

Monokloniniai antikūnai prieš su kalcitonino genu susijusį peptidą: ar tik migrenos gydymui?

Greta Varžaitytė*Lietuvos sveikatos mokslų universitetas,
Medicinos akademija**Ieva Masiulienė**Lietuvos sveikatos mokslų universitetas,
Medicinos akademija, Neurologijos klinika**Ugnė Staškutė**Lietuvos sveikatos mokslų universitetas,
Medicinos akademija**Gintarė Žemgulytė**Lietuvos sveikatos mokslų universitetas,
Medicinos akademija, Neurologijos klinika

Santrauka. Šioje apžvalgoje aptariami klinikiniai tyrimai ir atvejai, kuriais tirtas monokloninių antikūnų prieš su kalcitonino genu susijusį peptidą (angl. *calcitonin gene-related peptide*, CGRP) efektyvumas gydant ne migreninius galvos skausmus. Remiantis naujausiais straipsniais, apžvelgta galvos skausmų patofiziologija ir CGRP reikšmė patogenezėje. Atrinktuose klinikiniuose tyrimuose ir atvejų analizėse nagrinėtas galkanezumabo, fremanezumabo ir erenumabo efektyvumas gydant klasterinį galvos skausmą, trišakio nervo neuralgiją bei potrauminį galvos skausmą. Pastaruoju metu daugėja duomenų, kad CGRP dalyvauja įvairių pirminių ir antrinių galvos skausmo ligų patogenezėje. Monokloninių antikūnų prieš CGRP efektyvumas gydant klasterinį galvos skausmą ir trišakio nervo neuralgiją šiuo metu yra grindžiamas klinikiniais tyrimais ir atvejų analizėmis, tačiau reikia tolesnių klinikinių atsitiktinai parinktų imčių placebo kontroliuojamų tyrimų.

Raktažodžiai: monokloniniai antikūnai prieš su kalcitonino genu susijusį peptidą, klasterinis galvos skausmas, trišakio nervo neuralgija, potrauminis galvos skausmas, migrena.

Monoclonal Antibodies against Calcitonin Gene-Related Peptide: Only for Migraine Treatment?

Summary. This review aims to discuss the current literature on the effectiveness of monoclonal antibodies against *calcitonin gene-related peptide* (CGRP) in the treatment of non-migraine headaches. Based on recent articles, the pathophysiology of headaches and the role of CGRP in the pathogenesis of headaches are reviewed. In selected clinical trials and case studies, the efficacy of *galcanezumab*, *fremanezumab* and *erenumab* in the treatment of cluster headache, trigeminal neuralgia and post-traumatic headache was examined. The review reveals that CGRP is involved in the pathogenesis of various primary and secondary headache diseases. The efficacy of monoclonal antibodies against CGRP in the treatment of cluster headache and trigeminal neuralgia is currently based on clinical case studies, but further randomised placebo-controlled trials are still needed.

Keywords: monoclonal antibodies against calcitonin gene-related peptide, cluster headache, trigeminal neuralgia, post-traumatic headache, migraine.

* **Adresas:** Greta Varžaitytė, Lietuvos sveikatos mokslų universitetas, Medicinos akademija. El. paštas greta.varzaityte@stud.lsmu.lt

Received: 23/10/2024. **Accepted:** 08/02/2025

Copyright © Greta Varžaitytė, Ugnė Staškutė, Ieva Masiulienė, Gintarė Žemgulytė, 2024. Published by Vilnius University Press. This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.

Išvadas

Pastaruoju metu su kalcitonino genu susijęs peptidas (angl. *calcitonin gene-related peptide*, CGRP) dėl savo vazodilatacinio poveikio ir vaidmens migrenos patogenezėje yra vienas pagrindinių tinkamų profilaktiškai gydant šį skausmą. Specifinė migrenos profilaktika monokloniniais antikūnais prieš CGRP jau kurį laiką sėkmingai skiriama tiek lėtinės, tiek epizodinės migrenos gydymui [1].

Vis dėlto daugėja tyrimų, rodančių CGRP reikšmę ir kitų galvos skausmų patofiziologijoje [2, 3, 4, 5, 6, 7]. Atitinkamai pastebėtas ir monokloninių antikūnų prieš CGRP efektyvumas gydant įvairaus pobūdžio galvos skausmus. Šiame straipsnyje apžvelgsime klinikinių tyrimų duomenis ir atvejų analizes, tiriančias monokloninių antikūnų prieš CGRP efektyvumą gydant klasterinę galvos skausmą, trišakio nervo neuralgiją ir potrauminį galvos skausmą.

