

po 12 týdnech s následnou otevřenou fází. Efekt byl výraznější u pacientů po selhání 3 a více terapií. V obou studiích tvořili pacienti s MOH až dvě třetiny z celkového počtu, u kterých by tato léčba mohla být užitečná. Oproti tomu u pacientů s EM a tenzní bolestí hlavy nebyla terapie účinnější než placebo. Mezi nežádoucími účinky byly zaznamenány ptóza, svalová slabost, bolesti a blok krční páteře, parestezie a lokální kožní změny. Výsledky multicentrické otevřené studie COMPEL (13) u 715 pacientů s celkem devíti aplikacemi onabotulotoxinu po 12 týdnech (dohromady 108 týdnů) prokázaly **30% a vyšší redukcí dnů s bolestí hlavy u 75 % pacientů**. Terapie podle protokolu PREEMT je k dispozici v centrech pro diagnostiku a léčbu bolestí hlavy, v ČR však není onabotulotoxin A v této indikaci hrazen zdravotními pojišťovnami, a tak jedna aplikace (nejméně 150 j – 1,5 balení) vyjde řádově na několik tisíc Kč. K posouzení efektu léčby jsou třeba nejméně 3 aplikace po 3 měsících.

CGRP monoklonální protilátky

V posledních třech dekadách se centra zájmu ve studiích patofyziologie migrény dostává CGRP, neuropeptid složený z 37 aminokyselin, u kterého byl zjištěn přímý vztah k aktuálnímu záchvatu migrény. Bylo prokázáno zvýšení hladin CGRP při záchvatu migrény v séru z vena jugularis. Vyšší hladina u nemocných s migrénou byla zjištěna již v interiktálním období a toto zvýšení bylo shodné u pacientů s epizodickou i chronickou migrénou. Iktální koncentrace byla vyšší než interiktální u neléčené ataky, zatímco při akutní léčbě triptany, ale i nesteroidními analgetiky, byla hladina nižší i než u kontrolní skupiny. Ze screeningového hlediska je perspektivní nový průkaz CGRP v slzách, kde je

přítomna přibližně 140krát vyšší koncentrace než v plazmě (14).

V oblasti trigeminálního ganglia je CGRP exprimován v C-vláknkách a jeho receptor v Aδ-vláknkách, která se účastní různých aspektů percepce bolesti. Ganglion trigeminale je centrálním bodem trigeminovaskulárního reflexu, který je aktivován jako ochrana proti vazokonstrikci, a tato aktivace u pacientů s migrénou vede k percepci bolesti. Protrahovaná aktivace trigeminálních drah CGRP pak může způsobovat centrální senzitivizaci cestou neuronů druhého řádu, a tedy potenciálně vést i k transformaci epizodické do chronické migrény (15). Trigeminální ganglion a dura mater nejsou za hematoencefalickou bariérou (HEB), a tak mohou být cílem působení malých anti CGRP molekul – **gepantů** (viz výše) a **monoklonálních protilátek (mAb)**.

MAb (kolem 145–16 000 Daltonů) mají vhodné vlastnosti:

- 1) Mají dlouhý poločas cirkulace v plazmě (20–45 dní) vedoucí převážně k měsíčnímu, případně až tříměsíčnímu podání se zlepšenou adherencí.
- 2) Nemají aktivní a potenciálně toxické metabolity, neboť nejsou metabolizovány v játrech, ale jsou retikuloendoteliálním systémem (RES) pozvolna štěpeny na aminokyseliny.
- 3) S tím souvisí i absence interakcí s jinými léčivými.
- 4) Výrazná cílová selektivita minimalizuje jiné vlivy léčby a zlepšuje tak jejich tolerabilitu nezávislou na mechanismu účinku.

Humanizace mAb významně redukovala jejich imunogenní potenciál. V současnosti jsou pro profylaxi migrény registrovány 4 monoklonální protilátky (**tabulka 2**). Humánní **erenumab** je kompetitivní inhibitor CGRP

receptoru a humanizované monoklonální protilátky **a eptinezumab, fremanezumab a galkanezumab** se váží přímo na CGRP a redukuje tak jeho nadbytek na trigeminálních senzory vláknech. Potenciální rizikový vliv vzhledem k blokádě možného pozitivního vaskulárního efektu CGRP nebyl ve velkých souborech u žádných z protilátek prokázán. Efekt i snášenlivost všech protilátek jsou obdobné. V dalším textu jsou uvedeny jednak zásadní randomizované placebem kontrolované studie, jednak observační prospektivní studie, které potvrzují efektivitu a tolerabilitu CGRP protilátek v běžné klinické praxi.

Erenumab

Klinicky významný efekt erenumabu 70 a 140 mg byl prokázán u EM (**STRIVE**) a studie CM doložila konzistentní účinnost u pacientů i po selhání 1–2 profylaktických terapií a u pacientů s MOH (16). Významné zlepšení bylo pozorováno i v dotaznících kvality života. Efekt terapie trval i po 52 týdnech od počátku studie. Následující studie **LIBERTY** u nemocných, u kterých selhaly 2–4 perorální profylaxe, prokázala u 30 % pacientů redukcí počtu MMD o $\geq 50\%$ ve srovnání se 14 % ve skupině placebo. Nejčastějším nežádoucím účinkem byla reakce v místě vpichu (6 %) v obou skupinách (17). **Italská multicentrická prospektivní observační studie** z běžné praxe sledovala indikované pacienty – po selhání účinnosti ≥ 2 perorálních profylaxí. 69,7 % pacientů bylo zlepšeno o $\geq 50\%$ během prvních 3 měsíců se zaznamenáním poklesu MMD z 19 na 4 dny a 71,9 % vysadilo nadužívanou akutní medikaci. Průměrné měsíční užití analgetik pokleslo z 10 na 2 a u triptanů z 5 na 1. Nejčastějším nežádoucím účinkem byla obstrukce. Alergická reakce se vyskytla pouze u 1 pacienta (18). **Pětileté otevřené**

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	120, *240
Registrace v ČR	Vyepti	Aimovig	Ajovy	Emgality
Úhrada ZP	v jednání	od 1. 2. 2020	od 1. 5. 2020	Od 1. 10. 2020

CGRP – calcitonin gene-related peptide; mAb – monoklonální protilátka, EM/CM – epizodická/chronická migréna; i. v. – intravenózně; s. c. – subkutánně; * v podání à 3 měsíce, + iniciální dávka