

Současné možnosti profylaktické léčby migrény

MUDr. Jolana Mračková, Ph.D.

Neurologická klinika FN Plzeň

Migréna patří v běžné populaci mezi velmi častá onemocnění. Je spojena se značnou disabilitou, a tím i s velkou socioekonomickou zátěží. Poslední roky však našťastí přinesly zásadní nové možnosti jak v akutní léčbě záchvatů migrény, tak v léčbě profylaktické, která má za cíl co nejvíce snížit frekvenci a intenzitu migrenózních atak. Dalším benefitem profylaktické léčby má optimálně být i zlepšení odpovědi na akutní léčbu. V neposlední řadě by pak měla profylaktická léčba zabránit přechodu migrény z formy epizodické do formy chronické a také eliminovat riziko rozvoje bolesti hlavy z nadužívání medikace. Profylaktická léčba migrény zahrnuje mnoho různých farmak s různým mechanismem účinku, jako jsou antihypertenziva, antidepresiva, antikonvulziva a v posledních letech také monoklonální protilátky proti calcitonin gene-related peptide (CGRP) a gepanty.

Klíčová slova: migréna, léčba, profylaxe, konvenční léky, monoklonální protilátky, gepanty.

Current options for prophylactic treatment of migraine

Migraine is a very common disease in the general population. It is associated with considerable disability and thus with a high socio-economic burden. Fortunately, recent years have brought fundamental new possibilities in both acute treatment of migraine attacks and prophylactic treatment, which aims to reduce the frequency and intensity of migraine attacks as much as possible. Another benefit of prophylactic treatment should optimally be the improvement of the response to acute treatment. Last but not least, prophylactic treatment should prevent the transformation of migraine from episodic to chronic form, and also eliminate the risk of developing headaches due to overuse of medication. Prophylactic migraine treatment includes many different drugs with different mechanisms of action, such as antihypertensive drugs, antidepressive medication, anticonvulsive medication, and in recent years, monoclonal antibodies against calcitonin gene-related peptide (CGRP) and gepants.

Key words: migraine, treatment, prophylaxis, conventional drugs, monoclonal antibodies, gepants.

Úvod

Migréna je frekvencí výskytu celosvětově třetí nejběžnější onemocnění, a zároveň je na prvních příčkách mezi nejvíce handicapujícími diagnózami (Steiner et al., 2020). Nemocní, kteří trpí 1–14 migrenózními dny v měsíci, mají migrénu epizodickou, zatímco nemocní s 15 a více migrenózními dny v měsíci již mají migrénu chronickou. Rizikové faktory pro chronifikaci migrény můžeme rozdělit na ovlivnitelné a neovlivnitelné. Mezi ovlivnitelné

řadíme především právě frekvenci atak a nadužívání akutní medikace, tedy situace, do kterých jsme schopni zasáhnout vhodným profylaktikem. Dále sem patří například obezita, stres, deprese a ankxieta. Mezi faktory, které ovlivnit nemůžeme, řadíme ženské pohlaví, věk, nízkou úroveň vzdělání, horší socioekonomickou situaci, a předpokládají se i vlivy genetické. Bolest hlavy z nadužívání medikace (medication overuse headache – MOH) vzniká jako výsledek nadužívání různých akutních

DECLARATIONS:

Declaration of originality:

The manuscript is original and has not been published or submitted elsewhere.

Ethical principles compliance:

The authors attest that their study was approved by the local Ethical Committee and is in compliance with human studies and animal welfare regulations of the authors' institutions as well as with the World Medical Association Declaration of Helsinki on Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects adopted by the 18th WMA General Assembly in Helsinki, Finland, in June 1964, with subsequent amendments, as well as with the ICMJE Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing, and Publication of Scholarly Work in Medical Journals, updated in December 2018, including patient consent where appropriate.

Conflict of interest:

Not applicable.

Consent for publication:

Not applicable.

