

# Migrena — współczesne metody leczenia, przyszłe terapie

Marta Waliszewska-Prosół<sup>1</sup>, Marcin Straburzyński<sup>2</sup>, Marcin Kopka<sup>3</sup>, Magdalena Nowaczewska<sup>4, 5</sup>

<sup>1</sup>Katedra i Klinika Neurologii Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu

<sup>2</sup>Poradnia Leczenia Bólów Głowy Samodzielni w Warszawie

<sup>3</sup>Centrum Medyczne *Neuroprotect* w Warszawie

<sup>4</sup>Klinika Otolaryngologii i Onkologii Laryngologicznej Wydziału Lekarskiego *Collegium Medicum* w Bydgoszczy, Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu

<sup>5</sup>Centrum Leczenia Bólu *AthleticoMed* w Bydgoszczy

## STRESZCZENIE

Migrena jest uwarunkowanym genetycznie pierwotnym bólem głowy, który przebiega z epizodycznymi napadami, między którymi u chorych występuje stała gotowość do ich rozwinięcia. Wieloczynnikowa i złożona etiopatogeneza tej choroby znacznie utrudnia skuteczne leczenie.

Autorzy na podstawie najnowszych doniesień i przeglądu badań klinicznych przedstawili aktualny stan wiedzy dotyczący leczenia doraźnego i profilaktycznego migreny. W artykule omówiono także przyszłe terapie, z którymi są związane duże nadzieje i które być może w niedalekiej przyszłości poszerzą możliwości skutecznego leczenia migreny.

*Polski Przegląd Neurologiczny 2021; 17 (1), 19–35*

**Słowa kluczowe:** migrena, przeciwciała monoklonalne, CGRP, toksyna botulinowa, gepanty, ditany

## WPROWADZENIE

Migrena jest chorobą przewlekłą, która charakteryzuje się silnym, najczęściej nawracającym i pulsującym bólem głowy z towarzyszącymi nudnościami, wymiotami oraz nadwrażliwością na światło i dźwięki [1]. Obecnie migrenę zalicza się do grupy pierwotnych bólów głowy o nieznannej etiologii. Szacuje się, że z powodu migreny cierpi około 320 mln osób na świecie (11–12% światowej populacji), a w Polsce ponad 3,5 mln, z czego u ponad 400 tys. osób występuje migrena przewlekła [2, 3]. Migrena dotyka ludzi młodych, w 3. i 4. dekadzie życia, a więc w wieku produkcyjnym, i jest jedną z najbardziej upośledzających codzienne funkcjonowanie chorób, powodującą dodatkowo znaczne koszty leczenia i straty związane z absencją chorobową [1, 4].

Patogeneza migreny nie jest znana. Najprawdopodobniej jest to poligenetycznie uwarunkowana kanałopatia, która charakteryzuje się predyspozycją do wzmożonej reaktywności naczynioruchowej

na podłożu zmian napadowych w ośrodkowym układzie nerwowym [5, 6]. Obecnie dyskutowane są dwie teorie patogenetyczne — naczyniowa i neuronalna. Stworzono teorię funkcjonalnego układu trójdzielno-naczyniowego, w skład którego wchodzi mózg, naczynia mózgu, nerw trójdzielny z jądrami w pniu mózgu [7]. Układ ten ulega aktywacji w czasie napadu migreny, co powoduje uwolnienie z zakończeń czuciowych szeregu neuropeptydów, takich jak: peptyd zależny od genu kalcytoniny (CGRP, *calcitonin gene-related peptide*), substancja P, polipeptyd aktywujący przysadkową cyklazę adenylanową 38 (PACAP38, *pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide*), naczynioaktywny peptyd jelitowy (VIP, *vasoactive intestinal peptide*), neurokinina A, syntaza tlenu azotu (NOS, *nitric oxide synthase*) [1, 8]. Uwolnione neuropeptydy doprowadzają do zapoczątkowania zapalenia neurogennego (obrzęku wokół naczyń pajęczynówki), rozszerzenia naczyń tętniczych i zwiększenia przepływu mózgowego.

## ADRES DO KORESPONDENCJI:

dr n. med. Marta Waliszewska-Prosół, Katedra i Klinika Neurologii, Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu, ul. Borowska 213, 50–556 Wrocław, e-mail: marta.waliszewska@gmail.com

Copyright © 2021 Via Medica | ISSN 1734–5251 | e-ISSN 1734–9745 | DOI: 10.5603/PPN.2021.0003

Tabela 1.

Dostępne w Polsce leki rekomendowane w leczeniu napadu migreny według polskich wytycznych postępowania w bólach głowy (źródło [10])

Nazwa substancji	Dawka	Klasa rekomendacji
Paracetamol	1000 mg <i>p.o.</i>	A
Kwas acetylosalicylowy	1000 mg <i>p.o.</i>	A
Naproksen	500–1000 mg <i>p.o.</i>	A
Diklofenak (sól potasowa)	50–100 mg <i>p.o.</i>	A
Ibuprofen	600–800 mg <i>p.o.</i>	A
Kwas acetylosalicylowy + paracetamol + kofeina	250 + 200 + 50 mg <i>p.o.</i>	A
Sumatryptan	50–100 mg <i>p.o.</i> 10–20 mg donosowo 6 mg <i>s.c.</i>	A
Zolmitryptan	2,5–5 mg <i>p.o.</i>	A
Eletryptan	40–80 mg <i>p.o.</i>	A
Almotryptan	6,25–12,5 mg <i>p.o.</i>	A
Metoklopramid	10–20 mg <i>p.o.</i> 10 mg <i>i.v.</i>	B
Ergotamina	1–2 mg <i>p.o.</i>	B
Dihydroergotamina	1–2 mg <i>p.o.</i>	B
Prochlorperazyna	10 mg <i>p.o.</i>	B
Metamizol	1000 mg <i>p.o.</i>	B
Kwas tolfenamowy	200–400 mg <i>p.o.</i>	B

*p.o.* (*per os*) — doustnie; *s.c.* (*subcutaneous*) — podskórnie; *i.v.* (*intravenous*) — dożylnie

Jednocześnie z komórek tucznych uwalnia się histamina, a w naczyniach włosniczkowych dochodzi do agregacji płytek uwalniających serotoninę. Pobudzenie jąder nerwu trójdzielnego prowokuje powstawanie bólu [2, 5]. Do najważniejszych odkryć ostatnich lat należą wykazanie istotnej roli patogenetycznej CGRP i opracowanie leków, które blokując CGRP poprzez ligand lub receptor, są skuteczne w profilaktyce napadów migreny [8, 9].

Leczenie migreny powinno być zindywidualizowane i uzależnione od częstości, czasu trwania i natężenia bólu. Ogólne schematy terapeutyczne uwzględniają leczenie doraźne — przerywające napad bólu — oraz postępowanie profilaktyczne, które powinno się proponować pacjentom z częstymi i długimi napadami, znacznie ograniczającymi codzienne funkcjonowanie [10]. Prawidłowe leczenie osób chorujących na migrenę pozwala na skrócenie czasu trwania napadów, ograniczenie ilości przyjmowanych leków, zmniejszenie ryzyka wystąpienia bólów głowy z nadużycia leków (MOH, *medication overuse headache*) oraz ryzy-

ka transformacji migreny epizodycznej w migrenę przewlekłą. Przed podjęciem leczenia należy wyjaśnić pacjentowi istotę choroby z zaznaczeniem, że ma ona charakter przewlekły i nierzadko dobór skutecznego leczenia odbywa się metodą prób i błędów [7, 10].

### LECZENIE DORAŻNE MIGRENY

Leki przerywające napad rekomendowane są w każdej postaci migreny z wyjątkiem migreny przewlekłej. W opublikowanych w 2019 roku polskich wytycznych zaleca się stosowanie niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ), paracetamolu, tryptanów, alkaloidów sporyszu, leków przeciwwymiotnych i metamizolu (tab. 1) [10].

Ze względu na łatwą dostępność oraz długą tradycję stosowania paracetamol i NLPZ stanowią podstawę terapii bólów głowy, często jeszcze na długo przed zgłoszeniem się pacjenta do lekarza. W efekcie wiele osób sięga po leki dostępne bez recepty, nie zdając sobie sprawy, że chorują na migrenę a to z kolei przyczynia się do opóźnienia

rozpoznania [4]. NLPZ i paracetamol odgrywają też znaczącą rolę na wczesnym etapie opieki lekarskiej, stanowiąc metodę terapii pierwszego wyboru w napadach o łagodnym i umiarkowanym natężeniu [5, 10]. Co więcej, niedawno przeprowadzona metaanaliza porównawcza wykazała, że leki z tej grupy rzadziej niż tryptany powodują działania niepożądane [11]. Mimo to u wielu chorych NLPZ i paracetamol okazują się nieskuteczne i wówczas w leczeniu rekomendowane są tryptany lub — rzadziej już stosowana — ergotamina. Rosnąca rola tryptanów w leczeniu migreny wyraźnie zaznacza się w krajach zachodnich — w Stanach Zjednoczonych są one przepisywane w celu przerywania napadu migreny częściej niż NLPZ [12]. W niektórych krajach istotne znaczenie dla takiego stanu rzeczy ma zapewne wprowadzenie do obrotu tryptanów dostępnych bez recepty.

Zasady leczenia doraźnego są podobne dla wszystkich klas leków: leki należy podawać w odpowiednich dawkach jak najwcześniej po pojawieniu się bólu. Opóźnianie rozpoczęcia leczenia oraz stosowanie zbyt niskich dawek leków wiążą się z ich mniejszą skutecznością. Często pomijane, a bardzo istotne jest również zalecanie leków przeciwwymiotnych u chorych z zaznaczonymi nudnościami i/lub wymiotami w trakcie napadu [12]. Wdrażając leczenie doraźne, należy też pamiętać o ryzyku wystąpienia bólów głowy spowodowanych nadużywaniem leków. Mogą się one pojawić, gdy tryptany, ergotamina, opiaty lub mieszanki leków (szczególnie tych zawierających w swoim składzie kodeinę) przyjmowane są przez 10 lub więcej dni w miesiącu w okresie 3 kolejnych miesięcy. W przypadku paracetamolu i NLPZ cezurę tę ustalono na 15 lub więcej dni w miesiącu [5, 10].

### Tryptany

W ostatnich latach nie opracowano nowych leków z grupy tryptanów, a aktualne badania koncentrują się przede wszystkim na nowych, skuteczniejszych sposobach podawania tych środków. Urządzenie do przezskórnej aplikacji sumatryptanu zostało wycofane z użycia z uwagi na miejscowe działania niepożądane, ale transdermalna postać zolmitryptanu, pozbawiona tych działań, stanowi

dobrą alternatywę dla tryptanów doustnych [13, 14]. Opracowano również donosowy rozpylacz dla sumatryptanu w proszku, który częściowo eliminuje nietolerowany przez wielu chorych gorzki smak obecnie dostępnego preparatu donosowego [15]. We wstępnej fazie badań znajduje się też postać dihydroergotaminy podawana bezpośrednio na strop jamy nosowej [16].

Wprowadzenie tryptanów na rynek wiązało się ze znacznymi obawami dotyczącymi ich bezpieczeństwa. Pomimo ponad kilkudziesięciu lat doświadczeń z tymi lekami nie udało się dotychczas jednoznacznie wykazać, że istotnie podwyższają one ryzyko incydentów sercowo-naczyniowych [17]. Aktualne pozostaje jednak przeciwwskazanie do stosowania tej grupy leków wśród chorych obciążonych wysokim ryzykiem wystąpienia udaru mózgu i/lub niedokrwienia mięśnia sercowego. Tryptany przeciwwskazane są także u osób przyjmujących leki przeciwdepresyjne hamujące wychwyty serotoniny. Jednak niedawno opublikowane badanie obejmujące dużą grupę osób wykazało, że zapadalność na pełnoobjawowy zespół serotoninowy u chorych łączących te dwie grupy leków wynosi 0,6 na 10 000 w ciągu roku (2,3 dla przypadków niepełnoobjawowych) [18]. Również obawy związane ze stosowaniem tryptanów u kobiet w ciąży i karmiących piersią nie znalazły potwierdzenia w obserwacjach dużych grup kobiet, choć dotychczas nie przełożyło się to na zmianę klasy rekomendacji C, w której obecnie tryptany się znajdują [19].

