

# Monokloninių antikūnų prieš su kalcitonino genu susijusį peptidą efektyvumas ilgalaikio vaistų vartojimo sukeltam galvos skausmui sergant migrena: literatūros apžvalga

**A. Kairytė\***

Lietuvos sveikatos mokslų universitetas, Medicinos akademija

**P. Lukoševičius**

Lietuvos sveikatos mokslų universitetas, Medicinos akademija

**G. Žemgulytė**

Lietuvos sveikatos mokslų universitetas, Medicinos akademija, Neurologijos klinika

**Santrauka.** Ilgai vartojamų vaistų sukeltas galvos skausmas (angl. *medication overuse headache*, MOH) yra viena iš galvos skausmo rūšių, kuri atsiranda dėl pernelyg dažno vaistų nuo skausmo vartojimo, dažniausiai sergant migrena. Ši būklė daro neigiamą poveikį sergančiojo gyvenimo kokybei ir užkrauna didelę socioekonominę našta sveikatos priežiūros sistemai. Pastarąjį dešimtmetį gydant MOH vis svarbesnį vaidmenį pradėjo vaidinti profilaktinis gydymas, kuriuo siekiama sumažinti vaistų perdozavimo riziką. Nors migrenos profilaktiniam gydymui tebėra naudojami tokių grupių vaistai kaip antidepresantai, beta blokatoriai ar antiepileptikai, vis dažniau skiriami ir naujesni, specifiniai medikamentai, pavyzdžiui, monokloniniai antikūnai prieš su kalcitonino genu susijusį peptidą (angl. *calcitonin gene-related peptide*, CGRP). Šiame apžvalginiame straipsnyje aptariama MOH epidemiologija, rizikos veiksniai ir naujausi klinikiniai tyrimai, kuriais tirtas monokloninių antikūnų prieš CGRP efektyvumas gydant MOH sergant migrena.

**Raktažodžiai:** ilgai vartojamų vaistų sukeltas galvos skausmas, migrena, epidemiologija, rizikos veiksniai, monokloniniai antikūnai, su kalcitonino genu susijęs peptidas.

## Efficacy of Monoclonal Antibodies Against Calcitonin Gene-Related Peptide for Medication Overuse Headache in Migraine Patients: Literature Review

**Summary.** *Medication overuse headache* (MOH) is a type of headache that is caused by an excessive use of pain-relief medication, most commonly in individuals with migraine. This condition negatively impacts the quality of life of those affected, while also placing a significant socioeconomic burden on the healthcare system. Over the past decade, preventive treatment has become a lot more prominent in the management

\* **Adresas:** Agnė Kairytė, Lietuvos sveikatos mokslų universitetas, Medicinos akademija, A. Mickevičiaus g. 9, LT-44307 Kaunas.  
El. paštas [agnekair1012@kmu.lt](mailto:agnekair1012@kmu.lt)

Received: 26/09/2024. Accepted: 28/09/2024

Copyright © A. Kairytė, P. Lukoševičius, G. Žemgulytė, 2024. Published by Vilnius University Press. This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.

of MOH in an attempt to reduce the risk of medication overuse. Although medication groups such as antidepressants, beta-blockers, and antiepileptics are still being used for preventive treatment, more recent and specific treatments, namely, monoclonal antibodies against calcitonin gene-related peptide (CGRP), are being increasingly applied. This review article discusses the epidemiology and risk factors of MOH as well as the latest clinical studies investigating the efficacy of monoclonal antibodies against CGRP in treating MOH in patients suffering from migraine.

**Keywords:** medication overuse headache, migraine, epidemiology, risk factors, monoclonal antibodies, calcitonin gene-related peptide.

## Įvadas

Ilgai vartojamų vaistų sukeltas galvos skausmas (angl. *medication-overuse headache*, MOH) yra būklė, kai galvos skausmas pasikartoja  $\geq 15$  dienų per mėnesį pacientui, kuriam jau diagnozuotas pirminis galvos skausmas. Šis galvos skausmas išsivysto dėl reguliaraus per dažno vaistų nuo skausmo vartojimo ( $\geq 10$  ar  $15$  dienų per mėnesį, tai priklauso nuo vartojamo vaisto) ilgiau nei 3 mėnesius. Nors MOH bendrojoje populiacijoje nėra dažna liga, ji yra viena iš dažniausių neįgalumą sąlygojančių priežasčių, dėl to užkrauna didelę asmeninę, socialinę ir ekonominę našą [1, 2]. Taip pat per pastaruosius dešimtmečius ši būklė tarp migrena sergančių pacientų vis dažnėja, todėl kelia rūpestį sveikatos priežiūros specialistams [3].