Cit. zkr: *Neurol. praxi.* 2025;26(3):212-216

<https://doi.org/10.36290/neu.2025.019>

Článek přijat redakcí: 31. 1. 2025

Článek přijat k publikaci: 24. 2. 2025

MUDr. Jolana Mračková

mrackovaj@fnplzen.cz

antimigrenik a analgetik a zahrnuje nejčastěji abúzus triptanů, nesteroidních antirevmatik, méně opioidů a v dnešní době již vzácněji ergotaminových preparátů. Poslední dvě uvedené klinické jednotky (chronická migréna a MOH) jdou spolu do jisté míry ruku v ruce a často se jedná o léčebně poměrně svízelný stav. Zejména pacienti s MOH mnohdy nedostatečně reagují na léčbu klasickými profylaktiky.

Migréna je onemocnění, které pacienty zatěžuje jak během záchvatů, tak i mimo ně (Blumenfeld et al., 2011). Management migrény začíná stanovením správné diagnózy. Profylaxe je indikovaná zhruba u jedné třetiny pacientů (Lipton et al., 2007). Strategie této léčby zahrnuje i úpravu životního stylu, léčbu komorbidit, behaviorální terapii, fyzikální terapii a farmakologickou léčbu (Jenkins, 2020). Mnoho různých farmak rozličných skupin je používáno v profylaxi migrény, jako antihypertenziva, antidepresiva, antikonvulziva, monoklonální protilátky proti calcitonin gene-related peptid (CGRP) a gepanty (Lampl et al., 2023). Různými způsoby působení ovlivňují různé patofyziologické mechanismy migrény (Sprenger et al., 2018). Některé vedou k redukci neuronální senzitivace (Boyer et al., 2017).

K zahájení profylaxe nepřistupujeme u migreniků paušálně, ale za určitých podmínek. Jednou z nich je počet migrenózních dní, který by měl překročit čtyři v měsíci. Důležitá je i intenzita záchvatů, tedy profylaktická léčba je indikovaná u těžkých, prolongovaných záchvatů, které nepříznivě ovlivňují kvalitu života nemocných. Dalším faktorem, který je třeba zohlednit, je efekt akutní medikace – pokud je tato nedostatečně účinná nebo z nějakého důvodu kontraindikovaná, je na místě léčba profylaktická. Dřívější problém s akutní léčbou specifickými antimigreniky – triptany – u nemocných s kardiovaskulárním onemocněním nyní velmi vhodně řeší dostupnost gepantů, konkrétně rimegepantu, který je zatím v České republice k dispozici jako jediný z gepantů pro akutní medikaci.

V posledních letech dochází k významnému nárůstu studií zkoumajících preference a hodnoty pacientů s migrénou. Ukazuje se, že sami pacienti často projevují zájem o rozhodovací proces a jejich adherence k léčbě se může zlepšit, pokud jsou do něj aktivně zapojeni

(Barbosa et al., 2012). Rozvaha lékaře o terapeutickém postupu, s nímž by měl následně seznámit i pacienta, by správně měla zahrnovat: možnosti nefarmakologického ovlivnění onemocnění – v případě migrény především režimová opatření (pravidelný rytmus spánku a bdění, dostatek pravidelné fyzické aerobní aktivity, vyhýbání se provokačním faktorům záchvatů, jsou-li známé, jako například alkohol, některé potraviny, ...) a možnosti farmakologického přístupu. Mezi nimi musíme rozvažovat účinnost léku, rychlost účinku, způsob aplikace léku, frekvenci podání, cenu, vedlejší účinky, možnosti titrace a dávkování, přetrvávání účinku po vysazení. Vedlejší účinky je třeba posuzovat jak z hlediska těch negativních, tak i pro konkrétního pacienta pozitivních. Například hubnutí při léčbě topiramátem může být s výhodou u obézního pacienta, lék ze skupiny antidepresiv může příznivě ovlivnit komorbidní depresi, se kterou se u migreniků často setkáváme a nezdá se, že by byla neléčená, betablokátor může být výhodný u hypertonika nebo pacienta s tendencí k tachykardií. Medikace by měla být zahájena nízkou dávkou a postupně titrována, dokud není dosaženo nejnižší možné efektivní či nejvyšší tolerované (Tzankova et al., 2023). Jednotlivá farmaka lze případně vhodným způsobem kombinovat, je ale třeba myslet na jejich interakce.