### Lasmiditan

Chociaż tryptany pozostają „złotym standardem” w leczeniu napadów migreny, to u znacznego odsetka pacjentów nie mogą być stosowane ze względu na przeciwwskazania, głównie ze strony układu sercowo-naczyniowego [20]. Jedną z opcji terapeutycznych u takich chorych może być lasmiditan (Reyvow<sup>TM</sup>, Eli Lilly), należący do ditanów i cechujący się dużym powinowactwem i wysoką selektywnością względem receptorów 5HT<sub>1F</sub> [21, 22], które — w odróżnieniu od receptorów 5HT<sub>1B</sub> i 5HT<sub>1D</sub> — nie są rozmieszczone w mięśniówce naczyń, ale głównie w obrębie zwoju trójdzielonego [23]. Dzięki

Tabela 2.

## Odsetek chorych wolnych od bólu oraz objawów towarzyszących migrenie w badaniach SAMURAI oraz SPARTAN (na podstawie [26])

Oceniany parametr	SAMURAI			SPARTAN			
	100	200	Placebo	50	100	200	Placebo
Dawka lasmiditanu [mg]							
Pacjenci wolni od bólu (%)	28,2	32,2	15,3	28,6	31,4	38,8	21,3
Pacjenci wolni od MBS (%)	40,9	40,7	29,5	40,8	44,2	48,7	33,5

MBS (*migraine bother symptoms*) — objawy towarzyszące migrenie

temu ditany, w przeciwieństwie do tryptanów, nie wykazują działania naczynioskurczowego [22].

Skuteczność lasmiditanu potwierdzono w randomizowanych badaniach klinicznych trzeciej fazy: SAMURAI oraz SPARTAN [24, 25]. Głównym punktem końcowym w tych badaniach był odsetek osób bez bólu migrenowego i objawów towarzyszących (MBS, *most bothersome symptoms*) 2 godziny po zastosowaniu leczenia. W grupach leczonych lasmiditanem stwierdzono większy odsetek chorych wolnych zarówno od bólu głowy, jak i od MBS (tab. 2).

Leczenie lasmiditanem jest dobrze tolerowane, a działania niepożądane u większości chorych miały nasilenie łagodne lub umiarkowane [27]. Najczęściej obserwowanym w badaniach SAMURAI i SPARTAN objawem niepożądanym były zawroty głowy [28]. Mechanizm ich powstawania nie jest znany, ale mogły one być spowodowane stymulacją receptorów 5HT<sub>1F</sub> zlokalizowanych w mózdku i bocznym jądrze przedśionkowym. Ponadto w grupie leczonej obserwowano parestezje, bezsenność, nudności i zmęczenie [28], których częstość rosła wraz z dawką leku i wskaźnikiem masy ciała. Korzystny profil bezpieczeństwa lasmiditanu potwierdzono w rocznej obserwacji w badaniu GLADIATOR. Odsetek chorych zgłaszających objawy niepożądane zmniejszył się wraz z kolejnymi dawkami leku. Nie odnotowano innych objawów niepożądanych poza raportowanymi wcześniej. Podobnie jak w poprzednich badaniach, u chorych leczonych lasmiditanem nie stwierdzono istotnych zmian w parametrach życiowych i wynikach badań laboratoryjnych [29].

Zgodnie z rekomendacjami amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (FDA, *Food and*

*Drug Administration*) w przypadku leków mogących wywoływać działania niepożądane ze strony ośrodkowego układu nerwowego konieczne jest przeprowadzenie badań na symulatorach jazdy samochodem. Negatywny wpływ lasmiditanu na zdolności prowadzenia pojazdów wykazano po 1,5 godziny po przyjęciu leku, natomiast po 8 godzinach nie różnił się on istotnie w stosunku do placebo [30]. Należy pamiętać o możliwym negatywnym wpływie lasmiditanu na zdolność prowadzenia pojazdów, dlatego chorzy powinni odczekać co najmniej 8 godzin od przyjęcia leku [30].

Około 45% chorych uczestniczących w badaniach SAMURAI i SPARTAN stosowało wcześniej tryptany [31]. Lasmiditan okazał się istotnie skuteczniejszy u osób, u których odpowiedź na leczenie tryptanami nie była zadowalająca [32]. W badaniach SPARTAN i SAMURAI nie uwzględniono jednak grup leczonych tryptanami, w związku z czym bezpośrednie porównanie skuteczności lasmiditanu ze skutecznością tryptanów nie jest obecnie możliwe [31].

### Gepanty i ditany

Obecnie dostępne metody przerywania napadów migreny zostaną w najbliższym czasie uzupełnione o dwie nowe klasy leków. Pierwszą z nich są gepanty, będące antagonistami receptora dla CGRP. Zalety blokowania szlaku CGRP doskonale pokazuje skuteczność przeciwciał monoklonalnych w leczeniu profilaktycznym migreny. Jednak gepanty zostały opracowane z myślą o leczeniu przerywającym napad, a nie profilaktycznym. Rozwój pierwszej generacji tych leków został zahamowany w związku z ich hepatotoksycznością, ale obecnie wprowadzane cząsteczki wydają się

pozbawione tego działania niepożądanego. Rimegepant i ubrogepant zostały już dopuszczone do użycia w Stanach Zjednoczonych, a w fazie badań klinicznych znajduje się cząsteczka trzeciej generacji — zewagepant [33, 34].

Rimegepant i ubrogepant są antagonistami receptora CGRP. Ich skuteczność w przerywaniu napadów migreny potwierdzono w badaniach. Dla obydwu tych cząsteczek przeprowadzono po dwa wieloośrodkowe randomizowane badania kliniczne kontrolowane placebo. Do każdego z nich włączono ponad 1000 uczestników z migreną epizodyczną. W przypadku rimegepantu testowano dawkę 75 mg [34, 35], a w badaniach z ubrogepantem dawki 50 i 100 mg (ACHIEVE-I) oraz 25 i 50 mg (ACHIEVE-II) [36, 37]. Skuteczność obu gepantów okazała się podobna dla pierwszorzędowego punktu końcowego, jakim było ustąpienie bólu głowy po 2 godzinach. Osiągnięcie tego celu obserwowano u około 1/5 chorych, co stanowiło istotną przewagę nad placebo. Co ciekawe, w opublikowanym wcześniej porównaniu sumatryptanu z rimegepantem leki te wykazywały podobną skuteczność [33]. Ponadto rimegepant oraz ubrogepant w wyższych dawkach skutecznie zmniejszały również inne niż ból objawy napadu migreny (nudności, nadwrażliwość na światło, nadwrażliwość na dźwięki). Do najczęściej obserwowanych objawów niepożądanych należały nudności, suchość jamy ustnej oraz senność, które jednak dotyczyły mniej niż 5% chorych. W 3 przypadkach odnotowano najprawdopodobniej związane z przyjęciem ubrogepantu przejściowe podwyższenie stężenia transaminaz. W grupie leczonych gepantami nie stwierdzono zwiększonego ryzyka incydentów sercowo naczyniowych.

Poza niskim ryzykiem działań niepożądanych gepanty mają jeszcze jedną cechę, która odróżnia je od innych klas leków abortywnych: dotychczas nie opisano MOH po ich stosowaniu. Obserwacja ta oraz doświadczenia z przeciwciałami monoklonalnymi przeciw CGRP lub jego receptorowi doprowadziła do wysunięcia hipotezy, że gepanty mogą być stosowane również jako leki profilaktyczne. Dotychczas opublikowano wyniki dwóch badań drugiej/trzeciej fazy dla gepantów drugiej

Tabela 3.

Dostępne w Polsce leki zalecane w profilaktyce migreny (źródło [10])

Nazwa substancji	Dawka	Klasa rekomendacji
Metoprolol	50–200 mg <i>p.o.</i>	A
Propranolol	40–240 mg <i>p.o.</i>	A
Kwas walproinowy	500–1500 mg <i>p.o.</i>	A
Topiramata	25–200 mg <i>p.o.</i>	A
Amitryptylina	50–150 mg <i>p.o.</i>	B
Wenlafaksyna	150 mg <i>p.o.</i>	B
Atenolol	100 mg <i>p.o.</i>	B
Nadolol	40–80 mg <i>p.o.</i>	B
Gabapentyna	1200–1600 mg <i>p.o.</i>	C

*p.o.* (*per os*) — doustnie

generacji — atogepantu i rimegepantu [38, 39]. Obydwa te leki powodowały istotną statystycznie redukcję liczby dni z bólem względem placebo. Należy jednak zaznaczyć, że efekt leczenia był słabo zaznaczony — 0,8–1,3 dnia z bólem w miesiącu mniej niż w przypadku stosowania placebo.

### LECZENIE PROFILAKTYCZNE MIGRENY

Leczenie profilaktyczne należy rozważyć u chorych, u których napady migreny trwają długo (48–72 h), występują co najmniej 3 razy w miesiącu, a liczba dni z bólem głowy przekracza 15 w miesiącu, co skutkuje przyjmowaniem dużych ilości leków przeciwbólowych [1, 10]. Ponadto taką formę leczenia należy rozważyć u pacjentów, którzy mają przeciwwskazania lub nie tolerują leczenia doraźnego. Trzeba pamiętać, że w leczeniu profilaktycznym poza farmakoterapią powinno się pacjentowi zaproponować również psychoterapię [5].

W leczeniu profilaktycznym migreny zastosowanie znajdują leki z kilku grup, których skuteczność ocenia się na poziomie 65% i uważa za niesatysfakcjonującą (tab. 3). Nie mamy obecnie w arsenale leków przeciwmigrenowych preparatu, który cechowałby się 50-procentowym wskaźnikiem zysku terapeutycznego. Nieskuteczność leczenia profilaktycznego wynika także z faktu, że chorzy z uwagi na objawy niepożądane odstawiają leczenie przed upływem 3 miesięcy, które stanowią minimalny przyjęty okres leczenia gwarantujący

Tabela 4.

## Właściwości farmakokinetyczne przeciwciał monoklonalnych przeciw peptydowi zależnemu od genu kalcytoniny (CGRP, calcitonin gene-related peptide) (na podstawie [41])

Przeciwciało monoklonalne przeciw CGRP	Sposób podania i dawkowanie	Okres półtrwania	Cel molekularny	Typ przeciwciał
Erenumab (Aimovig®)	Podskórnice 70 lub 140 mg raz/mies.	Nieznany	Receptor CGRP	Ludzkie
Fremanezumab (Ajovy®)	Podskórnice 225 mg raz/mies. lub 675 mg co 3 miesiące	Ok. 45 dni	Ligand	Humanizowane
Galcanezumab (Emgality®)	Podskórnice 240 mg dawka początkowa, a następnie 120 mg raz/mies.	Ok. 28 dni	Ligand	Humanizowane
Eptinezumab	Dożylnie 100 lub 300 mg co 3 miesiące	Ok. 30 dni	Ligand	Humanizowane

realną ocenę skuteczności danego leku [4, 6, 40].

Lekami pierwszego wyboru są antagoniści receptora beta-adrenergicznego — propranolol, metoprolol i timolol, który nie jest w Polsce dostępny. Są to leki skuteczne i zmniejszają częstość występowania napadów migreny o 44% w stosunku do placebo, ale co szósty pacjent przerywa leczenie z powodu objawów niepożądanych [5, 7]. W leczeniu profilaktycznym najwyższy poziom zaleceń uzyskały ponadto leki przeciwpadaczkowe — kwas walproinowy i topiramate. Topiramate jest lekiem o skuteczności potwierdzonej w dużych, wieloosrodkowych badaniach kontrolowanych placebo [6]. Jednak jego stosowanie jest ograniczone ze względu na liczne działania niepożądane: zaburzenia koncentracji i uwagi, senność, parestezje oraz ubytek masy ciała. Kwas walproinowy nie powinien być podawany u dziewcząt i kobiet w wieku rozrodczym.

