



Kristina RYLIŠKIENĖ
Diana OBELIENIENĖ
Nerija VAIČIENĖ-MAGISTRIS
Dalius JATUŽIS
Antanas VAITKUS

MIGRENOS DIAGNOSTIKA

ir gydymas



Tai – peržiūra. Bendras rodomų puslapių skaičius bus apribotas.

Visa spausdinta knyga: <https://www.knygynas.vu.lt/migrenos-diagnostika-ir-gydymas-2>.

Visa elektroninė knyga: <https://www.knygynas.vu.lt/migrenos-diagnostika-ir-gydymas>.

Kristina RYLIŠKIENĖ
Diana OBELIENIENĖ
Nerija VAIČIENĖ-MAGISTRIS
Dalius JATUŽIS
Antanas VAITKUS

MIGRENOS

diagnostika ir gydymas

MOKOMOJI KNYGA



VILNIAUS
UNIVERSITETO
LEIDYKLA

2020

Kai kurie puslapiai yra neįtraukti į šios knygos peržiūrą.
4–20 puslapiai nerodomi.

Migrenos sunkumo vertinimas

Migrenos sunkumui vertinti **būtina** žinoti [1–3]:

- dienų, kai skauda galvą, skaičių per mėnesį;
- stipraus migreninio skausmo dienų skaičių per mėnesį, šį rodiklį pagal poreikį galima papildyti skaičiumi dienų, kai vemiama;
- dienų skaičių per mėnesį, kai vartojami vaistai nuo galvos skausmo, šį rodiklį galima pagal poreikį išskaidyti į dienas, kai buvo vartojami triptanai, leidžiamieji vaistai, kviesta greitoji medicinos pagalba arba pats ligonis vyko į priėmimo ir skubiosios pagalbos skyrių.

Rekomenduojamos migrenos sunkumo vertinimo priemonės:

- Galvos skausmo kalendorius. Klinikinėje praktikoje pirmenybė teikiama popieriniam 12 mėn. kalendoriui, kuriame galvos skausmas, jo stiprumas ir pagal poreikį kiti rodikliai yra žymimi sutartiniais simboliais [3, 4]. Kalendoriaus pavyzdys yra pateiktas Migrena sergančiųjų asociacijos internetinėje svetainėje <https://sergumigrena.lt/files/migrenos-vertinimas.pdf>.
- Popieriniai dienynai, kuriuose žymimi galimi provokuojantys veiksniai, skausmo charakteristika, vartoti vaistai, jų poveikis ir kiti rodikliai [4]. Kasdienėje praktikoje juos išstumia telefoninės programėlės, iš kurių populiariausios <https://migraine-buddy.com/> ir <https://n1-headache.com/>.
- Turime dvi lietuviškai kalbančiai populiacijai adaptuotas migrenos sunkumo, o kartu ir intensyvesnio priepuolio gydymo bei profilaktinio gydymo poreikio vertinimo skales, kurias pildo pats pacientas [5, 6]. Dažniausiai pasaulyje ne tik klinikiniuose tyrimuose, bet ir kasdienėje praktikoje yra naudojamas migrenos įtakos kasdienei veiklai klausimynas (angl.

Migrenos įtaka kasdienei veiklai

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

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

Migrenos sunkumas laipsniais	Įtaka kasdienei veiklai	Klausimyno rezultatai balais
I	Labai maža	0–5
II	Maža	6–10
III	Vidutinė	11–20
IV	Didelė	> 21

1 PAV. Lietuviškoji MIDAS klausimyno versija ir sunkumo įvertinimas laipsniais

Migraine Disability Assessment – MIDAS). MIDAS sudaro 5 klausimai apie migrenos poveikį darbinei, buitinei veiklai ir laisvalaikiui, taip pat yra du papildomi klausimai apie skausmo dažnį ir jo vidutinį stiprumą per paskutinius tris mėnesius. Migrenos sunkumas vertinamas laipsniais (1 pav.) [5].

Literatūra

1. Evers S, Áfra J, Frese A, et al. EFNS guideline on the drug treatment of migraine - Report of an EFNS task force. *Eur J Neurol* 2006; 13(6): 560–72.
2. Schwedt TJ. Preventive Therapy of Migraine. *Continuum* 2018; 24: 1052–65.
3. Steiner TJ, Jensen R, Katsarava Z, et al. Aids to Management of Headache Disorders in Primary Care (2nd Edition): On Behalf of the European Headache Federation and Lifting the Burden: The Global Campaign against Headache. *J Headache Pain* 2019; 20(1): 57. doi: 10.1186/s10194-018-0899-2.
4. Bendtsen L, Birk S, Kasch H, et al. Reference programme: Diagnosis and treatment of headache disorders and facial pain. Danish Headache Society, 2nd Edition. *J Headache Pain* 2012; 13(S1). doi: 10.1007/s10194-011-0402-9.
5. Ryliškienė K, Jatužis D. Lietuviška Migrenos įtakos veiklai klausimyno versija ir jos patikimumo bei pagrįstumo įvertinimas. *Neurologijos seminarai* 2008; 12(36): 82–7.
6. Zagorskienė I, Abelkis E, Mameniškienė R. Lietuviška Dėl galvos skausmo prarasto laiko klausimyno versija ir jos patikimumo bei pagrįstumo vertinimas. *Neurologijos seminarai* 2018; 22(75): 57–62.

24–37 puslapiai šioje peržiūroje nerodomi.

Pagrindinės vaistų grupės, skiriamos migrenos priepuoliui nutraukti, yra parastieji ir sudėtiniai analgetikai ir (ar) antiemetikai, NVNU ir serotonino receptorių agonistai triptanai, kurie dar vadinami specifiniais migrenos priepuolio gydymo vaistais [1, 2, 7, 8]. Opioidai nerekomenduotini migrenos priepuoliams gydyti dėl neįrodyto efektyvumo lyginant su kitais vaistais bei galimo greito priklausomybės išsivystymo [1, 2, 7, 8]. Dėl galimos priklausomybės turėtų būti vengiamas ir dažnas sudėtinių analgetikų su kodeinu ir kofeinu vartojimas. Esant nedidelio ar vidutinio intensyvumo migrenos priepuoliams ar taikant laiptinį gydymą rekomenduojama pradėti analgetikais ir NVNU, o esant reikalui pykinimui ir (ar) vėmimui slopinti papildomai skirti antiemetiko (9 lentelė).

9LENTELĖ. Rekomenduojami analgetikai, NVNU ir antiemetikai migrenos priepuoliui gydyti [1, 2, 6–8]

Vaisto pavadinimas, skyrimo būdas	Rekomenduojama pradinė dozė (mg)	Maksimali dienos dozė (mg)	Pastabos
PAPRASTIEJI ANALGETIKAI IR NVNU			
Aspirinas, tab.	500–1000	4000	
Diklofenakas, tab., rektalinės žvakutės, injekcijos į raumenis	25–100	150	
Ibuprofenas, tab.	400–600	2400	
Ketoprofenas, tab., injekcijos į raumenis	75–150	150	
Natrio naproksenas, tab.	550	1100	
Acetaminofenas, tab.	1000	4000	Rekomenduojamas esant kontraindikacijoms skirti NVNU
Metamizolis, tab.	1000	3000	Rekomenduojamas esant kontraindikacijoms skirti NVNU

Vaisto pavadinimas, skyrimo būdas	Rekomenduojama pradinė dozė (mg)	Maksimali dienos dozė (mg)	Pastabos
Acetaminofenas / kofeinas / kodeinas 500 / 8 / 30 mg, tab.	2 tab.	8 tab.	Sudėtinis analgetikas, nerekomenduojama vartoti ilgiau nei 3 dienas
ANTIEMETIKAI			
Metoklopramidai, tab., injekcijos į raumenis	10	30	Skiriama esant pykinimui ir (ar) vėmimui
Domperidonai, tab.	10	30	Skiriama esant pykinimui ir (ar) vėmimui

