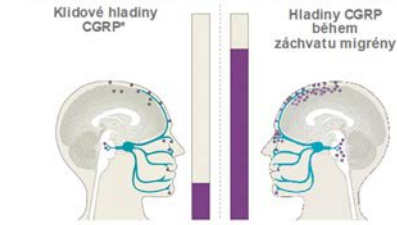


**Obr. 1.** Plazmatické hladiny CGRP se během záchvatu migrény zvyšují; přeloženo podle Taylor D: *Monoclonal antibodies in the treatment of migraine*

## 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 T, Rapoport A. *Neur* 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 (Bebantani 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 alldynie 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 (Mungov 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).