

Naujoji specifinė migrenos profilaktika: monokloniniai antikūnai prieš CGRP ir jo receptorių

K. Ryliškiene*

D. Jatužis*

A. Vaitkus**

**Vilniaus universiteto Medicinos fakultetas, Klinikinės medicinos institutas, Neurologijos centras*

***Lietuvos sveikatos mokslų universitetas, Medicinos akademija, Neurologijos klinika*

Santrauka. Migrena yra ilgai trunkanti priepuoliais pasireiškianti liga, turinti neigiamą poveikį ne tik sergančiojo gyvenimui, bet ir visuomenei. Daug metų dažnos ir lėtinės migrenos profilaktiniam gydymui buvo ir yra skiriami nespecifiniai vaistai, sukurti arterinei hipertenzijai, depresijai ar epilepsijai gydyti. Su kalcitonino genu susijusio peptido (angl. *calcitonin gene-related peptide*, CGRP) reikšmės migrenos patofiziologijai nustatymas pastarąjį dešimtmetį buvo vainikuotas naujos specifinės migrenos profilaktikai skirtos vaistų klasės – monokloninių antikūnų prieš CGRP ir jo receptorių – sukūrimu. Apžvalginiame straipsnyje supažindiname su naujos vaistų klasės klinikinių tyrimų rezultatais, toleravimu, saugumu ir skyrimo rekomendacijomis.

Raktažodžiai: migrena, ekonominė našta, profilaktinis gydymas, CGRP, CGRP receptoriai, monokloniniai antikūnai.

ĮVADAS

Migrenos priepuolio ir dažnio apibūdinimas. Migrena yra lėtinė neurologinė liga, pasireiškianti pasikartojančiais 4–72 val. trukmės vidutinio sunkumo ar sunkiais priepuoliais, blogėjančiais įprastinės fizinės veiklos metu ir lydimais fotofonofobijos, pykinimo, vėmimo. Apie 30 % ligoinių prieš galvos skausmą ar jo metu patiria auras, t. y. praeinančius regos, jutimo, kalbos, rečiau – motorikos sutrikimus. Migrenos sunkumą nusako ne tik priepuolio stiprumas, lydimųjų reiškinių intensyvumas, priepuolio trukmė, bet ir priepuolių skaičius. Tipinio dažnio migrenos priepuoliai kartojasi 1–2 kartus per mėnesį, dažnai migrena vadinami 1 kartą per savaitę ir dažnesni priepuoliai. Antrojoje taisytoje 2006 m. ir trečiojoje 2018 m. tarptautinėse galvos skausmo klasifikacijose jau yra išskiriama atskira migrenos forma – lėtinė migrena. Ji diagnozuojama, kai pacientui galvą skauda 15 ir daugiau dienų per mėnesį ir bent 8 dienas galvos skausmas yra migreninio pobūdžio [1]. Šios sunkiai sergančiųjų migrena grupės išskyrimas buvo

labai vertingas skaičiuojant epidemiologinius duomenis, identifikuojant ligos sukeliama našta, įtraukiant ligoinius į naujųjų vaistų migrenai gydyti klinikinius tyrimus. Naujieji lėtinės migrenos diagnostiniai kriterijai turi ir trūkumų. Pirmas, kriterijai yra kompleksiniai, įtraukiantys migreninių ir įtampos tipo galvos skausmą, bendrą viso skausmo dienų skaičių ir atskirai migreninių dienų skaičių, todėl jais retai naudojasi šeimos gydytojai ir vis dar nepakankamai patys neurologai. Antras, turbūt svarbiausias trūkumas, kad, remiantis šiais kriterijais, nėra dokumentuojama labai dažna epizodinė migrena (angl. *high frequency episodic migraine*). Todėl, kai kurių autorių nuomone, lėtinės migrenos diagnozė turėtų būti nustatoma, kai per mėnesį yra 8 ir daugiau migreninio skausmo dienų [2].

Migrenos paplitimas ir ekonominė našta Lietuvai. Dėl patiriamo stipraus skausmo ir lydimųjų reiškinių migrena neigiamai veikia daugelį sergančiojo gyvenimo aspektų: darbą, mokslą, asmeninį ir visuomeninį gyvenimą. Sistemine 2016 m. atlikto Visuotinio ligos naštos tyrimo analizė nustatė, kad migrena yra antras susirgimas pasaulyje pagal su negalia pragyventus metus (angl. *years lived with disability*, YLDs) [3]. Populiacinio tyrimo metu nustatytas migrenos paplitimas Lietuvoje siekia 18,8 %, moterys migrena serga tris kartus dažniau nei vyrai, didžiausias sergamumas nustatomas tarp 20–50 m. amžiaus asmenų [4]. Įvertinus Lietuvoje teikiamų sveikatos paslaugų įkainius, vaistų kainas, yra suskaičiuota, kad vidutiniškai

Adresas:

Kristina Ryliškiene
Vilniaus universiteto liginė Santaros klinikos,
Neurologijos centras
Santariškių g. 2, LT-08661 Vilnius
El. paštas kristina.ryliskiene@santa.lt

© Neurologijos seminarai, 2019. Open Access. This article is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution 4.0 International License CC-BY 4.0 (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons license, and indicate if changes were made.

tiesioginės migrenos išlaidos vienam asmeniui sudaro 177,73 euro per metus. Didžiąją šių išlaidų dalį sudaro diagnostiniai tyrimai, gydytojų – šeimos, neurologų, skausmo specialistų – konsultacijos, hospitalizacijos, skubios pagalbos vizitai ir išlaidos vaistams. Tačiau kur kas didesnės yra netiesioginės išlaidos, kurias nulėmė migrena sergančio paciento sumažėjęs darbingumas. Lietuvoje apskaičiuotos vidutinės netiesioginės išlaidos yra 543,51 euro per metus, per 2017 m. tai sudarė 100,24 mln. eurų gamybos nuostolių, kurie atitiko 0,24 % Lietuvos bendrojo vidaus produkto [5]. Tikslus migrenos diagnozavimas ir veiksmingas gydymas leistų sėkmingai mažinti migrenos našumą ir pacientui, ir visuomenei. Daugelį metų dažnos ir lėtinės migrenos gydymui buvo vartojami nespecifiniai profilaktiniai geriamieji vaistai, turintys nepakankamą veiksmingumą ir sukeltantys varginančius nepageidaujamus reiškinius. Su kalcitonino genu susijusio peptido (angl. *calcitonin gene-related peptide*, CGRP) reikšmės migrenos patofiziologijai nustatymas per kelis dešimtmečius buvo vainikuotas naujos specifinės migrenos profilaktikai skirtos vaistų klasės – monokloninių antikūnų (mAK) prieš CGRP ir jo receptorių – sukūrimu (1 lentelė) [6, 7].

