

Aktualna farmakoterapia migreny. Ból głowy a COVID-19

Current pharmacotherapy of migraine. Headache and COVID-19

Danuta Szkutnik-Fiedler

Katedra i Zakład Farmacji Klinicznej i Biofarmacji, Uniwersytet Medyczny im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu

Streszczenie

Jak zaobserwowano, jednym z objawów choroby COVID-19, pojawiającym się zarówno w fazie przedobjawowej, jak też objawowej może być silny ból głowy, w tym typowa migrena. Podwyższenie tętna, które występuje m.in. przy infekcjach wirusowych, może powodować odczucie bolesnego pulsowania naczyń wewnątrzczaszkowych i ból głowy. Około jedna trzecia pacjentów z COVID-19 i współistniejącym bólem głowy deklaruje występowanie migreny w wywiadzie chorobowym. Migrena jest zaburzeniem neurologicznym, charakteryzującym się występowaniem napadów bólowych z towarzyszącymi nudnościami i/lub wymiotami oraz nadwrażliwością na światło, dźwięki i zapachy, wymagającym specyficznego postępowania farmakologicznego. W pracy scharakteryzowano aktualną farmakoterapię migreny, w tym również w aspekcie obecnej sytuacji pandemicznej, związanej z zakażeniami SARS-CoV-2 oraz możliwości terapeutyczne leczenia napadów i profilaktyki migreny, jakie mogą pojawić się w niedalekiej przyszłości. (*Farm Współ 2020; 13: 76-83*)

Słowa kluczowe: migrena, tryptany, lasmiditan, przeciwciała monoklonalne, ibuprofen, COVID-19

Abstract

As observed, one of the symptoms of COVID-19, appearing in both the pre-symptomatic and symptomatic stages may be severe headache, including typical migraine. An increase in heart rate that occurs, among others with viral infections, it can cause the sensation of painful throbbing of intracranial vessels and headache. About a third of patients with COVID-19 and coexisting headache report a history of migraine. Migraine is a neurological disorder characterized by the occurrence of pain attacks accompanied by nausea and / or vomiting as well as photosensitivity, sounds and smells, requiring specific pharmacological management. The publication characterizes current pharmacotherapy of migraine, including in the context of the current pandemic situation associated with SARS-CoV-2 infections, as well as therapeutic options for migraine seizure and prophylaxis that may appear in the near future. (*Farm Współ 2020; 13: 76-83*)

Keywords: migraine, triptans, lasmiditan, monoclonal antibodies, ibuprofen, COVID-19

Wstęp

Zakażenie koronawirusem-2 (*ang. Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 - SARS-CoV-2*) odnotowano do tej pory u ponad 12,5 mln osób, co doprowadziło do ponad 560 tys. zgonów na całym Świecie (stan na dzień 13. lipca 2020 r.). Obecnie najbardziej dotknięte pandemią są Stany Zjednoczone, Indie i Brazylia, w których odnotowuje się ponad 10 tys. nowych zakażeń każdego dnia. Wzrost dynamiki liczby zakażeń zauważalny jest ostatnio szczególnie w krajach Ameryki Południowej, Azji oraz Afryki [1,2].

Najczęstsze objawy COVID-19 to gorączka, suchy kaszel i zmęczenie, rzadziej zapalenie spojówek, ból mięśni, gardła oraz zaburzenia neurologiczne, takie

jak: bóle głowy, utrata węchu i smaku (anosmia). Ponadto, mogą wystąpić przebarwienia palców u rąk i stóp oraz wysypka skórna, która czasem może być jedynym objawem tej choroby. Poważne objawy, wymagające hospitalizacji obejmują trudności w oddychaniu, duszność, ból lub ucisk w klatce piersiowej oraz utratę mowy lub zdolności ruchowych [1,3].

Ból głowy a COVID-19

Jak wykazano w badaniach obserwacyjnych u pacjentów z COVID-19, ból głowy może być dosyć kluczowym objawem tej choroby, pojawiającym się zarówno w fazie przedobjawowej, jak też objawowej. Zaobserwowano, że od 11% do 34% hospitalizowanych

pacjentów (głównie młodych kobiet do 50. roku życia), zakażonych SARS-CoV-2, deklarowało ból głowy, mający charakter typowego bólu migrenowego lub bólu napięciowego. Średnia występowania bólu głowy u wszystkich pacjentów objawowych, chorujących na COVID-19 wynosi około 8% [4-6].

W obserwacjach klinicznych, przeprowadzonych na 100. pacjentach w Hiszpanii wykazano, że ból głowy w fazie przedobjawowej COVID-19 występował u 74. z nich. Co ciekawe, faza objawowa COVID-19 była o 7 dni krótsza u pacjentów z bólem głowy niż u osób bez bólu głowy. Ponadto, okres hospitalizacji był o 7 dni krótszy u pacjentów z bólem głowy i anosmią w porównaniu z pacjentami, którzy nie odczuwali ani bólu głowy, ani anosmii. Połowa pacjentów z bólem głowy i COVID-19 nie zgłaszała w wywiadzie chorobowym jakiegokolwiek rodzaju bólu głowy, ale jedna trzecia deklarowała migrenę. U pacjentów z silnym bólem głowy i cechami przypominającymi migrenę, ból głowy występował częściej podczas bezobjawowej fazy COVID-19. Około 38% pacjentów z powyższych 74. odczuwało ciągły ból głowy jeszcze przez okres 6. tygodni [4-6].

