

Farmaceutski oblici i klinički aspekti antimigrenika

Ljubić Taslak, Vlatka

Postgraduate specialist thesis / Završni specijalistički

2024

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, Faculty of Pharmacy and Biochemistry / Sveučilište u Zagrebu, Farmaceutsko-biokemijski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:163:265781>

Rights / Prava: [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2025-04-02**



Repository / Repozitorij:

[Repository of Faculty of Pharmacy and Biochemistry University of Zagreb](#)



SVEUČILIŠTE U ZAGREBU

FARMACEUTSKO-BIOKEMIJSKI FAKULTET

Vlatka Ljubić Taslak

FARMACEUTSKI OBLICI I

KLINIČKI ASPEKTI ANTIMIGRENIKA

Specijalistički rad

Zagreb, 2024.

PSS studij: Klinička farmacija

Mentor rada: prof. dr. sc. Ivan Pepić

Specijalistički rad obranjen je dana 27. 9. 2024. u KB Dubrava, pred povjerenstvom u sastavu:

1. dr. sc. Vesna Bačić Vrca, red. prof. u mir.
2. prof. dr. sc. Ivan Pepić
3. izv. prof. dr. sc. Srećko Marušić

Rad ima 82 listova.

PREDGOVOR

Rad je izrađen na Farmaceutsko-biokemijskom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu u sklopu poslijediplomskog specijalističkog studija Klinička farmacija pod stručnim vodstvom prof. dr. sc. Ivana Pepića.

Zahvaljujem mentoru prof. dr. sc. Ivanu Pepiću na podršci, strpljivosti te vodstvu i stručnim savjetima tijekom pisanja specijalističkog rada.

Hvala mojoj obitelji, prijateljima i kolegama na razumijevanju i podršci tijekom studija i izrade specijalističkog rada.

SAŽETAK

Cilj istraživanja

Cilj specijalističkog rada je analizirati farmaceutske oblike antimigrenika i njihove kliničke aspekte. Od kliničkih aspekata navedene su terapijske indikacije, doziranje i način primjene, kontraindikacije, interakcije, nuspojave, farmakodinamička i farmakokinetička svojstva antimigrenika. U radu su prikazani farmaceutske oblici antimigrenika odobrenih na području Europe i SAD-a te oblici koji su u fazi istraživanja i razvoja. Osim upotrebe farmakoterapije u liječenju migrene ističe se primjena nefarmakoloških metoda kako u akutnoj tako i u preventivnoj terapiji. Istaknuta je važnost kolaborativne prakse te uloge farmaceuta u upravljanju migrenom kao najdostupnijeg dionika zdravstvenog sustava.

Materijal i metode

Za izradu ovog specijalističkog rada koristili su se relevantni stručni i znanstveni članci s najnovijim saznanjima o suvremenim farmaceutskim oblicima antimigrenika. Relevantni članci pretraživani su prema temi istraživanja od općih prema specijaliziranim te su proučavani na analitički i kritički način. Izdvojeni su najvažniji rezultati, rasprave i zaključci koji su prikazani ovim specijalističkim radom. Na temelju proučavanih članaka izvedena su vlastita razmatranja proučavane problematike koja su dio rasprave. U svrhu pisanja specijalističkog rada, literatura je pretraživana putem baze podataka PubMed, Hrčak, ScieceDirect, Frontiers te na mrežnim stranicama regulatornih tijela (HALMED, HZZO, EMA, FDA).

Rezultati

Prema trećem izdanju Međunarodne klasifikacije glavobolja (ICHD-3) migrena se razvrstava u skupinu primarnih glavobolja, a dijeli se na migrenu bez aure i migrenu s aurom. Migrena pripada u jednu od najčešćih neuroloških bolesti. Migrena može biti epizodna ili kronična prema učestalosti pojavljivanja.

Farmakoterapija migrene dijeli se na akutnu i preventivnu. U liječenju migrene koriste se nespecifični i specifični lijekovi. Specifični lijekovi za liječenje migrene oblikovani su u razne farmaceutske oblike i doze te pokazuju različita farmakološka svojstva. Odabir terapije za liječenje migrene treba biti individualan.

Specifični lijekovi za akutno liječenje migrene su triptani i ditani (selektivni antagonisti serotoninских (5-hidroksitriptamin) receptora), gepanti (antagonisti receptora peptida povezanog s kalcitoninskim genom (engl. calcitonin gene-related peptide, CGRP)) te alkaloidi ražene glavice. Najčešće se primjenjuju oralnim putem (tableta, raspadljiva tableta za usta, oralni liofilizat, raspadljivi film za usta) te u manjoj mjeri intranazalno (sprej za nos - otopina, suspenzija, prašak) i supkutano (injekcija).

Specifično preventivno liječenje epizodne i kronične migrene provodi se monoklonskim protutijelima na CGRP i CGRP receptor, koji se primjenjuju supkutano ili intravenski te antagonistima CGRP-a, gepantima, koji se primjenjuju oralnim putem (tableta, oralni liofilizat).

Korištenje nefarmakoloških metoda liječenja migrene dovodi do smanjenja pojavnosti migrene, povećanog učinka preventivne i akutne terapije te do izbjegavanja ili smanjenja nuspojava primijenjenih lijekova.

Provođenjem kolaborativne prakse u koju je uključen javni ljekarnik, kao najdostupniji zdravstveni djelatnik, povećava se adhezencija bolesnika prema terapiji te postiže bolja kvaliteta života bolesnika s migrenom. Uloga javnog ljekarnika je edukacija i savjetovanje bolesnika o farmakološkim i nefarmakološkim metodama liječenja migrene. Provođenjem ljekarničke skrbi, ljekarnici mogu pomoći u poboljšanju ishoda liječenja migrene.

Zaključak

Za uspjeh liječenja migrene potrebna je individualizacija terapije. Odabir antimigrenika treba biti prema kliničkoj slici migrene bolesnika, kompetenciji za administraciju antimigrenika te komorbiditetima.

Upravljanje migrenom je učinkovitije upotrebom antimigrenika s pouzdanom učinkovitošću, u prikladnom farmaceutskom obliku i s odgovarajućim farmakološkim svojstvima.

Primjenom nefarmakoloških metoda te promjenom nepodržavajućeg načina života mogu se poboljšati ishodi liječenja migrene te povećati aktivna uloga bolesnika u samom liječenju. Nefarmakološke metode mogu se primijeniti samostalno te u kombinaciji s akutnom ili preventivnom terapijom migrene.

Migrena predstavlja javnozdravstveni i socioekonomski problem. Za uspjeh terapije migrene važna je kolaborativna praksa specijalista neurologa, liječnika opće medicine, javnog ljekarnika te aktivno sudjelovanje bolesnika u upravljanju migrenom. Cilj je postizanje boljeg terapijskog ishoda liječenja migrene te posredno smanjenje javnozdravstvenog i socioekonomskog opterećenja. Ljekarničkim savjetovanjem bolesnika o pravilnoj i pravodobnoj primjeni

antimigrenika može se izbjeći glavobolja uzrokovana prekomjernom upotrebom lijekova te posljedice koje nosi takav način samoliječenja.

Mogućnost izbora prikladnog farmaceutskom oblika antimigrenika s odgovarajućim kliničkim aspektima unaprjeđuje zdravstvenu skrb za bolesnika s migrenom, racionalnu upotrebu lijekova te postizanje boljih farmakoterapijskih učinaka antimigrenika.

SUMMARY

Objectives

The goal of the expert thesis is to analyze the pharmaceutical forms of antimigraine drugs and their clinical aspects. Among the clinical aspects, therapeutic indications, dosage and method of administration, contraindications, interactions, side effects, pharmacodynamic and pharmacokinetic properties of antimigraine drugs are listed. The paper presents the pharmaceutical forms of antimigraines approved in Europe and the USA, as well as the forms that are in the research and development phase. In addition to the use of pharmacotherapy in the treatment of migraine, the use of non-pharmacological methods in both acute and preventive therapy stands out. The importance of collaborative practice and the role of pharmacists in the management of migraine as the most accessible stakeholder in the health care system were emphasized.

Materials and methods

Relevant professional and scientific articles with the latest knowledge about modern pharmaceutical forms of antimigraine were used for the preparation of this specialist work. Relevant articles were searched according to the research topic from general to specialized and were studied in an analytical and critical way. The most important results, discussions and conclusions presented in this specialist work have been highlighted. On the basis of the studied articles, their own considerations of the studied issue were performed, which are part of the discussion. For the purpose of writing a specialist paper, the literature was searched

through the databases PubMed, Hrčak, ScieceDirect, Frontiers and on the websites of regulatory bodies (HALMED, HZZO, EMA, FDA).

Results

According to the third edition of the International Classification of Headache Disorders (ICHD-3), migraine is classified in the group of primary headaches, divided into migraine without aura and migraine with aura. Migraine belongs to one of the most common neurological diseases. Migraine can be episodic or chronic according to the frequency of occurrence.

Pharmacotherapy of migraine is divided into acute and preventive. In the treatment of migraine, non-specific and specific drugs are used. Specific drugs for the treatment of migraine are formulated in various pharmaceutical forms and dosages and show different pharmacological properties. The choice of therapy for the treatment of migraine should be individual.

Specific drugs for the acute treatment of migraine are triptans and ditans (selective serotonin (5-hydroxytryptamine) receptor antagonists), gepants (calcitonin gene-related peptide (CGRP) receptor antagonists) and ryegrass alkaloids. They are most often administered orally (tablet, disintegrating oral tablet, oral lyophilizate, disintegrating oral film) and to a lesser extent intranasally (nasal spray – solution, suspension, powder) and subcutaneously (injection).

Specific preventive treatment of episodic and chronic migraine is carried out with monoclonal antibodies to CGRP and CGRP receptor, which are administered subcutaneously or intravenously, and CGRP antagonists, gepants, which are administered orally (tablet, oral lyophilisate).

The use of non-pharmacological methods of migraine treatment leads to a reduction in the incidence of migraine, an increased effect of preventive and acute therapy, and the avoidance or reduction of side effects of the drugs used.

By implementing a collaborative practice in which the public pharmacist is involved, as the most accessible healthcare professional, the patient's adherence to therapy increases and the quality of life of migraine patients is improved. The role of the public pharmacist is to educate and advise patients on pharmacological and non-pharmacological methods of migraine treatment. By implementing pharmacy care, pharmacists can help improve migraine treatment outcomes.

Conclusion

The success of migraine treatment requires individualization of therapy. The choice of antimigraine should be based on the clinical picture of the patient's migraine, the competence for antimigraine administration and comorbidities.

Migraine management is more effective by using antimigraine drugs with reliable efficacy, in a suitable pharmaceutical form and with appropriate pharmacological properties.

By applying non-pharmacological methods and changing an unsupportive lifestyle, the outcomes of migraine treatment can be improved and the patient's active role in the treatment itself can be increased. Non-pharmacological methods can be applied independently and in combination with acute or preventive migraine therapy.

Migraine represents a public health and socioeconomic problem. For the success of migraine therapy, the collaborative practice of specialist neurologists, general practitioners, public

pharmacists and the active participation of patients in migraine management is important. The goal is to achieve a better therapeutic outcome of migraine treatment and indirectly reduce the public health and socioeconomic burden. By advising patients at the pharmacy on the correct and timely use of antimigraine drugs, headaches caused by overuse of drugs and the consequences of such self-medication can be avoided.

The possibility of choosing a suitable pharmaceutical form of antimigraine drug with appropriate clinical aspects improves health care for patients with migraine, the rational use of drugs and the achievement of better pharmacotherapeutic effects of antimigraine drugs.

SADRŽAJ

1. UVOD I PREGLED PODRUČJA ISTRAŽIVANJA	1
1.1. Migrena	1
1.2. Epidemiologija	2
1.3. Etiologija migrene	3
1.4. Socioekonomski aspekti migrene	4
1.5. Klinička slika migrene	7
1.6. Patofiziologija migrene	11
1.7. Dijagnoza	12
2. CILJ ISTRAŽIVANJA	13
3. MATERIJALI I METODE – SUSTAVNI PREGLED SAZNANJA O TEMI	14
3.1. Liječenje migrene	14
3.1.1. Akutno liječenje migrene	15
3.1.1.1. Nesteroidni antireumatici	15
3.1.1.2. Triptani	17
3.1.1.3. Ditani i gepanti	33
3.1.1.4. Alkaloidi ražene glavice	37
3.1.1.5. Lijekovi u razvoju	40
3.1.2. Preventivno liječenje migrene	41
3.1.2.1. Specifična preventivna terapija migrene	43
3.1.2.2. CGRP	44
3.1.2.3. Monoklonska protutijela na CGRP i CGRP receptor	46
3.1.2.4. Gepanti u preventivnom liječenju migrene	52
3.1.2.5. Učinkovitost i sigurnost monoklonskih protutijela na CGRP/CGRP receptor i gepanta	55
3.2. Nefarmakološke metode liječenja migrene	56
3.3. Uloga javnog ljekarnika u liječenju migrene	60
4. RASPRAVA	63
5. ZAKLJUČCI	67
6. LITERATURA	69
7. ŽIVOTOPIS	80

1. UVOD I PREGLED PODRUČJA ISTRAŽIVANJA

1.1. Migrena

Naziv migrena dolazi od grčke riječi „hemicranias“ („pola glave“). Kasnije je naziv na latinskom pretvoren u "hemigranea", a francuski prijevod je "migrena" (1).

Migrena se razvrstava u skupinu primarnih glavobolja. Prema trećoj međunarodnoj klasifikaciji poremećaja glavobolja (engl. The International Classification of Headache Disorders 3rd edition, ICHD-3), Međunarodnog društva za glavobolje (engl. International Headache Society), migrena se dijeli na dvije glavne vrste, migrenu s aurom i migrenu bez aure. Migrenu bez aure karakterizira pulsirajuća, najčešće jednostrana, glavobolja umjerenog do jakog intenziteta s mogućom pojavom pratećih simptoma poput mučnine, povraćanja, fotofobije i fonofobije. Napadi najčešće traju 4-72 sata. Migrena bez aure se pogoršava fizičkom aktivnošću. U manje od 10 % žena reproduktivne dobi javlja se migrena bez aure povezana s menstrualnim ciklusom. Za vrijeme menstruacije napadi glavobolje su dulji s jakim mučninama. U djece i adolescenata u dobi do 18 godina, migrena bez aure može trajati 2-72 sata, a glavobolja se češće javlja obostrano frontotemporalno. Migrena s aurom javlja se u oko 20 % bolesnika s migrenom. Aura je kompleks neuroloških simptoma. Najčešće se javlja prije početka glavobolje povezane s migrenom s aurom, ali može početi i nastaviti se u fazi glavobolje. Simptomi se postupno razvijaju i potpuno su reverzibilni. Ti simptomi mogu biti vidni, osjetilni, govorni, motorički i simptomi moždanog debla. Prema navedenim simptomima, migrena s aurom dijeli se na migrenu s tipičnom aurom, migrenu s aurom moždanog debla, hemiplegičnu migrenu i retinalnu migrenu (2).

Migrena prema učestalosti pojavljivanja može biti epizodna ili kronična. Prema ICHD-3 kronična migrena je glavobolja koja se javlja 15 ili više dana kroz mjesec i to u razdoblju duljem od tri mjeseca s time da glavobolja koja se javlja bar 8 dana mjesečno bude migrenska glavobolja. Ponavljajuće glavobolje mogu često mijenjati karakteristike te je potrebno voditi dnevnik glavobolje u kojem se bilježe podatci o simptomima i intenzitetu boli kroz najmanje mjesec dana. Kao najčešći uzrok simptoma kronične migrene navodi se prekomjerna upotreba lijekova (2). Godišnja prevalencija prelaska epizodne migrene u kroničnu je 2-3 %.

1.2. Epidemiologija

Prema GBD studiji iz 2019. godine (engl. Global Burden of Disease Study 2019) migrena se javlja u 1,1 milijarde ljudi u cijelom svijetu. Najviše stope prevalencije utvrđene su u Belgiji i Italiji, a najniže u Etiopiji i Džibutiju. Prevalencija migrene veća je kod žena svih dobnih skupina nego u muškarca i iznosi 3:1. Vrhunac godina zdravog života izgubljenog zbog invaliditeta, prema istoj studiji, je u dobnoj skupini 30-34 godina. Migrena pripada u jednu od najčešćih neuroloških bolesti. U bolesnika koji boluju od migrene javljaju se komorbiditeti, od stresa pa do samoubojstva (4).

Najčešće se javlja epizodna migrena, dok je kronična migrena zastupljena u 2-3 % bolesnika s migrenom. Kronična migrena se češće javlja u osoba s povećanim indeksom tjelesne mase te u pušača. Od migrene češće obolijeva bijela rasa (više od 80 % slučajeva) (6).

U epidemiološkoj studiji provedenoj u Hrvatskoj utvrđeno je da je jednogodišnja prevalencija migrene bez i s aurom bila 7,5 %, a vjerojatne migrene 11,3 % te da je prevalencija migrene bila veća u kontinentalnoj Hrvatskoj. Rizik od pojave bilo koje vrste glavobolje najčešće se

javlja u osoba koje žive u Dubrovniku te kod udanih i zaposlenih žena koje imaju osnovno ili srednjoškolsko obrazovanje (7).

1.3. Etiologija migrene

Različiti se čimbenici rizika povezuju s razvojem i progresijom migrene kao biološki čimbenici (hormonska neravnoteža, metabolički sindrom, genetski i epigenetski utjecaj te dob i spol), psihički (stres, anksioznost, panika, depresija, PTSP), fizički čimbenici (kardiovaskularne bolesti, bolesti kretanja), neurološki čimbenici (epilepsija, multipla skleroza), sociološki (imovinski status, stupanj obrazovanja), autoimune bolesti (reumatoidni artritis, psorijaza), gastrointestinalni poremećaj te poremećaji ovisnosti o pušenju, alkoholu, drogama i određenoj vrsti hrane (4).

U 30-60 % u ljudi s migrenom ona je uzrokovana nasljeđivanjem migrene. Nije utvrđen obrazac nasljeđivanja. Ako jedan roditelj ima migrenu u povijesti bolesti, rizik za obolijevanje potomka je 40 %, a ako oba roditelja imaju onda se rizik povećava na 75 % (1).

U studijama blizanaca utvrđeno je da jedan polimorfizam gena može dovesti do poremećaja kod osoba s monogenim migrenskim poremećajem. Identificirano je 28 genetskih lokusa povezanih s glavoboljom. Smatra se da su migrena s aurom i bez aure nastale zbog promjena u mnogim genetskim lokusima tu su one poligenske varijante (3).

Obiteljska hemiplegična migrena (engl. familial hemiplegic migraine, FHM) je autosomno dominantno nasljedna hemiplegična migrena (podvrsta migrene s aurom koju karakterizira reverzibilna motorička slabost). Njezino otkriće je bilo prvi dokaz da migrena može biti genetski uvjetovana (3).

Postoje više vrsta FHM-a koje su uzrokovane karakterističnim mutacijama (1):

- FHM tip 1 – mutacija u genu CACNA1A (za kalcijски kanal) na kromosomu 19p13
- FHM tip 2 – mutacija u genu ATP1A2 (za K/Na ATPazu) na kromosomu 1q23
- FHM tip 3 – mutacija u genu SCN1A (za natrijski kanal) na kromosomu 2q24
- mutacije u genu PRRT2, SLC4A4

Geni CACNA1A, ATP1A2 te SCN1A služe za šifriranje (enkodiranje) proteina koji moduliraju dostupnost glutamata (ekscitacijski neurotransmiter) u sinaptičkim završecima te se time povećava ekscitabilnost (5).

1.4. Socioekonomski aspekti migrene

Osim što migrena predstavlja javnozdravstveni, ona je i socioekonomski problem. Prema GBD 2016. (engl. Global Burden of Disease 2016) migrena je drugi najveći uzrok onesposobljenja u svijetu u osoba mlađih od 50 godina. Osim smanjene radne sposobnosti, osobe s migrenom, suočene su s ograničenjem sudjelovanja u društvenim i obiteljskim aktivnostima te sa smanjenom poslovnom ili školskom produktivnošću. Pokazalo se da migrena ima radne i društvene posljedice na partnere osoba koje boluju od migrene (Projekt Eurolight12) te na slabiji školski uspjeh njihove djece (CaMEO studija, SAD) (8).

U djetinjstvu prevalencija je veća kod dječaka. Oko 4 % djece između 4 i 15 godina boluje od migrene. Polovina djece s migrenom je imala prvi napad prije 12. godine života (9).

Osim što je sama pojava migrene ograničavajuća, pogotovo kronična migrena, prati ju problem komorbiditeta. Javljaju se kronična bolna stanja poput bolova u vratu i kralježnici.

