svět praktické
MEDICÍNY
ČASOPIS POSTGRADUÁLNÍHO VZDĚLÁVÁNÍ LÉKAŘŮ
ČESKÁ LÉKAŘSKÁ SPOLEČNOST J. E. PURKYNĚ
e-REPRINT
PRO VŠECHNY AMBULANTNÍ I NEMOCNIČNÍ LÉKAŘE V PRAXI

Blažková K.

Článek byl aktualizován, původní znění vyšlo v Svět prakt med 2022;4:58–60.
ISSN 2694-8516

Novinky v terapii migrény

AKONITE s. r. o.
nakladatelství lékařské literatury

Novinky v terapii migrény

MUDr. Kristýna Blažková
Neurologická klinika Fakultní Thomayerovy nemocnice a 3. LF UK, Praha

Migréna je primární bolest hlavy typicky unilaterální, pulzující, intenzivní, doprovázená fotofobií, fonofobií a nauzeou. V rámci akutní terapie se používají neopioidní analgetika či triptany. U pacientů s vyšší frekvencí migrenózních bolestí je indikována profylaktická terapie. Ke klasickým profylaktikům patří topiramát, valproát, betablokátory, antidepresiva a blokátory Ca kanálu. Novinkami v profylaktické terapii jsou monoklonální protilátky proti CGRP, které jsou v ČR dostupné od roku 2020. Další novinkou jsou gepanty, malé molekuly zaměřené také proti CGRP. Podle farmakokinetických vlastností mohou jednotlivé molekuly gepantů sloužit jako akutní terapie i jako profylaxe. V ČR je od dubna 2022 registrován rimegepant (Vydura).

Migréna patří spolu s tenzní bolestí hlavy a trigeminovými bolestmi hlavy mezi tzv. primární bolesti hlavy podle Mezinárodní klasifikace bolestí hlavy ICHD-3. Prevalence v populaci se pohybuje okolo 12 %. Mezi nejvíce postiženou věkovou skupinu patří lidé v produktivním věku mezi 20 a 45 lety. U žen se migréna vyskytuje častěji, přibližně v 18 %, u mužů v 6 %. Podle Global Burden of Disease Study 2019 je migréna třetím nejčastějším onemocněním a zároveň šestou nejvíc handicapující diagnózou vůbec. Tyto skutečnosti přispívají k tomu, že je migréna řazena mezi ekonomicky nejvíce zatěžující onemocnění současnosti.

Migréna – klinický obraz a diagnostika

Pro onemocnění jsou typické ataky bolestí hlavy, mezi nimiž je pacient bez obtíží. Migrenózní bolest hlavy je popisována jako středně těžká až velmi intenzivní, pulzujícího nebo tepavého charakteru, vyskytující se temporálně a frontálně, typicky unilaterální, přičemž se strany u jednoho pacienta mohou mezi atakami střídat. Bolest může někdy začínat i okcipitálně a vést k chybné diagnóze vertebrogenní etiologie obtíží. Pro migrenózní cefaleu jsou dále typické doprovodné příznaky. Pacienti si stěžují na fotofobii, fonofobii či osmofobii. Často jsou bolesti doprovázeny nauzeou, někdy i se zvracením. Pacienti nejsou během ataky schopni tolerovat fyzickou námahu, raději vyhledávají klid na lůžku.

Asi u 30 % pacientů se může před začátkem ataky vyskytnout aura. Jedná se o přechodné neurologické příznaky trvající od několika minut do jedné až dvou hodin. Rozeznáváme vizuální auru (scintilace, fotopsie, skotomy, rozmazané vidění), řečovou auru (nonfluentní fatická porucha, dysartrie), senzitivní (parestezie nebo hypestezie šířící se od akra horní končetiny proximálně, někdy až na obličej), méně často i motorickou a kmenovou.

