

### [Akceptuje](#)

W ramach naszej witryny stosujemy pliki cookies w celu świadczenia państwu usług na najwyższym poziomie, w tym w sposób dostosowany do indywidualnych potrzeb. Korzystanie z witryny bez zmiany ustawień dotyczących cookies oznacza, że będą one zamieszczone w Państwa urządzeniu końcowym. Możecie Państwo dokonać w każdym czasie zmiany ustawień dotyczących cookies. Więcej szczegółów w naszej [Polityce Prywatności](#)

[Portal](#) [Informacje](#) [Katalog firm](#) [Praca](#) [Szkolenia](#) [Wydarzenia](#) [Porównania międzylaboratoryjne](#)  
[Kontakt](#)



[Laboratoria](#)  
[.net](#)  
[Innowacje](#)  
[Nauka](#)  
[Technologie](#)

[Logowanie](#) [Rejestracja](#) [pl](#)

Newsletter

zapisz się



[Strona główna](#) > [Biomedycyna](#)

## Nowe metody leczenia migreny i nowe punkty uchwytu dla leków przeciwmigrenowych

Opublikowano w Medycyna Praktyczna Neurologia 2011/04, pełna treść artykułu jest dostępna w publikacji: Medycyna Praktyczna - Neurologia 2011/4

### KOMENTARZ

Pomimo niewątpliwie znaczącego postępu w leczeniu - zwłaszcza doraźnym - migreny część pacjentów nie uzyskuje zadowalających efektów leczenia pod względem opanowania napadów bólu głowy lub zapobiegania częstym nawrotom. Warto zwrócić uwagę, że nawet w badaniach klinicznych, które były podstawą rejestracji poszczególnych tryptanów - leków z wyboru w doraźnym leczeniu napadów migreny, odsetek osób, u których leki te były nieskuteczne (non-responders), wynosił 30-35%. Biorąc pod uwagę fakt, że na migrenę cierpi 10-14% ogólnej populacji, 1/3 opornych na tryptany to olbrzymia rzesza ludzi, którzy wciąż nie mają możliwości szybkiego i skutecznego opanowania napadu bólu głowy wraz z uciążliwymi objawami towarzyszącymi, co często uniemożliwia im nie tylko pracę zawodową, ale nawet codzienne funkcjonowanie. Stąd potrzeba

i poszukiwanie nowych, efektywniejszych metod terapii, zarówno do podawania doraźnego, jak i do stosowania w celu ograniczenia częstości napadów migreny u osób, u których powtarzają się one po kilka, a nawet kilkanaście razy w miesiącu.

Nową cząsteczką, która potencjalnie będzie mogła nie tyle konkurować, co uzupełnić klasyczne tryptany, będące znacząco selektywnymi agonistami receptorów 5HT<sub>1B</sub> i 5HT<sub>1D</sub>, jest lasmiditan - wybiórczy agonista receptora 5HT<sub>1F</sub>. Pomimo małej liczebności grupy, w której oceniano jego skuteczność (88 leczonych vs 42 osoby w grupie placebo), wykazano istotny statystycznie korzystny efekt leczniczy.<sup>1</sup> Stosując różne dawki tego leku, uzyskano ustąpienie bólu głowy w ciągu 2 godzin u 54-75% pacjentów. Pozostaje zatem znów grupa chorych, u których lasmiditan jest nieskuteczny. Należy mieć jednak nadzieję, że nie pokrywa się ona w dużej mierze z grupą pacjentów opornych na klasyczne tryptany, co umożliwiłoby celowane i selektywne stosowanie skutecznego leczenia doraźnego. Warto nadmienić, że lasmiditan jako potencjalny lek doraźny w migrenie miałby pewną korzyść nad obecnie stosowanymi tryptanami, ponieważ ten selektywny agonista receptora 5HT<sub>1F</sub> nie powoduje zwężenia naczyń krwionośnych. Z tego powodu, w przeciwieństwie do klasycznych tryptanów, mógłby być stosowany u pacjentów z nie w pełni opanowanym nadciśnieniem tętniczym lub chorobą niedokrwienną serca albo po przebytych zawale serca lub udarze mózgu. Jeszcze bardziej obiecująca niż lasmiditan wydaje się zupełnie nowa grupa leków nazywanych gepantami.



