

jako galcanezumab dostupný od roku 2020 (Kojecský, 2021). Tyto protilátky se aplikují subkutánně velmi jednoduše pomocí předplněného autoinjektoru. Jako poslední zástupce humanizovaných protilátek proti molekule CGRP přišel na trh v roce 2021 eptinezumab, který se podává formou intravenózní infuze. Preskripce a aplikace protilátek je vázána na specializovaná centra pro diagnostiku a léčbu bolestí hlavy. Fremanezumab, galcanezumab a eptinezumab redukuje nadbytek CGRP na trigeminálních senzických senzitivních vláknech. Rychlost vazby na peptid a následné disociace se u těchto tří protilátek liší, klinický význam tohoto rozdílu však není zatím zřejmý (Nežádal et al., 2020). Monoklonální anti-CGRP protilátky mají ve srovnání s konvenční perorální profylaxí řadu výhod. Na cílové místo se vážou s vysokou specificitou a díky vysoké molekulové hmotnosti téměř neprocházejí přes hematoencefalickou bariéru. Dlouhý eliminační poločas umožňuje podávání v jednoměsíčních a v případě fremanezumabu a eptinezumabu také v tříměsíčních intervalech. Po aplikaci dochází k degradaci enzymatickou proteolýzou pomocí retikuloendotelového systému, výsledkem jsou malé peptidy a aminokyseliny, které mohou být v organismu využity de novo nebo vyloučeny ledvinami. Díky tomuto mechanismu nedochází k interakcím s dalšími léky, které podléhají renální nebo hepatální exkreci. Přesně cílený mechanismus působení snižuje míru nežádoucích účinků, takže podávání je velmi dobře tolerováno (Nežádal et al., 2020). Výskyt s léčbou spojených nežádoucích účinků byl ve studiích srovnatelný s placebem. Většinou šlo o lokální reakci v místě vpichu, respirační virové a močové infekce. Z gastrointestinálních potíží byla nejčastější nauzea, zvracení (2–6 %) a zácpa (0,6–2,6 %), četnost průjmů byla pod 1 % (Kojecský, 2021). V postmarketingovém sledování se vzácně ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$) vyskytly i případy anafylaxe u všech zmiňova-

ných protilátek (SPC Aimovig, SPC Ajovy, SPC Emgality, SPC Vyepti).

Nasazení a vysazení protilátek proti CGRP

Profylaktickou léčbu migrény lze obecně zvažovat v případech výskytu 4 a více dní s migrénou v měsíci, výrazné interference s denními aktivitami, kontraindikace nebo nežádoucích účinků analgetik v symptomatické léčbě. Při progresi migrény do chronické formy, která je definována 15 a více dny s bolestí hlavy v měsíci, z nichž nejméně 8 má charakter migrény, a to po dobu minimálně 3 měsíců, nabývá vhodně zvolená a dobře fungující profylaxe na významu. Uvádí se, že pomocí perorálních profylaktik lze dosáhnout 50% zlepšení u 50–75 % pacientů (Goadsby et al., 2002). Tato léčiva nebyla primárně vyvinuta k terapii migrény, mají často limitovaný efekt a nízkou tolerabilitu, což souvisí s nízkou adherencí k léčbě (Nissan et al., 2022). Z databáze 4 600 pacientů vyplynulo, že po 6 měsících přerušilo terapii minimálně 73 % nemocných (Bártková, 2019).

Léčba monoklonálními protilátkami proti CGRP je indikována při selhání nebo intoleranci nejméně dvou perorálních profylaxí, které jsou uvedeny v tabulce 1, z nichž nejméně jedna musí být antiepileptikum (topiramát nebo valproát) při výskytu 4 a více dnů s migrénou. Selhání účinku lze hodnotit až po 3 měsících terapie.

Po nasazení anti-CGRP protilátek se efekt léčby hodnotí za 3 měsíce. Je-li dosaženo alespoň 50% zlepšení po 3. měsíci užívání ve smyslu redukce MMD (monthly migraine days), v terapii lze pokračovat. Evaluace dosaženého terapeutického působení se provádí pravidelně v tříměsíčních intervalech. Pokud ve 3 po sobě jdoucích měsících je efekt nižší než 50 %, léčba je vysazena (Nežádal et al., 2020). V případě nedostatečného terapeutického efektu by připadalo u úvahu zvážit tzv. „switch“ na protilátku s jiným mechanismem účinku, což podporují

i některá kazuistická sdělení (Nežádal et al., 2020). Tato možnost však v ČR zatím nemá oporu ve formě úhrady pojišťovnou. Je nutné individuální posouzení revizním lékařem pojišťovny.

V českém souboru 130 pacientů léčených erenumabem ve standardní dávce 140 mg po 28 dnech nebo fremanezumabem v obvyklé dávce 225 mg po 1 měsíci nebo 675 mg po 3 měsících se potvrdil výborný terapeutický efekt protilátek. Po 3 měsících došlo k průměrnému poklesu MMD o 60,5 %, po 6 měsících účinnost dokonce stoupla na 70 %. Účinnost terapie byla vyšší u CM než u EM (75,9 % vs. 69,9 % po 12 měsících terapie). Při porovnání pacientů s MOH a bez ní nebyl v prvních 9 měsících pozorován významný rozdíl efektu terapie. Po 12 měsících léčby byl pokles MMD výraznější u pacientů s MOH (76,2 %) vs. bez MOH o 68,0 %. U podávání fremanezumabu nebyl zaznamenán významný rozdíl mezi jednoměsíčním a kvartálním podáním, nicméně počet pacientů byl relativně nízký. Z celkového počtu 130 pacientů se nežádoucí účinky vyskytly pouze u 10 z nich, většinou šlo o mírnou reakci v místě vpichu, u jednoho pacienta na erenumabu však musela být léčba vysazena pro úpornou obstipaci. Ze skupiny léčených fremanezumabem nebyla pro nežádoucí účinky léčba vysazena u nikoho, nicméně je nutné brát v potaz i velikost obou skupin, kdy značně převažovali pacienti léčení erenumabem (Šípková et al., 2022).

Celková délka léčby monoklonálními protilátkami není určena. Konsenzus expertů EHF (European Headache Federation) doporučuje přerušit terapii po 6–12 měsících k posouzení nutnosti dalšího pokračování. Současně dostupná real-world klinická data však ukazují, že po přerušení léčby často dochází k progresivnímu nárůstu frekvence migrén až ke stavu před zahájením léčby. V italské observační studii, kde bylo zařazeno 154 pacientů (107 pacientů s CM a 47 pacientů s vysoko frekventní EM), byla terapie erenumabem nebo galcanezumabem vysazena po 12 měsících terapie. Během následujících 3 měsíců postupně rostla frekvence migrén a docházelo ke zhoršování dalších sledovaných parametrů, přesto u více než třetiny pacientů s CM i po 3 měsících od vysazení léčby přetrvávala nejméně poloviční redukce

Tab. 1. Skupiny profylaktické léčby v ČR (podle údajů v souhrnu o léčivém přípravku)

Skupina 1	topiramát
Skupina 2	valproát*
Skupina 3	betablokátory (metoprolol, propranolol [§] , bisoprolol [§])
Skupina 4	antidepresiva (amitriptylin a venlafaxin [§])
Skupina 5	blokátoři 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