Diagnózu určujeme na základě podrobné anamnézy, vycházíme přitom z Mezinárodní klasifikace bolestí hlavy ICHD-3 (**Tab. 1** a **2**). Při prvním kontaktu s pacientem bychom neměli zapomenout zaměřit se na vyloučení sekundární etiologie bolestí hlavy pomocí tzv. red flags. K těm patří neurologický deficit, systémové příznaky, nově vzniklé bolesti hlavy u pacienta nad 50 let, onkologická anamnéza, náhlý prudký vznik bolestí hlavy, imunodeficit, souvislost s úrazem hlavy, souvislost se zvýšením nitrolebního tlaku ad. Pro správné nastavení terapie bychom měli mít přehled o frekvenci atak. K tomu slouží diáře bolestí hlavy, v kterých si pacienti vedou záznamy o četnosti bolestí hlavy a užité akutní medikaci. Dispenzarizující lékař má pak přehled o vývoji onemocnění, účinnosti podávané terapie, případně riziku vzniku bolesti hlavy při nadužívání analgetik (MOH – medicine overuse headache).

Tab. 1 – Kritéria migrény bez aury podle ICHD-3

Migréna bez aury
A. Minimálně pět záchvatů splňujících kritéria B–D
B. Bolest hlavy trvající 4–72 hodin (pokud je neléčená nebo neúspěšně léčená)
C. Bolest hlavy splňuje alespoň dvě ze čtyř následujících charakteristik: 1. jednostranná lokalizace 2. pulzující charakter 3. střední až silná intenzita bolesti 4. zhoršení běžnou fyzickou aktivitou (např. procházka, chůze do schodů) či vedoucí k omezení této aktivity
D. Během bolesti hlavy je přítomen minimálně jeden z následujících příznaků: 1. nevolnost a/nebo zvracení 2. fotofobie a fonofobie
E. Nezařaditelná lépe pod jinou ICHD-3 diagnózu

Tab. 2 – Kritéria migrény s aurou podle ICHD-3

Migréna s aurou
A. Minimálně dva záchvaty splňující kritéria B a C
B. Jeden a více z následujících plně reverzibilních symptomů aury: 1. zrakové 2. senzorické 3. řečové a/nebo jazykové 4. motorické 5. kmenové 6. sítnicové
C. Minimálně tři z šesti následujících charakteristik: 1. minimálně jeden symptom aury rozvíjející se postupně a trvající ≥ 5 minut 2. dva a více symptomů aury na sebe navazující 3. každý jednotlivý symptom aury trvá alespoň 5–60 minut 4. alespoň jeden symptom aury je jednostranný 5. alespoň jeden symptom aury je pozitivní 6. aura je doprovázena nebo následována do 60 minut bolestí hlavy
D. Nezařaditelná lépe pod jinou ICHD-3 diagnózu

Akutní terapie

K léčbě migrenózní ataky používáme podle intenzity bolesti a tolerance jednoduchá analgetika (paracetamol, metamizol), nesteroidní antiflogistika (ibuprofen, naproxen, diklofenak, nimesulid, indometacin) a specifická protimigrenózní analgetika – triptany. Opioidní analgetika se v léčbě bolestí hlavy nedoporučují.

Triptany působí vazokonstriktivně, kontraindikovány jsou u pacientů se závažným cévním onemocněním (ICHS – ischemická choroba srdeční, IM – infarkt myokardu, CMP – cévní mozková příhoda). V současnosti máme na trhu sumatriptan, u kterého můžeme využít i parenterální formy aplikace (intranazální sprej, intramuskulární injektor), dále eletriptan, naratriptan a zolmitriptan. Pacienta bychom měli poučit, že triptan má užít již v úvodu rozvíjejícího se záchvatu migrény (ovšem až po skončení aury), aby se dostavil požadovaný efekt dostatečné úlevy od bolesti. U pacientů s častějšími záchvaty je nutná edukace ohledně bolestí hlavy z nadužívání analgetik. MOH může vzniknout u pacientů, kteří užívají triptany nebo kombinovaná analgetika více než 9 dnů v měsíci nebo nesteroidní antiflogistika více než 14 dní v měsíci.