CGRP VAIDMUO MIGRENOS PATOFIZIOLOGIJOJE

Kertinis vaidmuo migrenos patofiziologijoje tenka centrinei nervų sistemai, migrenos priepuolių „generatoriumi“ laikomas pagumburis, kurio aktyvumas funkcinio magnetinio rezonanso tomografijos tyrimu nustatomas dieną iki migreninio galvos skausmo [8]. Kamieno regionų ir trigeminovaskulinės sistemos, sudarytos iš trišakio nervo mazgo, smegenų dangalus ir jų kraujagysles inervuojančių terminalių ir nugarinio trišakio nervo branduolio, aktyvavimas sukelia migrenos priepuolio simptomus. CGRP yra vienas iš pagrindinių trigeminovaskulinės sistemos neuromediatorių. Tai yra iš 37 amino rūgščių sudarytas peptidas, randamas centrinėje ir periferinėje nervų sistemoje (CGRP) bei kituose audiniuose (žarnyne CGRP). Jis priklauso panašią struktūrą turinčių peptidų, tokių kaip kalcitoninas, adrenomedulinas ir amilinas, šeimai. Išskirtas į sinaptinį plyšį, CGRP yra suardomas metaloproteinazių. CGRP gyvavimo pusperiodis plazmoje po intraveninės injekcijos yra 7 minutės [6]. Deja, tačiau dėl tokio trumpo gyvavimo CGRP negali būti laboratoriniu migrenos žymeniu [9]. Trigeminovaskulinėje sistemoje nustatytos 2 pagrindinės neuronų populiacijos: CGRP sintezuojantys ir išskiriantys (plonos nemielinizuotos nociceptinės C skaidulos) bei CGRP receptoriaus turintys (plonos mielinizuotos nociceptinės A skaidulos) neuronai. CGRP receptorių sudaro kelių baltymų kompleksas. CGRP receptoriaus ląstelinis internalizavimas ir inaktyvavimas taip pat gali būti kliniškai reikšmingas, diskutuojama, ar ilgalaikis gydymas monokloniniais antikūnais galėtų turėti ligą modifikuojantį poveikį [6, 10]. CGRP yra ne tik stiprus smegenų arterijų ir arteriolių vazodilatatorius (protektinis tri-

1 lentelė. Reikšmingos CGRP tyrimų ir klinikinio pritaikymo datos [7]

1982 m.	CGRP identifikuotas žiurkėms, kaip galingas vazodilatatorius
1984 m.	sukurti antikūnai prieš CGRP (radioimunologinė, imunohistocheminė diagnostika), nustatyta, kad CGRP lokalizuotas trigeminovaskulinėje sistemoje
1985 m.	iškelta hipotezė apie CGRP svarbą migrenos patofiziologijoje
1990 m.	jungo venoje išmatuota padidinta CGRP koncentracija migrenos priepuolio metu
1993 m.	nustatyta, kad 5-HT _{1B/1D} agonistas sumatriptanas normalizuoja padidėjusį CGRP kiekį migrenos priepuolio metu
1998 m.	nustatyta kompleksinė CGRP receptoriaus struktūra
2000 m.	sukurti CGRP receptoriaus antagonistai gepantai
2002 m.	nustatyta, kad CGRP intraveninė infuzija sukelia migrenos priepuolį žmogaus migrenos modelyje
2007 m.	nustatyta, kad antikūnai prieš CGRP blokuoja CGRP poveikį
2013–2018 m.	atlikti klinikiniai antikūnų prieš CGRP ir jo receptorių tyrimai
2018 m.	FDA ir EMA patvirtino antikūnų prieš CGRP ir jo receptorių vartojimą dažnos ir lėtinės migrenos profilaktikai

CGRP – su kalcitonino genu susijęs peptidas (angl. *calcitonin gene-related peptide*), 5-HT – serotoninas, FDA – Vaistų ir maisto administracija (angl. *Food and Drug Administration*), EMA – Europos medicinos agentūra (angl. *European Medicines Agency*).

geminovaskulinis refleksas, kuriuo užtikrinama pakankama smegenų kraujotaka, atsiradus lokaliai cerebrinei vazokonstrikcijai), bet ir skausminio impulso plitimui (ne iniciacijai) svarbus neuromediatorius. CGRP koncentracija kraujyje didėja eksperimento metu dirginant trišakio nervo mazgą žmogui migrenos priepuolio metu, jo infuzija sukelia migrenos priepuolį žmonių migrenos modeliams, o CGRP išskyrimą blokuojantys vaistai (5-HT_{1B/1D} agonistai triptanai) nutraukia migrenos priepuolį. Kadangi CGRP ir jo receptorių veikiantys antikūnai yra stambios molekulos, nepraeinančios hematoencefalinio barjero, manoma, kad jų poveikis migrenai pasireiškia ne centrinėje nervų sistemoje, o periferinės sensitizacijos slopinimu, veikiant trišakio nervo mazgą, kuris neturi hematoencefalinio barjero, arba trišakio nervo skaidulų Ranvier mazgus kietajame dangale [11].

MONOKLONINIAI ANTIKŪNAI PRIEŠ CGRP IR JO RECEPTORIŲ

mAK prieš CGRP ir jo receptorių sukūrimą paskatino klinikuose tyrimuose nustatytas pirmųjų CGRP blokatorių mažų molekulių gepantų hepatotoksiškumas. Šiuo

2 lentelė. Migrenos profilaktikai skiriamų nespecifinių geriamųjų vaistų ir monokloninių antikūnų skirtumai [26, 27, 29]

Geriamoji nespecifinė profilaktika	Monokloniniai antikūnai
Molekulės dydis < 1 kilodaltonas.	Dydis ~ 150 kilodaltonų.
Peroralinis skyrimo būdas.	Parenterinis skyrimo būdas.
Gali praeiti hematoencefalinį barjerą.	Nepraeina hematoencefalinio barjero.
Gyvavimo pusperiodis – valandos, kasdienis skyrimas – 1–2 kartus per dieną, reikalingas dozės titravimas, ligoniui sunku laikytis nustatyto vartojimo režimo.	Gyvavimo pusperiodis – 3–6 savaitės, skyrimas – kas 4–12 savaičių, nereikalingas titravimas.
Nėra specifiškumo CGRP.	Specifiškas CGRP, greitas ir didesnis poveikis, gali būti veiksmingi jau patyrusiems profilaktinio gydymo nesėkmes (angl. <i>treatment failure</i>) ir turintiems ilgai vartojamų vaistų sukeltą galvos skausmą.
Šalinimas per kepenis, inkstus, galimi toksiški metabolitai, yra sąveikos su kitais hepatinį metabolizmą turinčiais vaistais.	Suardomi iki aminorūgščių retikuloendotelinėje sistemoje, nėra aktyvių, toksiškai veikiančių metabolitų, nėra sąveikos su kitais vaistais.
Galimas poveikis kūno masei, pažinimui, miego kokybei, gali sukelti mieguistumą, svaigulį, teratogeniškumą. Dažnai nutraukiami dėl nepageidaujamo poveikio.	Nėra poveikio kūno masei, pažinimui, darbingumui, reprodukcijai. Daug rečiau nutraukiami dėl nepageidaujamo poveikio. Nepageidaujamas poveikis ir jo dažnis panašūs į placebo, išskyrus trumpalaikes injekcijos vietos reakcijas (fremanezumabas, galkanezumabas) ir obstipaciją (erenumabas).
Yra ilgalaikio vartojimo saugumo klinikinė patirtis.	Yra 5 metų nepertraukiamo erenumabo, 1 m. fremanezumabo ir galkanezumabo vartojimo saugumo duomenys.

