, применяемое в данном способе, может приблизительно составлять менее 4 мм рт.ст., предпочтительно, приблизительно менее 0,3 мм рт.ст. Композиции, высушенные сублимационной сушкой, могут быть затем, при желании, удалены из формы или подвергнуты хранению в ней до дальнейшего использования.

Применяя способ с активными ингредиентами и рыбьим желатином в качестве носителя, получают твердую, быстро диспергируемую лекарственную форму, имеющую преимущества, связанные с использованием описываемого в данном документе рыбьего желатина. Обычно рыбий желатин подразделяют на желатин, получаемый из рыб, живущих в холодной и теплой воде, и на желатин, превращающийся или не превращающийся в гель. Не превращающаяся в гель разновидность рыбьего желатина по сравнению с превращающимся в гель рыбьим желатином и бычьим желатином содержит меньшее количество аминокислот пролина и гидроксипролина, которые, как известно, связаны с поперечно-сшивающими свойствами и способностью к желатинированию. Не превращающийся в гель рыбий желатин может оставаться при концентрации раствора, составляющей приблизительно до 40%, а также при такой низкой температуре, как 20°C. Рыбий желатин, применяемый в соответствии с данным изобретением, предпочтительно получают из рыб, живущих в холодной воде, и он представляет собой не превращающийся в гель вид рыбьего желатина. Более предпочтительно, в одном аспекте изобретения применяют негидролизованную форму не превращающегося в гель рыбьего желатина. В альтернативном варианте осуществления может быть использован высушенный

распылением, негидролизованый, не превращающийся в гель рыбий желатин. Рыбий желатин, подходящий для использования в изобретении, коммерчески доступен.

Помимо активного ингредиента и носителя из рыбьего желатина, композиции в соответствии с данным изобретением могут также содержать другие матрицеобразующие средства и второстепенные компоненты. Матрицеобразующие средства, подходящие для применения в настоящем изобретении, включают материалы, полученные из животных или растительных белков, такие как другие желатины, декстрины и соя, белки из семян пшеницы и подорожника; смолы, такие как акация, гуар, агар и ксантан; полисахариды; альгинаты; карбоксиметилцеллюлозы; каррагенаты; декстраны; пектины; синтетические полимеры, такие как поливинилпирролидон; а также комплексы полипептид/белок или полисахарид, такие как комплексы желатин-акация.

Другие материалы, которые также могут быть введены в быстро растворяющиеся композиции по настоящему изобретению, включают сахара, такие как маннит, декстроза, лактоза, галактоза и трегалоза; циклические сахара, такие как циклодекстрин; неорганические соли, такие как фосфат натрия, хлорид натрия и силикаты алюминия; и аминокислоты, содержащие от 2 до 12 атомов углерода, такие как глицин, L-аланин, L-аспарагиновая кислота, L-глутаминовая кислота, L-гидроксипролин, L-изолейцин, L-лейцин и L-фенилаланин. Перед отверждением (замораживанием) в раствор или суспензию могут быть введены один или несколько матрицеобразующих средств. Матрицеобразующее средство может присутствовать помимо поверхностно-активного вещества или вместо поверхностно-активного вещества. Помимо образования матрицы, матрицеобразующее средство может способствовать поддержанию дисперсии любого активного ингредиента в растворе суспензии. Это особенно целесообразно в случае применения активных средств, которые недостаточно растворимы в воде и поэтому должны быть суспендированы, а не растворены. В быстро растворяющиеся композиции могут быть также введены второстепенные компоненты, такие как консерванты, антиоксиданты, поверхностно-активные вещества, загустители, красящие агенты, корригенты, модификаторы pH, подсластители или агенты, маскирующие вкус. Подходящие красящие агенты включают красные, черные и желтые оксиды железа, а также красители FD & C, такие как FD&C синий №2 и FD&C красный №40, выпускаемые Ellis & Everard. Подходящие ароматизаторы включают мятные, малиновые, лакричные, апельсиновые, лимонные, грейпфрутовые, карамельные, ванильные, вишневые и виноградные вкусовые вещества, а также их

сочетания. Подходящие модификаторы pH включают пищевые кислоты и основания, такие как лимонная, винная, фосфорная, соляная, малеиновая кислоты и гидроксид натрия. Подходящие подсластители включают, например, сукралозу, аспартам, ацесульфам К и тауматин. Подходящие маскирующие вкус средства включают, например, бикарбонат натрия, ионообменные смолы, соединения включения циклодекстрина, адсорбаты или микрокапсулированные активные вещества.

Типичные пути введения фармацевтических композиций по изобретению включают, без ограничения, пероральный, местный, трансдермальный, ингаляционный, парентеральный, сублингвальный, буккальный, ректальный, вагинальный и интраназальный. Используемый в данном документе термин «парентеральный» включает подкожные инъекции, внутривенные, внутримышечные, внутригрудные инъекции или способы инфузии. Фармацевтические композиции в соответствии с некоторыми вариантами осуществления настоящего изобретения составлены таким образом, чтобы активные ингредиенты, содержащиеся в них, были биодоступными при введении композиции пациенту. Композиции, которые будут вводиться субъекту или пациенту, могут быть в виде одной или нескольких единиц дозирования. Фактические способы приготовления таких дозированных форм известны или будут очевидны специалистам в данной области техники; например, см. *Remington: The Science and Practice of Pharmacy*, 20th Edition (Philadelphia College of Pharmacy and Science, 2000).

Твердые композиции формируют в составы в единицах дозирования, обеспечивающих от около 1 до около 1000 мг активного ингредиента на дозу. Некоторые примеры твердых единиц дозирования представляют собой 0,1 мг, 1 мг, 10 мг, 37,5 мг, 75 мг, 100 мг, 150 мг, 300 мг, 500 мг, 600 мг и 1000 мг. Типичные диапазоны доз в соответствии с настоящим изобретением включают около 10-600 мг, 25-300 мг, 25-150 мг, 50-100 мг, 60-90 мг и 70-80 мг. Жидкие композиции обычно представлены в диапазоне единиц дозирования от 1 до 100 мг/мл. Некоторые примеры жидких единиц дозирования представляют собой 0,1 мг/мл, 1 мг/мл, 10 мг/мл, 25 мг/мл, 50 мг/мл и 100 мг/мл.

В одном аспекте фармацевтическая композиция может включать около 50-60 масс.% римегепанта гемисульфата полуторагидрата, около 30-35 масс.% микрокристаллической целлюлозы, около 2-7 масс.% гидроксипропилцеллюлозы, около 3-7 масс.% кроскармеллозы натрия и около 0,1-1,0 масс.% стеарата магния. В другом аспекте фармацевтическая композиция может включать около 57,1 масс.% римегепанта

гемисульфата полуторагидрата, около 33,4 масс.% микрокристаллической целлюлозы, около 4,0 масс.% гидроксипропилцеллюлозы, около 5,0 масс.% кроскармеллозы натрия и около 0,5 масс.% стеарата магния. В другом аспекте фармацевтическая композиция может включать от около 70-80 масс.% римегепанта гемисульфата полуторагидрата, около 10-20 масс.% рыбьего желатина, около 10-20 масс.% наполнителя и 0,1-5,0 масс.% ароматизатора.

В другом аспекте наполнитель может представлять собой маннит.

В другом аспекте фармацевтическая композиция может представлять собой высушенную распылением композицию.

В другом аспекте высушенная распылением композиция может включать ацетат-сукцинат гипермеллозы и терапевтически эффективное количество CGRP-антагониста для купирования приступа или его фармацевтически приемлемой соли. В одном аспекте высушенная распылением композиция может включать уброгепант. Матрица, содержащая уброгепант, может быть приготовлена путем распылительной сушки раствора уброгепанта и ацетат-сукцината гипромеллозы типа LG® (Shin Etsu, коммерческий продукт), смешивания высушенного гранулята с различными наполнителями и прессования смеси в таблетки, как описано в публикации патента США № 2018/0092899, опубликованной 5 апреля 2018 года.

В некоторых вариантах осуществления способ может включать введение субъекту одного или нескольких дополнительных средств одновременно или последовательно с римегепантом. В некоторых вариантах осуществления дополнительное средство может представлять собой лекарство от головной боли, такое как пример лекарственного средства против головной боли (например, агонисты 5-HT₁, триптаны, алкалоиды спорыньи, опиаты, адренергические антагонисты, NSAID или антитела), известное в данной области техники. В некоторых вариантах осуществления терапевтический эффект может быть больше по сравнению с применением только одного или нескольких дополнительных средств. Соответственно, может быть достигнут синергетический эффект между римегепантом и одним или более дополнительными лекарственными средствами. В некоторых вариантах осуществления одно или несколько дополнительных средств могут приниматься субъектом с профилактической целью.

В одном аспекте изобретение также обеспечивает наборы для применения в настоящих способах. Наборы могут включать один или несколько контейнеров,

содержащих фармацевтическую композицию, описанную в данном документе, и инструкции по применению в соответствии с любым из способов, описанных в данном документе. Обычно такие инструкции содержат описание введения фармацевтической композиции для лечения, облегчения или предотвращения головной боли (например, мигрени) или другого расстройства, связанного с CRGP, в соответствии с любым из способов, описанных в данном документе. Набор может, например, содержать описание выбора индивидуума, подходящего для лечения, на основании определения, имеется ли у данного человека головная боль или есть ли у него риск возникновения головной боли. Инструкции обычно предоставляются в форме вкладыша в упаковку или этикетки в соответствии с требованиями регулирующего органа, имеющего полномочия на юрисдикцию, в которой фармацевтическая композиция должна быть предоставлена пациентам.

ПРИМЕРЫ

Последующие примеры иллюстрируют изобретение и не предназначены для ограничения сферы действия изобретения.

ПРИМЕР 1

Производство таблеток- Для производства таблеток, содержащих дозу 75 мг римегепанта, порцию исходной смеси готовят следующим образом. Композиция исходной смеси представлена ниже в таблице 1. Таблетки изготавливают из исходной смеси, как указано.

Таблица 1

Ингредиент	Процентное содержание на таблетку	Количество на таблетку (мг)	Количество на Партию из 100000 таблеток (г)
Внутригранулярный			
Римегепант (в виде полуторного гидрата гемисульфата, эквивалентного 75 мг в качестве основания)	57,11	85,67	8575,5

Целлюлоза микрокристаллическая, NF (National Formulary, национальный лекарственный формуляр)	13,39	20,09	2011,0
Гидроксипропилцеллюлоза), USP/NF (United States Pharmacopeia/National Formulary, Фармакопея Соединенных Штатов Америки/Национальный лекарственный формуляр) (Klucel EXF PHARM)	4,00	6,00	600,6
Кроскармеллоза натрия NF	2,50	3,75	375,4
Очищенная вода USP	q.s.	N/A	0 ¹
Внутригранулярные дозированные твердые вещества			11562
Экстрагранулярный			
Целлюлоза микрокристаллическая NF	20,00	30,00	3,003,0
Кроскармеллоза натрия NF	2,50	3,75	375,4
Стеарат магния NF	0,50	0,75	75,08
Всего в ядре таблетки	100,0	150	15015

¹ Очищенная вода удаляется в процессе. Излишки расходуются. Потребляемая порция документируется. Внутригранулярные дозированные твердые вещества не включают воду.

Полуторный гидрат гемисульфата римегепанта и все вспомогательные вещества взвешивают.

Пропустите полуторный гидрат гемисульфата римегепанта, микрокристаллическую целлюлозу (внутригранулярную часть), гидроксипропилцеллюлозу и кроскармеллозу натрия (внутригранулярную часть) через сито с размером ячеек 20 меш.

Загрузите просеянную смесь из 2 в подходящий гранулятор, оборудованный чашей подходящего размера и сушите смесь в течение 10 минут. Установите низкую скорость рабочего колеса и выключите измельчитель.

Во время перемешивания оснастите гранулятор распылителем и доливайте очищенную воду до достижения конечной точки.

Перемешивайте влажную массу в течение 30 секунд, установив рабочее колесо на низкий уровень и измельчитель на низкий уровень.

Выгрузите влажную массу в расширительную камеру сушилки с псевдооживленным слоем. Высушите до заданного LOD <2%.

Измельчите высушенные гранулы, используя Comil с соответствующим ситом (0,075R) и спейсером (0,050). Выполните анализ насыпной плотности и плотности после утряски и гранулометрического состава. Запишите результаты. Рассчитайте индекс Карра и среднее значение индекса Карра по двум образцам.

Рассчитайте фракционный выход. Пересчитайте количества экстрагранулярных веществ.

Пропустите микрокристаллическую целлюлозу и кроскармеллозу через сито с размером ячеек 20 меш.

Объедините измельченный гранулят с пересчитанной микрокристаллической целлюлозой (экстрагранулярная часть), кроскармеллозой натрия (экстрагранулярная часть) в емкости объемом 2 кубических фута и перемешайте при 150 оборотах.

Пропустите стеарат магния через сито с размером ячеек 30 меш.

Добавьте просеянный стеарат магния к содержимому емкости объемом 2 кубических фута и перемешайте при 75 оборотах.

Соберите образцы для проверки однородности смеси по плану.

Выполните анализ насыпной плотности и плотности после утряски, а также размера частиц и рассчитайте индекс Карра.

Вылейте в подходящую емкость и взвесьте.

Установите роторный таблеточный пресс на 716 станций с оснасткой для изготовления круглой вогнутой плоской таблетки размером 7 мм. При необходимости отрегулируйте количество станций.

Отрегулируйте пресс для достижения следующих характеристик таблеток: Потеря хрупкости $\leq 0,3\%$; твердость 10-14 кПа; толщина 3,60-4,10 мм; и распад $\geq 2:30$ минут.

Проведите производственное тестирование следующим образом:

Расслоение и распад таблеток в начале, середине и конце цикла

Твердость таблетки, толщина таблетки, масса отдельных таблеток, умеренная масса таблеток и внешний вид с 15-минутными интервалами.

Пропустите таблетки через пылеуловитель и металлоискатель.

Упакуйте таблетки в двойных полиэтиленовых пакетах в подходящую тару.

ПРИМЕР 2

Клиническое испытание - ВHV3000-201: открытое исследование с целью оценки безопасности при лечении острой мигрени (идентификатор ClinicalTrials.gov: NCT 03266588)

Клиническое исследование фазы 2/3 проводится с приблизительно 2000 участников, как показано ниже.

Описание исследования

Краткое содержание:

Целью данного исследования является оценка безопасности и переносимости препарата ВHV-3000 (римегепант).

Состояние или болезнь	Вмешательство/лечение	Фаза
Мигрень	Препарат: Римегепант	Фаза 2/Фаза 3

Дизайн исследования

Тип исследования:	Интервенционный (клиническое испытание)
Предполагаемое зачисление:	2000 участников
Модель вмешательства:	Назначение одной группы
Маскировка:	Нет (открытая этикетка)
Первичное назначение:	Лечение
Официальное название:	Многоцентровое открытое долгосрочное исследование с целью оценки безопасности ВHV-3000 при лечении острой мигрени
Фактическая дата начала исследования:	30 августа 2017 года
Предполагаемая дата завершения начальной школы:	Июль 2019 года
Предполагаемая дата завершения исследования:	Июль 2019 года

Группы и вмешательства

Группа	Вмешательство/лечение
Экспериментальная: Римегепант	Препарат: Римегепант Пероральная таблетка 75 мг Другое название: ВHV3000

Критерии оценки

Первичные критерии эффективности:

С целью оценки безопасности и переносимости римегепанта (ВHV-3000) путем измерения частоты и тяжести нежелательных явлений и прекращения приема из-за нежелательных явлений [Временные рамки: 52 недели] Количество субъектов с нежелательными явлениями, возникшими в результате лечения, по оценке с помощью лабораторных тестов, ЭКГ, результатов физикального обследования (безопасность и переносимость)

Вторичные критерии эффективности:

ALT или AST > 3x ULN с общим билирубином >2x ULN [Временные рамки: 52 недели]: повышение показателей функции печени.

Связанные с печенью нежелательные явления и связанные с печенью нежелательные явления, которые приводят к прекращению [Временные рамки: 52 недель] неблагоприятные события, связанные с печенью

Более подробную информацию о клиническом исследовании, включая критерии отбора, контакты и места проведения, а также дополнительную информацию можно найти на сайте www.clinicaltrials.gov по идентификатору ClinicalTrials.gov: NCT03266588.

ПРИМЕР 3

Результаты клинического испытания, описанного в Примере 2, суммированы следующим образом. Исследование ВHV-3000-201 продемонстрировало первые положительные результаты. Промежуточный анализ (срез базы данных 21 ноября 2018 года)

продемонстрировал, что безопасность и переносимость долгосрочного дозирования римегепанта у больных с мигренью согласуется с профилем, наблюдаемым в исследованиях фаз 1-3 на сегодняшний день. Пациентам разрешалось лечить приступы мигрени любой степени тяжести (от легкой до тяжелой) вплоть до одного раза в день в течение всего года. Первоначальные результаты в отношении печеночной безопасности и переносимости 75 мг римегепанта у участников исследования основывается на оценке как неблагоприятных событий, так и регулярных тестов функции печени. Промежуточные данные по печени были проанализированы независимой группой экспертов по печени. Случаев заболевания печени, которые могли быть оценены как связанные с исследуемым препаратом, не было, и не было выявлено случаев, связанных с законом Хай (Hy's Law). Группа пришла к выводу, что на сегодняшний день не было обнаружено сигнала о безопасности для печени, включая подгруппу пациентов с почти суточным дозированием (≥ 15 доз в месяц). В совокупности, было отмечено, что по сравнению с исследованиями мигрени с лекарствами, отличными от римегепанта, отмечалась очень низкая частота общего повышения показателей печеночных тестов (1,0% случаев повышения АЛТ или АСТ в сыворотке крови $> 3 \times \text{ULN}$). Испытуемые продолжают участие в исследовании 201 с дополнительным анализом данных, которые будут представлены в NDA, и требуемыми 120-дневными обновлениями данных по безопасности.

Совершенно неожиданно, в дополнение к промежуточному анализу безопасности, предварительные открытые данные о частоте головных болей из исследования 201 показывают, что периодическое введение римегепанта в дозе 75 мг связано с сокращением количества дней с мигренью в месяц, т. е. 30 дней, что свидетельствует о профилактическом действии римегепанта. В исследовательском анализе в исследовании 201 пациенты, у которых мигрень наблюдалась в течение 15 или больше дней в месяц в течение стандартного периода наблюдения, т. е. до начала лечения римегепантом, продемонстрировали среднее снижение головной боли на 4 дня в месяц через 12 недель периодического приема 75 мг римегепанта. Приблизительно у 40% пациентов, у которых в течение периода наблюдения наблюдалось 15 или больше дней с головной болью в месяц, за 12 недель лечения римегепантом наблюдалось снижение количества дней с головной болью в месяц не менее чем на 30%. Снижение среднего количества дней с головной болью в месяц наблюдалось, начиная с первого месяца терапии, и продолжалось в последующие месяцы терапии.

ПРИМЕР 4

Лечение приступов у пациентов

Некоторые субъекты в исследовании, описанном в Примере 2, проходили лечение биологическим ингибитором CGRP, эренумабом-аоо. Записи о приступах мигренозной головной боли показаны в таблицах 2-6 ниже. Субъектам, испытавшим приступ, вводили римегепант. Совершенно удивительно, что субъекты, которым вводили римегепант, получили облегчение от мигренозной головной боли без необходимости принимать другие лекарства, такие как триптаны или НПВП.

Таблица 2

ID субъекта	Дата и время отчета	Мигрень	Степень тяжести	Прием других лекарств [Фаза наблюдения]	Прием исследуемого лекарства [Фаза лечения]	Количество таблеток
1196	04 дек. 2017 19:12:00	Да	Умеренная	Да	-	-
1196	05 дек. 2017 21:14:00	Да	Умеренная	Да	-	-
1196	06 дек. 2017 21:16:00	Да	Умеренная	Да	-	-
1196	07 дек. 2017 20:31:00	Да	Умеренная	Да	-	-
1196	08 дек. 2017 21:19:00	Да	Умеренная	Да	-	-
1196	09 дек. 2017 21:15:00	Нет	-	-	-	-
1196	10 дек. 2017 22:10:00	Нет	-	-	-	-
1196	11 дек. 2017 21:08:00	Нет	-	-	-	-
1196	13 дек. 2017 20:56:00	Нет	-	-	-	-
1196	14 дек. 2017 23:06:00	Да	Умеренная	Да	-	-
1196	16 дек. 2017 21:18:00	Нет	-	-	-	-
1196	17 дек. 2017 21:04:00	Нет	-	-	-	-
1196	18 дек. 2017 23:50:00	Нет	-	-	-	-

1196	19 дек. 2017 22:01:00	Нет	-	-	-	-
1196	20 дек. 2017 21:02:00	Нет	-	-	-	-
1196	21 дек. 2017 22:49:00	Да	с	Да	-	-
1196	22 дек. 2017 21:00:00	Да	Умеренная	Да	-	-
1196	23 дек. 2017 22:53:00	Да	Умеренная	Да	-	-
1196	24 дек. 2017 22:40:00	Нет	-	-	-	-
1196	25 дек. 2017 21:02:00	Нет	-	-	-	-
1196	26 дек. 2017 21:19:00	Нет	-	-	-	-
1196	27 дек. 2017 21:10:00	Нет	-	-	-	-
1196	28 дек. 2017 22:21:00	Да	Умеренная	Да	-	-
1196	29 дек. 2017 21:00:00	Нет	-	-	-	-
1196	30 дек. 2017 21:01:00	Да	Умеренная	Да	-	-
1196	31 дек. 2017 22:12:00	Да	Легкая	Да	-	-
1196	01 янв. 2018 21:01:00	Нет	-	-	-	-
1196	02 янв. 2018 21:49:00	Нет	-	-	-	-
1196	03 янв. 2018 21:12:00	Нет	-	-	-	-

1196	04 янв. 2018 21:30:00	Нет	-	-	-	-
1196	05 янв. 2018 20:49:00	Да	Умеренная	-	Нет	-
1196	06 янв. 2018 21:00:00	Нет	-	-	Нет	-
1196	07 янв. 2018 21:03:00	Нет	-	-	Нет	-
1196	08 янв. 2018 21:09:00	Нет	-	-	Нет	-
1196	09 янв. 2018 23:02:00	Нет	-	-	Нет	-
1196	10 янв. 2018 21:00:00	Нет	-	-	Нет	-
1196	11 янв. 2018 21:41:00	Нет	-	-	Нет	-
1196	12 янв. 2018 21:01:00	Да	Легкая	-	Да	1
1196	14 янв. 2018 21:33:00	Нет	-	-	Нет	-
1196	15 янв. 2018 21:14:00	Да	Умеренная	-	Да	1
1196	16 янв. 2018 21:50:00	Нет	-	-	Нет	-
1196	17 янв. 2018 20:42:00	Нет	-	-	Нет	-
1196	18 янв. 2018 21:10:00	Нет	-	-	Нет	-
1196	19 янв. 2018 21:37:00	Да	Умеренная	-	Да	1
1196	20 янв. 2018 22:05:00	Нет	-	-	Нет	-

1196	21 янв. 2018 21:04:00	Нет	-	-	Нет	-
1196	22 янв. 2018 21:18:00	Да	Легкая	-	Да	1
1196	23 янв. 2018 21:36:00	Нет	-	-	Нет	-
1196	24 янв. 2018 20:25:00	Да	Легкая	-	Да	1
1196	25 янв. 2018 21:31:00	Нет	-	-	Нет	-
1196	26 янв. 2018 20:57:00	Нет	-	-	Нет	-
1196	27 янв. 2018 21:05:00	Нет	-	-	Нет	-
1196	28 янв. 2018 21:09:00	Нет	-	-	Нет	-
1196	29 янв. 2018 21:09:00	Да	Умеренная	-	Да	1
1196	30 янв. 2018 21:44:00	Нет	-	-	Нет	-
1196	31 янв. 2018 21:06:00	Нет	-	-	Нет	-
1196	01 февр. 2018 22:25:00	Нет	-	-	Нет	-
1196	02 февр. 2018 21:01:00	Нет	-	-	Нет	-
1196	03 февр. 2018 21:09:00	Да	Умеренная	-	Да	1
1196	04 февр. 2018 21:23:00	Нет	-	-	Нет	-
1196	05 февр. 2018 21:02:00	Нет	-	-	Нет	-

1196	06 февр. 2018 21:01:00	Нет	-	-	Нет	-
1196	07 февр. 2018 20:07:00	Да	Умеренная	-	Да	1
1196	08 февр. 2018 21:20:00	Нет	-	-	Нет	-
1196	09 февр. 2018 23:18:00	Да	Умеренная	-	Да	1
1196	10 февр. 2018 22:24:00	Нет	-	-	Нет	-
1196	11 февр. 2018 21:13:00	Нет	-	-	Нет	-
1196	12 февр. 2018 21:11:00	Да	Умеренная	-	Да	1
1196	13 февр. 2018 23:07:00	Нет	-	-	Нет	-
1196	14 февр. 2018 21:15:00	Да	Легкая	-	Нет	-
1196	15 февр. 2018 20:40:00	Да	Умеренная	-	Да	1
1196	16 февр. 2018 20:59:00	Нет	-	-	Нет	-
1196	17 февр. 2018 21:00:00	Нет	-	-	Нет	-
1196	18 февр. 2018 20:42:00	Нет	-	-	Нет	-
1196	19 февр. 2018 21:03:00	Нет	-	-	Нет	-
1196	20 февр. 2018 21:08:00	Да	Легкая	-	Да	1
1196	21 февр. 2018 21:16:00	Нет	-	-	Нет	-

1196	22 февр. 2018 21:05:00	Да	Умеренная	-	Да	1
1196	23 февр. 2018 19:49:00	Нет	-	-	Нет	-
1196	24 февр. 2018 21:30:00	Нет	-	-	Нет	-
1196	25 февр. 2018 21:01:00	Да	Умеренная	-	Да	1
1196	26 февр. 2018 22:21:00	Нет	-	-	Нет	-
1196	27 февр. 2018 21:45:00	Нет	-	-	Нет	-
1196	28 февр. 2018 20:53:00	Да	Легкая	-	Да	1
1196	01 марта 2018 20:34:00	Нет	-	-	Нет	-
1196	02 марта 2018 21:05:00	Нет	-	-	Нет	-
1196	03 марта 2018 20:58:00	Нет	-	-	Нет	-
1196	04 марта 2018 21:24:00	Нет	-	-	Нет	-
1196	05 марта 2018 20:53:00	Нет	-	-	Нет	-
1196	06 марта 2018 20:51:00	Да	Умеренная	-	Да	1
1196	07 марта 2018 21:02:00	Нет	-	-	Нет	-
1196	08 мар 2018 21:12:00	Нет	-	-	Нет	-
1196	09 марта 2018 21:15:00	Нет	-	-	Нет	-

1196	10 марта 2018 21:39:00	Нет	-	-	Нет	-
1196	11 марта 2018 21:14:00	Нет	-	-	Нет	-
1196	12 марта 2018 21:12:00	Нет	-	-	Нет	-
1196	13 марта 2018 21:17:00	Да	Умеренная	-	Да	1
1196	14 марта 2018 21:08:00	Нет	-	-	Нет	-
1196	15 марта 2018 21:16:00	Нет	-	-	Нет	-
1196	17 марта 2018 21:00:00	Да	Умеренная	-	Да	1
1196	18 марта 2018 20:51:00	Нет	-	-	Нет	-
1196	19 марта 2018 20:32:00	Нет	-	-	Нет	-
1196	20 марта 2018 21:19:00	Нет	-	-	Нет	-
1196	21 марта 2018 20:32:00	Да	Умеренная	-	Да	1
1196	22 марта 2018 20:35:00	Нет	-	-	Нет	-
1196	23 марта 2018 21:14:00	Да	Умеренная	-	Да	1
1196	24 марта 2018 20:52:00	Нет	-	-	Нет	-
1196	25 марта 2018 22:31:00	Нет	-	-	Нет	-
1196	26 марта 2018 21:10:00	Нет	-	-	Нет	-

1196	27 марта 2018 22:11:00	Да	Умеренная	-	Да	1
1196	28 марта 2018 21:02:00	Нет	-	-	Нет	-
1196	29 марта 2018 20:24:00	Да	Умеренная	-	Да	1
1196	31 марта 2018 22:00:00	Нет	-	-	Нет	-
1196	01 апр. 2018 20:23:00	Да	Умеренная	-	Да	1
1196	02 апр. 2018 20:48:00	Нет	-	-	Нет	-
1196	03 апр. 2018 21:04:00	Нет	-	-	Нет	-
1196	04 апр. 2018 21:03:00	Да	Тяжелая	-	Да	1
1196	06 апр. 2018 20:49:00	Да	Умеренная	-	Да	1
1196	07 апр. 2018 21:34:00	Нет	-	-	Нет	-
1196	08 апр. 2018 20:54:00	Нет	-	-	Нет	-
1196	09 апр. 2018 21:00:00	Нет	-	-	Нет	-
1196	10 апр. 2018 21:00:00	Нет	-	-	Нет	-
1196	11 апр. 2018 20:49:00	Да	Умеренная	-	Да	1
1196	12 апр. 2018 21:31:00	Нет	-	-	Нет	-
1196	13 апр. 2018 21:14:00	Да	Тяжелая	-	Да	1

1196	14 апр. 2018 21:02:00	Нет	-	-	Нет	-
1196	15 апр. 2018 21:02:00	Нет	-	-	Нет	-
1196	16 апр. 2018 19:52:00	Да	Умеренная	-	Да	1
1196	17 апр. 2018 21:06:00	Да	Умеренная	-	Да	1
1196	18 апр. 2018 21:34:00	Нет	-	-	Нет	-
1196	19 апр. 2018 21:00:00	Да	Умеренная	-	Да	1
1196	20 апр. 2018 23:02:00	Нет	-	-	Нет	-
1196	21 апр. 2018 21:03:00	Да	Тяжелая	-	Да	1
1196	22 апр. 2018 21:45:00	Нет	-	-	Нет	-
1196	23 апр. 2018 21:01:00	Нет	-	-	Нет	-
1196	24 апр. 2018 19:16:00	Нет	-	-	Нет	-
1196	25 апр. 2018 21:05:00	Да	Умеренная	-	Да	1
1196	26 апр. 2018 21:04:00	Нет	-	-	Нет	-
1196	27 апр. 2018 22:09:00	Нет	-	-	Нет	-
1196	29 апр. 2018 20:12:00	Да	Умеренная	-	Да	1
1196	30 апр. 2018 21:17:00	Нет	-	-	Нет	-

1196	01 мая 2018 21:03:00	Нет	-	-	Нет	-
1196	02 мая 2018 21:00:00	Нет	-	-	Нет	-
1196	03 мая 2018 21:15:00	Да	Легкая	-	Нет	-
1196	04 мая 2018 21:10:00	Да	Умеренная	-	Да	1
1196	05 мая 2018 21:17:00	Да	Умеренная	-	Да	1
1196	06 мая 2018 21:03:00	Нет	-	-	Нет	-
1196	07 мая 2018 21:13:00	Нет	-	-	Нет	-
1196	08 мая 2018 21:05:00	Нет	-	-	Нет	-
1196	09 мая 2018 20:36:00	Нет	-	-	Нет	-
1196	10 мая 2018 20:48:00	Нет	-	-	Нет	-
1196	11 мая 2018 22:44:00	Нет	-	-	Нет	-
1196	12 мая 2018 22:25:00	Да	Умеренная	-	Да	1
1196	13 мая 2018 21:04:00	Нет	-	-	Нет	-
1196	14 мая 2018 20:17:00	Да	Умеренная	-	Да	1
1196	15 мая 2018 21:15:00	Нет	-	-	Нет	-
1196	16 мая 2018 20:45:00	Нет	-	-	Нет	-

1196	17 мая 2018 21:01:00	Да	Умеренная	-	Да	1
1196	18 мая 2018 22:38:00	Нет	-	-	Нет	-
1196	19 мая 2018 22:02:00	Нет	-	-	Нет	-
1196	20 мая 2018 21:21:00	Да	Умеренная	-	Да	1
1196	21 мая 2018 21:01:00	Нет	-	-	Нет	-
1196	22 мая 2018 20:53:00	Да	Легкая	-	Да	1
1196	23 мая 2018 21:24:00	Нет	-	-	Нет	-
1196	24 мая 2018 21:10:00	Да	Умеренная	-	Да	1
1196	25 мая 2018 21:00:00	Нет	-	-	Нет	-
1196	26 мая 2018 22:06:00	Нет	-	-	Нет	-
1196	27 мая 2018 22:14:00	Нет	-	-	Нет	-
1196	28 мая 2018 21:03:00	Да	Умеренная	-	Да	1
1196	29 мая 2018 20:30:00	Да	Умеренная	-	Да	1
1196	30 мая 2018 20:37:00	Нет	-	-	Нет	-
1196	31 мая 2018 21:49:00	Да	Умеренная	-	Да	1
1196	01 июня 2018 22:00:00	Нет	-	-	Нет	-

1196	03 июня 2018 21:04:00	Нет	-	-	Нет	-
1196	04 июня 2018 21:08:00	Нет	-	-	Нет	-
1196	05 июня 2018 21:04:00	Нет	-	-	Нет	-
1196	06 июня 2018 21:15:00	Да	Умеренная	-	Да	1
1196	08 июня 2018 20:59:00	Нет	-	-	Нет	-
1196	09 июня 2018 21:20:00	Нет	-	-	Нет	-
1196	10 июня 2018 22:57:00	Нет	-	-	Нет	-
1196	11 июня 2018 21:04:00	Нет	-	-	Нет	-
1196	12 июня 2018 21:04:00	Да	Умеренная	-	Да	1
1196	14 июня 2018 21:15:00	Нет	-	-	Нет	-
1196	16 июня 2018 22:06:00	Да	Умеренная	-	Да	1
1196	17 июня 2018 21:17:00	Нет	-	-	Нет	-
1196	18 июня 2018 11:47:00	Да	Умеренная	-	Да	1
1196	18 июня 2018 21:12:00	Нет	-	-	Нет	-
1196	19 июня 2018 20:31:00	Да	Умеренная	-	Да	1
1196	20 июня 2018 22:09:00	Нет	-	-	Нет	-

1196	21 июня 2018 22:11:00	Нет	-	-	Нет	-
1196	22 июня 2018 21:33:00	Нет	-	-	Нет	-
1196	23 июня 2018 21:45:00	Нет	-	-	Нет	-
1196	24 июня 2018 21:46:00	Нет	-	-	Нет	-
1196	25 июня 2018 21:03:00	Да	Умеренная	-	Да	1
1196	26 июня 2018 21:20:00	Нет	-	-	Нет	-
1196	27 июня 2018 21:50:00	Нет	-	-	Нет	-
1196	28 июня 2018 21:04:00	Да	Умеренная	-	Да	1
1196	29 июня 2018 21:19:00	Нет	-	-	Нет	-
1196	30 июня 2018 22:03:00	Нет	-	-	Нет	-
1196	01 июля 2018 21:21:00	Да	Легкая	-	Да	1
1196	02 июля 2018 21:16:00	Нет	-	-	Нет	-
1196	03 июля 2018 21:46:00	Нет	-	-	Нет	-
1196	04 июля 2018 21:48:00	Да	Умеренная	-	Да	1
1196	07 июля 2018 21:23:00	Да	Тяжелая	-	Да	1
1196	08 июля 2018 21:02:00	Нет	-	-	Нет	-
1196	09 июля 2018	Нет	-	-	Нет	-

	22:30:00					
1196	10 июля 2018 21:30:00	Нет	-	-	Нет	-
1196	11 июля 2018 21:17:00	Да	Умеренная	-	Да	1
1196	12 июля 2018 21:35:00	Нет	-	-	Нет	-
1196	13 июля 2018 22:28:00	Нет	-	-	Нет	-
1196	15 июля 2018 21:15:00	Нет	-	-	Нет	-
1196	16 июля 2018 21:14:00	Да	Умеренная	-	Да	1
1196	17 июля 2018 21:12:00	Нет	-	-	Нет	-
1196	18 июля 2018 20:33:00	Нет	-	-	Нет	-
1196	19 июля 2018 21:33:00	Нет	-	-	Нет	-
1196	20 июля 2018 21:10:00	Да	Тяжелая	-	Да	1
1196	21 июля 2018 21:31:00	Нет	-	-	Нет	-
1196	22 июля 2018 20:41:00	Нет	-	-	Нет	-
1196	23 июля 2018 11:48:00	Нет	-	-	Нет	-
1196	23 июля 2018 12:48:00	Да	Умеренная	-	Да	1

Субъектом 1196 является 50-летняя женщина европеоидной расы с историей от 2 до 8 приступов мигрени (без ауры) в месяц, начиная с 25-летнего возраста. Предыдущими лекарственными препаратами, используемыми для лечения ее головной

боли, были суматриптан, элетриптан, ибупрофен, парацетамол, гидрокодон тритартрат и метилпреднизолон. Кроме того, она получала инъекции эренумаб-аоое с 23 июля 2018 года и инъекции Botox® с 26 мая 2017 года до 07 мая 2018 года.

Таблица 3

ID субъекта	Дата и время отчета	Мигрень	Степень тяжести	Прием другого лекарства [Фаза наблюдения]	Прием исследуемого лекарства [Фаза лечения]	Количество таблеток
2099	12 апр. 2018 18:17:00	Да	Умеренная	Да	-	-
2099	13 апр. 2018 18:16:00	Да	Тяжелая	Да	-	-
2099	14 апр. 2018 18:03:00	Да	Умеренная	Да	-	-
2099	15 апр. 2018 18:03:00	Да	Легкая	Нет	-	-
2099	16 апр. 2018 19:20:00	Да	Умеренная	Да	-	-
2099	17 апр. 2018 19:27:00	Нет	-	-	-	-
2099	18 апр. 2018 19:51:00	Да	Тяжелая	Да	-	-
2099	19 апр. 2018 19:05:00	Да	Тяжелая	Да	-	-
2099	20 апр. 2018 18:22:00	Да	Тяжелая	Да	-	-
2099	21 апр. 2018 18:45:00	Да	Легкая	Да	-	-

2099	22 апр. 2018 18:13:00	Да	Умеренная	Да	-	-
2099	23 апр. 2018 18:30:00	Нет	-	-	-	-
2099	24 апр. 2018 21:45:00	Да	Легкая	Да	-	-
2099	25 апр. 2018 19:54:00	Нет	-	-	-	-
2099	26 апр. 2018 22:32:00	Нет	-	-	-	-
2099	27 апр. 2018 18:04:00	Да	Легкая	Да	-	-
2099	28 апр. 2018 18:05:00	Нет	-	-	-	-
2099	01 мая 2018 18:00:00	Да	Легкая	Нет	-	-
2099	02 мая 2018 18:02:00	Да	Умеренная	Да	-	-
2099	03 мая 2018 18:02:00	Нет	-	-	-	-
2099	04 мая 2018 18:28:00	Да	Умеренная	Да	-	-
2099	05 мая 2018 18:02:00	Нет	-	-	-	-
2099	06 мая 2018 18:01:00	Да	Тяжелая	Да	-	-
2099	07 мая 2018 19:21:00	Нет	-	-	-	-
2099	08 мая 2018 19:18:00	Да	Тяжелая	Да	-	-
2099	09 мая 2018 19:55:00	Да	Легкая	Да	-	-

2099	10 мая 2018 23:31:00	Нет	-	-	Нет	-
2099	11 мая 2018 19:43:00	Да	Умеренная	-	Да	1
2099	12 мая 2018 18:01:00	Да	Тяжелая	-	Да	1
2099	13 мая 2018 18:02:00	Да	Легкая	-	Да	1
2099	14 мая 2018 18:01:00	Да	Легкая	-	Да	1
2099	15 мая 2018 21:30:00	Нет	-	-	Нет	-
2099	16 мая 2018 23:33:00	Нет	-	-	Нет	-
2099	17 мая 2018 19:37:00	Нет	-	-	Нет	-
2099	18 мая 2018 18:30:00	Да	Легкая	-	Да	1
2099	19 мая 2018 18:04:00	Да	Легкая	-	Да	1
2099	21 мая 2018 19:17:00	Да	Легкая	-	Да	1
2099	22 мая 2018 23:19:00	Нет	-	-	Нет	-
2099	23 мая 2018 20:13:00	Да	Тяжелая	-	Да	1
2099	24 мая 2018 21:22:00	Нет	-	-	Нет	-
2099	25 мая 2018 18:16:00	Да	Умеренная	-	Да	1
2099	26 мая 2018 18:00:00	Да	Умеренная	-	Да	1

2099	27 мая 2018 18:32:00	Нет	-	-	Нет	-
2099	28 мая 2018 18:45:00	Да	Умеренная	-	Да	1
2099	29 мая 2018 20:59:00	Нет	-	-	Нет	-
2099	30 мая 2018 19:36:00	Да	Тяжелая	-	Да	1
2099	31 мая 2018 18:42:00	Нет	-	-	Нет	-
2099	03 июня 2018 18:59:00	Да	Умеренная	-	Да	1
2099	04 июня 2018 19:37:00	Нет	-	-	Нет	-
2099	05 июня 2018 19:53:00	Нет	-	-	Нет	-
2099	06 июня 2018 19:28:00	Нет	-	-	Нет	-
2099	07 июня 2018 18:19:00	Да	Умеренная	-	Да	1
2099	08 июня 2018 18:19:00	Нет	-	-	Нет	-
2099	09 июня 2018 18:04:00	Да	Умеренная	-	Да	1
2099	10 июня 2018 18:16:00	Да	Легкая	-	Да	1
2099	11 июня 2018 19:21:00	Нет	-	-	Нет	-
2099	13 июня 2018 19:36:00	Нет	-	-	Нет	-
2099	14 июня 2018 19:41:00	Да	Легкая	-	Да	1

2099	15 июня 2018 23:33:00	Нет	-	-	Нет	-
2099	16 июня 2018 18:00:00	Нет	-	-	Нет	-
2099	17 июня 2018 18:15:00	Да	Тяжелая	-	Да	1
2099	18 июня 2018 20:57:00	Нет	-	-	Нет	-
2099	19 июня 2018 19:32:00	Нет	-	-	Нет	-
2099	20 июня 2018 18:32:00	Нет	-	-	Нет	-
2099	21 июня 2018 19:30:00	Нет	-	-	Нет	-
2099	23 июня 2018 18:03:00	Нет	-	-	Нет	-
2099	24 июня 2018 18:36:00	Нет	-	-	Нет	-
2099	25 июня 2018 18:32:00	Нет	-	-	Нет	-
2099	26 июня 2018 19:01:00	Нет	-	-	Нет	-
2099	27 июня 2018 18:12:00	Нет	-	-	Нет	-
2099	29 июня 2018 19:13:00	Нет	-	-	Нет	-
2099	30 июня 2018 23:42:00	Да	Тяжелая	-	Да	1
2099	01 июля 2018 18:01:00	Да	Умеренная	-	Да	1
2099	03 июля 2018 18:02:00	Нет	-	-	Нет	-
2099	04 июля 2018	Да	Тяжелая	-	Да	1

	22:28:00					
2099	05 июля 2018 18:33:00	Нет	-	-	Нет	-
2099	06 июля 2018 18:11:00	Нет	-	-	Нет	-
2099	07 июля 2018 23:31:00	Нет	-	-	Нет	-
2099	08 июля 2018 18:20:00	Нет	-	-	Нет	-
2099	09 июля 2018 18:32:00	Нет	-	-	Нет	-
2099	10 июля 2018 19:55:00	Да	Тяжелая	-	Да	1
2099	11 июля 2018 20:21:00	Нет	-	-	Нет	-
2099	13 июля 2018 22:08:00	Нет	-	-	Нет	-
2099	15 июля 2018 19:46:00	Нет	-	-	Нет	-
2099	16 июля 2018 18:16:00	Да	Легкая	-	Да	1
2099	17 июля 2018 18:26:00	Нет	-	-	Нет	-
2099	18 июля 2018 21:06:00	Нет	-	-	Нет	-
2099	19 июля 2018 19:39:00	Да	Тяжелая	-	Да	1
2099	20 июля 2018 18:01:00	Да	Умеренная	-	Да	1
2099	21 июля 2018 18:16:00	Нет	-	-	Нет	-
2099	22 июля 2018 19:53:00	Нет	-	-	Нет	-

2099	23 июля 2018 19:14:00	Да	Легкая	-	Да	1
2099	24 июля 2018 20:02:00	Нет	-	-	Нет	-
2099	25 июля 2018 20:55:00	Да	Легкая	-	Да	1
2099	26 июля 2018 09:16:00	Нет	-	-	Нет	-

Субъект 2099 является 53-летним мужчиной европейской расы с историей от 9 до 14 мигрени приступов в месяц, который получал инъекции эренумаб-аоое.