Iki šiol MOH gydymas esant migrenai yra sudėtingas [4]. Ilgą laiką kaip pirmo pasirinkimo gydymo metodas buvo rekomenduojamas vaistų nuo skausmo vartojimo nutraukimas ir pacientų detoksikacija, kuri dažnai pasireiškėdavo įvairiais gyvenimo kokybę dar labiau bloginančiais šalutiniais reiškiniais. Nutraukimo simptomams slopinti galima skirti amitriptiliną, kortikosteroidus. Taip pat galimas profilaktinis gydymas beta blokatoriais, antidepresantais ar antiepileptikais, tačiau šių vaistų poveikis – ribotas. Nustatyta, kad 20–40 proc. pacientų MOH pasikartoja vienerių metų laikotarpiu, o 14–41 proc. – po vienerių metų [5–7]. Dėl minėtų priežasčių mokslininkai pastebėjo poreikį naujai MOH gydymo strategijai – per paskutinį dešimtmetį pradėjo daugėti mokslinių tyrimų, nagrinėjančių monokloninių antikūnų prieš su kalcitonino genu susijusio peptido (angl. *calcitonin gene-related peptide*, CGRP) naudojimą gydant ne tik migreną, bet ir MOH. Todėl šio apžvalginio straipsnio tikslas yra aptarti klinikinius tyrimus, nagrinėjančius MOH gydymą monokloniniais antikūnais prieš CGRP, šios ligos paplitimą ir rizikos veiksnius.

## Epidemiologija ir rizikos veiksniai

Epidemiologiniuose MOH tyrimuose nustatytas skirtingas ligos paplitimas suaugusiųjų populiacijoje. Vienoje sisteminėje literatūros apžvalgoje, apibendrinančioje 27 tyrimus, rašoma, kad MOH paplitimas tarp suaugusiųjų siekia nuo 0,5 iki 7,2 proc. [8]. Kitame perspektyviame tyrime MOH paplitimas nėra didelis – 1,8 proc. [9]. Tačiau dar vienas retrospektyvusis tyrimas nustatė, kad MOH paplitimas didėja esant ilgesnei migrenos trukmei, ypač lyginant su kitomis galvos skausmus sukeliančiomis ligomis, pavyzdžiui, įtampos tipo galvos skausmu [3].

Lėtinis galvos skausmas yra pagrindinis rizikos veiksnys MOH išsivystyti. Šį galvos skausmą dažniausiai sukelia migrena be auros, o migrena su aura ir įtampos tipo galvos skausmai kiek rečiau [10, 11]. Viename tyrime, kuriame dalyvavo 660 MOH sergančių tiriamųjų, net 432 (65,7 proc.) pacientams buvo nustatyta migrena kaip pagrindinė MOH sukėlusio liga [11]. MOH išsivystymas sergant migrena yra susijęs su gausiu vaistų nuo skausmo – nesteroidinių vaistų nuo uždegimo (NVNU), opioidų ir triptanų, iš kurių NVNU dažniausiai sukelia minėtą būklę,

vartojimu [12]. Taip pat keliuose tyrimuose buvo pastebėta, kad pacientai, sergantys MOH, palyginti su sveika populiacija, dažniau turi psichiatrinių sutrikimų [13–15]. Viename iš šių tyrimų 40 proc. MOH sergančių pacientų atitiko depresijos kriterijus, o 58 proc. – nerimo kriterijus [14]. Prasta socioekonominė paciento padėtis taip pat yra laikoma rizikos veiksniu – tyrime, kuriame buvo tirtas ryšys tarp lėtinių galvos skausmų, MOH ir socialinės, ekonominės, fizinės bei psichinės paciento sveikatos būklės, buvo nustatytas itin stiprus ryšys tarp MOH pasireiškimo ir žemo išsilavinimo lygio, mažo atlyginimo ir aukšto nedarbingumo lygio [16]. Pacientų santuokinė padėtis taip pat turi įtakos šio galvos skausmo atsiradimui. Nepakankamas fizinis krūvis, nemiga, patirtos galvos traumos ir traumos vaikystėje, knarkimas taip pat yra išskiriami kaip rizikos veiksniai [17]. Kitas modifikuojamas rizikos veiksnys – kūno masės indeksas [18]. Taigi sveikatos priežiūros specialistams yra labai svarbu atkreipti dėmesį į MOH rizikos veiksnius, nes anksti juos atpažinus atsirastų galimybė gydytojui laiku užkirsti kelią per dažnam vaistų vartojimui.

