

# Nové perspektivy léčby migrény

**MUDr. Rudolf Kotas, Ph.D.**

Neurologická klinika LF UK a FN Plzeň

Akutní léčba migrenózních atak je dosud omezena na užití jednoduchých analgetik, nesteroidních antiflogistik, ergotaminových preparátů a triptanů. Na základě našich znalostí o patofyziologii migrény, která je zmíněna v tomto článku, byly vyvinuty nové léky pro léčbu akutních záchvatů migrény, které jsou cílené zejména na calcitonin gene-related peptid (CGRP) a serotoninové 5-HT<sub>1F</sub> receptory. Jsou zmíněny i další terapeutické cíle jako glutamát, kombinace 5-HT<sub>1B/1D</sub> receptorů a syntázy neuronálního oxidu dusnatého a léky ovlivňující korovou šířící se depresi. V profylaxi migrény nejslibnějším přístupem jsou humanizované monoklonální protilátky proti CGRP nebo CGRP receptoru. V současnosti se vyvíjejí i neinvazivní a invazivní neuromodulační techniky v akutní i profylaktické léčbě.

**Klíčová slova:** calcitonin gene-related peptid (CGRP), serotoninové 5-HT<sub>1F</sub> receptory, oxid dusnatý, glutamát, korová šířící se deprese, monoklonální protilátky proti CGRP nebo CGRP receptoru, antikonvulziva.

## New perspectives of the treatment of migraine

The acute treatment of migraine attacks is so far limited to the use of simple analgesics, non-steroidal anti-inflammatory drugs, ergotamines and triptans. On the basis of our knowledge about pathophysiology of migraine, which is mentioned in this article, new medicaments for the treatment of acute migraine attacks have been developed targeted especially to calcitonin gene-related peptide (CGRP) and serotonin 5-HT<sub>1F</sub> receptors. Other therapeutic targets are mentioned, such as glutamate, combination of 5-HT<sub>1B/1D</sub> receptors and neuronal nitric oxide synthesis and medicament influencing cortical spreading depression. In the prophylaxis of migraine, the most promising new approach are humanized antibodies against CGRP or the CGRP receptor. Non – invasive and invasive neuromodulation techniques are being developed at present in the acute and prophylactic treatment.

**Key words:** calcitonin gene-related peptid (CGRP), serotonin 5-HT<sub>1F</sub> receptors, nitric oxide, glutamate, cortical spreading depression, monoclonal antibodies against CGRP or CGRP receptors, anticonvulsant drugs.

Migréna je časté onemocnění, které představuje významný zdravotní a socioekonomický problém. Intenzivní výzkum v posledních 25 letech přinesl velký pokrok v poznání patofyziologie tohoto onemocnění. Na základě znalostí patofyziologických dějů dochází cíleně k vývoji nových léků, z nichž některé, jako jsou například triptany, jsou již řadu let používány v denní praxi. Další nové preparáty jsou v pokročilé fázi klinického výzkumu a otevírají tak nové perspektivy v léčbě migrény. Zajímavé pole představují i stimulační techniky, které rozšiřují naše možnosti v léčbě farmakorezistentních forem migrény. Abychom lépe pochopili podstatu vývoje nových léčiv, shrneme nejprve stručně patofyziologii migrény.

## Patofyziologie migrény

Iniciálním dějem při záchvatu migrény je korová šířící se deprese (cortical spreading depression – CSD). CSD začíná v okcipitální kůře a vyznačuje se koncentrickou vlnou depolarizace neuronů, která pomalu postupuje po mozkové kůře z okcipitálního kortexu směrem dopředu. Je následována přechodným zastavením veškeré spontánní nebo evokované synaptické aktivity neuronů. Zahájení CSD vyžaduje aktivaci N-metyl-D-aspartátových (NMDA) receptorů a v průběhu CSD se masivně uvolňuje glutamát a K<sup>+</sup>. Zvýšená náchylnost mozkové kůry u migreniků ke vzniku CSD se vysvětluje korovou hyperexcitabilitou, jak ukazuje snížená

nebo chybějící habituace na opakované stimuly u různých evokovaných potenciálů. Podstatou korové hyperexcitability by mohlo být abnormální uvolňování excitačních neurotransmiterů na synapsích, jako je glutamát.

