

# Gepanty – nové molekuly v léčbě migrény

MUDr. Petra Migalová

Centrum pro diagnostiku a léčbu bolestí hlavy, Neurologická klinika FN Ostrava

Migréna je časté invalidizující onemocnění. Celosvětová prevalence migrény se odhaduje mezi 10–15 %. Migréna často propuká již v dětském věku, kdy je poměr dívek a chlapců kloněn k vyššímu počtu u chlapců, během puberty se pak počty vyrovnávají. S pokračujícím věkem se poměr kloní více k ženskému pohlaví. Nejvíce však postihuje dospělé v produktivním věku, kde již výrazně převažují ženy nad muži. V České republice je více než milion migreniků. Většina z nich trpí migrénou epizodickou, nejméně dvacet procent z nich pak trpí formou chronickou, která se významně odráží na kvalitě života nemocného i jeho rodiny. V léčbě migrény zažíváme v posledních letech revoluci. Máme k dispozici specifickou medikaci akutní i profylaktickou v různých formách podání.

**Klíčová slova:** migréna, akutní léčba, CGRP, gepanty, rimegepant.

## Gepants – new molecules in migraine treatment

Migraine is a frequent disabling disease. The worldwide prevalence of migraine is estimated to be between 10–15%. Migraines often start already in childhood, when the ratio of girls to boys tends to be higher in boys, and during puberty the numbers even out. As age continues, the ratio leans more towards the female sex. However, it mostly affects adults of working age, where women already significantly outnumber men. There are more than a million migrainers in the Czech Republic. Most of them suffer from episodic migraine, while at least twenty percent of them suffer from the chronic form, which significantly affects the quality of life of the patient and her/his family. In recent years, we have experienced a revolution in the treatment of migraine. We have available specific acute and prophylactic medication in various forms of administration.

**Key words:** migraine, acute treatment, CGRP, gepants, rimegepant.

Migréna je třetí nejčastější neurologickou nemocí. Zároveň je i jednou z nejvíce handicapujících nemocí na světě (Nežádal, 2019). Podle amerických odhadů je migréna třetí nejzávažnější neurologickou nemocí ve vztahu k počtu let strávených v invaliditě. Léčba migrény je také finančně náročná, jak pro pacienta, tak pro pojišťovnu, tak pro zaměstnavatele.

Odhaduje se, že migrénou trpí miliarda lidí na celém světě. V České republice je přibližně kolem milionu pacientů s migrénou, z čehož nejméně 50 000 žen a mužů trpí migrénou chronickou.

U migrény se nejedná pouze o bolest, která pacienta paralyzuje. Nemocný zažívá i další nepříjemné projevy vegetativní, jako je fotofobie, fonofobie, osmofobie, nauzea

a zvracení. Souběžně s bolestí se objevuje i neschopnost soustředit se, někdy i potíže s výbavností slov a potíže s jemnou motorikou. Jednotlivý záchvat může až u 80 % pacientů předcházet předzvěst záchvatu neboli prodrom (nápadné zívání, únava, chutě na sladké a jídlo, časté močení, žízeň, podrážděnost, agresivita, ztuhlost šíje, průjmy, přecitlivělost na světlo, kognitivní potíže) (Recobrt, 2021). Přibližně u 20–30 % migreniků může být před nástupem vlastního záchvatu přítomna aura (rozšiřující se skotomy, světélkující fosfémy, parestezie jednostranných končetin, neobratnost horní končetiny a jazyka, závratě, potíže s expresí, dysartrie, výjimečně ataxie). Migréna má kromě prožitku bolesti i složku periferní a složku centrální. Periferní složka se

## 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 18<sup>th</sup> 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.* 2024;25(6):466-469