Leki drugiego wyboru to leki przeciwdepresyjne — amitryptylina i wenlafaksyna, które zaleca się w grupie chorych ze współistniejącymi zaburzeniami depresyjnymi lub zaburzeniami snu [10].

Pewne kontrowersje wzbudza stosowanie w profilaktyce migreny antagonistów wapnia z ich najpopularniejszym przedstawicielem — flunaryzyną. Amerykańska Akademia Neurologii (AAN, *American Academy of Neurology*) nie rekomenduje stosowania flunaryzyny w związku z licznymi działaniami niepożądanymi w postaci zaparć, przyrostu masy ciała, zaburzeń pozapiramidowych

oraz depresji, w szczególności u osób w starszym wieku [10, 40]. Jednak z opublikowanej w 2019 roku metaanalizy wynika, że jednorazowa dawka 10 mg flunaryzyny dziennie może być skuteczna i dobrze tolerowana w migrenie epizodycznej i jest porównywalna z propranololem; jednocześnie autorzy opracowania podkreślają, że raportowanie zdarzeń niepożądanych było ograniczone i niespójne [40].

### PRZECIWCIAŁA MONOKLONALNE PRZECIW CGRP

W ostatnich kilku latach opracowano nową grupę leków — przeciwciała monoklonalne przeciw receptorowi związanemu z genem kalcytoniny. Choć ich miejsce oraz mechanizm ich działania nie są do końca poznane, to poprzez połączenie z CGRP mają one ograniczać transmisję bodźców bólowych, a tym samym zmniejszać częstość napadów oraz nasilenie objawów im towarzyszących [9].

Obecnie do przeciwciał monoklonalnych zalicza się: erenumab, fremanezumab, galcanezumab oraz eptinezumab (aktualnie w Polsce zarejestrowane są dwa pierwsze). Różnią się one między sobą drogami podania (dożylnie lub podskórnice), okresem półtrwania i celem molekularnym (ligand lub receptor), co przedstawiono w tabeli 4.

Ze względu na wielkość cząsteczki nie przekraczają bariery krew–mózg (BBB, *brain–blood barrier*) w znacznych ilościach, co ogranicza objawy niepożądane i toksyczne ze strony ośrodkowego układu nerwowego. W przypadku uszkodzenia BBB bezpie-



Tabela 5.

Skuteczność przeciwciał monoklonalnych przeciw peptydowi zależnemu od genu kalcytoniny (CGRP, *calcitonin gene-related peptide*) w leczeniu migreny w randomizowanych badaniach klinicznych trzeciej fazy (na podstawie [42, 43, 46–53])

Badanie	Przeciwciało monoklonalne przeciw CGRP	Wskazania	Średnie zmniejszenie liczby dni w miesiącu z migreną	Odsetek chorych, u których średnia liczba dni z migreną zmniejszyła się o $\geq 50\%$
STRIVE [42]	Erenumab	Migrena epizodyczna	-3,2 (70 mg)	43,30 (70 mg)
			-3,7 (140 mg)	50% (140 mg)
			-1,8 (placebo)	26,6% (placebo)
ARISE [46]	Erenumab	Migrena epizodyczna	-2,9 (70 mg)	39,7% (70 mg)
			-1,8 (placebo)	29,5% (placebo)
<i>Pivotal CM prevention Registration Trial ph2/3</i> [43]	Erenumab	Migrena przewlekła	-6,6 (70 mg)	41% (140 mg)
			-6,6 (140 mg)	40% (70 mg)
			-4,2 (placebo)	23% (placebo)
HALO-EM [47]	Fremanezumab	Migrena epizodyczna	-3,7 (1/mies.)	47,4% (1/mies.)
			-3,4 (1/3 mies.)	44,4% (1/3 mies.)
			-2,2 (placebo)	27,9% (placebo)
HALO-CM [48]	Fremanezumab	Migrena przewlekła	-4,6 (1/mies.)	38% (1/mies.)
			-4,3 (1/3 mies.)	41% (1/3 mies.)
			-2,5 (placebo)	18% (placebo)
EVOLVE-1 [49]	Galcanezumab	Migrena epizodyczna	-4,29 (120 mg)	62,3% (120 mg)
			-4,18 (240 mg)	60,9% (240 mg)
			-2,81 (placebo)	38,6% (placebo)
EVOLVE-2 [50]	Galcanezumab	Migrena epizodyczna	-4,73 (120 mg)	59,3% (120 mg)
			-4,57 (240 mg)	56,5% (240 mg)
			-2,28 (placebo)	36% (placebo)
REGAIN [51]	Galcanezumab	Migrena przewlekła	-4,83 (120 mg)	27,6% (120 mg)
			-4,62 (240 mg)	27,5% (240 mg)
			-2,74 (placebo)	15,4% (placebo)
PROMISE-1 [52]	Eptinezumab	Migrena epizodyczna	-4 (30 mg)	50,2% (30 mg)
			-3,9 (100 mg)	49,8% (100 mg)
			-4,3 (300 mg)	56,3% (300 mg)
			-3,2 (placebo)	37,4% (placebo)
PROMISE-2 [53]	Eptinezumab	Migrena przewlekła	-7,7 (100 mg)	57,6% (100 mg)
			-8,2 (300 mg)	61,4% (300 mg)
			-5,6 (placebo)	39,3% (placebo)

czeństwo przeciwciał monoklonalnych nie jest znane [8]. Wymagają one podawania pozajelitowego i wszystkie poza eptinezumabem podawane są podskórnie zamiast dożylnie. Erenumab, w odróżnieniu od pozostałych, skierowany jest przeciwko receptorowi CGRP, a nie samemu peptydowi [42, 43].

Dotychczas nie wykazano istotnych różnic w skuteczności przeciwciał monoklonalnych, biorąc pod uwagę cel terapeutyczny [44]. Ze względu na długo okres półtrwania mogą być stosowane raz w miesiącu. Chociaż fremanezumab można podawać również raz na kwartał (w potrójnej

dawce), to skuteczność terapii w obu schematach dawkowania jest porównywalna [45]. Skuteczność przeciwciał monoklonalnych w profilaktyce napadów migrenowych oraz bezpieczeństwo ich stosowania potwierdzono w randomizowanych badaniach klinicznych trzeciej fazy u chorych z migreną zarówno epizodyczną, jak i przewlekłą, co podsumowano w tabeli 5 [42, 43, 46–53].

W tych pracach liczba dni z migreną w grupie leczonej przeciwciałami w ciągu miesiąca zmniejszyła się średnio o ponad 2,5 dnia niż w grupach przyjmujących placebo. Odsetek chorych,

u których liczba dni z migreną zmniejszyła się co najmniej o 50% (tzw. *responders*), wynosił 27,6–61,4% i w każdej z prac był istotnie wyższy niż wśród osób przyjmujących placebo [54]. Leczenie z zastosowaniem przeciwciał monoklonalnych w omawianych badaniach było dobrze tolerowane, a odsetek chorych, którzy nie ukończyli terapii z powodu wystąpienia nietolerowanych objawów niepożądanych, był niski [42, 55–57]. Najczęściej występującymi objawami niepożądanymi były infekcje układu oddechowego, bóle kręgosłupa oraz objawy przeziębieniowe [54].

Zgodnie z rekomendacjami Europejskiej Federacji Bólów Głowy (EHF, *European Headache Federation*) przeciwciała monoklonalne powinny być stosowane u chorych, u których nieskuteczne okazały się co najmniej dwie próby leczenia prewencyjnego [58]. Ponadto wytyczne Amerykańskiego Towarzystwa Bólu Głowy (AHS, *American Headache Society*) zalecają ich stosowanie u chorych, u których występują co najmniej 4 dni z migrenowym bólem głowy w miesiącu i którzy mają udokumentowaną niepełnosprawność co najmniej umiarkowanego stopnia [59]. Warto podkreślić, że brak skuteczności dotychczasowego leczenia profilaktycznego jako warunek stosowania przeciwciał monoklonalnych podyktowany jest względami wyłącznie refundacyjnymi.

U chorych z migreną, u których dotychczasowe leczenie profilaktyczne z zastosowaniem od dwóch do czterech leków okazało się nieskuteczne, podawany podskórnym fremanezumab istotnie zmniejszył w porównaniu z placebo liczbę dni z migrenowym bólem głowy w miesiącu [60]. Korzyści z leczenia fremanezumabem w badaniu FOCUS odnotowano niezależnie od grupy leków wcześniej stosowanych w profilaktyce (beta-adrenolityki, antagoniści wapnia, leki przeciwpadaczkowe czy trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne [61]). Profil bezpieczeństwa leczenia fremanezumabem był zbliżony do placebo. Podobnie korzystne okazało się zastosowanie erenumabu u chorych, u których od dwóch do czterech terapii profilaktycznych było nieskutecznych [62]. Zgodnie z wynikami badania LIBERTY 30% chorych leczonych erenumabem oraz 14% chorych przyjmujących placebo osiągnęło

główny punkt końcowy, jakim była redukcja liczby dni z migreną w miesiącu o co najmniej 50%. Profil działań niepożądanych był zbliżony między badanymi grupami [62].

Szczególnie trudną do leczenia grupę stanowią chorzy na migrenę przewlekłą nadużywający leków przeciwbólowych. Zastosowanie erenumabu w tej grupie istotnie zmniejszyło liczbę dni z migreną w miesiącu, zwiększyło odsetek chorych odpowiadających na terapię oraz poprawiło jakość życia leczonych i zmniejszyło ich niepełnosprawność [43]. Zgodnie z wynikami analizy *post-hoc* badania HALO CM skuteczny w tej grupie chorych okazał się również fremanezumab [63]. Nie jest znana jego skuteczność u chorych nadużywających opioidów lub barbituranów, ponieważ wykluczani byli oni z badań klinicznych.

Długoterminową skuteczność i bezpieczeństwo stosowania erenumabu u chorych z migreną epizodyczną potwierdzono w nadal trwającym otwartym 5-letnim badaniu obserwacyjnym [64, 65]. Wyniki 3-letniej oraz 4-letniej obserwacji okazały się zgodne z publikowanymi wcześniej. Liczba dni z migrenowym bólem głowy w miesiącu była po 4 latach obserwacji mniejsza średnio o 5,8 dnia. Odsetek respondentów, u których zmniejszyła się ona w tym okresie co najmniej o 50%, 75% i 100%, wynosił odpowiednio 77%, 56% i 33%. Nie obserwowano nowych objawów niepożądanych, w tym ze strony układu sercowo-naczyniowego. Czteroletni okres obserwacji ukończyło 88% chorych [65].

Warto zaznaczyć, że neuropeptyd CGRP odgrywa rolę w wielu procesach metabolicznych, jak filtracja w kłębuszkach nerek czy metabolizm kości. Szczególnie ważne jest jego znaczenie w regulacji w układzie naczyniowym. W łączonej analizie (*pooled analysis*) czterech podwójnie zaślepionych badań, w których stosowano erenumab, profil działań niepożądanych był podobny jak w grupie placebo bez względu na stosowanie leczenia abortywnego oraz występowanie naczyniowych czynników ryzyka [66]. Nie wykazano również istotnego negatywnego wpływu erenumabu na ciśnienie tętnicze u chorych przyjmujących doraźnie sumatryptan [67]. U 88 chorych ze stabilną chorobą wieńcową przyjmowanie erenumabu nie



zwiększało stopnia niedokrwienia mięśnia sercowego [68]. Konieczne są jednak dalsze badania ze względu na wykluczanie z dotychczasowych analiz chorych z poważnymi incydentami naczyniowymi, które miały miejsce w ciągu 12 miesięcy przed rozpoczęciem badań [66].