### **Monokloninių antikūnų prieš CGRP efektyvumas gydant ilgai vartojamų vaistų sukeltą galvos skausmą sergant migrena**

Maisto ir vaistų administracijos (angl. *Food and Drug Administration*) bei Europos vaistų agentūros (angl. *European Medicines Agency*) yra patvirtinti keturi monokloniniai antikūnai prieš CGRP migrenos prevenciniam gydymui, kurie šiuo metu yra vieni iš specifinių profilaktinių vaistų nuo migrenos. 2020 m. išleistose Europos gairėse pateikta, kad monokloniniai antikūnai prieš CGRP yra tinkami ne tik lėtinei migrenai, bet ir MOH gydyti, tačiau rekomendacijos lygis – žemas [19]. Moksliniais tyrimais, atliktais su pelėmis, nustatyta, kad vaistai, skirti neatidėliotinam migreninio pobūdžio galvos skausmui gydyti (triptanai, NVNU ir opioidai), gali sukelti MOH asmenims dėl su CGRP susijusių mechanizmų. Be to, monokloniniai antikūnai prieš CGRP gali būti veiksmingi gydant ne tik migreną, bet ir MOH [20]. Fremanezumabo, galkanezumabo ir eptinezumabo veikimas yra pagrįstas pačių monokloninių antikūnų susijungimu su CGRP ligandu ir jo inaktyvinimu, o erenumabo – konkurencinių CGRP receptorių inhibicija [21]. Lietuvoje migrenos profilaktiniam gydymui yra naudojami du iš šių vaistų – erenumabas ir fremanezumabas.

Daugėja duomenų, kad profilaktinis gydymas MOH atveju yra reikalingas [4]. Pastaraisiais metais atlikta nemažai tyrimų, kuriais nustatytas erenumabo veiksmingumas pacientams, sergantiems migrena ir MOH. 2019 m. publikuotame tyrime nustatyta, kad per 3 mėnesių gydymo laikotarpį migrenos ir vaistų vartojimo dienų per mėnesį skaičius sumažėjo statistiškai reikšmingai daugiau, palyginti su placebo grupe [22]. Realus gyvenimo duomenys taip pat patvirtina erenumabo efektyvumą gydant MOH. Viename iš tokių tyrimų nustatyta, kad po 3 mėnesių gydymo statistiškai reikšmingai sumažėjo galvos skausmo dienų ir vaistų vartojimo dažnis [23]. Teigiamus rezultatus nustatė ir kiti mažesnių imčių tyrimai, įrodantys statistiškai reikšmingą galvos skausmo, migrenos dienų bei vaistų vartojimo sumažėjimą, išliekantį 6 ir 12 mėnesių [24, 25]. Apibendrinant tyrimų rezultatus – erenumabas yra veiksmingas vaistas gydant MOH. Detalesni aptartų tyrimų rezultatai yra pateikti 1 ir 2 lentelėse.

Taip pat tirtas fremanezumabo poveikis pacientams, sergantiems migrena ir esant MOH. Silberstein ir kt. atlikta HALO CM tyrimo analizė, į kurią įtraukti pacientai, sergantys lėtine migrena ir per dažnai vartojantys analgetikus, vertino fremanezumabo efektyvumą. Tyrimo rezultatai parodė, kad šis vaistas statistiškai reikšmingai sumažino migrenos, galvos skausmo dienų bei vaistų nuo skausmo vartojimo dažnį [26]. Yra atliktas realaus gyvenimo tyrimas, kuriame dalyvavo 220 pacientų, sergančių MOH. Tirtas fremanezumabo poveikis. Šio tyrimo duomenimis, migrenos dienų per mėnesį reikšmingai sumažėjo jau po 1 ir 3 mėnesių, o po 6 mėnesių vidutiniškai

sumažėjo per 10,8 dienos, tačiau statistinės reikšmės nebuvo pateiktos [27]. Apibendrinant – fremanezumabas gali būti efektyvus vaistas gydant pacientus, sergančius migrena ir MOH, tačiau reikalingi tolesni tyrimai šio vaisto efektyvumui nustatyti. Išsamesni aptartų tyrimų duomenys yra pateikti 1 ir 2 lentelėse.