CGRP – su kalcitonino genu susijęs peptidas (angl. *calcitonine gene-related peptide*).

3 lentelė. Monokloniniai antikūnai migrenos profilaktiniam gydymui [27–29]

Pavadinimas	Erenumabas	Fremanezumabas	Galkanezumabas	Eptinezumabas
Charakteristika	Žmogaus IgG2	Humanizuotas IgG2	Humanizuotas IgG4	Humanizuotas IgG1
Ląstelių kultūra	Kininio žiurkėno kiaušidės	Kininio žiurkėno kiaušidės	Kininio žiurkėno kiaušidės	Mielės
Taikinys	CGRP receptoriaus*	CGRP	CGRP	CGRP
Bioprieinamumas	40–74 %	?	40 %	100 %
T _{1/2} , dienomis	28	45	25–30	28–31
Dozavimas	Į paodį 70 ar 140 mg kas 4 sav.	Į paodį 225 mg kas 4 sav. arba 675 mg kas 12 sav.	Į paodį pirmoji dozė 240 mg, vėliau 120 mg kas 4 sav.	Į veną kas 12 sav.
Maksimali koncentracija kraujyje	Po 2–8 d.	Po 2–4 d.	Po 7–14 d.	Po 4,8 val.

CGRP – su kalcitonino genu susijęs peptidas (angl. *calcitonine gene-related peptide*);

*afinitetas šiam receptoriui 5000 kartų didesnis nei kitiems tos pačios šeimos receptoriams, pvz., amilino receptoriui. T_{1/2} – gyvavimo pusperiodis.

metu naujos kartos gepantų saugumas greičiausiai leis juos vartoti ne tik esant migrenos priepuoliui, bet ir profilaktikai. Tarp tradicinių nespecifinių dešimtmečiais migrenos profilaktikai vartojamų vaistų nuo arterinės hipertenzijos, epilepsijos, depresijos ir mAK yra reikšmingų skirtumų (2 lentelė). CGRP veikiantys mAK gali blokuoti arba receptorių (erenumabas), arba jo ligandą (fremanezumabas, galkanezumabas, eptinezumabas) (3 lentelė). Erenumabas, fremanezumabas ir galkanezumabas 2018 m. buvo patvirtinti klinikiniam vartojimui JAV ir Europoje. Receptoriaus ar ligando ilgalaikis blokavimas klinikinio poveikiu nesiskiria [12–25]. Abi vaistų grupės yra gerai toleruojamos, jų nutraukimas yra retas dėl nepageidaujimų reiškinių, kurie nežymiai skiriasi: antikūnai prieš ligandą dažniau nei placebo sukelia injekcijos vietos reakcijas [26], o antikūnai prieš receptorių dažniau nei placebo sukelia obstipacijas. Tai aiškinama skirtingu ligandą ir receptorių, veikiančių mAK, pasiskirstymu audiniuose ir nevienodu poveikiu žarnyno nervų sistemai,

skiriant kliniškai ekvivalentines dozes [27]. JAV tyrimų centrų nurodomą didesnę obstipacijų kiekį gali lemti priepuoliams vartojami narkotiniai analgetikai ar mitybos įpročiai, kurie skiriasi tarp JAV ir Europos pacientų [28].

CGRP VEIKIANČIŲ MONOKLONINIŲ ANTIKŪNŲ, SKIRIAMŲ MIGRENOS PROFILAKTIKAI, KLINIKINIŲ TYRIMŲ REZULTATAI

Monokloninių antikūnų veiksmingumas lėtinės ir epizodinės migrenos profilaktiniam gydymui. Visų 4 mAK II ir III fazės klinikiniai tyrimai patvirtino jų gerą veiksmingumą, toleravimą ir saugumą, skiriant šiuos preparatus migrenos profilaktikai [29, 30]. Susumuojant visų tyrimų rezultatus, vartojusiems mAK migrenos dienų skaičius per mėnesį sumažėjo 2,8 dienos, lyginant su placebo, o rimtų

4 lentelė. Monokloninių antikūnų, skiriamų epizodinės migrenos profilaktiniam gydymui, III fazės klinikiniai tyrimai [28]

Vaisto pavadinimas	Tyrimo numeris, pacientų skaičius	Tyrimų šakos	Pirminiai vertinimo kriterijai (aktyvus gydymas vs. placebo)	Dažnesni NR (aktyvus gydymas vs. placebo)
Erenumabas	NCT02483585 ARISE, 577 pacientai	Erenumabas 70 mg arba placebo į paodį kas 1 mėn.	MMD sumažėjimas 9–12 sav. (-2,9 vs. -1,8)	Viršut. kvėpavimo takų infekcijos (6,4 % vs. 4,8 %)
Erenumabas	NCT02456740 STRIVE, 955 pacientai	Erenumabas 70 mg, 140 mg arba placebo į paodį kas 1 mėn.	MMD sumažėjimas 4–6 mėn. (-3,7 140 mg vs. -3,2 70 mg vs. -1,8)	Nazofaringitas (11,0 % 140 mg vs. 10,0 %)
Erenumabas	NCT03096834 LIBERTY, 246 pacientai	Erenumabas 140 mg arba placebo į paodį kas 1 mėn.	Dalis pacientų, kuriems priepuolių suretėjo 50 % (angl. 50% responder rate) 9–12 tyrimo savaitę (30 % vs. 14 %)	Skausmas injekcijos vietoje (6 % vs. 6 %)
Fremanezumabas	NCT02629861 HALO EM, 875 pacientai	Fremanezumabas 225 mg kas 1 mėn., 675 mg vienkartinė dozė arba placebo į paodį	MMD sumažėjimas nuo 1 iki 12 sav. (-3,7 225 mg kas 1 mėn. vs. -2,2)	Skausmas injekcijos vietoje (30,0 % 225 mg kas 1 mėn. vs. 25,9 %)
Galkanezumabas	NCT02614183 EVOLVE-1, 858 pacientai	Galkanezumabas 120 mg, 240 mg arba placebo į paodį kas 1 mėn.	MMD sumažėjimas nuo 1 iki 6 mėnesio (-4,7 120 mg vs. -4,6 240 mg vs. -2,8)	Skausmas injekcijos vietoje (16,0 % 120 mg vs. 17,4 %)
Galkanezumabas	NCT02614196 EVOLVE-2, 915 pacientų	Galkanezumabas 120 mg, 240 mg arba placebo į paodį kas 1 mėn.	MMD sumažėjimas nuo 1 iki 6 mėnesio (-4,3 120 mg vs. -4,2 240 mg vs. -2,3)	Skausmas injekcijos vietoje (9,3 % vs. 8,5 %)
Galkanezumabas	NCT02614287, 12 mėn. atviras tyrimas	Galkanezumabas 240 mg vienkartinė dozė, vėliau 120 mg arba 240 mg į paodį kas 1 mėn.	MMD sumažėjimas nuo 1 iki 12 mėn. (-5,6 120 mg, -6,5 240 mg)	Skausmas injekcijos vietoje (17,1 % 120 mg, 19,9 % 240 mg)
Eptinezumabas	NCT02559895 PROMISE-1, 888 pacientai	Eptinezumabas 30, 100, 300 mg arba placebo į veną kas 3 mėn.	MMD sumažėjimas nuo 1 iki 12 sav. (-4,3 300 mg vs. -3,2)	NA

