

Migréna, biologická léčba a to ostatní...

Jolana Mračková

- Migréna je třetí nejčastější onemocnění na světě a současně šestá nejvíce handicapující diagnóza podle zprávy Světové zdravotnické organizace
- Nejvyšší prevalence je v Evropě a Severní Americe (celkově 12,6-14,7%, z toho u žen kolem 18% a u mužů 6,5-8%)
- Nejméně se vyskytuje migréna v Africe a Asii
- Záchvaty migrény **znemožňují běžné denní aktivity** (snížení nebo ztráta pracovní schopnosti i využití volného času)
- Pro společnost se jedná o velkou **socioekonomickou zátěž**

- Pacienti, kteří mají 1-14 migrenózních dnů za měsíc (MMD – monthly migraine days), mají tzv. epizodickou migrénu, pacienti s 15 a více migrenózními dny za měsíc mají chronickou migrénu
- Bolest hlavy u chronické migrény se vyskytuje alespoň 15krát nebo vícekrát za měsíc, z toho alespoň 8 dní má migrenózní charakter



Chronická migréna

- Léčebně svízelný stav
- Často v anamnéze klasická epizodická migréna s několika záchvaty za měsíc, začínající v druhém nebo třetím deceniu
- Častěji jde o ženy s anamnézou migrény bez aury
- Frekvence bolesti v řádu měsíců až let narůstá, ale jejich intenzita klesá
- Významnou část bolestí tvoří tupé tlakové bolesti připomínající tenzní typ bolesti hlavy
- Kromě toho se vyskytují záchvaty typických migrenózních bolestí pulzujícího charakteru

Rizikové faktory pro chronifikaci migrény:

Ovlivnitelné:

- frekvence atak, nadužívání akutní medikace- může vyústit až v **bolesti hlavy z nadužívání léčiv – medication overuse headache**, obezita, stresující životní události, deprese a anxieta

Neovlivnitelné:

- ženské pohlaví, věk, nízká úroveň vzdělání, horší socioeko-nomická situace a předpokládané genetické faktory

Medications overuse headache (MOH):

- Výsledek nadužívání různých akutních antimigrenik a analgetik nejčastěji z důvodu migrény nebo tenzního typu bolesti hlavy.
- Nadužívání může zahrnovat: triptany, analgetika včetně nesteroidních protizánětlivých léků, opioidy, ergotamin

Klinická manifestace:

- Bolest hlavy je přítomna alespoň 15 dní/měsíc a více
- Bolest je obvykle oboustranná, tlaková nebo svíravá, mírné nebo střední intenzity s výjimkou nadužívání triptanů, kdy je pulzující, střední až silné intenzity
- Nadužívání minimálně 3 měsíce (15 a více dní měsíčně jednosložková analgetika a nesteroidní antiflogistika, 10 a více dní kombinovaná analgetika, triptany, opioidy, ergotamin nebo kombinace)

- Pacienti s MOH špatně odpovídají na léčbu klasickými profylaktiky
- Nezbytná je **detoxifikace**, která zahrnuje vysazení denně nadužívané akutní medikace
- U chronické migrény s MOH mohou být účinné **monoklonální protilátky proti CGRP nebo jeho receptoru** i bez aktivní detoxifikace

Podstata bolesti hlavy u migrény

- Podstatou bolesti hlavy u migrény je stimulace (aktivace) nociceptivních trigeminových vláken patřících k tzv. **trigeminovaskulárnímu systému**
- Tato nociceptivní nervová vlákna obklopují piální, durální artérie a velké mozkové cévy.
- Trigeminovaskulární systém je složen z C a A delta vláken.
- Tenká C vlákna obsahují fokální zduření (axonální varikozity či butóny), v nichž se nachází vazoaktivní peptidový neurotransmitter **calcitonin gene-related peptid (CGRP)**

