Liječenje migrenske glavobolje

Franjković, Petra

Master's thesis / Diplomski rad

2018

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, Faculty of Pharmacy and Biochemistry / Sveučilište u Zagrebu, Farmaceutsko-biokemijski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:163:195838

Rights / Prava: In copyright / Zaštićeno autorskim pravom.

Download date / Datum preuzimanja: **2024-03-29**

Repository / Repozitorij:

Repository of Faculty of Pharmacy and Biochemistry University of Zagreb

zir.nsk.hr

DIGITALNI AKADEMSKI ARHIVI I REPOZITORIJI

Petra Franjković

Liječenje migrenske glavobolje

DIPLOMSKI RAD

Predan Sveučilištu u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskom fakultetu

Zagreb, 2018.

Ovaj diplomski rad je prijavljen na kolegiju Farmakologija 2 Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta i izrađen na Zavodu za farmakologiju pod stručnim vodstvom izv. prof. dr. sc. Lidije Bach-Rojecky.

Želim se zahvaliti izv. prof. dr. sc. Lidiji Bach-Rojecky na stručnom vodstvu tijekom izrade ovog diplomskog rada i iznimnom strpljenju i vremenu koje mi je ukazala kao i pruženim odgovorima na moje upite.

Također veliko hvala mojim roditeljima, sestri i braći na beskompromisnoj podršci i pomoći, kao i Frani na ljubavi, razumijevanju i potpori.

SADRŽAJ

1. Uvod ... 1
1.1. Epidemiologija ... 2
1.2. Klinička slika ... 3
1.2.1. Prodromalna (premonitorna) faza ... 4
1.2.2. Aura ... 4
1.2.3. Bolna faza ... 6
1.2.4. Postdromalna faza ... 6
1.3. Dijagnoza ... 7
1.4. Podtipovi migrene ... 9
1.4.1. Bazilarna migrena ... 9
1.4.2. Hemiplegična migrena ... 9
1.4.3. Retinalna migrena ... 10
1.5. Patofiziologija ... 11
1.5.1. Serotoninski sustav ... 12
1.5.2. Trigeminovaskularni sustav ... 12
1.5.3. Kortikalna šireća depresija ... 13
1.5.4. Uloga neuropeptida CGRP-a u patofiziologiji ... 14
2. Obrazloženje teme ... 17
3. Materijali i metode ... 18
4. Rezultati i rasprava ... 19
4.1. Akutno liječenje migrene ... 19
4.1.1. Analgetici ... 22
4.1.2. Ergot alkaloidi ... 24
4.1.3. Triptani ... 24

4.1.4. Antiemetici 32
4.1.5. Kombinirana terapija 32
4.2. Profilaktičko liječenje migrene 33
4.2.1. Antihipertenzivi 37
4.2.2. Antidepresivi 38
4.2.3. Antiepileptici 38
4.2.4. Onabotulinum toksin A 40
4.2.5. Nefarmakološko profilaktičko liječenje migrene 42
4.3. Lijekovi u fazama kliničkog istraživanja 43
4.3.1. Agonisti 5-HT_{1F} 43
4.3.2. Antagonisti za CGRP receptore 45
4.3.3. Monoklonska protutijela 47
5. Zaključak 49
6. Literatura 50
7. Sažetak / Summary 58
8. Temeljna dokumentacijska kartica / Basic documentation card

1. UVOD

Migrena je složeni i čest neurološki poremećaj karakteriziran ponavljajućim teškim napadajima glavobolje. Globalno, poremećaj pogađa do 18% ljudi svake godine, a prevalencija je najviša u Sjevernoj i Južnoj Americi, nakon čega slijedi Europa, dok je niža u Africi i Aziji. Tri puta je češća kod žena nego kod muškaraca (Ong i sur., 2018).

Svjetska zdravstvena organizacija (WHO, *World Health Organization*) prepoznala je migrenu kao šesti najčešći specifični uzrok onesposobljenja u svijetu. Incidencija migrene vrhunac doseže u dobi od 20. do 24. godine u žena i 15. do 19. godine kod muškaraca, s 90%-tnom pojavom prvih napada prije 40 godina starosti. U muškaraca i žena, najveća prevalencija migrene je između 30 i 39 godina starosti, a najveća pojavnost onesposobljenja je između 35. i 44. godine (MacGregor, 2016).

Migrena je epizodni poremećaj čija učestalost tijekom života može varirati od rijetke do često ponavljajuće. Svake godine oko 3% pacijenata s epizodnom migrenom razvija kroničnu migrenu (CM) s glavoboljom koja se javlja ≥ 15 dana/mjesec (>3 mjeseca, s najmanje 8 napadaja koji imaju karakteristike migrene) (Negro i sur., 2018).

Migrena je obično karakterizirana unilateralnim, pulsirajućim glavoboljama i popraćena je nizom simptoma uključujući mučninu, povraćanje, povećanu osjetljivost na kretanje, svjetlost (fotofobija), zvukove (fonofobija), mirise i hranu (Hoffmann i sur., 2017; Yuan i Silberstein, 2018).

Pacijenti također mogu doživjeti autonomne, afektivne ili kognitivne simptome, a sve se može pojaviti prije (premonitorno ili prodromalno razdoblje), tijekom ili poslije (postdromalno razdoblje) glavobolje. Kod približno jedne trećine pacijenata s migrenom napadi su povezani s neurološkim deficitima koji uključuju kortikalne perturbacije, što se naziva migrenskom aurom (Hoffmann i sur., 2017).

Farmakološko liječenje migrene može biti akutno (abortivno) ili preventivno, s podskupinom migrenskih pacijenata (oko 40%) s čestim ili teškim glavoboljama koje zahtijevaju oba pristupa liječenja. Preventivni lijekovi obično se koriste zajedno s drugim terapijskim opcijama kao dio sveobuhvatnog individualiziranog liječenja (Ong i sur., 2018).

Ciljevi preventivnog liječenja migrene su smanjiti frekvenciju napadaja migrene, smanjiti ozbiljnost i trajanje napadaja, poboljšati odgovor na akutnu terapiju te poboljšati

funkcioniranje i smanjiti onesposobljenje oboljelih. S ekonomskog stajališta, učinkovito preventivno liječenje migrene može se povezati i sa smanjenjem troškova za zdravstveni sustav (Ong i sur., 2018).

1.1. EPIDEMIOLOGIJA

Veliki broj ljudi je upoznat s migrenom kao specifičnim poremećajem kroz vlastita iskustva ili poznanstvo s osobom koja boluje od migrene i razumiju jak negativan utjecaj koji migrena ima na kvalitetu života pojedinca (Albury i sur., 2017).

Prevalencija migrene ovisi o rasnoj pripadnosti. Utvrđeno je da bolest ima smanjenu prevalenciju u Hong Kongu, Saudijskoj Arabiji, kod Afroamerikanaca i sjevernoameričkih Azijata (Albury i sur., 2017).

Globalna prevalencija migrene iznosi 18.5%; 11.5% tih pacijenata ima dijagnosticiranu migrenu i 7.5% ima vjerojatnu migrenu (pacijenti koji ispunjavaju sve osim jednog od dijagnostičkih kriterija za migrenu). Prevalencija migrene s aurom kreće se od 1.2 do 5.8%, što čini četvrtinu odraslih osoba oboljelih od migrene. Kronična migrena je manje zastupljena, s procjenom prevalencije oko 0.5% (raspon: 0.2-2.7%) (Broner i sur., 2017).

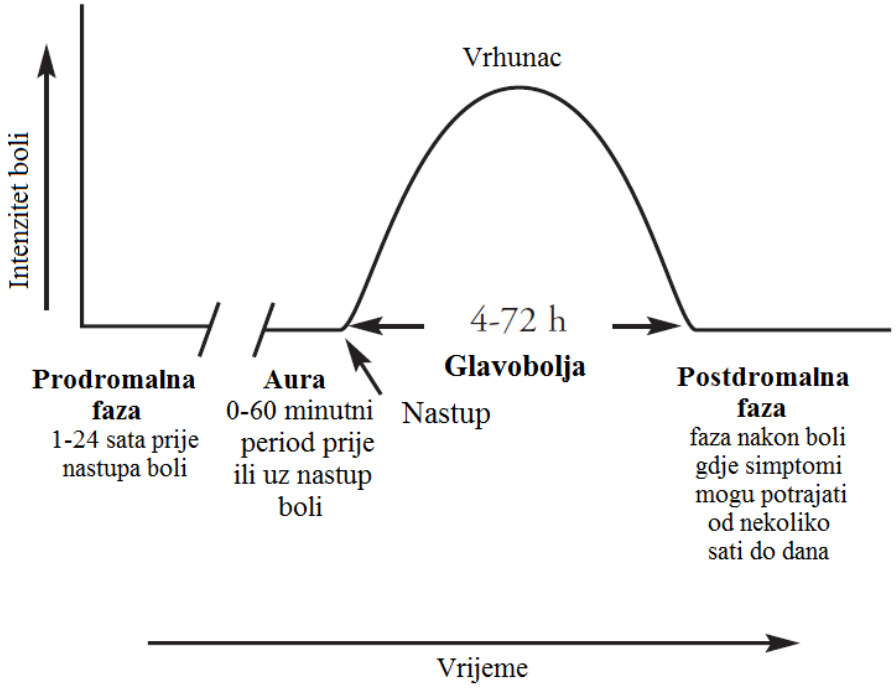
Prevalencija migrene varira s dobi, a pokazalo se da žene imaju veće stope migrene nego muškarci u svim dobnim skupinama. U američkoj studiji o prevalenciji i prevenciji migrene, prevalencija migrene utvrđena je najvišom među odraslim osobama od 30 do 39 godina starosti, gdje je prevalencija među ženama (24,4%) bila više od tri puta veća nego kod muškaraca (7,4%). Učestalost je najniža kod starijih od 60 godina (5,0% žena, 1,6% muškaraca). Čak i kod onih u dobi od 12 do 17 godina osobe ženskog spola su imale veću učestalost migrene (6,4%) u usporedbi s muškim (4,0%) (Lipton i sur., 2007).

Utvrđeno je da spolni hormoni igraju važnu ulogu u epidemiologiji migrene. Prije puberteta djevojke su pogođene migrenom približno jednako kao i dječaci. Migrena s aurom ima tendenciju ranijeg nastupa kod dječaka, javljajući se oko pete godine, dok se kod djevojčica javlja oko dvanaeste godine. Migrena bez aure javlja se u dobi od 10 do 11 godina u dječaka i dobi od 14 do 17 godina u djevojčica. Pojavnost migrene vrhunac dostiže u dobi od 15 do 19 godina kod muškaraca i između 20 i 24 godine u žena. Do odrasle dobi, čak tri puta više žena pati od migrene u odnosu na muškarce (kumulativna incidencija 43% u odnosu na 18% kod muškaraca bar jednom u životu) (Broner i sur., 2017).

Jedan od najvažnijih aspekata patofiziologije migrene je naslijeđena priroda poremećaja. Iz kliničke prakse jasno je da mnogi pacijenti imaju članove uže obitelji koji također pate od migrene. Nasljeđivanje migrene primijećeno je već u sedamnaestom stoljeću, a brojna objavljena istraživanja govore o pozitivnoj anamnezi u predaka trenutno oboljelih (Goadsby, 2012).

1.2. KLINIČKA SLIKA

Migrena ima više kliničkih fenotipova koji se mogu razlikovati u nekoliko aspekata, uključujući učestalost napada (epizodni ili kronični); prisutstvo ili oduststvo aure; osjetilne, emocionalne, motoričke i autonomne promjene; progresija kroz migrenske faze (Slika 1); premonitorne simptome koji se mogu pojaviti do 2 dana prije napadaja glavobolje i mogu uključivati umor, promijenjene kognitivne sposobnosti, promjene raspoloženja ili ukočeni vrat. Mnoge od tih promjena odražavaju promjene stanja mozga (osjetilne, emocionalne, autonomne i kognitivne) (Nyholt i sur., 2017).



Slika 1. Tijek migrenskog napadaja (prilagođeno prema Moriarty-Sheehan, 2002)

1.2.1. Prodromalna (premonitorna) faza

Prodromalna faza uključuje simptome povezane s migrenom koji mogu početi tri dana prije napadaja, najčešće 24 sata prije pojave glavobolje ili početka aure (Gil-Gouveia i Martins, 2017).

Smatra se da ti simptomi nastaju zbog prolaznog poremećaja na razini hipotalamusa. Tipični simptomi uključuju neuobičajen umor, poteškoće s koncentracijom, ukočenost vrata, zijevanje, želju za određenom hranom, zamagljen vid i osjetljivost na svjetlost, zvuk i mirise. Oni su često pogrešno zamijenjeni za okidače, umjesto za simptome samog napadaja migrene (MacGregor 2016).

Učestalost ovih simptoma omogućuje nekim oboljelim osobama pouzdano predviđanje napadaja migrene. Činjenica da su ti simptomi u velikom opsegu hipotalamusnog podrijetla, a istraživanja pokazuju povećanje hipotalamusnog protoka krvi tijekom prisutnosti premonitornih simptoma, sugerira istaknutu ulogu hipotalamusa u ranim fazama napadaja (Goadsby i sur., 2017).

Kognitivni poremećaji su česti premonitorni simptomi i dobar su prediktor napadaja. Tako poteškoće u govoru mogu predvidjeti 92% napadaja, poteškoće s čitanjem 90%, povećana emocionalnost 83% i zijevanje 84% napadaja (Gil-Gouveia i Martins, 2017).

Premonitorni simptomi predstavljaju prvi klinički znak napadaja migrene, od kojih neki traju i za vrijeme glavobolje ili čak i u postdromalnoj fazi, a drugi nestaju s početkom boli. Razumijevanje patofizioloških mehanizama u pozadini premonitornih simptoma može dati uvid u to kako i gdje počinju napadaji migrene i na kraju pridonijeti prepoznavanju novog terapijskog pristupa koji bi djelovao prije početka same glavobolje (Goadsby i sur., 2017; Hansen i Schankin, 2017).

1.2.2. Aura

Glavni podtipovi migrene su migrena s aurom i migrena bez aure. Oko 30% oboljelih od migrene pokazuju prolazne neurološke deficite (auru), najčešće vidne ili osjetilne. Međunarodna klasifikacija glavobolje (*The International Classification of Headache Disorders,* ICHD) definira auru migrene kao jedan ili više prijelaznih, potpuno reverzibilnih

neuroloških deficita, od kojih je barem jedan unilateralan, te se razvija unutar najmanje 5 minuta, a svaki traje od 5 do 60 minuta (Goadsby i sur., 2017).

Aura se razvija postepeno, a potom slijedi snažna glavobolja uz mučninu, povraćanje, fotofobiju i fonofobiju. Manje uobičajeni simptomi aure uključuju poremećaje govora i motornu slabost (Rizzoli i Mullally, 2018).

Aura obično prethodi fazi boli, ali u značajnom broju pacijenata javlja se istovremeno s glavoboljom, ili počinje prije i traje i za vrijeme faze boli (Hanseni Schankin, 2017).

Vidna aura je najčešći tip aure i pojavljuje se u više od 90% slučajeva bolesnika oboljelih od migrene s aurom. Ona se manifestira kroz pozitivne ili negativne simptome, ili se radi o kombinaciji pozitivnih i negativnih simptoma. Pozitivni simptomi su scintilacije (obojeni ili crno-bijeli podražaji, cik-cak linije koje se postepeno šire desno ili lijevo vidnim poljem), a negativni simptom je skotom (slijepe točke, gubitak vida jedne polovine vidnog polja) (Goadsby i sur., 2017).

Nakon vidnih simtpoma sljedeći po učestalosti su osjetni simptomi koji su uglavnom unilateralni (84%) i manifestiraju se kao trnci ili parestezija, a ponekad nastupa i ukočenost. Trnci se javljaju u jednoj ruci te se tijekom nekoliko minuta šire prema ustima i jeziku (Gil-Gouveia i Martins, 2017).

Afazični simptomi mogu se pojaviti u 50% aura, najčešće ekspresivni (parafazija), a također se mogu pojaviti poremećaji razumijevanja i aleksija. Rijetko su uključene i druge više kortikalne funkcije kao što je memorija (anterogradna ili retrogradna amnezija mogu se pojaviti u do 18% slučajeva), a ostali fenomeni su rjeđi (npr. osjećaj „deja' vu“ i depersonalizacija). Kao i kod osjetilnih simptoma, govorni simptomi pojavljuju se u kombinaciji s vizualnom aurom (Gil-Gouveia i Martins, 2017; MacGregor 2016).

Klinički značaj migrenske aure i njezinih temeljnih mehanizama i dalje su dio istraživanja. Populacijske studije ukazuju da je dijagnoza migrene s aurom povezana s povećanim rizikom drugih komorbiditeta, kao što su ishemični moždani udar, sindrom nemirnih nogu, Parkinsonova bolest, bipolarni poremećaj i panični poremećaj. Kao i kod ostalih simptoma migrene, pojava aure tijekom napadaja migrene je varijabilna za većinu bolesnika, a klinička svojstva aure također mogu znatno varirati (Charles, 2018).

1.2.3. Bolna faza

Migrenska glavobolja se opisuje kao jednostrana, pulsirajuća bol, umjerenog ili jakog intenziteta, pogoršana fizičkom aktivnošću; dvije od ovih karakteristika su dovoljne za ispunjavanje dijagnostičkih kriterija (Goadsby i sur., 2017).

Bolna faza migrene često već započne tijekom faze aure gdje čak 54% pacijenata unutar 15 minuta od početka aure ima migrensku bol. Ostali pacijenti imaju kratki interval nakon vidne aure prije nego glavobolja počne, tijekom kojeg se ne osjećaju loše ili imaju promjene raspoloženja (60%, osjećaj straha, euforije, disforije ili depresije), poremećaje percepcije (40%, osjećaj udaljenosti, dezorijentiranosti), kognitivne promjene (36%, sporije razmišljanje, poteškoće u koncentraciji, poteškoće u govoru, čitanju i komuniciranju) i somatske simptome (72%, nedostatak energije, mučninu, edem lica) (Gil-Gouveia i Martins, 2017).

Studije su pokazale da su najčešći simptomi koji se pojavljuju otežano razmišljanje (51,8% bolesnika), zamagljeni vid (36%) i ukočen vrat (34,7%). Ostali vrlo česti simptomi uključuju razdražljivost (33,2%), umor, asteniju i vrtoglavicu (32%) (Gil-Gouveia i Martins, 2017).

1.2.4. Postdromalna faza

Postdromalna faza uglavnom je zanemarena i nije definirana u rječniku pojmova u ICHD-3. Nekoliko studija koje su se usredotočile na ovu posljednju fazu napadaja migrene upućuju na to da njezini karakteristični simptomi odražavaju one simptome koji se promatraju tijekom prodromalne faze (Goadsby i sur., 2017).

