Izazovi u liječenju migrene: nove terapijske mogućnosti s djelovanjem na sustav peptida povezanog s kalcitoninskim genom

Duić, Ivana

Master's thesis / Diplomski rad

2020

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:163:036537

Rights / Prava: In copyright / Zaštićeno autorskim pravom.

Download date / Datum preuzimanja: **2024-03-28**

Repository / Repozitorij:

Repository of Faculty of Pharmacy and Biochemistry University of Zagreb

zir.nsk.hr

dabar
DIGITALNI AKADEMSKI ARHIVI I REPOZITORIJI

Ivana Duić

Izazovi u liječenju migrene: nove terapijske mogućnosti s djelovanjem na sustav peptida povezanog s kalcitoninskim genom

DIPLOMSKI RAD

Predan Sveučilištu u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskom fakultetu

Zagreb, 2020.

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

Zahvaljujem se izv. prof. dr. sc. Lidiji Bach-Rojecky na stručnom vodstvu tijekom izrade diplomskog rada te nesebičnoj pomoći, utrošenom vremenu i savjetima koji su uvelike olakšali pisanje istog.

Također se želim zahvaliti roditeljima i sestrama bez kojih put studiranja ne bi bio moguć. Veliko hvala na golemoj podršci, razumijevanju i strpljenju tijekom proteklih 5 godina.

Hvala svim prijateljima koji su zajedno sa mnom prolazili kroz teška, ali uzbudljiva razdoblja, koji su uvijek bili potpora i s kojima nikada nije nedostajalo zabave i smijeha.

SADRŽAJ

1. UVOD 1
1.1. MIGRENA 2
1.1.1. DEFINICIJA 2
1.1.2. PREVALENCIJA 2
1.1.3. KLINIČKA SLIKA 3
1.1.4. PATOFIZIOLOGIJA 5
1.2. NEUROTRANSMITORSKI SUSTAVI UKLJUČENI U PATOFIZIOLOGIJU MIGRENE 8
1.2.1.SEROTONIN 9
1.2.2. CGRP 12
2. OBRAZLOŽENJE TEME 16
3. MATERIJALI I METODE 18
4. REZULTATI I RASPRAVA 20
4.1. NOVI LIJEKOVI S DJELOVANJEM NA SEROTONINSKI SUSTAV 21
4.1.1. NOVE GENERACIJE TRIPTANA 21
4.1.2. DITANI 27
4.2. NOVI LIJEKOVI S DJELOVANJEM NA CGRP SUSTAV 29
4.2.1. ANTAGONISTI RECEPTORA- LIJEKOVI ZA AKUTNI NAPADAJ (GEPANTI) 29
4.2.2. MONOKLONSKA PROTUTIJELA- LIJEKOVI ZA PREVENCIJU MIGRENE 37
5. ZAKLJUČAK 45
6. LITERATURA 48
7. SAŽETAK / SUMMARY 55
8. TEMELJNA DOKUMENTACIJSKA KARTICA / BASIC DOCUMENTATION CARD

1. UVOD

1.1. MIGRENA

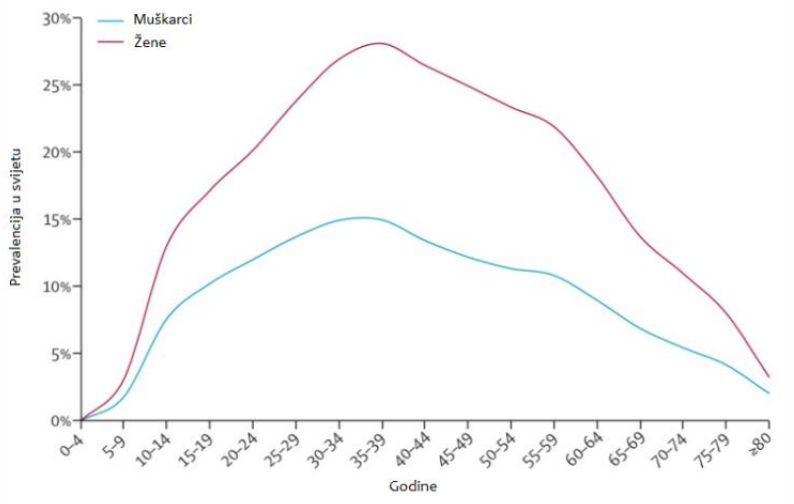
1.1.1. DEFINICIJA

Migrena je kronični, složeni neurovaskularni poremećaj koji se očituje ponavljajućim napadima umjerene do jake, uglavnom jednostrane i pulsirajuće glavobolje u trajanju od 4 do 72 sata, koja se pogoršava tijekom rutinske fizičke aktivnosti, a povezana je s mučninom i povraćanjem, te povećanom osjetljivošću na svjetlosne i zvukovne podražaje. Zbog intenziteta same glavobolje, njezinog dugog trajanja te velike prevalencije, osobama koje pate od ovog poremećaja značajno je smanjena svakodnevna aktivnost. Za razliku od većine ostalih primarnih glavobolja, neki od prepoznatljivih simptoma su i fotofobija, fonofobija, autonomni simptomi poput mučnine i povraćanja, a kod određene grupe ljudi javlja se aura na početku napadaja. Ovaj poremećaj može se kategorizirati prema učestalosti napadaja koji se mogu razlikovati od osobe do osobe. Tako se epizodična migrena definira kao glavobolja koja se javlja od 1 do 14 dana u mjesecu, dok se kronična migrena dijagnosticira kod onih pacijenata kod kojih je glavobolja prisutna mjesečno 15 ili više dana sa svojstvima migrene najmanje 8 dana (Dodick, 2018; Edvinsson, 2019; de Vries i sur., 2020).

Dva su glavna tipa migrene: 1. **migrena bez aure** koja je klinički sindrom karakteriziran specifičnim značajkama i pratećim simptomima, a prema ICHD-3 (eng. The International Classification of Headache Disorders 3rd edition) definirana je kao ponavljajuća glavobolja koja se očituje napadima koji traju 4-72 sata, te 2. **migrena s aurom** koju primarno karakteriziraju prolazni žarišni neurološki simptomi koji uglavnom prethode ili ponekad prate glavobolju. Auru karakteriziraju ponavljajući kratkotrajni (nekoliko minuta), potpuno reverzibilni vizualni i moguće drugi senzorni simptomi (https://ichd-3.org/). Od vizualnih simptoma mogu se javljati različiti svjetlosni fenomeni poput bljeskanja pred očima, do prolaznog gubitka vida, dok se od ostalih senzornih simptoma mogu javiti osjećaj mravinjanja i obamrlosti dijela lica, jezika, usana.

1.1.2. PREVALENCIJA

Migrena se trenutno nalazi na šestom mjestu poremećaja po stupnju onesposobljenja, s ~ 1,04 milijarde oboljelih na globalnoj razini (Holland i Goadsby, 2018.). Podaci o prevalenciji u svijetu pokazuju da je migrena dva do tri puta češća u žena nego muškaraca, ali najveća prevalencija u oba spola je između 30 i 39 godina starosti (Vetvik i MacGregor, 2017).



Slika 1. Globalna prevalencija migrene u muškaraca i žena prema dobi. Prevalencija izražena u postotku stanovništva. Podaci iz Studije globalnog opterećenja bolesti 2015 (GBD 2015) (preuzeto i prilagođeno iz Vetvik i MacGregor, 2017)

Odnos prevalencije migrene između žena i muškaraca nije konzistentan u svim dobnim skupinama. Podaci američkog nacionalnog istraživanja (eng. US National Health Interview Survey, NHIS) iz 2003. godine pokazali su da dječaci i djevojčice imaju sličnu jednogodišnju prevalenciju migrene do puberteta, nakon čega raste prevalencija u oba spola pri čemu je veći porast vidljiv u žena, nego muškaraca. Prema istraživanju NHIS također je pokazano da se najveća razlika u prevalenciji migrene između spolova javlja u dobi od 30 godina. Oba spola pokazala su bimodalnu raspodjelu prevalencije migrene s drugim vrhom oko 50. godine života (Vetvik i MacGregor, 2017).

1.1.3. KLINIČKA SLIKA

Klinička slika migrene može se podijeliti u 4 faze. Prva, prodromalna odnosno premonitorska faza može započeti čak 3 dana prije migrenske glavobolje. Uobičajeni simptomi koji se javljaju tijekom ove faze su umor, poteškoće u koncentraciji, bljedilo, mučnina, zamagljen vid, ukočenost vrata, želja za određenom hranom te promjene raspoloženja kao što je razdražljivost, a mogu se javiti i pojačani senzorni simptomi poput fotofobije i fonofobije. Ovi simptomi mogu se javiti nekoliko sati do nekoliko dana prije samog napadaja i važno ih je što ranije prepoznati, kako bi se glavobolja na vrijeme predvidjela i spriječila (Dodick, 2018). Druga faza je aura, reverzibilni neurološki fenomen koji se javlja u oko trećine osoba koje pate od migrene. Najčešće je aura karakterizirana vizualnim fenomenima, iako se mogu javiti

i drugi senzorni modaliteti. Njezino trajanje procjenjuje se na 5-60 minuta, a novije studije ukazuju i na duže trajanje. Aura nužno ne prethodi niti može izazvati glavobolju, odnosno može se pojaviti samostalno, bez glavobolje, te se isto tako glavobolja može pojaviti bez prethodne aure (Qubty i Patniyot, 2020). Treća faza je faza migrenske glavobolje koja, prema ICHD-3, traje od 4 do 72 sata i okarakterizirana je kao jednostrana, pulsirajuća bol, umjerenog ili jakog intenziteta te se pojačava tjelesnom aktivnošću. Dvije od ovih karakteristika su dovoljne za ispunjavanje dijagnostičkih kriterija (Goadsby i sur., 2017). Posljednja, postdromalna faza migrene uključuje period između prestanka glavobolje i osjećaja potpunog povratka u normalno stanje (Giffin i sur., 2016). Tijekom ovog razdoblja najčešće se javljaju simptomi kao ukočenost vrata, poteškoće s koncentracijom i umor. Ostali simptomi uključuju osjetljivost na svjetlo, razdražljivost, bljedoću i mučninu. Ove simptome pacijenti često pripisuju nuspojavama lijekova koje koriste u svrhu prekida napadaja, iako nije utvrđena povezanost između učestalosti postdromalnih simptoma i primjene različitih vrsta lijekova za akutni napad. Postdromalni simptomi prosječno traju 25,2 sata nakon završetka glavobolje (Qubty i Patniyot, 2020).

Prema aktualnim dijagnostičkim kriterijima **migrena bez aure** dijagnosticira se kada su zadovoljeni sljedeći kriteriji (ICHD-3):

A. Najmanje pet napadaja ispunjava kriterije B – D
B. Napadi glavobolje u trajanju od 4 do 72 sata (kada se ne liječe ili neuspješno liječe)
C. Glavobolja ima najmanje dvije od sljedeće četiri karakteristike:
    1. jednostrana lokacija
    2. pulsirajući karakter
    3. umjeren ili jak intenzitet boli
    4. pogoršanje tijekom rutinskih tjelesnih aktivnosti (npr. hodanje ili penjanje stepenicama)
D. Tijekom glavobolje barem jedno od sljedećeg:
    1. mučnina i / ili povraćanje
    2. fotofobija i fonofobija
E. ne može se objasniti drugom dijagnozom prema ICHD-3

Dijagnostički kriteriji za **migrenu s aurom su (**ICHD-3):
A. najmanje dva napadaja koja ispunjavaju kriterije B i C
B. jedan ili više sljedećih potpuno reverzibilnih simptoma aure:
    1. vizualni

2. osjetilni
3. govorni i/ili jezični
4. motorički
5. bulbarni
6. retinalni

C. najmanje 3 od sljedećih 6 karakteristika:
1. barem jedan simptom aure širi se postupno tijekom ≥ 5 minuta
2. dva ili više simptoma aure pojavljuju se uzastopno
3. svaki pojedinačni simptom aure traje 5-60 minuta
4. barem jedan simptom aure je jednostran
5. barem jedan simptom aure je pozitivan
6. auru prati glavobolja ili je slijedi u roku od 60 minuta

D. ne može se objasniti drugom dijagnozom prema ICHD-3

Dijagnostički kriteriji za **kroničnu migrenu** su:

A. glavobolja ≥ 15 dana u mjesecu tijekom > 3 mjeseca i ispunjeni kriteriji B i C

B. pojavljuje se kod pacijenata s najmanje 5 napada koji ispunjavaju kriterije B-D za migrenu bez aure i/ili kriterije B i C za migrenu s aurom

C. glavobolja > 8 dana u mjesecu tijekom > 3 mjeseca koji ispunjavaju bilo koje od sljedećeg:
1. kriteriji C i D za migrenu bez aure
2. kriteriji B i C za migrenu s aurom
3. migrena za koju pacijent vjeruje da je u početku i može ju ublažiti derivat triptana ili ergota

D. ne može se objasniti drugom dijagnozom prema ICHD-3

(Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS), 2018).

1.1.4. PATOFIZIOLOGIJA

Napredak u istraživanjima migrene, dijagnostičkim pristupima i metodama oslikavanjima mozga u posljednja dva desetljeća, doveo je do boljeg razumijevanja neurobiologije migrene. Nekada popularnu vaskularnu teoriju koja u pozadini ima vazodilataciju krvnih žila, zamijenile su neuronalne teorije koje uključuju periferni i/ili središnji živčani sustav. Danas je poznato da vaskularne promjene nisu nužne niti dovoljne kao podloga za nastanak migrenske boli (Ong i sur., 2018). Wolffova vaskularna teorija bazirala se na 2 pretpostavke: 1) da

intrakranijalna vazokonstrikcija cerebralnih arterija uzrokuje migrensku auru i 2) da je ekstrakranijalna vazodilatacija (zajedno sa sniženim pragom boli, vaskularnim edemom i lokalnom sterilnom upalom) uzrok boli kod migrene (Shevel, 2011). Međutim, nikada nije potpuno objašnjeno uzrokuju li simptome migrene promjene na razini intrakranijalnih ili ekstrakranijalnih arterija. Nove teorije sugeriraju da vazodilatacija nije potrebna za izazivanje napada migrene. Prema neuronalnoj teoriji, trigeminalna živčana vlakna i medijatori upale igraju veliku ulogu u pokretanju i održavanju napada migrenske glavobolje. Upalni posrednici stimuliraju živčana vlakna i uzrokuju bol. Danas se neuropeptid CGRP (eng. calcitonin gene-related peptide) smatra jednim od najznačajnijih moderatora i pokretača boli za vrijeme migrene (Popović, 2017).

PREMONITORSKA FAZA

Najraniji klinički znakovi napadaja migrene tijekom prodromalne faze javljaju se prije glavobolje i ukazuju na njezin dolazak. Na temelju promjena koje uključuju apetit, energiju i raspoloženje ukazano je na uključenost promjena na razini hipotalamusa, moždane strukture koja regulira mnoge za život važne funkcije, kao što su tjelesna temperatura, hranjenje i pijenje, a uz to upravlja i aktivnošću autonomnog živčanog sustava i endokrinog sustava, u patofiziologiju rane faze migrene (Qubty i Patniyot, 2020; Goadsby i sur., 2017). Tako su u neurobiologiju migrene uključeni različiti neurotransmitorski sustavi porijeklom iz ili povezani s hipotalamusom: oreksinski, kolecistokininski, dopaminski, somatostatinski, zatim melatoninski i vazopresinski. Uloga dopamina u prodromalnoj fazi pokazana je primjenom domperidona, antagonista dopaminskih, primarno D2 receptora, koji može prekinuti napadaj migrene ako se primijeni u toj fazi (Qubty i Patniyot, 2020).

AURA

Aura obično započinje prije faze glavobolje, ali može se pojaviti istovremeno ili neovisno o glavobolji. Nastaje postepeno, potpuno je reverzibilna, a ima ekscitacijske i inhibicijske faze. Karakterizirana je pozitivnim (dobitak funkcije) i negativnim (gubitak funkcije) osjetnim fenomenima koji se manifestiraju različito, ovisno o zahvaćenosti dijela mozga (vizualni korteks, somatosenzorni korteks ili motorni korteks i bazalni gangliji) (Goadsby i sur., 2017). U pozadini nastanka aure smatra se da je kortikalno šireća depresija (depolarizacija) – spori širećи valovi depolarizacije/ekscitacije, nakon čega slijedi hiperpolarizacija/inhibicija kortikalnih neurona i glija stanica. Karl Lashley je 1941. godine objavio crteže širenja vlastite

vizualne aure u vremenu te je već tada procijenio da je brzina širenja scintilacijske skotome preko vizualnog korteksa 3 milimetra u minuti (Qubty i Patniyot, 2020). Njegova su zapažanja potvrđena 1944. godine Leãovom studijom u kojoj je kunićima električno stimulirao korteks i elektroencefalografskim praćenjem primijetio da se depresija širi sličnom brzinom od 3 milimetra u minuti centrifugalno od mjesta stimulacije te je sugerirao da bi to mogla biti osnova za migrensku auru. Ovakvu pojavu nazvao je ″kortikalno širenje depresije″, a od tada se preciznije naziva ″kortikalno širenje depolarizacije″ (eng. cortical spreading depolarization, CSD). CSD nije specifično za migrensku auru i primijećeno je u drugim stanjima poput moždanog udara, traumatske ozljede mozga te iznenadnog napadaja. Osim toga, proces CSD-a može aktivirati i trigeminocervikalni kompleks (Goadsby i sur., 2017; Qubty i Patniyot, 2020).