Profylaxe migrény je v naprosté většině případů chronická, tedy trvá měsíce až roky. Pokud je potřeba, lze po určité době vysazení a stabilizace stavu při zhoršení profylaxi znovu zavést, může se ovšem stát, že dříve dobře fungující profylaktikum znovu nemá kýžený efekt. Za minimální dobu k ozřejmení jejího efektu se považují tři měsíce pravidelného užívání, což je zároveň i doba, kdy se případně projeví nežádoucí účinky, pokud nějaké jsou. Je však samozřejmě možné se s nimi setkat i později, zejména při navýšení dávky farmaka. Subakutní profylaxe („mini profylaxe“) se užívá zejména u pacientek s menstruační migrénou. V takovém případě

podáváme alespoň jeden den před menses a dále během krvácení nesteroidní antiflogistika – naproxen, případně indometacin či nimesulid. Alternativou je epizodické podávání triptanu s delším biologickým poločasem – naratriptan, frovatriptan (v České republice je však dlouhodobě nedostupný) (Niedermeyerová, 2009). Zajímavou možností je mini profylaxe s použitím gepantů, která je zatím předmětem zkoumání a je třeba dalších studií. Speciální situací je profylaxe epizodická – omezená na podání profylaktika před činnostmi, o které víme, že záchvat migrény vyvolává, jako například sexuální aktivita.

Aby byla profylaktická léčba považována za úspěšnou, je třeba redukce frekvence záchvatů o alespoň 50%. Pokud není dostatečný efekt monoterapie, lze profylaktika vhodným způsobem také kombinovat, vždy je však třeba zohlednit mechanismus působení i případné nežádoucí účinky jednotlivých preparátů a důslednými dotazy při kontrolách zjišťovat případnou netoleranci léku pacientem. Tato je mnohdy vázaná na vyšší dávky, po snížení může být lék lépe snášen a není tedy nutné ho vysazovat. Snášenlivost je však nutné hodnotit i v kontextu účinku. Obecně je vhodné si uvědomit, že v profylaxi migrény mnohdy k úspěšné léčbě postačují nižší dávky, než pokud je lék podáván z jiné indikace (např. epilepsie, deprese, ...).

V následujícím přehledu uvádíme s krátkou charakteristikou hlavní látky v současnosti užívané v profylaktické léčbě migrény v České republice (Tab. 1).

Léčba necílená na calcitonin gene-related peptid CGRP – klasická perorální profylaktická léčba

Antikonvulziva

Kyselina valproová/valproát sodný

Podává se obvykle 250–1 500 mg v jedné až dvou dávkách za kontrol krevního obrazu a jaterních testů. Závažným nežádoucím účinkem

Tab. 1. Klasická perorální profylaktická léčba – přehled hlavních preparátů

Profylaktika 1. volby	Profylaktika 2. volby	Profylaktika 3. volby
metoprolol	amitriptylin	cinarizin
topiramát	venlafaxin	gabapentin
kyselina valproová/valproát sodný	bisoprolol	zonisamid
(flunarizin)		magnesium
		ginkgo biloba, koenzym Q10, ...

může být hepatopatie, proto je u nemocných s již známým jaterním onemocněním valproát kontraindikován. Dalším zásadním nežádoucím účinkem je trombocytopenie. Mezi méně závažné, ale častější, pak patří nárůst tělesné hmotnosti, padání vlasů a třes rukou. Výhodou je možnost užití u nemocných s psychiatrickou komorbiditou – konkrétně s bipolární poruchou, kde může působit i jako stabilizátor nálady. Vzhledem k jeho teratogenním účinkům nemá být užit v léčbě žen ve fertilním věku bez současného zajištění vysoce účinnou kontracepcí.