NVNU – nesteroidiniai vaistai nuo uždegimo

Triptanai, 5-HT_{1B/1D} serotonino receptorių agonistai. Intrakraniinių arterijų lygiuosiuose raumenyse yra serotonino 5-HT_{1B} receptorių, o trišakio nervo sensorinėse skaidulose – 5-HT_{1D} receptorių. Triptanų veikimo mechanizmas pagrįstas minėtų receptorių aktyvacija. Aktyvindami 5-HT_{1B} receptorių triptanai sukelia kraujagyslių vazokontrikciją [9], o aktyvindami 5-HT_{1D} receptorių slopina uždegimo sukeltą neuropeptidų išsiskyrimą trišakio nervo galinėse skaidulose [10] bei neurotransmiterių išsiskyrimą trišakio nervo branduolio apatinėje dalyje [11]. Pirmasis triptanų grupės vaistas sumatriptanas migrenos priepuoliams gydyti klinikinėje praktikoje vartojamas nuo 1991 metų [12]. Sumatriptanas ir zolmitriptanas yra selektyvūs 5-HT_{1B/1D} serotonino receptorių agonistai, tik pastarojo agonistinis poveikis yra beveik du kartus stipresnis, naratriptanas pasižymi dideliu afinitetu 5-HT receptorių 1B, 1D ir 1F potipiams, rizatriptanas – 1B, 1D, 1A, 1E ir 1F, o eletriptanas – 1B, 1D, 1A, 1E ir 5-HT₇ [13]. Triptanų farmakodinamika ir farmakokinetika pateikiama 10 lentelėje.

10 LENTELĖ. Triptanų farmakodinamika ir farmakokinetika [13]

Vaistas (V)	Vaisto forma	Rekomenduojama dozė (mg)	t_{\max}^* (val.)	$t_{1/2\beta}^*$ (val.)	Bio-prieinamumas (%)	Skausmo sumažėjimas (%)*****	
						per 2 val.	per 4 val.
Sumatriptanas	tab.	100	2,5	2–2,5	14	56–67	71
	į poodj	6	0,25	2	96	80	
	nosies purškalas	20		2		72–74	
Zolmitriptanas	tab.	2,5	2,5	3	40	62–65	70–75
Naratriptanas	tab.	2,5	3,5	5–6	63/74***	40	60–68
	į poodj	1	0,2	5		75	
Rizatriptanas	tab.	10	1	2–2,5	47	67–77	
Eletriptanas	tab.	80	1,5	4–5	50	77	
Almotriptanas	tab.	12,5	2,5	3,6	70	70	
Frovatriptanas	tab.	2,5	2–4	25	24/30***	38	68

* t_{\max} – pikinė koncentracija; *** $t_{1/2\beta}$ – vidutinis eliminavimo pusperiodis; *** moterims / vyrams; **** Duomenys pateikti iš klinikinių studijų, atliktų lyginant vaistą su placebo, metaanalizės; tab. – tabletė.

5-HT_{1B/1D} serotonino receptorių agonistai migrenos priepuolį gydo efektyviausiai ir turėtų būti vartojami esant didelio ar vidutinio intensyvumo galvos skausmui ar nesant atsako į paprastuosius analgetikus ir NVNU [1, 7, 8, 14]. Tačiau priklausomai nuo poveikio 5-HT receptoriams, farmakodinaminių bei farmakokinetinių savybių jų efektyvumas pacientams gali būti skirtingas. Minėtos savybės lemia triptanų pradžios veikimo greitį ir trukmę (11 lentelė), ir į tai, kaip ir į paskesnes rekomendacijas skiriant šiuos vaistus, reikėtų atsižvelgti [1–4, 7, 8, 14]:

- Sumatriptano 6 mg poodinė injekcija (Lietuvoje neregistruotas) – efektyviausias migrenos priepuolio gydymas.

11 LENTELĖ. Rekomenduojami triptanai migrenos priepuoliui gydyti [1, 2, 6–8, 14]

Vaisto pavadinimas	Vaisto forma	Vienkartinė dozė (mg)	Maksimali dienos dozė (mg)
Greitos veikimo pradžios triptanai			
Sumatriptanas	Injekcija į poodį*	6	12
Eletriptanas*	Tab.	40	80
Rizatriptanas	Tab.	10	20
Zolmitriptanas	Nosies purškalas*	5	10
Vidutiniškai greitos veikimo pradžios triptanai, turintys ilgesnę veikimo trukmę			
Sumatriptanas	Tab. Nosies purškalas*	50–100 10–20	300
Zolmitriptanas	Tab.	5	10
Almotriptanas	Tab.	12,5	25
Lėtos veikimo pradžios triptanai, turintys ilgai išliekančią veikimo trukmę			
Naratriptanas	Tab.	2,5	5
Frovatriptanas	Tab.	2,5	5

*Lietuvoje neregistruotas.

- Eletriptanas (Lietuvoje neregistruotas) ir rizatriptanas yra efektyviausi geriamieji triptanai.
- Almotriptanas ir eletriptanas sukelia mažiausiai šalutinių reiškinių.
- Frovatriptanas ir naratriptanas – ilgiausiai veikiantys triptanai.
- Triptanų efektyvumas yra didesnis pavartojus migreniniam galvos skausmui prasidėjus.
- Jei pirmoji triptano dozė yra neveiksminga, po 2 val. rekomenduojama skirti antrąją dozę.
- Jei vienas triptanas nebuvo veiksmingas gydant du priepuolius iš eilės, reikėtų bandyti skirti kitą triptaną.

- Jei triptano monoterapija neveiksminga, rekomenduojama skirti sudėtinę terapiją: triptaną kartu su ilgo veikimo NVNU (naprokseno 1000 mg arba natrio naprokseno 1100 mg) arba pastarąjį pridėti po dviejų dozių triptano. Ši sudėtinė terapija gali būti veiksminga grįžtamo migrenos priepuolio prevencijai.
- Dėl galimo vazokonstriktinio šalutinio poveikio triptanų vartojimas yra kontraindikuojamas pacientams, sergantiems tokiais širdies ir kraujagyslių ligoms kaip krūtinės angina, koronarinė širdies liga, persirgta miokardo infarktas, praeinantysis smegenų išemijos priepuolis, galvos smegenų infarktas ar pažengusi periferinių kraujagyslių aterosklerozė.

Skiriant vaistus migrenos priepuoliui gydyti reikia prisiminti, kad per dažnas vaistų vartojimas gali sukelti ne tik šalutinių reiškinių, bet ir ilgai vartojamų vaistų nulemtą galvos skausmą [15]. Todėl paprastųjų analgetikų ir NVNU nerekomenduojama vartoti ≥ 15 d./mėn., sudėtinių analgetikų, triptanų, opioidų – ≥ 10 d./mėn. [8, 16]. Esant dažnam poreikiui vartoti minėtus vaistus bei dažniems migrenos priepuoliams, reikia svarstyti profilaktinio migrenos gydymo būtinumą.

Literatūra

1. Worthington I, Prigsheim T, Gawel MJ, et al. Canadian Headache Society guideline: acute drug therapy for migraine headache. *Can J Neurol Sci* 2013; 40(S3): S1–80.
2. Vargas BB. Acute treatment of migraine. *Continuum* 2018; 24 (4): 1032–51.
3. Becker WJ. Acute migraine treatment. *Continuum* 2015; 21(4): 953–72.
4. Evers S, Áfra J, Frese A, et al. EFNS guideline on the drug treatment of migraine - Report of an EFNS task force. *Eur J Neurol* 2006; 13(6): 560–72.
5. Law S, Derry S, Moore RA. Sumatriptan plus naproxen for the treatment of acute migraine attacks in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2016; 20 (4): CD008541. doi: 10.1002/14651858.CD008541.pub3.

