

Biologická léčba migrény

MUDr. Petra Migalová

Centrum pro diagnostiku a léčbu bolestí hlavy, Neurologická klinika FN Ostrava a LF Ostrava

Migréna je třetí nejčastější neurologickou nemocí. Zároveň je i jednou z nejvíce hendikepujících nemocí na světě. Celosvětově se odhaduje, že migrénou trpí miliarda lidí na celém světě. V České republice je odhadem kolem milionu pacientů s migrénou, z toho více než 50 000 žen a mužů trpí migrénou chronickou. Od roku 1993 máme k dispozici specifická akutní antimigrenika, triptany. Jejich nadměrné podávání může vést k sekundárně navozené bolesti hlavy z nadužívání léčby. Od roku 2020 je k dispozici cílená biologická profylaktická léčba, která výrazně snižuje počet migrenózních záchvatů a zlepšuje kvalitu života nemocného. Od roku 2022 je k dispozici i další akutní a profylaktická léčba, gepanty.

Klíčová slova: migréna, epizodická a chronická migréna, profylaktická léčba, antiCGRP profylaxe, gepanty.

Biologic treatment of migraine

Migraine is the third most common neurological disease. It is also one of the most disabling diseases in the world. About a billion people are suffering from migraine around the world. There are around one million patients with migraine in the Czech Republic. At least 50 000 women and men suffer from chronic migraine. Since 1993, we have had a specific acute antimigraine drug, triptans. Since 2020, targeted biological treatment has been available, which significantly reduces the number of migraine attacks and improves the patient's quality of life. Since 2022 another acute and prophylactic treatment, gepants, is available.

Key words: episodic and chronic migraine, prophylactic treatment, anti-CGRP treatment, gepants.

Migréna

Migréna je primárním typem bolestí hlavy. Jedná se o chronické onemocnění, které má závažné dopady na život trpícího jednotlivce. Nejedná se pouze o bolest, která pacienta paralyzuje. Migréna ovlivňuje také život pracovní a sociální. Výrazně zhoršuje vnímanou kvalitu života. Dle WHO se jedná o 6. nejvíce hendikepující onemocnění a 3. nejvíce invalidizující neurologickou diagnózu (po CMP a demenci) (1). Dle britských výzkumů se roční finanční náklady vynaložené na léčbu migrény pohybují kolem 150 milionů liber a ztráty způsobené neodpracovanými hodinami dokonce kolem 2,25 miliard liber (2).

Typickým projevem migrény je jednostranná pulzující bolest hlavy střední nebo silné intenzity. Bolest může být také

bodavá nebo je popisována jako zintenzivňující se tlak. Je lokalizována do spánků, do čela, ale také do oka. Bolest většinou začíná na jedné straně, strany se mohou během záchvatu střídát nebo se rozvinou oboustranně. Obvykle je doprovázena nepříjemnými vegetativními příznaky – nauzeou, zvracením, foto- nebo fonofobií nebo osmofobií. Někteří pacienti popisují pocit závratě, prekolapsové stavy nebo průjem. Bolest se zhoršuje fyzickou aktivitou, nemocný preferuje klid na lůžku. Jednotlivý neléčený (nebo neúspěšně léčený) záchvat trvá 4–72 hod. Mezi záchvaty je pacient obvykle bez potíží. K naplnění diagnostických kritérií musí proběhnout minimálně 5 takovýchto záchvatů (v případě migrény s aurou stačí 2 záchvaty) a jednotlivý záchvat musí splňovat minimálně 2 příznaky charakterizující bolest a jeden doprovodný příznak. Samotný záchvat

může až u 80 % pacientů předcházet předzvěst záchvatu, nebo-li prodrom (nápadné zívání, nápadná únava, chuť na sladké jídlo, časté močení, žízeň, podrážděnost, agresivita, ztuhlost šíje, průjemy, přecitlivělost na světlo, kognitivní potíže) (3).