Depresija i anksioznost povezane su s migrenom te s povećanom stopom prelaska epizodne u kroničnu migrenu. Kod osoba s migrenom s aurom veći je kardiovaskularni rizik za razvoj ishemijske bolesti srca ili moždanog udara. Epilepsija i pretilost učestaliji su u osoba koje boluju od kronične migrene (8).

Migrena utječe na izravne i neizravne troškove, a njihov omjer je 1:2. Izravni troškovi se odnose na medicinsku skrb bolesnika s migrenom, a neizravni na posljedice uzrokovane onesposobljenošću zbog migrene (slabija produktivnost, izostajanje s posla ili škole, nezaposlenost). Ukupni trošak je veći za bolesnike koji boluju od kronične migrene u usporedbi s bolesnicima koji imaju epizodnu migrenu. Razlog tome su česte posjete liječniku i često korištenje preventivne terapije migrene te druge vrste liječenja. Prosječni godišnji trošak liječenja bolesnika s kroničnom migrenom je 8 243 (10 646) USD, dok je prosječni trošak za bolesnika s epizodičnom migrenom 2 649 (4634) USD. Prema europskim istraživanjima omjer troškova liječenja kronične u odnosu na troškove liječenje epizodne migrene je 3:1 (6).

Tablica 1. Ukupna potrošnja lijekova za liječenje migrene u 2022. godini u Republici Hrvatskoj
(prilagođeno prema 10)

UKUPNA POTROŠNJA LIJEKOVA U 2022. GODINI U RH			
ATK		DDD/1000/ dan	UKUPNI IZNOS EUR
N02C	LIJEKOVI ZA LIJEČENJE MIGRENE	0,77	8.052.435,60
N02CC	Selektivni antagonisti 5HT1-receptora	0,36	909.895,28
N02CC01	sumatriptan	0,04	78.231,47
N02CC03	zolmitriptan	0,14	318.318,14
N02CC04	rizatriptan	0,13	375.228,75
N02CC05	almotriptan	0,00*	19,51
N02CC05	eletriptan	0,04	138.097,55
N02CD	Antagonisti peptida povezanog s kalcitoninskim genom (CGRP)	0,41	7.142.540,10
N02CD01	erenumab	0,24	3.855.153,30
N02CD02	galkanezumab	0,03	571.474,42
N02CD03	fremanezumab	0,14	2.715.912,50

* vrijednosti iskazane s 0,00* DDD/1000/dan označavaju da je lijek u promatranoj godini imao izraženu vrijednost u DDD/1000/dan, ali je ta vrijednost bila manja od dvije decimale

Prema Izvješću o potrošnji lijekova u Republici Hrvatskoj u 2022. godini vidljivo je da definirana dnevna doza na 1000 stanovnika na dan (DDD/1000/dan) za lijekove za liječenje migrene iznosi 0,77 DDD/1000/dan. Financijska potrošnja iznosi 8.057.248 eura s time da specifična preventivna terapija čini 88 % od ukupnog troška (Tablica 1).

Sustav skrbi za bolesnike s migrenom uključuje prvenstveno primarnu zdravstvenu zaštitu gdje svaki dionik tog sustava ima svoju ulogu. Budući da je glavobolja najčešći neurološki problem u primarnoj zdravstvenoj zaštiti, liječnici obiteljske medicine trebali bi imati kompetencije postavljanja dijagnoze migrene te korištenja smjernica za liječenje migrene. Može se koristiti jednostavan alat poput dnevnika glavobolje putem kojeg se može dobiti informacija o karakteristikama i učestalosti glavobolje. U sustav skrbi trebaju biti uključene educirane medicinske sestre te ljekarnici kako bi se posredno smanjiti troškove liječenje migrene.

Ljekarnici imaju značajnu ulogu u upravljanju akutnom migrenom svojim savjetovanjem te preporukom za korištenje bezreceptnih analgetika (8).

Potrebno je uvesti zadovoljavajuću analgetsku terapiju te po potrebi adekvatnu preventivnu terapiju migrene. Naglasak treba staviti i na edukaciju bolesnika koja bi omogućavala aktivno sudjelovanje u upravljanju terapijom migrene. Tako bi se smanjila onesposobljenost zbog bolova uzrokovanih migrenom te posredno i troškovi koji su povezani s njom (6).

1.5. Klinička slika migrene

Migrena je napadaj glavobolje koja može trajati 4-72 h. U tom periodu migrena prolazi četiri faze koje se mogu preklapati (Slika 1) . Svaka faza ima svoja specifična obilježja. Studijskim praćenjima ustanovljeno je da se kod određenog broja bolesnika ne javljaju sve faze migrene te da trajanje faza i prateći simptomi ne moraju uvijek biti isti kod istog bolesnika (9).

Faze migrene su:

1. prodromalna (premonitorna) faza;
2. faza aure;
3. faza glavobolje;
4. postdromalna faza.

Prodromalna faza

Prodromalna faza u kojoj se javljaju simptomi poput umora, zijevanja, poremećaja koncentracije, osjetljivost na svjetlo i zvuk, mučnina i ukočenosti vrata, može početi satima ili danima prije migrenske glavobolje. Ova faza ne uključuje auru (2).

Prodromalni simptomi se kod nekih bolesnika redovito javljaju te oni mogu predosjetiti početak migrene. U istraživanju koje je pratilo dnevnik glavobolje ustanovljeno je da oko 70 % bolesnika znalo prepoznati prodromalne simptome. Najčešći prepoznati simptomi su bili umor (72 %), ukočenost vrata (50 %) te smetnje koncentracije (51 %) (9).

Rezultati funkcionalnih slikovnih studija koje su se temeljile na praćenju povećanja regionalnoga krvnog protoka (rCBF), ukazuju na ulogu hipotalamusa u početnoj fazi napadaja migrene kao moguće izvorište prodromalnih simptoma (11).

Faza aure

Aura je kompleks neuroloških simptoma. Ti simptomi mogu biti vidni, osjetilni, ali i drugi simptomi središnjeg živčanog sustava (govorni, motorni, retinalni, moždanog debla). Simptomi se razvijaju postupno uz pojavu glavobolje te ostalih simptoma migrene. Najčešći su vidni simptomi aure i oni se javljaju u 90 % slučajeva migrene s aurom. Mogu se javljati pozitivne pojave poput bljeskova svjetla i pomicanje „cik-cak“ uzoraka te negativne pojave poput slijepe točke koja je uzrokovana gubitkom vida. Od osjetilnih simptoma aure najčešći su trnci ili utrnulost na licu, jeziku, usnama te rukama (3). Simptomi aure mogu biti i višestruki te se tada javljaju jedan za drugim s time da su prvo najčešće izraženi vizualni pa osjetilni te afazični (2). Svi navedeni simptomi su reverzibilni. Barem jedan simptom treba imati

jednostranu lokalizaciju te se razviti kroz 5 ili više minuta, a trajati 5-60 minuta (11). Kortikalno širenje depresije širi se korteksom brzinom od 2-5 mm/min.

Faza glavobolje

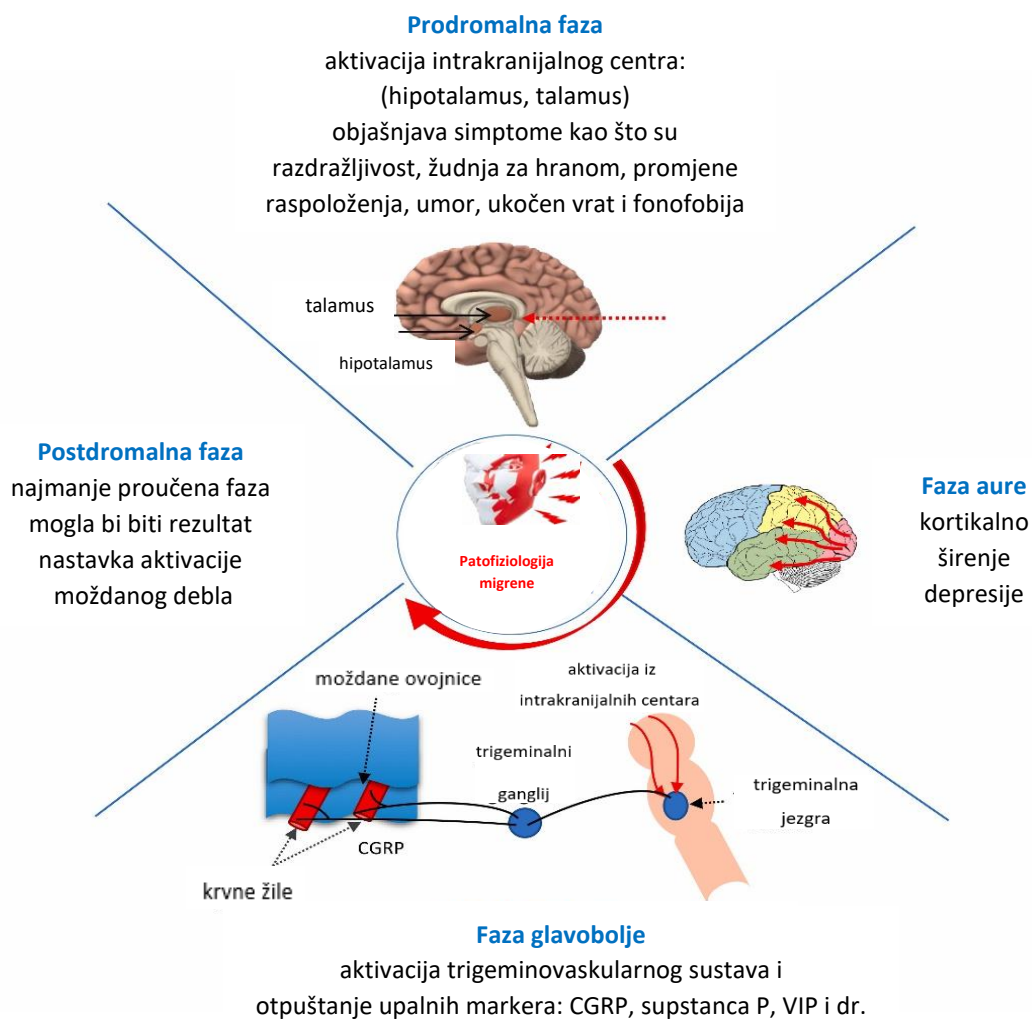
Faza glavobolje obilježena je jednostranom, pulsirajućom, umjerenom do ekstremno jakom boli (3). Razvojem neuronalne teorije na migrenu se gleda kao neurološki poremećaj.

U ovoj fazi dolazi do aktivnosti trigeminovaskularnog sustava. On prenosi nociceptivne informacije od moždanih ovojnica do mozga. Prvo dolazi do nociceptivne periferne, a zatim do centralne senzitivacije. Nociceptivna periferna senzitivacija odvija se na aksonskim završecima s pomoću neuropeptida - peptid povezan s kalcitoninskim genom (engl. calcitonin gene-related peptide, CGRP), tvar P, neurokinin A i hipofizni adenilat ciklazno aktivirajući peptid (engl. pituitary adenylate cyclase-activating peptide, PACAP). Neuropeptidi se oslobađaju zbog stimulacije koja je uzrokovana vazodilatacijom meningealnih krvnih žila. Oni su upalni markeri te dolazi neurogene upale. Prijenosom signala na sekundarni neuron (TNC) u tritrigeminocervikalnom kompleksu (TCC), dolazi do podražaja trigeminovaskularnog kompleksa tj. do centralna senzitivacije. Signal zatim dolazi do talamusa trigeminotalamičkim traktom te potom u korteks u područja za interpretaciju boli (11).

Postdromalna faza

Postdromalna faza može trajati do 48 h nakon povlačenja migrenske glavobolje. Najčešće se javljaju simptomi poput osjećaja umora, ukočenost vrata te poteškoća s koncentracijom (2).

Ova faza ne mora se pojaviti nakon svakog migrenskog napadaja. Kod jakih migrena teško se uočava granica faze glavobolje i postdromalne faze budući da se bolovi u ramenima i vratu te osjećaj nestabilnosti mogu javiti u obje faze (9).



Slika 1. Patofiziologija migrene - 4 kliničke faze migrene (prilagođeno prema 3)

1.6. Patofiziologija migrene

Patofiziologija migrene nije još u cijelosti razjašnjena. Postoje dvije teorije, vaskularna i neuronalna teorija. Uzrok migrenske boli, prema vaskularnoj teoriji je abnormalna vazodilatacija moždanih krvnih žila. Ta teorija se razvila u četrdesetih godina 20. stoljeća prema istraživanjima Raya i Wolffa. Novim istraživanjima i razvojem tehnikama dijagnosticiranja napušta se vaskularna teorija te se danas smatra da je migrena kompleksni moždani mrežni poremećaj (engl. brain network disorder) budući da se u akutnom napadaju aktiviraju trigeminovaskularni putovi, moždano deblo i dijelovi diencefalona (međumozak). Dolazi do poremećaja modularne signalizacije senzornih podražaja moždanog debela. Bol se javlja zbog aktivacije trigeminovaskularnog kompleksa podražajem u stijenci meningealnih krvnih žila, prijenosom tog signala na sekundarni neuron u trigeminocervikalnom kompleksu (centralna senzitivizacija). Nakon toga trigeminotalamičkim traktom signal odlazi do talamusa te potom u korteks u područja za interpretaciju boli. Periferna senzitivizacija se događa na aksonskim završecima uz pomoć vazoaktivnih neuropeptida (CGRP-peptid povezan s kalcitoninским genom, tvar P, neurokinin A i PACAP-hipofizni adenilat ciklazno aktivirajući peptid). Oni se oslobađaju zbog vazodilatacije duralnih i pijalnih krvnih žila (11).

Serotonin (5-hidroksitriptamin) je neurotransmitor koji ima glavnu ulogu u patofiziologiji te u liječenju migrene. On je zaslužan za pokretanje unutarstanične mrežne kaskade koja dovodi do inhibitorne ili ekscitatorne neurotransmisije. Njegovi receptori raspršeni su u mozgu. Za liječenju migrene koristi se modulacija receptora serotonina kojoj je cilj pojačavanje serotoninskog signala. To dovodi do vazokonstrikcije krvnih žila, inhibicije peptida (tvar p21 i CGRP) te do ublažavanje boli (3).

1.7. Dijagnoza

Dijagnoza migrene postavlja se na temelju bolesnikove anamneze, dnevnika glavobolje te prateće kliničke slike (9). Da se isključe drugi mogući uzroci glavobolje po potrebi se mogu provesti krvne pretrage te tehnike snimanja (kompjutorizirana tomografija-CT, *neuroimaging* i magnetska rezonancija-MRI) (3).

Podatci koji su važni za diferenciranje vrsta glavobolja su karakteristike bolova (njihovo mjesto, jačina, vrsta, dužina trajanja, periodičnost) te prateći simptomi koji se javljaju prije i poslije glavobolje (9).

Standardizirani alat koji pomaže u određivanju primarne i sekundarne glavobolje je Međunarodna klasifikacija poremećaja glavobolje (ICHD). Posljednja klasifikacija objavljena je 2018. godine. Prema njoj dijagnoza poremećaja glavobolje temelji se na kliničkim pojavnostima različitih faza migrene. Migrena pripada u primarne glavobolje, a osnovna podjela je na migrenu bez aure i s aurom (2).

2. CILJ ISTRAŽIVANJA

Cilj specijalističkog rada je analizirati farmaceutske oblike antimigrenika i njihove kliničke aspekte. Od kliničkih aspekata navedene su terapijske indikacije, doziranje i način primjene, kontraindikacije, interakcije, nuspojave, farmakodinamička i farmakokinetička svojstva antimigrenika. U radu su prikazani farmaceutski oblici antimigrenika odobrenih na području Europe i SAD-a te oblici koji su u fazi istraživanja i razvoja.

Hipoteza 1: Odabirom prikladnog antimigrenika povećá se adherencija bolesnika prema terapiji, a upravljanje migrenom je učinkovitije.

Hipoteza 2: Primjenom dodatnih nefarmakoloških metoda mogu se poboljšati ishodi liječenja migrene.

Hipoteza 3: Uključivanjem ljekarnika u kolaborativnu praksu upravljanja migrenom može se smanjiti socioekonomski utjecaj migrene.

Detaljnim pregledom odobrenih antimigrenika, nefarmakoloških metoda liječenja migrene te prikazom važnosti kolaborativne prakse unaprijedit će se mogućnost upravljanja migrenom te poboljšati terapijski ishod.

3. MATERIJALI I METODE – SUSTAVNI PREGLED SAZNANJA O TEMI

3.1. Liječenje migrene

Liječenje migrene predstavlja javnozdravstveni izazov budući da usprkos suvremenim dijagnostičkim postupcima i razvoju specifičnih lijekova, skrb za bolesnika s migrenom nije optimalna (12).

Cilj liječenja migrene je smanjiti intenzitet, trajanje te učestalost napada migrene. Ostali ciljevi se odnose na bolje i učinkovitije upravljanje migrenom, poboljšanje kvalitete života, smanjenje upotrebe lijekova te njihovih nuspojava. U liječenju migrene koriste se nespecifični i specifični lijekovi, nefarmakološke mjere te higijensko-dijetetske mjere (13).

Farmakoterapija migrene dijeli se na akutnu i preventivnu. Pojedini bolesnici zahtijevaju primjenu obje vrste farmakoterapije. Opći pristup je individualizacija terapije tj. odabrati podnošljiv i učinkovit lijek za liječenje migrene koji ne utječe na komorbiditete (13).

U Izjavi o konsenzusu iz 2021. godine, koju podržavaju Europska federacija za glavobolju (EHF) i Europska akademija za neurologiju (EAN), a na prijedlog Danskog društva za glavobolju, razrađen je pristup u deset koraka za dijagnozu i liječenje migrene. Koraci služe za sustavnu skrb bolesnika s migrenom te donošenje kliničkih odluka od strane liječnika primarne zdravstvene zaštite i specijalista neurologa. Navedena skrb se sastoji od tri faze koje uključuju dijagnostiku migrene, akutnu i preventivnu terapiju te kliničko upravljanje i praćenje migrene (12).

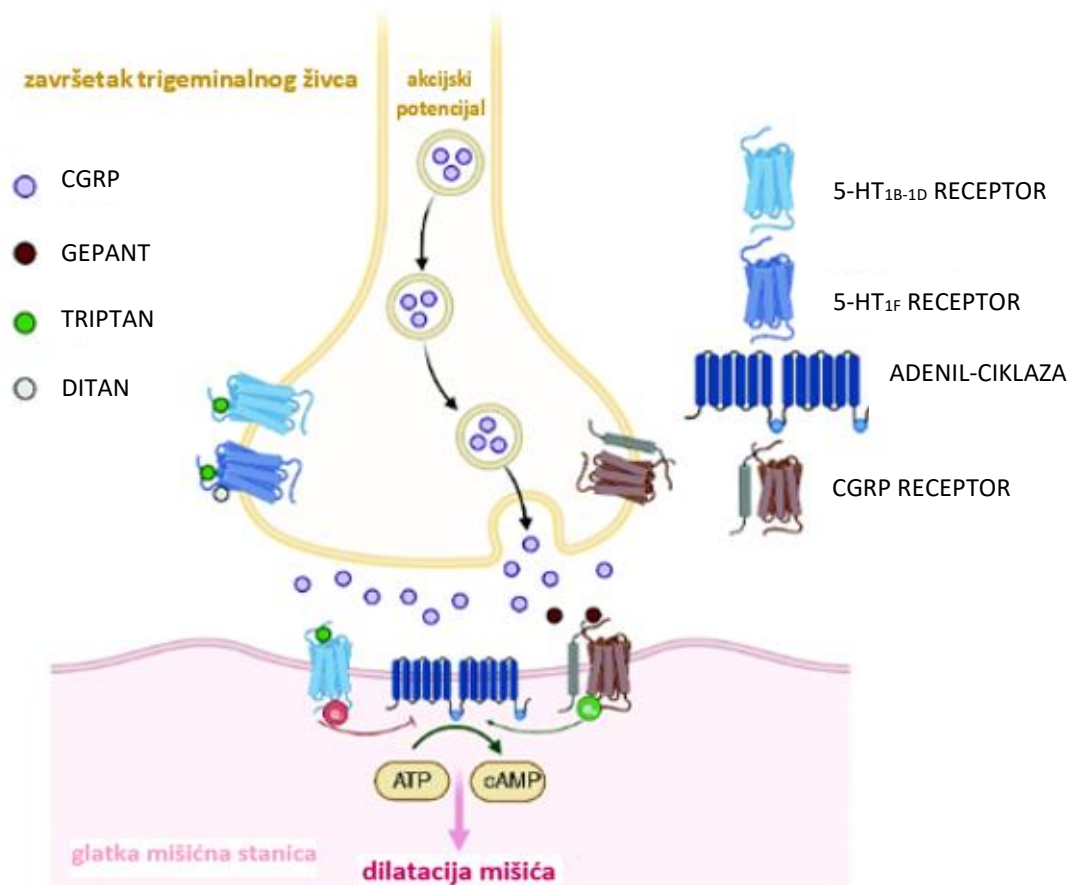
3.1.1. Akutno liječenje migrene

Ako se napadaji migrenske glavobolje javljaju rijetko te ne pokazuju težu kliničku sliku može se koristiti samo akutna terapija. Cilj akutne terapija je smanjenje boli i ublažavanje pratećih simptoma. U akutnom liječenju migrene koriste se nespecifični te specifični lijekovi za liječenje migrene.