<https://doi.org/10.36290/neu.2024.073>

Článek přijat redakcí: 9. 9. 2024

Článek přijat k publikaci: 15. 11. 2024

MUDr. Petra Migalová

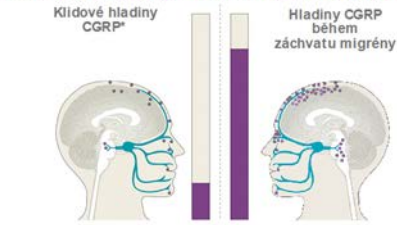
petra.migalova@fno.cz

**Obr. 1.** Plazmatické hladiny CGRP se během záchvatu migrény zvyšují; přeloženo podle Taylor D: *Monoclonal antibodies in the treatment of migraine*

## Rimegepant – antagonist receptorů peptidu souvisejícího s genem pro kalcitonin<sup>1</sup>

CGRP je důležitým mediátorem migrény a cílem při její léčbě.<sup>2-4</sup>

Plazmatické hladiny CGRP se během záchvatu migrény zvyšují.<sup>2-4</sup>



Převzato ze Schuster N, Rappoport A. *Nbr Adv Neuro* 2016

CGRP je peptidový neurotransmiter signalizující bolest a silný vazodilatátor.<sup>2</sup>

- Uvolňuje se ze senzoričích aferentních vláken trigeminu a spinálního jádra trigeminu.<sup>4</sup>

Studie prokázaly, že CGRP<sup>2,5</sup>

- a jeho plazmatické hladiny jsou u osob s migrénou zvýšené během záchvatů migrény i mimo ně.
- a jeho infuze pacientům s migrénou může vyvolat záchvat migrény.

projevuje unilaterálním typem bolesti. Méně často jsou pak u migrény kraniální autonomní symptomy, jako lakrimace, zarudnutí oka, nazální kongesce, ptóza, otok víčka a pocení na čele nebo v obličeji (Berbanti et al., 2020). Tyto příznaky jsou typičtější pro jiné primární bolesti hlavy, u migrény se ale také mohou vyskytnout.

Centrálním a méně známým doprovodným projevem je kožní allodynie. Jev, který normálně nevyvolá bolest (kartáčování vlasů nebo dotyk na jiné části těla), u těchto lidí vyvolá bolestivý vjem v oblasti hlavy, někdy i celé poloviny těla. Nemocní si často myslí, že migrénu jim vyprovokovala bolest krční páteře. Na rozdíl od cervikálie však allodynie odezní po skončení vlastního záchvatu. Všechny tyto jevy významně ovlivňují život osobní, pracovní a sociální. Výrazně zhoršují vnímanou kvalitu života. Jako komorbidita migrény se objevuje bolest hlavy z nadužívání medikace (MOH), časté jsou i komorbidity psychiatrické (deprese, úzkost, insomnie).

Podle počtu záchvatů za měsíc migrénu dělíme na epizodickou (EM) a chronickou (CM). Při nízkofrekvenční migréně má nemocný záchvat 1–8x do měsíce. Vysokofrekvenční/frekventní migréna postihuje pacienty více než 8 dní s migrénou do měsíce, ale méně než 15x do měsíce. Při chronické migréně (CM) má pacient více než 15 dní za měsíc bolest hlavy, více než 8 záchvatů splňuje diagnostická kritéria migrény a jiná příčina bolesti hlavy byla vyloučena.

S počtem záchvatů se mění charakteristika bolesti, je tupější a tlakovější, často nemocné budí v noci ze spaní. Doprovodné příznaky ustupují. Pacient sahá po dalších a dalších analgetických, ty postupem času ztrácí účinnost.

Aby lék zabral, musí užít vyšší dávku nebo musí léky kombinovat. Neužije-li lék, rozbolí ho hlava. Vzniká sekundárně navozená bolest hlavy z nadužívání akutní medikace – medication overuse headache (MOH). Mnozí tito pacienti berou akutní léky již ráno po probuzení, preventivně z obavy z bolesti. MOH je definována užitím běžných analgetik ve více než 15 dnech za měsíc, u triptanů a kombinovaných analgetik je to 10 dní. Migréna zcela ovládá život nemocného.