Oczywiście, jak komentuje powyższe wyniki profesor Robbins, ból głowy może towarzyszyć każdej infekcji wirusowej: *„choroby wirusowe od dawna są związane z nowym codziennym uporczywym bólem głowy, sięgającym wczesnych lat osiemdziesiątych, kiedy to po raz pierwszy opisano je w powiązaniu z wirusem Epsteina-Barra”* [5]. W przypadku zakażenia SARS-CoV-2 ból głowy może być też związany ze zwiększonym napięciem nerwowym i stresem przed pogorszeniem objawów chorobowych COVID-19 [5,6]. Prawdopodobna patofizjologia powstawania bólu głowy u pacjentów z COVID-19 związana jest z zapaleniem neurogennym w obrębie nerwu węchowego i trójdzielnego, na skutek uwalniania mediatorów prozapalnych m.in. cytokin i chemokin oraz aktywacją prostaglandyn w odpowiedzi na wnikanie wirusa SARS-CoV-2 do organizmu przez drogi nosowe [3,4,7].

Wirus SARS-CoV-2, podobnie jak SARS-CoV, który był powodem pandemii w latach 2002 i 2003 wykorzystuje ten sam receptor komórkowy, enzym konwertazy angiotensyny 2 (ACE2). Glikoproteina S1 wirusa SARS-COV-2 łączy się z receptorem ACE2 znajdującym się w wielu tkankach organizmu człowieka, głównie płucach, sercu, jądrach, nerkach i w jelicie cienkim, powodując stan zapalny [4-6,8]. Zatem, jak podają wytyczne PTBB z maja 2020 r. [7], uwzględniając powyższy mechanizm powstawania bólu głowy,

jako procesu zapalnego, u pacjentów z COVID-19 terapią z wyboru powinny być niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ), zachowując środki ostrożności i mając na uwadze przeciwwskazania do ich stosowania. W przypadku istniejących przeciwwskazań lub zwiększonego ryzyka wystąpienia działań niepożądanych należałoby zastosować inne nieopiodowe leki przeciwbólowe (paracetamol, czy metamizol).

Ibuprofen a COVID-19

Rozważając, zasugerowany na początku epidemii COVID-19 potencjalny, niekorzystny wpływ ibuprofenu na objawy infekcji wywołanej SARS-Cov-2 poprzez wpływ na układ renina-angiotensyna (*renin-angiotensin system* RAS), zainspirowano się tylko jednym badaniem z roku 2015, w którym opisano wpływ ibuprofenu na ekspresję ACE2 w sercu szczurów z cukrzycą typu 1, indukowaną streptozotocyną [9,10]. W powyższym badaniu zastosowano bardzo dużą dawkę ibuprofenu (40 mg/kg), odpowiadającą dawce równej 3 g u ludzi [9]. W związku z brakiem innych badań w tym zakresie i dowodów naukowych, potwierdzających pogorszenie stanu pacjentów z COVID-19, a stosowaniem ibuprofenu, zarówno Europejska Agencja Leków (EMA), jak i Światowa Organizacja Zdrowia (WHO) w zaleceniach z marca i kwietnia bieżącego roku nie rekomendują zaprzestawania stosowania ibuprofenu u pacjentów z COVID-19 [7]. Jak podaje prof. dr hab. n. med. Rafał Olszanecki z Katedry Farmakologii Wydziału Lekarskiego Uniwersytetu Jagiellońskiego Collegium Medicum w Krakowie: *W doniesieniach prasowych pojawił się teoretyczny wątek patofizjologiczny (oparty raczej na intuicji i stereotypowym wyobrażeniu), zgodnie z którym organizm potrzebuje do walki z wirusami wszystkich „cech zapalenia”, które jest przez NLPZ tłumione...Istnieją ponadto jedynie pojedyncze, obserwacyjne, trudne do jednoznacznej interpretacji badania, które wskazują, że użycie tych leków może nieznacznie pogarszać przebieg zapaleń płuc wywołanych przez czynniki zakaźne* [10,11].

Inne NLPZ-y i paracetamol a COVID-19

Analizując możliwość zastosowania dożylnych NLPZ u pacjentów z COVID-19, to w Polsce dostępne są preparaty ibuprofenu, ketoprofenu, deksketoprofenu i diklofenaku. Leki te, po podaniu *i.v.* mają krótki biologiczny okres półtrwania (ok. 2 h), co zmniejsza ryzyko wystąpienia działań niepożądanych. Ponadto, ketoprofen i deksketoprofen nie ulegają metaboli-

zmowi przez izoenzymy cytochromy P450, dlatego, jak podaje Polskie Towarzystwo Badania Bólu (PTBB) [7], ryzyko interakcji leku z infekcją wirusową może być zmniejszone.