Klasterinis galvos skausmas

Epidemiologija, klinikiniai požymiai

Klasterinis galvos skausmas (KGS) yra pirminė galvos skausmo liga, priklausanti trišakio nervo autonominėms cefalalgijoms. Šiai sutrikimų grupei ir KGS būdingi kai kurie bendri požymiai, pavyzdžiui, nepakeliamas vienpusis galvos skausmas, lydimas ipsilateralinio kaukolės parasimpatinio autonominio poveikio požymių, tokių kaip rinorėja, junginės uždegimas, vokų edema, ptozė, miozė, kaktos ar veido prakaitavimas [8]. KGS yra reta liga, kurios priepuoliai trunka nuo 15 minučių iki 3 valandų [9]. Ligos sukeliamas galvos skausmas yra siejamas su padidėjusia savijudybės rizika [10], o KGS priepuoliai moteriškosios lyties pacientų netgi yra įvardijami kaip skausmingesni už gimdymo sukeliamus skausmus [11]. Nustatyta, kad KGS dažniau pasitaiko vyrams nei moterims. Vyrų ir moterų santykis svyruoja nuo 2:1 iki 6:1 [12]. Yra skiriamos epizodinė ir lėtinė KGS formos. Epizodiniams KGS būdingi tarp priepuolių ilgesni nei 3 mėnesių remisijos laikotarpiai. Jei KGS priepuoliai tęsiasi ilgiau nei 1 metus be remisijos arba neskausmingi laikotarpiai trunka ilgiau nei 3 mėnesius, yra lėtinė KGS forma [8].

Patofiziologija

KGS etiologija ir tikslus mechanizmas nėra iki galo žinomi. Manoma, kad KGS patofiziologiją lemia trys pagrindiniai komponentai: trigeminovaskulinė sistema, trigeminoautonominis refleksas ir pagumburis [9]. Funkciniai smegenų vaizdavimo tyrimai taip pat pabrėžia neuropeptidų, pavyzdžiui, su kalcitonino genu susijusio peptido, svarbą aiškinant KGS mechanizmą [13]. Vystantis KGS priepuoliui, pirmiausia aktyvuojama trigeminovaskulinė sistema: aferentinės skaidulos iš kaukolės kraujagyslių ir kietojo smegenų dangalo reaguoja į padidėjusį CGRP arba vazoaaktyvaus žarnyno polipeptido kiekį, siųsdamos signalą per trišakio nervo mazgą į nugarinį trišakio nervo branduolį, iš kurio signalas projektuojamas į gumburą ir žievės struktūras, kur skausmas yra suvokiamas [14]. Nugarinio trišakio nervo branduolio neuronai taip pat sudaro sinapses su viršutinio seilinio branduolio nervinėmis ląstelėmis, per kurias aktyvuojamas parasimpatinis atsakas [15]. Toliau šis impulsas per sparninį gomurio mazgą ir veidinį nervą siunčiamas į tam tikras veido struktūras, pavyzdžiui, ašarų liaukas ar nosies gleivinę, kur ir pasireiškia anksčiau minėtais parasimpatiniais požymiais, būdingais KGS [16]. Galiausiai, trečiojo KGS patogenezės elemento – pagumburio – išitraukimas aiškinamas išskirtiniu šio sindromo bruožu: cirkadiniu priepuolių pasikartojimu [17].

KGS patogenezę nagrinėjančiuose tyrimuose randama vis daugiau sąsajų tarp KGS priepuolių išsivystymo ir CGRP koncentracijos. Nustatyta, kad KGS priepuolio metu CGRP koncentracija

jungo venoje padidėja, o skyrus gydymą priepuoliui nutraukti – normalizuojasi [2]. Atliekant tyrimus taip pat pastebėta, jog CGRP intraveninė infuzija gali sukelti klasterinio galvos skausmo priepuolį: epizodinio klasterinio galvos skausmo atveju – 89 proc. pacientų, o lėtinio klasterinio galvos skausmo atveju – 50 proc. [3].

Klasterinis galvos skausmas ir monokloniniai antikūnai prieš CGRP

Kaupiantis literatūros šaltiniams apie CGRP reikšmę KGS patogenezėje, daugėja ir atsitiktinių imčių placebo kontroliuojamų klinikinių tyrimų, nagrinėjančių monokloninių antikūnų prieš CGRP terapijos taikymo galimybes sergant KGS.

