

PRIMER BOLNICE Z MIGRENO: ZDRAVLJENJE Z ZAVIRALCI PEPTIDA, POVEZANEGA Z GENOM ZA KALCITONIN

A CASE REPORT OF A FEMALE PATIENT WITH MIGRAINE: TREATMENT WITH CALCITONIN GENE-RELATED PEPTIDE INHIBITORS

AVTORICA / AUTHOR:

Mihaela Strgar Hladnik, dr. med., spec.

*Zdravstveni dom Ljubljana,
Enota Bežigrad, PE Črnuče,
Primožičeva ulica 2, 1231 Ljubljana – Črnuče*

NASLOV ZA DOPISOVANJE / CORRESPONDENCE:

E-mail: mihaela.strgar-hladnik@zd-lj.si



POVZETEK

Migrena je pogosta kompleksna nevrološka bolezen, ki najbolj prizadene ženske v rodnem obdobju. Značilen je hud glavobol s slabostjo in bruhanjem ter občutljivostjo na svetlobo in zvok. Z odkritjem novejših specifičnih zdravil, kot so zaviralci peptida, povezanega z genomom za kalcitonin, je zdravljenje migrene postalo učinkovitejše. Mednje spadajo gepanti in monoklonska protitelesa. Zdravniki družinske medicine imajo možnost predpisovanja gepantov. Opisan je primer 56-letne bolnice z migreno z avro, ki je bila ob poslabšanju v perimenopavzi neučinkovito zdravljena. Ob uvedbi monoklonskega protitelesa fremanezumaba se je stanje izboljšalo, vendar ga je zaradi sočasne bolezni opustila. Uspešno zdravljenje z rimegepantom je zmanjšalo pogostnost in stopnjo migrenskih napadov in omogočilo boljšo kakovost življenja bolnice.

KLJUČNE BESEDE:

fremanezumab, migrena, rimegepant, zaviralci peptida, povezanega z genomom za kalcitonin, zdravljenje migrene

ABSTRACT

Migraine is a common, complex neurological disorder that most commonly affects women of child-bearing age. It is characterized by severe headaches accompanied by nausea and vomiting, as well as sensitivity to light and sound. With the discovery of newer, specific medications, such as calcitonin gene-related peptide inhibitors, migraine treatment has become more effective. These include gepants and monoclonal antibodies. Family physicians have the option of prescribing gepants. We describe the case of a 56-year-old woman with migraine with aura whose disease exacerbated during the perimenopausal transition. Her condition improved upon the introduction of the monoclonal antibody fremanezumab; however, treatment was subsequently discontinued because of a concomitant illness. Successful treatment with rimegepant reduced the frequency and severity of migraine attacks and improved the patient's quality of life.

KEY WORDS:

calcitonin gene-related peptide inhibitors, fremanezumab, migraine, migraine treatment, rimegepant

1 UVOD

Migrena je kompleksna nevrološka bolezen, ki prizadene približno 14 % odrasle populacije in je najpogostejša pri ženskah v rodnem obdobju (1). Najpogostejše se pojavlja navadna migrena, ki ji sledi migrena z avro. Klinična slika se spreminja, v ospredju je hud glavobol z utripajočo bolečino, znaki slabosti/bruhanja, občutljivostjo na svetlobo ali zvok (2). V avri imajo bolniki prehodne vidne, senzorične ali motorične simptome. Zdravljenje migrene obsega akutno zdravljenje migrenskega glavobola in preventivno zdravljenje, ki zmanjšuje pogostnost, stopnjo in trajanje migrenskih napadov (3, 4). Stopenjski pristop zdravljenja se je pokazal za učinkovitejšega od pristopa po korakih (4, 5).

Zdravilne učinkovine za prekinitev akutnega migrenskega glavobola so nespecifične – acetilsalicilna kislina, paracetamol, nesteroidni antirevmatiki (NSAR), antiemetiki, opioidi, in specifična – triptani, gepanti in ditani (6). Gepanti so novejša specifična zdravila, ki delujejo kot zaviralci poti peptidu, povezanem z genomom za kalcitonin (CGRP), ali kot zaviralci receptorja za CGRP (preglednica 1). Po anatomsko-terapevtsko-kemični (ATC) klasifikaciji so uvrščeni v skupino antagonistov CGRP (7).