Přibližně u 20–30 % migreniků může být před nástupem vlastního záchvatu přítomna aura (nejčastěji rozšiřující se skotomy nebo světélkující fonémy, parestezie jednostranných končetin, neobratnost horní končetiny a jazyka, závratě, potíže s expresí, dysartrie, výjimečně ataxie). Tyto jevy obvykle trvají 5–60 minut. Aura se obvykle vyskytuje před samotným záchvatem bolesti, méně často i během bolesti a výjimečně i po odeznění bolestivého období, může být i samostatná bez vlastní bolesti. Je-li aura přítomna déle než 60 minut, ale méně než 7 dní, jedná se



MUDr. Petra Migalová

Centrum pro diagnostiku a léčbu bolestí hlavy, Neurologická klinika FN Ostrava a LF Ostrava
petra.migalova@fno.cz

Cit. zkr.: Med. Praxi. 2023;20(3):135-140

Článek přijat redakcí: 2. 5. 2023

Přijato k tisku: 18. 5. 2023

o auru prolongovanou (4). Migrenici mohou mít záchvaty aury bez bolesti hlavy. U jednotlivého pacienta se mohou objevovat záchvaty bez aury i s aurou.

Spouštěč migrény se nazývá trigger. Ty jsou individuální pro každého pacienta, někdo je zná, někdo je ani během celého života neodhalí. U žen je to často hormonální kolísání během menstruačního cyklu (ovulace, menstruace). Častým spouštěčem bývá stres, nevyspání nebo přespání. Migrénu mohou vyvolat i potraviny – plísňové sýry, ostré kořeněné pokrmy, alkohol, červené víno. Vliv má i hladovění nebo nedostatečná hydratace. K odhalení triggerů může napomoci pravidelné vedení deníků bolesti.

Migréna má kromě prožitku bolesti složku periferní a složku centrální.

Periferní složka se projevuje unilaterálními kraniálními autonomními symptomy projevujícími se během záchvatu migrény – lakrimace, zarudnutí oka, nazální kongesce, ptóza, otok víčka a pocení na čele nebo v obličeji (5). Tyto příznaky se však častěji objevují u clusterových bolestí hlavy nebo trigemonových autonomních bolestí hlavy.

Centrálním a méně známým doprovodným projevem je kožní alodynie, kterou můžeme najít až u 80 % pacientů. Projevuje se tak, že jev, který normálně nevyvolá bolest, jako kartáčování vlasů nebo dotyk na jiné části těla, vyvolá bolestivý vjem v oblasti hlavy, někdy i celé poloviny těla. Alodynie odezní po skončení vlastního záchvatu. Pacienti často nejsou schopni rozeznat, zda se již jedná o počínající migrénu nebo bolest krční páteře. Přítomnost alodynie může napovědět o chronifikaci migrény.

Podle počtu záchvatů za měsíc pak migrénu dělíme na epizodickou (EM) a chronickou (CM). Při nízkofrekvenční migréně má nemocný záchvat 4–8× do měsíce. Vysokofrekvenční/frekventní migréna postihuje pacienty více než 8× do měsíce, ale méně než 15×. Má-li nemocný bolest hlavy více než 15× za měsíc, z nichž více než 8 záchvatů splňuje diagnostická kritéria migrény a vyloučili jsme jinou příčinu bolestí hlavy, jedná se o migrénu chronickou (CM). 15 dní s bolestí hlavy ale nemusí znamenat, že každý den má pacient silnou migrénu s vegetativním doprovodem. Migrenózních

záchvatů musí být alespoň 8, v ostatní dny je bolest hlavy mírnější, spíše tlakového charakteru, často bez doprovodných příznaků a omylem jsou často považovány za samostatné tenzní bolesti místo součásti chronifikované migrény.

S narůstajícím počtem záchvatů začínají mít nemocní problémy v pracovním i osobním životě, klesá jejich produktivita práce, narůstá spotřeba analgetik, zhoršuje se nálada pacienta a narůstá depresivita. Migréna zcela ovládne život nemocného.

Chronifikace migrény a bolest hlavy z nadužívání akutní medikace

Migrenózní záchvat je u pacientů zpočátku uniformní. U žen často začíná v období menarche nebo po porodu, většinou však vzniká bez příčiny. Bolest se obvykle objevuje epizodicky nebo ve vazbě na menstruaci. Výskyt v rodinách je častý, byl prokázán 45% vliv genetiky (6). Postupem času u neléčené migrény narůstá počet záchvatů, u některých pacientů až do stadia chronické migrény. S počtem záchvatů se mění charakteristika bolesti, je tupější a tlakovější, často nemocné budí v noci. Doprovodné příznaky ustupují. Pacient sahá po dalších a dalších analgetících, ty postupem času ztrácí účinnost. Aby lék zabral, musí užít vyšší dávku nebo musí léky kombinovat. Neužije-li lék, rozbolí ho hlava. Vzniká sekundárně navozená bolest hlavy z nadužívání akutní medikace – medication overuse headache (MOH). Mnozí tito pacienti berou akutní léky již ráno po probuzení, preventivně z obavy z bolesti. Výjimkou nejsou ani lidé užívající více než 30 tablet sumatriptanu za měsíc. MOH je definována užitím běžných analgetik ve více než 15 dnech za měsíc, u triptanů a kombinovaných analgetik a opiátů a barbiturátů je to 10 dní.