Fenomen CSD-a povezan je i s valom hiperemije nakon čega slijedi produljena faza kortikalne oligemije. Neurokemijski CSD se povezuje s disbalansom iona i to velikim istjecanjem K^+ iz neurona u intersticijske prostore, te ulaskom struje Na^+ i Ca^{2+}, kao i oslobađanjem glutamata (Rainero i sur., 2020).

FAZA GLAVOBOLJE

Kod napadaja migrene smatra se da je bol u području glave, uključujući frontalnu, temporalnu, parijetalnu, okcipitalnu i visoku cervikalnu regiju, posljedica aktivacije trigeminovaskularnog sustava (Goadsby i sur., 2017). Trigeminalna aktivacija primijećena je nakon CSD-a koje je uzrokovalo jednostrano istjecanje proteina iz plazme (ekstravazacija) te je pokazano da CSD ima za posljedicu aktivaciju nociceptora u moždanim ovojnicama pia mater i dura mater, što dovodi do razvoja jednostrane boli (Popović, 2017). Trigeminovaskularni sustav sastoji se od pleksusa perifernih aksona iz trigeminalnog ganglija (Yuan Ong i sur., 2018), a uključuju nociceptivna nemijelinizirana C-vlakna koja eksprimiraju neuropeptid peptid povezan s genom kalcitonina (eng. calcitonin gene-related peptide, CGRP) i tanka mijelinizirana Aδ-vlakna koja na svojim membranama eksprimiraju CGRP receptor. Ovi neuroni inerviraju kranijalnu vaskulaturu i meninge te sudjeluju u nocicepciji (Qubty i Patniyot, 2020). Aferentna vlakna konvergiraju se u trigeminocervikalni kompleks (eng. trigeminocervical complex, TCC), oslobađajući, osim CGRP-a, i druge vazoaktivne neuropeptide, uključujući neurokinin A i hipofizni peptid koji aktivira adenilat ciklazu (eng. pituitary adenylate cyclase activating peptide, PACAP). TCC obuhvaća kaudalnu trigeminalnu jezgru (eng. trigeminal nucleus caudalis, TNC) s aferentnim vlaknima

iz gornjeg dijela cervikalne moždine (dorzalni rogovi C1-C2 segmenata), kože i mišića lica, te veće okcipitalne živce (Yuan Ong i sur., 2018).

Nociceptivni aferentni neuroni drugog reda se iz TNC projiciraju prema medijalnoj jezgri posteriornog talamusa i ventroposteromedijalnog talamusa. Od talamusa postoji dvosmjerna komunikacija s kortikalnim područjima poput somatosenzornog korteksa, amigdale, insule, limbičkih područja i hipotalamusa. Pretpostavlja se da prednji hipotalamus sudjeluje kao pokretač promjena u počenim fazama migrene, dok je posteriorni hipotalamus važan u razvoju glavobolje (Qubty i Patniyot, 2020).

Neuropeptidi CGRP i PACAP uključeni su u trigeminalnu aktivaciju za koju se vjeruje da ima ključnu ulogu u procesuiranju migrenske boli (Qubty i Patniyot, 2020).

POSTDROMALNA FAZA

Simptomi postdromalne faze produžuju patnju bolesnika s migrenom, te ih je važno prepoznati. *Locus coeruleus* je noradrenergička jezgra u moždanom deblu. Ovaj noradrenergički sustav uključen je u široki spektar fizioloških i psiholoških procesa kao što su obrada boli, promjene ponašanja i odgovor na stres. Tijekom stresnih događaja, ovaj sustav uključuje se među prvima. Studije funkcionalnog snimanja mozga pokazale su aktivaciju dorzalnog ponsa u prodromalnoj fazi i fazi migrenske glavobolje, a moguće i noradrenalinskog sustava koji preko α2-adrenoreceptora može dovesti do značajne vazokonstrikcije (Bose i sur., 2018).

1.2. NEUROTRANSMITORSKI SUSTAVI UKLJUČENI U PATOFIZIOLOGIJU MIGRENE

Višegodišnja pretklinička istraživanja migrene ukazala su na uključenost različitih neurotransmitorskih sustava u kompleksnu patofiziologiju ovog poremećaja (Tablica 1).

Tablica 1. Pregled kraniovaskularnih živčanih vlakana i neurotransmitora uključenih u migrenu (preuzeto i prilagođeno iz Goadsby i sur., 2017)

Lokalizacija kraniovaskularnih živčanih vlakana	**Vazoaktivni neuropeptid/neurotransmitor**
Trigeminalna senzorna živčana vlakna	Peptid povezan s kalcitoninskim genom (CGRP) Supstanca P (SP) Neurokinin A (NKA) Peptid koji aktivira adenilat ciklazu hipofize (PACAP) Sintaza dušikovog oksida (NOS)
Parasimpatička živčana vlakna	Vazoaktivni intestinalni polipeptid (VIP) PACAP Neuropeptid Y (NPY) Acetilkolin
Simpatička živčana vlakna	Noradrenalin NPY ATP

1.2.1. SEROTONIN

Serotonin (5-hidroksitriptamin) je neurotransmitor čija je uloga u patofiziologiji migrene dobro istražena – serotonin posreduje vazokonstrikciju krvnih žila i smanjenu aktivaciju živčanih završetaka. Niska razina serotonina uzrok je vazodilatacije ekstracerebralnih krvnih žila koje prokrvljuju meninge, kao i pojačane aktivnosti trigeminalnih neurona što je serotoninski sustav izdvojilo kao ključan u pokretanju migrene. Dodatno je utvrđeno da je u stražnjoj jezgri rafe i trigeminalnim ganglijima većina neurona serotonergička te da normalne razine endogenog serotonina u mozgu sprječavaju razvoj glavobolje (Aggarwal i sur., 2012). Osim toga, u urinu pacijenata tijekom migrenskog napada izmjeren je porast glavnog metabolita serotonina, 5-hidroksiindol-octene kiseline (5-HIAA), što dodatno ukazuje na ubrzan metabolizam endogenog serotonina tijekom napadaja (Gasparini i sur., 2017).

Serotonin se sintetizira pomoću enzima triptofan-hidroksilaze (TPH) iz L-triptofana, a razgrađuje djelovanjem monoaminooksidaza (MAO). Aktivnost ovih dvaju enzima utječe na razinu serotonina u krvi, stoga bilo kakva promjena na razini njihove transkripcije, translacije ili posttranslacijske modifikacije ima utjecaj na serotonergičku neurotransmisiju (Aggarwal i sur., 2012).

SEROTONINSKI RECEPTORI

Serotoninski receptorski sustav ima glavnu ulogu u kontroli serotonergičke neurotransmisije. Od 7 tipova receptora, uključenost u patofiziologiju migrene pokazana je za 5-HT_1, 5-HT_2 i 5-HT_3 receptore koji se nalaze na trigeminalnim živčanim završecima (Aggarwal i sur., 2012). Porodica 5-HT_1 receptora uključuje 5-HT_{1A}, 5-HT_{1B}, 5-HT_{1D}, 5-HT_{1E} i 5-HT_{1F} receptore koji su negativno vezani za adenilat-ciklazu (Frazer i sur., 1999). 5-HT_1 receptori povezani su s G_i/G_o i posreduju stanične učinke smanjenjem stanične razine cAMP-a (Aggarwal i sur., 2012).

5-HT_{1A} receptor je preko G-proteina spojen na dva efektorska sustava: 1) inhibiciju aktivnosti adenilat-ciklaze i 2) otvaranje K^+ kanala koje rezultira hiperpolarizacijom neurona (Frazer i sur., 1999). Prisutan je u kortikalnim i limbičkim strukturama kao što su hipokampus, entorinalni korteks, septum, amigdala, frontalni korteks (Brady, 2005). 5-HT_{1A} receptori su u području serotonergičkih sinapsi lokalizirani postsinaptički. Osim toga, prisutni su i u područjima staničnih tijela serotonergičkih neurona, naročito u dorzalnoj i srednjoj jezgri rafe gdje imaju ulogu autoreceptora te smanjuju serotoninergičnu aktivnost. U dorzalnoj jezgri rafe 5-HT_{1A} receptori povezani su s otvaranjem K^+ kanala, ali ne i s inhibicijom adenilat ciklaze (Brady, 2005).

5-HT_{1B} i 5-HT_{1D} receptori također su povezani s inhibicijom aktivnosti adenilat ciklaze (Frazer i sur., 1999). 5-HT_{1B} receptori većinom su smješteni u bazalnim ganglijima, posebice u globus pallidus i supstanciji nigri. Prisutni su na presinaptičkim završecima serotonergičkih neurona gdje moduliraju oslobađanje serotonina i na postsinaptičkim završecima odakle kontroliraju oslobađanje drugih neurotransmitora, npr. acetilkolina u hipokampusu i dopamina u prefrontalnom korteksu. Postsinaptički 5-HT_{1B} receptori nalaze se i na cerebralnim arterijama i drugim vaskularnim tkivima (Brady, 2005). 5-HT_{1B} receptori prisutni su u velikoj mjeri na vaskularnom endotelu meningealnih krvnih žila te posreduju vazokonstrikcijski učinak (Tepper i sur., 2002).

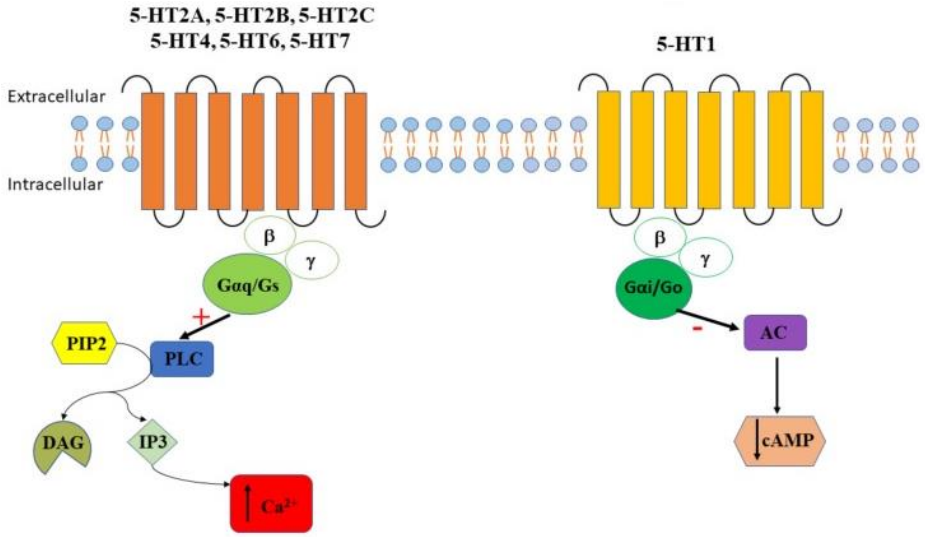
5-HT_{1D} (ranije 5-$HT_{1D\alpha}$) receptor ima oko 63% strukturne homologije s receptorom 5-HT_{1B} (ranije 5-$HT_{1D\beta}$) i u usporedbi s njim eksprimira se znatno manje (Hoyer i sur., 2002). 5-HT_{1D} receptori prisutni su u bazalnim ganglijima, hipokampusu i korteksu te prevladavaju na završecima serotonergičkih i neserotonergičkih neurona (Brady, 2005). Aktivacijom 5-HT_{1D} receptora smanjuje se oslobađanje neurotransmitora iz neurona (Vila-Pueyo, 2018).

Aktivacija 5-HT_{1B} i 5-HT_{1D} receptora u *nucleus tractus solitarius* može olakšati simptome mučnine i povraćanja kod migrenskog napada (Brady, 2005).

Aktivacija 5-HT_{1F} receptora in vivo ne uzrokuje vazokonstrikciju, već dovodi do inhibicije neurogene duralne upale i ekstravazacije proteina (Brady, 2005; Frazer i sur., 1999). mRNA humanog receptorskog proteina identificirana je u mozgu (dorzalnoj jezgri rafe, hipokampusu, korteksu, striatumu, talamusu i hipotalamusu), mezenteriju i maternici (Hoyer i sur., 2002). 5-HT_{1F} receptori su prisutni na različitim mjestima u trigeminovaskularnom sustavu: u perifernom trigeminalnom gangliju i u središnjoj trigeminalnoj kaudalnoj jezgri. Njihov smještaj na perifernim i središnjim krajevima senzornih trigeminalnih neurona ukazuje na njihovu funkciju koja je povezana s hiperpolarizacijom živčanih završetaka i inhibicijom širenja trigeminalnih impulsa (Capi i sur., 2017).

Porodica 5-HT_2 receptora uključuje 5-HT_{2A}, 5-HT_{2B} i 5-HT_{2C} receptore koji stimuliraju fosfoinozitid specifičnu fosfolipazu C (PI-PLC) (Frazer i sur., 1999). 5-HT_2 receptori povezani su s G_q/G_{11}, a njihovom stimulacijom dolazi do povećanja stanične razine inozitol-tri-fosfata (IP3) i diacilglicerola (DAG) (Aggarwal i sur., 2012).

5-HT_3 receptori su jedinstveni neselektivni, ligand ovisni Na^+/K^+ ionski kanali koji uzrokuju brzu depolarizaciju neurona (Aggarwal i sur., 2012). Njihovom aktivacijom pospješuje se oslobađanje različitih neurotransmitora kao što su dopamin, kolecistokinin i GABA (Thompson i sur., 2006). Prisutni su u perifernom (PŽS) i središnjem (SŽS) živčanom sustavu, a mogu biti smješteni pre- i postsinaptički te reguliraju različite fiziološke procese, poput povraćanja ili raspoloženja. Najveća distribucija 5-HT_3 receptora prisutna je u moždanom deblu, naročito u područjima *area postrema* i *nucleus tractus solitarius* gdje sudjeluju u kontroli mučnine i povraćanja (Thompson i sur., 2006).



Slika 2. Serotoninski receptori spregnuti s G-proteinom. 5-HT_2, 5-HT_4, 5-HT_6 i 5-HT_7 receptori preko PLC signalnog puta sa stimulacijskim učinkom uzrokuju intracelularno oslobađanje Ca^{2+}. 5-HT_1 receptori vezani na signalni put preko adenilat ciklaze (AC) smanjuju koncentracije cAMP-a (preuzeto i prilagođeno iz Predescu i sur., 2019)

1.2.2. CGRP

CGRP je neuropeptid od 37 aminokiselina i najmoćniji je poznati mikrovaskularni vazodilatator. Ima različite funkcije uključujući održavanje moždane cirkulacije, dilataciju koronarnih i bubrežnih žila, a sudjeluje i u procesu cijeljenja rana, održavanju homeostaze glukoze te u nocicepciji (Qubty i Patniyot, 2020). CGRP je široko eksprimiran neuropeptid u perifernom i središnjem živčanom sustavu. α-izoforma neuropeptida eksprimira se u somatosenzornim perifernim živcima i u SŽS-u, dok je β-izoforma pretežno eksprimirana u motornim neuronima i enteričkom živčanom sustavu (Iyengar i sur., 2019). CGRP i receptori prisutni su i u kardiovaskularnom sustavu gdje se smatra da imaju zaštitnu ulogu (Deen i sur., 2017).

mRNA nastala transkripcijom gena za kalcitonin specifična je za tkivo, pri čemu je mRNA CGRP-a eksprimirana većinom u neuronima, a mRNA kalcitonina u štitnoj žlijezdi. CGRP i kalcitonin pripadaju grupi srodnih molekula koje uključuju peptide adrenomedulin, koji primarno nastaje u ne-živčanim tkivima, posebno krvnim žilama i amilin koji uglavnom nastaje u gušterači (Edvinsson, 2019).

Imunohistokemijska ispitivanja utvrdila su da približno 50% neurona u trigeminalnim ganglijima (TG) čovjeka eksprimira CGRP gotovo isključivo u tankim nemijeliniziranim nociceptivnim C-vlaknima, dok mijelinizirana Aδ-vlakna i glatke mišićne stanice krvnih žila u duri eksprimiraju CGRP receptor (Iyengar i sur., 2019). U bipolarnim trigeminalnim senzornim neuronima CGRP se oslobađa i na perifernim i na središnjim završecima egzocitozom ovisnom o kalciju. Otpuštanje CGRP-a reguliraju presinaptički serotoninski receptori smješteni na okončinama trigeminalnih neurona. Presinaptički serotoninski 5-HT_{1B} i 5-HT_{1D} receptori mogu inhibirati oslobađanje CGRP-a i od posebne su važnosti u terapiji migrene (Edvinsson, 2019).