CSD šířící se po mozkové kůře je schopna depolarizovat (stimulovat) trigeminová nervová vlákna obklopující piální arterie a cestou axo-axonálních reflexů i nervová vlákna obklopující durální arterie, velké mozkové cévy, velké žilní splavy a duru mater patří k tzv. trigeminovaskulárnímu systému. Nervová vlákna tvoří adventiciální pletě ve stěně těchto cév a buněčná těla těchto neuronů jsou součástí oftalmické větve trigeminového nervu. Při depolarizaci trigemi-



KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA:

MUDr. Rudolf Kotas, Ph.D., kotas@fnplzen.cz

Neurologická klinika, Alej Svobody 80, 304 60 Plzeň

Cit. zkr: Neurol. praxi 2017; 18(3): 179–185

Článek přijat redakcí: 12. 5. 2016

Článek přijat k publikaci: 10. 6. 2016

novaskulárního systému se z perivaskulárních nervových zakončení uvolňují vazoaktivní neurotransmitery, jako je calcitonin gene-related peptid (CGRP), substance P a neurokinin A, které vedou k vazodilataci meningeálních cév a ke sterilnímu perivaskulárnímu zánětu. Depolarizace trigeminovaskulárního systému, vazodilatace a rozvoj sterilního perivaskulárního zánětu jsou odpovědné za bolest u migrény.

V patofyziologii migrény hrají důležitou roli serotoninové (5-HT) receptory. Důležitou úlohu v bolestivé fázi migrény hrají 5-HT<sub>2B</sub> receptory. Jsou přítomny v endoteliálních buňkách kraniálních krevních cév. Při aktivaci trigeminovaskulárního systému se uvolňuje serotonin z degranulovaných mastocytů a trombocytů a reaguje s těmito endoteliálními receptory za vzniku oxidu dusnatého (NO), který vede k bolestivé vazodilataci, stimuluje zpětně nociceptivní nervová zakončení, vede k dalšímu uvolnění CGRP a má prozánětlivé působení, čímž vede k plně rozvinuté bolesti hlavy u migrény.

Druhou skupinou jsou 5-HT<sub>1</sub> receptory, které mají naopak rozhodující význam v léčbě akutních záchvatů migrény. 5-HT<sub>1B</sub> receptory byly prokázány v lidských cerebrálních arteriích a bylo zjištěno, že jsou odpovědné za vazokonstrikci. Subtyp 5HT<sub>1D</sub> je lokalizován na trigeminových nervových zakončeních trigeminovaskulárního systému a agonisté tohoto typu receptoru po vazbě na receptor dokážou zabránit uvolnění neuropeptidů CGRP, substance P a neurokininu A, a tak blokují rozvoj sterilního perivaskulárního zánětu. Jak bude ještě uvedeno, triptany, dosud nejúčinnější léky při zvládnutí akutního záchvatu, jsou 5HT<sub>1B/1D</sub> agonisté.

Bolestivé impulzy po aktivaci trigeminovaskulárního systému a rozvoji sterilního perivaskulárního zánětu pak běží po trigeminové dráze do mozku. Nociceptivní vlákna trigeminovaskulárního systému končí v tzv. trigeminocervikálním komplexu tvořeném trigeminovým nucleus caudalis a zadním rohem horních krčních míšních segmentů C1 a C2. Zde jsou nociceptivní impulzy přepojeny na druhý senzitivní neuron a vedeny přes talamus dále do kůry (Pietrobon et al. 2003; Kotas, 2011).

Studie s pozitronovou emisní tomografií ukázaly aktivaci určité oblasti v mozkovém kmeni během ataky u migrény. Tato oblast není aktivní interiktálně. Odpovídá přibližně nc. raphe dorsalis a locus coeruleus. Bylo navrženo, že

v této oblasti vzniká patologická aktivita, která by mohla spouštět bolest hlavy – tzv. kmenový generátor migrény. Není ovšem jasné, jakými anatomickými drahami by docházelo k antidromní aktivaci trigeminovaskulárního systému v důsledku kmenové dysfunkce. Není tedy zatím objasněna úloha této oblasti, zda se uplatňuje v iniciaci, udržování nebo ukončení ataky.