Таблица 4

ID субъекта	Дата и время отчета	Мигрень	Степень тяжести	Прием других лекарств [Фаза наблюдения]	Прием исследуемого лекарства [Фаза лечения]	Количество таблеток
2120	17 апр. 2018 18:01:00	Нет	-	-	-	-
2120	18 апр. 2018 18:00:00	Да	Умеренная	Да	-	-
2120	19 апр. 2018 18:00:00	Нет	-	-	-	-
2120	20 апр. 2018 18:02:00	Да	Умеренная	Да	-	-
2120	21 апр. 2018 18:00:00	Нет	-	-	-	-

2120	22 апр. 2018 18:00:00	Да	Тяжелая	Да	-	-
2120	23 апр. 2018 18:02:00	Да	Умеренная	Да	-	-
2120	24 апр. 2018 18:02:00	Нет	-	-	-	-
2120	25 апр. 2018 18:00:00	Да	Умеренная	Да	-	-
2120	26 апр. 2018 18:02:00	Нет	-	-	-	-
2120	27 апр. 2018 18:00:00	Нет	-	-	-	-
2120	29 апр. 2018 19:26:00	Да	Умеренная	Да	-	-
2120	30 апр. 2018 18:33:00	Нет	-	-	-	-
2120	01 мая 2018 18:01:00	Да	Умеренная	Да	-	-
2120	02 мая 2018 18:01:00	Да	Умеренная	Да	-	-
2120	03 мая 2018 18:00:00	Нет	-	-	-	-
2120	04 мая 2018 18:00:00	Нет	-	-	-	-
2120	05 мая 2018 18:00:00	Нет	-	-	-	-
2120	06 мая 2018 18:00:00	Да	Тяжелая	Да	-	-
2120	07 мая 2018 18:02:00	Нет	-	-	-	-
2120	08 мая 2018 18:01:00	Нет	-	-	-	-

2120	09 мая 2018 18:02:00	Нет	-	-	-	-
2120	10 мая 2018 18:00:00	Да	Тяжелая	Да	-	-
2120	11 мая 2018 18:01:00	Да	Умеренная	Да	-	-
2120	12 мая 2018 18:01:00	Нет	-	-	-	-
2120	13 мая 2018 18:01:00	Да	Легкая	Нет	-	-
2120	14 мая 2018 18:01:00	Нет	-	-	-	-
2120	15 мая 2018 18:00:00	Нет	-	-	-	-
2120	16 мая 2018 18:01:00	Да	Легкая	-	Нет	-
2120	17 мая 2018 18:00:00	Нет	-	-	Нет	-
2120	18 мая 2018 18:00:00	Нет	-	-	Нет	-
2120	19 мая 2018 18:01:00	Да	Умеренная	-	Нет	-
2120	20 мая 2018 18:00:00	Нет	-	-	Нет	-
2120	21 мая 2018 18:11:00	Да	Умеренная	-	Нет	-
2120	22 мая 2018 18:05:00	Нет	-	-	Нет	-
2120	23 мая 2018 18:03:00	Да	Умеренная	-	Да	1
2120	24 мая 2018 18:02:00	Нет	-	-	Нет	-

2120	25 мая 2018 18:00:00	Да	Умеренная	-	Да	1
2120	26 мая 2018 18:19:00	Нет	-	-	Нет	-
2120	27 мая 2018 18:00:00	Да	Умеренная	-	Да	1
2120	28 мая 2018 18:00:00	Да	Умеренная	-	Да	1
2120	29 мая 2018 18:01:00	Нет	-	-	Нет	-
2120	31 мая 2018 18:00:00	Да	Умеренная	-	Да	1
2120	01 июня 2018 18:22:00	Да	Умеренная	-	Да	1
2120	02 июня 2018 18:00:00	Да	Легкая	-	Нет	-
2120	03 июня 2018 18:01:00	Нет	-	-	Нет	-
2120	04 июня 2018 18:00:00	Да	Умеренная	-	Да	1
2120	05 июня 2018 18:00:00	Да	Умеренная	-	Да	1
2120	06 июня 2018 18:02:00	Да	Легкая	-	Да	1
2120	07 июня 2018 18:00:00	Да	Умеренная	-	Да	1
2120	08 июня 2018 18:00:00	Нет	-	-	Нет	-
2120	10 июня 2018 18:01:00	Да	Умеренная	-	Да	1
2120	11 июня 2018 18:01:00	Да	Легкая	-	Да	1

2120	12 июня 2018 18:00:00	Да	Умеренная	-	Да	1
2120	13 июня 2018 18:03:00	Да	Легкая	-	Да	1
2120	14 июня 2018 18:05:00	Да	Умеренная	-	Да	1
2120	15 июня 2018 22:53:00	Да	Легкая	-	Да	1
2120	16 июня 2018 18:01:00	Да	Умеренная	-	Да	1
2120	17 июня 2018 18:00:00	Нет	-	-	Нет	-
2120	18 июня 2018 18:01:00	Нет	-	-	Нет	-
2120	19 июня 2018 18:00:00	Да	Умеренная	-	Да	1
2120	20 июня 2018 18:01:00	Нет	-	-	Нет	-
2120	21 июня 2018 18:05:00	Да	Умеренная	-	Да	1
2120	22 июня 2018 18:01:00	Да	Умеренная	-	Да	1
2120	23 июня 2018 20:15:00	Да	Тяжелая	-	Да	1
2120	24 июня 2018 18:00:00	Да	Умеренная	-	Да	1
2120	25 июня 2018 18:00:00	Да	Легкая	-	Да	1
2120	26 июня 2018 19:55:00	Нет	-	-	Нет	-
2120	27 июня 2018 18:00:00	Да	Легкая	-	Да	1

2120	28 июня 2018 18:00:00	Да	Умеренная	-	Да	1
2120	29 июня 2018 18:02:00	Да	Умеренная	-	Да	1
2120	30 июня 2018 18:00:00	Нет	-	-	Нет	-
2120	01 июля 2018 18:34:00	Да	Легкая	-	Да	1
2120	02 июля 2018 18:00:00	Да	Умеренная	-	Да	1
2120	03 июля 2018 19:15:00	Да	Тяжелая	-	Да	1
2120	04 июля 2018 18:27:00	Да	Умеренная	-	Да	1
2120	05 июля 2018 18:30:00	Да	Умеренная	-	Да	1
2120	06 июля 2018 18:00:00	Нет	-	-	Нет	-
2120	07 июля 2018 18:15:00	Да	Умеренная	-	Да	1
2120	08 июля 2018 18:00:00	Нет	-	-	Нет	-
2120	09 июля 2018 20:51:00	Да	Легкая	-	Да	1
2120	10 июля 2018 18:17:00	Да	Умеренная	-	Да	1
2120	11 июля 2018 18:00:00	Нет	-	-	Нет	-
2120	12 июля 2018 18:03:00	Да	Умеренная	-	Да	1
2120	13 июля 2018 18:51:00	Нет	-	-	Нет	-

2120	14 июля 2018 21:48:00	Да	Тяжелая	-	Да	1
2120	15 июля 2018 21:06:00	Нет	-	-	Нет	-
2120	16 июля 2018 23:23:00	Нет	-	-	Нет	-
2120	17 июля 2018 18:00:00	Да	Тяжелая	-	Да	1
2120	18 июля 2018 18:00:00	Нет	-	-	Нет	-
2120	19 июля 2018 18:00:00	Нет	-	-	Нет	-
2120	21 июля 2018 20:15:00	Да	Легкая	-	Да	1
2120	22 июля 2018 19:01:00	Да	Умеренная	-	Нет	-
2120	23 июля 2018 18:00:00	Да	Умеренная	-	Да	1
2120	24 июля 2018 18:05:00	Да	Тяжелая	-	Да	1
2120	25 июля 2018 22:50:00	Нет	-	-	Нет	-
2120	26 июля 2018 18:01:00	Нет	-	-	Нет	-
2120	27 июля 2018 18:00:00	Да	Умеренная	-	Да	1
2120	28 июля 2018 18:45:00	Да	Умеренная	-	Да	1
2120	29 июля 2018 20:51:00	Да	Умеренная	-	Да	1
2120	30 июля 2018 18:02:00	Да	Легкая	-	Да	1

2120	31 июля 2018 18:01:00	Да	Легкая	-	Да	1
2120	01 авг. 2018 18:21:00	Да	Легкая	-	Да	1
2120	02 авг. 2018 18:01:00	Да	Легкая	-	Да	1
2120	03 авг. 2018 18:00:00	Да	Легкая	-	Да	1
2120	04 авг. 2018 18:16:00	Да	Легкая	-	Да	1
2120	06 авг. 2018 20:12:00	Да	Легкая	-	Да	1
2120	07 авг. 2018 18:01:00	Нет	-	-	Нет	-
2120	08 авг. 2018 18:01:00	Да	Тяжелая	-	Да	1
2120	09 авг. 2018 21:11:00	Да	Легкая	-	Да	1
2120	11 авг. 2018 18:16:00	Да	Легкая	-	Да	1
2120	12 авг. 2018 18:47:00	Да	Легкая	-	Да	1
2120	13 авг. 2018 22:28:00	Да	Легкая	-	Да	1
2120	14 авг. 2018 18:00:00	Нет	-	-	Нет	-
2120	15 авг. 2018 18:01:00	Да	Умеренная	-	Да	1
2120	16 авг. 2018 18:03:00	Нет	-	-	Нет	-
2120	17 авг. 2018 18:02:00	Да	Легкая	-	Да	1

2120	18 авг. 2018 20:37:00	Да	Легкая	-	Да	1
2120	19 авг. 2018 18:16:00	Да	Умеренная	-	Да	1
2120	20 авг. 2018 18:21:00	Да	Легкая	-	Да	1
2120	21 авг. 2018 18:28:00	Нет	-	-	Нет	-
2120	22 авг. 2018 19:40:00	Да	Легкая	-	Да	1
2120	23 авг. 2018 18:02:00	Нет	-	-	Нет	-
2120	25 авг. 2018 18:02:00	Да	Тяжелая	-	Да	1
2120	26 авг. 2018 18:03:00	Да	Легкая	-	Да	1
2120	27 авг. 2018 18:00:00	Нет	-	-	Нет	-
2120	28 авг. 2018 18:01:00	Да	Умеренная	-	Да	1
2120	29 авг. 2018 18:02:00	Да	Легкая	-	Нет	-
2120	30 авг. 2018 18:15:00	Да	Легкая	-	Да	1
2120	31 авг. 2018 18:00:00	Да	Легкая	-	Да	1
2120	01 сент. 2018 18:01:00	Да	Умеренная	-	Да	1
2120	02 сент. 2018 19:52:00	Нет	-	-	Нет	-
2120	03 сент. 2018 22:59:00	Да	Умеренная	-	Да	1

2120	04 сент. 2018 22:30:00	Нет	-	-	Нет	-
2120	05 сент. 2018 23:18:00	Да	Легкая	-	Да	1
2120	07 сент. 2018 23:18:00	Да	Умеренная	-	Да	1
2120	08 сент. 2018 22:15:00	Нет	-	-	Нет	-
2120	10 сент. 2018 22:51:00	Да	Умеренная	-	Да	1
2120	11 сент. 2018 16:32:00	Да	Умеренная	-	Да	1

Субъект 2120 является 62-летним мужчиной европеоидной расы с историей от 9 до 14 приступов мигрени в месяц, который получал инъекции эренумаб-аоое.

Таблица 5

ID субъекта	Дата и время отчета	Мигрень	Степень тяжести	Прием других лекарств [Фаза наблюдения]	Прием исследуемого лекарства [Фаза лечения]	Количество таблеток
2637	03 авг. 2018 18:03:00	Нет	-	-	-	-
2637	04 авг. 2018 18:07:00	Нет	-	-	-	-
2637	05 авг. 2018 18:02:00	да	Тяжелая	да	-	-

2637	06 авг. 2018 18:01:00	Нет	-	-	-	-
2637	07 авг. 2018 18:01:00	Нет	-	-	-	-
2637	08 авг. 2018 18:12:00	да	Умеренная	Нет	-	-
2637	09 авг. 2018 18:01:00	Нет	-	-	-	-
2637	10 авг. 2018 18:02:00	да	Умеренная	Нет	-	-
2637	11 авг. 2018 18:01:00	Нет	-	-	-	-
2637	12 авг. 2018 18:01:00	Нет	-	-	-	-
2637	13 авг. 2018 18:01:00	Нет	-	-	-	-
2637	14 авг. 2018 18:01:00	Нет	-	-	-	-
2637	15 авг. 2018 18:01:00	Нет	-	-	-	-
2637	16 авг. 2018 18:01:00	да	Тяжелая	да	-	-
2637	17 авг. 2018 18:01:00	Нет	-	-	-	-
2637	18 авг. 2018 18:01:00	да	Тяжелая	да	-	-
2637	19 авг. 2018 18:09:00	да	Тяжелая	Нет	-	-
2637	20 авг. 2018 18:00:00	Нет	-	-	-	-
2637	21 авг. 2018 18:01:00	Нет	-	-	-	-

2637	22 авг. 2018 18:00:00	Нет	-	-	-	-
2637	23 авг. 2018 18:00:00	Нет	-	-	-	-
2637	24 авг. 2018 18:01:00	Нет	-	-	-	-
2637	25 авг. 2018 18:32:00	Нет	-	-	-	-
2637	26 авг. 2018 19:25:00	да	Тяжелая	Нет	-	-
2637	27 авг. 2018 18:01:00	Нет	-	-	-	-
2637	28 авг. 2018 18:01:00	Нет	-	-	-	-
2637	29 авг. 2018 18:01:00	Нет	-	-	-	-
2637	30 авг. 2018 18:01:00	Нет	-	-	-	-
2637	31 авг. 2018 18:01:00	Нет	-	-	Нет	-
2637	01 сент. 2018 18:03:00	Нет	-	-	Нет	-
2637	02 сент. 2018 18:01:00	Нет	-	-	Нет	-
2637	03 сент. 2018 19:44:00	Нет	-	-	Нет	-
2637	04 сент. 2018 18:01:00	Нет	-	-	Нет	-
2637	05 сент. 2018 18:00:00	Нет	-	-	Нет	-
2637	06 сент. 2018 18:00:00	да	Тяжелая	-	да	1

2637	07 сент. 2018 18:03:00	Нет	-	-	Нет	-
2637	08 сент. 2018 22:11:00	да	Умеренная	-	да	1
2637	09 сент. 2018 18:00:00	Нет	-	-	Нет	-
2637	10 сент. 2018 18:00:00	да	Тяжелая	-	да	1
2637	11 сент. 2018 18:01:00	Нет	-	-	Нет	-
2637	12 сент. 2018 18:01:00	да	Тяжелая	-	да	1
2637	13 сент. 2018 18:00:00	да	Тяжелая	-	да	1
2637	14 сент. 2018 12:10:00	да	Тяжелая	-	да	1

Субъект 2637 является 72-летним мужчиной европейской расы, который получал инъекции эренумаб-аоое.

Таблица 6

ID субъекта	Дата и время отчета	Мигрень	Степень тяжести	Прием других лекарств [Фаза наблюдения]	Прием исследуемого лекарства [Фаза лечения]	Количество таблеток
1990	27 марта 2018 18:41:00	Да	Тяжелая	Да	-	-
1990	28 марта 2018 18:19:00	Да	Тяжелая	Да	-	-

1990	29 марта 2018 19:08:00	Нет	-	-	-	-
1990	30 марта 2018 18:15:00	Да	Умеренная	Да	-	-
1990	31 марта 2018 18:00:00	Нет	-	-	-	-
1990	01 апр. 2018 18:48:00	Да	Легкая	Да	-	-
1990	02 апр. 2018 18:18:00	Да	Умеренная	Да	-	-
1990	03 апр. 2018 18:16:00	Да	Легкая	Да	-	-
1990	04 апр. 2018 20:14:00	Нет	-	-	-	-
1990	05 апр. 2018 18:01:00	Нет	-	-	-	-
1990	06 апр. 2018 18:03:00	Да	Умеренная	Да	-	-
1990	07 апр. 2018 18:02:00	Нет	-	-	-	-
1990	08 апр. 2018 19:21:00	Да	Умеренная	Да	-	-
1990	09 апр. 2018 18:00:00	Нет	-	-	-	-
1990	10 апр. 2018 21:16:00	Да	Умеренная	Да	-	-
1990	11 апр. 2018 18:17:00	Нет	-	-	-	-
1990	12 апр. 2018 18:47:00	Да	Легкая	Да	-	-
1990	14 апр. 2018 18:20:00	Нет	-	-	-	-

1990	15 апр. 2018 18:32:00	Да	Легкая	Да	-	-
1990	16 апр. 2018 18:21:00	Да	Умеренная	Да	-	-
1990	17 апр. 2018 18:01:00	Нет	-	-	-	-
1990	18 апр. 2018 18:01:00	Да	Умеренная	Да	-	-
1990	19 апр. 2018 18:06:00	Нет	-	-	-	-
1990	20 апр. 2018 18:02:00	Да	Умеренная	Да	-	-
1990	21 апр. 2018 18:50:00	Нет	-	-	-	-
1990	22 апр. 2018 18:02:00	Нет	-	-	-	-
1990	24 апр. 2018 18:00:00	Да	Тяжелая	Да	-	-
1990	25 апр. 2018 18:05:00	Нет	-	-	Нет	-
1990	26 апр. 2018 22:05:00	Да	Умеренная	-	Да	1
1990	27 апр. 2018 18:05:00	Да	Умеренная	-	Да	1
1990	28 апр. 2018 18:09:00	Да	Тяжелая	-	Да	1
1990	29 апр. 2018 18:15:00	Нет	-	-	Нет	-
1990	30 апр. 2018 18:47:00	Да	Умеренная	-	Да	1
1990	01 мая 2018 18:01:00	Нет	-	-	Нет	-

1990	03 мая 2018 18:19:00	Нет	-	-	Нет	-
1990	04 мая 2018 18:45:00	Да	Легкая	-	Да	1
1990	06 мая 2018 18:00:00	Да	Умеренная	-	Да	1
1990	07 мая 2018 18:00:00	Да	Умеренная	-	Да	1
1990	08 мая 2018 18:00:00	Да	Умеренная	-	Да	1
1990	09 мая 2018 18:05:00	Да	Умеренная	-	Да	1
1990	10 мая 2018 18:02:00	Нет	-	-	Нет	-
1990	13 мая 2018 18:01:00	Да	Умеренная	-	Да	1
1990	14 мая 2018 18:04:00	Да	Умеренная	-	Да	1
1990	15 мая 2018 18:03:00	Нет	-	-	Нет	-
1990	16 мая 2018 18:08:00	Нет	-	-	Нет	-
1990	17 мая 2018 18:01:00	Нет	-	-	Нет	-
1990	18 мая 2018 18:15:00	Нет	-	-	Нет	-
1990	19 мая 2018 19:50:00	Да	Умеренная	-	Да	1
1990	20 мая 2018 18:01:00	Да	Легкая	-	Да	1
1990	21 мая 2018 18:03:00	Нет	-	-	Нет	-

1990	22 мая 2018 18:01:00	Да	Умеренная	-	Да	1
1990	23 мая 2018 18:00:00	Да	Тяжелая	-	Да	1
1990	24 мая 2018 18:33:00	Да	Умеренная	-	Да	1
1990	25 мая 2018 18:02:00	Да	Тяжелая	-	Да	1
1990	26 мая 2018 18:20:00	Да	Тяжелая	-	Да	1
1990	27 мая 2018 19:54:00	Да	Тяжелая	-	Да	1
1990	28 мая 2018 18:01:00	Да	Умеренная	-	Да	1
1990	29 мая 2018 18:01:00	Да	Умеренная	-	Да	1
1990	30 мая 2018 18:00:00	Да	Умеренная	-	Да	1
1990	31 мая 2018 18:18:00	Нет	-	-	Нет	-
1990	01 июня 2018 18:00:00	Нет	-	-	Нет	-
1990	02 июня 2018 18:05:00	Нет	-	-	Нет	-
1990	03 июня 2018 18:07:00	Да	Легкая	-	Да	1
1990	04 июня 2018 18:00:00	Нет	-	-	Нет	-
1990	05 июня 2018 21:47:00	Нет	-	-	Нет	-
1990	06 июня 2018 18:03:00	Да	Умеренная	-	Да	1

1990	07 июня 2018 18:05:00	Нет	-	-	Нет	-
1990	08 июня 2018 18:00:00	Да	Умеренная	-	Да	1
1990	10 июня 2018 18:00:00	Нет	-	-	Нет	-
1990	13 июня 2018 18:04:00	Да	Умеренная	-	Да	1
1990	14 июня 2018 19:16:00	Да	Умеренная	-	Да	1
1990	15 июня 2018 18:06:00	Да	Легкая	-	Да	1
1990	16 июня 2018 18:20:00	Да	Легкая	-	Да	1
1990	17 июня 2018 20:39:00	Да	Умеренная	-	Да	1
1990	18 июня 2018 22:56:00	Да	Умеренная	-	Да	1
1990	19 июня 2018 20:39:00	Да	Тяжелая	-	Да	1
1990	20 июня 2018 18:46:00	Да	Умеренная	-	Да	1
1990	21 июня 2018 23:27:00	Нет	-	-	Нет	-
1990	26 июня 2018 11:20:00	Да	Умеренная	-	Да	1
1990	26 июня 2018 11:21:00	Да	Умеренная	-	Да	1
1990	26 июня 2018 11:22:00	Да	Умеренная	-	Да	1
1990	26 июня 2018 18:36:00	Да	Легкая	-	Да	1

1990	27 июня 2018 18:05:00	Да	Легкая	-	Да	1
1990	28 июня 2018 18:01:00	Нет	-	-	Нет	-
1990	29 июня 2018 18:02:00	Нет	-	-	Нет	-
1990	30 июня 2018 18:00:00	Да	Легкая	-	Да	1
1990	01 июля 2018 18:06:00	Да	Легкая	-	Да	1
1990	02 июля 2018 18:03:00	Да	Умеренная	-	Да	1
1990	03 июля 2018 18:00:00	Да	Умеренная	-	Да	1
1990	04 июля 2018 18:00:00	Да	Умеренная	-	Да	1
1990	05 июля 2018 18:00:00	Да	Умеренная	-	Да	1
1990	06 июля 2018 18:04:00	Да	Умеренная	-	Да	1
1990	08 июля 2018 21:55:00	Да	Умеренная	-	Да	1
1990	09 июля 2018 18:17:00	Нет	-	-	Нет	-
1990	10 июля 2018 20:44:00	Нет	-	-	Нет	-
1990	11 июля 2018 18:02:00	Да	Умеренная	-	Да	1
1990	31 июля 2018 12:57:00	Нет	-	-	Нет	-

Субъект 1990 является 44-летним мужчиной европеоидной расы с историей от 9 до 14 приступов мигрени в месяц, который получал инъекции эренумаб-аоое.

Репрезентативные наблюдения субъектов, испытавших приступ, приведены ниже.

Субъект А

Субъект А представляет собой 36-летнюю женщину с давней историей мигрени, которая началась в 17 лет. Ее основным типом мигрени была мигрень с аурой, и она сообщала, что обычно испытывала 11 умеренных и тяжелых приступов мигрени в месяц. Стандартными лекарствами для лечения острой мигрени были суматриптан, торадол, метадон, зофран и бенадрил. Свою первую дозу римегепанта она получила 29 мая 2018 года.

Она начала лечение эренумабом в дозе 140 мг ежемесячно 3 августа 2018 г. После начала лечения эренумабом у нее продолжались мигрени. Она успешно использовала римегепант в дозе 75 мг для лечения данных острых приступов мигрени. Римегепант в дозе 75 мг был использован при необходимости для лечения острой мигрени 4 авг. 2018 г., 5 авг. 2018 г., 8 авг. 2018 г., 18 авг. 2018 года, и 23 авг. 2018 г., 26 авг. 2018 г., 27 авг. 2018 г., 31 авг. 2018 г., 2 сент. 2018 г. и 4 сент. 2018 г. Неотложное лечение с помощью римегепанта было эффективным, и ей не требовалось никакого другого препарата для лечения острой мигрени в дни, когда она принимала римегепант. При одновременном приеме римегепанта с эренумабом нежелательных явлений не было.

Субъект В

Субъект В представляет собой 44-летнюю женщину с давней историей мигрени с 22 лет. Она сообщила, что ее основным типом мигрени была мигрень без ауры, и обычно она имеет 8 приступов мигрени от средней до тяжелой степени в месяц. Стандартными лекарствами от мигрени были суматриптан, ибупрофен и экседрин от мигрени (Excedrin Migraine). Свою первую дозу римегепанта она получила 22 ноября 2017 года.

29 июня 2018 г. г. она начала лечение эренумабом в дозе 70 мг ежемесячно. После начала лечения эренумабом у нее продолжались мигрени. Она успешно использует римегепант в дозе 75 мг для неотложного лечения данных приступов мигрени 7 июля 2018 г., 8 июля 2018 г., 13 июля 2018 г., 18 июля 2018 г. и 25 июля 2018 г. Неотложное лечение мигрени римегепантом было эффективным, и ей не требовалось никакого другого препарата для лечения острой мигрени в те дни, когда она принимала римегепант. В ответ на вопрос о предпочтении лекарств (Preference of Medication): «Как исследуемый препарат соотносится

с предыдущими лекарствами, прописанными вашим врачом при головной боли при мигрени?», пациентка ответила: «Намного лучше, я предпочитаю данное лекарство». В ответ на вопрос об удовлетворенности лекарствами (Satisfaction with Medication (SM) «Насколько вы удовлетворены исследуемым лекарством при лечении мигрени?», пациентка ответила: «Очень довольна». При одновременном приеме римегепанта с эренумабом нежелательных явлений не было.

Субъект С

Субъект С представляет собой 71-летнюю женщину с давней историей мигрени в течение 59 лет. В течение шести месяцев она лечилась фреманезумабом в дозе 225 мг в месяц. Она участвовала в ВНВ-3000-201: открытое исследование с целью оценки безопасности при лечении острой мигрени (идентификатор ClinicalTrials.gov: NCT 03266588), как описано в Примере 2. Во время лечения фреманезумабом она испытала три приступа мигрени, которые были успешно вылечены с помощью 75 мг римегепанта. Успешное лечение с помощью римегепанта определяется как клиническое лечение мигрени, о котором сообщают пациенты, без необходимости в дополнительных неотложных процедурах или спасательных препаратах во время такого приступа.

В другом аспекте основное лечение может включать лечение нейротоксическим белком, таким как ботокс.

Описаны типичные наблюдения от субъекта, пролеченного в соответствии с исследованием, описанным в Примере 2, которого лечили ботулинотоксином (Botox®).

Субъект D

Субъект D представляет собой 18-летнюю женщину европеоидной расы с историей от 9 до 10 приступов мигрени в месяц с раннего подросткового возраста. В прошлом для лечения головной боли она использовала триптаны, блокаторы кальциевых каналов, метопролол, топирамат, amitриптилин и оральные контрацептивы. Кроме того, в прошлом году она получала инъекции Botox® каждые три месяца в качестве профилактического лечения. До начала лечения с Botox®, она испытывала > 20 приступов мигрени в месяц, и после начала профилактического лечения она испытывала 9 приступов мигрени в месяц. Появление симптома мигрени включают боль, фотофобию и тошноту. Если ее не лечить, ее

головные боли становятся от умеренных до сильных, что приводит к потере трудоспособности. При лечении мигрени с помощью Zomig® интенсивность ее мигрени уменьшалась, но она не могла избавиться от боли в течение 24 часов, и ей необходимо было принимать лекарства для экстренной помощи, включая тайленол и нестероидные противовоспалительные препараты. Ее головные боли сохранялись в течение нескольких дней, и она регулярно испытывала возвратные головные боли. Ей пришлось попытаться справиться с постоянной болью и испытываемой болью в мышцах от приема триптана. Она также сообщила о гиперчувствительности к сенсорной стимуляции. Ее оценки качества жизни «упали из-за мигрени», что негативно отразилось на ее жизни.

Субъект D участвовала в долгосрочном исследовании безопасности пероральной формы антагониста кальцитонин-ген-связанного пептида римегепанта, эффективность которого была продемонстрирована в двух хорошо контролируемых клинических испытаниях. В рамках участия в исследовании субъект D получала ежедневный запас римегепанта и ей было позволено лечить головные боли одной суточной дозой римегепанта по мере необходимости. В течение одной недели после включения в исследование субъект D испытала начало типичной мигренозной головной боли. Она самостоятельно приняла римегепант в дозе 75 мг и отметила облегчение боли в течение получаса, и интенсивность ее головной боли не увеличилась от слабой до средней. Головная боль полностью исчезла в течение 1 часа. Сохранения типичной тошноты и гиперчувствительности к ощущениям у нее не было. Она смогла нормально функционировать и участвовать в учебе после разговорного лечения, что, по словам субъекта D, она обычно не могла бы делать при головной боли. Субъект D отметила, что в последующие дни у нее не болела голова, и ей не потребовались какие-либо лекарства или дополнительные дозы римегепанта. Она не сообщала о каких-либо побочных эффектах от лечения.

Субъект D также сообщила, что когда она получает ее типичный ежемесячный прием Votox®, Votox® индуцирует острую мигренозную головную боль, которая часто длится более суток; однако она отметила, что после того как она получила Votox®, она приняла римегепант, и ее вызванная Votox® головная боль полностью исчезла в течение часа после приема римегепанта.

Родитель субъекта D сообщил, что «впервые за два года она вернулась к нормальной жизни. Напряжение в семье унесло жизни, и не возможно высказать, какое это принесло облегчение. Она приняла 4 или 5 доз римегепанта, и количество дней с головной болью,

которые она испытывала, заметно сократилось ... мы считаем, что периодический прием римегепанта имеет профилактический эффект»"

ПРИМЕР 5

Профилактическое применение лекарственного средства

В многоцентровом двойном слепом исследовании фазы 3 были распределены случайным образом взрослые с по меньшей мере 1-летним анамнезом мигрени и от двух до восьми приступов мигрени средней или тяжелой интенсивности в месяц, которые должны были получать римегепант перорально в дозе 75 мг или соответствующее плацебо для лечение одного приступа мигрени. Основными конечными точками были отсутствие боли и отсутствие наиболее неприятного симптома (кроме боли), выявленного пациентом, оба из которых оценивались через 2 часа после введения дозы римегепанта или плацебо. Дополнительные подробности исследования можно найти на сайте [ClinicalTrials.gov](https://clinicaltrials.gov) по номеру NCT03237845, подробности которого включены в настоящий документ посредством ссылки в том виде, в котором они изложены полностью.

Способы, используемые для измерения конечных точек эффективности, описаны ниже.

Интенсивность боли измеряли по четырехбалльной шкале (0 = нет, 1 = легкая, 2 = умеренная, 3 = сильная). Отсутствие боли оценивали по числу поддающихся оценке пациентов, которые сообщали об отсутствии боли через два часа после введения дозы. Отсутствие наиболее беспокоящего симптома оценивали с использованием числа поддающихся оценке пациентов, которые сообщили об отсутствии наиболее беспокоящего симптома через два часа после введения дозы. Самый неприятный симптом измерялся по бинарной шкале (0 = отсутствует, 1 = присутствует). Среди вторичных конечных точек эффективности свободу от светобоязни, фонофобии и тошноты оценивали путем подсчета числа пациентов, которые сообщили об отсутствии данных симптомов через два часа после приема дозы, в подгруппе пациентов, которые испытали их на исходном уровне. Облегчение боли через два часа после введения дозы оценивали по числу поддающихся оценке пациентов, сообщивших об умеренной или сильной интенсивности боли (два или три по четырехбалльной шкале Лайкерта) на исходном уровне и затем сообщивших об интенсивности боли как об ее отсутствии или легкой боли (ноль или один) через два часа

после приема дозы. Вероятность потребности в препаратах экстренной помощи оценивали по числу пациентов, которые принимали лекарства экстренной помощи в течение 24 часов после введения исследуемого лекарства. Устойчивое отсутствие боли от двух до 24 часов и от двух до 48 часов после введения дозы оценивали с использованием числа пациентов, которые не испытывали головной боли в течение интересующих периодов времени. Устойчивое облегчение боли от двух до 24 часов и от двух до 48 часов после введения дозы оценивали по числу пациентов, которые не принимали никаких спасательных препаратов и не испытывали умеренной или сильной головной боли в интересующие периоды времени. Рецидив боли оценивали по числу пациентов, у которых не было боли через два часа после приема дозы, а затем в течение 48 часов после приема исследуемого лекарства у них возникала головная боль любой интенсивности. Долю пациентов, способных нормально функционировать через два часа после введения дозы, оценивали по числу пациентов, которые сами сообщили о нормальной функции по четырехбалльной шкале оценок (нормальная функция, легкое нарушение, тяжелое нарушение, необходимый постельный режим).

Результаты исследования представлены в таблицах 7–12.

Таблица 7. Отсутствие боли через два часа после введения дозы: множественная импутация

	Статистика	Римегепант (N = 537)	Плацебо (N = 535)	Разница рисков Римегепант против плацебо
Общее				
Нет боли	n/N	105/537	64/535	
	Общий риск	20,2%	12,4%	7,82
	ASE	1,76	1,45	2,25
	95% ДИ	16,8 - 23,7	9,6 - 15,3	3,4 - 12,2
	P-значение			0,0005
Профилактическое применение лекарства, да				
Нет боли	n/N	14/89	8/89	
	Риск страты	16,7%	9,4%	7,36
	ASE	4,06	3,16	5,15
	95% ДИ	8,8 - 24,7	3,2 - 15,6	-2,7 - 17,5
	P-значение			0,1530
Профилактическое применение лекарства, нет				
Нет боли	n/N	91/448	56/446	
	Риск страты	20,9%	13,0%	7,91
	ASE	1,96	1,62	2,52
	95% ДИ	17,1 - 24,8	9,8 - 16,2	3,0 - 12,9
	P-значение			0,0017
Примечание. Процентные значения основаны на количестве mITT субъектов, рандомизированных в каждую группу лечения.				
Риск и разница рисков рассчитываются с использованием весов Кохрана-Мантеля-Хензеля, стратифицированных с использованием профилактических препаратов для общего раздела.				

	Статистика	Римегепант (N = 537)	Плацебо (N = 535)	Разница рисков Римегепант против плацебо
<p>Внутри каждой страты риск и разницы рисков рассчитываются с помощью теста Кохрана-Мантеля-Хензеля.</p> <p>Представлены асимптотические стандартные ошибки и 95%-ный доверительный интервал (ДИ).</p> <p>Способы множественной импутации используются для восстановления недостающих данных через два часа после введения дозы с использованием способа копирования из эталона.</p> <p>Способ полностью условной спецификации (fully conditional specification (FCS)) используется с обобщенным логит-распределением.</p> <p>Субъекты, использовавшие препараты для купирования приступа в течение двух часов после приема дозы или ранее, рассматриваются как не прошедшие испытания.</p>				

Таблица 8. Отсутствие наиболее неприятных симптомов через два часа после введения дозы: множественная импутация

	Статистика	Римегепант (N = 537)	Плацебо (N = 535)	Разница рисков Римегепант против плацебо
Общее				
Свободен от MBS	n/N	202/537	135/535	
	Общий риск	41,2%	28,4%	12,82
	ASE	2,21	1,99	2,93
	95% ДИ	36,8 - 45,5	24,5 - 32,3	7,1 - 18,6
	P-значение			<0,0001
Профилактическое применение лекарства, да				
Свободен от MBS	n/N	31/89	13/89	
	Риск страты	40,3%	17,3%	23,03
	ASE	5,58	4,17	6,93
	95% ДИ	29,4 - 51,3	9,1 - 25,5	9,4 - 36,6
	P-значение			0,0009
Профилактическое применение лекарства, нет				
Свободен от MBS	n/N	171/448	122/446	
	Риск страты	41,4%	30,6%	10,79
	ASE	2,43	2,23	3,28
	95% ДИ	36,6 - 46,1	26,2 - 34,9	4,4 - 17,2
	P-значение			0,0010
Примечание. Процентные значения основаны на количестве mITT субъектов, рандомизированных в каждую группу лечения. Риск и разница рисков рассчитываются с использованием весов Кохрана-Мантеля-Хензеля, стратифицированных с использованием профилактических препаратов для общего раздела.				

	Статистика	Римегепант (N = 537)	Плацебо (N = 535)	Разница рисков Римегепант против плацебо
<p>Внутри каждой страты риск и разницы рисков рассчитываются с помощью теста Кохрана-Мантеля-Хензеля.</p> <p>Представлены асимптотические стандартные ошибки и 95% доверительный интервал.</p> <p>Способы множественной импутации используются для восстановления недостающих данных через два часа после введения дозы с использованием способа копирования из эталона.</p> <p>Способ полностью условной спецификации (FCS) используется с обобщенным логит-распределением.</p> <p>Субъекты, использовавшие препараты для купирования приступа в течение двух часов после приема дозы или ранее, рассматриваются как не прошедшие испытания.</p> <p>Субъекты, которые не смогли сообщить о наиболее неприятных симптомах в начале исследуемой мигрени до приема исследуемого лекарства, рассматриваются как не прошедшие испытания.</p>				

Таблица 9. Отсутствие боли через два часа после введения дозы. Импутации с различными коэффициентами успеха

Плацебо		Римегепант			
		0%	10%	20%	30%
0%	Общая разница рисков	7,59	8,15	8,52	9,08
	Асимптотический 95% ДИ	3,3 - 11,9	3,8 - 12,5	4,1 - 12,9	4,7 - 13,5
	Не скорректированное значение Р	0,0006	0,0003	0,0001	<0,0001
10%	Общая разница рисков	7,21	7,77	8,15	8,71
	Асимптотический 95% ДИ	2,9–11,6	3,4 - 12,2	3,7 - 12,6	4,3 - 13,1
	Не скорректированное значение Р	0,0012	0,0005	0,0003	0,0001
20%	Общая разница рисков	6,84	7,40	7,77	8,33
	Асимптотический 95% ДИ	2,5 - 11,2	3,0 - 11,8	3,3 - 12,2	3,9 - 12,8
	Не скорректированное значение Р	0,0022	0,0010	0,0006	0,0002
30%	Общая разница рисков	6,47	7,03	7,40	7,96
	Асимптотический 95% ДИ	2,1 - 10,9	2,6 - 11,5	2,9–11,8	3,5 - 12,4
	Не скорректированное значение Р	0,0040	0,0019	0,0011	0,0005

Примечание: Проценты в строках представляют собой гипотетическую условно рассчитанные показатели успеха для субъектов, принимавших плацебо, с пропущенным значением через два часа после введения дозы. В столбцах «процентные значения» представлены гипотетические условно рассчитанные показатели успеха для субъектов, получавших римегепант, с отсутствующим значением через два часа после введения дозы. Разница рисков рассчитывается с использованием весов Кохрана-Мантеля-Хензеля, стратифицированных с использованием профилактического препарата. Представлены асимптотические 95% доверительные интервалы и нескорректированные р-значения. Субъекты, использовавшие препараты для купирования приступа в течение двух часов после приема дозы или ранее, рассматриваются как не прошедшие испытания.

Таблица 10. Отсутствие наиболее неприятных симптомов через два часа после введения дозы: Импутации с различными коэффициентами успеха

Плацебо		Римегепант			
		0%	10%	20%	30%
0%	Общая разница рисков	12,38	13,12	13,87	14,61
	Асимптотический 95% ДИ	6,9 - 17,9	7,6 - 18,6	8,4 - 19,4	9,1 - 20,1
	Не скорректированное значение Р	<0,0001	<0,0001	<0,0001	<0,0001
10%	Общая разница рисков	11,82	12,56	13,31	14,05
	Асимптотический 95% ДИ	6,3 - 17,3	7,0 - 18,1	7,8 - 18,8	8,5 - 19,6
	Не скорректированное значение Р	<0,0001	<0,0001	<0,0001	<0,0001
20%	Общая разница рисков	11,26	12,00	12,75	13,49
	Асимптотический 95% ДИ	5,7 - 16,8	6,5 - 17,5	7,2 - 18,3	7,9 - 19,1
	Не скорректированное значение Р	<0,0001	<0,0001	<0,0001	<0,0001
30%	Общая разница рисков	10,51	11,25	12,00	12,74
	Асимптотический 95% ДИ	5,0 - 16,1	5,7 - 16,8	6,4 - 17,6	7,2 - 18,3
	Не скорректированное значение Р	0,0002	<0,0001	<0,0001	<0,0001

Примечание: Проценты в строках представляют собой гипотетическую условно рассчитанную вероятность успеха для субъектов, принимавших плацебо, с пропущенным значением через два часа после введения дозы. В столбцах «процентные значения» представлены гипотетические условно рассчитанные показатели успеха для субъектов, получавших римегепант, с отсутствующим значением через два часа после введения дозы. Разница рисков рассчитывается с использованием весов Кохрана-Мантеля-Хензеля, стратифицированных с использованием профилактического препарата. Представлены асимптотические 95% доверительные интервалы и нескорректированные р-значения. Субъекты, которые использовали препараты для купирования приступа в течение или до двух часов после введения дозы, рассматриваются как не прошедшие испытания. Субъекты, которые не смогли сообщить о наиболее неприятном симптоме в начале исследуемой мигрени до начала приема исследуемого лекарства, рассматриваются как не прошедшие испытания.

Таблица 11. Время Каплана-Мейера до первого сообщения об отсутствии наиболее тревожного симптома в течение восьми часов после введения дозы

Временной интервал Минуты	Римегепант (N = 537)						Плацебо (N = 535)					
	N. Риск [1]	N. Событие [2]	N. Цензура [3]	Выживаемость [4]	Более низкий 95% ДИ	Верхний 95% ДИ	N. Риск [1]	N. Событие [2]	N. Цензура [3]	N. Выживаемость [4]	Более низкий 95% ДИ	Верхний 95% ДИ
0	537	0	0	1,00			535	0	0	1,00		
1–30	537	40	3	0,93	0,90	0,94	535	48	7	0,91	0,88	0,93
31–60	494	82	0	0,77	0,73	0,80	480	46	1	0,82	0,79	0,85
61 - 90	412	53	1	0,67	0,63	0,71	433	40	0	0,75	0,71	0,78
91–120	358	46	2	0,59	0,54	0,63	393	26	0	0,70	0,66	0,73
121 - 180	310	57	26	0,47	0,43	0,51	367	42	38	0,61	0,57	0,65
181–240	227	36	16	0,39	0,35	0,43	287	28	31	0,55	0,50	0,59
241–360	175	35	14	0,31	0,27	0,35	228	38	26	0,45	0,40	0,49
361–495	126	36	3	0,22	0,18	0,26	164	34	13	0,35	0,30	0,39
> 496	87	0	87	0,22	0,18	0,26	117	0	117	0,35	0,30	0,39

ДИ, доверительный интервал
 [1] Количество субъектов в группе риска представляет собой количество субъектов, у которых не было оценки отсутствия в начале указанного интервала и которые не подвергались цензуре до данного интервала.
 [2] Количество субъектов с событием представляет собой количество субъектов, которые впервые сообщили об отсутствии своего наиболее неприятного симптома в течение указанного интервала.
 [3] Количество подвергнутых цензуре субъектов представляет собой количество субъектов, которые были потеряны для последующего наблюдения в течение указанного интервала. Субъекты, которые не сообщили об отсутствии их наиболее неприятных симптомов через 495 минут после введения дозы, были подвергнуты цензуре через 496 минут. Субъекты, которые использовали препараты для купирования приступа до 8 часов, подвергались цензуре во время спасательных препаратов.
 [4] Оценка выживаемости была рассчитана с использованием способа оценки предела продукта Каплана-Мейера.

Таблица 12. Время Каплана-Мейера до избавления от боли вплоть до восьми часов после введения дозы

Временной интервал Минуты	Римегепант (N = 537)						Плацебо (N = 535)					
	N. Риск [1]	N. Событие [2]	N. Цензура [3]	Выживаемость [4]	Более низкий 95% ДИ	Верхний 95% ДИ	N. Риск [1]	N. Событие [2]	N. Цензура [3]	Выживаемость [4]	Более низкий 95% ДИ	Верхний 95% ДИ
0	537	0	0	1,00			535	0	0	1,00		
1–30	537	6	3	0,99	0,98	0,99	535	5	7	0,99	0,98	1,00
31–60	528	36	0	0,92	0,90	0,94	523	19	1	0,95	0,93	0,97
61 - 90	492	25	1	0,87	0,84	0,90	503	23	0	0,91	0,88	0,93
91–120	466	39	3	0,80	0,76	0,83	480	21	0	0,87	0,84	0,90
121 - 180	424	64	30	0,67	0,63	0,71	459	35	44	0,80	0,76	0,83
181–240	330	48	22	0,57	0,53	0,61	380	16	36	0,76	0,72	0,80
241–360	260	45	19	0,46	0,42	0,51	328	34	38	0,68	0,63	0,72
361–495	196	51	6	0,34	0,30	0,39	256	53	16	0,53	0,48	0,58
> 496	139	0	139	0,34	0,30	0,39	187	0	187	0,53	0,48	0,58

ДИ, доверительный интервал

[1] Количество субъектов, находящихся в группе риска, представляет собой количество субъектов, у которых уровень боли был умеренным или сильным непосредственно перед началом указанного интервала и которые не подвергались цензуре перед интервалом.

[2] Количество субъектов с событием представляет собой количество субъектов, у которых оценка боли снизилась до полного отсутствия боли в первый раз в течение указанного интервала.

[3] Число подвергнутых цензуре субъектов представляет собой количество субъектов, которые принимали препараты для купирования приступа или были потеряны для последующего наблюдения в течение указанного интервала. Субъекты, у которых не было ни одной оценки боли через 495 минут после введения дозы, подвергались цензуре через 496 минут.

[4] Оценка выживаемости была рассчитана с использованием способа оценки предела продукта Каплана-Мейера.

ПРИМЕР 6

Польза от лечения низкомолекулярным антагонистом рецептора CGRP плюс моноклональное антитело при терапии мигрени

Следующий пример резюмируется ниже.

Цель

Представить первый клинический отчет о том, что для лечения рефрактерной мигрени можно одновременно использовать два способа лечения, направленных на родственный гену кальцитонина пептид (CGRP) - низкомолекулярный антагонист рецептора CGRP и антитело против рецептора CGRP.

Способы

Отчеты о случаях болезни 2 пациентов, участвовавших в долгосрочном исследовании по оценке безопасности пероральных таблеток римегепанта в дозе 75 мг для лечения острых состояний (NCT03266588). После утверждения эренумаба FDA оба пациента начали ежемесячно вводить эренумаб подкожно в соответствии с протоколом.

Результаты

Пациентами были женщины в возрасте 44 и 36 лет с субоптимальным ответом на несколько лекарств от мигрени в течение ≥ 2 десятилетий. Пациент 1 использовала римегепант в течение 6 месяцев, а затем начала вводить эренумаб в дозе 70 мг подкожно ежемесячно. Несмотря на реакцию на профилактическое лечение эренумабом, она испытала значительное облегчение, вылечив 7 из 7 острых приступов с помощью римегепанта, и отказалась от регулярного, частого приема ибупрофена и обезболивающих средств с кофеином. Пациент 2 использовала римегепант в течение 60 дней до начала приема эренумаба в дозе 140 мг подкожно ежемесячно. На фоне приема эренумаба 9 из 9 приступов, леченных римегепантом, дали ответ. Она прекратила почти ежедневное употребление инъекций кеторолака и дифенгидрамина. При применении римегепанта отдельно или вместе с эренумабом пациенты не сообщали о побочных эффектах.

Выводы

Римегепант в дозе 75 мг может быть эффективным при лечении острых состояний при одновременном профилактическом применении эренумаба. Механизм, лежащий в основе преимуществ одновременного применения низкомолекулярного антагониста рецептора CGRP и антитела против рецептора CGRP, неясен и требует дальнейшего изучения.

Способы

В данном примере обобщены случаи 2 пациентов с мигренью, которые участвовали в долгосрочном исследовании с целью оценки безопасности пероральных таблеток римегепанта в дозе 75 мг для лечения острых состояний (идентификатор ClinicalTrials.gov: NCT03266588). Хотя применение исследуемых биологических средств было запрещено протоколом, после одобрения эренумаба Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (май 2018 года) оба пациента начали подкожную ежемесячную профилактическую терапию. Протокол долгосрочного исследования с целью оценки безопасности был одобрен независимыми институциональными наблюдательными советами и/или комитетами по этике в каждом исследовательском центре. Статистические анализы представленных в данном документе результатов не проводились; они основаны на отчете пациентов и наблюдениях исследователей.