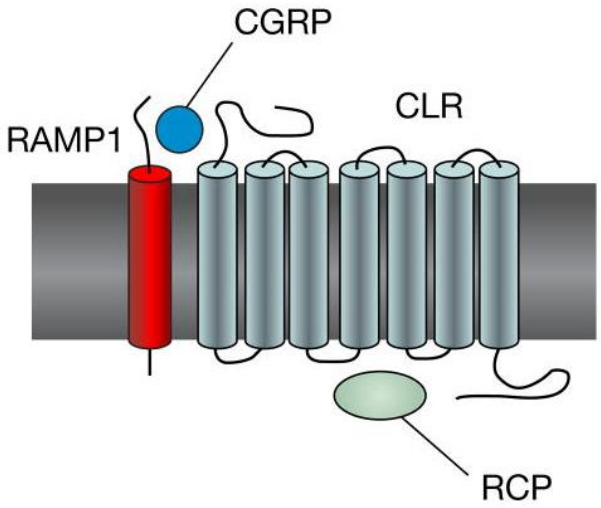
U trigeminalnom gangliju CGRP se koeksprimira sa supstancom P i 5-$HT_{1B/1D}$ receptorima, a CGRP receptor eksprimiraju i satelitske glijalne stanice trigeminalnog ganglija. Oslobađanje CGRP-a na trigeminalnim živčanim završecima izaziva vazodilataciju i edem te duralnu degranulaciju mastocita, što pridonosi neurogenoj upali (Bigal i sur., 2013).

Intravenska infuzija CGRP-a rezultira odgođenom migrenskom glavoboljom kod većine ispitanika s migrenom u anamnezi, dok kod zdravih osoba ne potiče bilo kakvu bol. Ovakva zapažanja naglašavaju važnu ulogu CGRP-a u patofiziologiji migrene (Iyengar i sur., 2019).

RECEPTOR ZA CGRP

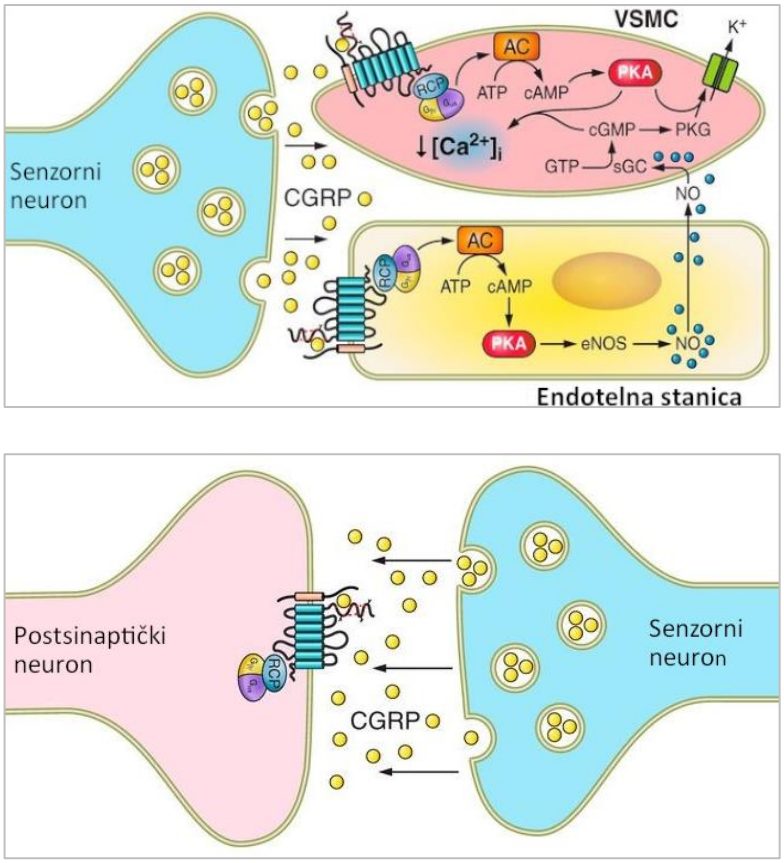
CGRP receptor je jedinstven multimer kojeg čine receptor spregnut s G-proteinom nazvan receptor sličan kalcitoninu (eng. calcitonin-like receptor, CLR) i mali transmembranski protein koji modificira aktivnost receptora (eng. receptor activity-modifying protein 1, RAMP1) (Raddant i Russo, 2011). CGRP receptorski kompleks uključuje i dva citoplazmatska proteina za posredovanje prijenosa signala (Slika 3). CLR je povezan s G proteinom koji sadrži Gs α podjedinicu koja aktivira adenilat ciklazu i signalni put ovisan o cAMP (Edvinsson, 2019). Citoplazmatski protein RCP (eng. receptor component protein) poboljšava spajanje CGRP receptora na G-protein signalizacijski kompleks i na taj način doprinosi optimalnoj transdukciji signala (Levin, 2018). CLR zahtijeva RAMP1 za stabilnost i prometovanje na membrani te za vezanje CGRP-a. Heterodimer CLR i RAMP1 formira džep za vezanje CGRP-a kojeg blokiraju klinički učinkoviti antagonisti CGRP-a (Raddant i Russo, 2011).

CGRP se, osim na CGRP receptor, s nižim afinitetom veže i za adrenomedulinske receptore AM1 (formiran od CLR i RAMP2) i AM2 (formiran od CLR i RAMP3) i druge amilinske receptore AMY2 (formiran od receptora kalcitonina i RAMP2) i AMY3 (formiran od receptora kalcitonina i RAMP3) (Levin, 2018).



Slika 3. CGRP receptorski kompleks (preuzeto iz Raddant i Russo, 2011)

CGRP može posredovati vazodilatatorni učinak (Slika 4): 1) izravnom aktivacijom CGRP receptora na vaskularnim glatkim mišićnim stanicama, te 2) aktivacijom receptora na endotelnim stanicama čime se povećava proizvodnja NO koji može difundirati u vaskularne glatke mišićne stanice te posredovati vazorelaksaciju putem gvanilat ciklaze (eng. guanylate cyclase, GC) koja proizvodi cGMP. CGRP se također oslobađa iz središnjih grana bipolarnog neurona gdje može imati ulogu u centralnoj senzitizaciji (Russell i sur., 2014).



Slika 4. Mehanizmi vazodilatatornog učinka CGRP i uloga u centralnoj senzitizaciji (preuzeto i prilagođeno iz Russell i sur., 2014)

2. OBRAZLOŽENJE TEME

Migrena je kronični neurološki poremećaj koji se manifestira napadima umjerene ili jake glavobolje te reverzibilnim neurološkim i sistemskim simptomima (Dodick, 2018).

Farmakološka terapija migrene tradicionalno se dijeli na akutnu i preventivnu. Akutno liječenje namijenjeno je kontroli, odnosno promjeni tijeka migrenskog napada kod bolesnika kod kojih je napad već započeo, te smanjenju boli i pridruženih simptoma migrene te onesposobljenja bolesnika. Preventivno liječenje koristi se u svrhu smanjenja učestalosti i težine očekivanih napada u osoba s intenzivnim i čestim glavoboljama (Miller, 2012).

Kako se akutni napadi migrene razlikuju od osobe do osobe, liječenje mora biti prilagođeno svakom pacijentu. Bitne značajke kao što su intenzitet glavobolje, odgovor na prethodno liječenje, pridružene karakteristike (posebice mučnina i povraćanje) i komorbiditeti utječu na odabir lijeka. Za akutnu terapiju dostupan je niz lijekova različitih farmakoloških karakteristika. Dokazi pokazuju da rano liječenje napadaja migrene pravovremenom primjenom lijeka rezultira ranim ublažavanjem boli, manjim ponavljanjima glavobolje i većom podnošljivosti lijekova (Miller, 2012).

Budući da je učestalost napada čimbenik rizika za progresiju akutne (povremene) u kroničnu migrenu, preventivne lijekove treba primjenjivati kada su napadi migrene česti, odnosno kada postoji 4 ili više napada migrene mjesečno ili ≥ 8 dana glavobolje mjesečno. Adherencija pacijenata prema preventivnoj primjeni lijekova izrazito je slaba, čak i u bolesnika s kroničnom migrenom (Dodick, 2018).

Cilj ovog rada je dati pregled novih specifičnih lijekova za migrenu koji su razvijeni kako bi se postigla veća učinkovitost te bolja podnošljivost i sigurnost u odnosu na dosadašnje terapijske opcije, a s ciljem povećanja kvalitete života i olakšanja svakodnevnog funkcioniranja pacijanata s migrenom. Upravo je migrena jedna od indikacija s najviše novoodobrenih lijekova u posljednjih nekoliko godina. Bitno je istaknuti važnost adherencije pacijenata prema terapiji kao i pravilnu primjenu lijekova, a upravo u tom segmentu pružanja skrbi ljekarnici imaju važnu ulogu. Preduvjet za to je poznavanje i razumijevanje farmakoloških karakteristika lijekova kako bi savjetovanje pacijenata bilo utemeljeno na znanstvenim dokazima i rezultiralo željenim ciljevima liječenja.

3. MATERIJALI I METODE

Za potrebe izrade ovog diplomskog rada proučavana je znanstvena i stručna literatura iz područja farmakologije i patofiziologije. Pretraživani su stručni i znanstveni članci na temu patofiziologije i liječenja migrenskog poremećaja, mrežne stranice s relevantnim sadržajem te baze podataka PubMed, PubMed Central, ScienceDirect i Cochrane prema kombinacijama ključnih riječi: *migraine, migraine pathophysiology, episodic migraine, chronic migraine, migraine treatment, acute treatment, preventative treatment, gepants, triptans, serotonin, 5-HT receptors, CGRP, CGRP receptor, CGRP receptor antagonist*.

4. REZULTATI I RASPRAVA

4.1. NOVI LIJEKOVI S DJELOVANJEM NA SEROTONINSKI SUSTAV

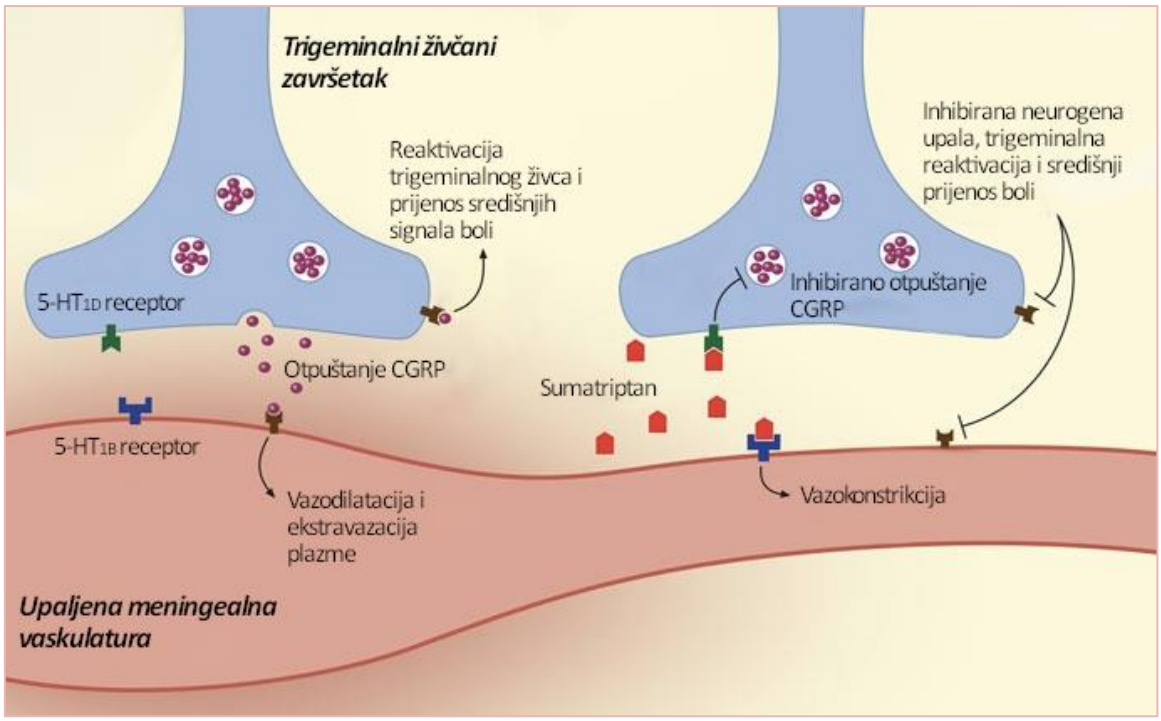
4.1.1. NOVE GENERACIJE TRIPTANA

Od 1926. godine u akutnom liječenju migrene koristio se ergotamin koji ulazi u interakciju s različitim receptorima kao što su receptori za 5-HT (5-hidroksitriptamin), dopamin i noradrenalin. Zbog niskog stupnja selektivnosti za receptore, ergotamin uzrokuje mnoge nuspojave kao što su vazokonstrikcija plućnih, cerebralnih i koronarnih arterija. Ostale nuspojave uključuju mučninu i/ili povraćanje, slabost nogu, ukočenost i trnce ekstremiteta. Zbog ozbiljnih nuspojava kontraindicirana je njegova primjena kod bolesnika s perifernom vaskularnom bolesti, koronarnom bolesti srca, nekontroliranom hipertenzijom, moždanim udarom te oštećenom funkcijom bubrega ili jetre. S ciljem formuliranja lijeka koji ima svojstva poput ergot alkaloida, ali bez štetnih učinaka vazokonstrikcije, sintetiziran je sumatriptan, prvi antimigrenski lijek iz skupine triptana (Ong i De Felice, 2018).

Triptani su selektivni agonisti serotoninskih 5-HT_{1B} i 5-HT_{1D} receptora i danas su prva linija akutnog liječenja kod pacijenata s umjerenim do teškim napadima migrene (Negro i sur., 2018). Periferno, triptani putem 5-HT_{1B} receptora posreduju vazokonstrikciju pri čemu dolazi do smanjenja boli uzrokovane kranijalnom vazodilatacijom, a njihova aktivnost na 5-HT_{1D} receptorima inhibira oslobađanje vazoaktivnih peptida koji induciraju neurogenu upalu (Tablica 2, Slika 5). Središnje, triptani interferiraju s aferentnim nociceptivnim signalima prema trigeminalnoj kaudalnoj jezgri (Ong i De Felice, 2018).

Tablica 2. Mehanizmi djelovanja agonista 5-$HT_{1B/1D}$ receptora (preuzeto i prilagođeno iz Tepper i sur., 2002)

Mjesto djelovanja	**Mehanizam djelovanja**
Vaskularno	Selektivna konstrikcija intrakranijalnih ekstracerebralnih krvnih žila koje prokrvljuju moždane ovojnice i posreduju u nocicepciji
Neurogeno	Smanjenje aktivacije okončina trigeminalnih senzornih neurona koje inerviraju moždane ovojnice i inhibicija otpuštanja vazoaktivnih neuropeptida
Središnje	Inhibicija otpuštanja neurotransmitora iz aktiviranih središnjih okončina trigeminalnih neurona u moždanom deblu i gornjoj cervikalnoj moždini



Slika 5. Mehanizmi djelovanja triptana (preuzeto i prilagođeno iz https://www.memorangapp.com/flashcards/227390/neurology/)

Do danas je razvijeno ukupno 7 različitih triptana: sumatriptan, zolmitriptan, rizatriptan, naratriptan, almotriptan i frovatriptan koji se vežu na 5-HT_{1B} i 5-HT_{1D} receptore te eletriptan koji se veže na 5-HT_{1B}, 5-HT_{1D} i 5-HT_{1F} receptore (Ong i De Felice, 2018). Oni pokazuju značajnu učinkovitost u liječenju migrenske boli i djelotvorni su kod simptoma migrene poput mučnine, povraćanja, fotofobije i fonofobije. Primarni nedostatak većine triptana jest recidiv glavobolje (Tepper i sur., 2002).

Nuspojave prijavljene u kliničkim ispitivanjima mogu se sažeti u tzv. sindrom triptana koji uključuje trnce, ukočenost, osjećaje toplog/vrućeg, težine, pritiska ili zategnutosti u različitim dijelovima tijela, posebno u prsima, te asteniju, vrtoglavicu i somnolenciju. Ovakve nuspojave javljaju se u 1-10% bolesnika i obično su blage i kratkotrajne te nestaju unutar 30 min kod gotovo svih bolesnika (Zanchin i sur., 2001).

Triptani se mogu kategorizirati u 2 glavne skupine: 1) skupina s brzim početkom djelovanja i većom učinkovitošću kod akutnog napada, ali i većim rizikom od povratne glavobolje unutar 24 h od primjene lijeka (sumatriptan, zolmitriptan, rizatriptan, almotriptan, eletriptan) i 2) skupina sa sporim početkom djelovanja, ali boljom podnošljivošću (naratriptan i frovatriptan) (Ong i De Felice, 2018; Vila-Pueyo, 2018).

Triptani su indicirani za liječenje umjerenih do teških napada migrene. Iako pojedini triptani imaju slične strukture, postoje farmakokinetičke razlike koje objašnjavaju razlike u njihovoj učinkovitosti i profilu podnošljivosti (Tablica 3). Odgovor na određeni triptan ne može se predvidjeti te ukoliko ne dođe do odgovora prilikom primjene jednog triptana, to ne predviđa neuspjeh odgovora na drugi lijek iz skupine (Ong i De Felice, 2018).

Tablica 3. Farmakokinetika trenutno dostupnih triptana (prilagođeno prema Ong i De Felice, 2018).