Patofyziologie chronifikace migrény není zcela vysvětlena. Předpokládá se, že nárůst počtu záchvatů je dán strukturálními, fyziologickými a biochemickými změnami v mozku pacientů a dysregulací trigeminovaskulární nociceptce. Diagnostický marker migrény do dnes neexistuje. Klinickým markerem centrální senzitivace je kožní alodynie, která koreluje s množstvím a délkou záchvatů. Klíčem k chronifikaci migrény a její rezistenci může být právě centrální senzitivace (7).

Akutní a profylaktická léčba

K akutní léčbě záchvatu užíváme analgetika. Začínáme nesteroidními antiflogistiky – ibuprofenem, kyselinou acetylsalicylovou, indometacinem, diclofenakem, nimesulidem, pro jejich dobrý efekt, nebo neopiodními analgetiky jako je například paracetamol a metamizol. Efekt má i naproxen, který je na Slovensku považován za lék akutní i profylaktický. V minulosti byly dostupné ergotaminy, léky s dobrým účinkem, ale velkým rizikem vzniku bolesti hlavy ze závislosti. V dnešní době se jim snažíme zcela vyhýbat, někteří pacienti zvyklí na tuto medikaci však stále ještě v populaci jsou. Od roku 1993 máme k dispozici specifická antimigrenika – triptany. Není doporučeno na migrénu podávat opioidy, které vyvolávají hyperalgezii (8).

I přes veškeré akutní i profylaktické léky stále neumíme migrénu vyléčit. Začínáme vždy výběrem jedné z pěti tříd profylaktik s prokázanou účinností pomocí evidence-based medicíny (Tab 1). První dvě skupiny tvoří protizáchvatové léky – topiramát a valproát.

Topiramát má ve studiích nejvyšší účinnost (9). Perzistence na této léčbě je bohužel relativně nízká, zvláště kvůli jeho nežádoucím účinkům. Jeho nasazení musí být pozvolné pro riziko rozvoje reverzibilního kognitivního deficitu – porucha výbavnosti slov, zpomalení psychomotorického tempa.

Tab. 1. Skupiny perorální profylaktické léčby v ČR (podle SPC)

Skupina 1	Topiramát
Skupina 2	Valproát*
Skupina 3	Betablokátory (metoprolol [§] , propranolol [§] , bisoprolol [§])
Skupina 4	Antidepresiva (amitriptylin a venlafaxin [§])
Skupina 5	Blokátory kalciových kanálů (flunarizin [#] a cinarizin)

*kontraindikován u dívek a žen ve fertilním věku, [§]léky neregistrované k léčbě migrény, ale s prokázanou účinností, [#]dříve registrovaný v ČR pro terapii migrény

Mezi další nežádoucí účinky patří depresivita, ztráta chuti k jídlu a hubnutí a rozvoj parestezií končetin. Účinné dávky dosáhneme postupnou titrací v řádu měsíců. V léčbě volíme nižší dávkování než v případě epilepsie, ale snažíme se o dosažení maximálně účinné a ještě dobře tolerované dávky. Jako efektivní lék hodnotíme, dojde-li k redukci záchvatů o 50 a více procent (10).

Valproát má také dobrou účinnost, nesmí však být pro vysoké riziko teratogenity užíván u žen ve fertilním věku. Mezi jeho další možné nežádoucí účinky patří přibírání na váze, elevace jaterních funkcí a navozená ospalost (10).

Do další třídy patří antidepresiva – venlafaxin a amitriptylin. Venlafaxin je poměrně dobře snášen, ze začátku může vyvolat sucho v ústech, ospalost nebo nespavost a nauzeu. Amitriptylin je kontraindikovaný u pacientů se známou poruchou rytmu, může však i u zdravých vyvolat bradykardii prodloužením QT intervalu. Mezi jeho časté nežádoucí účinky patří sucho v ústech, nauzea a ospalost (10).