## Současný stav farmakoterapie migrény

Léky užívané v současnosti při léčbě akutního záchvatu migrény lze rozdělit na nespecifické a specifické. Nespecifické léky zahrnují jednoduchá analgetika, jako je acetylsalicylová kyselina a paracetamol, a nesteroidní protizánětlivé léky, např. ibuprofen, diklofenak, naproxen, ketoprofen, indometacin, kyselina tolfenamová (v ČR nedostupná) a nimesulid. Tyto léky jsou účinné většinou u záchvatů menší nebo střední intenzity.

Námelové alkaloidy reprezentované ergotaminem a dihydroergotaminem představují částečně specifická antimigrenika s vysokou afinitou k různým typům receptorů, kromě serotoninových také k dopaminergním a adrenergním. Jejich nevýhodou v našich podmínkách je jejich relativní nedostupnost. Lze se ještě setkat s ergotaminem v dávce 1 nebo 2 mg v kombinaci s diazepamem, fenobarbitalem a kofeinem ve formě magistraliter čípků nebo pilulek. Kromě rizika z jeho nadužívání ve smyslu bolesti hlavy z nadužívání ergotaminu se při chronickém nadužívání nebo po podání velké dávky mohou vyskytnout vážné poruchy cirkulace vyplývající z vazokonstrikce. Dihydroergotamin u nás v současnosti není dostupný.

Mezi specifická antimigrenika řadíme triptany, což jsou agonisté 5-HT<sub>1B/1D</sub> receptorů. Triptany představují dosud nejúčinněji působící léky při potlačování akutního záchvatu migrény a užívají se s úspěchem i u těžkých záchvatů. Jejich základním představitelem je sumatriptan. Po sumatriptanu byly vyvinuty další triptany, jako je eletriptan, zolmitriptan, almotriptan, rizatriptan a frovatriptan (almotriptan a frovatriptan nejsou v současnosti u nás dostupné). Mechanismus účinku triptanů je vícečetný. Vazbou na serotoninové 5-HT<sub>1B</sub> receptory působí vazokonstrikci dilatovaných intrakraniálních arterií. Vazodilatace se považuje za jeden z faktorů vyvolávajících bolest hlavy. Vazbou na 5-HT<sub>1D</sub> receptory blokují

uvolňování vazoaktivních neuropeptidů z perivaskulárních nervových zakončení trigeminovaskulárního systému, jako je CGRP, substance P a neurokinin A, a tím zabraňují rozvoji sterilního perivaskulárního zánětu. Konečně působením přes 5-HT<sub>1B/1D</sub> receptory snižují aktivitu neuronů v trigeminovém nucleus caudalis.

Ačkoliv jsou triptany vysoce účinné u mnoha jedinců, mají také svá omezení. Jde o tzv. rekurenci neboli návrat příznaků migrény po počátečním dobrém účinku. Dále vzhledem ke svým vazokonstrikčním účinkům jsou triptany kontraindikovány u pacientů se závažnými cévními onemocněními, jako je infarkt myokardu, angina pectoris, tranzitorní ischemické ataky, ischemické ikty a periferní arteriální choroby. Dále jsou triptany kontraindikovány u významných srdečních arytmií, nekontrolované hypertenze a u těžkého poškození jater. Triptany dále neužíváme k léčbě hemiplegické migrény nebo migrény s kmenovou aurou (dříve bazilárního typu). Jsou rovněž kontraindikovány při současném podávání ergotaminu nebo derivátů ergotaminu včetně methysergidu, u pacientů léčených inhibitory monoaminoxidázy (MAO) včetně období 14 dnů po ukončení léčby a při léčbě lithiem. Jako kontraindikace se uvádí rovněž i současná terapie blokátory zpětného vychytávání serotoninu (SSRI) pro možný serotoninový syndrom, i když tato je diskutována. Proto jsou zapotřebí nové léky u pacientů, kterým triptany neúčinkují, dále u pacientů špatně tolerujících triptany nebo u kterých jsou triptany kontraindikovány. Kromě toho i u triptanů si musíme být vědomi rizika vzniku bolestí hlavy z jejich nadužívání (Kotas, 2015; Diener et al., 2015).