	Oralna biodostupnost	***Poluživot (h)***	***Metabolizam***	***Eliminacija***
Sumatriptan	14%	2	MAO-A	Urin (57%) Feces (38%)
Zolmitriptan	40%	3	CYP1A2, MAO-A	Urin (8%) Feces (30%)
Eletriptan	50%	3,6-5,5	CYP3A4	Ne bubrežni klirens (90%)
Rizatriptan	45%	2,0-3,0	MAO-A	Urin (8-16%)
Almotriptan	70%	3,2-3,7	MAO-A, CYP2D6, CYP3A4	Urin (40%) Feces (13%)
Naratritpan	60%	5,0-5,5	Renalno 70%, CYPP450	Urin (50%)
Frovatriptan	24-30%	25	CYP1A2	Urin (40%)

Legenda: MAO-A – monoaminooksidaza tipa A; CYP – enzimski sustav citokroma P450

1. Sumatriptan

Prvi razvijeni i odobreni triptan za kliničku upotrebu bio je sumatriptan koji je dostupan u 4 različita oblika: oralno (10 mg i 50 mg), supkutano (6 mg), intranazalno (20 mg) i rektalno (25 mg). Supkutana primjena je omogućila najveće smanjenje boli od umjerene ili jake do gotovo nikakve kod skoro 59% osoba koje su primale dozu od 6 mg u usporedbi s otprilike 15% osoba koji su primali placebo (Derry i sur., 2014). Najveća bioraspoloživost sumatriptana postiže se supkutanom injekcijom (97%), dok se primjenom oralnog (14%) ili intranazalnog (17%) oblika znatno smanjuje. Maksimalna koncentracija lijeka u plazmi kod oralne primjene postiže se nakon 2 h, kod intranazalne primjene nakon 1-1,5 h, a nakon

supkutane injekcije za 0,2 h. (Ong i De Felice, 2018). Metabolizam sumatriptana odvija se preko monoaminooksidaze tipa A (MAO-A). Preporučena doza oralnog oblika je 50 mg, a nekim pacijentima potrebna je doza od 100 mg. Ako se glavobolja ponovi, dodatne doze mogu se primijeniti 2 h nakon prethodne doze do ukupno 300 mg unutar perioda od 24 h. Preporučena doza supkutane injekcije je 6 mg, a unutar 24 h mogu se primijeniti 2 injekcije s minimalnim razmakom od 1 h. Za intranazalnu primjenu doza je 20 mg uz maksimalno 2 doze dnevno s razmakom od 2 h. Značajno ublažavanje glavobolje postiže se i primjenom čepića kod kojih se preporuča doza od 25 mg (Zanchin i sur., 2001). Nuspojave uz dozu 50 mg oralnog oblika su najčešće atipične senzacije (parestezija), bol i osjećaj pritiska. Kod supkutane doze od 6 mg oko 60% pacijenata u kliničkim ispitivanjima prijavilo je nuspojave poput reakcija na mjestu injiciranja, 42% pacijenata prijavilo je atipične senzacije, a kod 12% pacijenata pojavila se vrtoglavica (Ryan, 2001). Ograničenja sumatriptana kao što su niska oralna bioraspoloživost (14%), kratki poluživot i niska lipofilnost potaknula su razvoj novih triptana s poboljšanim farmakokinetičkim svojstvima (Tepper i sur., 2002).

2. Zolmitriptan

Zolmitriptan je drugi razvijeni triptan koji je lipofilniji od sumatriptana i posljedično može prijeći krvno-moždanu barijeru (Zanchin i sur., 2001). Dostupan je u obliku tablete u dozi od 2,5 mg i 5 mg te u obliku oralno raspadljive tablete (eng. orally desintegrating tablet, ODT) u dozi od 2,5 mg. Iako su obje doze učinkovite, optimalna doza zolmitriptana je 2,5 mg. Doza od 5 mg pruža malu dodatnu korist u odnosu na 2,5 mg, ali povećava rizik od neželjenih učinaka. Između 62% i 65% pacijenata koji su primali dozu od 2,5 mg primijetilo je smanjenje boli unutar 2 h. Osim toga, zolmitriptan je učinkovit i kod ublažavanja simptoma migrene poput fotofobije, fonofobije i mučnine 2 h nakon primjene lijeka. Stopa recidiva glavobolje kod primjene zolmitriptana je između 21% i 27%. Najčešće nuspojave zolmitriptana u dozi od 2,5 mg su atipične senzacije, bol i osjećaj pritiska, probavne tegobe koje uključuju suha usta, dispepsiju, disfagiju i mučninu te neurološki problemi koji obuhvaćaju vrtoglavicu i somnolenciju (Ryan, 2001). Zolmitriptan ima značajno veću oralnu bioraspoloživost od sumatriptana (40%), maksimalna koncentracija lijeka postiže se za 1,5 h, a poluživot lijeka iznosi 3 h (Ong i De Felice, 2018; Zanchin i sur., 2001). Metabolizam zolmitriptana odvija se preko citokrom P450 sustava, a njegov aktivni metabolit razgrađuje MAO-A (Zanchin i sur., 2001).

3. Eletriptan

Eletriptan je dostupan u dozama od 40 mg i 80 mg. Pokazao je učinkovitost 30 min nakon primjene. Nakon oralne primjene, apsorpcija lijeka iz gastrointestinalnog trakta je brza, a vrijeme do postizanja maksimalne koncentracije je oko 2 h tijekom akutnog napadaja migrene. Bioraspoloživost eletriptana je oko 50%, a poluživot je dug ~ 3,6 do 5,5 h. Metabolizam se odvija preko CYP3A4, a u manjoj mjeri preko ostalih CYP enzima. Zapažen je i metabolizam eletriptana prostaglandinskom G/H sintazom 1. Eletriptan i frovatriptan su jedini triptani koji se ne metaboliziraju monoaminooksidazom, te zbog toga nemaju rizik od interakcije s lijekovima koji djeluju na ovaj enzim (Capi i sur., 2016). U četiri placebo kontrolirana istraživanja, prosječni terapijski dobitak (odgovor u terapijskoj skupini umanjen za odgovor u placebo skupini) nakon 2 h iznosio je 42% za dozu 80 mg i 37% za dozu 40 mg (Zanchin i sur., 2001). Eletriptan je supstrat P-glikoproteina zbog čega može doći do porasta njegove koncentracije i interakcija uslijed istovremene primjene s inhibitorima ili supstratima P-glikoproteina (Tepper i sur., 2002).

4. Rizatriptan

Rizatriptan je dostupan u obliku standardne tablete i oralno raspadljive tablete. Prosječna oralna bioraspoloživost rizatriptana iznosi oko 45%, a srednja vršna koncentracija u plazmi postiže se za 1 do 1,5 h te se u velikoj mjeri metabolizira preko MAO-A (Schumann i Moriarty-Sheehan, 2002; Zanchin i sur., 2001). Preporučena doza je 10 mg s maksimalnom dnevnom dozom od 20 mg ili 5 mg s maksimalnom dnevnom dozom od 15 mg u bolesnika s oštećenjem jetre ili bubrega i bolesnika koji primaju propranolol. U slučaju recidiva glavobolje, sljedeća doza može se primijeniti najranije 2 h nakon prve doze (Zanchin i sur., 2001). U kliničkim istraživanjima, između 67% i 77% pacijenata koji su primali 10 mg rizatriptana prijavilo je ublažavanje boli unutar 2 h. Oko 45% pacijenata unutar 2 h može ponovo normalno funkcionirati (Ryan, 2001).

5. Almotriptan

Almotriptan je dostupan u obliku tableta u dozama od 6,25 mg i 12,5 mg. Bioraspoloživost almotriptana je oko 70% i maksimalnu koncentraciju u plazmi postiže u roku 1 do 3 h nakon primjene (Schumann i Moriarty-Sheehan, 2002). Preporučena oralna doza almotriptana je 12,5 mg za učinkovito liječenje akutnih napadaja migrene. Ako se glavobolja vrati, doza se smije ponoviti 2 h nakon prethodne, a maksimalna dnevna doza iznosi 25 mg (Sidhu i Patel, 2019). U kliničkim istraživanjima, doza od 12,5 mg pokazala se učinkovitijom od 6,25 mg

kod većine bolesnika. Između 57% i 65% pacijenata koji su primali 12,5 mg almotriptana prijavilo je ublažavanje boli u roku 2 h od primjene lijeka. Učestalost nuspojava kod uporabe almotriptana je niska, a najčešće nuspojave doze od 12,5 mg jesu mučnina, suha usta i parestezija (Ryan, 2001). Almotriptan se metabolizira pretežno preko citokrom P450 sustava i izlučuje se urinom (Sidhu i Patel, 2019).

6. Naratriptan

U usporedbi sa sumatriptanom, naratriptan ima veću oralnu bioraspoloživost (oko 60%), duži poluvijek u plazmi (5,0-5,5 h) i veću lipofilnost koja posljedično dovodi do boljeg prodiranja u središnji živčani sustav. Istraživanja koja su uspoređivala vjerojatnost ublažavanja glavobolje s naratriptanom i sumatriptanom pokazala su manju učinkovitost 2,5 mg naratriptana od 100 mg sumatriptana, ali uz manje nuspojava. Naratriptan ima nižu stopu recidiva glavobolje od sumatriptana i rizatriptana (Tepper i sur., 2002). Tijekom napada migrene, maksimalna koncentracija naratriptana u plazmi postiže se u roku 3 do 4 h. Za razliku od ostalih triptana, naratriptan djeluje sporije, ali ima povoljniji profil podnošljivosti. Posebice je prikladan za osobe koje s oralnim sumatriptanom imaju recidiv glavobolje ili stezanje u prsima. Kod 60% do 65% pacijenata, naratriptan u dozi od 2,5 mg ublažava bol u roku 4 sata od primjene lijeka (Schumann i Moriarty-Sheehan, 2002). U istoj dozi učinkovit je kod ublažavanja simptoma kao što su mučnina, fotofobija i fonofobija unutar 2 h (Ryan, 2001).

7. Frovatriptan

Frovatriptan ima jedan od najviših afiniteta za 5-HT_{1B} receptor te u odnosu na ostale triptane ima sporiji početak djelovanja i izrazito dugo poluvrijeme eliminacije od 25 h koje objašnjava nisku stopu recidiva glavobolje nakon primjene frovatriptana. Frovatriptan je kod trećine pacijenata u istraživanjima uzrokovao smanjenje boli u manje od 2 h nakon primjene, sa stopom recidiva manjom od 10% (Tepper i sur., 2002). Bioraspoloživost lijeka iznosi 24-30% (Ong i De Felice, 2018). Jedinstvena karakteristika frovatriptana je njegova mogućnost eliminacije i renalnim i hepatičkim putem što predstavlja prednost kod bolesnika s blagim do umjerenim oštećenjem bubrega ili jetre. Nema poznatih interakcija s lijekovima i za razliku od ostalih triptana ne metabolizira se preko CYP3A4 ili MAO sustava (Cady i Farmer, 2016).

4.1.2. DITANI

Patofiziologija migrene još uvijek nije u potpunosti razjašnjena, a većina lijekova razvijena je na temelju abnormalne vazodilatacije intrakranijalnih žila kao važne patofiziološke karakteristike migrenozne glavobolje. Takva teorija potvrđivala se učinkovitošću triptana s vazokonstriktivnim učinkom u liječenju migrene. Međutim, predložena neurogena hipoteza koja se temelji na važnosti inhibicije aktivnosti hiperekscitabilnog trigeminovaskularnog sustava kranijalnu vazodilataciju smatra sekundarnim događajem u migrenskoj patofiziologiji, a kao glavni uzrok ističe neuronalnu senzitizaciju trigeminalnog sustava, odnosno pojačani prijenos bolnih senzornih informacija iz moždanih ovojnica prema mozgu. Ovakva hipoteza nudi mogućnost razvoja lijekova koji svoje djelovanje ne temelje na vazokonstriktornom učinku već su usmjereni na smanjenje ekscitabilnosti trigeminalnog sustava. Prema tome, 5-HT_{1F} receptori koje eksprimiraju trigeminalni neuroni, trigeminalni ganglij i trigeminalna kaudalna jezgra postali su idealne mete za razvoj nove generacije antimigrenskih lijekova (Capi i sur., 2017).

Triptani su u liječenje migrenskog poremećaja uvedeni tijekom 1990-ih. Od tada su se istraživanja temeljila na potrazi za novim formulacijama i metodama primjene. Kao što je prethodno navedeno, triptani su selektivni agonisti 5-$HT_{1B/1D}$ receptora, a neki od njih imaju afinitet i za 5-HT_{1F} receptor. Ovakvom selektivnošću bitno su smanjene nuspojave koje se javljaju primjenom neselektivnih ergot-alkaloida. Iako se učinak triptana temelji na smanjenju oslobađanja neurotransmitora iz perifernih trigeminalnih okončina neurona kroz aktivaciju 5-HT_{1D} receptora, njihova uporaba ograničena je zbog potencijalne vazokonstrikcije preko aktivacije 5-HT_{1B} receptora koji se nalaze na membranama glatkih mišića i endotela krvnih žila. To je razlog kontraindikacije triptana u bolesnika s kardiovaskularnim i /ili cerebrovaskularnim bolestima, nekontroliranom hipertenzijom i/ili određenim oblicima hemiplegične migrene. Uz to, nedostatak triptana je i njihova ograničena učinkovitost, odnosno čak kod 25% bolesnika nijedan triptan ne pokazuje učinkovitost. Potreba za razvojem novih spojeva bez kardiovaskularnih i cerebrovaskularnih učinaka dovela je do povećanog interesa za proučavanjem učinaka agonista 5-HT_{1F} receptora. Razvijeno je nekoliko agonista 5-HT_{1F} receptora uključujući lasmiditan, LY334370, LY344864 i LY349950. Samo dva spoja (lasmiditan, LY334370) su prošla kliničke faze ispitivanja i pokazala učinkovitost u ublažavanju napada migrene (Vila-Pueyo, 2018). Lasmiditan je jedini odobren od Američke agencije za hranu i lijekove (eng. U.S. Food and Drug Administration, FDA) 2019. godine i nalazi se na tržištu pod trgovačkim imenom Reyvow®, a trenutno su od

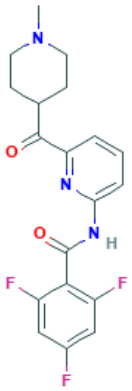
strane Europske agencije za lijekove (eng. European Medicines Agency, EMA) odobrena ispitivanja njegove učinkovitosti u populaciji od 6 do 18 godina.

1. LY334370

Prvi istraživani agonist 5-HT_{1F} receptora bio je LY334370. On je pokazivao visoku selektivnost za 5-HT_{1F} i 5-HT_{1A} receptore, međutim, njegov razvoj je obustavljen zbog pitanja sigurnosti kod dugoročne primjene na životinjama (Negro i sur., 2018).

2. Lasmiditan (COL-144 ili LY573144)

Lasmiditan (Slika 7) je visokoselektivni agonist 5-HT_{1F} receptora, strukturno različit od triptana, s minimalnim afinitetom prema 5-HT_{1A}, 5-HT_{1B} i 5-HT_{1D} receptorima. Zbog visoke lipofilnosti može prijeći krvno-moždanu barijeru i djelovati na receptore u središnjem živčanom sustavu.



Slika 7. Struktura lasmiditana (preuzeto s https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Lasmiditan#section=2D-Structure)

Lasmiditan ima prosječnu oralnu bioraspoloživost od 40%, a najvišu koncentraciju postiže za 1,5 h do 2 h nakon oralne primjene doza 50-400 mg (Negro i sur., 2018). Većinom se metabolizira hepatički i ekstrahepatički, prvenstveno enzimima koji nisu citokrom P450, a poluvijek lijeka iznosi približno 5,7 h. Eliminira se primarno metaboličkim putem gdje se veći dio odvija preko redukcije ketona. In vitro, lasmiditan inhibira P-glikoprotein i protein otpornosti na karcinom dojke (BCRP), stoga treba izbjegavati istovremenu primjenu lasmiditana sa supstratima ovih proteina (Lamb, 2019).

Za razliku od triptana, lasmiditan ne izaziva vazokonstrikciju koronarnih arterija (Moreno-Ajona i sur., 2019). Uglavnom se dobro podnosi i nema ozbiljnih nuspojava. Najčešće nuspojave su vrtoglavica i parestezija praćene pospanošću i somnolencijom koje su blagog do umjerenog intenziteta i češće prisutne kod primjene većih doza (Vila-Pueyo, 2018).

FDA je odobrila lasmiditan (REYVOW™) u listopadu 2019. godine za akutno liječenje migrene s ili bez aure u odraslih. Dostupan je u tabletama u dozi od 50 mg i 100 mg, a preporučena doza je 50 mg, 100 mg ili 200 mg po potrebi. Smije se primijeniti maksimalno jedna doza unutar 24 h, a za drugu dozu tijekom liječenja istog napada migrene nije dokazana učinkovitost (Lamb, 2019).

4.2. NOVI LIJEKOVI S DJELOVANJEM NA CGRP SUSTAV

Ciljanje peptida koji se oslobađaju tijekom napada migrene ili njihovih receptora te blokiranje aktivacije trigeminalnog sustava smatra se ključnim za razvoj novih generacija specifičnih lijekova, kako u terapiji akutnih napadaja, tako i u prevenciji migrene. Kako je navedeno u uvodnom dijelu ovog diplomskog rada, velik broj različitih neurotransmitora uključen je u složen patofiziološki proces u pozadini migrene. Do sada je serotoninski sustav bio najbolje iskorišten i akutna terapija migrene temeljila se na modulaciji učinaka posredovanih upravo serotoninom. No, kako je već navedeno, triptani – specifični agonisti 5-$HT_{1B/1D}$ receptora imaju ograničenu učinkovitost i brojne rizike primjene. Stoga je potreba za drugim terapijskim „metama“ kako bi se razvili učinkovitiji i sigurniji specifični lijekovi bila logičan slijed borbe s migrenom. Temeljeno na brojnim dokazima o važnosti CGRP sustava u patofiziologiji migrene, tijekom posljednjih nekoliko desetljeća fokus je usmjeren upravo prema tom neuropeptidnom sustavu. U posljednjoj godini dana odobreno je nekoliko lijekova koji smanjuju djelovanje CGRP-a, a odobreni su i za terapiju akutnih napadaja i za prevenciju migrene (Lambru i sur., 2018).