Poslední 2 skupiny tvoří betablokátory – metoprolol, propranolol, bisoprolol a blokátory kalciového kanálu (cinarizin a dříve flunarizin). Betablokátory jsou nevhodné u astmatiků, mohou vyvolat bradykardii a hypotenzi, jsou referovány i poruchy spánku po večerní dávce a sexuální dysfunkce. Cinarizin může mít za nežádoucí účinek ospalost, hypotenzi, přibírání na váze a výjimečně i těs (10).

Profylaktikum vybíráme dle přidružených komorbidit jednotlivého pacienta. Nedošlo-li k redukci počtu migrén pod 50 % vstupních migrenózních dní při pravidelném užívání po dobu minimálně 3 měsíců, zkusíme další profylaktika nebo jejich kombinace. Problémem klasické profylaxe je bohužel nedostatečná účinnost, nízká perzistence léčby, ale také nežádoucí účinky podávaných léčiv (11). Do nedávné doby byly tyto léky jediné, co jsme mohli svým pacientům nabídnout. Specifická cílená léčba donedávna chyběla. Na náš trh se dostala v roce 2020 a její vznik je vázán k patofyziologii migrény.

Patofyziologie migrény

Patofyziologie migrény byla donedávna neznámá. Výrazný posun přinesl objev calci-

tonin gene-related peptidu (CGRP) v 80. letech 20. století. O téměř 10 let později se zjistilo, že v průběhu migrenózního záchvatu je hladina této molekuly, složené z 37 aminokyselin, ve venózní krvi v. jugulare výrazně zvýšená (12). Zvýšení hladiny CGRP po intravenózním podání vede k vyvolání migrény u migreniků, nezpůsobí ji však u zdravých kontrol. Tento neurotransmitter je uvolňován při stimulaci trigeminovaskulárního ganglia, iniciuje uvolňování oxidu dusnatého a později i senzitivizaci trigeminálního nervu. U pacientů s migrénou, zvláště u těch s chronickou formou, dochází k nadprodukcí CGRP (13, 14) (Obr. 1). Stále však nevíme, proč jsou někteří lidé přecitlivělí na zvýšenou hladinu CGRP a jiným lidem jeho zvýšená hladina nezpůsobí žádné potíže.

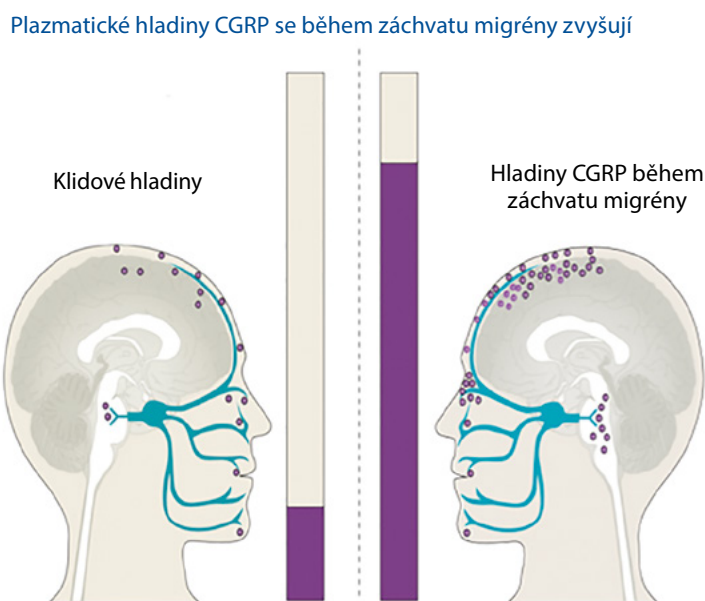
Má-li pacient pravidelně více než 4 migreny měsíčně a vyzkoušel více než 2 typy standardních profylaktik, z nichž alespoň jedno byl

protizáchvatový lék (ASM), které selhaly nebo byly pacientem intolerovány, splňuje pacient indikační kritéria k nasazení tzv. biologické léčby – antiCGRP monoklonálních protilátek.