Informacje o skuteczności oraz bezpieczeństwie stosowania erenumabu potwierdzają dostępne dane z badań w warunkach codziennej praktyki lekarskiej (tzw. *real-life data*) [69–71]. Jedno z nich przeprowadzono u 89 chorych z oporną na leczenie migreną (w wywiadzie co najmniej dwie terapie profilaktyczne zakończone niepowodzeniem), u których okres leczenia erenumabem wynosił co najmniej 6 miesięcy [69]. U 64 badanych (71,9%) liczba epizodów bólów głowy zmniejszyła się co najmniej o 50%. Ogólnie skuteczność leczenia była większa od raportowanej w badaniach klinicznych, choć — jak zaznaczają autorzy — nie można było wykluczyć efektu placebo. Najczęściej raportowanym w tym badaniu objawem niepożądanym były zaparcia, które wystąpiły u 13,5% chorych. Miały one łagodne nasilenie, były skutecznie leczone dietą i nie stanowiły powodu rezygnacji z terapii. Skuteczność erenumabu potwierdzono również u 139 chorych z migreną przewlekłą, u których pięć doustnych terapii prewencyjnych (beta-adrenolityk, topiramát, flunaryzyna, amitryptylina, kwas walproinowy) łącznie z toksyną botulinową było przeciwwskazanych lub okazało się nieskutecznych [72]. W ciągu 3 miesięcy u ponad 50% chorych uzyskano zmniejszenie liczby dni z migreną w miesiącu co najmniej o 30%, co u chorych z migreną przewlekłą uznawane jest za istotne klinicznie [73]. Podobnie jak we wcześniej omawianej pracy, najczęstszym objawem niepożądanym były zaparcia. Występowały one częściej niż w badaniach klinicznych (18,7% vs. 3,5%). Prawie połowa chorych, u których wystąpiły zaparcia, przyjmowała trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne [72]. Ogólnie, podobnie jak w badaniach klinicznych, odsetek osób rezygnujących z udziału w badaniu z powodu wystąpienia objawów niepożądanych był niski.

Brak skuteczności u chorego jednego przeciwciała nie wyklucza możliwości uzyskania dobrego

efektu po innym. Dla przykładu, w literaturze opisywane są przypadki chorych, u których terapia galcanezumabem okazała się korzystna, mimo że wcześniej nie stwierdzono skuteczności leczenia erenumabem [74]. Terapia przeciwciałami monoklonalnymi jest wysoce skuteczna oraz dobrze tolerowana, ale z uwagi na wysoki koszt, na co zwraca uwagę wielu autorów, odsetek stosujących ją chorych może być ograniczony [70].

## LECZENIE MIGRENY PRZEWLEKŁEJ TOKSYNĄ BOTULINOWĄ

Migrena przewlekła to ciężka postać migreny, obniżająca jakość życia i generująca ogromne koszty społeczne, a jej leczenie jest dużym wyzwaniem. Szacuje się, że w Polsce cierpi na nią prawie pół miliona osób [3]. Kryteria rozpoznania tej postaci migreny określa Międzynarodowa Klasyfikacja Bólów Głowy (ICHD-3, *The International Classification of Headache Disorders, 3<sup>rd</sup> edition*), która definiuje ją jako ból głowy występujący przez co najmniej 15 dni w miesiącu, z tego przez co najmniej 8 dni w miesiącu spełniający kryteria migrenowego bólu głowy, przy czym taki stan utrzymuje się przez co najmniej 3 miesiące [75]. Dodatkową trudność w leczeniu tych pacjentów stanowi częste współistnienie bólów głowy z nadużywaniem leków. Według zaleceń Polskiego Towarzystwa Neurologicznego jednym z trzech preparatów rekomendowanych w leczeniu migreny przewlekłej (siła zaleceń A) jest toksyna botulinowa [10].

Substancja ta została odkryta w 1822 roku przez niemieckiego lekarza Justinusa Kerner, który nazwał ją jadem kiełbasianym, opisał objawy zatrucia, jakie powodowała, jednak nie zidentyfikował wytwarzającego ją patogenu. Bakterię *Clostridium botulinum* oraz produkowaną przez nią toksynę po raz pierwszy wyizolowano i nazwano w 1897 roku. Dopiero w 1978 roku zaś po raz pierwszy zastosowano toksynę botulinową w celach medycznych do leczenia pacjentów z zezem. W latach 80. XX wieku pewna kanadyjska okulistka zauważyła, że kiedy wstrzykuje toksynę swoim pacjentkom, dodatkowym efektem jest wygładzenie zmarszczek wokół oczu. Zapoczątkowało to stosowanie botoksu w leczeniu zmarszczek

mimicznych. Kilka lat później chirurdzy plastyczni zwrócili uwagę, że część pacjentek po podaniu toksyny poza efektem kosmetycznym zgłaszała też poprawę w zakresie bólów głowy. Po przeprowadzeniu badań klinicznych w 2010 roku rejestrację w leczeniu przewlekłej migreny uzyskał tylko jeden z preparatów: onabotulinumtoxinA (toksyna botulinowa typu A [BoNT-A, *botulinum toxin A*]) Botox<sup>®</sup>, produkowany przez firmę Allergan [76, 77]. Warto podkreślić, że BoNT-A nie jest skuteczny w leczeniu migreny epizodycznej i napięciowych bólów głowy [78].

Mechanizm działania toksyny botulinowej w migrenie polega prawdopodobnie na hamowaniu centralnej i obwodowej sensytyzacji w obrębie kompleksu trójdzielno-naczyniowego w mechanizmie blokowania uwalniania mediatorów stanu zapalnego i mediatorów bólu (substancja P, CGRP oraz kwas glutaminowy) z zakończeń nerwowych nerwu trójdzielnego [78, 79].

Głównym badaniem potwierdzającym skuteczność toksyny botulinowej w leczeniu migreny przewlekłej było badanie PREEMPT, w którym podczas 56-tygodniowej obserwacji podawano BoNT-A co 12 tygodni w łącznej dawce 155–195 j., wykonując 31–39 iniekcji, według ujednoliconego schematu [79, 80]. W porównaniu z placebo terapia BoNT-A istotnie statystycznie zmniejszyła liczbę dni z migreną w miesiącu, zmniejszyła czas trwania bólu oraz ilość przyjmowanych tryptanów. Skuteczne leczenie, definiowane jako redukcja liczby dni z bólem w miesiącu o co najmniej 50%, uzyskano u blisko 70% chorych. Warto podkreślić, że 49,3–56,3% chorych odpowiedziało na leczenie już po pierwszym cyklu terapii, 11,3–14,5% pacjentów po drugim, a 7,7–10,3% dopiero po trzecim [81]. Dlatego warto kontynuować leczenie BoNT-A nawet w przypadku niepowodzenia po pierwszym podaniu leku.

Kolejnym dowodem potwierdzającym skuteczność i bezpieczeństwo stosowania BoNT-A w migrenie przewlekłej, tym razem długoterminowo, było badanie COMPEL, które potwierdziło rezultaty badania PREEMPT. Pacjenci otrzymywali preparat Botox<sup>®</sup> w schemacie co 12 tygodni przez ponad 2 lata (9 cykli, 108 tygodni). Terapia BoNT-A zna-

cząco zmniejszyła liczbę dni z bólem głowy i wpłynęła na poprawę punktacji w skalach HIT-6 (*Headache Impact Test*) oraz MIDAS (*Migraine Disability Assessment*) [82].

Poza badaniami randomizowanymi skuteczność i bezpieczeństwo BoNT-A w leczeniu migreny przewlekłej potwierdziły też duże, wieloośrodkowe prospektywne badania obserwacyjne prowadzone w świecie rzeczywistym (tzw. *real-world study*) [83, 84].

Obecnie rekomendowany schemat podawania BoNT-A w leczeniu migreny przewlekłej jest zgodny z metodologią zastosowaną w badaniu PREEMPT. Toksyna jest wstrzykiwana w 31–39 punktów w 7 okolicach w obrębie głowy i szyi, a dawka leku wynosi 155–195 j. Protokół obejmuje 31 iniekcji koniecznych (w stałych miejscach i w stałej dawce) oraz 8 opcjonalnych dawek dodatkowych (w miejscu największego bólu i tklivości — schemat *follow-the pain*). Pojedyncza iniekcja zawiera 5 j. leku i najlepiej, jeśli lek jest zawieszony w objętości 0,1 ml 0,9% NaCl. Aby uzyskać takie stężenie, należy do fiolki zawierającej 100 j. toksyny dodać 2 ml 0,9% NaCl. Leczenie powtarza się w cyklach, co 12 tygodni. Należy jednak podkreślić, że schemat wykonywania iniekcji rozpatruje się w odniesieniu do indywidualnej anatomii mięśni twarzy, głowy i szyi pacjenta [85]. Leczenie powinno być prowadzone wyłącznie pod nadzorem lekarza neurologa, specjalisty z zakresu leczenia migreny. Niestety, zdarza się, że terapia stosowana jest niezgodnie w protokołem PREEMPT, u pacjentów niekwalifikujących się do terapii, z zastosowaniem mniejszych dawek lub niezarejestrowanych preparatów BoNT-A, przez lekarzy bez doświadczenia w leczeniu migreny przewlekłej, co może prowadzić do braku efektu leczenia, nieprzewidywalnych powikłań oraz do przerwania terapii przez pacjenta [86].

Oprócz redukcji liczby dni z bólem terapia BoNT-A niesie ze sobą również inne pozytywne efekty. Wykazano, że leczenie toksyną botulinową zwiększa skuteczność tryptanów w przerywaniu ataku migreny oraz zmniejsza allodynię [87]. Iniekcje BoNT-A wpływają korzystnie na choroby współistniejące z migreną przewlekłą — zmniejszają objawy depresji, lęku i przewlekłego zmę-

czenia, poprawiają sen i jakość życia [88]. Trzeba także podkreślić, że leczenie BoNT-A wpływa na obniżenie kosztów społecznych migreny (prezencizm, absenteizm) [89].

Wykazano też, że u pacjentów z ponad 50-procentową odpowiedzią na leczenie korzystny efekt działania BoNT-A utrzymywał się niezmiennie przez kolejne cykle terapii (15-miesięczna obserwacja 115 pacjentów) [84]. W innym badaniu u 80% pacjentów skutecznie leczonych BoNT-A stwierdzono utrzymywanie się istotnej klinicznie poprawy jeszcze w ciągu 6 miesięcy od zakończenia podawania toksyny [90]. Znacząca redukcja liczby dni z bólem głowy następuje szybko, bo już w pierwszym tygodniu leczenia, i utrzymuje się w trzecim tygodniu, w porównaniu z placebo [91]. Warto podkreślić, że terapia BoNT-A jest skuteczna również u pacjentów z migreną przewlekłą i codziennym bólem głowy lub współistniejącym bólem głowy z nadużywania leków przeciwbólowych [92].

Skuteczność BoNT-A porównano też ze skutecznością innych leków stosowanych w profilaktyce migreny przewlekłej. Badanie FORWARD wykazało, że istotnie większa liczba pacjentów z migreną przewlekłą leczonych BoNT-A osiągnęła ponad 50-procentową redukcję liczby dni z bólem w porównaniu z leczonymi topiramatem. Dodatkowo, BoNT-A była lepiej tolerowana [93]. Warto zauważyć, że aż połowa pacjentów leczonych topiramatem przerwała terapię z powodu wystąpienia działań niepożądanych, podczas gdy w grupie leczonej BoNT-A leczenie z tego powodu przerwało tylko 4% pacjentów. U pacjentów, którzy kontynuowali leczenie, obserwowano podobną skuteczność obu leków [93].