4.2.1. ANTAGONISTI RECEPTORA- LIJEKOVI ZA AKUTNI NAPADAJ (GEPANTI)

Izrazito je važno učinkovito liječiti akutni napad migrene jer, u suprotnom, neadekvatno akutno liječenje dovodi do povećanog rizika za progresiju u kroničnu migrenu (Mallick-Searle i Moriarty, 2020).

Tablica 4. Ciljevi akutnog liječenja migrenskog napada (American Headache Society, 2019) (preuzeto i prilagođeno iz Mallick-Searle i Moriarty, 2020)

Ciljevi akutnog liječenja migrene
1. Brzo i učinkovito oslobođenje od boli i pridruženih simptoma bez recidiva
2. Obnovljena sposobnost normalnog funkcioniranja
3. Minimalna potreba za ponovnom primjenom lijekova
4. Mogućnost brige o sebi i smanjena potreba za dodatnim troškovima liječenja (npr. posjete odjelima za hitnu medicinu, hospitalizacija i dr.)
5. Dobra podnošljivost (minimalni ili nikakvi neželjeni događaji)

Postojeća akutna terapija migrenskog napada uključuje nespecifične i specifične lijekove. Od nespecifičnih najčešće se primjenjuju nesteroidni protuupalni lijekovi (NSAID) i paracetamol, ali gastrointestinalni neželjeni učinci mogu ograničiti njihovu upotrebu. Od specifičnih lijekova poznati su ergot alkaloidi koji su stari, ali učinkoviti lijekovi. Međutim, zbog problema s podnošljivošću, mogućnosti vazokonstrikcije, slabe bioraspoloživosti oralnih formulacija i skromnih poboljšanja s intranazalnim oblicima, njihova klinička primjena je ograničena (Monteith i Goadsby, 2011). Nadalje, agonisti 5-$HT_{1B/1D}$ receptora (triptani) predstavljaju veliki napredak u specifičnoj migrenskoj terapiji, ali njihove vazokonstriktivne nuspojave zahtijevaju oprez u bolesnika s kardiovaskularnim poremećajima. Ostale nuspojave poput mučnine, vrtoglavice i simptoma u području prsnoga koša nekim pacijentima onemogućavaju uporabu triptana, a kod određenog broja pacijenata nema odgovora tijekom njihove primjene (González-Hernández, 2018).

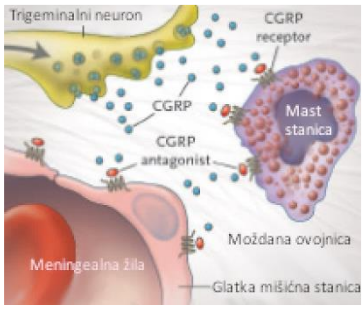
Prvi razvijeni kompetitivni antagonist CGRP receptora bio je skraćeni C-terminalni CGRP fragment, tzv. $CGRP_{8-37}$ peptid koji sadrži sve, izuzev prvih 7 aminokiselina izvornog CGRP neuropeptida. Iako je pokazao inhibiciju neurogene vazodilatacije inducirane stimulacijom trigeminalnih živaca, zbog slabe potentnosti i kratkog poluživota ustanovljena je klinička neučinkovitost. Nakon toga kreiran je $CGRP_{27-37}$ peptid s većim afinitetom za CGRP receptor, ali s istim nedostacima (de Prado i Russo, 2006).

Novom pristupu uspješnog akutnog liječenja migrenskog napada pridonijeli su ne-peptidni antagonisti CGRP receptora, tzv. „gepanti“, koji su u kliničkim ispitivanjima pokazali učinkovitost kod ublažavanja migrene, ne uzrokujući pritom izravnu vazokonstrikciju (Favoni i sur., 2019; Negro i Martelletti, 2019). Svi razvijeni gepanti pokazuju veoma visok afinitet za

CGRP receptore sprječavajući na taj način interakciju između neuropeptida i receptora (Negro i Martelletti, 2019). Njihov predložen mehanizam djelovanja prikazan je na Slici 6. Trenutno ne postoje dokazi koji ukazuju na njihov vazokonstrikcijski učinak, stoga su dobra opcija kod osoba koje ne mogu koristiti triptane zbog kardiovaskularnih poremećaja poput npr. nekontrolirane hipertenzije i koronarne arterijske bolesti (Digre, 2019).

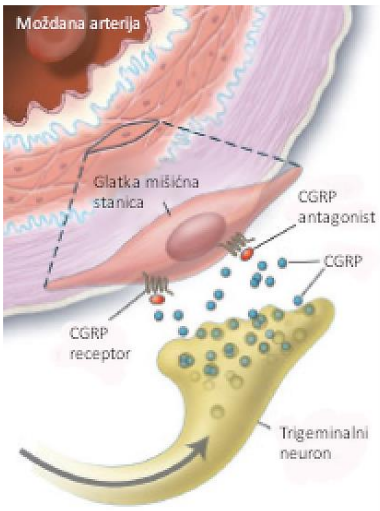
Gepanti mogu biti korisni za tri skupine bolesnika s migrenom: a) osobe koje se neuspješno liječe triptanima (npr. sumatriptan, rizatriptan, zolmitriptan), b) osobe koje loše podnose triptane i c) osobe sa značajnim srčanim ili cerebrovaskularnim rizičnim čimbenicima jer gepanti ne uzrokuju konstrikciju srčanih ili kranijalnih arterija (Robbins i Riverwoods, 2020).

Blokiranje neurogene upale



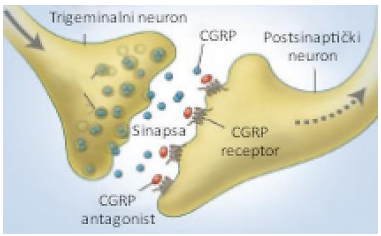
Vezanje antagonista CGRP receptora na receptore smještene na mast stanicama inhibira razvoj upale uzrokovane trigeminalnim oslobađanjem CGRP unutar moždanih ovojnica

Smanjenje arterijske dilatacije



Antagonisti CGRP receptora inhibiraju dilataciju arterija izazvanu CGRP-om iz trigeminalnog neurona blokirajući receptore smještene na glatkim mišićnim stanicama unutar zida krvnih žila (bez vazokonstriktornog učinka)

Inhibicija transmisije boli



Antagonist CGRP receptora vezanjem na receptore smještene na postsinaptičkim neuronima zaustavlja CGRP-om izazvano pojačavanje bolnih signala iz trigeminalnog neurona koji dolaze s periferije do mozga (trigeminalne kaudalne jezgre)

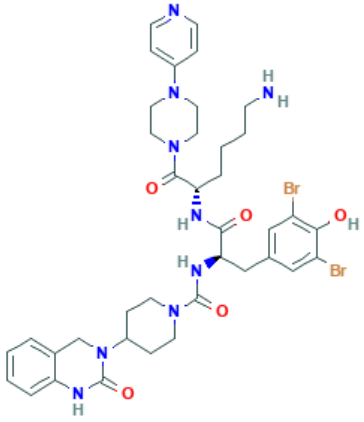
Slika 6. Potencijalni mehanizmi djelovanja antagonista CGRP-a (preuzeto i prilagođeno iz https://www.bioshin.com/en/science-pipeline/resources/cgrps-role-migraine)

Razvijeno je ukupno 7 antagonista CGRP receptora (Tablica 5).

Tablica 5. Pregled razvijenih antagonista CGRP receptora (preuzeto i prilagođeno iz Holland i Goadsby, 2018; Lambru i sur., 2018)

Antagonist CGRP receptora	**Naziv**	**Vrsta terapije**	**Faza razvoja**
Olcegepant	BIBN4096BS	akutna	Faza II (obustavljeno)
Telcagepant	MK-0974	akutna	Faza II (obustavljeno)
MK-3207		akutna	Faza II (obustavljeno)
Ubrogepant	MK-1602	akutna	odobreno (prosinac 2019)
BI 44370 TA		akutna	Faza II (obustavljeno)
Rimegepant	BMS-927711 BHV3000	akutna	Odobreno (veljača 2020)
Atogepant	MK-8031, AGN-241689	preventivna	Faza IIB/III

1. Olcegepant (BIBN4096BS)



Slika 7. Kemijska struktura olcegepanta (preuzeto s https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Olcegepant)

Prvi nepeptidni antagonist CGRP receptora bio je olcegepant (Slika 7). U pretkliničkim istraživanjima pokazao je potencijalnu inhibiciju vazodilatacije koja se javlja kao rezultat trigeminovaskularne aktivacije ili egzogenog CGRP-a. Osim toga, nekoliko istraživanja

sugeriralo je da bi ova molekula mogla imati i središnje mjesto djelovanja jer inhibira aktivnost TNC-a kao odgovor na stimulaciju duralne vaskulature. Unatoč optimističnim rezultatima ovih istraživanja, velika molekularna masa rezultirala je slabom oralnom bioraspoloživosti koja je ograničila njegovu kliničku učinkovitost zbog čega se prešlo na intravensku formulaciju, međutim klinička ispitivanja su zaustavljena zbog nepostignutih ciljeva liječenja, velikim dijelom i zbog nemogućnosti prodiranja olcegepanta u središnji živčani sustav (Holland i Goadsby, 2018).

2. Telcagepant (MK-0974)

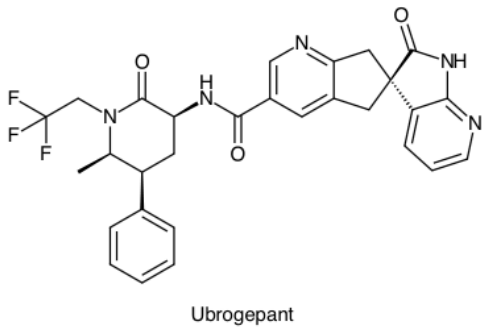
Nakon obećavajućeg olcegepanta razvijen je telcagepant. U pretkliničkim istraživanjima pokazalo se da inhibira vazodilatatorne učinke CGRP-a na cerebralne arterije glodavaca, bez učinka na bazalni tonus, što ukazuje na to da ne izaziva vazokonstrikciju. U usporedbi s ljudskim CGRP receptorom, zbog >1500 puta nižeg afiniteta telcagepanta za receptor u glodavaca, tijekom pretkliničkih istraživanja primjenjivan je intravenski. U kliničkim ispitivanjima kod bolesnika sa stabilnom koronarnom arterijskom bolešću nisu zabilježeni značajni štetni događaji koji se mogu povezati s lijekom. Ispitivanjem in vivo zauzetosti CGRP receptora telcagepantom pri klinički revelantnoj dozi od 140 mg primijećeno je nisko zauzeće receptora. Studija koja je istraživala sigurnost i podnošljivost u višestrukim dozama od 25 do 600 mg nije utvrdila značajne štetne događaje, a najčešće su uključivali mučninu, vrtoglavicu i somnolenciju pri višim dozama (300-600 mg). U randomiziranom, dvostruko slijepom i placebo kontroliranom istraživanju telcagepant je pokazao značajan učinak pri dozi od 140 i 280 mg u 4 migrenozna napada. Pacijenti kojima je primjenjivan telcagepant primijetili su smanjenje boli i odsutnost fotofobije, fonofobije ili mučnine u roku 2 h, a trajna odsutnost boli trajala je do 24 h. Premda produljena povremena primjena telcagepanta nije imala utjecaja na jetrene aminotransferaze, primjene jednom dnevno tijekom 7 dana, odnosno dva puta dnevno tijekom 12 tjedana, pokazale su povećane razine aminotransferaza što je povezano s rizikom od oštećenja jetre (Holland i Goadsby, 2018). Česta uporaba, odnosno svakodnevna izloženost ovom lijeku mogla bi izazvati akutnu hepatotoksičnost te je zbog toga prekinut razvoj telcagepanta unatoč sigurnosti kod povremene primjene (Gottschalk, 2016).

3. MK-3207

MK-3207 je drugi razvijeni oralni antagonist CGRP receptora koji je ušao u klinička ispitivanja. U tim ispitivanjima, slično kao i kod drugih lijekova iz ove skupine, najčešće

opažene nuspojave su mučnina, vrtoglavica, suha usta, umor i pospanost. Klinički razvoj MK-3207 zaustavljen je zbog potencijalne hepatotoksičnosti (Holland i Goadsby, 2018).

4. Ubrogepant (MK-1602)



Slika 8. Kemijska struktura ubrogepanta (preuzeto s https://www.pharmawiki.ch/wiki/index.php?wiki=Ubrogepant)

FDA je 2019. godine odobrila ubrogepant za oralnu uporabu s indikacijom za akutnu terapiju migrene s ili bez aure u odraslih, kao prvi lijek unutar skupine blokatora CGRP receptora. Lijek je dostupan na tržištu pod nazivom Ubrelvy®.

Ubrogepant (Slika 8) je oralno dostupni kompetitivni antagonist CGRP receptora s visokim afinitetom, potentnošću i selektivnošću za humani CGRP receptor. Veže se u hidrofobni džep CLR-RAMP1 kompleksa čime sprječava vezanje CGRP-a i posljedičnu aktivaciju receptora. U pretkliničkim studijama pokazao je visoko selektivni antagonizam CGRP receptora u usporedbi s ostalim članovima porodice kalcitoninskih receptora. Maksimalna koncentracija lijeka u serumu postiže se nakon 0,7-1,5 h, pri čemu masna hrana smanjuje sistemsku koncentraciju lijeka (22%) i produljuje vrijeme do postizanja maksimalne koncentracije. Za proteine plazme vezan je oko 87%, a prividni volumen distribucije iznosi 350 L. Vrijeme poluživota u plazmi je od 5 do 7 h, a metabolizira se prvenstveno preko CYP3A4, nakon čega se prevodi u inaktivne glukuronide koji se najvećim dijelom izlučuju fecesom. Supstrat je P-glikoproteina (Curto i sur., 2020). Prestanak glavobolje nakon 2 h primijećen je kod oko 20% ispitanika u odnosu na 12% ispitanika s placebom. Isto tako, kod 38% ispitanika koji su primali ili 50 mg ili 100 mg ubrogepanta zabilježen je prestanak neugodnih simptoma poput mučnine, fotofobije ili fonofobije (Tepper, 2020).

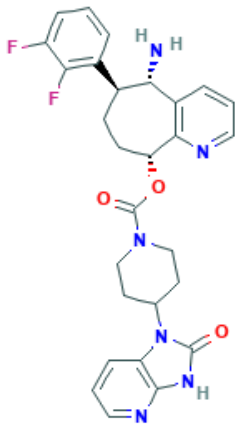
Preporučene doze lijeka su 50 mg ili 100 mg po potrebi, a maksimalna dnevna doza iznosi 200 mg. Kontraindicirana je istovremena primjena ubrogepanta s jakim inhibitorima enzima CYP3A4. Moguće nuspojave lijeka iz kliničkih studija su mučnina, suha usta i somnolencija, a nisu zabilježeni rizici od hepatotoksičnosti (https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2019/211765s000lbl.pdf).

5. BI 44370 TA

Do danas je za ovaj lijek provedeno manje ispitivanje u kojem se uspoređuje s eletriptanom i placebom. Obje molekule pokazale su sličnu učinkovitost u odnosu na placebo (Holland i Goadsby, 2018).

6. Rimegepant (BMS-927711)

U veljači 2020. godine FDA je odobrila ODT formulaciju rimegepanta za akutno liječenje migrene s ili bez aure u odraslih. Na tržištu dolazi pod nazivom Nurtec®.



Slika 9. Kemijska struktura rimegepanta (preuzeto s: https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Rimegepant)

Rimegepant (Slika 9) je oralni kompetitivni antagonist CGRP receptora za akutno liječenje migrenske glavobolje.

Nakon oralne primjene ODT, rimegepant postiže maksimalnu koncentraciju nakon 1,5 h, a oralna bioraspoloživost lijeka iznosi 64%. Za proteine plazme vezan je 96%, a Vd iznosi 120 L. Rimegepant se primarno metabolizira preko CYP3A4, u manjoj mjeri preko CYP2C9, a većinom se eliminira nepromijenjen (77%) fecesom. Poluvrijeme eliminacije rimegepanta

iznosi približno 11 h. Rimegepant je supstrat P-glikoproteina i BCRP-a zbog čega se preporuča izbjegavanje istovremene primjene s jakim inhibitorima P-glikoproteina i BCRP-a (https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2020/212728s000lbl.pdf).