Różnice w doniesieniach nt. stosowania ibuprofenu w COVID-19 są powodem, iż jako analgetyk pierwszego rzutu w trakcie infekcji SARS-CoV-2 zalecany jest niejednokrotnie paracetamol [12]. Stanowisko PTBB, dotyczące leczenia bólu w aspekcie COVID-19, wskazuje jednak na fakt, że paracetamol ulega metabolizmowi z udziałem izoenzymów cytochromu P450: CYP1A2 i CYP2E1, a w przebiegu infekcji wirusowej dochodzi do znacznego uwalniania interferonu i cytokin, które mogą hamować aktywność metaboliczną tych izoenzymów i prowadzić do wzrostu stężenia niezmetylowanego paracetamolu we krwi i tym samym nasilenia jego działań niepożądanych [7].

Metamizol a COVID-19

Na dzień dzisiejszy wydaje się, iż w infekcji SARS-CoC-2 jako lek przeciwbólowy można zalecać metamizol, który nie wykazuje istotnych klinicznie interakcji z innymi lekami stosowanymi u pacjentów z COVID-19. Wykazano także, iż metamizol kontroluje replikację i transkrypcję wirusa SARC-CoV-2, poprzez wpływ na jego proteazę [7,13].

Ibuprofen a COVID-19 – nowe możliwości terapeutyczne

Ostatnie doniesienia jednak, dotyczące stosowania ibuprofenu w zakażeniu SARS-CoV-2, są diametralnie różne od tych wysuwanych na początku pandemii COVID-19, bowiem wyniki badań na zwierzętach sugerują, że ibuprofen może być pomocny w leczeniu zespołu ostrej niewydolności oddechowej (u zwierząt, które otrzymały ibuprofen w postaci kapsulek z płynnym ibuprofenem wskaźnik przeżycia w ostrej niewydolności oddechowej wzrósł znacząco). To daje nadzieję na to, że również u ludzi ibuprofen w takiej postaci farmaceutycznej mógłby być korzystny w celu łagodzenia ciężkich objawów COVID-19 [14,15]. Dlatego obecnie (od maja b.r.) w King's College London prowadzone jest badanie kliniczne LIBERATE z zastosowaniem ibuprofenu w leczeniu ostrej hipoksemicznej niewydolności oddechowej spowodowanej COVID-19 [16].

Migrena – aktualne opcje terapeutyczne

W przypadku silnych pulsujących bólów głowy (w skali 8-10 punktów na 10 możliwych), przypo-

minających migrenę i towarzyszących COVID-19, należy mieć na uwadze, że typowej migrenie zazwyczaj towarzyszy jeszcze zespół objawów wegetatywnych, takich jak: nudności, wymioty, nadwrażliwość na światło, dźwięk i zapachy. Może się też pojawić biegunka, zawroty głowy, senność, rozdrażnienia czy „wilczy” apetyt. U ok. 10% pacjentów napad migreny poprzedza aura, trwająca około 60 minut i występująca głównie pod postacią niegroźnych objawów wzrokowych (błyski, mroczki przed oczyma, zaburzenia pola widzenia, kształtów i proporcji obrazu). Jeśli przed napadem bólu pojawi się krótkotrwały niedowład, porażenie kończyny lub jednej strony ciała (aura hemiplegiczna), obustronne zaburzenia czucia (aura hemiparestetyczna) lub zaburzenia mowy o typie afazji (aura afatyczna), a pacjent nigdy wcześniej nie doświadczył podobnych objawów, to wymaga to zawsze dokładnego zdiagnozowania. Objawy powyższe mogą bowiem budzić niepokój, czy nie wystąpił udar mózgu lub przemijający atak niedokrwienny (*ang. transient ischemic attac – TIA*) [17].

Aktualne wytyczne, obowiązujące w Polsce, dotyczące łagodzenia napadów bólowych migreny (gdyż całkowite wyleczenie z migreny nie jest możliwe) obejmują:

- w łagodnych do umiarkowanych napadach – leki z pierwszego stopnia drabiny analgetycznej: kwas acetylosalicylowy (ASA), ibuprofen, naproksen, diklofenak, paracetamol (klasa skuteczności A) oraz metamizol, kwas tolfenamowy i ketoprofen (klasa skuteczności B) [18] (tabela I).

Tabela I. Nieopiodowe leki przeciwbólowe w leczeniu napadów migreny [18]

Table I. Non-opioid analgesics for the treatment of migraine attacks [18]

Lek	Dawka (mg), droga podania
ASA	1000, p.o.
ASA+Kofeina	250 + 50, p.o.
Ibuprofen	200 – 800, p.o.
Naproksen	500 – 1000 p.o.
Diklofenak	50 – 100, p.o.
Paracetamol	1000, p.o. 1000, per rectum
Paracetamol + ASA + Kofeina	500 + 500 + 130, p.o.
Metamizol	1000, p.o. lub i.v.
Kwas tolfenamowy	200, p.o.
Ketoprofen	100, p.o.

Jak wykazano, szybsze i silniejsze działanie przeciwbólowe oraz mniejsze nasilenie foto- i fonofobii w napadach migreny wykazuje skojarzona terapia paracetamol + ASA + kofeina w porównaniu np. do monoterapii sumatryptanem 50 mg [19], ASA lub paracetamolem [20] lub ibuprofenem w dawce jednorazowej 400 mg [21].