3.1.1.1. Nesteroidni antireumatici

Akutnom liječenju se može pristupiti postupno ili stratificirano. Prema Izjavi o konsenzusu preporučuje se postupna terapija tijekom napadaja migrene prema kojoj se, ako je onesposobljenost uzrokovana migrenom blažeg oblika, terapija započinje lijekom prve linije, nesteroidnim antireumatikom (acetilsalicilna kiselina 900-1000 mg, ibuprofen 400-600 mg, diklofenak kalij 50 mg). Paracetamol (1000 mg) se preporučuje, iako je slabije učinkovit, kod osoba kod kojih je kontraindiciran nesteroidni antireumatik. Ako ne dođe do zadovoljavajućeg suzbijanja boli mogu se koristiti specifični lijekovi za liječenje migrene tj. lijekovi druge linije liječenja migrene, triptani, odnosno lijekovi treće linije gepanti i ditani (12) (Slika 2).

Hrvatske Preporuke za liječenje primarnih glavobolja iz 2022. godine u skladu su s navedenom terapijom prema Izjavi o konsenzusu (14).



Slika 2. Mjesto djelovanja različitih klasa lijekova protiv akutne migrene. Pregled završetka trigeminalnog živca i pridruženih glatkih mišićnih stanica u krvnim žilama i veznih mjesta triptana, ditana i gepanta. 5-HT, 5-hidroksitriptan; CGRP, peptid povezan s kalcitoniskim genom (prilagođeno prema 15)

Ako prva linija lijekova nije dovoljno učinkovita u suzbijanju boli ili se jave nuspojave mogu se ordinirati specifični analgetici, triptani. Oni su najučinkovitiji ako se uzmu na početku migrenske glavobolje, dok je bol blaga (12).

3.1.1.2. Triptani

Otkrićem triptana 80-ih godina prošlog stoljeća dolazi do velikog napretka u liječenju migrene. Sumatriptan je prvi dobio odobrenje za liječenje u SAD-u i Europi početkom 1990-ih godina (16). FDA i EMA su odobrile upotrebu sedam triptana: sumatriptan, zolmitriptan, rizatriptan, eletriptan, almotriptan, naratriptan i frovatriptan.

Podaci iz 2020. godine koje je prikupila Agencija za zdravstvena istraživanja i kvalitetu SAD-a, pokazuju da je te godine propisano 1,66 milijuna recepata za sumatriptan te 955.000 recepata za rizatriptan u SAD-u (16).

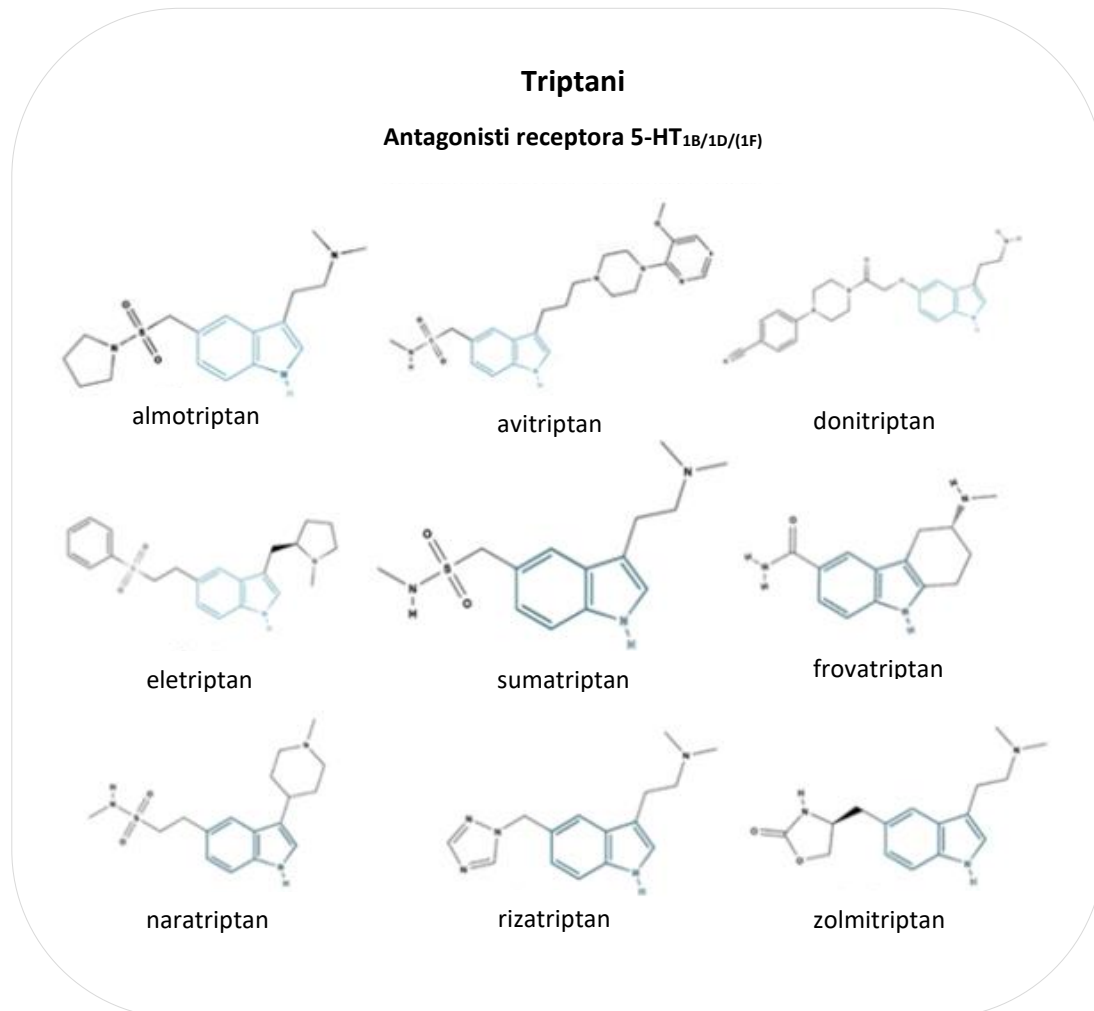
Indikacija za upotrebu triptana je akutno liječenje umjerenih do teških napadaja migrene s aurom ili bez nje. Smiju su primijeniti samo ako je dijagnoza migrene jasno postavljena. Triptani se ne smiju davati profilaktički (16).

Za djecu stariju od 12 godina FDA je odobrila almotriptan (tableta 12,5 mg), zolmitriptan (sprej za nos 2,5 mg i 5 mg), rizatriptan (raspadljivi film za usta 10 mg), eletriptan (tableta 40 mg), a za djecu stariju od 6 godina rizatriptan (oralni liofilizat 5 mg, 10 mg). Jedini triptan koji je EMA odobrila za djecu stariju od 12 godina je sumatriptan (sprej za nos 10 mg) (16-18).

Pojedini triptani imaju dodatne indikacije. Sumatriptan za supkutanu primjenu odobren je i za liječenje cluster glavobolja, a zolmitriptan (oralni), naratriptan i frovatriptan za prevenciju menstrualne migrene (16).

U Hrvatskoj su registrirani sumatriptan, zolmitriptan, rizatriptan, eletriptan i frovatriptan. Prema smjernicama s kriterijima za propisivanje na recept HZZO-a triptani se koriste za liječenje migrene po preporuci specijaliste neurologa (oznaka smjernice RN03) (10, 19).

Od 2006. godine sumatriptan tablete 50 mg i naratriptan tablete 2,5 mg dostupni su u ljekarnama bez recepta u Velikoj Britaniji i Njemačkoj, ako je postavljena dijagnoza migrene (20).



Slika 3. Kemijske strukture triptana (prilagođeno prema 21)

Do sada je otkriveno devet triptana (Slika 3). Avitriptan i donitriptan nisu u upotrebi. Avitriptan ima linearnu farmakokinetiku te povećava sistolički i dijastolički tlak. FDA nije odobrila stavljanje lijeka na tržište (22).

Uspješno liječenje migrene smatra se ako terapija dovodi do prestanka glavobolje, ublažavanja simptoma koji se ne odnose na bol te ako su odsutne nuspojave. Liječenje se smatra učinkovito ako se bolesnikovo dobro stanje uspostavi unutar 2 sata od primjene triptana te tijekom idućih 24 sata (23).

Prema EHF bolesnici s migrenom podijeljeni su u četiri kategorije prema odgovoru na terapiju s triptanom:

- *Triptan-responder* – bolesnik s migrenom kod kojeg triptan dovodi od učinkovitog liječenja akutnog napadaja migrene u najmanje 3 od 4 napadaja;
- *Triptan-resistant* – bolesnik s migrenom kod kojeg uzimanja najmanje 2 triptana nije dovelo do učinkovitog liječenja;
- *Triptan-refractory* – bolesnik s migrenom kod kojeg uzimanja najmanje 3 triptana uključujući i supkutanu primjenu nije dovelo do učinkovitog liječenja;
- *Triptan-ineligible* – bolesnik s migrenom koji ima kontraindikacije za primjenu triptana.

Triptani se mogu koristiti kao mono terapija i/ili u kombinaciji s nesteroidnim antireumaticima. Budući da postoji rizik od razvoja glavobolje uzrokovane prekomjernim uzimanjem lijekova, treba kontrolirati uzimanje analgetika, posebno bezreceptnih (13). Prema ICHD-3, više od 10 dana primjene triptana prag je za pojavu glavobolje uzrokovane prekomjernom upotrebom lijekova (GUPUL) (2). Bolesnici s migrenom koji ne odgovaraju na akutnu terapiju triptanima kandidati su za liječenje ditanima i gepantima (23).

Triptani su selektivni antagonisti serotoninskih (5-hidroksitriptamin) receptora. Sumatriptan, zolmitriptan, rizatriptan, almotriptan, naratriptan i frovatriptan vežu se na 5-HT_{1B} i 5-HT_{1D} receptore, a eletriptan na 5-HT_{1B}, 5-HT_{1D} te na 5-HT_{1F} receptore.

Mehanizam djelovanja:

1. Vaskularni mehanizam – vezanjem triptana na vaskularne 5-HT_{1B} receptore dolazi do vazokonstrikcije bolno proširenih intrakranijalnih ekstracerebralnih arterija;
2. Trigemiovaskularni mehanizam – vezanjem triptana na 5-HT_{1D} receptore dolazi do inhibicije nociceptivne neurotransmisije unutar trigeminalnog živca u moždanom deblu i gornjem dijelu leđne moždine;
3. Središnji mehanizam – vezanjem triptana na 5-HT_{1D} receptore dolazi do inhibicije otpuštanja vazoaktivnih neuropeptida trigeminalnim živcem koji inervira intrakranijalne žile i duru mater (24).

Liječenje triptanima je kontraindicirano kod srčanih bolesnika, bolesnika s preboljenim infarktom miokarda, moždanim udarom, nekontroliranom hipertenzijom te kod hemiplegičnih migrena. Kontraindikacija za primjenu triptana je dob osobe iznad 65 godine, teško zatajenje bubrega ili jetre te trudnoća i dojenje (osim sumatriptana) (24).

Nuspojave se većinom javljaju kod primjene većih doza triptana i injekcija. Najčešće nuspojave su „osjeti triptana“ (osjećaj bockanja, parestezija, crvenilo, trnci, bol u vratu, stezanje u prsima) te mučnina i vrtoglavica. Triptani mogu biti u interakciji s ostalim triptanima, inhibitornima monoaminoooksidaze, selektivnim inhibitornima ponovne pohrane serotonina te derivatima ergota (24).

Tablica 2. Triptani - način primjene, farmaceutski oblik, doziranje i farmakološka svojstva (26, 28-29, 31-40, 42-47)

INN	NAČIN PRIMJENE/ OBLIK	DOZIRANJE (maks. doza/24h)	CILNO MJESTO	POČETAK DJELOVANJA/ T _{max}	DISTRIBUCIJA V _d	METABOLIZAM	ELIMINACIJA t _{1/2}
sumatriptan	po./tableta	25-100 mg (300 mg)	5-HT _{1B,1D}	30 min/ 2-2,5 h	170 l	MAO-A	1,5-3 h
	in./sprej otopina	5-20 mg (40 mg)	5-HT _{1B,1D}	15 min/ 10 min – 3h	170 l	MAO-A	2 h
	in./sprej prašak	22 mg (44 mg)	5-HT _{1B,1D}	30 min/ 10 min-2h	2,7 l/kg	MAO-A	3 h
	sc./injekcija	1- 6 mg (12 mg)	5-HT _{1B,1D}	10 min/ 12 min	50 l	MAO-A	2 h
rizatriptan	po./oralni liofilizat	5-10 mg (30 mg)	5-HT _{1B,1D}	30 min/ 1-2 h	žene 110 l muškarci 140 l	MAO-A	2-3 h
	po./raspadljivi film za usta						
zolmitriptan	po./tableta	1,25-2,5 mg (10 mg)	5-HT _{1B,1D}	1 h/ 1,5 h	2,4 l/kg	CYP1A2 MAO-A	2,5-3 h
	po./raspadljive tablete za usta	2,5 mg (10 mg)	5-HT _{1B,1D}	1 h/ 3 h	2,4 l/kg	CYP1A2 MAO-A	2,5-3 h
	in./sprej otopina	2,5 mg (10 mg)	5-HT _{1B,1D}	15 min/ 15 min	8,6 l/kg	CYP1A2 MAO-A	3 h
naratriptan	po./tableta	1-2,5 mg (5mg)	5-HT _{1B,1D}	1 h/ 2-4 h	170 l	CYP	6 h
almotriptan	po./tableta	6,25-12,5 mg (25 mg)	5-HT _{1B,1D}	30 min/ 1-3 h	180-200 l	MAO-A CYP2D6 CYP3A4	3-4 h
frovatriptan	po./tableta	2,5 mg (7,5 mg)	5-HT _{1B,1D}	2 h/2-4 h	žene 3 l/kg muškarci 4,2 l/kg	CYP1A2	25 h
eletriptan	po./tableta	20-40 mg (80 mg)	5-HT _{1B,1D,1F}	30 min/ 1,5-5 h	138 l	CYP3A4	4 h

Triptani dolaze u raznim farmaceutskim oblicima i dozama te imaju različita farmakološka svojstva (Tablica 2). Najviše su zastupljeni oralni oblici triptana u farmaceutskom obliku tablete. Kod osoba kod kojih se javlja mučnina i povraćanje, za vrijeme migrene, postoji sumatriptan i zolmitriptan u farmaceutskom obliku spreja za nos te u novije vrijeme i sumatriptan u farmaceutskom obliku praška za nos. Osim po načinu upotrebe razlikuju se i u brzini početka djelovanja. Iako je kod supkutane primjene sumatriptana potrebno najkraće vrijeme do početka djelovanja koje iznosi 10 minuta, supkutana primjena lijeka nije svakom bolesniku prihvatljiva. Oralno uzeti brže djeluju sumatriptan, rizatriptan, almotriptan i eletriptan, nakon 30 minuta, dok naratriptan i frovatritan imaju sporiji početak, nakon 2 sata.

Odabir triptana za liječenje migrene treba biti individualiziran. Ako bolesnik ne reagira na jedan triptan može reagirati na drugi. Liječenje triptanom treba započeti što prije nakon pojave simptoma. Ako odgovor na početnu dozu nije zadovoljavajući može se nakon 2 sata ponoviti doza do maksimalne doze unutar 24 sata. Preporuka je da se upotreba triptana ograniči na manje od 10 dana mjesečno zbog moguće pojave glavobolje uzrokovane prekomjernom uporabom lijekova. Treba proći 24 sata prije primjene druge vrste triptana ili ergotamina.

Zaključak provedene meta-analize 53 klinička ispitivanja oralnih triptana je da su svi učinkoviti te se dobro podnose. Oralni sumatriptan, rizatriptan, eletriptan, almotriptan i zolmitriptan imaju sličnu farmakokinetiku, dok frovatriptan i naratriptan imaju najsporniji početak djelovanja, nižu učinkovitost te najmanje izazivaju nuspojave (25).

Sumatriptan

Sumatriptan se preporučuje kao monoterapija za liječenje akutne migrene s ili bez aure te menstrualne migrene. Nije indiciran za liječenje, bazilarne ili oftalmoplegične migrene i hemiplegične migrene. Ne smije se koristiti istodobno s ergotaminom ili njegovim derivatima (26).

Sumatriptan je dostupan u različitim farmaceutskim oblicima. Putevi primjene sumatriptana su: oralno, intranazalno, supkutano i rektalno. Na tržištu se nalazi u obliku tableta (25 mg, 50 mg, 100 mg), nazalnog spreja u obliku otopine (5mg, 10 mg, 20 mg), nazalnog spreja u obliku praška (22 mg), injekcije (3 mg, 4 mg, 6 mg) te čepića (25 mg).

Sumatriptan oralnu tabletu treba uzeti cijelu s punom čašom vode. Terapijsko djelovanje započinje 30 minuta nakon uzete doze od 100 mg. Uzima se na početku napadaja migrene, iako je jednako djelotvoran ako se uzme u bilo kojoj fazi migrene. Ako se simptomi migrene ponovo pojave bolesnik može uzeti drugu dozu nakon dva sata. Bolesnik koji nije reagirao na prvu dozu ne smije ponovo uzeti sumatriptan za isti napadaj nego liječiti napad migrene nesteroidnim protuupalnim lijekovima, acetilsalicilnom kiselinom ili paracetamolom, ali ga može uzeti kod sljedećeg napadaja (26).

Učinkovitost sumatriptana je ograničena brzinom apsorpcije u gastrointestinalnom traktu te metabolizmom prvog prolaza kroz jetru. Kod oralne primjene prosječna bioraspoloživost je 14 %, jednokratnog nazalnog spreja u obliku otopine 16 %, a nazalnog spreja u obliku praška 19 %. Najbolju bioraspoloživost pokazuje sumatriptan primijenjen supkutanom injekcijom te uznosi 97 %. Ovaj oblik ima i najbrži početak djelovanja, kroz 10 minuta.

Intranazalna primjena sumatriptana prikladna je za liječenje migrene kod bolesnika koji imaju osjećaj mučnine ili povraćaju. Sumatriptan primijenjen u tekućem farmaceutskom obliku putem spreja za nos isporučuje se u donji nosni prostor, a primijenjen u obliku tekuće formulacije s dodatkom DDM (pojačivač prodiranja za bržu apsorpciju u sistemsku cirkulaciju) isporučuje se u nazofarinks i donji nosni prostor. Tamo je epitel manje propustan, a lijek se može brzo ukloniti iz tog dijela zbog curenja nosa ili gutanja te se time smanjuje apsorpcija i bioraspoloživost lijeka (27).

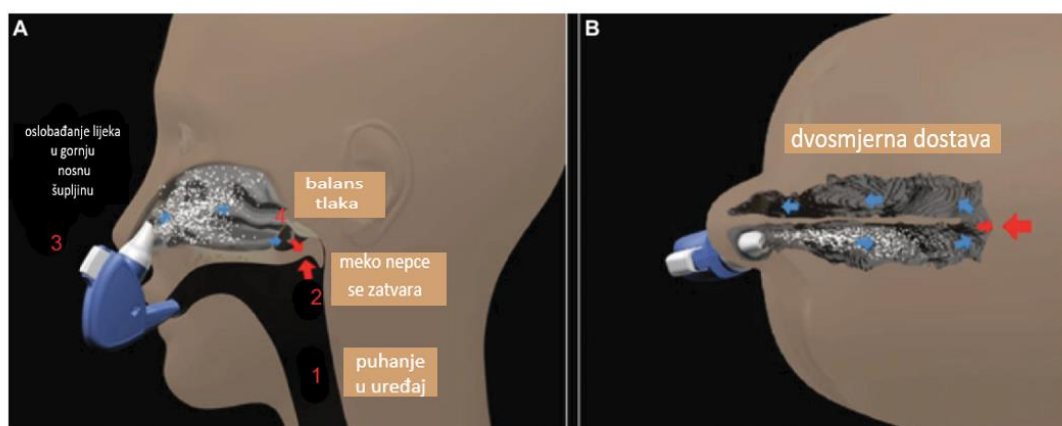
Sumatriptan u obliku nazalnog spreja odobren je za upotrebu u adolescenata (12-17 godina) u dozi od 10 mg za akutno liječenje migrene samo po preporuci specijalista ili liječnika s iskustvom u liječenju migrene (28).

