

Waldemar Broła^{1,2}, Piotr Sobolewski^{1,3}

Nowe strategie leczenia i profilaktyki migreny

New strategies for migraine treatment and prevention

¹ Wydział Lekarski i Nauk o Zdrowiu, Uniwersytet Jana Kochanowskiego w Kielcach, Kielce, Polska² Oddział Neurologii, Szpital Specjalistyczny św. Łukasza w Korńskich, Korńskie, Polska³ Sandomierski Ośrodek Neurologii, Szpital Specjalistyczny Ducha Świętego w Sandomierzu, Sandomierz, Polska¹ The Faculty of Medicine and Health Sciences, Jan Kochanowski University, Kielce, Poland² Department of Neurology, St. Lukas Specialist Hospital in Korńskie, Korńskie, Poland³ Department of Neurology and Stroke Unit, Holy Spirit Specialist Hospital in Sandomierz, Poland

Adres do korespondencji: Dr hab. n. med. Waldemar Broła, Wydział Lekarski i Nauk o Zdrowiu, Uniwersytet Jana Kochanowskiego w Kielcach, ul. IX Wieków Kielc 19, 25–317 Kielce, tel.: +48 41 390 22 59, 601 313 415, e-mail: wbroła@wp.pl

Streszczenie

Migrena jest zaburzeniem neurologicznym charakteryzującym się nawracającymi atakami bólu głowy, któremu towarzyszą objawy wegetatywne. Szacuje się, że na migrenę cierpi 11–12% populacji świata. Lekami z wyboru w doraźnym leczeniu napadów są tryptany, które jednak u 30–35% chorych nie wykazują skuteczności. Tryptany mają również poważne przeciwwskazania, głównie ze strony układu sercowo-naczyniowego. Stąd potrzeba poszukiwania nowych, efektywniejszych metod terapii, zarówno do przerywania, jak i do profilaktyki napadów. Badania nad patogenezą migreny wykazały, że dominującą rolę podczas napadu odgrywają układ trójdzielno-naczyniowy i uwalnianie szeregu peptydów, z których najsilniejszym jest peptyd zależny od genu kalcytoniny (*calcitonin gene-related peptide*, CGRP). Wielkie nadzieje związane są z zastosowaniem antagonistów receptora CGRP (gepantów) oraz przeciwciał monoklonalnych skierowanych przeciwko CGRP i jego receptorom. Pewien postęp mogą stanowić także selektywni agoniści receptora 5-HT_{1F} (ditany). Trwają badania nad antagonistami innych neuropeptydów związanych z patogenezą migreny: polipeptydem aktywującym przysadkową cyklazę adenylanową (*pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide*, PACAP), syntazą tlenu azotu (*nitric oxide synthase*, NOS), glutaminianem, naczynioaktywnym peptydem jelitowym (*vasoactive intestinal peptide*, VIP) oraz neurokininą A (*neurokinin A*, NKA). Wyniki badań oceniających skuteczność i bezpieczeństwo antagonistów CGRP są obiecujące. Część leków została już zarejestrowana do stosowania w prewencji napadów migreny, istnieje więc nadzieja, że w niedalekiej przyszłości poszerzą one możliwości skutecznego leczenia doraźnego i profilaktycznego.

Słowa kluczowe: migrena, CGRP, przeciwciała monoklonalne, gepanty, ditany

Abstract

Migraine is a neurological disorder characterised by recurrent attacks of headache accompanied by vegetative symptoms. It is estimated that 11–12% of the world's population suffers from migraine. Triptans are the drugs of choice for emergency treatment, but they are ineffective in 30–35% of patients. Triptans also have serious contraindications, mainly from the cardiovascular system. Hence the need to look for new, more effective therapeutic methods for both interrupting and preventing migraine attacks. Studies on the pathogenesis of migraine have shown that the dominant role during an attack is played by the trigeminovascular system and release of a number of peptides, of which the calcitonin gene-related peptide (CGRP) is the strongest. Great hopes are associated with the use of CGRP receptor antagonists (gepants) and monoclonal antibodies directed against CGRP and its receptors. Selective 5-HT_{1F} receptor agonists (ditans) may also make some progress. Studies are ongoing on antagonists of other neuropeptides associated with migraine pathogenesis – pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide (PACAP), nitric oxide synthase (NOS), glutamate, a vasoactive intestinal peptide (VIP), and neurokinin A (NKA). The results of studies assessing the efficacy and safety of CGRP antagonists are promising. Some of them have already been registered for the prevention of migraine attacks and there is hope that in the near future they will expand the possibilities of effective emergency and preventive treatment.

Keywords: migraine, CGRP, monoclonal antibodies, gepants, ditans

WPROWADZENIE

Migrena jest chorobą neurologiczną manifestującą się okresowymi napadami bólu głowy, którym towarzyszą nadwrażliwość na dźwięki, światło i zapachy oraz nudności i wymioty (Stępień, 2009). Napad migreny trwa zazwyczaj 4–72 godziny. Na migrenę cierpi 11–12% światowej populacji, czyli około 320 mln osób (Stovner *et al.*, 2006). W Polsce jest to ponad 3,6 mln ludzi, z czego 10–15%, a więc około 400 000 osób, cierpi na migrenę przewlekłą – najbardziej uciążliwą postać choroby (Czerw, 2019). Trzy czwarte pacjentów stanowią kobiety. W wieku średnim migrena występuje u ponad 25% kobiet i około 10% mężczyzn (Stewart *et al.*, 1991). Dotyczy głównie osób w wieku produkcyjnym i plasuje się na czołowym miejscu w grupie chorób powodujących znaczną niesprawność przed 50. rokiem życia (Straube i Andreou, 2019). Jest przyczyną częstej absencji i prezenteizmu, czyli nieefektywnej obecności w pracy (Malińska, 2013). Mimo postępów farmakoterapii około 30% chorych nie uzyskuje zadowalających efektów leczenia napadów bólu głowy lub zapobiegania częstym nawrotom. Dlatego istnieje pilna potrzeba poszukiwania nowych strategii leczenia i profilaktyki migreny.

PATOGENEZA MIGRENY

W patogenezie migreny dominującą rolę odgrywa układ trójdzielno-naczyniowy (*trigeminovascular system*, TGVS) i uwalnianie z zakończeń czuciowych nerwu trójdzielnego do naczyń mózgowych szeregu peptydów, z których najsilniejszy jest peptyd zależny od genu kalcytoniny (*calcitonin gene-related peptide*, CGRP) (Charles, 2018; Goadsby i Edvinsson, 1993). Oprócz CGRP pewną funkcję pełnią inne naczynioaktywne neuropeptydy: substancja P (*substance P*, SP), polipeptyd aktywujący przysadkową cyklazę adenylanową (*pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide*, PACAP), syntaza tlenu azotu (*nitric oxide synthase*, NOS), naczynioaktywny peptyd jelitowy (*vasoactive intestinal peptide*, VIP) i neurokinina A (*neurokinin A*, NKA) (Goadsby *et al.*, 1990, 2017a). Uwalnianie neuropeptydów do łożyska naczyniowego zapoczątkowuje proces zapalenia neurogennego, któremu przypisuje się kluczową rolę w rozwoju napadu bólu. Lokalny odczyn zapalny związany jest z rozszerzeniem naczyń tętniczych, zwiększeniem przepływu mózgowego, a także aktywacją płytek krwi (Goadsby *et al.*, 2017a). Rozwój bólu to konsekwencja procesów związanych z pobudzeniem jądra nerwu trójdzielnego. Reakcja ta nie jest specyficzna dla migreny – występuje również podczas klasterowego bólu głowy i napadów hemikranii ciągłej (Goadsby, 2005).