6. Edmeads J. Defining response in migraine: which endpoints are important? *Eur Neurol* 2005; 53(S1): 22–28.
7. Bendtsen L, Birk S, Kasch H, et al. Reference programme: Diagnosis and treatment of headache disorders and facial pain. Danish Headache Society, 2nd Edition. *J Headache Pain* 2012; 13(S1). doi: 10.1007/s10194-011-0402-9.
8. Diener H-C, Holle-Lee D, Nägel S, et al. Treatment of migraine attacks and prevention of migraine: Guidelines by the German Migraine and Headache Society and the German Society of Neurology. *Clin Transl Neurosci* 2019; 3(1): 2514183X1882337. doi: 10.1177/2514183x18823377.
9. Humphrey P, Goadsby PJ. Mode of action of the antimigraine drug sumatriptan. *Trends Pharmacol Sci* 1991; 12: 444–6.
10. Rebeck GW, Maynard KI, Hyman BT, et al. Selective 5HT1D alpha serotonin receptor gene expression in trigeminal ganglia: Implications for antimigraine drug development. *Proc Natl Acad Sci USA* 1994; 91: 3666–9.
11. Goadsby PJ. Studies of cerebrovascular pain pathways of relevance to migraine. In: Olesen J, Moskowitz MA, ed. *Experimental headache models*. Philadelphia: Lippincott Raven Press, 1995: 5–25.
12. Cady RK, Wendt JK, Kirchner JR, et al. Treatment of acute migraine with subcutaneous sumatriptan. *JAMA* 1991; 265: 2831–5.
13. Jhee SS, Shiovitz T, Crawford AW, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of the triptan antimigraine agents. A comparative review. *Clin Pharmacokinet* 2001; 40 (3): 189–205.
14. BASH National Headache Management System for Adults 2019. http://www.bash.org.uk/downloads/guidelines2019/01_BASHNationalHeadache_Management_SystemforAdults_2019_guideline_versi.pdf [žiūrėta 2020-05-16].
15. Limmroth V, Katsarava Z, Fritsche G, et al. Features of medication overuse headache following overuse of different acute headache drugs. *Neurology* 2002; 59 (7): 1011–4.
16. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS). *The International Classification of Headache Disorders*, 3rd edition. *Cephalalgia* 2018; 38(1): 1–211.

Migrenos priepuolio gydymo naujienos: ditanai ir gepantai*

JAV Maisto ir vaistų administracija (angl. *Food and Drug Administration* – FDA) 2019 m. spalį patvirtino migrenos priepuolio su aura ir be auros gydymą 50 mg ir 100 mg lasmiditano tabletėmis [1]. Tai yra vienintelis **ditanų** (arba kitaip – neuronus veikiančių vaistų nuo migrenos, angl. *neurally acting anti-migraine agents* – NAAMA) klasės atstovas [2]. FDA patvirtinimas duotas įvertinus dviejų III fazės atsitiktinių imčių dvigubai aklų placebo kontroliuojamų kliniki- nių tyrimų (SAMURAI, SPARTAN) rezultatus. Kadangi šis vaistas veikia centrinę nervų sistemą, reikia įvertinti galimą pripratimą. Nu- statyta, kad pripratimas prie lasmiditano yra reikšmingai mažesnis nei prie alprazolamo, bet reikšmingai didesnis, palyginti su placebo. Šiuo metu laukiama pripratimo prie lasmiditano galutinio įvertini- mo duomenų [1].

- **Farmakodinamika.** Lasmiditanas yra geriamasis selektyvus didelio afiniteto serotonino (5-HT) 1F receptoriaus agonistas, tuo jis skiriasi nuo triptanų, kurių afinitetas 1F receptoriui yra daug mažesnis. 1F receptorių agonizmas turi skausmo mal- šinamąjį poveikį, panašų į triptanų, bet nesukelia vazokons- trikcijos [1, 2]. Nustatytas teigiamas lasmiditano poveikis li- goniams, kuriems triptanai buvo neveiksmingi [3].
- **Farmakokinetika.** Gali būti vartojamas nepriklausomai nuo maisto. Vaisto bioprieinamumas yra 40 %, pikinė koncentra- cija nustatoma po 1,8 val., vidutinis eliminavimo pusperio- dis – 5,7 valandos. Beveik visas lasmiditanas metabolizuoja- mas nepriklausomai nuo citochromo P450 sistemos. Nere- komenduojama šio vaisto skirti su P-glikoproteino ir krūties

* Lietuvoje šiuo metu neregistruoti.

vėžio rezistentinio baltymo (BCRP) inhibitoriais (chinidinas, karvedilolis, eltrombopagas, kurkuminas). Lasmiditanas neveikia sumatriptano farmakokinetikos. Nenustatyta lasmiditano ir topiramato bei propranololio tarpusavio sąveikos [1].

- **Dozavimas.** Priepuoliui nutraukti rekomenduojama 50 mg, 100 mg arba 200 mg vienkartinė paros dozė, jei poveikio skausmui nėra ar jis nepakankamas – antra dozė nevartojama [1].
- **Nepageidaujamas poveikis.** Lasmiditanas dažniausiai yra gerai toleruojamas, nepageidaujami reiškiniai yra nedidelio ar vidutinio intensyvumo. Nurodomas dažniausias nepageidaujamas poveikis: svaigulys (dažnis 8,6 %, 15,3 % ir 17,2 % pavartojus atitinkamai 50 mg, 100 mg ir 200 mg lasmiditano vs 2,9 % placebo grupėje), parestezijos, mieguistumas, pykinimas, nuovargis, raumenų silpnumas. Kardiovaskuliniai nepageidaujami reiškiniai yra reti (0,3 % tachikardija, 0,2 % bradikardija). Dėl sukeliama svaigulio nerekomenduojama vairuoti ar dirbti su mechanizmais 8 val. po vaisto vartojimo [1, 2].
- **Vartojimas klinikinėje praktikoje.** Lasmiditanas yra veiksmingas ir gerai toleruojamas vaistas, kuris gali būti skiriamas kaip antrojo pasirinkimo preparatas migrenos priepuoliui gydyti, jei triptanai yra neveiksmingi, blogai toleruojami, arba kaip pirmojo pasirinkimo vaistas ligoniams, turintiems kardiovaskulinę riziką [4].

2019 m. gruodį ir 2020 m. vasarį FDA patvirtino migrenos priepuolio su aura ir be auros gydymą atitinkamai ubrogepanto 50 mg ir 100 mg tabletėmis [5] bei rimegepanto 75 mg tablete. Tai yra antros kartos su kalcitonino genu susijusio peptido (angl. *calcitonine gene-related peptide* – CGRP) receptorių antagonistai **gepantai**. FDA gepantų patvirtinimas duotas kiekvienam vaistui įvertinus dviejų III fazės atsitiktinių imčių dvigubai aklų placebo kontroliuojamų klinikinių tyrimų rezultatus. Šiuo metu vyksta trečios kartos nosies purškalo vazegepanto priepuoliui gydyti ir jau minėto rimegepanto bei atogepanto profilaktinio gydymo veiksmingumo ir saugumo tyrimai [6].