## Patofyziologie

Patofyziologie migrény stále i přes mnohé výzkumy není plně objasněna. Víme, že významnou roli v mechanismu neurovaskulárním a kortikálně se šířící deprese hrají vazoaktivní substance a neurotransmitery (O'Hare, Asher et Hibbard, 2021). CGRP (calcitonin gene related protein), neurokinin A, oxid dusnatý a substance P se uvolňují s perivaskulární nervovou aktivitou (Scuteri et Tonin, 2022). Pravděpodobně interagují se stěnou kapilár, což způsobuje vazodilataci, extravazaci proteinů a sterilní zánět (Guo et Cheng, 2021). Stimulace trigeminocervikálního komplexu je těmito látkami přenášena do thalamu a kortexu, které zaznamenávají bolest (Descheemaeker et al., 2022). Bylo pozorováno, že pacienti s migrénou mají sníženou funkci endogenních cest kontroly bolesti (Mungove et al., 2022). Proces bolesti hlavy tedy vyžaduje nejen aktivaci nociceptorů intrakraniálních struktur, ale i poruchu modulace. Od 80. let 20. století byl zkoumán vliv CGRP v patofyziologii migrény. Od roku 1988 je známo, že po podráždění trigeminovaskulárního systému dojde k uvolnění CGRP. Goadsby prokázal, že během migrenózního záchvatu dochází ke

změně hladiny CGRP (Goadsby, Edvinsson at Ekman, 1990) (Obr. 1). Lassen a kol. v roce 2002 vyvolali migrenózní záchvat infuzí CGRP u migreniků (Lassen et al., 2002). CGRP je klíčový mediátor senzitivace a iniciátor neurogenního zánětu a pravděpodobně hraje roli i v transformaci migrény epizodické ve formu chronickou (Edvinsson, Haanes et Warfvinge, 2019).

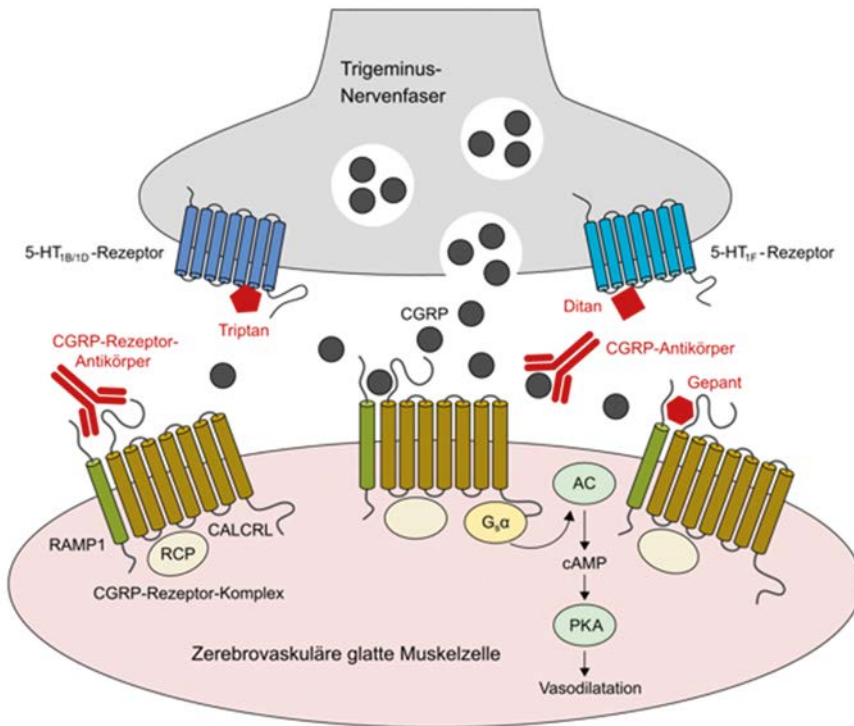
Předpokládá se, že dysregulace a nadměrná signalizace CGRP v periferním trigeminálním gangliu a trigeminálním nervu vede k hyperresponzivní neuronální signalizaci v aferentních neuronech snížením jejich aktivačního prahu a zvýšením excitability. Další potenciace a augmentace tohoto signálu mohou vést k přecitlivělosti k běžným migrenózním triggerům (Iyengar, Ossipov et Johnson, 2017). Podle současných studií intermitentního podávání antagonistů CGRP se zdá, že tyto senzibilizující příhody mohou být reverzibilní. Tyto léky narušují dysfunkční signalizaci CGRP, mohou snížit celkovou zátěž migrénou a působit preventivně proti chronifikaci migrény. Čím má pacient více záchvatů, tím je tento reverzibilní proces pomalejší (Lítalien et al., 2022).