Tijekom treće faze kliničkih istraživanja provedene su dvije randomizirane, dvostruko slijepe i placebo kontrolirane studije učinkovitosti i sigurnosti u kojima su pacijenti primali rimegepant u dozi od 75 mg za migrenozne napade umjerenog do jakog intenziteta. Rezultati obje studije pokazali su da je u skupini u kojoj je primjenjivan rimegepant, u odnosu na placebo skupinu, postignut značajno bolji terapijski odgovor, odnosno zabilježen je veći broj pacijenata s nestankom boli unutar 2 h, kao i drugih pratećih simptoma poput fotofobije praćene mučninom i fonofobije. Kod ispitivanja sigurnosti i podnošljivosti rimegepanta, profil neželjenih događaja bio je sličan placebu u objema studijama. Najčešće zapaženi neželjeni događaji unutar 7 dana od primjene rimegepanta uključivali su mučninu i vrtoglavicu, te infekciju mokraćnog sustava (Mallick-Searle i Moriarty, 2020). Studije sigurnosti kod odraslih osoba s migrenom pokazale su da je dugotrajno doziranje rimegepanta od 75 mg jednom dnevno dobro podnošljivo uz povoljan sigurnosni profil i bez znakova hepatotoksičnosti (Croop i sur., 2020).

Preporučena doza ODT rimegepanta je 75 mg po potrebi, odnosno 75 mg je ujedno i maksimalna dnevna doza. ODT se stavlja na ili ispod jezika i razgrađuje se u slini te proguta bez dodatne tekućine (Scott, 2020).

7. Atogepant (MK-8031, AGN-241689)

Svi dosad opisani gepanti razvijeni su za akutno liječenje migrene. Za razliku od njih, atogepant je razvijen kao lijek za profilaksu napada migrene zbog dugog poluživota u plazmi (oko 10 h). Završeno je jedno kliničko ispitivanje faze IIB/III vezano za učinkovitost i sigurnost atogepanta u prevenciji epizodične migrene. Uspoređena je primjena različitih doza atogepanta jedanput ili dvaput dnevno tijekom 12 tjedana s placebom pri čemu su sve doze i režimi doziranja značajno smanjili broj mjesečnih dana migrene u usporedbi s placebom. Tijekom ispitivanja nije primijećena hepatotoksičnost (de Vries i sur., 2020). Podnošljivost atogepanta bila je dobra, a najčešći neželjeni događaji bili su mučnina, umor, konstipacija, nazofaringitis i infekcija mokraćnog sustava (Negro i Martelletti, 2019). Nakon pozitivnih rezultata ovog ispitivanja, nastavljena su ispitivanja faze III u svrhu prevencije epizodične i kronične migrene (Chan i Goadsby, 2019).

4.2.2. MONOKLONSKA PROTUTIJELA-LIJEKOVI ZA PREVENCIJU MIGRENE

Glavni ciljevi prevencije migrene su: 1) smanjenje učestalosti, intenziteta i trajanja simptoma migrene, 2) poboljšanje odgovora na akutne terapije, povećanje funkcionalne sposobnosti i kvalitete života pacijenta i 3) sprječavanje progresije bolesti. Za lijekove koji se koriste u svrhu prevencije migrene, uspjeh liječenja definiran je 50%-tnim smanjenjem broja dana migrene tijekom 3 mjeseca (Lipton i sur., 2018).

Preventivnu terapiju treba uzeti u obzir u svih oboljelih gdje: a) ponavljajuća migrena značajno onesposobljava pacijenta unatoč akutnom liječenju, b) pacijenti imaju dva ili više napada mjesečno koji uzrokuju značajno onesposobljenje ili su napadi glavobolje rijetki, ali uzrokuju teški stupanj onesposobljenja osobe, c) pacijenti imaju česte glavobolje (više od 2 tjedno) ili se napadi s vremenom povećavaju, d) lijekovi za akutnu terapiju nisu pomogli, kontraindicirani su ili uzrokuju nuspojave, e) lijekovi za akutnu terapiju se prekomjerno koriste ili postoji rizik od prekomjerne uporabe, f) postoje posebne okolnosti (hemiplegična migrena), te g) pacijenti izražavaju želju za primjenom lijekova u svrhu prevencije (Miller, 2012).

Nespecifična postojeća preventivna terapija za epizodičnu i kroničnu migrenu uključuje:
1) β-blokatore (propranolol, atenolol, metoprolol, timolol)
2) blokatore kalcijevih kanala (flunarizin, verapamil, nimodipin, nifedipin)
3) antiepileptike (Na-valproat, topiramat, gabapentin, lamotrigin (samo za prevenciju aure))
4) nesteroidne protuupalne lijekove (naproksen, acetilsalicilna kiselina)
5) antagoniste receptora angiotenzina II (kandesartan)
6) inhibitore angiotenzin konvertirajućeg enzima (lizinopril)
7) antidepresive (triciklički antidepresivi, selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina, selektivni inhibitori ponovne pohrane noradrenalina)
8) neurotoksin onabotulinum toksin A (za kroničnu migrenu, do nedavno jedina odobrena preventivna terapijska opcija).

Neke od ovih terapijskih opcija pokazale su djelotvornost u prevenciji migrene (uglavnom epizodične) u placebo kontroliranim ispitivanjima. Međutim, nijedan od navedenih lijekova nije razvijen specifično za liječenje migrene i njihov mehanizam djelovanja u prevenciji migrene nije jasan (Lipton i sur., 2018; Reuter, 2018). Primjena oralne preventivne terapije ograničena je slabom podnošljivošću s uobičajenim nuspojavama kao što su povećanje

tjelesne mase, umor, depresija, promjene raspoloženja te gastrointestinalni simptomi (Reuter, 2018). Onabotulinum toksin A (Botox®) je jedini odobren od strane FDA i EMA-e za prevenciju kronične migrene. Međutim, njegova primjena je zahtjevna i uključuje injiciranje s.c. malih volumena toksina u 31 točku u području glave i vrata svaka 3 mjeseca (Lipton i Silberstein, 2015; Tepper, 2018). Premda je terapija sigurna i dobro podnošljiva, klinički dokazi o učinkovitosti su skromni.

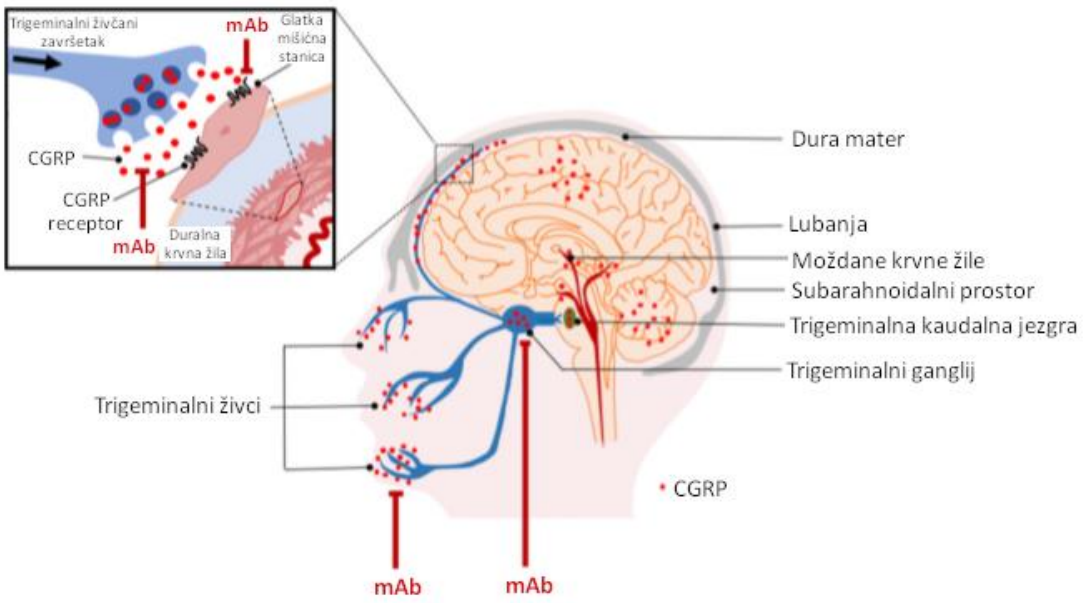
Trenutna preventivna terapija ima nekoliko ograničenja: a) nedostatak specifičnosti za migrenu, b) nuspojave koje mogu ozbiljno utjecati na svakodnevni život bolesnika, c) slaba adherencija koja je posljedica nedostatne učinkovitosti i nuspojava i d) dugo vrijeme do postizanja kliničke koristi (ponekad i do 12 tjedana ili više) (Lipton i sur., 2018). Adherencija bolesnika koji primaju ovakve oblike terapije nije zadovoljavajuća. Retrospektivna analiza baze podataka za 8688 pacijenata s glavoboljom 15 ili više dana u mjesecu pokazala je da je samo 17-20% pacijenata ostalo adherentno prema preventivnoj terapiji nakon 1 godine. Najčešći razlozi prekida terapije su nedostatak učinkovitosti i nuspojave. Ovakvi podaci ukazuju na potrebu za učinkovitijim i lakše podnošljivim preventivnim opcijama liječenja migrene (Lipton i sur., 2018). Kao što je prethodno navedeno, blokiranje djelovanja CGRP-a čini se učinkovitom opcijom ne samo za terapiju akutnog napada, već i u svrhu prevencije.

U posljednje vrijeme monoklonska protutijela usmjerena protiv specifičnih endogenih molekula (liganada, receptora) postala su česta biološka terapijska opcija za širok spektar bolesti. Protutijela na CGRP ili CGRP receptor krenula su se razvijati prije otprilike 10 do 15 godina (Slika 7). Razvoj specifičnih terapijskih protutijela izuzetno je zahtjevan i izazovan te se donekle razlikuje od razvoja malih molekula. Postoji nekoliko razlika između protutijela i malih molekula antagonista (Tablica 6). Male molekule su veličine <1 kDa te mogu prijeći krvno-moždanu barijeru i ući u stanice, dok protutijela zbog veličine od 150 kDa nisu u mogućnosti prijeći krvno-moždanu barijeru. Male molekule mogu se primjenjivati oralno, međutim njihove mete nisu dovoljno specifične kao kod protutijela. Male se molekule zbog kratkog poluživota koriste kao akutna terapija ili se primjenjuju svakodnevno u svrhu prevencije. Monoklonska protutijela imaju dugo vrijeme poluživota od približno 1 mjeseca, a primjenjuju se intravenski ili supkutano. Njihova eliminacija odvija se razgradnjom u peptide putem retikuloendotelnog sustava, dok se eliminacija malih molekula odvija jetrenim, renalnim i/ili bilijarnim putovima zbog čega postoji veća mogućnost interakcija i toksičnosti za organe (Maasumi i sur., 2018). U usporedbi s malim molekulama antagonista CGRP receptora za koje se pretpostavlja da imaju i centralno i periferno djelovanje, za monoklonska

protutijela smatra se da je zbog njihove veličine djelovanje periferno ograničeno (Ong i sur., 2018).

Tablica 6. Razlike između malih molekula antagonista CGRP receptora i monoklonskih protutijela na CGRP/CGRP receptor (preuzeto i prilagođeno iz Lipton i sur., 2018)

Svojstva	***Male molekule antagonista***	***Monoklonska protutijela***
Specifičnost za metu	Niska	Visoka
Eliminacija	Bubreg ili jetra	Retikuloendotelni sustav
Veličina	<1 kDa	~150 kDa
Primjena	Oralna	Parenteralna
Ulazak u stanice i prelazak BBB	Da	Ne
Poluživot	Minute do nekoliko sati	3-6 tjedana
Imunogeničnost	Ne	Da

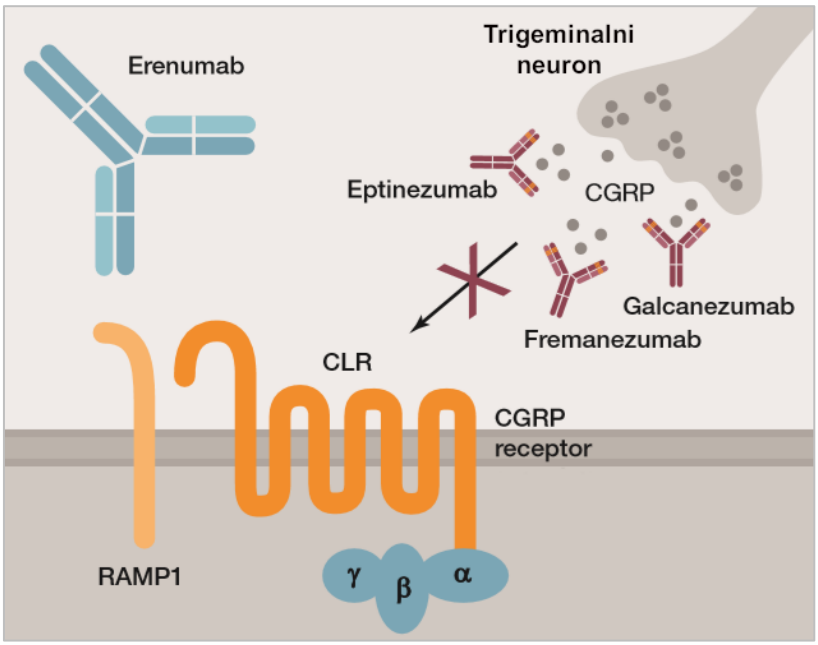


Slika 7. Potencijalna mjesta djelovanja monoklonskih protutijela koja se vežu za CGRP ili CGRP receptor. Vezanje protutijela za CGRP ligand ili na CGRP receptor (na glatkim mišićnim stanicama duralnih krvnih žila) sprječava intracelularnu kaskadu reakcija koja dovodi do relaksacije vaskularnog glatkog mišića i posljedične vazodilatacije (preuzeto i prilagođeno iz Ong i sur., 2018).

Razvijena su 4 monoklonska protutijela koja djeluju na CGRP neurotransmitorski sustav (Tablica 7).

Tablica 7. Pregled svih monoklonskih protutijela koji blokiraju CGRP/CGRP receptor (preuzeto i prilagođeno iz Maasumi i sur., 2018)

	Erenumab	***Galkanezumab***	***Eptinezumab***	***Fremanezumab***
Primjena	supkutano	supkutano	intravenski	supkutano
Režim doziranja	mjesečno	mjesečno	kvartalno	mjesečno/kvartalno
Poluživot (dani)	28	27	27	30
Meta	CGRP receptor	CGRP ligand	CGRP ligand	CGRP ligand
Podtip IgG	IgG2	IgG4	IgG1	IgG2



Slika 8. Pregled mjesta djelovanja svih monoklonskih protutijela na peptid povezan s kalcitoninskim genom (CGRP) ili CGRP receptor (CLR+ RAMP1), (preuzeto i prilagođeno iz Edvinsson, 2018)

1. Erenumab (AMG-334)

Erenumab je humano monoklonsko protutijelo koje se specifično veže na CGRP receptor (Slika 8) blokirajući vezanje i učinke CGRP-a (Tiseo i sur., 2019). Za humani CGRP receptor pokazao je izrazitu selektivnost, a na humanim adrenomedulinskim, kalcitoninskim i amilinskim receptorima nije primijećena agonistička ili antagonistička aktivnost lijeka. Erenumab se ne eliminira jetrenim, bubrežnim ili bilijarnim procesima što isključuje mogućnost interakcija s drugim lijekovima koji koriste ove eliminacijske puteve (Jain i sur., 2018).

EMA je odobrila erenumab (Aimovig®) za profilaksu migrene u odraslih koji imaju migrenu barem 4 dana mjesečno. Lijek je odobren i u RH. Preporučena doza je 70 mg erenumaba svaka 4 tjedna. Klinička istraživanja pokazala su da se kod većine pacijenata koji su odgovorili na terapiju klinička slika poboljšala unutar 3 mjeseca. Erenumab je na tržištu dostupan u obliku otopine za injekciju u dozama od 70 mg i 140 mg. Namijenjen je za supkutanu primjenu i injekcije se mogu primijeniti u abdomen, bedro ili u vanjsko područje nadlaktice pri čemu je potrebno rotirati mjesta ubrigavanja. Prijavljene nuspojave na lijek u dozi od 70 mg i 140 mg su reakcije na mjestu injiciranja lijeka, konstipacija, mišićni spazmi i pruritus, a prema jačini većina reakcija je blaga ili umjerena. Nakon supkutane primjene jedne doze od 140 mg ili 70 mg erenumaba, srednja vršna koncentracija lijeka u serumu postiže se u roku od 4 do 6 dana, a procijenjena apsolutna bioraspoloživost lijeka je 82%. Za erenumab postoje dvije eliminacijske faze. U niskim koncentracijama erenumaba eliminacija se odvija pretežno preko zasićenog vezanja za metu (CGRP receptor), dok je za visoke koncentracije preferiran nespecifični proteolitički eliminacijski put. Tijekom razdoblja doziranja, erenumab se eliminira pretežno preko nespecifičnog proteolitičkog puta s vremenom poluživota od 28 dana (https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/aimovig-epar-product-information_hr.pdf).

2. Galkanezumab (LY2951742)

Galkanezumab je humanizirano IgG4 monoklonsko protutijelo koje visokim afinitetom i visokom specifičnošću veže CGRP ligand (Slika 8) i na taj način sprječava njegovu biološku aktivnost (https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/emgality).