- W napadach umiarkowanych do ciężkich rekomendowane są tryptany (klasa skuteczności A) i ew. alkaloidy sporyszu (klasa skuteczności B i C) (tabela II).

Tryptany – leki pobudzające wybiórczo receptory serotoninowe 5-HT_{1B/1D}, w porównaniu do alkaloidów sporyszu, są preferowane w praktyce klinicznej, ponieważ wykazują większą skuteczność w przerywaniu napadów migreny oraz większe powinowactwo do naczyń mózgowych niż systemowych [17]. Leki z grupy tryptanów indukują skurcz tętnic wewnątrzczaszkowych (szyjnych wewnętrznych, środkowych mózgu i kręgowych) oraz anastomoz (zespołów) tętniczo-żylnych, nie upośledzając perfuzji mózgowia [22].

Pierwszy z grupy tryptanów – sumatryptan wprowadzono do leczenia napadów migreny w roku 1988 i był to ogromny przełom w terapii migreny. Sumatryptan powoduje zmniejszenie bólu głowy po 1 godz. u ok. 40% pacjentów, a po 2 godz. u prawie 70%. Dostępny jest zarówno w postaci doustnej, w czopkach, jako aerozol donosowy i w formie iniekcji podskórnych, co pozwala na przyjmowanie go również przez pacjentów z nudnościami i wymiotami, a postać aerozolu i iniekcji zapewnia szybki początek działania w szybko narastających atakach migreny.

Tryptany drugiej generacji dostępne w Polsce to: almotryptan, ryzatryptan, eletryptan i zolmitryptan (dostępny w postaci liofilizatu doustnego, który ulega szybkiemu rozpuszczeniu w jamie ustnej i może być

połknięty bez popijania, co zmniejsza ryzyko wystąpienia nudności i wymiotów). Almotryptan w porównaniu do pozostałych tryptanów wykazuje najmniej działań niepożądanych i jest korzystny u pacjentów z częstymi nawrotami napadów [18,22].

Według ostatnich wytycznych amerykańskich i europejskich [23] największą szansę na szybkie ustąpienie napadu migreny daje zastosowanie leczenia skojarzonego: tryptan + NLPZ lub paracetamol + lek przeciwwymiotny, zalecany z powodu wymiotów i/lub w celu działania prokinetycznego (domperidon 10 mg *p.o.*, metoklopramid 10 mg *p.o.* lub prochloroperazyna 10 mg *p.o.*). Inne leki, które można zastosować w przerywaniu napadów migreny, ale mają mniej udowodnioną skuteczność (klasa B i C) to: tramadol, w tym w połączeniu z paracetamolem, paracetamol w połączeniu z kodeiną, deksametazon (podanie dożylnie przy przerywaniu stanu migrenowego tj. napadu migreny trwającego powyżej 72 godzin) oraz kwas walproinowy i ipرازochrom [18,19].

Tryptany, ze względu na swoje działanie naczyniozężyzające są przeciwwskazane m.in. u pacjentów z chorobą niedokrwienną serca lub chorobami naczyń obwodowych, ponadto leki te nie przynoszą zadowalających efektów u ok. 30% pacjentów z ciężką i umiarkowaną migreną [22,24].

Nowości w terapii migreny

Obiecujące nowości w terapii migreny to obecnie ditany – selektywni agoniści receptorów 5-HT_{1F}, gepanty – antagoniści receptora CGRP (peptyd zależny od genu kalcytoniny) i przeciwciała monoklonalne anti-CGRP (w profilaktyce napadów migreny), a w niedalekiej przyszłości być może antagoniści PACAP (polipeptydu aktywującego przysadkową cyklazę adenylnową) czy gluranty – antagoniści receptorów

Tabela II. Charakterystyka tryptanów [17-22]

Table II. Characteristics of triptans [17-22]

Tryptan	T _{max}	Biologiczny okres półtrwania	Dawka jednorazowa (maks. dawka dobową), droga podania
Almotryptan	1,5-2 h	3,5 h	12,5 mg (25 mg), <i>p.o.</i>
Eletryptan	1,5-2 h	4 h	40 mg (80 mg), <i>p.o.</i>
Ryzatryptan	1-1,5 h	2 h	10 mg (20 mg), <i>p.o.</i>
Sumatryptan	2-3 h	2 h	50–100 mg (300 mg), <i>p.o.</i>
Sumatryptan	12 min	1,9 h	6 mg (12 mg), <i>s.c.</i>
Sumatryptan	1-1,5 h	2 h	10-20 mg (40 mg), donosowo
Zolmitryptan	1-1,5 h	2,5 h	2,5-5 mg (10 mg), <i>p.o.</i>

T_{max} – czas wystąpienia maksymalnego stężenia leku we krwi; *p.o.* – droga doustna; *s.c.* – droga podskórna.

glutaminianowych [22-24].

Ditany nie powodują skurczu naczyń z uwagi na wysokie powinowactwo i selektywność względem receptorów $5HT_{1F}$, które nie są rozmieszczone w mięśniówce naczyń, tak jak receptory $5HT_{1B}$ i $5HT_{1D}$, ale głównie w obrębie zwoju nerwu trójdzielnego. W związku z tym mogą stanowić alternatywę dla pacjentów z chorobami naczyniowymi, czy po zawale serca, u których nie można zastosować tryptanów [22,23,25-28].