W zwoju trójdzielnym dominują neurony zawierające włókna, które uwalniają CGRP (40% wszystkich komórek neuronalnych). Neurony uwalniające inne peptydy stanowią mniejszość (PACAP – 20%, SP – 18%, NOS – 15%) (Edvinsson, 2001).

CGRP jest jednym z najsilniejszych znanych peptydów o działaniu naczyniorozszerzającym. W czasie napadu migreny w surowicy stwierdzano wzrost stężenia CGRP bez zmiany stężenia SP (Goadsby *et al.*, 1990). W licznych badaniach udokumentowano, że spośród powyższych peptydów najważniejszą rolę w rozwoju ośrodkowej sensytyzacji odgrywa CGRP, którego dożylnie podanie chorem na migrenę prowadzi do napadu choroby (Lassen *et al.*, 2002). Ponadto w pierwszej fazie napadu dochodzi do nadmiernego uwalniania serotoniny (5-hydroksytryptaminy, 5-HT), głównie z płytek krwi (Edvinsson, 2001).

Obecne strategie leczenia i profilaktyki migreny koncentrują się na poszukiwaniu nowych leków wpływających na mechanizmy patogenetyczne związane z zaburzeniami układu trójdzielno-naczyniowego i nadmiernym uwalnianiem neuropeptydów.

DORAŻNE LECZENIE NAPADÓW MIGRENY

Tryptany – selektywni agoniści receptorów 5-HT_{1B/1D}

Przełomem w dorażnym leczeniu migreny było wprowadzenie w 1988 roku sumatryptanu, wybiórczo pobudzającego receptory serotoninowe 5-HT_{1B/1D} w naczyniach głowy u człowieka (Ferrari *et al.*, 2001). Sumatryptan szybko przerywa napady migreny w około 70–80% przypadków, co znacznie przewyższa skuteczność wcześniej stosowanych leków (Ferrari *et al.*, 2001). Wprowadzenie sumatryptanu spowodowało znaczny postęp w leczeniu dorażnym migreny i zmieniło strategię terapii. Sukces sumatryptanu zachęcił do poszukiwania dalszych agonistów receptora 5-HT_{1B/1D} i wkrótce powstała cała grupa leków przeciwmigrenowych, ujmowanych obecnie jako tryptany. Ich oddziaływanie terapeutyczne polega na indukcji skurczu naczyniowego tętnic wewnątrzczaszkowych (szyjnych wewnętrznych, środkowych mózgu, kręgowych) oraz anastomoz tętniczo-żylnych, bez upośledzenia perfuzji mózgowia (Dodick *et al.*, 2004).

Porównywalną skuteczność wykazują tryptany drugiej generacji: zolmitryptan, eletriptan, ryzatryptan, almotryptan, naratryptan i frowatryptan (Thorlund *et al.*, 2017). Dwa ostatnie mają szczególnie długi czas półtrwania w surowicy, co sprawia, że nie tylko likwidują ból migrenowy, lecz także dłużej zapobiegają nawrotowi. Obecnie tryptany są lekami pierwszego rzutu u chorych z migrenowymi bólami głowy o nasileniu umiarkowanym lub dużym, u których dotychczasowe leczenie przeciwbólowe okazało się nieskuteczne (Silberstein, 2000).

Współczesne badania koncentrują się raczej na nowych metodach podawania już istniejących cząsteczek (preparaty donosowe, rozpuszczające się na błonie śluzowej, podawane pod wysokim ciśnieniem przez skórę czy systemy transdermalne), a nie na syntezie nowych tryptanów (Thorlund *et al.*, 2017).

Wszystkie tryptany mają podobną skuteczność, a ich stosowanie w ciężkich napadach migrenowych jest uznawane za standard (Silberstein, 2000).

Z leczeniem tryptanami wiążą się jednak pewne niedogodności. Dość często występują objawy uboczne (zawroty głowy, senność, osłabienie, parestezje), lecz są one łagodne i szybko ustępują (Dodick *et al.*, 2004). Szacuje się, że u 30–35% chorych terapia tryptanami nie przynosi efektu, a u prawie połowy pacjentów w ciągu 24 godzin dochodzi do nawrotu bólu głowy (Ferrari *et al.*, 2001). Tryptany mają również poważne przeciwwskazania, takie jak choroba wieńcowa, choroby naczyń mózgowych i obwodowych, zaburzenia rytmu serca oraz nadciśnienie tętnicze (Dodick *et al.*, 2004; Lipton *et al.*, 2013). Stosowanie tryptanów jest przeciwwskazane u chorych z ciężkim upośledzeniem czynności wątroby lub nerek, migreną podstawną czy hemiplegiczną (Dodick *et al.*, 2004). Odsetek chorych, u których nie można zastosować tryptanów, zwiększa się z 11% poniżej 40 lat do 34% po 60. roku życia (Lipton *et al.*, 2013).

Jako że na migrenę cierpi 11–12% ogólnej populacji, a 1/3 chorych wykazuje oporność na działanie tryptanów, pozostaje rzesza ludzi, którzy wciąż nie mają możliwości szybkiego i skutecznego opanowania napadu bólu głowy. Stąd potrzeba poszukiwania nowych, efektywniejszych metod terapii, zarówno do leczenia doraźnego, jak i do profilaktyki napadów migreny u osób, u których powtarzają się one kilka, a nawet kilkanaście razy w miesiącu.

Ditany – selektywni agoniści receptorów 5-HT_{1F}

Nowymi cząsteczkami, które mogą nie tyle konkurować z klasycznymi tryptanami, ile uzupełniać ofertę leków przeciwmigrenowych, są ditany – wybiórczy agoniści receptora 5-HT_{1F} (Do *et al.*, 2019; Vila-Pueyo, 2018). W odróżnieniu od tryptanów (działających na receptory 5-HT_{1B} i 5-HT_{1D}) ditany nie mają działania naczyniozężyzającego, mogą więc być stosowane w chorobie wieńcowej, zespole Raynauda i u chorych po zawale serca.

Najwcześniej badanymi cząsteczkami z tej grupy były LY-334370 i alniditan, lecz ze względu na potencjalną hepatotoksyczność badania przerwano (Do *et al.*, 2019). Pierwszym efektywnym i bezpiecznym lekiem jest lasmiditan, którego skuteczność potwierdzono w dwóch dużych badaniach klinicznych (SAMURAI i SPARTAN) u osób z napadami migreny i naczyniowymi czynnikami ryzyka (Goadsby *et al.*, 2019b; Kuca *et al.*, 2018). Obecnie na ukończeniu są kolejne badania trzeciej fazy z lasmiditanem (GLADIATOR i RANGER), których wyniki poznamy w 2020 roku (Do *et al.*, 2019). Lasmiditan stosowany doustnie okazał się skuteczniejszy od placebo w doraźnym leczeniu napadów migreny, choć wyniki nie są spektakularne.