NR – nepageidaujami reiškiniai; MMD – migrenos dienų skaičius per mėnesį; NA – nenurodyta.

kardiologinių ar imunologinių saugumo problemų nepastebėta [28]. mAK taip pat padeda pacientams, kuriems ilgai vartojami vaistai sukėlė galvos skausmą, taip pat yra lydinčios depresijos ar nerimo sutrikimai ar negauta gero rezultato, skiriant kitus migrenos profilaktikai vartojamus vaistus. Vartojantiems mAK reikia mažiau vaistų abortyvinei terapijai, nemažai daliai (27–62 %) gydomų pacientų priepuolių dažnis suretėja 50 % (angl. 50% responder rate) [28, 29]. Kita vertus, priepuolių dažnio sumažėjimas 50 % nėra vienintelis gydymo sėkmės kriterijus. Erenumabo, galkanezumabo ir fremanezumabo III fazės klinikiniuose tyrimuose patvirtintas reikšmingas mAK gydomų pacientų gyvenimo kokybės pagerėjimas, nebūtinai koreliuojantis su priepuolių suretėjimo laipsniu.

Reikia pažymėti, kad daliai pacientų stebėtas išskirtinai geras klinikinis poveikis (angl. “super-responders”), kai mažiausiai vieną tyrimo mėnesį priepuolių visiškai neregistruota. Yra nuomonių, kad tokio gero atsako į gydymą mAK prognostiniais veiksniais galėtų būti vienpusis skausmas, vienpusiai autonominiai simptomai arba alodinija, tačiau tam pagrįsti reikia išsamesnių tyrimų [27].

Nepageidaujami reiškiniai (skausmas injekcijų vietoje, obstipacijos, galvos svaigimas, nazofaringitas, raumenų spazmai) pasitaiko retai ir mažai skiriasi nuo placebo gydytų tiriamųjų. Lyginant su senesnių pirmos eilės vaistu, vartojamų migrenos profilaktikai, tyrimais, mAK toleravimas yra daug geresnis, o priešlaikinių pasitraukimų iš kli-

nikinių tyrimų dažnis per 6 mėn. nesiekė 10 % (tik <3 % pasitraukė dėl nepageidaujamų reiškinų). Nors CGRP yra vazoaaktyvus mediatorius, pasižymintis teigiamomis inotropinėmis, chronotropinėmis, kardioprotektinėmis savybėmis ir hipotenziniu poveikiu [31], mAK prieš CGRP ar jo receptorių II ir III fazės klinikiniuose tyrimuose neigiamų kardiovaskulinių reiškinų nestebėta. Erenumabas buvo tikslingai tiriamas, jį skiriant pacientams, sergantiems patvirtinta širdies vainikinių arterijų liga ir stabilia krūtinės angina, bei atliekant krūvio mėginius, tačiau miokardo išemijos pablogėjimo (nei krūvio tolerancijos laiko pokyčių, nei ST depresijos 1 mm) po erenumabo 140 mg į veną nestebėta [32]. Arterinis kraujo spaudimas vartojantiems erenumabą ir fremanezumabą išlieka nepakitęs [33, 34].

Apibendrinti epizodinės migrenos profilaktinio gydymo mAK preparatais III fazės tyrimų rezultatai pateikiami 4 lentelėje. Rezultatus palyginti yra sudėtinga dėl tyrimų dizaino skirtumų, pvz., erenumabas ir galkanezumabas dvigubai aklu būdu buvo skiriami 6 mėnesius [14, 18, 25], o fremanezumabas ir eptinezumabas – tik 3 mėnesius [23, 35], skyrėsi pirminių vertinimo kriterijų laikotarpis (4–6 tyrimo mėnuo – erenumabo STRIVE tyrime; visas 6 mėnesių skyrimo laikotarpis – galkanezumabo EVOLVE-1/2 tyrimuose; 3 mėnesiai – fremanezumabo tyrimu).

Lėtinės migrenos profilaktinio gydymo mAK tyrimai taip pat sunkiai palyginami, nes skiriasi pirminiais vertini-

5 lentelė. Monokloninių antikūnų, skiriamų lėtinės migrenos profilaktiniam gydymui, II–III fazės klinikiniai tyrimai [28]

Vaisto pavadinimas	Tyrimo numeris, pacientų skaičius	Tyrimų šakos	Pirminiai vertinimo kriterijai (aktyvus gydymas vs. placebo)	Dažnesni NR (aktyvus gydymas vs. placebo)
Erenumabas	NCT02066415, 667 pacientai (II fazė)	Erenumabas 70 mg, 140 mg kas 1 mėn. arba placebo į paodį	MMD sumažėjimas 9–12 sav. (-6,6 abiem dozėms vs. -4,2)	Skausmas injekcijos vietoje (4 % abiem dozėms vs. 1 %)
Fremanezumabas	NCT02621931 CM HALO, 1130 pacientų	Fremanezumabas 675/225 mg kas 1 mėn., 675 mg kas 3 mėn. arba placebo į paodį	Galvos skausmo dienų sumažėjimas 9–12 sav. (-4,6 675 mg kas 3 mėn. vs -4,3 675/225 mg kas 1 mėn. vs. -2,5)	Skausmas injekcijos vietoje (30,0 % 675 mg kas 3 mėn. vs. 28 %). Dėl NR tyrimą nutraukė 1–2 % pacientų
Galkanezumabas	NCT02614261 REGAIN, 1117 pacientų	Galkanezumabas 240/120 mg arba 240 mg kas 1 mėn., arba placebo į paodį	MMD sumažėjimas nuo 1 iki 12 sav. (-4,8 240/120 mg vs. -4,6 240 mg vs. -2,7)	Skausmas injekcijos vietoje (7 % 240 mg vs. 4 %)
Eptinezumabas	NCT02974153 PROMISE-2, 1072 pacientai	Eptinezumabas 100, 300 mg kas 3 mėn. arba placebo į veną	MMD sumažėjimas nuo 1 iki 12 sav. (-8,2 300 mg vs. -7,7 100 mg vs. -5,6)	Nazofaringitas (6 % 300 mg vs. 4 %)

NR – nepageidaujami reiškiniai; MMD – migrenos dienų skaičius per mėnesį.

mo kriterijais [13, 15, 22, 36]. Apibendrinti rezultatai pateikiami 5 lentelėje.