Monoklonální CGRP protilátky

Monoklonální protilátky proti CGRP (antiCGRP) jsou bílkovinné molekuly o vysoké molekulové hmotnosti (145–16 000 Daltonů), které blokují CGRP receptor umístěný poblíž meningeálních cév, anebo ligandy CGRP (Obr. 2). Tyto IgG protilátky jsou vyráběny za pomoci rekombinační DNA technologie v buňkách ovarií čínského křečička nebo v buňkách kvasinky *Pichia pastoris*, humanizací je pak redukován jejich imunizační potenciál. Monoklonální protilátky jsou prvním specifickým lékem zasahujícím do kaskády bolesti u migrény. Imunoglobuliny působí periferně s vysokou cílovou specificitou a nízkou toxicitou. Díky dlouhému

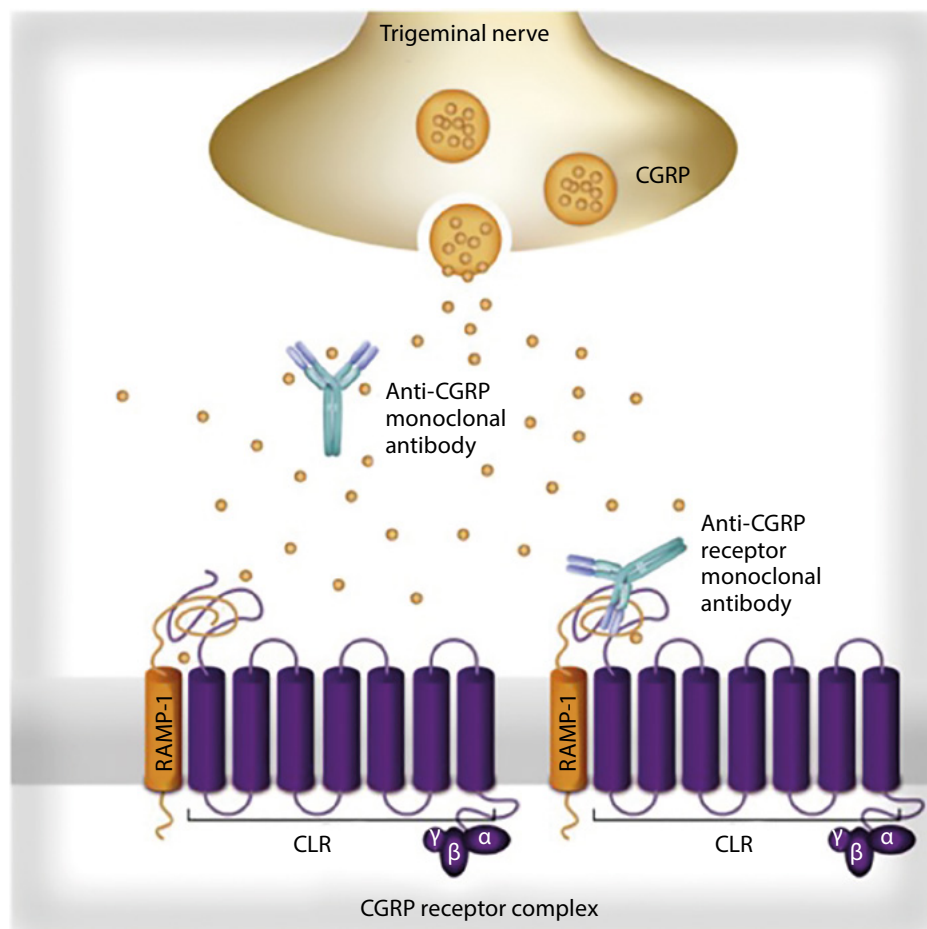
Obr. 1. Plazmatické hladiny CGRP během záchvatu migrény (18)



Tab. 2. Monoklonální CGRP protilátky v profylaxi migrény

mAb	Eptinezumab	Erenumab	Fremanezumab	Galkanezumab
Typ protilátky	Humanizovaná	Plně humánní	Humanizovaná	Humanizovaná
Místo působení	Přímá vazba na CGRP	Vazba na CGRP receptor	Přímá vazba na CGRP	Přímá vazba na CGRP
Indikace	EM/CM	EM/CM	EM/CM	EM/CM
Podání	i. v. à 3 měsíce	s. c. à 28 dní	s. c. à 1 měsíc, s. c. à 3 měsíce	s. c. à 1 měsíc
Dávkování (mg)	100, 300	70, 140	225, 675 (při podávání à 3 měsíce)	120, 240 (iniciální dávka)
Registrace v ČR	Vyepti	Aimovig	Ajovy	Emgality
Úhrada ZP	od 2022	od 2020	od 2020	od 2020

CGRP – calcitonin gene-related peptide; mAb – monoklonální protilátka, EM/CM – epizodická/chronická migréna; i. v. – intravenózně; s. c. – subkutánně

Obr. 2. Monoklonální protilátka se váže na receptor nebo se váže přímo na CGRP (19)

biologickému poločas (cirkulace v plazmě 20–45 dní) je možno lék aplikovat 1× měsíčně nebo 1× za 3 měsíce subkutánně. Eliminace protilátek z organismu probíhá nespecifickou proteolytickou cestou přes endoplazmatické retikulum (postupné štěpení na jednotlivé aminokyseliny), tím je redukováno riziko hepatotoxicity nebo lékových interakcí (15).