Pastaruoju metu daugėja ir galkanezumabo poveikio migrenos ir MOH atveju tyrimų. Galkanezumabo poveikis nustatytas pacientams, sergantiems lėtine migrena (REGAIN) ir epizodine migrena (EVOLVE-1 ir EVOLVE-2) [28–30]. 2020 m. atlikta šių trijų tyrimų suvestinė analizė, vertinanti galkanezumabo veiksmingumą pacientams, kuriems nustatytas MOH. Pacientai buvo paskirstyti į 3 grupes: vienai grupei buvo skirtas placebo, kitoms dviem grupėms – galkanezumabo skirtingomis dozėmis (120 mg ir 240 mg kas mėnesį). Nustatyta, kad galkanezumabas 120 mg ir 240 mg dozėmis statistiškai reikšmingai sumažino migrenos dienų per mėnesį ir dienų, kai vartojama vaistų nuo skausmo, skaičių [31]. 2023 m. atliktas realaus gyvenimo tyrimas, jame dalyvavo 78 pacientai. Galkanezumabo gydymo rezultatai vertinti po 3, 6, 9 ir 12 mėnesių. Duomenys parodė, kad gydant šiuo vaistu, statistiškai reikšmingai sumažėjo migrenos dienų per mėnesį skaičius ir vaistų nuo skausmo vartojimo dažnis. Geriausi rezultatai pasiekti per pirmus 3 gydymo mėnesius, tačiau rezultatai toliau gerėjo per visą tyrimą [32]. Apibendrinant tyrimų rezultatus – galkanezumabas yra efektyvus vaistas gydant ne tik lėtinę ir epizodinę migreną, bet ir MOH (1 ir 2 lentelės).

Eptinezumabas yra taip pat skiriamas migrenos profilaktiniam gydymui ir tirtas šio vaisto poveikis esant MOH. PROMISE-2 tyrime, kuriame dalyvavo pacientai, sergantys lėtine migrena ir MOH, buvo nustatytas reikšmingas galvos skausmo dienų sumažėjimas. Pacientams per pirmuosius 3 mėnesius statistiškai reikšmingai sumažėjo migrenos dienų per mėnesį, palyginti su placebo grupe. Gydymo rezultatai gerėjo ir visą 6 mėnesių laikotarpį. Be to, per šį laikotarpį daugiau nei 50 proc. pacientų, vartojusių eptinezumabą, nebeatitiko lėtinės migrenos ir MOH diagnozės kriterijų [33]. Kito mažesnės apimties tyrimo duomenimis, per 3 mėnesių gydymo laikotarpį šis vaistas sumažino migrenos dienų skaičių per mėnesį daugiau nei placebo grupei, tačiau duomenys nebuvo statistiškai reikšmingi [34]. Detalesni pateiktų tyrimų duomenys yra pateikti 1 lentelėje.

## Medikamentinio galvos skausmo sergant migrena gydymo gairės

Pirmosios Europos neurologų akademijos (angl. *European Academy of Neurology*, EAN) MOH gydymo gairės buvo išleistos 2011 m. Pagrindinės rekomendacijos buvo nutraukti vaistų vartojimą ir iš karto pridėti prevencinį gydymą topiromatu, kortikosteroidais arba amitriptilinu [6]. EAN atnaujintas gaires išleido 2020 m. Pirmiausia autoriai pabrėžia, kad MOH iš esmės yra išvengiamas – svarbu edukuoti pacientus dėl per dažno vaistų vartojimo, didesnės rizikos pacientus stebėti intensyviau ir konsultuoti dažniau. Svarbiausias ir dažniausiai naudojamas gydymo būdas, išsivysčius MOH, yra nutraukti vaistų nuo skausmo vartojimą ir paciento detoksikacija. Pacientams, kurie perdozuoja paprastų analgetikų, ergotaminų ar triptanų, vaistai gali būti neskiriami iš karto. O pacientams, ilgą laiką vartojusiems opioidus, barbitūratų ar benzodiazepinus, rekomenduojama lėtai mažinti šių vaistų dozes. Nutraukimas gali būti atliekamas ambulatoriškai arba stacionare, tai priklauso nuo paciento būklės. Norint palengvinti nutraukimo simptomus, galimas simptominis gydymas tokiais medikamentais kaip NVNU, kortikosteroidai, amitriptilinas, taip pat gali būti vartojami antiemetikai, raminamieji vaistai ar neuroleptikai. Prevenciniam gydymui gali būti skiriami topiramatas, onabotulino toksinas A ar monokloniniai antikūnai prieš CGRP. Tačiau šios rekomendacijos nėra paremtos tvirtais įrodymais, nes trūksta geros kokybės kontroliuojamų tyrimų [35].