W październiku 2019 r. Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (FDA) zatwierdziła do leczenia napadów migreny u dorosłych pierwszy lek z tej grupy – **lasmiditan** w postaci doustnej (REYVOWTM, tabletki 50 mg i 100 mg, Eli Lilly and Company) [26], którego skuteczność i bezpieczeństwo w przerywaniu napadów migreny zostało potwierdzone w porównaniu do placebo w randomizowanych badaniach klinicznych III fazy: SAMURAI, n=1856; SPARTAN, n = 2310 oraz GLADIATOR, n=2468 i RANGER z udziałem pacjentów z naczyniowymi czynnikami ryzyka [26-28]. Zalecana, jednorazowa dawka lasmiditanu wynosi od 50 do 200 mg, w zależności od natężenia bólu, nie zaleca się przyjmowania więcej niż jednej dawki na dobę oraz prowadzenia pojazdów mechanicznych do 8. godzin od przyjęcia leku. Najczęstsze działania niepożądane to zawroty głowy, zmęczenie, parestezje i sedacja. Maksymalne stężenie lasmiditanu we krwi po podaniu doustnym występuje po ok. 1,8 godz., jednak przyjmowanie leku z pokarmem bogatym w tłuszcze może spowodować wydłużenie T_{max} nawet o około jedną godzinę oraz zwiększenie jego biodostępności - stężenie maksymalne we krwi (C_{max}) i pole powierzchni pod krzywą stężenie-czas (AUC) wzrastają odpowiednio o 22% i 19%. Stopień wiązania lasmiditanu z białkami krwi wynosi 55%-60%, a biologiczny okres półtrwania ($t_{0,5}$) 5,7 godziny [25,27].

Jak wykazano, CGRP – jeden z najsilniejszych peptydów o działaniu naczyniorozszerzającym, zlokalizowany głównie w zwoju, nerwie i jądrze nerwu trójdzielnego oraz serotonina i dopamina, odgrywają znaczącą rolę podczas ataku migreny. W wyniku rozszerzenia naczyń mózgowych i pobudzenia czynnościowego w obrębie układu trójdzielno-naczyniowego następuje wynaczynienie CGRP i neurotransmiterów, co powoduje tzw. neurogeny stan zapalny. Wykazano również, że w czasie napadu migreny wraz z nasilaniem się bólu ma miejsce równoległy wzrost stężenia CGRP w żyłach szyjnych. Stąd nowe grupy leków skierowane

przeciwko CGRP – antagoniści dla tego peptydu lub jego receptora są dużym postępem w terapii migreny [22,24].

Korzystne działanie **gepantów** – antagonistów receptora CGRP – w napadzie migreny polega zatem na zapobieganiu rozkurczowi naczyń wewnątrzczaszkowych, a nie na ich obkurczaniu, dlatego leki te, podobnie jak ditany, mogą być potencjalnie bardziej bezpieczne u pacjentów ze zwiększonym ryzykiem powikłań sercowo-naczyniowych niż tryptany, czy pochodne ergotaminy [17]. W grudniu 2019 r. FDA zarejestrowała pierwszy lek z tej grupy – **ubrogepant** (UBRELVYTM, tabletki 50 mg i 100 mg, Allergan, Inc.) [29]. Zalecana doustna dawka jednorazowa ubrogepantu w celu przerwania napadu migreny to 50 lub 100 mg w zależności od nasilenia bólu, w ciągu doby można przyjąć maksymalnie dwie dawki w odstępie co najmniej 2 godz., a maksymalna dawka dobowo to 200 mg [29,30]. Badania kliniczne [31] potwierdziły skuteczność i dobrą tolerancję w porównaniu do placebo. Działania niepożądane, jakie odnotowywano to głównie rzadko występujące nudności, bezsenność i suchość w ustach, należy mieć też na uwadze potencjalną hepatotoksyczność. Przeciwwskazaniem do stosowania ubrogepantu jest przyjmowanie leków, będących silnymi inhibitorami izoenzymu CYP3A4 (np. ketokonazolu, itrakonazolu czy klarytromycyny) z uwagi na jego metabolizm wątrobowy i możliwy wzrost biodostępności. Po podaniu doustnym C_{max} ubrogepantu w osoczu występuje po ok. 1,5 h, jednak podobnie jak w przypadku lasmiditanu, przyjmowanie go z pokarmem bogatym w tłuszcze może znacząco wydłużyć proces wchłaniania leku i czas wystąpienia C_{max} (nawet o dwie godziny). Stopień wiązania ubrogepantu z białkami krwi wynosi 87%, a biologiczny okres półtrwania 5-7 godz., lek wydalany jest głównie z kałem [30].

