

Akutní a profylaktická terapie migrény

Andrea Bártková

Neurologická klinika LF UP a FN v Olomouci

Migréna patří mezi nejčastější neurologická onemocnění. Celosvětově je postižen přibližně každý sedmý jedinec. S rozvojem nových poznatků o etiopatogenezi přichází nové léčebné možnosti. Stručný přehled v ČR dostupné akutní a preventivní léčby migrény je předmětem tohoto sdělení.

Klíčová slova: migréna, akutní a profylaktická léčba, triptany, monoklonální protilátky proti CGRP, botulotoxin A.

Acute and preventive migraine treatment

Migraine is one of the most common neurological diseases. About one in seven individuals are affected worldwide. With the development of new knowledge on etiopathogenesis, new treatment options are available.

The subject of this talk is a brief overview of acute and preventive migraine treatments available in the Czech Republic.

Key words: migraine, acute and preventive treatment, triptans, CGRP monoclonal antibodies, botulinum neurotoxin A.

Úvod

Migréna je běžné neurologické onemocnění, které postihuje kolem 10 % celosvětové populace, přičemž ženy jsou postiženy 3× častěji než muži (1).

Pro toto onemocnění jsou charakteristické opakované epizody silné bolesti hlavy provázené řadou dalších příznaků, např. nevolností se zvracením, zvýšenou citlivostí na světlo (fotofobie), hluk (fonofobie) a intolerancí fyzické zátěže (definované jako migréna bez aury viz Tab. 1.). Asi u 1/3 migreniků se vyskytuje migréna s neurologickými příznaky, nejčastěji zrakovými (definovaná jako migréna s aurou). Z výsledků řady registrů vyplývá, že migréna je nejvíce invalidizujícím a nejnákladnějším onemocněním ve skupině nefatálních chorob (2, 3). Frekvence záchvatů je u jednotlivých pacientů velmi odlišná. Více než 33 % migreniků má potíže čtyři a více dní v měsíci, 5 % trpí bolestmi více než 15 dní v měsíci (chronická migréna viz Tab. 2.). Tento faktor rozhoduje o tom, zda bude zahájena léčba symptomatická/akutní (k potlačení již probíhající epizody), nebo léčba profylaktická/preventivní. Za kritéria pro zahájení profylaktické terapie lze

považovat více než tři až čtyři silné záchvaty migrény za měsíc, trvání jedné ataky déle než 48 hodin, intoleranci nebo kontraindikaci symptomatické léčby.

Migréna je celoživotní chronické onemocnění. Léčbou lze uspokojivě modulovat průběh a intenzitu projevů choroby. S novými terapeutickými možnostmi musíme věřit, že donedávna platné Wolfovo rčení, že migréna sice nezabíjí, ale dovede nemocnému připravit peklo na zemi, s příchodem moderních antimigreniků ztratí na síle.

Základem terapie migrény je pokus o odstranění spouštěcích faktorů, úprava životosprávy, režimu spánku, dietních návyků.

Akutní farmakologická léčba migrény

Akutní léčba se liší podle tíže a frekvence záchvatů u jednotlivého pacienta. U lehčích epizod vystačíme s běžnými **nekombinovanými analgetiky** obsahujícími např. paracetamol 1000 mg, nebo metamizol 500 mg. Další možností je použití **nesteroidních antiflogistik**, např. ibuprofenu

400–600 mg, indometacinu ve formě rektálních čípků 50–100 mg, nimesulidu 100 mg a dalších. Kombinovaným analgetikům se raději, pro riziko rozvoje závislosti, vyhýbáme. Vhodná je **kombinace s podáním prokinetik/antiemetik** (metoklopramid, thietylperazin, ondansetron), díky které dojde k lepší evakuaci žaludku, zvýšení resorpce podávaných analgetik a potlačení nauzey a zvracení.