Preventivne zdravilne učinkovine delimo na nespecifične – zaviralce beta adrenergičnih receptorjev, antidepresive, zaviralce angiotenzinske konvertaze in blokatorje angiotenzinskih receptorjev, frovatriptan, NSAR, nevromodulatorje topiramata in valproata, in novejša specifična preventivna zdravilna učinkovina – zaviralce CGRP: monoklonska protitelesa in gepante. Za kronično migreno uporabljamo onabotulinumtoksin A (botulinski toksin) (8, 9). Specifična zdravila tako za akutno kot preventivno zdravljenje so se izkazala za učinkovita in varna.

2 PRIKAZ PRIMERA

56-letna gospa z znanimi alergijami na pršico in pelode trav je pri 19 letih zbolela za migrenskimi glavoboli ob menstruaciji. Ob glavobolu je imela slabost in bruhanje. Njena mati je imela navadno migreno. V naslednjih letih se je pred glavobolom pojavila vidna avra z izpadi v vidnem polju. Glavobole je imela vsak teden v trajanju 1 dan. Ob

hudem glavobolu je bruhalo. Po napadu je bila utrujena. Sprožilni dejavniki so bili menstruacija, stres, neredni obroki hrane, močne začimbe in vonjave, hrup. Za prekinitev glavobola je jemala acetilsalicilno kislino 1000 mg ali naproksen 550 mg. Ob urejenem krvnem tlaku pod 140/90 mmHg in izključitvi ishemične bolezni srca, centralnega živčnega sistema in periferne arterijske obstruktivne bolezni je poskusila s sumatriptanom. Učinkovitost zdravljenja je spremljala z dnevnikom. Sumatriptan je opustila zaradi neželenih učinkov – tiščanja v prsnem košu in mravljinčenja. Terapevtski ukrepi z relaksacijskimi tehnikami in akupunkturo niso vodili v dolgoročno izboljšanje stanja. Redno je uporabljala magnezij 600 mg kot preventivno zdravilo.

V perimenopavzi se je število migrenskih napadov povečalo do 10 migrenskih dni na mesec, ki so trajali do 36 ur. Ob tem ji je bilo slabo, občasno je bruhalo, ležala je v temni tihi sobi in ni bila sposobna za delo. Opravila je magnetno resonanco glave, ki ni pokazala sprememb. Kombinacija metamizola 1000 mg in naproksena 550 mg je bila delno učinkovita. Mesečno je vzela do 8 protibolečinskih tablet. Acetilsalicilne kisline v tem obdobju ni več jemala zaradi težav z želodcem. Zaradi celoletnega alergijskega rinokonjunktivitisa je imela redno zdravljenje z zdravilom mometazonfuroat v nosnem pršilu enkrat dnevno 1 vpih v vsako nosnico, olopatadin 1 kapljico v veznično vrečko prizadetega očesa dvakrat dnevno in desloratadin 5 mg 1 tableto ob poslabšanju alergijskih simptomov. Nevrolog ji je zaradi poslabšanja migrene, neučinkovitega akutnega zdravljenja in predhodnih dveh neuspešnih preventivnih zdravljenj predpisal fremanezumab 225 mg subkutano enkrat mesečno. Bolnica je v preteklosti imela poskus preventivnega zdravljenja s propranololom 40 mg, ki ni zmanjšal števila migrenskih glavobolov. Preventivno zdravljenje z amitriptilinom 25 mg je opustila zaradi neželenih učinkov (suha usta, povečan apetit in pridobitev telesne teže, zaspanost). Po dveh mesecih je zdravljenje s fremanezumabom 225 mg subkutano

KLJUČNA SPOROČILA

- Migrena je pogosta, kompleksna nevrološka bolezen, ki prizadene predvsem ženske v rodnem obdobju.
- Zdravljenje obsega zdravljenje akutnih migrenskih glavobolov in preventivno zdravljenje le-teh.
- Novejša specifična zdravila, kot so npr. zaviralci peptida, povezanega z genom za kalcitonin, so učinkovita in varna ter nakazujejo nov cilj zdravljenja migrene – prenehanje migrenskih napadov.



enkrat mesečno opustila zaradi izpuščaja na podplatih, ki se je izkazal za dishidrozo. Gospa je bila tudi zadržana do injekcijske terapije z biološkim zdravilom. Kljub opustitvi je navajala do 3 blažje migrenske glavobole na mesec, trajajoče nekaj ur. Število migrenskih glavobolov se je ponovno povečalo na 4 dni, s slabostjo in bruhanjem.