W badaniu SAMURAI uczestniczyło 1856 osób z epizodyczną migreną (77,9% miało ≥ 1 czynnik ryzyka naczyniowego oprócz migreny). Punkt końcowy, którym było

uwolnienie od bólu w ciągu 2 godzin przy dawce lasmiditanu 200 mg, osiągnięto u 32% uczestników (*vs* 15% w grupie placebo), natomiast lasmiditan podawany w dawce 100 mg powodował ustąpienie bólu u 28% (*vs* 15% w grupie placebo) (Kuca *et al.*, 2018).

W badaniu SPARTAN, w którym udział wzięło 2310 osób, stosowano dawki 50, 100 i 200 mg u pacjentów z migreną i chorobą wieńcową, zaburzeniami rytmu serca lub niekontrolowanym nadciśnieniem tętniczym. Wyniki były zbliżone do rezultatów badania SAMURAI (Goadsby *et al.*, 2019a).

Badania GLADIATOR i RANGER są badaniami otwartymi, obserwacyjnymi, mającymi ocenić skuteczność i bezpieczeństwo lasmiditanu w dłuższej perspektywie. Już teraz ocenia się, że lasmiditan jest skutecznym i dobrze tolerowanym lekiem u chorych z wysokim ryzykiem chorób naczyniowych, a główne działania niepożądane – zawroty głowy, parestezje, senność, zmęczenie i nudności – występują u około 20% osób, są łagodne i ustępują po 1,5–2 godzinach od przyjęcia leku (Tepper *et al.*, 2019). Lek oczekuje na rejestrację przez amerykańską Agencję ds. Żywności i Leków (Food and Drug Administration, FDA).

Niewątpliwie ditany są obiecującą opcją terapeutyczną dla chorych z migreną i naczyniowymi czynnikami ryzyka oraz dla pacjentów opornych na tryptany. Jednak wciąż pozostaje grupa, w której zarówno lasmiditan, jak i tryptany są nieskuteczne. W najbliższej perspektywie chorzy ci mogą odnieść korzyści ze stosowania leków z zupełnie nowej grupy – gepantów.

Gepanty – antagoniści receptora CGRP

Gepanty, małe cząsteczki skierowane przeciwko receptorowi CGRP, stosowane są głównie w doraźnym leczeniu napadów migreny, ale niektóre mają też działanie profilaktyczne. W odróżnieniu od tryptanów nie obkurczają tętnic wieńcowych (Chan *et al.*, 2011).

Pierwsze próby z antagonistami receptora CGRP zakończyły się niepowodzeniem (Doods *et al.*, 2000). Olcegepant okazał się skuteczny w przerywaniu napadu, a uwolnienie od bólu w ciągu 2 godzin obserwowano u 60% osób (*vs* 27% w grupie placebo), co było wynikiem porównywalnym z siłą działania tryptanów (Ferrari *et al.*, 2001; Olesen *et al.*, 2004). U 20% leczonych pojawiły się niezbyt nasilone działania uboczne (parestezje, nudności, suchość w ustach i zaburzenia widzenia), nie odnotowano natomiast działań niepożądanych ze strony układu sercowo-naczyniowego (Olesen *et al.*, 2004). Powodem zaniechania dalszych badań nad lekiem były trudności z opracowaniem formy doustnej.

Kolejne niepowodzenia dotyczyły telcagepantu i MK-3207 (Hewitt *et al.*, 2011; Ho *et al.*, 2014; Salvatore *et al.*, 2010). Telcagepant stosowany w postaci doustnej w dawkach dobowych 300–600 mg powodował uwolnienie od bólu u 67,5–68,1% oraz był skuteczniejszy od placebo (46,3%) i porównywalny z ryzatryptanem (69,5%), a tolerancja

leku okazała się lepsza niż w przypadku tryptanów (Ferrari *et al.*, 2001; Ho *et al.*, 2008). Jednak podwyższone wartości transaminaz i potencjalne ryzyko hepatotoksyczności sprawiły, że zakończono badania nad lekiem (Ho *et al.*, 2014). Z tego samego powodu przerwano prace nad innym, stukrotnie silniejszym od telcagepantu antagonistą receptora CGRP – MK-3207 (Hewitt *et al.*, 2011; Salvatore *et al.*, 2010).

Pierwszym gepantem skutecznym w przerywaniu napadu migreny i jednocześnie bezpiecznym okazał się ubrogepant (Voss *et al.*, 2016). Uwolnienie od bólu w ciągu 2 godzin odnotowano u 25,5% leczonych ubrogepantem w dawce 100 mg oraz u 8,9% przyjmujących placebo (Voss *et al.*, 2016). Ubrogepant charakteryzuje się dobrą tolerancją i niewielkimi działaniami niepożądanymi (nudności i zawroty głowy), porównywalnymi z placebo (Kopka, 2018). Nie stwierdzono istotnego podwyższenia poziomu enzymów wątrobowych ani innych poważnych objawów ubocznych (Voss *et al.*, 2016). Korzystne dane z fazy drugiej potwierdzono w badaniu fazy trzeciej – ACHIEVE I (Negro i Martelletti, 2019). Uwolnienie od bólu po zastosowaniu 50 lub 100 mg ubrogepantu obserwowano istotnie częściej niż w grupie placebo (odpowiednio 19,2% i 21,2% vs 11,8%). Objawy towarzyszące bólowi ustępowały również znamienne częściej w grupie przyjmującej ubrogepant (odpowiednio 38,6% i 37,7% vs 27,8%). Objawy uboczne – nudności, bezsenność, suchość w ustach – pojawiały się rzadko (Tfelt-Hansen i Loder, 2019).

PROFILAKTYKA NAPADÓW W MIGRENIE EPIZODYCZNEJ

Pod wpływem leczenia doraźnego nie zawsze dochodzi do ustąpienia dolegliwości, a dodatkowo napady migreny mogą występować kilka razy w miesiącu. Należy wówczas

rozważyć terapię zapobiegawczą, szczególnie jeśli objawy choroby pojawiają się częściej niż 2 razy w miesiącu i ograniczają funkcjonowanie. Za skuteczne uznawane jest leczenie, podczas którego uzyskuje się poprawę w postaci co najmniej 50-procentowego spadku częstości napadów w ciągu 3 miesięcy (Domitrz i Kozubski, 2019).

Ponieważ wiele dowodów wskazuje na istotną rolę CGRP w patogenezie migreny, trwają badania mające na celu opracowanie skutecznych leków blokujących jego działanie. Przeciwciała anty-CGRP i antagoniści CGRP mogą zmniejszać nasilenie i częstość napadów migreny poprzez obniżenie stężenia lub blokowanie działania CGRP. Skuteczność przeciwciał jest ograniczona do działania obwodowego, z kolei antagoniści CGRP, dzięki możliwości przechodzenia przez barierę krew–mózg, mogą działać też ośrodkowo (tab. 1).