Przeciwwskazaniami do leczenia BoNT-A są: nadwrażliwość na kompleks neurotoksyny *Clostridium botulinum* typu A lub na substancję pomocniczą (albumina ludzka i 0,9% NaCl), zakażenie w miejscu podania leku oraz stany kliniczne, w których zastosowanie BoNT-A może spowodować nadmierne osłabienie mięśni (np. *myasthenia gravis* lub zespół Lamberta–Eatona). Teoretycznie działanie toksyny botulinowej może być nasilone przez antybiotyki z grupy aminoglikozydów lub spektynomycyny oraz inne produkty lecznicze

Tabela 6.

**Objawy niepożądane i tolerancja onabotulinumtoxinA (Botox®) w profilaktyce bólów głowy u dorosłych pacjentów z migreną przewlekłą (na podstawie [79, 83, 94])**

Objawy niepożądane	Odsetek pacjentów (%)
Ból szyi	2,8–6,7
Oslabienie mięśni	1,4–5,5
Opadanie powieki	2,5–5,4
Ból w miejscu wkłucia	2,0–3,2
Ból głowy	1,4–2,9
Ból mięśni	0,9–2,6
Sztwywność mięśni	1,7–2,7
Ból mięśniowo-szkieletowy	0,9–2,2
Oslabienie mięśni twarzy	1,2–2,2
Przerwanie leczenia z powodu objawów niepożądanych	1,6–4,5
Poważne objawy niepożądane związane z leczeniem	0,1–1,3

wpływające na przekaźnictwo nerwowo-mięśniowe. Ze względu na brak danych klinicznych nie należy stosować leku u kobiet w ciąży i karmiących piersią oraz u osób poniżej 18. roku życia [86].

Leczenie BoNT-A może wywołać działania niepożądane, najczęściej miejscowe, związane z iniekcją leku. Występują one najczęściej w pierwszych dniach leczenia i są przemijające. Należy jednak podkreślić, że niewielka liczba pacjentów rezygnuje z terapii z powodu objawów niepożądanych [79, 82]. Dane dotyczące działań niepożądanych (określone na podstawie kilku badań klinicznych) zamieszczono w tabeli 6.

W 2018 roku opublikowano europejskie rekomendacje dotyczące leczenia migreny przewlekłej toksyną botulinową [95]. Zalecenia powstały na podstawie opinii ekspertów z EHF. Podsumowanie tych zaleceń zawarto w tabeli 7.

## NIESPEŁNIONE OCZEKIWANIA, PRZYSZŁE TERAPIE

Ostatnie lata stanowiły bardzo intensywny okres poszukiwania nowych terapii w leczeniu migreny, ale niestety nie wszystkie leki okazały się skuteczne. Jedną z grup leków, które są nadal w fazie badań klinicznych, ale najprawdopodobniej nie spełnią pokładanych w nich nadziei, są gluranty,

Tabela 7.

**Podsumowanie zaleceń Europejskiej Federacji Bólów Głowy (EHF, *European Headache Federation*) dotyczących stosowania onabotulinumtoxinA (Botox®) w migrenie przewlekłej (źródło [95])**

**Rekomendacje leczenia migreny przewlekłej**

1.	Leczenie BoNT-A powinno się rozpoczynać u pacjentów z niepowodzeniem przynajmniej 2–3 wcześniejszych terapii rekomendowanych w leczeniu migreny przewlekłej (z wyjątkiem pacjentów ze schorzeniami współistniejącymi, które uniemożliwiają takie leczenie)
2.	Jeśli jest to możliwe, pacjenci nadużywający leków przeciwbólowych powinni je odstawić przed rozpoczęciem terapii BoNT-A; jeśli nie jest to możliwe, leczenie BoNT-A można rozpocząć przed odstawieniem lub w trakcie odstawiania leków przeciwbólowych
3.	BoNT-A powinna być podawana według protokołu PREEMPT (155–195 j. w 31–39 miejsc, co 12 tygodni); należy rozważyć zwiększenie dawki do 195 j. u pacjentów, u których mniejsza dawka jest nieskuteczna
4.	Pacjenci nieodpowiadający na leczenie BoNT-A powinni być definiowani jako pacjenci z < 30-procentową redukcją dni z bólem głowy w miesiącu, w ciągu 1. miesiąca leczenia BoNT-A. Jednak inne czynniki (tj. nasilenie bólu, niesprawność, preferencje pacjenta) również powinny być brane pod uwagę podczas oceny odpowiedzi na leczenie. Terapię należy zakończyć, jeżeli pacjent nie odpowiada na pierwsze 2–3 cykle leczenia
5.	Odpowiedź na leczenie BoNT-A należy oceniać przez porównanie 4-tygodniowego okresu przed każdym cyklem z 4-tygodniowym okresem po każdym cyklu terapii. Należy przerwać leczenie u pacjentów, u których liczba dni z bólem w miesiącu zmniejszyła się do < 10 przez 3 kolejne miesiące. Jednak inne czynniki (nasilenie bólu, niesprawność, preferencje pacjenta) również powinny być brane pod uwagę podczas decyzji odnośnie do zakończenia terapii. Zaleca się ponowną ocenę pacjenta po 4–5 miesiącach od przerwania leczenia BoNT-A, aby się upewnić, że nadal nie spełnia kryteriów rozpoznania migreny przewlekłej

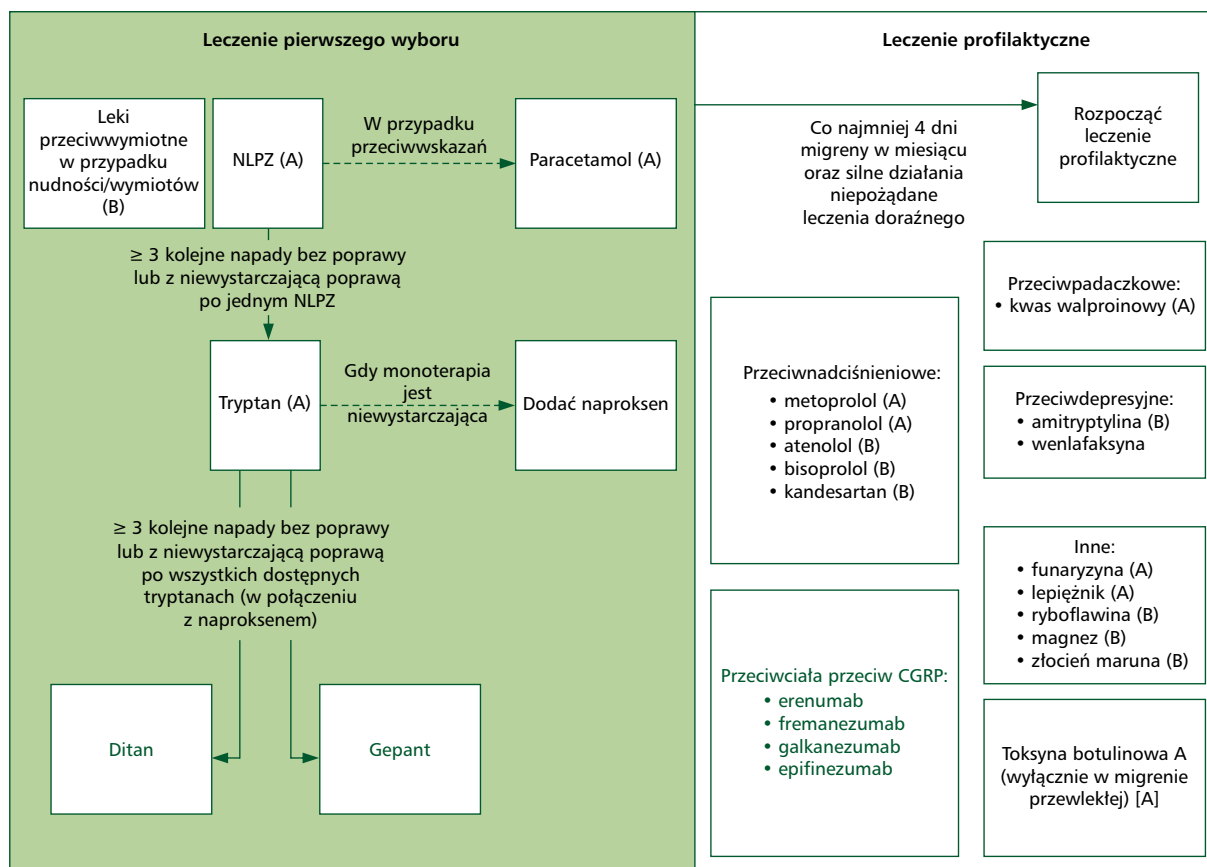
BoNT-A (*botulinum toxin A*) — toksyna botulinowa typu A

czyli antagoniści receptorów glutaminowych. Ich działanie, poprzez wpływ na transmisję glutaminergiczną, ma mieć na celu hamowanie rozprzestrzeniania się depolaryzacji korowej, zmniejszenie centralnej sensytyzacji i aktywacji kompleksu trójdzielno-naczyniowego. Wstępne wyniki badań klinicznych dla selurampanelu nie wykazały jego istotnej przewagi nad placebo, a szybkość działania tego leku w napadzie migreny była porównywalna z sumatryptanem, dlatego badania te nie są kontynuowane [96]. Raseglurant, choć wykazał się większą skutecznością od placebo pod względem szybkości uwalniania od bólu, okazał się hepatotoksyczny [97]. Obecnie trwa jeszcze badanie kliniczne oceniające skuteczność tezampanelu, który w badaniach drugiej fazy był porównywalny z sumatryptanem i skuteczniejszy niż placebo [98]. Pewne nadzieje wiązano z reksantami, które są antagonistami receptora oreksyny. Ich możliwego terapeutycznego działania upatrywano w związkach między migreną a snem i hipotezie, że leki, które potencjalnie poprawiają jakość snu, mogłyby się przyczynić do skutecznej profilaktyki napadów migreny [2]. Badania kliniczne nie potwierdziły jednak skuteczności filoreksantu i ramelteonu w redukcji napadów migreny. Niemniej jednak

ramelteon wydaje się skuteczny w leczeniu bezsenności u chorych z klasterowym bólem głowy, zmniejszając u nich znacznie częstość występowania klasterów [99]. Trwają badania nad dwoma przeciwciałami monoklonalnymi przeciw polipeptydowi aktywującemu przysadkową cyklazę adenylnową (PACAP, *pituitary adenylylate cyclase-activating polypeptide*) — ALD1910 i AMG-301. Przeciwciało PACAP występuje między innymi w układzie naczyniowo-trójdzielny i może być istotnym czynnikiem odpowiedzialnym za występowanie migreny. Niestety w opublikowanym niedawno badaniu Ashiny i wsp. [100] nie wykazano przewagi AMG-301 nad placebo w redukcji liczby dni z bólem głowy.

#### PODSUMOWANIE

Dynamiczny rozwój metod terapeutycznych sprawia, że wybór właściwej metody może być niełatwy. Podstawę powinny stanowić aktualne rekomendacje, ale te, będąc konsensusem ekspertów, często nie nadążają za dynamicznym rozwojem nauki. Wprowadzenie w najbliższym czasie nowych klas leków (gepantów i ditanów) rodzi pytania o ich miejsce w farmakoterapii migreny. Próbę pragmatycznego podejścia do włą-



**Rycina 1.** Propozycja schematu postępowania terapeutycznego w migrenie uwzględniająca nowe opcje terapeutyczne (niekiedy niedostępne jeszcze w Polsce) (wg [6]). Do oryginalnego schematu wprowadzono modyfikacje uwzględniające obecne polskie rekomendacje w klasach A i B. Zielonym kolorem zaznaczono leki niedostępne w czasie publikowania polskich rekomendacji. W nawiasach podano poziom rekomendacji (za [10]); NLPZ — niesteroidowy lek przeciwzapalny; CGRP (*calcitonin gene-related peptide*) — peptyd zależny od genu kalcytoniny

czenia nowych form terapii zaproponował niedawno w „New England Journal of Medicine” jeden z czołowych badaczy migreny — Messoud Ashina (ryc. 1). Według tego schematu nowe formy przerywania napadu migreny powinny być stosowane u chorych, u których obecnie rekomendowane metody leczenia okazały się nieskuteczne [6].