Sunkios migrenos gydymas. Sunkios migrenos gydymas geriamaisiais vaistais gali būti neveiksmingas arba blogai toleruojamas. Klinikinėje praktikoje dažnai pasitaiko ligonių, kurie nesėkmingai vartojo 2 ir daugiau profilaktinių skirtingų klasių vaistų. Būtent šių ligonių gydymo gero veiksmingumo ir toleravimo rezultatai nustatyti LIBERTY (12 savaičių randomizuotas, dvigubai aklas, placebo kontroliuojamas 140 mg erenumabo tyrimas epizodinės migrenos ligoniams, kuriems buvo neveiksminga profilaktika 2–4 geriamaisiais vaistais) ir FOCUS (12 savaičių randomizuotas, dvigubai aklas, placebo kontroliuojamas abiejų 140 mg fremanezumabo leidimo režimų tyrimas epizodinės ir lėtinės migrenos ligoniams, kuriems buvo neveiksminga profilaktika 2–4 geriamaisiais vaistais) tyrimuose [37, 38].

Ilgalaikio gydymo saugumas ir toleravimas. Apibendrinus šiuo metu ilgiausiai vartojamo mAK erenumabo 70/140 mg atviro vykstančio tyrimo duomenis, nustatyta, kad per vidutiniškai 3,2 vartojimo metų gydymas buvo saugus ir gerai toleruojamas, o nepageidajamų reiškinų spektras ir dažnis atitiko seniau publikuotų placebo kontroliuojamų tyrimų rezultatus, kardiovaskulinių ligų rizikos padidėjimo nenustatyta, rečiau nei dvigubai akuose tyrimuose fiksuota obstipacija. Dėl nepakankamo vaisto poveikio ar nepageidajamų reiškinų gydymą nutraukė <5 % tiriamųjų. Pastarieji duomenys labai skiriasi nuo tradicinių geriamųjų profilaktinių vaistų vartojimo, pvz., 8 mėnesių atviro topiramato tyrimo metu gydymą nutraukė 29 % tiriamųjų, iš jų 42 % – dėl nepageidajamo topiramato poveikio [39].

MONOKLONINIŲ ANTIKŪNŲ SKYRIMO REKOMENDACIJOS

Dėl šios vaistų klasės požymių, tokių kaip patogus vartojimas, saugumas, geras toleravimas, mAK galėtų būti pirmo pasirinkimo profilaktika migrenai [28]. Tačiau ši

vaistų klasė yra daug brangesnė už tradicinius geriamuosius profilaktinius vaistus, todėl rekomenduojama laikytis skyrimo indikacijų ir tinkamai įvertinti gydymo veiksmingumą. 2018–2019 m. buvo publikuotos Europos galvos skausmo federacijos ir Amerikos galvos skausmo draugijos rekomendacijos [40, 41]. Toliau pateikiame abiejų rekomendacijų apibendrinimą.

Profilaktinio migrenos gydymo mAK prieš CGRP ir CGRP receptorių skyrimo indikacijos:

- turi būti įvertintas profilaktinio gydymo poreikis: profilaktika skiriama lėtinei migrenai ir dažnai epizodinei migrenai, kai per mėnesį yra 4 ir daugiau migreninio skausmo dienų. Jei skausmo dienų yra mažiau nei 4, profilaktikos skyrimas gali būti svarstomas esant vidutinio sunkumo negaliai, apskaičiuotai naudojant migrenai specifinius klausimynus,
- turi būti dokumentuota, kad prieš tai pacientui skirtas tinkamos trukmės (bent 3 mėnesius) ir tinkamos dozės profilaktinis gydymas bent 2 geriamaisiais profilaktiniais skirtingų klasių vaistais buvo neveiksmingas arba pacientas jo netoleravo dėl nepageidajamų reiškinų, arba jo nebuvo galima skirti dėl kontraindikacijų.

mAK gydančio gydytojo sprendimu gali būti skiriami kaip monoterapija arba politerapija (tęsiant seniau pradėtą profilaktiką geriamaisiais vaistais, ypač jei tai reikalinga gretutinėms ligoms gydyti), nes geriamųjų vaistų ir šios klasės vaistų sąveikos nėra arba ji minimali. Duomenų apie mAK vartojimą kartu su onabotulinotoksinu A šiuo metu neturima.

Gydymo veiksmingumo vertinimas. Pradinį gydymo veiksmingumą rekomenduojama vertinti po 3 mėn., jei vaistas skiriamas kas 4 savaites, ir po 6 mėn. – jei kas 12 savaičių, tęstinio gydymo poreikį rekomenduojama vertinti po 6 ir 12 mėnesių, jei vaistas skiriamas kas 4 savaites, ir po 12 mėn. – jei kas 12 savaičių. Minimali gydymo monokloniniais antikūnais trukmė yra tokia pati, kaip ir tradicinės

6 lentelė. Migrenos sukeltos negalios klausimynas (angl. *Migraine disability Assessment Scale*) ir jo rezultatų vertinimas [42]

Prašome atsakyti į pateiktus klausimus apie VISUS galvos skausmus, patirtus per paskutinius 3 mėnesius. Atsakymą įrašykite į langelį šalia kiekvieno klausimo. Jei klausime minima veikla per paskutinius 3 mėnesius neužsiėmėte, įrašykite nulį.

1	Kiek dienų per paskutinius 3 mėnesius dėl galvos skausmo visiškai nebuvo darbe arba mokymo įstaigoje?		Dienos
2	Kiek dienų per paskutinius 3 mėnesius dėl galvos skausmo Jūsų darbingumas arba gebėjimas mokytis buvo labai sumažėjęs, t. y. per pusę arba daugiau (neskaičiuokite pirmojo klausimo dienų, kada nebuvo darbe arba mokymo įstaigoje)?		Dienos
3	Kiek dienų per paskutinius 3 mėnesius dėl galvos skausmo visiškai negalėjote užsiimti namų ruoša?		Dienos
4	Kiek dienų per paskutinius 3 mėnesius dėl galvos skausmo Jūsų gebėjimas užsiimti namų ruoša buvo labai sumažėjęs, t. y. per pusę arba daugiau (neskaičiuokite trečiojo klausimo dienų, kada visiškai negalėjote užsiimti namų ruoša)?		Dienos
5	Kiek dienų per paskutinius 3 mėnesius dėl galvos skausmo nebendraavote su šeimos nariais, nukentėjo Jūsų visuomeninė veikla, laisvalaikis?		Dienos
	IŠ VISO		Dienos
A	Kiek dienų per paskutinius 3 mėnesius Jums skaudėjo galvą?		Dienos
B	Koks buvo vidutinis galvos skausmo stiprumas pagal skalę nuo 0 iki 10 (vertinkite taip: 0 – nėra skausmo, 10 – stipriausias galimas skausmas)?		Balai