Topiramát

Podává se obvykle 50–200 mg v jedné, ale častěji dvou dávkách. Vždy je však třeba pomalá a opatrná titrace z důvodu častější intolerance při rychlém nastoupení dávky. Nežádoucím účinkem mohou být parestezie končetin, mnohdy i velmi nepříjemně vnímané, hubnutí (které je však někdy žádoucí), zejména ve vyšších dávkách se někdy objevují poruchy paměti a koncentrace a zpomalení psychomotorického tempa. Setkat se můžeme také s břišním dyskomfortem. Vzhledem k riziku teratogenity může být užit u žen ve fertilním věku pouze za podmínky vysoce účinné kontracepce, i v tomto případě je vhodné přehodnocení léčby minimálně jednou ročně. Nutností je dokonalá informovanost pacientek před zahájením podávání, optimem pak podepsání informovaného souhlasu s léčbou. Kontraindikací je nefrolitiáza a glaukom s uzavřeným úhlem, opatrnosti je třeba i u nemocných s depresí. V průběhu léčby je nutný dostatečný příjem tekutin, neboť dehydratace může zvýšit riziko rozvoje nefrolitiázy.

Betablokátory

Přesný mechanismus působení betablokátorů v profylaxi migrény dosud není zcela objasněn, jedněmi z předpokládaných jsou ovlivnění aktivity hypothalamu nebo inhibice kortikálně se šířící depolarizace (Danesh et Gottschalk, 2019).

Lékem první volby je metoprolol v dávce 25–200 mg jedenkrát denně ráno. Kromě možného poklesu krevního tlaku může působit nepříjemně živé sny.

Druhou volbou je *bisoprolol* v dávce 5–10 mg jedenkrát denně ráno. Možné je užit také propranolol v dávce 40–240 mg denně,

v ČR je dostupný pouze v magistraliter receptuře. Obecnou kontraindikací léčby betablokátorem je astma bronchiale, převážně těžší formy, známá atrioventrikulární blokáda či tendence k bradykardii a chronická obstrukční plicní nemoc. Vhodné je zhruba s odstupem dvou týdnů po zahájení léčby provést EKG k vyloučení poruchy rytmu a změřit krevní tlak. Udává se i možnost negativního vlivu na komorbidní depresi, v praxi se s tímto působením ale setkáváme méně často. Nežádoucím účinkem, na který je třeba se někdy aktivně ptát u mužů migreniků, je erektilní dysfunkce.

Blokátory kalciových kanálů

Flunarizin, doporučovaný jako jeden z léků v první volbě v dávce 5–10 mg ráno, je bohužel na českém trhu dlouhodobě nedostupný. Alternativou je jako až třetí volba *cinarizin* v dávce až 75 mg rozděleně třikrát denně, jeho dostupnost v ČR nicméně také kolísá (v současnosti je k dispozici pouze varianta 25 mg v 1 tabletě). Oba bývají poměrně dobře snášeny, avšak za cenu nepříliš vysoké účinnosti. Mezi málo časté nežádoucí účinky těchto léků patří rozvoj extrapyramidových symptomů.

Antidepresiva

Amitriptylin, zástupce skupiny tricyklických antidepresiv, v dávce 25–50 mg večer, je dobře fungujícím profylaktikem, obzvláště vhodným u nemocných s poruchami spánku, zejména insomnií, a z podstaty svého působení i s komorbidní depresí. Nežádoucí účinky jsou celkem časté a vyplývají z jeho anticholinergního působení – zácpa, sucho v ústech, palpitace, tachykardie, mydriáza. Může se objevit únava, rozostřené vidění, prodloužení QT intervalu, ortostatická hypotenze (Ha et Gonzales, 2019).

Venlafaxin, zástupce SNRI, je v dávce 75–150 mg ráno či na večer rovněž vhodným profylaktikem u migreniků s komorbidní depresí. Nemocní mohou být při léčbě unavení, spaví, nebo naopak trpí insomnií, mohou pociťovat nauzeu.

Obě tato farmaka jsou léky druhé volby.

Nesteroidní antirevmatika

Naproxen, *indometacin* či *nimesulid* mohou fungovat, jak již bylo zmíněno, jako subakutní profylaxe u pacientek s menstruační migrénou.