Osim u jednodoznom nazalnom spreju sumatriptan je dostupan kao nazalni sprej u obliku praška. Lijek Onzetra Xsail prvi je i jedini intranazalni sustav za promjenu sumatriptana na dah.

Indiciran je za akutno liječenje migrene s ili bez aure. Primjenjuje se s pomoću Xail uređaja za dostavu na dah koji omogućava isporuku praškastog oblika . Prašak se nalazi u jednokratnom nastavku za nos (u kapsuli). Primjenjuje se jednom u svaku nosnicu s pomoću daha izdahnutog u uređaj kroz fleksibilan usnik (29).

Pomoću uređaja isporučuje se sumatriptan u obliku praška za nos u gornju nosnu šupljinu koja je dobro prokrvljena (Slika 4). Time se osigurava brza i učinkovita apsorpcija lijeka. Poboľšana je bioraspoloživost u usporedbi s raspršivanjem lijeka u donju nosnu šupljinu te izbjegnuto preusmjerenje lijeka u gastrointestinalni trakt. Prednost je takve intranazalne inhalacije primjena niže doze sumatriptana (22 mg) u odnosu na oralni farmaceutski oblik (50 mg) pa je posljedično sistemska izloženost sumatriptanu niža (27, 29).

Ako se migrena vrati ili ne povuče nakon primijenjene doze, drugu dozu se može primijeniti najranije dva sata nakon prve. Unutar 24 h maksimalno se može primijeniti 2 doze (44 mg/4 nosnice) (29).



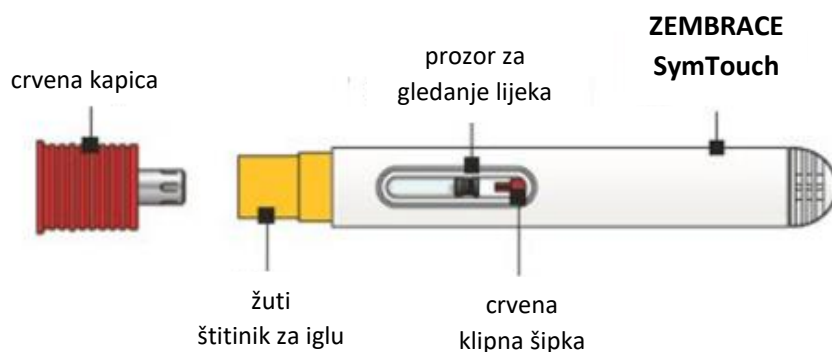
Slike 4. A/B – Intranazalni sustav za primjenu sumatriptana na dah. A - bočni pogled koji prikazuje mehanizam pokrenut izdisajem. B - gornji pogled koji prikazuje dvosmjerni mehanizam. Plave strelice označavaju protok zraka, a crvene strelice označavaju zatvaranje mekog nepca (velika strelica) i ravnotežu tlaka (mala strelica) (prilagođeno prema 30)

Najčešće nuspojave ($\geq 2\%$) nakon primjene sumatriptana u obliku praška koje se mogu javiti su abnormalan okus, nelagoda u nosu, rinoreja i rinitis. Učinkovitost takvog načina primjene sumatriptana je dokazana u multicentričnoj, randomiziranoj, dvostruko slijepoj, placebo kontroliranoj studiji, Studija 1. Postotak ispitanika s ublažavanjem glavobolje, kao primarne krajnje točke učinkovitosti, je bio 68% u odnosu na 45% u placebo skupini (29).

Sumatriptan u obliku injekcije dostupan je kao jednokratni autoinjektor koji je unaprijed napunjen i spreman za upotrebu (Zembrace SymTouch) (Slika 5). Indiciran je za akutno liječenje migrene s ili bez aure kod odraslih. Primjenjuje se u bedro ili nadlakticu. Injekcija je namijenjena za supkutanu primjenu te igla prodire 6 mm pod kožu. Ako je potreba sljedeća doza može se dati nakon jednog sata od prethodne do maksimalne dnevne doze od 12 mg (31).

Učinkovitost supkutane injekcije sumatriptana ispitana je u dva randomizirana, placebom kontrolirana klinička ispitivanja, Studija 2 i 3. Ispitivanja su provedena s lijekom Zembrace SymTouch injekcija 6 mg na 1104 bolesnika s umjerenom ili jakom migrenom. Početak olakšanja simptoma nastupio je u manje od 10 minuta. Smanjenje boli od jake ili umjereno jake pa do stanja blage ili bez glavobolje, postignuto je unutar jednog sata primjenom jedne supkutane doze kod 70 % bolesnika. Nakon 2 sata 82 % ispitanika imalo je olakšanje glavobolje, a 65 % njih bilo je bez boli (31).

Najčešće nuspojave ($\geq 5\%$ i $>$ placebo) bile su na mjestu primjene injekcije, trnci, vrtoglavica, osjećaj pečenja i težine, crvenilo, osjećaj zatezanja i obamrlost (31).



Slika 5. Zembrace SymTouch autoinjektor. Uređaj za jednokratnu upotrebu s unaprijed napunjenom injekcijom s točnom dozom (prilagođeno prema 31)

Supkutani sumatriptan dolazi na tržište i kao Sumavel DosePro. Indiciran je za akutno liječenje migrene s ili bez aure, ali i za cluster glavobolju. Dolazi u obliku unaprijed napunjenog jednodoznog sustava za supkutanu primjenu bez igle. Primjenjuje se na trbuh ili bedro. Za akutno liječenje migrene primjenjuje se u dozama od 4 mg i 6 mg, a za liječenje cluster

glavobolje u dozi od 6 mg sumatriptana. Maksimalna dnevna doza je 12 mg. Razmak između dvije doze treba biti najmanje 1 sat. Učinkovitost supkutane injekcije sumatriptana za liječenje cluster glavobolje dokazana je u dva randomizirana, dvostruko slijepa, placebo kontrolirana, unakrsna ispitivanja u 2 razdoblja (Studija 1 i Studija 2). Postotak ispitanika koji su osjetili ublažavanje glavobolje nakon 15 minuta bio je 75 % u odnosu na 35 % u placebo skupini (33). Sumatriptan se metabolizira putem monoaminooksidaze A, a glavni metaboliti su neaktivna indol octena kiselina i glukuronid indol octene kiseline. Sumatriptan se izlučuje 38 % u urinu kao indol octena kiselina te 22 % kao nepromijenjeni sumatriptan dok se 40 % izlučuje fecesom (34).

Zolmitriptan

Zolmitriptan je indiciran za liječenje migrene s ili bez aure te je podjednako učinkovit u liječenju migrene povezane s mjesečnicom. Dostupan je u obliku tablete, raspadljive tablete za usta te jednokratnog spreja za nos. Preporučena terapijska doza za liječenje migrenske glavobolje je 2,5 mg (max 10 mg/24 h).

Preporuka je uzeti oralnu tabletu čim započne migrenska glavobolja. Tableturu progutati cijelu s vodom ili pićem neovisno o hrani. Ako je migrena prisutna nakon dva sata od prve doze ili se pojavi unutar 24 sata može se uzeti još jedna doza. Ne uzimati više od dvije doze zolmitriptana dnevno. Ako učinak doze od 2,5 mg nije očekivani, kod slijedećeg napadaja liječenje se može započeti s dozom od 5 mg. Bioraspoloživost oralne tablete zolmitriptana je 40 % (35).

Raspadljive tablete otupe se na jeziku i progutaju sa slinom bez tekućine. Prednost takvog farmaceutskog oblika je što se može izbjeći mučnina i povraćanje zbog gutanja tablete te što

za primjenu lijeka nije potrebna tekućina. Takav oblik lijeka može dovesti do odgođene apsorpcije te time usporiti početak terapijskog djelovanja (36).

Zolmitriptan za nazalnu upotrebu nije odobren u Republici Hrvatskoj, dok je odobren od FDA za akutno liječenje migrene glavobolje odraslih te adolescenata od 12 do 17 godina. Apsorbira se brzo, za 15 minuta putem nazofarinksa, a koncentracija u plazmi održava se 4-6 h nakon primijenjene doze. U usporedbi s oralnom tabletom, srednja relativna bioraspoloživost zolmitriptana u obliku nazalnog spreja je 102 % (37).

Metabolizam zolmitriptana odvija se biotransformacijom u jetri putem CYP1A2. Glavni metaboliti su indolactena kiselina (glavni metabolit u plazmi i mokraći), N-oksid i N-desmetil analozi. Aktivni metabolit N-desmetilzolmitriptan razgrađuje MAO-A. Lijek se izlučuje 60 % putem bubrega (indolactena kiselina), a 30 % fecesom (nepromijenjen zolmitriptan) (36).

Rizatriptan

Rizatriptan je u SAD-u odobren 1998. godine i triptan je druge generacije (38). Ima terapijsku indikaciju za akutno liječenje faze glavobolje kod napadaja migrene s aurom ili bez aure te nije za cluster glavobolju i profilaktičko uzimanje (39).

Dolazi u obliku oralne tablete i oralnog liofilizata u dozama 5 mg i 10 mg te kao raspadljivi film za usta u dozi 10 mg. Preporučena doza je 10 mg (odrasli: max 30 mg/24 h). Razmak između dviju doza mora biti najmanje 2 sata (39, 40).

Upotreba rizatriptana u SAD-u odobrena je za djecu od 6 do 11 godina u obliku tableta, a u obliku oralnog filma za djecu od 12 do 17 godina ako imaju 40 kg ili više (38).

Najnovije odobren farmaceutski oblik rizatriptana je raspadljivi film za usta. FDA je odobrila 2023. godine lijek RizaFilm u obliku raspadljivog filma za usta za liječenje akutne migrene s ili bez aure u odraslih i pedijatrijskih bolesnika u dobi od 12 do 17 godina koji imaju 40 kg ili više. Nije namijenjen za preventivno liječenje niti cluster glavobolju. Primjenjuje se u dozi od 10 mg za odrasle i adolescente tjelesne težine 40 kg ili više. Odrasle osobe mogu uzeti najviše 30 mg rizatriptana u razmacima od najmanje dva sata, dok se adolescentima ne preporuča više od jedne doze dnevno. Ako nakon primjene prve doze RizaFilma bolesnik ima dalje glavobolju, treba se ponovno razmotriti dijagnoza migrene prije primjene kod idućeg napada. Lijek se smije koristiti samo ako je jasno postavljena dijagnoza migrene. Raspadljivi film za usta je savitljiva pravokutna traka dimenzija 2,2 cm × 2,75 cm (Slika 6). Primjenjuje se na jezik, gdje se raspada unutar dvije minute te se može progutati sa slinom. Tekućina nije potreba za primjenu (40).



Slika 6. RizaFilm - raspadljivi film za usta (prilagođeno prema 41)

Apsorpcija rizatriptana sporija je kod upotrebe u obliku oralno raspadljivih tableta u odnosu na oralne tablete te je T_{max} odgođen 30-60 min, dok je bioraspoloživost slična (45 %). Korištenje tableta rizotriptana nakon obroka produljuje T_{max} za 1 sat, a raspadljivih tableta za usta još više. Rizatriptan se metabolizira putem MAO-A oksidativnom deaminacijom do farmakološki neaktivnog metabolita indolne kiseline, triazolometil-indol-3-octena kiselina. Izlučuje se putem urina i to 51 % u obliku metabolita indolne kiseline, oko 1 % kao aktivni N-monodesmetil rizatriptan te 14 % nepromijenjeno. Preporučuje se odgoda primjene rizatriptana od najmanje 2 sata nakon primjene propranolola (39, 42).

Eletriptan

Eletriptan je triptan druge generacije. Indiciran je za akutno liječenje faze glavobolje u napadajima migrene s aurom ili bez nje odraslih osoba. FDA je odobrila eletriptan za istu indikaciju i za adolescente od 12 do 17 godina. Eletriptan nije namijenjen za profilaksu migrene te liječenje hemiplegične, oftalmoplegične ili bazilarne migrene.

Na tržište dolazi u obliku filmom obložene tablete u dozama 20 mg i 40 mg. Lijek se treba uzeti u što ranijoj fazi migrenske glavobolje, ali je učinkovit ako se primjeni i u kasnijoj fazi. Preporučena početna doza za odrasle je 40 mg. Ako se migrena vrati unutar 24 h nakon primjene početne doze moguće je primijeniti drugu dozu iste jačine, ali najmanje 2 sata od početne. Maksimalna dnevna doza je 80 mg. U kliničkim ispitivanjima nije utvrđena djelotvornost druge doze ako izostane odgovor na početnu te se u tom slučaju ne preporučuje njezina primjena, ali eletriptan se može koristiti za liječenje tijekom sljedeće migrenske glavobolje (43).

Bioraspoloživost eletriptana nakon oralno primijenjene doze je 50 %. Eletriptan se metabolizira enzimom CYP3A4 citokroma P-450 te se zato ne smije primjenjivati sa snažnim inhibitorima enzima CYP3A4, npr. ketokonazolom, itrakonazolom, eritromicinom, klaritromicinom, josamicinom i inhibitorima proteaze (ritonavir, indinavir i nelfinavir). N-desmetileletriptan je jedini aktivni metabolit elektriptana (43).

Almotriptan

Almotriptan je indiciran za liječenje migrene s ili bez aure u odraslih. 2009. godine FDA odobrava upotrebu almotriptana (Axert/Almogran) za liječenje migrene s ili bez aure u adolescenata (12-17 godina) kod kojim napadaji migrene traju 4 sata ili duže (44).

Almotriptan nije indiciran za preventivno liječenje migrene niti za cluster glavobolje. Dolazi u obliku tablete od 6,25 mg i 12,5 mg. Preporučena doza za odrasle i adolescente je 6,25 mg do 12,5 mg. Doza 12,5 mg je učinkovitija doza u odraslih bolesnika s migrenom. Maksimalna dnevna doza je 25 mg. Ako početna doza nije dovoljna može se ponoviti doziranje nakon 2 sata. Hrana ne utječe na farmakokinetiku lijeka, a apsolutna bioraspoloživost je oko 70 % (45).

Almotriptan se metabolizira oksidativnom deaminacijom posredovanom monoaminooksidazom (MAO) i oksidacijom posredovanom citokromom P450, kao glavnim putevima te flavin monooksigenazom kao sporednim putem. Eliminira se 75 % bubregom i 13 % stolicom. Istodobna primjena almotriptana s ketokonazolom (snažan inhibitor CYP3A4) dovodi do 60 % povećanja izloženosti almotriptanu. Povećana izloženost očekuje se i kod istovremenog korištenja s drugim snažnim inhibitorima CYP3A4 (45).

Frovatriptan

Terapijska indikacija frovatriptana (Frova) je akutno liječenje migrene s ili bez aure u odraslih bolesnika. Nema indikaciju za liječenje cluster glavobolje niti za preventivno liječenje. Dolazi u obliku oralne tablete od 2,5 mg koja se treba uzeti s tekućinom. Ako se nakon uzete početne doze ponovi migrenska glavobolja, može se uzeti druga tableta u intervalu od najmanje 2 sata. Ukupna dnevna doza je 7,5 mg (46).

Frovatriptan ima nisku bioraspoloživost, kod muškaraca 20 % i kod žena 30 %. Iako hrana nema učinak na bioraspoloživost oralno primijenjenog frovatriptana, odgađa se T_{max} za 1 sat, koji je ionako dulji te iznosi 2-4 sata. U metabolizmu frovatriptana glavni enzim je CYP1A2. Lijek se izlučuje iz organizma 32 % urinom te 62 % stolicom. Metaboliti izlučeni urinom su nepromijenjeni frovatriptan, hidroksilirani frovatriptan, N-acetil dezmetil frovatriptan, hidroksilirani N-acetil dezmetil frovatriptan i dezmetil frovatriptdrugih te nekoliko manjih metabolita (46).

Naratriptan

Naratriptan je indiciran za akutno liječenje migrene s ili bez aure u odraslih te nema indikciju za liječenje cluster glavobolje ni preventivno liječenje migrene. Dolazi u obliku tablete od 1 mg i 2,5 mg. Nakon početne doze druga se može primijeniti jednom, ako se migrena vrati ili je migrena još prisutna, nakon 4 sata. Ukupna dnevna doza je 5 mg. Kod bolesnika s blagim ili umjerenim oštećenjem jetre ili bubrega preporučena početna doza je 1 mg, a ukupna dnevna 2,5 g. Hrana ne utječe na farmakokinetiku lijeka (47).

Oralna bioraspoloživost naratriptana je dobra i iznosi 70 %, ali je apsorpcija spora s T_{max} 3-4 sata. Naratriptan se metabolizira putem više izoenzima citokroma P450 u neaktivne metabolite, a izlučuje se većinom urinom (50 % doze nepromjenjeno, 30 % metaboliti) (47).

3.1.1.3. Ditani i gepanti

Ako nema odgovarajućeg terapijskog odgovora, u najmanje tri uzastopna napadaja migrene ili je upotreba triptana kontraindicirana, mogu se koristiti lijekovi treće linije akutnog liječenja migrene, ditani (lasmiditan) ili gepanti (ubrogepant, rimegepant, zavegepant). Za suzbijanje mučnine i povraćanja u akutnom liječenju migrene koriste se antiemetici (domperidon 10 mg, metoklopramid 10 mg).

3.1.1.3.1. Ditani

Ditani su selektivni agonisti 5-HT_{1F} receptora. Budući da nemaju vazokonstriktorski učinak mogu ih koristiti kardiološki, cerebrovaskularni i hipertenzijski bolesnici koji imaju migrenske glavobolje. FDA i EMA su odobrile lasmiditan (Rayvow) za liječenje migrene bez aure ili s aurom u odraslih osoba. Na tržištu je u obliku tableta od 50 mg, 100 mg te 200 mg. Uzima se samo jednom u 24 sata. Doza od 200 mg kontraindicirana je s primjenom betablokatora zbog pojave bradikardije (14).

Metabolizam lasmiditana odvija se u jetri i izvan nje putem enzima koji ne pripadaju skupini CYP enzima. Glavni metabolički put je redukcija ketona na S-M8. Lasmiditan također

metabolizira u M7 oksidacijom na piperidinskom prstenu. Lijek se izlučuje 3 % putem bubrega, kao sporedni put eliminacije, u kojem se nalazi 66 % metabolita S-M8 (48).

Trudnicama i dojiljama se ne preporučuje primjena lasmiditana. Bolesnicima s blagim, umjerenim ili teškim oštećenjem bubrežne funkcije te blagim ili umjerenim oštećenjem jetrene funkcije nije potrebno prilagođavati dozu. Najčešća nuspojava lasmiditana je omaglica, a od čestih se mogu javiti poremećaj svijesti, umor te vrtoglavica i mučnina. Budući da lasmiditan značajno utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima preporučuje se ne upravljati istima najmanje 8 sati nakon primjene svake doze lasmiditana (48).

3.1.1.3.2. Gepanti

Gepanti su antagonisti receptora peptida povezanog s kalcitoninskim genom (CGRP). Male su molekule te se smatra da prolaze krvno-moždanu barijeru i da djeluju u perifernom i središnjem živčanom sustavu. Nemaju vazokonstriksijski učinak te se mogu koristiti kod bolesnika kod kojih je primjena triptana kontraindicirana. Gepanti ne djeluju na serotoninske receptore te se ne očekuje razvoj ovisnosti o njima. Preporučuje se izbjegavanje primjene gepanta trudnicama i dojiljama zbog nedovoljno podataka. FDA i EMA odobrile su rimegepant za liječenje akutnog napadaja migrene s aurom ili bez u odraslih osoba, dok je ubrogepant za sada odobren samo u SAD-u (14).

Izbjegavati istovremeno uzimanje rimegepanta i ubrogepanta s jakim inhibitorima CYP3A4 (ketokonazol, itrakonazol, klaritromicin) i induktorima CYP3A4 (fenobarbital, rifampicin, gospina trava).

Rimegepant

Rimegepant (Vydura) dolazi na tržište kao oralni liofilizat od 75 mg koji se stavlja na jezik ili pod jezik. Uzima se uz obrok ili bez obroka jedanput dnevno. Ako se rimegepant koristi istodobno s umjerenim inhibitornima CYP3A4 ili s jakim inhibitorima P-gp, druga doza rimegepanta može se uzeti nakon 48 h. Nije potrebno prilagođavati dozu rimegepanta kod bolesnika s blagim, umjerenim ili teškim oštećenjem bubrežne funkcije te blagim ili umjerenim oštećenjem jetrene funkcije. Kontraindikacija je preosjetljivost na lijek, a česta nuspojava koja se može javiti je mučnina. Primarno se metabolizira putem CYP3A te u manjoj mjeri putem CYP2C9. Rimegepant se izlučuje 78 % stolicom i 24 % urinom (49).