Pacienti s častými nebo dlouhotrvajícími atakami vyžadují léčbu profylaktickou. Mezi léky, které máme v současnosti k dispozici, patří beta-blokátory (zejména propranolol, který je u nás dostupný jen v magistraliter přípravcích, jinak v našich podmínkách užíváme spíše metoprolol), antiepileptika (topiramát a valproát nebo valproová kyselina), blokátory kalciových kanálů (v zahraničí flunarizin, u nás lze užít cinnarizin nebo verapamil), antidepresiva (amitriptylin a venlafaxin) a antagonisté serotoninových receptorů (v zahraničí methysergid). Tyto léky v průměru snižují frekvenci záchvatů o 50 % asi u 40–50 % pacientů. Spolupráce pacientů při jejich užívání však není ideální vzhledem k jejich

nežádoucím účinkům. Zvláště se upozorňuje u valproátu nebo valproové kyseliny na možnost vyvolání ováriální dysfunkce v důsledku vývoje polycystických ovarí s nepravidelností menstruačního cyklu. Z tohoto důvodu se doporučuje vyhnout se valproátu u mladých žen. Je rovněž kontraindikován v těhotenství pro teratogenní účinky (Kotas, 2015; Diener et al., 2015).

V současnosti probíhá vývoj několika nových léků ke zvládnutí akutního záchvatu nebo k profylaxi záchvatů migrény, které budou nyní uvedeny.

## Nové léky pro akutní léčbu

### Antagonisté CGRP receptorů

Významnou pozornost farmaceutického průmyslu upoutává CGRP a jeho receptor. Jde o klíčový neuropeptid v patofyziologii migrény. CGRP se uvolňuje z trigeminových perivaskulárních nervových zakončení a dilatuje cerebrální a durální krevní cévy, degranuluje mastocyty, což má za následek uvolnění zánětlivých mediátorů, a navíc se spolu s glutamátem uplatňuje v centrální transmissi bolesti na neuronech druhého řádu v trigeminocervikálním komplexu, kde se zpracovávají nociceptivní impulzy z mening. CGRP je značně zvýšen v krvi z vena jugularis externa, ale nikoliv v krvi z kubitální žíly u pacientů během atak migrény. Sumatriptan, který potlačuje bolest při atace migrény, normalizuje hladinu CGRP. Intravenózní infuze CGRP vyvolává migrenózní bolest hlavy u migreniků, ale nikoliv u kontrolních jedinců. To ukazuje na příčinnou úlohu CGRP při vzniku bolesti u migrény.

Zatím proběhl výzkum třech antagonistů CGRP receptorů. Jde olcegepant, telcagepant a rimegepant. Společnou velkou výhodou antagonistů CGRP receptorů je, že nezpůsobují vazokonstrikci intrakraniálních nebo koronárních krevních cév, takže by mohly být bezpečné u pacientů s kontraindikací triptanů.

Byla provedena placebem kontrolovaná dvojité slepá, randomizovaná studie s olcegepantem u 126 pacientů. Ta prokázala jeho účinnost již po 30 minutách. Signifikantní snížení bolesti za 2 hodiny se vyskytlo u 66 % pacientů ve srovnání s 27 % u placeba. Protože však lék mohl být aplikován pouze intravenózně, byl jeho vývoj ukončen (Olesen et al., 2004).

Telcagepant prošel rozsáhlým vývojem. Studie ukázaly, že je stejně účinný při léčbě akutního záchvatu jako rizatriptan a zolmitriptan. Při podávání jednotlivých dávek byl dobře tolerován (Ho et al., 2008). Ve studii, kde byl podáván denně po dobu 3 měsíců pro prevenci migrény však u 13 pacientů došlo k tří a vícenásobnému vzestupu ALT nebo AST. Přestože studie ukázala signifikantní účinnost na migrénu, vzhledem k vzestupu jaterních testů byl jeho vývoj rovněž ukončen (Ho et al., 2014).

Rimegepant se ukázal být účinný v rozsáhlé randomizované dvojité slepé, placebem kontrolované studii, kde byl srovnáván se sumatriptanem 100 mg a placebem. Zatím však farmaceutická společnost nezveřejnila další výzkumný záměr s tímto přípravkem (Diener et al., 2015).

### Agonista serotoninového 5-HT<sub>1F</sub> receptoru

Aktivace 5-HT<sub>1F</sub> receptorů nejspíše inhibuje přenos bolestivých impulzů v trigeminovém nucleus caudalis. Ukázalo se, že aktivace 5-HT<sub>1F</sub> receptorů inhibuje expresi c-Fos v trigeminovém jádře (marker, který lze detekovat při působení škodlivé noxy) a neuronální pálení v odpovědi na durální stimulaci (Goadsby, 2009). 5-HT<sub>1F</sub> receptory nejsou přítomny v cévách a aktivace tohoto subtypu receptorů nemá účinky na cévy.