Lasmiditan je selektivní agonista serotoninového receptoru 5-HT1F (na rozdíl od triptanů, které antagonizují receptor 5-HT1B/1D). Nepůsobí vazokonstriktivně a není kontraindikován u pacientů s kardiovaskulárním onemocněním. Používá se v dávkách 50 mg, 100 mg až 200 mg za den. V klinických studiích byla prokázána jeho bezpečnost i účinnost. Z nežádoucích účinků byly popsány nespecifické závratě a ospalost závislé na užité dávce.

Klasická profylaktická terapie

U pacientů, kterým migréna výrazně narušuje běžné fungování, je indikováno zahájení profylaktické terapie. Většinou se jedná o pacienty s více než čtyřmi dny s migrénou za měsíc (MMD – monthly migraine day). V klasické profylaktické terapii se používají preparáty z různých lékových skupin. Při výběru se řídíme komorbiditami pacienta.

K nejčastěji používaným lékům patří protizáchvatová terapie (antiepileptika): **topiramát** v dávkách 25–100 mg/den a **valproát** v dávkách 250–1000 mg/den. V obou případech hrozí riziko nežádoucích účinků, které můžeme snížit pomalou titrací dávky. U topiramátu jsou to nejčastěji parestezie, somnolence, zhoršení kognitivních funkcí, porucha paměti, porucha koncentrace, deprese, nauzea, ztráta chuti k jídlu a ztráta hmotnosti. U vaplroátu je to nauzea, bolesti břicha, závratě, tremor, ospalost, zvýšení tělesné hmotnosti nebo poruchy krvetvorby. Valproát nepodáváme u žen ve fertilním věku vzhledem k teratogenicitě a riziku vzniku syndromu polycystických ovarií.

Dále můžeme jako profylaktickou terapii využít **betablokátory**, v ČR zejména metoprolol v dávkách 50–100 mg/den. Nepodáváme u pacientů s AV blokem, s asthma bronchiale a s tendencí k hypotenzi. Při užívání betablokátorů může docházet k nárůstu hmotnosti, depresivním stavům, svalové slabosti, k hypotenzi a bradykardii.

Mezi další skupiny profylaktické terapie patří **blokátory kalciových kanálů** (z této skupiny je dostupný cinarizin, dávkování 50–100 mg/den) a **antidepresiva** (používáme amitriptylin 25–100 mg/den a venlafaxin 75–150 mg/den).

K terapii chronické migrény byla schválena aplikace **onabotulotoxinu A**. Jedná se o aplikaci do přesně určených míst některých svalů hlavy a krku jednou za tři měsíce. Nicméně tato léčba není hrazena ze zdravotního pojištění.

Před nasazením profylaktické léčby je nutné probrat s pacientem cíle terapie. Profylaxe má za cíl snížit frekvenci atak nebo zmírnit jejich intenzitu a zlepšit účinnost akutní medikace. Není reálné, aby po nasazení profylaktické terapie ataky migrény naprosto vymizely. Účinnost lze hodnotit až po třech měsících užívání dostatečné dávky profylaktika. Pacienta je proto nutné sledovat (nejčastěji u ambulantního neurologa). Vzhledem k nízké účinnosti a četným nežádoucím účinkům u mnoha z používaných preparátů není většinou compliance vysoká.

Anti-CGRP

Aktuální trend v terapii migrény spočívá v cílení na jeden z mechanismů etiopatogeneze rozvoje migrenózní ataky. Jedná se o malou molekulu peptidu, který se nazývá CGRP (calcitonine gene-related peptide). CGRP se nachází v periferním i centrálním nervovém systému a po aktivaci CGRP receptoru způsobuje vazodilataci, neurogenní zánět a periferní senzitivizaci v trigeminovaskulárním komplexu, a tím rozvoj migrenózní ataky.