3 RAZPRAVA

Zdravniki družinske medicine (ZDM) pridobivajo izkušnje z zdravljenjem migrene z zaviralci CGRP. Gepante lahko predpišejo tudi ZDM z omejitvami od leta 2024, monoklonska protitelesa pa le nevrologi in algologi (10).

Migrena je bolezen, ki močno zmanjšuje kvaliteto življenja bolnika (11). Breme migrene je največje v rodnem obdobju. Pri bolnici se je v perimenopavzi migrena poslabšala zaradi nihanja spolnih hormonov, kar je znano iz literature (12). Kakovost življenja bolnice je bila močno zmanjšana, saj je imela do 10 migrenskih glavobolov na mesec v trajanju do 36 ur s pripadajočimi simptomi. Akutne napade se zdravi z analgetiki in NSAR in bolj učinkovitimi specifičnimi zdravili, kot so triptani in gepanti (6, 13). Nekatere bolnice imajo koristi od acetilsalicilne kisline 1000 mg in NSAR v visokih odmerkih. Tudi pri predstavljeni bolnici sta bila acetilsalicilna kislina 1000 mg in naproksen 550 mg sprva učinkovita. Ob povečanju intenzitete in pogostnosti migrenskih napadov so postala nespecifična zdravila manj učinkovita, zaradi njihove velike uporabe se je pojavila nevarnost nastanka glavobola zaradi prekomerne uporabe analgetikov (angl. *medication-overuse headache*, MOH). Osebna zdravnica in farmacevt v lekarni sta opozorila bolnico na dovoljeno število porabljenih tablet za akutno zdravljenje migrenskih glavobolov.

Bolnica v kliničnem primeru je jemala tudi magnezij 600 mg. Čeprav izkazuje magnezijev oksid v preventivne namene nizko učinkovitost, ga bolnice uporabljajo v odmerku 400–600 mg/dan (14). Študije o akupunkturi za preventivo migrene so nasprotujoče, čeprav nekaterim akupunktura zmanjšuje migrenske napade (15).

Ob neučinkovitosti analgetikov se lahko uvedejo triptani. Jemanje triptana v začetku glavobola skrajša trajanje in stopnjo glavobola, porabo akutnih zdravil in možnost neželenih učinkov. Ob izraženih neželenih učinkih ali neučinkovitosti enega zdravila lahko zdravnik zamenja zdravilo znotraj iste ali druge terapevtske skupine. Ob slabosti ali bruhanju se uporabljajo antiemetiki in zdravila v obliki nosnih

pršil ali subkutanih injekcij. Zdravila se preizkuša v 3 migrenskih napadih (16).

Migrena in odzivnost na zdravila se spreminjata tekom življenja bolnice (17, 18). Med NSAR ni dokazanih razlik v učinkovitosti, bolnica je dajala prednost acetilsalicilni kislini 1000 mg in naproksenu 550 mg. Analgetike in NSAR se uporablja pri zdravljenju blage migrene in tudi kot rešilno zdravilo v kombinacijah pri zmerni in hudi migreni (4, 19). Agonisti serotonina 1b/1d – triptani – so bili specifično razviti za zdravljenje migrene (20). Sumatriptan se lahko uporablja v obliki tablet, nosnega pršila in subkutanih injekcij. Znotraj te terapevtske skupine sta v Sloveniji registrirana še eletriptan in frovatriptan. Ker so triptani vazokonstriktorji, se jih ne predpisuje pri neurejeni arterijski hipertenziji, ishemični bolezni srca, ishemični bolezni centralnega živčnega sistema in periferni obstruktivni arterijski bolezni (21). Komplanca pri zdravljenju s triptani je klinično pomemben izziv, saj se zdravila pogosto opušča zaradi neželenih učinkov kljub dokazani učinkovitosti. Neželeni učinki, ki so pogosto razlog za opustitev, so: parestezije, bolečine v mišicah, prsnem košu in žrelu, motnje srčnega ritma, kar je prikazano tudi v predstavljenem primeru (21). Varna in učinkovita zdravila za zdravljenje akutnega glavobola so gepanti (22). Vloga farmacevta pri svetovanju bolnikom z migreno je bistvena, ker lahko prepozna pogosto uporabo akutnih zdravil, pri katerih obstaja povečano tveganje za razvoj MOH in drugih neželenih učinkov. Pri teh bolnikih je pomembno svetovanje glede ustrezne uporabe akutne terapije, spremljanje pogostosti migrenskih napadov ter pravočasna napotitev k zdravniku zaradi presoje potrebe po uvedbi ali optimizaciji preventivnega zdravljenja (23). Hkrati lahko ob pregledu terapije preveri morebitne interakcije in primernost glede na stanje ledvične funkcije.