Slibné jsou výsledky studií s lasmiditanem. Lasmiditan je netriptanový 5-HT<sub>1F</sub> receptorový agonista, který na rozdíl od triptanů neaktivuje významněji 5-HT<sub>1B</sub> nebo 5-HT<sub>1D</sub> receptory. Lék byl studován při akutní léčbě migrenózních záchvatů ve dvou randomizovaných placebem kontrolovaných studiích. Byl signifikantně účinnější než placebo při nižších dávkách (10 mg, 20 mg, 30 mg a 45 mg) i vyšších dávkách (50 mg, 100 mg, 200 mg a 400 mg). Lasmiditan by mohl představovat vhodný lék pro pacienty, kteří mají kardiovaskulární kontraindikace užívání triptanů (Ferrari et al., 2010; Ferrari et al., 2012).

### Inhibitor neuronální syntázy oxidu dusnatého

Kromě toho, že oxid dusnatý (NO) se uvolňuje působením CGRP v endotelu kraniálních cév, kde způsobuje vazodilataci a podílí se na sterilním zánětu, hraje rovněž důležitou úlohu při zpracování nociceptivních impulzů v CNS. Uplatňuje se při senzitivaci bolestivých drah a zdá se, že má modulační úlohu ve spinálním

trigeminovém jádře při transmissi bolestivých impulzů. Je známým faktem, že donory NO, např. nitroglycerin, indukují migrénu u migreniků (Kotas, 2015). Inhibitory neuronální syntázy NO tak mohou být potenciálně účinné při léčbě migrenózních záchvatů.

Inhibitor neuronální syntázy NO a současně 5-HT<sub>1B/1D</sub> agonista NXN-188 byl účinný 4–24 hodin po podání u akutních záchvatů migrény. Lék byl dobře tolerován a neměl vedlejší účinky popisované u triptanů (Medve et Andrews, 2009). Byly zkoušeny i jiné inhibitory syntázy NO, ale pro neúčinnost nebo nepříznivý farmakokineticý profil byl jejich vývoj zastaven.

### Léky ovlivňující glutamát

Glutamát má vícečetné působení v patofyziologii migrény. K uvolnění glutamátu s aktivací NMDA receptorů dochází při CSD. Jedním z antagonistů NMDA receptorů je ketamin, který u experimentálních zvířat blokuje CSD. Byl studován efekt intranazálního ketaminu 25 mg u pacientů s těžce probíhající auroou v rámci familiární hemiplegické migrény. U 7 z 13 pacientů ketamin reprodukovatelně snížil tíži a trvání neurologických deficitů. Počátek působení byl za 10–15 minut (Kaube et al., 2000).

Glutamát je dále důležitým excitačním mediátorem trigeminové nociceptivní dráhy. Různé typy glutamátových receptorů jsou široce zastoupeny v trigeminovém systému. Soudí se, že glutamát se uplatňuje při centrální senzitivaci a může mít vztah k chronifikaci migrény.

Tezampanel je antagonist AMPA a kainátových subtypů ionotropních glutamátových receptorů. Byla zkoumána účinnost tezampanelu při akutní léčbě migrenózních záchvatů v trojitě slepé studii se 45 pacienty. Byla srovnávána účinnost intravenózního tezampanelu v dávce 1–2 mg/kg, 6 mg subkutánního sumatriptanu a placeba. Účinnost byla 69 % u tezampanelu (p=0,017), 86 % u sumatriptanu (p<0,01) a 25 % u placeba (Sang et al., 2004). Výsledky další klinické studie s tezampanelem nebyly dosud publikovány.

### Tonabersat

Tonabersat je benzopyranový derivát, který je u zvířecích modelů schopen inhibovat CSD a cerebrovaskulární reakce na stimulaci trigeminového nervu. Byly provedeny dvě randomizované, dvojité slepé, placebem kontrolované

studie s různým výsledkem při léčbě akutních záchvatů migrény. V jedné studii byl tonabersát v dávce 15 mg a 40 mg lepší než placebo při úlevě bolesti do 2 hodin, druhá studie však bohužel neprokázala rozdíl mezi tonabersatem a placebem (Silberstein et al., 2009).