**1 lentelė.** MOH gydymo monokloniniais antikūnais prieš CGRP atsiktiktinių imčių kontroliuojami tyrimai

Medikamentai	Autoriai, metai	Tyrimo tipas	Tiriamieji (n)	Gydymo trukmė (mėn.)	Rezultatai
Erenumabas	Tepper ir kt. 2019 [22]	Dvigubai aklas placebo kontroliuojamas atsiktiktinių imčių tyrimas	274 (70 mg (79) ir 140 mg (78), palyginti su placebo (117))	3	Sumažėjo MMD: -6,6 d./mėn. ir -6,6 d./mėn., palyginti su -3,5 d./mėn. (p < 0,001); sumažėjo DVV: -5,4 d./mėn. ir -4,9 d./mėn., palyginti su -2,1 d./mėn. (p < 0,001)
Fremanezumabas	Silberstein ir kt. 2020 [26]	Dvigubai aklo placebo kontroliuojamo atsiktiktinių imčių tyrimo MOH pogrupio analizė	587 (675 mg kas 3 mėn. (201) ir kas 1 mėn. (198), palyginti su placebo (188))	3	Sumažėjo GSD: -4,7 d./mėn. ir -5,2 d./mėn., palyginti su -2,4 d./mėn. (p < 0,0001); sumažėjo MMD: -4,6 d./mėn. (p = 0,0002) ir -5,2 d./mėn. (p < 0,0001), palyginti su -2,8 d./mėn.; sumažėjo VVD: -4,9 d./mėn. (p = 0,0006) ir -5,5 d./mėn. (p < 0,0001), palyginti su -3,1 d./mėn.
Galkanezumabas	Dodick ir kt. 2021 [31]	Trijų dvigubai aklu placebo kontroliuojamų atsiktiktinių imčių tyrimų MOH pogrupio analizė	EVOLVE-1 ir -2: 334 (120 mg (77) ir 240 mg (84), palyginti su placebo (173)) REGAIN: 708 (120 mg (178) ir 240 mg (177), palyginti su placebo (353))	6	EVOLVE-1 ir -2: sumažėjo MMD: -6,3 d./mėn. ir -5,8 d./mėn., palyginti su -2,7 d./mėn. (p < 0,001); sumažėjo DVV: -6,3 d./mėn. ir -5,9 d./mėn., palyginti su -2,7 d./mėn. (p < 0,001). REGAIN: sumažėjo MMD: -4,8 d./mėn. ir -4,5 d./mėn., palyginti su -2,3 d./mėn. (p < 0,001); sumažėjo DVV: -5,3 d./mėn. ir -4,7 d./mėn., palyginti su -2,5 d./mėn. (p < 0,001)
Eptinezumabas	Diener ir kt. 2021 [33]	Dvigubai aklo placebo kontroliuojamo atsiktiktinių imčių tyrimo MOH pogrupio analizė	431 (100 mg (139) ir 300 mg (147), palyginti su placebo (145))	6	Po 3 mėn.: sumažėjo MMD: -8,4 d./mėn. ir -8,6 d./mėn., palyginti su -5,4 d./mėn. (p < 0,0001). Po 6 mėn.: sumažėjo MMD: -9,2 d./mėn. ir -9,2 d./mėn., palyginti su -5,8 d./mėn. (p < 0,0001)
Eptinezumabas	Yu ir kt. 2023 [34]	Dvigubai aklas placebo kontroliuojamas atsiktiktinių imčių tyrimas	164 (100 mg (78), palyginti su placebo (86))	3	Po 1 mėn.: sumažėjo MMD: -7,1 d./mėn., palyginti su -5,1 d./mėn. (p = 0,0191). Po 3 mėn.: sumažėjo MMD: -7,2 d./mėn., palyginti su -5,9 d./mėn. (p = 0,1484)

Santrumpos: MMD – migrenos dienų skaičius per mėnesį; DVV – dienos vartojant vaistus; VVD – vaistų vartojimo dažnis; GSD – galvos skausmo dienos.