V perimenopavzalnem obdobju se je pri bolnici vzorec migrenskih glavobolov spremenil. Da bi izključili morebitne sekundarne glavobole, so pri bolnici naredili magnetno resonanco. Slikovna diagnostika je ob tipični klinični sliki migrenskega glavobola nepotrebna, čeprav je veliko diagnostičnih preiskav narejenih zaradi emocionalnih stisk bolnic (24).

Preventivno zdravljenje se uvede, kadar ima bolnica vsaj 4 migrenske dneve na mesec, pogoste ali dolgotrajne glavobole, kontraindikacije, neželene učinke akutnega zdravljenja ali na željo bolnice (8, 25). Bolnica je imela pogoste in dolgotrajne migrenske napade (do 10 na mesec) in neuspešno akutno zdravljenje, kar je bila indikacija za uvedbo preventivnega zdravljenja. Zapleta epizodične migrene sta prehod v kronično migreno in nastanek glavobola zaradi prekomerne uporabe analgetikov in jih preprečimo s pre-

ventivnim zdravljenjem (26). Preventivna zdravila 1. in 2. linije so bila sprva narejena za druge indikacije. Pozitivni učinki na migreno so se izkazali kasneje (24). Ob upoštevanju sočasnih bolezni in interakcij z drugimi zdravili se uvaja preventivno zdravilo postopno, počasi. Učinki nastopijo po nekaj tednih. Učinkovitost se preverja po 6 mesecih in po enem letu. Možna je zamenjava zdravila znotraj ali zunaj terapevtske skupine (27). Zaradi neželenih učinkov, dolgotrajnega uvajanja in slabega prenašanja se je zdravljenje z nespecifičnimi preventivnimi zdravili pogosto opuščalo, kot se je izkazalo tudi pri bolnici (28).

Monoklonska protitelesa, ki se uporabljajo pri zdravljenju migrene, specifično zavirajo bodisi samo molekulo CGRP (gal-kanezumab, fremanezumab, epinezumab), bodisi njen receptor (erenumab) (29). Z zaviranjem CGRP ali njegovega receptorja se prepreči prenos bolečinskih signalov in razširitev krvnih žil, kar vodi do zmanjšanja migrenskih napadov. Fremanezumab, ki zavira molekulo CGRP (30) se je v prospektivni študiji PEARL izkazal, da po 6 mesecih prejemanja zmanjša število migrenskih dni za več kot 50 % pri 56,5 % bolnikov. Zmanjšala se je tudi uporaba akutnih zdravil (31). Najpogostejši blag neželeni učinek je kožna sprememba na mestu vboda. V literaturi ni povezav z dishidrozo podplato, pri predstavljenem primeru je bil to le naključen sočasni dogodek.

Za preventivno zdravljenje sta pri nas registrirana gepanta rimegepant in atogepant (10, 32). Oba gepanta učinkovito zmanjšujeta migrenske dneve za približno 4 dneve na mesec. Neželeni učinki so blagi, najpogostejši pri atogepantu so nazofaringitis in zaprtje (33). Bolnice jih dobro prenašajo. Rimegepant kot preventivno zdravilo prejemajo na 2 dni, atogepant vsak dan. Rimegepant 75 mg v orodisperzibilni tableti je registriran za akutno in preventivno zdravljenje epizodične migrene. Za akutno zdravljenje ga lahko predpiše ZDM v primeru neučinkovitosti ali neprenašanja protibolečinskih zdravil in triptanov. Za preventivno zdravljenje epizodične migrene pri odraslih lahko ZDM predpiše rimegepant 75 mg vsak drugi dan pri posameznikih, ki imajo najmanj 4 migrenske dneve pod pogojem, da sta bili vsaj dve profilaktični zdravili neučinkoviti ali ukinjeni zaradi neželenih učinkov, oziroma če je uporaba profilaktičnih terapij kontraindicirana zaradi komorbidnosti (10, 34). Z zaviranjem vezavnega mesta na receptorju CGRP rimegepant prekine delovanje CGRP in s tem ne le prekine akutni napad, ampak ob redni uporabi po potrebi zmanjša kronično aktivacijo sistema CGRP. S tem se zmanjša pogostnost migrenskih dni, kar se je zgodilo tudi v predstavljenem primeru (22, 35). Orodisperzibilna oblika pripomore k hitrejši absorpciji in nastopu terapevtskega učinka (36). Prednost rimegepanta pred triptani je v boljšem varnostnem profilu,

zlasti pri bolnikih s sočasnimi srčno-žilnimi oz. možganskožilnimi boleznimi. Učinkovit je tudi pri bolnikih z anamnezo neučinkovitosti triptanov (37).