Przeciwciała monoklonalne skierowane przeciwko receptorowi CGRP (**erenumab**), jak i przeciwko samemu peptydowi CGRP (**fremanezumab**, **galcanezumab**, **eptinezumab**) stwarzają nadzieję, zwłaszcza dla pacjentów z migreną przewlekłą (ból głowy przez co najmniej 4-7 dni w miesiącu oraz nietolerancja lub niewystarczająca odpowiedź na leki, stosowane profilaktycznie, np. topiramatem, beta-blokery, leki przeciwdrgawkowe czy przeciwdepresyjne) [22,24]. Przeciwciała monoklonalne anty-CGRP mają mniejszą hepatotoksyczność w porównaniu z gepantami, ich metabolizm opiera się na wychwycie siateczkowo-śródbłonkowym.

Jak wykazano w badaniach klinicznych u pacjentów z migreną przewlekłą [22] wszystkie powyższe przeciwciała monoklonalne powodują ponad 50% redukcję liczby dni z bólem, w tym także u pacjentów z bólem głowy, spowodowanym nadużywaniem leków przeciwbólowych. Badania kliniczne potwierdzają także ich korzystny profil bezpieczeństwa, a najczęstsze działania niepożądane to reakcje skórne (wysypka, swędzenie) w miejscu wkłucia [22,24,32-35], jednakże należy mieć na uwadze, iż odnotowywano również obrzęk naczynioruchowy i reakcje anafilaktyczne [32-35].

Jako pierwszy do leczenia migreny przewlekłej u dorosłych, pozytywną opinię FDA oraz Europejskiej Agencji Leków (EMA) w roku 2018 uzyskał erenumab. Lek ten dostępny jest także w Polsce (AIMOVIG, roztwór do wstrzykiwań podskórnych w ampułkostrzykawce lub wstrzykiwaczu, 70 mg, Novartis Europham). Zalecana dawka to 70 lub 140 mg s.c. (wstrzyknięcia w brzuch, udo lub ramię) raz w miesiącu, poprawa kliniczna występuje zwykle w czasie 3 miesięcy [22,36].

Drugim z tej grupy, stosowanym w profilaktyce migreny i również dostępnym dla polskich pacjentów, jest fremanezumab (AJOVY, roztwór do wstrzykiwań podskórnych, ampułkostrzykawki 225 mg). Lek można stosować według dwóch schematów dawkowania: 225 mg jeden raz na miesiąc lub 675 mg co 3 miesiące (trzy wstrzyknięcia po 225 mg). W przypadku zmiany schematu dawkowania, pierwszą dawkę w ramach nowego schematu należy podać w następnym, zaplanowanym terminie dawkowania. Skuteczność kliniczną należy ocenić po 3 miesiącach. Nie ma konieczności modyfikowania dawkowania u osób w podeszłym wieku lub osób z zaburzeniami czynności wątroby lub nerek [22,37]. Oba wyżej wymienione przeciwciała anty-CGRP nie są jeszcze w Polsce refundowane, dlatego z uwagi na wysoką cenę (1 dawka to koszt ok. 2000-3000 zł) ich stosowanie nie jest powszechne.

Galcanezumab (EMGALITY, roztwór do wstrzykiwań podskórnych, 120 mg), podobnie jak erenumab i fremanezumab, stosowany jest w profilaktyce migreny u dorosłych. Lek jest dopuszczony do obrotu przez FDA i EMA, zalecane dawkowanie to jedno wstrzyknięcie podskórne w dawce 120 mg jeden raz w miesiącu z podaniem pierwszej dawki nasycającej 240 mg [39]. Wykazano, że galcanezumab jest skuteczny również w prewencji napadów klastrowego bólu głowy [39,40].

Eptinezumab (VYEPTI™, ampułki 100 mg) został zatwierdzony przez FDA w lutym 2020 r. i jest to pierwszy lek z tej grupy, podawany w napadach migreny




drogą dożylną. Zalecane dawkowanie to 30-minutowe wlewy *i.v.* w dawce 100 mg lub maksymalnie 300 mg co 3 miesiące [41].

W fazie badań są obecnie dwa przeciwciała monoklonalne – ALD1910 i AMG 301, będące antagonistami polipeptydu aktywującego przysadkową cyklazę adenylnową (PACAP), która ma dwie bioaktywne formy PACAP38 i PACAP27. PACAP 38 występuje w układzie trójdzielno-naczyniowym i głębokich strukturach mózgu, i jak wykazano, ma istotne znaczenie w patogenezie migreny, bowiem jej trzy receptory (PAC1, VPAC1 i VPAC2) wykazują działanie podobne do CGRP [22].

Glutaminian to główny neuroprzebieżnik pobudzający w ośrodkowym układzie nerwowym, a transmisja glutaminergiczna jest powiązana z patogenezą migreny (indukcją rozprzestrzeniania się depolaryzacji korowej, centralną sensytyzacją i pobudzeniem układu trójdzielno-naczyniowego). Dlatego w badaniach nad prewencją migreny, oceniano także związki, będące antagonistami receptorów glutaminianowych (gluranty). Jednakże, wyniki wykonanych do tej pory badań klinicznych dotyczących selurampanelu, tezampanelu i raseglurantu nie dostarczyły wystarczających dowodów na ich skuteczność i bezpieczeństwo u pacjentów z migreną [22,41].