U nekom trenutku počet će se postupno smanjivati intenzitet glavobolje, sporije ili brže, dok ne nestane. Međutim, 60-94% pacijenata osjeća simptome migrene i nakon prestanka glavobolje. U prosjeku, svaka osoba koja boluje od migrene ima do sedam postdromalnih simptoma (Gil-Gouveia i Martins, 2017).

Najčešće zabilježeni simptomi su umor (70% pacijenata), poremećaji raspoloženja (42%), poteškoće u koncentraciji (40%), bol u glavi, ukočenost vrata i fizička slabost (Gil-Gouveia i Martins, 2017).

Ostaje nejasno jesu li ti simptomi započeli u prodromalnoj fazi i nastavljaju se tijekom faze glavobolje u postdromalnu fazu, ili se pojavljuju tijekom faze glavobolje, ili se čak pojavljuju nakon završetka faze glavobolje, no čini se da imaju zanemarivu ulogu tijekom napadaja (Goadsby i sur., 2017).

1.3. DIJAGNOZA

Međunarodna klasifikacija glavobolje daje detaljne kriterije za dijagnozu različitih vrsta glavobolja (Tablica 1). Mnoge osobe s migrenom nisu dobile ispravnu dijagnozu, dijelom zbog tradicionalnog usredotočenja na ozbiljnost i kvalitetu boli kao primarnog dijagnostičkog kriterija. Iako je migrenska glavobolja karakteristično teška, jednostrana i pulsirajuća, može biti umjerena, dvostrana i konstantna. Ostale značajke migrene, osim glavobolje, kao što su osjetljivost na svjetlost i zvuk, mučnina i nemogućnost normalnog funkcioniranja, mogu biti korisnije u postavljanju dijagnoze od samih karakteristika glavobolje (Charles, 2017).

Razvoj klasifikacijskog sustava odražava rastuće razumijevanje heterogenosti poremećaja glavobolja i varijabilnih kliničkih slika. U najnovijoj iteraciji ICHD-a (ICHD-3) napravljeno je nekoliko važnih izmjena u vezi dijagnoze migrene. Na primjer, prema kriterijima ICHD-2, za dijagnozu kronične migrene pacijenti su trebali imati 15 dana migrenske glavobolje mjesečno, bez prekomjerne upotrebe lijekova. ICHD-3 sada navodi da pacijenti moraju imati 15 dana glavobolje mjesečno, no samo se za 8 od tih 15 dana zahtijevaju značajke povezane s migrenom, bez obzira na prekomjernu upotrebu lijekova (Charles, 2018).

Tablica 1. Dijagnostički kriteriji za migrenu (prilagođeno prema Ashina i sur., 2017)

Migrena bez aure	Migrena s aurom
A: Barem 5 napadaja koji zadovoljavaju kriterije B-D	A: Barem 2 napadaja koji zadovoljavaju kriterije B-D
B: Napadaji glavobolje traju 4-72 sata (bez liječenja ili uz neuspješno liječenje)	B: Jedan ili više od sljedećih potpuno reverzibilnih simptoma aure: - vidni - senzorički - govorni i/ili jezični - motorički - bulbarni - retinalni

C: Glavobolja ima barem dvije od četiri karakteristike: - unilateralna lokalizacija - pulsirajući karakter - umjerenog do jakog intenziteta boli - pogoršavanje boli pri svakodnevnoj tjelesnoj aktivnosti (hodanje, penjanje uz stepenice)	C: Barem dvije od četiri karakteristike: - barem jedan simptom aure se širi postupno tijekom 5 minuta i/ili dva ili više simptoma se jave nakon - svaki simptom aure traje 5 do 60 minuta - barem jedan simptom aure je unilateralan - uz auru ili nakon aure unutar 60 minuta se javlja glavobolja
D: Tijekom glavobolje javlja se barem jedan od simptoma: - mučnina i/ili povraćanje - fotofobija i fonofobija	D: Ne može se postaviti dijagnoza druge glavobolje po ICHD-3 kriterijima uz isključenu tranzitornu ishemijsku ataku
E: Ne može se postaviti dijagnoza druge glavobolje po ICHD-3 kriterijima	

Dijagnoza migrene bez aure

ID-Migraine™ je važeći i pouzdan simptomski preglednik za migrenu bez aure i temelji se na tri najbolja prediktora za dijagnosticiranje migrene bez aure - fotofobija, onesposobljenje i mučnina. Pacijenti koji imaju dva simptoma imaju 81% vjerojatnosti da je u pitanju migrena, a tri simptoma povećavaju vjerojatnost do 93% (MacGregor 2016).

Dijagnoza migrene s aurom

Budući da se vidna aura javlja sama ili istovremeno s osjetilnom aurom ili poremećajem govora, dijagnoza aure može se napraviti samo na temelju vizualnih simptoma.

Pitanja moraju biti specifična jer se vizualni simptomi pojavljuju tijekom svake faze migrene, pri čemu 28% osoba s migrenom ima zamagljen vid u premonitornoj fazi i 35% tijekom glavobolje. Međutim, vizualni simptomi koji nisu aura razlikuju se od aure zbog nedostatka postupnog razvoja i duljeg trajanja (MacGregor 2016).

Skala za ocjenu vidne aure (VARS, *visual aura rating scale*) je osjetljiv i specifičan alat za dijagnostiku migrenske aure. VARS rezultat je analiza prisutnosti pet karakteristika vidnih simptoma: trajanje od 5 do 60 minuta (3 boda), postepeno razvijanje kroz najmanje 5 minuta (2 boda), skotom (2 boda), cik-cak linije (2 boda) i jednostrana pojava simptoma (1 bod). VARS rezultat ≥5 od ukupno 10 bodova ima osjetljivost od 96% i specifičnost 98% za

auru. VARS rezultat ne ovisi o prisutnosti glavobolje pa se VARS također može koristiti za praćenje aure bez glavobolje (Eriksen i sur., 2005).

1.4. PODTIPOVI MIGRENE

1.4.1. Bazilarna migrena

Bazilarna migrena je migrena s aurom, bez motorne slabosti, a u pozadini je poremećaj moždanog debla. Kriteriji za dijagnozu bazilarne migrene uključuju dodatno barem dva reverzibilna simptoma vezana uz moždano deblo (poput disartrije, vertiga, tinitusa, diplopije, ataksije i smanjene razine svijesti) te odsustvo motornih ili retinalnih simptoma, uz postojeće simptome aure (*Headache Classification Committee of the International Headache Society* (IHS), 2018).

1.4.2. Hemiplegična migrena

Hemiplegična migrena (HM) je ozbiljna podvrsta migrene s aurom u kojoj su aure karakterizirane simptomima kao što su privremena utrnulost i motorička slabost udova, koje često utječu na jednu stranu tijela (hemipareza). Postoji u dva oblika, familijarnom i sporadičnom. Pojedinci obično doživljavaju neuobičajeno teške migrene i produžene epizode aure, koje mogu uključivati zbunjenost, povišenu temperaturu, dugotrajnu slabost, konvulzije i komu. Fenotip je često teški i u rijetkim slučajevima može biti koban nakon manje traume glave. Iako se većina ljudi s HM-om potpuno oporavlja od epizoda, neurološki simptomi poput gubitka pamćenja i problema s pozornošću mogu trajati tjednima ili mjesecima, a mala podgrupa može razviti blage, ali trajne poteškoće u koordinaciji pokreta (ataksija) koji se s vremenom mogu pogoršati (Sutherland i Griffiths, 2017).

Familijarna hemiplegična migrena (FHM) je podkategorija HM-a i dijagnosticira se kada barem jedan član obitelji ima istu bolest. Sporadična hemiplegična migrena (SHM) dijagnosticira se kod osoba bez obiteljske povijesti stanja. Procjene pokazuju da je u općoj

populaciji gotovo dvije trećine slučajeva HM obiteljski oblik. Tri glavna uzročna gena za FHM identificirana kroz studije su CACNA1A, ATP1A2 i SCN1A.

CACNA1A kodira α1 podjedinicu kalcijskih kanala ovisnih o naponu koji su uglavnom smješteni na presinaptičkim završecima kortikalnih glutaminergičkih i GABAergičnih neurona u cerebralnom korteksu, trigeminalnom gangliju, moždanom deblu i malom mozgu, gdje imaju važnu ulogu u kontroli oslobađanja neurotransmitora.

ATP1A2 kodira α2 podjedinicu Na^+/K^+ pumpe koja je prisutna na membranama stanica središnjeg živčanog sustava, kao i srčanog, skeletnog i glatkog mišićnog tkiva. U središnjem živčanom sustavu se uglavnom eksprimira na astrocitima na tripartitnim sinapsama, gdje ima učinak na gradijent Na^+ koji je bitan za ponovnu pohranu glutamata.

SCN1A kodira α1 podjedinicu neuronskih natrijevih kanala ovisnih o naponu koji su ključni za stvaranje i širenje akcijskog potencijala (Sutherland i Griffiths, 2017).

FHM se dalje razvrstava u FHM 1, 2 i 3 ovisno o tome koji je mutirajući gen. Fenotipovi triju FHM podtipova su klinički gotovo identični, iako preklapajuće karakteristike mogu varirati (Sutherland i Griffiths, 2017).

1.4.3. Retinalna migrena

Retinalna migrena je oblik migrene gdje pojavi glavobolje prethode kroz 1 sat reverzibilni unilateralni vidni simptomi (poput scintilacija, skotome ili sljepoće) uz ostale simptome migrene s aurom (*Headache Classification Committee of the International Headache Society* (IHS), 2018).

1.5. PATOFIZIOLOGIJA

Migrena je složena i multifaktorska bolest čija patofiziologija još uvijek nije do kraja razjašnjena. Napadaji migrene povezani su s autonomnim, afektivnim, kognitivnim i osjetilnim simptomima koji ukazuju na uključenost kortikalnih područja, subkortikalnih područja i moždanog debla. Neki događaji, kao što su stresna razdoblja, nedostatak sna, preskakanje obroka i hormonske fluktuacije, mogu biti okidači koji izazivaju napadaj migrene, što dodatno ukazuje na složenost patofiziologije (Martins i sur., 2017).

Nekada se vjerovalo da je abnormalna dilatacija meningealnih ili cerebralnih krvnih žila bila glavni pokretač napadaja migrene. Vazodilatatorske molekule, kao što je dušik (II) oksid, mogu pokrenuti migrenu, a vazokonstrikcija je učinkovit mehanizam za ublažavanje akutne migrene. Međutim, studije koje su koristile angiografiju magnetnom rezonancijom pokazale su da vazodilatacija ne mora nužno prethoditi napadaju migrene (Martins i sur., 2017).

Nakon vaskularne teorije zanimanje se usmjerilo na neurovaskularne teorije koje uključuju središnji živčani sustav i/ili periferni živčani sustav. Mnoga su istraživanja usredotočena na specifične moždane strukture za koje se smatra da su polazne točke nastanka boli (Puledda i sur., 2017).

Fiziološki i emocionalni okidači koji uzrokuju homeostatske promjene utječu na funkciju središnjeg živčanog sustava (moždano deblo, hipotalamus, talamus, limbički sustav, korteks), a kasnije i na periferne kranijalne strukture, uključujući trigeminovaskularni sustav. Ove središnje i periferne promjene mogu predstavljati kaskadu događaja karakterističnih za napadaj migrene, dajući objašnjenje neurobiologije poremećaja (Ong i sur., 2018).

Primarni uzrok migrene je aktivacija i senzitizacija trigeminovaskularnog sustava koji inervira velike žile u moždanim ovojnicama (Negro i sur. 2018).

Bolna faza migrenskog napadaja rezultat je aktivacije i senzibilizacije nociceptora koji inerviraju kranijalne krvne žile i odašilju signale na trigeminalne neurone; što se dalje prenosi na talamička i kortikalna područja (Sutherland i Griffiths, 2017).

1.5.1. Serotoninski sustav

Serotoninski sustav u mozgu ima svoje ishodište u *nucleus raphe* moždanog debla. Odavde, serotonergični neuroni se projiciraju na gotovo svaki dio središnjeg živčanog sustava, uključujući primarni senzorni korteks, talamus, trigeminalne jezgre i dorzalne rogove leđne moždine. Serotonin djeluje kroz nekoliko različitih podtipova receptora i sudjeluje u mnogim psihofiziološkim funkcijama poput spavanja, raspoloženja, apetita i modulacije boli (Deen i sur., 2017).

Početkom 1960-ih, uočeno je povećano izlučivanje glavnog metabolita serotonina (5-hidroksiindoleoctena kiselina) putem mokraće tijekom migrenskog napadaja. Druge rane studije otkrile su smanjenu koncentraciju serotonina u plazmi između napadaja i povećanu tijekom napadaja. Ova opažanja dovela su do teorije da je migrena sindrom kronično niskih razina serotonina s prijelaznim povećanjem tijekom napada. Dodatna podrška serotonergičnoj uključenosti u patofiziologiju migrene su stari profilaktički lijekovi ($5\text{-}HT_2$ antagonisti metizergid i pizotifen) i najučinkovitiji akutni tretman do sada - triptani - kao selektivni agonisti $5\text{-}HT_{1B/1D}$ receptora.

Predložena su tri različita mehanizma djelovanja triptana:

1. vazokonstrikcija meningealnih, duralnih, cerebralnih ili plućnih žila, posredovana stimulacijom vaskularnih $5\text{-}HT_{1B}$ receptora.

2. Inhibicija duralne neurogene upale, najvjerojatnije posredovana presinaptičkom stimulacijom $5\text{-}HT_{1D}$ i/ili $5\text{-}HT_{1F}$ receptora.

3. Središnja inhibicija prijenosa boli inhibicijom trigeminalnih neurona u moždanom deblu i gornjoj leđnoj moždini, posredovana s $5\text{-}HT_{1B}$, $5\text{-}HT_{1D}$ ili $5\text{-}HT_{1F}$ receptorima (Arulmozhi i sur., 2005).

1.5.2. Trigeminovaskularni sustav

Trigeminovaskularni sustav sastoji se od pleksusa perifernih aksona (mijelinizirana Aδ-vlakna i nemijelinizirana C-vlakna) koji potječu iz trigeminalnog ganglija (TG) i dostižu *duru mater* uglavnom kroz oftalmički ogranak trigeminalnog živca (V1), a u manjoj mjeri kroz maksilarni (V2) i mandibularni (V3) ogranak trigeminalnog živca. *Dura mater* je također

inervirana od strane gornjeg cervikalnog spinalnog živca (Noseda i Burstein, 2013; Ong i sur., 2018).

Periferni aksoni dopiru do intrakranijalnih struktura, uključujući pijalne i duralne krvne žile te velike cerebralne arterije, te posljedično i do moždanog debla gdje konvergiraju u trigeminocervikalni kompleks (TCC) iz kojeg se otpuštaju vazoaktivni neuropeptidi poput peptida povezanog s genom za kalcitonin (CGRP, *calcitonin gene-related peptide*), supstancije P (SP), neurokinina A (NKA) i vazoaktivnog intestinalnog peptida (VIP). Sam kompleks se sastoji od trigeminalne jezgre (*nucleus caudalis,* TNC) i aferentnih aksona iz viših cervikalnih neurona leđne moždine (dorzalni rogovi C1-C2), te raznih neurona iz kože i mišića lica i očnog živca. Smatra se da spoj ovih struktura u TCC-u rezultira tipičnom distribucijom osjeta boli u migreni. Dodatno, TCC ima više funkcionalnih veza s ključnim centrima u mozgu (talamus, hipotalamus) i jezgrama u leđnoj moždini. Aktivacija ovih struktura, čiji signali su dio procesiranja boli, također rezultira simptomima povezanim s migrenom (Ong i sur., 2018).

Stimulacija trigeminalnog živca dovodi do oslobađanja vazoaktivnih neuropeptida uzrokujući vazodilataciju duralnih i pijalnih krvnih žila i potencijalnu kaskadu događaja koji rezultiraju perivaskularnim promjenama i aktivacijom i senzitizacijom trigeminovaskularnog sustava. Vazoaktivni neuropeptidi potiču ekstravazaciju proteina plazme, degranulaciju mastocita i oslobađanje upalnih medijatora kao što su bradikinin i prostaglandin koji uzrokuju neurogenu upalu, a posljedično i bol (Hoffmann i sur., 2017; Martins i sur., 2017).

Učinkovitost lijekova za akutnu migrenu u blokiranju tih učinaka, uključujući ergot alkaloide, triptane i nesteroidne protuupalne lijekove, daje potvrdu ovoj teoriji (Goadsby i sur., 2017). Pokretači trigeminalne aktivacije mogu nastati u mozgu, krvi ili meningealnom tkivu. Mogući mehanizam trigeminalne aktivacije, osobito kod migrene s aurom, je kortikalna šireća depresija (CSD, *cortical spreading depression*) (Martins i sur., 2017).

1.5.3. Kortikalna šireća depresija

Godine 1944. Leão je opisao proces kortikalne šireće depresije (CSD) kao polagano širenje vala neuronske ekscitacije/depolarizacije u kortikalnoj sivoj tvari brzinom 2-6 mm/min. Nakon toga slijedi hiperpolarizacija/inhibicija kortikalnih neurona i glija stanica. Smatra se da stanična depolarizacija uzrokuje primarni kortikalni fenomen – auru, čija je

osnova oslobađanje kalijevih iona i glutamata iz završetaka neurona, što depolarizira susjedno tkivo, a zatim oslobađa više neurotransmitora i time propagira CSD. PET (*positron emision tomography*) skeniranja pokazuju umjereno sniženi kortikalni protok krvi tijekom aure što je posljedica smanjenog metabolizma uslijed širenja depolarizacije (Jay i Barkin, 2017).