## Nové léky k profylaktické léčbě migrény

### Monoklonální protilátky proti CGRP nebo receptoru CGRP

Na základě znalostí o úloze CGRP v patogenezi migrény čtyři farmaceutické společnosti vyvinuly monoklonální protilátky proti CGRP nebo receptoru CGRP. Jejich výhodou je vysoká specifita, nízká toxicita a dlouhý poločas působení. Nemetabolizují se v játrech ani neeliminují ledvinami. Nemají farmakologické interakce. Zatím byly ukončeny studie 2. fáze těchto čtyř látek, a protože výsledky těchto studií jsou slibné, jsou některé látky již ve 3. fázi testování.

LY2951742 je monoklonální protilátka proti CGRP, byla testována u epizodické migrény. Podávala se subkutánně jedenkrát za 14 dní 150 mg po dobu 3 měsíců. Porovnával se počet dní s migrenózní bolestí hlavy během měsíce před léčbou (baseline) a v týdnech 9.–12. Pokles dnů s migrenózní bolestí hlavy byl 4,2 dne u LY2951742 a 3 dny u placebo ( $p=0,0030$ ). Nebyly zjištěny závažné vedlejší účinky (Dodick et al., 2014).

ALD403 je monoklonální protilátka proti CGRP. Byla testována v randomizované, dvojité slepé placebem kontrolované studii u pacientů s frekventní epizodickou migrénou. Porovnávala se frekvence migrenózních dnů před léčbou (baseline) a při léčbě v týdnech 5–8. Byla podávána jednorázově intravenózně v dávce 1 g. Pokles dnů s migrenózní bolestí hlavy byl 5,6 dne u ALD403 a 4,6 dne u placebo ( $p=0,0306$ ) (Dodick et al., 2014).

AMG334 je monoklonální protilátka proti CGRP receptoru. Byla testována u epizodické migrény. Podávala se jedenkrát měsíčně subkutánně v dávce 7 mg, 21 mg a 70 mg nebo placebo. Statisticky signifikantní snížení počtu dnů s migrénou bylo pozorováno u dávky 70 mg (–3,4 dne) oproti placebo (–2,28 dne) ( $p=0,021$ ). Při této dávce bylo také pozorováno statisticky významné snížení ve spotřebě akutní medikace. Lék byl snášen podobně jako placebo (Lenz et al., 2015).

TEV 48125 je monoklonální protilátka proti CGRP. Byla testována u chronické migrény. Podávala se subkutánně. Efekt byl zaznamenán již v prvním týdnu a byl významný po prvním měsíci léčby. Po třech měsících léčby došlo k 70% redukcí počtu hodin s bolestí hlavy, došlo i ke snížení akutní medikace. Vedlejší účinky byly jen mírné (Diener et al., 2015).

Jak bylo již uvedeno u jednotlivých látek, vedlejší účinky byly jen mírné. Nejčastěji se vyskytovaly infekce horních cest dýchacích, únava, bolesti v zádech a artralgie a lokální bolestivost v místě aplikace. Tyto příznaky se vyskytly v podobném zastoupení jak u zkoušených látek, tak u placebo (Dodick et al., 2014).

Zdá se tedy, že blokáda CGRP bude účinnou preventivní léčbou migrény. Zatím však žádá z monoklonálních protilátek nebyla testována dostatečně dlouho, abychom mohli vyloučit vedlejší účinky při dlouhodobém užívání. Rovněž dosud není znám důsledek případné tvorby protilátek proti těmto terapeutickým protilátkám. V současnosti čekáme na výsledky 3. fáze studií, které ještě probíhají.

### Antikonvulziva

V současnosti pouze valproová kyselina (valproát) a topiramát mají oficiálně prokázanou účinnost v profylaxi migrény. Některé menší studie poukazují na účinnost levetiracetamu v profylaxi migrény. V jedné nedávné prospektivní randomizované placebem kontrolované studii s 85 pacienty dostalo 27 pacientů levetiracetam 500 mg/den, 32 pacientů valproát 500 mg/den a 26 pacientů placebo. Ve skupině s levetiracetamem 63 % pacientů mělo více než 50% pokles ve frekvenci bolestí hlavy, ve skupině s valproátem 65 % a u placebo 15,4%. Rozdíl byl signifikantní při porovnání levetiracetamu nebo valproátu a placebo. Levetiracetam tedy prokázal účinnost v profylaxi migrény srovnatelnou se současně užívanými profylaktiky, jako je valproát (Sadeghian et al., 2014).