U středně těžkých a těžkých záchvatů, které omezují pracovní schopnost a interferují s denními i společenskými aktivitami, je indikována terapie specifickými antimigreniky, agonisty 5-hydroxytriptaminových (HT) receptorů, tzv. **triptany**. Triptany blokují uvolnění substance P a calcitonin gene related peptide (CGRP) pomocí presynaptické blokády serotoninových 5-HT_{1B} či 5-HT_{1D} (5-HT_{1F}) receptorů na periférii trigeminovaskulárního komplexu a v zadních rožích míšních, čímž brání rozvoji neurogenního zánětu a extravazaci plazmatických proteinů.

Z původních sedmi (sumatriptan, eletriptan, naratriptan, zolmitriptan, almotriptan, rizatriptan a frovatriptan) jsou v ČR komerčně dostupní

pouze čtyři zástupci triptanové skupiny (sumatriptan, naratriptan, eletriptan a zolmitriptan). Efekt triptanové skupiny je obdobný. Liší se selektivitou a afinitou k 5-HT₁ receptorům, farmakokinetickými a farmakodynamickými vlastnostmi. Mezi přípravky s rychlým nástupem účinku patří eletriptan, sumatriptan a zolmitriptan. Prodloužený nástup účinku je charakteristický pro naratriptan a frovatriptan. Tzv. „krátké triptany“ mají razantnější účinek, ale zároveň jsou provázeny vyšší četností nežádoucích účinků. Naopak u „pomalých triptanů“ efekt nastupuje pozvolna, trvá déle, jsou lépe tolerovány, nicméně řada pacientů považuje jejich účinek za nedostatečný. Při výběru vhodného přípravku by měly být zvažovány jak jeho farmakologické vlastnosti a bezpečnostní profil, tak i individuální preference nemocných. Bohužel výběr je významně ovlivněn cenou přípravku a jeho dostupností na českém trhu. Finančně je nejdostupnější sumatriptan, který je vyráběn řadou generických firem a je z velké části hrazen zdravotními pojišťovnami. Rychlý nástup účinku, vysoká účinnost, relativně dobrá tolerance i příznivá cena z něj v terapii migrény učinily tzv. zlatý standard. Výhodou je jeho dostupnost v různých lékových formách (50 a 100mg tablety, 20mg nosní sprej, 6mg autoinjektor pro subkutánní podání). Parenterální formy jsou vhodné pro terapii epizod spojených s nauzeou a vomitem. Naopak nevýhodou sumatriptanu je vysoká míra návratu bolesti hlavy do 24 hodin po použití. Maximální denní dávka je 200 mg p. o. a 2x 6 mg s.c.

Razantní účinek eletriptanu 40, 80 mg se dostavuje do 30 minut, vysoký efekt je provázen nejnižší mírou rekurence bolesti hlavy za 24 hodin po užití. Nevýhodou je vyšší frekvence nežádoucích účinků. Doporučená jednotlivá dávka je 40 a 80 mg.

Zolmitriptan 5 mg je od října 2019 na českém trhu opětovně dostupný ve formě dispergovatelných tablet. Jde o rychlý triptan s nežádoucími účinky podobnými sumatriptanu.

Naratriptan 2,5 mg byl speciálně vyvinut jako velmi dobře tolerovaný triptan s relativně pomalým nástupem účinku, déletrvým efektem (cca 12 hodin), pro který jej lze použít jako krátkodobou profylaxi menstruační migrény nebo terapie migrenózní epizody s iniciálními prodromy. Jeho výhodou je kromě dobré snášenlivosti i nízké procento rekurence bolesti hlavy. Nevýhodou je relativně slabý analgetický efekt, který lze navýšit kombinací naratriptanu

Tab. 1. Diagnostická kritéria pro migrénu bez aury (upraveno dle ICHD-3, 2018)

Diagnostická kritéria pro migrénu bez aury (upraveno dle ICHD-3, 2018)	
A: trvání jednotlivé ataky bez léčby/nebo při nedostatečné léčbě 4–72 hodin	
B: bolesti hlavy splňují alespoň dvě z následujících podmínek:	
1. jednostranná lokalizace	
2. pulzující charakter	
3. střední a silná intenzita	
4. akcentace fyzickou aktivitou	
C: přítomnost alespoň jednoho z následujících příznaků:	
1. foto- a fonofobie	
2. nauzea/zvracení	
D: nebylo prokázáno jiné onemocnění	