4 UKREPANJE S SVETOVANJEM

Zaradi ponovnega povečanja števila migrenskih dni, nezadostne učinkovitosti oziroma neželenih učinkov predhodnih zdravljenj ter bolničine zadržanosti do zdravljenja z injekcijskimi biološkimi zdravili je bilo treba izbrati drugo možnost zdravljenja. Ob ponovnem poslabšanju migrene ji je bil zato predpisan rimegepant 75 mg za akutno zdravljenje. Predstavljena ji je bila tudi preventivna shema – rimegepant 75 mg redno vsak drugi dan, za katero se ni odločila. Kadar je vzela rimegepant na začetku glavobola ali v prodromalni fazi, je bil glavobol blag in kratkotrajen ter ga nista spremljala slabost ali bruhanje. Pri bolnici se zdravljenje z rimegepantom 75 mg za akutno zdravljenje nadaljuje in je uspešno, saj ima bolnica največ 3 blage migrenske glavobole na mesec. Bolnica je z rimegepantom zadovoljna, ker se je breme migrene močno zmanjšalo.

5 SKLEP

Migrena je pogosta premalo prepoznana in neustrezno zdravljena bolezen. Zdravljenje migrene obsega različna zdravila za akutne migrenske napade in preprečevanje le-teh. Migrena je kronična onesposablajoča bolezen, ki se tekom življenja spreminja. S tem pa tudi odzivnost na zdravila. Zaradi pogoste uporabe zdravil se povečuje možnost pojava neželenih učinkov in interakcij med zdravili. Nova specifična zdravila predstavljajo velik premik v razumevanju patofiziologije in zdravljenju migrene. So učinkovita in varna zdravila in pomembno zmanjšajo pogostnost in intenzivnost migrenskih napadov. Pri bolnikih, ki slabo prenašajo triptane ali so le-ti neučinkoviti, je lahko rimegepant pomembna terapevtska izbira, podprta in spremljana z ustreznim farmacevtskim svetovanjem. Z aktivnim sodelovanjem pri prepoznavanju ustreznih bolnikov za zdravljenje, preverjanju varnosti uporabe ter spremljanju učinkovitosti zdravljenja farmacevt pomembno prispeva k optimizaciji obravnave bolnikov z migreno.

Preglednica 1. Klinično-farmaceutске točke pri uporabi zaviralcev CGRP pri migreni (10, 32, 38–42).
Table 1. Clinical pharmacy considerations for the use of CGRP inhibitors in migraine (10, 32, 38–42).

Zdravilna učinkovina	Rimegepant	Atogepant	Erenumab	Fremanezumab	Galkanezumab	Eptinezumab
Indikacija	akutno zdravljenje migrenskega napada pri odraslih; preventivno zdravljenje epizodične migrene	preventiva ob ≥ 4 migrenskih dnevih	preventiva ob ≥ 4 migrenskih dnevih	preventiva ob ≥ 4 migrenskih dnevih	preventiva ob ≥ 4 migrenskih dnevih	preventiva ob ≥ 4 migrenskih dnevih
Kontraindikacije	preobčutljivost na učinkovino ali pomožne snovi					
Odmerek	75 mg	60 mg	70 mg	225 mg, 675 mg	120 mg	100 mg
Način uporabe	p. o.	p. o., s hrano ali brez nje	s. c.	s. c.	s. c.	i. v.
Največji odmerek	75 mg/24 h	60 mg/24 h	140 mg/4 tedne	675 mg/3 mesece	240 mg/1x mesečno	300 mg/12 tednov
Akutni režim	75 mg	/	/	/	/	/
Preventivni režim	75 mg vsak drugi dan	60 mg dnevno	70 mg/4 tedne	225 mg/1x mesečno ali 675 mg/3 mesece	120 mg/1x mesečno	100 mg/12 tednov
Tveganje za MOH	poraba zdravila	neznano	neznano	neznano	neznano	neznano
Interakcije	močni zaviralci ali induktorji CYP3A4, previdnost pri zaviralcih P-gp in BCRP	močni zaviralci CYP3A4 in OATP (zmanjšan odmerek 10 mg)	niso znane	niso znane	niso znane	niso znane

Nadaljevanje preglednice 1.
Continuation of Table 1.