Ubrogepant

Ubrogepant (Ubrelyvy) dolazi kao tableta u dozi od 50 mg i 100 mg. Maksimalna doza je 200 mg/24 h. Bolesnicima s blagim i umjerenim oštećenjem bubrežne funkcije te blagim ili umjerenim oštećenjem jetrene funkcije nije potrebno prilagođavati dozu. Najčešće nuspojave su mučnina i pospanost te suha usta, a kontraindikacija je preosjetljivost na lijek. Ubrogepant se metabolizira putem CYP3A4 te većinom izlučuje stolicom (50).

Zavegepant

Zavegepant (Zavzpret) je najnoviji gepant s indikacijom liječenja akutnog napadaja migrene s ili bez aure u odraslih osoba, a odobren je u SAD-u. Nema indikaciju za preventivno liječenje migrene. Dolazi u obliku jednodoznog spreja za nos koji sadrži 10 mg zavegepanta. Primjenjuje se po potrebi, jedanput dnevno u jednu nosnicu. Ima brzo djelovanje te je C_{max} postignut za 30 minuta nakon jedne doze (51).

Od nuspojava najčešće se javlja poremećaj okusa, mučnina i povraćanje te nelagoda u nosu. Izbjegavati istodobnu primjenu zavegepanta s OATP1B3 ili NTCP inhibitorima/induktorima te intranazalnim dekongestivima. Ako postoji potreba za takvom terapijom intranazalni dekongestiv koristiti najmanje jedan sat nakon zavegepanta u obliku spreja za nos. Korištenje zavegepanta u bolesnika s teškim oštećenjem jetre te u bolesnika s $CL_{cr} < 30$ ml/min treba izbjegavati. Lijek se primarno metabolizira putem CYP3A4 te u manjoj mjeri putem CYP2D6.

Vrijeme polueliminacije zavegepanta je 6,55 h, a srednji prividni klirens 266 L/h. Izlučuje se stolicom te manje urinom (52).

Provedena su dva randomizirana, dvostruko slijepa, placebo kontrolirana ispitivanja (Studija 1 i Studija 2) kojom se dokazala učinkovitost Zavzpreta za akutno liječenje migrene s ili bez aure u odraslih. 623 osobe uzimale su zavegepant, a 646 osoba placebo. Nakon 2 sata zavegepant je oslobodio boli 24 % ispitanika te oslobodio najneugodnijih simptoma (fotofobije, fonofobije ili mučnine) 40 % ispitanika koji su ga uzimali, dok je u placebo skupini bilo 15 % ispitanika bez boli te 31 % bez najneugodnijih simptoma (52).

Tablica 3. Ditani i gepanti - način primjene, farmaceutski oblik, doziranje i farmakološka svojstva (48-50, 52)

INN	NAČIN PRIMJENE/OBLIK	DOZIRANJE (maks. doza/24h)	CILJNO MJESTO	APSORPCIJA T_{max}	DISTRIBUCIJA V_d	METABOLIZAM	ELIMINACIJA $t_{1/2}$
DITANI							
lasmiditan	po./tableta	50 mg, 100 mg, 200 mg (200 mg)	5-HT _{1F} receptor	1,8 h	304 l	enzimi koji ne pripadaju skupini CYP enzima	5,7 h
GEPANTI							
rimegepant	po./oralni liofilizat	75 mg (75 mg)	CGRP receptor	1,5 h	120 l	CYP3A4 CYP2C9	11 h
ubrogepant	po./tableta	50 mg, 100 mg (200 mg)	CGRP receptor	1,5 h	350 l	CYP3A4	5,7 h
zavegepant	in./sprej za nos	10 mg (10 mg)	CGRP receptor	30 min	1774 l	CYP3A4 CYP2D6	6,55 h

3.1.1.4. Alkaloidi ražene glavice

Od ostalih lijekova primjenjuju se alkaloidi ražene glavice (ergoti), opiodi i barbiturati, ali preporučuje se izbjegavati njihova upotreba u akutnom liječenju migrene zbog slabe učinkovitosti te nuspojava, poput toksičnosti ergota te rizika od ovisnosti na opioide i barbiturate (12).

Alkaloidi ražene glavice (ergotamin i dihidroergotamin) napušteni su iz upotrebe u Hrvatskoj za liječenje migrene, ali se još koriste u SAD-u i drugim zemljama (13).

Indikacija za njihovu upotrebu je akutno liječenje migrene s ili bez aure u odraslih. Oni su kontraindicirani u istodobnoj primjeni s jakim inhibitorima CYP3A4 (ritonavir, nelfinavir, indinavir, eritromicin, klaritromicin i troleandomicin). Budući da inhibiranje CYP3A4 dovodi do povećanih serumskih koncentracija ergotamina i dihidroergotamina dolazi do povećanog

rizika od vazospazma koji uzrokuje ozbiljnu i/ili po život opasnu cerebralnu ishemiju i/ili ishemiju ekstremiteta. Upotreba alkaloida ražene glavice ne preporučuje se u trudnoći i dojenju (53, 54).

Ergotamin (Ergomar) nalazi se na tržištu u obliku sublingvalnih tableta u dozi od 2 mg. Maksimalna dnevna doza je 6 mg, a tjedna 10 mg. Ne smiju se prekoračiti preporučene doze niti se lijek smije koristiti za prevenciju migrene. Ergotamin je antagonist serotoninskih 5-HT receptora i alfa-adrenergički blokator sa stimulirajućim djelovanjem na glatke mišiće perifernih i kranijalnih krvnih žila te izaziva depresiju središnjih vazomotornih centara. Od nuspojava mogu se javiti ishemija, cijanoza, vaskularni spazam, fibrozne komplikacije, mučnina, povraćanje, utrnulost, slabost, vrtoglavice te lokalizirani edem (53).

Dihidroergotamin je derivat ergotamina. Djeluje kao antagonist serotoninskih receptora 5-HT_{1A}, 1B, 1D, 1F, 2A, 2C, 3 te antagonist dopaminskih receptora DA_{D1}, D₂.

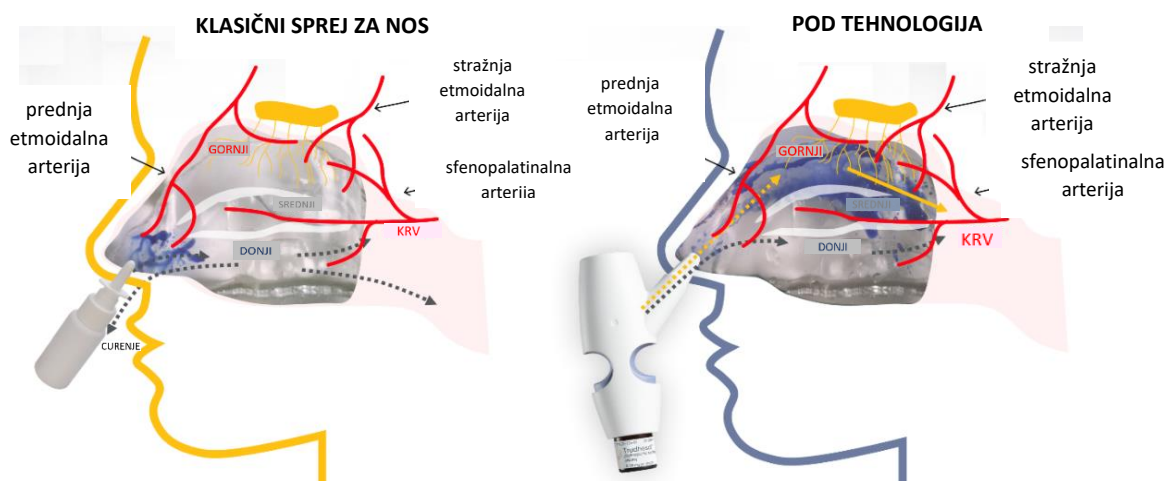
Dolazi na tržište u obliku injekcija za intravensku, intramuskularnu ili supkutanu primjenu te spreja za nos (Trudhesa). U obliku injekcija primjenjuje se u dozi od 1 ml. Maksimalna dnevna doza je 3 ml za intramuskularnu/supkutanu primjenu ili 2 ml za intravensku primjenu, a maksimalna tjedna doza je 6 ml. Izlučuje se putem žući u stolicu (54).

Preporučena doza dihidroergotamina za primjenu putem spreja za nos je 1,45 mg. Primjenjuje se u obliku jednodoznog spreja za nos (0,725 mg u svaku nosnicu). Ako je potrebno doza se može ponoviti nakon sat vremena. Maksimalna doza je dvije doze unutar 24 sata ili tri doze unutar 72 sata (55).

Kontraindicirana je istodobna primjena dihidroergotamina s jakim inhibitorima CYP3A4, drugim 5-HT₁ agonistima (npr. sumatriptan) ili lijekovima koji sadrže ergotamin unutar 24 sata te perifernim i središnjim vazokonstriktorima. Dihidroergotamin kontraindiciran je bolesnicima

s ishemijskom bolesti srca ili vazospazmom koronarnih arterija, s nekontroliranom hipertenzijom, bolestima perifernih arterija, moždanim udarom, sepsom, teškim oštećenjem jetre ili bubrega te preosjetljivim bolesnicima na alkaloide ražene glavice. Nakon produljene uporabe dihidroergotamin mezilata prijavljeni su slučajevi pojave fibrotične komplikacije. Najčešće nuspojave koje su se pojavile su rinitis, promijenjen osjet okusa, mučnina, povraćanje, omaglica, faringitis i proljev (55).

Sprej za nos Trudhesa koristi tehnologiju Precision Olfactory Delivery (POD) za postojanu isporuku dihidroergotamin mezilata (DHE) u gornji nosni prostor s ciljem bržeg olakšanja migrenozne boli. Budući da je gornji nosni prostor bogat krvnim žilama, osigurava se brza apsorpcija te veća biorasploživost lijeka u odnosu na lijek koji je isporučen u niži nosni prostor gdje je došlo do značajnog gubitka lijeka (Slika 7). POD se pokreće ručno. Koordinirano udisanje nije potrebno jer je u njemu pogonski plin. Dihidroergotamin primijenjen na ovakav način oslobađa od boli čak i ako se uzme kasnije od početka migrene. Ublažava bol za 15 minuta te oslobađanje boli može trajati dva dana s jednom dozom (57).



Slika 7. Primjena tradicionalnog DHE spreja za nos i DHE spreja za nos s POD tehnologijom (prilagođeno prema 56)

3.1.1.5. Lijekovi u razvoju

Primjena antimigrenika oralnim putem rezultira slabom bioraspoloživosti, odgođenim početkom djelovanja te postoji problem primjene tablete, ako je migrena praćena mučninom i povraćanjem. Iako je kod nazalne primjene antimigrenika apsorpcija iz nosne sluznice brza te se izbjegava učinak prvog prolaska, nedostatak takve primjene je brzo uklanjanje lijeka mukocilijarnim mehanizmom te moguća poteškoća kod primjene nazalnih inhalatora. Postoji potreba za razvojem novih farmaceutskih oblika antimigrenika koji bi se primijenjivali različitim putevima. Jedan od takvih puteva je inhalacija putem pluća. Kod primjene lijekova takvim putem apsorpcija preko alveokapilarne barijere je brza, dostupna je velika površina za taloženje lijeka te je gustoća krvnih žila velika. Zbog toga se može primijeniti niža doza lijeka u odnosu na oralnu primjenu te se može izbjeći razgradnja u gastrointestinalnom traktu i učinak prvog prolaska u jetri. Učinkovitost liječenja putem inhalacije ovisi o volumenu lijeka do mjesta djelovanja. Kod liječenja migrene putem inhalacije potrebno je u kratkom razdoblju isporučiti veliku količinu lijeka u mozak da se osigura učinkovito djelovanje lijeka. To se postiže izravnim prijenosom lijeka tj. apsorpcijom iz alveola u sustavnu cirkulaciju do mozga (58).

U razvoju su inhalatori za primjenu dihidroergotamina (Levadex/MAP0004) i zolmitriptana (CVT-427) putem udisanja u pluća. Dihidroergotamin dolazi u modificiranom uređaju za udisanje s odmjerenom dozom (Tempo), koji isporučuje 0,6 mg po svakoj emitiranoj dozi. Takav oblik primjene dihidroergotamina rezultira brzom apsorpcijom (T_{max} od 10 min), visokom bioraspoloživosti (77 %) i dugim $t_{1/2}$ (15 h). Za primjenu zolmitriptana udisanjem u pluća istražuje se CVT-427. Dolazi u obliku suhog praška koji se primjenjuje putem Arcus inhalatora. Inhalator se aktivira udahom. Dovršena je I faza kliničkog ispitivanja. Zolmitriptan

primijenjen tim putem pokazao je viši C_{max} , bolju bioraspodivnost te brži početak djelovanja u odnosu na postojeće formulacije za oralnu i nazalnu primjenu zolmitriptana (58).

3.1.2. Preventivno liječenje migrene

Liječene migrene je složeno. Ako se javljaju učestale migrene unatoč optimiziranoj akutnoj terapiji postoji potreba za uvođenjem preventivne terapije. Odluku o tome donosi liječnik specijalist u dogovoru s bolesnikom, uzimajući u obzir kliničko obilježje migrene koja onesposobljuje bolesnika, njegove komorbiditete te podnošljivost dosadašnje akutne terapije (13). Također indikacija za uvođenje preventivne terapije je prekomjerna uporaba lijekova za akutno liječenje (12).

Cilj preventivne terapije migrene je smanjenje učestalosti, trajanja i težine napadaja, ali i minimalizacija upotrebe lijekova za akutno liječenje s ciljem smanjenja onesposobljenosti bolesnika s migrenom. U prevenciji migrene koriste se farmakološke te nefarmakološke mjere (59).

Prema Europskoj konsenzusnoj izvaji o dijagnozi i kliničkom liječenju migrene izbor lijekova za preventivno liječenje migrene može se klasificirati u 3 linije. Redoslijed upotrebe i izbor lijeka ovisi o lokalnim smjernicama i politici te dostupnosti i cijeni lijeka (12).

1. Prva linija:

- beta blokatori (atenolol, bisoprolol, metoprolol, propranolol),
- blokator angiotenzin II receptora (kandesartan),
- antiepileptici (topiramet).

2. Druga linija:

- triciklički antidepresiv (amitriptilin),
- blokatori Ca-kanala (flunarizin),
- antiepileptici (valproat, kontraindiciran u žena reproduktivne dobi).

3. Treća linija:

- botulin toksin (onabotulin toksin tip A),
- monoklonska protutijela na CGRP i njegov receptor (erenumab, framanezumab, galkanezumab, eptinezumab).

Prve dvije linije predstavljaju oralni preventivni lijekovi. To su lijekovi koji se prvenstveno koriste za liječenje drugih bolesti. U trećoj liniji nalaze se lijekovi koji se primjenjuju parenteralno. Botulin toksin tip A koristi se za prevenciju u bolesnika s kroničnom migrenom, ako terapija oralnim preventivnim lijekovima nije uspješna. Specifično preventivno liječenje epizodne i kronične migrene uključuje monoklonska protutijela povezana s

genom kalcitonina te u novije vrijeme antagoniste receptora CGRP, gepante (rimegepant i atogepant) (12).

Prednost specifične terapije migrene u odnosu na nespecifičnu je brzi početak djelovanja, jednostavna upotreba, učinkovitost, sigurnosni profil te bolja podnošljivost (13).

Za preventivno farmakološko liječenje treba odabrati lijek visoke učinkovitosti. Liječenje treba početi s niskom dozom lijeka te ju titrirati do minimalne učinkovite ili najveće podnošljive doze. Određivanje učinkovitosti provodi se kroz 8-12 tjedana. Ako je lijek neučinkovit treba razmotriti upotrebu lijeka iz druge skupine lijekova. Nakon 6-12 mjeseci odgovarajućeg liječenja može se smanjiti doza ili eventualno prekinuti primjena preventivnog lijeka (59). Uspješnost preventivnog liječenja može se kvantificirati izračunavanjem postotaka smanjena broja dana u mjesecu s migrenom (12).

Uz odgovarajuću farmakoterapiju potrebno je primijeniti i opći pristup prevenciji migrene koji uključuje adherenciju i korištenje dnevnika glavobolja za praćenje odgovora na liječenje te komunikaciju s medicinskim timom (59).

3.1.2.1. Specifična preventivna terapija migrene

Za specifično preventivno liječenje epizodne i kronične migrene koriste se lijekovi koji djeluju blokiranjem neurotransmitera koji ima ključnu ulogu u patofiziologiji migrene, a to je peptid povezan s kalcitoninskim genom (CGRP). Dvije vrste lijekova koji ciljaju CGRP u preventivnom liječenju migrene su monoklonska protutijela na CGRP i CGRP receptor (erenumab, eptinezumab, fremanezumab i galkanezumab) te antagonisti CGRP-a, gepanti (atogepant i rimegepant).

3.1.2.2. CGRP

Peptid povezan s kalcitoninskim genom (engl. calcitonin gene-related peptide, CGRP) je neuropeptid od 37 aminokiselina. Snažan je vazodilatator, a proizvode ga neuroni u središnjem i perifernom živčanom sustavu (60).

Postoje dvije izoforme, α -CGRP i β -CGRP, koje se razlikuju u tri aminokiseline, a kodiraju ih dva različita gena - CALC1 i CALC2 na kromosomu 11. Poluvrijeme izlučivanja CGRP-a u serumu je 7-10 minuta, dok u tkivu nije poznato (61).

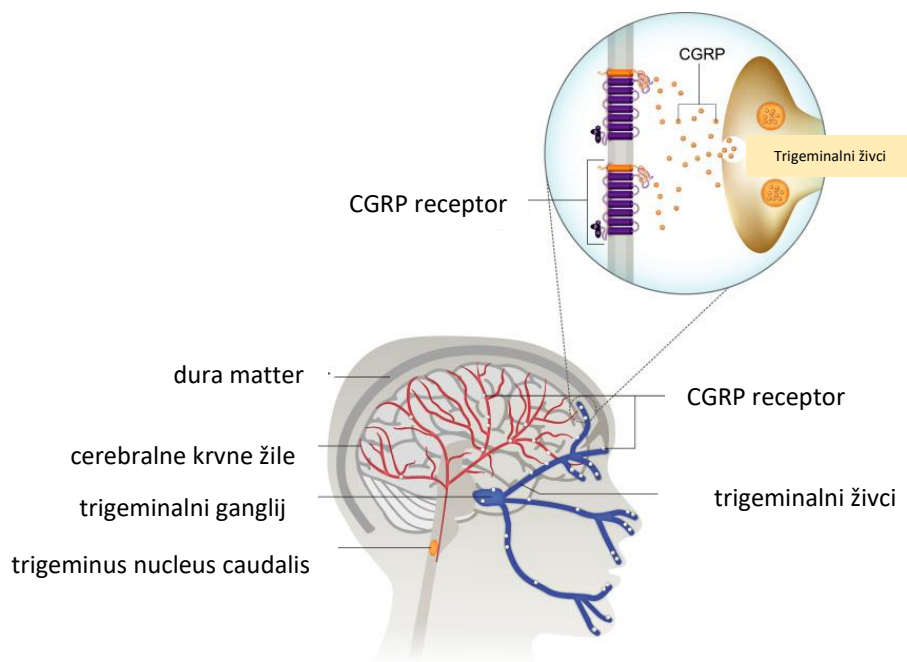
CGRP je važan u trigeminovaskularnoj aktivaciji. Nakon aktivacije trigeminovaskularnog sustava, CGRP se oslobađa na završecima trigeminalnog živca. Uključen je u signalizaciju boli. Izaziva vazodilataciju, edem i degranulaciju duralnih mastocita, što za posljedicu dovodi do neurogene upale i senzibilizacije nociceptivnih neurona (60) (Slika 8).

Da bi CGRP ostvario svoju funkciju, veže se na transmembranski receptor. CGRP receptor je heteromerni receptorski kompleks te je građen od tri podjedinice:

1. RAMP1 (engl. receptor activity-modifying protein 1) - protein 1 koji modificira aktivnost receptora;
2. CLR (engl. calcitonin like receptor) - receptor sličan kalcitoninu;
3. RCP (engl. receptor component protein) - protein komponent receptor (13).

CGRP receptori se nalaze po cijelom tijelu te CGRP može utjecati na fiziološke funkcije u dišnom, endokrinom, gastrointestinalnom, imunološkom i kardiovaskularnom sustavu (61).

CGRP ligand također se veže na amilinski receptor (AMY1-R). Receptor AMY1-R se sastoji od kalcitonin receptora (CTR) i proteina 1 koji modificira aktivnost receptora (RAMP1) (61).



