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 třes (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, zkoušíme 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

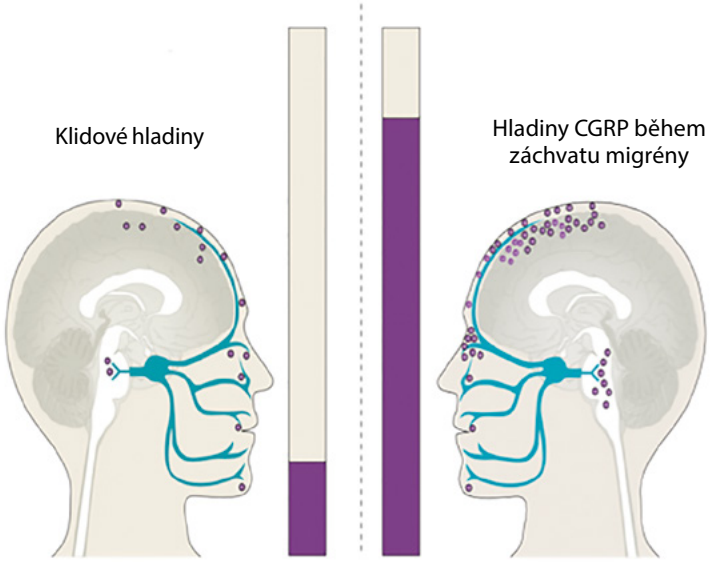
Patofyziologie migrény byla donedávna neznámá. Výrazný posun přinesl objev calcitonin gene-related peptidu (CGRP) v 80. letech 20. století. O téměř 10 let později se zjistilo, že v průběhu migrenózního záchvatu je hladina této molekuly, složené z 37 aminokyselin, ve venózní krvi v. jugulare výrazně zvýšená (12). Zvýšení hladiny CGRP po intravenózním podání vede k vyvolání migrény u migreniků, nezpůsobí ji však u zdravých kontrol. Tento neurotransmiter je uvolňován při stimulaci trigeminovaskulárního ganglia, iniciuje uvolňování oxidu dusnatého a později i senzitizaci trigeminálního nervu. U pacientů s migrénou, zvláště u těch s chronickou formou, dochází k nadprodukci 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 migrény 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 pomocí rekombinační DNA technologie v buňkách ovarií čínského křečíka nebo v buňkách kvasinky *Pichia pastoris*, humanizací je pak redukován jejich imunizační potenciál. Monoklonální protilátky jsou prvním specifickým lékem zasahující 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