Coraz lepsze poznanie patomechanizmu odpowiedzialnego za występowanie migreny przyczyniło się do znacznego postępu w zakresie leczenia tej choroby. Leczenie migreny powinno być zindywidualizowane i opierać się na stosowaniu leków o udokumentowanej skuteczności. „Złotym standardem” w leczeniu migreny epizodycznej pozostają tryptany, jednak część pacjentów nie może być nimi leczona z uwagi na przeciwwskazania, a u około 1/3 chorych leki te nie są skuteczne.

W najbliższym czasie do terapii zostaną wprowadzone leki z grup ditanów i gepantów, które — jak się wydaje — będą bardzo dobrą alternatywą dla tryptanów. W leczeniu profilaktycznym migreny nadal podstawą są antagoniści receptorów beta-adrenergicznych, leki przeciwpadaczkowe i przeciwdepresyjne. Ze względu na liczne działania niepożądane tych leków i często niezadowalające wyniki terapii długoterminowej to właśnie leczenie profilaktyczne jest głównym celem zainteresowań badaczy w zakresie poszukiwania skutecznych i bezpiecznych form terapii.

Ostatnie lata przyniosły opracowanie wielu nowych leków, spośród których największe nadzieje wiąże się z przeciwciałami monoklonalnymi przeciwko receptorom CGRP. Wstępne wyniki badań są bardzo zachęcające. Niestety



obecnie w Polsce żadne z przeciwciał nie jest refundowane, a programy lekowe oferowane przez ich producentów, choć zwiększają dostępność tej terapii, to są ograniczone w czasie. Przede wszystkim z uwagi na wysoki koszt leczenia przeciwciałami monoklonalnymi konieczne wydaje się opracowanie biomarkerów pozwalających na selekcję chorych, którzy mogą odnieść największe korzyści z tej metody leczenia.

Leczenie toksyną botulinową jest skuteczne, dobrze tolerowane i bezpieczne u pacjentów z migreną przewlekłą, niezależnie od współwystępowania nadużywania leków przeciwbólowych. Należy podkreślić, że kwalifikacja, wykonywanie iniekcji oraz nadzorowanie terapii powinny być prowadzone przed specjalistą doświadczonego w leczeniu pacjentów z bólami głowy, a leczenie powinno być realizowane według protokołu PREEMPT.

#### PIŚMIENNICTWO

- Dodick DW. Migraine. *The Lancet*. 2018; 391(10127): 1315–1330, doi: [10.1016/s0140-6736\(18\)30478-1](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(18)30478-1).
- Brola W, Sobolewski P. Nowe strategie leczenia i profilaktyki migreny. *Aktual Neurol*. 2019; 19(3): 132–140.
- Spoleczne znaczenie migreny z perspektywy zdrowia publicznego i ochrony zdrowia. Narodowy Instytut Zdrowia Publicznego — Państwowy Zakład Higieny, Warszawa 2019. <https://www.pzh.gov.pl/wp-content/uploads/2019/06/RAPORT-MIGRENA-ca%C5%82y.pdf> (March 1, 2021).
- Lipton RB, Munjal S, Alam A, et al. Migraine in America Symptoms and Treatment (MAST) Study: Baseline Study Methods, Treatment Patterns, and Gender Differences. *Headache*. 2018; 58(9): 1408–1426, doi: [10.1111/head.13407](https://doi.org/10.1111/head.13407), indexed in Pubmed: [30341895](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30341895/).
- Stępień A. Modern migraine treatment. *Ból*. 2019; 20(1): 39–44, doi: [10.5604/01.3001.0013.4581](https://doi.org/10.5604/01.3001.0013.4581).
- Ashina M. Migraine. *N Engl J Med*. 2020; 383(19): 1866–1876, doi: [10.1056/NEJMra1915327](https://doi.org/10.1056/NEJMra1915327), indexed in Pubmed: [33211930](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33211930/).
- Digre KB. What's new in the treatment of migraine? *J Neuroophthalmol*. 2019; 39(3): 352–359, doi: [10.1097/WNO.0000000000000837](https://doi.org/10.1097/WNO.0000000000000837), indexed in Pubmed: [31393282](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31393282/).
- Dodick DW. CGRP ligand and receptor monoclonal antibodies for migraine prevention: evidence review and clinical implications. *Cephalalgia*. 2019; 39(3): 445–458, doi: [10.1177/0333102418821662](https://doi.org/10.1177/0333102418821662), indexed in Pubmed: [30661365](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30661365/).
- Wrobel Goldberg S, Silberstein SD, Wrobel Goldberg S, et al. Targeting CGRP: a new era for migraine treatment. *CNS Drugs*. 2015; 29(6): 443–452, doi: [10.1007/s40263-015-0253-z](https://doi.org/10.1007/s40263-015-0253-z), indexed in Pubmed: [26138383](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26138383/).
- Domitrz I, Kozubski W. Rekomendacje diagnostyczno-terapeutyczne postępowania w migrenie. *Pol Przegl Neurol*. 2019; 15(B): 1–18, doi: [10.5603/ppn.2019.0002](https://doi.org/10.5603/ppn.2019.0002).
- Thorlund K, Toor K, Wu P, et al. Comparative tolerability of treatments for acute migraine: a network meta-analysis. *Cephalalgia*. 2017; 37(10): 965–978, doi: [10.1177/0333102416660552](https://doi.org/10.1177/0333102416660552), indexed in Pubmed: [27521843](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27521843/).
- Hutchinson S, Lipton R, Ailani J, et al. Characterization of acute prescription migraine medication use. *Mayo Clinic Proc*. 2020; 95(4): 709–718, doi: [10.1016/j.mayocp.2019.11.025](https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2019.11.025), indexed in Pubmed: [32247344](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32247344/).
- Loder EW, Rayhill M, Burch RC. Safety problems with a transdermal patch for migraine: lessons from the development, approval, and marketing process. *Headache*. 2018; 58(10): 1639–1657, doi: [10.1111/head.13424](https://doi.org/10.1111/head.13424), indexed in Pubmed: [30367818](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30367818/).
- Tepper SJ, Dodick DW, Schmidt PC, et al. Efficacy of ADAM zolmitriptan for the acute treatment of difficult-to-treat migraine headaches. *Headache*. 2019; 59(4): 509–517, doi: [10.1111/head.13482](https://doi.org/10.1111/head.13482), indexed in Pubmed: [30698272](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30698272/).
- Tepper SJ, Johnstone MR. Breath-powered sumatriptan dry nasal powder: an intranasal medication delivery system for acute treatment of migraine. *Med Devices (Auckl)*. 2018; 11: 147–156, doi: [10.2147/MDER.S130900](https://doi.org/10.2147/MDER.S130900), indexed in Pubmed: [29760572](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29760572/).
- Shrewsbury SB, Jeleva M, Satterly KH, et al. STOP 101: a phase 1, randomized, open-label, comparative bioavailability study of INP104, dihydroergotamine mesylate (DHE) administered intranasally by a 1123 precision olfactory delivery (POD®) device, in healthy adult subjects. *Headache*. 2019; 59(3): 394–409, doi: [10.1111/head.13476](https://doi.org/10.1111/head.13476), indexed in Pubmed: [30659611](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30659611/).
- Roberto G, Raschi E, Piccinni C, et al. Adverse cardiovascular events associated with triptans and ergotamines for treatment of migraine: systematic review of observational studies. *Cephalalgia*. 2015; 35(2): 118–131, doi: [10.1177/0333102414550416](https://doi.org/10.1177/0333102414550416), indexed in Pubmed: [25246519](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25246519/).
- Orlova Y, Rizzoli P, Loder E. Association of coprescription of triptan antimigraine drugs and selective serotonin reuptake inhibitor or selective norepinephrine reuptake inhibitor antidepressants with serotonin syndrome. *JAMA Neurol*. 2018; 75(5): 566–572, doi: [10.1001/jamaneurol.2017.5144](https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2017.5144), indexed in Pubmed: [29482205](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29482205/).
- Spielmann K, Kayser A, Beck E, et al. Pregnancy outcome after anti-migraine triptan use: a prospective observational cohort study. *Cephalalgia*. 2018; 38(6): 1081–1092, doi: [10.1177/0333102417724152](https://doi.org/10.1177/0333102417724152), indexed in Pubmed: [28758416](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28758416/).
- Lipton RB, Buse DC, Fanning KM, et al. Cardiovascular contraindications to triptans in the migraine population: results from the American Migraine Prevalence and Prevention (AMPP) Study. *Cephalalgia*. 2013; 33(Suppl 8): 17–18.
- Nelson DL, Phebus LA, Johnson KW, et al. Preclinical pharmacological profile of the selective 5-HT<sub>1F</sub> receptor agonist lasmiditan. *Cephalalgia*. 2010; 30(10): 1159–1169, doi: [10.1177/0333102410370873](https://doi.org/10.1177/0333102410370873), indexed in Pubmed: [20855361](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20855361/).
- Rubio-Beltrán E, Labastida-Ramírez A, Haanes KA, et al. Characterization of binding, functional activity, and contractile responses of the selective 5-HT receptor agonist lasmiditan. *Br J Pharmacol*. 2019; 176(24): 4681–4695, doi: [10.1111/bph.14832](https://doi.org/10.1111/bph.14832), indexed in Pubmed: [31418454](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31418454/).
- Vila-Pueyo M, Strother IC, Page K, et al. Lasmiditan inhibits trigeminovascular nociceptive transmission. *Cephalalgia*. 2016; 36(Suppl 1): 152–153.
- Kuca B, Silberstein SD, Wietecha L, et al. COL MIG-301 Study Group. Lasmiditan is an effective acute treatment for migraine: a phase 3 randomized study. *Neurology*. 2018; 91(24): e2222–e2232, doi: [10.1212/WNL.0000000000006641](https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000006641), indexed in Pubmed: [30446595](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30446595/).
- Goadsby PJ, Wietecha LA, Denney EB, et al. Phase 3 randomized, placebo-controlled, double-blind study of lasmiditan for acute treatment of migraine. *Brain*. 2019; 142(7): 1894–1904, doi: [10.1093/brain/awz134](https://doi.org/10.1093/brain/awz134), indexed in Pubmed: [31132795](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31132795/).
- Kopka M. Lasmiditan w leczeniu napadów migreny. *Aktual Neurol*. 2019; 19(4): 179–182.