Slika 8. Patofiziologija migrene i trigeminalni sustav. Uloga peptida povezanog s kalcitoninskim genom (CGRP) (prilagođeno prema 60)

Povišena razina CGRP-a u krvi i slini javlja kod bolesnika s poremećajima glavobolje (migrena, cluster glavobolja, neuralgija trigemina, kronična paroksizmalna hemikranija, rinosinusitis) te u stanju napadaja migrene, ali i između napadaja migrene u bolesnika s kroničnom migrenom. CGRP je pokazao kardioprotektivno djelovanje kod zatajenja srca. Novije studije otkrivaju da je CGRP uključen u regeneraciju perifernih živaca, Alzheimerovu bolest, vaskularni tonus mezenterijskih arterija i trudnoću. Nisu još razvijeni lijekovi koji bi iskoristili te učinke CGRP-a (62).

3.1.2.3. Monoklonska protutijela na CGRP i CGRP receptor

Monoklonska protutijela na CGRP i CGRP receptor su skupovi identičnih proteina. Oni su posebno razvijeni za liječenje migrene. To su velike molekule i ne prolaze krvno-moždanu barijeru. Primjenjuju se supkutano ili intravenski te se tako izbjegava razgradnja u želucu. Ne metaboliziraju se u jetri pa je smanjen potencijal za interakcije. Imaju dugotrajno vrijeme polueliminacije što omogućava njihovo manje često doziranje u odnosu na druge lijekove koji se koriste u profilaksi migrene. Primjenjuju se jednom mjesečno (fremanezumab, erenumab i galkanezumab) ili tromjesečno (fremanezumab i eptinezumab) (13,60).

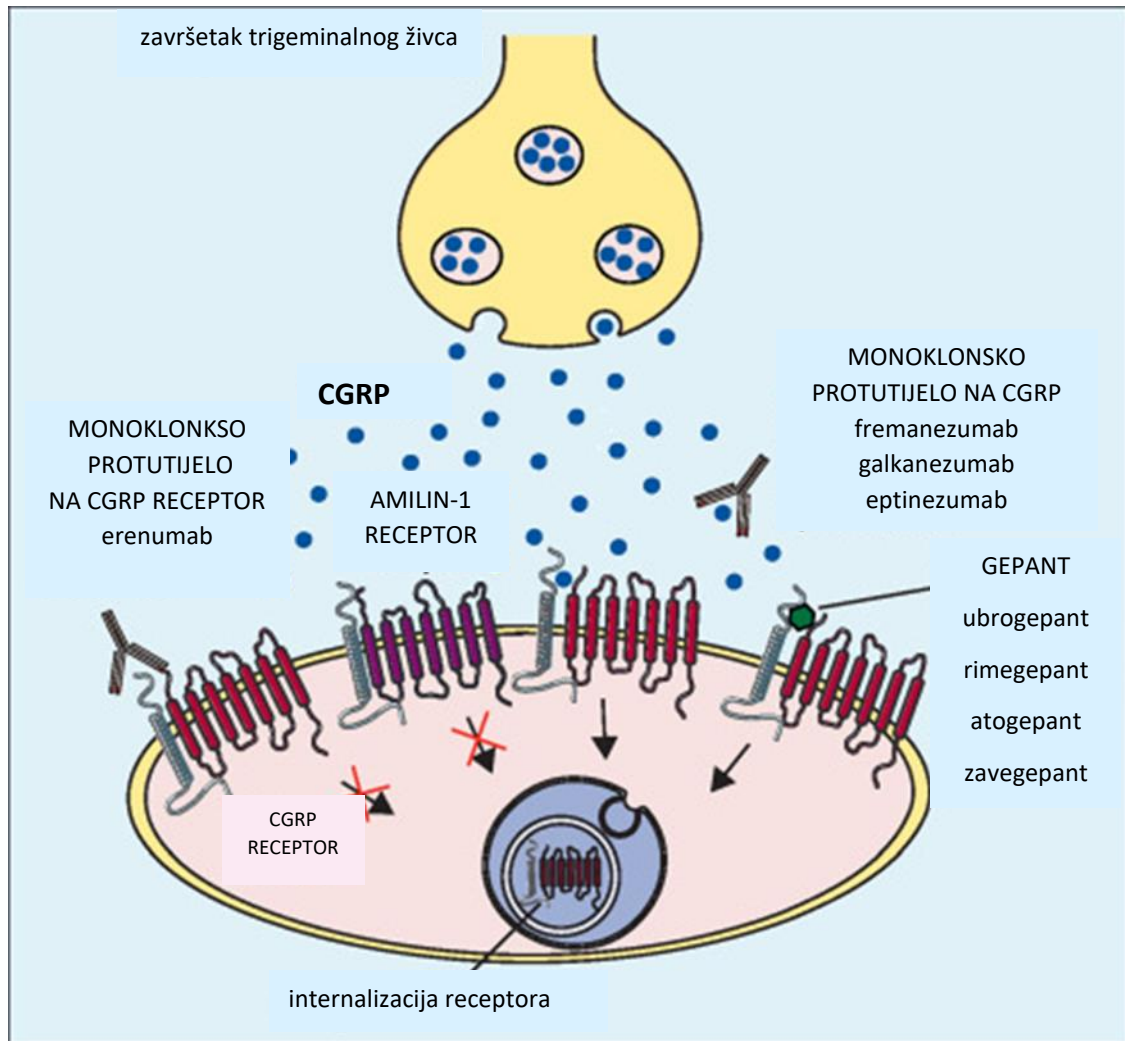
Kao nedostatak upotrebe monoklonskih protutijela navodi se njihova primjena putem injekcije koja može dovesti do slabije adherencije (60).

Razvoj protutijela nije utjecao na djelotvornost ili sigurnost monoklonskih protutijela u liječenju migrene. Ispitivanja primjene monoklonskih protutijela na CGRP i CGRP receptor na životinjama nisu pokazala utjecaj na žensku i mušku plodnost (64-67).

Odobrena monoklonska protutijela na CGRP i CGRP receptor su erenumab (Aimivig), fremanezumab (Ajovy), galkanezumab (Emgality) te eptinezumab (Vyepti) (64-67).

Erenumab je potpuno humano IgG2 monoklonsko protutijelo proizvedeno u stanicama jajnika kineskog hrčka (engl. Chinese hamster ovary, CHO) tehnologijom rekombinantne DNA (64). Fremanezumab, galkanezumab i eptinezumab su humanizirana monoklonska protutijela. Fremanezumab, galkanezumab su proizvedeni u stanicama jajnika kineskog hrčka tehnologijom rekombinantne DNA, a eptinezumab u stanicama kvasca *Pichia pastoris* (65-67).

Monoklonska protutijela na CGRP i njegov receptor djeluju periferno u trigeminovaskularnom kompleksu. Erenumab se veže na CGRP receptor te time inhibira vezanje CGRP-a na njegov receptor. Fremanezumab, galkanezumab i eptinezumab se vežu na CGRP ligand te se sprječava aktivacija receptora izazvana CGRP-om (Slika 9).



Slika 9. Mehanizmi djelovanja monoklonskih protutijela na CGRP i CGRP receptor te prikaz CGRP receptora i amilinskog receptora (AMY1-R) (prilagođeno prema 63)

Erenumab, fremanezumab te galkanezumab primjenjuju se supkutano pomoću jednodozne napunjene štrcaljke ili brizgalice s integriranom iglom. Čuvaju se u hladnjaku (2-8 °C) te u

vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti. Ne smiju se zamrzavati. Prije upotrebe štrcaljku ili brizgalicu ostaviti na sobnoj temperaturi 30 minuta. Nakon što se izvade iz hladnjaka, moraju se upotrijebiti u roku od 7 dana ako se čuvaju na temperaturi 25-30 °C ili baciti. Namijenjeni su za samostalno injektiranje nakon odgovarajuće obuke te prema uputama za upotrebu. Injekciju može davati i druga educirana osoba. Primjenjuje se u abdomen, bedro ili stražnji dio nadlaktice. Potrebno je ubrizgati sav sadržaj štrcaljke ili brizgalice (64,65,66).

Eptinezumab je namijenjen za intravensku primjenu. Čuva se u hladnjaku (2-8 °C) te u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti. Ne smije se zamrzavati ni protresati. Nakon razrjeđivanja, primjenjuje se infuzijom tijekom otprilike 30 minuta uz nadzor zdravstvenog radnika koji provodi liječenje u skladu s uobičajenom kliničkom praksom. Ne smije se primijeniti kao bolus injekcija (67).

Klinička djelotvornost i sigurnost monoklonskih protutijela na CGRP i njegov receptor temelji se na kliničkim ispitivanjima (LIBERTY, ARISE, STRIVE - erenumab; HALO - fremanezumab; EVOLVE-1, EVOLVE-2, REGAIN - galkanezumab; PROMISE-1 i PROMISE-2 - eptinezumab) (64-67).

Kontraindikacija za primjenu erenumaba, fremanzumaba, galkanezumaba te eptinezumaba je preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari, a najčešća nuspojava lokalna reakcija na mjestu uboda. Kod navedenih lijekova ne očekuju se interakcije s drugim lijekovima. Metaboliziraju se enzimskom proteolizom na male peptide i aminokiseline (64-67).

Tablica 4. Monoklonska protutijela na CRGP i CGRP receptor - način primjene, farmaceutski oblik, doziranje i farmakološka svojstva (64-67)

INN	NAČIN PRIMJENE/ OBLIK	DOZIRANJE	CILJNO MJESTO	APSORPCIJA T_{max}	DISTRIBUCIJA V_d	METABOLIZAM	ELIMINACIJA $t_{1/2}$
erenumab	sc./otopina za injekciju	70 mg ili 140 mg mjesečno	CGRP receptor	4-6 dana	3,86 l	1. niske koncentracije-zasićenim vezanjem na CGRP receptor 2. više koncentracije-enzimska proteoliza	28 dana
fremanezumab	sc./otopina za injekciju	225 mg mjesečno ili 675 mg tromjesečno	CGRP ligand	5-7 dana	3,6 l	enzimska proteoliza	30 dana
galkanezumab	sc./otopina za injekciju	120 mg mjesečno (1. doza 2x120 mg)	CGRP ligand	5 dana	7,3 l	enzimska proteoliza	27 dana
eptinezumab	iv./koncentrat za otopinu za infuziju	100 mg mg ili 300 mg tromjesečno	CGRP ligand	30 min	3,7 l	enzimska proteoliza	27 dana

Američko društvo za glavobolju (AHS) objavilo je 2018. godine „Izjavu o stajalištu Američkog društva za glavobolje o integraciji novih načina liječenja migrene u kliničku praksu“ za početak liječenja monoklonskim protutijelima na CGRP i CGRP receptor. Preporučuje se početak primjene monoklonskih protutijela u bolesnika s epizodnom migrenom niske i visoke frekvencije ili kroničnom migrenom koji imaju nepodnošljivost ili neadekvatni odgovor na 6-tjednu terapiju s najmanje dva preventivna lijeka (npr. topiramata, valproata, beta-blokatori, triciklički antidepresivi, inhibitori ponovne pohrane serotonina i noradrenalina) (69). Kod bolesnika s kroničnom migrenom, dana je dodatna preporuka za početak liječenja monoklonskim protutijelima za one koji imaju neadekvatan odgovor na najmanje dvije

tromjesečne injekcije (6 mjeseci) onabotulinumtoksina A ili nemogućnost podnošenja liječenja (68).

Europska federacija za glavobolje (EHF) objavila je 2019. godine „Smjernice o korištenju monoklonskih protutijela koja djeluju na peptid povezan s kalcitoninskim genom ili njegov receptor za prevenciju migrene“. Preporučuje se njihovo uvođenje kod bolesnika s epizodnom ili kroničnom migrenom kod kojih je primjena barem dva nespecifična profilaktička lijeka (npr. propranolol, duloksetin, amitriptilin) bila neuspješna ili koji ne mogu koristiti druge preventivne tretmane zbog nuspojava, loše adherencije ili komorbiditeta (69).

Prema revidiranim EHF smjernicama iz 2022. godine predloženo je da se monoklonska protutijela koja ciljaju na put CGRP-a uključe kao opcija prve linije liječenja u bolesnika s migrenom kojima je potrebno preventivno liječenje. Obrazloženje je da odgađanje liječenja monoklonskim protutijelima te prisiljavanje korištenja liječenja koja nisu idealna za bolesnika može dovesti do progresije bolesti (71). U bolesnika koji već koriste oralne profilaktike moguće je prekinuti tu terapiju te započeti s monoklonskim protutijelom ili nastaviti s oralnim profilaktikom te kasnije donijeti odluku hoće li se prekinuti (70).

Utvrđena je umjerena do visoka kvaliteta dokaza te jaka snaga preporuke za upotrebu eptinezumaba, erenumaba, fremanezumaba i galkanezumaba u osoba s epizodnom i kroničnom migrenom. Procjenu učinkovitosti terapije treba napraviti nakon najmanje 3 uzastopna mjeseca liječenja od početka terapije. Pauza u liječenju preporučuje se nakon 12-18 mjeseci kontinuiranog liječenja. Ponovni početak liječenja predlaže se ako se migrena pogorša nakon prekida terapijom monoklonskim protutijelima na CGRP ili CGRP receptor (70).

Kod trudnica i dojilja predlaže se izbjegavanje navedene terapije, a oprez u prisutnosti vaskularne bolesti ili čimbenika rizika te Raynaudovog sindroma. Također se preporučuje oprez pri liječenju erenumabom u bolesnika s migrenom koji imaju teški zatvor u anamnezi (70).

Nije potrebno prilagođavanje doze kod starijih osoba te u bolesnika s blagim do umjerenim oštećenjem funkcije bubrega ili jetre. U pedijatrijskoj populaciji ispod 18 godina sigurnost i djelotvornost CGRP-monoklonskih protutijela za liječenje migrene nisu još ustanovljene (64-67).

Dostupni podaci pokazuju da su monoklonska protutijela koja ciljaju na CGRP ili njegov receptor dugoročno učinkovita i sigurna za prevenciju te da nije potrebno monitoriranje protutijela u kliničkoj praksi (70).

U Velikoj Britaniji monoklonska protutijela na CGRP i CGRP receptor dostupna su putem NHS-a (engl. National Health Service) za osobe s epizodnom i kroničnom migrenom kod kojih su barem tri prethodna preventivna tretmana bila neuspješna (71).

Prema smjernicama HZZO-a monoklonska protutijela na CGRP i CGRP receptor mogu se propisivati „Za profilaksu migrene u odraslih osoba koje imaju migrenu najmanje 4 dana mjesečno, po preporuci specijalista neurologa.“ Lijek se izdaje na ograničeni recept (19).

3.1.2.4. Gepanti u preventivnom liječenju migrene

Druga vrsta inhibitora CGRP-a su gepanti koji blokiraju CGRP receptor. Specifična su terapija migrene te su učinkoviti u ublažavanju i prevenciji migrene. To su lijekovi malih molekula. Prodiru brzo u mozak te imaju brzo djelovanje. Budući da se metaboliziraju u jetri postoji veća mogućnost interakcija i oštećenje jetre u odnosu na monoklonska protutijela. Odobreni gepanti su ubrogepant (Ubrely), rimegepant (Nurtec ODT/Vydura), atogepant (Quipta/Aquipta) i zavegepant (Zavzret). U prevenciji migrene koriste se atogepant i rimegepant (72).

Rimegepant i atogepant su specifični lijekovi za liječenje migrene. Oni su antagonisti CGRP receptora te blokiraju vezanje CGRP na receptor i sprječavaju kasniju aktivaciju receptora. Koriste se peroralno za razliku od monoklonskih protutijela. Najčešća nuspojava koja se može javiti je mučnina, a kontraindikacija je preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari (72).

Rimegepant

Rimegepant je prvi lijek koji je odobren i za akutnu (FDA, 2020.) i za preventivnu terapiju migrene (FDA, 2021.) U SAD-u se prodaje pod nazivom Nurtec ODT. Europska agencija za lijekove odobrila je 2022. godine rimegepant i za akutno liječenje migrene s ili bez aure i za prevenciju epizodne migrene kod odraslih osoba koje imaju najmanje četiri napadaja migrene

mjesečno. Stavljen je u promet u 27 zemalja EU-a, na Islandu, Lihtenštajnu i Norveškoj, gdje se prodaje pod imenom Vydura. Od 2023. godine NICE odobrava upotrebu rimegepanta za preventivno liječenje migrene u Engleskoj.

Rimegepant (Vydura) se primjenjuje peroralno u obliku oralnog liofilizata. Doza za profilaksu migrene je 75 mg svaki drugi dan. Lijek se može uzimati uz obrok ili bez obroka. Korisnik treba suhim rukama odlijepiti foliju s poledine blistera te pažljivo izvaditi oralni liofilizat koji se stavlja pod jezik ili na jezik. Rastopit će se u ustima za nekoliko sekundi i nije ga potrebno uzimati s tekućinom. Lijek se mora čuvati u originalnom blisteru radi zaštite od vlage te na temperaturi do 30 °C (49).

Djelotvornost rimegepanta u preventivnoj terapiji migrene procijenjena je u randomiziranom, dvostruko slijepom, placebo kontroliranom ispitivanju (Ispitivanje 4). Mjera primarnog ishoda bila je promjena srednje vrijednosti broja dana s migrenom mjesečno (DMM) od 9. do 12. tjedna ispitivanja u odnosu na početak i iznosila je - 4,3 dana. Mjera sekundarnog ishoda je 50 %-tno smanjenje broja dana s umjerenom ili jakim migrenom mjesečno u odnosu na početak koja je iznosila 49,1 % (49).

Rimegepant se ne preporučuje pri istodobnoj primjeni s jakim inhibitorima CYP3A4 (npr. klaritromicin, itrakonazol, ritonavir) jer dolazi do povećavanja koncentracije rimegepanta u plazmi, a pri istodobnoj primjeni s jakim induktorima CYP3A4 (fenobarbital, rifampicin, gospina trava (*Hypericum perforatum*)) ili umjerenim induktorima CYP3A4 (npr. bosentan, efavirenz, modafinil) dolazi do smanjenja koncentracije rimegepanta u plazmi. Kad se uzima u istodobnoj terapiji rimegepant s umjerenim inhibitorima CYP3A4 (npr. flukonazol) ili jakim inhibitorima P-gp-a (npr. ciklosporin, verapamil, kinidin) sljedeću dozu rimegepanta treba

izbjegavati 48 sati. Rimegepant se ne preporučuje u bolesnika s teškim oštećenjem jetrene funkcije ni u bolesnika sa završnim stadijem bubrežne bolesti ($CL_{cr} < 15$ ml/min) (49).

Atogepant

Atogepant, pod nazivom Qulipta, dolazi na tržište 2021. godine. FDA ga je tada odobrila za prevenciju epizodne migrene te je 2023. godine proširila indikaciju na prevenciju za kroničnu migrenu. Time je atogepant postao prvi oralni antagonist CGRP receptora koji je odobren za prevenciju migrene s različitim učestalostima. 2023. godine EMA odobrava atogepant za preventivno liječenje migrene u odraslih osoba, pod nazivom Aquipta.

Atogepant se primjenjuje peroralno u obliku tablete od 60 mg jedanput dnevno neovisno o obroku. Treba se izbjegavati u bolesnika s teškim oštećenjem jetre. U bolesnika s teškim oštećenjem bubrega koji pati od kronične migrene ne koristiti atogepant, a u slučaju epizodne migrene koristiti dozu od 10 mg. Kod kronične migrene izbjegavati upotrebu atogepanta s jakim inhibitorima CYP3A4 ili s induktorima CYP3A4. Preporuka je da se prilagodi doza atogepanta kod istodobne primjene s OATP inhibitorima na 30 mg dnevno (73).

Za starije osobe ne treba prilagođavati dozu rimegepanta i atogepanta jer dob ne utječe na njihovu farmakokinetiku. Za djecu do 18. godina nije ustanovljena sigurnost i djelotvornost. Tijekom trudnoće treba izbjegavati upotrebu oba lijeka, a kod dojilja treba procijeniti kliničku potrebu za primjenom rimegepanta (49, 73).

3.1.2.5. Učinkovitost i sigurnost monoklonskih protutijela na CGRP/CGRP receptor i gepanta

Učinkovitost i sigurnost monoklonskih protutijela na CGRP i CGRP receptor te gepanata za preventivno liječenje migrene utvrđene su brojnim randomiziranim placebo kontroliranim ispitivanjima i studijama. Sustavni pregled i mrežna meta-analiza faze 3 randomiziranih kontroliranih ispitivanja prikazuje da su monoklonska protutijela (erenumab, eptinezumab, fremanezumab i galkanezumab) te gepanti (atogepant i rimegepant) učinkoviti u preventivnom liječenju migrene u odnosu na placebo. Navedeni lijekovi smanjili su broj mjesečnih dana s migrenom te su imali veću stopu odgovora od 50 % u usporedbi s placebo. Do najvećeg smanjenja dovode fremanezumab 675 mg, galkanezumab 120 mg i eptinezumab 300 mg od monoklonskih protutijela te atogepant 120 mg od gepanta (74).