- **Farmakodinamika.** Gepantai yra selektyvūs CGRP antagonistai, nesukeliantys vainikinių ir smegenų dangalų arterijų vazokonstrikcijos [5]. CGRP yra pagrindinis trigeminovaskulinės, trigeminocervikalinės ir trigeminotalaminės nociceptinės sistemos mediatorius, aptinkamas ir smegenų kamieno srityse, dalyvaujantiose migrenos patogenezėje, pavyzdžiui, perikaveduktinėje pilkojoje medžiagoje. Nustatyta, kad priešpuolio metu CGRP koncentracija jungo venoje didėja, priešpuoliui ištikus skiriami triptanai mažina CGRP koncentraciją, o CGRP intraveninė injekcija sukelia migreninį galvos skausmą migrena sergantiems asmenims [6].
- **Farmakokinetika.** Ubrogepantas ir rimegepantas gali būti vartojami nepriklausomai nuo maisto. Pikinė vaistų koncentracija nustatoma po 1,5 val., vidutinis ubrogepanto eliminavimo pusperiodis 5–7 val., rimegepanto – 11 valandų. Ubrogepantas ir rimegepantas metabolizuojamas CYP3A4, todėl nerekomenduojama jų vartoti su stipriais šio fermento inhibitoriais (ketakonazolis, itrakonazolis, klaritromicinas) ar stipriais induktoriais (fenitoinas, barbitūratai, rifampinas, jonažolės). Vartojant vidutinio stiprumo CYP3A4 inhibitorius (ciklosporinas, ciprofloksacinas, flukonazolis, fluvoksaminas, greipfrutų sultys) reikia mažinti ubrogepanto dozę, o rimegepanto pakartotinė dozė turėtų būti vartojama ne anksčiau kaip po 48 valandų. Vartojant P-glikoproteino ir BCRP inhibitorius (chinidinas, karvedilolis, eltrombopagas, kurkuminas) reikia mažinti ubrogepanto dozę, o rimegepanto vartoti nerekomenduojama [5, 7]. Ubrogepantas neveikia sumatriptano, acetaminofeno, naprokseno farmakokinetikos, rimegepantas – sumatriptano farmakokinetikos [5, 7].
- **Dozavimas.** Priešpuoliui rekomenduojama 50 mg arba 100 mg ubrogepanto, o jei poveikis nepakankamas, pakartotinė vaisto dozė vartojama ne anksčiau nei po 2 valandų. Maksimali ubrogepanto dozė – 200 mg per parą. Esant kepenų ar inkstų

funkcijos sutrikimams rekomenduojama ubrogepanto dozė – 50 mg [5]. Priepuoliui rekomenduojama 75 mg vienkartinė poliežuvinio ar geriamojo rimegepanto paros dozė [7].

- ***Nepageidaujamas poveikis.*** Ubrogepantas paprastai toleruojamas gerai, dažniausiai sukeliama nepageidaujama reakcija – pykinimas ir mieguistumas [5]. Dažniausias rimegepanto nepageidaujamas reiškinys – pykinimas [7].
- ***Vartojimas klinikinėje praktikoje.*** Gepantai yra veiksmingi ir gerai toleruojami vaistai, kurie gali būti skiriami kaip antrojo pasirinkimo preparatai migrenos priepuoliui gydyti, jei triptanai yra neveiksmingi, blogai toleruojami, arba kaip pirmojo pasirinkimo vaistai ligoniams, turintiems kardiovaskulinę riziką. Rimegepantas taip pat galėtų būti skiriamas pacientams, kuriems yra didelė ilgai vartojamų vaistų sukeliama galvos skausmo rizika [6].

Literatūra

1. Lamb YN. Lasmiditan: First approval. *Drugs* 2019; 79(18): 1989–96.
2. Curto M, Cipolla F, Cisale GY, et al. Profiling lasmiditan as a treatment option for migraine. *Expert Opin Pharmacother* 2020; 21(2): 147–53.
3. Kniewel 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.
4. Do TP, Guo S, Ashina M. Therapeutic novelties in migraine: New drugs, new hope? *J Headache Pain* 2019; 20(1): 1–13. doi: 10.1186/s10194-019-0974-3.
5. Scott LJ. Ubrogepant: First approval. *Drugs* 2020; 80(3): 323–8.
6. Moreno-Ajona D, Pe A. Gepants, calcitonin-gene-related peptide receptor antagonists: what could be their role in migraine treatment? *Curr Opin Neurol* 2020; 33 (3): 309–15.
7. Nurtec ODT prescribing information, FDA. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2020/212728s000lbl.pdf [žiūrėta 2020-05-31].

Profilaktinis migrenos gydymas geriamaisiais vaistais

Profilaktinio migrenos gydymo tikslas – sumažinti galvos skausmo priepuolių dažnį, jų stiprumą ir trukmę bei skausmo sukeltą negalią (12 lentelė). Laiku paskirtas profilaktinis gydymas gali apsaugoti nuo migrenos tapimo lėtine ir ilgai vartojamų vaistų sukeliama galvos skausmo. Būtina atkreipti dėmesį, kad profilaktinio gydymo sėkmė priklauso ir nuo paciento lūkesčių. Ligoniui turėtų būti paašškintas šio gydymo siekis, dažniausiai pasitaikantys vartojamų vaistų nepageidaujami reiškiniai, jų tikėtinas dažnis, sunkumas, laipsniškas vaisto dozės didinimas, poveikio įvertinimo būtinybė po 3 mėn. ir ilga vartojimo trukmė [1, 2].

Migrenos profilaktinio gydymo tikslai [1–5]:

- sumažinti migrenos dienų skaičių;
- sutrumpinti priepuolį, sumažinti jo intensyvumą, sumažinti priepuoliui skiriamų vaistų vartojimą;
- pagerinti priepuoliui skiriamų vaistų veiksmingumą;
- mažinti su migrena susijusią negalią ir gerinti funkcionavimą kasdienėje veikloje;
- gerinti su sveikata susijusią gyvenimo kokybę.

Migrenos profilaktinio gydymo indikacijos [1–5]:

- priepuolių dažnis ≥ 4 per mėn.;
- gali būti skiriama ir retesniems priepuoliams, jei dėl jų smarkiai blogėja paciento kasdienio gyvenimo kokybė (žr. skyrių „Migrenos sunkumo vertinimas“), arba jei priepuoliai neturi veiksmingo gydymo, pavyzdžiui, hemipleginė migrena, migrena su kamienine aura, dažni, užsitęsę ar nemalonūs auros simptomai arba jau įvykęs migreninis infarktas.

Profilaktinis gydymas tinkama doze skiriamas ne trumpiau nei 2–3 mėnesius. Profilaktinius geriamuosius vaistus pradeda varto-

12 LENTELĖ. Profilaktinis migrenos gydymas [1–5]

Vaistų grupės	Paros dozė (mg)	Nepageidaujami reiškiniai
Beta blokatoriai: Propranololis Metoprololis	40–240 50–200	Bradikardija, arterinė hipotenzija, lytinės funkcijos sutrikimai, bendras silpnumas
Vaistai nuo epilepsijos: Valproinė rūgštis* Topiramatas	500–1500 50–200	*Valproinė rūgštis neskiriama vaisingo amžiaus moterims. Topiramatas gali sukelti svorio mažėjimą, parestezijas, mieguistumą
Renino ir angiotenzino sistema veikiantys vaistai: Lisinoprilis Kandesartanas	10–20 16	Galvos svaigimas, arterinė hipotenzija, tirpimas, kreatinino padaugėjimas
Kalcio kanalų blokatoriai: Flunarizinas**	5–10	Galvos skausmas, dantėnų išvešėjimas, vidurių užkietėjimas, mieguistumas, svorio didėjimas
Antidepresantai: Amitriptilinas Nortriptilinas Venlafaksinas	10–100 25–100 37,5–150	Svorio didėjimas, mieguistumas, galvos svaigimas, tachikardija, arterinė hipotenzija
Papildai: Magnio citratas Kofermentas Q10	600 300–400	

* Vaisingo amžiaus moterims valproinės rūgšties turinčius vaistus turėtų skirti ir jas prižiūrėti tik galvos skausmo specialistas. Dėl teratogeninio poveikio šis vaistas gali būti rekomenduojamas tik tada, kai kiti vaistai netoleruojami arba neveiksmingi. Išimtiniais atvejais vaisto skyrimas turi būti aptartas su paciete, privalomai pasirašoma sutikimo forma, kurioje pateiktas rizikos įvertinimas; ** Lietuvoje neregistruotas

ti nuo minimalios dozės nurodant, kaip titruoti. Jei pasiekus maksimalią dozę poveikio nėra arba atsiranda nepageidaujamų reiškinių, rekomenduojama gydymą tęsti kitos grupės vaistu. Gerai toleruojamas veiksmingas (t. y. skausmo dienų skaičių sumažinantis $\geq 50\%$) gydymas turi būti tęsiamas bent 6–12 mėnesių [1–5].