Przeciwciała monoklonalne anty-CGRP (monoclonal antibodies CGRP, mAbs)

Przełomem w profilaktyce napadów migreny epizodycznej było wprowadzenie przeciwciał monoklonalnych skierowanych przeciwko CGRP lub jego receptorom (CGRP-mAbs). Związki te cechuje mniejsza hepatotoksyczność w porównaniu z gepantami i stanowią one nową perspektywę leczenia migreny przewlekłej. W ostatnich 2 latach ukazały się wyniki badań oceniających profilaktyczne działanie kilku przeciwciał monoklonalnych: erenumabu, fremanezumabu, galcanezumabu i eptinezumabu. Nie mają one poważnych działań niepożądanych. Wychwytywane przez układ siateczkowo-śródbłonkowy, nie są metabolizowane w wątrobie i w rezultacie nie wykazują hepatotoksyczności. Wszystkie powodują znaczącą poprawę kliniczną (ponad 50-procentową redukcję dni z bólem) i są skuteczne także u pacjentów nadużywających leków przeciwbólowych.

	Gepanty	Przeciwciała monoklonalne
Rozmiar cząsteczki	Mała (<1 kDa)	Duża (>150 kDa)
Przechodzenie przez barierę krew–mózg	Tak	Nie
Mechanizm działania	Blokowanie receptora CGRP	Bezpośrednie blokowanie CGRP lub jego receptora (erenumab)
Droga podania	Doustna	Pozajelitowa (iniekcje/infuzje)
Wskazania	Leczenie doraźne/profilaktyczne	Leczenie profilaktyczne
Punkt uchwytu	Receptor CGRP	CGRP lub jego receptor
Początek działania	Minuty	Dni
Okres półtrwania	8–12 godzin	3–6 tygodni
Metabolizm	Nerki lub wątroba	Układ siateczkowo-śródbłonkowy
Najważniejsze działania uboczne	Hepatotoksyczność	Reakcje w miejscu wkłucia
Rejestracja FDA	Brak	Erenumab Fremanezumab Galcanezumab

Tab. 1. Antagoniści receptora CGRP i przeciwciała anty-CGRP w leczeniu i profilaktyce migreny

Ze względu na wysoką skuteczność, rzadkie podawanie i korzystny profil bezpieczeństwa mogą stać się lekami pierwszego wyboru w leczeniu migreny.

Erenumab

Erenumab jest nową opcją terapeutyczną w profilaktyce migreny. Badania ARISE i STRIVE wykazały wysoki profil bezpieczeństwa i skuteczności tego ludzkiego przeciwciała monoklonalnego przeciwko receptorowi CGRP (Schwedt *et al.*, 2018). Erenumab zmniejsza liczbę dni migrenowych u pacjentów z migreną epizodyczną średnio o 3–4 dni/miesiąc, przy dawce 70 mg podawanej podskórnie raz w miesiącu.

Tepper i wsp. (2017) przeprowadzili badanie w populacji chorych z migreną przewlekłą, definiowaną jako 15 dni z bólem głowy w miesiącu, w tym 8 dni z bólem migrenowym. Uczestnicy badania otrzymywali placebo albo 70 lub 140 mg erenumabu podskórnie co 4 tygodnie. Obserwacja trwała łącznie 12 tygodni. Głównym punktem końcowym była liczba dni z migrenowym bólem głowy w ostatnich 4 tygodniach obserwacji, w porównaniu z 4 tygodniami poprzedzającymi rozpoczęcie terapii. W badaniu uczestniczyło 667 pacjentów. U leczonych erenumabem stwierdzono redukcję liczby dni z migrenowym bólem głowy o średnio 6,6, podczas gdy w grupie placebo wartość ta wynosiła 4,2. Częstość zdarzeń niepożądanych (najczęściej występowały ból w miejscu iniekcji, infekcja górnych dróg oddechowych i nudności) nie różniła się między grupami (Tepper *et al.*, 2017).

W kolejnym badaniu kontrolowanym placebo, z udziałem ponad 900 osób dorosłych z epizodyczną migreną, erenumab był umiarkowanie skuteczny w zapobieganiu migrenie (Goadsby *et al.*, 2017b). W badaniu losowo przydzielano uczestników, w stosunku 1:1:1, do podskórnych zastrzyków erenumabu 70 mg, 140 mg lub placebo co miesiąc przez 6 miesięcy. Na początku średnia liczba dni migreny w całej populacji wynosiła 8,3 miesięcznie. W miesiącach od 4. do 6. zmniejszyła się o 3,2 w grupie erenumabu 70 mg, o 3,7 w grupie erenumabu 140 mg i o 1,8 w grupie placebo. Odsetki zdarzeń niepożądanych były podobne w grupach erenumabu i placebo (Goadsby *et al.*, 2017b).

W badaniu LIBERTY oceniano 246 pacjentów z epizodyczną migreną oporną na leczenie (Reuter *et al.*, 2018).

Chorzy zostali losowo przydzieleni do leczenia erenumabem w dawce 140 mg albo placebo we wstrzyknięciu podskórnym co 4 tygodnie. Po 12 tygodniach odsetek pacjentów, u których stwierdzono 50-procentowy lub większy spadek średniej liczby dni migreny w miesiącu, był wyższy w grupie przyjmującej erenumab w porównaniu z grupą placebo (30 vs 17%) (Reuter *et al.*, 2018). Autorzy podsumowali badania wnioskiem, że ze względu na skuteczność i profil bezpieczeństwa erenumab może być rozważany w migrenie przewlekłej i w prewencji migreny.

Zalecana dawka erenumabu wynosi 70 mg we wstrzyknięciu podskórnym raz na miesiąc. W razie potrzeby dawkę można zwiększyć do 140 mg. Najczęstsze działania niepożądane to reakcje w miejscu wstrzyknięcia.

Erenumab (Aimovig) uzyskał pozytywną ocenę FDA i Europejskiej Agencji Leków (European Medicines Agency, EMA). Jest zarejestrowany do leczenia profilaktycznego obu rodzajów migreny: epizodycznej i przewlekłej (również w Polsce) (Domitrz i Kozubski, 2019).

W 2019 roku kolejne dwa przeciwciała skierowane przeciwko CGRP (fremanezumab i galcanezumab) zostały zaaprobowane przez FDA i EMA, ale tylko fremanezumab (Ajovy) jest już dostępny w Polsce (tab. 2).

Fremanezumab

Fremanezumab – humanizowane przeciwciało monoklonalne, wiążące się z CGRP – wydaje się skuteczny w zapobieganiu migrenie epizodycznej i przewlekłej.