Jako profylaktika třetí volby lze krom již zmiňovaného *cinarizinu* použít ještě řadu dalších z různých skupin (*candesartan*, *gabapentin*, *zonisamid*, *lisinopril*, *atenolol*, ...). Včetně doplňků stravy (*extrakt z ginkgo biloby*, *magnesium*, *riboflavin*, *koenzym Q10*, *devětsil lékařský*, *řimbaba obecná* ...). Výhodou zejména suplementů je jejich snadná dostupnost a dobrá tolerance, ovšem obecně nebývají tak účinné. Nejedná se nicméně o preparáty, jejichž užití je řazeno k nezbytným podmínkám pro budoucí zahájení anti-CGRP léčby. U chronické migrény lze využít také onabotulotoxin A, v tuto chvíli v ČR není hrazen z prostředků zdravotního pojištění.

Léčba cílená na CGRP

Do této kategorie řadíme biologickou léčbu – **monoklonální protilátky a perorální cílenou profylaktickou léčbu – gepanty**. V obou případech se na rozdíl od klasické profylaxe jedná o léčbu zasahující cíleně do patofyziologických mechanismů migrény. Jedná se o léčbu vysoce účinnou a velmi dobře tolerovanou. Nežádoucí účinky jsou málo časté, v naprosté většině nezávažné, a jen v malém procentu vedou k nutnosti switchu na jiný preparát. Můžeme se setkat především s kožními reakcemi (prakticky výhradně u subkutánního podání), se zácpou, zvýšeným vypadáváním vlasů.

Zhodnocení efektu této léčby probíhá v ČR po prvních třech měsících léčby (v zahraničí i po 6 měsících) a dále vždy v tříměsíčních intervalech. Za neefektivní je léčba považována, pokud počet dní s migrénou v měsíci (monthly migraine days – MMD) v každém jednotlivém měsíci u tří po sobě jdoucích měsíců je větší než 50 % výchozí hodnoty MMD před zahájením léčby. Relativní komplikace za této situace vzniká u malé části pacientů, kteří jsou takzvaní late responderi – pozdní odpovídači a efekt léčby u nich nastupuje později (Barbanti et al., 2023).

Biologická i perorální cílená profylaktická léčba jsou v ČR vázány na Centra pro diagnostiku a léčbu bolestí hlavy. Podmínkou nasazení dle SÚKL je průměrná frekvence více než čtyři MMD za poslední tři měsíce, a to za situace, kdy selže nebo je netolerována konvenční profylaxe alespoň dvěma léky z různých skupin, z nichž jeden je topiramát nebo valproát

INZERCE

Tab. 2. Monoklonální protilátky pro profylaktickou léčbu migrény

	Erenumab	Eptinezumab	Fremanezumab	Galkanezumab
Cílová struktura	CGRP receptor	CGRP ligand	CGRP ligand	CGRP ligand
Způsob podání	subkutánní	intravenózní	subkutánní	subkutánní
Dávkovací interval	à 1 měsíc (28 dní)	à 3 měsíce	à 1 měsíc/à 3 měsíce	à 1 měsíc

(pokud nejsou u konkrétního pacienta kontraindikovány).

Monoklonální protilátky

Jedná se o monoklonální protilátky proti CGRP, které jsou plně humánní nebo humanizované. Zatímco jediná z nich (*erenumab*) cílí na CGRP receptor, ostatní (*fremanezumab*, *galkanezumab*, *eptinezumab*) jsou zacíleny na CGRP ligand. Způsob aplikace a dávkovací schémata ukazuje tabulka 2.

Perorální cílená profylaktická léčba

Jde o skupinu gepantů, které rovněž působí bloádou CGRP receptoru. Na rozdíl od monoklonálních protilátek je jejich podání perorální (mimo těch, které v ČR nejsou re-

gistrovány, kde jsou k dispozici i preparáty ve formě nosního spreje – *zavegepant*,...).

K profylaxi je v ČR poměrně nově schválen *atogepant* (indikace epizodická i chronická migréna), podávání je každodenní – 60 mg 1 tbl. denně. O úhradu profylaktické léčby *rimegepantem* (indikace epizodická migréna) je třeba nadále žádat zdravotní pojišťovnu, dávkovací schéma je 75 mg 1 tbl. ob den. Benefitem obou léků je krom vysoké účinnosti a dobré snášenlivosti také krátké přetrvávání v organismu po vysazení, což může být s výhodou u pacientek, které při léčbě otěhotní.