Szczególnie telcagepant, dostępny w postaci tabletek, rokuje duże nadzieje na sukces i postęp w doraźnym leczeniu migreny. W kilku badaniach klinicznych z randomizacją, obejmujących łącznie dużą grupę chorych, potwierdzono znaczącą skuteczność tego leku, porównywalną z zolmitryptanem i ryzatryptanem przy znacznie lepszej tolerancji.<sup>2</sup> Ponadto, telcagepant i inne leki z tej grupy mogą być stosowane w przypadkach, w których klasyczne tryptany są przeciwwskazane, ponieważ mechanizm działania gepantów jest inny niż tryptanów. Gepanty są antagonistami receptora peptydu związanego z genem kalcytoniny (calcitonin gene-related peptide - CGRP). Peptyd ten jest jednym z ważniejszych neuroprzekaźników, zwłaszcza w drogach przewodzących czucie i ból. Silnie również rozszerza naczynia krwionośne, a jego istotny udział w patomechanizmie migreny udowodniono zarówno w badaniach dotyczących uwalnianiu peptydu do krwiobiegu w czasie napadu, jak i w modelu prowokującym napad migreny. Telcagepant blokuje receptor i w ten sposób hamuje rozszerzanie się naczyń. Działa więc inaczej niż tryptany, które silnie (choć selektywnie, ale znacznie słabiej i krócej niż np. ergotamina) kurczą naczynia krwionośne. Podobnie do lasmiditanu gepanty są znacznie bezpieczniejsze "pod względem naczyniowym" i potencjalnie mogą być stosowane nawet u pacjentów po sercowych lub mózgowych incydentach naczyniowych lub u chorych, u których nie opanowano w pełni nadciśnienia tętniczego. Dodatkowo, w badaniach klinicznych nad gepantami ujawniła się jeszcze jedna ich przewaga nad tryptanami - po leczeniu gepantami znacznie rzadziej występują nawroty napadów migreny, podczas gdy u leczonych tryptanami nawroty nie należą do rzadkości.

Pomimo zachęcających początkowych danych dotyczących olcagepantu obecnie badania skupiają się głównie na telcagepancie, który może być podawany doustnie, podczas gdy olcagepant może być stosowany tylko pozajelitowo, co istotnie ograniczałoby możliwości jego wykorzystania w praktyce klinicznej.

Trzeci z antagonistów receptora CGRP - BI 44370 TA - oceniano w badaniu obejmującym 341 pacjentów, którzy przyjmowali jedną z trzech dawek leku. Tylko w największej dawce (400 mg) lek był znamienne skuteczniejszy niż placebo.<sup>3</sup>

Wyniki badań nad gepantami, zwłaszcza telcagepantem, były bardzo zachęcające i zarówno lekarze, jak i pacjenci już od 2 lat oczekują wprowadzenia tego leku na rynek. Food and Drug Administration (FDA) opóźniła jednak rejestrację leku w celu wyjaśnienia pojedynczych przypadków zaburzenia biochemicznych wskaźników czynności wątroby. Przypadki te dotyczyły jedynie osób przyjmujących lek profilaktycznie (codziennie przez 3 miesiące). Zaburzeń czynności nie odnotowano natomiast wśród pacjentów leczonych doraźnie - tylko do zwalczania napadu migreny. Można więc spodziewać się, że "lada moment" lek ten wejdzie do sprzedaży z zarejestrowanym wskazaniem do stosowania w doraźnym leczeniu napadu migreny. Być może nie będzie to jedyne zastosowanie tego preparatu, w toku jest bowiem analiza wyników (skuteczności i bezpieczeństwa) dużego, wielośrodkowego badania klinicznego, w którym oceniano skuteczność telcagepantu w krótkoterminowym leczeniu prewencyjnym napadów migreny związanych z miesiączką.<sup>4</sup> W badaniu tym pacjentki przyjmowały lek codziennie przez tydzień w okresie okołomiesiączkowym.

Poprawy skuteczności leczenia doraźnego poszukuje się nie tylko, tworząc nowe związki aktywne farmakologicznie, ale także oceniając znane, starsze leki, stosowane w nowej postaci lub w połączeniu z innymi lekami. Takim przykładem może być dihydroergotamina, która wprawdzie w postaci dożylniej nie była nigdy w Polsce dostępna, w związku z czym nie była u nas stosowana w zwalczaniu napadów migreny, ale znana jest od dawna i ma udokumentowaną skuteczność w leczeniu doraźnym. Obecnie opracowano wygodniejszą do stosowania postać w aerozolu do inhalacji. Wyniki badania oceniającego skuteczność tego preparatu są zachęcające.<sup>5</sup>