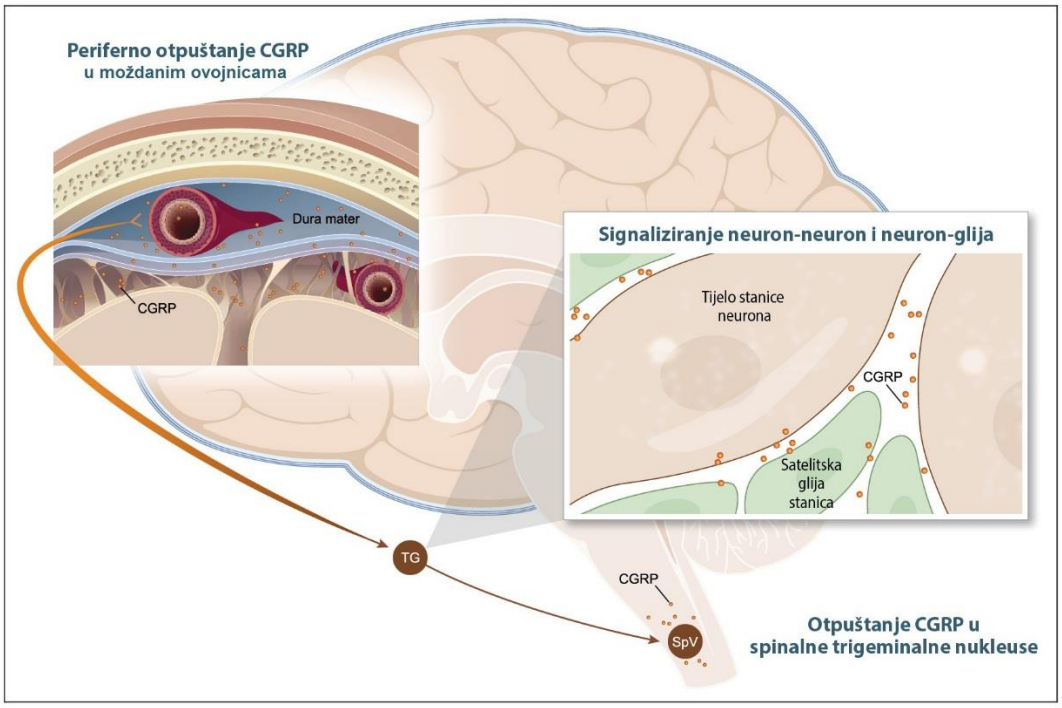
Životinjski modeli ukazuju na to da estrogen povećava osjetljivost na CSD, što bi moglo predstavljati povećani rizik od migrenske aure tijekom stanja povišenih razina estrogena kao što su trudnoća, upotreba kombinirane hormonske kontracepcije i hormonske nadomjesne terapije (MacGregor 2016).

Kortikalna šireća depresija ima utjecaj na aktivaciju trigeminovaskularnog sustava. Zbog aktivacije trigeminovaskularnih aferentnih vlakana dugotrajno se poveća protok krvi kroz srednju meningealnu arteriju te dolazi do ekstravazacije plazmatskih proteina u *duru mater*. Otvaraju se ionski kanali na membranama neurona te se otpuštaju proupalnih citokini. Dolazi do sterilnog upalnog stanja uz vazodilataciju i povećanje boli (Jay i Barkin, 2017).

1.5.4. Uloga neuropeptida CGRP-a u patofiziologiji

Studije su pokazale povećanje serumskih razina CGRP-a tijekom napadaja migrene i smanjenje ili normalizaciju razine nakon liječenja i ublažavanja boli, potkrepljujući ulogu ovog neuropeptida u napadaju migrene (Martins i sur., 2017).

CGRP je neuropeptid od 37 aminokiselina te postoji u dvije podvrste. α-CGRP se nalazi i u središnjem i u perifernom živčanom sustavu i preferirano se eksprimira u senzornim neuronima. U velikim količinama nađen je u perivaskularnim trigeminalnim živčanim vlaknima i spinalnoj trigeminalnoj jezgri. β-CGRP preferirano se eksprimira u enteričkim živcima i u hipofizi. Oslobađa se u krv iz aktiviranih trigeminalnih osjetnih aferentnih neurona i unutar TNC-a kao odgovor na stimulaciju. Djeluje kao snažan vazodilatator intrakranijalnih i ekstrakranijalnih žila i centralno modulira vaskularnu nocicepciju (Slika 2) (Schuster i Rapoport, 2017).



Slika 2. Otpuštanje i utjecaj CGRP u mozgu (prilagođeno prema Dodick, 2018)

CGRP ima visok afinitet za CGRP receptor koji se nalazi na krvnim žilama, trigeminalnim osjetilnim aferentima, u trigeminalnom gangliju i TNC-u (Schuster i Rapoport, 2017).

Receptor se sastoji se od tri komponente: receptora nalik na kalcitoninski receptor (CLR, *calcitonin-receptor-like receptor*), proteinske komponente receptora (RCP, *receptor component protein*) i specifičnog *chaperona* koji se zove „protein koji mijenja aktivnost receptora 1“ (RAMP1, *receptor activity modifying protein*). CLR i RAMP1 ekspresija dokazana je u ljudskim središnjim meningealnim, srednjim cerebralnim, pijalnim i površnim temporalnim arterijama, što ukazuje na prisutnost svih bitnih komponenti potrebnih za funkcionalni CGRP receptor u tim područjima (Benemei i sur., 2017).

Stimulacija trigeminalnog puta uzrokuje oslobađanje i CGRP i supstance P. U kliničkom istraživanju pokazalo se da se samo CGRP otpušta u značajnim količinama tijekom akutnog napadaja migrene. Daljnje studije poduprle su ove rezultate pokazujući povećanu razinu CGRP u serumu, cerebrospinalnoj tekućini i slini. Nadalje, povišene razine CGRP normaliziraju se nakon učinkovite terapije triptanima. Sistemska primjena CGRP-a kod pacijenata koji boluju od migrene uzrokuje napadaj fenotipski sličan spontanom migrenskom napadaju (Edvinsson, 2017).

Pretpostavlja se da CGRP djeluje na neurone drugog reda u TNC-u i na C1-C2 razini kralježnične moždine za prijenos signala boli do talamusa i viših kortikalnih regija. Studije poput ovih ukazale su na ključnu ulogu CGRP-a u patofiziologiji migrene te su usmjerile razvoj novih antimigrenika na različite aspekte CGRP signalizacije (Edvinsson, 2017).

2. OBRAZLOŽENJE TEME

Lijekovi koji se koriste u liječenju migrene mogu se podijeliti u dvije skupine: lijekovi za liječenje akutne glavobolje i preventivna terapija (Villalón i sur., 2003).

Učinkovita terapija temelji se na točnoj dijagnozi i trebala bi biti usmjerena na simptome koji najviše narušavaju kvalitetu života bolesnika. Svim bolesnicima potrebno je akutno liječenje tijekom napadaja migrene, a bolesnicima s čestim glavoboljama koji ne reagiraju na akutnu terapiju ili je loše podnose, potrebno je i preventivno liječenje (Moriarty-Sheehan, 2002).

Zbog svoje učinkovitosti i sigurnosti (uključujući kardiovaskularnu sigurnost), sumatriptan je dugo vremena bio jedan od najčešće korištenih lijekova u liječenju napadaja migrene. Ipak, neke karakteristike, poput niske bioraspoloživosti i kratkog poluživota, potakle su razvoj novih molekula, tzv. "druge generacije" triptana (almotriptan, eletriptan, frovatriptan, naratriptan, rizatriptan), uz optimizaciju farmakokinetičkog profila (Benemei i sur., 2017). No, randomizirana klinička ispitivanja su pokazala da više od 35% bolenika nema koristi od primjene triptana, te da učinak s vremenom slabi ili čak izostaje kod bolesnika s čestim napadajima (Negro i sur. 2018).

Stoga se posljednjih desetak godina istražuju načini kako poboljšati terapiju triptanima, uz povećanje njihove učinkovitosti, uz smanjenje nuspojava. Druga linija su istraživanja kombinirane terapije i novi putovi primjene lijekova (Negro i sur. 2018).

Cilj ovog rada je prikazati farmakološka svojstva trenutno dostupne antimigrenske terapije i mogućnost razvoja novih lijekova s djelovanjem na ostale važne patofiziološke putove i proteine od interesa bitne u patofiziologiji migrenske glavobolje, kao što su CGRP receptori i serotoninski 5-HT_{1F} receptori.

3. MATERIJALI I METODE

Za potrebe ovog teorijskog diplomskog rada korišteni su različiti preglednici znanstvene literature poput bibliografskih baza (PubMed, Cochrane), znanstvene i stručne knjige te su pregledavane mrežne stranice sa srodnom tematikom.

Većina ovog diplomskog rada se temelji na originalnim i preglednim znanstvenim radovima objavljenim u znanstvenim časopisima. Bibliografske baze podataka pregledavane su prema različitim kombinacijama ključnih riječi: *migraine, migraine treatment, acute migraine, chronic migraine, trigeminovascular system, triptans, serotonin receptor agonists, CRGP, CGRP receptor*.

4. REZULTATI I RASPRAVA

4.1. AKUTNO LIJEČENJE MIGRENE

Temelj farmakološkog liječenja predstavlja akutna terapija čiji je cilj prekinuti napadaje i dovesti do brzog olakšanja boli. Akutna terapija migrene temelji se na nespecifičnim (analgetici i nesteroidni protuupalni lijekovi [NSAID]) i specifičnim lijekovima (triptani i ergot alkaloidi). Izbor se može temeljiti na stratificiranom pristupu terapiji (ovisno o težini migrenskog napadaja i ostalim kliničkim čimbenicima poput stupnja onesposobljenja) ili na stupnjevitoj terapiji (ako analgetici nisu dovoljni, pacijent može uzimati specifične lijekove) (Negro i sur. 2018).

U početku je stupnjevita terapija bio glavni pristup akutnom liječenju migrene. U okviru takvog pristupa, svi pacijenti su prvo bili liječeni nespecifičnim lijekovima na dnu terapeutske ljestvice, bez obzira na intenzitet boli i stupanj onesposobljenja. Uz stupnjeviti pristup neopiodni analgetici, nesteroidni protuupalni lijekovi i drugi bezreceptni lijekovi su prva linija liječenja. Ako je takvo liječenje uspješno, ono se nastavlja. Međutim, neučinkovitost ovakvog pristupa loše utječe na same pacijente koji postaju nezadovoljni, nepovjerljivi i nesuradljivi, a dugoročno predstavlja i veliki trošak za zdravstene sustave zbog propisivanja neučinkovitih lijekova, nepotrebnih dijagnostičkih postupaka i hospitalizacija te velikog broja izgubljenih radnih dana (Moriarty-Sheehan, 2002).

Zatim se pažnja usmjerila na stratificiranu skrb, pristup koji se pokazao učinkovitiji, pri čemu se akutno liječenje migrene temelji na stupnju onesposobljenja koji akutni napadaj uzrokuje. Pacijentima s umjerenom ili teškom migrenom propisuju se lijekovi specifični za migrenu, kao što su agonisti 5-$HT_{1B/1D}$ receptora (triptani), dok se oni s blagom migrenom liječe neopioidnim analgeticima (Moriarty-Sheehan, 2002).

Farmakološki pristup u liječenju akutne migrene nije se puno mijenjao. Triptani, nesteroidni protuupalni lijekovi i antiemetici i dalje su temelj akutne terapije migrene. Razvijeni su različiti oralni i parenteralni pripravci triptana i nesteroidnih protuupalnih lijekova (nazalni sprejevi, različiti pripravci za injekcije, transdermalni flasteri i formulacije oralnih prašaka). Primjena terapije što je ranije moguće tijekom akutnog napada, prije nego što simptomi postanu teški, povezano je s većom učinkovitosti (Charles, 2018).

Stoga je važno educirati pacijente o ranom prepoznavanju premonitornih simptoma kako bi mogli započeti liječenje na samom početku boli ili čak i prije (iako se u gotovo svim kliničkim ispitivanjima liječenja akutne migrene lijekovi primjenjuju kada je bol umjerena ili teška). Pacijenti obično odgađaju terapiju do kasnije faze napada zbog zabrinutosti o štetnim učincima ili troškovima lijekova (Charles, 2017).

Smjernice za liječenje akutne migrene kod odraslih (razine preporuke):

Razina A - lijekovi koji su učinkoviti, neučinkoviti ili štetni, što je dokazano barem jednim uvjerljivim istraživanjem prve razine (prospektivno, randomizirano, dvostruko slijepo kliničko istraživanje u reprezentativnom uzorku populacije ili sustavni pregled prospektivnih, randomiziranih, dvostruko slijepih kliničkih istraživanja u reprezentativnom uzorku populacije) ili s dva dosljedna, uvjerljiva istraživanja druge razine (prospektivno, kohortno, dvostruko slijepo istraživanje u reprezentativnom uzorku populacije ili randomizirano, kontrolirano istraživanje u reprezentativnom uzorku populacije) (Brainin i sur., 2004). U razini A lijekovi djelotvorni u liječenju akutne migrene su paracetamol 1000 mg (za ne-onesposobljavajuće glavobolje) kao analgetik odabira te ergot alkaloid dihidroergotamin (DHE-45) 2 mg intranazalno ili 1 mg inhalacijom. Od nesteroidnih protuupalnih lijekova dokazi postoje za acetilsalicilnu kiselinu (ASK) 500 mg, diklofenak 50 ili 100 mg, ibuprofen 200 ili 400 mg, te naproksen 500 ili 550 mg. Dokazi razine A postoje i za opioid butorfanol nazalni raspršivač 1 mg te sve triptane, te dvije kombinacije lijekova: paracetamol/ASK/kofein (500/500/130 mg) i sumatriptan/naproksen (85/500 mg) (Jay i Barkin, 2017; Silberstein, 2017).

Razina B - lijekovi koji su vjerojatno učinkoviti, neučinkoviti ili štetni, što je dokazano barem jednim uvjerljivim istraživanjem druge razine ili nadmoćnim dokazima razine tri (sva ostala kontrolirana istraživanja u reprezentativnom uzorku populacije gdje je očekivani ishod neovisan o liječenju bolesnika) (Brainin i sur., 2004). U razini B za akutno liječenje migrene su lijekovi: antiemetici – klorpromazin, droperidol, metoklopramid, proklorperazin; od ergota DHE te ergotamin/kofein (1/100 mg); NSAIL – ketoprofen, ketorolak i flurbiprofen; kombinacije lijekova kodein/paracetamol i tramadol/paracetamol (Chiang i Starling, 2017; Jay i Barkin, 2017).

Razina C – lijekovi koji su vjerojatno učinkoviti, neučinkoviti ili štetni, što je dokazano barem dvama istraživanjima razine tri (Brainin i sur., 2004). U razini C su lijekovi: valproat, ergotamin, fenazon, butorfanol, kodein, meperidin, metadon, tramadol, deksametazon, butalbital i lidokain. Kombinacije uključuju butalbital/paracetamol/kofein/kodein i butalbital/paracetamol/kofein (Jay i Barkin, 2017; Marmura i sur., 2015).

Razina U - kontradiktorni dokazi istraživanja ili nedovoljni za potvrdu ili opovrgavanje učinkovitosti lijekova za akutno liječenje migrene (Jay i Barkin, 2017).

Akutna terapija trebala bi se provoditi samo kad je stvarno potrebna. Pacijentima se savjetuje da ne uzimaju lijekove više od 10 do 15 dana mjesečno, ovisno o vrsti lijeka, da bi se izbjegla moguća glavobolja uzrokovana lijekovima (Chiang i Starling, 2017).

Nespecifični lijekovi

Nespecifični lijekovi koriste se za liječenje simptoma koji prate glavobolju, a uključuju antiemetike, nesteroidne protuupalne lijekove i anksiolitike/sedative. Nesteroidni protuupalni lijekovi su najzastupljeniji među nespecifičnim lijekovima jer, osim što su jeftini, učinkoviti i jednostavni za primjenu, široko su dostupni bilo da se propisuju na recept ili su u bezreceptnom režimu izdavanja zbog čega ih pacijenti često primjenjuju u svrhu samoliječenja migrenske glavobolje. Nažalost, često se neracionalno (prekomjerno, u previsokim dozama i tijekom predugog vremena) koriste zbog čega sami mogu paradoksalno uzrokovati glavobolju (Villalón i sur., 2003).

Specifični lijekovi

Specifični lijekovi mogu ukloniti glavobolju uzrokovanjem selektivne vazokonstrikcije ekstrakranijalnih krvnih žila, uključujući vanjski karotidni sloj. Uključuju ergot alkaloide, ergotamin i dihidroergotamin; i triptane. Iako je vrlo učinkovita, uporaba ergotamina ograničena je na pacijente koji imaju rijetke teške napadaje migrene, s obzirom na to da može uzrokovati dugotrajne periferne vazokonstrikcijske simptome koji podsjećaju na ergotizam (ukočenost i trnci prstiju), srčanu bol koja ukazuje na anginu pektoris i palpitacije

kao rezultat koronarnog vazospazma, te mučninu i povraćanje izravnim učinkom na centar za povraćanje u produženoj moždini. Ergotamin je kontraindiciran u bolesnika s perifernom vaskularnom bolesti, koronarnom srčanom bolesti i hipertenzijom. Ove nuspojave su djelomično objašnjene neselektivnim djelovanjem ergotamina i drugih ergot alkaloida na različite tipove receptora, uključujući serotonergičke (5-HT_{1A}, 5-HT_{1B}, 5-HT_{1D}, 5-HT_{1F}, 5-HT_{2A}, 5-HT_{2B} , 5-HT_{2C}, 5-$ht_{5A/5B}$, 5-HT_{7}), dopaminergičke (D2-sličan) i adrenergičke (α_1 i α_2) (Villalón i sur., 2003).

Kada je učestalost napadaja veća od četiri puta mjesečno, provodi se preventivna terapija s lijekovima iz jedne od sljedećih skupina: antihipertenzivi (npr. β-blokatori, blokatori kalcijskih kanala, inhibitori angiotenzin konvertirajućeg enzima [ACE], blokatori aldosteronskih receptora), antiepileptici (npr., topiramat, natrij valproat) i triciklički antidepresivi (npr. amitriptilin, nortriptilin). Botox® (onabotulinum toxin A) je također indiciran za prevenciju kronične migrene (Negro i sur. 2018).

4.1.1. Analgetici

Lijekovi prvog izbora za blage ili umjerene napadaje migrene su analgetici različitog mehanizma djelovanja. Postoje određene razlike u europskim i američkim smjernicama za liječenje akutnog napadaja, primjerice prema EU smjernicama paracetamol ima najveći stupanj kliničkih dokaza (oznaka A), a prema američkim nije prva linija (oznaka B). NSAIL i kombinirani pripravci s kofeinom su prihvatljivi kao prva linija terapije za blage do umjerene napadaje ili ozbiljne napadaje koji su prethodno dobro reagirali na NSAIL ili neopioidne analgetike (Bozoghlanian i Vasudevan, 2012).

Paracetamol i nesteroidni protuupalni lijekovi kao što su ibuprofen, naproksen, diklofenak i ASK su netipični antimigrenici budući da je za njih empirijski dokazana učinkovitost u akutnom napadaju, te nisu posebno razvijani kao lijekovi protiv migrene. Klinička ispitivanja pokazuju da je udio pacijenata bez boli oko 19% 2h nakon 1000 mg paracetamola i 26% nakon 400 mg ibuprofena. Način djelovanja paracetamola i nesteroidnih protuupalnih lijekova kod migrene može biti posljedica inhibicije sinteze prostaglandina, budući da je na modelima humanih migrena pokazano da prostaglandin I_2 i prostaglandin E_{2c} izazivaju napadaje slične migrenama kada se primjene intravenski. NSAIL su također

pokazali inhibicijski učinak na neurogenu upalu *dure mater*, a smanjili su i podražljivost trigeminalnih neurona drugog reda (Schytz i sur., 2017).