Iki šiol iš monokloninių antikūnų prieš CGRP vaistų grupės yra labiausiai ištirtas galkanezumabas – jo poveikis tiek epizodiniam, tiek lėtiniam KGS. Goadsby ir kt. (2019 m.) atliktame tyrime iš 106 į tyrimą įtrauktų epizodine KGS forma sergančių pacientų atsitiktinės atrankos būdu 49 pacientams paskirtas galkanezumabas, o 57 – placebo. Pradiniu laikotarpiu galkanezumabo grupėje tiriamųjų vidutinis KGS priepuolių skaičius per savaitę buvo $17,8 \pm 10,1$, kontrolinėje grupėje – $17,3 \pm 10,1$. Nustatyta, kad vidutinis KGS priepuolių sumažėjimas per 1–3 savaites galkanezumabo grupėje buvo 8,7 priepuolio, o placebo grupėje – 5,2 priepuolio. Trečiąją savaitę priepuolių skaičius sumažėjo ≥ 50 proc. galkanezumabo grupėje 71 proc. pacientų, o kontrolinėje grupėje – 53 proc. Lyginant nepageidaujamus reiškinius tarp grupių nebuvo esminių skirtumų, išskyrus tai, kad 8 proc. galkanezumabo grupės pacientų injekcijos vietoje jautė skausmą [18]. Dodick ir kt. (2020 m.) tyrė galkanezumabo poveikį lėtiniam KGS. Vis dėlto tyrimo metu skiriant galkanezumabą statistiškai reikšmingo atakų dažnio sumažėjimo, palyginti su kontroline grupe, nenustatyta [19]. Šiuo metu galkanezumabas yra vienintelis JAV maisto ir vaistų administracijos (FDA) patvirtintas CGRP monokloninis antikūnas, tinkamas KGS gydymui [20]. Apibendrinti tyrimų rezultatai pateikti 1 lentelėje.

Tirtas ir fremanezumabo poveikis, tačiau tik sergantiesiems epizodiniu KGS. Lipton ir kt. (2019 m.) tyrime tiriamųjų pacientų skausmo atakų skaičius, palyginti su kontroline grupe, statistiškai reikšmingai nepakito, tačiau skiriant fremanezumabą statistiškai reikšmingai sumažėjo medikamentų suvartojimas atakų metu [21]. Apibendrinti tyrimų rezultatai pateikti 1 lentelėje.

1 lentelė. Galkanezumabo, fremanezumabo ir erenumabo poveikis klasteriniam galvos skausmui

Medikamentai	Autoriai, metai	Tiriamieji (n)	Rezultatai
Galkanezumabas, 300 mg/mėn. s/c	Goadsby ir kt., 2019 [18]	Epizodinis KGS: vaistas (49) vs placebo (57)	↓ Atakų dažnis: –8,7 atakos/sav. vs –5,2 atakos/sav., $p = 0,036$; ≥ 50 proc. atakų sumažėjimas: 71proc. vs 53 proc, $p = 0,046$
	Dodick ir kt., 2020 [19]	Lėtinis KGS: vaistas (117) vs placebo (120)	Atakų dažnis nepakito: –5,4 atakos/sav. vs –4,6 atakos/sav., $p = 0,334$; ≥ 50 proc. atakų sumažėjimas: 32,6 proc. vs 27,1 proc., $p = 0,170$
Fremanezumabas, 900 mg i/v → 225 mg s/c	Lipton ir kt., 2019 [21]	Epizodinis KGS: vaistas (110) vs placebo (59)	Atakų dažnis nepakito: –7,6 atakos/sav. vs –5,7 atakos/sav., $p \geq 0,1$ ↓ Medikamentų suvartojimas priepuolių metu ($p < 0,05$)
Erenumabas	Nėra publikuota atsitiktinių imčių placebo kontroliuojamų klinikinių tyrimų		

Santrumpos: vs – versus, s/c – po oda.

Nors erenumabo naudojimas sergančiųjų KGS gydymui šiuo metu yra tiriamas [22], publikuotų placebo kontroliuojamų klinikinių tyrimų kol kas nėra [23]. Šiuo metu erenumabo efektyvumas gydant KGS gali būti grindžiamas tik klinikinių atvejų analizėmis. Pirmąjį klinikinį atvejį publikavo F. Riederer ir A. M. Wenner (2020 m.). 38 metų pacientei, sergančiai lėtiniu KGS ir migrena, skirtos keturios 70 mg erenumabo poodinės dozės. KGS priepuolių dažnis sumažėjo nuo trijų priepuolių per dieną iki kelių priepuolių per savaitę. Autorių teigimu, erenumabas šiai pacientei buvo labai veiksminga priemonė KGS priepuolių prevencijai [24]. Silvestro ir kt. (2020 m.) publikavo 5 pacientų, kurie sirgo migrena, KGS ir kuriems anksčiau taikytas profilaktinis gydymas buvo nesėkmingas, atvejus. Visiems pacientams skirtas erenumabas (70 arba 140 mg) kas mėnesį. KGS atakų intensyvumas ir dažnis sumažėjo po 3–5 mėnesių gydymo. Autorių nuomone, erenumabas galėtų būti skiriamas pacientams, sergantiems KGS (kai yra gretutinė migrena arba jos nėra), netoleruojantiems įprastų KGS profilaktinių vaistų arba esant neefektyviam skirtam profilaktiniam gydymui [25]. Aptartų klinikinių atvejų rezultatai apibendrinti 2 lentelėje.