Okvara jeter in ledvic	ni priporočljiv pri hudi jetni okvari ali pri KLB (CrCl <15 mL/min)	ni priporočljiv pri hudi jetni okvari, odmerek 10 mg pri okvari ledvic (CrCl 15–29 mL/min)	brez prilagoditev	brez prilagoditev	brez prilagoditev
Nosečnost in dojenje	podatki omejeni; uporaba odsvetovana; individualna presoja	odsvetovano, individualna presoja			
Najpogostejši NUZ	slabost, bolečina v trebuhu/dispepsija, redkeje preobčutljivostne reakcije	slabost, zaprtje, zaspanost, utrujenost	reakcija na mestu injiciranja, pruritus, mišični spazmi, obstopacija	reakcija na mestu injiciranja, pruritus, vrtoglavica, obstopacija, urtikarija	preobčutljivostne reakcije, z infuzijo povezane reakcije, preobčutljivost
Spremljanje učinkovitosti	število migrenskih dni na mesec, zmanjšanje intenzivnosti napadov, potreba po dodatnih akutnih zdravilih, vpliv na kakovost življenja				
Svetovanje	razlaga razlike med akutnim in preventivnim režimom zdravljenja, preverjanje pravilne uporabe, prepoznavanje neželenih učinkov in morebitnih interakcij				
Omejitev predpisovanja	za profilakso epizodične migrene le pri odraslih, ki imajo ≥ 4 migrenske dni, v primeru neučinkovitosti / neprenašanja vsaj dveh profilaktičnih zdravil, ali če je uporaba drugih profilaktičnih terapij kontraindicirana; za akutno zdravljenje migrene le v primeru neučinkovitosti ali neprenašanja protibolečinskih zdravil in triptanov	za profilakso migrene le pri odraslih, ki imajo ≥ 4 migrenske dni, v primeru neučinkovitosti ali neprenašanja vsaj dveh profilaktičnih zdravil, ali če je uporaba drugih profilaktičnih terapij kontraindicirana zaradi komorbidnosti	za profilakso migrene: 1. pri odraslih, ki imajo najmanj 4 migrenske dni na mesec, 2. v primeru neučinkovitosti ali neprenašanja vsaj dveh profilaktičnih zdravil ali je uporaba drugih profilaktičnih terapij kontraindicirana zaradi komorbidnosti, 3. Zdravilo indicira nevrolog ali algolog v protibolečinski ambulanti		

BCRP – protein odpornosti raka dojke, CGRP – peptid, povezan z genom za kalcitonin, CrCl – očistek kreatinina, CYP3A4 – citokrom P450 3A4, i.v. – intravensko, KLB – kronična ledvična bolezen, MOH – glavobol zaradi prekomerne uporabe analgetikov, NUZ – neželeni učinki, P-gp – P-glikoprotein, p.o. – peroralno, s.c. – subkutano