Rezultatų vertinimas

Laipsnis	Negalia	Klausimyno rezultatai
I	Labai maža	0-5
II	Maža	6-10
III	Vidutinė	11-20
IV	Didelė	>20

profilaktikos metu – 6–12 mėnesių. Gydytas laikomas veiksmingu, jei yra tenkinama bent viena iš šių sąlygų:

1. nustatomas galvos skausmo ir (ar) migrenos dienų, t. y. stipraus skausmo dienų, skaičiaus sumažėjimas 50 % ir daugiau, lyginant su buvusiu iki gydymo, tam rekomenduojama vesti galvos skausmo kalendorių,
2. nustatomas migrenos sukeltas negalios sumažėjimas, naudojant specifines migrenai kultūriškai adaptuotas ir psichometriškai ištirtas skales, pvz., MIDAS ar kitas (6 lentelė). Jei pradinis MIDAS įvertis buvo 11–20 balų, jo sumažėjimas turėtų būti 5 ir daugiau balų. Jei pradinis MIDAS įvertis buvo daugiau kaip 20 balų, jis turėtų sumažėti 30 %.

Monokloniniai antikūnai neskirtini:

- nėščioms, žindančioms moterims,
- alkoholiu ar psichoaktyviomis medžiagomis piktnaudžiaujantiems asmenims,
- kardiovaskulinėmis ir cerebravaskulinėmis ligomis sergantiems pacientams,
- ligoniams su sunkia protine negalia [40, 41].

PAGALBA SERGANTIEMS MIGRENA LIETUVOJE

Sergantieji migrena Lietuvoje šiuo metu išgyvena gana sunkų laikotarpį – nors kenčiančių intensyvius galvos skausmus skaičius realiai gali stebinti ir gąsdinti, tačiau

faktai kalba, kad migrena sveikatos priežiūros institucijų požiūriu yra podukros vaidmenyje. Ar tai tiesa?

Oficialiai Lietuvoje egzistuoja vienintelis galvos skausmų centras, įkurtas 2016 m. Lietuvos sveikatos mokslų universiteto (LSMU) ligoninės Kauno klinikos Nervų sistemos ligų ambulatorinio skyriaus sudėtyje kaip funkcinis vienetas, kurio paskirtis – teikti visokeriopą pagalbą kenčiantiems galvos skausmus. Tačiau ar jo pakanka, siekiant veiksmingai užtikrinti adekvacią pagalbą, žinant, kad per 1 metus migrenos priepuolius gali patirti iki 20 % moterų, 6 % vyrų ir iki 4 % vaikų [43–45]? Vienintelio centro veikla neturi atskiro finansavimo, pakankamų žmoniškųjų išteklių ir remiasi tik neurologų „entuziastų“ konsultaciniu darbu.

Daugiau kaip prieš 14 m. LSMU Studentų mokslinės draugijos atliktoje anketinėje medicinos studentų apklausoje buvo nustatyta, kad galvos skausmai pasireiškia daugiau kaip 90 % studentų, iš šio skaičiaus pirminiai galvos skausmai sudaro 77 %. Paradoksas, kad ir tarp apklaustųjų medicinos studentų tik 22 % kreipėsi į gydytoją dėl skausmo gydymo taktikos. Remiantis mokslinėmis publikacijomis, 3–5 % žmonių, kurių dauguma serga migrena, kasdien patiria galvos skausmus dėl neadekvataus skausmą malšinamųjų vaistų vartojimo. Akivaizdus kontrastas galvos skausmo dažniui – Lietuvoje tikrų galvos skausmo specialistų skaičius realiai neviršija 10 gydytojų, o gauti profesionalią konsultaciją sergantiems vaikams dėl specialistų trūkumo yra dar sudėtingiau, todėl vaikų galvos skausmų problemos, atmetus struktūrinę CNS patologiją ir

sąmonės sutrikimus, dažniausiai nukeliamos į pilnametystės laikotarpį.

Kaip galima kovoti su dažnai pasitaikančiomis sveikatos problemomis, puikiai iliustruoja skausmo kabinetų, ambulatorinių skyrių, poskyrių įteisinimas, insulto ir miokardo infarkto klasterių sukūrimas [46, 47]. Šios ligų grupės buvo įstatymais apibrėžtos, sukurtos jų diagnostiką ir gydymą kontroliuojančios institucijos, o kova paremta finansavimu, skirtu tiek specializuotų kabinetų įteisinimui, tiek specializuotų stacionariųjų paslaugų teikimui. Teikiamų paslaugų apimtys pranoko lūkesčius ir prognozes. Sergantieji migrena gali gauti priepuoliams gydyti kompensuojamuosius triptanų grupės vaistus, kurių pasirinkimas pastaraisiais metais itin sumažėjo dėl gamintojų ir atsakingų už kompensuojamųjų vaistų sąrašą kainų kovos. Deja, didžiausius sunkumus patiria sergantieji. Dabartinėje situacijoje siūlytume, kad Sveikatos apsaugos ministerijos sprendimais Lietuvoje būtų įsteigti specializuoti galvos skausmų centrai (kabinetai), turintys kompetencijos sukurti sergančiųjų galvos skausmais stebėsenos sistemą, kontroliuoti sergančiųjų gydymą, teikti prevencinio gydymo rekomendacijas. Šios dažnos ir visuomenei bei valstybei daug kainuojančios patologijos geresniam valdymui reikalingas atskiras finansavimas, kvalifikacijos kursai, rengiant galvos skausmų specialistus, įvertintos perteklinio vaistų vartojimo sukeltų galvos skausmų ir abstinencijos stacionaraus gydymo galimybes bei apmokėjimas [48].