2 lentelė. Erenumabo efektyvumas gydant klasterinį galvos skausmą, remiantis klinikinių atvejų analize

Medikamentas	Autoriai, metai	Tiriamieji (n)	Rezultatai
Erenumabas	Rieder ir Wenner, 2020 [24]	Lėtinis KGS: 38 m. moteris, 70 mg s/c	↓ Atakų dažnis: 3 atakos/d. → 9 atakos/mėn.
	Silvestro ir kt., 2020 [25]	Lėtinis (4) ir epizodinis (1) KGS, 5 atvejų serija: 20–63 m. amžiaus, 70–140 mg s/c	Efektas pasimatė po 3–5 mėn. skiriant 140 mg/mėn.; ↓ atakų dažnis ir skausmo intensyvumas; visi pacientai pasiekė remisiją (po 4–11 mėn.)

Santrumpos : s/c – po oda.

Trišakio nervo neuralgija

Epidemiologija, klinikiniai požymiai

Trišakio nervo neuralgija (TNN) – tai galvinių nervų mononeuropatijoms priskiriamas sindromas, sukeliantis priepuolinius, beveik visada vienpusius, elektros iškrovą primenančius trumpalaikius skausmus, pasižyminčius staigia pradžia ir apsiribojančius viena ar keliomis trišakio nervo šakų inervacijos sritimis (dažniausiai viršutinio žando nervo (n. maxillaris) arba apatinio žando nervo (n. mandibularis)) [8, 26]. TNN plačiausiai paplitusi 50–60 m. amžiaus grupėje, ypač tarp moteriškosios lyties pacientų, o sindromo dažnis yra vos nuo 0,03 iki 0,3 proc. [27]. Neuropatinis skausmas gali kilti savaime ar būti susijęs su provokuojančiais veiksniais – dantų valymusi, barzdos skutimusi ar veido prausimusi [28]. TNN yra varginanti ir pacientų psichoemocinę būseną bloginanti patologija. Tyrimais nustatyta, jog TNN ne tik kenkia pacientų darbingumui (iki 45 proc. per 6 mėn. daugiau kaip 15 dienų neatliko įprastos kasdienės veiklos), bet ir didina depresijos atsiradimo riziką (35,7 proc. pacientų sirgo vidutinio sunkumo ar sunkia depresija) [29].

Patofiziologija

TNN išsivystymą gali nulemti trys pagrindiniai mechanizmai: trišakio nervo šaknelės kompresija, smegenų kamieno pažeidimai ir centrinė sensibilizacija. Dažniausias iš jų – trišakio nervo šaknelės neurovaskulinis suspaudimas, įprastai atsirandantis viršutinei smegenėlių arterijai spaudžiant trišakio nervo šakneles link tilto. Ši kompresija sukelia nervinių skaidulų demielinizaciją,

o jos vėliau pradeda ektopiškai skleisti skausmo impulsus [30]. Kitos, retesnės nervo šaknelių kompresijos priežastys taip pat gali būti arterioveninės malformacijos, švanomos, meningiomos ir kt. [31]. TNN taip pat gali išsivystyti dėl tiesioginių smegenų kamieno pažeidimų, pavyzdžiui, dėl išsėtinės sklerozės židinių trišakio nervo šaknelės prisitvirtinimo vietoje [32]. Centrinės sensibilizacijos vieta TNN patogenezėje aiškinama pacientams nustatomu sustiprėjusiu nociceptinių signalų perdavimu. Obermannas ir kt. (2007 m.) parodė, kad TNN sergančiųjų skausmo sukeltieji potencialai yra gerokai padidėję visose trišakio nervo inervacijos zonose tiek simptominiuose, tiek besimptominiuose pusėje [33].

Ne mažiau svarbi ir monokloninių antikūnų prieš CGRP įtaka trišakio nervo neuralgijos patofiziologijos mechanizmui. CGRP koncentracija TNN sergančių pacientų kraujyje ir smegenų skystyje yra didesnė, palyginti su kontrolinės grupės pacientų šiais rodikliais. CGRP koncentracija kraujyje reikšmingai sumažėja, TNN pacientams skyrus gydymą botulino toksino injekcijomis [4, 5].

Trišakio nervo neuralgija ir monokloniniai antikūnai prieš CGRP

Monokloninių antikūnų prieš CGRP poveikis gydant TNN apžvelgiamas 10 klinikinių atvejų serijoje ir atsitiktinių imčių placebo kontroliuojamame klinikiniame tyrime. Parascandolo ir kolegų (2021 m.) atliktoje 10 TNN sergančių pacientų atvejų retrospektyviojoje analizėje nustatyta, kad 6 mėnesius skirtas erenumabas devyniems iš dešimties pacientų (90,0 proc.) sumažino skausmo intensyvumą. Trims pacientams išnyko nerimas ir (arba) depresija. Pacientams, kurie sirgo ir migrena, suretėjo migreninio pobūdžio galvos skausmas. Remiantis šio tyrimo duomenimis, erenumabo veiksmingumas įvertinamas IV klasės įrodymų lygmenimi gydant vaistams atsparią TNN formą [34]. Schott Andersen ir kt. (2022 m.) atliktas tyrimas statistiškai reikšmingo skausmo intensyvumo sumažėjimo skiriant erenumabą, palyginti su kontroline grupe, nenustatė [35].