6 LITERATURA

- Ashina M, Katsarava Z, Do TP, Buse DC, Pozo-Rosich P, Özge A, et al. Migraine: epidemiology and systems of care. *Lancet*. 2021;397(10283):1485-95.
- Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS). The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. *Cephalalgia*. 2018;38(1):1-211.
- Silberstein SD. Practice parameter: evidence-based guidelines for migraine headache (an evidence-based review): report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 2000;55(6):754-62.
- Eigenbrodt AK, Ashina H, Khan S, Diener HC, Mitsikostas DD, Sinclair AJ, et al. Diagnosis and management of migraine in ten steps. *Nat Rev Neurol*. 2021;17(8):501-14.
- Žvan B, Zaletel M, Pogačnik T. Slovenske smernice za obravnavo migrene 2006. Ljubljana: Sekcija za glavobol-Združenje nevrologov Slovenije, Slovensko zdravniško društvo; 2006.
- Puledda F, Sacco S, Diener HC, Lampl C, Pozo-Rosich P, Begasse de Dhaem O, et al. International Headache Society global practice recommendations for the acute pharmacological treatment of migraine. *Cephalalgia*. 2024; 44(8): 3331024241252666.
- Jakubowska B, Sowa-Kućma M. Gepants: targeting the CGRP pathway for migraine relief. *Front Pharmacol*. 2025;:16:1708226.
- Pringsheim T, Davenport W, Mackie G, Worthington I, Aubé M, Christie SN, et al. Canadian Headache Society guideline for migraine prophylaxis. *Can J Neurol Sci*. 2012;39(2 Suppl 2):1-59.
- Puledda F, Sacco S, Diener H-C, Lampl C, Pozo-Rosich P, Begasse de Dhaem O, et al. International Headache Society Global Practice Recommendations for Preventive Pharmacological Treatment of Migraine. *Cephalalgia*. 2024;44(9): 3331024241269735.
- Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke. Centralna baza zdravil 2 - Zdravilo: Vydura 75 mg peroral.lifofilizat 2x [Internet]. Ljubljana: JAZM ;2026 [citirano 2026 Apr 30]. Dosegljivo na: <https://www.cbz.si/cbz/bazazdr2.nsf/o/E0A7D05DAAE6E9D9C125886400002E2D?opendocument>
- Buse DC, Fanning KM, Reed ML, Murray S, Dumas PK, Adams AM, et al. Life with migraine: effects on relationships, career, and finances from the Chronic Migraine Epidemiology and Outcomes (CaMEO) Study. *Headache*. 2019;59(8):1286-1299.
- Neri I, Granella F, Nappi R, Manzoni GC, Facchinetti F, Genazzani AR. Characteristics of headache at menopause: a clinico-epidemiologic study. *Maturitas*. 1993;17:31-7.
- Evers S, Afra J, Frese A, Goadsby PJ, Linde M, May A, et al. EFNS guideline on the drug treatment of migraine—revised report of an EFNS task force. *Eur J Neurol*. 2009;16(9):968-81.
- Teigen L, Boes CJ. An evidence-based review of oral magnesium supplementation in the preventive treatment of migraine. *Cephalalgia*. 2015;35(10):912-22.
- Zhao L, Chen J, Li Y, Sun X, Chang X, Zheng H, et al. The Long-term effect of acupuncture for migraine prophylaxis: a randomized clinical trial. *JAMA Intern Med*. 2017;177(4):508-515.
- Ashina M, Buse DC, Ashina H, Pozo-Rosich P, Jensen RH, Vollesen AL, et al. Migraine: integrated approaches to clinical management and emerging treatments. *Lancet*. 2021;397(10283):1505-18.
- Stewart WF, Shechter A, Rasmussen BK. Migraine prevalence. A review of population-based studies. *Neurology*. 1994; 44(6 Suppl 4):S17-23.
- Lipton RB, Bigal ME, Diamond M, Freitag F, Reed ML, Stewart WF; AMPP Advisory Group. Migraine prevalence, disease burden, and the need for preventive therapy. *Neurology*. 2007;68(5):343-9.
- Solomon DH. NSAIDs: therapeutic use and variability of response in adults. *UptoDate* [internet]. 2026[citirano 2026 Apr 28]. Dosegljivo na: [uptodate.com](https://www.uptodate.com)
- Ferrari MD, Roon KI, Lipton RB, Goadsby PJ. Oral triptans (serotonin 5-HT(1B/1D) agonists) in acute migraine treatment: a meta-analysis of 53 trials. *Lancet*. 2001;358(9294):1668-75.
- Jamieson DG. The safety of triptans in the treatment of patients with migraine. *Am J Med*. 2002;112(2):135-40.
- Blair HA. Rimegepant: a review in the acute treatment and preventive treatment of migraine. *CNS Drugs*. 2023;37(3):255-65.
- Potočnik Benčič, Darja (2015). Migrena in pristop k svetovanju v zunanji lekarni. *Farm Vestn.*, letnik 66, številka 1, str. 91,4
- Detsky ME, McDonald DR, Baerlocher MO, Tomlinson GA, McCrory DC, Booth CM. Does this patient with headache have a migraine or need neuroimaging? *JAMA*. 2006;296(10):1274-83.
- Silberstein SD, Goadsby PJ. Migraine: preventive treatment. *Cephalalgia*. 2002;22:491–512.
- Bigal ME, Rapoport AM, Sheftell FD, Tepper SJ, Lipton RB. Transformed migraine and medication overuse in a tertiary headache centre—clinical characteristics and treatment outcomes. *Cephalalgia*. 2004;24(6):483-90.
- Silberstein SD, Holland S, Freitag F, Dodick DW, Argoff C, Ashman E; Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Headache Society. Evidence-based guideline update: pharmacologic treatment for episodic migraine prevention in adults *Neurology*. 2012 ;78(17):1337-45
- Hepp Z, Dodick DW, Varon SF, Gillard P, Hansen RN, Devine EB. Adherence to oral migraine-preventive medications among patients with chronic migraine. *Cephalalgia*. 2015;35(6):478–88.
- Ornello R, Caponnetto V, Ahmed F, Al-Khazali HM, Lampl C, Sacco S, et al. Evidence-based guidelines for the pharmacological treatment of migraine, summary version. *Cephalalgia*. 2025;45(4):3331024251321500
- Dodick DW, Silberstein SD, Bigal ME, Yeung PP, Goadsby PJ, Blankenbiller T, et al. Effect of fremanezumab compared with placebo for prevention of episodic migraine: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2018 May 15;319(19):1999-2008.
- Ashina M, Tassorelli C, Kocuturk P, Akcicek H, Pozo-Rosich P. Addressing unmet needs in migraine: real-world fremanezumab effectiveness in participants of the PEARL study with at least three prior preventive treatment failures. *Cephalalgia*. 2025;45(12):3331024251395029
- Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke. Centralna baza zdravil 2 – Zdravilo: Aquipta 60 mg [Internet]. Ljubljana: JAZM; 2026 [citirano 2026 Apr 30]. Dosegljivo na: <https://www.cbz.si/cbz/bazazdr2.nsf/o/FD78123B10A17088C1258A4E00001654?opendocument>