Određena randomizirana ispitivanja pokazuju da fiksna kombinacija ASK, paracetamola i kofeina može biti učinkovitija od pojedinačnih lijekova ili kombinacija bez kofeina. Međutim, potrebno je više randomiziranih pokusa s pacijentima koji zadovoljavaju kriterije ICHD. Formulacija tramadol/paracetamol pokazala je učinkovitost i kod akutnih napadaja migrene. Randomizirani, dvostruko slijepi, placebo kontrolirani pokusi pokazali su da metamizol, fenazon i tolfenaminska kiselina smanjuju bol u akutnim napadajima migrene. Korištenje jednostavnih analgetika trebalo bi biti ograničeno na maksimalno 15 dana, a kombiniranih analgetika na 10 dana mjesečno kako bi se spriječio razvoj glavobolje uzrokovane prekomjernom upotrebom lijekova (Bozoghlanian i Vasudevan, 2012).

Doze i razina preporuke za primjenu analgetika u indikaciji migrene te njihove nuspojave prikazane su u tablici 2.

Tablica 2. Analgetici s dokazima o djelotvornosti u barem jednoj studiji o akutnom liječenju migrene (prilagođeno prema Bozoglahain, 2012)

Lijek	Doza (mg)	Razina preporuke	Nuspojave
Acetilsalicilna kiselina	1000 (peroralno) 1000 (intravenski)	A A	Gastrointestinalne nuspojave Povećan rizik od krvarenja
Ibuprofen	200 - 800	A	Jednako kao za acetilsalicilnu kiselinu
Naproksen	500 - 1000	A	Jednako kao za acetilsalicilnu kiselinu
Diklofenak	50 - 100	A	Jednako kao za acetilsalicilnu kiselinu
Paracetamol	1000 (peroralno) 1000 (supozitorij)	A A	Oprez pri jetrenom i bubrežnom zatajenju
Acetilsalicilna kiselina **+ paracetamol** **+ kofein**	250 (peroralno) 200 – 250 50	A	Jednako kao za acetilsalicilnu kiselinu i paracetamol
Metamizol	1000 (peroralno) 1000 (intravenski)	B B	Povećan rizik od agranulocitoze i hipotenzije
Fenazon	1000 (peroralno)	B	Jednako kao za paracetamol

4.1.2. Ergot alkaloidi

Ergot alkaloidi su najstariji dostupni specifični lijekovi odobreni za liječenje umjerenih do teških migrena. Prvi čisti ergot alkaloid stavljen na tržište za terapiju migrene bio je ergotamin tartarat. Nakon njega proizveden je dihidroergotamin (DHE). Ovi lijekovi su prihvatljive cijene i dostupni su kao oblici za injiciranje, nazalni sprej (Migranal®) i sublingvalne tablete (Ergomar®). Slično kao i triptani, ti lijekovi su agonisti serotoninergičnih 5-HT_1 receptora; međutim, imaju visoki afinitet prema drugim serotoninergičnim, α-adrenergičnim i dopaminergičnim receptorima zbog čega mogu izazvati neželjene učinke kao što su mučnina, disforija, astenija i vaskularni učinci (Bozoghlanian i Vasudevan, 2012; Villalón i sur., 2003).

U usporednim ispitivanjima triptani su se pokazali učinkovitijima od ergot alkaloida. U velikoj mjeri su triptani zamijenili ergot alkaloide koji trenutno imaju ograničenu kliničku upotrebu zbog problema s podnošljivosti, potencijalom vazokonstrikcije, slabe bioraspoloživosti oralnih formulacija, kao i intranazalnih oblika. Međutim, ergot alkaloidi se i dalje koriste u nekim zemljama u razvoju. Vjeruje se da su sigurni i korisni kada su propisani u pravoj dozi, vodeći računa o apsolutnim i relativnim kontraindikacijama za primjenu. Ponavljanje glavobolje manje je vjerojatno s ergotaminom nego s triptanima, a kod bolesnika s osobito dugim napadima (>48 h) ili čestim ponavljajućim glavoboljama, ergotamin se pokazao korisnim. Prema preporukama krovne europske neurološke organizacije (EFNS, *European Federation of Neurological Societies*), ergot alkaloidi trebali bi biti ograničeni na bolesnike s osobito dugotrajnim ili ponavljajućim napadajima migrene (Bozoghlanian i Vasudevan, 2012).

4.1.3. Triptani

Serotonin (5-hidroksitriptamin, 5-HT) je identificiran i opisan 1948. godine, no prošlo je još 40 godina do identifikacije serotoninskih receptora. Serotoninski receptori klasificirani su u sedam podtipova (5HT_1-5HT_7), od kojih su 5-HT_1, 5-HT_2 i 5-HT_3 receptori izraženi u senzornim neuronima i uključeni su u nocicepciju (Schytz i sur., 2017).

5-HT receptori u velikoj su mjeri prisutni u ljudskom očnom tkivu i u unutarnjem uhu, što upućuje na njihovu uključenost u vidne i audiovestibularne simptome povezane s migrenom (Barbanti i sur., 2017).

Glasnička RNA (mRNA) za 5-HT_{1B} receptor eksprimirana je u neuralnim tkivima i stanicama vaskularnih glatkih mišića, a dokazi upućuju da ovaj receptor posreduje kontrakciju vaskularnog glatkog mišića. I 5-HT_{1B} i 5-HT_{1D} receptori prisutni su na ljudskim trigeminalnim ganglijima i trigeminalnim živcima, ali samo 5-HT_{1D} receptori su otkriveni na trigeminalnim živcima koji se protežu periferno do duralne vaskulature i centralno do trigeminalnih jezgri moždanog debla. 5-HT_{1D} receptori su tako periferno lokalizirani da inhibiraju aktivirane trigeminalne živce i sprječavaju otpuštanje vazoaktivnog neuropeptida, te centralno prekidaju prijenos signala boli od krvnih žila do osjetilnih neurona smještenih u moždanom deblu (Tepper i sur., 2002).

Triptanska priča započela je 1961. godine, kada su Sicuteri i sur. (1961) utvrdili porast produkta metabolizma serotonina, 5-hidroksiindoloctene kiseline (5-HIAA), u urinu osoba koje su imale napadaj migrene. Četiri godine kasnije, laboratorij James Lances pokazao je pad serotonina u trombocitima tijekom napadaja migrene. Osim toga, pokazalo se da rezerpin, koji smanjuje plazmatsku razinu 5-HT, može izazvati napadaje. Godinama kasnije pokazalo se da su tijekom napadaja migrene razine 5-HT u plazmi bile znatno više nego tijekom perioda bez migrene, dok su koncentracije 5-HIAA bile niže. Međutim, u to vrijeme se vjerovalo da je vazodilatacija intrakranijalnih krvnih žila sama po sebi rezultirala napadajima migrene, za koje se pretpostavlja da su uzrokovani smanjenjem serotonina u trombocitima (Schytz i sur., 2017).

Cilj istraživanja osamdesetih godina 20. stoljeća bio je razviti selektivne kranijalne vazokonstriktore te istovremeno izbjeći rizične nuspojave ergot alkaloida (tj. znatne i dugotrajne vazokonstrikcije perifernih žila). Humphrey i suradnici (1988) identificirali su receptor sličan tipu 5-HT_1, za koji je kasnije otkriveno da se sastoji od dva podtipa: 5-HT_{1B} i 5-HT_{1D}, koji se uglavnom nalaze na krvnim žilama, a potom je razvijen sumatriptan, prvi agonist navedenih receptora (Benemei i sur., 2017).

Triptani su agonisti 5-$HT_{1B/1D}$ serotoninskih receptora i danas su akutna terapija prvog reda za pacijente koji imaju umjerene do teške migrene. Od uvođenja Sumavel DosePro® (sumatriptana) 1991. godine na svjetsko tržište lijekovima, razvijeni su i drugi triptanski spojevi s poboljšanim farmakokinetičkim svojstvima, učinkovitosti i sigurnosti. Oni su lipofilniji od sumatriptana i time lakše i u većoj mjeri prolaze krvno-moždanu barijeru (KMB)

(Negro i sur., 2018). Triptani se mogu podijeliti u dvije glavne skupine. Sumatriptan, zolmitriptan, rizatriptan, almotriptan i eletriptan su u prvoj, a karakterizira ih brži početak djelovanja od naratriptana i frovatriptana, predstavnika druge skupine sa sporijim početkom djelovanja (Ong i De Felice, 2017).

Periferno, aktivnost triptana na serotoninskim 5-HT_{1B} receptorima smanjuje bol izazvanu kranijalnom vazodilatacijom preko vazokonstrikcije, dok aktivacija 5-HT_{1D} receptora na okončinama trigeminalnih živaca blokira oslobađanje vazoaktivnih peptida, uključujući CGRP i supstancu P, koji promoviraju neurogenu upalu. Centralno, triptani smanjuju aktivaciju neurona drugog reda u trigeminalnoj jezgri i tako otežavaju širenje nociceptivnih signala u više regije mozga (Gasparini i sur., 2017; Ong JJY i De Felice, 2017).

Pretpostavlja se da triptani ostvaruju djelovanje preko tri glavna mehanizma: periferno blokiranjem oslobađanja CGRP i supstance P; moduliranjem neurona drugog reda u trigeminovaskularnom putu, uključujući TNC, periakveduktalnu sivu tvar i talamus; i, konačno, vazokonstrikcijom (Bozoghlanian i Vasudevan, 2012). Doze i razina preporuke za primjenu triptana prikazane su u tablici 3.

Tablica 3. Triptani u liječenju migrene (prilagođeno prema Bozoghlanian, 2012; Evers i sur., 2009)

Lijek	Formulacija	Doza (mg)	Razina preporuke	Dodatni komentari
Sumatriptan	Tablete	25, 50 i 100	A	
	Intranazalni sprej	5 i 20	A	
	Supkutana injekcija	6	A	
	Supozitorij	25	A	
Zolmitriptan	Tablete	2.5 i 5	A	
	Tablete za otapanje u ustima	2.5 i 5	A	
	Intranazalni sprej	2.5 i 5	A	
Rizatriptan	Tablete	5 i 10	A	
	Tablete za otapanje u ustima	5 i 10	A	
Naratriptan	Tablete	1 i 2.5	A	Slabija, ali duža djelotvornost od sumatriptana
Almotriptan	Tablete	6.25 i 12.5	A	Manje nuspojava od sumatriptana
Frovatriptan	Tablete	2.5	A	Slabija, ali duža djelotvornost od sumatriptana
Eletriptan	Tablete	20 i 40	A	

4.1.3.1. Sumatriptan

Sumatriptan je bio prvi sintetizirani lijek u skupini triptana. (Ong JJY i De Felice, 2017). Dostupan je u obliku otopine za supkutano injiciranje, tableta za oralnu primjenu i kao intranazalni sprej. Injekcijski sumatriptan ima biodostupnost od 97%, dok oralna formulacija i nazalni sprej imaju bioraspoloživost od samo 15% i 17%, zbog nepotpune apsorpcije. Injekcijski sumatriptan prikladan je za bolesnike koje u noći budi teška migrenska bol, koji povraćaju, a čija glavobolja brzo napreduje od umjerene do fizički onesposobljavajuće boli. Neki pacijenti preferiraju injekcijsku formulaciju zbog bržeg olakšanja boli. Iako subkutani sumatriptan ima brži početak djelovanja nego oralna formulacija, povezan je s povećanom incidencijom štetnih učinaka (Moriarty-Sheehan, 2002).

Oralni sumatriptan je dostupan u dozama od 25 mg do 100 mg. Doze od 50 mg i 100 mg učinkovitije su od doze od 25 mg, ali dokazi ukazuju da doza od 100 mg nije učinkovitija od doze od 50 mg, iako odgovor bolesnika može varirati. U kliničkim ispitivanjima između 50% i 61% pacijenata koji su uzimali oralni sumatriptan od 50 mg, izvijestili su o ublažavanju boli unutar 2 sata. Sumatriptan u obliku nazalnog spreja (dostupan u dozi od 5 mg i 20 mg) ocijenjen je kao superiorniji u odnosu na dihidroergotaminski nazalni sprej po učinkovitosti i brzini djelovanja. Iako je početak djelovanja intranazalnog sumatriptana brži od oralne primjene, sporiji je u odnosu na supkutanu primjenu (Moriarty-Sheehan, 2002).

Nedostaci sumatriptana uključuju nisku bioraspoloživost, kratki poluživot u plazmi i nisku liposolubilnost. Ovi i drugi nedostaci potaknuli su razvoj triptana s poboljšanim farmakokinetičkim svojstvima (Tepper i sur., 2002).

4.1.3.2. Zolmitriptan

Zolmitriptan je dostupan kao standardna tableta u dozama od 2,5 mg ili 5 mg i kao oralno raspadljiva tableta u dozi od 2,5 mg. Zolmitriptan ima značajno veću oralnu biodostupnost (40%) u usporedbi s oralnim ili intranazalnim sumatriptanom (15% i 17%). Najbolji omjer djelotvornosti i podnošljivosti vidi se s dozom od 2,5 mg; s tom dozom kod 62% do 65% bolesnika bol popušta u roku od 2 sata. Gledajući ekvivalentnost doza, 2,5 mg zolmitriptana je ekvivalentno 50 mg sumatriptana, a zolmitriptan je općenito dobro podnošljiv. Prema jednom istraživanju, učinak zolmitriptana je primijećen već 1 sat nakon

primjene u 40% do 50%, dok je nakon 4 sata učinak zabilježen kod 75% do 80% pacijenata; potpuni prestanak glavobolje zabilježen je nakon 2 sata od primijenjene doze kod 45% bolesnika (Moriarty-Sheehan, 2002).

Zolmitriptan ima malo duži poluživot od sumatriptana (2,5-3 h) i metabolizira se preko citokroma P450. MAO-A (monoaminooksidaza A) je odgovorna za sekundarni metabolizam zolmitriptana i njegovih metabolita pa je potrebno smanjenje doze do najviše 7,5 mg dnevno kod bolesnika koji uzimaju moklobemid. Zolmitriptan se metabolizira preko CYP1A2, što ukazuje na moguće interakcije s inhibitorima ili induktorima tog enzima. (Millson i sur., 2000).

4.1.3.3. Naratriptan

Naratriptan ima biodostupnost od gotovo 70% i poluživot znatno duži od sumatriptana (6 sati u odnosu na 2,5 sata). Tijekom napadaja migrene, vršne koncentracije u plazmi postižu se u roku od 3 do 4 sata. Naratriptan ima sporiji početak djelovanja od svih ostalih oralnih triptana, ali povoljniji profil nuspojava. Naratriptan može biti osobito prikladan za pacijente koji imaju povratnu glavobolju ili osjećaju stezanje u prsima nakon oralne primjene sumatriptana. U dozi od 2,5 mg, naratriptan ublažava bol u 60% do 65% pacijenata unutar 4 sata nakon primjene (Moriarty-Sheehan, 2002).

Metabolizira se preko brojnih jetrenih CYP enzima što dovodi do niske vjerojatnosti interakcija. Oralni kontraceptivi smanjuju ukupni klirens naratriptana za 30%, vjerojatno jer se značajan dio lijeka metabolizira putem enzima CYP1A2 kao i drugi triptani (eletriptan, frovatriptan, rizatriptan i zolmitriptan) (Millson i sur., 2000).

4.1.3.4. Rizatriptan

Rizatriptan je dostupan kao standardna tableta ili oralno raspadljiva tableta, dobro se apsorbira nakon primjene i ima prosječnu apsolutnu bioraspoloživost od otprilike 45%. Srednja vršna koncentracija u plazmi postiže se u razdoblju od 1 do 1,5 sata (Moriarty-Sheehan, 2002).

Rizatriptan se metabolizira putem citokroma P450 i MAO-A sustava do manje aktivnog metabolita (10-15% cirkulirajućeg aktivnog lijeka). Potencijalno važna klinička interakcija između metabolita propranolola i rizatriptana zahtijeva smanjenje doze na 5 mg u onih pacijenata koji uzimaju istodobno propranolol. Moklobemid inhibira metabolizam rizatriptana i njegovog aktivnog N-desmetil metabolita preko inhibicije MAO-A i tako znatno pojačava učinak rizatriptana. Istodobna primjena moklobemida i drugih MAO-A inhibitora s rizatriptanom stoga je kontraindicirana (Millson i sur., 2000).

U kliničkim ispitivanjima rizatriptan 10 mg smanjuje glavobolju u 67% do 77% pacijenata u roku od 2 sata. U studiji koja je uspoređivala rizatriptan 10 mg s naratriptanom 2,5 mg, rizatriptan je ocijenjen kao bolji u liječenju migrene. U usporedbi sa sumatriptanom 25 mg i 50 mg, rizatriptan 5 i 10 mg postiže brže smanjenje intenziteta glavobolje i olakšanje simptoma. Pacijentima su posebno prihvatljivi oblici oralno raspadljivih tableta rizatriptana i zolmitriptana zbog jednostavnosti primjene. Osim toga, bolesnici koji imaju tešku mučninu preferiraju tabletu za otapanje u ustima u odnosu na standardnu oralnu tabletu (Moriarty-Sheehan, 2002; Tepper i sur., 2002).

4.1.3.5. Almotriptan

Almotriptan je dostupan u dozama od 6,25 mg i 12,5 mg te ima apsolutnu bioraspoloživost od oko 70% i doseže vršnu koncentraciju u plazmi od 1 do 3 sata nakon primjene (Moriarty-Sheehan, 2002).

Eliminacija iz tijela je uravnotežena između renalne eliminacije nepromijenjenog lijeka (53%) i metabolizma putem MAO-A i jetrenog CYP3A izoenzima. Ulazi u interakciju s MAO-A inhibitorom moklobemidom s 37%-tnim povećanjem koncentracije almotriptana u plazmi. (Millson i sur., 2000).

Almotriptan ima povoljan profil nuspojava, s incidencijom štetnih učinaka sličnih onima koji su vidljivi s placebom. U usporedbi almotriptana 12,5 mg i sumatriptana 50 mg, oba su lijeka imala sličnu učinkovitost u ublažavanju glavobolje, ali je znatno manje pacijenata koji su uzimali almotriptan u usporedbi s onima koji su dobili sumatriptan imalo nuspojave povezane s terapijom (9% u odnosu na 16%) (Moriarty-Sheehan, 2002).

4.1.3.6. Frovatriptan

Frovatriptan ima jedan od najviših afiniteta za 5-HT_{1B} receptor i dugačak $t_{1/2}$ (do 25 sati). Početak djelovanja je sporiji od većine drugih triptana (Tepper i sur., 2002).