3 lentelė. Erenumabo efektyvumas gydant trišakio nervo neuralgiją

Medikamentas	Autoriai, metai	Tiriamieji (n)	Rezultatai
Erenumabas	Parascandolo ir kt., 2021 [34]	10 atvejų serija; erenumabas s/c 6 mėn.	90 proc. pacientų sumažėjo skausmo intensyvumas; 50 proc. pacientų po 6 mėn. gydymo skausmas regresavo (SAS – 0 b.)
	Schott Andersen ir kt., 2022 [35]	Erenumabas 140 mg s/c 1 mėn. (40) vs placebo (40)	Skausmo intensyvumo ↓ ≥ 30 proc.: 35 proc. vs 45 proc., p = 0,36

Santrumpos: vs – versus, s/c – po oda.

Potrauminis galvos skausmas

Epidemiologija, klinikiniai požymiai

Potrauminis galvos skausmas yra antrinė galvos skausmo liga, kurią sukelia patirta galvos smegenų trauma [36]. Remiantis Tarptautinės galvos skausmo sutrikimų klasifikacijos 3 leidimu (ICHD-3), potrauminis galvos skausmas po patirtos galvos traumos ar sužalojimo atsiranda per septynias dienas nuo sąmonės atgavimo arba kai atgaunamas gebėjimas jausti ir pranešti apie skausmą [8]. Pasaulyje maždaug 69 mln. žmonių kasmet patiria galvos smegenų traumą, dažniausiai lengvos formos [37]. Net nuo 37 iki 69 proc. šių pacientų išsivysto potrauminis galvos

skausmas. Potrauminį galvos skausmą galima skirstyti į ūminį ir nuolatinį. Ūminis potrauminis galvos skausmas po patirtos traumos praeina per 3 mėnesius, jeigu galvos skausmas išlieka ilgiau nei 3 mėnesius, yra diagnozuojamas nuolatinis potrauminis galvos skausmas [34].

Galvos skausmas yra dažniausias fizinis nusiskundimas po patirtos galvos smegenų traumos. Potrauminis galvos skausmas gali būti įvairaus pobūdžio – gali būti panašus į migreninį, cervikogeninį, neuralginį arba įtampos tipo skausmą. Po patirtos galvos smegenų traumos ir esant ūmiam ar nuolatiniam potrauminiam galvos skausmui pacientai kenčia nuo nerimo, depresijos [35].

Patofiziologija

Potrauminio galvos skausmo atsiradimo priežastis nėra žinoma, tačiau yra pasiūlyta keletas teorijų, kurios paaiškintų pagrindinę potrauminio galvos skausmo priežastį. Atliekant tyrimus pastebėta, jog tiek migrenos, tiek patirtos traumos mechanizmai yra susiję. Ir vienai, ir kitai patologijai būdingi skausmo moduliacijos sutrikimai, neurometaboliniai pokyčiai, vykstantys neurouždegiminiai procesai, žievės plitimo depresija, CGRP išsiskyrimas [37].

Migrena ir potrauminis galvos skausmas turi daug bendrų bruožų, todėl atsiranda teorija apie skausmo moduliacijos sutrikimus. Patyrus galvos smegenų traumą įvyksta difuzinis aksonų pažeidimas, kuris sukelia struktūrinius smegenų žievės sutrikimus. Pažeidus somatosensorinę žievę ir insulinę žievę, susilpnėja nusileidžiančių skausmą stimuliuojančių takų neuromoduliacija, todėl padidėja jautrumas skausmui [36].

Kitas mechanizmas yra susijęs su po smegenų traumos atsiradusiais medžiagų apykaitos sutrikimais. Patyrus fizinę traumą pažeidžiamos smegenų ląstelės, dėl to išskiriamas didelis kiekis glutamato ir nereguliuojamas jonų kiekis (kalio išsiskyrimas, natrio ir kalcio patekimas) iš ląstelių. Šis procesas greitai išsekvoja ląstelinius energijos šaltinius, o jų trūkstant ląstelėje kaupiasi laktatai ir kyla oksidacinis stresas, pažeidžiantis aksonus [36].

Po galvos smegenų traumos greitai prasideda uždegiminiai procesai smegenyse, kurie gali atlikti apsauginę funkciją. Užsitęsęs šiems procesams prasideda antriniai pažeidimai, dėl kurių atsiranda įvairių neurologinių simptomų, įskaitant galvos skausmą [38]. Manoma, kad po sužalojimo padidėja priešuždegiminių citokinų ir chemokinų kiekis, taip pat suaktyvėja mikroglijos ląstelės ir astrocitai [37].