Ve studii s 323 pacienty byl zkoumán těžký carisbamát, nové antikonvulzivum vzniklé modifikací molekuly topiramátu, který nemá některé jeho vedlejší účinky. Byl zkoušen v dávce 100 mg, 300 mg nebo 600 mg denně po dobu 22 týdnů. Nebyl však účinnější než placebo (Cady et al., 2009).

Vyskytují se četnější práce o profylaktickém působení zonisamidu v profylaxi migré-

ny. Zonisamid je antiepileptikum s podobným mechanismem účinku jako topiramát. Jeho vysoká biologická dostupnost při podání per os a dlouhý poločas účinku umožňují jeho podávání jednou až dvakrát denně. Zonisamid v dávce do 100 mg denně podáván 3 nebo 6 měsíců významně snížil počet dní s bolestí hlavy a rovněž příznivě ovlivnil intenzitu bolesti hlavy u pacientů, kteří netolerovali topiramát. Zonisamid byl dobře tolerován, jen 12 % pacientů udávalo přechodné a snesitelné vedlejší účinky nevyžadující přerušení léčby (zhoršená koncentrace, ovlivnění nálady) (Villani et al., 2011).

Sami máme s levetiracetamem a zonisamidem dobré zkušenosti v profylaxi migrény, byť zatím jen ojedinelé.

### Neurostimulační techniky

Pro některé pacienty s refrakterními chronickými bolestmi hlavy nebo pro pacienty, kteří netolerují nebo nechťejí profylaktickou medikaci nebo mají kontraindikace, by mohla být alternativou periferní neuromodulace. V současné době se vyvíjejí jednak invazivní metody (stimulace okcipitálního nervu nebo stimulace ganglion sphenopalatinum), jednak neinvazivní metody (transkraniální magnetická stimulace, transkutánní stimulace n. vagus nebo transkutánní stimulace supraorbitálního nervu). Některé z těchto neuromodulačních technik lze užít k akutní léčbě migrény, některé při profylaxi migrény a některé pro obojí (Diener et al., 2015).

### Závěr

V současnosti existuje řada zajímavých terapeutických cílů a přístupů při akutní i profylaktické léčbě migrény. U antagonistů CGRP receptorů, do kterých se vkládala velká naděje při léčbě akutních záchvatů, není v současnosti jasné, zda jaterní toxicita, pozorovaná u telcagepantu při denním používání, je vlastností celé této skupiny léků nebo jen některých preparátů. V profylaktické léčbě jsou slibné výsledky dosavadních studií s monoklonálními protilátkami proti CGRP nebo CGRP receptoru. Randomizované studie s použitím neurostimulačních technik byly zatím provedeny jen s malým počtem pacientů a měly by být užity v současnosti jen v rámci klinických studií, zejména u chronických a refrakterních migreniků.