V ČR je schválena úhrada 4 monoklonálních protilátek – erenumab, fremanezumab, galcanezumab a eptinezumab (Tab. 2). První tři z těchto preparátů se aplikují subkutánně předplněným perem. Eptinezumab je dostupný pouze v intravenózní formě. Plně humánní erenumab je blokátorem CGRP receptoru. Aplikuje se jednou za 28 dní v dávce 140 mg. Ostatní protilátky jsou humanizované. Fremanezumab a galcanezumab jsou ligandy CGRP, vážou se přímo na molekulu CGRP. Fremanezumab je humanizovaná protilátka IgG2, která se váže přímo na CGRP a zabraňuje jeho biologické aktivitě. Podává se v dávce 225 mg každých 30 dní nebo v podobě tří injekcí (675 mg) jednou za 3 měsíce. Galcanezumab je humanizovaná protilátka

IgG4. Vstupní booster 240 mg má navodit konstantní hladinu ligandu. Následně podáváme 1× měsíčně 120 mg preparátu. Eptinezumab je humanizovanou IgG1 protilátkou, která se váže přímo na CGRP, má rychlý nástup účinku a dlouhý poločas účinku. Podává se v dávce 100 mg v intravenózní formě po dobu 30 minut každé 3 měsíce. Účinky jednotlivých protilátek jsou srovnatelné. Všechny prokázaly v dlouhodobých studiích dostatečnou bezpečnost a účinnost u EM a CM (STRIVE, LIBERTY, HALO, FOCUS, EVOLVE, PROMISE). Srovnávací studie HERMES prokázala efekt erenumabu oproti topiramátu rychlejším nástupem účinku a menším množstvím nežádoucích účinků (16). Nežádoucí účinky této léčby jsou minimální. Jako nejčastější je uváděná bolest a zarudnutí v místě vpichu, pruritus. Z dalších nežádoucích účinků jsou referovány únava, přibírání na váze, výskyt aftů v ústech, svalové křeče po aplikaci, alopecie, nasofaryngitida. Nejobtížejším nežádoucím účinkem je zácpa, jejíž příčinou je nejspíše přítomnost CGRP receptorů ve střevech. Závažný nežádoucí účinek typu anafylaktické reakce byl zaznamenán velmi vzácně.

Léčba monoklonálními protilátkami v ČR

Preskripce monoklonálních protilátek je v ČR vázána na centra pro diagnostiku a léčbu bolestí hlavy, která jsou zastoupena ve všech krajích ČR. Protilátky se nasazují u pacientů splňujících indikační kritéria a přehodnocuje se jejich efektivita každé 3 měsíce. Profylaxe je považována za účinnou, pokud dojde k redukci vstupních migrenózních dnů (MMD) minimálně o 50 % alespoň v jednom z hodnocených 3 měsíců. Z postmarketingových dat vychází účinnost monoklonálních protilátek ještě lépe než v dlouhodobých studiích. Délka užívání monoklonálních protilátek v ČR prozatím není stanovená, léky předepisujeme tak dlouho dokud jsou účinné. Na rozdíl např. od Německa tedy pacienty nemusíme po roce aplikace vysazovat s výhledem nasazení při zhoršení stavu. Z předchozích zkušeností víme, že u většiny pacientů dojde po vysazení antiCGRP protilátky k opětovnému nárůstu počtu MMD. Pacienti na biologické profylaxi jsou vedeni v českém registru Remig, který nám v budoucnu poskytne lepší statistická data ohledně účinnosti a nežádoucích účinků.