Tab. 2. Diagnostická kritéria pro chronickou migrénu (upraveno dle ICHD-3; 2018)

výskyt bolestí hlavy migrenózního či tenzního charakteru patnáct a více dnů v měsíci po dobu delší než tři měsíce
anamnéza migrény s aurou nebo bez aury
minimálně osm atak bolestí hlavy za měsíc a po dobu tří měsíců musí splňovat charakteristiky migrény s aurou nebo bez aury

Tab. 3. Přehled triptanů dostupných na českém trhu

Sumatriptan (Rosemig, Rosemig Sprintab, Sumatriptan Mylan, Actavis, Imigran...)	50 a 100mg tbl. dispergovatelné tbl. 20mg nosní spray, 6mg autoinjektor	rychlý triptan, dobrý efekt i tolerance, zlatý standard
Eletriptan (Relpax)	40, 80 mg tbl.	velmi rychlý triptan (30 min), razantní efekt, relat. dobrá tolerance
Zolmitriptan (Zolmitriptan Actavis)	5mg dispergovatelné tbl.	rychlý triptan, dobrý efekt na vegetativní příznaky, dobrá tolerance
Naratriptan (Naramig)	2,5mg tbl.	pomalý triptan, slabší efekt, velmi dobrá tolerance, možno využít jako krátkodobé profylaktikum

s nesteroidním antiflogistikem. Přehled triptanů dostupných na českém trhu uvádí Tab. 3.

Pro vysoké riziko rozvoje bolestí hlavy z nadužívání akutní medikace u všech triptanů platí restrikce užití méně než 10 dní v měsíci či maximálně 2x do týdne.

Mezi nejčastější vedlejší účinky triptanů patří návaly tepla a tlaku do hrudi a hlavy, pocity stahování hrdla, parestézie v okolí úst. Pro jejich typický charakter a lokalizaci se vžil anglický označení hrudní symptomu („chest symptoms“). Dalšími často zmiňovanými vedlejšími účinky jsou spavost, malátnost a závratě. Jedná se o projevy vesměs zcela neškodné a plně regredující. Ovšem pro zajištění dobré spolupráce je nutné pacienty před prvním užitím informovat o možnosti jejich krátkodobého výskytu a benigním charakteru.

Přítomnost 5-HT_{1B} receptorů v koronárních tepnách vysvětluje vazokonstrikční triptanový efekt. Proto je třeba se podání triptanů vyhnout u hemiplegické a kmenové migrény. Mezi absolutní kontraindikace podání patří anamnéza akutního infarktu myokardu, dále Prinzmetalova

angina, dekompenzovaná arteriální hypertenze a ischemická cévní mozková příhoda.

Při podávání triptanů v graviditě je nutné vážit možný přínos a riziko léčby. Dle souhrnné meta-analýzy porovnávající výskyt kongenitálních defektů, časných spontánních abortů a prematurity nebyl zjištěn rozdíl mezi ženami s a bez expozice triptanům. Pro uterotonický a vazokonstrikční efekt v uteroplacentárním řečišti není terapie triptany ve třetím trimestru doporučena (5–7).