W badaniu losowo przydzielono 875 dorosłych z epizodyczną migreną w stosunku 1:1:1 do grupy podskórnego fremanezumabu w dawce 225 mg miesięcznie przez 3 miesiące, grupy pojedynczej dawki fremanezumabu 675 mg raz na kwartał lub grupy placebo (Dodick *et al.*, 2018). Po 3 miesiącach odsetek pacjentów z co najmniej 50-procentowym spadkiem średniej liczby dni z migreną w miesiącu wynosił 48% w grupie otrzymującej miesięczną dawkę 225 mg fremanezumabu i 44% w grupie otrzymującej pojedynczą dawkę 675 mg fremanezumabu, w porównaniu z 28% w grupie placebo. Najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi były reakcje w miejscu wstrzyknięcia (Dodick *et al.*, 2018; Silberstein *et al.*, 2017). W opublikowanym ostatnio badaniu FOCUS oceniano skuteczność i bezpieczeństwo fremanezumabu w zapobieganiu

	Erenumab	Fremanezumab	Galcanezumab	Eptinezumab*
Rodzaj przeciwciała	Ludzkie	Humanizowane	Humanizowane	Humanizowane
Nazwa handlowa	Aimovig	Ajovy	Emgality	-
Producent	Amgen (Novartis)	Teva	Eli Lilly	Alder
Dawkowanie	70 lub 140 mg s.c. raz na miesiąc	225 mg s.c. raz na miesiąc lub 675 mg s.c. co 3 miesiące	240 mg s.c. – dawka początkowa, potem 120 mg s.c. raz na miesiąc	100 lub 300 mg i.v. co 3 miesiące
Punkt uchwytu	Receptor CGRP	CGRP lub jego ligand	CGRP lub jego ligand	CGRP lub jego ligand

* Brak rejestracji FDA.

napadom migreny u pacjentów z udokumentowanym brakiem skuteczności dwóch do czterech wcześniej stosowanych leków (Ferrari *et al.*, 2019). Badaniem objęto 838 pacjentów w wieku 18–70 lat z migreną epizodyczną (39%) lub przewlekłą (61%), którym podawano fremanezumab (w dawce 225 mg co miesiąc lub 675 mg co 3 miesiące) lub placebo (co miesiąc). Po 12 tygodniach redukcja średniej liczby dni z migreną w miesiącu była zdecydowanie wyraźniejsza w porównaniu z placebo, zarówno w grupie przyjmującej lek co miesiąc, jak i co 3 miesiące. Zdarzenia niepożądane były podobne dla placebo i fremanezumabu (Ferrari *et al.*, 2019). Zalecana dawka fremanezumabu wynosi 225 mg raz w miesiącu lub 675 mg (w 3 kolejnych wstrzyknięciach po 225 mg) co 3 miesiące.

Galcanezumab

Galcanezumab – humanizowane przeciwciało monoklonalne, które wiąże się z ligandem CGRP – również jest umiarkowanie skuteczny w profilaktyce migreny, co wykazano w kilku badaniach kontrolowanych placebo (Silberstein *et al.*, 2019; Skljarevski *et al.*, 2018; Stauffer *et al.*, 2018).

W badaniu EVOLVE-1 losowo przydzielono 858 pacjentów z epizodyczną migreną do grup comiesięcznego podskórnego galcanezumabu w dawce 120 mg, galcanezumabu w dawce 240 mg lub placebo, w stosunku 1:1:2 (Stauffer *et al.*, 2018). Po 6 miesiącach średnia liczba dni migrenowych zmniejszyła się o 4,7 i 4,6 odpowiednio dla grup galcanezumabu 120 i 240 mg, w porównaniu z 2,8 dla grupy placebo (Stauffer *et al.*, 2018). Podobne wyniki uzyskano w badaniu EVOLVE-2 (Silberstein *et al.*, 2019; Skljarevski *et al.*, 2018).

Leczenie galcanezumabem rozpoczyna się od dawki nasycającej 240 mg, podanej w 2 kolejnych wstrzyknięciach po 120 mg, a następnie przechodzi się do dawek miesięcznych 120 mg, podawanych podskórnie w udo, ramię albo pośladki. Reakcje w miejscu wstrzyknięcia były najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi. W innym badaniu wykazano, że galcanezumab jest skuteczny również w prewencji napadów klastrowego bólu głowy (Goadsby *et al.*, 2019b).

Obecnie galcanezumab, zarejestrowany przez FDA pod nazwą Emgality, nie jest jeszcze dostępny w Polsce.

Eptinezumab

Eptinezumab to kolejne humanizowane przeciwciało monoklonalne, którego skuteczność potwierdzono w badaniach z udziałem pacjentów z częstymi napadami migreny epizodycznej (PROMISE I oraz PROMISE II) (Dodick *et al.*, 2019). Do badania PROMISE II kwalifikowano chorych z bólem głowy trwającym 5–14 dni w ciągu 4 tygodni przed randomizacją. Uczestnicy otrzymywali 100 lub 300 mg eptinezumabu co 12 tygodni, w postaci infuzji dożylnych, bądź placebo. Pięćdziesięcioprocentową redukcję liczby dni z bólem głowy w miesiącu zaobserwowano u 58% osób w grupie przyjmującej 100 mg eptinezumabu, 61% w grupie przyjmującej 300 mg eptinezumabu i 39% w grupie placebo (Dodick *et al.*, 2019; Lipton *et al.*, 2018).

PERSPEKTYWY LECZENIA FARMAKOLOGICZNEGO MIGRENY

Antagoniści PACAP

Poliptyd aktywujący przysadkową cyklazę adenylanową (PACAP) ma dwie formy bioaktywne: PACAP38 i PACAP27 (Vaudry *et al.*, 2000). PACAP38, występujący m.in. w układzie trójdzielno-naczyniowym i głębokich strukturach mózgu, jest istotnym elementem patogeny migreny. Znane są trzy receptory PACAP38: PAC1, VPAC1 i VPAC2, odgrywające podobną rolę jak CGRP. Wazoaktywny peptyd jelitowy (VIP) ma podobną strukturę do PACAP38 oraz powinowactwo do receptorów VPAC1 i VPAC2 (Harmar *et al.*, 2012). Dwa peptydy różni to, że PACAP38 wykazuje znacznie większe powinowactwo do receptora PAC1 (Harmar *et al.*, 2012). Ponadto infuzje PACAP38 mogą powodować ataki migreny, podczas gdy VIP nie daje takich objawów (Rahmann *et al.*, 2008; Schytz *et al.*, 2009). W rezultacie tylko PACAP38 i receptor PAC1 na tym szlaku są przedmiotem zainteresowania jako cele leków. Obecnie trwają badania nad dwoma przeciwciałami monoklonalnymi: **ALD1910** i **AMG-301**, blokującymi szlak PACAP38. ALD1910 atakuje ligand PACAP38, z kolei AMG-301 blokuje receptor PAC1 (Do *et al.*, 2019; Lamburu *et al.*, 2018). Oba przeciwciała są obecnie przedmiotem badań klinicznych, których wyniki być może wniosą istotny wkład w leczenie i profilaktykę migreny.

Gluranty – antagoniści receptorów glutaminianowych

Glutaminian jest głównym neuroprzekaznikiem pobudzającym w ośrodkowym układzie nerwowym. Działa przez aktywację receptorów jonotropowych i metabotropowych. Receptory jonotropowe są reprezentowane przez receptory N-metylo-D-asparaginianowe (NMDA), kwasu amino-3-hydroksy-5-metylo-4-izoksazolepropionowego (AMPA) i kainianowe (KA). Rodzina receptorów metabotropowych składa się z ośmiu rodzajów receptorów sprzężonych z białkiem G (mGlu1–mGlu8) (Traynelis *et al.*, 2010). Transmisja glutaminergiczna wiąże się z różnymi aspektami patofizjologii migreny: indukcją rozprzestrzeniania się depolaryzacji korowej, centralną sensytyzacją czy aktywacją kompleksu trójdzielno-naczyniowego (Xiao *et al.*, 2008). Opracowano zatem i przetestowano kilka antagonistów receptora glutaminianowego mogących odgrywać rolę w leczeniu napadów migreny.