## Léčba akutní

Stálíci v akutní léčbě migrény jsou nesteroidní antiflogistika (NSAID) a triptany, v minulosti byly hojně užívány ergotaminy. Všechny tyto typy léků částečně zasahují do patofyziologické osy migrény.

NSAID zasahují do kaskády rozvoje sterilního zánětu, nejedná se tedy o specifická antimigrenotika. Jejich užití je spojeno s recurrencí bolesti a možnými nežádoucími účinky gastrointestinálními (krvácení do GIT) nebo kardiovaskulárními. Triptany jsou agonisty serotoninových receptorů 5HT<sub>1B/1D</sub>. Ve svém principu zabraňují vazodilataci během migrény (Obr. 2). Efekt těchto léků nemusí být vždy dostatečný, jejich účinnost je časově omezená nebo není medikace plně tolerována. Při pozdním podání již lék není schopen účinně zastavit probíhající migrénu. Někteří pacienti jsou triptan refrakterní, tedy nefunguje jim žádný dostupný typ triptanu. Všechny tyto typy akutních léků s sebou také nesou riziko vzniku MOH. Navíc pacienti mají tendenci analgetika kombinovat, dle Ferrari běžný pacient kombinuje 3,8 léku (Ferrari et al., 2018).

**Obr. 2.** Migraine, targets for triptans, ditans, gepants



**Obr. 3.** Převzato z přednášky Nežádal T, Valkovič P: Rimegepant, pokrok v anti-CGRP terapii pro akutní i profylaktickou léčbu migrény, XIII. symposium o léčbě bolesti Brno 2023

**Rimegepant blokuje receptor CGRP – může snížit bolest a příznaky během záchvatu migrény a snížit frekvenci migrény<sup>1</sup>**



Před příchodem triptanů byly využívány i ergotaminy, které měly dobrou účinnost, nicméně měly jako kombinované analgetikum vysoký potenciál vzniku MOH. Vzhledem k tomu, že vyráběné čípky obsahovaly i phenobarbital, bylo vysoké i riziko vzniku závislosti na barbiturátech. V současné době jsou již užívány marginálně.

**Novinky v akutní léčbě**

Od roku 2022 je na českém trhu dostupný revoluční lék, rimegepant. Je zástupcem gepantů, což jsou malé nepeptidové molekuly ve formě perorálních tablet nebo nazálního spreje, které fungují na principu blokády CGRP receptoru, čímž zabraňují vasodilataci bez

akutní vazokonstrikce, inhibují rozvoj sterilního zánětu a inhibují přehnanou signalizaci bolesti (Obr. 3).