## LITERATURA

1. Cady R K, Mathew N, Diener H Ch, Hu P, Haas M, Novak GP. On behalf of the study Group. Evaluation of carisbamate for the treatment of migraine in a randomized, double – blind trial. *Headache* 2009; 49(2): 216–226.
2. Diener H Ch, Charles A, Goadsby PJ, Holle D. New therapeutic approaches for the prevention and treatment of migraine. *Lancet Neurol* 2015; 14(10): 1010–1022.
3. Dodick DW, Goadsby PJ, Spierings ELH, Scherer JC, Sweeney SP, Grayzel DS. Safety and efficacy of LY2951742, a monoclonal antibody to calcitonin gene – related peptide, for the prevention of migraine: a phase 2, randomized, double – blind, placebo – controlled study. *Lancet Neurol* 2014; 13(9): 885–892.
4. Dodick DW, Goadsby PJ, Silberstein SD, Lipton RB, Olesen J, Ashina M, Wilks K, Kudrow D, Kroll R, Kohnman B, Bargar R, Hirman J, Smith J. Safety and efficacy of ALD403, an antibody to calcitonin gene – related peptide, for the prevention of frequent episodic migraine. A randomized, double – blind, placebo – controlled, exploratory phase 2 trial. *Lancet Neurol* 2014; 13(11): 1100–1107.
5. Ferrari M, Farkkila M, Reuter U, Pilgrim A, Davis Ch, Krauss M, Diener H Ch. Acute treatment of migraine with the selective 5-HT<sub>1F</sub> receptor agonist lasmiditan – a randomized proof – of – concept trial. *Cephalalgia* 2010; 30(10): 1170–1178.
6. Ferrari MD, Farkkila M, Géraud G, and the COL MIG – 202 study group. Efficacy and tolerability of lasmiditan, an oral 5HT(1F) receptor agonist, for the acute treatment of migraine: a phase 2 randomized, placebo – controlled, parallel – group, dose – ranging study. *Lancet Neurol* 2012; 11(5): 405–413.
7. Goadsby PJ. Pathophysiology of migraine. *Neurol Clin* 2009; 27(2): 335–360.
8. Ho TW, Ferrari MD, Dodick DW, Galet V, Kost J, Fan X, Leibensperger H, Froman S, Assaid Ch, Lines Ch, Koppen H, Wanner PK. Efficacy and tolerability of MK – 0974 (telcagepant), a new oral antagonist of calcium gene – related peptide receptor, compared with zolmitriptan for acute migraine: a randomized, placebo – controlled, parallel – treatment trial. *Lancet* 2008; 372(9656): 2115–2123.
9. Ho TW, Connor KM, Yhang Y, Pearlman E, Koppenhaver J, Fan X, Lines Ch, Edvinsson L, Goadsby PJ, Michelson D. Randomized controlled trial of the CGRP receptor antagonist telcagepant for migraine prevention. *Neurology* 2014; 83(11): 958–966.
10. Kaube H, Herzog J, Kaufer T, Dichgans M, Diener HCH. Ketamine can stop aura in hemiplegic migraine. *Cephalalgia* 2000; 20(4): 268–270.
11. Kotas R. Současný pohled na patofyziologii migrény. *Cesk Slov Neurol N* 2011; 74/107(6): 654–661.
12. Kotas R. Bolesti hlavy v klinické praxi. Praha: Maxdorf, 2015: 312s.
13. Lenz R, Silberstein S, Dodick D, Reuter U, Ashina M, Saper J, Cady R, Chon Y, Dietrich J, Sun H. Results of a randomized, double – blind, placebo – controlled, phase 2 study to evaluate the efficacy and safety of AMG334 for the prevention of episodic migraine. *Cephalalgia* 2015; 35(Suppl 6): 5.
14. Medve R, Andrews J. Effects of fixed dose combination of nNOS inhibition and 5-HT agonism on progression of migraine with and without aura. *Cephalalgia* 2009; 29(1): 126.
15. Olesen J, Diener H Ch, Husstedt IW, Goadsby PJ, Hall D, Meier U, Pollentier S, Lesko LM. Calcitonin gene – related peptide receptor antagonist bibr4096bs for the acute treatment of migraine. *N Engl J Med* 2004; 350(11): 1104–1110.
16. Pietrobon D, Striessnig J. Neurobiology of migraine. *Nat Rev Neurosci* 2003; 4(5): 386–398.
17. Sadeghian H, Motiei–Langroudi R, Ghabaee M. Comparison of levetiracetam and sodium valproate in migraine prophylaxis: a randomized placebo–controlled study (abstract). 56<sup>th</sup> Annual Scientific Meeting, American Headache Society, June 26–29, 2014, Los Angeles, USA.
18. Sang CN, Ramadan NM, Wallihan RG, Chappell AS, Freitag FG, Smith TR, Silberstein SD, Johnson KW, Rhebus LA, Bleakman D, Ornstein PL, Arnold B, Tepper SJ, Vandenhende F. LY293558, a novel AMPA, GluR5 antagonist, is efficacious and well – tolerated in acute migraine. *Cephalalgia* 2004; 24(7): 596–602.
19. Silberstein SD, Schoenen J, Gobel H, Diener H Ch, Elkind AH, Klapper JA, Howard RA. Tonabersat, a gap–junction modulator: efficacy and safety in two randomized, placebo–controlled, dose–ranging studies of acute migraine. *Cephalalgia* 2009; 29(Suppl. 2): 17–27.
20. Villani V, Ciuffoli A, Prosperini L, Sette G. Zonisamide for migraine prophylaxis in topiramate-intolerant patients: an observational study. *Headache* 2011; 51: 287–291.