Frovatriptan se također metabolizira pomoću CYP1A2 i može ući u interakciju s oralnim kontraceptivima pa je potrebno najmanje 50%-tno smanjenje doze ako se koristi s drugim supstratima CYP1A2 kao što su fluvoksamin, antifungalni lijekovi i kinolonski antibiotici.

Frovatriptan nije supstrat za MAO-A ili MAO-B, ne ulazi u interakciju s moklobemidom i može se primijenjivati zajedno s lijekovima ove skupine kod pacijenata s migrenom i koegzistirajućom depresijom (Millson i sur., 2000).

4.1.3.7. Eletriptan

Eletriptan ima afinitet za 5-$HT_{1B/1D}$ receptore 4 do 8 puta veći od sumatriptana. Supstrat je P-glikoproteina, važnog efluksnog transportera na krvno-moždanoj barijeri, što treba uzeti u obzir uz istovremenu primjenu lijekova koji su inhibitori ili induktori P-glikoproteina. Eletriptan se metabolizira putem CYP3A4, a smanjenje doze može biti propisano u slučaju primjene s lijekovima koji inhibiraju taj enzim, kao što su makrolidni antibiotici i antifungalni lijekovi (Tepper i sur., 2002).

Poluvrijeme eliminacije je od 3,6 do 5,5 sati s vremenom do postizanja vršne koncentracije u plazmi od 1 do 2 h. Eletriptan također pokazuje najvišu lipofilnost od svih triptana (120 puta veći od sumatriptana), visoku oralnu bioraspoloživost (50%) i brzu apsorpciju. Predloženi klinički raspon oralnog doziranja je od 20 do 80 mg. (Millson i sur., 2000).

Hepatički metabolizam eletriptana povećava mogućnost interakcija u fazi metabolizma putem citokroma P450 s kinolonskim i makrolidnim antibioticima, fluvoksaminom i azolnim antifungalnim lijekovima. Moguće je da bi ova interakcija mogla dovesti do jetrenih ili čak kardijalnih posljedica (duboka bradikardija i sinkopa zbog inhibicije simpatičkog odljeva) zbog kombinacije viših doza eletriptana (80 mg) i tih lijekova. Zajednički metabolizam također može ometati učinkovitost oralnih kontraceptiva (Millson i sur., 2000).

4.1.3.8. Sigurnost primjene triptana

Triptani su općenito sigurni za bolesnike bez istovremene vaskularne bolesti i dobro se podnose. Oni su kontraindicirani za bolesnike s kardiološkim ili cerebrovaskularnim bolestima, nekontroliranom hipertenzijom, hemiplegičnom migrenom, trudnice ili žene koje planiraju trudnoću i one koji su tijekom prethodnih 24 sata koristili još jedan triptan ili ergotamin/dihidroergotamin. Kao agonisti serotoniskih receptora triptani u kombinaciji sa selektivnim inhibitorima ponovne pohrane serotonina i inhibitorima ponovne pohrane serotonina i noradrenalina mogu povećati rizik od nastanka serotoninskog sindroma. Triptani se ne smiju istovremeno primjenjivati s ergotaminom (unutar 24 h) ili inhibitorima monoamino oksidaze (unutar 2 tjedna) kako bi se izbjegli neželjeni učinci; prekomjerno suženje krvnih žila i povećane razine triptana u plazmi. Sumatriptan, almotriptan, eletriptan i naratriptan sadrže sumpor u svojoj strukturi, pa se kod bolesnika koji su imali prethodne teške alergijske reakcije na sulfonamide mogu odabrati triptani bez sumpora (npr. rizatriptan, frovatriptan ili zolmitriptan). Poznato je da česti unos triptana kod nekih osoba dovodi do javljanja glavobolje zbog pretjerane upotrebe lijekova stoga se preporuča ograničiti uporabu triptana na manje od 10 dana mjesečno kako bi se smanjio rizik (Ong JJY i De Felice, 2017).

4.1.3.9. Koronarni vaskularni učinci triptana

5-$HT_{1B/1D}$ receptori prisutni su i na koronarnim i arterijama udova. U koronarnoj arteriji 5-HT_2 receptori su važniji, ali oko 20-30% odgovora posreduju 5-HT_1 receptori. Prema tome, primjena triptana uzrokuje smanjenje promjera koronarne arterije i kratko suženje arterija ekstremiteta. Premda ta manja suženja vjerojatno neće uzrokovati simptome, a rizik za kardiovaskularne događaje je vrlo nizak kod zdravih osoba s migrenom, triptani mogu uzrokovati ishemiju kod osoba s koronarnom bolešću. Rijetki slučajevi moždanog udara, infarkta miokarda i aritmije zabilježeni su u vremenskom periodu uzimanja triptana. Iz tog razloga, bolesnici s infarktom miokarda, koronarnom arterijskom bolesti, moždanim udarom, nekontroliranom hipertenzijom i vaskulitisom ne mogu koristiti triptane. Osim toga, za pacijente s hemiplegičkom migrenom ili s produljenom aurom, kao i za trudnice, triptani nisu preporučljivi (Negro i sur. 2018; Villalón i sur., 2003).

Znanje da $5HT_{1D}$ i $5HT_{1F}$ receptori mogu prekinuti prijenos signala boli u trigeminalnim putovima aktiviranim tijekom napadaja migrene potaknuli su istraživanja

otkrivanja selektivnih agonista upravo tih receptora, koji bi i dalje imali učinke u trigeminalnom sustavu, ali bez vaskularnih nuspojava (Schytz i sur., 2017).

4.1.4. Antiemetici

Antiemetici su važna pomoćna terapija, posebno kod bolesnika s izraženom mučninom koja je onesposobljavajući simptom i može biti prediktor slabog terapijskog odgovora (Charles, 2017). Pacijenti nemaju mučninu tijekom svakog napadaja migrene i često se za taj simptom ne koriste lijekovi. Jedna je studija pokazala da je ozbiljna mučnina povezana sa smanjenom terapijskom učinkovitošću intravenski primijenjenog dihidroergotamina, a učestala mučnina faktor je rizika za napredovanje migrene, što upućuje na to da učinkovito liječenje mučnine može poboljšati i kratkoročni i dugoročni odgovor na terapiju. Dokazana je učinkovitost metoklopramida, antagonista dopaminskih receptora (Charles, 2018).

Metoklopramid se obično primjenjuje u jedinici hitne službe za liječenje mučnine i povraćanja. Zbog svog prokinetičkog utjecaja smanjuje gastričnu stazu, povećava apsorpciju istovremeno primijenjenih lijekova i učinkovit je u liječenju migrene tijekom trudnoće. Uobičajena doza metoklopramida koja se može sigurno primijenjiti do 4 puta dnevno je 10 mg. Rezultati jedne metaanalize sugeriraju da bi se intravenski metoklopramid trebao smatrati primarnom terapijom migrene u jedinicama hitne službe te da osim antiemetičkog djelovanja, metoklopramid ima i primarni učinak na migrenu (Ong i De Felice, 2017). Za aprepitant, antagonist neurokininskih receptora za supstanciju P, objavljen je pozitivan učinak na mučninu povezanu s primjenom dihidroergotamina (Charles, 2018).

4.1.5. Kombinirana terapija

Ostali lijekovi za prvu liniju za blage do umjerene migrene uključuju nespecifične lijekove kao što su NSAIL, paracetamol, kofein. Fiksna kombinacija ASK (250 mg), paracetamola (200 mg) i kofeina (50 mg) pokazala je veću učinkovitost od istih lijekova koji su primjenjivani kao monoterapija (Capi i sur., 2017).

Klinička ispitivanja proučavala su i kombinacije triptana s NSAIL, osobito kombinacije sumatriptana i naproksena. Nedavni sustavni pregledi pokazali su da je sumatriptan-naproksen učinkovitiji od placeba i samog sumatriptana ili naproksena u olakšavanju i otklanjanju boli (Negro i sur. 2018).

Metoklopramid se može dodati terapiji triptanima ili NSAIL-a za liječenje mučnine i također može pojačati apsorpciju tih lijekova zahvaljujući svom prokinetičkom učinku. Međutim, uslijed primjene kombinacija lijekova raste i rizik od neželjenih učinaka. Primjerice, kod kofeina poremećaj spavanja (ukoliko je to okidač migrene) i glavobolja kao simptom prekida primjene kofeina (Ong JJY i De Felice, 2017).

4.2. PROFILAKTIČKO LIJEČENJE MIGRENE

Lijekovi za profilaksu su oni koji se svakodnevno uzimaju kako bi smanjili učestalost, trajanje i intenzitet migrenske glavobolje (Chiang i Starling, 2017). Preventivni lijekovi mogu biti prikladni za pacijente koji ispunjavaju jedan ili više sljedećih kriterija: pacijent je onesposobljen zbog migrenske glavobolje tri ili više dana mjesečno; lijekovi za akutnu terapiju su nedjelotvorni, kontraindicirani ili pretjerano korišteni; pacijent ima produljenu auru ili migrenski infarkt; sama migrena traje duže od tri dana; napadaji se javljaju više od osam puta mjesečno, unatoč akutnoj terapiji. Prevencija migrene zahtijeva primjenu terapije kontinuirano, neovisno o napadaju. (Moriarty-Sheehan, 2002).

Epidemiološke studije pokazuju da svega 11% migrenoznih bolesnika primjenjuje preventivnu terapiju, premda bi njih oko 38% moglo imati korist od preventivnih pristupa. (Lipton i Silberstein, 2015).

Oralni lijekovi koji se obično koriste uključuju antiepileptike (kao što je topiramat); antihipertenzive (kao što su beta blokatori); i antidepresive (kao što su triciklički antidepresivi). Flunarizin, blokator kalcijskih ionskih kanala, se također smatra lijekom prvog izbora za profilaksu migrene u Europi. Među tim lijekovima, topiramat je pokazao učinkovitost u velikim, randomiziranim placebom kontroliranim studijama kod pacijenata s kroničnom migrenom (Chiang i Starling, 2017).

Za neke pacijente, ti lijekovi mogu biti vrlo učinkoviti, iako je prosječna razlika u danima glavobolje mjesečno između preventivnih terapija i placeba bila mala u kliničkim ispitivanjima. Štetni učinci su uobičajeni za većinu preventivnih lijekova, a pacijenti često izvješćuju o početnom odgovoru koji se gubi usprkos povećanim dozama. Adherencija je općenito slaba (Charles, 2017).

Odgovor na preventivnu terapiju pacijenti bi trebali bilježiti u dnevniku glavobolje. Iako se preferira monoterapija, kombinirana terapija može se pokazati korisnom ukoliko primjena samo jednog lijeka ne poboljšava stanje bolesnika. Prije propisivanja preventivnog lijeka, trebalo bi isključiti moguće druge zdravstvene probleme (komorbiditete) (Moriarty-Sheehan, 2002).

Postoje ograničeni dokazi koji podupiru uporabu bezreceptnih lijekova i dodataka prehrani - uključujući koenzim Q10, riboflavin, magnezij i melatonin, no oni se ipak široko upotrebljavaju zbog njihovog prihvatljivog profila nuspojava. Bez jasnih bioloških ili fenotipskih prediktora odgovora na specifične preventivne pristupe, izbor preventivne terapije za migrenu uglavnom se temelji na profilu nuspojava i koegzistirajućim stanjima (Charles, 2017).

Na primjer, hipertenzivni pacijent s migrenom može imati koristi od beta-blokatora, a antidepresiv može pružiti dodatnu korist pacijentu s depresijom ili problemima spavanja uz migrenu (Lipton i Silberstein, 2015).

Iako beta-blokatori mogu biti djelotvorni u liječenju migrene povezane s anksioznošću, istovremene bolesti kao što su astma, hipotenzija, Raynaudova bolest ili dijabetes isključuju njihovu primjenu. Slično tome, amitriptilin može pružiti adekvatnu profilaksu kod pacijenata koji pate od depresije ili imaju poremećaje spavanja, ali je kontraindiciran kod bolesnika sa srčanim aritmijama, glaukomom ili urinarnom retencijom (Lipton i Silberstein, 2015; Moriarty-Sheehan, 2002).

Učinkovitost profilaktičkog lijeka može se odrediti nakon najmanje 2 do 3 mjeseca kontinuirane primjene. Preventivno liječenje ne mora biti doživotno; pacijenti koji reagiraju na preventivne pristupe mogu terapiju postepeno smanjivati ili prekinuti nakon 6 mjeseci uspješnog liječenja (Lipton i Silberstein, 2015).

Trenutno je više od 40 različitih terapijskih pristupa dostupno za prevenciju migrene, s promjenjivom stopom odgovora. Rijetko koji dovodi do izlječenja i često su povezani sa štetnim učincima. Samo je pet lijekova odobreno od američke agencije za hranu i lijekove

(*Food and Drug Administration*, FDA) za prevenciju epizodne migrene. To uključuje beta-blokatore propranolol i timolol te antikonvulzive divalproeks natrij tj. natrijev valproat i topiramat. Onabotulinum toksin A (155 internacionalnih jedinica injiciran intradermalno u 31 točku) trenutno je jedini lijek odobren za prevenciju kronične migrene u odraslih osoba u dobi od 18 godina ili starijih koji imaju ≥ 15 dana mjesečno glavobolju koje traju ≥ 4 sata po danu (Lipton i Silberstein, 2015).

Trenutno se razvijaju učinkovitiji i podnošljiviji lijekovi za prevenciju, uglavnom monoklonska protutijela koja ciljaju CGRP (galkanezumab, eptinezumab ili TEV-48125) ili receptor preko kojeg djeluje (erenumab) (Puledda i sur., 2017).

Glavni cilj u liječenju kronične migrene je smanjenje utjecaja migrene na kvalitetu života bolesnika. Stoga su terapijski ciljevi smanjiti učestalost, dugotrajnost i intenzitet migrenskih napadaja. Razne nefarmakološke mjere korisne su za prevenciju napadaja migrene i trebale bi se provoditi: izbjegavanje okidača (kofein, alkohol, stres...), rješavanje faktora rizika (gubitak težine, lakše podnošenje i prilagodba na okolišni stres, dovoljno sna) i sl. (Escher i sur., 2017).

Injekcije lokalnih anestetika sa ili bez steroida, osobito u području okcipitalnih živaca, redovito se obavljaju u kliničkim centrima kao preventivna terapija za bolesnike s migrenom. Kliničko iskustvo ukazuje da su ti postupci osobito korisni kod pacijenata s vrlo čestom migrenom, kao i kod onih s glavoboljom uzrokovanom prekomjernom upotrebom triptana (Charles, 2018).

Smjernice temeljene na dokazima (EBM) koje se bave prevencijom epizodne migrene (razine preporuke):

Razina A - pokazano je da divalproeks natrij i natrijev valproat, te topiramat postižu dobru učinkovitost; međutim, valproična kiselina ima teratogeno djelovanje pa se ne smije koristiti kod žena generativne dobi. Beta-blokatori, uključujući propranolol, metoprolol i timolol, su razina A, a jedini triptan indiciran za liječenje migrena povezanih s menstruacijom je frovatriptan (Jay i Barkin, 2017; Silberstein, 2017).

Razina B - lijekovi koji su vjerojatno učinkoviti uključuju antidepresive amitriptilin i venlafaksin, beta-blokatore atenolol i nadolol, i triptane koji mogu liječiti migrene povezane s menstruacijom (naratriptan i zolmitriptan) (Jay i Barkin, 2017; Silberstein, 2017).

Razina C - lijekovi koji su možda učinkoviti uključuju inhibitor angiotenzin konvertaze lizinopril; blokator angiotenzinskih receptora kandesartan, alfa-agonist klonidin i antiepileptik karbamazepin. U ovoj kategoriji su i beta-blokatori nebivolol i pindolol, te antihistaminik ciproheptadin, koji se koristi kao primarni profilaktički lijek za djecu (Jay i Barkin, 2017; Silberstein, 2017).

Doze i razina preporuke, kao i nuspojave, za primjenu lijekova u profilaktičkom liječenju migrene prikazani su u tablici 4.

Tablica 4. Lijekovi u prevenciji migrene (prilagođeno prema Bozoghlanian, 2012)

Lijek	Doza	Razina preporuke	Nuspojave
Beta - blokatori			
Propranolol	80 – 160 mg (jednom dnevno)	A	Hipotenzija
Metoprolol	25 – 100 mg (1–2 puta dnevno)	A	Hipotenzija
Blokatori kalcijskih kanala			Povećanje tjelesne mase, tardivna
Flunarizin	5 – 15 mg (jednom dnevno)	A	diskinezija
Ostali antihipertenzivi			Hipertenzija i
Kandesartan	16 mg (jednom dnevno)	C	hiperkalemija
Antidepresivi			
Amitriptilin	25 – 75 mg (jednom dnevno)	B	Antikolinergičke nuspojave
Venlafaksin	75 – 150 mg (dva puta dnevno)	B	Pospanost i urinarna retencija
Antiepileptici			
Topiramat	50 – 100 mg	A	Nefrolitijaza, akutni glaukom
Valproat	250 – 500 mg (dva puta dnevno)	A	Povećanje tjelesne mase, tremor, gubitak kose
Onabotulinum toksin A	155 U		Glavobolja, bol u vratu, opća mišićna slabost
Suplementacija			
Riboflavin	200 mg (dva puta dnevno)	C	Obojeni urin
Koenzim Q	10 – 100 mg (tri puta dnevno)	C	Gastrointestinalne smetnje
Magnezij	400 – 600 mg (jednom dnevno)	C	dijareja

4.2.1. Antihipertenzivi

Beta-blokatori

Beta-blokatori su najčešće korištena skupina lijekova u profilaktičkom liječenju migrene i kod polovice pacijenata uzrokuju smanjenje učestalosti napadaja za više od 50%. Dokazi sustavno upućuju na učinkovitost neselektivnog beta-blokatora propranolola i selektivnog beta-blokatora metoprolola. Atenolol, bisoprolol, nadolol i timolol također su učinkoviti dok beta-blokatori s intrinzičnim simpatomimetičkim djelovanjem (npr. acebutolol, alprenolol, oksprenolol, pindolol) nisu učinkoviti za prevenciju migrene (Silberstein, 2015).

Kontraindikacije uporabe beta-blokatora za liječenje migrene uključuju astmu i kroničnu opstruktivnu plućnu bolest, Raynaudovu bolest, perifernu vaskularnu bolest i šećernu bolest. Svi beta-blokatori mogu izazvati bihevioralne nuspojave, kao što su pospanost, umor, letargija, poremećaji spavanja, noćne more, depresija, poremećaj pamćenja i halucinacije. Ostale potencijalne nuspojave uključuju gastrointestinalne simptome, hipotenziju, bradikardiju i impotenciju (Silberstein, 2015).