Razvijen je u obliku supkutane formulacije za preventivno liječenje migrene i klaster glavobolje (Lamb, 2018). Za postizanje maksimalne koncentracije lijeka potrebno je 5 dana od primjene doze. Budući da je galkanezumab humanizirano IgG4 monoklonsko protutijelo, smatra se da će se kataboličkim putevima razgraditi na male peptide i aminokiseline poput

endogenog IgG (https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/emgality). Metabolizam galkanezumaba ne odvija se preko citokrom P450 enzima, stoga je isključena vjerojatnost stupanja u interakciju s lijekovima koji su supstrati, induktori ili inhibitori tih enzima. Vrijeme poluživota iznosi 27 dana (Lamb, 2018).

Tijekom kliničkih istraživanja, supkutano primjenjivani galkanezumab se u odraslih osoba s epizodičnom ili kroničnom migrenom općenito dobro podnosio. U placebo kontroliranim kliničkim istraživanjima faze III najčešće prijavljene nuspojave bile su reakcije na mjestu injiciranja lijeka (Lamb, 2018).

Galkanezumab je od 2018. godine dostupan na tržištu u RH pod zaštićenim imenom Emgality®. Dolazi u obliku otopine za injekciju u napunjenoj brizgalici. Indiciran je za profilaksu migrene u odraslih osoba koje imaju migrenu najmanje 4 dana u mjesecu. Preporučena doza galkanezumaba je 120 mg jednom mjesečno s početnom udarnom dozom od 240 mg. Primjenjuje se supkutanom injekcijom u abdomen, bedro, glutealno područje ili stražnji dio nadlaktice. U kliničkim ispitivanjima, nuspojave prijavljene kod doza od 120 mg i 240 mg bile su bol na mjestu injiciranja, reakcije na mjestu injiciranja, vrtoglavica, konstipacija, pruritus i urtikarija, a većina reakcija bila je blage ili umjerene težine (https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/emgality).

3. Eptinezumab (ALD403)

Eptinezumab je humanizirano IgG1 monoklonsko protutijelo koje selektivno veže α- i β-izoforme humanog CGRP liganda (Slika 8) kako bi se spriječila aktivacija CGRP receptora. Ima brzo djelovanje i dugotrajnu kliničku učinkovitost što se može objasniti brzim vezanjem na CGRP ligand i njegovom inaktivacijom te izrazito sporom disocijacijom (Dhillon, 2020). Eptinezumab je jedino protutijelo na CGRP koje se primjenjuje intravenskom infuzijom (Raffaelli i sur., 2019).

U randomiziranim, placebo kontroliranim kliničkim istraživanjima eptinezumab je pokazao smanjenje učestalosti migrene u odraslih s epizodičnom i kroničnom migrenom. U dozama od 100 mg i 300 mg značajno je reducirao broj mjesečnih dana migrene u odnosu na placebo tijekom 12 tjedana, kao i ostale prateće simptome (Dhillon, 2020).

Eptinezumab je odobrila FDA u veljači 2020. godine u indikaciji za preventivno liječenje migrene u odraslih osoba. Preporučena doza je 100 mg eptinezumaba primijenjenog intravenskom infuzijom svaka 3 mjeseca (https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2020/761119s000lbl.pdf).

Maksimalna koncentracija lijeka u plazmi nakon intravenske infuzije postiže se kroz 4,8 h (Raffaelli i sur., 2019). Smatra se da se eptinezumab razgrađuje proteolitičkim enzimima na manje peptide i aminokiseline, a vrijeme poluživota lijeka iznosi približno 27 dana. Najčešće nuspojave tijekom kliničkih istraživanja lijeka za preventivno liječenje migrene bile su nazofaringitis i reakcije preosjetljivosti poput angioedema, urtikarije, crvenila lica te osipa (https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2020/761119s000lbl.pdf).

4. Fremanezumab (TEV-48215)

Fremanezumab je humanizirano monoklonsko IgG2 protutijelo koje specifično veže α- i β-izoforme CGRP liganda čime (Slika 8) sprječava vezanje CGRP liganda na receptor. Fremanezumab je visoko specifičan za CGRP i ne veže se na vrlo srodne članove obitelji receptora (npr. amilin, kalcitonin, intermedin i adrenomedulin). In vitro, fremanezumab inhibira CGRP-om uzrokovanu dilataciju humanih intrakranijalnih (moždane kortikalne i srednja meningealna) i abdominalnih arterija (Hoy, 2018). Jedno istraživanje pokazalo je da fremanezumab selektivno sprječava aktivaciju Aδ-vlakana, ali ne i C-vlakana periferno, što dovodi do sprječavanja aktivacije i/ili senzitizacije trigeminovaskularnih neurona visokog praga i na taj način prevenira migrensku fazu boli (Robblee i VanderPluym, 2019).

Terapija fremanezumabom povezana je sa značajnim smanjenjem učestalosti migrene, potrebe za liječenjem akutne glavobolje te smanjenim stupnjem onesposobljenja povezanim s glavoboljom kod odraslih s kroničnom i epizodičnom migrenom u usporedbi s placebom. Procijenjeno vrijeme poluživota iznosi ≈ 31 dan (Hoy, 2018).

Na tržištu u RH lijek je dostupan od ožujka 2019. godine pod imenom Ajovy® u obliku otopine za injekciju koja sadrži 225 mg fremanezumaba. Indiciran je za profilaksu migrene u odraslih koji imaju migrenu najmanje 4 dana mjesečno. Postoje dvije mogućnosti doziranja: 225 mg jedanput mjesečno (mjesečno doziranje) i 675 mg svaka tri mjeseca (kvartalno doziranje). Ajovy® je namijenjen za supkutanu injekciju i može se injicirati u područja abdomena, bedra ili nadlaktice. Nakon jednokratne supkutane primjene 225 mg i 675 mg fremanezumaba, potrebno je 5 do 7 dana do postizanja maksimalne koncentracije lijeka. Apsolutna bioraspoloživost nakon supkutane primjene 225 mg i 900 mg lijeka iznosi 55% do 66%. Stanje dinamičke ravnoteže postiže se za približno 168 dana nakon režima doziranja od 225 mg mjesečno i 675 mg kvartalno. Kao i za ostala monoklonska protutijela, očekuje se razgradnja fremanezumaba enzimskom proteolizom na male peptide i aminokiseline. Procijenjeni poluvijek fremanezumaba je 30 dana. U kliničkim ispitivanjima reakcije preosjetljivosti na fremanezumab bile su prijavljene u manje od 1% bolesnika. Najčešće

prijavljene nuspojave bile su lokalne iritacije na mjestu injekcije (bol, induracija, eritem, pruritus) (https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/ajovy).

Primjenom Ajovy-a tijekom kliničkih ispitivanja, migrenski dani smanjeni su u prosjeku za 5 dana mjesečno u bolesnika s kroničnom migrenom (≥ 15 dana glavobolje u mjesecu) i za 3,5 dana mjesečno u bolesnika s epizodičnom migrenom (< 15 dana glavobolje u mjesecu) prilikom mjesečne ili kvartalne primjene lijeka u razdoblju od 12 tjedana. Uz takvu primjenu lijeka, 32% bolesnika s kroničnom migrenom i 46% bolesnika s epizodičnom migrenom imalo je smanjenje mjesečnih migrenskih dana za barem 50% (https://www.ajovy.com/why-ajovy).

Klinički značajne koristi primjene monoklonskih protutijela opažaju se unutar jednog mjeseca, a uključuju smanjenje broja dana s migrenskom glavoboljom, smanjenu upotrebu lijekova za akutni napad, poboljšanje kvalitete života i povećanu stopu odgovora te mogu poboljšati adherenciju pacijenata prema terapiji (Lipton i sur., 2018).

U savjetovanju pacijenata oboljelih od migrene, važnu ulogu imaju ljekarnici kao posljednji zdravstveni djelatnici s kojima se pacijenti susreću prije primjene lijeka. Upravo iz tog razloga na ljekarnicima je velika odgovornost prilikom izdavanja lijekova koji će pacijentu olakšati svakodnevno funkcioniranje i poboljšati kvalitetu života. Kod savjetovanja bitno je pacijentu pružiti odgovarajuće i detaljne informacije o doziranju i primjeni lijeka jer o tome ovisi učinkovitost, a posljedično i adherencija pacijenata prema terapiji. Pacijentima na preventivnoj terapiji monoklonskim protutijelima potrebno je naglašavati važnost njihove kontinuirane primjene i dugoročne pozitivne učinke.

5. ZAKLJUČAK

Migrena je kronični, složeni neurovaskularni poremećaj koji se očituje ponavljajućim napadima umjerene do jake, uglavnom jednostrane i pulsirajuće glavobolje u trajanju od 4 do 72 sata, a povezana je s mučninom i povraćanjem, te povećanom osjetljivošću na svjetlosne i zvukovne podražaje.

Globalni je problem koji pogađa više od 10% populacije u svijetu, s 2-3 puta većom učestalosti u žena nego u muškaraca, a po stupnju onesposobljenja na je visokom šestom mjestu, što ukazuje na značajno smanjenje funkcionalnosti oboljele osobe.

Akutna terapija migrene temelji se na primjeni nespecifičnih analgetika (neopioidnih analgetika) i specifične terapije agonistima 5-$HT_{1B/1D}$ receptora. Ograničenja ovih lijekova uključuju nedostatak učinkovitosti kod određenog postotka pacijenata, kao i loša podnošljivost i rizici primjene kod određene populacije bolesnika.

Bolje poznavanje patofiziologije migrene dovelo je do razvoja novih spojeva koji djeluju na nove terapijske mete. Istraživanja farmakologije serotonina potaknula su razvoj agonista 5-HT_{1F} receptora (ditani), dok je istraživanje uloge CGRP-a u patogenezi migrene dovelo do razvoja antagonista CGRP receptora (gepanti).

Gepanti i ditani pokazali su učinkovitost u usporedbi s placebom, kao i dobru podnošljivost i sigurnost u terapiji akutnog napada migrene. Za razliku od triptana, nisu kontraindicirani kod pacijenata s kardiovaskularnim bolestima.

Postojeće preventivne terapijske opcije za liječenje epizodične i kronične migrene temelje se na primjeni nespecifičnih lijekova iz različitih farmakoterapijskih skupina za koje se empirijski pokazalo da smanjuju frekvenciju i intenzitet glavobolje. Jedina preventivna terapija sa skromnom djelotvornosti koja je odobrena u prevenciji kronične migrene je onabotulinum toksin.

Otkriće CGRP-a i njegove uloge u patofiziologiji migrene bili su temelj za razvoj novih molekula poput monoklonskih protutijela koja ciljaju CGRP ligand ili CGRP receptor.

CGRP protutijela predstavljaju sigurnu i djelotvornu preventivnu terapiju za epizodičnu i kroničnu migrenu. Jednostavnost primjene (jednomjesečna ili kvartalna s.c. primjena) i dobra podnošljivost su njihove glavne prednosti.

Migrena je jedna od indikacija s najviše novoodobrenih lijekova u posljednjih nekoliko godina. Bitno je istaknuti važnost adherencije pacijenata prema terapiji kao i pravilnu

primjenu lijekova, a upravo u tom segmentu pružanja skrbi ljekarnici imaju važnu ulogu. Preduvjet za to je poznavanje i razumijevanje farmakoloških karakteristika lijekova kako bi savjetovanje pacijenata bilo utemeljeno na znanstvenim dokazima i rezultiralo željenim ciljevima liječenja.

6. LITERATURA

Aggarwal M, Puri V, Puri S. Serotonin and CGRP in migraine. *Ann Neurosci*, 2012, *19*(2), 88-94.

Ajovy, 2020., https://www.ajovy.com/why-ajovy, pristupljeno 20.6.2020.

Bigal ME, Walter S, Rapoport AM. Calcitonin gene-related peptide (CGRP) and migraine current understanding and state of development. *Headache*, 2013, *53*(8), 1230-1244.

Bioshin, 2020., https://www.bioshin.com/en/science-pipeline/resources/cgrps-role-migraine, pristupljeno 27.5.2020.

Bose P, Goadsby PJ. The migraine postdrome. *Curr Opin Neurol*, 2016, 29(3), 299-301.

Brady S. *Basic neurochemistry: molecular, cellular and medical aspects*. Elsevier, 2005, str. 242-244.

Cady RK, Farmer K. Managing migraine by patient profile: role of frovatriptan. *Patient Prefer Adherence*, 2016, *10*, 501-510.

Capi M, Curto M, Lionetto L, de Andrés F, Gentile G, Negro A, Martelletti P. Eletriptan in the management of acute migraine: an update on the evidence for efficacy, safety, and consistent response. *Ther Adv Neurol Disord*, 2016, *9*(5), 414-423.

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

Chan C, Goadsby PJ. Recent advances in pharmacotherapy for episodic migraine. *CNS Drugs*, 2019, *33*(11), 1053-1071.

Croop R, Berman G, Kudrow D, Mullin K, Stock E, Thiry A, i sur. Long-Term Safety of Rimegepant 75 mg for the Acute Treatment of Migraine (Study 201). Dostupno na: https://www.biohavenpharma.com/sites/default/files/2020-05/ahs-2020-rimegepant-long-term-safety.pdf; pristupljeno, 10.6.2020.

Curto M, Capi M, Cipolla F, Cisale GY, Martelletti P, Lionetto L. Ubrogepant for the treatment of migraine. *Expert Opin Pharmacother*, 2020, 21(7), 755-759.

de Prado BM, Russo AF. CGRP receptor antagonists: A new frontier of anti-migraine medications. *Drug Discov Today Ther Strateg*, 2006, *3*(4), 593-597.

de Vries T, Villalón CM, MaassenVanDenBrink A. Pharmacological treatment of migraine: CGRP and 5-HT beyond the triptans. *Pharmacol Ther*, 2020, 2011, 107528.

Deen M, Correnti E, Kamm K, Kelderman T, Papetti L, Rubio-Beltrán E i sur. Blocking CGRP in migraine patients–a review of pros and cons. *J Headache Pain*, 2017, *18*(1), 96.

Derry CJ, Derry S, Moore RA. Sumatriptan (all routes of administration) for acute migraine attacks in adults-overview of Cochrane reviews. *Cochrane Database Syst Rev, 2014, 2014(5), CD009108.*

Dhillon S. Eptinezumab: First Approval. *Drugs*, 2020, *80*, 733-739.

Digre KB. What's New in the Treatment of Migraine?, *J Neuroophthalmol*, 2019, *39*(3), 352-359.

Dodick DW. Migraine. *Lancet*, 2018, *391*(10127), 1315–1330.

Dodick DW. A phase-by-phase review of migraine pathophysiology. *Headache*, 2018, *58*, 4-16.

Edvinsson L. CGRP antibodies as prophylaxis in migraine. *Cell*, 2018, *175*(7), 1719.

Edvinsson L. Role of CGRP in migraine. *Handb Exp Pharmacol*, 2019, *255*, 121-130.

Favoni V, Giani L, Al-Hassany L, Asioli GM, Butera C, De Boer I i sur. CGRP and migraine from a cardiovascular point of view: what do we expect from blocking CGRP?, *J Headache Pain*, 2019, *20*(1), 27.

Frazer A, Hensler JG. Serotonin Receptors. In: Basic Neurochemistry: Molecular, Cellular and Medical Aspects. Siegel GJ, Agranoff BW, Albers RW, urednici, Philadelphia, Lippincott-Raven, 1999.

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

Giffin NJ, Lipton RB, Silberstein SD, Olesen J, Goadsby PJ. The migraine postdrome: an electronic diary study. *Neurology*, 2016, *87*(3), 309-313.

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.

González-Hernández A, Marichal-Cancino BA, MaassenVanDenBrink A, Villalón CM. Side effects associated with current and prospective antimigraine pharmacotherapies. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*, 2018, *14*(1), 25-41.

Gottschalk PCH. Telcagepant—almost gone, but not to be forgotten (invited editorial related to Ho et al., 2015), *Cephalalgia*, 2016, *36(2)*,103-105.

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

Holland PR, Goadsby PJ. Targeted CGRP small molecule antagonists for acute migraine therapy. *Neurotherapeutics*, 2018, *15*(2), 304-312.

Hoy SM. Fremanezumab: first global approval. *Drugs*, 2018, *78*(17), 1829-1834.

Iyengar S, Johnson KW, Ossipov MH, Aurora SK. CGRP and the Trigeminal System in Migraine. *Headache*, 2019, *59*(5), 659-681.

Jain S, Yuan H, Spare N, Silberstein SD. Erenumab in the treatment of migraine. *Pain Manag*, 2018, *8*(6), 415-426.

Lamb YN. Lasmiditan: First Approval. *Drugs*, 2019, *79*(18), 1989–1996.

Lamb YN. Galcanezumab: First global approval. *Drugs*, 2018, *78*(16), 1769-1775.

Lambru G, Andreou AP, Guglielmetti M, Martelletti P. Emerging drugs for migraine treatment: an update. *Expert Opin Emerg Drugs*, 2018, *23*(4), 301-318.

Lasmiditan. PubChem Database, 2020., https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Lasmiditan#section=2D-Structure, pristupljeno 1.7.2020.

Levin M, Silberstein SD, Gilbert R, Lucas S, Munsie L, Garrelts A, Pearlman E. Basic considerations for the use of monoclonal antibodies in migraine. *Headache,* 2018, *58*(10), 1689-1696.

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

Lipton RB, Diamond ML, Tepper SJ. Expert Perspectives—Migraine Prevention for Highly Impacted Patients. U*S Neurol*, 2018, *14(2),* 3-10.