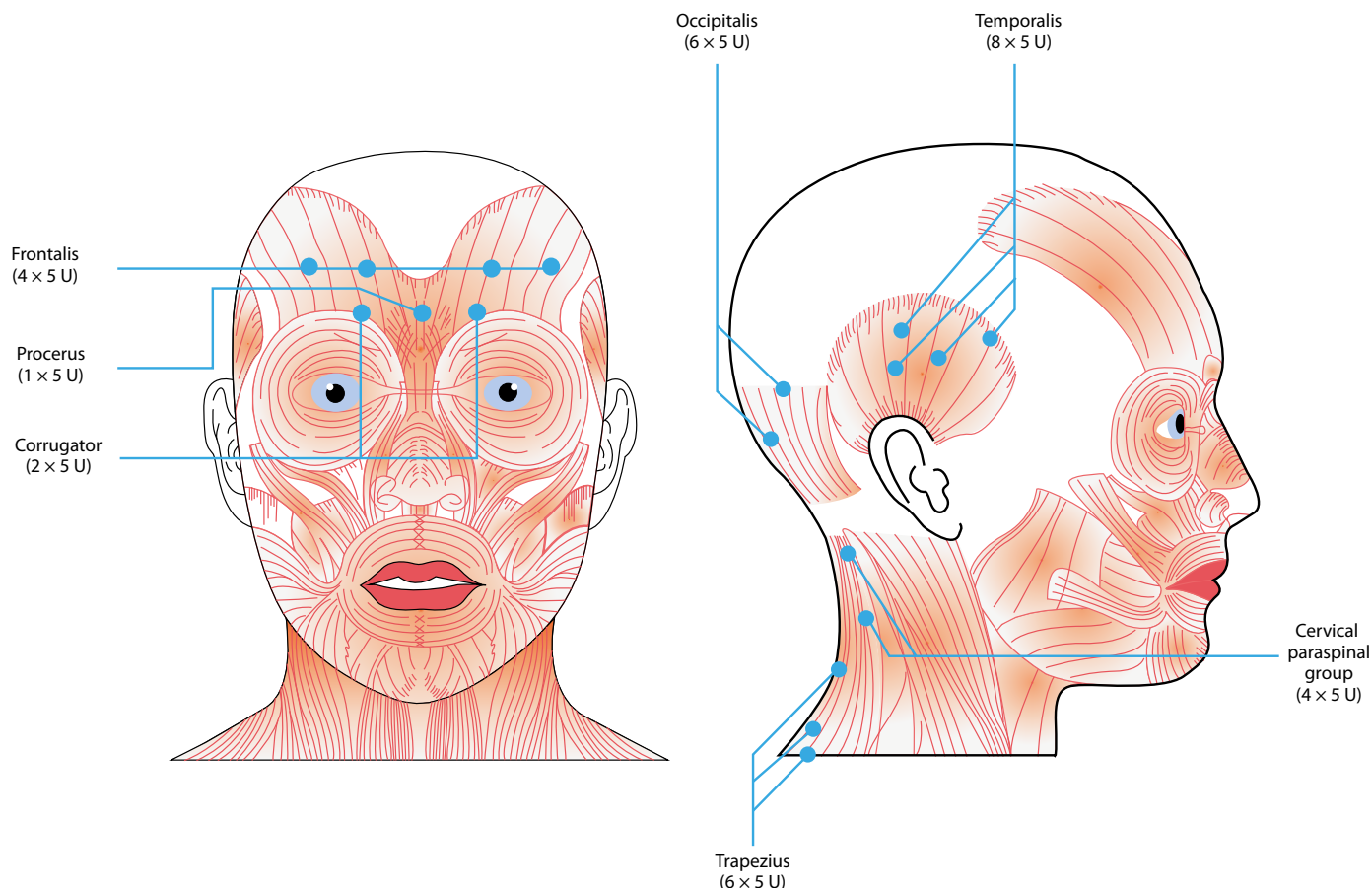
V souvislosti s užíváním triptanů, zejména v kombinaci se selektivními inhibitory vychytávání serotoninu (SSRI) nebo selektivními inhibitory vychytávání serotoninu a noradrenalinu (SRNI), je diskutována možnost rozvoje serotoninového syndromu (8).

Praktická doporučení pro užívání triptanové skupiny

Léčbu triptany většinou zahajujeme sumatriptanem 50 mg jako zlatým standardem.

Léčivo je nutno užít v období narůstající bolesti.

Obr. 1. Lokalizace aplikačních bodů Botoxu dle paradigmatu studie PREEMPT v preventivní léčbě chronické migrény. Copyright Allergan s.r.o. Upraveno dle (4)



Při nízké efektivitě je nutné vyzkoušet vyšší dávku, jinou lékovou formu nebo další druh triptanu.