**2 lentelė.** MOH gydymo monokloniniais antikūnais prieš CGRP realaus gyvenimo tyrimai

Medikamentai	Autoriai, metai	Tyrimo tipas	Tiriamieji (n)	Gydymo trukmė (mėn.)	Rezultatai
Erenumabas	Pensato ir kt. 2022 [23]	Perspektyvusis realaus gyvenimo tyrimas	149 (70 mg (70) arba padidinta iki 140 mg (79))	3	Sumažėjo VVD: nuo 46,1 k./mėn. iki 16,8 k./mėn. (p < 0,001); sumažėjo GSK: nuo 25,4 d./mėn. iki 14,1 d./mėn. (p < 0,001)
Erenumabas	Lambro ir kt. 2020 [24]	Perspektyvusis realaus gyvenimo tyrimas	87 (70 mg (34) arba padidinta iki 140 mg (53))	6	Sumažėjo MMD: nuo 19 d./mėn. iki 11,4 d./mėn. (p < 0,005); sumažėjo GSD: nuo 23,2 d./mėn. iki 15,7 d./mėn. (p < 0,005); sumažėjo DVV: nuo 17,9 d./mėn. iki 9,7 d./mėn. (p < 0,005)
Erenumabas	Cainazzo ir kt. 2021 [25]	Retrospektyvusis realaus gyvenimo tyrimas	72 (70 mg (39) arba padidinta iki 140 mg (33))	12	Po 3 mėn.: sumažėjo GSD: nuo 23,7 d./mėn. iki 17,8 d./mėn. (p < 0,0001); sumažėjo VVD: nuo 47,5 k./mėn. iki 26,6 k./mėn. (p < 0,0001); sumažėjo DVV: nuo 23,6 d./mėn. iki 16,9 d./mėn. (p < 0,0001).  Po 6 mėn.: sumažėjo GSD: iki 16,7 d./mėn. (p < 0,0001); sumažėjo VVD: iki 25,2 k./mėn. (p < 0,0001); sumažėjo DVV: iki 16,5 d./mėn. (p < 0,0001).  Po 9 mėn.: sumažėjo GSD: iki 14,1 d./mėn. (p < 0,0001); sumažėjo VVD: iki 14,9 k./mėn. (p < 0,0001); sumažėjo DVV: iki 13,3 d./mėn. (p < 0,0001).  Po 12 mėn.: sumažėjo GSD: iki 13,7 d./mėn. (p < 0,0001); sumažėjo VVD: iki 13,6 d./mėn. (p < 0,0001); sumažėjo DVV: iki 13,4 d./mėn. (p < 0,0001)
Fremanezumabas	Driessen ir kt., 2022 [27]	Retrospektyvusis realaus gyvenimo tyrimas	220 (dozė nepateikta)	6	Po 1 mėn.: sumažėjo MMD: -5,5 d./mėn.  Po 3 mėn.: sumažėjo MMD: -7,0 d./mėn.  Po 6 mėn.: sumažėjo MMD: -10,8 d./mėn.

## 2 lentelės tęsinys. MOH gydymo monokloniniais antikūnais prieš CGRP realaus gyvenimo tyrimai

Medikamentai	Autoriai, metai	Tyrimo tipas	Tiriamieji (n)	Gydymo trukmė (mėn.)	Rezultatai
Galkanezumabas	Guerzoni ir kt. 2023 [32]	Perspektyvusis realaus gyvenimo tyrimas	74 (pradinė dozė – 240 mg, vėliau po 120 mg/mėn.)	12	Po 3 mėn.: sumažėjo MMD: nuo 26,03 d./mėn. iki 13,55 d./mėn. (p < 0,001); sumažėjo VVD: nuo 41,96 k./mėn. iki 14,45 k./mėn. (p < 0,001); sumažėjo DVV: nuo 25,72 d./mėn. iki 12,53 d./mėn. (p < 0,001).  Po 6 mėn.: sumažėjo MMD: iki 12,41 d./mėn. (p < 0,001); sumažėjo VVD: iki 12,23 k./mėn. (p < 0,001); sumažėjo DVV: iki 11,28 d./mėn. (p < 0,001).  Po 9 mėn.: sumažėjo MMD: iki 11,46 d./mėn. (p < 0,001); sumažėjo VVD: iki 11,53 k./mėn. (p < 0,001); sumažėjo DVV: iki 10,2 d./mėn. (p < 0,001).  Po 12 mėn.: sumažėjo MMD: iki 11,5 d./mėn. (p < 0,001); sumažėjo VVD: iki 11,81 k./mėn. (p < 0,001); sumažėjo DVV: iki 10,5 d./mėn. (p < 0,001)

Santrumpos: MMD – migrenos dienų skaičius per mėnesį; DVV – dienos vartojant vaistus; VVD – vaistų vartojimo dažnis; GSD – galvos skausmo dienos.

O štai naujausios MOH gydymo gairės, kurios buvo išleistos 2022 m., pateikia keletą atnaujinimų, susijusių su prevenciniu gydymu ir jam naudojamais monokloniniais antikūnais prieš CGRP. Akcentuojama, kad šie vaistai, vartojami MOH prevencijai, efektyviai mažina migrenos dienų per mėnesį skaičių, kitų vaistų poreikį, taip pat ilgą laikotarpį padeda išvengti medikamentų perdozavimo. Todėl gairės rekomenduoja gydymui pirmiausia taikyti prevencinį medikamentinį gydymą ir tik nesėkmės atveju nutraukti vaistų vartojimą [36]. Taigi monokloniniai antikūnai prieš CGRP padarė didelį proveržį gydant MOH. Vis daugėja ekspertų, kurie akcentuoja ir rekomenduoja šių vaistų skyrimą pacientams, sergantiems šia liga.