Maasumi K, Michael RL, Rapoport AM. CGRP and migraine: the role of blocking calcitonin gene-related peptide ligand and receptor in the management of migraine. *Drugs*, 2018, *78*(9), 913-928.

Mallick-Searle T, Moriarty M. Unmet needs in the acute treatment of migraine attacks and the emerging role of calcitonin gene–related peptide receptor antagonists: An integrative review. *J Am Assoc Nurse Pract*, 2020, 10.1097/JXX.0000000000000397

Memorang neurology, 2019., https://www.memorangapp.com/flashcards/227390/neurology/, pristupljeno 23.6.2020.

Miller S. The acute and preventative treatment of episodic migraine. *Ann Indian Acad Neurol*, 2012, *15*(Suppl 1), S33-S39.

Monteith TS, Goadsby PJ. Acute migraine therapy: new drugs and new approaches. *Curr Treat Options Neurol*, 2011, *13*(1), 1-14.

Moreno-Ajona D, Chan C, Villar-Martínez MD, Goadsby PJ. Targeting CGRP and 5-HT1F Receptors for the Acute Therapy of Migraine: A Literature Review. *Headache*, 2019, *59*, 3-19.

Negro A, Martelletti P. Gepants for the treatment of migraine. *Expert Opin Investig Drugs*, 2019, *28*(6), 555-567.

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, *11*, 515-526.

Olcegepant. PubChem Database, 2020., https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Olcegepant, pristupljeno 1.7.2020.

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 DYT, Goadsby PJ. Recent advances in pharmacotherapy for migraine prevention: from pathophysiology to new drugs. *Drugs*, 2018, *78*(4), 411-437.

Popović J. The pathophysiology of migraine. *Sleep Disord*, 2017, 329.

Predescu DV, Crețoiu SM, Crețoiu D, Pavelescu LA, Suciu N, Radu BM, Voinea SCG. Protein-Coupled Receptors (GPCRs)-Mediated Calcium Signaling in Ovarian Cancer: Focus on GPCRs activated by Neurotransmitters and Inflammation-Associated Molecules. *Int J Mol Sci*, 2019, *20*(22), 5568.

Qubty W, Patniyot I. Migraine Pathophysiology. *Pediatr Neurol*, 2020, *107*, 1-6.

Raddant AC, Russo AF. Calcitonin gene-related peptide in migraine: intersection of peripheral inflammation and central modulation. *Expert Rev Mol Med*, 2011, 13:e36.

Raffaelli B, Neeb L, Reuter U. Monoclonal antibodies for the prevention of migraine. *Expert Opin Biol Ther* 2019, *19*(12), 1307-1317.

Rainero I, Roveta F, Vacca A, Noviello C, Rubino E. Migraine pathways and the identification of novel therapeutic targets. *Expert Opin Ther Targets*, 2020, *24*(3), 245-253.

Reuter U. A review of monoclonal antibody therapies and other preventative treatments in migraine. *Headache*, 2018, *58*, 48-59.

Rimegepant. PubChem Database, 2020., Dostupno na: https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Rimegepant, pristupljeno 1.7.2020.

Rizzoli PB. Acute and preventive treatment of migraine. *Continuum (Minneap Minn)*, 2012, *18*(4), 764-782.

Robbins L, Riverwoods IL. CGRP Monoclonal Antibodies for Chronic Migraine Prevention: Evaluation of Adverse Effects Using A Checklist. *Pract Pain Manag*, 2020, 20(2), 48-52.

Robblee J, VanderPluym J. Fremanezumab in the treatment of migraines: evidence to date. *J Pain Res*, 2019, *12*, 2589.

Russell FA, King R, Smillie SJ, Kodji X, Brain SD. Calcitonin gene-related peptide: physiology and pathophysiology. *Physiol Rev*, 2014, *94*(4), 1099-1142.

Ryan Jr RE. Patient treatment preferences and the 5-HT1B/1D agonists. *Arch Intern Med*, 2001, *161*(21), 2545-2553.

Sažetak opisa svojstava lijeka za Aimovig, 2018., https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/aimovig-epar-product-information_en.pdf, pristupljeno 15.6.2020

Sažetak opisa svojstava lijeka za Ajovy, 2019., https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/ajovy-epar-product-information_hr.pdf, pristupljeno 20.6.2020

Sažetak opisa svojstava lijeka za Emgality, 2018., https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/emgality-epar-product-information_hr.pdf, pristupljeno 16.6.2020.

Sažetak opisa svojstava lijeka za Nurtec ODT, 2020., https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2020/212728s000lbl.pdf, pristupljeno 10.6.2020.

Sažetak opisa svojstava lijeka za Ubrelvy, 2019., https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2019/211765s000lbl.pdf, pristupljeno 2.6.2020.

Sažetak opisa svojstava lijeka za Vyepti, 2020., https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2020/761119s000lbl.pdf, pristupljeno 17.6.2020.

Schumann L, Moriarty-Sheehan M. Migraine and Its Treatment with 5-HT1B/1D Agonists (Triptans). *J Am Acad Nurse Pract*, 2002, *14*(8), 354-382.

Scott LJ. Rimegepant: First Approval. *Drugs*, 2020, *80*(7), 741-746.

Shevel E. The extracranial vascular theory of migraine—a great story confirmed by the facts. *Headache*, 2011, *51*(3), 409-417.

Sidhu G, Patel P. Almotriptan. *StatPearls*, 2020, 1-7.

Tepper D. Gepants. *Headache*, 2020, *60*(5), 1037-1039.

Tepper SJ. History and review of anti-calcitonin gene-related peptide (CGRP) therapies: From translational research to treatment. *Headache*, 2018, *58*, 238-275.

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

The primary headaches: 1. migraine, 2019., https://ichd-3.org/, pristupljeno 10.4.2020.

Thompson AJ, Lummis SC. 5-HT3 receptors. *Curr Pharm Des*, 2006, *12*(28), 3615–3630.

Tiseo C, Ornello R, Pistoia F, Sacco S. How to integrate monoclonal antibodies targeting the calcitonin gene-related peptide or its receptor in daily clinical practice. *J Headache Pain*, 2019, *20*(1), 49.

Ubrogepant, 2019., https://www.pharmawiki.ch/wiki/index.php?wiki=Ubrogepant, pristupljeno 1.7.2020.

Vetvik KG, MacGregor EA. Sex differences in the epidemiology, clinical features, and pathophysiology of migraine. *Lancet Neurol*, 2017, *16*(1), 76-87.

Vila-Pueyo M. Targeted 5-HT 1F therapies for migraine. *Neurotherapeutics*, 2018, *15*(2), 291-303.

Zanchin G, Dainese F, Mainardi F, Maggioni F. Clinical experience with triptans. *J Headache Pain*, 2001, *2*(1), s107.

7. SAŽETAK/ SUMMARY

SAŽETAK

Migrena je kronični neurološki poremećaj koji se manifestira napadima umjerene ili jake glavobolje te reverzibilnim neurološkim i sistemskim simptomima. Procjenjuje se da je ukupna prevalencija migrene u zapadnim zemljama 6-8% kod muškaraca i 15-25% kod žena.

Patofiziologija migrene je kompleksna, te je i dalje predmet intenzivnih istraživanja. Prema trigeminovaskularnoj teoriji, vazodilatacija ekstracerebralnih krvnih žila i neurogena upala dure najvažnije su patofiziološke značajne migrenozne glavobolje.

Farmakološka terapija migrene tradicionalno se dijeli na akutnu i preventivnu. Akutno liječenje namijenjeno je smanjenju boli i pridruženih simptoma migrene te onesposobljenja bolesnika tijekom samog napadaja. Preventivno liječenje koristi se u svrhu smanjenja učestalosti i težine očekivanih napada u osoba s intenzivnim i čestim glavoboljama.

Trenutno se akutni napadi migrene liječe neopioidnim analgeticima, triptanima (agonisti 5-$HT_{1B/1D}$ receptora) ili nazalnim dihidroergotaminom. Međutim, glavni nedostaci ove terapije su neučinkovitost kod 20-30% pacijenata i nuspojave. Preventivna terapija je nespecifična i uključuje empirijsku primjenu lijekova iz različitih farmakoterapijskih skupina te ne postiže zadovoljavajuće učinke kod većine pacijenata.

Cilj ovog rada je dati pregled novih specifičnih lijekova za migrenu koji su razvijeni kako bi se postigla veća učinkovitost te bolja podnošljivost i sigurnost u odnosu na dosadašnje terapijske opcije, a s konačnim ciljem povećanja kvalitete života i olakšanja svakodnevnog funkcioniranja pacijenata s migrenom.

Intenzivna istraživanja patofiziologije migrene ukazala su na nove terapijske mete i mogućnost razvoja novih generacija lijekova. Istraživanjem farmakologije serotonina razvili su se agonisti 5-HT_{1F} receptora, a prvi u skupini koji je odobren za akutnu migrenu je lasmiditan. Nadalje, rasvjetljavanje važne uloge CGRP sustava u migrenskoj patofiziologiji dovelo je do razvoja antagonista CGRP receptora, tzv. gepanta i monoklonskih protutijela usmjerenih na CGRP ligand ili CGRP receptor. Ubrogepant i rimegepant su prva dva odobrena antagonista receptora za akutnu terapiju migrene, dok su monoklonska protutijela namijenjena uporabi u profilaktičkoj terapiji epizodične i kronične migrene.

SUMMARY

Migraine is a chronic neurological disorder that is characterized by an attack of moderate or severe headache and reversible neurological and systemic symptoms. It is estimated that the overall prevalence of migraine in Western countries is 6-8% in men and 15-25% in women.

The pathophysiology of migraine is complex and it is still the subject of intensive research. According to the trigeminovascular theory, vasodilation of extracerebral blood vessels and neurogenic inflammation of the dura are the most important pathophysiological features of migraine headaches.

Pharmacological therapy of migraine is traditionally divided into acute and preventive. Acute treatment aims to reduce pain and accompanied symptoms, as well as the disability of patients during a migraine attack. Preventive treatment is used to reduce the frequency and severity of expected attacks for people with intense and frequent headaches.

Currently, acute migraine attacks are treated with non-opioid analgesics, triptans (5-HT1B/1D receptor agonists), or nasal dihydroergotamine. However, the main disadvantages of this therapy are ineffectiveness in 20-30% of patients and side effects. Preventive therapy is non-specific and involves the empirical administration of drugs from different pharmacotherapeutic groups and does not achieve satisfactory effects in most patients.

This diploma thesis gives an overview of new specific migraine drugs that are developed to achieve better efficiency and better, tolerability, and safety compared to previous therapeutic options, with the final goal in increasing the quality of life of patients suffering from migraine. Intensive research on the pathophysiology of migraine has indicated new therapeutic targets and opportunities for the development of new generations of drugs. Based on the understanding of serotonin system pharmacology, 5-HT1F receptor agonists were developed, and the first in class for acute migraine treatment is lasmiditan. Furthermore, clarification of the important role of the CGRP system in migraine pathophysiology has led to the development of CGRP receptor antagonists, the so-called gepants, and monoclonal antibodies targeting the CGRP ligand or CGRP receptor. Ubrogepant and rimegepant were the first two approved receptor antagonists for acute migraine therapy, while monoclonal antibodies are intended for use in the prophylactic therapy of episodic and chronic migraine.

Temeljna dokumentacijska kartica

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

Diplomski rad

IZAZOVI U LIJEČENJU MIGRENE: NOVE TERAPIJSKE MOGUĆNOSTI S DJELOVANJEM NA SUSTAV PEPTIDA POVEZAN S KALCITONINSKIM GENOM

Ivana Duić

SAŽETAK

Migrena je kronični neurološki poremećaj koji se manifestira napadima umjerene ili jake glavobolje te reverzibilnim neurološkim i sistemskim simptomima. Procjenjuje se da je ukupna prevalencija migrene u zapadnim zemljama 6-8% kod muškaraca i 15-25% kod žena.

Patofiziologija migrene je kompleksna, te je i dalje predmet intenzivnih istraživanja. Prema trigeminovaskularnoj teoriji, vazodilatacija ekstracerebralnih krvnih žila i neurogena upala dure najvažnije su patofiziološke značajke migrenozne glavobolje.

Farmakološka terapija migrene tradicionalno se dijeli na akutnu i preventivnu. Akutno liječenje namijenjeno je smanjenju boli i pridruženih simptoma migrene te onesposobljenja bolesnika tijekom samog napadaja. Preventivno liječenje koristi se u svrhu smanjenja učestalosti i težine očekivanih napada u osoba s intenzivnim i čestim glavoboljama.

Trenutno se akutni napadi migrene liječe neopioidnim analgeticima, triptanima (agonisti 5-$HT_{1B/1D}$ receptora) ili nazalnim dihidroergotaminom. Međutim, glavni nedostaci ove terapije su neučinkovitost kod 20-30% pacijenata i nuspojave. Preventivna terapija je nespecifična i uključuje empirijsku primjenu lijekova iz različitih farmakoterapijskih skupina te ne postiže zadovoljavajuće učinke kod većine pacijenata.

Cilj ovog rada je dati pregled novih specifičnih lijekova za migrenu koji su razvijeni kako bi se postigla veća učinkovitost te bolja podnošljivost i sigurnost u odnosu na dosadašnje terapijske opcije, a s konačnim ciljem povećanja kvalitete života i olakšanja svakodnevnog funkcioniranja pacijenata s migrenom.

Intenzivna istraživanja patofiziologije migrene ukazala su na nove terapijske mete i mogućnost razvoja novih generacija lijekova. Istraživanjem farmakologije serotonina razvili su se agonisti 5-HT_{1F} receptora, a prvi u skupini koji je odobren za akutnu migrenu je lasmiditan. Nadalje, rasvjetljavanje važne uloge CGRP sustava u migrenskoj patofiziologiji dovelo je do razvoja antagonista CGRP receptora, tzv. gepanta i monoklonskih protutijela usmjerenih na CGRP ligand ili CGRP receptor. Ubrogepant i rimegepant su prva dva odobrena antagonista receptora za akutnu terapiju migrene, dok su monoklonska protutijela namijenjena uporabi u profilaktičkoj terapiji epizodične i kronične migrene.

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

Rad sadrži: 56 stranica, 8 grafičkih prikaza, 7 tablica i 85 literaturnih navoda. Izvornik je na hrvatskom jeziku.

Ključne riječi: *migraine, migraine pathophysiology, episodic migraine, chronic migraine, migraine treatment, acute treatment, preventative treatment, gepants, triptans, serotonin, 5-HT receptors, CGRP, CGRP receptor, CGRP receptor antagonist*

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. Dubravka Vitali Čepo, *izvanredni profesor Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.*

Rad prihvaćen: srpanj 2020.

Basic documentation card

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

Diploma thesis

CHALLENGES IN MIGRAINE THERAPY: NEW THERAPEUTIC POSSIBILITIES WITH ACTION ON THE CALCITONIN GENE RELATED PEPTIDE SYSTEM

Ivana Duić

SUMMARY

Migraine is a chronic neurological disorder that is characterized by an attack of moderate or severe headache and reversible neurological and systemic symptoms. It is estimated that the overall prevalence of migraine in Western countries is 6-8% in men and 15-25% in women.
The pathophysiology of migraine is complex and it is still the subject of intensive research. According to the trigeminovascular theory, vasodilation of extracerebral blood vessels and neurogenic inflammation of the dura are the most important pathophysiological features of migraine headaches.
Pharmacological therapy of migraine is traditionally divided into acute and preventive. Acute treatment aims to reduce pain and accompanied symptoms, as well as the disability of patients during a migraine attack. Preventive treatment is used to reduce the frequency and severity of expected attacks for people with intense and frequent headaches.
Currently, acute migraine attacks are treated with non-opioid analgesics, triptans (5-HT1B/1D receptor agonists), or nasal dihydroergotamine. However, the main disadvantages of this therapy are ineffectiveness in 20-30% of patients and side effects. Preventive therapy is non-specific and involves the empirical administration of drugs from different pharmacotherapeutic groups and does not achieve satisfactory effects in most patients.
This diploma thesis gives an overview of new specific migraine drugs that are developed to achieve better efficiency and better, tolerability, and safety compared to previous therapeutic options, with the final goal in increasing the quality of life of patients suffering from migraine. Intensive research on the pathophysiology of migraine has indicated new therapeutic targets and opportunities for the development of new generations of drugs. Based on the understanding of serotonin system pharmacology, 5-HT_{1F} receptor agonists were developed, and the first in class for acute migraine treatment is lasmiditan. Furthermore, clarification of the important role of the CGRP system in migraine pathophysiology has led to the development of CGRP receptor antagonists, the so-called gepants, and monoclonal antibodies targeting the CGRP ligand or CGRP receptor. Ubrogepant and rimegepant were the first two approved receptor antagonists for acute migraine therapy, while monoclonal antibodies are intended for use in the prophylactic therapy of episodic and chronic migraine.

The thesis is deposited in the Central Library of the University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry.
Thesis includes: 56 pages, 8 figures, 7 tables and 85 references. Original is in Croatian language.

Keywords: *migraine, migraine pathophysiology, episodic migraine, chronic migraine, migraine treatment, acute treatment, preventative treatment, gepants, triptans, serotonin, 5-HT receptors, CGRP, CGRP receptor, CGRP receptor antagonist*

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.** *Assistant Professor,* University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry
Dubravka Vitali Čepo, **Ph.D.** *Associate Professor,* University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry

The thesis was accepted: July 2020.