33. Ailani J, Lipton RB, Goadsby PJ, Guo H, Miceli R, Severt L, et al. ADVANCE Study Group. Atogepant for the preventive treatment of migraine. *N Engl J Med.* 2021;385(8):695-706
34. Lipton RB, Croop R, Stock EG, Stock DA, Morris BA, Frost M, et al. Rimegepant, an oral calcitonin gene-related peptide receptor antagonist, for migraine. *N Engl J Med.* 2019;381(2):142–9.
35. Edvinsson L. Rimegepant for the acute and preventive treatment of migraine: a narrative review of the evidence. *Expert Rev Neurother.* 2024;24(12):1141-1155.
36. Croop R, Goadsby PJ, Stock DA, Conway CM, Forshaw M, Stock EG, et al. Efficacy, safety, and tolerability of rimegepant orally disintegrating tablet for the acute treatment of migraine: a randomised, phase 3, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2019; 394(10200): 737–45.
37. Jensen C, Lipton R, Blumenfeld A, Croop R, Yeung PP, Coric V, et al. Rimegepant for the acute treatment of migraine in patients with a history of triptan treatment failure: pooled results from 3 phase 3 clinical trials [abstract no. 4914]. *Neurology.* 2021;96(15 Suppl.).
38. Zaletel M. Priporočila za akutno zdravljenje migrene. V: Žvan B, Zaletel M, ur. *Migrena 2025 [elektronski vir]*. Ljubljana: Društvo za preprečevanje možganskih in žilnih bolezni, 2025.[cited 2026 Jun 12] str. 75-82. Dosegljivo na: <http://www.dlib.si/?URN=URN:NBN:SI:doc-GBB2QHMM>
39. Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke. Centralna baza zdravil 2 – Zdravilo: Aimovig 140 mg [Internet]. Ljubljana: JAZM; 2026 [citirano 2026 Jun 13]. Dosegljivo na: <https://www.cbz.si/cbz/bzazdr2.nsf/o/51B1CB74A6D5AA32C125841200002607?opendocument>
40. Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke. Centralna baza zdravil 2 – Zdravilo: Ajovy 225 mg [Internet]. Ljubljana: JAZM; 2026 [citirano 2026 Jun 13]. Dosegljivo na: <https://www.cbz.si/cbz/bzazdr2.nsf/o/A4DF5F98445610F5C1258531000551F7?opendocument>
41. Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke. Centralna baza zdravil 2 – Zdravilo: Emgality 120 mg [Internet]. Ljubljana: JAZM; 2026 [citirano 2026 Jun 13]. Dosegljivo na: <https://www.cbz.si/cbz/bzazdr2.nsf/o/BAC5E00C615C2D40C1258412000025F6?opendocument>
42. Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke. Centralna baza zdravil 2 – Zdravilo: Vyepti 100 mg [Internet]. Ljubljana: JAZM; 2026 [citirano 2026 Jun 13]. Dosegljivo na: <https://www.cbz.si/cbz/bzazdr2.nsf/o/CDF1208AD284F26AC12587FF0005B85B?opendocument>