Selurampanel (BGG492), konkurencyjny antagonist receptoru AMPA – mimo stwierdzenia, że uwalnia od bólu w ciągu 2 godzin, porównywalnie z sumatryptanem – nie wykazał istotnej przewagi ($\geq 25\%$) nad placebo, więc badania nie są kontynuowane (Gomez-Mancilla *et al.*, 2014).

Tezampanel (LY293558), nieselektywny antagonist receptoru AMPA/KA, w badaniach fazy drugiej był lepszy od placebo i porównywalny z sumatryptanem w leczeniu

ataków migreny, ale wyniki nadal są niedostępne (Sang *et al.*, 2004).

Raseglurant (ADX10059) wykazuje selektywną aktywność hamującą związaną z modulacją receptora mGlu5. Okazał się lepszy od placebo pod względem uwolnienia od bólu po 2 godzinach, ale badanie zostało przerwane z powodu wzrostu enzymów wątrobowych (Marin i Goadsby, 2010).

Chociaż istnieją pewne przesłanki teoretyczne do zastosowania antagonistów receptora glutaminowego w leczeniu ostrej migreny, nadal nie ma przekonujących dowodów w postaci wyników badań (Negro *et al.*, 2017; Waung *et al.*, 2016).

Reksanty – antagoniści receptora oreksyny

Oreksyny A i B są neuropeptydami uwalnianymi przez podwzgórze (Hoffmann *et al.*, 2015). Działają za pośrednictwem receptorów oreksyny 1 i 2, są zaangażowane w apetyt i czuwanie. Interakcja między migreną a snem, m.in. rola snu w przerywaniu napadu, zrodziła hipotezę, że antagoniści oreksyny mogą być odpowiednim celem terapii migrenowych.

Badano **filoreksant**, antagonistę receptora oreksyny 1 i 2, w zapobieganiu migrenie (Chabi *et al.*, 2015). W randomizowanym badaniu drugiej fazy lek podawano co wieczór osobom z epizodyczną migreną, ale nie wykazano znaczącej redukcji napadów (Chabi *et al.*, 2015).

Analizując kolejne związki między snem a migreną, badano **ramelteon**, będący selektywnym agonistą receptorów melatoninowych MT₁ i MT₂ (Peres *et al.*, 2006). Lek ten, stosowany z powodzeniem w leczeniu bezsenności, może być przydatny w zapobieganiu napadom klastrowego bólu głowy (Alstadhaug *et al.*, 2010). Nie wykazano jednak przydatności ramelteonu w profilaktyce migreny (Alstadhaug *et al.*, 2010; Lionetto *et al.*, 2012).

Neuromodulacja

W ostatnim czasie coraz większą popularność w leczeniu ostrego bólu migrenowego zdobywają różne formy neuromodulacji. Zabiegi te stymulują centralny lub obwodowy układ nerwowy za pomocą prądu elektrycznego albo pola magnetycznego (Puledda i Shields, 2018). Są to opcje dla pacjentów, którzy preferują leczenie nefarmakologiczne bądź słabo odpowiadają na leki, mają nietolerancję czy przeciwwskazania do leczenia farmakologicznego.

Przecczaszkowa stymulacja magnetyczna (*transcranial magnetic stimulation, TMS*)

Skuteczność przecczaszkowej stymulacji magnetycznej wykazano w badaniu z udziałem 201 osób dorosłych z epizodyczną migreną z aurą (Starling *et al.*, 2018). Uwolnienie od bólu po 2 godzinach od zabiegu obserwowano znacznie częściej w przypadku urządzenia TMS w porównaniu

ze stymulacją pozorną (39% vs 22%). Efekt utrzymywał się zarówno po 24, jak i 48 godzinach. Nie wystąpiły żadne poważne zdarzenia niepożądane związane z użytkowaniem urządzenia. TMS może okazać się alternatywą dla pacjentów z epizodyczną migreną z aurą, która nie reaguje na leczenie tryptanami. TMS nie powinna być stosowana w leczeniu migreny u pacjentów z epilepsją, ponieważ istnieje teoretyczna obawa, że może wywoływać napady padaczkowe (Dodick *et al.*, 2010).

Nieinwazyjna stymulacja nerwu błędnego (*non-invasive vagus nerve stimulation, nVNS*)

Nieinwazyjna stymulacja nerwu błędnego może pomóc w przerywaniu napadów migreny. W badaniu PRESTO ponad 240 uczestników losowo przydzielono do leczenia urządzeniem nVNS lub urządzeniem pozorowanym (Tassorelli *et al.*, 2018). Uczestnicy zostali poinstruowani, aby samodzielnie stosować stymulację przez 120 sekund po prawej i lewej stronie szyi w ciągu 20 minut od wystąpienia bólu migrenowego i powtarzać stymulację, jeśli ból nie ustąpi, po 15 i 120 minutach. Uwolnienie od bólu obserwowano częściej u pacjentów stosujących nVNS w porównaniu ze stymulacją pozorną, ale po 120 minutach różnica nie była znacząca (30% vs 20%). Najczęstszymi działaniami niepożądanymi w grupie nVNS okazały się dyskomfort w miejscu stymulacji i zapalenie nosogardzieli. Urządzenie nVNS użyte w tym badaniu zostało zatwierdzone do obrotu w Stanach Zjednoczonych i Unii Europejskiej.

Przecczołowa stymulacja nerwu nadoczodołowego (*transcutaneous supraorbital nerve stimulation, tSNS*)

Przecczołowa stymulacja nerwu nadoczodołowego może zmniejszyć intensywność bólu migrenowego, co wykazano w badaniu ACME, w którym losowo przypisano 109 pacjentów z ostrym atakiem migreny trwającym co najmniej 3 godziny do godzinnej sesji terapeutycznej z zewnętrzną stymulacją nerwu trójdzielnego lub pozorowaną stymulacją (Chou *et al.*, 2019). Ból oceniano za pomocą wizualnej skali analogowej, w zakresie od 0 (bez bólu) do 10 (maksymalny ból). Średnie zmniejszenie intensywności bólu w ciągu godziny było większe w grupie z prawdziwą stymulacją w porównaniu ze stymulacją pozorowaną (-3,46 vs -1,78). Przecczołowe urządzenie do stymulacji nerwu trójdzielnego zastosowane w tym badaniu zostało dopuszczone do obrotu w Stanach Zjednoczonych, Kanadzie, krajach Europy i kilku innych.

PODSUMOWANIE

Kluczem do leczenia migreny jest coraz dokładniejsze poznawanie patomechanizmu napadów na poziomie biochemicznym. W ślad za odkrywaniem nowych neuroprzebiegów i ich roli w migrenie podążają nowe leki, wśród

których najbardziej obiecujące to antagoniści receptora CGRP oraz przeciwciała monoklonalne skierowane przeciwko CGRP i jego receptorom. Tryptany pozostają złotym standardem leczenia napadów migreny, ale co trzeci chory nie odnosi korzyści z terapii. Znaczna część pacjentów nie może być leczona tryptanami ze względu na przeciwwskazania. Pozostaje też przestrzeń dla leczenia profilaktycznego, w której nowe leki mogą być przełomem. Ocena skuteczności leków wymaga jednak dłuższego doświadczenia w ich stosowaniu i obserwacji w warunkach codziennej praktyki klinicznej, z uwzględnieniem profilu psychosomatycznego pacjentów cierpiących na migrenę.