3.2. Nefarmakološke metode liječenja migrene

Postoji sklonost bolesnika i liječnika prema korištenju nefarmakoloških metoda liječenja migrene. Razlog tome je što su većina nefarmakoloških metoda neinvazivne, cjenovno pristupačne te dostupne bolesnicima (75).

Nefarmakološko liječenje migrene, osim zdravstvenih, ima i socioekonomskih prednosti jer posredno dolazi do smanjenja ekonomskog opterećenja lijekovima. Zdravstvena korist za bolesnike s migrenom su povećanje učinkovitosti preventivnih i akutnih tretmana, smanjenje pojave glavobolje uzrokovane lijekovima te izbjegavanje ili smanjenje nuspojava lijekova. Nefarmakološke metode mogu biti od pomoći bolesnicima s migrenom kod kojih su se standardni lijekovi pokazali neučinkoviti ili su kontraindicirani te kod osoba koje ne žele uzimati lijekove. Prednost nefarmakoloških metoda je što ih mogu koristiti trudnice i dojite te tako mogu izbjeći ili smanjiti terapiju lijekovima. Nefarmakološke metode liječenja glavobolje (npr. psihološke tehnike, akupunktura, pravilna prehrana i neuromodulacija) bolesnik može lako primijeniti u svakodnevnom životu te tako postati aktivni sudionik u svom liječenju (76).

Akupunktura se koristi kao dodatna metoda za smanjenje učestalosti i trajanja migrene te kada je klasična farmakoterapija neuspješna. Potrebno je najmanje 6-8 tretmana, da bi se procijenila korist od akupunkture. Nije dokazano kada bi se trebalo započeti takvim tretmanom i koliko dugo (76). Akupunktura je sigurna metoda, a nuspojave se rijetko javljaju. Učinkovita je kod epizodne i kronične migrene. Korištenje akupunkture za prevenciju epizodne migrene ima snažnu razinu dokaza (76).

Psihološke tehnike koje se koriste u liječenju migrene su kognitivno bihevioralna terapija i tehnike relaksacije (mišićna relaksacija, meditacija). One se koriste s ciljem edukacije bolesnika kako bi što bolje kontrolirao svoju glavobolju. Kognitivno bihevioralna terapija je forma kratke psihoterapije u čijem se fokusu nalazi simptomi i nošenje sa stresom, a temelji se na utjecaju stavova pojedinca na ponašanje i obrnuto (75). Kombiniranje bihevioralne terapije s farmakoterapijom daje veću korist nego primjena svakog navedenog pojedinačno (68). *Neurofeedback* je učinkovit kao dodatna metoda preventivnog liječenja smanjenja migrenoznih napadaja. Metoda se provodi u stvarnom vremenu. Korištenjem EEG-a analiziraju se moždani valovi te se poboljšava funkcioniranje mozga (75).

Cilj neuromodulacije je blokiranje prijenosa osjeta boli. Neuromodulacija se izvodi s pomoću elektroničke naprave i žice koje stimuliraju određenu regiju putem niskovoltažne struje te dovode do modulacije impulsa boli. Postoji nekoliko vrsta neuromodulacije, a to su stimulacija perifernog živca (engl. percutaneous electrical nerve stimulation, PENS), ganglijska stimulacija, stimulacija leđne moždine, duboka stimulacija mozga te stimulacija motornoga korteksa (75).

Prema Američkim smjernicama, ovisno o potrebama bolesnika mogu se koristiti neuromodulacija i biobihevioralna terapija za preventivno i akutno liječenje migrene. Za bolesnike koji preferiraju nefarmakološku terapiju ili za one koji slabo reagiraju ili imaju kontraindikacije za farmakoterapiju pogodna je neuromodulacija (68).

FDA je odobrila tri uređaja za neuromodulaciju: transkranijalni magnetski stimulator s jednim pulsom (Cerenia Transcranial Magnetic Stimulator/CTMS, 2013.), neinvazivni stimulator vagusnog živca (Vagus Nerve Stimulator/vNS, 2018.) i bezbolni stimulator na daljinsko upravljanje (Nerivio Migra, 2019.). Cerenia TMS je odobren za osobe starije od 18 godine za

ublažavanje migrenske glavobolje s aurom. Uređaj s upotrebljava tako da se drži objema rukama na potiljku. Kada se pritisne gumb oslobađa se puls magnetske energije te se tako stimulira okcipitalni korteks. Unutar 24 sata preporučeno je provesti najviše jedan tretman. Uređaj vNS je odobren za akutno liječenje migrenske boli kod odraslih. Postavlja se na živac vagus u vratu gdje provodi blagu električnu stimulaciju aferentnih živčanih vlakana (77). Nerivio ima odobrenje FDA-a za upotrebu kod odraslih osoba te djece od 12 godina za akutno i preventivno liječenje migrene s ili bez aure. Uređaj se nosi na nadlaktici, a njegova upotreba se kontrolira putem aplikacije za pametni telefon. U prevenciji ovaj uređaj nosi se na nadlaktici 45 minuta svaki drugi dan, a za akutno liječenje koristi se na početku napadaja migrene. Stimuliranjem živaca u nadlaktici, koji prenose signale boli u mozak putem daljinske električne neuromodulacije (REN) dolazi do modulacije boli (78).

Iako je baza dokaza za nefarmakološku i farmakološku prevenciju migrene ograničena, ispitivanja nefarmakološkog liječenja ukazuju na prosječno smanjenje migrena od 40 do 50 %. Ti rezultati su slični rezultatima koji su dobiveni u ispitivanjima s preventivnim lijekovima za migrenu (77).

Promjena načina života jedna je od bitnih nefarmakoloških mjera liječenja migrene. To uključuje higijenu spavanja, tjelovježbu i pravilnu prehranu, vođenje dnevnika glavobolje te korištenje tehnika za upravljanje stresom (76).

US Headache Consortium klasificirao je preporučene nefarmakološke preporuke na temelju dokaza. Opuštanje, akupunktura te korištenje vitamina B₁₂ imaju najjaču preporuku, stupanj dokaza I. Stupanj dokaza II imaju joga i korištenje koenzima Q₁₀, a masaža stupanj dokaza IV (79).

U nefarmakološkom liječenju mogu se koristiti biljni pripravci te vitamini i minerali kao dodatak za optimalizaciju preventivne terapije migrene ili kao prvi izbor preventivnog liječenja kod osoba koje su sklonije prirodnom liječenju ili imaju strah od nuspojava farmakoterapije. Kanadsko društvo za glavobolju snažno preporučuje biljku lopuh (*Petasites hybridus*; 150 mg/dan), magnezijev citrat (600 mg/dan), riboflavin (400 mg/dan) i koenzim Q₁₀ (300 mg/dan) zbog njihove dostupnosti, cijene i jer se dobro podnose. Korištenje lopuha se preporučuje u obliku standardiziranih pripravaka iz kojih su uklonjeni hepatotoksični pirolizidinski alkaloidi. Za navedene dodatke postoji niska razina dokaza prema RCT-ovima, ali su se pokazali superiorni u odnosu na placebo u smanjenu učestalosti, trajanju i težini migrene (76). Europski konsenzus ne daje preporuke o terapijskim mogućnostima, kao što su magnezij, riboflavin i melatonin zbog ograničenih dokaza o njihovoj učinkovitosti (69).

3.3. Uloga javnog ljekarnika u liječenju migrene

Nužan je multidisciplinarni pristup liječenja migrene. Ljekarnik je najdostupniji zdravstveni djelatnik te ima važnu ulogu u pružanju zdravstvene skrbi bolesniku s glavoboljom. Budući da je trend samoliječenja u porastu, ljekarnici imaju odgovornost prilikom savjetovanja o samoliječenju ili izdavanju lijekova na recept prepoznati farmakoterapijske probleme te smanjenu adherenciju (80).

Prema istraživanju, 97 % javnih ljekarnika daje dnevno jednu ili više preporuka za bezreceptne lijekove koji bolesnici koriste za liječenje glavobolje. Trećina bolesnika s migrenom to ne smatra bolešću te se ne savjetuju s liječnikom opće medicine (81).

Upitnici za migrenu su alat kojim se može procijeniti jesu li simptomi od kojih pati bolesnik uzrokovani migrenom. *POUND Mnemonic*, *ID Migraine Questionnaire* i *Migraine-Screen Questionnaire (MS-Q)* koriste se kao testovi za probir. Njima se može utvrditi prisutnost migrene u bolesnika s glavoboljom s točnošću iznad 90 % (82). Pitanja se temelje na dijagnostičkim kriterijima za migrenu prema ICHD-3 Međunarodnog društva za glavobolje.

Korištenjem upitnika *ID Migraine* može se prepoznati bolesnika s migrenom u ljekarni. Upitnik se sastoji se od tri pitanja:

1. Je li glavobolja ograničila Vaše aktivnosti jedan ili više dana u posljednja tri mjeseca?
2. Osjećate li mučninu ili povraćanje kada imate glavobolju?
3. Smeta li Vam svjetlo kada imate glavobolju?

Potvrđan odgovor na dva pitanja ukazuje na visoku vjerojatnost postojanja migrene od 93 % dok tri potvrđna odgovora ukazuju na vjerojatnost od 98 % da je migrena uzrok simptoma koji su onesposobili bolesnika (82, 83).

Ljekarnici mogu prepoznati kojim bolesnicima je potrebno preventivno liječenje, uputiti liječniku specijalisti te educirati bolesnike koji koriste preventivnu terapiju o pravilnoj upotrebi lijekova. Giaccone i suradnici su istraživali ulogu javnog ljekarnika u liječenju glavobolja. Osim što javni ljekarnik ima ključnu ulogu u liječenju bolesnika s glavoboljom, kvalificirani ljekarnik može sudjelovati u preventivnom pregledu te nadzoru pridržavanja terapije. Zbog toga je važna odgovarajuća i kontinuirana edukacija javnih ljekarnika te suradnja s bolesnikovim liječnikom primarne zdravstvene zaštite. U studiji Mehuysa i suradnika istraživane su karakteristike glavobolje te bezreceptni lijekovi koje koriste bolesnici s ponavljajućim glavoboljama za samoliječenje. Otkrili su da se krivo koriste takvi lijekove te to objašnjava njihov viši postotak upotrebe (paracetamol 4-49 %, NSAR 13-85 %). Oni smatraju da upravo javni ljekarnici imaju glavnu ulogu u preporuci i edukaciji osoba koje glavobolju liječe samoliječenjem (84).

U terapiji glavobolje važan je individualni pristup te individualizacija terapija. Provođenjem ljekarničke skrbi u suradnji s bolesnikom koji ima glavobolju, ljekarnici mogu pomoći u poboljšanju ishoda liječenja glavobolje. Osim smanjenja učestalosti i jačine napadaja glavobolje, cilj je isključiti nedjelotvorne lijekove i one koji uzrokuju nuspojavu, spriječiti prekomjerno korištenje analgetika te tako poboljšati kvalitetu života bolesnika. Važan čimbenik za uspješnost terapije migrene, osim lijekova, je edukacija bolesnika te izbjegavanje okidača migrene (85).

Ljekarničko savjetovanje o samoliječenju glavobolje počinje prikupljanjem podataka o učestalosti, trajanju i intenzitetu napadaja migrene, o mjestu i vrsti boli te o uzimanju propisane terapije i bezreceptnih lijekova. Nakon toga ljekarnik procjenjuje treba li bolesnika uputiti liječniku ili mu se na temelju njegovog zdravstvenog stanja može preporučiti optimalan lijek za samoliječenje (80).

Ljekarnici imaju odgovornost kod izdavanja receptnih i bezreceptnih lijekova za ublažavanje glavobolje dati upute o načinu korištenja terapije (put primjene, doza, interval) i uvjetima čuvanja lijeka, upozoriti na moguće nuspojave, interakcije te alergijske reakcije. Važno je objasniti važnost pravodobnog uzimanja lijekova za akutno liječenje te upozoriti na mogućnost pojave glavobolje uzorkovane prekomjernim uzimanjem lijekova (80).

Jedna od uloga ljekarnika je poticanje bolesnika na adherenciju terapije migrene. Samo 18,5 % bolesnika koji liječe migrenu se pridržava preventivne terapije nakon 6 mjeseci korištenja, a 11,5 % bolesnika nakon 12 mjeseci. Razlog loše adherencije su najčešće česte nuspojave te odsustvo zadovoljavajućeg terapijskog učinka. U svrhu praćenja učinkovitosti terapije migrene te bolje dijagnostike, bolesniku se može preporučiti vođenje dnevnika glavobolje tijekom najmanje tri mjeseca. U njemu se zapisuju podaci o intenzitetu i trajanju napadaja, učestalosti glavobolje i uzimanja bezreceptnih lijekova te propisane terapije, kao i povezanost s menstrualnim ciklusom te prepoznate okidače (80).

Osim o farmakološkim, ljekarnik može informirati bolesnika s migrenom o nefarmakološkim mogućnostima liječenja (81).

Pružanje ljekarničke skrbi koja uključuje kolaborativnu praksu put je prema postizanju boljih terapijskih ishoda liječenja glavobolje te bolje kvalitete života bolesnika s migrenom (80).

4. RASPRAVA

Farmakoterapija migrene dijeli se na akutnu i preventivnu. U liječenju migrene koriste se nespecifični i specifični lijekovi. Opći pristup je individualizacija terapije.

Cilj akutne terapije je smanjenje boli i ublažavanje pratećih simptoma. Specifični lijekovi za akutno liječenje migrene su selektivni antagonisti serotoninских (5-hidroksitriptamin) receptora - triptani (sumatriptan, zolmitriptan, rizatriptan, eletriptan, almotriptan, naratriptan, frovatriptan), ditani (lasmiditan) i gepanti (ubrogepant, rimegepant, zavegepant) koji djeluju kao antagonisti receptora peptida povezanog s kalcitoninским genom (CGRP) te alkaloidi raževe glavice (ergotamin, dihidroergotamin). Takvi lijekovi prisutni su na tržištu u raznim farmaceutskim oblicima i dozama te farmakološkim svojstvima.

Najčešći zastupljeni farmaceutski oblik triptana su tablete. Sumatriptan je dostupan u najbrojnijim farmaceutskim oblicima od svih triptana. Na tržištu se nalazi u farmaceutskom obliku tableta, nazalnog spreja u obliku otopine, nazalnog spreja u obliku praška, injekcije te čepića. Odabir triptana za liječenje migrene treba biti individualiziran. Triptani se osim po načinu upotrebe razlikuju i u brzini početka djelovanja. Sumatriptan primijenjen supkutano ima najkraće vrijeme do početka djelovanja te iznosi 10 min. Oralno uzeti najbrže djeluju sumatriptan, rizatriptan, almotriptan i eletriptan, nakon 30 minuta, za razliku od naratriptana i frovatriptana koji imaju sporiji početak djelovanja, nakon 2 sata. U bolesnika s akutnom migrenom kod kojih se javlja mučnina i povraćanje moguća je upotreba sumatriptana i zolmitriptana u farmaceutskom obliku nazalnog spreja u obliku otopine te sumatriptana u farmaceutskom obliku nazalnog spreja u obliku praška.

Zbog vazokonstriktorskog djelovanja, liječenje triptanima je kontraindicirano kod srčanih bolesnika, bolesnika s preboljenim infarktom miokarda, moždanim udarom, nekontroliranom hipertenzijom te kod bolesnika s hemiplegičnom migrenom. Također se ne preporučuje njihova upotreba kod osoba iznad 65 godine, osoba s teškim zatajenjem bubrega ili jetre te u trudnoći i dojenju. Kao nuspojave najčešće se javljaju „osjeti triptana“ te mučnina i vrtoglavica.

Ditani i gepanti se mogu koristiti kod bolesnika kod kojih je primjena triptana kontraindicirana jer nemaju vazokonstriktorski učinak. Ne preporučuje se njihova primjena kod trudnica i dojilja.

Lasmiditan dolazi na tržište u obliku tablete. Budući da utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima treba izbjegavati upravljati istima najmanje 8 sati nakon primjene svake doze lasmiditana. Rimegepant dolazi u obliku oralnog liofilizata, ubrogepant u obliku tablete te zavegepant u obliku jednodoznog spreja za nos u obliku otopine. Preporučuje se izbjegavati istovremeno uzimanje rimegepanta i ubrogepanta s jakim inhibitorima/induktorima CYP3A4 te istodobnu primjenu zavegepanta s OATP1B3 ili NTCP inhibitorima/induktorima i intranazalnim dekongestivima. Preporuka je koristiti intranazalni dekongestiv najmanje jedan sat nakon primjene zavegepatana u obliku spreja za nos.

Iako su u upotrebi antimigrenici u raznim farmaceutskim oblicima postoji potreba za razvojem novih oblika s ciljem bolje učinkovitosti. U razvoju su inhalatori za primjenu dihidroergotamina i zolmitriptana na dah.

Cilj preventivne terapije migrene je smanjenje učestalosti, trajanja i težine napadaja migrene. Specifično preventivno liječenje epizodne i kronične migrene provodi se monoklonskim protutijelima te gepantima. Djelovanje monoklonskih protutijela usmjereno je na CGRP-peptid povezan s kalcitoninskim genom (fremanezumab, galkanezumab, eptinezumab) ili na CGRP receptor (erenumab). Primjenjuju se supkutano ili intravenski te tako izbjegava

razgradnja u želucu. Imaju smanjen potencijal za interakcije jer se ne metaboliziraju u jetri. Vrijeme polueliminacije monoklonskih protutijela je dugo te je time omogućeno njihovo rjeđe doziranje, mjesečno (fremanezumab, erenumab i galkanezumab) ili tromjesečno (fremanezumab i eptinezumab).

Gepanti (atogepant i rimegepant) su antagonisti CGRP-a. Primjenjuju se oralno, rimegepant u obliku oralnog liofilizata, a atogepant u obliku tablete. Imaju brzo djelovanje jer prodiru brzo u mozak. Metaboliziraju se u jetri te postoji veća mogućnost interakcija i oštećenje jetre u odnosu na monoklonska protutijela.

Korištenje nefarmakoloških metoda liječenja migrene dovodi do smanjenja pojavnosti migrene, povećanog učinka preventivne i akutne terapije te do izbjegavanja ili smanjenja nuspojava primijenjenih lijekova. Nefarmakološke metode lako se mogu primijeniti i dostupne su bolesniku s migrenom. Bitna metoda je promjena načina života (higijena spavanja, tjelovježba, pravilna prehrana) i izbjegavanje poznatih okidača. Preporučuje se vođenje dnevnika glavobolje, korištenje psiholoških tehnika, akupunkture te neuromodulacije. Primjenom nefarmakoloških metoda bolesnik s migrenom postaje aktivni sudionik u liječenju migrene. Kanadsko društvo za glavobolju preporučuje bolesnicima s migrenom upotrebu biljke lopuh, magnezijev citrat, riboflavin i koenzim Q₁₀.

Za uspjeh terapije migrene važnu ulogu ima kolaborativna praksa u koju je uključen javni ljekarnik kao najdostupniji zdravstveni djelatnik. Migrena je nedovoljno dijagnosticirana i liječena te postoji potreba aktivnog sudjelovanja educiranih javnih ljekarnika u upravljanju migrenom.

Upitnici za migrenu su jednostavan alat koji se može primijeti u radu javnog ljekarnika i njime prepoznati bolesnika s migrenom. Postavljanjem pitanja, koja se temelje na dijagnostičkim

kriterijima za migrenu prema ICHD-3 i dobivanjem potvrdnih odgovora na iste može se posumnjati na migrenu s točnošću iznad 90 %. Uloga ljekarnika, osim probira bolesnika s migrenom, je uputiti bolesnika liječniku.

Ljekarnici mogu prepoznati kojim bolesnicima je potrebno preventivno liječenje, uputiti liječniku specijalisti te educirati bolesnike o pravilnoj upotrebi antimigrenika. Uloga ljekarnika je savjetovanje o izbjegavanju okidača i o nefarmakološkim metodama liječenja migrene, poticanje bolesnika na adherenciju i vođenje dnevnika migrene.

5. ZAKLJUČCI

Migrena predstavlja javnozdravstveni i socioekonomski problem. Za uspjeh liječenja migrene potrebna je individualizacija terapije. Odabir antimigrenika treba biti prema zdravstvenim i osobnim potrebama bolesnika, vrsti migrene te kompetenciji za administraciju antimigrenika.

Prema rezultatu provedene meta-analize 53 klinička ispitivanja oralnih triptana prikazano je da su svi triptani učinkoviti te se dobro podnose. Oralni sumatriptan, rizatriptan, eletriptan, almotriptan i zolmitriptan imaju sličnu farmakokinetiku. Naratriptan i frovatriptan imaju najsporniji početak djelovanja, nižu učinkovitost te najmanje izražene nuspojave.