Blokatori kalcijskih kanala

Blokatori kalcijskih kanala su druga linija terapije za profilaksu migrene. Djelovanje nastupa sporije u usporedbi s beta-blokatorima i mogu u početku terapije povećati učestalost migrenskih napadaja. Prema meta-analizi koja ispituje lijekove za prevenciju migrene, flunarizin je pokazao učinkovitost u smanjenju frekvencije migrene u osam placebo kontroliranih ispitivanja. Dva od tri ispitivanja koja su uspoređivala verapamil s placebom pokazala su njegovu učinkovitost u prevenciji migrene. Međutim, te studije imale su visoke stope odustajanja pacijenata zbog neželjenih učinaka što je imalo utjecaja na pozitivan ishod istraživanja. Nimodipin je pokazao različite rezultate u šest placebo-kontroliranih studija. Nema dovoljno studija o učinkovitosti diltiazema u prevenciji migrene (Bozoghlanian i Vasudevan, 2012).

4.2.2. Antidepresivi

Antidepresivi su korisni u liječenju mnogih stanja kronične boli, uključujući glavobolju, neovisno o prisutnosti depresije, a analgetski odgovor se javlja prije i pri nižim dozama nego u slučaju liječenja depresije. U eksperimentalnim modelima boli na životinjama, antidepresivi djeluju sinergistički s opioidima. Antidepresivi koji su klinički učinkoviti u prevenciji glavobolje djeluju kao inhibitori ponovnog povrata noradrenalina i serotonina povećavajući tako njihovu signalizaciju ili su antagonisti 5-HT_2 receptora (Silberstein, 2015).

Triciklički antidepresiv amitriptilin dokazano je učinkovit za prevenciju migrene. Usporedne studije amitriptilina s topiramatom i venlafaksinom pokazuju sličnu učinkovitost pri ispitivanim dozama (Silberstein i sur., 2012).

Raspon doza za tricikličke antidepresive je širok i mora biti individualiziran. Amitriptilin i doksepin imaju sedativni učinak. Pacijenti s istovremenom depresijom mogu zahtijevati veće doze ovih lijekova za liječenje temeljne depresije. Liječenje se započinje s manjom dozom odabranog tricikličkog antidepresiva navečer prije spavanja, osim kada se koristi protriptilin, koji se primjenjuje ujutro. Ako triciklički antidepresiv ima pretjerano sedativno djelovanje, pacijent se prebacuje s tercijarnog tricikličkog antidepresiva (npr. amitriptilina, doksepina) na sekundarni triciklički antidepresiv (npr. nortriptilin, protriptilin). Nuspojave kao što su suha usta, metalni okus, konstipacija, vrtoglavica, mentalna konfuzija, tahikardija, lupanje srca, zamagljeni vid i urinarna retencija česte su kod tricikličkih antidepresiva (Silberstein, 2015).

Pokazalo se da je venlafaksin, selektivni inhibitor ponovne pohrane serotonina i noradrenalina također učinkovit te se može koristiti kao lijek drugog izbora (Evers i sur., 2009; Silberstein, 2015).

4.2.3. Antiepileptici

Antiepileptici se sve više preporučuju za prevenciju migrene. Smatra se da ti lijekovi djeluju različitim mehanizmima koji uključuju inhibiciju o naponu ovisnih ionskih kanala, aktivaciju receptora za gama-aminomaslačnu kiselinu (GABA), kao i smanjenje djelovanja glutamata. U središnjem živčanom sustavu GABA je glavni inhibitorni neurotransmitor i

poznati antikonvulzivni lijekovi poput natrij valproata, topiramata i gabapentina pokazali su se učinkoviti u prevenciji migrene kroz modulaciju GABA neurotransmisije (Arulmozhi i sur., 2005).

Divalproeks natrij i topiramat su jedini lijekovi iz skupine antiepileptika koji imaju FDA odobrenje za prevenciju migrene (Silberstein, 2015).

Divalproeks natrij je kombinacija valproične kiseline i natrij valproata. Nekoliko randomiziranih placebo-kontroliranih studija potvrdilo je njegovu učinkovitost, sa stopama odgovora u rasponu između 43% i 48%, s dozama koje se kreću od 500 mg do 1500 mg dnevno. Pokazalo se da je divalproeks natrij s produljenim oslobađanjem također učinkovit za prevenciju migrene, a suradljivost pacijenata i profil nuspojava povoljniji su s ovom formulacijom (Silberstein, 2015).

U većini ispitivanja pacijenti koji su uzimali divalproeks natrij ili natrij valproat nisu prijavili više nuspojava nego oni koji su uzimali placebo (Silberstein i sur., 2012).

Štetni učinci koji su opaženi uključuju povećanje tjelesne mase, gubitak kose, mučninu, pospanost, tremor i vrtoglavicu. Valproična kiselina je poznati teratogen; stoga, ukoliko je propisana ženama reproduktivne dobi, treba obaviti konzultaciju s pacijenticom o kontracepciji te dodatnoj terapiji folnom kiselinom (Bozoghlanian i Vasudevan, 2012).

Osim poznatih teratogenih učinaka, uključujući defekte neuralne cijevi, FDA je objavila upozorenje zdravstvenim djelatnicima i pacijentima da lijekovi koji uključuju i odnose se na valproičnu kiselinu mogu uzrokovati smanjenje IQ rezultata djece čije su majke uzimale taj lijek tijekom trudnoće (Silberstein, 2015).

Liječenje valproatom zahtijeva pažljivo praćenje i testiranje zbog rizika od pankreatitisa, zatajenja jetre, razvoja policističnih jajnika, teratogenosti, trombocitopenije i drugih krvnih poremećaja. Apsolutne kontraindikacije su trudnoća (valproična kiselina/divalproeks natrij je kategorija X u trudnoći) i povijest poremećaja jetre ili pankreatitisa. Druge kontraindikacije su trombocitopenija, pancitopenija i poremećaji krvarenja (Silberstein, 2015).

Smatra se da topiramat ima dvostruke učinke na neurotransmisiju – povećava inhibitorne učinke GABA-e, a istovremeno smanjuje ekscitatorne učinke glutamata koji su uključeni u fiziologiju migrene. Farmakološki mehanizmi na kojima se temelji njegova antimigrenska aktivnost mogu uključivati regulaciju ionskih kanala membrane neurona (blokiranje voltažnih natrijevih i kalcijskih kanala, aktivacija kalijevih kanala), modulaciju

oslobađanja neurotransmitora (inhibicija glutamata, indukcija GABA-ergičkih puteva), i inhibicija nekih izoenzima karboanhidraze. Istraživanja su pokazala inhibitorni učinak na ekscitabilnost motoričkog i vizualnog korteksa. Na temelju ovog širokog mehanizma djelovanja, topiramat može spriječiti razvoj depresije kortikalnog širenja smanjenjem nociceptivnog prijenosa i općenito inhibirajući neuronsku hiperekscitabilnost. Međutim, topiramat je pokazao kognitivne nuspojave, koji su vjerojatno odraz središnjeg inhibirajućeg učinka. Rezultati kliničkih ispitivanja upućuju na to da preventivno liječenje topiramatom u bolesnika s epizodnom migrenom može smanjiti rizik od povećanja broja dana glavobolje, što u nekim slučajevima može spriječiti razvoj kronične migrene (Aurora i Brin, 2017).

Četiri istraživanja prve razine i sedam istraživanja druge razine pokazuju da je topiramat (50 mg dnevno do 200 mg dnevno) učinkovit u prevenciji migrene. Njegova je učinkovitost usporediva s amitriptilinom. Najčešći štetni učinak topiramata je parestezija; druge česte nuspojave su poteškoće s koncentracijom i pamćenjem, jezični problemi, umor, smanjeni apetit, mučnina, proljev, bubrežni kamenci, smanjenje tjelesne mase, hipoestezija i bol u trbuhu. FDA je tijekom 2011. godine obavijestila zdravstvene djelatnike i pacijente o povećanom riziku od razvoja rascjepa usne i nepca kod djece žena liječenih topiramatom tijekom trudnoće (Silberstein, 2015).

4.2.4. Onabotulinum toksin A

Onabotulinum toksin tipa A je učinkovit, siguran i dobro podnošljiv profilaktički lijek za odrasle osobe s kroničnom migrenom. Djeluje na C-meningealna vlakna inhibirajući mehaničku nocicepciju; blokira oslobađanje neurotransmitora kao što su glutamat, CGRP i supstanca P iz primarnih aferentnih nociceptivnih vlakana, čime se smanjuje periferna i središnja trigeminalna senzitizacija (Domínguez i sur., 2018; Lovati i Giani, 2017).

Onabotulinum toksin A je jedini profilaktički lijek odobren od američke FDA za profilaktičko liječenje kronične migrene, a kao lijek izbora preporučuje ga i *American Academy of Neurology* (Escher i sur., 2017).

U Velikoj Britaniji *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) preporučuje onabotulinum toksin A kao profilaktički lijek za kroničnu migrenu u bolesnika koji nisu reagirali na najmanje tri prethodne farmakološke profilaktičke terapije. Prema kriterijima NICE, liječenje onabotulinum toksinom A treba biti prekinuti kada pacijenti ne

odgovaraju očekivano na liječenje (definirano kao smanjenje broja dana glavobolje mjesečno manje od 30%) ili kada se stanje bolesnika mijenja u epizodičnu migrenu (definirano kao manje od 15 dana glavobolje mjesečno za tri uzastopna mjeseca) (Escher i sur., 2017).

Nekoliko istraživanja potvrdilo je da onabotulinum toksin A može smanjiti simptome i učestalost glavobolje te poboljšati kvalitetu života pacijenata koji boluju od kronične migrene ako se upotrebljava profilaktički, čak i kada je prisutna prekomjerna upotreba lijekova (Lovati i Giani, 2017).

Dijagnozu kronične migrene postavlja neurolog specijaliziran za liječenje kronične migrene i BOTOX® mora biti primijenjen isključivo pod njegovim nadzorom. Injekcije moraju biti podijeljene kroz 7 specifičnih mišićnih područja glave/vrata (Tablica 5). S izuzetkom mišića procerusa koji mora biti injiciran samo u jedno mjesto (središnja linija), svi drugi mišići moraju biti injicirani bilateralno s time da polovica mjesta u koja je primijenjena injekcija mora biti s lijeve strane, a druga polovica s desne strane glave i vrata. Ukoliko postoji predominirajuće mjesto boli, dodatne injekcije mogu se primijeniti na jednu ili obje strane u do 3 specifične grupe mišića (okcipitalni, temporalni i trapezius) do maksimalne doze po mišiću kao što je navedeno u tablici 5. Preporučena doza je 155 jedinica do 195 jedinica intramuskularno (i.m.) kao injekcije od 0,1 ml (5 jedinica) na 31 do 39 mjesta, a preporučeno ponavljanje liječenja je svakih 12 tjedana (www.halmed.hr).

Tablica 5. Doziranje BOTOX®-a po mišiću za kroničnu migrenu (www.halmed.hr)

	Preporučena doza
Područje glave/vrata	Ukupna doza (broj mjesta injiciranja[a])
Frontalis[b]	20 jedinica (4 mjesta)
Corrugator[b]	10 jedinica (2 mjesta)
Procerus	5 jedinica (1 mjesto)
Occipitalis[b]	30 jedinica (6 mjesta) do 40 jedinica (do 8 mjesta)
Temporalis[b]	40 jedinica (8 mjesta) do 50 jedinica (do 10 mjesta)
Trapezius[b]	30 jedinica (6 mjesta) do 50 jedinica (do 10 mjesta)
Vratna paraspinalna mišićna grupa[b]	20 jedinica (4 mjesta)
Ukupni raspon doza:	155 jedinica do 195 jedinica, 31 do 39 mjesta injiciranja

[a] 1 i.m. mjesto injiciranja = 0,1 mL = 5 jedinica BOTOX®-a, [b] Doza aplicirana bilateralno

Na temelju studija koje su uspoređivale učinkovitost onabotulinum toksina A s oralnim profilaktičkim lijekovima za kroničnu migrenu zaključeno je da je onabotulinum toksin A jednako učinkovit kao amitriptilin. Nije bilo značajne razlike između ispitivanih skupina u krajnjim točkama, uključujući postotak bolesnika koji su dosegli 50%-tno smanjenje broja dana glavobolje (Chiang i Starling, 2017).

Nuspojave vezane uz terapiju bile su slabost mišića, bol u vratu, ptoza vjeđe, pareza lica, mijalgija i bol na mjestu injiciranja. Ove nuspojave su rijetke i mogu biti posljedica nepravilnog injiciranja (Chiang i Starling, 2017).

Prednost onabotulinum toksina A pred ostalom preventivnom terapijom je lokalna primjena, dugotrajno djelovanje, što olakšava funkcioniranje bolesnika, dok su negativne strane „strah od injekcije“ i bol nakon primjene.

4.2.5. Nefarmakološko profilaktičko liječenje migrene

Nefarmakološki pristupi prevencije epizodne migrene koji su pokazali učinkovitost su kognitivna-bihevioralna terapija (CBT, *Cognitive-behavioral therapy*), tehnike relaksacije, biofeedback (elektromiografija), masaža i fizikalna terapija. Tehnike relaksacije i biofeedback usredotočuju se na percepciju fizičkih senzacija, uključujući bol. CBT može pomoći bolesnicima upravljati čimbenicima koji precipitiraju ili pogoršavaju migrenu, kao i pomoći u rješavanju problema lošeg raspoloženja i stresa. Ovi pristupi, uz akupunkturu, mogu se koristiti sami ili zajedno s lijekovima (Lipton i Silberstein, 2015).

Potrebno je poticati promjene u načinu života kao što su prehrambene navike, s ciljem izbjegavanja namirnica koji su okidači glavobolje (npr. sir, alkohol). Pacijenti bi također trebali prepoznati i izbjegavati okidače migrene kada je to moguće jer se na taj način može smanjiti težinu napadaja migrene ili čak izbjeći nova epizoda (Moriarty-Sheehan, 2002).

4.3. LIJEKOVI U FAZAMA KLINIČKOG ISTRAŽIVANJA

4.3.1. Agonisti 5-HT_{1F}

Unatoč poznatoj farmakologiji triptana u liječenju migrene, njihova upotreba je ograničena kod bolesnika sa srčanim čimbenicima rizika, što je ukazalo na potrebu razvoja boljih lijekova, bez vazokonstriktornih učinaka. Pozornost istraživača usmjerena je na 5-HT_{1F} receptor koji je aktiviran do određenog stupnja nekim triptanima, poput naratriptana, ali ne od drugih, kao što je rizatriptan. 5-HT_{1F} receptori se nalaze u trigemino-cervikalnom kompleksu (TCC, *trigemincervical complex*) i trigeminalnom gangliju, a njihova aktivacija inhibira trigeminalnu aktivnost kod štakora i mačaka (Goadsby i sur., 2017).

Ispitivanjem različitih 5-HT agonista utvrdila se značajna korelacija između afiniteta za 5-HT_{1F} receptor i inhibicije ekstravazacije proteina plazme bez vazokonstriktornih učinaka, što takve lijekove čini pogodnim za bolesnike sa srčanim čimbenicima rizika (Capi i sur., 2017).

Ljudski 5-HT_{1F} receptor prvi je put identificiran i kloniran 1993. godine. Eksprimiran je u u različitim područjima SŽS-a koji su izravno ili posredno uključeni u nocicepciju, kao što su: trigeminalni ganglij, globus pallidus, *nucleus tractus solitarius* (NTS), *substantia nigra*, periakveduktalna siva tvar (PAG), dorzalni rogovi kralježnične moždine, *nucleus caudatus*, *putamen* i *accumbens* te TNC. Zanimljivo je da se eksprimira i na cerebrovaskularnim tkivima kao i perifernim arterijama (Rubio-Beltrán i sur., 2018).

Prvi agonist 5-HT_{1F} receptora koji je bio testiran je kodnog naziva LY334370. Taj spoj, uz očuvanje tipične jezgre triptanskog indola, pokazao je visoku selektivnost za 5-HT_{1F} receptore, kao i značajan afinitet za 5-HT_{1A} receptore (Negro i sur. 2018). Predstavljao je prototip za agoniste 5-HT_{1F} receptora i dosegao je fazu II kliničkih ispitivanja. Međutim, daljnja ispitivanja su bila zaustavljena zbog oštećenja jetre u pasa nakon primjene lijeka duže od mjesec dana. Važno je napomenuti da oštećenja jetre nisu prijavljena kod drugih vrsta, čime je odbačena hepatotoksičnost kao posljedica mehanizma djelovanja lijeka (Rubio-Beltrán i sur., 2018).

Pokazao je i značajni afinitet za 5-HT_{1A} receptore i mogućnost aktivacije vaskularnih 5-HT_{1B} receptora u terapijskom rasponu doza (Capi i sur., 2017).

Stoga je razvijen lasmiditan, također poznat kao COL-144 i LY573144, novi agonist 5-HT receptora s visokom afinitetom i selektivnošću za 5-HT_{1F} receptor, pripadnik nove skupine lijekova nazvane „ditani“. Kemijska struktura lasmiditana, kao i farmakološki profil, razlikuje se od triptana. Indolna struktura triptana, identična serotoninu, zamijenjena je piridinoil-piperidinskim skeletom, koji se ne nalazi ni u jednoj skupini antimigrenika. Osim toga, učinkovitost lasmiditana posredovana je putem nevaskularnog, prvenstveno neuronskog mehanizma, bez vazokonstriktornog učinka karakterističnog za triptane (Capi i sur., 2017).

Osim ciljanja perifernih 5-HT_{1F} receptora, lasmiditan ima središnje djelovanje zbog povećane lipofilnosti i posljedično mogućnosti prodiranja kroz krvno-moždanu barijeru. Lasmiditan je bolji od ostalih agonista 5-HT_{1F} receptora kao što je LY-334370 zbog puno veće selektivnosti za 5-HT_{1F} receptor, izostanka aktivnosti na 5-$HT_{1B/D}$ receptorima i izuzetno niskog afiniteta za 5-HT_{1A} receptor (Reuter i sur., 2015).

In vitro studije pokazale su 450 puta veću selektivnost i veći afinitet za 5-HT_{1F} nego za 5-HT_{1A}, 5-HT_{1B} i 5-HT_{1D} receptore te vrlo niski afinitet prema ostalim receptorima iz 5-HT_1 podskupine, čak i ako su svi strukturno homologni. Osim toga, lasmiditan nije pokazao značajni afinitet za monoaminergične podtipove receptora, za koje je poznato da reguliraju vaskularni tonus (Negro i sur. 2018).

Studije su također pokazale da lasmiditan učinkovito blokira duralnu ekstravazaciju proteina plazme i može blokirati aktivaciju trigeminalnih neurona drugog reda, što je ključni mehanizam u patofiziologiji akutne migrene (Reuter i sur., 2015; Rizzoli, 2014).