Konflikt interesów

Autorzy nie zgłaszają żadnych finansowych ani osobistych powiązań z innymi osobami lub organizacjami, które mogłyby negatywnie wpłynąć na treść publikacji oraz rościć sobie prawo do tej publikacji.

Piśmiennictwo

- Alstadhaug KB, Odeh F, Salvesen R et al.: Prophylaxis of migraine with melatonin: a randomized controlled trial. *Neurology* 2010; 75: 1527–1532.
- Chabi A, Zhang Y, Jackson S et al.: Randomized controlled trial of the orexin receptor antagonist filorexant for migraine prophylaxis. *Cephalalgia* 2015; 35: 379–388.
- Chan KY, Vermeersch S, de Hoon J et al.: Potential mechanisms of prospective antimigraine drugs: a focus on vascular (side) effects. *Pharmacol Ther* 2011; 129: 332–351.
- Charles A: The pathophysiology of migraine: implications for clinical management. *Lancet Neurol* 2018; 17: 174–182.
- Chou DE, Shnayderman Yugrakh M, Winegarner D et al.: Acute migraine therapy with external trigeminal neurostimulation (ACME): a randomized controlled trial. *Cephalalgia* 2019; 39: 3–14.
- Czerw A (ed.): Społeczne znaczenie migreny z perspektywy zdrowia publicznego i systemu ochrony zdrowia. Narodowy Instytut Zdrowia Publicznego – Państwowy Zakład Higieny, Warszawa 2019.
- Digre KB: What's new in the treatment of migraine? *J Neuroophthalmol* 2019; 39: 352–359.
- Do TP, Guo S, Ashina M: Therapeutic novelties in migraine: new drugs, new hope? *J Headache Pain* 2019; 20: 37.
- Dodick D, Lipton RB, Martin V et al.; Triptan Cardiovascular Safety Expert Panel: Consensus statement: cardiovascular safety profile of triptans (5-HT_{1B/1D} agonists) in the acute treatment of migraine. *Headache* 2004; 44: 414–425.
- Dodick DW, Lipton RB, Silberstein S et al.: Eptinezumab for prevention of chronic migraine: a randomized phase 2b clinical trial. *Cephalalgia* 2019; 39: 1075–1085.
- Dodick DW, Schembri CT, Helmuth M et al.: Transcranial magnetic stimulation for migraine: a safety review. *Headache* 2010; 50: 1153–1163.
- Dodick DW, Silberstein SD, Bigal ME et al.: Effect of fremanezumab compared with placebo for prevention of episodic migraine: a randomized clinical trial. *JAMA* 2018; 319: 1999–2008.
- Domitrz A, Kozubski W: Rekomendacje diagnostyczno-terapeutyczne postępowania w migrenie. *Pol Przegl Neurol* 2019; 15 (supl B): B1–B18.
- Doods H, Hallermayer G, Wu D et al.: Pharmacological profile of BIBN4096BS, the first selective small molecule CGRP antagonist. *Br J Pharmacol* 2000; 129: 420–423.
- Edvinsson L: Calcitonin gene-related peptide (CGRP) and the pathophysiology of headache: therapeutic implications. *CNS Drugs* 2001; 15: 745–753.
- Ferrari MD, Diener HC, Ning X et al.: Fremanezumab versus placebo for migraine prevention in patients with documented failure to up to four migraine preventive medication classes (FOCUS): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3b trial. *Lancet* 2019; 394: 1030–1040.
- Ferrari MD, Roon KI, Lipton RB et al.: Oral triptans (serotonin 5-HT_{1B/1D} agonists) in acute migraine treatment: a meta-analysis of 53 trials. *Lancet* 2001; 258: 1668–1675.
- Goadsby PJ: Calcitonin gene-related peptide antagonists as treatments of migraine and other primary headaches. *Drugs* 2005; 65: 2557–2567.
- Goadsby PJ, Edvinsson L: The trigeminovascular system and migraine: studies characterizing cerebrovascular and neuropeptide changes seen in humans and cats. *Ann Neurol* 1993; 33: 48–56.
- Goadsby PJ, Dodick DW, Leone M et al.: Trial of galcanezumab in prevention of episodic cluster headache. *N Engl J Med* 2019a; 381: 132–141.
- Goadsby PJ, Edvinsson L, Ekman R: Vasoactive peptide release in the extracerebral circulation of humans during migraine headache. *Ann Neurol* 1990; 28: 183–187.
- Goadsby PJ, Holland PR, Martins-Oliveira M et al.: Pathophysiology of migraine: a disorder of sensory processing. *Physiol Rev* 2017a; 97: 553–622.
- Goadsby PJ, Reuter U, Hallström Y et al.: A controlled trial of erenumab for episodic migraine. *N Engl J Med* 2017b; 377: 2123–2132.
- Goadsby PJ, Wietecha LA, Dennehy EB et al.: Phase 3 randomized, placebo-controlled, double-blind study of lasmiditan for acute treatment of migraine. *Brain* 2019b; 142: 1894–1904.
- Gomez-Mancilla B, Brand R, Jürgens TP et al.: Randomized, multicenter trial to assess the efficacy, safety and tolerability of a single dose of a novel AMPA receptor antagonist BGG492 for the treatment of acute migraine attacks. *Cephalalgia* 2014; 34: 103–113.
- Harmar AJ, Fahrenkrug J, Gozes I et al.: Pharmacology and functions of receptors for vasoactive intestinal peptide and pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide: IUPHAR review 1. *Br J Pharmacol* 2012; 166: 4–17.
- Hewitt DJ, Aurora SK, Dodick DW et al.: Randomized controlled trial of the CGRP receptor antagonist MK-3207 in the acute treatment of migraine. *Cephalalgia* 2011; 31: 712–722.
- Ho TW, Connor KM, Zhang Y et al.: Randomized controlled trial of the CGRP receptor antagonist telcagepant for migraine prevention. *Neurology* 2014; 83: 958–966.
- Ho TW, Mannix LK, Fan X et al.; MK-0974 Protocol 004 study group: Randomized controlled trial of an oral CGRP receptor antagonist, MK-0974, in acute treatment of migraine. *Neurology* 2008; 70: 1304–1312.
- Hoffmann J, Suprinsinchai W, Akerman S et al.: Evidence for orexinergic mechanisms in migraine. *Neurobiol Dis* 2015; 74: 137–143.
- Kopka M: Antagoniści CGRP w leczeniu napadów migreny. *Aktualn Neurol* 2018; 18: 99–102.
- Kuca B, Silberstein SD, Wietecha L et al.; COL MIG-301 Study Group: Lasmiditan is an effective acute treatment for migraine: a phase 3 randomized study. *Neurology* 2018; 91: e2222–e2232.
- Lambrou G, Andreou AP, Guglielmetti M et al.: Emerging drugs for migraine treatment: an update. *Expert Opin Emerg Drugs* 2018; 23: 301–318.
- Lassen LH, Haderslev PA, Jacobsen VB et al.: CGRP may play a causative role in migraine. *Cephalalgia* 2002; 22: 54–61.
- Lionetto L, Negro A, Palmisani S et al.: Emerging treatment for chronic migraine and refractory chronic migraine. *Expert Opin Emerg Drugs* 2012; 17: 393–406.
- Lipton R, Saper J, Ashina M et al.: A phase 3, randomized, double-blind, placebo-controlled study to evaluate the efficacy and safety of eptinezumab for the preventive treatment of chronic migraine: results of the PROMISE-2 (Prevention Of Migraine via Intravenous eptinezumab Safety and Efficacy-2) trial. *Neurology* 2018; 90 (15 Supplement).
- Lipton RB, Buse DC, Fanning KM et al.: Cardiovascular contraindications to triptans in the migraine population: results from the American Migraine Prevalence and Prevention (AMPP) study. *Cephalalgia* 2013; 33 (8 Suppl): 17–18.