Remiantis atliktais tyrimais, pacientai dažnai skundžiasi potrauminiu galvos skausmu, kuris yra panašus į migreninį (apie 50 proc.) [36]. CGRP yra neuropeptidas, kuris gali tarpininkauti perduodant skausmą trigeminovaskulinei sistemai ir taip sukelti galvos skausmą [37]. Atlikti tyrimai parodė, kad intraveninė CGRP infuzija statistiškai reikšmingai sukelia potrauminio galvos skausmo paūmėjimą 70–72 proc. pacientų, o placebo infuzija – 20 proc. Naudojant gyvūnų modelius nustatyta, kad ankstyvas CGRP signalinio kelio blokavimas skiriant fremanezumabą slopina alodininijos išsivystymą [6, 7]. Remiantis aptartų tyrimų duomenimis, CGRP yra svarbi signalinė molekulė potrauminio galvos skausmo patogenezėje [39, 40].

Potrauminis galvos skausmas ir monokloniniai antikūnai prieš CGRP

Tirtas erenumabo poveikis potrauminiam galvos skausmui. Atvejų serijos tyrime penkios moterys, kurioms diagnozuotas potrauminis galvos skausmas po patirtos lengvos galvos smegenų traumos, buvo gydomos erenumabu. Visoms pacientėms buvo skirta 70 mg erenumabo po oda per mėnesį. Vėliau trims iš jų dozė padidinta iki 140 mg. Vienai pacientei gydymas erenumabu nutrauktas, nes galvos skausmai praėjo, o kitai nuspręsta toliau skirti 70 mg dozę. Vidutinė stebėjimo trukmė pradėjus vartoti erenumabą buvo $3,4 \pm 1,5$ mėnesio. Trys iš penkių tiriamųjų nurodė, kad galvos skausmo intensyvumas nuo vaisto skyrimo pradžios sumažėjo 45–60 proc.

[41]. Atvirame tyrime tirti pacientai, kuriuos vargino nuolatinis potrauminis galvos skausmas, atsiradęs po lengvos smegenų traumos. Tiriamiesiems buvo skiriama 140 mg erenumabo dozė kiekvieną mėnesį. Po 9–12 gydymo savaičių vidutinio ir stipraus galvos skausmo dienų skaičius per mėnesį sumažėjo nuo $15,7 \pm 9,6$ dienos iki $2,8 \pm 1,5$ dienos. Nustatyta, kad ≥ 50 proc. vidutinio ir stipraus skausmo dienų sumažėjo 28 proc. pacientų [42].

Tirtas fremanezumabo poveikis potrauminiam galvos skausmui atsitiktinių imčių, dvigubai aklame, placebo kontroliuojamame tyrime. Baigus dvigubai aklą gydymo laikotarpį buvo pratęstas atviras gydymo laikotarpis. Galvos skausmo dienų skaičius, lyginant fremanezumabą vartojusių tiriamųjų ir kontrolinės grupės duomenis, statistiškai reikšmingai nepakito [43]. Aptartų tyrimų rezultatai apibendrinti 4 lentelėje.

4 lentelė. Erenumabo, fremanezumabo poveikis potrauminiam galvos skausmui

Medikamentai	Autoriai, metai	Tiriamieji (n)	Rezultatai
Erenumabas	VanderEnde ir kt., 2020 [41]	5 atvejų serija; 70 mg s/c	Galvos skausmo intensyvumas sumažėjo 45–60 proc.
	Ashina ir kt., 2020 [42]	Atviras tyrimas (89); 140 mg s/c 3 mėn.	Vidutinio ir stipraus skausmo dienų sumažėjo –2,8. ≥ 50 proc. vidutinio ir stipraus skausmo dienų sumažėjo 28 proc. pacientų
Fremanezumabas, 225 mg s/c	NCT03347188 [43]	Vaistas (42) vs placebo (43) 3 mėn.	Galvos skausmo dienų skaičius nepakito (–3,6 vs –5,1, $p = 0,187$)

Santrumpos: vs – versus, s/c – po oda.

Išvados

CGRP dalyvauja įvairių pirminių ir antrinių galvos skausmo ligų patogenezėje. Monokloninių antikūnų prieš CGRP efektyvumas klasterinio galvos skausmo ir trišakio nervo neuralgijos gydymui šiuo metu yra grindžiamas klinikiniais tyrimais ir atvejų analizėmis, tačiau reikia tolesnių atsitiktinių imčių placebo kontroliuojamų tyrimų.