Пациент 1

Первым пациентом является 44-летняя женщина европеоидной расы с мигренью без ауры в анамнезе с 1995 года. До включения в испытание римегепанта она сообщала в среднем о 8 приступах с болью от средней до сильной интенсивности в месяц в течение предыдущих 3-х месяцев. Она лечила острые приступы пероральными таблетками суматриптана в дозе 100 мг или фиксированной комбинацией ацетаминофена, ацетилсалициловой кислоты и кофеина. Ибупрофен использовался по мере необходимости при дисменорее и мигрени.

В течение 30-дневной подготовительной фазы клинического исследования пациент использовала суматриптан для лечения 10 приступов мигрени от средней до сильной

интенсивности боли. После вводной фазы она вошла в фазу лечения долгосрочного исследования для оценки безопасности и получала римегепант в дозе 75 мг по мере необходимости до одного раза в день для лечения острых приступов мигрени. В течение 1 недели она прекратила прием ибупрофена от мигрени и через 5 недель после начала лечения римегепантом в дозе 75 мг прекратила прием обезболивающих с кофеином.

Хотя ее острые приступы хорошо поддались лечению римегепантом в дозе 75 мг, приступы были частыми, и через 6 месяцев в долгосрочном исследовании для оценки безопасности римегепанта ей начали назначать эренумаб в дозе 70 мг подкожно ежемесячно в качестве профилактической терапии. После начала приема эренумаба ее месячные дни мигрени (monthly migraine days (MMD)) снизились на 46% в течение первых 4 недель с 13 до 7 MMD любой интенсивности, но она продолжала испытывать приступы мигрени. В течение следующего месяца она вылечила 7 приступов мигрени, которые произошли во время приема эренумаба, с помощью пероральной таблетки римегепанта в дозе 75 мг. Каждый раз приступы снимались. Никаких других лекарств от острой мигрени для купирования приступов, которые лечили римегепантом, не требовалось. Принимая только римегепант, она испытала одно нежелательное явление в виде стрептококкового фарингита, которое, по мнению исследователя, не было связано с римегепантом. При приеме римегепанта отдельно или одновременно с эренумабом у нее не было побочных явлений, связанных с лечением. Во время визита в конце исследования она сообщила, что она очень довольна римегепантом и оценила его «намного лучше», чем предыдущее лечение.

Пациент 2

Второй пациент является 36-летней женщиной европеоидной расы с 19-летней историей мигрени без ауры. Она сообщила в среднем о 11 MMD с болью от средней до сильной интенсивности. История ее лечения включала подкожный суматриптан, интраназальный золмитриптан и пероральные таблетки ризатриптана, элетриптана, наратриптана и алмотриптана, все из которых были субоптимальными (например, облегчение длилось слишком долго, длилось недолго, было непоследовательным); у нее также была 6-летняя история лечения имплантированным стимулятором затылочного нерва (ONS). При включении в исследование ее лечение мигрени включало пероральный суматриптан в дозе 100 мг, внутримышечный (IM) кеторолак трометамин в дозе 30 мг, IM дифенгидрамин в дозе 100 мг, пероральный метадон в дозе 80 мг, пероральный ондансетрон

в дозе 8 мг, пероральный зонисамид в дозе 250 мг и ONS. Перед включением в исследование она перестала принимать метадон, лекарство, запрещенное для исследования.

Во время 30-дневной подготовки к долгосрочному исследованию с целью оценки безопасности у пациента было 22 приступа боли от средней до сильной. После начала фазы лечения она получила 30 таблеток римегепанта в дозе 75 мг и была проинструктирована принимать римегепант в дозе 75 мг до одного раза в календарный день по мере необходимости для острого лечения приступов мигрени любой интенсивности. В первые 30 дней лечения она использовала 16 доз римегепанта; во вторые 30 дней она приняла 11 доз римегепанта и прекратила прием ондансетрона, кеторолака и дифенгидрамина. Из-за частой головной боли ей впоследствии начали ежемесячно вводить эренумаб в дозе 140 мг. В течение первых 30 дней после начала приема эренумаба у нее было 9 приступов, все из которых были успешно купированы с помощью римегепанта. При использовании римегепанта отдельно или вместе с эренумабом побочных явлений не было.

Обсуждение

Пероральная таблетка римегепанта в дозе 75 мг и подкожная инъекция эренумаба в дозе 70 мг и 140 мг продемонстрировали эффективность в отдельных рандомизированных контролируемых клинических испытаниях острого и профилактического лечения мигрени, соответственно. Ответ на эренумаб у данных пациентов кажется типичным. Однако, имея в анамнезе длительную полипрагмазию с лекарствами для неотложной помощи, у обоих пациентов был риск неэффективности профилактического лечения. В то время как начало приема эренумаба уменьшило MMD, начало лечения римегепантом позволило первому пациенту закончить 22-летнее острое лечение комбинированным анальгетиком, содержащим кофеин. Второй пациент отказался от почти ежедневного употребления 2 инъекционных препаратов: нестероидного противовоспалительного препарата и внутримышечного препарата против тошноты. В долгосрочной перспективе снижение частоты приступов и отказ от регулярного, частого использования нескольких препаратов для лечения острых заболеваний, вероятно, будут иметь важное клиническое значение для данных пациентов.

Профиль пользы, наблюдаемый в клинических испытаниях, и опыт применения римегепанта и эренумаба, как правило, аналогичен описанному в данном документе, и предполагает, что оба соединения будут играть значительную роль в арсенале лечения

мигрени. Преимущества их одновременного применения могут включать аддитивные эффекты и могут быть обобщены для других комбинаций средств против CGRP с различными молекулярными мишенями. Поскольку это небольшая серия случаев, данное исследование предоставляет доказательство IV класса того, что сочетание римегепанта с эренумабом может обеспечить эффективное и безопасное лечение пациентов с рефрактерной мигренью в истории болезни.

Совершенно неожиданно было обнаружено, что антагонисты CGRP по настоящему изобретению, например, римегепант, можно использовать в качестве профилактического лечения мигрени.

ПРИМЕР 7

Польза от лечения низкомолекулярным антагонистом рецепторов CGRP плюс ботулотоксин при терапии мигрени

Некоторые субъекты в исследовании, описанном в Примере 2, проходили лечение ботулотоксином. Записи мигрени приступа приведены в таблицах 13 - 20 ниже. Субъектам, испытавшим приступ, вводили римегепант. Совершенно удивительно, что субъекты, которым вводили римегепант, получили облегчение от мигренозной головной боли без необходимости принимать другие лекарства, такие как триптаны или НПВП.

Таблица 13

Субъект	Дата/время обнаружения	У вас была мигренозная головная боль?	Степень тяжести	Прием другого лекарства [Фаза наблюдения]	Прием исследуемого лекарства [Фаза лечения]	Количество таблеток
1935	2018 -03- 15T22:37:48	ДА	УМЕРЕННАЯ	ДА		
1935	2018 -03- 16T19:06:55	НЕТ				
1935	2018 -03- 17T20:06:25	НЕТ				
1935	2018 -03- 18T23:18:58	НЕТ				
1935	2018 -03- 19T19:31:38	НЕТ				
1935	2018 -03- 20T18:55:59	НЕТ				
1935	2018 -03- 21T18:59:13	НЕТ				
1935	2018 -03- 22T20:02:24	НЕТ				
1935	2018 -03- 23T22:39:29	НЕТ				
1935	2018 -03- 24T20:36:42	ДА	ЛЕГКАЯ	ДА		
1935	2018 -03- 25T20:51:44	ДА	ЛЕГКАЯ	НЕТ		
1935	2018 -03- 26T20:00:28	ДА	УМЕРЕННАЯ	ДА		
1935	2018 -03- 27T18:23:27	ДА	ТЯЖЕЛАЯ	ДА		
1935	2018 -03- 28T23:25:43	НЕТ				
1935	2018 -03- 29T21:56:39	НЕТ				
1935	2018 -03- 30T20:48:56	НЕТ				
1935	2018 -03- 31T21:33:22	НЕТ				
1935	2018 -04- 01T21:09:16	НЕТ				
1935	2018 -04- 02T21:01:50	НЕТ				
1935	2018 -04- 03T22:30:39	ДА	УМЕРЕННАЯ	ДА		
1935	2018 -04- 04T23:28:12	НЕТ				
1935	2018 -04- 05T21:53:32	ДА	УМЕРЕННАЯ	ДА		
1935	2018 -04- 06T23:45:42	НЕТ				
1935	2018 -04- 07T23:09:40	НЕТ				
1935	2018 -04- 08T20:34:39	ДА	ЛЕГКАЯ	НЕТ		

Субъект	Дата/время обнаружения	У вас была мигренозная головная боль?	Степень тяжести	Прием другого лекарства [Фаза наблюдения]	Прием исследуемого лекарства [Фаза лечения]	Количество таблеток
1935	2018 -04- 09T20:45:46	ДА	ТЯЖЕЛАЯ	ДА		
1935	2018 -04- 10T20:06:42	ДА	ЛЕГКАЯ	НЕТ		
1935	2018 -04- 11T20:02:31	ДА	ЛЕГКАЯ	НЕТ		
1935	2018 -04- 12T20:34:30	ДА	ТЯЖЕЛАЯ	ДА		
1935	2018 -04- 13T20:02:37	ДА	ЛЕГКАЯ		НЕТ	
1935	2018 -04- 14T20:16:00	ДА	ЛЕГКАЯ		НЕТ	
1935	2018 -04- 15T21:18:44	НЕТ				
1935	2018 -04- 16T20:32:30	ДА	ЛЕГКАЯ		НЕТ	
1935	2018 -04- 17T22:10:25	ДА	ЛЕГКАЯ		НЕТ	
1935	2018 -04- 18T19:06:34	ДА	ТЯЖЕЛАЯ		НЕТ	
1935	2018 -04- 19T22:05:06	ДА	УМЕРЕННАЯ		НЕТ	
1935	2018 -04- 20T20:19:45	ДА	ТЯЖЕЛАЯ		НЕТ	
1935	2018 -04- 21T20:19:29	ДА	ЛЕГКАЯ		НЕТ	
1935	2018 -04- 22T22:01:21	НЕТ				
1935	2018 -04- 23T20:23:40	ДА	ЛЕГКАЯ		НЕТ	
1935	2018 -04- 24T19:31:49	НЕТ				
1935	2018 -04- 25T20:01:52	ДА	УМЕРЕННАЯ		НЕТ	
1935	2018 -04- 26T20:50:42	ДА	УМЕРЕННАЯ		НЕТ	
1935	2018 -04- 28T18:58:10	НЕТ				
1935	2018 -04- 29T21:10:48	ДА	ЛЕГКАЯ		НЕТ	
1935	2018 -04- 30T21:54:28	НЕТ				
1935	2018 -05- 01T19:25:32	ДА	УМЕРЕННАЯ		ДА	1
1935	2018 -05- 02T19:08:05	НЕТ				
1935	2018 -05- 03T20:05:42	ДА	ЛЕГКАЯ		НЕТ	
1935	2018 -05- 05T18:49:21	НЕТ				

Субъект	Дата/время обнаружения	У вас была мигренозная головная боль?	Степень тяжести	Прием другого лекарства [Фаза наблюдения]	Прием исследуемого лекарства [Фаза лечения]	Количество таблеток
1935	2018 -05- 06T20:08:52	ДА	ЛЕГКАЯ		НЕТ	
1935	2018 -05- 07T20:17:57	ДА	УМЕРЕННАЯ		ДА	1
1935	2018 -05- 08T21:26:17	НЕТ				
1935	2018 -05- 09T20:23:08	ДА	УМЕРЕННАЯ		ДА	1
1935	2018 -05- 10T21:45:01	ДА	УМЕРЕННАЯ	НЕТ	ДА	1
1935	2018 -05- 11T20:01:57	ДА	ЛЕГКАЯ		ДА	1
1935	2018 -05- 12T21:58:30	ДА	УМЕРЕННАЯ		ДА	1
1935	2018 -05- 13T20:49:54	ДА	УМЕРЕННАЯ		ДА	1
1935	2018 -05- 14T20:03:37	НЕТ				
1935	2018 -05- 15T20:28:54	НЕТ			НЕТ	
1935	2018 -05- 16T20:25:36	ДА	ТЯЖЕЛАЯ		ДА	1
1935	2018 -05- 17T20:06:43	ДА	ТЯЖЕЛАЯ		ДА	1
1935	2018 -05- 19T18:35:41	НЕТ			НЕТ	
1935	2018 -05- 20T20:01:43	НЕТ			НЕТ	
1935	2018 -05- 21T22:09:28	НЕТ			НЕТ	
1935	2018 -05- 22T20:50:49	НЕТ			НЕТ	
1935	2018 -05- 23T22:35:56	ДА	ТЯЖЕЛАЯ		ДА	1
1935	2018 -05- 24T22:56:29	ДА	УМЕРЕННАЯ		ДА	1
1935	2018 -05- 25T23:50:17	ДА	ТЯЖЕЛАЯ		ДА	1
1935	2018 -05- 26T22:11:40	НЕТ			НЕТ	
1935	2018 -05- 27T23:34:09	НЕТ			НЕТ	
1935	2018 -05- 28T21:18:56	ДА	УМЕРЕННАЯ		ДА	1
1935	2018 -05- 29T22:36:56	ДА	УМЕРЕННАЯ		ДА	1
1935	2018 -05- 31T23:37:39	ДА	УМЕРЕННАЯ		ДА	1
1935	2018 -06- 01T23:21:01	НЕТ			НЕТ	

Субъект	Дата/время обнаружения	У вас была мигренозная головная боль?	Степень тяжести	Прием другого лекарства [Фаза наблюдения]	Прием исследуемого лекарства [Фаза лечения]	Количество таблеток
1935	2018 -06- 02T20:01:54	НЕТ			НЕТ	
1935	2018 -06- 03T20:47:24	ДА	УМЕРЕННАЯ		ДА	1
1935	2018 -06- 04T20:31:17	ДА	УМЕРЕННАЯ		ДА	1
1935	2018 -06- 05T20:35:34	ДА	УМЕРЕННАЯ		ДА	1
1935	2018 -06- 07T20:17:48	ДА	ТЯЖЕЛАЯ		ДА	1
1935	2018 -06- 08T19:30:17	НЕТ			НЕТ	
1935	2018 -06- 09T19:22:03	НЕТ			НЕТ	
1935	2018 -06- 10T20:04:23	ДА	УМЕРЕННАЯ		ДА	1
1935	2018 -06- 11T23:32:00	НЕТ			НЕТ	
1935	2018 -06- 12T20:01:32	НЕТ			НЕТ	
1935	2018 -06- 13T20:17:31	НЕТ			НЕТ	
1935	2018 -06- 14T20:31:59	НЕТ			НЕТ	
1935	2018 -06- 15T18:38:46	ДА	УМЕРЕННАЯ		ДА	1
1935	2018 -06- 16T19:36:30	НЕТ			НЕТ	
1935	2018 -06- 17T19:29:52	НЕТ			НЕТ	
1935	2018 -06- 18T20:02:05	НЕТ			НЕТ	
1935	2018 -06- 19T19:56:26	ДА	ТЯЖЕЛАЯ		ДА	1
1935	2018 -06- 20T19:58:51	ДА	ТЯЖЕЛАЯ		ДА	1
1935	2018 -06- 21T20:59:58	НЕТ			НЕТ	
1935	2018 -06- 22T19:31:23	НЕТ			НЕТ	
1935	2018 -06- 23	ДА	ТЯЖЕЛАЯ		ДА	1
1935	2018 -06- 24T23:01:14	НЕТ			НЕТ	
1935	2018 -06- 25T22:13:36	НЕТ			НЕТ	
1935	2018 -06- 26T20:32:52	ДА	УМЕРЕННАЯ		ДА	1
1935	2018 -06- 27T20:16:50	НЕТ			НЕТ	

Субъект	Дата/время обнаружения	У вас была мигренозная головная боль?	Степень тяжести	Прием другого лекарства [Фаза наблюдения]	Прием исследуемого лекарства [Фаза лечения]	Количество таблеток
1935	2018 -06- 28T22:29:09	НЕТ			НЕТ	
1935	2018 -06- 29T22:39:19	НЕТ			НЕТ	
1935	2018 -06- 30T20:04:30	ДА	УМЕРЕННАЯ		ДА	1
1935	2018 -07- 01T21:53:45	ДА	УМЕРЕННАЯ		ДА	1
1935	2018 -07- 02T22:21:32	НЕТ			НЕТ	
1935	2018 -07- 03T22:43:41	НЕТ			НЕТ	
1935	2018 -07- 05T20:19:32	НЕТ			НЕТ	
1935	2018 -07- 06T23:41:28	НЕТ			НЕТ	
1935	2018 -07- 07T18:15:08	НЕТ			НЕТ	
1935	2018 -07- 08T20:32:15	НЕТ			НЕТ	
1935	2018 -07- 09T20:35:41	ДА	УМЕРЕННАЯ		ДА	1
1935	2018 -07- 10T20:46:20	НЕТ			НЕТ	
1935	2018 -07- 11T19:48:04	ДА	УМЕРЕННАЯ		ДА	1
1935	2018 -07- 12T21:39:54	НЕТ			НЕТ	
1935	2018 -07- 13T22:18:43	НЕТ			НЕТ	
1935	2018 -07- 14T23:57:48	ДА	УМЕРЕННАЯ		ДА	1
1935	2018 -07- 15T20:47:41	ДА	УМЕРЕННАЯ		ДА	1
1935	2018 -07- 16T23:09:46	НЕТ			НЕТ	
1935	2018 -07- 17T22:56:26	ДА	УМЕРЕННАЯ		ДА	1
1935	2018 -07- 18T21:36:35	ДА	УМЕРЕННАЯ		ДА	1
1935	2018 -07- 19T20:02:47	ДА	УМЕРЕННАЯ		ДА	1
1935	2018 -07- 20	ДА	ТЯЖЕЛАЯ		ДА	1
1935	2018 -07- 21T20:01:09	ДА	УМЕРЕННАЯ		ДА	1
1935	2018 -07- 22T22:19:42	НЕТ			НЕТ	
1935	2018 -07- 23T22:18:22	ДА	УМЕРЕННАЯ		ДА	1

Субъект	Дата/время обнаружения	У вас была мигренозная головная боль?	Степень тяжести	Прием другого лекарства [Фаза наблюдения]	Прием исследуемого лекарства [Фаза лечения]	Количество таблеток
1935	2018-07-24T23:44:15	ДА	УМЕРЕННАЯ		ДА	1
1935	2018-07-25T22:13:13	НЕТ			НЕТ	
1935	2018-07-26T21:05:46	ДА	УМЕРЕННАЯ		ДА	1
1935	2018-07-27T21:47:12	НЕТ			НЕТ	
1935	2018-07-28T21:43:26	ДА	УМЕРЕННАЯ		ДА	1
1935	2018-07-29T20:34:31	НЕТ			НЕТ	
1935	2018-07-30T21:28:22	НЕТ			НЕТ	
1935	2018-07-31T20:17:42	НЕТ			НЕТ	
1935	2018-08-01T22:52:31	НЕТ			НЕТ	
1935	2018-08-02T21:24:00	ДА	УМЕРЕННАЯ		ДА	1
1935	2018-08-03T21:04:52	НЕТ			НЕТ	
1935	2018-08-04T19:58:39	ДА	УМЕРЕННАЯ		ДА	1
1935	2018-08-05T20:02:28	ДА	ТЯЖЕЛАЯ		ДА	1
1935	2018-08-08T20:01:00	ДА	УМЕРЕННАЯ		ДА	1
1935	2018-08-08T21:50:17	НЕТ			НЕТ	
1935	2018-08-08T22:03:49	НЕТ			НЕТ	
1935	2018-08-09T20:30:58	НЕТ			НЕТ	
1935	2018-08-10T20:04:59	ДА	ТЯЖЕЛАЯ		ДА	1
1935	2018-08-11T23:00:26	ДА	УМЕРЕННАЯ		ДА	1
1935	2018-08-12T20:00:58	НЕТ			НЕТ	
1935	2018-08-13T21:39:35	ДА	УМЕРЕННАЯ		ДА	1
1935	2018-08-14T23:39:32	НЕТ			НЕТ	
1935	2018-08-15T22:33:33	НЕТ			НЕТ	
1935	2018-08-16T22:11:26	ДА	ТЯЖЕЛАЯ		ДА	1
1935	2018-08-17T23:14:12	ДА	ТЯЖЕЛАЯ		ДА	1

Субъект	Дата/время обнаружения	У вас была мигренозная головная боль?	Степень тяжести	Прием другого лекарства [Фаза наблюдения]	Прием исследуемого лекарства [Фаза лечения]	Количество таблеток
1935	2018- 08 -18T23:42:38	НЕТ			НЕТ	
1935	2018- 08 -19T23:21:40	ДА	УМЕРЕННАЯ		ДА	1
1935	2018- 08 -20T20:33:25	ДА	УМЕРЕННАЯ		ДА	1
1935	2018- 08 -21T21:57:06	НЕТ			НЕТ	
1935	2018- 08 -22T22:02:30	НЕТ			НЕТ	
1935	2018- 08 -23T22:10:08	ДА	ТЯЖЕЛАЯ		ДА	1
1935	2018- 08 -24T20:32:49	ДА	ТЯЖЕЛАЯ		ДА	1
1935	2018- 08 -25T21:38:53	НЕТ			НЕТ	
1935	2018- 08 -26T22:09:25	ДА	УМЕРЕННАЯ		ДА	1
1935	2018- 08 -27	ДА	УМЕРЕННАЯ		ДА	1
1935	2018- 08 -28T20:12:12	НЕТ			НЕТ	
1935	2018- 08 -29T20:54:12	ДА	ТЯЖЕЛАЯ		ДА	1
1935	2018- 08 -30T21:01:42	НЕТ			НЕТ	
1935	2018- 08 -31T20:45:47	НЕТ			НЕТ	
1935	2018- 09 -01T20:54:46	НЕТ			НЕТ	
1935	2018- 09 -02T20:15:08	НЕТ			НЕТ	
1935	2018- 09 -03T20:20:30	НЕТ			НЕТ	
1935	2018- 09 -04T20:57:59	ДА	УМЕРЕННАЯ		ДА	1
1935	2018- 09 -05T23:33:00	НЕТ			НЕТ	
1935	2018- 09 -06	ДА	УМЕРЕННАЯ		ДА	1
1935	2018- 09 -07T19:17:11	ДА	УМЕРЕННАЯ		ДА	1
1935	2018- 09 -08T22:01:26	ДА	УМЕРЕННАЯ		ДА	1
1935	2018- 09 -09T20:00:31	НЕТ			НЕТ	
1935	2018- 09 -10T23:40:54	НЕТ			НЕТ	
1935	2018- 09 -11T19:09:23	ДА	УМЕРЕННАЯ		ДА	1

Субъект	Дата/время обнаружения	У вас была мигренозная головная боль?	Степень тяжести	Прием другого лекарства [Фаза наблюдения]	Прием исследуемого лекарства [Фаза лечения]	Количество таблеток
1935	2018- 09 -12T20:01:43	НЕТ			НЕТ	
1935	2018- 09 -13T20:01:15	НЕТ			НЕТ	
1935	2018- 09 -14T22:53:03	ДА	УМЕРЕННАЯ		ДА	1
1935	2018- 09 -15T20:01:19	НЕТ			НЕТ	
1935	2018- 09 -16T21:23:01	НЕТ			НЕТ	
1935	2018- 09 -17T20:04:55	ДА	УМЕРЕННАЯ		ДА	1
1935	2018- 09 -18T20:43:54	ДА	УМЕРЕННАЯ		ДА	1
1935	2018- 09 -19T23:01:41	НЕТ			НЕТ	
1935	2018- 09 -20T20:04:05	НЕТ			НЕТ	
1935	2018- 09 -21T22:17:04	ДА	УМЕРЕННАЯ		ДА	1
1935	2018- 09 -22T22:42:14	НЕТ			НЕТ	
1935	2018- 09 -23T21:52:52	ДА	УМЕРЕННАЯ		ДА	1
1935	2018- 09 -24T22:09:35	НЕТ			НЕТ	
1935	2018- 09 -25T20:21:39	ДА	УМЕРЕННАЯ		ДА	1
1935	2018- 09 -26T20:19:01	ДА	УМЕРЕННАЯ		ДА	1
1935	2018- 09 -27T23:02:30	НЕТ			НЕТ	
1935	2018- 09 -28T23:46:04	НЕТ			НЕТ	
1935	2018- 09 -29T20:23:12	НЕТ			НЕТ	
1935	2018- 09 -30T23:17:06	НЕТ			НЕТ	
1935	2018- 10 - 01T21:56:59	НЕТ			НЕТ	
1935	2018- 10 -02T21:21:12	ДА	ТЯЖЕЛАЯ		ДА	1
1935	2018- 10 -03T19:51:28	НЕТ			НЕТ	
1935	2018- 10 -04T20:51:10	ДА	УМЕРЕННАЯ		ДА	1
1935	2018- 10 -05T22:56:06	НЕТ			НЕТ	
1935	2018- 10 -06T20:15:52	НЕТ			НЕТ	

Субъект	Дата/время обнаружения	У вас была мигренозная головная боль?	Степень тяжести	Прием другого лекарства [Фаза наблюдения]	Прием исследуемого лекарства [Фаза лечения]	Количество таблеток
1935	2018- 10 -07T21:47:07	НЕТ			НЕТ	
1935	2018- 10 -08T20:03:04	ДА	УМЕРЕННАЯ		ДА	1
1935	2018- 10 -09T20:05:05	ДА	УМЕРЕННАЯ		ДА	1
1935	2018- 10 -10T20:05:58	ДА	УМЕРЕННАЯ		ДА	1
1935	2018- 10 -11T20:01:07	НЕТ			НЕТ	
1935	2018- 10 -12T22:29:16	ДА	УМЕРЕННАЯ		ДА	1
1935	2018- 10 -13T20:04:06	НЕТ			НЕТ	
1935	2018- 10 -14T22:00:13	НЕТ			НЕТ	
1935	2018- 10 -15T21:53:20	ДА	ТЯЖЕЛАЯ		ДА	1
1935	2018- 10 -16T22:28:21	ДА	ТЯЖЕЛАЯ		ДА	1
1935	2018- 10 -17T22:10:56	НЕТ			НЕТ	
1935	2018- 10 -18T19:30:03	НЕТ			НЕТ	
1935	2018- 10 -19T23:43:59	ДА	УМЕРЕННАЯ		ДА	1
1935	2018- 10 -20T20:05:00	ДА	УМЕРЕННАЯ		ДА	1
1935	2018- 10 -21T22:04:48	НЕТ			НЕТ	
1935	2018- 10 -22T22:09:39	ДА	ТЯЖЕЛАЯ		ДА	1
1935	2018- 10 -23	ДА	УМЕРЕННАЯ		ДА	1
1935	2018- 10 -24T23:06:02	ДА	ТЯЖЕЛАЯ		ДА	1
1935	2018- 10 -25T19:43:36	НЕТ			НЕТ	
1935	2018- 10 -26T21:46:35	ДА	УМЕРЕННАЯ		ДА	1
1935	2018- 10 -27T20:30:17	НЕТ			НЕТ	
1935	2018- 10 -28T20:57:33	НЕТ			НЕТ	
1935	2018- 10 -29T22:31:59	НЕТ			НЕТ	
1935	2018- 10 -30T20:45:47	НЕТ			НЕТ	
1935	2018- 10 -31T20:29:30	НЕТ			НЕТ	

Субъект	Дата/время обнаружения	У вас была мигренозная головная боль?	Степень тяжести	Прием другого лекарства [Фаза наблюдения]	Прием исследуемого лекарства [Фаза лечения]	Количество таблеток
1935	2018- 11 - 01T20:28:17	ДА	УМЕРЕННАЯ		ДА	1
1935	2018- 11 -02T21:43:10	ДА	УМЕРЕННАЯ		ДА	1
1935	2018- 11 -03T20:00:29	НЕТ			НЕТ	
1935	2018- 11 -04T20:00:44	ДА	УМЕРЕННАЯ		ДА	1
1935	2018- 11 - 05T20:15:23	ДА	УМЕРЕННАЯ		ДА	1
1935	2018- 11 - 06T20:30:41	НЕТ			НЕТ	
1935	2018- 11 -10 07T20:45:54	НЕТ			НЕТ	
1935	2018- 11 -08T19:49:38	НЕТ			НЕТ	
1935	2018- 11 -09T23:13:55	ДА	УМЕРЕННАЯ		ДА	1
1935	2018- 11 -10T19:37:05	ДА	УМЕРЕННАЯ		ДА	1
1935	2018- 11 -11T20:04:13	НЕТ			НЕТ	
1935	2018- 11 -12T20:01:42	ДА	УМЕРЕННАЯ		ДА	1
1935	2018- 11 -13T20:16:51	НЕТ			НЕТ	
1935	2018- 11 -14T20:00:46	НЕТ			НЕТ	
1935	2018- 11 -15T21:29:46	ДА	УМЕРЕННАЯ		ДА	1
1935	2018- 11 -16T20:41:53	ДА	ТЯЖЕЛАЯ		ДА	1
1935	2018- 11 -17T20:07:10	НЕТ			НЕТ	
1935	2018- 11 -18T20:49:50	НЕТ			НЕТ	
1935	2018- 11 -19T20:46:18	ДА	УМЕРЕННАЯ		ДА	1
1935	2018- 11 -20T20:02:36	ДА	УМЕРЕННАЯ		ДА	1
1935	2018- 11 -21T20:00:44	ДА	УМЕРЕННАЯ		ДА	1
1935	2018- 11 -22T22:29:26	ДА	УМЕРЕННАЯ		ДА	1
1935	2018- 11 -23T20:01:44	НЕТ			НЕТ	
1935	2018- 11 -24	ДА	УМЕРЕННАЯ		ДА	1
1935	2018- 11 -25T22:38:34	НЕТ			НЕТ	

Субъект	Дата/время обнаружения	У вас была мигренозная головная боль?	Степень тяжести	Прием другого лекарства [Фаза наблюдения]	Прием исследуемого лекарства [Фаза лечения]	Количество таблеток
1935	2018- 11 -26T20:18:17	ДА	УМЕРЕННАЯ		ДА	1
1935	2018- 11 -27T20:33:59	ДА	УМЕРЕННАЯ		ДА	1
1935	2018- 11 -28T20:14:04	ДА	УМЕРЕННАЯ		ДА	1
1935	2018- 11 -29T20:42:36	НЕТ			НЕТ	
1935	2018- 11 -30T23:15:36	НЕТ			НЕТ	
1935	2018- 12 - 01T19:27:15	НЕТ			НЕТ	
1935	2018- 12 - 02T21:47:42	НЕТ			НЕТ	
1935	2018- 12 -03T20:02:22	ДА	УМЕРЕННАЯ		ДА	1
1935	2018- 12 -04T22:12:38	ДА	ТЯЖЕЛАЯ		ДА	1
1935	2018- 12 -20 05T21:48:03	ДА	ТЯЖЕЛАЯ		ДА	1
1935	2018- 12 - 06T20:32:59	НЕТ			НЕТ	
1935	2018- 12 -07T21:39:46	ДА	УМЕРЕННАЯ		ДА	1
1935	2018- 12 -08T19:50:15	НЕТ			НЕТ	
1935	2018- 12 -09T22:18:51	ДА	УМЕРЕННАЯ		ДА	1
1935	2018- 12 -10T19:35:19	НЕТ			НЕТ	
1935	2018- 12 -11T21:48:39	ДА	УМЕРЕННАЯ		ДА	1
1935	2018- 12 -12T22:36:15	НЕТ			НЕТ	
1935	2018- 12 -13T20:47:25	НЕТ			НЕТ	
1935	2018- 12 -14T23:34:08	ДА	УМЕРЕННАЯ		ДА	1
1935	2018- 12 -15T20:23:40	НЕТ			НЕТ	
1935	2018- 12 -16T20:32:50	НЕТ			НЕТ	
1935	2018- 12 -17T22:47:48	ДА	УМЕРЕННАЯ		ДА	1
1935	2018- 12 -18T21:26:13	ДА	УМЕРЕННАЯ		ДА	1
1935	2018- 12 -19T20:21:19	НЕТ			НЕТ	
1935	2018- 12 -20T20:50:36	ДА	УМЕРЕННАЯ		ДА	1

Субъект	Дата/время обнаружения	У вас была мигренозная головная боль?	Степень тяжести	Прием другого лекарства [Фаза наблюдения]	Прием исследуемого лекарства [Фаза лечения]	Количество таблеток
1935	2018- 12 -21Т21:11:56	НЕТ			НЕТ	
1935	2018- 12 -22Т21:04:58	НЕТ			НЕТ	
1935	2018- 12 -23Т20:46:03	ДА	УМЕРЕННАЯ		ДА	1
1935	2018- 12 -24Т20:06:02	ДА	УМЕРЕННАЯ		ДА	1
1935	2018- 12 -25Т22:58:30	НЕТ			НЕТ	
1935	2018- 12 -26Т20:05:53	НЕТ			НЕТ	
1935	2018- 12 -27Т22:57:02	НЕТ			НЕТ	
1935	2018- 12 -28Т20:08:12	ДА	УМЕРЕННАЯ		ДА	1
1935	2018- 12 -29Т20:08:00	ДА	УМЕРЕННАЯ		ДА	1
1935	2018- 12 -30Т22:14:37	НЕТ			НЕТ	
1935	2018- 12 - 31Т19:44:05	НЕТ			НЕТ	
1935	2019 -01- 01Т21:56:26	НЕТ			НЕТ	
1935	2019 -01- 02Т22:21:52	НЕТ			НЕТ	
1935	2019 -01- 03Т20:55:10	НЕТ			НЕТ	
1935	2019 -01- 04Т20:15:53	НЕТ			НЕТ	
1935	2019 -01- 05Т23:31:12	НЕТ			НЕТ	
1935	2019 -01- 06Т22:43:35	НЕТ			НЕТ	
1935	2019 -01- 07Т23:09:31	НЕТ			НЕТ	
1935	2019 -01- 08Т23:22:38	НЕТ			НЕТ	
1935	2019 -01- 09Т22:43:49	НЕТ			НЕТ	
1935	2019 -01- 10Т19:58:17	НЕТ			НЕТ	
1935	2019 -01- 11Т20:04:30	НЕТ			НЕТ	
1935	2019 -01- 12Т20:00:16	НЕТ			НЕТ	
1935	2019 -01- 13Т21:02:19	ДА	УМЕРЕННАЯ		ДА	1
1935	2019 -01- 14Т21:34:25	ДА	УМЕРЕННАЯ		ДА	1

Субъект	Дата/время обнаружения	У вас была мигренозная головная боль?	Степень тяжести	Прием другого лекарства [Фаза наблюдения]	Прием исследуемого лекарства [Фаза лечения]	Количество таблеток
1935	2019 -01- 15T19:59:27	ДА	УМЕРЕННАЯ		ДА	1
1935	2019 -01- 16T20:19:40	НЕТ			НЕТ	
1935	2019 -01- 17T18:31:20	НЕТ			НЕТ	
1935	2019 -01- 18T23:01:11	НЕТ			НЕТ	
1935	2019 -01- 19T20:16:54	НЕТ			НЕТ	
1935	2019 -01- 20T23:32:46	НЕТ			НЕТ	
1935	2019 -01- 21T20:51:15	ДА	УМЕРЕННАЯ		ДА	1
1935	2019 -01- 22T20:12:57	ДА	УМЕРЕННАЯ		ДА	1
1935	2019 -01- 23T20:15:35	ДА	УМЕРЕННАЯ		ДА	1
1935	2019 -01- 24T20:01:35	НЕТ			НЕТ	
1935	2019 -01- 25T23:16:36	ДА	УМЕРЕННАЯ		ДА	1
1935	2019 -01- 26T20:31:41	НЕТ			НЕТ	
1935	2019 -01- 27T20:09:52	ДА	УМЕРЕННАЯ		ДА	1
1935	2019 -01- 28T20:30:50	ДА	УМЕРЕННАЯ		ДА	1
1935	2019 -01- 29T20:05:26	ДА	УМЕРЕННАЯ		ДА	1
1935	2019 -01- 30T20:31:02	ДА	УМЕРЕННАЯ		ДА	1
1935	2019 -01- 31T20:16:12	НЕТ			НЕТ	
1935	2019 -02- 01T20:33:23	ДА	УМЕРЕННАЯ		ДА	1
1935	2019 -02- 02T21:20:35	НЕТ			НЕТ	
1935	2019 -02- 03T19:47:42	НЕТ			НЕТ	
1935	2019 -02- 04T20:19:45	НЕТ			НЕТ	
1935	2019 -02- 05T20:01:45	ДА	ТЯЖЕЛАЯ		ДА	1
1935	2019 -02- 06T20:59:01	НЕТ			НЕТ	
1935	2019 -02- 07T22:49:07	ДА	УМЕРЕННАЯ		ДА	1
1935	2019 -02- 08T20:32:59	ДА	ТЯЖЕЛАЯ		ДА	1

Субъект	Дата/время обнаружения	У вас была мигренозная головная боль?	Степень тяжести	Прием другого лекарства [Фаза наблюдения]	Прием исследуемого лекарства [Фаза лечения]	Количество таблеток
1935	2019 -02- 09T20:15:30	ДА	УМЕРЕННАЯ		ДА	1
1935	2019 -02- 10T20:36:22	ДА	УМЕРЕННАЯ		ДА	1
1935	2019 -02- 21T20:33:36	ДА	УМЕРЕННАЯ		ДА	1
1935	2019 -02- 12T19:41:36	ДА	УМЕРЕННАЯ		ДА	1
1935	2019 -02- 13T20:02:18	НЕТ			НЕТ	
1935	2019 -02- 14T20:19:38	НЕТ			НЕТ	
1935	2019 -02- 15T22:35:38	ДА	УМЕРЕННАЯ		ДА	1
1935	2019 -02- 16T20:54:20	ДА	УМЕРЕННАЯ		ДА	1
1935	2019 -02- 17T20:04:26	НЕТ			НЕТ	
1935	2019 -02- 18T20:47:50	ДА	УМЕРЕННАЯ		ДА	1
1935	2019 -02- 19T20:02:01	ДА	УМЕРЕННАЯ		ДА	1
1935	2019 -02- 20T20:01:36	ДА	УМЕРЕННАЯ		ДА	1
1935	2019 -02- 21T20:31:08	ДА	УМЕРЕННАЯ		ДА	1
1935	2019 -02- 22T20:00:49	ДА	УМЕРЕННАЯ		ДА	1
1935	2019 -02- 23T20:01:54	НЕТ			НЕТ	
1935	2019 -02- 25T21:01:16	ДА	УМЕРЕННАЯ		ДА	1
1935	2019 -02- 26T20:16:40	ДА	УМЕРЕННАЯ		ДА	1
1935	2019 -02- 27T22:13:16	ДА	УМЕРЕННАЯ		ДА	1
1935	2019 -02- 28T20:24:45	ДА	УМЕРЕННАЯ		ДА	1
1935	2019 -03- 01T20:03:08	ДА	УМЕРЕННАЯ		ДА	1
1935	2019 -03- 02T20:02:35	ДА	ТЯЖЕЛАЯ		ДА	1
1935	2019 -03- 04T20:39:13	ДА	УМЕРЕННАЯ		ДА	1
1935	2019 -03- 05T20:05:47	ДА	УМЕРЕННАЯ		ДА	1
1935	2019 -03- 06T20:01:41	НЕТ			НЕТ	
1935	2019 -03- 07T23:43:37	ДА	УМЕРЕННАЯ		ДА	1

Субъект	Дата/время обнаружения	У вас была мигренозная головная боль?	Степень тяжести	Прием другого лекарства [Фаза наблюдения]	Прием исследуемого лекарства [Фаза лечения]	Количество таблеток
1935	2019 -03- 08T19:38:03	ДА	УМЕРЕННАЯ		ДА	1
1935	2019 -03- 09T20:37:09	ДА	УМЕРЕННАЯ		ДА	1
1935	2019 -03- 10T20:32:25	НЕТ			НЕТ	
1935	2019 -03- 11T21:41:06	ДА	УМЕРЕННАЯ		ДА	1
1935	2019 -03- 12T20:18:32	НЕТ			НЕТ	
1935	2019 -03- 13T20:00:28	ДА	УМЕРЕННАЯ		ДА	1
1935	2019 -03- 14T20:51:03	НЕТ			НЕТ	
1935	2019 -03- 15T20:32:40	ДА	УМЕРЕННАЯ		ДА	1
1935	2019 -03- 16T22:20:53	НЕТ			НЕТ	
1935	2019 -03- 17T20:45:34	ДА	УМЕРЕННАЯ		ДА	1
1935	2019 -03- 18T20:46:59	ДА	УМЕРЕННАЯ		ДА	1
1935	2019 -03- 19T20:18:46	ДА	УМЕРЕННАЯ		ДА	1
1935	2019 -03- 20T20:02:24	ДА	УМЕРЕННАЯ		ДА	1
1935	2019 -03- 21T20:18:43	ДА	УМЕРЕННАЯ		ДА	1
1935	2019 -03- 22T22:34:01	ДА	УМЕРЕННАЯ		ДА	1
1935	2019 -03- 23T20:00:50	ДА	УМЕРЕННАЯ		ДА	1
1935	2019 -03- 24T23:01:15	ДА	УМЕРЕННАЯ		ДА	1
1935	2019 -03- 25T20:04:26	ДА	УМЕРЕННАЯ		ДА	1
1935	2019 -03- 26T20:05:17	ДА	УМЕРЕННАЯ		ДА	1
1935	2019 -03- 27T22:07:18	НЕТ			НЕТ	
1935	2019 -03- 28T20:43:44	ДА	УМЕРЕННАЯ		ДА	1
1935	2019 -03- 30T20:30:56	ДА	УМЕРЕННАЯ		ДА	1
1935	2019 -03- 31T20:00:22	НЕТ			НЕТ	
1935	2019 -04- 01T20:45:44	ДА	УМЕРЕННАЯ		ДА	1
1935	2019 -04- 02T19:06:35	ДА	УМЕРЕННАЯ		ДА	1

Субъект	Дата/время обнаружения	У вас была мигренозная головная боль?	Степень тяжести	Прием другого лекарства [Фаза наблюдения]	Прием исследуемого лекарства [Фаза лечения]	Количество таблеток
1935	2019 -04- 03T20:29:20	НЕТ			НЕТ	
1935	2019 -04- 04T20:44:20	НЕТ			НЕТ	
1935	2019 -04- 05T20:48:11	НЕТ			НЕТ	
1935	2019 -04- 06T20:05:36	ДА	ТЯЖЕЛАЯ		ДА	1
1935	2019 -04- 07T20:03:09	НЕТ			НЕТ	
1935	2019 -04- 08T20:02:32	ДА	УМЕРЕННАЯ		ДА	1
1935	2019 -04- 09T20:01:37	ДА	УМЕРЕННАЯ		ДА	1
1935	2019 -04- 10T20:11:58	НЕТ			НЕТ	
1935	2019 -04- 11T20:49:59	ДА	УМЕРЕННАЯ		ДА	1
1935	2019 -04- 12T20:00:45	ДА	УМЕРЕННАЯ		ДА	1
1935	2019 -04- 13T20:49:40	ДА	УМЕРЕННАЯ		ДА	1
1935	2019 -04- 14T20:09:42	ДА	УМЕРЕННАЯ		ДА	1
1935	2019 -04- 16T20:48:34	ДА	ТЯЖЕЛАЯ		ДА	1
1935	2019 -04- 17T20:00:39	ДА	УМЕРЕННАЯ		ДА	1
1935	2019 -04- 18T15:24:55	ДА	УМЕРЕННАЯ		ДА	1

Субъектом 1935 является 31-летняя женщина европеоидной расы с историей от 9 до 14 приступов мигрени (без ауры) в месяц, начиная с 25 лет. В прошлом для лечения головной боли использовались ризатриптан и напроксен. Кроме того, она получала инъекции ботокса каждые три месяца с 16 января 2017 г.