- Malińska M: Prezentizm – zjawisko nieefektywnej obecności w pracy. *Med Pr* 2013; 64: 439–447.
- Marin JC, Goadsby PJ: Glutamatergic fine tuning with ADX-10059: a novel therapeutic approach for migraine? *Expert Opin Investig Drugs* 2010; 19: 555–561.
- Negro A, Martelletti P: Gepants for the treatment of migraine. *Expert Opin Investig Drugs* 2019; 28: 555–567.
- Negro A, Curto M, Lionetto L et al.: A critical evaluation on MOH current treatments. *Curr Treat Options Neurol* 2017; 19: 32.
- Olesen J, Diener HC, Husstedt IW et al.; BIBN 4096 BS Clinical Proof of Concept Study Group: Calcitonin gene-related peptide receptor antagonist BIBN 4096 BS for the acute treatment of migraine. *N Engl J Med* 2004; 350: 1104–1110.
- Peres MF, Masruha MR, Zukerman E et al.: Potential therapeutic use of melatonin in migraine and other headache disorders. *Expert Opin Investig Drugs* 2006; 15: 367–375.
- Puledda F, Shields K: Non-pharmacological approaches for migraine. *Neurotherapeutics* 2018; 15: 336–345.
- Rahmann A, Wienecke T, Hansen JM et al.: Vasoactive intestinal peptide causes marked cephalic vasodilation, but does not induce migraine. *Cephalalgia* 2008; 28: 226–236.
- Reuter U, Goadsby PJ, Lanteri-Minet M et al.: Efficacy and tolerability of erenumab in patients with episodic migraine in whom two-to-four previous preventive treatments were unsuccessful: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3b study. *Lancet* 2018; 392: 2280–2287.
- Salvatore CA, Moore EL, Calamari A et al.: Pharmacological properties of MK-3207, a potent and orally active calcitonin gene-related peptide receptor antagonist. *J Pharmacol Exp Ther* 2010; 333: 152–160.
- Sang CN, Ramadan NM, Wallihan RG et al.: LY293558, a novel AMPA/GluR5 antagonist, is efficacious and well-tolerated in acute migraine. *Cephalalgia* 2004; 24: 596–602.
- Schwedt T, Reuter U, Tepper S et al.: Early onset of efficacy with erenumab in patients with episodic and chronic migraine. *J Headache Pain* 2018; 19: 92.
- Schytz HW, Birk S, Wienecke T et al.: PACAP38 induces migraine-like attacks in patients with migraine without aura. *Brain* 2009; 132: 16–25.
- Silberstein SD: Practice parameter: evidence-based guidelines for migraine headache (an evidence-based review): report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2000; 55: 754–762.
- Silberstein SD, Dodick DW, Bigal ME et al.: Fremanezumab for the preventive treatment of chronic migraine. *N Engl J Med* 2017; 377: 2113–2122.
- Silberstein SD, Stauffer VL, Day KA et al.: Galcanezumab in episodic migraine: subgroup analyses of efficacy by high versus low frequency of migraine headaches in phase 3 studies (EVOLVE-1 & EVOLVE-2). *J Headache Pain* 2019; 20: 75.
- Skljarevski V, Matharu M, Millen BA et al.: Efficacy and safety of galcanezumab for the prevention of episodic migraine: results of the EVOLVE-2 Phase 3 randomized controlled clinical trial. *Cephalalgia* 2018; 38: 1442–1454.
- Starling AJ, Tepper SJ, Marmura MJ et al.: A multicenter, prospective, single arm, open label, observational study of sTMS for migraine prevention (ESPOUSE Study). *Cephalalgia* 2018; 38: 1038–1048.
- Stauffer VL, Dodick DW, Zhang Q et al.: Evaluation of galcanezumab for the prevention of episodic migraine: the EVOLVE-1 randomized clinical trial. *JAMA Neurol* 2018; 75: 1080–1088.
- Stewart WF, Linet MS, Celentano DD et al.: Age- and sex-specific incidence rates of migraine with and without visual aura. *Am J Epidemiol* 1991; 134: 1111–1120.
- Stepień A: Migrena i jej postacie kliniczne. Termedia, Poznań 2009.
- Stovner LJ, Zwart JA, Hagen K et al.: Epidemiology of headache in Europe. *Eur J Neurol* 2006; 13: 333–345.
- Straube A, Andreou A: Primary headaches during lifespan. *J Headache Pain* 2019; 20: 35.
- Tassorelli C, Grazi L, de Tommaso M et al.; PRESTO Study Group: Noninvasive vagus nerve stimulation as acute therapy for migraine: the randomized PRESTO study. *Neurology* 2018; 91: e364–e373.
- Tepper S, Ashina M, Reuter U et al.: Safety and efficacy of erenumab for preventive treatment of chronic migraine: a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 2 trial. *Lancet Neurol* 2017; 16: 425–434.
- Tepper SJ, Kregel JH, Lombard L et al.: Characterization of dizziness after lasmiditan usage: findings from the SAMURAI and SPARTAN acute migraine treatment randomized trials. *Headache* 2019; 59: 1052–1062.
- Tfelt-Hansen P, Loder E: The Emperor's new gepants: are the effects of the new oral CGRP antagonists clinically meaningful? *Headache* 2019; 59: 113–117.
- Thorlund K, Toor K, Wu P et al.: Comparative tolerability of treatments for acute migraine: a network meta-analysis. *Cephalalgia* 2017; 37: 965–978.
- Traynelis SF, Wollmuth LP, McBain CJ et al.: Glutamate receptor ion channels: structure, regulation, and function. *Pharmacol Rev* 2010; 62: 405–496.
- Vaudry D, Gonzalez BJ, Basille M et al.: Pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide and its receptors: from structure to functions. *Pharmacol Rev* 2000; 52: 269–324.
- Vila-Pueyo M: Targeted 5-HT_{1F} therapies for migraine. *Neurotherapeutics* 2018; 15: 291–303.
- Voss T, Lipton RB, Dodick DW et al.: A phase IIb randomized, double-blind, placebo-controlled trial of ubrogepant for the acute treatment of migraine. *Cephalalgia* 2016; 36: 887–898.
- Waung MW, Akerman S, Wakefield M et al.: Metabotropic glutamate receptor 5: a target for migraine therapy. *Ann Clin Transl Neurol* 2016; 3: 560–571.
- Xiao Y, Richter JA, Hurley JH: Release of glutamate and CGRP from trigeminal ganglion neurons: role of calcium channels and 5-HT₁ receptor signaling. *Mol Pain* 2008; 4: 12.