Podsumowując, rejestracje nowych leków przeciwmigrenowych, jakie miały miejsce w ostatnich dwóch latach wskazują na duży postęp w terapii tej choroby neurologicznej. Daje to nadzieję milionom pacjentów na całym świecie na poprawę jakości ich życia, zmniejszenie częstotliwości występowania napadów migreny, a więc jednocześnie liczby przyjmowanych leków przeciwbólowych i występowania wtórnych bólów głowy, związanych z ich nadużywaniem. Natomiast, wyniki obserwacji pacjentów z COVID-19, przedstawione na konferencji Amerykańskiego Towarzystwa Bólów Głowy (AHS) w dniu 13. czerwca bieżącego roku, wskazują, że aktualnie rekomendowane terapie przeciwmigrenowe, w tym ibuprofen, pozostałe NLPZ-y, czy przeciwciała monoklonalne anty-CGRP są bezpieczne i mogą być zalecane w leczeniu bólu głowy u tych pacjentów. Na niniejszej Konferencji przekazano także informację, iż u pacjentów z COVID-19 badany jest obecnie donosowy zavegepant (BHV-3500) [6,44], który może być skuteczny nie tylko w bólu migrenowym, ale również w hamowaniu reakcji zapalnej w pęcherzykach płucnych.

Konflikt interesów / Conflict of interest
Brak/None

Adres do korespondencji / Correspondence address
 Danuta Szkutnik-Fiedler
 Katedra i Zakład Farmacji Klinicznej i Biofarmacji
 ul. Św. Marii Magdaleny 14; 61-861 Poznań
 (+48 61) 668 78 65
 dszkutnik@ump.edu.pl

Piśmiennictwo/References

1. Koronawirus świat: ponad 10 mln zakażeń i 0,5 mln zgonów. <https://www.politykazdrowotna.com/61133,koronawirus-swiat-ponad-10-mln-zakazen-i-05-mln-zgonow> [dostęp 30.06.2020].
2. Kryzys związany z koronawirusem może się znacząco pogorszyć. <https://www.newsweek.pl/wiedza/zdrowie/koronawirus-w-polsce-13-lipca-299-nowych-zachorowan-piec-osob-zmarlo/xr1qgc9> [dostęp 13.07.2020].
3. Bolay H, Gül A, Baykan B. COVID-19 is a Real Headache! *Headache* 2020;0:1-7.
4. Koblańska M. Ból głowy objawem zakażenia SARS-CoV-2. Opublikowane 23.06.2020. <https://www.termedia.pl/poz/Bol-glowy-objawem-zakazenia-SARS-CoV-2,38454.html> [dostęp 29.06.2020].
5. Headache May Predict Clinical Evolution of COVID-19. Erik Greb, June 19, 2020. https://www.medscape.com/viewarticle/932637#vp_2 [dostęp 25.06.2020].
6. American Headache Society (AHS) Annual Meeting 2020: Presented June 13, 2020. <https://americanheadachesociety.org/events/virtual-annual-scientific-meeting/> [dostęp 30.06.2020].
7. Kocot-Kępska M, Wordliczek J, Woron J i wsp. Stanowisko Polskiego Towarzystwa Badania Bólu dotyczące leczenia pacjentów z bólem w aspekcie COVID-19. *Ból* 2020;21(1):11-6.
8. Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S i wsp. SARS-Cov-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. *Cell*. 2020;181:271-80.
9. Qiao W, Wang C, Chen B i wsp. Ibuprofen attenuates cardiac fibrosis in streptozotocin-induced diabetic rats. *Cardiology*. 2015;131:97-106.
10. Czy inne leki zwiększające ekspresję ACE2, takie jak NSLPZ mogą mieć wpływ na przebieg COVID-19? <https://www.mp.pl/covid19/ekspertcovid2019/239616,czy-inne-leki-zwiakszajace-ekspresje-ace2-takie-jak-nslpz-moga-miec-wplyw-na-przebieg-covid-19> [dostęp 06.07.2020].
11. CE BM review. NSAID in acute respiratory infection. <https://www.cebm.net/covid-19/nsaids-in-acute-respiratory-infection> [dostęp 30.06.2020].
12. MaassenVanDenBrink A, de Vries T, Danser AHJ. Headache medication and the COVID-19 pandemic. *J Headache Pain*. 2020;21(1):38. doi:10.1186/s10194-020-01106-5.
13. Omar A. Molecular Docking Reveals the Potential of Aliskiren, Dipyridamole, Mopidamol, Rosuvastatin, Rolitetracycline and Metamizole to Inhibit COVID-19 Virus Main Protease. *ChemRxiv*. 2020. DOI: <https://doi.org/10.26434/chemrxiv.12061302.v1>.
14. Ibuprofen a COVID-19: Zwrot o 180°. <https://www.medexpress.pl/ibuprofen-a-covid-19-zwrot-o-180/77957> [dostęp 07.07.2020].
15. Coronavirus: Ibuprofen tested as a treatment, By Michelle Roberts Health editor, BBC News online, 3 June 2020. <https://www.bbc.com/news/health-52894638> [dostęp 30.06.2020].
16. LIBERATE Trial in COVID-19: Lipid Ibuprofen Versus Standard of Care for Acute Hypoxemic Respiratory Failure Due to COVID-19: a Multicentre, Randomised, Controlled Trial. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04334629> [dostęp 07.07.2020].
17. Różaniecki J. Migrena – nowe możliwości leczenia. <https://pulsmedycyny.pl/migrena-nowe-mozliwosci-leczenia-964056> [dostęp 01.07.2020].
18. Chądzyński P, Domitrz I. Napad migreny – postępowanie. *Medycyna po Dyplomie* 2019. <https://podyplomie.pl/medycyna/32973,napad-migreny-postepowanie#> [dostęp 06.07.2020].
19. Broncel M. Skuteczne i bezpieczne leczenie bólu migrenowego. www.farmacjapraktyczna.pl [dostęp 02.07.2020].
20. Diener HC, Pfaffenrath V, Pageler R i wsp. The fixed combination of acetylsalicylic acid, paracetamol and caffeine is more effective than single substances and dual combination for the treatment of headache: a multicenter, randomized, double-blind, single-dose, placebo-controlled parallel group study. *Cephalalgia*. 2005;25:776-87.
21. Goldstein J, Hagen M, Gold M. Results of multicenter, double-blind, randomized, paralel-group, placebo-controlled, single-dose study comparing the fixed combination of acetaminophen, acetylsalicylic acid, and caffeine with ibuprofen for acute treatment of patients with severe migraine. *Cephalalgia*. 2014;34:1070-8.
22. Broła W, Sobolewski P. Nowe strategie leczenia i profilaktyki migreny. *Aktualn Neurol*. 2019;19(3):132-40.
23. Szperka ChL, Ailani J, Barmherzig R i wsp. Migraine Care in the Era of COVID-19: Clinical Pearls and Plea to Insurers. *Headache*. 2020;0:1-10.
24. Stępień A. Nowoczesne leczenie migreny. *Ból*. 2019;20(1):39-44.
25. Kopka M. Lasmiditan w leczeniu napadów migreny. *Aktualn Neurol*. 2019;19(4):179-82.