Nová antimigrenotika k akutnímu a profylaktickému podání – gepanty

Výzkum v léčbě migrény stále pokračuje. Na trhu je do konce roku 2022 k dispozici nové akutní antimigrenotikum – rimegepant. Jedná se o perorální lyofilizovaný blokátor receptoru CGRP ve formě rozpustné sublinguální tablety. Selektivně inhibuje vazodilataci bez vazokonstrikce, inhibuje neurogení zánět a tím zabraňuje přehnané signalizaci bolesti a osvobozuje od bolesti i nejvíce obtěžujících příznaků migrény (fotofobie, fonofobie, nauzea, zvracení) do 1,5 hodiny po užití. Předpokládaná doba účinnosti je 24 hodin, u některých pacientů až 48 hodin. Maximální denní dávka je 1 tableta – 75 mg, v profylaxi pak 1 tableta ob den. Interferuje s cytochromem CYP 3 A a CYP 3A4, neměl by být užíván u pacientů s těžkým poškozením jater nebo onemocněním ledvin v konečné fázi. Vliv užívání v těhotenství nebo kojení prozatím není znám, proto není jeho podávání doporučováno. Mezi nejčastější nežádoucí účinky patří nauzea, závratě a infekty močového traktu. Rimegepant je registrován

INZERCE

FDA, EMA i SUKL kakutnímu i profylaktickému užití. V profylaktickém užití se počítá s podáváním ob den. V akutní formě nemá rimegepant v České republice úhradu zdravotních pojišťoven, nepodléhá tedy preskripčnímu omezení a předepsat jej může každý lékař. O úhradě v profylaktickém podávání se nyní jedná se zdravotními pojišťovnami a jeho předpokládaná cena bude obdobná s ostatními antiCGRP.

I ostatní gepanty jsou malé molekuly blokující CGRP receptor. Jsou dostupné ve formě nosního spreje, rozpustných tablet nebo klasických tablet. 1. generace gepantů, vyvinutá před 15 lety se nedostala do prodeje kvůli potencionální hepatotoxicitě. Současná 2. generace gepantů je bezpečná. Americká FDA hodnotila ještě další 3 typy gepantů. Ubrogépan je schválen pro akutní použití v dávkách 50 mg a 100 mg ve formě tablet, maximální denní dávkou je užití 200 mg. Ve studiích uvádělo 61 % subjektů úlevu od

bolesti do 2 hodin po užití. Mezi nežádoucí účinky pak patří únava a nauzea. Atogepant je také studijním lékem v prevenci EM i CM. Mezi popisované nežádoucí účinky patří únava, nauzea a zácpa. Posledním ze zkoumaných gepantů je vazegepant ve formě nasálního spreje a je určen k akutní léčbě (17).

Závěr

AntiCGRP profylaxe je první cílenou specifickou profylaktickou terapií migrény. Dosavadní výsledky jsou u obou typů léčby u EM a CM podobné. Velmi účinná je také v léčbě bolesti hlavy z nadužívání akutní medikace, kde nemusí na začátku léčby předcházet úplná detoxifikace. Aplikace je velmi jednoduchá a relativně pohodlná. Pro pacienty preferující intravenózní podání je již také dostupná varianta. Kontraindikací k užívání biologické profylaxe migrény není mnoho. Limitací je pouze závažné kardiální a cerebrální onemocnění, gravidita a laktace, závislost na návykových

látkách a mentální retardace neumožňující zhodnotit efekt léčby. Léčba má minimum nežádoucích účinků a prozatím žádné zjištěné lékové interakce. Monoklonální protilátky jsou dobře tolerovány, mají vysokou účinnost a prokazatelně zlepšují kvalitu života pacientů. Délka preventivní léčby prozatím není stanovena. Vzhledem k vysoké ceně léčby a preskripčním limitům pojišťoven v jednotlivých centrech prozatím není léčba dostupná pro všechny pacienty splňující kritéria preskripce. S příchodem gepantů na trh se blýská na lepší časy i pacientům s menším počtem intenzivních záchvatů, na které nedostatečně účinkují triptany nebo jsou kontraindikovány. Jejich preskripce nepodléhá omezení a může je předepisovat každý lékař. Přesto, že lék nemá úhradu pojišťovny, své místo na trhu si jistě brzy najde. V budoucnu navíc bude tvořit alternativu biologické profylaxe pro pacienty preferující tablety před injekčním či intravenózním podáním.