Provedene su studije kako bi se ispitala sigurnost, podnošljivost, farmakodinamika i farmakokinetika lasmiditana (Negro i sur. 2018). Svi simptomi povezani s migrenom, kao što su mučnina, povraćanje, fonofobija i fotofobija, značajno su smanjeni nakon dva sata, najjači učinak je postignut za fonofobiju i fotofobiju u dozi od 100 i 400 mg (Raffaelli i sur., 2017).

Najčešći prijavljeni štetni učinak kod primjene intravenske formulacije lasmiditana bila je prolazna blaga parestezija, a zabilježeni su i osjećaji umora, vrtoglavice i pospanost. Ukupno 65% ispitanika koji su primali lasmiditan i 43% u placebo skupini prijavilo je nuspojave. Kardiovaskularne nuspojave nisu prijavljene ni u jednoj dozi, potvrđujući opću kardiovaskularnu sigurnost. Nisu bili prijavljeni simptomi stezanja ili bolova u prsima kao što je to kod triptana (Raffaelli i sur., 2017).

Trenutno su u tijeku dva klinička ispitivanja faze III i jedna dugoročna, otvorena studija kojima će se procijeniti njegova dugoročna učinkovitost (Negro i sur. 2018).

4.3.2. Antagonisti za CGRP receptore

Antagonisti CGRP receptora (gepanti) bili su prvi lijekovi razvijani i testirani s djelovanjem na CGRP signalni put, gdje su dokazali da imaju odgovarajuću djelotvornost i kod akutne migrene i u njenoj profilaksi. Prvi takav spoj kodnog imena BI 44370 TA pokazao je djelotvornost ovisnu o dozi u liječenju akutnih napadaja migrene, a zatim su slijedila istraživanja s rimegepantom, koji je bio bolji od placeba u nekoliko različitih doza u akutnom liječenju migrene (75, 150 i 300 mg), te olkegepantom i telkagepantom. Ti podaci dali su prvi dokaz da je djelovanje na CGRP signalni put nov i učinkovit antimigrenski pristup. Međutim, unatoč golemim naporima, niti jedan od navedenih lijekova nije odobren za kliničku upotrebu zbog lošeg sigurnosnog profila (Pellesi i sur., 2017).

Hepatotoksičnost je primijećena tijekom kroničnog kontinuiranog davanja antagonista CGRP receptora. Budući da je migrena kronična bolest, koja se treba liječiti bez hospitalizacije, lijekovi moraju biti učinkoviti za oralnu upotrebu i sigurni kada se koriste kronično. Od šest dostupnih CGRP antagonista, tri nisu mogli ispuniti oba ova zahtjeva, a preostala tri su pod evaluacijom (Kuzawińska i sur., 2016).

Olkegepant (BIBN4096) je bio prvi razvijen antagonist CGRP receptora. On se veže specifično na izvanstaničnu regiju RAMP1 (*Receptor activity modifying protein 1*) i time se natječe za vezno mjesto endogenog CGRP. Pokazano je da je klinički učinkovit kada se primjenjuje intravenski tijekom akutnog napadaja migrene (Kuzawińska i sur., 2016).

U studijama su je pokazano da smanjuje bol kroz 2 sata, a dovodi i do poboljšanja povezanih simptoma kao što su mučnina, fotofobija i fonofobija. Najčešće prijavljivana nuspojava bila je blaga parestezija (Messina i Goadsby, 2018).

Njegova djelotvornost je usporediva s triptanima, no bez zabilježenih kardiovaskularnih i hemodinamičkih nuspojava. Olkegepant ima slabu oralnu bioraspoloživost zbog velike molekularne težine (MW = 870 Da) i loših fizikalno-kemijskih svojstava. Štoviše, imao je slabi prolaz kroz krvno-moždanu barijeru i, iako je učinkovito blokirao CGRP-induciranu temporalnu arterijsku dilataciju, nije promijenio tonus cerebralnih žila. Budući da se migrena prvenstveno liječi oralnim putem, razvoj olkegepanta prekinut je zbog poteškoća u razvoju oralne formulacije (Kuzawińska i sur., 2016; Negro i sur., 2012).

Telkagepant je bio prvi oralno dostupan antagonist CGRP receptora. U farmakokinetičkim ispitivanjima brzo se apsorbirao, s Tmax od 1,5h i poluživotom od 6 h.

Stabilno stanje je postignuto 3-4 dana nakon doziranja dva puta dnevno u razmaku od 2 h (Kuzawińska i sur., 2016).

Velike studije potvrdile su superiornost telkagepanta nad placebom u 2-satnom i kontinuiranom smanjenju boli, pozitivno je utjecao na funkcionalnost pacijenata. Štoviše, dokazano je da je telkagepant 300 mg jednako učinkovit kao rizatriptan 10 mg, kao i zolmitriptan 5 mg, a njegova terapijska prednost ostala je konstantna tijekom više napadaja migrene (Messina i Goadsby, 2018).

U usporedbi s triptanskom skupinom, skupina pacijenata koji su uzimali telkagepant imala je manje nuspojava povezanih s lijekovima, a najčešće su suha usta, mučnina, vrtoglavica i pospanost. Osim toga, suprotno triptanima, telkagepant je pokazao da je siguran u bolesnika s migrenom i postojećom koronarnom bolesti (Messina i Goadsby, 2018).

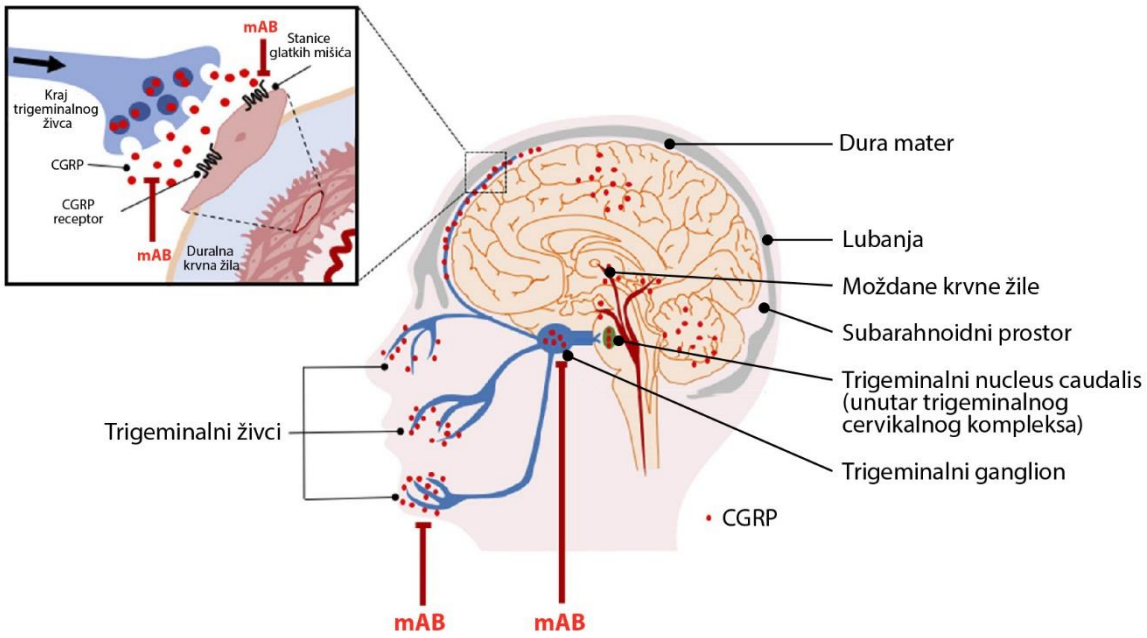
Međutim, neki pacijenti liječeni u fazi II dvaput dnevno imali su povišene jetrene transaminaze nakon više od 2 tjedna liječenja. To nije zapaženo u akutnoj povremenoj terapiji, što upućuje na to da rizik od hepatotoksičnosti može ovisiti o dozi i vremenu. Dakle, zabrinutost zbog hepatotoksičnosti dovela je do prekida razvoja telkagepanta (Kuzawińska i sur., 2016).

Ispitivanja su za rimegepant pokazala njegovu superiornost nad placebom u smanjenju nekoliko praćenih kriterija migrenoznog napadaja, nakon oralne primjene (75 mg, 150 mg i 300 mg). Stope prestanka glavobolje nakon 2 sata za rimegepant kreću se od 29,7% do 32,9% u usporedbi s placebom od 15,3% (Messina i Goadsby, 2018). Međutim, praćena je učinkovitost samo u jednom napadaju migrene, pa su potrebne dodatne studije kako bi se potvrdila njegova podnošljivost i profil sigurnosti (Kuzawińska i sur., 2016). U tijeku je faza III istraživanja (Messina i Goadsby, 2018).

Ubrogepant (MK-1602) je još jedan spoj u fazi kliničkih istraživanja. Još nisu objavljeni podaci o njegovoj sigurnosti i podnošljivosti. Razvijen je kao novi antagonist CGRP receptora za oralnu primjenu u nadi da će se smanjiti hepatotoksičnost povezana s telkagepantom. Rezultati ispitivanja zasad pokazuju da je ubrogepant 100 mg značajno bolji od placeba u otklanjanju boli 2 sata nakon primjene (25,5% ubrogepant 100 mg u odnosu na 8,9% placeba), bez primijećenih ozbiljnih nuspojava i bez hepatotoksičnosti. Najčešće prijavljivane nuspojave bile su blaga vrtoglavica i mučnina. U tijeku su klinička istraživanja faze III koje bi trebale procijeniti njegovu dugotrajnu sigurnost i podnošljivost, te potvrditi učinkovitost (Messina i Goadsby, 2018).

4.3.3. Monoklonska protutijela

Monoklonska protutijela sve se više koriste za liječenje različitih neuroloških poremećaja, pa tako razvijaju i za liječenje migrene. Ona imaju dugi poluživot, što ih čini prikladnim za terapije koje zahtijevaju kroničnu primjenu kao što je prevencija migrene. Nadalje, njihovo dugotrajno djelovanje omogućuje manje učestalo doziranje, npr. jednom ili dvaput mjesečno. Monoklonska protutijela su vrlo specifična, što omogućuje visoko selektivno ciljanje CGRP-a ili njegovog receptora (Slika 3) (Tso i Goadsby, 2017).



Slika 3. Potencijalna mjesta za djelovanje monoklonskih protutijela za CGRP (prilagođeno prema Ong i sur., 2018)

Međutim, CGRP ima mnoge fiziološke aktivnosti u organizmu, zbog čega je potrebno predvidjeti i ispitati širok raspon mogućih štetnih učinaka, od kojih su posebice važni oni vezani uz kardiovaskularni sustav. Budući da je CGRP snažan vazodilatator, rizik od hipertenzije kao kompenzacije vazodilatacijskom učinku, inhibicija vazodilatacije uzrokovane stresom i inhibicija kardioprotektivnih mehanizama tijekom ishemije mogu biti potencijalni rizici za bolesnike liječene CGRP monoklonskim protutijelima. Nadalje, imunološke reakcije su drugi potencijalni problemi (Kuzawińska i sur., 2016). Razjašnjavanje mehanizma djelovanja anti-CGRP monoklonskih protutijela i dalje je od velikog interesa. Raniji

pretklinički podaci ukazuju da anti-CGRP monoklonska protutijela inhibiraju CGRP-induciranu dilataciju kranijalnih arterija in vitro i to ukazuje na moguću učinkovitost kod migrene. Do koje mjere ovaj vaskularni učinak doprinosi prevenciji migrene nije poznato (Khan i sur., 2017).

Četiri monoklonska protutijela trenutno su u razvoju. Tri su humanizirana monoklonska protutijela koji ciljaju sam CGRP: galkanezumab (LY2951742), eptinezumab (ALD403) i fremanezumab (TEV-48215); i jedan koji se veže za CGRP receptor: erenumab (AMG 334). Za razliku od antagonista CGRP receptora, koji su proučavani za akutnu terapiju migrene, monoklonska protutijela su istraživana samo za prevenciju epizodne i kronične migrene (Yuan i sur., 2017).

Iako monoklonska protutijela vrlo vjerojatno predstavljaju buduću strategiju za učinkovitu prevenciju migrene, postoji nekoliko upozorenja vezana za njihovu upotrebu koja treba razmotriti. S obzirom na relativno kratko trajanje tekućih studija, potrebni su dodatni podaci o dugoročnim troškovima terapije, a i samoj učinkovitosti i sigurnosti liječenja mAB-ovima. (Puledda i sur., 2017). Prednosti monoklonskih protutijela pred trenutno dostupnim lijekovima za profilaktičko liječenje migrene prikazane su u tablici 6.

Tablica 6. Razlike između CGRP monoklonskih protutijela i trenutno dostupnih oralnih profilaktičkih lijekova za migrenu (prilagođeno prema Israel i sur., 2018)

	Monoklonska protutijela za epizodnu i kroničnu migrenu	**Trenutno dostupni oralni profilaktički lijekovi**
Specifičnost	+	-
Formulacija	Supkutana/intravenska otopina	Peroralna tableta
Titracija doze	-	+
Učestalost upotrebe	Svaka 3 mjeseca	Svaki dan
Početak djelovanja	Brz (dani)	Spor (tjedni)
Nuspojave		
Utjecaj na tjelesnu masu	-	+
Promjene raspoloženja	-	+
Pospanost/umor	-	+
Kognitivna disfunkcija	-	+
Vrtoglavica	-	+

5. ZAKLJUČAK

Migrenska glavobolja je česti i vrlo onesposobljavajući neurološki poremećaj sa značajnim utjecajem na kvalitetu života pacijenata, te u konačnici i s velikim materijalnim troškovima za društvo u smislu troškova zdravstvene zaštite i gubitka radne produktivnosti. Stoga je prevencija ključna komponenta liječenja migrene. Preventivna terapija može pomoći u smanjenju učestalosti i ozbiljnosti napadaja, ali nijedna preventivna strategija nije u potpunosti uspješna i bez neželjenih učinaka. To je i razumljivo budući da preventivne strategije nisu temeljene na patofiziološkoj podlozi migrene, već su empirijski dokazane. Nuspojave preventivne terapije su najčešći razlog niske adherencije.

Akutno liječenje migrene podrazumijeva upotrebu triptana, specifičnih antimigrenika, koji su trenutno najbolja dostupna terapija. No, u kliničkoj praksi nemaju svi pacijenti isti odgovor na terapiju, kod nekih čak i izostaje, dok kod drugih nuspojave predstavljaju problem zbog kojeg je daljnja primjena lijeka onemogućena. Triptani, uz relativno specifičnu vazokonstrikciju kranijalnih arterija, također u određenoj mjeri uzrokuju i vazokonstrikciju koronarnih arterija što nosi rizik potencijalnih kardiovaskularnih nuspojava. Za pacijente s migrenom i postojećim kardiovaskularnim bolestima kojima je primjena triptana kontraindicirana razvijaju se alternativni antimigrenici bez vazokonstriktorskih učinaka, agonisti 5-HT_{1F} receptora, koji se u dosadašnjim kliničkim ispitivanjima pokazuju uspješnima u akutnom liječenju migrene.

Napredak u razumijevanju patofiziologije migrene i prepoznavanje trigeminovaskularnog sustava kao ključnog doveo je do razvoja novih ciljanih terapija. Aktivacija trigeminovaskularnog sustava uzrokuje oslobađanje različitih neurotransmitora i neuropeptida, uključujući serotonin i peptid povezan s genom za kalcitonin (CGRP), koji moduliraju prijenos boli i vaskularni tonus. Nove terapije usmjerene su na CGRP signalni put.

Nova skupina lijekova su antagonisti CGRP receptora (gepanti) te monoklonska protutijela koja omogućuju selektivno ciljanje CGRP-a. Usprkos kardiovaskularnoj sigurnosti, ti lijekovi imaju dokazane ili moguće druge sigurnosne probleme, te je zaustavljen razvoj dva od četiri lijeka iz te skupine. Monoklonska protutijela za profilaktičko liječenje kronične migrene i za česte epizodne migrene trenutno su u kliničkim ispitivanjima kako bi se razjasnila učinkovitost i podnošljivost ove ciljane mogućnosti liječenja.

6. LITERATURA

Albury CL, Stuart S, Haupt LM, Griffiths LR. Ion channelopathies and migraine pathogenesis. *Mol Genet Genomics*, 2017, 292(4), 729-739.

Arulmozhi DK, Veeranjaneyulu A, Bodhankar SL. Migraine: current concepts and emerging therapies. *Vascul Pharmacol*, 2005, 43(3), 176-87.

Ashina M, Hansen JM, Á Dunga BO, Olesen J. Human models of migraine – short-term pain for long-term gain. *Nat Rev Neurol*, 2017, 13(12), 713-724.

Aurora SK, Brin MF. Chronic Migraine: An Update on Physiology, Imaging, and the Mechanism of Action of Two Available Pharmacologic Therapies. *Headache*, 2017, 57(1),109-125.

Barbanti P, Aurilia C, Egeo G, Fofi L, Palmirotta R. Serotonin receptor targeted therapy for migraine treatment: an overview of drugs in phase I and II clinical development. *Expert Opin Investig Drugs*, 2017, 26(3), 269-277.

Benemei S, Cortese F, Labastida-Ramírez A, Marchese F, Pellesi L, Romoli M, Vollesen AL, Lampl C, Ashina M; School of Advanced Studies of the European Headache Federation (EHF-SAS). Triptans and CGRP blockade - impact on the cranial vasculature. *J Headache Pain*, 2017,18(1),103.

Bozoghlanian M, Vasudevan SV. Overview of migraine treatment. *Pain Manag*, 2012, 2(4), 399-414.

Brainin M, Barnes M, Baron JC, Gilhus NE, Hughes R, Selmaj K, Waldemar G; Guideline Standards Subcommittee of the EFNS Scientific Committee. Guidance for the

preparation of neurological management guidelines by EFNS scientific task forces – revised recommendations 2004*. *Eur J Neurol*, 2004, 11(9), 577-581.

Broner SW, Bobker S, Klebanoff L. Migraine in Women. *Semin Neurol*, 2017, 37(6), 601-610.

Capi M, de Andrés F, Lionetto L, Gentile G, Cipolla F, Negro A, Borro M, Martelletti P, Curto M. Lasmiditan for the treatment of migraine. *Expert Opin Investig Drugs*, 2017, 26(2), 227-234.

Charles A. Migraine. *N Engl J Med*, 2017, 77(6), 553-561.

Charles A. The pathophysiology of migraine: implications for clinical management. *Lancet Neurol*, 2018, 17(2), 174-182.

Chiang CC, Starling AJ. OnabotulinumtoxinA in the treatment of patients with chronic migraine: clinical evidence and experience. *Ther Adv Neurol Disord*, 2017, 10(12), 397-406.

Deen M, Christensen CE, Hougaard A, Hansen HD, Knudsen GM, Ashina M. Serotonergic mechanisms in the migraine brain - a systematic review. *Cephalalgia*, 2017, 37(3), 251-264.