Таблица 14

Субъект	Дата/время обнаружения	У вас была мигренозная головная боль?	Степень тяжести	Прием другого лекарства [Фаза наблюдения]	Прием исследуемого лекарства [Фаза лечения]	Количество таблеток
2053	2018 -04- 05Т18:31:49	НЕТ				
2053	2018 -04- 06Т18:06:31	НЕТ				
2053	2018 -04- 07Т18:02:25	НЕТ				
2053	2018 -04- 08Т18:01:41	НЕТ				
2053	2018 -04- 09Т20:24:14	ДА	УМЕРЕННАЯ	ДА		
2053	2018 -04- 10Т18:01:55	ДА	ЛЕГКАЯ	НЕТ		
2053	2018 -04- 11Т18:03:56	НЕТ				
2053	2018 -04- 12Т18:01:51	НЕТ				
2053	2018 -04- 13Т18:04:44	НЕТ				
2053	2018 -04- 14Т18:00:55	НЕТ				
2053	2018 -04- 15Т18:01:12	НЕТ				
2053	2018 -04- 16Т18:01:11	ДА	УМЕРЕННАЯ	ДА		
2053	2018 -04- 17Т18:02:22	ДА	ЛЕГКАЯ	НЕТ		
2053	2018 -04- 18Т18:00:43	НЕТ				
2053	2018 -04- 19Т18:00:37	НЕТ				
2053	2018 -04- 20Т18:01:31	ДА	ЛЕГКАЯ	НЕТ		
2053	2018 -04- 21Т18:03:11	НЕТ				
2053	2018 -04- 22Т18:01:36	ДА	ТЯЖЕЛАЯ	ДА		
2053	2018 -04- 23Т18:08:25	ДА	ЛЕГКАЯ	НЕТ		
2053	2018 -04- 24Т18:05:05	ДА	ЛЕГКАЯ	НЕТ		
2053	2018 -04- 25Т18:01:10	НЕТ				
2053	2018 -04- 26Т18:00:44	ДА	ЛЕГКАЯ	НЕТ		
2053	2018 -04- 28Т18:00:40	НЕТ				
2053	2018 -04- 29Т19:22:20	НЕТ				
2053	2018 -04- 30Т18:00:50	ДА	ТЯЖЕЛАЯ	ДА		

Субъект	Дата/время обнаружения	У вас была мигренозная головная боль?	Степень тяжести	Прием другого лекарства [Фаза наблюдения]	Прием исследуемого лекарства [Фаза лечения]	Количество таблеток
2053	2018 -05- 01Т18:02:56	НЕТ				
2053	2018 -05- 02Т18:00:44	НЕТ				
2053	2018 -05- 03Т18:30:50	ДА	ЛЕГКАЯ	НЕТ		
2053	2018 -05- 04Т19:45:37	ДА	ТЯЖЕЛАЯ	ДА		
2053	2018 -05- 05Т18:32:22	НЕТ			НЕТ	
2053	2018 -05- 06Т18:00:53	НЕТ			НЕТ	
2053	2018 -05- 07Т18:00:38	НЕТ			НЕТ	
2053	2018 -05- 08Т18:17:50	ДА	ТЯЖЕЛАЯ		ДА	1
2053	2018 -05- 09Т18:16:32	НЕТ			НЕТ	
2053	2018 -05- 10Т19:46:47	НЕТ			НЕТ	
2053	2018 -05- 11Т20:41:36	НЕТ			НЕТ	
2053	2018 -05- 13Т18:07:17	НЕТ			НЕТ	
2053	2018 -05- 14Т18:00:59	ДА	ТЯЖЕЛАЯ		ДА	1
2053	2018 -05- 15Т18:01:42	ДА	ЛЕГКАЯ		НЕТ	
2053	2018 -05- 16Т18:17:36	НЕТ			НЕТ	
2053	2018 -05- 17Т18:03:41	НЕТ			НЕТ	
2053	2018 -05- 18Т18:16:51	ДА	ТЯЖЕЛАЯ		ДА	1
2053	2018 -05- 19Т18:18:29	НЕТ			НЕТ	
2053	2018 -05- 20Т18:00:28	НЕТ			НЕТ	
2053	2018 -05- 21Т18:33:51	ДА	ТЯЖЕЛАЯ		ДА	1
2053	2018 -05- 22Т18:02:25	НЕТ			НЕТ	
2053	2018 -05- 23Т18:38:55	НЕТ			НЕТ	
2053	2018 -05- 24Т18:06:51	НЕТ			НЕТ	
2053	2018 -05- 25Т18:01:55	НЕТ			НЕТ	
2053	2018 -05- 26Т18:00:32	НЕТ			НЕТ	

Субъект	Дата/время обнаружения	У вас была мигренозная головная боль?	Степень тяжести	Прием другого лекарства [Фаза наблюдения]	Прием исследуемого лекарства [Фаза лечения]	Количество таблеток
2053	2018 -05- 27Т18:22:51	НЕТ			НЕТ	
2053	2018 -05- 28Т18:02:47	НЕТ			НЕТ	
2053	2018 -05- 29Т18:01:05	ДА	ТЯЖЕЛАЯ		ДА	1
2053	2018 -05- 30Т18:01:36	НЕТ			НЕТ	
2053	2018 -05- 31Т18:18:00	НЕТ			НЕТ	
2053	2018 -06- 01Т18:04:57	НЕТ			НЕТ	
2053	2018 -06- 02Т18:01:38	НЕТ			НЕТ	
2053	2018 -06- 03Т18:00:29	ДА	ТЯЖЕЛАЯ		ДА	1
2053	2018 -06- 04Т18:04:39	ДА	ТЯЖЕЛАЯ		ДА	1
2053	2018 -06- 05Т18:01:38	НЕТ			НЕТ	
2053	2018 -06- 06Т18:00:45	ДА	ЛЕГКАЯ		НЕТ	
2053	2018 -06- 07Т18:00:37	НЕТ			НЕТ	
2053	2018 -06- 08Т18:13:20	НЕТ			НЕТ	
2053	2018 -06- 09Т18:00:37	НЕТ			НЕТ	
2053	2018 -06- 10Т18:06:03	НЕТ			НЕТ	
2053	2018 -06- 11Т18:10:45	ДА	ТЯЖЕЛАЯ		ДА	1
2053	2018 -06- 12Т18:05:18	ДА	ЛЕГКАЯ		НЕТ	
2053	2018 -06- 13Т18:05:02	НЕТ			НЕТ	
2053	2018 -06- 14Т18:22:06	НЕТ			НЕТ	
2053	2018 -06- 15Т18:00:46	НЕТ			НЕТ	
2053	2018 -06- 16Т18:15:47	НЕТ			НЕТ	
2053	2018 -06- 17Т18:01:05	ДА	ТЯЖЕЛАЯ		ДА	1
2053	2018 -06- 18Т18:00:43	ДА	ТЯЖЕЛАЯ		ДА	1
2053	2018 -06- 19Т18:00:44	НЕТ			НЕТ	
2053	2018 -06- 20Т18:15:46	НЕТ			НЕТ	

Субъект	Дата/время обнаружения	У вас была мигренозная головная боль?	Степень тяжести	Прием другого лекарства [Фаза наблюдения]	Прием исследуемого лекарства [Фаза лечения]	Количество таблеток
2053	2018 -06- 21Т18:02:05	НЕТ			НЕТ	
2053	2018 -06- 22Т18:04:15	НЕТ			НЕТ	
2053	2018 -06- 23Т18:02:45	НЕТ			НЕТ	
2053	2018 -06- 24Т18:03:29	ДА	ТЯЖЕЛАЯ		ДА	1
2053	2018 -06- 25Т18:03:01	НЕТ			НЕТ	
2053	2018 -06- 26Т18:20:39	НЕТ			НЕТ	
2053	2018 -06- 27Т18:06:31	НЕТ			НЕТ	
2053	2018 -06- 28Т18:00:48	ДА	ТЯЖЕЛАЯ		ДА	1
2053	2018 -06- 29Т19:23:16	НЕТ			НЕТ	
2053	2018 -06- 30Т19:08:56	ДА	ТЯЖЕЛАЯ		ДА	1
2053	2018 -07- 01Т18:28:35	НЕТ			НЕТ	
2053	2018 -07- 02Т18:05:34	ДА	ТЯЖЕЛАЯ		ДА	1
2053	2018 -07- 03Т18:05:38	НЕТ			НЕТ	
2053	2018 -07- 04Т18:00:44	НЕТ			НЕТ	
2053	2018 -07- 05Т18:35:31	НЕТ			НЕТ	
2053	2018 -07- 06Т18:00:49	ДА	УМЕРЕННАЯ		ДА	1
2053	2018 -07- 07Т18:03:32	НЕТ			НЕТ	
2053	2018 -07- 08Т18:15:44	НЕТ			НЕТ	
2053	2018 -07- 09Т18:07:25	НЕТ			НЕТ	
2053	2018 -07- 10Т18:03:24	НЕТ			НЕТ	
2053	2018 -07- 11Т18:05:18	НЕТ			НЕТ	
2053	2018 -07- 12Т18:15:30	НЕТ			НЕТ	
2053	2018 -07- 13Т18:03:16	НЕТ			НЕТ	
2053	2018 -07- 14Т18:20:14	НЕТ			НЕТ	
2053	2018 -07- 15Т21:04:48	НЕТ			НЕТ	

Субъект	Дата/время обнаружения	У вас была мигренозная головная боль?	Степень тяжести	Прием другого лекарства [Фаза наблюдения]	Прием исследуемого лекарства [Фаза лечения]	Количество таблеток
2053	2018 -07- 16Т18:02:41	НЕТ			НЕТ	
2053	2018 -07- 17Т18:31:57	НЕТ			НЕТ	
2053	2018 -07- 18Т18:30:41	НЕТ			НЕТ	
2053	2018 -07- 19Т18:00:27	НЕТ			НЕТ	
2053	2018 -07- 20Т18:05:53	НЕТ			НЕТ	
2053	2018 -07- 21Т18:30:46	ДА	ТЯЖЕЛАЯ		ДА	1
2053	2018 -07- 22Т18:03:43	НЕТ			НЕТ	
2053	2018 -07- 23Т18:00:44	НЕТ			НЕТ	
2053	2018 -07- 24Т18:02:35	НЕТ			НЕТ	
2053	2018 -07- 25Т18:04:44	НЕТ			НЕТ	
2053	2018 -07- 26Т18:45:07	ДА	ТЯЖЕЛАЯ		ДА	1
2053	2018 -07- 27Т18:15:41	НЕТ			НЕТ	
2053	2018 -07- 28Т18:54:53	НЕТ			НЕТ	
2053	2018 -07- 29Т18:20:43	НЕТ			НЕТ	
2053	2018 -07- 30Т18:01:53	ДА	ТЯЖЕЛАЯ		ДА	1
2053	2018 -07- 31Т18:04:14	НЕТ			НЕТ	
2053	2018- 08 - 01Т18:08:22	ДА	ТЯЖЕЛАЯ		ДА	1
2053	2018- 08 -02Т18:11:50	НЕТ			НЕТ	
2053	2018- 08 -03Т18:09:40	НЕТ			НЕТ	
2053	2018- 08 -04Т18:00:56	НЕТ			НЕТ	
2053	2018- 08 -05Т18:00:32	НЕТ			НЕТ	
2053	2018- 08 -08Т18:00:39	НЕТ			НЕТ	
2053	2018- 08 -08Т18:02:02	ДА	ТЯЖЕЛАЯ		ДА	1
2053	2018- 08 -08Т18:04:12	НЕТ			НЕТ	
2053	2018- 08 -09Т18:55:47	НЕТ			НЕТ	

Субъект	Дата/время обнаружения	У вас была мигренозная головная боль?	Степень тяжести	Прием другого лекарства [Фаза наблюдения]	Прием исследуемого лекарства [Фаза лечения]	Количество таблеток
2053	2018-08-10T18:15:40	НЕТ			НЕТ	
2053	2018-08-11T18:56:42	НЕТ			НЕТ	
2053	2018-08-12T18:31:47	ДА	ТЯЖЕЛАЯ		ДА	1
2053	2018-08-13T18:43:18	НЕТ			НЕТ	
2053	2018-08-14T18:05:37	НЕТ			НЕТ	
2053	2018-08-15T18:07:14	НЕТ			НЕТ	
2053	2018-08-16T18:01:55	НЕТ			НЕТ	
2053	2018-08-17T18:00:16	НЕТ			НЕТ	
2053	2018-08-18T18:00:46	НЕТ			НЕТ	
2053	2018-08-19T18:00:41	НЕТ			НЕТ	
2053	2018-08-20T18:46:19	ДА	ТЯЖЕЛАЯ		ДА	1
2053	2018-08-21T21:04:08	НЕТ			НЕТ	
2053	2018-08-22T18:00:52	НЕТ			НЕТ	
2053	2018-08-23T18:00:43	ДА	ТЯЖЕЛАЯ		ДА	1
2053	2018-08-24T18:02:39	НЕТ			НЕТ	
2053	2018-08-25T23:57:50	НЕТ			НЕТ	
2053	2018-08-26T18:15:13	ДА	ТЯЖЕЛАЯ		ДА	1
2053	2018-08-27T18:01:27	НЕТ			НЕТ	
2053	2018-08-28T18:01:54	ДА	ТЯЖЕЛАЯ		ДА	1
2053	2018-08-29T18:19:41	НЕТ			НЕТ	
2053	2018-08-30T18:06:49	НЕТ			НЕТ	
2053	2018-08-31T18:00:34	НЕТ			НЕТ	
2053	2018-09-01T18:01:50	НЕТ			НЕТ	
2053	2018-09-02T18:00:50	ДА	ТЯЖЕЛАЯ		ДА	1
2053	2018-09-03T22:47:48	НЕТ			НЕТ	

Субъект	Дата/время обнаружения	У вас была мигренозная головная боль?	Степень тяжести	Прием другого лекарства [Фаза наблюдения]	Прием исследуемого лекарства [Фаза лечения]	Количество таблеток
2053	2018-09-04T23:23:12	НЕТ			НЕТ	
2053	2018-09-05T18:00:29	НЕТ			НЕТ	
2053	2018-09-06T22:29:55	НЕТ			НЕТ	
2053	2018-09-07T18:18:14	НЕТ			НЕТ	
2053	2018-09-08T18:01:11	НЕТ			НЕТ	
2053	2018-09-09T18:02:46	НЕТ			НЕТ	
2053	2018-09-10T18:48:08	НЕТ			НЕТ	
2053	2018-09-11T19:13:37	ДА	ТЯЖЕЛАЯ		ДА	1
2053	2018-09-12T18:26:00	НЕТ			НЕТ	
2053	2018-09-13T18:01:34	НЕТ			НЕТ	
2053	2018-09-14T18:16:29	НЕТ			НЕТ	
2053	2018-09-15T18:02:25	ДА	ТЯЖЕЛАЯ		ДА	1
2053	2018-09-16T18:01:40	НЕТ			НЕТ	
2053	2018-09-17T18:00:44	НЕТ			НЕТ	
2053	2018-09-18T18:01:38	НЕТ			НЕТ	
2053	2018-09-19T18:01:07	НЕТ			НЕТ	
2053	2018-09-20T18:04:18	НЕТ			НЕТ	
2053	2018-09-21T18:00:40	ДА	ТЯЖЕЛАЯ		ДА	1
2053	2018-09-22T18:01:39	НЕТ			НЕТ	
2053	2018-09-23T18:01:03	ДА	ТЯЖЕЛАЯ		ДА	1
2053	2018-09-24T18:00:33	НЕТ			НЕТ	
2053	2018-09-25T18:05:09	НЕТ			НЕТ	
2053	2018-09-26T18:00:09	НЕТ			НЕТ	
2053	2018-09-27T18:00:41	НЕТ			НЕТ	
2053	2018-09-28T18:01:36	ДА	ТЯЖЕЛАЯ		ДА	1

Субъект	Дата/время обнаружения	У вас была мигренозная головная боль?	Степень тяжести	Прием другого лекарства [Фаза наблюдения]	Прием исследуемого лекарства [Фаза лечения]	Количество таблеток
2053	2018-09-29T18:00:36	НЕТ			НЕТ	
2053	2018-09-30T18:02:05	НЕТ			НЕТ	
2053	2018-10-01T18:01:05	ДА	ТЯЖЕЛАЯ		ДА	1
2053	2018-10-02T18:01:12	НЕТ			НЕТ	
2053	2018-10-03T18:05:49	НЕТ			НЕТ	
2053	2018-10-04T18:02:30	ДА	ТЯЖЕЛАЯ		ДА	1
2053	2018-10-05T18:00:39	НЕТ			НЕТ	
2053	2018-10-06T18:01:05	НЕТ			НЕТ	
2053	2018-10-07T18:01:26	ДА	ТЯЖЕЛАЯ		ДА	1
2053	2018-10-08T18:00:38	ДА	ТЯЖЕЛАЯ		ДА	1
2053	2018-10-09T18:03:52	НЕТ			НЕТ	
2053	2018-10-10T18:01:16	НЕТ			НЕТ	
2053	2018-10-11T18:00:42	НЕТ			НЕТ	
2053	2018-10-12T18:00:33	НЕТ			НЕТ	
2053	2018-10-13T18:00:33	ДА	ТЯЖЕЛАЯ		ДА	1
2053	2018-10-14T18:03:51	НЕТ			НЕТ	
2053	2018-10-15T18:02:05	НЕТ			НЕТ	
2053	2018-10-16T18:00:33	НЕТ			НЕТ	
2053	2018-10-17T18:04:47	НЕТ			НЕТ	
2053	2018-10-18T18:21:23	ДА	ТЯЖЕЛАЯ		ДА	1
2053	2018-10-19T18:03:52	НЕТ			НЕТ	
2053	2018-10-20T18:04:32	НЕТ			НЕТ	
2053	2018-10-21T18:01:22	ДА	ТЯЖЕЛАЯ		ДА	1
2053	2018-10-22T18:02:24	НЕТ			НЕТ	
2053	2018-10-23T18:01:59	ДА	ТЯЖЕЛАЯ		ДА	1

Субъект	Дата/время обнаружения	У вас была мигренозная головная боль?	Степень тяжести	Прием другого лекарства [Фаза наблюдения]	Прием исследуемого лекарства [Фаза лечения]	Количество таблеток
2053	2018- 10 -24T18:01:36	НЕТ			НЕТ	
2053	2018- 10 -25T18:04:38	НЕТ			НЕТ	
2053	2018- 10 -26T18:04:31	НЕТ			НЕТ	
2053	2018- 10 -27T18:04:16	НЕТ			НЕТ	
2053	2018- 10 -28T18:03:40	ДА	ТЯЖЕЛАЯ		ДА	1
2053	2018- 10 -29T18:02:22	НЕТ			НЕТ	
2053	2018- 10 -30T18:00:33	НЕТ			НЕТ	
2053	2018- 10 -31T18:00:44	ДА	УМЕРЕННАЯ		ДА	1
2053	2018- 11 - 01T18:00:49	НЕТ			НЕТ	
2053	2018- 11 -22T18:00:29	НЕТ			НЕТ	
2053	2018- 11 -03T18:03:30	НЕТ			НЕТ	
2053	2018- 11 - 04T18:02:37	НЕТ			НЕТ	
2053	2018- 11 - 05T18:03:44	НЕТ			НЕТ	
2053	2018- 11 - 06T18:02:34	ДА	УМЕРЕННАЯ		ДА	1
2053	2018- 11 -07T18:00:44	НЕТ			НЕТ	
2053	2018- 11 -08T18:00:34	НЕТ			НЕТ	
2053	2018- 11 -09T18:01:58	НЕТ			НЕТ	
2053	2018- 11 -10T18:00:25	НЕТ			НЕТ	
2053	2018- 11 -11T18:01:25	НЕТ			НЕТ	
2053	2018- 11 -12T18:00:35	НЕТ			НЕТ	
2053	2018- 11 -13T18:29:51	НЕТ			НЕТ	
2053	2018- 11 -14T18:04:33	ДА	УМЕРЕННАЯ		ДА	1
2053	2018- 11 -15T18:00:32	НЕТ			НЕТ	
2053	2018- 11 -16T18:01:15	НЕТ			НЕТ	
2053	2018- 11 - 17T18:01:09	НЕТ			НЕТ	

Субъект	Дата/время обнаружения	У вас была мигренозная головная боль?	Степень тяжести	Прием другого лекарства [Фаза наблюдения]	Прием исследуемого лекарства [Фаза лечения]	Количество таблеток
2053	2018- 11 - 18T18:05:53	НЕТ			НЕТ	
2053	2018- 11 -19T18:00:38	НЕТ			НЕТ	
2053	2018- 11 -20T18:01:45	НЕТ			НЕТ	
2053	2018- 11 -21T18:15:36	ДА	ТЯЖЕЛАЯ		ДА	1
2053	2018- 11 -22T21:27:05	НЕТ			НЕТ	
2053	2018- 11 -23T18:03:14	НЕТ			НЕТ	
2053	2018- 11 -24T22:37:56	НЕТ			НЕТ	
2053	2018- 11 -25T18:04:18	ДА	УМЕРЕННАЯ		ДА	1
2053	2018- 11 -26T18:02:42	НЕТ			НЕТ	
2053	2018- 11 -27T18:03:40	ДА	УМЕРЕННАЯ		ДА	1
2053	2018- 11 -28T18:06:15	НЕТ			НЕТ	
2053	2018- 11 -29T18:00:39	НЕТ			НЕТ	
2053	2018- 11 -30T18:00:58	НЕТ			НЕТ	
2053	2018- 12 - 01T18:01:07	НЕТ			НЕТ	
2053	2018- 12 -22T18:01:30	НЕТ			НЕТ	
2053	2018- 12 -03T18:00:27	ДА	УМЕРЕННАЯ		ДА	1
2053	2018- 12 -04T18:00:29	НЕТ			НЕТ	
2053	2018- 12 -20 05T18:00:20	НЕТ			НЕТ	
2053	2018- 12 - 06T18:19:08	НЕТ			НЕТ	
2053	2018- 12 -07T18:13:00	НЕТ			НЕТ	
2053	2018- 12 -08T18:05:12	ДА	ТЯЖЕЛАЯ		ДА	1
2053	2018- 12 -09T18:00:21	НЕТ			НЕТ	
2053	2018- 12 -10T18:00:56	ДА	ТЯЖЕЛАЯ		ДА	1
2053	2018- 12 -11T18:02:35	НЕТ			НЕТ	
2053	2018- 12 -12T18:10:56	НЕТ			НЕТ	

Субъект	Дата/время обнаружения	У вас была мигренозная головная боль?	Степень тяжести	Прием другого лекарства [Фаза наблюдения]	Прием исследуемого лекарства [Фаза лечения]	Количество таблеток
2053	2018- 12 -13Т18:46:35	НЕТ			НЕТ	
2053	2018- 12 -15Т22:56:57	НЕТ			НЕТ	
2053	2018- 12 -16Т18:49:55	НЕТ			НЕТ	
2053	2018- 12 -17Т18:00:49	НЕТ			НЕТ	
2053	2018- 12 -18Т23:23:23	НЕТ			НЕТ	
2053	2018- 12 -19Т18:02:41	ДА	ТЯЖЕЛАЯ		ДА	1
2053	2018- 12 -20Т18:00:41	НЕТ			НЕТ	
2053	2018- 12 -21Т20:49:00	ДА	ТЯЖЕЛАЯ		ДА	1
2053	2018- 12 -22Т18:02:16	НЕТ			НЕТ	
2053	2018- 12 -23Т19:06:34	НЕТ			НЕТ	
2053	2018- 12 -24Т18:17:43	ДА	ТЯЖЕЛАЯ		ДА	1
2053	2018- 12 -25Т18:04:58	НЕТ			НЕТ	
2053	2018- 12 -26Т18:02:26	НЕТ			НЕТ	
2053	2018- 12 -27Т18:00:44	НЕТ			НЕТ	
2053	2018- 12 -28Т18:09:46	НЕТ			НЕТ	
2053	2018- 12 -29Т18:00:32	ДА	ТЯЖЕЛАЯ		ДА	1
2053	2018- 12 -30Т18:00:41	НЕТ			НЕТ	
2053	2018- 12 - 31Т18:04:05	ДА	ТЯЖЕЛАЯ		ДА	1
2053	2019 -01- 01Т18:00:45	НЕТ			НЕТ	
2053	2019 -01- 02Т18:01:35	НЕТ			НЕТ	
2053	2019 -01- 03Т18:03:04	ДА	ТЯЖЕЛАЯ		ДА	1
2053	2019 -01- 04Т18:00:43	НЕТ			НЕТ	
2053	2019 -01- 05Т18:03:43	НЕТ			НЕТ	
2053	2019 -01- 06Т18:04:41	ДА	ТЯЖЕЛАЯ		ДА	1
2053	2019 -01- 07Т18:00:37	НЕТ			НЕТ	

Субъект	Дата/время обнаружения	У вас была мигренозная головная боль?	Степень тяжести	Прием другого лекарства [Фаза наблюдения]	Прием исследуемого лекарства [Фаза лечения]	Количество таблеток
2053	2019 -01- 08T18:00:33	НЕТ			НЕТ	
2053	2019 -01- 09T18:01:23	НЕТ			НЕТ	
2053	2019 -01- 10T18:00:28	НЕТ			НЕТ	
2053	2019 -01- 11T18:00:32	НЕТ			НЕТ	
2053	2019 -01- 12T18:01:32	НЕТ			НЕТ	
2053	2019 -01- 13T18:00:34	НЕТ			НЕТ	
2053	2019 -01- 14T18:04:25	ДА	ТЯЖЕЛАЯ		ДА	1
2053	2019 -01- 15T18:04:13	НЕТ			НЕТ	
2053	2019 -01- 16T18:00:56	НЕТ			НЕТ	
2053	2019 -01- 17T18:01:48	ДА	ТЯЖЕЛАЯ		ДА	1
2053	2019 -01- 18T18:04:37	НЕТ			НЕТ	
2053	2019 -01- 19T20:46:51	НЕТ			НЕТ	
2053	2019 -01- 20T18:00:25	НЕТ			НЕТ	
2053	2019 -01- 21T18:00:29	ДА	ТЯЖЕЛАЯ		ДА	1
2053	2019 -01- 22T18:01:00	ДА	ТЯЖЕЛАЯ		ДА	1
2053	2019 -01- 23T18:18:33	НЕТ			НЕТ	
2053	2019 -01- 24T18:00:09	НЕТ			НЕТ	
2053	2019 -01- 25T18:03:27	НЕТ			НЕТ	
2053	2019 -01- 26T18:00:29	НЕТ			НЕТ	
2053	2019 -01- 27T18:00:37	ДА	ТЯЖЕЛАЯ		ДА	1
2053	2019 -01- 28T18:09:05	НЕТ			НЕТ	
2053	2019 -01- 29T18:01:59	НЕТ			НЕТ	
2053	2019 -01- 30T18:01:40	НЕТ			НЕТ	
2053	2019 -01- 31T18:00:39	НЕТ			НЕТ	
2053	2019 -02- 01T18:04:36	НЕТ			НЕТ	

Субъект	Дата/время обнаружения	У вас была мигренозная головная боль?	Степень тяжести	Прием другого лекарства [Фаза наблюдения]	Прием исследуемого лекарства [Фаза лечения]	Количество таблеток
2053	2019 -02- 02Т18:01:04	НЕТ			НЕТ	
2053	2019 -02- 03Т18:02:00	НЕТ			НЕТ	
2053	2019 -02- 04Т18:00:34	НЕТ			НЕТ	
2053	2019 -02- 05Т18:01:43	НЕТ			НЕТ	
2053	2019 -02- 06Т18:00:35	НЕТ			НЕТ	
2053	2019 -02- 07Т18:00:31	НЕТ			НЕТ	
2053	2019 -02- 08Т18:00:44	НЕТ			НЕТ	
2053	2019 -02- 09Т18:00:46	ДА	ТЯЖЕЛАЯ		ДА	1
2053	2019 -02- 10Т18:04:57	ДА	УМЕРЕННАЯ		ДА	1
2053	2019 -02- 21Т18:00:37	НЕТ			НЕТ	
2053	2019 -02- 12Т18:01:49	НЕТ			НЕТ	
2053	2019 -02- 13Т18:00:36	НЕТ			НЕТ	
2053	2019 -02- 14Т18:05:31	НЕТ			НЕТ	
2053	2019 -02- 15Т18:03:54	НЕТ			НЕТ	
2053	2019 -02- 16Т18:00:28	НЕТ			НЕТ	
2053	2019 -02- 17Т18:23:40	ДА	УМЕРЕННАЯ		ДА	1
2053	2019 -02- 18Т18:00:29	НЕТ			НЕТ	
2053	2019 -02- 19Т18:16:42	НЕТ			НЕТ	
2053	2019 -02- 20Т18:02:13	НЕТ			НЕТ	
2053	2019 -02- 21Т18:00:31	ДА	ТЯЖЕЛАЯ		ДА	1
2053	2019 -02- 22Т18:02:17	НЕТ			НЕТ	
2053	2019 -02- 23Т18:11:00	ДА	ТЯЖЕЛАЯ		ДА	1
2053	2019 -02- 24Т18:00:41	НЕТ			НЕТ	
2053	2019 -02- 25Т18:15:31	НЕТ			НЕТ	
2053	2019 -02- 26Т19:02:42	ДА	ТЯЖЕЛАЯ		ДА	1

Субъект	Дата/время обнаружения	У вас была мигренозная головная боль?	Степень тяжести	Прием другого лекарства [Фаза наблюдения]	Прием исследуемого лекарства [Фаза лечения]	Количество таблеток
2053	2019 -02- 27Т18:02:34	НЕТ			НЕТ	
2053	2019 -02- 28Т18:12:11	НЕТ			НЕТ	
2053	2019 -03- 01Т18:02:25	НЕТ			НЕТ	
2053	2019 -03- 03Т18:07:49	НЕТ			НЕТ	
2053	2019 -03- 04Т18:01:03	НЕТ			НЕТ	
2053	2019 -03- 05Т18:05:36	ДА	УМЕРЕННАЯ		ДА	1
2053	2019 -03- 06Т20:34:21	НЕТ			НЕТ	
2053	2019 -03- 07Т18:00:36	НЕТ			НЕТ	
2053	2019 -03- 08Т18:27:18	ДА	ТЯЖЕЛАЯ		ДА	1
2053	2019 -03- 09Т18:00:31	НЕТ			НЕТ	
2053	2019 -03- 10Т18:17:30	НЕТ			НЕТ	
2053	2019 -03- 11Т18:00:04	ДА	ТЯЖЕЛАЯ		ДА	1
2053	2019 -03- 12Т18:00:45	ДА	ТЯЖЕЛАЯ		ДА	1
2053	2019 -03- 13Т18:16:38	ДА	ТЯЖЕЛАЯ		ДА	1
2053	2019 -03- 14Т18:15:29	НЕТ			НЕТ	
2053	2019 -03- 15Т18:15:45	ДА	ТЯЖЕЛАЯ		ДА	1
2053	2019 -03- 16Т18:00:56	НЕТ			НЕТ	
2053	2019 -03- 17Т18:00:54	НЕТ			НЕТ	

Субъектом 2053 является 50-летняя женщина европеоидной расы с историей от 9 до 14 приступов мигрени (без ауры) в месяц, начиная с возраста 28 лет. В прошлом для лечения головной боли использовали ризатриптан. Кроме того, она получала инъекции ботокса каждые три месяца, начиная с 05 апреля 2018 г.

Таблица 15

Субъект	Дата/время обнаружения	У вас была мигренозная головная боль?	Степень тяжести	Прием другого лекарства [Фаза наблюдения]	Прием исследуемого лекарства [Фаза лечения]	Количество таблеток
2356	2018 -05- 14T18:02:56	НЕТ				
2356	2018 -05- 15T19:47:37	НЕТ				
2356	2018 -05- 16T18:02:44	НЕТ				
2356	2018 -05- 17T18:25:02	ДА	ЛЕГКАЯ	ДА		
2356	2018 -05- 18T18:02:10	ДА	УМЕРЕННАЯ	ДА		
2356	2018 -05- 20T18:00:32	ДА	УМЕРЕННАЯ	ДА		
2356	2018 -05- 21T18:30:44	ДА	ТЯЖЕЛАЯ	ДА		
2356	2018 -05- 22T23:29:20	ДА	ТЯЖЕЛАЯ	ДА		
2356	2018 -05- 23T18:05:44	ДА	УМЕРЕННАЯ	ДА		
2356	2018 -05- 24T18:02:39	НЕТ				
2356	2018 -05- 25T20:04:22	НЕТ				
2356	2018 -05- 26T20:00:04	НЕТ				
2356	2018 -05- 27T18:15:37	НЕТ				
2356	2018 -05- 28T18:01:55	НЕТ				
2356	2018 -05- 29T18:06:37	ДА	ТЯЖЕЛАЯ	ДА		
2356	2018 -05- 30T20:12:13	ДА	ТЯЖЕЛАЯ	ДА		
2356	2018 -05- 31T18:01:40	ДА	ЛЕГКАЯ	ДА		
2356	2018 -06- 01T18:03:04	ДА	ЛЕГКАЯ	ДА		
2356	2018 -06- 02T18:32:02	ДА	ЛЕГКАЯ	ДА		
2356	2018 -06- 03T20:59:50	ДА	ЛЕГКАЯ	ДА		
2356	2018 -06- 04T18:08:23	НЕТ				
2356	2018 -06- 05T18:28:44	ДА	ЛЕГКАЯ	ДА		
2356	2018 -06- 06T18:02:07	ДА	УМЕРЕННАЯ	ДА		
2356	2018 -06- 07T18:10:44	ДА	ТЯЖЕЛАЯ	ДА		
2356	2018 -06- 08T23:51:45	ДА	ТЯЖЕЛАЯ	ДА		

Субъект	Дата/время обнаружения	У вас была мигренозная головная боль?	Степень тяжести	Прием другого лекарства [Фаза наблюдения]	Прием исследуемого лекарства [Фаза лечения]	Количество таблеток
2356	2018 -06- 09T18:34:28	ДА	ЛЕГКАЯ	ДА		
2356	2018 -06- 10T22:40:17	НЕТ				
2356	2018 -06- 11T18:00:34	ДА	ЛЕГКАЯ	НЕТ		
2356	2018 -06- 12T22:51:22	НЕТ				
2356	2018 -06- 13T18:02:56	НЕТ				
2356	2018 -06- 14T21:37:44	НЕТ				
2356	2018 -06- 15T18:34:09	НЕТ				
2356	2018 -06- 16T21:08:53	НЕТ				
2356	2018 -06- 17T22:37:17	НЕТ				
2356	2018 -06- 18T18:06:56	НЕТ				
2356	2018 -06- 19T18:00:40	ДА	УМЕРЕННАЯ	НЕТ		
2356	2018 -06- 20T18:04:54	ДА	ЛЕГКАЯ	НЕТ		
2356	2018 -06- 21	ДА	ЛЕГКАЯ		ДА	1
2356	2018 -06- 22T21:42:36	НЕТ				
2356	2018 -06- 23	ДА	УМЕРЕННАЯ		ДА	1
2356	2018 -06- 24T18:49:49	НЕТ				
2356	2018 -06- 25T18:05:48	НЕТ			НЕТ	
2356	2018 -06- 26T18:17:42	ДА	ЛЕГКАЯ		ДА	1
2356	2018 -06- 27T18:21:01	ДА	ЛЕГКАЯ		ДА	1
2356	2018 -06- 28T18:21:05	ДА	ЛЕГКАЯ		НЕТ	
2356	2018 -06- 29T18:00:31	НЕТ			НЕТ	
2356	2018 -06- 30T18:16:22	ДА	ЛЕГКАЯ		ДА	1
2356	2018 -07- 01T18:01:29	НЕТ			НЕТ	
2356	2018 -07- 02T18:01:56	ДА	УМЕРЕННАЯ		ДА	1
2356	2018 -07- 03T18:15:04	ДА	УМЕРЕННАЯ		ДА	1

Субъект	Дата/время обнаружения	У вас была мигренозная головная боль?	Степень тяжести	Прием другого лекарства [Фаза наблюдения]	Прием исследуемого лекарства [Фаза лечения]	Количество таблеток
2356	2018 -07- 04T20:00:44	ДА	УМЕРЕННАЯ		НЕТ	
2356	2018 -07- 05T18:04:39	НЕТ			НЕТ	
2356	2018 -07- 06T18:01:24	ДА	ЛЕГКАЯ		ДА	1
2356	2018 -07- 07T18:58:50	НЕТ			НЕТ	
2356	2018 -07- 08T21:41:34	НЕТ			НЕТ	
2356	2018 -07- 09T18:01:41	ДА	ЛЕГКАЯ		ДА	1
2356	2018 -07- 10T18:00:20	НЕТ			НЕТ	
2356	2018 -07- 11T18:00:31	НЕТ			НЕТ	
2356	2018 -07- 12T18:04:18	ДА	ЛЕГКАЯ		ДА	1
2356	2018 -07- 13T18:00:42	НЕТ			НЕТ	
2356	2018 -07- 14T18:04:41	ДА	ЛЕГКАЯ		ДА	1
2356	2018 -07- 15T18:21:18	НЕТ			НЕТ	
2356	2018 -07- 16T20:03:33	ДА	ЛЕГКАЯ		ДА	1
2356	2018 -07- 17T18:05:08	ДА	УМЕРЕННАЯ		ДА	1
2356	2018 -07- 18T18:17:15	НЕТ			НЕТ	
2356	2018 -07- 19T18:01:42	ДА	ЛЕГКАЯ		ДА	1
2356	2018 -07- 21T18:04:24	ДА	ЛЕГКАЯ		ДА	1
2356	2018 -07- 22T18:42:50	НЕТ			НЕТ	
2356	2018 -07- 23T18:00:54	ДА	ЛЕГКАЯ		ДА	1
2356	2018 -07- 24T18:02:57	ДА	УМЕРЕННАЯ		ДА	1
2356	2018 -07- 25T21:44:17	ДА	УМЕРЕННАЯ		ДА	1
2356	2018 -07- 26T18:01:31	НЕТ			НЕТ	
2356	2018 -07- 27T18:00:31	ДА	УМЕРЕННАЯ		ДА	1
2356	2018 -07- 28T21:39:01	ДА	ЛЕГКАЯ		НЕТ	
2356	2018 -07- 29T18:02:26	ДА	УМЕРЕННАЯ		ДА	1

Субъект	Дата/время обнаружения	У вас была мигренозная головная боль?	Степень тяжести	Прием другого лекарства [Фаза наблюдения]	Прием исследуемого лекарства [Фаза лечения]	Количество таблеток
2356	2018-07-30T20:40:53	ДА	УМЕРЕННАЯ		ДА	1
2356	2018-07-31T18:08:16	ДА	ЛЕГКАЯ		ДА	1
2356	2018-08-02T19:10:09	ДА	УМЕРЕННАЯ		ДА	1
2356	2018-08-03T20:44:29	НЕТ			НЕТ	
2356	2018-08-04T21:54:16	НЕТ			НЕТ	
2356	2018-08-05T18:16:03	ДА	УМЕРЕННАЯ		ДА	1
2356	2018-08-08T19:42:00	ДА	УМЕРЕННАЯ		ДА	1
2356	2018-08-08T18:33:22	ДА	ЛЕГКАЯ		ДА	1
2356	2018-08-08T18:03:17	ДА	ЛЕГКАЯ		ДА	1
2356	2018-08-09T18:02:10	НЕТ			НЕТ	
2356	2018-08-10T19:11:15	ДА	УМЕРЕННАЯ		ДА	1
2356	2018-08-12T18:45:22	ДА	ЛЕГКАЯ		ДА	1
2356	2018-08-14T18:15:32	ДА	УМЕРЕННАЯ		ДА	1
2356	2018-08-15T20:19:41	ДА	УМЕРЕННАЯ		ДА	1
2356	2018-08-16T18:47:45	НЕТ			НЕТ	
2356	2018-08-17T18:00:59	ДА	ЛЕГКАЯ		ДА	1
2356	2018-08-18T20:16:02	НЕТ			НЕТ	
2356	2018-08-19T18:18:25	НЕТ			НЕТ	
2356	2018-08-20T19:38:01	ДА	ЛЕГКАЯ		ДА	1
2356	2018-08-21T18:49:37	ДА	ЛЕГКАЯ		ДА	1
2356	2018-08-22T18:18:43	ДА	ЛЕГКАЯ		ДА	1
2356	2018-08-23T18:01:37	ДА	УМЕРЕННАЯ		ДА	1
2356	2018-08-24T18:07:40	ДА	УМЕРЕННАЯ		ДА	1
2356	2018-08-25T18:14:06	ДА	ТЯЖЕЛАЯ		ДА	1
2356	2018-08-26T18:20:26	НЕТ			НЕТ	

Субъект	Дата/время обнаружения	У вас была мигренозная головная боль?	Степень тяжести	Прием другого лекарства [Фаза наблюдения]	Прием исследуемого лекарства [Фаза лечения]	Количество таблеток
2356	2018-08-27T20:36:51	ДА	УМЕРЕННАЯ		ДА	1
2356	2018-08-28T18:32:12	ДА	УМЕРЕННАЯ		ДА	1
2356	2018-08-29T18:00:30	ДА	УМЕРЕННАЯ		ДА	1
2356	2018-08-30T18:00:44	ДА	УМЕРЕННАЯ		ДА	1
2356	2018-08-31T18:01:42	ДА	ЛЕГКАЯ		ДА	1
2356	2018-09-01T20:54:45	НЕТ			НЕТ	
2356	2018-09-02T19:37:50	ДА	ЛЕГКАЯ		ДА	1
2356	2018-09-03T18:52:43	НЕТ			НЕТ	
2356	2018-09-04T18:02:49	ДА	УМЕРЕННАЯ		ДА	1
2356	2018-09-05T18:18:02	НЕТ			НЕТ	
2356	2018-09-06T18:00:58	ДА	ТЯЖЕЛАЯ		ДА	1
2356	2018-09-07T18:52:28	ДА	ЛЕГКАЯ		ДА	1
2356	2018-09-08T21:21:03	НЕТ			НЕТ	
2356	2018-09-09T18:01:26	НЕТ			НЕТ	
2356	2018-09-10T20:17:00	ДА	УМЕРЕННАЯ		ДА	1
2356	2018-09-11T18:47:46	ДА	ЛЕГКАЯ		ДА	1
2356	2018-09-12T18:01:21	ДА	ЛЕГКАЯ		ДА	1
2356	2018-09-14T21:17:42	НЕТ			НЕТ	
2356	2018-09-15T20:25:13	НЕТ			НЕТ	
2356	2018-09-16T18:05:44	ДА	УМЕРЕННАЯ		ДА	1
2356	2018-09-17T18:13:32	ДА	ЛЕГКАЯ		ДА	1
2356	2018-09-18T18:46:27	НЕТ			НЕТ	
2356	2018-09-19T18:16:33	ДА	УМЕРЕННАЯ		ДА	1
2356	2018-09-20T22:53:14	ДА	ЛЕГКАЯ		ДА	1
2356	2018-09-21T18:00:53	ДА	УМЕРЕННАЯ		ДА	1

Субъект	Дата/время обнаружения	У вас была мигренозная головная боль?	Степень тяжести	Прием другого лекарства [Фаза наблюдения]	Прием исследуемого лекарства [Фаза лечения]	Количество таблеток
2356	2018- 09 -22T18:32:09	ДА	ЛЕГКАЯ		ДА	1
2356	2018- 09 -23T18:03:27	НЕТ			НЕТ	
2356	2018- 09 -24T18:15:44	ДА	ЛЕГКАЯ		ДА	1
2356	2018- 09 -25T18:33:48	ДА	ТЯЖЕЛАЯ		ДА	1
2356	2018- 09 -26T18:30:07	НЕТ			НЕТ	
2356	2018- 09 -27T18:00:19	ДА	УМЕРЕННАЯ		ДА	1
2356	2018- 09 -29T19:15:20	НЕТ			НЕТ	
2356	2018- 09 -30T20:58:56	НЕТ			НЕТ	
2356	2018- 10 -01T18:00:47	НЕТ			НЕТ	
2356	2018- 10 -02T20:24:35	ДА	УМЕРЕННАЯ		ДА	1
2356	2018- 10 -03T18:31:48	НЕТ			НЕТ	
2356	2018- 10 -04T18:18:50	ДА	ЛЕГКАЯ		ДА	1
2356	2018- 10 -05T18:05:42	НЕТ			НЕТ	
2356	2018- 10 -06T18:01:41	ДА	УМЕРЕННАЯ		ДА	1
2356	2018- 10 -07T18:08:26	НЕТ			НЕТ	
2356	2018- 10 -08T18:00:47	ДА	УМЕРЕННАЯ		ДА	1
2356	2018- 10 -09T18:02:39	НЕТ			НЕТ	
2356	2018- 10 -10T18:45:22	НЕТ			НЕТ	
2356	2018- 10 -11T18:16:30	НЕТ			НЕТ	
2356	2018- 10 -12T20:24:46	ДА	ТЯЖЕЛАЯ		ДА	1
2356	2018- 10 -13T18:04:53	НЕТ			НЕТ	
2356	2018- 10 -14T18:03:05	ДА	УМЕРЕННАЯ		ДА	1
2356	2018- 10 -15T18:32:44	НЕТ			НЕТ	
2356	2018- 10 -16T18:02:00	ДА	УМЕРЕННАЯ		ДА	1
2356	2018- 10 -17T18:01:26	НЕТ			НЕТ	

Субъект	Дата/время обнаружения	У вас была мигренозная головная боль?	Степень тяжести	Прием другого лекарства [Фаза наблюдения]	Прием исследуемого лекарства [Фаза лечения]	Количество таблеток
2356	2018- 10 -18	ДА	ЛЕГКАЯ		ДА	1
2356	2018- 10 -19Т18:16:18	НЕТ			НЕТ	
2356	2018- 10 -20Т20:37:30	НЕТ			НЕТ	
2356	2018- 10 -21Т18:31:17	НЕТ			НЕТ	
2356	2018- 10 -22Т18:05:20	НЕТ			НЕТ	
2356	2018- 10 -23Т18:02:47	НЕТ			НЕТ	
2356	2018- 10 -24Т18:00:27	НЕТ			НЕТ	
2356	2018- 10 -25Т18:02:05	НЕТ			НЕТ	
2356	2018- 10 -26Т18:00:34	НЕТ			НЕТ	
2356	2018- 10 -27Т18:01:28	НЕТ			НЕТ	
2356	2018- 10 -28Т18:02:38	НЕТ			НЕТ	
2356	2018- 10 -29Т18:45:23	НЕТ			НЕТ	
2356	2018- 10 -30Т18:01:13	ДА	УМЕРЕННАЯ		ДА	1
2356	2018- 10 -31Т18:33:28	НЕТ			НЕТ	
2356	2018- 11 - 01Т21:30:50	ДА	УМЕРЕННАЯ		ДА	1
2356	2018- 11 -22Т18:00:47	ДА	УМЕРЕННАЯ		ДА	1
2356	2018- 11 -03Т18:02:04	НЕТ			НЕТ	
2356	2018- 11 - 04Т18:01:38	ДА	УМЕРЕННАЯ		ДА	1
2356	2018- 11 - 05Т18:01:34	ДА	ЛЕГКАЯ		ДА	1
2356	2018- 11 - 06Т18:00:39	ДА	УМЕРЕННАЯ		ДА	1
2356	2018- 11 - 07Т18:02:38	ДА	ТЯЖЕЛАЯ		ДА	1
2356	2018- 11 -08Т18:15:27	НЕТ			НЕТ	
2356	2018- 11 -09Т18:00:27	ДА	ТЯЖЕЛАЯ		ДА	1
2356	2018- 11 -10Т20:22:40	ДА	УМЕРЕННАЯ		ДА	1
2356	2018- 11 -11Т18:01:35	ДА	ЛЕГКАЯ		НЕТ	

Субъект	Дата/время обнаружения	У вас была мигренозная головная боль?	Степень тяжести	Прием другого лекарства [Фаза наблюдения]	Прием исследуемого лекарства [Фаза лечения]	Количество таблеток
2356	2018- 11 -12Т18:00:22	ДА	УМЕРЕННАЯ		НЕТ	
2356	2018- 11 -13Т18:01:52	ДА	УМЕРЕННАЯ		ДА	1
2356	2018- 11 -14Т21:25:56	ДА	ТЯЖЕЛАЯ		ДА	1
2356	2018- 11 -15Т18:55:52	ДА	ТЯЖЕЛАЯ		ДА	1
2356	2018- 11 -16Т18:00:56	НЕТ			НЕТ	
2356	2018- 11 -17Т21:12:41	НЕТ			НЕТ	
2356	2018- 11 -18Т18:30:43	ДА	ЛЕГКАЯ		ДА	1
2356	2018- 11 -19Т18:02:07	НЕТ			НЕТ	
2356	2018- 11 -20Т18:00:42	НЕТ			НЕТ	
2356	2018- 11 -21Т18:07:44	НЕТ			НЕТ	
2356	2018- 11 -22Т18:33:28	НЕТ			НЕТ	
2356	2018- 11 -23Т18:02:05	НЕТ			НЕТ	
2356	2018- 11 -24Т18:30:52	НЕТ			НЕТ	
2356	2018- 11 -25Т18:00:27	ДА	ЛЕГКАЯ		ДА	1
2356	2018- 11 -26Т18:18:26	ДА	ЛЕГКАЯ		НЕТ	
2356	2018- 11 -27Т18:00:34	ДА	УМЕРЕННАЯ		ДА	1
2356	2018- 11 -28Т18:03:11	ДА	ТЯЖЕЛАЯ		ДА	1
2356	2018- 11 -29Т18:00:26	НЕТ			НЕТ	
2356	2018- 11 -30Т21:43:44	НЕТ			НЕТ	
2356	2018- 12 - 01Т18:00:32	НЕТ			НЕТ	
2356	2018- 12 -22Т18:00:26	ДА	УМЕРЕННАЯ		ДА	1
2356	2018- 12 -03Т18:02:40	НЕТ			НЕТ	
2356	2018- 12 -04Т18:00:14	НЕТ			НЕТ	
2356	2018- 12 - 05Т19:26:35	ДА	ЛЕГКАЯ		ДА	1
2356	2018- 12 - 06Т18:01:32	НЕТ			НЕТ	