Monoklonální protilátky (mAbs)

V posledních letech byly vyvinuty monoklonální protilátky s afinitou k CGRP nebo jeho receptoru, které jsou schopny zablokovat aktivaci tohoto komplexu, a tedy i rozvoj bolestí hlavy. Jsou to velké molekuly aplikovatelné pouze parenterálně, s dlouhým biologickým poločasem. K jejich největším výhodám patří výborná tolerabilita vzhledem k minimálním vedlejším účinkům a snadné aplikaci. Anti-CGRP protilátky nemají lékové interakce, nemetabolizují se v játrech ani v ledvinách. K nejčastějším nahlášeným nežádoucím účinkům patří obstipace a lokální reakce v místě vpichu, která byla redukována humanizací protilátek.

Registrovány byly celkem čtyři přípravky, v České republice jsou dostupné zatím jen tři z nich. Úhrada této finančně náročné léčby ze zdravotního pojištění je vázána na Centra pro diagnostiku a léčbu bolestí hlavy a splnění podmínek: pacient musí splňovat diagnostická kritéria epizodické nebo chronické migrény s frekvencí minimálně čtyři MMD před nasazením biologické terapie a musí u něj selhat nejméně dvě klasická profylaktika, přičemž alespoň jedno z nich musí být antiepileptikum. Po prvních třech měsících léčby se hodnotí účinnost, kterou prokážeme jako snížení frekvence bolestí hlavy minimálně o 50 %. V případě dobré účinnosti je léčba nadále hrazena bez časového omezení, pokud pacient

vykazuje nadále setrvalý efekt každý další jednotlivý měsíc (**Tab. 3**). Kontraindikována je anti-CGRP terapie u gravidních pacientek, u pacientů s těžkou mentální retardací nebo závažným kardiovaskulárním onemocněním a u pacientů se závislostí na alkoholu či drogách.

Erenumab je humánní protilátka proti receptoru CGRP podávaná subkutánně v dávce 140 mg s. c. jednou za 28 dní. V ČR je registrován pod názvem Aimovig. **Fremanezumab** (Ajovy) a **galcanezumab** (Emgality) jsou humanizované protilátky s afinitou k samotnému CGRP. Fremanezumab se podává v dáce 225 mg s. c. jednou za měsíc nebo 675 mg s. c. jednou za 3 měsíce. Galcanezumab se podává v dávce 120 mg s. c. s úvodní nasycovací dávkou 240 mg s. c. **Eptinezumab** také cílí na peptid, podává se jednou za 3 měsíce v dávce 100 mg i. v. nebo 300 mg i. v., ovšem v ČR ještě není schválena úhrada.

Velice dobrá účinnost těchto látek byla prokázána v několika klinických studiích (STRIVE, LIBERTY, EVOLVE, HALO, FOCUS), a to jak u epizodické a chronické migrény, tak u MOH.

Tab. 3 – Podmínky úhrady terapie migrény anti-CGRP protilátkami ze zdravotního pojištění

1. frekvence za poslední 3 měsíce v průměru více než 4 migrenózní dny/měsíc (MMD)
2. selhání minimálně 2 zástupců rozdílných skupin konvenční profylaktické medikace, z nichž alespoň 1 lék musí být antikonvulzivum, pokud k nim pacient není kontraindikován a) topiramát b) valproát c) betablokátory (metoprolol, bisoprolol, propranolol) d) antidepresiva (amitriptylin, venlafaxin) e) blokátory Ca kanálu (cinarizin, flunarizin)
3. ve 3. měsíci terapie frekvence snížena minimálně o 50 % oproti původní frekvenci
4. počet MMD v každém jednotlivém měsíci u 3 po sobě jdoucích měsíců větší než 50 % výchozí hodnoty MMD

Gepanty

Další novinkou v terapii migrény jsou gepanty. Jedná se o malé molekuly, které blokují CGRP receptor. První generace těchto léčiv nebyla nakonec vhodná pro klinické studie kvůli výrazné hepatotoxicitě. V druhé generaci gepantů se s hepatotoxicitou již nesetkáváme. Užití gepantů není zatíženo kardiovaskulárními kontraindikacemi. Jejich místo by tak mohlo být v případech, kdy jsou triptany kontraindikovány, netolerovány nebo nefungují u jednotlivých pacientů.