- Bolest hlavy pravděpodobně vzniká uvolněním CGRP při aktivaci trigeminovaskulárního systému z butónů C vláken a jeho navázáním na receptory lokalizované na hladkých svalových buňkách uvedených intrakraniálních cév, což vede k vazodilataci
- Druhým mechanismem je nejspíše role, kterou hraje CGRP při tzv. axo-axonálních interakcích nebo axo-axonálních synapsí mezi nociceptivními C- vlákny a A delta vlákny uvnitř vlastního trigeminovaskulárního systému
- Při nich se z butónů C vláken uvolňuje CGRP, který se naváže na receptory pro CGRP lokalizované na membráně Ranvierových zářezů paralelně probíhajících A delta vláken

- Důsledkem této vazby je nejspíše změna v prostupnosti iontových kanálů na membráně Ranvierových zářezů zodpovědných za vznik a šíření nervových vzruchů
- Tím se nejspíše nociceptivní signalizace šíří z C vláken na A delta vlákna a dochází k plnému rozvoji bolesti hlavy u migrény.

CGRP – calcitonin gene-related peptide

- Klíčový neuropeptid v patofyziologii migrény
- Uvolňuje se při aktivaci trigeminovaskulárního systému z trigeminových perivaskulárních nervových zakončení
- Dilatuje piální a durální arterie a velké mozkové cévy
- Vede ke vzniku sterilního perivaskulárního zánětu na plenách
- Uplatňuje se při centrální transmisi bolestivých impulzů po trigeminové dráze do mozku

- Je značně zvýšen v krvi z vena jugularis externa, ale nikoliv v krvi z kubitální žíly u pacientů během atak migrény
- Intravenózní injekce CGRP vyvolává migrenózní bolest hlavy u migreniků, ale nikoliv u kontrolních jedinců

Na základě znalostí o příčinné úloze CGRP v patogenezi migrény vyvinuly farmaceutické firmy monoklonální protilátky proti CGRP nebo jeho receptoru.

Efekt po subkutánní aplikaci je patrný již v prvním týdnu po podání léku, u eptinezumabu v infuzi již první den

Vedlejší účinky:

Jsou mírné, zahrnují infekce HCD nebo močové infekce, komplikace v místě vpichu injekce – mírná bolest, pruritus a erytém, únava, bolesti zad, artralgie, svalové křeče, zácpa, nauzea a zvracení

Není dosud známo riziko dlouhodobé blokády CGRP, dlouhodobé studie ukáží, zda se vytvoří neutralizační protilátky proti léku

Monoklonální protilátky představují kvalitativní skok v profylaktické léčbě migrény.

Vzhledem k finanční náročnosti této léčby je jejich podávání vázané na specializovaná centra.

Gepanty – perorální cílená profylaktická léčba

- Také je blokátorem GGRP receptoru
- Malé nepeptidové molekuly
- Ve formě perorální (nebo nazální sprej – zavegepant, v ČR zatím ne)
- Akutní i profylaktická léčba

Rimegepant (Vydura)

- pouze pro epizodickou migrénu
- akutní léčba (nově úhrada od 10/2024)
- profylaktická léčba 75 mg 1×1 tbl ob den (v ČR zatím jen na paragraf 16)

Atogepant (Aquipta)

- pro všechny formy migrény
- zatím pouze profylaktická léčba 60 mg 1×1 tbl denně

- Zhodnocení po 3 měsících (x zahraničí)
- EHS r. 2019 - nedoporučují podávat:
 - gravidita a kojení
 - závislost na alkoholu a drogách
 - závažné kardiální nebo cerebrální onemocnění
 - těžké mentální poruchy
- Switch

Podmínky úhrady rimegepantu (Vydura) od 1. 10. 2024

Přípravek je hrazen u dospělých pacientů na základě preskripce neurologa v indikaci:

- v akutní léčbě středně těžké a těžké migrény bez aury nebo s aurou (MIDAS skóre 11 bodů a více),
- s frekvencí 2 až 8 migrenózních dnů/měsíc (MMD),
- rezistentní na léčbu triptany (nedostatečná účinnost alespoň 2 různých triptanů a kombinace triptanu s nesteroidním antiflogistikem, vždy ve třech po sobě jdoucích atakách migrény),
- nebo kde byla léčba triptany kontraindikovaná, nebo ji pacienti netolerovali.
- Léčba rimegepantem je ukončena v případě nedostatečné účinnosti ve třech po sobě jdoucích záchvatech migrény.
- Definicí účinné léčby ataky migrény je zlepšení bolesti z těžké nebo střední na lehkou nebo žádnou během 2 hodin po podání léku a trvání zlepšení nejméně 24 hodin, s vymizením nebo trváním lehkých nebolestivých obtěžujících příznaků a bez významných nežádoucích účinků.

- Navzdory narůstajícím možnostem preventivní léčby migrény zůstává optimalizace léčby pro konkrétního pacienta výzvou
- Nutno zohlednit věk, komorbiditu, životní styl, pracovní návyky, preference pacienta
- Je velmi důležité vybrat vždy léčbu s nejmenším rizikem a největším efektem pro konkrétního nemocného
- *Cave topiramát*

- Dochází k významnému nárůstu studií zkoumajících preference a hodnoty pacientů s migrénou
- Sami pacienti často projevují zájem o rozhodovací proces a jejich adherence k léčbě se může zlepšit, pokud jsou do něj zapojeni

Rozvaha – lékař a pacient

- Farmakologický versus nefarmakologický přístup
- Způsob podání
- Frekvence podání
- Účinnost
- Rychlost
- Cena
- Vedlejší účinky
- Možnosti titrace a dávkování
- Přetrvávání účinku po vysazení

EPIZODICKÉ SYNDROMY, KTERÉ MOHOU BÝT V SOUVISLOSTI S MIGRÉNOU (dříve dětské periodické syndromy)

- Mohou předcházet migrénu nebo se vyskytovat souběžně se záchvaty migrény, v dospělosti přecházejí do typické migrény

Cyklické zvracení

- Jsou rekurentní epizody těžké nauzey a zvracení, provázené bledostí a letargií. Mezi záchvaty je dítě bez problémů
- Neprokáže se onemocnění GIT

Abdominální migréna

- Postiženy hlavně děti, jde o epizodickou bolest břicha kolem střední čáry trvající řadu hodin, během bolestí břicha je nechutenství, nauzea, zvracení a bledost
- U většiny dětí s abdominální migrénou se vyvine později v životě migrenózní bolest hlavy. Vždy třeba vyloučit organic-kou příčinu

Benigní paroxysmální vertigo

- Začíná nejčastěji mezi 2. a 5. rokem věku. Jde o náhlé záchvaty závratí s ataxií, anxiétou, nystagmem a zvracením
- Obvyklé je zblednutí a zpocení. Může trvat sekundy až hodiny, nejčastěji 1-5 minut
- Vždy třeba vyloučit organickou příčinu, zejména afekci zadní jámy lební

Benigní paroxysmální torticollis

- Vyznačuje se epizodami naklonění k jedné straně, případně s mírnou rotací, spontánně remituje během minut až dní
- Přichází u malých dětí již v prvním roce života
- Může být přítomna bledost, podrážděnost, nevolnost, zvracení a ataxie
- V dif. dg. je idiopatická torzní dystonie, komplexní parciální epileptický záchvat, vyloučit i afekci zadní jámy nebo kraniocervikálního přechodu

Závěrem.....

- Biologická léčba a cílená perorální léčba jsou **vysoce účinné nástroje v managementu migrény** a představují silnou zbraň při léčbě úporných migrén, kde selhala dosud užívaná (někdy i vyčerpávající) klasická profylaktická léčba
- Léčba **velmi výrazně zlepšuje kvalitu života** u naprosté většiny nemocných, i v případech, které až donedávna byly odsouzeny k trvalému utrpení
- Možnosti léčby se dále rozšiřují