Literatūra

1. Steiner TJ, Jensen R, Katsarava Z, et al. Aids to Management of Headache Disorders in Primary Care (2nd Edition): On Behalf of the European Headache Federation and Lifting the Burden: The Global Campaign against Headache. *J Headache Pain* 2019; 20(1): 57. doi: 10.1186/s10194-018-0899-2.
2. Bendtsen L, Birk S, Kasch H, et al. Reference programme: Diagnosis and treatment of headache disorders and facial pain. Danish Headache Society, 2nd Edition. *J Headache Pain* 2012; 13(S1). doi: 10.1007/s10194-011-0402-9.
3. Diener H-C, Holle-Lee D, Nägel S, et al. Treatment of migraine attacks and prevention of migraine: Guidelines by the German Migraine and Headache Society and the German Society of Neurology. *Clin Transl Neurosci* 2019; 3(1): 2514183X1882337. doi: 10.1177/2514183x18823377.
4. Evers S, Áfra J, Frese A, et al. EFNS guideline on the drug treatment of migraine - Report of an EFNS task force. *Eur J Neurol* 2006; 13(6): 560–72.
5. Schwedt TJ. Preventive Therapy of Migraine. *Continuum* 2018; 24: 1052–65.

Monokloniniai antikūnai prieš CGRP ir jo receptorių

Su kalcitonino genu susijęs peptidas (angl. *calcitonine gene-related peptide* – CGRP) pirmą kartą aprašytas 1982 m. Jis yra sudarytas iš 37 aminorūgščių, randamas centrinėje ir periferinėje nervų sistemoje (α CGRP) bei kituose audiniuose (žarnyne β CGRP). CGRP yra ne tik stiprus smegenų arterijų ir arteriolių vazodilatatorius, bet ir skausminio impulso plitimui svarbus neuromediatorius. Trigeminovaskulinėje sistemoje nustatytos dvi pagrindinės neuronų populiacijos: CGRP sintetinantys ir išskiriantys (plonos nemielinizuotos nocicepcinės C skaidulos) bei CGRP receptorius turintys (plonos mielinizuotos nocicepcinės A δ skaidulos) neuronai [1]. CGRP koncentracija kraujyje didėja eksperimentiškai dirginant trišakio nervo mazgą migrenos priepuolio metu, jo infuzija sukelia migrenos priepuolį žmonių migrenos modeliams, o CGRP išskyrimą blokuojantys vaistai (5HT1B1D agonistai triptanai) nutraukia migrenos priepuolį. Kadangi CGRP ir jo receptorių veikiantys antikūnai yra stambios molekulės, nepereinančios hematoencefalinio barjero, manoma, kad jų poveikis migrenai pasireiškia periferinės sensitizacijos slopinimu, veikiant trišakio nervo mazgą arba trišakio nervo skaidulas Ranvier mazge [2, 3].

Šiuo metu Europos medicinos agentūra (EMA) profilaktiniam migrenos gydymui yra patvirtinusi tris monokloninius antikūnus: du iš jų (fremanezumabas, galkanezumabas) blokuoja CGRP ir vienas (erenumabas) – CGRP receptorių. FDA profilaktiniam migrenos gydymui yra patvirtinusi ir vienintelį intraveninį monokloninį antikūną eptinezumabą (žr. 13 lentelę). Tai pirmoji ligai specifinė migrenos profilaktikai skirtų vaistų klasė, kurios poveikis dažnai epizodinei ir lėtinei migrenai be ilgai vartojamų vaistų sukkelto galvos skausmo ir su juo įrodytas atsitiktinių imčių, placebo kontroliuojamais tyri-

mais [4]. Migrenos dienų per mėnesį skaičiaus sumažėjimas gydant epizodinę ir lėtinę migreną šiais vaistais yra vidutinis, palyginti su placebo, bet absoliutus pagerėjimas yra didesnis, nes įskaičiuojamas ir placebo poveikis [4, 5]. ***Monokloninių antikūnų prieš CGRP ir jo receptorių praktiniai privalumai:***

- patogu naudoti;
- nereikia ilgai titruoti dozės;
- jei vaistas yra veiksmingas, jo poveikis dažniausiai pasireiškia per pirmąsias savaites [5, 6], tačiau lėtine migrena sergantiems pacientams teigiamas poveikis gali išryškėti ir po 3–6 mėnesių;
- galima skirti prieš vaistų nutraukimą ir po jo esant ilgai vartojamų vaistų sukeltam galvos skausmui [5];
- gali būti veiksmingi, net jei kita tradicinė profilaktika geriamaisiais vaistais buvo neveiksminga [7, 8];
- nėra sąveikos su kitais vaistais, skiriamais migrenos priepuoliui ar profilaktikai;
- geras toleravimas, atitinkantis placebo grupės nepageidaujamų reiškinių dažnį, nėra tradicinių geriamųjų profilaktinių vaistų sukeltam nepageidaujamų reiškinių (mieguistumo, pažinimo funkcijų slopinimo, kūno masės pokyčių) [5, 6];
- šiuo metu manoma, kad rišančiųjų ar neutralizuojančiųjų antikūnų tyrimai skiriant gydymą nėra reikalingi [5];
- šios klasės vaistai neveikia imuninės sistemos, gali būti saugiai skiriami COVID-19 pandemijos laikotarpiu [9].

Atvirų tyrimų duomenimis (erenumabo tyrimo trukmė > 3 metai, fremanezumabo > 6 mėn.), vaisto veiksmingumas ir saugumas atitinka atsitiktinių imčių klinikinių tyrimų duomenis. Tačiau daryti išvadas apie labai ilgai vartojamų monokloninių antikūnų saugumą dar per anksti [5, 10, 11].

Profilaktinio migrenos gydymo monokloniniais antikūnais prieš CGRP ir jo receptorių skyrimo indikacijos:

- turi būti įvertintas profilaktinio gydymo poreikis: profilaktika skiriama lėtinei migrenai ir dažnai epizodinei migrenai, kai migreninių skausmo dienų yra keturios ir daugiau per mėnesį. Jei skausmo dienų yra mažiau nei keturios, profilaktikos skyrimas gali būti svarstomas esant vidutinio sunkumo negaliai, apskaičiuotai naudojant migrenai specifinius klausimynus, pavyzdžiui, MIDAS (žr. skyrių „Migrenos sunkumo vertinimas“) [6, 12];
- pageidautina, kad prieš tai pacientui būtų skirtas tinkamos trukmės (bent 3 mėnesius) ir tinkamos dozės profilaktinis gydymas bent dviem geriamaisiais profilaktiniais skirtingų klasių vaistais ir nustatyta, kad šis gydymas buvo neveiksmingas arba pacientas jo netoleravo dėl nepageidaujamų reiškinių, arba jo nebuvo galima skirti dėl kontraindikacijų [5, 6].

Monokloniniai antikūnai gydančio gydytojo sprendimu gali būti skiriami kaip monoterapija arba politerapija (tęsiant seniau pradėtą profilaktiką geriamaisiais vaistais), nes geriamųjų vaistų ir šios klasės vaistų sąveikos nėra arba ji minimali [6]. Duomenų apie monokloninių antikūnų vartojimą kartu su onabotulinotoksinu A šiuo metu dar neturima [5], bet naujausiose kai kurių šalių lėtinės migrenos gydymo rekomendacijose toks derinys jau yra minimas [13]. Pradinį gydymo veiksmingumą rekomenduojama vertinti po 3 mėnesių. Jei poveikis yra dalinis, gydytojo sprendimu pakartotinai veiksmingumas įvertinamas po 6 mėnesių. Tęstinio gydymo poreikį rekomenduojama vertinti po 12 mėnesių [6].