Субъект	Дата/время обнаружения	У вас была мигренозная головная боль?	Степень тяжести	Прием другого лекарства [Фаза наблюдения]	Прием исследуемого лекарства [Фаза лечения]	Количество таблеток
2356	2018- 12 - 07T18:01:59	НЕТ			НЕТ	
2356	2018- 12 -08T23:10:30	НЕТ			НЕТ	
2356	2018- 12 -09T18:03:45	НЕТ			НЕТ	
2356	2018- 12 -10T18:32:16	ДА	ЛЕГКАЯ		ДА	1
2356	2018- 12 -11T19:45:15	ДА	ЛЕГКАЯ		ДА	1
2356	2018- 12 -12T18:16:36	НЕТ			НЕТ	
2356	2018- 12 -13	ДА	УМЕРЕННАЯ		ДА	1
2356	2018- 12 -14T18:17:41	НЕТ			НЕТ	
2356	2018- 12 -15T22:42:03	НЕТ			НЕТ	
2356	2018- 12 -16T18:00:04	ДА	ЛЕГКАЯ		ДА	1
2356	2018- 12 -17T18:00:30	ДА	ЛЕГКАЯ		ДА	1
2356	2018- 12 -18T18:17:39	НЕТ			НЕТ	
2356	2018- 12 -19T18:00:36	ДА	ЛЕГКАЯ		ДА	1
2356	2018- 12 -20T18:01:46	НЕТ			НЕТ	
2356	2018- 12 -21T18:05:04	НЕТ			НЕТ	
2356	2018- 12 -22T18:01:21	НЕТ			НЕТ	
2356	2018- 12 -23T18:00:54	НЕТ			НЕТ	
2356	2018- 12 -24T20:19:37	НЕТ			НЕТ	
2356	2018- 12 -25T20:52:55	ДА	УМЕРЕННАЯ		ДА	1
2356	2018- 12 -26T22:10:45	ДА	ЛЕГКАЯ		ДА	1
2356	2018- 12 -27T18:01:02	ДА	ЛЕГКАЯ		ДА	1
2356	2018- 12 -28T21:22:29	НЕТ			НЕТ	
2356	2018- 12 -29T18:53:46	НЕТ			НЕТ	
2356	2018- 12 -30T18:01:29	НЕТ			НЕТ	
2356	2018- 12 - 31T21:33:45	ДА	УМЕРЕННАЯ		ДА	1

Субъект	Дата/время обнаружения	У вас была мигренозная головная боль?	Степень тяжести	Прием другого лекарства [Фаза наблюдения]	Прием исследуемого лекарства [Фаза лечения]	Количество таблеток
2356	2019 -01- 01T18:02:27	НЕТ			НЕТ	
2356	2019 -01- 02T19:51:24	НЕТ			НЕТ	
2356	2019 -01- 03T20:08:59	ДА	ЛЕГКАЯ		ДА	1
2356	2019 -01- 04	ДА	УМЕРЕННАЯ		ДА	1
2356	2019 -01- 05T18:03:32	ДА	УМЕРЕННАЯ		НЕТ	
2356	2019 -01- 06T18:02:37	ДА	УМЕРЕННАЯ		ДА	1
2356	2019 -01- 07T18:00:31	НЕТ			НЕТ	
2356	2019 -01- 08T18:03:02	ДА	УМЕРЕННАЯ		ДА	1
2356	2019 -01- 09T18:00:55	НЕТ			НЕТ	
2356	2019 -01- 10T18:15:23	НЕТ			НЕТ	
2356	2019- 01- 11T18:01:27	ДА	УМЕРЕННАЯ		ДА	1
2356	2019 -01- 12T18:02:48	НЕТ			НЕТ	
2356	2019 -01- 13T18:00:32	НЕТ			НЕТ	
2356	2019 -01- 14T18:00:31	НЕТ			НЕТ	
2356	2019 -01- 15T18:00:31	НЕТ			НЕТ	
2356	2019 -01- 16T18:00:35	ДА	УМЕРЕННАЯ		ДА	1
2356	2019 -01- 17T18:16:32	НЕТ			НЕТ	
2356	2019 -01- 18T18:02:04	ДА	УМЕРЕННАЯ		ДА	1
2356	2019 -01- 19T18:03:52	ДА	ЛЕГКАЯ		ДА	1
2356	2019 -01- 20T20:40:34	НЕТ			НЕТ	
2356	2019 -01- 21T18:01:48	ДА	УМЕРЕННАЯ		ДА	1
2356	2019 -01- 22T18:31:31	ДА	УМЕРЕННАЯ		ДА	1
2356	2019 -01- 24T18:03:26	ДА	УМЕРЕННАЯ		ДА	1
2356	2019 -01- 25T20:53:10	НЕТ			НЕТ	
2356	2019 -01- 26T23:00:01	ДА	ЛЕГКАЯ		ДА	1

Субъект	Дата/время обнаружения	У вас была мигренозная головная боль?	Степень тяжести	Прием другого лекарства [Фаза наблюдения]	Прием исследуемого лекарства [Фаза лечения]	Количество таблеток
2356	2019 -01- 27T18:00:50	НЕТ			НЕТ	
2356	2019 -01- 28T18:02:15	НЕТ			НЕТ	
2356	2019 -01- 29T18:03:37	НЕТ			НЕТ	
2356	2019 -01- 31T18:00:28	ДА	УМЕРЕННАЯ		ДА	1
2356	2019 -02- 01T18:02:26	НЕТ			НЕТ	
2356	2019 -02- 02T18:00:20	НЕТ			НЕТ	
2356	2019 -02- 03T18:01:17	НЕТ			НЕТ	
2356	2019 -02- 04T18:00:33	НЕТ			НЕТ	
2356	2019 -02- 05T18:01:17	НЕТ			НЕТ	
2356	2019 -02- 06T19:20:27	НЕТ			НЕТ	
2356	2019 -02- 07T18:02:46	НЕТ			НЕТ	
2356	2019 -02- 08T20:59:04	НЕТ			НЕТ	
2356	2019 -02- 10T18:00:46	НЕТ			НЕТ	
2356	2019 -02- 21T18:01:18	ДА	ЛЕГКАЯ		ДА	1
2356	2019 -02- 12	ДА	ЛЕГКАЯ		ДА	1
2356	2019 -02- 13T20:03:42	НЕТ			НЕТ	
2356	2019 -02- 14T19:03:59	ДА	ЛЕГКАЯ		ДА	1
2356	2019 -02- 15T18:00:34	ДА	УМЕРЕННАЯ		НЕТ	
2356	2019 -02- 16T18:03:05	ДА	УМЕРЕННАЯ		ДА	1
2356	2019 -02- 17T18:00:35	ДА	ЛЕГКАЯ		НЕТ	
2356	2019 -02- 18T18:00:49	ДА	ЛЕГКАЯ		ДА	1
2356	2019 -02- 19T18:04:20	НЕТ			НЕТ	
2356	2019 -02- 20T18:01:14	ДА	УМЕРЕННАЯ		ДА	1
2356	2019 -02- 21T18:02:20	ДА	УМЕРЕННАЯ		ДА	1
2356	2019 -02- 22T18:00:32	НЕТ			НЕТ	

Субъект	Дата/время обнаружения	У вас была мигренозная головная боль?	Степень тяжести	Прием другого лекарства [Фаза наблюдения]	Прием исследуемого лекарства [Фаза лечения]	Количество таблеток
2356	2019 -02- 23T18:02:34	ДА	УМЕРЕННАЯ		ДА	1
2356	2019 -02- 24T18:00:37	ДА	ЛЕГКАЯ		НЕТ	
2356	2019 -02- 25T18:01:34	ДА	УМЕРЕННАЯ		ДА	1
2356	2019 -02- 26T18:00:54	НЕТ			НЕТ	
2356	2019 -02- 27T18:00:23	ДА	УМЕРЕННАЯ		ДА	1
2356	2019 -02- 28T20:37:22	НЕТ			НЕТ	
2356	2019 -03- 01T18:04:17	НЕТ			НЕТ	
2356	2019 -03- 02T20:49:41	ДА	ЛЕГКАЯ		ДА	1
2356	2019 -03- 03T18:00:40	ДА	ТЯЖЕЛАЯ		ДА	1
2356	2019 -03- 04T18:00:31	НЕТ			НЕТ	
2356	2019 -03- 05T18:00:25	ДА	УМЕРЕННАЯ		ДА	1
2356	2019 -03- 06T20:15:42	НЕТ			НЕТ	
2356	2019 -03- 07T18:00:43	ДА	ТЯЖЕЛАЯ		ДА	1
2356	2019 -03- 08T19:46:52	ДА	ЛЕГКАЯ		НЕТ	
2356	2019 -03- 09T18:01:34	ДА	ТЯЖЕЛАЯ		ДА	1
2356	2019 -03- 10T18:46:31	НЕТ			НЕТ	
2356	2019 -03- 11T18:01:10	ДА	ТЯЖЕЛАЯ		ДА	1
2356	2019 -03- 12T18:01:23	ДА	УМЕРЕННАЯ		ДА	1
2356	2019 -03- 13T18:01:55	ДА	ЛЕГКАЯ		НЕТ	
2356	2019 -03- 14T21:11:33	ДА	УМЕРЕННАЯ		НЕТ	
2356	2019 -03- 15T18:01:23	ДА	ЛЕГКАЯ		ДА	1
2356	2019 -03- 16T18:00:56	НЕТ			НЕТ	
2356	2019 -03- 17T18:34:42	ДА	ТЯЖЕЛАЯ		ДА	1
2356	2019 -03- 18T18:00:27	ДА	ЛЕГКАЯ		ДА	1
2356	2019 -03- 19T18:03:39	НЕТ			НЕТ	

Субъект	Дата/время обнаружения	У вас была мигренозная головная боль?	Степень тяжести	Прием другого лекарства [Фаза наблюдения]	Прием исследуемого лекарства [Фаза лечения]	Количество таблеток
2356	2019 -03- 20T18:13:40	ДА	УМЕРЕННАЯ		ДА	1
2356	2019 -03- 21T18:46:31	ДА	УМЕРЕННАЯ		ДА	1
2356	2019 -03- 22T18:45:32	ДА	ЛЕГКАЯ		ДА	1
2356	2019 -03- 23T23:13:14	НЕТ			НЕТ	
2356	2019 -03- 24T18:03:05	НЕТ			НЕТ	
2356	2019 -03- 25	ДА	УМЕРЕННАЯ		ДА	1
2356	2019 -03- 26T18:00:54	НЕТ			НЕТ	
2356	2019 -03- 27T21:17:13	НЕТ			НЕТ	
2356	2019 -03- 28T18:01:08	НЕТ			НЕТ	
2356	2019 -03- 29T18:00:36	ДА	ЛЕГКАЯ		ДА	1
2356	2019 -03- 30T18:15:24	НЕТ			НЕТ	
2356	2019 -03- 31T18:01:31	ДА	УМЕРЕННАЯ		ДА	1
2356	2019 -04- 01T18:02:37	ДА	ЛЕГКАЯ		НЕТ	
2356	2019 -04- 02T18:00:37	ДА	ЛЕГКАЯ		ДА	1
2356	2019 -04- 03T18:00:43	ДА	УМЕРЕННАЯ		ДА	1
2356	2019 -04- 04T18:01:07	ДА	УМЕРЕННАЯ		ДА	1
2356	2019 -04- 05T18:00:40	НЕТ			НЕТ	
2356	2019 -04- 06T18:00:38	НЕТ			НЕТ	
2356	2019 -04- 07T21:28:48	НЕТ			НЕТ	
2356	2019 -04- 08T18:00:47	ДА	УМЕРЕННАЯ		ДА	1
2356	2019 -04- 09T18:00:28	ДА	ТЯЖЕЛАЯ		ДА	1
2356	2019 -04- 10T18:02:33	ДА	ЛЕГКАЯ		НЕТ	
2356	2019 -04- 11T18:00:38	НЕТ			НЕТ	
2356	2019 -04- 12T18:01:05	ДА	ЛЕГКАЯ		ДА	1
2356	2019 -04- 13T18:00:44	ДА	УМЕРЕННАЯ		ДА	1

Субъект	Дата/время обнаружения	У вас была мигренозная головная боль?	Степень тяжести	Прием другого лекарства [Фаза наблюдения]	Прием исследуемого лекарства [Фаза лечения]	Количество таблеток
2356	2019 -04- 14T18:00:55	ДА	ЛЕГКАЯ		ДА	1
2356	2019 -04- 15T18:00:35	ДА	ТЯЖЕЛАЯ		ДА	1
2356	2019 -04- 16T18:02:24	ДА	ТЯЖЕЛАЯ		НЕТ	
2356	2019 -04- 17T18:00:39	ДА	ТЯЖЕЛАЯ		ДА	1
2356	2019 -04- 18T18:00:43	ДА	ЛЕГКАЯ		ДА	1
2356	2019 -04- 19T18:01:32	НЕТ			НЕТ	
2356	2019 -04- 20T18:00:25	ДА	УМЕРЕННАЯ		ДА	1
2356	2019 -04- 21T18:00:42	НЕТ			НЕТ	
2356	2019 -04- 22T18:30:34	НЕТ			НЕТ	
2356	2019 -04- 23T20:51:03	ДА	УМЕРЕННАЯ		НЕТ	
2356	2019 -04- 24T20:56:08	ДА	УМЕРЕННАЯ		ДА	1
2356	2019 -04- 25T18:00:29	ДА	УМЕРЕННАЯ		ДА	1
2356	2019 -04- 26T18:00:44	НЕТ			НЕТ	
2356	2019 -04- 27T18:00:10	ДА	УМЕРЕННАЯ		ДА	1
2356	2019 -04- 28T21:54:20	НЕТ			НЕТ	
2356	2019 -04- 29T21:40:41	ДА	ЛЕГКАЯ		ДА	1
2356	2019 -04- 30T18:17:56	ДА	ЛЕГКАЯ		ДА	1
2356	2019 -05- 01T22:19:41	ДА	УМЕРЕННАЯ		ДА	1
2356	2019 -05- 02T20:03:36	ДА	ЛЕГКАЯ		ДА	1
2356	2019 -05- 03T18:00:48	ДА	ЛЕГКАЯ		ДА	1
2356	2019 -05- 04T18:00:51	НЕТ			НЕТ	
2356	2019 -05- 05T18:01:22	ДА	ЛЕГКАЯ		ДА	1
2356	2019 -05- 07T18:15:27	ДА	ЛЕГКАЯ		ДА	1
2356	2019 -05- 08T18:13:02	ДА	УМЕРЕННАЯ		ДА	1
2356	2019 -05- 09T18:01:16	ДА	ЛЕГКАЯ		ДА	1

Субъект	Дата/время обнаружения	У вас была мигренозная головная боль?	Степень тяжести	Прием другого лекарства [Фаза наблюдения]	Прием исследуемого лекарства [Фаза лечения]	Количество таблеток
2356	2019 -05- 10T18:00:49	ДА	ЛЕГКАЯ		НЕТ	
2356	2019 -05- 11T18:01:42	ДА	УМЕРЕННАЯ		ДА	1
2356	2019 -05- 12T18:00:44	ДА	УМЕРЕННАЯ		НЕТ	
2356	2019 -05- 13T18:03:28	ДА	ЛЕГКАЯ		ДА	1
2356	2019 -05- 14T18:33:27	ДА	ЛЕГКАЯ		ДА	1
2356	2019 -05- 15T18:00:32	ДА	УМЕРЕННАЯ		ДА	1
2356	2019 -05- 16T18:20:38	ДА	УМЕРЕННАЯ		ДА	1
2356	2019 -05- 17T18:05:33	ДА	УМЕРЕННАЯ		ДА	1
2356	2019 -05- 18T19:40:40	ДА	УМЕРЕННАЯ		ДА	1
2356	2019 -05- 19T18:15:25	ДА	ТЯЖЕЛАЯ		ДА	1
2356	2019 -05- 20T18:00:27	ДА	УМЕРЕННАЯ		ДА	1
2356	2019 -05- 21T18:20:30	ДА	УМЕРЕННАЯ		ДА	1
2356	2019 -05- 22T18:16:44	ДА	ТЯЖЕЛАЯ		НЕТ	
2356	2019 -05- 23T18:30:52	ДА	УМЕРЕННАЯ		ДА	1
2356	2019 -05- 24	ДА	УМЕРЕННАЯ		ДА	1
2356	2019 -05- 25T18:00:46	НЕТ			НЕТ	
2356	2019 -05- 26T19:14:24	ДА	УМЕРЕННАЯ		ДА	1
2356	2019 -05- 27T18:17:36	ДА	УМЕРЕННАЯ		ДА	1
2356	2019 -05- 28T18:31:23	НЕТ			НЕТ	
2356	2019 -05- 30T18:00:49	НЕТ			НЕТ	
2356	2019 -05- 31T20:02:15	ДА	ЛЕГКАЯ		ДА	1
2356	2019 -06- 01T18:01:27	ДА	ЛЕГКАЯ		ДА	1
2356	2019 -06- 02T18:02:22	ДА	ЛЕГКАЯ		ДА	1
2356	2019 -06- 03T18:00:32	ДА	ЛЕГКАЯ		ДА	1
2356	2019 -06- 04T18:00:35	НЕТ			НЕТ	

Субъект	Дата/время обнаружения	У вас была мигренозная головная боль?	Степень тяжести	Прием другого лекарства [Фаза наблюдения]	Прием исследуемого лекарства [Фаза лечения]	Количество таблеток
2356	2019 -06- 05T18:18:32	НЕТ			НЕТ	
2356	2019 -06- 06T18:04:29	ДА	ЛЕГКАЯ		ДА	1
2356	2019 -06- 08T20:32:12	ДА	ЛЕГКАЯ		ДА	1
2356	2019 -06- 09T18:00:46	НЕТ			НЕТ	
2356	2019 -06- 10	ДА	ЛЕГКАЯ		ДА	1
2356	2019 -06- 11T21:01:47	ДА	ЛЕГКАЯ		ДА	1

Субъектом 2356 является 43-летняя женщина европеоидной расы с историей от 9 до 14 приступов мигрени (с типичной аурой) в месяц, начиная с возраста 10 лет. В прошлом для лечения головной боли использовались фроватриптан, напроксен натрия, прометазин, парацетамол, кеторолака трометамин, буталбитал и кофеин. Кроме того, с 14 мая 2018 года она получала инъекции ботокса каждые три месяца.

Таблица 16

Субъект	Дата/время обнаружения	У вас была мигренозная головная боль?	Степень тяжести	Прием другого лекарства [Фаза наблюдения]	Прием исследуемого лекарства [Фаза лечения]	Количество таблеток
2420	2018 -05- 17T22:59:27	ДА	ТЯЖЕЛАЯ	ДА		
2420	2018 -05- 18T19:18:37	ДА	УМЕРЕННАЯ	НЕТ		
2420	2018 -05- 19T21:56:21	ДА	УМЕРЕННАЯ	ДА		
2420	2018 -05- 20T20:51:55	ДА	УМЕРЕННАЯ	ДА		
2420	2018 -05- 21T21:06:53	НЕТ				
2420	2018 -05- 22T21:25:50	ДА	УМЕРЕННАЯ	ДА		
2420	2018 -05- 23T19:06:38	НЕТ				
2420	2018 -05- 24T23:53:02	ДА	УМЕРЕННАЯ	ДА		
2420	2018 -05- 25T22:47:43	ДА	ЛЕГКАЯ	НЕТ		
2420	2018 -05- 26T23:23:42	ДА	ЛЕГКАЯ	НЕТ		
2420	2018 -05- 27	ДА	ТЯЖЕЛАЯ		НЕТ	
2420	2018 -05- 28T22:01:29	ДА	ТЯЖЕЛАЯ	ДА		
2420	2018 -05- 29T22:39:51	НЕТ				
2420	2018 -05- 30T20:21:28	НЕТ				
2420	2018 -05- 31T21:57:27	ДА	УМЕРЕННАЯ	ДА		
2420	2018 -06- 01T21:44:51	ДА	ЛЕГКАЯ	НЕТ		
2420	2018 -06- 02T19:53:59	ДА	ЛЕГКАЯ	НЕТ		
2420	2018 -06- 03T22:34:51	ДА	УМЕРЕННАЯ	ДА		
2420	2018 -06- 04T23:22:59	ДА	ЛЕГКАЯ	НЕТ		
2420	2018 -06- 07T21:45:06	НЕТ				
2420	2018 -06- 08T19:21:11	НЕТ				
2420	2018 -06- 09T22:02:17	ДА	ЛЕГКАЯ	ДА		
2420	2018 -06- 10T22:40:16	ДА	УМЕРЕННАЯ	НЕТ		
2420	2018 -06- 11T19:59:27	НЕТ				
2420	2018 -06- 12T22:10:16	НЕТ				

Субъект	Дата/время обнаружения	У вас была мигренозная головная боль?	Степень тяжести	Прием другого лекарства [Фаза наблюдения]	Прием исследуемого лекарства [Фаза лечения]	Количество таблеток
2420	2018 -06- 14Т18:31:19	НЕТ				
2420	2018 -06- 15Т22:03:55	НЕТ			НЕТ	
2420	2018 -06- 16Т20:20:32	НЕТ			НЕТ	
2420	2018 -06- 17Т19:46:40	ДА	ЛЕГКАЯ		НЕТ	
2420	2018 -06- 18Т23:26:57	НЕТ			НЕТ	
2420	2018 -06- 19Т21:01:09	НЕТ			НЕТ	
2420	2018 -06- 20Т22:17:18	ДА	ЛЕГКАЯ		НЕТ	
2420	2018 -06- 21Т22:51:28	ДА	УМЕРЕННАЯ		НЕТ	
2420	2018 -06- 22Т22:31:04	ДА	ЛЕГКАЯ		ДА	1
2420	2018 -06- 23Т23:42:03	НЕТ			НЕТ	
2420	2018 -06- 24Т21:38:36	ДА	УМЕРЕННАЯ		ДА	1
2420	2018 -06- 25Т23:05:43	ДА	ТЯЖЕЛАЯ		ДА	1
2420	2018 -06- 26Т22:05:28	НЕТ			НЕТ	
2420	2018 -06- 27Т18:30:27	НЕТ			НЕТ	
2420	2018 -06- 28Т23:25:50	ДА	УМЕРЕННАЯ		ДА	1
2420	2018 -06- 29Т22:49:35	НЕТ			НЕТ	
2420	2018 -06- 30Т22:35:06	НЕТ			НЕТ	
2420	2018 -07- 01Т18:33:58	НЕТ			НЕТ	
2420	2018 -07- 02Т21:55:51	НЕТ			НЕТ	
2420	2018 -07- 03Т22:17:45	ДА	УМЕРЕННАЯ		ДА	1
2420	2018 -07- 04Т23:02:01	ДА	ТЯЖЕЛАЯ		ДА	1
2420	2018 -07- 05Т22:24:57	ДА	УМЕРЕННАЯ		ДА	1
2420	2018 -07- 06Т22:00:46	НЕТ			НЕТ	
2420	2018 -07- 07Т22:23:11	НЕТ			НЕТ	
2420	2018 -07- 08Т22:41:33	ДА	ЛЕГКАЯ		ДА	1

Субъект	Дата/время обнаружения	У вас была мигренозная головная боль?	Степень тяжести	Прием другого лекарства [Фаза наблюдения]	Прием исследуемого лекарства [Фаза лечения]	Количество таблеток
2420	2018 -07- 09Т22:08:47	НЕТ			НЕТ	
2420	2018 -07- 10Т23:25:33	ДА	УМЕРЕННАЯ		ДА	1
2420	2018 -07- 11Т22:45:54	НЕТ			НЕТ	
2420	2018 -07- 12Т22:14:30	НЕТ			НЕТ	
2420	2018 -07- 13Т22:40:28	ДА	ЛЕГКАЯ		НЕТ	
2420	2018 -07- 14Т23:55:48	НЕТ			НЕТ	
2420	2018 -07- 15Т22:13:12	НЕТ			НЕТ	
2420	2018 -07- 16Т22:19:14	НЕТ			НЕТ	
2420	2018 -07- 17Т22:17:37	НЕТ			НЕТ	
2420	2018 -07- 18Т21:17:22	НЕТ			НЕТ	
2420	2018 -07- 19Т22:15:30	ДА	УМЕРЕННАЯ		ДА	1
2420	2018 -07- 20Т22:34:01	НЕТ			НЕТ	
2420	2018 -07- 22Т23:21:59	ДА	ЛЕГКАЯ		НЕТ	
2420	2018 -07- 24Т22:55:56	ДА	УМЕРЕННАЯ		ДА	1
2420	2018 -07- 25Т23:02:10	НЕТ			НЕТ	
2420	2018 -07- 26Т22:18:36	НЕТ			НЕТ	
2420	2018 -07- 27Т22:42:42	НЕТ			НЕТ	
2420	2018 -07- 28Т22:19:27	НЕТ			НЕТ	
2420	2018 -07- 29Т22:56:18	ДА	ЛЕГКАЯ		НЕТ	
2420	2018 -07- 30Т22:48:36	ДА	ТЯЖЕЛАЯ		ДА	1
2420	2018 -07- 31Т22:28:04	ДА	УМЕРЕННАЯ		ДА	1
2420	2018- 08 - 01Т22:18:17	НЕТ			НЕТ	
2420	2018- 08 -02Т23:02:15	НЕТ			НЕТ	
2420	2018- 08 -03Т22:18:39	ДА	ЛЕГКАЯ		ДА	1
2420	2018- 08 -04Т22:18:02	НЕТ			НЕТ	

Субъект	Дата/время обнаружения	У вас была мигренозная головная боль?	Степень тяжести	Прием другого лекарства [Фаза наблюдения]	Прием исследуемого лекарства [Фаза лечения]	Количество таблеток
2420	2018- 08 -05T23:47:57	ДА	ЛЕГКАЯ		НЕТ	
2420	2018- 08 -08T21:46:35	НЕТ			НЕТ	
2420	2018- 08 -08T22:14:59	НЕТ			НЕТ	
2420	2018- 08 -08T21:14:32	НЕТ			НЕТ	
2420	2018- 08 -09T22:58:17	НЕТ			НЕТ	
2420	2018- 08 -10T23:05:35	НЕТ			НЕТ	
2420	2018- 08 -11T22:31:36	ДА	УМЕРЕННАЯ		ДА	1
2420	2018- 08 -12T22:54:55	ДА	ЛЕГКАЯ		ДА	1
2420	2018- 08 -13T22:46:02	ДА	УМЕРЕННАЯ		НЕТ	
2420	2018- 08 -14T23:03:06	НЕТ			НЕТ	
2420	2018- 08 -15T22:55:59	НЕТ			НЕТ	
2420	2018- 08 -16T20:41:38	ДА	УМЕРЕННАЯ		ДА	1
2420	2018- 08 -17T23:02:13	НЕТ			НЕТ	
2420	2018- 08 -18T23:15:24	НЕТ			НЕТ	
2420	2018- 08 -19T21:52:21	НЕТ			НЕТ	
2420	2018- 08 -20T23:02:18	НЕТ			НЕТ	
2420	2018- 08 -21T23:23:51	ДА	ЛЕГКАЯ		ДА	1
2420	2018- 08 -22T22:52:06	НЕТ			НЕТ	
2420	2018- 08 -23T23:30:19	НЕТ			НЕТ	
2420	2018- 08 -25T23:42:31	НЕТ			НЕТ	
2420	2018- 08 -26T22:14:43	ДА	ЛЕГКАЯ		ДА	1
2420	2018- 08 -27T23:09:02	НЕТ			НЕТ	
2420	2018- 08 -28T23:01:50	НЕТ			НЕТ	
2420	2018- 08 -29T22:23:36	ДА	УМЕРЕННАЯ		ДА	1
2420	2018- 08 -30T22:32:57	ДА	ЛЕГКАЯ		НЕТ	

Субъект	Дата/время обнаружения	У вас была мигренозная головная боль?	Степень тяжести	Прием другого лекарства [Фаза наблюдения]	Прием исследуемого лекарства [Фаза лечения]	Количество таблеток
2420	2018- 08 -31T22:58:21	НЕТ			НЕТ	
2420	2018- 09 -01T23:25:29	НЕТ			НЕТ	
2420	2018- 09 -02T23:21:11	ДА	УМЕРЕННАЯ		ДА	1
2420	2018- 09 -03T22:59:24	НЕТ			НЕТ	
2420	2018- 09 -04T23:07:41	НЕТ			НЕТ	
2420	2018- 09 -05T21:18:23	НЕТ			НЕТ	
2420	2018- 09 -06T22:46:23	НЕТ			НЕТ	
2420	2018- 09 -07T23:09:35	ДА	УМЕРЕННАЯ		ДА	1
2420	2018- 09 -08T23:24:29	ДА	ТЯЖЕЛАЯ		ДА	1
2420	2018- 09 -09T22:56:10	НЕТ			НЕТ	
2420	2018- 09 -10T23:23:38	НЕТ			НЕТ	
2420	2018- 09 -11T23:50:46	ДА	УМЕРЕННАЯ		ДА	1
2420	2018- 09 -12T23:22:45	ДА	ЛЕГКАЯ		НЕТ	
2420	2018- 09 -13T23:21:38	НЕТ			НЕТ	
2420	2018- 09 -14T23:52:52	НЕТ			НЕТ	
2420	2018- 09 -15T23:16:02	НЕТ			НЕТ	
2420	2018- 09 -17T23:34:31	НЕТ			НЕТ	
2420	2018- 09 -18T23:22:47	НЕТ			НЕТ	
2420	2018- 09 -19T22:01:24	НЕТ			НЕТ	
2420	2018- 09 -20T23:08:30	НЕТ			НЕТ	
2420	2018- 09 -21T22:37:03	НЕТ			НЕТ	
2420	2018- 09 -22T22:35:35	НЕТ			НЕТ	
2420	2018- 09 -23T23:48:39	НЕТ			НЕТ	
2420	2018- 09 -24T22:27:03	ДА	ЛЕГКАЯ		ДА	1
2420	2018- 09 -25T23:53:16	НЕТ			НЕТ	

Субъект	Дата/время обнаружения	У вас была мигренозная головная боль?	Степень тяжести	Прием другого лекарства [Фаза наблюдения]	Прием исследуемого лекарства [Фаза лечения]	Количество таблеток
2420	2018- 09 -26T23:40:48	НЕТ			НЕТ	
2420	2018- 09 -27T22:38:14	НЕТ			НЕТ	
2420	2018- 09 -28T23:58:49	НЕТ			НЕТ	
2420	2018- 09 -29T22:59:13	НЕТ			НЕТ	
2420	2018- 09 -30	ДА	УМЕРЕННАЯ		ДА	1
2420	2018- 10 - 01T22:32:01	НЕТ			НЕТ	
2420	2018- 10 -02T23:22:18	НЕТ			НЕТ	
2420	2018- 10 -03T23:14:47	НЕТ			НЕТ	
2420	2018- 10 -04T23:01:32	НЕТ			НЕТ	
2420	2018- 10 -05T23:33:02	ДА	ЛЕГКАЯ		ДА	1
2420	2018- 10 -06T23:58:42	НЕТ			НЕТ	
2420	2018- 10 -07T23:16:11	НЕТ			НЕТ	
2420	2018- 10 -08T23:21:59	НЕТ			НЕТ	
2420	2018- 10 -09T23:27:18	НЕТ			НЕТ	
2420	2018- 10 -10T22:13:24	НЕТ			НЕТ	
2420	2018- 10 -11T23:28:38	НЕТ			НЕТ	
2420	2018- 10 -13T23:45:54	ДА	ЛЕГКАЯ		НЕТ	
2420	2018- 10 -14T23:07:29	НЕТ			НЕТ	
2420	2018- 10 -15T22:31:19	НЕТ			НЕТ	
2420	2018- 10 -16T23:41:08	НЕТ			НЕТ	
2420	2018- 10 -17T23:28:16	НЕТ			НЕТ	
2420	2018- 10 -18T23:57:10	НЕТ			НЕТ	
2420	2018- 10 -19T23:58:00	НЕТ			НЕТ	
2420	2018- 10 -21T22:16:56	НЕТ			НЕТ	
2420	2018- 10 -22T23:43:34	НЕТ			НЕТ	

Субъект	Дата/время обнаружения	У вас была мигренозная головная боль?	Степень тяжести	Прием другого лекарства [Фаза наблюдения]	Прием исследуемого лекарства [Фаза лечения]	Количество таблеток
2420	2018- 10 -23T22:22:59	НЕТ			НЕТ	
2420	2018- 10 -24T23:02:25	НЕТ			НЕТ	
2420	2018- 10 -26T22:51:46	НЕТ			НЕТ	
2420	2018- 10 -27T21:40:02	ДА	УМЕРЕННАЯ		ДА	1
2420	2018- 10 -29T20:47:14	НЕТ			НЕТ	
2420	2018- 10 -30T22:48:29	НЕТ			НЕТ	
2420	2018- 10 -31T22:32:36	НЕТ			НЕТ	
2420	2018- 11 - 01T22:38:04	ДА	УМЕРЕННАЯ		ДА	1
2420	2018- 11 -02T23:45:32	НЕТ			НЕТ	
2420	2018- 11 -04T22:56:37	НЕТ			НЕТ	
2420	2018- 11 - 05T23:34:28	НЕТ			НЕТ	
2420	2018- 11 - 06T22:54:59	НЕТ			НЕТ	
2420	2018- 11 -07T23:40:46	НЕТ			НЕТ	
2420	2018- 11 -08T22:59:04	НЕТ			НЕТ	
2420	2018- 11 -09T23:32:44	НЕТ			НЕТ	
2420	2018- 11 -10T23:40:06	НЕТ			НЕТ	
2420	2018- 11 -11T22:59:21	ДА	УМЕРЕННАЯ		ДА	1
2420	2018- 11 -12T21:39:57	ДА	ЛЕГКАЯ		ДА	1
2420	2018- 11 -13T23:11:21	НЕТ			НЕТ	
2420	2018- 11 -14T23:05:42	ДА	ЛЕГКАЯ		ДА	1
2420	2018- 11 -15T23:41:39	НЕТ			НЕТ	
2420	2018- 11 -17T23:25:34	НЕТ			НЕТ	
2420	2018- 11 -18T22:27:59	НЕТ			НЕТ	
2420	2018- 11 -19T22:37:33	НЕТ			НЕТ	
2420	2018- 11 -20T23:44:55	НЕТ			НЕТ	

Субъект	Дата/время обнаружения	У вас была мигренозная головная боль?	Степень тяжести	Прием другого лекарства [Фаза наблюдения]	Прием исследуемого лекарства [Фаза лечения]	Количество таблеток
2420	2018- 11 -21T22:57:00	НЕТ			НЕТ	
2420	2018- 11 -22T22:13:52	ДА	ЛЕГКАЯ		ДА	1
2420	2018- 11 -23T22:33:17	НЕТ			НЕТ	
2420	2018- 11 -24T23:17:55	НЕТ			НЕТ	
2420	2018- 11 -25T23:06:58	НЕТ			НЕТ	
2420	2018- 11 -26T23:49:44	НЕТ			НЕТ	
2420	2018- 11 -27T22:44:41	ДА	ЛЕГКАЯ		ДА	1
2420	2018- 11 -28T23:36:08	НЕТ			НЕТ	
2420	2018- 11 -29T22:40:48	ДА	ЛЕГКАЯ		НЕТ	
2420	2018- 11 -30T22:56:58	НЕТ			НЕТ	
2420	2018- 12 - 01T23:45:06	НЕТ			НЕТ	
2420	2018- 12 -03T23:18:25	НЕТ			НЕТ	
2420	2018- 12 -04T23:27:15	НЕТ			НЕТ	
2420	2018- 12 - 05T23:29:15	НЕТ			НЕТ	
2420	2018- 12 - 06T22:32:08	НЕТ			НЕТ	
2420	2018- 12 -07T23:31:40	НЕТ			НЕТ	
2420	2018- 12 -09T23:48:41	ДА	УМЕРЕННАЯ		ДА	1
2420	2018- 12 -10T23:11:58	НЕТ			НЕТ	
2420	2018- 12 -11T23:46:44	НЕТ			НЕТ	
2420	2018- 12 -12T23:52:08	НЕТ			НЕТ	
2420	2018- 12 -13T23:31:55	ДА	УМЕРЕННАЯ		ДА	1
2420	2018- 12 -14T23:12:40	НЕТ			НЕТ	
2420	2018- 12 -15T23:40:37	НЕТ			НЕТ	
2420	2018- 12 -16T23:27:11	НЕТ			НЕТ	
2420	2018- 12 -17T22:31:31	НЕТ			НЕТ	

Субъект	Дата/время обнаружения	У вас была мигренозная головная боль?	Степень тяжести	Прием другого лекарства [Фаза наблюдения]	Прием исследуемого лекарства [Фаза лечения]	Количество таблеток
2420	2018- 12 - 18T22:44:02	НЕТ			НЕТ	
2420	2018- 12 -19T23:27:59	НЕТ			НЕТ	
2420	2018- 12 -20T23:55:51	НЕТ			НЕТ	
2420	2018- 12 -21T22:35:10	НЕТ			НЕТ	
2420	2018- 12 -22T23:38:41	НЕТ			НЕТ	
2420	2018- 12 -23T22:50:00	ДА	УМЕРЕННАЯ		ДА	1
2420	2018- 12 -24T23:07:14	ДА	УМЕРЕННАЯ		ДА	1
2420	2018- 12 -25T23:37:14	ДА	ЛЕГКАЯ		ДА	1
2420	2018- 12 -26T23:55:25	ДА	ЛЕГКАЯ		НЕТ	
2420	2018- 12 -27T23:42:25	НЕТ			НЕТ	
2420	2018- 12 -28T23:47:51	ДА	ЛЕГКАЯ		ДА	1
2420	2018- 12 -29T23:56:54	ДА	ЛЕГКАЯ		НЕТ	
2420	2018- 12 -30T22:35:27	ДА	ЛЕГКАЯ		ДА	1
2420	2019 -01- 01T23:22:15	НЕТ			НЕТ	
2420	2019 -01- 02T21:57:50	ДА	ЛЕГКАЯ		ДА	1
2420	2019 -01- 03T21:30:58	НЕТ			НЕТ	
2420	2019 -01- 04T23:27:08	НЕТ			НЕТ	
2420	2019 -01- 05T23:47:26	НЕТ			НЕТ	
2420	2019 -01- 06T22:43:20	НЕТ			НЕТ	
2420	2019 -01- 07T23:08:20	НЕТ			НЕТ	
2420	2019 -01- 08T22:47:38	НЕТ			НЕТ	
2420	2019 -01- 09T22:48:05	НЕТ			НЕТ	
2420	2019 -01- 10T23:32:21	НЕТ			НЕТ	
2420	2019 -01- 11T23:48:18	НЕТ			НЕТ	
2420	2019 -01- 12T23:03:09	ДА	ЛЕГКАЯ		ДА	1

Субъект	Дата/время обнаружения	У вас была мигренозная головная боль?	Степень тяжести	Прием другого лекарства [Фаза наблюдения]	Прием исследуемого лекарства [Фаза лечения]	Количество таблеток
2420	2019 -01- 13T23:55:34	НЕТ			НЕТ	
2420	2019 -01- 16T22:39:10	НЕТ			НЕТ	
2420	2019 -01- 17T23:05:19	НЕТ			НЕТ	
2420	2019 -01- 18T23:09:13	НЕТ			НЕТ	
2420	2019 -01- 19T23:32:31	НЕТ			НЕТ	
2420	2019 -01- 20T21:35:23	ДА	УМЕРЕННАЯ		ДА	1
2420	2019 -01- 21T22:58:13	НЕТ			НЕТ	
2420	2019 -01- 22T23:38:19	НЕТ			НЕТ	
2420	2019 -01- 23T23:18:43	НЕТ			НЕТ	
2420	2019 -01- 24T23:19:39	НЕТ			НЕТ	
2420	2019 -01- 25T23:49:19	ДА	ЛЕГКАЯ		ДА	1
2420	2019 -01- 26T23:28:41	НЕТ			НЕТ	
2420	2019 -01- 27T23:11:31	НЕТ			НЕТ	
2420	2019 -01- 28T23:03:16	ДА	ЛЕГКАЯ		ДА	1
2420	2019 -01- 29T23:37:49	НЕТ			НЕТ	
2420	2019 -01- 30T23:45:29	НЕТ			НЕТ	
2420	2019 -01- 31T23:09:43	НЕТ			НЕТ	
2420	2019 -02- 01T22:36:14	ДА	ЛЕГКАЯ		ДА	1
2420	2019 -02- 02T23:57:10	ДА	ЛЕГКАЯ		НЕТ	
2420	2019 -02- 03T23:46:26	НЕТ			НЕТ	
2420	2019 -02- 04T23:09:36	НЕТ			НЕТ	
2420	2019 -02- 05T21:50:19	ДА	УМЕРЕННАЯ		ДА	1
2420	2019 -02- 06T23:04:19	ДА	ЛЕГКАЯ		НЕТ	
2420	2019 -02- 07T23:16:02	НЕТ			НЕТ	
2420	2019 -02- 08	ДА	УМЕРЕННАЯ		ДА	1

Субъект	Дата/время обнаружения	У вас была мигренозная головная боль?	Степень тяжести	Прием другого лекарства [Фаза наблюдения]	Прием исследуемого лекарства [Фаза лечения]	Количество таблеток
2420	2019 -02- 09T23:31:33	НЕТ			НЕТ	
2420	2019 -02- 10T23:04:45	НЕТ			НЕТ	
2420	2019 -02- 21T22:32:55	НЕТ			НЕТ	
2420	2019 -02- 12T22:31:39	НЕТ			НЕТ	
2420	2019 -02- 13T23:34:32	НЕТ			НЕТ	
2420	2019 -02- 14T22:44:25	НЕТ			НЕТ	
2420	2019 -02- 15T23:24:17	ДА	УМЕРЕННАЯ		ДА	1
2420	2019 -02- 16T23:16:05	ДА	УМЕРЕННАЯ		ДА	1
2420	2019 -02- 17T23:47:53	НЕТ			НЕТ	
2420	2019 -02- 18T22:12:47	НЕТ			НЕТ	
2420	2019 -02- 19T23:20:06	ДА	ЛЕГКАЯ		ДА	1
2420	2019 -02- 22T19:38:09	НЕТ			НЕТ	
2420	2019 -02- 23T21:34:14	НЕТ			НЕТ	
2420	2019 -02- 24T21:23:57	НЕТ			НЕТ	
2420	2019 -02- 25T22:51:38	НЕТ			НЕТ	
2420	2019 -02- 26T21:34:06	НЕТ			НЕТ	
2420	2019 -02- 27T22:52:35	НЕТ			НЕТ	
2420	2019 -02- 28T21:05:51	НЕТ			НЕТ	
2420	2019 -03- 01T22:10:09	НЕТ			НЕТ	
2420	2019 -03- 02T22:23:19	НЕТ			НЕТ	
2420	2019 -03- 03T23:49:46	НЕТ			НЕТ	
2420	2019 -03- 04T23:41:08	НЕТ			НЕТ	
2420	2019 -03- 05T22:52:08	НЕТ			НЕТ	
2420	2019 -03- 07T23:21:27	НЕТ			НЕТ	
2420	2019 -03- 08T22:53:40	НЕТ			НЕТ	

Субъект	Дата/время обнаружения	У вас была мигренозная головная боль?	Степень тяжести	Прием другого лекарства [Фаза наблюдения]	Прием исследуемого лекарства [Фаза лечения]	Количество таблеток
2420	2019 -03- 09T22:32:28	НЕТ			НЕТ	
2420	2019 -03- 10T22:34:05	НЕТ			НЕТ	
2420	2019 -03- 11T23:06:55	НЕТ			НЕТ	
2420	2019 -03- 12T23:17:38	НЕТ			НЕТ	
2420	2019 -03- 13T23:33:58	НЕТ			НЕТ	
2420	2019 -03- 15T23:24:26	НЕТ			НЕТ	
2420	2019 -03- 16T23:30:16	НЕТ			НЕТ	
2420	2019 -03- 17T23:29:48	НЕТ			НЕТ	
2420	2019 -03- 18T22:14:56	НЕТ			НЕТ	
2420	2019 -03- 19T23:00:59	НЕТ			НЕТ	
2420	2019 -03- 20T23:40:04	НЕТ			НЕТ	
2420	2019 -03- 21T23:44:03	ДА	ЛЕГКАЯ		ДА	1
2420	2019 -03- 22T22:35:09	НЕТ			НЕТ	
2420	2019 -03- 23T23:47:05	НЕТ			НЕТ	
2420	2019 -03- 24T23:47:39	ДА	УМЕРЕННАЯ		ДА	1
2420	2019 -03- 25T23:08:52	НЕТ			НЕТ	
2420	2019 -03- 26T21:40:03	НЕТ			НЕТ	
2420	2019 -03- 28T23:19:45	НЕТ			НЕТ	
2420	2019 -03- 29T22:37:06	ДА	УМЕРЕННАЯ		ДА	1
2420	2019 -03- 30T23:00:09	ДА	ЛЕГКАЯ		ДА	1
2420	2019 -03- 31T22:34:59	ДА	ЛЕГКАЯ		НЕТ	
2420	2019 -04- 01T22:49:17	НЕТ			НЕТ	
2420	2019 -04- 02T22:26:27	НЕТ			НЕТ	
2420	2019 -04- 03T23:46:35	НЕТ			НЕТ	
2420	2019 -04- 04T23:17:56	НЕТ			НЕТ	

Субъект	Дата/время обнаружения	У вас была мигренозная головная боль?	Степень тяжести	Прием другого лекарства [Фаза наблюдения]	Прием исследуемого лекарства [Фаза лечения]	Количество таблеток
2420	2019 -04- 05T22:32:09	НЕТ			НЕТ	
2420	2019 -04- 06T23:37:54	ДА	УМЕРЕННАЯ		ДА	1
2420	2019 -04- 07T23:49:05	НЕТ			НЕТ	
2420	2019 -04- 08T22:02:47	НЕТ			НЕТ	
2420	2019 -04- 09T23:20:32	НЕТ			НЕТ	
2420	2019 -04- 10T23:47:13	НЕТ			НЕТ	
2420	2019 -04- 11T23:04:07	ДА	УМЕРЕННАЯ		ДА	1
2420	2019 -04- 12T23:27:05	НЕТ			НЕТ	
2420	2019 -04- 13T23:20:30	НЕТ			НЕТ	
2420	2019 -04- 14T22:49:55	НЕТ			НЕТ	
2420	2019 -04- 15T22:58:38	НЕТ			НЕТ	
2420	2019 -04- 16T22:36:07	НЕТ			НЕТ	
2420	2019 -04- 17T23:26:53	НЕТ			НЕТ	
2420	2019 -04- 18T22:59:38	НЕТ			НЕТ	
2420	2019 -04- 19T23:31:01	НЕТ			НЕТ	
2420	2019 -04- 20T23:46:07	НЕТ			НЕТ	
2420	2019 -04- 21T22:12:02	НЕТ			НЕТ	
2420	2019 -04- 22T23:02:37	ДА	ЛЕГКАЯ		НЕТ	
2420	2019 -04- 23	ДА	УМЕРЕННАЯ		ДА	1
2420	2019 -04- 23T23:14:18	НЕТ			НЕТ	
2420	2019 -04- 24T23:21:00	НЕТ			НЕТ	
2420	2019 -04- 25T22:34:34	НЕТ			НЕТ	
2420	2019 -04- 26T22:44:04	НЕТ			НЕТ	
2420	2019 -04- 27T23:06:16	НЕТ			НЕТ	
2420	2019 -04- 28T23:42:55	НЕТ			НЕТ	

Субъект	Дата/время обнаружения	У вас была мигренозная головная боль?	Степень тяжести	Прием другого лекарства [Фаза наблюдения]	Прием исследуемого лекарства [Фаза лечения]	Количество таблеток
2420	2019 -04- 29T23:47:39	НЕТ			НЕТ	
2420	2019 -04- 30T22:56:49	НЕТ			НЕТ	
2420	2019 -05- 01T23:44:53	НЕТ			НЕТ	
2420	2019 -05- 02T22:52:18	НЕТ			НЕТ	
2420	2019 -05- 05T22:15:33	НЕТ			НЕТ	
2420	2019 -05- 06T22:40:17	НЕТ			НЕТ	
2420	2019 -05- 07T23:29:39	НЕТ			НЕТ	
2420	2019 -05- 08T22:12:35	НЕТ			НЕТ	
2420	2019 -05- 09T23:21:22	НЕТ			НЕТ	
2420	2019 -05- 10T19:53:39	ДА	ЛЕГКАЯ		ДА	1
2420	2019 -05- 11T23:42:42	ДА	УМЕРЕННАЯ		ДА	1
2420	2019 -05- 12T23:54:58	ДА	УМЕРЕННАЯ		ДА	1
2420	2019 -05- 13T23:15:35	ДА	ЛЕГКАЯ		ДА	1
2420	2019 -05- 14T22:51:31	НЕТ			НЕТ	
2420	2019 -05- 15T23:35:59	НЕТ			НЕТ	
2420	2019 -05- 16T22:54:42	ДА	ЛЕГКАЯ		НЕТ	
2420	2019 -05- 17T23:46:27	НЕТ			НЕТ	
2420	2019 -05- 18T23:01:26	НЕТ			НЕТ	
2420	2019 -05- 19T23:28:28	ДА	ЛЕГКАЯ		ДА	1
2420	2019 -05- 20T23:29:28	НЕТ			НЕТ	
2420	2019 -05- 21T23:13:51	НЕТ			НЕТ	
2420	2019 -05- 22T23:35:20	НЕТ			НЕТ	
2420	2019 -05- 23T23:21:19	НЕТ			НЕТ	
2420	2019 -05- 24T23:02:42	НЕТ			НЕТ	
2420	2019 -05- 25T22:58:18	НЕТ			НЕТ	

Субъект	Дата/время обнаружения	У вас была мигренозная головная боль?	Степень тяжести	Прием другого лекарства [Фаза наблюдения]	Прием исследуемого лекарства [Фаза лечения]	Количество таблеток
2420	2019 -05- 27T22:58:16	НЕТ			НЕТ	
2420	2019 -05- 28T23:44:28	НЕТ			НЕТ	
2420	2019 -05- 29T23:12:49	ДА	ЛЕГКАЯ		ДА	1
2420	2019 -05- 30T23:37:22	ДА	УМЕРЕННАЯ		ДА	1
2420	2019 -05- 31T23:54:26	ДА	ЛЕГКАЯ		НЕТ	
2420	2019 -06- 01T20:46:32	ДА	ЛЕГКАЯ		НЕТ	
2420	2019 -06- 02T21:45:01	НЕТ			НЕТ	
2420	2019 -06- 03T23:49:09	НЕТ			НЕТ	
2420	2019 -06- 04T23:48:27	НЕТ			НЕТ	
2420	2019 -06- 05T23:14:18	НЕТ			НЕТ	
2420	2019 -06- 06T23:51:48	ДА	ЛЕГКАЯ		ДА	1
2420	2019 -06- 09T22:35:28	НЕТ			НЕТ	
2420	2019 -06- 10T23:49:17	НЕТ			НЕТ	
2420	2019 -06- 11T22:44:19	ДА	ЛЕГКАЯ		ДА	1
2420	2019 -06- 12T23:32:56	НЕТ			НЕТ	
2420	2019 -06- 13T23:33:20	НЕТ			НЕТ	
2420	2019 -06- 14T18:14:49	НЕТ			НЕТ	
2420	2019 -06- 15T18:11:31	НЕТ			НЕТ	
2420	2019 -06- 16T21:46:49	НЕТ			НЕТ	
2420	2019 -06- 17T23:11:47	НЕТ			НЕТ	
2420	2019 -06- 18T22:45:26	НЕТ			НЕТ	
2420	2019 -06- 19T23:27:58	НЕТ			НЕТ	

Субъектом 2420 является 35-летняя женщина европеоидной расы с историей от 9 до 14 приступов мигрени (без ауры) в месяц, начиная с возраста 13 лет. В прошлом для лечения головной боли использовались фроватриптан, ризатриптан, парацетамол, фиорицет, ибупрофен и габапентин. Кроме того, с января 2018 года она получала инъекции ботокса каждые три месяца.