Dodick DW. A Phase-by-Phase Review of Migraine Pathophysiology. *Headache*, 2018, 58, 4-16.

Domínguez C, Vieites-Prado A, Pérez-Mato M, Sobrino T, Rodríguez-Osorio X, López A, Campos F, Martínez F, Castillo J, Leira R. CGRP and PTX3 as Predictors of

Efficacy of Onabotulinumtoxin Type A in Chronic Migraine: An Observational Study. *Headache*, 2018, 58(1), 78-87.

Edvinsson L. The Trigeminovascular Pathway: Role of CGRP and CGRP Receptors in Migraine. *Headache*, 2017, 57, 47-55.

Eriksen MK, Thomsen LL, Olesen J. The Visual Aura Rating Scale (VARS) for migraine aura diagnosis. *Cephalalgia*, 2005, 25(10), 801-810.

Escher CM, Paracka L, Dressler D, Kollewe K. Botulinum toxin in the management of chronic migraine: clinical evidence and experience. *Ther Adv Neurol Disord*, 2017, 10(2), 127-135.

Evers S, Afra J, Frese A, Goadsby PJ, Linde M, May A, Sándor PS; European Federation of Neurological Societies. EFNS guideline on the drug treatment of migraine--revised report of an EFNS task force. *Eur J Neurol*, 2009, 16(9), 968-981.

Gasparini CF, Smith RA, Griffiths LR. Genetic and biochemical changes of the serotonergic system in migraine pathobiology. *J Headache Pain*, 2017, 18(1), 20.

Goadsby PJ. Pathophysiology of migraine. *Ann Indian Acad Neurol*, 2012, 15, S15–S22.

Goadsby PJ, Holland PR, Martins-Oliveira M, Hoffmann J, Schankin C, Akerman S. Pathophysiology of Migraine: A Disorder of Sensory Processing. *Physiol Rev*, 2017, 97(2), 553-622.

Gil-Gouveia R, Martins IP. Clinical description of attack-related cognitive symptoms in migraine: A systematic review. *Cephalalgia*, 2017, doi: 10.1177/0333102417728250.

Hansen JM, Schankin CJ. Cerebral hemodynamics in the different phases of migraine and cluster headache. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2017, doi: 10.1177/0271678X17729783.

Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS). The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. *Cephalalgia*, 2018, 38(1), 1-211.

Hoffmann J, Baca SM, Akerman S. Neurovascular mechanisms of migraine and cluster headache. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2017, doi: 10.1177/0271678X17733655.

Israel H, Neeb L, Reuter U. CGRP Monoclonal Antibodies for the Preventative Treatment of Migraine. *Curr Pain Headache Rep*, 2018, 22(5), 38.

Jay GW, Barkin RL. Primary Headache Disorders Part I- Migraine and the Trigeminal Autonomic Cephalalgias. *Dis Mon*, 2017, 63(11), 308-338.

Khan S, Olesen A, Ashina M. CGRP, a target for preventive therapy in migraine and cluster headache: Systematic review of clinical data. *Cephalalgia*, 2017, doi: 10.1177/0333102417741297.

Kuzawińska O, Lis K, Cessak G, Mirowska-Guzel D, Bałkowiec-Iskra E. Targeting of calcitonin gene-related peptide action as a new strategy for migraine treatment. *Neurol Neurochir Pol*, 2016, 50(6), 463-467.

Lipton RB, Bigal ME, Diamond M, Freitag F, Reed ML, Stewart WF; AMPP Advisory Group. Migraine prevalence, disease burden, and the need for preventive therapy. *Neurology*, 2007, 68(5), 343-349.

Lipton RB, Silberstein SD. Episodic and chronic migraine headache: breaking down barriers to optimal treatment and prevention. *Headache*, 2015, 55, 103-122.

Lovati C, Giani L. Action mechanisms of Onabotulinum toxin-A: hints for selection of eligible patients. *Neurol Sci*, 2017, 38, 131-140.

MacGregor EA. Diagnosing migraine. *J Fam Plann Reprod Health Care*, 2016, 42(4), 280-286.

Marmura MJ, Silberstein SD, Schwedt TJ. The acute treatment of migraine in adults: the american headache society evidence assessment of migraine pharmacotherapies. *Headache*, 2015, 55(1), 3-20.

Martins LB, Teixeira AL, Domingues RB. Neurotrophins and Migraine. *Vitam Horm*, 2017, 104, 459-473.

Messina R, Goadsby PJ. CGRP - a target for acute therapy in migraine: Clinical data. *Cephalalgia*, 2018, doi: 10.1177/0333102418768095.

Millson DS, Tepper SJ, Rapoport AM. Migraine pharmacotherapy with oral triptans: a rational approach to clinical management. *Expert Opin Pharmacother*, 2000, 1(3), 391-404.

Moriarty-Sheehan M. Migraine and its treatment with 5-HT1B/1D agonists (triptans). *J Am Acad Nurse Pract*, 2002, 14(8), 354-359.

Negro A, Koverech A, Martelletti P. Serotonin receptor agonists in the acute treatment of migraine: a review on their therapeutic potential. *J Pain Res*, 2018, 8;11:515-526.

Negro A, Lionetto L, Simmaco M, Martelletti P. CGRP receptor antagonists: an expanding drug class for acute migraine? *Expert Opin Investig Drugs*, 2012, 21(6), 807-818.

Noseda R, Burstein R. Migraine pathophysiology: anatomy of the trigeminovascular pathway and associated neurological symptoms, CSD, sensitization and modulation of pain. *Pain*, 2013, 154, S44-53 .

Nyholt DR, Borsook D, Griffiths LR. Migrainomics - identifying brain and genetic markers of migraine. *Nat Rev Neurol*, 2017, 13(12), 725-741.

Ong JJY, De Felice M. Migraine Treatment: Current Acute Medications and Their Potential Mechanisms of Action. *Neurotherapeutics*, 2018, 15(2), 274-290.

Ong JJY, Wei DY, Goadsby PJ. Recent Advances in Pharmacotherapy for Migraine Prevention: From Pathophysiology to New Drugs. *Drugs*, 2018, 78(4), 411-437.

Pellesi L, Guerzoni S, Pini LA. Spotlight on Anti-CGRP Monoclonal Antibodies in Migraine: The Clinical Evidence to Date. *Clin Pharmacol Drug Dev*, 2017, 6(6), 534-547.

Puledda F, Messina R, Goadsby PJ. An update on migraine: current understanding and future directions. *J Neurol*, 2017, 264(9), 2031-2039.

Raffaelli B, Israel H, Neeb L, Reuter U. The safety and efficacy of the 5-HT 1F receptor agonist lasmiditan in the acute treatment of migraine. *Expert Opin Pharmacother*, 2017, 18(13), 1409-1415.

Reuter U, Israel H, Neeb L. The pharmacological profile and clinical prospects of the oral 5-HT1F receptor agonist lasmiditan in the acute treatment of migraine. *Ther Adv Neurol Disord*, 2015, 8(1), 46-54.

Rizzoli PB. Emerging therapeutic options for acute migraine: focus on the potential of lasmiditan. *Neuropsychiatr Dis Treat*, 2014, 10, 547-52.

Rizzoli P, Mullally WJ. Headache. *Am J Med*, 2018, 131(1), 17-24.

Rubio-Beltrán E, Labastida-Ramírez A, Villalón CM, MaassenVanDenBrink A. Is selective 5-HT1F receptor agonism an entity apart from that of the triptans in antimigraine therapy? *Pharmacol Ther*, 2018, doi: 10.1016/j.pharmthera.2018.01.005.

Sažetak opisa svojstava lijeka - BOTOX, 2014., http://www.halmed.hr, pristupljeno 13.05.2018.

Schuster NM, Rapoport AM. Calcitonin Gene-Related Peptide-Targeted Therapies for Migraine and Cluster Headache: A Review. *Clin Neuropharmacol*, 2017, 40(4), 169-174.

Schytz HW, Hargreaves R, Ashina M. Challenges in developing drugs for primary headaches. *Prog Neurobiol*, 201, 152, 70-88.

Silberstein SD. Current management: migraine headache. *CNS Spectr*, 2017, 22(S1), 1-13.

Silberstein SD. Preventive Migraine Treatment. *Continuum (Minneap Minn)*, 2015, 21(4 Headache), 973-989.

Silberstein SD, Holland S, Freitag F, Dodick DW, Argoff C, Ashman E; Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Headache Society. Evidence-based guideline update: pharmacologic treatment for episodic migraine prevention in adults: report of the Quality Standards Subcommittee of the American

Academy of Neurology and the American Headache Society. *Neurology*, 2012, 78(17), 1337-1345.

Sutherland HG, Griffiths LR. Genetics of Migraine: Insights into the Molecular Basis of Migraine Disorders. *Headache*, 2017, 57(4), 537-569.

Tepper SJ, Rapoport AM, Sheftell FD. Mechanisms of action of the 5-HT1B/1D receptor agonists. *Arch Neurol*, 2002, 59(7), 1084-1088.

Tso AR, Goadsby PJ. Anti-CGRP Monoclonal Antibodies: the Next Era of Migraine Prevention? *Curr Treat Options Neurol*, 2017, 19(8), 27.

Villalón CM, Centurión D, Valdivia LF, de Vries P, Saxena PR. Migraine: pathophysiology, pharmacology, treatment and future trends. *Curr Vasc Pharmacol*, 2003, 1(1), 71-84.

Yuan H, Lauritsen CG, Kaiser EA, Silberstein SD. CGRP Monoclonal Antibodies for Migraine: Rationale and Progress. *BioDrugs*, 2017, 31(6), 487-501.

Yuan H, Silberstein SD. Histamine and Migraine. *Headache*, 2018, 58(1), 184-193.

7. SAŽETAK / SUMMARY

Sažetak

Migrenska glavobolja je složeni i čest neurološki poremećaj te jedan od najčešćih uzroka onesposobljenja među radno aktivnom populacijom u svijetu. Karakterizirana je unilateralnim, pulsirajućim glavoboljama i popraćena je nizom simptoma kao što su mučnina, povraćanje, povećana osjetljivost na kretanje, svjetlost, zvukove, mirise i hranu. Kod približno jedne trećine pacijenata s migrenom napadaji su povezani s neurološkim deficitima koji uključuju kortikalne perturbacije, što se naziva migrenskom aurom.

Patofiziologija migrene je složena i još uvijek nije do kraja razjašnjena. Prema dosadašnjim saznanjima središnje mjesto u patogenezi migrene ima aktivacija i senzitizacija trigeminovaskularnog sustava što rezultira glavoboljama karakterističnim za migrenu.

Liječenje migrene može biti usmjereno na prekidanje boli (akutno/abortivno) ili na prevenciju napadaja. Akutna terapija uključuje analgetike, antiemetike, ergot alkaloide i triptane; a preventivna uključuje antihipertenzive, antidepresive, antiepileptike, nesteroidne protuupalne lijekove, onabotulinum toksin A i nefarmakološke pristupe. Određenim pacijentima s čestim ili teškim glavoboljama potrebne su obje strategije liječenja. Preventivni lijekovi često se koriste u kombinaciji s drugim terapijskim opcijama i dio su sveobuhvatnog individualiziranog liječenja.

Preventivnim liječenjem nastoji se smanjiti frekvencija napadaja migrene, smanjiti ozbiljnost i trajanje napadaja, poboljšati odgovor na akutnu terapiju te poboljšati funkcioniranje i smanjiti onesposobljenje oboljelih. Osim toga, učinkovito preventivno liječenje dovodi i do smanjenja troškova u sustavu zdravstvene zaštite.

Danas glavnu antimigrensku terapiju predstavljaju triptani koji kod mnogih pacijenata ne postižu zadovoljavajuće učinke te su istraživanja usmjerena na druge neuropeptide i receptore za koje je otkriveno da sudjeluju u patofiziologiji migrene.

Summary

Migraine is a complicated, multifactoral neurological disorder that represents one of the most common causes of disability in the world. It is characterized by unilateral, pulsating headaches and is accompanied by various symptoms such as nausea, vomiting, increased sensitivity to motion, light, sounds, smells and food. Approximately one third of migraine patients experience neurological deficits, such as cortical pertubations, which is called a migraine aura.

Migraine patophysiology is complicated and not yet fully understood. According to current knowledge, the main event in migraine patophysiology is activation and sesitisation of the trigeminovascular system which results in typical migraine headaches.

Migraine treatment can be focused towards diminishing pain (acute/abortive) or to prevent the attack altogether. Acute therapy includes analgesics, antiemetics, ergot alcaloids and triptans; whereas preventive therapy includes antihypertensives, antidepressants, antiepileptics, non-steroid antiinflammatory drugs, onabotulinum toxin A and various non-pharmacological approaches. Certain patients that have a high frequency or high intensity headaches require both therapeutic strategies. Preventive drugs are often combined with other therapeutic options and are a part of the wholesale individualised therapy approach.

Preventive treatment is used to reduce the frequency of migraine attacks, their severity and duration, to improve the response to acute therapy and to increase functionality and decrease disability in suffering patients. Furthemore, effective treatment leads to reduced healthcare costs.

Today, triptans represent the main antimigrenic therapy line that do not show satisfying responses in a lot of paitients, which warrants futher research into other neuropeptides and receptors discovered to be a part of the migraine pathophysiology.

Temeljna dokumentacijska kartica

Sveučilište u Zagrebu
Farmaceutsko-biokemijski fakultet
Zavod za farmakologiju
Domagojeva 2, 10000 Zagreb, Hrvatska

Diplomski rad

LIJEČENJE MIGRENSKE GLAVOBOLJE

Petra Franjković

SAŽETAK

Migrenska glavobolja je složeni i čest neurološki poremećaj te jedan od najčešćih uzroka onesposobljenja u svijetu. Karakterizirana je unilateralnim, pulsirajućim glavoboljama i popraćena je nizom simptoma kao što su mučnina, povraćanje, povećana osjetljivost na kretanje, svjetlost, zvukove, mirise i hranu. Kod približno jedne trećine pacijenata s migrenom napadaji su povezani s neurološkim deficitima koji uključuju kortikalne perturbacije, što se naziva migrenskom aurom.

Patofiziologija migrene je složena i još uvijek nije do kraja razjašnjena. Prema dosadašnjim saznanjima središnje mjesto u patogenezi migrene ima aktivacija i senzitizacija trigeminovaskularnog sustava što rezultira glavoboljama karakterističnim za migrenu.

Liječenje migrene može biti usmjereno na prekidanje boli (akutno/abortivno) ili na prevenciju napadaja. Akutna terapija uključuje analgetike, antiemetike, ergot alkaloide i triptane; a preventivna uključuje antihipertenzive, antidepresive, antiepileptike, nesteroidne protuupalne lijekove, onabotulinum toksin A i nefarmakološke pristupe. Određenim pacijentima s čestim ili teškim glavoboljama potrebne su obje strategije liječenja. Preventivni lijekovi često se koriste u kombinaciji s drugim terapijskim opcijama i dio su sveobuhvatnog individualiziranog liječenja.

Preventivnim liječenjem nastoji se smanjiti frekvenciju napadaja migrene, smanjiti ozbiljnost i trajanje napadaja, poboljšati odgovor na akutnu terapiju te poboljšati funkcioniranje i smanjiti onesposobljenje oboljelih. Osim toga, učinkovito preventivno liječenje dovodi i do smanjenja troškova u sustavu zdravstvene zaštite.

Danas glavnu antimigrensku terapiju predstavljaju triptani koji kod mnogih pacijenata ne postižu zadovoljavajuće učinke te su istraživanja usmjerena na druge neuropeptide i receptore za koje je otkriveno da sudjeluju u patofiziologiji migrene.

Rad je pohranjen u Središnjoj knjižnici Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.

Rad sadrži: 57 stranica, 3 grafička prikaza, 6 tablica i 65 literaturnih navoda. Izvornik je na hrvatskom jeziku.

Ključne riječi: *migraine, migraine treatment, acute migraine, chronic migraine, trigeminovascular system, triptans, serotonin receptor agonists, CRGP, CGRP receptor*

Mentor: **Dr. sc. Lidija Bach-Rojecky**, *izvanredni profesor Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.*

Ocjenjivači: **Dr. sc. Lidija Bach-Rojecky**, *izvanredni profesor Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.*
Dr. sc. Višnja Drinovac Vlah, *viši asistent Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.*
Dr. sc. Živka Juričić, *redoviti profesor Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.*

Rad prihvaćen: svibanj 2018.

Basic documentation card

University of Zagreb
Faculty of Pharmacy and Biochemistry
Department of Pharmacology
Domagojeva 2, 10000 Zagreb, Croatia

Diploma thesis

MIGRAINE HEADACHE TREATMENT

Petra Franjković

SUMMARY

Migraine is a complicated, multifactoral neurological disorder that represents one of the most common causes of disability in the world. It is characterized by unilateral, pulsating headaches and is accompanied by various symptoms such as nausea, vomiting, increased sensitivity to motion, light, sounds, smells and food. Approximately one third of migraine patients experience neurological deficits, such as cortical pertubations, which is called a migraine aura.

Migraine patophysiology is complicated and not yet fully understood. According to current knowledge, the main event in migraine patophysiology is activation and sesitisation of the trigeminovascular system which results in typical migraine headaches.

Migraine treatment can be focused towards diminishing pain (acute/abortive) or to prevent the attack altogether. Acute therapy includes analgesics, antiemetics, ergot alcaloids and triptans; whereas preventive therapy includes antihypertensives, antidepressants, antiepileptics, non-steroid antiinflammatory drugs, onabotulinum toxin A and various non-pharmacological approaches. Certain patients that have a high frequency or high intensity headaches require both therapeutic strategies. Preventive drugs are often combined with other therapeutic options and are a part of the wholesale individualised therapy approach.

Preventive treatment is used to reduce the frequency of migraine attacks, their severity and duration, to improve the response to acute therapy and to increase functionality and decrease disability in suffering patients. Furthemore, effective treatment leads to reduced healthcare costs.

Today, triptans represent the main antimigrenic therapy line that do not show satisfying responses in a lot of paitients, which warrants futher research into other neuropeptides and receptors discovered to be a part of the migraine pathophysiology.

The thesis is deposited in the Central Library of the University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry.

Thesis includes: 57 pages, 3 figures, 6 tables and 65 references. Original is in Croatian language.

Keywords: *migraine, migraine treatment, acute migraine, chronic migraine, trigeminovascular system, triptans, serotonin receptor agonists, CRGP, CGRP receptor*

Mentor: **Lidija Bach-Rojecky**, **Ph.D.** *Associate Professor*, University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry

Reviewers: **Lidija Bach-Rojecky**, **Ph.D.** *Associate Professor*, University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry
Višnja Drinovac Vlah, **Ph.D.** *Research Assistant*, University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry
Živka Juričić, **Ph.D.** *Full Professor*, University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry

The thesis was accepted: May 2018.