## Išvados

MOH užkrauna didelę socioekonominę našta sveikatos priežiūros sistemai ir labai pablogina pacientų, sergančių migrena, gyvenimo kokybę. Didžiausia rizika susirgti MOH yra pacientams, turintiems tokius rizikos veiksnius kaip dažnas vaistų nuo skausmo vartojimas, gretutiniai psichiatriniai sutrikimai ir žemas išsilavinimo lygis. Ilgą laiką taikyti gydymo metodai nebuvo veiksmingi. Klinikiniai tyrimai rodo, kad visi keturi monokloniniai antikūnai – fremanezumabas, gal-kanezumabas, eptinezumabas ir erenumabas, statistiškai reikšmingai sumažina migrenos dienų skaičių bei vaistų nuo skausmo vartojimo dažnį.

## Literatūra

1. Schwedt TJ, Buse DC, Argoff CE, et al. Medication overuse and headache burden: Results from the CaMEO study. *Neurol Clin Pract* 2021; 11(3): 216–26.
2. Russell MB. Epidemiology and management of medication-overuse headache in the general population. *Neurological Sciences* 2019; 40(1): S23–6.
3. Salhofer-Polanyi S, Zebenholzer K, Berndt T, et al. Medication overuse headache in 787 patients admitted for inpatient treatment over a period of 32 years 2020; 40(8): 808–17.
4. Gosalia H, Moreno-Ajona D, Goadsby PJ. Medication-overuse headache: A narrative review. *Journal of Headache and Pain* 2024; 25(1): 1–9.
5. Kristoffersen ES, Lundqvist C. Medication-overuse headache: Epidemiology, diagnosis and treatment 2014; 5(2): 87–99.
6. Evers S, Jensen R. Treatment of medication overuse headache – guideline of the EFNS headache panel. *Eur J Neurol* 2011; 18(9): 1115–21.
7. TJ S, K P, R J, et al. European principles of management of common headache disorders in primary care. *J Headache Pain* 2007; 8 Suppl 1(2): 71–6.
8. Westergaard ML, Hansen EH, Glümer C, et al. Definitions of medication-overuse headache in population-based studies and their implications on prevalence estimates: A systematic review. *Cephalalgia* 2014; 34(6): 409–25.
9. Westergaard ML, Lau CJ, Allesøe K, et al. Monitoring chronic headache and medication-overuse headache prevalence in Denmark 2019; 40(1): 6–18.
10. Shand B, Goicochea MT, Valenzuela R, et al. Clinical and demographical characteristics of patients with medication overuse headache in Argentina and Chile: Analysis of the Latin American section of COMOE-STAS project. *Journal of Headache and Pain* 2015; 16(1): 1–4.
11. Viana M, De Icco R, Allena M, et al. Clinical subtypes of medication overuse headache – findings from a large cohort. *Headache: The Journal of Head and Face Pain* 2019; 59(9): 1481–91.
12. Park HK, Chu MK, Oh SY, et al. Interim analysis of the Registry for Load and Management of Medication Overuse Headache (RELEASE): A multicenter, comprehensive medication overuse headache registry. *Cephalalgia* 2022; 42(6): 455–65.
13. Sarchielli P, Corbelli I, Messina P, et al. Psychopathological comorbidities in medication-overuse headache: A multicentre clinical study. *Eur J Neurol* 2016; 23(1): 85–91.