26. Lamb YN. Lasmiditan: First Approval. *Drugs*. 2019;79:1989-96.
27. Charakterystyka Produktu Leczniczego REYVOW-lasmiditan tablet, Eli Lilly and Company. <https://uspl.lilly.com/reyvow/reyvow.html#pi> [dostęp 30.06.2020].
28. Hou M, Xing H, Li Ch i wsp. Short-term efficacy and safety of lasmiditan, a novel 5-HT_{1F} receptor agonist, for the acute treatment of migraine: a systematic review and meta-analysis. *J Headache Pain*. 2020;21(1):66. doi: 10.1186/s10194-020-01138-x.
29. Scott LJ. Ubrogepant: First Approval. *Drugs* 2020;80:323-328.
30. UBRELVYTM: For the acute treatment of migraine with or without aura in adults – anytime, anywhere your patients need it. <https://www.ubrelvyhpc.com/> [dostęp 10.07.2020].
31. Efficacy, Safety, and Tolerability Study of Oral Ubrogepant in the Acute Treatment of Migraine (ACHIEVE I). <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02828020> [dostęp 07.07.2020].
32. A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Erenumab (AMG 334) in Chronic Migraine Prevention. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02066415> [dostęp 07.07.2020].
33. Efficacy and Safety of Subcutaneous Administration of Fremanezumab (TEV-48125) for the Preventive Treatment of Migraine (HALO). <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02638103> [dostęp 07.07.2020].
34. Gkiklos P, Mitsikostas DD. Galcanezumab in Migraine Prevention: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Ther Adv Neurol Disord* 2020;13:1756286420918088.
35. Evaluate Efficacy & Safety of Eptinezumab Administered Intravenously in Subjects Experiencing Acute Attack of Migraine (RELIEF). <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04152083> [dostęp 07.07.2020].
36. Charakterystyka Produktu Leczniczego AIMOVIG 70 mg i 140 mg, roztwór do wstrzykiwań. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/aimovig-epar-product-information_pl.pdf [dostęp 08.07.2020].
37. Ajovy (fremanezumab) we wskazaniach: napadowe migrenowe bóle głowy, bóle z odbicia. Opracowanie na potrzeby oceny zasadności wydawania zgody na refundację; 17 października 2019 r. https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/188/RPT/OT.4311.15.2019_Ajovy.pdf [dostęp 30.06.2020].
38. Jak leczyć ból w dobie COVID-19 zdaniem ekspertów. <https://www.termedia.pl/koronawirus/Jak-leczyc-bol-w-dobie-COVID-19-zdaniem-ekspertow,37877.html> [dostęp 10.07.2020].
39. Summary of Product Characteristics. EMGALITY 120 mg solution for injection in pre-filled pen. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/emgality-epar-product-information_en.pdf [dostęp 06.07.2020].
40. A Study Of Galcanezumab In Participants With Episodic Cluster Headache. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02397473> [dostęp 07.07.2020].
41. VYEPTI™ (eptinezumab) https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2020/761119s000lbl.pdf [dostęp 07.07.2020].
42. Negro A, Martelletti P. Gepants for the treatment of migraine. *Expert Opin Investig Drugs*. 2019;28:555-67.
43. Safety and Efficacy Trial of Zavegepant* Intranasal for Hospitalized Patients with COVID-19 Requiring Supplemental Oxygen. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04346615> [dostęp 07.07.2020].