Brojnim randomiziranim placebo kontroliranim ispitivanjima utvrđena je učinkovitost i sigurnost monoklonskih protutijela na CGRP i CGRP receptor te gepanata za preventivno liječenje migrene. Sustavnim pregledom i mrežnom meta-analizom faze 3 randomiziranih kontroliranih ispitivanja utvrđena je učinkovitost monoklonskih protutijela na CGRP i CGRP receptor (erenumab, eptinezumab, fremanezumab i galkanezumab) te gepanta (atogepant i rimegepant) u preventivnom liječenju migrene u odnosu na placebo. Smanjen je broj mjesečnih dana s migrenom te je stopa odgovora bila $\geq 50\%$ u usporedbi s placebo. Fremanezumab 675 mg, galkanezumab 120 mg i eptinezumab 300 mg dovode od najvećeg smanjena broj mjesečnih dana s migrenom od monoklonskih protutijela te atogepant 120 mg od gepanta.

Primjenom antimigrenika s pouzdanom učinkovitošću, u prikladnom farmaceutskom obliku i s odgovarajućim farmakološkim svojstvima upravljanje migrenom je učinkovitije.

Primjenom nefarmakoloških metoda te promjenom nepodržavajućeg načina života mogu se poboljšati ishodi liječenja migrene te povećati aktivna uloga bolesnika u samom liječenju.

Rezultati ispitivanja nefarmakološkog liječenja prikazuju prosječno smanjenje migrena od 40 do 50 % te su slični rezultatima koji su dobiveni u ispitivanjima s preventivnim lijekovima za migrenu. Nefarmakološke metode su neinvazivne i lako dostupne. Mogu se primijeniti samostalno te u kombinaciji s akutnom ili preventivnom terapijom migrene.

Patofiziologija migrene nije do kraja istražena, a sama migrena nije dovoljno prepoznata kod bolesnika. Nužna je edukacija bolesnika, rad na prevenciji migrene (farmakološkim i nefarmakološkim metodama) i adherenciji bolesnika s ciljem što manjeg onesposobljavanja zbog migrene. U tom smjeru važna je kolaborativna praksa specijalista neurologa, liječnika opće medicine te javnog ljekarnika kao najdostupnijeg dionika zdravstvene skrbi.

Uloga javnog ljekarnika u liječenju migrene kreće od prepoznavanja potencijalnog bolesnika s dijagnozom migrene preko edukacije o načinu primjene terapije za liječenje migrene te praćenja adherencije. Savjetovanjem bolesnika o pravilnoj i pravodobnoj primjeni antimigrenika može se izbjeći glavobolja uzrokovana prekomjernom upotrebom lijekova te posljedice koje nosi takav način samoliječenja.

Razvojem novih antimigrenika i njihova primjena putem različitih farmaceutskih oblika omogućava se bolji terapijski ishodi u liječenju migrene, veća adherencija i zadovoljstvo bolesnika te manje socioekonomsko opterećenje.

Mogućnost izbora prikladnog farmaceutskom oblika antimigrenika s odgovarajućim kliničkim aspektima unaprjeđuje zdravstvenu skrb za bolesnika s migrenom, racionalnu upotrebu lijekova te postizanje boljih farmakoterapijskih učinaka antimigrenika.

6. LITERATURA

1. NCBI: Pescador Ruschel MA, Orlando De Jesus O. Migraine Headache. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK560787/>. Pristupljeno 17. 9. 2023.
2. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS). The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. *Cephalalgia* 2018;38(1):1-211.
3. Khan J, Al Asoom LI, Al Sunni A et al. Genetics, pathophysiology, diagnosis, treatment, management, and prevention of migraine. *Biomed&Pharmacother* 2021;139:111557.
4. Amiri P, Kazeminasab S, Nejadghaderi SA et al. Migraine: A Review on Its History, Global Epidemiology, Risk Factors, and Comorbidities. *Front Neurol* 2021;12:800605.
5. Bašić Kes V, Demarin V. Migrena. Medicinska naklada; 2022, str. 29.
6. Titlić M. Epidemiologija i socioekonomski aspekti migrene. *Medicus* 2021;30(1):27-30.
7. Vuković V, Plavec D, Pavelinc S, Jančuljak D, Ivanković M, Demarin V. Prevalence of Migraine, Probable Migraine and Tension-Type Headache in the Croatian Population. *Neuroepidem* 2010;35 (1):59-65.
8. Ashina M, Katsarava Z, Phu T et al. Migraine: epidemiology and systems. *Lancet* 2021;397(10283):1485-1495.
9. Stojić M. Klinička slika migrene. *Medicus* 2021;30(1):51-56.
10. HALMED: Izvešće o potrošnji lijekova u Republici Hrvatskoj u 2022. Dostupno na: https://www.halmed.hr/fdsak3jnFsk1Kfa/ostale_stranice/Tablica_16
Ukupna_potrosnja_lijekova_u_2022_godini.pdf. Pristupljeno 10. 3. 2024.
11. Ivkić G. Patofiziologija migrene. *Medicus* 2021;30(1):17-25.

12. Eigenbrodt A.K, Ashina H, Khan, S. et al. Diagnosis and management of migraine in ten steps. *Nat Rev Neurol* 2021;17:501-514.
13. Jančuljak D. Principi farmakološkog liječenja migrene na temelju znanstvenih dokaza. *Medicus* 2021;30(1):57-66.
14. Bašić Kes V, Supanc V, Zadro Matovina L i sur. Preporuke za liječenje primarnih glavobolja Hrvatskog društva za neurovaskularne poremećaje Hrvatskog liječničkog zbora i Hrvatskog društva za prevenciju boli, Referentnog centra za glavobolju te Referentnog centra za dijagnostiku i liječenje boli Ministarstva zdravstva Republike Hrvatske te sekcije za glavobolju Hrvatskog neurološkog društva Hrvatskog liječničkog zbora. *Acta Med Croatica* 2022;76:201-210.
15. De Boer I, Verhagen IE, Portes Souza MN, Ashina M. Place of next generation acute migraine specific treatments among triptans, non-responders and contraindications to triptans and possible combination therapies. *Cephalalgia* 2023; 43(2):3331024221143773.
16. Cleveland Clinic: Triptans. Dostupno na:
<https://my.clevelandclinic.org/health/treatments/24998-triptans>. Pristupljeno 15. 1. 2024.
17. Faber AJ, Lagman-Bartolome AM, Rajapakse T. Drugs for the acute treatment of migraine in children and adolescents. *Paediatr Child Health* 2017;22(8):454-458.
18. American Head Achesociety (AHS): Winnwe P. Pediatric and Adolescent Migraine. Dostupno na: https://americanheadachesociety.org/wp-content/uploads/2020/09/AHS-Fact-Sheet_Pediatric-and-Adolescent-Migraine.pdf. Pristupljeno 15. 1. 2024.

19. Hrvatski zavod za zdravstveno osiguranje (HZZO): Objavljene liste lijekova Dostupno na:
<https://hzzo.hr/zdravstvena-zastita/lijekovi/objavljene-liste-lijekova>. Pristupljeno 15. 1. 2024.
20. Tfelt-Hansen P, Steiner TJ. Over-the-Counter Triptans for Migraine. *CNS Drugs* 2007;21:877-883.
21. Rubio-Beltrán E, Labastida-Ramírez A, Villalón CM, Maassen Van Den Brink A. Is selective 5-HT_{1F} receptor agonism an entity apart from that of the triptans in antimigraine therapy? *JPT* 2018; 07174.
22. Sharma A, Jusko WJ, Fulmor EI, BS, Norton J, Uderman HD, Salazar DE. Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Avitriptan during Intravenous Administration in Healthy Subjects. *J Clin Pharmacol* 2013;39(7):685-694.
23. Sacco S, Lampl C, Amin FM et al. European Headache Federation (EHF) consensus on the definition of effective treatment of a migraine attack and of triptan failure. *J Headache Pain* 2022;23(133).
24. Nicolas S, Nicolas D. Triptans. Dostupno na:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK554507/>. Pristupljeno 15. 1. 2024.
25. Schwedt TJ, Garza I. Acute treatment of migraine in adults. Dostupno na:
<https://www.uptodate.com/contents/acute-treatment-of-migraine-in-adults>.
Pristupljeno 19. 2. 2024.
26. HALMED: Sažetak opisa svojstva lijeka. Imigran 50 mg tablete. Dostupno na:
<https://www.halmed.hr/Lijekovi/Baza-lijekova/Imigran-50-mg-tablete/12004/>.
Pristupljeno 16. 1. 2024.
27. Martin V, Hoekman J, Aurora SK, Shrewsbury SB. Nasal Delivery of Acute Medications for Migraine: The Upper Versus Lower Nasal Space. *J Clin Med* 2021;10(11):2468.

28. HALMED: Sažetak opisa svojstva lijeka. Imigran 20 mg po dozi, sprej za nos, otopina.
Dostupno na: <https://www.halmed.hr/Lijekovi/Baza-lijekova/Imigran-20-mg-po-dozi-sprej-za-nos-otopina/11484/>. Pristupljeno 16. 1. 2024.
29. FDA: Prescribing information. Onzetra Xsail (sumatriptan nasal powder). Dostupno na: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2016/206099s000lbl.pdf.
Pristupljeno 16. 1. 2024.
30. 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.
31. FDA: Prescribing information. Zembrace SymTouch (sumatriptan succinate) Injection.
Dostupno na: www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2016/208223Orig1s000lbl.pdf.
Pristupljeno 16. 1. 2024.
32. Drugs.com: Zembrace Symtouch Prescribing Information. Dostupno na: <https://www.drugs.com/pro/zembrace-symtouch.html>. Pristupljeno 16. 1. 2024.
33. FDA: Prescribing information. Sumavel DosePro (sumatriptan injection) for subcutaneous use. Dostupno na: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2011/022239s002lbl.pdf.
Pristupljeno 16. 1. 2024.
34. DrugBank: Sumatriptan. Dostupno na: <https://go.drugbank.com/drugs/DB00669>.
Pristupljeno 16. 1. 2024.
35. HALMED: Sažetak opisa svojstava lijeka. Zomig 2,5 mg filmom obložene tablete.
Dostupno na: <https://www.halmed.hr/Lijekovi/Baza-lijekova/Zomig-25-mg-filmom-oblozene-tablete/13667/Zomig.tbl>. Pristupljeno 16. 1. 2024.

36. HALMED: Zomig Rapimelt 2,5 mg raspadljive tablete za usta. Dostupno na: <https://www.halmed.hr/Lijekovi/Baza-lijekova/Zomig-Rapimelt-25-mg-raspadljive-tablete-za-usta/13668/>. Pristupljeno 16. 1. 2024.
37. FDA: Prescribing information. Zomig (zolmitriptan) Nasal Spray. Dostupno na: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2003/21450_zomig_lbl.pdf. Pristupljeno 16. 1. 2024.
38. DrugBank: Rizatriptan. Dostupno na: <https://go.drugbank.com/drugs/DB00953>. Pristupljeno 16. 1. 2024.
39. HALMED: Sažetak opisa svojstava lijeka. Maxalt RPD 10 mg oralni liofilizati. Dostupno na: <https://www.halmed.hr/Lijekovi/Baza-lijekova/Maxalt-RPD-10-mg-oralni-liofilizati/15123/>. Pristupljeno 16. 1. 2024.
40. FDA: Prescribing information. RizaFilm (rizatriptan) oral film. Dostupno na: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2023/205394s000lbl.pdf. Pristupljeno 16. 1. 2024.
41. Medical Professionals Reference (MPR): RizaFilm Oral Film Approved for Acute Migraine Treatment. Dostupno na: <https://www.empr.com/home/news/rizafilm-oral-film-approved-for-acute-migraine-treatment/>. Pristupljeno 16. 1. 2024.
42. HALMED: Sažetak opisa svojstava lijeka. Emalt 10 mg raspadljive tablete za usta. Dostupno na: <https://www.halmed.hr/Lijekovi/Baza-lijekova/EMALT-10-mg-raspadljive-tablete-za-usta/16123>. Pristupljeno 16. 1. 2024.
43. HALMED: Sažetak opisa svojstava lijeka. Relpax 20 mg filmom obložene tablet. Dostupno na: <https://www.halmed.hr/Lijekovi/Baza-lijekova/Relpax-20-mg-filmom-oblozene-tablete/13617/>. Pristupljeno 16. 1. 2024.

44. Almirall: Almotriptan (Axert/Almogran) approved by the FDA for the treatment of migraine in adolescents. Dostupno na:
https://www.almirall.es/documents/portlet_file_entry/4257831/1130_EN_PR_adolescents_indication_in_USA_-_english.pdf/bd3e94d5-e4f2-4c86-aa4f-e46cc29374cb.
Pristupljeno na 17. 1. 2024.
45. FDA: Prescribing information. Axert (almotriptan malate) tablets. Dostupno na:
https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2009/021001s010s011lbl.pdf
Pristupljeno 17. 1. 2024.
46. FDA: Prescribing information. Frova (frovatriptan succinate) tablets, for oral use.
Dostupno na:
https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2013/021006s019lbl.pdf.
Pristupljeno 17. 1. 2024.
47. FDA: Prescribing information. Amerge (naratriptan hydrochloride) tablets, for oral use. Dostupno na:
https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2016/020763s011lbl.pdf.
Pristupljeno 17. 1. 2024.
48. EMA: Product Information. Rayvow. Dostupno na:
https://www.ema.europa.eu/hr/documents/product-information/rayvow-epar-product-information_hr.pdf. Pristupljeno 18. 11. 2023.
49. EMA: Product Information. Vydura. Dostupno na:
https://www.ema.europa.eu/hr/documents/product-information/vydura-epar-product-information_hr.pdf. Pristupljeno 18. 11. 2023.

50. FDA: Prescribing information. Ubrelvy (ubrogepant) tablets, for oral use. Dostupno na:
https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2019/211765s000lbl.pdf.
Pristupljeno 18. 11. 2023.
51. Dhillon S. Zavegepant: First Approval. *Drugs* 2023;83:825-831.
52. FDA: Prescribing information. Zavzpret (zavegepant) nasal spray. Dostupno na:
https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2023/216386s000lbl.pdf.
Pristupljeno 18. 11. 2023
53. DailyMed: Ergomar- ergotamine tartrate tablet, orally disintegrating. Dostupno na:
<https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/drugInfo.cfm?setid=1bfd4827-5123-4dbb-8f94-7b097f5bfd5c>. Pristupljeno 19. 11. 2023.
54. FDA: Prescribing Information. D.H.E. 45 (dihydroergotamine mesylate) Injection, USP.
Dostupno na:
https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2009/005929s044lbl.pdf.
Pristupljeno 19. 11. 2023.
55. FDA: Prescribing information. Trudhesa (dihydroergotamine mesylate) nasal spray.
Dostupno na:
https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2021/213436s000lbl.pdf.
Pristupljeno 19. 11. 2023.
56. Virtual Headache Specialist: Baron E. Trudhesa DHE Nasal Spray: Top 7 Reasons To Consider DHE For Migraine Treatment. Dostupno na:
<https://virtualheadachespecialist.com/trudhesa-dhe-dihydroergotamine-nasal-spray-and-the-top-7-reasons-to-consider-dhe-for-migraine-treatment/>. Pristupljeno 19. 11. 2023.

57. Trudhesa. Trudhesa (dihydroergotamine mesylate) nasal spray. Dostupno na: <https://www.trudhesahcp.com/>. Pristupljeno 19. 11. 2023.
58. Abdou EM. Could inhaled drug formulations be the future of acute migraine treatment? *Ther Deliv* 2019;10:609-611.
59. Tzankova V, Becker WJ, Chan TLH. Pharmacologic prevention of migraine. *CMAJ* 2023;195 (5):187-192.
60. Monoclonal Antibodies to CGRP or Its Receptor for Migraine Prevention. *NurPra* 2019; 10: 717-724.
61. Ray JC, Kapoor M, Stark RJ, et al. Calcitonin gene related peptide in migraine: current therapeutics, future implications and potential off-target effects. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2021;92:1325-1334.
62. Rashid A, Manghi A. Calcitonin.Gene-Related Peptide Receptor. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK560648/>. Pristupljeno 25. 6. 2023.
63. Al-Hassany L, Goadsby PJ, Danser AHJ, MaassenVanDenBrink A. Calcitonin gene-related peptide-targeting drugs for migraine: how pharmacology might inform treatment decisions. *Lancet* 2022;21(3):284-294.
64. EMA: Product Information. Aimovig. Dostupno na: https://www.ema.europa.eu/hr/documents/product-information/aimovig-epar-product-information_hr.pdf. Pristupljeno 17. 9. 2023.
65. EMA: Product Information. Ajovy. Dostupno na: https://www.ema.europa.eu/hr/documents/product-information/ajovy-epar-product-information_hr.pdf. Pristupljeno 17. 9. 2023.

66. EMA: Product Information. Emgality. Dostupno na:
https://www.ema.europa.eu/hr/documents/product-information/emgality-epar-product-information_hr.pdf. Pristupljeno 17. 9. 2023.
67. EMA: Product Information. Vyepti. Dostupno na:
https://www.ema.europa.eu/hr/documents/product-information/vyepti-epar-product-information_hr.pdf. Pristupljeno 17. 9. 2023.
68. AHS: The American Headache Society Position Statement On Integrating New Migraine Treatments Into Clinical Practice. Dostupno na:
<https://headachejournal.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/head.13456>.
Pristupljeno 17. 9. 2023.
69. 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(6).
70. Sacco S, Amin FM, Ashina M et al. European Headache Federation guideline on the use of monoclonal antibodies targeting the calcitonin gene related peptide pathway for migraine prevention – 2022 update. *J Headache Pain* 2022;23(67).
71. The Migraine Trust: Calcitonin Gene-Related Peptide (CGRP) monoclonal antibodies. Dostupno na: <https://migrainetrust.org/live-with-migraine/healthcare/treatments/calcitonin-gene-related-peptide-monoclonal-antibodies/>. Pristupljeno 18. 9. 2023.
72. Pope C. CGRP inhibitors. Dostupno na: <https://www.drugs.com/drug-class/cgrp-inhibitors.html>. Pristupljeno 18. 9. 2023.

73. EMA: Product Information. Qulipta (atogepant) tablets, for oral use. Dostupno na: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2023/215206s004lbl.pdf.
Pristupljeno 18. 9. 2023.
74. Haghdoost F, Puleda F, Azorin DG, Huessler EM, Messina R, Pozo-Rosich P. Evaluating the efficacy of CGRP mAbs and gepants for the preventive treatment of migraine: A systematic review and network meta-analysis of phase 3 randomised controlled trials. *Cephalalgia* 2023; 43(4): 1–14.
75. Bašić Kes V, Grbić N. Nefarmakološke metode liječenja glavobolje. *Medicus* 2021;30(1):77-80.
76. Haghdoost F, Togha M. Migraine management: Non-pharmacological points for patients and health care professionals. *Open Medicine* 2022;17(1):1869-1882.
77. Medscape: Migraine Headache Treatment & Management. Dostupno na: <https://emedicine.medscape.com/article/1142556-treatment?form=login#d9>.
Pristupljeno 19. 9. 2023.
78. Nerivio by theranica: Nerivio. Dostupno na: <https://nerivio.com/>. Pristupljeno: 3. 4. 2024.
79. Marupuru S, Almatruk Z, Slack MK, Axon DR. Use of Pharmacological and Non-Pharmacological Strategies by Community-Dwelling Adults to Manage Migraine: A Systematic Review. *Clin Pract* 2023;13(3):553-568.
80. Ana Galić Skoko. Uloga ljekarnika u liječenju glavobolje s naglaskom na migrenu. *Medicus* 2021;30(1):123-129.
81. Patel N, Barnhart R, Konkol P, Varda J, Nelson R, Smith T. Treatment of migraine: a review of disease burden and an update on the therapeutic landscape for pharmacists. *Drugs Ther Perspect* 2021;37:75-86.

82. Verywellhealth: Migraine Screening Tests. Dostupno na:
<https://www.verywellhealth.com/migraine-screening-tests-1719429>. Pristupljeno 11. 5. 2024.
83. HLJK: Dostupno na: <https://www.hljk.hr/boli-vas-glava-kako-prepoznati-bolesnika-s-migrenom-u-ljekarni-e44>. Pristupljeno 8. 5. 2024.
84. Srujitha Marupuru 1ORCID,Ziyad Almatruk 1,2,Marion K. Slack 1 andDavid R. Axon. Use of Pharmacological and Non-Pharmacological Strategies by Community-Dwelling Adults to Manage Migraine: A Systematic Review. Clin Pract 2023;13(3):553-568.
85. CASI: Priručnik za samoliječenje. Menkadžiev B. Glavobolja. Dostupno na: <https://www.samolijecenje.hr/poglavlja/glavobolja/>. Pristupljeno 19. 9. 2023.