Таблица 17

Субъект	Дата/время обнаружения	У вас была мигренозная головная боль?	Степень тяжести	Прием другого лекарства [Фаза наблюдения]	Прием исследуемого лекарства [Фаза лечения]	Количество таблеток
1777	2018 -02- 23Т18:00:51	ДА	УМЕРЕННАЯ	ДА		
1777	2018 -02- 24Т18:01:36	ДА	УМЕРЕННАЯ	ДА		
1777	2018 -02- 25Т18:02:01	НЕТ				
1777	2018 -02- 26Т18:01:28	ДА	ЛЕГКАЯ	ДА		
1777	2018 -02- 27Т20:17:54	ДА	ЛЕГКАЯ	ДА		
1777	2018 -02- 28Т18:00:32	ДА	УМЕРЕННАЯ	ДА		
1777	2018 -03- 01Т18:16:38	НЕТ				
1777	2018 -03- 02Т18:01:17	ДА	ЛЕГКАЯ	ДА		
1777	2018 -03- 03Т18:00:35	НЕТ				
1777	2018 -03- 04Т18:00:36	НЕТ				
1777	2018 -03- 05Т18:03:27	НЕТ				
1777	2018 -03- 06Т18:00:26	НЕТ				
1777	2018 -03- 07Т18:00:29	НЕТ				
1777	2018 -03- 08Т18:00:10	НЕТ				
1777	2018 -03- 09Т23:21:26	ДА	ЛЕГКАЯ	ДА		
1777	2018 -03- 10Т18:00:40	ДА	ЛЕГКАЯ	ДА		
1777	2018 -03- 11Т18:00:33	ДА	ЛЕГКАЯ	ДА		
1777	2018 -03- 12Т18:00:39	ДА	ЛЕГКАЯ	ДА		
1777	2018 -03- 13Т18:18:23	ДА	УМЕРЕННАЯ	ДА		
1777	2018 -03- 14Т18:57:14	ДА	УМЕРЕННАЯ	ДА		
1777	2018 -03- 15Т18:17:34	ДА	УМЕРЕННАЯ	ДА		
1777	2018 -03- 16Т20:36:14	НЕТ				
1777	2018 -03- 17Т18:00:25	НЕТ				
1777	2018 -03- 18Т18:00:39	НЕТ				
1777	2018 -03- 19Т18:00:33	НЕТ				

Субъект	Дата/время обнаружения	У вас была мигренозная головная боль?	Степень тяжести	Прием другого лекарства [Фаза наблюдения]	Прием исследуемого лекарства [Фаза лечения]	Количество таблеток
1777	2018 -03- 20T18:00:49	ДА	УМЕРЕННАЯ	ДА		
1777	2018 -03- 21T18:00:32	ДА	ЛЕГКАЯ	ДА		
1777	2018 -03- 22T18:00:27	ДА	УМЕРЕННАЯ	ДА		
1777	2018 -03- 23T18:00:36	НЕТ			НЕТ	
1777	2018 -03- 24T18:31:42	НЕТ			НЕТ	
1777	2018 -03- 25T18:01:36	НЕТ			НЕТ	
1777	2018 -03- 26T18:11:03	НЕТ			НЕТ	
1777	2018 -03- 27T18:00:50	НЕТ			НЕТ	
1777	2018 -03- 28T18:15:10	НЕТ			НЕТ	
1777	2018 -03- 29T18:00:34	НЕТ			НЕТ	
1777	2018 -03- 30T18:00:40	НЕТ			НЕТ	
1777	2018 -03- 31T18:00:27	ДА	УМЕРЕННАЯ		ДА	1
1777	2018 -04- 01T18:00:45	НЕТ			НЕТ	
1777	2018 -04- 02T18:00:28	ДА	ЛЕГКАЯ		ДА	1
1777	2018 -04- 03T18:10:49	НЕТ			НЕТ	
1777	2018 -04- 04T18:15:24	НЕТ			НЕТ	
1777	2018 -04- 05T19:16:07	НЕТ			НЕТ	
1777	2018 -04- 06T18:00:50	НЕТ			НЕТ	
1777	2018 -04- 07T18:15:51	НЕТ			НЕТ	
1777	2018 -04- 08T18:00:33	ДА	ЛЕГКАЯ		ДА	1
1777	2018 -04- 09T18:01:06	НЕТ			НЕТ	
1777	2018 -04- 11T18:00:29	НЕТ			НЕТ	
1777	2018 -04- 12T22:11:31	НЕТ			НЕТ	
1777	2018 -04- 13T19:34:13	НЕТ			НЕТ	
1777	2018 -04- 14T18:00:39	ДА	ЛЕГКАЯ		ДА	1

Субъект	Дата/время обнаружения	У вас была мигренозная головная боль?	Степень тяжести	Прием другого лекарства [Фаза наблюдения]	Прием исследуемого лекарства [Фаза лечения]	Количество таблеток
1777	2018 -04- 15T18:00:35	НЕТ			НЕТ	
1777	2018 -04- 16T18:00:46	НЕТ			НЕТ	
1777	2018 -04- 17T21:57:34	НЕТ			НЕТ	
1777	2018 -04- 18T18:01:36	НЕТ			НЕТ	
1777	2018 -04- 19T21:53:31	ДА	ЛЕГКАЯ		ДА	1
1777	2018 -04- 20T21:01:29	НЕТ			НЕТ	
1777	2018 -04- 21T21:33:57	ДА	ЛЕГКАЯ		ДА	1
1777	2018 -04- 22T18:00:31	НЕТ			НЕТ	
1777	2018 -04- 23T18:00:43	ДА	УМЕРЕННАЯ		ДА	1
1777	2018 -04- 24T22:11:15	НЕТ			НЕТ	
1777	2018 -04- 25T18:01:06	НЕТ			НЕТ	
1777	2018 -04- 26T21:42:42	НЕТ			НЕТ	
1777	2018 -04- 27T18:00:02	ДА	ЛЕГКАЯ		ДА	1
1777	2018 -04- 28T18:00:41	НЕТ			НЕТ	
1777	2018 -04- 29T18:24:42	НЕТ			НЕТ	
1777	2018 -04- 30T18:44:51	НЕТ			НЕТ	
1777	2018 -05- 01T21:38:32	НЕТ			НЕТ	
1777	2018 -05- 02T18:00:35	ДА	УМЕРЕННАЯ		ДА	1
1777	2018 -05- 03T18:02:45	ДА	УМЕРЕННАЯ		ДА	1
1777	2018 -05- 04T18:00:46	НЕТ			НЕТ	
1777	2018 -05- 05T19:20:10	НЕТ			НЕТ	
1777	2018 -05- 06T18:00:28	НЕТ			НЕТ	
1777	2018 -05- 07T18:00:32	ДА	УМЕРЕННАЯ		ДА	1
1777	2018 -05- 08T18:00:46	НЕТ			НЕТ	
1777	2018 -05- 09T18:00:03	НЕТ			НЕТ	

Субъект	Дата/время обнаружения	У вас была мигренозная головная боль?	Степень тяжести	Прием другого лекарства [Фаза наблюдения]	Прием исследуемого лекарства [Фаза лечения]	Количество таблеток
1777	2018 -05- 10T18:00:43	НЕТ			НЕТ	
1777	2018 -05- 11T18:00:33	ДА	УМЕРЕННАЯ		ДА	1
1777	2018 -05- 12	ДА	ЛЕГКАЯ		ДА	1
1777	2018 -05- 12T18:19:51	НЕТ			НЕТ	
1777	2018 -05- 13T18:00:36	ДА	УМЕРЕННАЯ		ДА	1
1777	2018 -05- 14T18:00:55	НЕТ			НЕТ	
1777	2018 -05- 15T18:00:13	НЕТ			НЕТ	
1777	2018 -05- 16T18:00:31	НЕТ			НЕТ	
1777	2018 -05- 17T20:37:18	ДА	ЛЕГКАЯ		ДА	1
1777	2018 -05- 18T18:00:37	НЕТ			НЕТ	
1777	2018 -05- 19T18:00:37	ДА	УМЕРЕННАЯ		ДА	1
1777	2018 -05- 20T18:01:06	НЕТ			НЕТ	
1777	2018 -05- 21T18:24:56	НЕТ			НЕТ	
1777	2018 -05- 22T18:01:27	ДА	ЛЕГКАЯ		ДА	1
1777	2018 -05- 23T18:00:01	НЕТ			НЕТ	
1777	2018 -05- 24T21:37:43	НЕТ			НЕТ	
1777	2018 -05- 25T18:00:44	ДА	ЛЕГКАЯ		ДА	1
1777	2018 -05- 26T18:06:38	ДА	ЛЕГКАЯ		ДА	1
1777	2018 -05- 27T18:23:13	НЕТ			НЕТ	
1777	2018 -05- 28T21:33:51	НЕТ			НЕТ	
1777	2018 -05- 29T18:00:50	ДА	ЛЕГКАЯ		ДА	1
1777	2018 -05- 30T18:00:32	НЕТ			НЕТ	
1777	2018 -05- 31T18:00:29	НЕТ			НЕТ	
1777	2018 -06- 01T18:00:28	НЕТ			НЕТ	
1777	2018 -06- 02T23:35:48	НЕТ			НЕТ	

Субъект	Дата/время обнаружения	У вас была мигренозная головная боль?	Степень тяжести	Прием другого лекарства [Фаза наблюдения]	Прием исследуемого лекарства [Фаза лечения]	Количество таблеток
1777	2018 -06- 03T18:03:16	ДА	УМЕРЕННАЯ		ДА	1
1777	2018 -06- 04T18:00:28	НЕТ			НЕТ	
1777	2018 -06- 05T18:00:22	НЕТ			НЕТ	
1777	2018 -06- 06T18:03:23	НЕТ			НЕТ	
1777	2018 -06- 07T18:00:42	НЕТ			НЕТ	
1777	2018 -06- 08T18:00:30	НЕТ			НЕТ	
1777	2018 -06- 09T18:00:45	ДА	УМЕРЕННАЯ		ДА	1
1777	2018 -06- 10T18:00:35	НЕТ			НЕТ	
1777	2018 -06- 11T18:00:37	ДА	ЛЕГКАЯ		ДА	1
1777	2018 -06- 12T18:00:38	НЕТ			НЕТ	
1777	2018 -06- 13T18:00:31	НЕТ			НЕТ	
1777	2018 -06- 14T18:00:32	НЕТ			НЕТ	
1777	2018 -06- 15T18:00:26	ДА	ЛЕГКАЯ		ДА	1
1777	2018 -06- 16T19:13:03	НЕТ			НЕТ	
1777	2018 -06- 17T20:57:59	ДА	УМЕРЕННАЯ		ДА	1
1777	2018 -06- 18T18:00:04	НЕТ			НЕТ	
1777	2018 -06- 19T18:00:40	НЕТ			НЕТ	
1777	2018 -06- 20T18:00:22	НЕТ			НЕТ	
1777	2018 -06- 21T18:02:07	ДА	УМЕРЕННАЯ		ДА	1
1777	2018 -06- 22T18:03:04	НЕТ			НЕТ	
1777	2018 -06- 23T18:48:51	НЕТ			НЕТ	
1777	2018 -06- 24T18:19:09	НЕТ			НЕТ	
1777	2018 -06- 25T18:01:27	НЕТ			НЕТ	
1777	2018 -06- 26T20:49:32	ДА	УМЕРЕННАЯ		ДА	1
1777	2018 -06- 27T18:00:35	НЕТ			НЕТ	

Субъект	Дата/время обнаружения	У вас была мигренозная головная боль?	Степень тяжести	Прием другого лекарства [Фаза наблюдения]	Прием исследуемого лекарства [Фаза лечения]	Количество таблеток
1777	2018 -06- 28Т18:00:43	ДА	УМЕРЕННАЯ		ДА	1
1777	2018 -06- 29Т18:01:04	НЕТ			НЕТ	
1777	2018 -06- 30Т18:04:02	ДА	ЛЕГКАЯ		ДА	1
1777	2018 -07- 01Т18:00:33	НЕТ			НЕТ	
1777	2018 -07- 02Т18:00:36	ДА	ЛЕГКАЯ		ДА	1
1777	2018 -07- 03Т18:00:55	НЕТ			НЕТ	
1777	2018 -07- 04Т19:24:13	ДА	УМЕРЕННАЯ		ДА	1
1777	2018 -07- 05Т18:14:50	НЕТ			НЕТ	
1777	2018 -07- 06Т18:01:45	НЕТ			НЕТ	
1777	2018 -07- 07Т18:30:37	ДА	ЛЕГКАЯ		ДА	1
1777	2018 -07- 08Т18:03:41	НЕТ			НЕТ	
1777	2018 -07- 09Т18:00:32	НЕТ			НЕТ	
1777	2018 -07- 10Т19:04:19	ДА	ЛЕГКАЯ		ДА	1
1777	2018 -07- 11Т21:53:17	НЕТ			НЕТ	
1777	2018 -07- 12Т18:00:27	ДА	ТЯЖЕЛАЯ		ДА	1
1777	2018 -07- 13Т18:00:31	НЕТ			НЕТ	
1777	2018 -07- 14Т20:31:21	НЕТ			НЕТ	
1777	2018 -07- 15Т18:33:39	НЕТ			НЕТ	
1777	2018 -07- 16Т18:03:10	НЕТ			НЕТ	
1777	2018 -07- 17Т18:00:26	НЕТ			НЕТ	
1777	2018 -07- 18Т20:38:43	НЕТ			НЕТ	
1777	2018 -07- 19Т18:18:21	ДА	ЛЕГКАЯ		ДА	1
1777	2018 -07- 20Т18:53:16	НЕТ			НЕТ	
1777	2018 -07- 21Т18:00:42	ДА	УМЕРЕННАЯ		ДА	1
1777	2018 -07- 22Т18:00:42	НЕТ			НЕТ	

Субъект	Дата/время обнаружения	У вас была мигренозная головная боль?	Степень тяжести	Прием другого лекарства [Фаза наблюдения]	Прием исследуемого лекарства [Фаза лечения]	Количество таблеток
1777	2018 -07- 23Т18:00:30	НЕТ			НЕТ	
1777	2018 -07- 24Т18:00:15	НЕТ			НЕТ	
1777	2018 -07- 25Т18:00:41	НЕТ			НЕТ	
1777	2018 -07- 26Т18:00:40	НЕТ			НЕТ	
1777	2018 -07- 27Т18:00:28	ДА	ЛЕГКАЯ		ДА	1
1777	2018 -07- 28Т21:00:34	НЕТ			НЕТ	
1777	2018 -07- 29Т18:00:42	НЕТ			НЕТ	
1777	2018 -07- 30Т18:00:02	ДА	ЛЕГКАЯ		НЕТ	
1777	2018 -07- 31Т18:00:40	ДА	ЛЕГКАЯ		ДА	1
1777	2018- 08 - 01Т18:00:39	НЕТ			НЕТ	
1777	2018- 08 -02Т18:00:26	НЕТ			НЕТ	
1777	2018- 08 -03Т18:00:24	НЕТ			НЕТ	
1777	2018- 08 -04Т20:57:55	НЕТ			НЕТ	
1777	2018- 08 -05Т18:00:28	НЕТ			НЕТ	
1777	2018- 08 -08Т18:00:34	НЕТ			НЕТ	
1777	2018- 08 -08Т19:35:16	НЕТ			НЕТ	
1777	2018- 08 -08Т18:00:53	ДА	УМЕРЕННАЯ		ДА	1
1777	2018- 08 -09Т18:00:30	НЕТ			НЕТ	
1777	2018- 08 -10Т18:00:38	ДА	УМЕРЕННАЯ		ДА	1
1777	2018- 08 -11Т18:20:21	НЕТ			НЕТ	
1777	2018- 08 -12Т20:11:32	ДА	УМЕРЕННАЯ		ДА	1
1777	2018- 08 -13Т18:47:49	НЕТ			НЕТ	
1777	2018- 08 -14Т18:00:47	ДА	УМЕРЕННАЯ		ДА	1
1777	2018- 08 -15Т18:00:36	НЕТ			НЕТ	
1777	2018- 08 -16Т18:17:55	НЕТ			НЕТ	

Субъект	Дата/время обнаружения	У вас была мигренозная головная боль?	Степень тяжести	Прием другого лекарства [Фаза наблюдения]	Прием исследуемого лекарства [Фаза лечения]	Количество таблеток
1777	2018-08-17T18:26:10	НЕТ			НЕТ	
1777	2018-08-18T19:25:51	ДА	УМЕРЕННАЯ		ДА	1
1777	2018-08-19T18:00:40	НЕТ			НЕТ	
1777	2018-08-20T18:00:48	ДА	ЛЕГКАЯ		ДА	1
1777	2018-08-21T18:00:29	НЕТ			НЕТ	
1777	2018-08-22T19:13:34	ДА	УМЕРЕННАЯ		ДА	1
1777	2018-08-23T20:22:29	НЕТ			НЕТ	
1777	2018-08-24T18:22:10	НЕТ			НЕТ	
1777	2018-08-25T18:15:39	ДА	УМЕРЕННАЯ		ДА	1
1777	2018-08-26T18:00:41	НЕТ			НЕТ	
1777	2018-08-27T18:27:46	НЕТ			НЕТ	
1777	2018-08-28T18:00:37	ДА	ЛЕГКАЯ		ДА	1
1777	2018-08-29T18:25:39	НЕТ			НЕТ	
1777	2018-08-30T18:17:09	НЕТ			НЕТ	
1777	2018-08-31T18:00:37	ДА	УМЕРЕННАЯ		ДА	1
1777	2018-09-01T19:24:49	НЕТ			НЕТ	
1777	2018-09-02T20:35:51	НЕТ			НЕТ	
1777	2018-09-03T18:26:12	НЕТ			НЕТ	
1777	2018-09-04T18:01:32	ДА	ЛЕГКАЯ		ДА	1
1777	2018-09-05T18:00:50	НЕТ			НЕТ	
1777	2018-09-06T18:55:34	ДА	ЛЕГКАЯ		ДА	1
1777	2018-09-07T18:00:27	НЕТ			НЕТ	
1777	2018-09-08T18:47:23	НЕТ			НЕТ	
1777	2018-09-09T18:17:34	НЕТ			НЕТ	
1777	2018-09-10T18:03:22	НЕТ			НЕТ	

Субъект	Дата/время обнаружения	У вас была мигренозная головная боль?	Степень тяжести	Прием другого лекарства [Фаза наблюдения]	Прием исследуемого лекарства [Фаза лечения]	Количество таблеток
1777	2018-09-11T18:11:31	ДА	УМЕРЕННАЯ		ДА	1
1777	2018-09-12T18:00:19	ДА	ЛЕГКАЯ		ДА	1
1777	2018-09-13T20:48:53	НЕТ			НЕТ	
1777	2018-09-14T18:00:22	НЕТ			НЕТ	
1777	2018-09-15T22:28:36	ДА	УМЕРЕННАЯ		ДА	1
1777	2018-09-16T18:04:19	НЕТ			НЕТ	
1777	2018-09-17T18:00:02	НЕТ			НЕТ	
1777	2018-09-18T18:46:54	ДА	ТЯЖЕЛАЯ		ДА	1
1777	2018-09-19T18:00:29	НЕТ			НЕТ	
1777	2018-09-20T18:00:29	НЕТ			НЕТ	
1777	2018-09-21T18:22:55	ДА	УМЕРЕННАЯ		ДА	1
1777	2018-09-22T18:55:59	НЕТ			НЕТ	
1777	2018-09-23T18:38:40	НЕТ			НЕТ	
1777	2018-09-24T18:30:34	НЕТ			НЕТ	
1777	2018-09-25T18:20:33	НЕТ			НЕТ	
1777	2018-09-26T18:23:08	ДА	ЛЕГКАЯ		ДА	1
1777	2018-09-27T18:00:28	НЕТ			НЕТ	
1777	2018-09-28T18:03:40	НЕТ			НЕТ	
1777	2018-09-29T18:00:03	НЕТ			НЕТ	
1777	2018-09-30T18:01:06	ДА	УМЕРЕННАЯ		ДА	1
1777	2018-10-01T18:03:46	НЕТ			НЕТ	
1777	2018-10-02T18:57:23	НЕТ			НЕТ	
1777	2018-10-03T18:04:55	НЕТ			НЕТ	
1777	2018-10-04T18:24:07	ДА	ЛЕГКАЯ		ДА	1
1777	2018-10-05T19:04:43	НЕТ			НЕТ	

Субъект	Дата/время обнаружения	У вас была мигренозная головная боль?	Степень тяжести	Прием другого лекарства [Фаза наблюдения]	Прием исследуемого лекарства [Фаза лечения]	Количество таблеток
1777	2018-10-06T18:00:22	НЕТ			НЕТ	
1777	2018-10-07T18:00:25	НЕТ			НЕТ	
1777	2018-10-08T18:00:35	ДА	ЛЕГКАЯ		ДА	1
1777	2018-10-09T18:08:47	НЕТ			НЕТ	
1777	2018-10-10T18:00:39	НЕТ			НЕТ	
1777	2018-10-11T18:00:33	ДА	УМЕРЕННАЯ		ДА	1
1777	2018-10-12T18:00:38	НЕТ			НЕТ	
1777	2018-10-13T18:19:29	НЕТ			НЕТ	
1777	2018-10-14T18:01:00	ДА	ЛЕГКАЯ		ДА	1
1777	2018-10-15T18:00:46	ДА	ЛЕГКАЯ		ДА	1
1777	2018-10-16T18:00:39	НЕТ			НЕТ	
1777	2018-10-17T18:00:35	ДА	ЛЕГКАЯ		ДА	1
1777	2018-10-18T19:07:23	НЕТ			НЕТ	
1777	2018-10-19T18:04:22	ДА	ЛЕГКАЯ		ДА	1
1777	2018-10-20T18:00:26	НЕТ			НЕТ	
1777	2018-10-21T18:00:49	НЕТ			НЕТ	
1777	2018-10-22T18:03:29	ДА	ЛЕГКАЯ		ДА	1
1777	2018-10-23T18:00:27	НЕТ			НЕТ	
1777	2018-10-24T18:00:27	НЕТ			НЕТ	
1777	2018-10-25T18:25:00	ДА	УМЕРЕННАЯ		ДА	1
1777	2018-10-26T22:16:58	ДА	ЛЕГКАЯ		ДА	1
1777	2018-10-27T18:00:22	НЕТ			НЕТ	
1777	2018-10-28T18:07:39	НЕТ			НЕТ	
1777	2018-10-29T18:00:03	НЕТ			НЕТ	
1777	2018-10-30T18:00:46	ДА	ЛЕГКАЯ		ДА	1

Субъект	Дата/время обнаружения	У вас была мигренозная головная боль?	Степень тяжести	Прием другого лекарства [Фаза наблюдения]	Прием исследуемого лекарства [Фаза лечения]	Количество таблеток
1777	2018- 10 -31Т18:00:27	НЕТ			НЕТ	
1777	2018- 11 - 01Т18:02:48	НЕТ			НЕТ	
1777	2018- 11 -22Т18:26:38	ДА	ЛЕГКАЯ		ДА	1
1777	2018- 11 -03Т18:00:31	НЕТ			НЕТ	
1777	2018- 11 -04Т18:00:02	ДА	ЛЕГКАЯ		ДА	1
1777	2018- 11 -20 05Т18:00:47	НЕТ			НЕТ	
1777	2018- 11 - 06Т18:00:35	НЕТ			НЕТ	
1777	2018- 11 - 07Т18:07:55	НЕТ			НЕТ	
1777	2018- 11 -08Т18:00:37	ДА	УМЕРЕННАЯ		ДА	1
1777	2018- 11 -09Т18:00:30	НЕТ			НЕТ	
1777	2018- 11 -10Т19:17:39	ДА	УМЕРЕННАЯ		ДА	1
1777	2018- 11 -11Т21:01:24	НЕТ			НЕТ	
1777	2018- 11 -12Т19:34:02	НЕТ			НЕТ	
1777	2018- 11 -13Т18:00:01	ДА	ТЯЖЕЛАЯ		ДА	1
1777	2018- 11 -14Т18:00:34	НЕТ			НЕТ	
1777	2018- 11 -15Т18:00:31	ДА	ЛЕГКАЯ		ДА	1
1777	2018- 11 -16Т22:16:05	НЕТ			НЕТ	
1777	2018- 11 -17Т18:00:31	ДА	ЛЕГКАЯ		ДА	1
1777	2018- 11 - 18Т18:08:52	НЕТ			НЕТ	
1777	2018- 11 -19Т20:44:51	ДА	ЛЕГКАЯ		ДА	1
1777	2018- 11 -20Т18:00:33	НЕТ			НЕТ	
1777	2018- 11 -21Т18:00:52	ДА	ЛЕГКАЯ		НЕТ	
1777	2018- 11 -22Т18:00:36	НЕТ			НЕТ	
1777	2018- 11 -23Т18:00:36	НЕТ			НЕТ	
1777	2018- 11 -24Т18:00:39	НЕТ			НЕТ	

Субъект	Дата/время обнаружения	У вас была мигренозная головная боль?	Степень тяжести	Прием другого лекарства [Фаза наблюдения]	Прием исследуемого лекарства [Фаза лечения]	Количество таблеток
1777	2018- 11 -25Т18:00:41	ДА	ЛЕГКАЯ		ДА	1
1777	2018- 11 -26Т18:27:14	НЕТ			НЕТ	
1777	2018- 11 -27Т18:00:47	ДА	ЛЕГКАЯ		ДА	1
1777	2018- 11 -28Т18:00:02	НЕТ			НЕТ	
1777	2018- 11 -29Т18:00:01	ДА	ЛЕГКАЯ		ДА	1
1777	2018- 11 -30Т18:00:55	НЕТ			НЕТ	
1777	2018- 12 - 01Т18:00:37	НЕТ			НЕТ	
1777	2018- 12 -22Т18:00:35	ДА	УМЕРЕННАЯ		ДА	1
1777	2018- 12 -03Т18:00:33	НЕТ			НЕТ	
1777	2018- 12 -04Т18:00:50	ДА	ЛЕГКАЯ		ДА	1
1777	2018- 12 -20 05Т18:00:03	НЕТ			НЕТ	
1777	2018- 12 - 06Т18:00:37	ДА	УМЕРЕННАЯ		ДА	1
1777	2018- 12 -07Т18:00:01	НЕТ			НЕТ	
1777	2018- 12 -08Т18:59:10	ДА	ЛЕГКАЯ		ДА	1
1777	2018- 12 -20 09Т18:01:40	НЕТ			НЕТ	
1777	2018- 12 -10Т18:00:01	ДА	ЛЕГКАЯ		ДА	1
1777	2018- 12 -11Т18:00:33	НЕТ			НЕТ	
1777	2018- 12 -12Т18:00:29	НЕТ			НЕТ	
1777	2018- 12 -13Т18:00:23	ДА	ЛЕГКАЯ		ДА	1
1777	2018- 12 -14Т18:00:03	НЕТ			НЕТ	
1777	2018- 12 -15Т19:36:26	ДА	ЛЕГКАЯ		ДА	1
1777	2018- 12 -16Т18:00:31	НЕТ			НЕТ	
1777	2018- 12 - 17Т18:02:45	НЕТ			НЕТ	
1777	2018- 12 -18Т18:00:01	НЕТ			НЕТ	
1777	2018- 12 -19Т18:01:08	НЕТ			НЕТ	

Субъект	Дата/время обнаружения	У вас была мигренозная головная боль?	Степень тяжести	Прием другого лекарства [Фаза наблюдения]	Прием исследуемого лекарства [Фаза лечения]	Количество таблеток
1777	2018-12-20T18:00:43	ДА	УМЕРЕННАЯ		ДА	1
1777	2018-12-21T18:00:31	НЕТ			НЕТ	
1777	2018-12-22T20:59:03	ДА	ЛЕГКАЯ		ДА	1
1777	2018-12-23T18:22:04	НЕТ			НЕТ	
1777	2018-12-24T18:00:29	НЕТ			НЕТ	
1777	2018-12-25T20:36:19	НЕТ			НЕТ	
1777	2018-12-26T18:00:54	НЕТ			НЕТ	
1777	2018-12-27T18:00:03	ДА	ЛЕГКАЯ		ДА	1
1777	2018-12-28T18:00:41	НЕТ			НЕТ	
1777	2018-12-29T18:00:49	ДА	УМЕРЕННАЯ		ДА	1
1777	2018-12-30T18:00:44	НЕТ			НЕТ	
1777	2018-12-31T18:00:03	НЕТ			НЕТ	
1777	2019-01-01T18:00:38	НЕТ			НЕТ	
1777	2019-01-02T18:00:30	ДА	ЛЕГКАЯ		ДА	1
1777	2019-01-03T18:00:41	НЕТ			НЕТ	
1777	2019-01-04T18:00:43	НЕТ			НЕТ	
1777	2019-01-05T18:00:44	ДА	ТЯЖЕЛАЯ		ДА	1
1777	2019-01-06T18:00:48	НЕТ			НЕТ	
1777	2019-01-07T18:00:42	ДА	ЛЕГКАЯ		ДА	1
1777	2019-01-08T18:00:41	НЕТ			НЕТ	
1777	2019-01-09T18:00:33	НЕТ			НЕТ	
1777	2019-01-10T18:00:02	НЕТ			НЕТ	
1777	2019-01-11T18:00:30	ДА	ЛЕГКАЯ		ДА	1
1777	2019-01-12T18:01:27	НЕТ			НЕТ	
1777	2019-01-13T18:00:36	ДА	ТЯЖЕЛАЯ		ДА	1

Субъект	Дата/время обнаружения	У вас была мигренозная головная боль?	Степень тяжести	Прием другого лекарства [Фаза наблюдения]	Прием исследуемого лекарства [Фаза лечения]	Количество таблеток
1777	2019 -01- 14Т18:00:27	ДА	ЛЕГКАЯ		ДА	1
1777	2019 -01- 15Т18:00:36	НЕТ			НЕТ	
1777	2019 -01- 16Т18:00:01	НЕТ			НЕТ	
1777	2019 -01- 17Т18:00:33	НЕТ			НЕТ	
1777	2019 -01- 18Т18:00:01	НЕТ			НЕТ	
1777	2019 -01- 19Т18:00:08	ДА	ЛЕГКАЯ		ДА	1
1777	2019 -01- 20Т18:00:31	НЕТ			НЕТ	
1777	2019 -01- 21Т18:00:33	ДА	ТЯЖЕЛАЯ		ДА	1
1777	2019 -01- 22Т18:00:50	НЕТ			НЕТ	
1777	2019 -01- 23Т18:00:27	НЕТ			НЕТ	
1777	2019 -01- 24Т18:00:41	НЕТ			НЕТ	
1777	2019 -01- 25Т18:00:43	НЕТ			НЕТ	
1777	2019 -01- 26Т18:00:23	ДА	ЛЕГКАЯ		ДА	1
1777	2019 -01- 27Т18:01:26	НЕТ			НЕТ	
1777	2019 -01- 28Т18:01:05	НЕТ			НЕТ	
1777	2019 -01- 29Т18:00:01	НЕТ			НЕТ	
1777	2019 -01- 30Т18:00:33	ДА	ЛЕГКАЯ		НЕТ	
1777	2019 -01- 31Т20:33:50	НЕТ			НЕТ	
1777	2019 -02- 01Т18:00:37	ДА	УМЕРЕННАЯ		ДА	1
1777	2019 -02- 02Т18:41:55	НЕТ			НЕТ	
1777	2019 -02- 03Т18:01:17	НЕТ			НЕТ	
1777	2019 -02- 04Т18:00:27	ДА	УМЕРЕННАЯ		ДА	1
1777	2019 -02- 05Т18:00:40	ДА	ЛЕГКАЯ		НЕТ	
1777	2019 -02- 06Т18:01:04	ДА	ЛЕГКАЯ		ДА	1
1777	2019 -02- 07Т18:00:35	НЕТ			НЕТ	

Субъект	Дата/время обнаружения	У вас была мигренозная головная боль?	Степень тяжести	Прием другого лекарства [Фаза наблюдения]	Прием исследуемого лекарства [Фаза лечения]	Количество таблеток
1777	2019 -02- 08T18:00:46	НЕТ			НЕТ	
1777	2019 -02- 09T18:00:33	ДА	УМЕРЕННАЯ		ДА	1
1777	2019 -02- 10T18:02:32	НЕТ			НЕТ	
1777	2019 -02- 21T18:00:33	ДА	УМЕРЕННАЯ		ДА	1
1777	2019 -02- 12T18:00:37	НЕТ			НЕТ	
1777	2019 -02- 13T18:00:32	НЕТ			НЕТ	
1777	2019 -02- 14T18:00:25	НЕТ			НЕТ	
1777	2019 -02- 15T18:00:30	ДА	ЛЕГКАЯ		ДА	1
1777	2019 -02- 16T21:36:16	НЕТ			НЕТ	
1777	2019 -02- 17T18:00:12	ДА	ЛЕГКАЯ		ДА	1
1777	2019 -02- 18T18:00:27	НЕТ			НЕТ	
1777	2019 -02- 19T18:00:39	ДА	ЛЕГКАЯ		ДА	1
1777	2019 -02- 20T18:00:27	НЕТ			НЕТ	
1777	2019 -02- 21T18:00:32	НЕТ			НЕТ	
1777	2019 -02- 22T18:00:33	ДА	ЛЕГКАЯ		ДА	1
1777	2019 -02- 23T18:00:42	НЕТ			НЕТ	
1777	2019 -02- 24T18:13:12	НЕТ			НЕТ	
1777	2019 -02- 25T18:00:39	НЕТ			НЕТ	
1777	2019 -02- 26T18:00:42	НЕТ			НЕТ	
1777	2019 -02- 27T19:00:49	ДА	ЛЕГКАЯ		ДА	1
1777	2019 -02- 28T18:00:32	НЕТ			НЕТ	
1777	2019 -03- 01T18:00:34	НЕТ			НЕТ	
1777	2019 -03- 02T18:00:04	ДА	ЛЕГКАЯ		ДА	1
1777	2019 -03- 03T18:00:18	НЕТ			НЕТ	
1777	2019 -03- 04T18:00:36	ДА	ЛЕГКАЯ		ДА	1

Субъект	Дата/время обнаружения	У вас была мигренозная головная боль?	Степень тяжести	Прием другого лекарства [Фаза наблюдения]	Прием исследуемого лекарства [Фаза лечения]	Количество таблеток
1777	2019 -03- 05T18:00:36	НЕТ			НЕТ	
1777	2019 -03- 06T18:00:28	ДА	УМЕРЕННАЯ		ДА	1
1777	2019 -03- 07T18:00:30	НЕТ			НЕТ	
1777	2019 -03- 08T19:13:43	НЕТ			НЕТ	
1777	2019 -03- 09T18:00:33	НЕТ			НЕТ	
1777	2019 -03- 10T18:00:33	ДА	ЛЕГКАЯ		ДА	1
1777	2019 -03- 11T18:00:40	НЕТ			НЕТ	
1777	2019 -03- 12T18:00:30	ДА	ЛЕГКАЯ		НЕТ	
1777	2019 -03- 13T19:34:07	НЕТ			НЕТ	
1777	2019 -03- 14T18:00:38	ДА	ЛЕГКАЯ		ДА	1
1777	2019 -03- 15T18:00:27	НЕТ			НЕТ	
1777	2019 -03- 16T19:51:15	ДА	УМЕРЕННАЯ		ДА	1
1777	2019 -03- 17T18:00:36	ДА	ЛЕГКАЯ		НЕТ	
1777	2019 -03- 18T18:00:34	ДА	ЛЕГКАЯ		ДА	1
1777	2019 -03- 19T18:15:34	НЕТ			НЕТ	
1777	2019 -03- 20T18:00:34	НЕТ			НЕТ	
1777	2019 -03- 21T18:00:38	ДА	ЛЕГКАЯ		ДА	1
1777	2019 -03- 22T18:00:40	ДА	УМЕРЕННАЯ		ДА	1
1777	2019 -03- 23T18:00:33	НЕТ			НЕТ	
1777	2019 -03- 24T19:50:22	НЕТ			НЕТ	
1777	2019 -03- 25T18:01:26	ДА	ЛЕГКАЯ		ДА	1
1777	2019 -03- 26T18:00:10	НЕТ			НЕТ	
1777	2019 -03- 27T09:12:43	ДА	УМЕРЕННАЯ		ДА	1

Субъектом 1777 является 56-летняя женщина европеоидной расы с историей от 9 до 14 приступов мигрени (без ауры) в месяц, начиная с возраста 27 лет. В прошлом для лечения ее головной боли использовались золмитриптан, ризатриптан, экседрин, ибупрофен и напроксен. Кроме того, она получала инъекции ботокса каждые три месяца с декабря 2017 г.