Literatūra

1. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS). The International Classification of Headache Disorders. 3rd edition. Cephalalgia 2018; 38(1): 1-211. <https://doi.org/10.1177/0333102417738202>
2. Chalmer MA, Hansen TF, Lebedeva ER, Dodick DW, Lipton RB, Olesen J. Proposed new diagnostic criteria for chronic migraine. Cephalalgia 2019 Sep 22; 333102419877171. [Epub ahead of print]. <https://doi.org/10.1177/0333102419877171>
3. Vos T, Abajobir AA, Abbafati C, Abbas KM, Abate KH, Abd-Allah F, et al. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 328 diseases and injuries for 195 countries, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. Lancet 2017; 390(10100): 1211–59. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)32154-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)32154-2)
4. Rastenytė D, Mickevičienė D, Stovner LJ, Thomas H, Andrée C, Steiner TJ. Prevalence and burden of headache disorders in Lithuania and their public-health and policy implications: a population-based study within the Eurolight Project. J Headache Pain 2017; 18(1): 53. <https://doi.org/10.1186/s10194-017-0759-5>
5. Lublőy Á. Economic burden of migraine in Latvia and Lithuania: direct and indirect costs. BMC Public Health 2019; 19(1): 1–26. <https://doi.org/10.1186/s12889-019-7461-2>
6. Edvinsson L. Role of CGRP in migraine. Handb Exp Pharmacol 2019; 255: 121–30. https://doi.org/10.1007/164_2018_201
7. Edvinsson L, Haanes KA, Warfvinge K, Krause DN. CGRP as the target of new migraine therapies – successful translation from bench to clinic. Nat Rev Neurol 2018; 14(6): 338–50. <https://doi.org/10.1038/s41582-018-0003-1>
8. Schulte LH, May A. The migraine generator revisited: continuous scanning of the migraine cycle over 30 days and three spontaneous attacks. Brain 2016; 139(7): 1987–93. <https://doi.org/10.1093/brain/aww097>
9. Edvinsson L, Warfvinge K. Recognizing the role of CGRP and CGRP receptors in migraine and its treatment. Cephalalgia 2019; 39(3): 366–73. <https://doi.org/10.1177/0333102417736900>
10. Gingell JJ, Hendrikse ER, Hay DL. New insights into the regulation of CGRP-family receptors. Trends Pharmacol Sci 2019; 40(1): 71–83. <https://doi.org/10.1016/j.tips.2018.11.005>
11. Edvinsson JCA, Warfvinge K, Krause DN, Blixt FW, Sheykhzade M, Edvinsson L, et al. C-fibers may modulate adjacent A -fibers through axon-axon CGRP signaling at nodes of Ranvier in the trigeminal system. J Headache Pain 2019; 20(1): 105. <https://doi.org/10.1186/s10194-019-1055-3>
12. Sun H, Dodick DW, Silberstein S, Goadsby PJ, Reuter U, Ashina M, et al. Safety and efficacy of AMG 334 for prevention of episodic migraine: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial. Lancet Neurol 2016; 15(4): 382–90. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(16\)00019-3](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(16)00019-3)
13. Tepper S, Ashina M, Reuter U, Brandes JL, Doležil D, Silberstein S, et al. Safety and efficacy of erenumab for preventive treatment of chronic migraine: a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 2 trial. Lancet Neurol 2017; 16(6): 425–34. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(17\)30083-2](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(17)30083-2)
14. Stauffer VL, Dodick DW, Zhang Q, Carter JN, Ailani J, Conley RR. Evaluation of galcanezumab for the prevention of episodic migraine: the EVOLVE-1 randomized clinical trial. JAMA Neurol 2018; 75(9): 1080–8. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2018.1212>
15. Detke HC, Goadsby PJ, Wang S, Friedman DI, Selzler KJ, Aurora SK. Galcanezumab in chronic migraine: the randomized, double-blind, placebo-controlled REGAIN study. Neurology 2018; 91(24): E2211–21. <https://doi.org/10.1212/WNL.00000000000006640>
16. Dodick DW, Goadsby PJ, Silberstein SD, Lipton RB, Olesen J, Ashina M, et al. Safety and efficacy of ALD403, an antibody to calcitonin gene-related peptide, for the prevention of frequent episodic migraine: a randomised, double-blind, placebo-controlled, exploratory phase 2 trial. Lancet Neurol 2014; 13(11): 1100–7. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(14\)70209-1](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(14)70209-1)
17. Dodick DW, Lipton RB, Silberstein S, Goadsby PJ, Biondi D, Hirman J, et al. Eptinezumab for prevention of chronic migraine: a randomized phase 2b clinical trial. Cephalalgia 2019; 39(9): 1075–85. <https://doi.org/10.1177/0333102419858355>
18. Goadsby PJ, Uwe R, Hallstrom Y, Gregor B, Bonner JH, Zhang F, et al. A controlled trial of erenumab for episodic migraine. N Engl J Med 2017; 377(22): 2123–32. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1705848>
19. Dodick DW, Ashina M, Brandes JL, Kudrow D, Lanteri-Minet M, Osipova V, et al. ARISE: a phase 3 randomized trial of erenumab for episodic migraine. Cephalalgia 2018; 38(6): 1026–37. <https://doi.org/10.1177/0333102418759786>
20. Bigal ME, Edvinsson L, Rapoport AM, Lipton RB, Spierings ELH, Diener HC, et al. Safety, tolerability, and efficacy of TEV-48125 for preventive treatment of chronic mi-