Gydymas laikomas veiksmingu, jei yra tenkinama bent viena iš šių sąlygų:

1. nustatomas galvos skausmo ir (ar) migrenos dienų skaičiaus (ligonio gali būti prašoma nurodyti būtent stipraus skausmo dienas, kas yra suprantama kaip migrenos dienos) sumažėjimas 50 % ir daugiau, palyginti su buvusiu iki gydymo dienų skaičiumi, tam rekomenduojama skausmo dienas žymėti galvos skausmo kalendoriuje;

2. nustatomas migrenos sukeltas negalios sumažėjimas, naudojant specifines migrenai kultūriškai adaptuotas ir psichometriškai ištirtas skales, pavyzdžiui, MIDAS (žr. skyrių „Migrenos sunkumo vertinimas“) [14] ar kitas. Jei pradinis MIDAS įvertis buvo 11–20 balų, jo sumažėjimas turėtų būti 5 ir daugiau balų. Jei pradinis MIDAS įvertis buvo > 20 balų, jis turėtų sumažėti 30 % [6].

Monokloniniai antikūnai neskiriami nėščiosioms. Juos vartojant reikalinga veiksminga kontracepcija.

Monokloniniai antikūnai skirtini atsargiai pacientams, kurie nebuvo įtraukti į monokloninių antikūnų prieš CGRP ar jo receptorių klinikinius tyrimus ir neturima duomenų apie jų saugumą. Tai yra:

- žindančios moterys;
- alkoholiu ar psichoaktyviosiomis medžiagomis piktnaudžiaujantys asmenys;
- širdies kraujagyslių (blogai kontroliuojama arterinė hipertenzija, nestabili krūtinės angina, iš anamnezės žinomas miokardo infarktas, aortokoronarinių jungčių operacija ar kitos širdies revaskuliarizacijos procedūros) ir cerebravaskulinėmis (anamnezėje insultas, PSIP) ligomis sergantys pacientai;
- ligoniai, turintys sunkią protinę negalią [5].

Praktinės monokloninių antikūnų prieš CGRP ar jo receptorių išrašymo rekomendacijos:

- vaistą pagal indikacijas skiria ir pirmąkart išrašo gydytojas neurologas, turintis migrenos profilaktinio gydymo patirties, nes pagal šiuo metu galiojančią (2020-05-22) kompensuojamųjų vaistų receptų išrašymo tvarką pirmąkart vaisto gali būti išrašoma vienam mėnesiui, antram ir trečiam mėnesiui vaistą gali išrašyti šeimos gydytojas arba gydytojas neurologas;
- vaisto veiksmingumą po 3 mėn. vertina gydytojas neurologas. Esant daliniam teigiamam poveikiui, gydytojo neurologo

sprendimu vaisto veiksmingumas gali būti vertinamas pakartotinai po 6 mėn. nuo gydymo pradžios. Vėliau vaistą iki tęstinio gydymo poreikio įvertinimo gali išrašyti šeimos gydytojas arba gydytojas neurologas;

- tęstinio gydymo poreikį po 12 mėn. nuo vaisto vartojimo pradžios ir vėliau kas 12 mėn. įvertina gydytojas neurologas.

13 LENTELĖ. Monokloniniai antikūnai prieš CGRP ir jo receptorių

Vaisto pavadinimas	Skyrimo būdas	Įvadinė dozė	Palaikomoji dozė	Skyrimo dažnis
Erenumabas	Į poodį	70 mg dažnai epizodinei migrenai, dozę galima didinti iki 140 mg priklausomai nuo atsako; 140 mg lėtinei migrenai	70–140 mg	Kas 4 sav.
Fremanezumabas	Į poodį	225 mg	225 mg	Kas 4 sav.
	Į poodį	675 mg	675 mg	Kas 12 sav.
Galkanezumabas	Į poodį	240 mg	120 mg	Kas 4 sav.
Eptinezumabas	30 min. intraveninė infuzija su 100 ml 0,9 % NaCl	100–300 mg	100–300 mg	Kas 12 sav.

Literatūra

1. Edvinsson L. Role of cgrp in migraine. *Handb Exp Pharmacol* 2019; 255: 121–30.
2. Edvinsson L, Haanes KA, Warfvinge K, et al. CGRP as the target of new migraine therapies - successful translation from bench to clinic. *Nat Rev Neurol* 2018; 14(6): 338–50.
3. Edvinsson JCA, Warfvinge K, Krause DN, et al. C-fibers may modulate adjacent A δ -fibers through axon-axon CGRP signaling at nodes of Ranvier in the trigeminal system. *J Headache Pain* 2019; 20(1): 105. doi: 10.1186/s10194-019-1055-3.
4. Raffaelli B, Neeb L, Reuter U. Monoclonal antibodies for the prevention of migraine. *Expert Opin Biol Ther* 2019; 19(12): 1307–17.
5. Sacco S, Bendtsen L, Ashina M, et al. Correction to: European headache federation guideline on the use of monoclonal antibodies acting on the calcitonin gene related peptide or its receptor for migraine prevention (*Journal of Headache and Pain* 2019; 20(1): 6. doi: 10.1186/s10194-018-0955-y). *J Headache Pain* 2019; 20(1): 58. doi: 10.1186/s10194-019-0972-5.
6. 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.
7. 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): 2280–7.
8. 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): 1030–40.

9. Szperka CL, Ailani J, Barmherzig R, et al. Migraine Care in the Era of COVID-19: Clinical Pearls and Plea to Insurers. *Headache* 2020. doi:10.1111/head.13810.
10. Tepper SJ. Anti-Calcitonin Gene-Related Peptide (CGRP) Therapies: update on a previous review after the American Headache Society 60th scientific meeting, San Francisco, June 2018. *Headache* 2018; 58: 276–90.
11. 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): 1455–64.
12. Vaistinių preparatų ir medicinos pagalbos priemonių kompensavimo komisijos posėdžio protokolas Nr. LKV-12/20. <http://sam.lrv.lt/uploads/sam/documents/files/2020-04-03%20vie%C5%A1as%20protokolas.pdf> [žiūrėta 2020-05-22].
13. Kouremenos E, Arvaniti C, Constantinidis TS, et al. Consensus of the Hellenic Headache Society on the diagnosis and treatment of migraine. *J Headache Pain* 2019; 20(1). doi: 10.1186/s10194-019-1060-6.
14. Ryliškienė K, Jatužis D. Lietuviška Migrenos įtakos veiklai klausimyno versija ir jos patikimumo bei pagrįstumo įvertinimas. *Neurologijos seminarai* 2008; 12: 82–87.

58–67 puslapiai šioje peržiūroje nerodomi.

Gydymas

Lėtinę migreną turėtų atpažinti šeimos gydytojas, bet sudaryti jos gydymo planą – neurologas. Geriausia tokius pacientus gydyti galvos skausmo centre dalyvaujant ne tik neurologui, bet ir psichiatrui, psichologui, kineziterapeutui, pagal poreikį odontologui, ginekologui, dietologui [7].