27. Kreye JH, Rizzoli PB, Liffick E, et al. Safety findings from phase 3 lasmiditan studies for acute treatment of migraine: results from SAMURAI and SPARTAN. *Cephalalgia*. 2019; 39(8): 957–966, doi: [10.1177/0333102419855080](https://doi.org/10.1177/0333102419855080), indexed in Pubmed: [31166697](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31166697/).
28. Tepper SJ, Kreye JH, Lombard L, et al. Characterization of dizziness after lasmiditan usage: findings from the SAMURAI and SPARTAN acute migraine treatment randomized trials. *Headache*. 2019; 59(7): 1052–1062, doi: [10.1111/head.13544](https://doi.org/10.1111/head.13544), indexed in Pubmed: [31152441](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31152441/).
29. Brandes JL, Klise S, Kreye JH, et al. Interim results of a prospective, randomized, open-label, phase 3 study of the long-term safety and efficacy of lasmiditan for acute treatment of migraine (the GLADIATOR study). *Cephalalgia*. 2019; 39(11): 1343–1357, doi: [10.1177/0333102419864132](https://doi.org/10.1177/0333102419864132), indexed in Pubmed: [31433669](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31433669/).
30. Pearlman EM, Wilbraham D, Dennehy EB, et al. Effects of lasmiditan on simulated driving performance: results of two randomized, blinded, crossover studies with placebo and active controls. *Hum Psychopharmacol*. 2020; 35(5): e2732, doi: [10.1002/hup.2732](https://doi.org/10.1002/hup.2732), indexed in Pubmed: [32449213](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32449213/).
31. Knievel K, Buchanan AS, Lombard L, et al. Lasmiditan for the acute treatment of migraine: subgroup analyses by prior response to triptans. *Cephalalgia*. 2020; 40(1): 19–27, doi: [10.1177/0333102419889350](https://doi.org/10.1177/0333102419889350), indexed in Pubmed: [31744319](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31744319/).
32. Shapiro RE, Hochstetler HM, Dennehy EB, et al. Lasmiditan for acute treatment of migraine in patients with cardiovascular risk factors: post-hoc analysis of pooled results from 2 randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trials. *J Headache Pain*. 2019; 20(1): 90, doi: [10.1186/s10194-019-1044-6](https://doi.org/10.1186/s10194-019-1044-6), indexed in Pubmed: [31464581](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31464581/).
33. Negro A, Martelletti P, Negro A, et al. CGRP receptor antagonists: an expanding drug class for acute migraine? *Expert Opin Investig Drugs*. 2012; 21(6): 807–818, doi: [10.1517/13543784.2012.681044](https://doi.org/10.1517/13543784.2012.681044), indexed in Pubmed: [22512641](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22512641/).
34. Croop R, Lipton RB, Kudrow D, et al. Rimegepant, an oral calcitonin gene-related peptide receptor antagonist, for migraine. *N Engl J Med*. 2019; 381(2): 142–149, doi: [10.1056/NEJMoa1811090](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1811090), indexed in Pubmed: [31291516](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31291516/).
35. Croop R, Goadsby PJ, Stock DA, et al. Efficacy, safety, and tolerability of rimegepant orally disintegrating tablet for the acute treatment of migraine: a randomised, phase 3, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2019; 394(10200): 737–745, doi: [10.1016/S0140-6736\(19\)31606-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)31606-X), indexed in Pubmed: [31311674](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31311674/).
36. Dodick DW, Lipton RB, Ailani J, et al. Ubrogepant for the treatment of migraine. *N Engl J Med*. 2019; 381: 2230–41.
37. Lipton RB, Dodick DW, Ailani J, et al. Effect of ubrogepant vs placebo on pain and the most bothersome associated symptom in the acute treatment of migraine: the ACHIEVE II randomized clinical trial. *JAMA*. 2019; 322(19): 1887–1898, doi: [10.1001/jama.2019.16711](https://doi.org/10.1001/jama.2019.16711), indexed in Pubmed: [31742631](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31742631/).
38. Goadsby PJ, Dodick DW, Ailani J, et al. Safety, tolerability, and efficacy of orally administered atogepant for the prevention of episodic migraine in adults: a double-blind, randomised phase 2b/3 trial. *Lancet Neurol*. 2020; 19(9): 727–737, doi: [10.1016/S1474-4422\(20\)30234-9](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(20)30234-9), indexed in Pubmed: [32822633](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32822633/).
39. Croop R, Lipton RB, Kudrow D, et al. Oral rimegepant for preventive treatment of migraine: a phase 2/3, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2021; 397(10268): 51–60, doi: [10.1016/S0140-6736\(20\)32544-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)32544-7), indexed in Pubmed: [33338437](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33338437/).
40. Stubberud A, Flaen NM, McCrory DC, et al. Flunarizine as prophylaxis for episodic migraine: a systematic review with meta-analysis. *Pain*. 2019; 160(4): 762–772, doi: [10.1097/j.pain.0000000000001456](https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000001456), indexed in Pubmed: [30699098](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30699098/).
41. Kopka M. Przeciwciała monoklonalne przeciw CGRP w leczeniu prewencyjnym migreny. *Farmakoter Psychiatr Neurol*. 2018; 34(3): 221–229.
42. Goadsby PJ, Reuter U, Hallström Y, et al. controlled trial of erenumab for episodic migraine. *N Engl J Med*. 2017; 377(22): 2123–2132, doi: [10.1056/NEJMoa1705848](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1705848), indexed in Pubmed: [29171821](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29171821/).
43. 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–e2320, doi: [10.1212/WNL.0000000000007497](https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000007497), indexed in Pubmed: [30996056](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30996056/).
44. Do TP, Guo S, Ashina M. Therapeutic novelties in migraine: new drugs, new hope? *J Headache Pain*. 2019; 20(1): 37, doi: [10.1186/s10194-019-0974-3](https://doi.org/10.1186/s10194-019-0974-3), indexed in Pubmed: [30995909](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30995909/).
45. Fiedler-Kelly J, Passarelli J, Ludwig E, et al. Effect of fremanezumab monthly and quarterly doses on efficacy responses. *Headache*. 2020; 60(7): 1376–1391, doi: [10.1111/head.13845](https://doi.org/10.1111/head.13845), indexed in Pubmed: [32445498](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32445498/).
46. Dodick DW, Ashina M, Brandes JL, et al. ARISE: a phase 3 randomized trial of erenumab for episodic migraine. *Cephalalgia*. 2018; 38(6): 1026–1037, doi: [10.1177/0333102418759786](https://doi.org/10.1177/0333102418759786), indexed in Pubmed: [29471679](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29471679/).
47. Dodick DW, Silberstein SD, Bigal ME, et al. Effect of fremanezumab compared with placebo for prevention of episodic migraine: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2018; 319(19): 1999–2008, doi: [10.1001/jama.2018.4853](https://doi.org/10.1001/jama.2018.4853), indexed in Pubmed: [29800211](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29800211/).
48. Silberstein SD, Dodick DW, Bigal ME, et al. Fremanezumab for the preventive treatment of chronic migraine. *N Engl J Med*. 2017; 377(22): 2113–2122, doi: [10.1056/NEJMoa1709038](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1709038), indexed in Pubmed: [29171818](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29171818/).
49. Stauffer VL, Dodick DW, Zhang Qi, et al. Evaluation of galcanezumab for the prevention of episodic migraine: the EVOLVE-1 randomized clinical trial. *JAMA Neurol*. 2018; 75(9): 1080–1088, doi: [10.1001/jamaneurol.2018.1212](https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2018.1212), indexed in Pubmed: [29813147](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29813147/).
50. 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): 1442–1454, doi: [10.1177/0333102418779543](https://doi.org/10.1177/0333102418779543), indexed in Pubmed: [29848108](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29848108/).
51. Detke HC, Wang S, Skljarevski V et al. A phase 3 placebo-controlled study of galcanezumab in patients with chronic migraine: results from the 3-month double-blind treatment phase of the REGAIN study. 59th Annual Scientific Meeting American Headache Society. Boston, June 8–11, 2017.
52. Saper J, Lipton R, Kudrow D, et al. Primary results of PROMISE-1 (Prevention Of Migraine via Intravenous eptinezumab Safety and Efficacy-1) trial: a phase 3, randomized, double-blind, placebo-controlled study to evaluate the efficacy and safety of eptinezumab for prevention of frequent episodic migraines. American Academy of Neurology (AAN) Annual Meeting. Philadelphia, 21–27 April 2018.
53. Lipton R, Saper J, Ashina M, et al. 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. American Academy of Neurology (AAN) Annual Meeting. Philadelphia, 21–27 April 2018.
54. Ashina M, Dodick D, Goadsby PJ, et al. Erenumab (AMG 334) in episodic migraine: Interim analysis of an ongoing open-label study. *Neurology*. 2017; 89(12): 1237–1243, doi: [10.1212/WNL.0000000000004391](https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000004391), indexed in Pubmed: [28835404](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28835404/).
55. Dodick D, Goadsby P, Silberstein S, 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): 1100–1107, doi: [10.1016/s1474-4422\(14\)70209-1](https://doi.org/10.1016/s1474-4422(14)70209-1).
56. Dodick DW, Goadsby PJ, Spierings ELH, et al. 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): 885–892, doi: [10.1016/S1474-4422\(14\)70128-0](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(14)70128-0), indexed in Pubmed: [25127173](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25127173/).
  57. Walter S, Bigal ME. TEV-48125: a review of a monoclonal CGRP antibody in development for the preventive treatment of migraine. *Curr Pain Headache Rep.* 2015; 19(3): 6, doi: [10.1007/s11916-015-0476-1](https://doi.org/10.1007/s11916-015-0476-1), indexed in Pubmed: [25754596](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25754596/).
  58. Sacco S, Bendtsen L, Ashina M, 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, doi: [10.1186/s10194-018-0955-y](https://doi.org/10.1186/s10194-018-0955-y), indexed in Pubmed: [30651064](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30651064/).
  59. American Headache Society. The American Headache Society position statement on integrating new migraine treatments into clinical practice. *Headache.* 2019; 59(1): 1–18, doi: [10.1111/head.13456](https://doi.org/10.1111/head.13456), indexed in Pubmed: [30536394](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30536394/).
  60. Ferrari MD, Diener HC, Ning X, et al. Fremanezumab versus placebo for migraine prevention in patients with documented failure to up to four migraine preventive medication classes (FOCUS): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3b trial. *Lancet.* 2019; 394(10203): 1030–1040, doi: [10.1016/S0140-6736\(19\)31946-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)31946-4), indexed in Pubmed: [31427046](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31427046/).
  61. Brandes J, et al. Early efficacy of fremanezumab in episodic and chronic migraine in patients who had „failed“ preventive medication: lack of previous efficacy based on therapeutic class prior to the international, multicenter phase 3b FOCUS study postersession 1 P21. 14<sup>th</sup> European Headache Federation Congress. Berlin, 29.06-02.07.2020.
  62. Reuter U, Goadsby PJ, Lanteri-Minet M, et al. Efficacy and tolerability of erenumab in patients with episodic migraine in whom two-to-four previous preventive treatments were unsuccessful: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3b study. *Lancet.* 2018; 392(10161): 2280–2287, doi: [10.1016/S0140-6736\(18\)32534-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)32534-0), indexed in Pubmed: [30360965](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30360965/).
  63. 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. *J Headache Pain.* 2020; 21(1): 114, doi: [10.1186/s10194-020-01173-8](https://doi.org/10.1186/s10194-020-01173-8), indexed in Pubmed: [32958075](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32958075/).
  64. Ashina M, Goadsby PJ, Reuter U, 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): 1455–1464, doi: [10.1177/0333102419854082](https://doi.org/10.1177/0333102419854082), indexed in Pubmed: [31146544](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31146544/).
  65. Ashina M, Goadsby PJ, Reuter U, et al. Sustained efficacy and long-term safety of erenumab in patients with episodic migraine: 4+ year results of a 5-year, open-label treatment period. *Neurology.* 2020; 94(15): Suppl–1203.
  66. Kudrow D, Pascual J, Winner PK, et al. Vascular safety of erenumab for migraine prevention. *Neurology.* 2020; 94(5): e497–e510, doi: [10.1212/WNL.0000000000008743](https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000008743), indexed in Pubmed: [31852816](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31852816/).
  67. de Hoon J, Van Hecken A, Vandermeulen C, et al. Phase I, randomized, double-blind, placebo-controlled, single-dose, and multiple-dose studies of erenumab in healthy subjects and patients with migraine. *Clin Pharmacol Ther.* 2018; 103(5): 815–825, doi: [10.1002/cpt.799](https://doi.org/10.1002/cpt.799), indexed in Pubmed: [28736918](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28736918/).
  68. Depre C, Antalík L, Starling A, 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): 715–723, doi: [10.1111/head.13316](https://doi.org/10.1111/head.13316), indexed in Pubmed: [29878340](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29878340/).
  69. Ornello R, Casalena A, Frattale I, et al. Real-life data on the efficacy and safety of erenumab in the Abruzzo region, central Italy. *J Headache Pain.* 2020; 21(1): 32, doi: [10.1186/s10194-020-01102-9](https://doi.org/10.1186/s10194-020-01102-9), indexed in Pubmed: [32264820](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32264820/).
  70. Kanaan S, Hettie G, Loder E, et al. Real-world effectiveness and tolerability of erenumab: a retrospective cohort study. *Cephalalgia.* 2020; 40(13): 1511–1522, doi: [10.1177/0333102420946725](https://doi.org/10.1177/0333102420946725), indexed in Pubmed: [32791922](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32791922/).
  71. Robblee J, Devick KL, Mendez N, et al. Real-world patient experience with erenumab for the preventive treatment of migraine. *Headache.* 2020; 60(9): 2014–2025, doi: [10.1111/head.13951](https://doi.org/10.1111/head.13951), indexed in Pubmed: [32920850](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32920850/).
  72. Raffaelli B, Kalantzis R, Mecklenburg J, et al. Erenumab in chronic migraine patients who previously failed five first-line oral prophylactics and onabotulinumtoxinA: a dual-center retrospective observational study. *Front Neurol.* 2020; 11: 417, doi: [10.3389/fneur.2020.00417](https://doi.org/10.3389/fneur.2020.00417), indexed in Pubmed: [32547474](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32547474/).
  73. Silberstein S, Tfelt-Hansen P, Dodick DW, et al. Task Force of the International Headache Society Clinical Trials Subcommittee. Guidelines for controlled trials of prophylactic treatment of chronic migraine in adults. *Cephalalgia.* 2008; 28(5): 484–495, doi: [10.1111/j.1468-2982.2008.01555.x](https://doi.org/10.1111/j.1468-2982.2008.01555.x), indexed in Pubmed: [18294250](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18294250/).
  74. Ziegeler C, May A. Non-responders to treatment with antibodies to the CGRP-receptor may profit from a switch of antibody class. *Headache.* 2020; 60(2): 469–470, doi: [10.1111/head.13729](https://doi.org/10.1111/head.13729), indexed in Pubmed: [31872439](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31872439/).
  75. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS) The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. *Cephalalgia.* 2018; 38(1): 1–211, doi: [10.1177/0333102417738202](https://doi.org/10.1177/0333102417738202), indexed in Pubmed: [29368949](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29368949/).
  76. Escher CM, Paracka L, Dressler D, et al. Botulinum toxin in the management of chronic migraine: clinical evidence and experience. *Ther Adv Neurol Disord.* 2017; 10(2): 127–135, doi: [10.1177/1756285616677005](https://doi.org/10.1177/1756285616677005), indexed in Pubmed: [28382110](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28382110/).
  77. Frampton JE. OnabotulinumtoxinA in chronic migraine: a profile of its use. *CNS Drugs.* 2020; 34(12): 1287–1298, doi: [10.1007/s40263-020-00776-8](https://doi.org/10.1007/s40263-020-00776-8), indexed in Pubmed: [33314008](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33314008/).
  78. Burstein R, Blumenfeld AM, Silberstein SD, et al. Mechanism of action of onabotulinumtoxinA in chronic migraine: a narrative review. *Headache.* 2020; 60(7): 1259–1272, doi: [10.1111/head.13849](https://doi.org/10.1111/head.13849), indexed in Pubmed: [32602955](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32602955/).
  79. Aurora SK, Dodick DW, Turkel CC, et al. PREEMPT 1 Chronic Migraine Study Group. OnabotulinumtoxinA for treatment of chronic migraine: results from the double-blind, randomized, placebo-controlled phase of the PREEMPT 1 trial. *Cephalalgia.* 2010; 30(7): 793–803, doi: [10.1177/0333102410364676](https://doi.org/10.1177/0333102410364676), indexed in Pubmed: [20647170](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20647170/).
  80. Diener HC, Dodick DW, Aurora SK, et al. PREEMPT 2 Chronic Migraine Study Group. OnabotulinumtoxinA for treatment of chronic migraine: results from the double-blind, randomized, placebo-controlled phase of the PREEMPT 2 trial. *Cephalalgia.* 2010; 30(7): 804–814, doi: [10.1177/0333102410364677](https://doi.org/10.1177/0333102410364677), indexed in Pubmed: [20647171](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20647171/).
  81. Silberstein SD, Dodick DW, Aurora SK, et al. Per cent of patients with chronic migraine who responded per onabotulinumtoxinA treatment cycle: PREEMPT. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2015; 86(9): 996–1001, doi: [10.1136/jnnp-2013-307149](https://doi.org/10.1136/jnnp-2013-307149), indexed in Pubmed: [25500317](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25500317/).
  82. Winner PK, Blumenfeld AM, Eross EJ, et al. Long-term safety and tolerability of onabotulinumtoxinA treatment in patients