Таблица 18

Субъект	Дата/время обнаружения	У вас была мигренозная головная боль?	Степень тяжести	Прием другого лекарства [Фаза наблюдения]	Прием исследуемого лекарства [Фаза лечения]	Количество таблеток
1283	2017- 12 -6Т19:31:22	НЕТ				
1283	2017- 12 -07Т18:50:14	ДА	УМЕРЕННАЯ	ДА		
1283	2017- 12 -08Т19:35:03	ДА	УМЕРЕННАЯ	ДА		
1283	2017- 12 -09Т22:29:14	НЕТ				
1283	2017- 12 -10Т19:54:00	НЕТ				
1283	2017- 12 -12Т18:45:12	НЕТ				
1283	2017- 12 -13Т20:04:18	НЕТ				
1283	2017- 12 -14Т19:30:30	НЕТ				
1283	2017- 12 -15Т23:06:51	ДА	УМЕРЕННАЯ	ДА		
1283	2017- 12 -16Т18:16:12	ДА	ЛЕГКАЯ	НЕТ		
1283	2017- 12 -17Т18:12:41	ДА	УМЕРЕННАЯ	ДА		
1283	2017- 12 -18Т19:31:58	НЕТ				
1283	2017- 12 -19Т18:32:31	НЕТ				
1283	2017- 12 -20Т18:32:12	НЕТ				
1283	2017- 12 -21Т20:43:27	НЕТ				
1283	2017- 12 -22Т19:21:51	ДА	ЛЕГКАЯ	ДА		
1283	2017- 12 -23Т18:58:21	НЕТ				
1283	2017- 12 -24Т19:30:36	ДА	УМЕРЕННАЯ	ДА		
1283	2017- 12 -25Т19:30:38	НЕТ				
1283	2017- 12 -26Т18:16:27	ДА	ЛЕГКАЯ	ДА		
1283	2017- 12 -27Т18:58:59	НЕТ				
1283	2017- 12 -28Т19:50:25	НЕТ				
1283	2017- 12 -29Т18:00:53	НЕТ				
1283	2017- 12 -30Т19:31:49	НЕТ				
1283	2017- 12 - 31Т18:58:07	НЕТ				

Субъект	Дата/время обнаружения	У вас была мигренозная головная боль?	Степень тяжести	Прием другого лекарства [Фаза наблюдения]	Прием исследуемого лекарства [Фаза лечения]	Количество таблеток
1283	2018 -01- 01Т18:01:06	ДА	УМЕРЕННАЯ	ДА		
1283	2018 -01- 02Т18:13:03	ДА	ЛЕГКАЯ	ДА		
1283	2018 -01- 03Т19:19:16	ДА	ТЯЖЕЛАЯ	ДА		
1283	2018 -01- 04Т21:38:05	НЕТ				
1283	2018 -01- 05Т19:04:47	НЕТ			НЕТ	
1283	2018 -01- 06Т18:38:40	НЕТ			НЕТ	
1283	2018 -01- 07Т19:30:34	НЕТ			НЕТ	
1283	2018 -01- 08Т18:47:07	НЕТ			НЕТ	
1283	2018 -01- 09Т18:28:19	НЕТ			НЕТ	
1283	2018 -01- 10Т19:00:19	НЕТ			НЕТ	
1283	2018 -01- 11Т18:14:42	ДА	УМЕРЕННАЯ		ДА	1
1283	2018 -01- 12Т22:15:03	НЕТ			НЕТ	
1283	2018 -01- 13Т18:01:58	ДА	УМЕРЕННАЯ		ДА	1
1283	2018 -01- 14Т18:18:12	НЕТ			НЕТ	
1283	2018 -01- 15Т18:26:56	НЕТ			НЕТ	
1283	2018 -01- 16Т19:30:38	НЕТ			НЕТ	
1283	2018 -01- 17Т19:10:14	НЕТ			НЕТ	
1283	2018 -01- 18Т18:22:25	ДА	УМЕРЕННАЯ		ДА	1
1283	2018 -01- 19Т19:32:02	НЕТ			НЕТ	
1283	2018 -01- 20Т18:57:30	НЕТ			НЕТ	
1283	2018 -01- 21Т18:27:50	НЕТ			НЕТ	
1283	2018 -01- 22Т18:06:37	НЕТ			НЕТ	
1283	2018 -01- 23Т18:06:47	НЕТ			НЕТ	
1283	2018 -01- 24Т19:30:37	ДА	УМЕРЕННАЯ		ДА	1
1283	2018 -01- 25Т18:20:28	НЕТ			НЕТ	

Субъект	Дата/время обнаружения	У вас была мигренозная головная боль?	Степень тяжести	Прием другого лекарства [Фаза наблюдения]	Прием исследуемого лекарства [Фаза лечения]	Количество таблеток
1283	2018 -01- 26T19:32:23	НЕТ			НЕТ	
1283	2018 -01- 27T19:24:08	ДА	ЛЕГКАЯ		ДА	1
1283	2018 -01- 28T19:30:40	НЕТ			НЕТ	
1283	2018 -01- 29T18:23:50	НЕТ			НЕТ	
1283	2018 -01- 30T19:23:58	НЕТ			НЕТ	
1283	2018 -01- 31T18:16:12	НЕТ			НЕТ	
1283	2018 -02- 01T18:04:21	ДА	ЛЕГКАЯ		ДА	1
1283	2018 -02- 02T19:49:05	НЕТ			НЕТ	
1283	2018 -02- 03T22:45:07	ДА	ЛЕГКАЯ		ДА	1
1283	2018 -02- 04T20:44:53	НЕТ			НЕТ	
1283	2018 -02- 05T18:41:37	НЕТ			НЕТ	
1283	2018 -02- 06T18:35:38	НЕТ			НЕТ	
1283	2018 -02- 07T18:11:29	НЕТ			НЕТ	
1283	2018 -02- 08T19:31:53	ДА	УМЕРЕННАЯ		ДА	1
1283	2018 -02- 09T20:05:58	НЕТ			НЕТ	
1283	2018 -02- 10T19:30:46	ДА	УМЕРЕННАЯ		ДА	1
1283	2018 -02- 11T19:09:44	НЕТ			НЕТ	
1283	2018 -02- 12T18:53:25	НЕТ			НЕТ	
1283	2018 -02- 13T21:45:31	НЕТ			НЕТ	
1283	2018 -02- 14T18:06:22	ДА	ЛЕГКАЯ		НЕТ	
1283	2018 -02- 15T19:30:32	ДА	УМЕРЕННАЯ		ДА	1
1283	2018 -02- 16T19:10:28	НЕТ			НЕТ	
1283	2018 -02- 17T19:22:31	НЕТ			НЕТ	
1283	2018 -02- 18T19:30:31	НЕТ			НЕТ	
1283	2018 -02- 19T19:07:18	НЕТ			НЕТ	

Субъект	Дата/время обнаружения	У вас была мигренозная головная боль?	Степень тяжести	Прием другого лекарства [Фаза наблюдения]	Прием исследуемого лекарства [Фаза лечения]	Количество таблеток
1283	2018 -02- 20Т19:58:13	НЕТ			НЕТ	
1283	2018 -02- 21Т18:59:06	НЕТ			НЕТ	
1283	2018 -02- 22Т19:30:36	ДА	ТЯЖЕЛАЯ		ДА	1
1283	2018 -02- 23Т20:58:05	НЕТ			НЕТ	
1283	2018 -02- 24Т18:50:33	ДА	УМЕРЕННАЯ		ДА	1
1283	2018 -02- 25Т18:06:01	НЕТ			НЕТ	
1283	2018 -02- 26Т19:28:45	НЕТ			НЕТ	
1283	2018 -02- 27Т18:29:08	НЕТ			НЕТ	
1283	2018 -02- 28Т18:10:07	НЕТ			НЕТ	
1283	2018 -03- 01Т19:44:41	НЕТ			НЕТ	
1283	2018 -03- 02Т19:44:05	ДА	ТЯЖЕЛАЯ		ДА	1
1283	2018 -03- 03Т18:28:11	ДА	ЛЕГКАЯ		ДА	1
1283	2018 -03- 04Т18:10:58	НЕТ			НЕТ	
1283	2018 -03- 05Т19:30:31	НЕТ			НЕТ	
1283	2018 -03- 06Т19:30:25	НЕТ			НЕТ	
1283	2018 -03- 07Т19:32:34	НЕТ			НЕТ	
1283	2018 -03- 08Т19:35:24	НЕТ			НЕТ	
1283	2018 -03- 09Т19:30:46	НЕТ			НЕТ	
1283	2018 -03- 10Т18:02:53	НЕТ			НЕТ	
1283	2018 -03- 11Т19:30:48	ДА	ЛЕГКАЯ		ДА	1
1283	2018 -03- 12Т19:23:51	НЕТ			НЕТ	
1283	2018 -03- 13Т18:47:56	НЕТ			НЕТ	
1283	2018 -03- 14Т19:06:27	НЕТ			НЕТ	
1283	2018 -03- 15Т19:18:49	НЕТ			НЕТ	
1283	2018 -03- 16Т18:39:50	ДА	ЛЕГКАЯ		ДА	1

Субъект	Дата/время обнаружения	У вас была мигренозная головная боль?	Степень тяжести	Прием другого лекарства [Фаза наблюдения]	Прием исследуемого лекарства [Фаза лечения]	Количество таблеток
1283	2018 -03- 17T19:30:36	НЕТ			НЕТ	
1283	2018 -03- 18T18:18:52	ДА	ЛЕГКАЯ		ДА	1
1283	2018 -03- 19T18:41:45	НЕТ			НЕТ	
1283	2018 -03- 20T18:47:24	НЕТ			НЕТ	
1283	2018 -03- 21T18:50:27	НЕТ			НЕТ	
1283	2018 -03- 22T18:34:54	ДА	УМЕРЕННАЯ		ДА	1
1283	2018 -03- 23T19:12:33	НЕТ			НЕТ	
1283	2018 -03- 24T18:04:54	ДА	УМЕРЕННАЯ		ДА	1
1283	2018 -03- 25T19:39:07	НЕТ			НЕТ	
1283	2018 -03- 26T19:31:41	НЕТ			НЕТ	
1283	2018 -03- 27T19:15:54	НЕТ			НЕТ	
1283	2018 -03- 28T19:09:27	НЕТ			НЕТ	
1283	2018 -03- 29T20:23:57	ДА	ЛЕГКАЯ		ДА	1
1283	2018 -03- 30T18:14:16	НЕТ			НЕТ	
1283	2018 -03- 31T18:27:32	НЕТ			НЕТ	
1283	2018 -04- 01T19:13:24	НЕТ			НЕТ	
1283	2018 -04- 02T19:33:03	НЕТ			НЕТ	
1283	2018 -04- 03T18:43:57	НЕТ			НЕТ	
1283	2018 -04- 04T19:19:46	НЕТ			НЕТ	
1283	2018 -04- 05T18:56:10	ДА	УМЕРЕННАЯ		ДА	1
1283	2018 -04- 06T19:30:23	НЕТ			НЕТ	
1283	2018 -04- 07T20:41:56	ДА	ЛЕГКАЯ		ДА	1
1283	2018 -04- 08T18:11:30	НЕТ			НЕТ	
1283	2018 -04- 09T18:15:00	НЕТ			НЕТ	
1283	2018 -04- 10T19:30:30	НЕТ			НЕТ	

Субъект	Дата/время обнаружения	У вас была мигренозная головная боль?	Степень тяжести	Прием другого лекарства [Фаза наблюдения]	Прием исследуемого лекарства [Фаза лечения]	Количество таблеток
1283	2018 -04- 11Т20:13:39	НЕТ			НЕТ	
1283	2018 -04- 12Т18:35:53	ДА	ЛЕГКАЯ		ДА	1
1283	2018 -04- 13Т20:58:17	НЕТ			НЕТ	
1283	2018 -04- 14Т19:34:19	ДА	ЛЕГКАЯ		ДА	1
1283	2018 -04- 15Т19:36:20	НЕТ			НЕТ	
1283	2018 -04- 16Т19:05:07	НЕТ			НЕТ	
1283	2018 -04- 17Т21:40:34	НЕТ			НЕТ	
1283	2018 -04- 18Т18:27:56	НЕТ			НЕТ	
1283	2018 -04- 19Т20:43:59	ДА	УМЕРЕННАЯ		ДА	1
1283	2018 -04- 20Т19:30:29	НЕТ			НЕТ	
1283	2018 -04- 21Т18:28:13	НЕТ			НЕТ	
1283	2018 -04- 22Т18:23:09	НЕТ			НЕТ	
1283	2018 -04- 23Т18:48:56	НЕТ			НЕТ	
1283	2018 -04- 24Т21:54:15	НЕТ			НЕТ	
1283	2018 -04- 25Т19:32:33	НЕТ			НЕТ	
1283	2018 -04- 26Т19:30:34	ДА	УМЕРЕННАЯ		ДА	1
1283	2018 -04- 27Т19:11:30	НЕТ			НЕТ	
1283	2018 -04- 28Т23:03:44	ДА	УМЕРЕННАЯ		ДА	1
1283	2018 -04- 29Т18:28:54	НЕТ			НЕТ	
1283	2018 -04- 30Т19:32:53	НЕТ			НЕТ	
1283	2018 -05- 01Т21:49:05	НЕТ			НЕТ	
1283	2018 -05- 02Т20:34:25	НЕТ			НЕТ	
1283	2018 -05- 03Т19:32:27	ДА	ЛЕГКАЯ		ДА	1
1283	2018 -05- 04Т18:51:34	НЕТ			НЕТ	
1283	2018 -05- 05Т19:31:17	НЕТ			НЕТ	

Субъект	Дата/время обнаружения	У вас была мигренозная головная боль?	Степень тяжести	Прием другого лекарства [Фаза наблюдения]	Прием исследуемого лекарства [Фаза лечения]	Количество таблеток
1283	2018 -05- 06T18:05:52	НЕТ			НЕТ	
1283	2018 -05- 07T19:10:13	ДА	ЛЕГКАЯ		ДА	1
1283	2018 -05- 08T18:23:39	НЕТ			НЕТ	
1283	2018 -05- 09T18:31:30	НЕТ			НЕТ	
1283	2018 -05- 10T19:31:25	ДА	ЛЕГКАЯ		ДА	1
1283	2018 -05- 11T22:33:43	НЕТ			НЕТ	
1283	2018 -05- 12T21:30:30	НЕТ			НЕТ	
1283	2018 -05- 13T20:02:29	НЕТ			НЕТ	
1283	2018 -05- 14T20:00:39	НЕТ			НЕТ	
1283	2018 -05- 15T19:14:34	НЕТ			НЕТ	
1283	2018 -05- 16T19:12:03	НЕТ			НЕТ	
1283	2018 -05- 17T18:50:04	НЕТ			НЕТ	
1283	2018 -05- 18T19:45:07	НЕТ			НЕТ	
1283	2018 -05- 19T21:59:38	ДА	ЛЕГКАЯ		ДА	1
1283	2018 -05- 20T20:01:35	НЕТ			НЕТ	
1283	2018 -05- 21T18:08:27	НЕТ			НЕТ	
1283	2018 -05- 22T18:29:21	НЕТ			НЕТ	
1283	2018 -05- 23T19:04:57	НЕТ			НЕТ	
1283	2018 -05- 24T19:31:22	НЕТ			НЕТ	
1283	2018 -05- 27T19:45:43	ДА	ЛЕГКАЯ		ДА	1
1283	2018 -05- 28T19:30:51	НЕТ			НЕТ	
1283	2018 -05- 29T18:20:57	НЕТ			НЕТ	
1283	2018 -05- 30T19:25:43	НЕТ			НЕТ	
1283	2018 -05- 31T19:47:01	НЕТ			НЕТ	
1283	2018 -06- 01T19:35:51	ДА	ЛЕГКАЯ		ДА	1

Субъект	Дата/время обнаружения	У вас была мигренозная головная боль?	Степень тяжести	Прием другого лекарства [Фаза наблюдения]	Прием исследуемого лекарства [Фаза лечения]	Количество таблеток
1283	2018 -06- 02Т20:15:23	НЕТ			НЕТ	
1283	2018 -06- 03Т18:35:36	ДА	ЛЕГКАЯ		ДА	1
1283	2018 -06- 04Т19:32:56	НЕТ			НЕТ	
1283	2018 -06- 05Т21:25:26	НЕТ			НЕТ	
1283	2018 -06- 06Т18:11:56	НЕТ			НЕТ	
1283	2018 -06- 07Т19:30:30	НЕТ			НЕТ	
1283	2018 -06- 08Т18:20:32	ДА	ЛЕГКАЯ		ДА	1
1283	2018 -06- 09Т18:32:05	НЕТ			НЕТ	
1283	2018 -06- 10Т18:41:54	НЕТ			НЕТ	
1283	2018 -06- 11Т18:38:03	НЕТ			НЕТ	
1283	2018 -06- 12Т18:19:32	НЕТ			НЕТ	
1283	2018 -06- 13Т19:32:26	НЕТ			НЕТ	
1283	2018 -06- 14Т18:05:49	НЕТ			НЕТ	
1283	2018 -06- 15Т18:30:09	ДА	ЛЕГКАЯ		ДА	1
1283	2018 -06- 16Т18:01:33	НЕТ			НЕТ	
1283	2018 -06- 17Т19:31:41	НЕТ			НЕТ	
1283	2018 -06- 18Т18:15:48	ДА	ЛЕГКАЯ		ДА	1
1283	2018 -06- 19Т18:07:43	НЕТ			НЕТ	
1283	2018 -06- 20Т19:11:15	НЕТ			НЕТ	
1283	2018 -06- 21Т19:34:13	НЕТ			НЕТ	
1283	2018 -06- 22Т19:53:23	НЕТ			НЕТ	
1283	2018 -06- 23Т19:30:38	ДА	ЛЕГКАЯ		ДА	1
1283	2018 -06- 24Т18:02:13	НЕТ			НЕТ	
1283	2018 -06- 25Т20:16:31	НЕТ			НЕТ	
1283	2018 -06- 26Т18:05:24	НЕТ			НЕТ	

Субъект	Дата/время обнаружения	У вас была мигренозная головная боль?	Степень тяжести	Прием другого лекарства [Фаза наблюдения]	Прием исследуемого лекарства [Фаза лечения]	Количество таблеток
1283	2018 -06- 27T19:31:23	НЕТ			НЕТ	
1283	2018 -06- 28T19:11:17	НЕТ			НЕТ	
1283	2018 -06- 29T21:45:50	ДА	ЛЕГКАЯ		ДА	1
1283	2018 -06- 30T22:04:27	НЕТ			НЕТ	
1283	2018 -07- 01T18:01:03	ДА	ЛЕГКАЯ		ДА	1
1283	2018 -07- 02T18:43:52	НЕТ			НЕТ	
1283	2018 -07- 03T18:25:29	НЕТ			НЕТ	
1283	2018 -07- 04T21:46:00	НЕТ			НЕТ	
1283	2018 -07- 05T21:03:28	ДА	ЛЕГКАЯ		ДА	1
1283	2018 -07- 06T19:35:37	НЕТ			НЕТ	
1283	2018 -07- 07T22:18:02	НЕТ			НЕТ	
1283	2018 -07- 08T18:17:19	НЕТ			НЕТ	
1283	2018 -07- 09T18:01:30	НЕТ			НЕТ	
1283	2018 -07- 10T18:15:06	НЕТ			НЕТ	
1283	2018 -07- 12T21:45:44	НЕТ			НЕТ	
1283	2018 -07- 13T19:33:33	ДА	ЛЕГКАЯ		ДА	1
1283	2018 -07- 14T21:37:12	НЕТ			НЕТ	
1283	2018 -07- 15T19:30:33	НЕТ			НЕТ	
1283	2018 -07- 16T18:52:43	НЕТ			НЕТ	
1283	2018 -07- 17T18:58:16	НЕТ			НЕТ	
1283	2018 -07- 18T21:46:54	НЕТ			НЕТ	
1283	2018 -07- 19T19:34:47	НЕТ			НЕТ	
1283	2018 -07- 20T18:56:48	ДА	УМЕРЕННАЯ		ДА	1
1283	2018 -07- 21T18:12:21	НЕТ			НЕТ	
1283	2018 -07- 22T20:36:42	НЕТ			НЕТ	

Субъект	Дата/время обнаружения	У вас была мигренозная головная боль?	Степень тяжести	Прием другого лекарства [Фаза наблюдения]	Прием исследуемого лекарства [Фаза лечения]	Количество таблеток
1283	2018 -07- 23T22:51:50	НЕТ			НЕТ	
1283	2018 -07- 24T22:41:42	НЕТ			НЕТ	
1283	2018 -07- 25T19:54:11	НЕТ			НЕТ	
1283	2018 -07- 26T19:35:41	ДА	ЛЕГКАЯ		ДА	1
1283	2018 -07- 27T19:45:29	НЕТ			НЕТ	
1283	2018 -07- 28T18:05:49	ДА	ЛЕГКАЯ		ДА	1
1283	2018 -07- 29T19:31:27	НЕТ			НЕТ	
1283	2018 -07- 30T19:36:11	НЕТ			НЕТ	
1283	2018 -07- 31T19:32:09	НЕТ			НЕТ	
1283	2018- 08 - 01T21:22:07	ДА	УМЕРЕННАЯ		ДА	1
1283	2018- 08 -02T20:18:32	НЕТ			НЕТ	
1283	2018- 08 -03T20:01:08	НЕТ			НЕТ	
1283	2018- 08 -04T21:59:40	НЕТ			НЕТ	
1283	2018- 08 -05T18:07:04	ДА	ЛЕГКАЯ		ДА	1
1283	2018- 08 -08T18:12:20	НЕТ			НЕТ	
1283	2018- 08 -08T21:00:51	НЕТ			НЕТ	
1283	2018- 08 -08T18:57:16	ДА	ЛЕГКАЯ		ДА	1
1283	2018- 08 -09T19:27:40	НЕТ			НЕТ	
1283	2018- 08 -10T19:36:05	НЕТ			НЕТ	
1283	2018- 08 -11T23:30:13	ДА	ЛЕГКАЯ		ДА	1
1283	2018- 08 -12T19:31:28	НЕТ			НЕТ	
1283	2018- 08 -13T19:30:26	НЕТ			НЕТ	
1283	2018- 08 -14T19:30:49	НЕТ			НЕТ	

Субъектом 1283 является 52-летняя женщина европеоидной расы с историей от 2 до 8 приступов (без ауры) в месяц начиная с возраста 16 лет. В прошлом для лечения ее головной боли применяли элетриптан и фиорицет. Кроме того, она получала инъекции ботокса каждые три месяца с апреля 2015 г.

Таблица 19

Субъект	Дата/время обнаружения	У вас была мигренозная головная боль?	Степень тяжести	Прием другого лекарства [Фаза наблюдения]	Прием исследуемого лекарства [Фаза лечения]	Количество таблеток
2150	2018 -04- 19T22:16:22	ДА	ЛЕГКАЯ	НЕТ		
2150	2018 -04- 20T22:00:35	ДА	ЛЕГКАЯ	НЕТ		
2150	2018 -04- 21T18:15:06	НЕТ				
2150	2018 -04- 22T23:53:45	НЕТ				
2150	2018 -04- 23T19:28:51	ДА	УМЕРЕННАЯ	НЕТ		
2150	2018 -04- 24T20:31:58	НЕТ				
2150	2018 -04- 25T21:01:46	НЕТ				
2150	2018 -04- 26T22:15:47	НЕТ				
2150	2018 -04- 27T19:40:21	ДА	ЛЕГКАЯ	НЕТ		
2150	2018 -04- 30T18:01:20	ДА	УМЕРЕННАЯ	ДА		
2150	2018 -05- 01T18:45:35	НЕТ				
2150	2018 -05- 02T20:25:01	НЕТ				
2150	2018 -05- 03T18:00:28	НЕТ				
2150	2018 -05- 04T18:03:23	ДА	УМЕРЕННАЯ	НЕТ		
2150	2018 -05- 05T19:13:44	НЕТ				
2150	2018 -05- 06T23:08:02	НЕТ				
2150	2018 -05- 07T20:29:31	ДА	УМЕРЕННАЯ	НЕТ		
2150	2018 -05- 08T22:00:31	ДА	УМЕРЕННАЯ	НЕТ		
2150	2018 -05- 09T20:36:43	ДА	ЛЕГКАЯ	НЕТ		
2150	2018 -05- 10T19:34:43	НЕТ				
2150	2018 -05- 11T18:01:19	НЕТ				
2150	2018 -05- 12T20:11:01	НЕТ				
2150	2018 -05- 13T18:29:53	ДА	УМЕРЕННАЯ	НЕТ		
2150	2018 -05- 14T22:10:11	НЕТ				
2150	2018 -05- 16T18:01:10	НЕТ				

Субъект	Дата/время обнаружения	У вас была мигренозная головная боль?	Степень тяжести	Прием другого лекарства [Фаза наблюдения]	Прием исследуемого лекарства [Фаза лечения]	Количество таблеток
2150	2018 -05- 17T18:00:16	НЕТ				
2150	2018 -05- 18T18:08:38	НЕТ				
2150	2018 -05- 19T18:00:46	НЕТ				
2150	2018 -05- 20T18:07:15	ДА	УМЕРЕННАЯ	ДА		
2150	2018 -05- 21T22:22:54	НЕТ			НЕТ	
2150	2018 -05- 22T22:01:01	НЕТ			НЕТ	
2150	2018 -05- 24T20:04:46	НЕТ			НЕТ	
2150	2018 -05- 25T18:01:09	НЕТ			НЕТ	
2150	2018 -05- 26T23:55:26	ДА	ТЯЖЕЛАЯ		ДА	1
2150	2018 -05- 27T18:58:23	НЕТ			НЕТ	
2150	2018 -05- 28T20:22:27	ДА	ЛЕГКАЯ		ДА	1
2150	2018 -05- 29T20:47:26	НЕТ			НЕТ	
2150	2018 -05- 30T22:06:39	ДА	ЛЕГКАЯ		ДА	1
2150	2018 -05- 31T22:15:19	НЕТ			НЕТ	
2150	2018 -06- 01T22:00:32	НЕТ			НЕТ	
2150	2018 -06- 02T22:00:28	НЕТ			НЕТ	
2150	2018 -06- 03T18:04:50	НЕТ			НЕТ	
2150	2018 -06- 04T20:16:22	ДА	ЛЕГКАЯ		ДА	1
2150	2018 -06- 05T22:05:30	НЕТ			НЕТ	
2150	2018 -06- 06T21:41:32	ДА	УМЕРЕННАЯ		ДА	1
2150	2018 -06- 07T22:00:33	ДА	УМЕРЕННАЯ		ДА	1
2150	2018 -06- 08T19:46:21	ДА	УМЕРЕННАЯ		ДА	1
2150	2018 -06- 09T19:01:15	НЕТ			НЕТ	
2150	2018 -06- 10T21:32:43	НЕТ			НЕТ	
2150	2018 -06- 11T21:26:42	НЕТ			НЕТ	

Субъект	Дата/время обнаружения	У вас была мигренозная головная боль?	Степень тяжести	Прием другого лекарства [Фаза наблюдения]	Прием исследуемого лекарства [Фаза лечения]	Количество таблеток
2150	2018 -06- 12T19:34:02	НЕТ			НЕТ	
2150	2018 -06- 13T19:28:15	ДА	ЛЕГКАЯ		НЕТ	
2150	2018 -06- 14T18:01:36	НЕТ			НЕТ	
2150	2018 -06- 15T18:17:15	ДА	ЛЕГКАЯ		ДА	1
2150	2018 -06- 16T19:21:13	ДА	УМЕРЕННАЯ		ДА	1
2150	2018 -06- 17T22:45:54	НЕТ			НЕТ	
2150	2018 -06- 18T20:15:35	НЕТ			НЕТ	
2150	2018 -06- 19T21:58:37	ДА	ЛЕГКАЯ		ДА	1
2150	2018 -06- 20T19:43:33	НЕТ			НЕТ	
2150	2018 -06- 21T21:20:46	НЕТ			НЕТ	
2150	2018 -06- 23T18:15:54	НЕТ			НЕТ	
2150	2018 -06- 24T20:27:44	ДА	УМЕРЕННАЯ		ДА	1
2150	2018 -06- 25T19:16:11	НЕТ			НЕТ	
2150	2018 -06- 26T18:33:21	НЕТ			НЕТ	
2150	2018 -06- 27T21:21:08	НЕТ			НЕТ	
2150	2018 -06- 28T21:18:41	НЕТ			НЕТ	
2150	2018 -06- 29T22:00:38	НЕТ			НЕТ	
2150	2018 -06- 30T21:24:24	НЕТ			НЕТ	
2150	2018 -07- 01T19:47:08	НЕТ			НЕТ	
2150	2018 -07- 02T19:41:57	НЕТ			НЕТ	
2150	2018 -07- 03T22:00:26	НЕТ			НЕТ	
2150	2018 -07- 04T20:34:29	НЕТ			НЕТ	
2150	2018 -07- 05T22:01:06	ДА	УМЕРЕННАЯ		ДА	1
2150	2018 -07- 06T22:00:51	НЕТ			НЕТ	
2150	2018 -07- 07T22:00:27	НЕТ			НЕТ	

Субъект	Дата/время обнаружения	У вас была мигренозная головная боль?	Степень тяжести	Прием другого лекарства [Фаза наблюдения]	Прием исследуемого лекарства [Фаза лечения]	Количество таблеток
2150	2018 -07- 08T22:00:27	НЕТ			НЕТ	
2150	2018 -07- 09T22:03:08	ДА	ЛЕГКАЯ		НЕТ	
2150	2018 -07- 11T21:43:47	НЕТ			НЕТ	
2150	2018 -07- 12T18:50:52	ДА	ЛЕГКАЯ		ДА	1
2150	2018 -07- 13T23:04:40	НЕТ			НЕТ	
2150	2018 -07- 14T19:35:02	НЕТ			НЕТ	
2150	2018 -07- 15T22:04:44	ДА	ЛЕГКАЯ		НЕТ	
2150	2018 -07- 17T18:32:48	НЕТ			НЕТ	
2150	2018 -07- 21	ДА	УМЕРЕННАЯ		ДА	1
2150	2018 -07- 22T18:22:18	ДА	ЛЕГКАЯ		НЕТ	
2150	2018 -07- 23T20:20:58	ДА	ЛЕГКАЯ		ДА	1
2150	2018 -07- 24T20:51:35	ДА	ЛЕГКАЯ		НЕТ	
2150	2018 -07- 25T20:11:18	ДА	ЛЕГКАЯ		НЕТ	
2150	2018 -07- 26T20:23:01	НЕТ			НЕТ	
2150	2018 -07- 27T22:00:55	ДА	УМЕРЕННАЯ		ДА	1
2150	2018 -07- 28T18:09:13	ДА	УМЕРЕННАЯ		ДА	1
2150	2018 -07- 29T22:02:13	ДА	ЛЕГКАЯ		НЕТ	
2150	2018 -07- 30T19:45:05	НЕТ			НЕТ	
2150	2018 -07- 31T22:02:37	НЕТ			НЕТ	
2150	2018- 08 - 01T20:26:55	ДА	ЛЕГКАЯ		НЕТ	
2150	2018- 08 -02T23:32:36	ДА	УМЕРЕННАЯ		ДА	1
2150	2018- 08 -04T23:20:11	НЕТ			НЕТ	
2150	2018- 08 -05T22:31:31	ДА	ЛЕГКАЯ		ДА	1
2150	2018- 08 -08T18:50:14	НЕТ			НЕТ	
2150	2018- 08 -08T19:18:15	НЕТ			НЕТ	

Субъект	Дата/время обнаружения	У вас была мигренозная головная боль?	Степень тяжести	Прием другого лекарства [Фаза наблюдения]	Прием исследуемого лекарства [Фаза лечения]	Количество таблеток
2150	2018- 08 -08T20:35:52	НЕТ			НЕТ	
2150	2018- 08 -09T18:06:03	ДА	ЛЕГКАЯ		НЕТ	
2150	2018- 08 -10T22:06:30	ДА	УМЕРЕННАЯ		ДА	1
2150	2018- 08 -11T18:15:11	ДА	ЛЕГКАЯ		ДА	1
2150	2018- 08 -12T18:03:07	ДА	ЛЕГКАЯ		НЕТ	
2150	2018- 08 -13T19:05:27	ДА	УМЕРЕННАЯ		ДА	1
2150	2018- 08 -14T18:07:10	ДА	УМЕРЕННАЯ		ДА	1
2150	2018- 08 -15T19:49:56	ДА	УМЕРЕННАЯ		ДА	1
2150	2018- 08 -16T19:45:14	ДА	ЛЕГКАЯ		ДА	1
2150	2018- 08 -17T19:58:02	НЕТ			НЕТ	
2150	2018- 08 -18T22:02:17	НЕТ			НЕТ	
2150	2018- 08 -19T18:46:35	НЕТ			НЕТ	
2150	2018- 08 -20T19:06:15	ДА	УМЕРЕННАЯ		ДА	1
2150	2018- 08 -21T18:38:00	НЕТ			НЕТ	
2150	2018- 08 -22T18:46:05	НЕТ			НЕТ	
2150	2018- 08 -23T22:18:15	НЕТ			НЕТ	
2150	2018- 08 -24T18:34:58	НЕТ			НЕТ	
2150	2018- 08 -25T18:22:15	НЕТ			НЕТ	
2150	2018- 08 -26T22:01:25	ДА	УМЕРЕННАЯ		ДА	1
2150	2018- 08 -27T18:00:49	ДА	УМЕРЕННАЯ		ДА	1
2150	2018- 08 -28T22:46:08	НЕТ			НЕТ	
2150	2018- 08 -29T18:03:32	НЕТ			НЕТ	
2150	2018- 08 -30T22:43:14	НЕТ			НЕТ	
2150	2018- 08 -31T19:12:37	ДА	УМЕРЕННАЯ		ДА	1
2150	2018- 09 -01T23:44:54	НЕТ			НЕТ	

Субъект	Дата/время обнаружения	У вас была мигренозная головная боль?	Степень тяжести	Прием другого лекарства [Фаза наблюдения]	Прием исследуемого лекарства [Фаза лечения]	Количество таблеток
2150	2018- 09 -02T22:04:56	ДА	УМЕРЕННАЯ		ДА	1
2150	2018- 09 -03T22:24:08	НЕТ			НЕТ	
2150	2018- 09 -06T18:11:26	НЕТ			НЕТ	
2150	2018- 09 -07T18:25:43	НЕТ			НЕТ	
2150	2018- 09 -08T19:30:30	ДА	УМЕРЕННАЯ		ДА	1
2150	2018- 09 -09T19:51:07	НЕТ			НЕТ	
2150	2018- 09 -11T22:01:39	НЕТ			НЕТ	
2150	2018- 09 -12T21:25:56	НЕТ			НЕТ	
2150	2018- 09 -13T22:00:30	НЕТ			НЕТ	
2150	2018- 09 -14T18:06:48	НЕТ			НЕТ	
2150	2018- 09 -15T18:33:02	НЕТ			НЕТ	
2150	2018- 09 -16T19:06:34	НЕТ			НЕТ	
2150	2018- 09 -17T19:26:19	НЕТ			НЕТ	
2150	2018- 09 -18T21:52:03	ДА	ЛЕГКАЯ		ДА	1
2150	2018- 09 -19T18:42:06	НЕТ			НЕТ	
2150	2018- 09 -20T21:22:34	НЕТ			НЕТ	
2150	2018- 09 -21T19:17:53	НЕТ			НЕТ	
2150	2018- 09 -23T20:43:52	НЕТ			НЕТ	
2150	2018- 09 -24T22:02:30	ДА	УМЕРЕННАЯ		ДА	1
2150	2018- 09 -25T20:01:21	ДА	УМЕРЕННАЯ		ДА	1
2150	2018- 09 -26T19:39:08	ДА	УМЕРЕННАЯ		ДА	1
2150	2018- 09 -27T20:30:46	НЕТ			НЕТ	
2150	2018- 09 -28T22:47:41	ДА	УМЕРЕННАЯ		ДА	1
2150	2018- 09 -29	ДА	УМЕРЕННАЯ		ДА	1
2150	2018- 09 -30T20:03:57	ДА	УМЕРЕННАЯ		ДА	1

Субъект	Дата/время обнаружения	У вас была мигренозная головная боль?	Степень тяжести	Прием другого лекарства [Фаза наблюдения]	Прием исследуемого лекарства [Фаза лечения]	Количество таблеток
2150	2018- 10 - 01T18:28:54	НЕТ			НЕТ	
2150	2018- 10 -02T18:09:46	НЕТ			НЕТ	
2150	2018- 10 -04T18:07:28	ДА	ЛЕГКАЯ		ДА	1
2150	2018- 10 -05T20:37:17	НЕТ			НЕТ	
2150	2018- 10 -06	ДА	УМЕРЕННАЯ		ДА	1
2150	2018- 10 -07T22:36:32	ДА	ЛЕГКАЯ		ДА	1
2150	2018- 10 -08	ДА	УМЕРЕННАЯ		НЕТ	
2150	2018- 10 -09T20:19:20	НЕТ			НЕТ	
2150	2018- 10 -10T22:04:31	НЕТ			НЕТ	
2150	2018- 10 -11T22:00:48	НЕТ			НЕТ	
2150	2018- 10 -13T18:08:31	НЕТ			НЕТ	
2150	2018- 10 -15T18:10:00	НЕТ			НЕТ	
2150	2018- 10 -16T19:30:45	НЕТ			НЕТ	
2150	2018- 10 -17T18:17:34	НЕТ			НЕТ	
2150	2018- 10 -18T18:05:36	НЕТ			НЕТ	
2150	2018- 10 -19T18:15:59	НЕТ			НЕТ	
2150	2018- 10 -20T18:13:47	НЕТ			НЕТ	
2150	2018- 10 -21T20:05:45	НЕТ			НЕТ	
2150	2018- 10 -22T22:00:22	НЕТ			НЕТ	
2150	2018- 10 -23T22:00:19	НЕТ			НЕТ	
2150	2018- 10 -24T18:34:46	НЕТ			НЕТ	
2150	2018- 10 -25T22:01:21	НЕТ			НЕТ	
2150	2018- 10 -26T19:48:16	НЕТ			НЕТ	
2150	2018- 10 -27T18:00:51	НЕТ			НЕТ	
2150	2018- 10 -28T18:02:09	НЕТ			НЕТ	

Субъект	Дата/время обнаружения	У вас была мигренозная головная боль?	Степень тяжести	Прием другого лекарства [Фаза наблюдения]	Прием исследуемого лекарства [Фаза лечения]	Количество таблеток
2150	2018- 10 -30T22:18:38	НЕТ			НЕТ	
2150	2018- 10 -31T18:21:57	ДА	ЛЕГКАЯ		ДА	1
2150	2018- 11 -02T22:01:26	НЕТ			НЕТ	
2150	2018- 11 -03T18:01:01	НЕТ			НЕТ	
2150	2018- 11 -04T20:00:29	НЕТ			НЕТ	
2150	2018- 11 - 05T22:47:33	НЕТ			НЕТ	
2150	2018- 11 - 06T21:46:51	НЕТ			НЕТ	
2150	2018- 11 - 07T21:15:48	ДА	УМЕРЕННАЯ		ДА	1
2150	2018- 11 -08T18:22:36	ДА	ЛЕГКАЯ		НЕТ	
2150	2018- 11 -09T20:04:23	ДА	ЛЕГКАЯ		НЕТ	
2150	2018- 11 -10T18:01:53	ДА	ЛЕГКАЯ		ДА	1
2150	2018- 11 -11T21:17:02	НЕТ			НЕТ	
2150	2018- 11 -12T18:18:31	ДА	ЛЕГКАЯ		ДА	1
2150	2018- 11 -13T18:10:27	ДА	УМЕРЕННАЯ		ДА	1
2150	2018- 11 -14T22:00:27	ДА	ЛЕГКАЯ		ДА	1
2150	2018- 11 -15T19:19:23	ДА	ЛЕГКАЯ		НЕТ	
2150	2018- 11 -16T22:15:26	ДА	ЛЕГКАЯ		НЕТ	
2150	2018- 11 -17T18:18:34	НЕТ			НЕТ	
2150	2018- 11 -19T21:19:20	НЕТ			НЕТ	
2150	2018- 11 -20T22:00:42	НЕТ			НЕТ	
2150	2018- 11 -21T18:01:37	НЕТ			НЕТ	
2150	2018- 11 -22T18:54:33	НЕТ			НЕТ	
2150	2018- 11 -23T22:04:28	НЕТ			НЕТ	
2150	2018- 11 -24T19:28:21	НЕТ			НЕТ	
2150	2018- 11 -25T22:01:27	НЕТ			НЕТ	

Субъект	Дата/время обнаружения	У вас была мигренозная головная боль?	Степень тяжести	Прием другого лекарства [Фаза наблюдения]	Прием исследуемого лекарства [Фаза лечения]	Количество таблеток
2150	2018- 11 -26T22:01:30	НЕТ			НЕТ	
2150	2018- 11 -27T21:54:26	ДА	ЛЕГКАЯ		НЕТ	
2150	2018- 11 -28T18:15:48	НЕТ			НЕТ	
2150	2018- 11 -29T18:00:43	НЕТ			НЕТ	
2150	2018- 11 -30T22:02:41	НЕТ			НЕТ	
2150	2018- 12 - 01T22:03:37	ДА	УМЕРЕННАЯ		ДА	1
2150	2018- 12 - 02T19:04:31	ДА	ЛЕГКАЯ		НЕТ	
2150	2018- 12 -03T21:01:03	НЕТ			НЕТ	
2150	2018- 12 -04T19:15:41	НЕТ			НЕТ	
2150	2018- 12 - 05T20:46:48	НЕТ			НЕТ	
2150	2018- 12 - 06T18:02:56	НЕТ			НЕТ	
2150	2018- 12 -07T19:00:03	НЕТ			НЕТ	
2150	2018- 12 -08T19:04:42	НЕТ			НЕТ	
2150	2018- 12 -09T18:05:17	НЕТ			НЕТ	
2150	2018- 12 -10T18:22:47	НЕТ			НЕТ	
2150	2018- 12 -11T19:37:41	НЕТ			НЕТ	
2150	2018- 12 -12T20:36:15	НЕТ			НЕТ	
2150	2018- 12 -13T18:21:25	НЕТ			НЕТ	
2150	2018- 12 -14T18:01:37	ДА	УМЕРЕННАЯ		НЕТ	
2150	2018- 12 -15T22:31:18	НЕТ			НЕТ	
2150	2018- 12 -16T18:16:57	НЕТ			НЕТ	
2150	2018- 12 -17T18:52:11	НЕТ			НЕТ	
2150	2018- 12 -18T18:23:12	НЕТ			НЕТ	
2150	2018- 12 -19T18:17:14	НЕТ			НЕТ	
2150	2018- 12 -20T18:53:42	НЕТ			НЕТ	

Субъект	Дата/время обнаружения	У вас была мигренозная головная боль?	Степень тяжести	Прием другого лекарства [Фаза наблюдения]	Прием исследуемого лекарства [Фаза лечения]	Количество таблеток
2150	2018-12-21T18:34:03	НЕТ			НЕТ	
2150	2018-12-22T19:35:22	НЕТ			НЕТ	
2150	2018-12-23T19:00:26	ДА	УМЕРЕННАЯ		ДА	1
2150	2018-12-24T22:14:20	ДА	ЛЕГКАЯ		НЕТ	
2150	2018-12-25T23:43:47	НЕТ			НЕТ	
2150	2018-12-26T18:07:50	ДА	ЛЕГКАЯ		ДА	1
2150	2018-12-27T18:04:46	НЕТ			НЕТ	
2150	2018-12-28T19:24:58	ДА	ЛЕГКАЯ		ДА	1
2150	2019-01-01T19:48:21	НЕТ			НЕТ	
2150	2019-01-02T18:36:43	НЕТ			НЕТ	
2150	2019-01-03T18:22:45	НЕТ			НЕТ	
2150	2019-01-04T20:57:53	НЕТ			НЕТ	
2150	2019-01-05T18:18:45	НЕТ			НЕТ	
2150	2019-01-06T18:05:06	НЕТ			НЕТ	
2150	2019-01-07T20:03:16	НЕТ			НЕТ	
2150	2019-01-08T19:23:00	НЕТ			НЕТ	
2150	2019-01-09T19:19:51	НЕТ			НЕТ	
2150	2019-01-10T19:07:18	НЕТ			НЕТ	
2150	2019-01-11T18:49:03	НЕТ			НЕТ	
2150	2019-01-12T18:31:12	НЕТ			НЕТ	
2150	2019-01-13T18:38:21	ДА	ЛЕГКАЯ		ДА	1
2150	2019-01-14T22:00:23	НЕТ			НЕТ	
2150	2019-01-15T18:01:10	ДА	ЛЕГКАЯ		ДА	1
2150	2019-01-16T18:39:48	НЕТ			НЕТ	
2150	2019-01-17T22:00:25	НЕТ			НЕТ	

Субъект	Дата/время обнаружения	У вас была мигренозная головная боль?	Степень тяжести	Прием другого лекарства [Фаза наблюдения]	Прием исследуемого лекарства [Фаза лечения]	Количество таблеток
2150	2019 -01- 18T18:14:47	НЕТ			НЕТ	
2150	2019 -01- 20T23:30:22	НЕТ			НЕТ	
2150	2019 -01- 21T21:08:25	НЕТ			НЕТ	
2150	2019 -01- 22T21:46:25	НЕТ			НЕТ	
2150	2019 -01- 23T20:50:44	НЕТ			НЕТ	
2150	2019 -01- 25T18:51:30	НЕТ			НЕТ	
2150	2019 -01- 26T18:42:58	НЕТ			НЕТ	
2150	2019 -01- 27T18:20:14	ДА	УМЕРЕННАЯ		ДА	1
2150	2019 -01- 28T18:11:13	НЕТ			НЕТ	
2150	2019 -01- 30T21:22:11	НЕТ			НЕТ	
2150	2019 -01- 31T18:20:24	НЕТ			НЕТ	
2150	2019 -02- 01T20:17:25	ДА	УМЕРЕННАЯ		ДА	1
2150	2019 -02- 02T18:02:10	ДА	УМЕРЕННАЯ		ДА	1
2150	2019 -02- 03T18:57:27	НЕТ			НЕТ	
2150	2019 -02- 04T19:00:29	НЕТ			НЕТ	
2150	2019 -02- 05T18:56:53	ДА	ЛЕГКАЯ		НЕТ	
2150	2019 -02- 06T19:03:59	НЕТ			НЕТ	
2150	2019 -02- 07T18:54:18	НЕТ			НЕТ	
2150	2019 -02- 08T22:00:25	НЕТ			НЕТ	
2150	2019 -02- 09T18:33:36	НЕТ			НЕТ	
2150	2019 -02- 10T22:00:45	ДА	ЛЕГКАЯ		НЕТ	
2150	2019 -02- 21T19:43:09	ДА	УМЕРЕННАЯ		ДА	1
2150	2019 -02- 12T22:02:22	ДА	ЛЕГКАЯ		НЕТ	
2150	2019 -02- 13T21:45:00	НЕТ			НЕТ	
2150	2019 -02- 14T18:50:13	НЕТ			НЕТ	

Субъект	Дата/время обнаружения	У вас была мигренозная головная боль?	Степень тяжести	Прием другого лекарства [Фаза наблюдения]	Прием исследуемого лекарства [Фаза лечения]	Количество таблеток
2150	2019 -02- 17T18:58:44	ДА	УМЕРЕННАЯ		ДА	1
2150	2019 -02- 20T19:01:47	ДА	УМЕРЕННАЯ		ДА	1
2150	2019 -02- 21T18:02:00	ДА	УМЕРЕННАЯ		ДА	1
2150	2019 -02- 22T19:50:16	ДА	ЛЕГКАЯ		НЕТ	
2150	2019 -02- 23T19:30:41	НЕТ			НЕТ	
2150	2019 -02- 24T21:10:18	НЕТ			НЕТ	
2150	2019 -02- 25T18:42:59	НЕТ			НЕТ	
2150	2019 -02- 26T18:17:35	НЕТ			НЕТ	
2150	2019 -02- 27T20:41:26	НЕТ			НЕТ	
2150	2019 -02- 28T18:10:23	ДА	УМЕРЕННАЯ		ДА	1
2150	2019 -03- 01T19:11:41	ДА	УМЕРЕННАЯ		НЕТ	
2150	2019 -03- 02T18:40:18	НЕТ			НЕТ	
2150	2019 -03- 03T18:26:25	НЕТ			НЕТ	
2150	2019 -03- 04T18:11:24	НЕТ			НЕТ	
2150	2019 -03- 05T18:27:26	НЕТ			НЕТ	
2150	2019 -03- 06T18:21:04	НЕТ			НЕТ	
2150	2019 -03- 07T18:05:48	НЕТ			НЕТ	
2150	2019 -03- 08T18:25:09	НЕТ			НЕТ	
2150	2019 -03- 10T23:00:36	НЕТ			НЕТ	
2150	2019 -03- 11T18:06:29	НЕТ			НЕТ	
2150	2019 -03- 12T20:26:56	НЕТ			НЕТ	
2150	2019 -03- 13T20:33:16	НЕТ			НЕТ	
2150	2019 -03- 14T18:00:44	ДА	ЛЕГКАЯ		НЕТ	
2150	2019 -03- 15T20:03:12	ДА	ЛЕГКАЯ		ДА	1
2150	2019 -03- 16T18:04:46	НЕТ			НЕТ	

Субъект	Дата/время обнаружения	У вас была мигренозная головная боль?	Степень тяжести	Прием другого лекарства [Фаза наблюдения]	Прием исследуемого лекарства [Фаза лечения]	Количество таблеток
2150	2019 -03- 17T23:29:31	НЕТ			НЕТ	
2150	2019 -03- 18T23:22:22	НЕТ			НЕТ	
2150	2019 -03- 19T18:51:30	НЕТ			НЕТ	
2150	2019 -03- 20T18:58:50	НЕТ			НЕТ	
2150	2019 -03- 22T19:17:59	ДА	ЛЕГКАЯ		ДА	1
2150	2019 -03- 24T22:11:06	ДА	ЛЕГКАЯ		ДА	1
2150	2019 -03- 25T18:37:43	НЕТ			НЕТ	
2150	2019 -03- 26T19:26:48	НЕТ			НЕТ	
2150	2019 -03- 27T18:13:19	ДА	ЛЕГКАЯ		НЕТ	
2150	2019 -03- 28T19:32:12	НЕТ			НЕТ	
2150	2019 -03- 29T19:30:59	НЕТ			НЕТ	
2150	2019 -03- 30T18:31:29	НЕТ			НЕТ	
2150	2019 -03- 31T18:18:58	НЕТ			НЕТ	
2150	2019 -04- 01T18:51:43	ДА	ТЯЖЕЛАЯ		ДА	1
2150	2019 -04- 02T21:15:44	НЕТ			НЕТ	
2150	2019 -04- 03T22:01:24	ДА	УМЕРЕННАЯ		ДА	1
2150	2019 -04- 04T19:37:10	ДА	ЛЕГКАЯ		НЕТ	
2150	2019 -04- 05T19:09:52	ДА	ЛЕГКАЯ		НЕТ	
2150	2019 -04- 06T18:02:02	ДА	ЛЕГКАЯ		НЕТ	
2150	2019 -04- 07T18:40:33	НЕТ			НЕТ	
2150	2019 -04- 08T18:41:50	НЕТ			НЕТ	
2150	2019 -04- 09T18:06:21	НЕТ			НЕТ	
2150	2019 -04- 10T22:01:28	НЕТ			НЕТ	
2150	2019 -04- 11T18:21:46	НЕТ			НЕТ	
2150	2019 -04- 12T18:00:55	ДА	ЛЕГКАЯ		НЕТ	

Субъект	Дата/время обнаружения	У вас была мигренозная головная боль?	Степень тяжести	Прием другого лекарства [Фаза наблюдения]	Прием исследуемого лекарства [Фаза лечения]	Количество таблеток
2150	2019 -04- 14T22:31:51	НЕТ			НЕТ	
2150	2019 -04- 15T19:15:30	ДА	ЛЕГКАЯ		НЕТ	
2150	2019 -04- 16T19:17:44	НЕТ			НЕТ	
2150	2019 -04- 17T23:23:15	НЕТ			НЕТ	
2150	2019 -04- 18T22:04:46	НЕТ			НЕТ	
2150	2019 -04- 19T21:46:34	НЕТ			НЕТ	
2150	2019 -04- 20T18:43:06	ДА	ЛЕГКАЯ		НЕТ	
2150	2019 -04- 21T18:05:58	НЕТ			НЕТ	
2150	2019 -04- 22T18:36:01	НЕТ			НЕТ	
2150	2019 -04- 23T19:33:48	НЕТ			НЕТ	
2150	2019 -04- 24T22:13:58	ДА	УМЕРЕННАЯ		НЕТ	
2150	2019 -04- 25T19:11:45	НЕТ			НЕТ	
2150	2019 -04- 26T20:04:40	НЕТ			НЕТ	
2150	2019 -04- 28T21:56:29	НЕТ			НЕТ	
2150	2019 -04- 29T20:12:04	НЕТ			НЕТ	
2150	2019 -04- 30T21:56:49	ДА	ЛЕГКАЯ		НЕТ	
2150	2019 -05- 01T18:28:20	ДА	ЛЕГКАЯ		НЕТ	
2150	2019 -05- 04T20:35:13	НЕТ			НЕТ	
2150	2019 -05- 05T21:17:16	НЕТ			НЕТ	
2150	2019 -05- 06T20:23:45	НЕТ			НЕТ	
2150	2019 -05- 07T22:01:48	НЕТ			НЕТ	
2150	2019 -05- 08T20:57:26	НЕТ			НЕТ	
2150	2019 -05- 09T22:01:25	НЕТ			НЕТ	
2150	2019 -05- 10T18:18:57	НЕТ			НЕТ	

Субъект	Дата/время обнаружения	У вас была мигренозная головная боль?	Степень тяжести	Прием другого лекарства [Фаза наблюдения]	Прием исследуемого лекарства [Фаза лечения]	Количество таблеток
2150	2019 -05- 12Т18:38:59	НЕТ			НЕТ	
2150	2019 -05- 13Т11:19:39	НЕТ			НЕТ	

Субъектом 2150 является 29-летняя женщина европеоидной расы с историей от 9 до 14 приступов мигрени (с аурой) в месяц, начиная с возраста 24 лет. В прошлом для лечения головной боли использовались ризатриптан, ибупрофен, убидекаренон и фиорицет. Кроме того, она получала инъекции ботокса 07 июня 2018 г., 07 сентября 2018 г., 05 декабря 2018 г. и 14 марта 2019 г.