Innym podejściem jest eksperymentowanie z pierwszym, klasycznym tryptanem - sumatryptanem, który jest dostępny w największej liczbie postaci, a obecnie stworzono dwie nowe jego formy. Jedną z nich są aplikatory, umożliwiające "iniekcję bez igły", które mają zapewnić równie szybkie i skuteczne zniesienia bólu migrenowego co klasyczna iniekcja podskórna, ale są "psychologicznie łatwiejsza do zaakceptowania" niż użycie igły. Wykazano, że bardzo cienki strumień leku wyrzucony pod dużym ciśnieniem z dozownika (Sumavel DosePro) po przejściu do krwiobiegu jest bioekwiwalentny i równie skuteczny jak iniekcja leku z wykorzystaniem igły.<sup>6</sup>

Opracowano również system transdermalny sumatryptanu w postaci plastra, którego zawartość, po naklejeniu, wchłaniana jest przez skórę. System wyposażony jest w namiastkę baterii, która tworzy różnicę ładunków, zapewniającą stałe uwalnianie leku i w efekcie stabilne utrzymywanie się jego stężenie we krwi nawet przez kilka godzin.<sup>7</sup> Koncepcja połączenia dwóch różnych leków w jednej tabletkie nie jest nowa, wskazuje na nieco większą skuteczność łącznego stosowania różnych leków zamiast monoterapii. Wykazano przydatność połączenia sumatryptanu z naproksenem. Odnotowano również zwiększenie efektu terapeutycznego w przypadku jednoczesnego stosowania ryzatryptanu i deksametazonu.<sup>8</sup>

W odniesieniu do leczenia profilaktycznego migreny nie przeprowadzono tak licznych badań klinicznych (a przynajmniej nie ma wielu publikacji w tej dziedzinie), ale wspomniany w omawianym artykule tonabersat stanowi ciekawy przykład poszukiwań. Jest to nowa cząsteczka, która ma wpływać modulująco na tzw. ścisłe łącza (gap junctions), stanowiące funkcjonalne połączenia błon komórkowych sąsiadujących z sobą komórek glejowych, głównie astrocytów (w analogii do synaps łączących neurony). W badaniach eksperymentalnych tonabersat hamuje zjawisko

rozprzestrzeniającej się fali depolaryzacji neuronalnej (cortical spreading depression), które, jak się przypuszcza, ma leżeć u podstaw aury migrenowej. Wyniki badań oceniających skuteczność tego preparatu w profilaktyce napadów migreny nie są jednak jednoznaczne - niektóre wskazują znamienne efekty kliniczne,<sup>9,10</sup> ale inne tego nie potwierdzają.<sup>11</sup>

Wiele emocji w ostatnim czasie wzbudziło dopuszczenie przez FDA stosowania toksyny botulinowej w zapobieganiu migrenie przewlekłej (dawniej określanej "transformowaną"). Trzeba wyraźnie zaznaczyć, że badania kliniczne udowodniły skuteczność toksyny botulinowej w prewencji napadów bólu głowy w migrenie przewlekłej,<sup>12,13</sup> mimo że wcześniejsze badania prowadzone u chorych na migrenę epizodyczną, jak również u pacjentów z bólem głowy typu napięciowego nie wykazały korzystnych efektów leczenia. Migrena przewlekła stanowi duże wyzwanie terapeutyczne, ponieważ mało jest leków lub innych sposobów leczenia, które by pozwalały skutecznie ją opanować. Przypadki występowania epizodów bólu głowy przez co najmniej 16 dni w miesiącu, z czego przynajmniej przez 8 dni ból spełnia kryteria rozpoznania napadu migreny, są trudne do leczenia i stanowią duże obciążenie dla pacjentów. Ponadto w takiej sytuacji łatwo dochodzi do pojawienia się bólu głowy z nadużywania leków przeciwbólowych (tryptanów, ergotaminy, paracetamolu, prostych leków przeciwbólowych, a nawet opiatów), co dodatkowo pogarsza obraz kliniczny i znacznie utrudnia skuteczne leczenie. Z tego powodu toksyna botulinowa (którą badano nie tylko wśród pacjentów z samą migreną przewlekłą, ale także w przypadkach nadużywania leków przeciwbólowych) jest pomocnym narzędziem i ciekawą alternatywą terapeutyczną w leczeniu niektórych postaci codziennego przewlekłego bólu głowy - migreny przewlekłej z nadużywaniem lub bez nadużywania leków przeciwbólowych.