- Pirmiausia turi būti įvertinta, ar kartu yra ilgai vartojamų vaistų sukeltas galvos skausmas. Nustačius MOH, pacientas informuojamas, kad būtina nutraukti arba labai sumažinti (ne daugiau kaip 2 d./sav.) simptominių vaistų nuo skausmo vartojimą. **Informacijos suteikimas ligoniui** yra laikomas labai veiksminga tolesnio gydymo priemone, kuri turėtų būti pradėta pirminėje sveikatos grandyje [8]. Pacientas turi žinoti, kad dažnas vaisto vartojimas yra galvos skausmo pablogėjimo priežastis; būtina nutraukti ar labai sumažinti vaisto vartojimą; nutraukus 1–2 savaites būklė gali pablogėti (gali reikėti nedarbingumo pažymos); būklė pagerėja dažniausiai per 2 mėnesius [9]. Nutraukimo laikotarpiu būklei pablogėjus gali būti rekomenduojama **trumpalaikė** (angl. *bridge*) **profilaktika**, kuri šiuo metu neturi tvirtų įrodymų, bet klinikinėje praktikoje gali būti veiksminga (16 lentelė) [8, 10]. Nepriklausomai nuo vaistų nutraukimo ligoniui skiriamas **profilaktinis gydymas**, atsižvelgiant į veiksmingumą, nepageidaujamus reiškinius ir

16 LENTELĒ. Trumpalaikė profilaktika nutraukus ilgai vartojamus vaistus [10]

Vaistas, dozavimas	Pastabos
Indometacinas 75 mg 2 k./d. 7 dienas Ketorolakas 10 mg 3 k./d. 3 dienas Natrio naproksenas 550 mg 2 k./d. 5–14 dienų* Diklofenakas 50 mg** 2 k./d. 3–5 dienas	Skiriami, jei ilgai buvo vartojami sudėtiniai analgetikai su opioidais ar triptanai. NVNU neskiriami, jei iš anamnezės žinomas kraujavimas iš virškinamojo trakto, yra inkstų ir širdies nepakankamumas, ūminiai koronariniai sindromai.
Frovatriptanas 2,5 mg 2 k./d. 3 dienas Naratriptanas 2,5 mg 2 k./d. 3 dienas	Skiriami, jei ilgai buvo vartojami NVNU ar sudėtiniai analgetikai su opioidais. Prevencijai skiriami ilgai veikiantys triptanai.
Metoklopramidą 5–10 mg p/o. 3 k./d. arba nakčiai 3 dienas Olanzapinas 5 mg p/o nakčiai arba 2 k./d. 3–5 dienas Kvetiapinas 25–50 mg nakčiai 7 dienas	Dopamino antagonistai slopina pykinimą, vėmimą, gali sukelti mieguistumą (tinka sutrikus miegui), ekstrapiramidinius simptomus (vengti ilgalaikio skyrimo), ilgina QT.
Deksametazonas 8 mg į raumenis rytais valgio metu 3 dienas; jei poveikio nepakanka, tęsti po 4 mg 3 dienas	
Valproinė rūgštis 500–1000 mg nakčiai 5 dienas arba 250 mg 3 k./d. 5–7 dienas	Neskiriama vaisingo amžiaus moterims.
Amitriptilinas 25 mg nakčiai 7–14 dienų	Ypač tinka, jei kartu yra miego sutrikimas.
Tizanidinas 4–8 mg nakčiai 7 dienas	Ypač tinka, jei kartu yra kaklo ar raumenų skausmas.
Magnio citratas 600–800 mg/d. 3–5 dienas	Ypač tinka migrenai su aura.

NVNU – nesteroidiniai vaistai nuo uždegimo; *ilgai skiriant vertėtų rinktis naprokseno 500 mg ir ezomeprazolio 20 mg derinį (autorės pastaba); **Liečiuoje mažiausia Na diklofenako dozė tabletėje 75 mg (autorės pastaba).

skyrimo indikacijas. Vėlyvieji MOH gydymo rezultatai priklauso nuo ligą sukėlusio vaisto rūšies, vartojimo trukmės ir psichiatrinio komorbidiškumo. Kadangi Lietuvoje stacionarinis galvos skausmo gydymas yra labai ribotas, beveik visada pirmiausia rekomenduojamas ambulatorinis laipsniškas vaistų nuo skausmo nutraukimas. Jei toks gydymas buvo neveiksmingas ir pacientas vartoja sudėtinus analgetikus su opioidais bei benzodiazepinus ar kartu yra blogai valdomas psichiatrinis komorbidiškumas – vaistų nutraukimas vykdomas stacionare toksikologijos ar psichiatrijos skyriuose.

- Įprastai klinikinėje praktikoje lėtinės migrenos profilaktikai vartojami tie patys vaistai, kaip ir gydant dažną epizodinę migreną. Tačiau veiksmingumo įrodymų turi tik topiramatas, onabotulinotoksinas A ir monokloniniai antikūnai CGRP (žr. skyrių „Monokloniniai antikūnai prieš CGRP ar jo receptorių“). Šiuos vaistus galima skirti ir nenutraukus medikamentinę skausmą sukėlusio vaisto vartojimo. **Onabotulinotoksino A** 155 vv leidžiami į poodį po 5 vv (0,1 ml) pagal PREEMPT tyrimo protokolą nustatytomis dozėmis (angl. *fixed-site and fixed dose*), papildomi 40 vv leidžiami pagal skausmo lokalizaciją (angl. *follow the pain*). Iš viso per vieną procedūrą suleidžiama 155–195 vv vaisto atliekant 31–39 injekcijas [11]. Vaistas leidžiamas kas 12 savaičių, gydymo veiksmingumui įvertinti būtina atlikti bent du leidimus. Jei gydymas veiksmingas, t. y. skausmo dienų skaičius sumažėjo ≥ 30 % arba susilpnėjo skausmo stiprumas, pagerėjo gyvenimo kokybė vertinant pagal MIDAS, – rekomenduojama jį tęsti bent 12 mėn. Nutraukus gydymą būklę reikia pakartotinai įvertinti po 4–5 mėn., jeigu ji pablogėjo – vėl atnaujinti gydymą [12]. Lokaliai suleistas onabotulinotoksinas A neturi sisteminio poveikio, gali būti saugiai vartojamas su kitais migrenai gydyti skiriamais vaistais ir esant sunkioms gretutinėms ligoms. Dažniausiai nepageidaujami reiškiniai (kaklo skausmas, antakio nusileidimas, skausmas

dūrio vietoje) yra praeinantys ir nedidelio ar vidutinio intensyvumo. Klinikinių tyrimų duomenimis, gydymą dėl nepageidaujamų reiškinių nutraukė 3,8 % pacientų [13, 14].

Rekomenduojama aktyviai stebėti lėtinės migrenos pacientus, ypač pirmaisiais gydymo metais, kai atkryčio rizika yra didžiausia. Būtina paskatinti pacientą registruoti skausmo dienas ir vartojamus vaistus kalendoriuje (www.sergumigrena.lt).

Literatūra

1. Torres-Ferrús M, Ursitti F, Alpuente-Ruiz, et al. From transformation to chronification of migraine: pathophysiological and clinical aspects. *J Headache Pain* 2020; 21 (1): 42. doi: 10.1186/s10194-020-01111-8.
2. Buse DC, Greisman JD, Baigi K, et al. Migraine progression: a systematic review. *Headache* 2019; 59(3): 306–38.
3. Dodick DW, Loder EW, Manack A, et al. Assessing barriers to chronic migraine consultation, diagnosis, and treatment: Results from the Chronic Migraine Epidemiology and Outcomes (CaMEO) study. *Headache* 2016; 56(5): 821–34.
4. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS). The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. *Cephalalgia* 2018; 38(1): 1–211.
5. Chalmer MA, Hansen TF, Lebedeva ER, et al. Proposed new diagnostic criteria for chronic migraine. *Cephalalgia* 2019. doi: 10.1177/0333102419877171.
6. Mitsikostas DD, Ashina M, Craven A, et al. European Headache Federation consensus on technical investigation for primary headache disorders. *J Headache Pain* 2015; 17(1): 1–8. doi: 10.1186/s10194-016-0596-y.
7. Bendtsen L, Birk S, Kasch H, et al. Reference programme: Diagnosis and treatment of headache disorders and facial pain. Danish Headache Society, 2nd Edition. *J Headache Pain* 2012; 13(S1). doi: 10.1007/s10194-011-0402-9.