Rimegepant (obchodní názvy: Nurtec ODT v USA, Vydura v EU) se používá v dávce 75 mg v podobě orálně dispergovatelné tablety maximálně jedenkrát za den. Maximální plazmatické koncentrace dosahuje za 90 minut a biologický poločas je 11 hodin. Je kontraindikován u pacientů se závažným poškozením jater a také u pacientů s renální insuficiencí. Vzhledem k metabolismu přes cytochrom CYP3A4 může docházet k lékovým interakcím, např. při současném podávání klaritromycinu, verapamilu, flukonazolu, fenytoinu, karbamazepinu, dexamethasonu ad. Z nežádoucích účinků byla ve studiích nejčastější nauzea, nebyly zaznamenány žádné závažné vedlejší účinky. Kromě úlevy od bolesti přispěl i k odeznívání dalších doprovodných symptomů migrény (fotofobie, fonofobie). Rimegepant vykazuje účinnost i v profylaktické terapii migrény. Při užívání rimegepantu denně či jednou za dva dny (15 až 30 dní v měsíci) byl prokázán signifikantní efekt na snížení frekvence, a rimegepant tak získal (naprosto převratnou) **registraci jak pro akutní, tak i profylaktickou terapii migrény**, a to jak v USA, tak v EU (od 25. dubna 2022 je rimegepant [Vydura] schválen v EU jako jediný přípravek jak pro akutní, tak i profylaktickou terapii migrény).

Závěr

V léčbě migrény máme řadu osvědčených prostředků. Novinkami jsou monoklonální protilátky a přípravky ze skupiny gepantů – u nás již schválený rimegepant (Vydura), který má převratnou indikaci, a to jak pro akutní, tak i profylaktickou terapii migrény.

Literatura

1. Altamura A, Brunelli N, Marcosano M, et al. Gepants – a long way to cure: a narrative review. Neurological Sciences 2022;43:5697–5708.
2. de Vries T, Al-Hassany L, MassenVanDenBrink A. Evaluating rimegepant for the treatment of migraine. Expert Opin Pharmacother 2021;22(8):973–979.
3. Goadsby P, Lipton R, Ferrari M. Migraine – current understanding and treatment. NEJM 2002;346:257–268.
4. Kotas R, Slach O, Jelínek F, et al. Význam správného algoritmu diagnostiky a léčby migrény u profylaktické léčby proti calcitonin gene-related peptidu. Neurologie Praxi 2022;23(2):138–145.
5. Marková J, Kotas R. Primární bolesti hlavy – léčba dnes a zítra. Neurologie Praxi 2018;19(3):193–198.
6. Moreno-Ajona D, Villar-Martinez M, Goadsby P. New generation gepants: migraine acute and preventive medications. J Clin Med 2022;11:1656–1667.
7. Nežádal T. CGRP monoklonální protilátky v profylaktické léčbě migrény. Neurologie Praxi 2019;20(5):356–360.
8. Nežádal T. Mezinárodní klasifikace bolestí hlavy (ICHD-3) – oficiální český překlad. Česká a slovenská neurologie a neurochirurgie 2020;83(2):145–152.
9. Schwedt T, Garza I. Acute treatment of migraine in adults. UpToDate 2022.
10. Tepper D. Gepants. Headache: The Journal of Head and Face Pain. 2020; 1037–39.