Jejich výzkum probíhal již kolem roku 2010. Z obavy z hepatotoxicity a nedostatečné perorální dostupnosti byly výzkumy na gepantech 1. generace (olcegepant, telcagepant) zastaveny. Po více než 10 letech výzkumů se na americkém trhu objevily nové generace gepantů v indikaci akutní i profylaktické (Argyriou et al., 2022). V akutním podání jsou užívány stejně jako triptany. Tedy ideální doba jejich užití je co nejdříve po začátku záchvatu. Ve studiích byla prokázána dobrá tolerance léku, srovnatelná s placebem. Jako nejčastější nežádoucí účinky byly hlášeny nauzea, závrať nebo únava.

Gepanty jsou pro své schopnosti užívány i v léčbě profylaktické. Dle Croopa užívání rimegepantu ob den vede k redukci o 4,3 migrenózního dne měsíčně při užívání v průběhu 9–12 týdnů (Croop et al., 2021).

**Rimegepant (Vydura/Nurtec)**

Rimegepant je gepant 2. generace. Na české trhu je dostupný od konce roku 2022. Jedná se o unikátní lék, je totiž schválen pro užití v akutní i v profylaktické indikaci. Je vyráběn v 1 síle o gramáži 75 mg. Má unikátní formu podání – lyofilizovaná perorální rozpustná tableta mentolové chuti, což umožňuje dobré vstřebání léku i u nauzeózních pacientů. Má dlouhý poločas účinnosti (11 hodin), úlevu od bolesti a vedlejších příznaků migrény přináší až na 48 hodin (www.sukl.cz).

V akutní indikaci je ideální užití tabletu již v prodromální fázi migrény. Rimegepant prokázal ve studiích nižší počet vedlejších účinků oproti placebo. V dalších studiích byla prokázána vyšší účinnost v úlevě od bolesti do 2 hodin po užití ve srovnání s placebem (21% rimegepant versus 11% placebo) a úlevu od nejvíce obtěžujících příznaků jako je nauzea, fonofobie, zvracení a fotofobie (35% rimegepant versus 27% placebo) (www.sukl.cz).

V akutním podání je rimegepant vhodný u pacientů s nedostatečnou účinností triptanů, dále u pacientů, kteří mají nežádoucí účinky při užití triptanů (vasokonstrikce) nebo u pacientů, u nichž je užití triptanů kontraindikováno (kardiovaskulární onemocnění). U rimegepantu také nebyl prokázán vznik MOH a je vhodným lékem při odvykací léčbě. Pro svůj dlouhý poločas účinnosti je také ideálním lékem u menstruační migrény s nedostatečným efektem triptanů. Při užívání rimegepantu došlo k redukci užívaných záchranných léků. Dlouhodobé užívání rimegepantu (až 52 týdnů) v akutní indikaci vede k redukci počtu migrenózních dní až o 6 měsíčně (Litalien et al., 2022). Při užívání rimegepantu také došlo k redukci užitých záchranných léků.

Rimegepant může být také použit jako doplňková akutní medikace při profylaktické léčbě monoklonálními protilátkami.

V profylaktické indikaci se podává netypicky jedna tableta obden. Ve studiích byla prokázána účinnost srovnatelná s monoklonálními protilátkami. Nebyly prokázány závažné nežá-

doucí účinky při jeho dlouhodobém podávání ve srovnání s placebem ([www.sukl.cz](http://www.sukl.cz)).

Limitací v širším užívání rimegepantu v ČR je bohužel jeho cena. Úhrada zdravotní pojišťovny pro profylaktické použití prozatím není schválena, je třeba nadále žádat revizního lékaře o schválení. Od 1. 10. 2024 je schválena úhrada rimegepantu v akutním užití u pacientů s epizodickou migrénou středně těžkou až těžkou (MIDAS skóre 11 a více bodů) s auroou a bez aury. Pacient musí mít 2 až 8 dní s migrénou za měsíc. Nedostatečně mu účinkovaly nejméně dva různé typy triptanů a kombinace triptanu s nesteroidním antiflogistikem, vždy ve třech po sobě následujících migrénách. Dále je lék hrazen, pokud jsou u daného pacienta triptany kontraindikovány nebo nebyly tolerovány. Léčba rimegepantem by měla být ukončena v případě nedostatečné účinnosti, tedy pokud nedojde ke zlepšení z těžké nebo středně těžké migrény na lehkou nebo bolest hlavy zcela neodezní během 2 hodin po podání léků. Zlepšení musí trvat nejméně 24 hodin po podání a nesmí se projevit významné nežádoucí účinky. Léčba musí být účinná ve třech po sobě jdoucích záchvatech migrény ([www.sukl.cz](http://www.sukl.cz)). Pokud pacient splňuje tato náročná kritéria úhrady, může mu rimegepant nově pro akutní užití předepsat každý neurolog, i mimo centra léčby bolestí hlavy.