*Autor: dr hab. med. Jacek J. Roźniecki, Katedra Neurologii, Uniwersytet Medyczny w Łodzi*

### **Piśmiennictwo do komentarza**

1. Ferrari M.D., Färkkilä M., Reuter U. i wsp.; European COL-144 Investigators: Acute treatment of migraine with the selective 5-HT<sub>1F</sub> receptor agonist lasmiditan - a randomised proof-of-concept trial. *Cephalalgia* 2010; 30 (10): 1170- 1178.
2. Ho T.W., Ferrari M.D., Dodick D.W. i wsp.: Efficacy and tolerability of MK-0974 (telcagepant), a new oral antagonist of calcitonin gene-related peptide receptor, compared with zolmitriptan for acute migraine: a randomised, placebo-controlled, parallel-treatment trial. *Lancet*. 2008 Dec 20;372(9656):2115-23
3. Diener H.C., Barbanti P., Dahlöf C. i wsp.: BI 44370 TA, an oral CGRP antagonist for the treatment of acute migraine attacks: results from a phase II study. *Cephalalgia* 2011; 31 (5): 573-584.
4. <http://clinicaltrialsfeeds.org/clinical-trials/show/NCT01125774>
5. Aurora S.K., Rozen T.D., Kori S.H., Shrewsbury S.B.: A randomized, double blind, placebocontrolled study of MAP0004 in adult patients with migraine. *Headache* 2009; 49 (6): 826-837.
6. Brandes J.L., Cady R.K., Freitag F.G. i wsp.: Needle-free subcutaneous sumatriptan (Sumavel DosePro): bioequivalence and ease of use. *Headache* 2009; 49 (10): 1435- 1444.
7. Pierce M., Marbury T., O'Neill C. i wsp.: Zelrix: a novel transdermal formulation of sumatriptan. *Headache* 2009; 49 (6): 817-822.
8. Bigal M., Sheftell F., Tepper S. i wsp.: A randomized double-blind study comparing rizatriptan, dexamethasone, and the combination of both in the acute treatment of menstrually related migraine. *Headache* 2008; 48 (9): 1286-1293.
9. Hauge A.W., Asghar M.S., Schytz H.W. i wsp.: Effects of tonabersat on migraine with aura: a randomised, double-blind, placebo-controlled crossover study. *Lancet Neurol*. 2009; 8 (8): 718-723.
10. Silberstein S.D., Schoenen J., Göbel H. i wsp.: Tonabersat, a gap-junction modulator: efficacy and

safety in two randomized, placebo-controlled, dose-ranging studies of acute migraine. Cephalalgia 2009; 29 (supl. 2): 17-27.

11. Dahlöf C.G., Hauge A.W., Olesen J.: Efficacy and safety of tonabersat, a gap-junction modulator, in the acute treatment of migraine: a double-blind, parallel-group, randomized study. Cephalalgia 2009; 29 (supl. 2): 7-16.

12. Diener H.C., Dodick D.W., Aurora S.K. i wsp.; PREEMPT 2 Chronic Migraine Study Group: OnabotulinumtoxinA for treatment of chronic migraine: results from the double-blind, randomized, placebo-controlled phase of the PREEMPT 2 trial. Cephalalgia 2010; 30 (7): 804-814.

13. Dodick D.W., Turkel C.C., DeGryse R.E. i wsp.; PREEMPT Chronic Migraine Study Group: OnabotulinumtoxinA for treatment of chronic migraine: pooled results from the double-blind, randomized, placebo-controlled phases of the PREEMPT clinical program. Headache 2010; 50 (6): 921-936.

Źródło: <http://www.mp.pl>

<http://laboratoria.net/life-science/biomedycyna/12001.html>

**Informacje dnia:** [Kontakt z naturą pomaga chronić psychikę w czasie epidemii Ślady demencji w siatkówce](#) [Gala wręczenia Nagród Fundacji na rzecz Nauki Polskiej Sztuczna inteligencja "widzi" szum w uszach](#) [Co znaczy wysoki procent testów pozytywnych? Ponad 100 studentów SUM wolontariuszami w szpitalach „covidowych”](#) [Kontakt z naturą pomaga chronić psychikę w czasie epidemii Ślady demencji w siatkówce](#) [Gala wręczenia Nagród Fundacji na rzecz Nauki Polskiej Sztuczna inteligencja "widzi" szum w uszach](#) [Co znaczy wysoki procent testów pozytywnych? Ponad 100 studentów SUM wolontariuszami w szpitalach „covidowych”](#) [Kontakt z naturą pomaga chronić psychikę w czasie epidemii Ślady demencji w siatkówce](#) [Gala wręczenia Nagród Fundacji na rzecz Nauki Polskiej Sztuczna inteligencja "widzi" szum w uszach](#) [Co znaczy wysoki procent testów pozytywnych? Ponad 100 studentów SUM wolontariuszami w szpitalach „covidowych”](#)

## **Partnerzy**