Vydura® 75 mg ▼

perorální lyofilizát

rimegepant

NOVINKA

Jedno snadné řešení pro různé migrenózní stavy[1]

Lék pro akutní léčbu i profylaxi migrény[1]

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování.

Zkrácená informace o přípravku: VYDURA® 75 mg perorální lyofilizát • Složení: Rimegepanti sulfas, ekvivalentní rimegepant 75 mg; a další pomocné látky. **Indikace:** Akutní léčba migrény s aurou nebo bez aury u dospělých. Preventivní léčba epizodické migrény u dospělých, kteří mají nejméně 4 migrénové ataky za měsíc. **Dávkování a způsob podání:** Akutní léčba migrény: doporučená dávka je 75 mg rimegepantu dle potřeby 1× denně. Preventivní léčba migrény: doporučená dávka je 75 mg rimegepantu každý druhý den. Maximální dávka za den je 75 mg rimegepantu. Přípravek VYDURA lze užívat s jídlem nebo bez jídla. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku. **Zvláštní upozornění:** Hypersenzitivní reakce včetně závažné hypersenzitivity. Pokud dojde k hypersenzitivní reakci, má se léčba rimegepantem ukončit a má být zahájena vhodná terapie. Použití se nedoporučuje: u pacientů s těžkou poruchou funkce jater; u pacientů v konečném stádiu onemocnění ledvin (CLcr < 15 ml/min); se souběžně se silnými inhibitory CYP3A4; souběžné podávání se silnými nebo středně silnými induktory CYP3A4. Nadužívání jakýchkoli léčivých přípravků určených k léčbě bolesti hlavy může zhoršit bolesti hlavy spojené s nadužíváním léků (Medication overuse headache, MOH). **Interakce:** S inhibitory či induktory CYP3A4, se selektivními inhibitory P-gp a BCRP. **Fertilita, těhotenství a kojení:** Jako preventivní opatření je vhodnější se během těhotenství užívání přípravku VYDURA vyhnout. Je třeba zvážit přínos kojení pro vývoj a zdraví dítěte, spolu s klinickou potřebou matky užívat přípravek VYDURA a případné nežádoucí účinky rimegepantu nebo základního onemocnění matky na kojené dítě. **Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje:** Žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. **Nežádoucí účinky:** Časté (u akutní léčby i profylaxe): gastrointestinální poruchy; méně časté (akutní léčba): poruchy imunitního systému. Hypersenzitivní reakce se mohou vyskytnout několik dní po podání přípravku, vyskytl se i závažný případ opožděné hypersenzitivity. **Předávkování:** Léčba předávkování – podpůrné opatření zahrnujících monitorování životních funkcí a sledování klinického stavu pacienta. Specifické antidotum pro léčbu předávkování rimegepantem není k dispozici. Vzhledem k vysokému stupni vazby na sérové bílkoviny není pravděpodobná významná eliminace rimegepantu dialýzou. **Uchovávání:** Uchovávejte při teplotě do 30 °C. Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí. **Balení:** Perforovaný jednodávkový blistr v pouzdru obsahující 2 × 1 nebo 8 × 1 nebo 16 × 1 perorální lyofilizát. **Jméno a adresa držitele rozhodnutí o registraci:** Pfizer Europe MA EEIG, Boulevard de la Plaine 17, 1050 Bruxelles, Belgie. **Registrační číslo:** EU/1/22/1645/001-003. **Datum poslední revize textu:** 20. 3. 2023. Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis. Přípravek není hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění. Před předepsáním se prosím seznamte s úplnou informací o přípravku.

REFERENCE: 1. SPC přípravku Vydura® • **ZKRATKY: SPC** – Souhrnná informace o přípravku.

Pfizer, spol. s r.o.
Stroupežnického 17, 150 00, Praha 5,
tel.: +420 283 004 111, fax +420 251 610 270, www.pfizer.cz

PP-NNT-CZE-0072

Pfizer