- graine: a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2b study. *Lancet Neurol* 2015; 14(11): 1091–100. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(15\)00245-8](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(15)00245-8)
21. Bigal ME, Dodick DW, Rapoport AM, Silberstein SD, Ma Y, Yang R, et al. Safety, tolerability, and efficacy of TEV-48125 for preventive treatment of high-frequency episodic migraine: a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2b study. *Lancet Neurol* 2015; 14(11): 1081–90. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(15\)00249-5](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(15)00249-5)
 22. Silberstein SD, Dodick DW, Bigal ME, Yeung PP, Goadsby PJ, Blankenbiller T, et al. Fremanezumab for the preventive treatment of chronic migraine. *N Engl J Med* 2017; 377(22): 2113–22. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1709038>
 23. Dodick DW, Silberstein SD, Bigal ME, Yeung PP, Goadsby PJ, Blankenbiller T, et al. Effect of Fremanezumab compared with placebo for prevention of episodic migraine: a randomized clinical trial. *JAMA* 2018; 319(19): 1999–2008. <https://doi.org/10.1001/jama.2018.4853>
 24. Dodick DW, Goadsby PJ, Spierings ELH, Scherer JC, Sweeney SP, Grayzel DS. Safety and efficacy of LY2951742, a monoclonal antibody to calcitonin gene-related peptide, for the prevention of migraine: a phase 2, randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Lancet Neurol* 2014; 13(9): 885–92. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(14\)70128-0](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(14)70128-0)
 25. Skljarevski V, Oakes TM, Zhang Q, Ferguson MB, Martinez J, Camporeale A, et al. Effect of different doses of galcanezumab vs placebo for episodic migraine prevention: a randomized clinical trial. *JAMA Neurol* 2018; 75(2): 187–93. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2017.3859>
 26. Silberstein SD, McAllister P, Ning X, Faulhaber N, Lang N, Yeung P, et al. Safety and tolerability of fremanezumab for the prevention of migraine: a pooled analysis of phases 2b and 3 clinical trials. *Headache* 2019; 59(6): 880–90. <https://doi.org/10.1111/head.13534>
 27. Hargreaves R, Olesen J. Calcitonin gene-related peptide modulators – the history and renaissance of a new migraine drug class. *Headache* 2019; 59(6): 951–70. <https://doi.org/10.1111/head.13510>
 28. Raffaelli B, Neeb L, Reuter U. Monoclonal antibodies for the prevention of migraine. *Expert Opin Biol Ther* 2019; 19(12): 1307–17. <https://doi.org/10.1080/14712598.2019.1671350>
 29. Dodick DW. CGRP ligand and receptor monoclonal antibodies for migraine prevention: evidence review and clinical implications. *Cephalalgia* 2019; 39(3): 445–58. <https://doi.org/10.1177/0333102418821662>
 30. Tepper SJ. History and review of anti-calcitonin gene-related peptide (CGRP) therapies: from translational research to treatment. *Headache* 2018; 58: 238–75. <https://doi.org/10.1111/head.13379>
 31. Edvinsson L. Calcitonin gene-related peptide (CGRP) and the pathophysiology of headache: therapeutic implications. *CNS Drugs* 2001; 15(10): 745–53. <https://doi.org/10.2165/00023210-200115100-00001>
 32. Depre C, Antalík L, Starling A, Koren M, Eisele O, Lenz RA, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled study to evaluate the effect of erenumab on exercise time during a treadmill test in patients with stable angina. *Headache* 2018; 58(5): 715–23. <https://doi.org/10.1111/head.13316>
 33. Kudrow D, Pascual J, Winner PK, Dodick DW, Tepper SJ, Reuter U, et al. Vascular safety of erenumab for migraine prevention. *Neurology* 2020; 94(5): e497–510. <https://doi.org/10.1212/WNL.00000000000008743>
 34. Bigal ME, Walter S, Bronson M, Alibhoy A, Escandon R. Cardiovascular and hemodynamic parameters in women following prolonged CGRP inhibition using LBR-101, a monoclonal antibody against CGRP. *Cephalalgia* 2014; 34(12): 968–76. <https://doi.org/10.1177/0333102414527646>
 35. Saper JR, Lipton RB, Kudrow DB, et al. A phase 3, randomized, double-blind, placebo-controlled study to evaluate the efficacy and safety of eptinezumab in frequent episodic migraine prevention: primary results of the PROMISE-1 (PREvention Of Migraine via Intravenous eptinezumab Safety and Efficacy-1) trial. Poster presented at the International Headache Congress, September 2017.
 36. Lipton RB, Saper J, Ashina M, et al. A phase 3, randomized, double-blind, placebo-controlled study to evaluate the efficacy and safety of eptinezumab for the preventive treatment of chronic migraine: results of the PROMISE-2 (PREvention Of Migraine via Intravenous eptinezumab Safety and Efficacy-2) trial. <https://investor.alderbio.com/static-files/3cd7e191-f087-43cc-b1b8-41e17cd3ee99> [Žiūrėta 2019-12-29].
 37. Reuter U, Goadsby PJ, Lanteri-Minet M, Wen S, Hours-Zesiger P, Ferrari MD, et al. Efficacy and tolerability of erenumab in patients with episodic migraine in whom two-to-four previous preventive treatments were unsuccessful: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3b study. *Lancet* 2018; 392(10161): 2280–7. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)32534-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)32534-0)
 38. Ferrari MD, Diener HC, Ning X, Galic M, Cohen JM, Yang R, et al. Fremanezumab versus placebo for migraine prevention in patients with documented failure to up to four migraine preventive medication classes (FOCUS): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3b trial. *Lancet* 2019; 394(10203): 1030–40. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)31946-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)31946-4)
 39. Ashina M, Goadsby PJ, Reuter U, Silberstein S, Dodick D, Rippon GA, et al. Long-term safety and tolerability of erenumab: three-plus year results from a five-year open-label extension study in episodic migraine. *Cephalalgia* 2019; 39(11): 1455–64. <https://doi.org/10.1177/0333102419854082>
 40. Sacco S, Bendtsen L, Ashina M, Reuter U, Terwindt G, Mitsikostas D-D, et al. European headache federation guideline on the use of monoclonal antibodies acting on the calcitonin gene related peptide or its receptor for migraine prevention. *J Headache Pain* 2019; 20(1): 6. <https://doi.org/10.1186/s10194-018-0955-y>. Erratum in: *J Headache Pain* 2019; 20(1): 58. <https://doi.org/10.1186/s10194-019-0972-5>
 41. American Headache Society. The American Headache Society position statement on integrating new migraine treatments into clinical practice. *Headache* 2019; 59(1): 1–18. <https://doi.org/10.1111/head.13456>
 42. Rylisgienė K, Jatužis D. Lietuviška Migrenos įtakos veiklai klausimyno versija ir jos patikimumo bei pagrįstumo įvertinimas. *Neurologijos seminarai* 2008; 12(36): 82–7.
 43. Fallahzadeh H, Alihaydari M. Prevalence of migraine and tension-type headache among school children in Yazd, Iran. *J Pediatr Neurosci* 2011; 6(2): 106–9.

44. Yeh WZ, Blizzard L, Taylor BV. What is the actual prevalence of migraine? *Brain Behav* 2018; 8(6): e00950. <https://doi.org/10.1002/brb3.950>
45. Januškevičienė A, Vaitkaitienė E, Zaborskis A, Valentukevičiūtė S. Galvos skausmų paplitimas Lietuvos moksleivių tarpe ir sąsajos su šeimos veiksniais. (HBSC tyrimas), 2010 m. *Vaikų pulmonologija ir alergologija* 2013; XVII(1): 41–9.
46. Ūminio galvos smegenų insulto diagnostikos ir gydymo insulto gydymo centruose tvarkos aprašas. Patvirtinta Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministro 2014 m. sausio 20 d. įsakymu Nr. V-40. <https://e-seimas.lrs.lt/portal/legalAct/lt/TAD/b4e57da082e411e3905681b866d09f15> [Žiūrėta 2019-12-29].
47. Sveikatos priežiūros paslaugų, teikiamų ūminio miokardo infarkto su ST segmento pakilimu atveju, prieinamumo gerinimo ir šia liga sergančių ligonių srautų valdymo reikalavimai. Patvirtinta Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministro 2014 m. vasario 17 d. įsakymu Nr. V-244. <https://e-seimas.lrs.lt/portal/legalAct/lt/TAD/f7b98af099d611e3aad2c022318814db?jfwid=rivwzvpvg> [Žiūrėta 2019-12-29].
48. Chiang C-C, Schwedt TJ, Wang S-J, Dodick DW. Treatment of medication-overuse headache: a systematic review. *Cephalalgia* 2016; 36(4): 371–86. <https://doi.org/10.1177/0333102415593088>

K. Ryliškienė, D. Jatužis, A. Vaitkus

**NEW SPECIFIC MIGRAINE PREVENTION:
MONOCLONAL ANTIBODIES AGAINST
CALCITONIN GENE-RELATED PEPTIDE
AND ITS RECEPTOR**

Summary

Migraine is a long-lasting neurological disorder with significant negative impact not only on the patient's life, but also on society. For many years, preventive treatment of migraine included drugs developed for diseases other than migraine such as hypertension, depression, and epilepsy. During the last decade, blocking calcitonin gene-related peptide (CGRP) has emerged as a possible mechanism for preventing migraine attacks, and monoclonal antibodies against CGRP and its receptor for the specific migraine prophylaxis have been developed. Results of clinical trials, safety and tolerability of the new class of drugs as well as guidelines for their use for the prevention of migraine are presented in this review article.

Keywords: migraine, economic burden, prevention, CGRP, CGRP receptor, monoclonal antibodies.

Gauta:
2019 12 30

Priimta spaudai:
2020 01 03