Závěr

Poslední roky přinesly zásadní nové možnosti jak v akutní léčbě záchvatů migrény, tak v léčbě profylaktické, která má za cíl co nejví-

ce snížit frekvenci a intenzitu migrenózních atak. Dalším benefitem profylaktické léčby má optimálně být i zlepšení odpovědi na akutní léčbu. V neposlední řadě by pak měla profylaktická léčba zabránit přechodu migrény z formy epizodické do formy chronické, a také eliminovat riziko rozvoje medication overuse headache.

Monoklonální protilátky jsou nejvíce účinnou a obecně nejlépe tolerovanou profylaktickou léčbou migrény (Lampl et al., 2023). Přicházejí ke slovu při selhání konvenční profylaktické léčby.

Navzdory narůstajícím možnostem profylaktické léčby migrény zůstává optimalizace terapie pro konkrétního pacienta výzvou. Je nutno zohlednit věk, komorbiditu, životní styl, pracovní návyky a v neposlední řadě preference pacienta. Pacientovo zapojení je klíčové pro plán úspěšné preventivní léčby, která vyžaduje jeho dlouhodobý aktivní přístup stejně jako komunikaci s jeho ošetřujícím lékařem (Tzankova et al., 2023).

LITERATURA

1. Barbanti P, Aurilia C, Egeo G, et al.; Italian Migraine Registry study group. Late Response to Anti-CGRP Monoclonal Antibodies in Migraine: A Multicenter Prospective Observational Study. *Neurology*. 2023 Sep 12;101(11):482-488.
2. Barbosa CD, Balp MM, Kulich K, et al. A literature review to explore the link between treatment satisfaction and adherence, compliance, and persistence. *Patient Prefer Adherence*. 2012;6:39-48.
3. Blumenfeld AM, Varon SF, Wilcox TK, et al. Disability, HRQoL and resource use among chronic and episodic migraineurs: results from the International Burden of Migraine Study (IBMS). *Cephalgia*. 2011 Feb;31(3):301-15.
4. Boyer N, Signoret-Genest J, Artola A, et al. Propranolol tre-

- atment prevents chronic central sensitization induced by repeated dural stimulation. *Pain*. 2017 Oct;158(10):2025-2034.
5. Danesh A, Gottschalk PCH. Beta-Blockers for Migraine Prevention: a Review Article. *Curr Treat Options Neurol*. 2019 Mar 23;21(4):20. doi: 10.1007/s11940-019-0556-3.
6. Ha H, Gonzalez A. Migraine Headache Prophylaxis. *Am Fam Physician*. 2019 Jan 1;99(1):17-24.
7. Jenkins B. Migraine management. *Aust Prescr*. 2020 Oct;43(5):148-151.
8. Lampl C, MaassenVanDenBrink A, Deligianni CI et al. The comparative effectiveness of migraine preventive drugs: a systematic review and network meta-analysis. *J Headache Pain*. 2023 May 19;24(1):56.

9. Lipton RB, Bigal ME, Diamond M et al. Migraine prevalence, disease burden, and the need for preventive therapy. *Neurology*. 2007 Jan 30;68(5):343-9.
10. Niedermayerová I. Profylaktická léčba migrény. *Neurol. praxi*. 2009; 10(6): 369–371.
11. Sprenger T, Viana M, Tassorelli C. Current Prophylactic Medications for Migraine and Their Potential Mechanisms of Action. *Neurotherapeutics*. 2018 Apr;15(2):313-323.
12. Steiner TJ, Stovner LJ, Jensen R, et al. Migraine remains second among the world's causes of disability, and first among young women: findings from GBD2019. *J Headache Pain*. 2020;21:137.
13. Tzankova V, Becker WJ, Chan TLH. Pharmacologic prevention of migraine. *CMAJ*. 2023 Feb 6;195(5):E187-E192.