14. Bendtsen L, Munksgaard SB, Tassorelli C, et al. Disability, anxiety and depression associated with medication-overuse headache can be considerably reduced by detoxification and prophylactic treatment. Results from a multicentre, multinational study (COMOESTAS project). *Cephalalgia* 2014; 34(6): 426–33.
15. Kristoffersen ES, Straand J, Russell MB, et al. Disability, anxiety and depression in patients with medication-overuse headache in primary care – the BIMOH study. *Eur J Neurol* 2016; 23: 28–35.
16. Westergaard ML, Glümer C, Hansen EH, et al. Prevalence of chronic headache with and without medication overuse: Associations with socioeconomic position and physical and mental health status. *Pain* 2014; 155(10): 2005–13.
17. Viana M, Bottiroli S, Sances G, et al. Factors associated to chronic migraine with medication overuse: A cross-sectional study 2018; 38(14): 2045–57.
18. Liu H, Zhao H, Liu K, et al. Association between body mass index and medication-overuse headache among individuals with migraine: A cross-sectional study. *Obes Facts* 2024; 17(3): 286–95.
19. Diener HC, Antonaci F, Braschinsky M, et al. European Academy of Neurology guideline on the management of medication-overuse headache. *Eur J Neurol* 2020; 27(7): 1102–16.
20. Kopruszinski CM, Xie JY, Eyde NM, et al. Prevention of stress- or nitric oxide donor-induced medication overuse headache by a calcitonin gene-related peptide antibody in rodents. *Cephalalgia* 2017; 37(6): 560–70.
21. Mavridis T, Deligianni CI, Karagiorgis G, et al. Monoclonal antibodies targeting CGRP: From clinical studies to real-world evidence – what do we know so far? *Pharmaceuticals* 2021; 14(7):700.
22. Tepper SJ, Diener HC, Ashina M, et al. Erenumab in chronic migraine with medication overuse: Subgroup analysis of a randomized trial. *Neurology* 2019; 92(20): E2309–20.
23. Pensato U, Baraldi C, Favoni V, et al. Real-life assessment of erenumab in refractory chronic migraine with medication overuse headache. *Neurological Sciences* 2022; 43(2): 1273–80.
24. Lambro G, Hill B, Murphy M, et al. A prospective real-world analysis of erenumab in refractory chronic migraine. *J Headache Pain* 2020; 21(1).
25. Cainazzo MM, Baraldi C, Ferrari A, et al. Erenumab for the preventive treatment of chronic migraine complicated with medication overuse headache: An observational, retrospective, 12-month real-life study. *Neurological Sciences* 2021; 42(10): 4193–202.
26. Silberstein SD, Cohen JM, Seminerio MJ, et al. The impact of fremanezumab on medication overuse in patients with chronic migraine: Subgroup analysis of the HALO CM study. *Journal of Headache and Pain* 2020; 21(1): 1–10.
27. Driessen MT, Cohen JM, Thompson SE, et al. Real-world effectiveness after initiating fremanezumab treatment in US patients with episodic and chronic migraine or difficult-to-treat migraine. *Journal of Headache and Pain* 2022; 23(1): 1–12.
28. Detke HC, Goadsby PJ, Wang S, et al. Galcanezumab in chronic migraine: The randomized, double-blind, placebo-controlled REGAIN study. *Neurology* 2018; 91(24): E2211–21.
29. Stauffer VL, Dodick DW, Zhang Q, et al. Evaluation of galcanezumab for the prevention of episodic migraine: The EVOLVE-1 randomized clinical trial. *JAMA Neurol* 2018; 75(9): 1080–8.
30. Skljarevski V, Matharu M, Millen BA, et al. Efficacy and safety of galcanezumab for the prevention of episodic migraine: Results of the EVOLVE-2 Phase 3 randomized controlled clinical trial. *Cephalalgia* 2018; 38(8): 1442–54.
31. Dodick DW, Doty EG, Aurora SK, et al. Medication overuse in a subgroup analysis of phase 3 placebo-controlled studies of galcanezumab in the prevention of episodic and chronic migraine. *Cephalalgia* 2021; 41(3): 340–52.
32. Guerzoni S, Baraldi C, Castro F Lo, et al. Galcanezumab for the treatment of chronic migraine and medication overuse headache: Real-world clinical evidence in a severely impaired patient population. *Brain Behav* 2023; 13(6).
33. Diener HC, Marmura MJ, Tepper SJ, et al. Efficacy, tolerability, and safety of eptinezumab in patients with a dual diagnosis of chronic migraine and medication-overuse headache: Subgroup analysis of PROMISE-2. *Headache* 2021; 61(1): 125–36.

34. Yu S, Zhou J, Luo G, et al. Efficacy and safety of eptinezumab in patients with chronic migraine and medication-overuse headache: A randomized, double-blind, placebo-controlled study. *BMC Neurol* 2023; 23(1): 1–14.
35. Burch R, Rizzoli P, Loder E. The prevalence and impact of migraine and severe headache in the United States: Figures and trends from government health studies. *Headache: The Journal of Head and Face Pain* 2018; 58(4): 496–505.
36. Diener HC, Kropp P, Dresler T, et al. Management of medication overuse (MO) and medication overuse headache (MOH) S1 guideline. *Neurol Res Pract* 2022; 4(1): 1–14.