Таблица 20

Субъект	Дата/время обнаружения	У вас была мигренозная головная боль?	Степень тяжести	Прием другого лекарства [Фаза наблюдения]	Прием исследуемого лекарства [Фаза лечения]	Количество таблеток
1711	2018 -02- 20Т18:04:00	ДА	ЛЕГКАЯ	ДА		
1711	2018 -02- 21Т19:12:25	НЕТ				
1711	2018 -02- 22Т18:16:32	ДА	ЛЕГКАЯ	ДА		
1711	2018 -02- 24Т18:05:21	НЕТ				
1711	2018 -02- 25Т18:30:24	НЕТ				
1711	2018 -02- 26Т18:03:23	НЕТ				
1711	2018 -02- 27Т18:47:27	НЕТ				
1711	2018 -02- 28Т18:00:13	ДА	УМЕРЕННАЯ	НЕТ		
1711	2018 -03- 01Т18:01:24	ДА	УМЕРЕННАЯ	ДА		
1711	2018 -03- 02Т18:05:54	НЕТ				
1711	2018 -03- 03Т18:45:20	ДА	ЛЕГКАЯ	ДА		

1711	2018 -03- 04Т18:14:17	НЕТ				
1711	2018 -03- 05Т19:34:11	НЕТ				
1711	2018 -03- 06Т18:17:47	ДА	УМЕРЕННАЯ	ДА		
1711	2018 -03- 07Т18:30:27	НЕТ				
1711	2018 -03- 08Т19:23:24	НЕТ				
1711	2018 -03- 12Т19:47:51	ДА	УМЕРЕННАЯ	ДА		
1711	2018 -03- 13Т18:45:38	ДА	ЛЕГКАЯ	ДА		
1711	2018 -03- 14Т18:38:06	НЕТ				
1711	2018 -03- 15Т18:00:23	НЕТ				
1711	2018 -03- 16Т21:33:18	ДА	ЛЕГКАЯ	ДА		
1711	2018 -03- 17Т18:58:35	ДА	УМЕРЕННАЯ	ДА		
1711	2018 -03- 18Т18:02:29	НЕТ				
1711	2018 -03- 19Т19:47:35	НЕТ				
1711	2018 -03- 20Т18:15:30	НЕТ				

Субъект	Дата/время обнаружения	У вас была мигренозная головная боль?	Степень тяжести	Прием другого лекарства [Фаза наблюдения]	Прием исследуемого лекарства [Фаза лечения]	Количество таблеток
1711	2018 -03- 21Т18:02:17	НЕТ				
1711	2018 -03- 22Т18:01:31	НЕТ			НЕТ	
1711	2018 -03- 23Т18:45:16	НЕТ			НЕТ	
1711	2018 -03- 24Т18:07:30	НЕТ			НЕТ	
1711	2018 -03- 25Т18:50:31	НЕТ			НЕТ	
1711	2018 -03- 26Т21:10:43	ДА	УМЕРЕННАЯ		ДА	1
1711	2018 -03- 27Т18:49:23	ДА	УМЕРЕННАЯ		ДА	1
1711	2018 -03- 28Т18:08:41	ДА	ТЯЖЕЛАЯ		ДА	1
1711	2018 -03- 29Т18:13:26	НЕТ			НЕТ	
1711	2018 -03- 31Т18:04:47	НЕТ			НЕТ	
1711	2018 -04- 01Т18:16:39	НЕТ			НЕТ	
1711	2018 -04- 02Т20:28:00	НЕТ			НЕТ	
1711	2018 -04- 03Т18:31:07	НЕТ			НЕТ	
1711	2018 -04- 04Т18:59:20	НЕТ			НЕТ	
1711	2018 -04- 05Т18:15:27	ДА	УМЕРЕННАЯ		ДА	1
1711	2018 -04- 06Т18:00:56	НЕТ			НЕТ	
1711	2018 -04- 07Т18:15:37	НЕТ			НЕТ	
1711	2018 -04- 08Т18:30:31	НЕТ			НЕТ	
1711	2018 -04- 10Т18:00:25	НЕТ			НЕТ	
1711	2018 -04- 11Т18:46:26	НЕТ			НЕТ	
1711	2018 -04- 12Т18:38:23	НЕТ			НЕТ	
1711	2018 -04- 15Т18:02:08	НЕТ			НЕТ	
1711	2018 -04- 16Т18:00:13	НЕТ			НЕТ	
1711	2018 -04- 17Т18:01:05	НЕТ			НЕТ	
1711	2018 -04- 18Т18:01:42	ДА	УМЕРЕННАЯ		ДА	1

Субъект	Дата/время обнаружения	У вас была мигренозная головная боль?	Степень тяжести	Прием другого лекарства [Фаза наблюдения]	Прием исследуемого лекарства [Фаза лечения]	Количество таблеток
1711	2018 -04- 19T18:04:15	ДА	УМЕРЕННАЯ		ДА	1
1711	2018 -04- 20T18:00:24	НЕТ			НЕТ	
1711	2018 -04- 21T20:29:43	НЕТ			НЕТ	
1711	2018 -04- 22T18:35:43	НЕТ			НЕТ	
1711	2018 -04- 23T18:18:40	НЕТ			НЕТ	
1711	2018 -04- 25T21:07:28	ДА	ТЯЖЕЛАЯ		ДА	1
1711	2018 -04- 26T18:20:32	ДА	ЛЕГКАЯ		ДА	1
1711	2018 -04- 28T18:47:12	НЕТ			НЕТ	
1711	2018 -04- 29T18:00:26	НЕТ			НЕТ	
1711	2018 -04- 30T23:00:24	НЕТ			НЕТ	
1711	2018 -05- 01T18:45:33	ДА	УМЕРЕННАЯ		ДА	1
1711	2018 -05- 03T18:05:41	НЕТ			НЕТ	
1711	2018 -05- 04T21:04:33	НЕТ			НЕТ	
1711	2018 -05- 05T23:15:53	ДА	УМЕРЕННАЯ		ДА	1
1711	2018 -05- 06T18:45:50	НЕТ			НЕТ	
1711	2018 -05- 07T23:06:59	ДА	ЛЕГКАЯ		ДА	1
1711	2018 -05- 08T23:09:31	НЕТ			НЕТ	
1711	2018 -05- 09T22:34:30	НЕТ			НЕТ	
1711	2018 -05- 10T18:31:07	НЕТ			НЕТ	
1711	2018 -05- 11T19:16:51	НЕТ			НЕТ	
1711	2018 -05- 12T18:46:55	НЕТ			НЕТ	
1711	2018 -05- 13T18:00:44	НЕТ			НЕТ	
1711	2018 -05- 14T22:22:54	НЕТ			НЕТ	
1711	2018 -05- 15T18:22:24	НЕТ			НЕТ	
1711	2018 -05- 16T18:20:36	НЕТ			НЕТ	

Субъект	Дата/время обнаружения	У вас была мигренозная головная боль?	Степень тяжести	Прием другого лекарства [Фаза наблюдения]	Прием исследуемого лекарства [Фаза лечения]	Количество таблеток
1711	2018 -05- 17T18:02:03	НЕТ			НЕТ	
1711	2018 -05- 18T22:35:38	НЕТ			НЕТ	
1711	2018 -05- 20T18:05:21	НЕТ			НЕТ	
1711	2018 -05- 21T20:27:03	НЕТ			НЕТ	
1711	2018 -05- 23T21:32:52	ДА	ЛЕГКАЯ		ДА	1
1711	2018 -05- 24T21:11:26	НЕТ			НЕТ	
1711	2018 -05- 25T20:14:14	ДА	УМЕРЕННАЯ		ДА	1
1711	2018 -05- 26T18:04:34	НЕТ			НЕТ	
1711	2018 -05- 27T19:00:36	НЕТ			НЕТ	
1711	2018 -05- 28T23:05:02	НЕТ			НЕТ	
1711	2018 -05- 29T19:46:26	НЕТ			НЕТ	
1711	2018 -05- 30T19:48:41	НЕТ			НЕТ	
1711	2018 -06- 01T19:15:30	НЕТ			НЕТ	
1711	2018 -06- 02T19:01:01	НЕТ			НЕТ	
1711	2018 -06- 03T18:50:16	НЕТ			НЕТ	
1711	2018 -06- 05T18:43:01	ДА	УМЕРЕННАЯ		ДА	1
1711	2018 -06- 06T19:19:38	НЕТ			НЕТ	
1711	2018 -06- 10T23:20:59	НЕТ			НЕТ	
1711	2018 -06- 11T19:50:33	НЕТ			НЕТ	
1711	2018 -06- 12T19:09:45	НЕТ			НЕТ	
1711	2018 -06- 13T23:21:52	НЕТ			НЕТ	
1711	2018 -06- 14T19:34:10	НЕТ			НЕТ	
1711	2018 -06- 15T23:45:27	НЕТ			НЕТ	
1711	2018 -06- 16T22:50:09	ДА	УМЕРЕННАЯ		ДА	1
1711	2018 -06- 17T18:27:00	НЕТ			НЕТ	

Субъект	Дата/время обнаружения	У вас была мигренозная головная боль?	Степень тяжести	Прием другого лекарства [Фаза наблюдения]	Прием исследуемого лекарства [Фаза лечения]	Количество таблеток
1711	2018 -06- 18Т23:24:33	НЕТ			НЕТ	
1711	2018 -06- 20Т19:31:06	НЕТ			НЕТ	
1711	2018 -06- 22Т22:30:46	НЕТ			НЕТ	
1711	2018 -06- 23Т21:55:50	НЕТ			НЕТ	
1711	2018 -06- 24Т18:08:21	НЕТ			НЕТ	
1711	2018 -06- 25Т19:18:26	НЕТ			НЕТ	
1711	2018 -06- 26Т20:57:49	ДА	УМЕРЕННАЯ		ДА	1
1711	2018 -06- 27Т23:41:52	НЕТ			НЕТ	
1711	2018 -06- 29Т19:00:20	НЕТ			НЕТ	
1711	2018 -06- 30Т23:56:52	НЕТ			НЕТ	
1711	2018 -07- 02Т22:54:45	ДА	УМЕРЕННАЯ		ДА	1
1711	2018 -07- 03Т19:25:43	НЕТ			НЕТ	
1711	2018 -07- 04Т18:42:48	НЕТ			НЕТ	
1711	2018 -07- 05Т21:49:50	НЕТ			НЕТ	
1711	2018 -07- 06Т22:17:56	НЕТ			НЕТ	
1711	2018 -07- 07Т19:47:26	НЕТ			НЕТ	
1711	2018 -07- 08Т23:20:16	ДА	УМЕРЕННАЯ		ДА	1
1711	2018 -07- 09Т20:54:26	НЕТ			НЕТ	
1711	2018 -07- 10Т22:56:12	НЕТ			НЕТ	
1711	2018 -07- 11Т19:31:49	ДА	УМЕРЕННАЯ		ДА	1
1711	2018 -07- 12Т21:28:47	НЕТ			НЕТ	
1711	2018 -07- 14Т23:18:05	НЕТ			НЕТ	
1711	2018 -07- 16Т18:46:20	НЕТ			НЕТ	
1711	2018 -07- 18Т21:28:00	НЕТ			НЕТ	
1711	2018 -07- 19Т22:59:18	ДА	ЛЕГКАЯ		ДА	1

Субъект	Дата/время обнаружения	У вас была мигренозная головная боль?	Степень тяжести	Прием другого лекарства [Фаза наблюдения]	Прием исследуемого лекарства [Фаза лечения]	Количество таблеток
1711	2018 -07- 20T23:20:26	НЕТ			НЕТ	
1711	2018 -07- 22T22:35:17	НЕТ			НЕТ	
1711	2018 -07- 23T23:36:59	ДА	УМЕРЕННАЯ		ДА	1
1711	2018 -07- 24T23:29:54	НЕТ			НЕТ	
1711	2018 -07- 25T23:53:47	НЕТ			НЕТ	
1711	2018 -07- 26T23:52:37	НЕТ			НЕТ	
1711	2018 -07- 27T23:08:41	НЕТ			НЕТ	
1711	2018 -07- 28T23:05:16	НЕТ			НЕТ	
1711	2018 -07- 29T19:34:28	НЕТ			НЕТ	
1711	2018 -07- 30T19:04:28	НЕТ			НЕТ	
1711	2018- 08 - 01T19:15:27	НЕТ			НЕТ	
1711	2018- 08 -02T19:03:26	НЕТ			НЕТ	
1711	2018- 08 -03T19:19:33	НЕТ			НЕТ	
1711	2018- 08 -04T19:01:36	НЕТ			НЕТ	
1711	2018- 08 -05T23:33:43	НЕТ			НЕТ	
1711	2018- 08 -08T19:18:00	ДА	УМЕРЕННАЯ		ДА	1
1711	2018- 08 -08T23:44:55	НЕТ			НЕТ	
1711	2018- 08 -08T19:05:47	ДА	ЛЕГКАЯ		ДА	1
1711	2018- 08 -09T23:03:21	НЕТ			НЕТ	
1711	2018- 08 -10T23:50:02	НЕТ			НЕТ	
1711	2018- 08 -11T19:48:36	ДА	ЛЕГКАЯ		ДА	1
1711	2018- 08 -13T23:11:15	НЕТ			НЕТ	
1711	2018- 08 -14T23:05:06	НЕТ			НЕТ	
1711	2018- 08 -15T19:19:09	ДА	ЛЕГКАЯ		ДА	1
1711	2018- 08 -16T19:21:25	НЕТ			НЕТ	

Субъект	Дата/время обнаружения	У вас была мигренозная головная боль?	Степень тяжести	Прием другого лекарства [Фаза наблюдения]	Прием исследуемого лекарства [Фаза лечения]	Количество таблеток
1711	2018-08-17T19:04:41	НЕТ			НЕТ	
1711	2018-08-18T19:03:29	НЕТ			НЕТ	
1711	2018-08-19T18:10:35	НЕТ			НЕТ	
1711	2018-08-20T19:02:21	НЕТ			НЕТ	
1711	2018-08-22T22:29:56	НЕТ			НЕТ	
1711	2018-08-23T19:26:46	НЕТ			НЕТ	
1711	2018-08-25T19:00:48	НЕТ			НЕТ	
1711	2018-08-26T19:00:35	НЕТ			НЕТ	
1711	2018-08-27T18:20:18	НЕТ			НЕТ	
1711	2018-08-28T19:04:20	ДА	УМЕРЕННАЯ		ДА	1
1711	2018-08-29T22:03:57	НЕТ			НЕТ	
1711	2018-08-30T19:16:29	НЕТ			НЕТ	
1711	2018-08-31T19:30:27	НЕТ			НЕТ	
1711	2018-09-01T22:51:25	НЕТ			НЕТ	
1711	2018-09-02T21:30:44	НЕТ			НЕТ	
1711	2018-09-03T19:00:23	НЕТ			НЕТ	
1711	2018-09-04T19:03:32	НЕТ			НЕТ	
1711	2018-09-05T19:00:24	НЕТ			НЕТ	
1711	2018-09-06T19:01:40	НЕТ			НЕТ	
1711	2018-09-07T19:02:38	НЕТ			НЕТ	
1711	2018-09-09T19:01:58	НЕТ			НЕТ	
1711	2018-09-10T19:02:28	НЕТ			НЕТ	
1711	2018-09-11T19:00:47	ДА	УМЕРЕННАЯ		ДА	1
1711	2018-09-13T18:26:09	НЕТ			НЕТ	
1711	2018-09-14T19:00:22	НЕТ			НЕТ	

Субъект	Дата/время обнаружения	У вас была мигренозная головная боль?	Степень тяжести	Прием другого лекарства [Фаза наблюдения]	Прием исследуемого лекарства [Фаза лечения]	Количество таблеток
1711	2018-09-15T19:15:28	НЕТ			НЕТ	
1711	2018-09-16T19:15:23	НЕТ			НЕТ	
1711	2018-09-17T19:00:57	НЕТ			НЕТ	
1711	2018-09-18T19:00:25	НЕТ			НЕТ	
1711	2018-09-19T19:00:31	НЕТ			НЕТ	
1711	2018-09-21T19:50:27	НЕТ			НЕТ	
1711	2018-09-23T19:00:25	НЕТ			НЕТ	
1711	2018-09-24T19:00:40	НЕТ			НЕТ	
1711	2018-09-25T19:00:39	НЕТ			НЕТ	
1711	2018-09-26T19:00:34	НЕТ			НЕТ	
1711	2018-09-27T19:32:21	НЕТ			НЕТ	
1711	2018-09-28T19:00:34	НЕТ			НЕТ	
1711	2018-09-29T19:00:24	НЕТ			НЕТ	
1711	2018-09-30T21:06:04	ДА	ЛЕГКАЯ		ДА	1
1711	2018-10-01T21:50:12	НЕТ			НЕТ	
1711	2018-10-02T20:50:11	ДА	УМЕРЕННАЯ		ДА	1
1711	2018-10-04T19:01:56	НЕТ			НЕТ	
1711	2018-10-09T22:54:45	НЕТ			НЕТ	
1711	2018-10-11T23:24:31	НЕТ			НЕТ	
1711	2018-10-12T21:01:31	НЕТ			НЕТ	
1711	2018-10-13T19:02:05	НЕТ			НЕТ	
1711	2018-10-14T21:29:35	НЕТ			НЕТ	
1711	2018-10-17T19:01:24	ДА	ТЯЖЕЛАЯ		ДА	1
1711	2018-10-18T23:08:01	НЕТ			НЕТ	
1711	2018-10-19T19:03:37	НЕТ			НЕТ	

Субъект	Дата/время обнаружения	У вас была мигренозная головная боль?	Степень тяжести	Прием другого лекарства [Фаза наблюдения]	Прием исследуемого лекарства [Фаза лечения]	Количество таблеток
1711	2018- 10 -21Т19:16:22	НЕТ			НЕТ	
1711	2018- 10 -22Т22:01:49	НЕТ			НЕТ	
1711	2018- 10 -23Т19:15:22	НЕТ			НЕТ	
1711	2018- 10 -25Т19:00:42	ДА	ТЯЖЕЛАЯ		ДА	1
1711	2018- 10 -26Т19:18:19	НЕТ			НЕТ	
1711	2018- 10 -27Т19:47:37	НЕТ			НЕТ	
1711	2018- 10 -30Т18:19:07	НЕТ			НЕТ	
1711	2018- 10 -31Т19:00:34	НЕТ			НЕТ	
1711	2018- 11 - 01Т19:48:30	НЕТ			НЕТ	
1711	2018- 11 -09Т21:15:15	НЕТ			НЕТ	
1711	2018- 11 -10Т20:05:32	ДА	ЛЕГКАЯ		ДА	1
1711	2018- 11 -11Т21:08:33	НЕТ			НЕТ	
1711	2018- 11 -12Т20:58:41	ДА	ЛЕГКАЯ		ДА	1
1711	2018- 11 -13Т23:02:36	НЕТ			НЕТ	
1711	2018- 11 -14Т19:00:21	ДА	ЛЕГКАЯ		ДА	1
1711	2018- 11 -15Т19:45:35	НЕТ			НЕТ	
1711	2018- 11 -16Т19:35:31	НЕТ			НЕТ	
1711	2018- 11 -17Т19:02:21	НЕТ			НЕТ	
1711	2018- 11 -18Т22:01:49	ДА	ТЯЖЕЛАЯ		ДА	1
1711	2018- 11 -19Т19:01:37	НЕТ			НЕТ	
1711	2018- 11 -20Т19:21:29	НЕТ			НЕТ	
1711	2018- 11 -21Т22:57:01	НЕТ			НЕТ	
1711	2018- 11 -22Т23:40:35	НЕТ			НЕТ	
1711	2018- 11 -24Т23:06:52	НЕТ			НЕТ	
1711	2018- 11 -26Т22:44:31	НЕТ			НЕТ	

Субъект	Дата/время обнаружения	У вас была мигренозная головная боль?	Степень тяжести	Прием другого лекарства [Фаза наблюдения]	Прием исследуемого лекарства [Фаза лечения]	Количество таблеток
1711	2018- 11 -27T23:32:19	ДА	ТЯЖЕЛАЯ		ДА	1
1711	2018- 11 -28T19:00:21	НЕТ			НЕТ	
1711	2018- 11 -29T19:00:26	НЕТ			НЕТ	
1711	2018- 11 -30T23:47:21	НЕТ			НЕТ	
1711	2018- 12 - 01T18:45:23	НЕТ			НЕТ	
1711	2018- 12 -04T23:15:20	ДА	УМЕРЕННАЯ		ДА	1
1711	2018- 12 - 06T18:40:09	НЕТ			НЕТ	
1711	2018- 12 -07T23:13:07	НЕТ			НЕТ	
1711	2018- 12 -09T23:44:27	НЕТ			НЕТ	
1711	2018- 12 -10T23:49:14	НЕТ			НЕТ	
1711	2018- 12 -11T23:16:40	НЕТ			НЕТ	
1711	2018- 12 -13T19:04:31	НЕТ			НЕТ	
1711	2018- 12 -14T18:41:12	ДА	УМЕРЕННАЯ		ДА	1
1711	2018- 12 -15T19:46:58	НЕТ			НЕТ	
1711	2018- 12 -16T19:46:20	НЕТ			НЕТ	
1711	2018- 12 -17T22:40:36	НЕТ			НЕТ	
1711	2018- 12 -18T22:43:36	НЕТ			НЕТ	
1711	2018- 12 -19T21:49:01	НЕТ			НЕТ	
1711	2018- 12 -20T19:35:31	НЕТ			НЕТ	
1711	2018- 12 -21T19:45:54	ДА	ТЯЖЕЛАЯ		ДА	1
1711	2018- 12 -22T19:19:50	ДА	ЛЕГКАЯ		ДА	1
1711	2018- 12 -23T19:00:37	НЕТ			НЕТ	
1711	2018- 12 -24T23:16:55	НЕТ			НЕТ	
1711	2018- 12 -25T18:00:59	НЕТ			НЕТ	
1711	2018- 12 -26T18:30:44	ДА	ЛЕГКАЯ		ДА	1

Субъект	Дата/время обнаружения	У вас была мигренозная головная боль?	Степень тяжести	Прием другого лекарства [Фаза наблюдения]	Прием исследуемого лекарства [Фаза лечения]	Количество таблеток
1711	2018-12-27T18:40:34	НЕТ			НЕТ	
1711	2018-12-28T22:14:20	НЕТ			НЕТ	
1711	2018-12-29T19:01:09	НЕТ			НЕТ	
1711	2018-12-30T19:01:30	НЕТ			НЕТ	
1711	2018-12-31T19:00:15	НЕТ			НЕТ	
1711	2019-01-01T19:05:22	ДА	ТЯЖЕЛАЯ		ДА	1
1711	2019-01-02T19:31:55	НЕТ			НЕТ	
1711	2019-01-04T22:05:20	НЕТ			НЕТ	
1711	2019-01-05T19:01:21	НЕТ			НЕТ	
1711	2019-01-06T19:06:51	НЕТ			НЕТ	
1711	2019-01-07T20:45:28	НЕТ			НЕТ	
1711	2019-01-08T19:38:46	НЕТ			НЕТ	
1711	2019-01-09T18:27:01	НЕТ			НЕТ	
1711	2019-01-10T23:00:09	ДА	ЛЕГКАЯ		ДА	1
1711	2019-01-11T19:03:39	НЕТ			НЕТ	
1711	2019-01-12T21:40:32	НЕТ			НЕТ	
1711	2019-01-13T19:00:48	НЕТ			НЕТ	
1711	2019-01-14T19:00:33	НЕТ			НЕТ	
1711	2019-01-15T23:15:21	НЕТ			НЕТ	
1711	2019-01-16T19:20:16	НЕТ			НЕТ	
1711	2019-01-17T23:17:09	НЕТ			НЕТ	
1711	2019-01-18T23:15:27	НЕТ			НЕТ	
1711	2019-01-19T19:18:47	НЕТ			НЕТ	
1711	2019-01-20T19:00:28	НЕТ			НЕТ	
1711	2019-01-21T19:01:33	НЕТ			НЕТ	

Субъект	Дата/время обнаружения	У вас была мигренозная головная боль?	Степень тяжести	Прием другого лекарства [Фаза наблюдения]	Прием исследуемого лекарства [Фаза лечения]	Количество таблеток
1711	2019 -01- 22T23:15:19	НЕТ			НЕТ	
1711	2019 -01- 23T19:30:21	НЕТ			НЕТ	
1711	2019 -01- 24T19:08:27	НЕТ			НЕТ	
1711	2019 -01- 25T19:45:43	НЕТ			НЕТ	
1711	2019 -01- 26T19:02:33	НЕТ			НЕТ	
1711	2019 -01- 27T19:00:50	НЕТ			НЕТ	
1711	2019 -01- 28T23:11:57	ДА	УМЕРЕННАЯ		ДА	1
1711	2019 -01- 29T23:15:21	НЕТ			НЕТ	
1711	2019 -01- 30T19:00:31	НЕТ			НЕТ	
1711	2019 -01- 31T21:59:04	НЕТ			НЕТ	
1711	2019 -02- 01T18:54:37	НЕТ			НЕТ	
1711	2019 -02- 02T19:00:26	НЕТ			НЕТ	
1711	2019 -02- 03T19:19:06	НЕТ			НЕТ	
1711	2019 -02- 04T21:15:12	НЕТ			НЕТ	
1711	2019 -02- 05T23:20:44	НЕТ			НЕТ	
1711	2019 -02- 06T19:00:23	НЕТ			НЕТ	
1711	2019 -02- 07T22:01:56	НЕТ			НЕТ	
1711	2019 -02- 08T19:00:33	НЕТ			НЕТ	
1711	2019 -02- 09T19:00:22	НЕТ			НЕТ	
1711	2019 -02- 10T19:03:16	НЕТ			НЕТ	
1711	2019 -02- 11T23:15:28	НЕТ			НЕТ	
1711	2019 -02- 12T19:00:32	НЕТ			НЕТ	
1711	2019 -02- 13T19:00:49	НЕТ			НЕТ	
1711	2019 -02- 14T19:00:51	НЕТ			НЕТ	
1711	2019 -02- 15T19:04:42	НЕТ			НЕТ	

Субъект	Дата/время обнаружения	У вас была мигренозная головная боль?	Степень тяжести	Прием другого лекарства [Фаза наблюдения]	Прием исследуемого лекарства [Фаза лечения]	Количество таблеток
1711	2019 -02- 16T19:19:26	НЕТ			НЕТ	
1711	2019 -02- 17T22:52:16	НЕТ			НЕТ	
1711	2019 -02- 18T22:27:30	ДА	ЛЕГКАЯ		ДА	1
1711	2019 -02- 19T21:54:15	НЕТ			НЕТ	
1711	2019 -02- 20T19:02:35	НЕТ			НЕТ	
1711	2019 -02- 21T19:00:53	НЕТ			НЕТ	
1711	2019 -02- 22T19:00:42	НЕТ			НЕТ	
1711	2019 -02- 23T23:26:00	НЕТ			НЕТ	
1711	2019 -02- 24T19:15:23	НЕТ			НЕТ	
1711	2019 -02- 25T21:25:14	НЕТ			НЕТ	
1711	2019 -02- 26T21:11:51	ДА	ТЯЖЕЛАЯ		ДА	1
1711	2019 -02- 27T23:15:44	НЕТ			НЕТ	
1711	2019 -02- 28T23:23:16	НЕТ			НЕТ	
1711	2019 -03- 02T23:31:32	НЕТ			НЕТ	
1711	2019 -03- 03T18:51:29	НЕТ			НЕТ	
1711	2019 -03- 04T19:05:52	НЕТ			НЕТ	
1711	2019 -03- 05T19:30:34	НЕТ			НЕТ	
1711	2019 -03- 06T19:21:26	НЕТ			НЕТ	
1711	2019 -03- 07T23:16:40	НЕТ			НЕТ	
1711	2019 -03- 10T20:01:25	НЕТ			НЕТ	
1711	2019 -03- 11T19:03:24	НЕТ			НЕТ	
1711	2019 -03- 12T22:56:30	НЕТ			НЕТ	
1711	2019 -03- 13T23:23:48	НЕТ			НЕТ	
1711	2019 -03- 14T22:58:44	ДА	ТЯЖЕЛАЯ		ДА	1
1711	2019 -03- 15T19:15:21	НЕТ			НЕТ	

Субъект	Дата/время обнаружения	У вас была мигренозная головная боль?	Степень тяжести	Прием другого лекарства [Фаза наблюдения]	Прием исследуемого лекарства [Фаза лечения]	Количество таблеток
1711	2019 -03- 16T19:00:25	НЕТ			НЕТ	
1711	2019 -03- 17T19:50:26	НЕТ			НЕТ	
1711	2019 -03- 18T19:33:31	НЕТ			НЕТ	
1711	2019 -03- 19T22:24:52	НЕТ			НЕТ	
1711	2019 -03- 20T19:01:25	НЕТ			НЕТ	
1711	2019 -03- 21T23:15:51	НЕТ			НЕТ	
1711	2019 -03- 22T23:15:20	НЕТ			НЕТ	
1711	2019 -03- 24T19:18:25	НЕТ			НЕТ	
1711	2019 -03- 25T23:14:14	НЕТ			НЕТ	
1711	2019 -03- 26T21:10:14	НЕТ			НЕТ	
1711	2019 -03- 27T23:57:37	НЕТ			НЕТ	
1711	2019 -03- 28T17:08:41	НЕТ			НЕТ	

Субъект 1711 совпадает с Субъектом D, описанным выше в спецификации.

В данной заявке ссылки на различные публикации даны по фамилии автора и дате, или по номеру патента, или по номеру публикации патента. Описания данных публикаций полностью включены в данную заявку посредством ссылки, чтобы более полно описать уровень техники, известный специалистам в данной области техники, на дату изобретения, описанного и заявленного в данном документе. Однако цитирование ссылки в данном документе не должно толковаться как признание того, что такая ссылка является предшествующим уровнем техники для настоящего изобретения.

Специалисты в данной области техники поймут или смогут установить, используя не более чем рутинное экспериментирование, многочисленные эквиваленты конкретных процедур, описанных в данном документе. Такие эквиваленты считаются входящими в объем настоящего изобретения и охватываются последующей формулой изобретения. Например, можно использовать фармацевтически приемлемые соли, отличные от тех, которые конкретно раскрыты в описании и примерах в данном документе. Кроме того, предполагается, что определенные элементы в списках элементов или группы подмножеств элементов в более крупных группах элементов могут быть объединены с другими конкретными элементами, группами подмножеств элементов или более крупными группами элементов, независимо от того, имеется ли в данном документе конкретное раскрытие, идентифицирующее такую комбинацию.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ лечения приступа мигрени у пациента, проходящего основное лечение лекарством от мигрени, который испытал приступ, приведший к мигренозной головной боли, симптому или эпизоду мигрени, причем указанный способ включает введение пациенту фармацевтической композиции, включающей терапевтически эффективное количество антагониста вызывающего приступ CGRP или его фармацевтически приемлемой соли.
2. Способ по п. 1, в котором лекарство от мигрени, используемое в основном лечении, представляет собой биологический препарат.
3. Способ по п. 2, в котором биологический препарат представляет собой антитело.
4. Способ по п. 3, в котором антитело выбрано из галканезумаба-gnlm, фреманезумаба-vftm, эптинезумаба и эренумаба-аоое.
5. Способ по п. 1, в котором антагонист вызывающего приступ CGRP представляет собой небиологический антагонист CGRP.
6. Способ по п. 5, в котором антагонист вызывающего приступ CGRP не содержит антитело, фрагмент антитела или пептид.
7. Способ по любому из пп. 1 и 5-6, в котором антагонист вызывающего приступ CGRP выбран из олсегепанта, телкагепанта, уброгепанта, атогепанта, римегепанта и вазегепанта.
8. Способ по любому из пп. 1 и 5-7, в котором антагонист вызывающего приступ CGRP выбран из уброгепанта, римегепанта и вазегепанта.
9. Способ по любому из пп. 1 и 5-8, в котором антагонист вызывающего приступ CGRP представляет собой уброгепант или атогепант.

10. Способ по любому из пп. 1 и 5-8, в котором антагонист вызывающего приступ CGRP представляет собой римегепант.

11. Способ по любому из пп. 1 и 5-8, в котором антагонист вызывающего приступ CGRP представляет собой вазегепант.

12. Способ по любому из пп. 3-4 и 7, в котором антитело представляет собой галканезумаб-gnlm, и где антагонист вызывающего приступ CGRP представляет собой уброгепант или атогепант.

13. Способ по любому из пп. 3-4 и 7, в котором антитело представляет собой галканезумаб-gnlm, и где антагонист вызывающего приступ CGRP представляет собой римегепант.

14. Способ по любому из пп. 3-4 и 7, в котором антитело представляет собой галканезумаб-gnlm, и где антагонист вызывающего приступ CGRP представляет собой вазегепант.

15. Способ по любому из пп. 3-4 и 7, в котором антитело представляет собой фреманезумаб-vfrm, и где антагонист вызывающего приступ CGRP представляет собой уброгепант или атогепант.

16. Способ по любому из пп. 3-4 и 7, в котором антитело представляет собой фреманезумаб-vfrm, и где антагонист вызывающего приступ CGRP представляет собой римегепант.

17. Способ по любому из пп. 3-4 и 7, в котором антитело представляет собой фреманезумаб-vfrm, и где антагонист вызывающего приступ CGRP представляет собой вазегепант.

18. Способ по любому из пп. 3-4 и 7, в котором антитело представляет собой эренумаб-аооо, и где антагонист вызывающего приступ CGRP представляет собой уброгепант или атогепант.

19. Способ по любому из пп. 3-4 и 7, в котором антитело представляет собой эренумаб-аоое, и где антагонист вызывающего приступ CGRP представляет собой римегепант.
20. Способ по любому из пп. 3-4 и 7, в котором антитело представляет собой эренумаб-аоое, и где антагонист вызывающего приступ CGRP представляет собой вазегепант.
21. Способ по любому из пп. 3-4 и 7, в котором антитело представляет собой эренумаб-аоое, и где антагонист вызывающего приступ CGRP представляет собой уброгепант или атогепант.
22. Способ по любому из пп. 3-4 и 7, в котором антитело представляет собой эренумаб-аоое, и где антагонист вызывающего приступ CGRP представляет собой римегепант.
23. Способ по любому из пп. 3-4 и 7, в котором антитело представляет собой эренумаб-аоое, и где антагонист вызывающего приступ CGRP представляет собой вазегепант.
24. Способ по любому из пп. 1-23, в котором лекарство от мигрени, используемое в основном лечении, содержит триптан и антитело.
25. Способ по п. 24, в котором триптан выбран из ризатриптана, суматриптана, наратриптана, элетриптана, донитриптана, алмотриптана, фроватриптана, авитриптана и золмитриптана.
26. Способ по п. 24, в котором триптан отличается от ризатриптана, суматриптана, наратриптана, элетриптана, донитриптана, алмотриптана, фроватриптана, авитриптана или золмитриптана.
27. Способ по любому из пп. 1-26, в котором основное лечение включает лечение по меньшей мере одним нетриптановым лекарственным средством.
28. Способ по любому из пп. 1-27, в котором основное лечение проводят в течение одной недели, двух недель, трех недель, четырех недель, пяти недель, шести недель, семи недель, восьми недель, девяти недель, десяти недель, одиннадцати недель, двенадцати или более недель.

29. Способ по любому из пп. 1-28, в котором у пациента наблюдается снижение частоты или снижение тяжести мигрени после лечения антагонистом CGRP.

30. Способ по любому из пп. 1-29, в котором мигренозная головная боль, симптом или эпизод мигрени выбраны из синусита, тошноты, назофарангитиса, светобоязни, изменений аппетита, проблем с познанием и концентрацией, холодных конечностей, диареи или других изменений кишечника, возбуждения или раздражительности, усталости, частого мочеиспускания, изменения памяти, слабости, зевоты, растяжения, видения ярких пятен или вспышек света, потери зрения, видения темных пятен, покалывания, проблем с речью, афазии, шума в ушах, желудочного застоя, пульсирующей или ритмической боли одной или обеих сторон головы, чрезмерной чувствительности к свету (фотофобия), звукам (фонофобия) или запахам, усиления боли во время физической активности и рвоты, боли в животе или изжоги, потери аппетита, головокружения, помутнения зрения и обмороков.

31. Способ по любому из пп. 1-30, где мигренозная головная боль, симптом или эпизод мигрени присутствует после лечения по меньшей мере одним триптановым лекарственным средством и по меньшей мере одним антителиом.

32. Способ по любому из пп. 1-31, где мигрень, симптом или эпизод уменьшаются после лечения с помощью антагониста CGRP.

33. Способ по любому из пп. 1-32, в котором антагонист CGRP вводят в дозе около 1-1000 мг в день.

34. Способ по любому из пп. 1-33, в котором антагонист CGRP вводят в дозе около 1, 5, 10, 15, 20, 25, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 200, 250, 300, 400, 500, 750 или 1000 мг в день.

35. Способ по любому из пп. 1-34, в котором антагонист CGRP вводят перорально.

36. Способ по любому из пп. 1-35, в котором антагонист CGRP вводят интраназально.

37. Способ по п. 1, в котором фармацевтическая композиция содержит около 50 мг или 100 мг уброгепанта или его фармацевтически приемлемой соли, эквивалентной действию около 50 мг или 100 мг уброгепанта.

38. Способ по п. 1, в котором фармацевтическая композиция содержит около 75 мг римегепанта или его фармацевтически приемлемой соли, эквивалентной действию около 75 мг римегепанта.

39. Способ по п. 38, в котором римегепант находится в форме гемисульфатной полуторагидратной соли.

40. Способ по любому из пп. 1-39, в котором фармацевтическая композиция находится в виде таблетки.

41. Способ по любому из пп. 1-39, в котором фармацевтическая композиция находится в виде капсулы.

42. Способ по п. 1, в котором фармацевтическая композиция содержит около 50-60 масс.% римегепанта гемисульфата полуторагидрата, около 30-35 масс.% микрокристаллической целлюлозы, около 2-7 масс.% гидроксипропилцеллюлозы, около 3-7 масс.% кроскармеллозы натрия и около 0,1-1,0 масс.% стеарата магния.

43. Способ по п. 1, в котором фармацевтическая композиция содержит около 57,1 масс.% римегепанта гемисульфата полуторагидрата, около 33,4 масс.% микрокристаллической целлюлозы, около 4,0 масс.% гидроксипропилцеллюлозы, около 5,0 масс.% кроскармеллозы натрия и около 0,5 масс.% стеарата магния.

44. Способ по любому из п. 1 и 38-40, в котором фармацевтическая композиция находится в виде пероральной твердой формованной быстро диспергируемой лекарственной формы.

45. Способ по п. 44, в котором фармацевтическая композиция содержит от около 70-80 масс.% римегепанта гемисульфата полуторагидрата, около 10-20 масс.% рыбьего желатина, около 10-20 масс.% наполнителя и 0,1-5,0 масс.% ароматизатора.

46. Фармацевтическая композиция по п. 45, в которой наполнитель представляет собой маннит.

47. Способ по п. 1 или 37, в котором фармацевтическая композиция представляет собой высушенную распылением композицию.

48. Способ по п. 47, в котором высушенная распылением композиция может включать сукцинат-ацетат гипермеллозы и терапевтически эффективное количество антагониста вызывающего приступ CGRP или его фармацевтически приемлемой соли.

49. Способ по п. 2, в котором биологический препарат представляет собой нейротоксический белок.

50. Способ по п. 49, в котором нейротоксический белок представляет собой ботулотоксин.

51. Способ по пп. 49 или 50, в котором антагонист вызывающего приступ CGRP выбран из олцегепанта, телкагепанта, уброгепанта, атогепанта, римегепанта и вазегепанта.

52. Способ по любому из пп. 49-51, в котором антагонист вызывающего приступ CGRP представляет собой римегепант.

53. Способ по п. 52, в котором римегепант находится в виде гемисульфатной полуторагидратной соли.

54. Способ по п. 53, в котором фармацевтическая композиция содержит около 50-60 масс.% римегепанта гемисульфата полуторагидрата, около 30-35 масс.% микрокристаллической целлюлозы, около 2-7 масс.% гидроксипропилцеллюлозы, около 3-7 масс. % кроскармеллозы натрия и около 0,1-1,0 масс.% стеарата магния.

55. Способ по п. 53, в котором фармацевтическая композиция содержит около 57,1 масс.% римегепанта гемисульфата полуторагидрата, около 33,4 масс.%

микrokристаллической целлюлозы, около 4,0 масс.% гидроксипропилцеллюлозы, около 5,0 масс.% кроскармеллозы натрия и около 0,5 масс.% стеарата магния.

56. Способ по любому из пп. 52-55, в котором фармацевтическая композиция находится в виде пероральной твердой формованной быстро диспергируемой лекарственной формы.

57. Способ по п. 56, в котором фармацевтическая композиция содержит от около 70-80 масс.% римегепанта гемисульфата полуторагидрата, около 10-20 масс.% рыбьего желатина, около 10-20 масс.% наполнителя и 0,1-5,0 масс.% ароматизатора.

58. Способ по п. 57, в котором наполнитель представляет собой маннит.

59. Способ по п. 2, в котором биологический препарат представляет собой нейротоксический белок и антитело.

60. Способ по п. 59, в котором нейротоксический белок представляет собой ботулотоксин, и где антитело выбрано из галканезумаба-gnlm, фреманезумаба-vfgm, эптинезумаба и эренумаба-аооо.

61. Способ по пп. 59 или 60, в котором антагонист вызывающего приступ CGRP выбран из олцегепанта, телкагепанта, убругепанта, атогепанта, римегепанта и вазегепанта.

62. Способ по любому из пп. 59-61, в котором антагонист вызывающего приступ CGRP представляет собой римегепант.

63. Способ по п. 62, в котором римегепант находится в виде гемисульфатной полуторагидратной соли.

64. Способ по п. 63, в котором фармацевтическая композиция содержит около 50-60 масс.% римегепанта гемисульфата полуторагидрата, около 30-35 масс.% микrokристаллической целлюлозы, около 2-7 масс.% гидроксипропилцеллюлозы, около 3-7 масс.% кроскармеллозы натрия и около 0,1-1,0 масс.% стеарата магния.

65. Способ по п. 63, в котором фармацевтическая композиция содержит около 57,1 масс.% римегепанта гемисульфата полуторагидрата, около 33,4 масс.% микрокристаллической целлюлозы, около 4,0 масс.% гидроксипропилцеллюлозы, около 5,0 масс.% кроскармеллозы натрия и около 0,5 масс.% стеарата магния.

66. Способ по п. 62, в котором фармацевтическая композиция находится в виде пероральной твердой формованной быстро диспергируемой лекарственной формы.

67. Способ по п. 66, в котором фармацевтическая композиция содержит от около 70-80 масс.% римегепанта гемисульфата полуторагидрата, около 10-20 масс.% рыбьего желатина, около 10-20 масс.% наполнителя и 0,1-5,0 масс.% ароматизатора.

68. Способ по п. 67, в котором наполнитель представляет собой маннит.