## Atogepant (Aquipta)

Atogepant je gepant 2. generace registrovaný v USA a Evropě k profylaktické léčbě mig-

rény ve formě tablet. Je vyráběn v dávce 10, 30 a 60 mg. V České republice je dostupný pouze v dávce 60 mg. Kromě afinity k CGRP receptoru má i afinitu k receptoru AMY, který má také význam v patofyziologii migrény. Ve studiích s epizodickou migrénou je podáván denně. Ve srovnání s ostatními gepanty má nejvíce nežádoucích účinků – nauzea, zácpa, somnolence a elevace jaterních enzymů AST/ALT (Rissardo et Fornari Caprara, 2022). V ČR je již registrován pro profylaktické použití, na trh byl uveden nedávno. Dále v ČR v současné době probíhají studie podávání atogepantu v akutní indikaci.

## Bregepant (Ubrelyvy)

Ubregepant je perorální gepant 2. generace ve formě tablet o síle 50 mg a 100 mg. Při nedostatečném účinku 50 mg tablety lze užít další tabletu nejdříve po 2 hodinách. Je indikován k užití u akutní migrény v USA. Ve studiích prokázal efektivitu v úlevě od bolesti do 2 hodin. Poločas účinku je 5–7 hodin. Jeho vstřebání může být zpomaleno po požití tučného jídla. Metabolizuje se v játrech pomocí CYP3A4. Protože prochází hematoencefalickou bariérou, má výraznější nežádoucí účinky na CNS – somnolence. Mezi další nežádoucí účinky patří nauzea a pocit suchých úst (Rissardo et Fornari Caprara, 2022). V ČR není ubregepant registrován.

## Zavegepant (Zavzpret)

Zavegepant je gepant 3. generace registrovaný v USA k léčbě akutní migrény ve for-

mě nazálního spreje. Je dostupný v gramáži 10 mg. Vzhledem k formě podání má dobrou biologickou dostupnost a nedochází u něj k elevaci jaterních testů. Mezi nejčastější nežádoucí účinky patří dysgeusie a diskomfort v nose (Rissardo et Fornari Caprara, 2022). V ČR prozatím není registrován.

## Závěr

Migréna je handicapující chronické onemocnění provázené nepříjemnou bolestí a doprovodnými nepříjemnými vedlejšími projevy, které výrazně zasahují do osobního i pracovního života nemocných. S rostoucím počtem záchvatů narůstá spotřeba analgetik, polypragmatie a nežádoucí účinky z užívání analgetik. Pro část pacientů je efekt triptanů nedostatečný, netolerují je a nebo je jejich použití kontraindikováno. Pro tyto pacienty je vhodná nová léčba gepanty, které mají dobrou účinnost, jsou dobře tolerovány a nemají nežádoucí účinky způsobené vazokonstrikcí jako triptany. Unikátním lékem je rimegepant, který lze užít ve formě akutní i profylaktické. Jeho širší využití je prozatím limitováno cenou. Od 1. 10. je hrazen ve specifických případech v léčbě akutní (pacienti s epizodickou migrénou, kteří jsou na léčbu triptany rezistentní nebo je jejich použití kontraindikováno či triptany netolerují). Dalším schváleným gepantem v ČR je atogepant, který je indikován k profylaktické medikaci. Jejich úspěšnost nám ukáže čas a zkušenosti pacientů.