8. Vandenbussche N, Paemeleire K, Katsarava Z. The many faces of medication-overuse headache in clinical practice. *Headache* 2020; 1021–36.
9. Diener HC, Antonaci F, Braschinsky M, et al. European Academy of Neurology guideline on the management of medication-overuse headache. *Eur J Neurol* 2020; 27(7): 1102–16. doi: 10.1111/ene.14268.
10. Szperka CL, Ailani J, Barmherzig R, et al. Migraine care in the era of COVID-19: Clinical pearls and plea to insurers. *Headache* 2020. doi: 10.1111/head.13810.
11. 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): 1406–18.
12. 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.
13. Dodick DW, Turkel CC, Degryse RE, et al. OnabotulinumtoxinA for treatment of chronic migraine: Pooled results from the double-blind, randomized, placebo-controlled phases of the PREEMPT clinical program. *Headache* 2010; 50(6): 921–36.
14. Diener HC, Dodick DW, Aurora SK, et al. OnabotulinumtoxinA for treatment of chronic migraine: Results from the double-blind, randomized, placebo-controlled phase of the PREEMPT 2 trial. *Cephalalgia* 2010; 30(7): 804–14.

73–89 puslapiai šioje peržiūroje nerodomi.

20 LENTELĖ. Nėščiąjų migrenos priepuoliui skiriamų vaistų saugumas pagal Amerikos vaistų ir maisto agentūros klasifikaciją* [1, 4, 5]

Vaistas / klasė	Saugumo klasė nėštumo metu, pastabos
Acetaminofenas	B: dėmesio sutrikimo ir hiperaktyvumo sindromas, jei vartojamas dažnai ir trečią nėštumo trečdalį
NVNU: ibuprofenas, naproksenas, diklofenakas	C pirmą nėštumo trečdalį: implantacijos sutrikimai, širdies ir (ar) skrandžio anomalijos, persileidimai. B antrą nėštumo trečdalį. D trečią nėštumo trečdalį: d. arteriosus užsidarymas, oligohidramnionas, periventrikulinės kraujosruvos
Metoklopramidas	B: galima naujagimio methemoglobinemija ar ekstrapiramidiniai sutrikimai
Triptanai	C: priešlaikinis gimdymas, gimdos atonija, kraujavimas po gimdymo. Optimalūs sumatriptanas, naratriptanas, rizatriptanas
Gliukokortikosteroidai	C prednizolonas, metilprednizolonas. D deksametazonas: burnos defektai, intrauterinio augimo sulėtėjimas
Magnio sulfatas į veną	D: ilgalaikis skyrimas – vaisiaus kaulų demineralizacija, neskirti > 5 d.
Aspirinas, indometacinas, opioidai	Vengti

*Australijos vaistų vertinimo komiteto (angl. *Australian Drug Evaluation Committee* – ADEC) klasifikacija yra taip pat plačiai naudojama. Dėl nėščiųjų tyrimų stokos vaistų saugumo klasės pagal FDA ir ADEC gali skirtis, pavyzdžiui, pagal ADEC acetaminofenas – C kategorija, NVNU – viso nėštumo metu C kategorija, metoklopramidas – A kategorija, deksametazonas – C kategorija, prednizolonas – A kategorija.

NVNU – nesteroidiniai vaistai nuo uždegimo, pagal FDA A kategorija – kontroliuojamais nėščiųjų tyrimais vaisto pavojingumas nenustatytas, vaisiaus pažeidimo galimybė labai maža. B kategorija – kontroliuojamų nėščiųjų tyrimų nėra, gyvūnų reprodukcijos tyrimai nenustatė rizikos vaisiui, arba atliekant gyvūnų reprodukcijos tyrimus pastebėtas nepageidaujamas poveikis, kurio nėščiųjų tyrimai nepatvirtino, C kategorija – gyvūnų tyrimais nustatytas neigiamas poveikis, o kontroliuojamų nėščiųjų tyrimų nėra, vaistą galima skirti tik tada, kai numatoma nauda viršija galimą žalą vaisiui, D kategorija – yra įrodymų apie riziką vaisiui, tačiau skyrimą nėščiajai galima pateisinti, jei yra gyvybinių indikacijų, sunki nėščiosios liga ir nėra saugesnės alternatyvos, X kategorija – žmonių ir gyvūnų tyrimai įrodė vaisiaus pažeidimą, vaisto žalos rizika viršija galimą naudą, vaistai kontraindikuojami nėščiosioms ir ketinančioms pastoti.

21 LENTELĖ. Nėščiujų migrenos priepuoliui skiriamų vaistų saugumas pagal Amerikos vaistų ir maisto agentūros klasifikaciją [1, 4–6]

Vaistas / klasė	Saugumo klasė nėštumo metu
Mg citratas p/o	Duomenų nėra
Kofermentas Q10	Saugus antroje nėštumo pusėje 200 mg/d.
Skaistenis	Vengti
eTNS	Duomenų nepakanka
Amitriptilinas	C: galūnių, širdies defektai
Propranololis, metoprololis	C: intrauterinio augimo sulėtėjimas
Aspirinas	C/D: saugu < 150 mg/d.
Topiramatas, kandesartanas	Draudžiamas
Valproinė rūgštis	Griežtai draudžiama
Onabotulinotoksinas A	Duomenų nepakanka
Monokloniniai antikūnai prieš CGRP ar jo receptorių	Vengti

eVNS – išorinė trišakio nervo stimuliacija (angl. *external trigeminal nerve stimulation*), CGRP – su kalcitonino genu susijęs peptidas (angl. *calcitonine gene related peptide*)

Migrena žindymo laikotarpiu

Tuo laikotarpiu migrenos priepuoliai dažnai būna retesni. Nu-stojus žindyti migrenos priepuoliai vėl kartojasi, tuo metu gali būti jos dažnio ir sunkumo pablogėjimas, siejamas su kasdienės rutinos pasikeitimu auginant kūdikį [1].

Priepuolio ir profilaktinis gydymas:

- Saugiausias geriamasis acetaminofenas 1000 mg ir ibuprofe-nas 400–800 mg [1].
- Iš triptanų mažiausiai į pieną patenka eletriptano (Lietuvoje neregistruotas), rekomenduojami trumpo gyvavimo pusperio-

džio triptanai (sumatriptanas). Geriausia iš anksto pasiroūšti pieno ir juo maitinti kūdikį 8–12 val. po triptano pavartojimo.

- Stipriam priepuoliui gydyti priėmimo skyriuje pirmiausia skiriama rehidracija, iš vaistų tinkamiausia acetaminofeno 1000 mg infuzija į veną ir ondansetrono 4–8 mg į veną [1].
- Profilaktikai galima vartoti eTNS, magnio citratą, amitriptiliną (stebėti, ar kūdikis netampa mieguistas), propranololį (stebėti, ar kūdikiui nesivysto bradikardija), svarstytinas onabolutinotoksino A skyrimas [1].

Literatūra

1. Robbins MS. Headache in pregnancy. *Continuum* 2018; 24(4): 1092–107.
2. BASH National Headache Management System for Adults 2019. http://www.bash.org.uk/downloads/guidelines2019/01_BASHNationalHeadache_Management_SystemforAdults_2019_guideline_versi.pdf [žiūrėta 2020-05-31].
3. Bendtsen L, Birk S, Kasch H, et al. Reference programme: Diagnosis and treatment of headache disorders and facial pain. Danish Headache Society, 2nd Edition. *J Headache Pain* 2012; 13(S1). doi: 10.1007/s10194-011-0402-9.
4. Diener H-C, Holle-Lee D, Nägel S, et al. Treatment of migraine attacks and prevention of migraine: Guidelines by the German Migraine and Headache Society and the German Society of Neurology. *Clin Transl Neurosci* 2019; 3(1): 2514183X1882337. doi: 10.1177/2514183x18823377.
5. Burch R. Epidemiology and treatment of menstrual migraine and migraine during pregnancy and lactation: a narrative review. *Headache* 2020; 60(1): 200–16.
6. Steiner TJ, Jensen R, Katsarava Z, et al. Aids to Management of Headache Disorders in Primary Care (2nd Edition): On Behalf of the European Headache Federation and Lifting the Burden: The Global Campaign against Headache. *J Headache Pain* 2019; 20(1): 57. doi: 10.1186/s10194-018-0899-2.

93–120 puslapiai šioje peržiūroje nerodomi.