- with chronic migraine: results of the COMPEL study. *Drug Saf.* 2019; 42(8): 1013–1024, doi: [10.1007/s40264-019-00824-3](https://doi.org/10.1007/s40264-019-00824-3), indexed in Pubmed: [31102144](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31102144/).
83. Ahmed F, Gaul C, García-Moncó JC, et al. REPOSE Principal Investigators. An open-label prospective study of the real-life use of onabotulinumtoxinA for the treatment of chronic migraine: the REPOSE study. *J Headache Pain.* 2019; 20(1): 26, doi: [10.1186/s10194-019-0976-1](https://doi.org/10.1186/s10194-019-0976-1), indexed in Pubmed: [30845917](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30845917/).
  84. Ornello R, Guerzoni S, Baraldi C, et al. Sustained response to onabotulinumtoxin A in patients with chronic migraine: real-life data. *J Headache Pain.* 2020; 21(1): 40, doi: [10.1186/s10194-020-01113-6](https://doi.org/10.1186/s10194-020-01113-6), indexed in Pubmed: [32334534](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32334534/).
  85. Blumenfeld A, Silberstein SD, Dodick DW, et al. Method of injection of onabotulinumtoxinA for chronic migraine: a safe, well-tolerated, and effective treatment paradigm based on the PREEMPT clinical program. *Headache.* 2010; 50(9): 1406–1418, doi: [10.1111/j.1526-4610.2010.01766.x](https://doi.org/10.1111/j.1526-4610.2010.01766.x), indexed in Pubmed: [20958294](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20958294/).
  86. Charakterystyka produktu leczniczego Botox. [https://meden.com.pl/upload/PL-SPC-Botox\\_100U-NAT-PL-2014.06.11.pdf](https://meden.com.pl/upload/PL-SPC-Botox_100U-NAT-PL-2014.06.11.pdf) (March 1, 2021).
  87. Eren OE, Gaul C, Peikert A, et al. Triptan efficacy does not predict onabotulinumtoxinA efficacy but improves with onabotulinumtoxinA response in chronic migraine patients. *Sci Rep.* 2020; 10(1): 11382, doi: [10.1038/s41598-020-68149-1](https://doi.org/10.1038/s41598-020-68149-1), indexed in Pubmed: [32647152](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32647152/).
  88. Blumenfeld AM, Tepper SJ, Robbins LD, et al. Effects of onabotulinumtoxinA treatment for chronic migraine on common comorbidities including depression and anxiety. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2019; 90(3): 353–360, doi: [10.1136/jnnp-2018-319290](https://doi.org/10.1136/jnnp-2018-319290), indexed in Pubmed: [30630956](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30630956/).
  89. Hansson-Hedblom A, Axelsson I, Jacobson L, et al. Economic consequences of migraine in Sweden and implications for the cost-effectiveness of onabotulinumtoxinA (Botox) for chronic migraine in Sweden and Norway. *J Headache Pain.* 2020; 21(1): 99, doi: [10.1186/s10194-020-01162-x](https://doi.org/10.1186/s10194-020-01162-x), indexed in Pubmed: [32787820](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32787820/).
  90. Ching J, Tinsley A, Rothrock J. Prognosis following discontinuation of onabotulinumtoxinA therapy in „super-responding” chronic migraine patients. *Headache.* 2019; 59(8): 1279–1285, doi: [10.1111/head.13630](https://doi.org/10.1111/head.13630), indexed in Pubmed: [31498897](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31498897/).
  91. Dodick DW, Silberstein SD, Lipton RB, et al. Early onset of effect of onabotulinumtoxinA for chronic migraine treatment: Analysis of PREEMPT data. *Cephalalgia.* 2019; 39(8): 945–956, doi: [10.1177/0333102418825382](https://doi.org/10.1177/0333102418825382), indexed in Pubmed: [31112399](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31112399/).
  92. Young WB, Ivan Lopez J, Rothrock JF, et al. Effects of onabotulinumtoxinA treatment in chronic migraine patients with and without daily headache at baseline: results from the COMPEL Study. *J Headache Pain.* 2019; 20(1): 12, doi: [10.1186/s10194-018-0953-0](https://doi.org/10.1186/s10194-018-0953-0), indexed in Pubmed: [30709333](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30709333/).
  93. Rothrock JF, Adams AM, Lipton RB, et al. FORWARD Study Investigative Group. FORWARD study: evaluating the comparative effectiveness of onabotulinumtoxinA and topiramate for headache prevention in adults with chronic migraine. *Headache.* 2019; 59(10): 1700–1713, doi: [10.1111/head.13653](https://doi.org/10.1111/head.13653), indexed in Pubmed: [31559634](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31559634/).
  94. Matharu M, Pascual J, Nilsson Remahl I, et al. Utilization and safety of onabotulinumtoxinA for the prophylactic treatment of chronic migraine from an observational study in Europe. *Cephalalgia.* 2017; 37(14): 1384–1397, doi: [10.1177/0333102417724150](https://doi.org/10.1177/0333102417724150), indexed in Pubmed: [28758415](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28758415/).
  95. Bendtsen L, Sacco S, Ashina M, et al. Guideline on the use of onabotulinumtoxinA in chronic migraine: a consensus statement from the European Headache Federation. *J Headache Pain.* 2018; 19(1): 91, doi: [10.1186/s10194-018-0921-8](https://doi.org/10.1186/s10194-018-0921-8), indexed in Pubmed: [30259200](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30259200/).
  96. Gomez-Mancilla B, Brand R, Jürgens TP, et al. BGG492 Study Group. Randomized, multicenter trial to assess the efficacy, safety and tolerability of a single dose of a novel AMPA receptor antagonist BGG492 for the treatment of acute migraine attacks. *Cephalalgia.* 2014; 34(2): 103–113, doi: [10.1177/0333102413499648](https://doi.org/10.1177/0333102413499648), indexed in Pubmed: [23963355](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23963355/).
  97. Marin JCA, Goadsby PJ. Glutamatergic fine tuning with ADX-10059: a novel therapeutic approach for migraine? *Expert Opin Investig Drugs.* 2010; 19(4): 555–561, doi: [10.1517/13543781003691832](https://doi.org/10.1517/13543781003691832), indexed in Pubmed: [20218930](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20218930/).
  98. Sang CN, Ramadan NM, Wallihan RG, et al. LY293558, a novel AMPA/GluR5 antagonist, is efficacious and well-tolerated in acute migraine. *Cephalalgia.* 2004; 24(7): 596–602, doi: [10.1111/j.1468-2982.2004.00723.x](https://doi.org/10.1111/j.1468-2982.2004.00723.x), indexed in Pubmed: [15196302](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15196302/).
  99. Alstadhaug KB, Odeh F, Salvesen R, et al. Prophylaxis of migraine with melatonin: a randomized controlled trial. *Neurology.* 2010; 75(17): 1527–1532, doi: [10.1212/WNL.0b013e3181f9618c](https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e3181f9618c), indexed in Pubmed: [20975054](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20975054/).
  100. Ashina M, Doležil D, Bonner JoH, et al. A phase 2, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of AMG 301, a pituitary adenylyl cyclase-activating polypeptide PAC1 receptor monoclonal antibody for migraine prevention. *Cephalalgia.* 2021; 41(1): 33–44, doi: [10.1177/0333102420970889](https://doi.org/10.1177/0333102420970889), indexed in Pubmed: [33231489](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33231489/).