LITERATURA

1. Nežádal T. Chronická migréna. *Neurol. praxi.* 2019;20(2):115-120.
2. Steiner TJ, Stovner LJ, Vos T. GBD 2015: migraine is the third cause of disability in under 50 s. *J Headache Pain.* 2016 Dec;17(1):104. doi: 10.1186/s10194-016-0699-5. Epub 2016 Nov 14. PMID: 27844455; PMCID: PMC5108738.
3. Recober A. Pathophysiology of Migraine. *Continuum (Minneapolis Minn).* 2021 Jun 1;27(3):586-596. doi: 10.1212/CON.0000000000000983. PMID: 34048393.
4. Kotas R. Bolesti hlavy v klinické praxi. Praha: Maxdorf; 2015.
5. Barbanti P, Brighina F, Egeo G, et al. Migraine as a Cortical Brain Disorder. *Headache.* 2020 Oct;60(9):2103-2114. doi: 10.1111/head.13935. Epub 2020 Aug 26. PMID: 32851650.
6. Honkasalo ML, Kaprio J, Winter T, et al. Migraine and concomitant symptoms among 8167 adult twin pairs. *Headache.* 1995 Feb;35(2):70-8. doi: 10.1111/j.1526-4610.1995.hed3502070.x. PMID: 7737864.
7. Mathew NT. Pathophysiology of chronic migraine and mode of action of preventive medications. *Headache.* 2011 Jul-Aug;51 Suppl 2:84-92. doi: 10.1111/j.1526-4610.2011.01955.x. PMID: 21770930.
8. Chu LF, Angst MS, Clark D. Opioid-induced hyperalgesia in humans: molecular mechanisms and clinical considera-

- tions. *Clin J Pain.* 2008 Jul-Aug;24(6):479-96. doi: 10.1097/AJP.0b013e31816b2f43. PMID: 18574358.
9. Diener HC, Tfelt-Hansen P, Dahlöf C, et al; MIGR-003 Study Group. Topiramate in migraine prophylaxis--results from a placebo-controlled trial with propranolol as an active control. *J Neurol.* 2004 Aug;251(8):943-50. doi: 10.1007/s00415-004-0464-6. PMID: 15316798.
10. Russo M, De Rosa MA, Calisi D, et al. Migraine Pharmacological Treatment and Cognitive Impairment: Risks and Benefits. *Int J Mol Sci.* 2022 Sep 27;23(19):11418. doi: 10.3390/ijms231911418. PMID: 36232720; PMCID: PMC9569564.
11. Hepp Z, Dodick DW, Varon SF, et al. Adherence to oral migraine-preventive medications among patients with chronic migraine. *Cephalalgia.* 2015 May;35(6):478-88. doi: 10.1177/0333102414547138. Epub 2014 Aug 27. PMID: 25164920.
12. Goadsby PJ, Edvinsson L, Ekman R. Vasoactive peptide release in the extracerebral circulation of humans during migraine headache. *Ann Neurol.* 1990 Aug;28(2):183-7. doi: 10.1002/ana.410280213. PMID: 1699472.
13. Goadsby PJ, Edvinsson L, Ekman R. Vasoactive peptide release in the extracerebral circulation of humans during migraine headache. *Ann Neurol.* 1990 Aug;28(2):183-7. doi:

- 10.1002/ana.410280213. PMID: 1699472.
14. Edvinsson L. Role of CGRP in Migraine. *Handb Exp Pharmacol.* 2019;255:121-130. doi: 10.1007/164_2018_201. PMID: 30725283.
15. Hargreaves R, Olesen J. Calcitonin Gene-Related Peptide Modulators - The History and Renaissance of a New Migraine Drug Class. *Headache.* 2019 Jun;59(6):951-970. doi: 10.1111/head.13510. Epub 2019 Apr 25. PMID: 31020659.
16. Ehrlich M, Hentschke C, Sieder C, Maier-Peuschel M, Reuter U. Erenumab versus topiramate: post hoc efficacy analysis from the HER-MES study. *J Headache Pain.* 2022 Nov 15;23(1):141. doi: 10.1186/s10194-022-01511-y. PMID: 36380284; PMCID: PMC9664641.
17. Tepper D. Gepants. *Headache: The Journal of Head and Face Pain.* 2020;60(5):1037-1039. doi: 10.1111/head.13791.
18. Schuster NM, Rapoport AM. New strategies for the treatment and prevention of primary headache disorders. *Nat Rev Neurol.* 2016 Oct 27;12(11):635-650. doi: 10.1038/nrneurol.2016.143. PMID: 27786243.
19. Moriarty M, Mallick-Searle T, Barch CA, et al. Monoclonal Antibodies to CGRP or Its Receptor for Migraine Prevention. *JNP.* October 15; 2019. doi: https://doi.org/10.1016/j.nurpra.2018.07.009.