Literatūra

1. Pavelic AR, Wöber C, Riederer F, Zebenholzer K. Monoclonal antibodies against calcitonin gene-related peptide for migraine prophylaxis: A systematic review of real-world data. *Cells* 2022; 12(1): 143.
2. Goadsby PJ, Edvinsson L. Human in vivo evidence for trigeminovascular activation in cluster headache. N europeptide changes and effects of acute attacks therapies. *Brain* 1994; 117(3): 427–34.
3. Vollesen ALH, Snoer A, Beske RP, Guo S, Hoffmann J, Jensen RH, et al. Effect of infusion of calcitonin gene-related peptide on cluster headache attacks: A randomized clinical trial. *JAMA Neurol* 2018; 75(10): 1187–97.
4. Zhang Y, Lian Y, Zhang H, Xie N, Chen Y. CGRP plasma levels decrease in classical trigeminal neuralgia patients treated with botulinum toxin type A: A pilot study. *Pain Medicine (United States)* 2020; 21(8): 1611–5.
5. Qin ZL, Yang LQ, Li N, Yue JN, Wu BS, Tang YZ, et al. Clinical study of cerebrospinal fluid neuropeptides in patients with primary trigeminal neuralgia. *Clin Neurol Neurosurg* 2016; 143: 111–5.
6. Navratilova E, Rau J, Oyarzo J, Tien J, Mackenzie K, Stratton J, et al. CGRP-dependent and independent mechanisms of acute and persistent post-traumatic headache following mild traumatic brain injury in mice. *Cephalalgia* 2019; 39(14): 1762–75.

7. Kopruszinski CM, Turnes JM, Swiokla J, Weinstein TJ, Schwedt TJ, Dodick DW, et al. CGRP monoclonal antibody prevents the loss of diffuse noxious inhibitory controls (DNIC) in a mouse model of post-traumatic headache. *Cephalalgia* 2021; 41(6): 749–59.
8. Olesen J. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS). The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. *Cephalalgia* 2018; 38(1): 1–211.
9. Wei DYT, Yuan Ong JJ, Goadsby PJ. Cluster headache: Epidemiology, pathophysiology, clinical features, and diagnosis. *Ann Indian Acad Neurol* 2018; 21(1): S3–S8.
10. Ji Lee M, Cho SJ, Wook Park J, Kyung Chu M, Moon HS, Chung PW, et al. Increased suicidality in patients with cluster headache. *Cephalalgia* 2019; 39(10): 1249–56.
11. Burish MJ, Pearson SM, Shapiro RE, Zhang W, Schor LI. Cluster headache is one of the most intensely painful human conditions: Results from the International Cluster Headache Questionnaire. *Headache* 2021; 61(1): 117–24.
12. Fischera M, Marziniak M, Gralow I, Evers S. The incidence and prevalence of cluster headache: A meta-analysis of population-based studies. *Cephalalgia* 2008; 28(6): 614–8.
13. May A, Goadsby PJ. The trigeminovascular system in humans: Pathophysiologic implications for primary headache syndromes of the neural influences on the cerebral circulation. *J Cereb Blood Flow Metab* 1999; 19(2): 115–27.
14. Goadsby PJ, Lipton RB. A review of paroxysmal hemicranias, SUNCT syndrome and other short-lasting headaches with autonomic feature, including new cases. *Brain* 1997; 120 (1): 193–209.
15. Hoffmann J, Baca SM, Akerman S. Neurovascular mechanisms of migraine and cluster headache. *J Cereb Blood Flow Metab* 2019; 39(4): 573–594.
16. Goadsby PJ. Pathophysiology of cluster headache: A trigeminal autonomic cephalgia. *Lancet Neurol* 2002; 1(4): 251–7.
17. Schulte LH, Haji AA, May A. Phase dependent hypothalamic activation following trigeminal input in cluster headache. *J Headache Pain* 2020; 21(1): 30.
18. Goadsby PJ, Dodick DW, Leone M, Bardos JN, Oakes TM, Millen BA, et al. Trial of galcanezumab in prevention of episodic cluster headache. *New England Journal of Medicine* 2019; 381(2): 132–41.
19. Dodick DW, Goadsby PJ, Lucas C, Jensen R, Bardos JN, Martinez JM, et al. Phase 3 randomized, placebo-controlled study of galcanezumab in patients with chronic cluster headache: Results from 3-month double-blind treatment. *Cephalalgia* 2020; 40(9): 935–48.
20. Mo H, Kim BK, Moon HS, Cho SJ. Real-world experience with 240 mg of galcanezumab for the preventive treatment of cluster headache. *Journal of Headache and Pain* 2022; 23(1): 132.
21. Lipton RBDH CJ et al., Barbanti P, Schiemann J, Barash S, Cohen JM et al. Efficacy and safety of fremanezumab for the prevention of episodic cluster headache: Results of a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3 study. *Cephalalgia* 2019; 39(1S): 358–9.
22. Efficacy of Erenumab in Chronic Cluster Headache (CHERUB01). Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04970355>
23. Chen ST, Wu JW. CGRP-targeted therapy for episodic and chronic cluster headache. *Curr Pain Headache Rep* 2022; 26(9): 667–675.
24. Riederer F, Wenner AM. Erenumab for chronic cluster headache: A case report. *Cephalalgia Rep* 2020; 3.
25. Silvestro M, Tessitore A, Scotto di Clemente F, Tedeschi G, Russo A. Erenumab efficacy on comorbid cluster headache in patients with migraine: A real-world case series. *Headache* 2020; 60(6): 1187–95.
26. Maarbjerg S, Gozalov A, Olesen J, Bendtsen L. Trigeminal neuralgia – a prospective systematic study of clinical characteristics in 158 patients. *Headache: The Journal of Head and Face Pain* 2014; 54(10): 1574–82.
27. Xu R, Xie ME, Jackson CM. Trigeminal neuralgia: Current approaches and emerging interventions. *J Pain Res* 2021; 14: 3437–63.
28. Cruccu G, Finnerup NB, Jensen TS, Scholz J, Sindou M, Svensson P, et al. Trigeminal neuralgia. *Neurology* 2016; 87(2): 220–8.
29. Zakrzewska JM, Wu J, Mon-Williams M, Phillips N, Pavitt SH. Evaluating the impact of trigeminal neuralgia. *Pain* 2017; 158(6): 1166–74.
30. Jones MR, Urits I, Ehrhardt KP, Cefalu JN, Kendrick JB, Park DJ, et al. A comprehensive review of trigeminal neuralgia. *Curr Pain Headache Rep* 2019; 23(10): 74.