## LITERATURA

- Argyriou AA, Mantovani E, Mitsikostas DD, et al. A systematic review with expert opinion on the role of gepants for the preventive and abortive treatment of migraine. *Expert Rev. Neurother.* 2022;22:469-488. doi: 10.1080/14737175.2022.2091435.
- Barbanti P, Brighina F, Egea G, et al. Migraine as a cortical brain disorder. *Headache.* 2020;60(9):2103-2114.
- Croop R, Lipton RB, Kudrow D, et al. Oral rimegepant for preventive treatment of migraine: a phase 2/3, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2021;397:51-60.
- Descheemaeker A, Poras H, Wurm M, et al. Dual enkephalinase inhibitor PL37 as a potential novel treatment of migraine: Evidence from a rat model. *Brain.* 2022;145:2664-2670. doi: 10.1093/brain/awac139.
- Edvinsson L, Haanes KA, Warfvinge K. Does inflammation have a role in migraine? *Nat Rev Neurol.* 2019;15:483-490.
- Ferrari A, Baraldi C, Licata et al. Polypharmacy Among Headache Patients: A Cross-Sectional Study. *CNS Drugs.* 2018;32:567-578.

- Goadsby PJ, Edvinsson L, Ekman R. Vasoactive peptide release in the extra-cerebral circulation of humans during migraine headache. *Ann. Neurol.* 1990;28:183-187. doi: 10.1002/ana.410280213.
- Guo Y, Cheng Y, An J, et al. Neuropeptide changes in an improved migraine model with repeat stimulations. *Transl. Neurosci.* 2021;12:523-532. doi: 10.1515/tnsci-2020-0201.
- Iyengar S, Ossipov MH, Johnson KW. The role of calcitonin gene-related peptide in peripheral and central pain mechanisms including migraine. *Pain.* 2017;158:543-5.
- Lassen LH, Haderslev PA, Jacobsen VB, et al. CGRP may play a causative role in migraine. *Cephalalgia Int. J. Headache.* 2002;22:54-61. doi: 10.1046/j.1468-2982.2002.00310.x.
- L'Italiani G, Popoff E, Johnston K, et al. Rimegepant 75mg for acute treatment of migraine is associated with significant reduction in monthly migraine days: Results from a long-term open label study. *Cephalalgia Reports.* 2022;5:1-11. DOI:10.1177/25158163221075596.
- Mungoven TJ, Marciszewski KK, Macefield VG, et al. Al-

- terations in pain processing circuitries in episodic migraine. *J. Headache Pain.* 2022;23:9. doi: 10.1186/s10194-021-01381-w.
- Nežádal T. Chronická migréna. *Neurol. praxi.* 2019;20(2):115-120.
- O'Hare L, Asher JM, Hibbard PB. Migraine Visual Aura and Cortical Spreading Depression-Linking Mathematical Models to Empirical Evidence. *Vision.* 2021;5:30. doi: 10.3390/vision5020030.
- Recober A. Pathophysiology of Migraine. *Continuum (Minneapolis Minn).* 2021;27(3): 586-596. doi: 10.1212/CON.0000000000000983.
- Rissardo JP, Fornari Caprara AL. Gepants for Acute and Preventive Migraine Treatment: A Narrative Review *Brain Sci.* 2022;12(12):1612. Published online 2022 Nov 24. doi: 10.3390/brainsci12121612.
- Scuteri D, Tonin P, Nicotera P, et al. Real world considerations for newly approved CGRP receptor antagonists in migraine care. *Expert Rev. Neurother.* 2022;22:221-230. doi: 10.1080/14737175.2022.2049758.
- [www.sukl.cz/lecviva/souhrny-2024](http://www.sukl.cz/lecviva/souhrny-2024).