31. Chen Q, Yi DI, Perez JNJ, Liu M, Chang SD, Barad MJ, et al. The molecular basis and pathophysiology of trigeminal neuralgia. *Int J Mol Sci* 2022; 23(7): 3604.
32. Mousavi SH, Lindsey JW, Westlund KN, Alles SRA. Trigeminal neuralgia as a primary demyelinating disease: Potential multimodal evidence and remaining controversies. *J Pain* 2024; 25(2): 302–11.
33. Obermann M, Yoon MS, Ese D, Maschke M, Kaube H, Diener HC, et al. Impaired trigeminal nociceptive processing in patients with trigeminal neuralgia. *Neurology* 2007; 69(9): 835–41.
34. Parascandolo E, Levinson K, Rizzoli P, Sharon R. Efficacy of erenumab in the treatment of trigeminal neuralgia: A retrospective case series. *Neurol Clin Pract* 2021; 11(3): 227–31.
35. Schott Andersen AS, Maarbjerg S, Noory N, Heinskou TB, Forman JL, Cruccu G, et al. Safety and efficacy of erenumab in patients with trigeminal neuralgia in Denmark: A double-blind, randomised, placebo-controlled, proof-of-concept study. *Lancet Neurol* 2022; 21(11): 994–1003.
36. Ashina H, Porreca F, Anderson T, Mohammad Amin F, Ashina M, Winther Schytz H, et al. Post-traumatic headache: Epidemiology and pathophysiological insights. *Nat Rev Neurol* 2019; 15(10): 607–617.
37. Mavroudis I, Ciobica A, Luca AC, Balmus IM. Post-traumatic headache: A review of prevalence, clinical features, risk factors, and treatment strategies. *J Clin Med* 2023; 12(13): 4233.
38. Mayer CL, Huber BR, Peskind E. Traumatic brain injury, neuroinflammation, and post-traumatic headaches. *Headache* 2013; 53(9): 1523–30.
39. Ashina H, Iljazi A, Al-Khazali HM, Do TP, Eigenbrodt AK, Larsen EL, et al. CGRP-induced migraine-like headache in persistent post-traumatic headache attributed to mild traumatic brain injury. *J Headache Pain* 2022; 23(1): 135.
40. Ashina H, Iljazi A, Al-Khazali HM, Christensen CE, Amin FM, Ashina M, et al. Hypersensitivity to calcitonin gene-related peptide in post-traumatic headache. *Ann Neurol* 2020; 88(6): 1220–8.
41. VanderEnde J, Bateman EA, MacKenzie HM, Sequeira K. Use of CGRP receptor blocker erenumab in the management of post-traumatic headache: A case series of 5 women. *Brain Inj* 2020; 34(10): 1431–4.
42. Ashina H, Iljazi A, Al-Khazali HM, Eigenbrodt AK, Larsen EL, Andersen AM, et al. Efficacy, tolerability, and safety of erenumab for the preventive treatment of persistent post-traumatic headache attributed to mild traumatic brain injury: An open-label study. *J Headache Pain* 2020; 21(1): 62.
43. A study to test if fremanezumab reduces headache in participants with posttraumatic headache (PTH). Available from: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03347188>.