Při selhání či intoleranci je třeba ověřit, zda se jedná o efekt jednoho léčiva, nebo pacient hůře toleruje všechna léčiva této skupiny.

Odpověď je individuální a nelze jednoznačně předikovat.

U migrény s aurou triptan užít po odeznění aury, ačkoli lze užít i během aury, efekt je lepší až při aplikaci v období začátku bolesti.

U migrén s frekventními atakami nepodávat triptany více než 10 dní v měsíci či více než 2x v týdnu pro riziko rozvoje bolestí hlavy z nadužívání akutní medikace.

Jednotlivé druhy triptanů mezi sebou nelze týž den kombinovat.

Novým specificky působícím antimigrenikem, které se váže na 5HT_{1F} receptory, je lasmiditan, který byl v říjnu 2019 schválen FDA k léčbě akutního záchvatu migrény.

Profylaktická léčba migrény

Doporučení pro iniciaci profylaktické terapie nejsou striktně stanovena. O zahájení profylaktické

ké léčby bychom měli začít uvažovat v případě čtyř a více migrenózních dní v měsíci nebo při těžkých, několik dní trvajících záchvatech, které špatně reagují na akutní léčbu. Cílem preventivní léčby je snížení frekvence výskytu, tíže a délky trvání ataky, spotřeby akutní medikace, což sekundárně vede k omezení rizika nadužívání léků.

Většina současných profylaktik byla vyvinuta pro léčbu jiných onemocnění než migrény, i proto je zatížena řadou nežádoucích účinků (ospalost, kognitivní zpomalení, závrať, přírůstek tělesné hmotnosti a řada dalších). Za profylaktikum můžeme zvolit léky z několika skupin. Mezi nejčastější a neefektivnější patří **antiepileptika s neuromodulačním efektem** (valproát 500–1200 mg; topiramát 25–150 mg), **antidepresiva** (tricyklika – amitriptylin 25–150 mg; SNRI – venlafaxin 75–150 mg), z antihypertenziv pak **betablokátory** (metoprolol 50–200 mg). Přípravek volíme s ohledem na životní styl, komorbiditu a potřeby konkrétního pacienta (deprese, insomnie, arteriální hypertenze, elektroencefalografický náález, obezita). Většina migreniků je senzitivních k podávané terapii, proto reagují na nižší dávky léčiv, než je obvyklé při podání stejných léčiv v jiných indikacích. Pro lepší snášenlivost cíl-

me podání profylaktik do jedné večerní dávky, tak aby pacient potenciální nežádoucí účinky zaspal. Přesto, že takto můžeme dosáhnout 50% zlepšení onemocnění u 50–75 % pacientů (9), je tato terapie zatížena nedostatečnou adherencí a perzistencí. Z databáze více než 4600 pacientů vyplývá, že po šesti měsících přerušilo preventivní terapii minimálně 73 % nemocných.

Profylaktikum se užívá denně, obvykle minimálně 6–12 měsíců, někdy i déle. Začíná se vždy nízkou dávkou na večer. Dávka se postupně zvyšuje, dokud nedosáhne účinnosti (do stropové dávky), nebo nedojde k výskytu vedlejších účinků. Pacient by měl být poučen o potřebě postupné titrace vybraného profylaktika a časovém horizontu, ve kterém může očekávat efekt léčby. Informovanost nemocného zvyšuje jeho compliance a redukuje zklamání při nedostatečně rychlé terapeutické odpovědi. Monoterapie je preferována, ale mnohdy se nevyhne kombinaci profylaktik (10–16). Přehled základních profylaktických skupin uvádí Tab. 4.

Mezi modernější profylaktické přístupy, zejména v léčbě chronické a frekventní epizodické migrény se řadí **injekční aplikace**

onabotulinumtoxinu A 155–195 IU do oblasti skalpu a šíje podle přesně stanoveného paradigmatu studie PREEMPT (Phase III REsearch Evaluating Migraine Prophylaxis Therapy), viz Obr. 1., podávaného vždy ve dvanáctitýdenních cyklech (17).

Souhrnná analýza studie PREEMPT 1, 2 ukázala u pacientů s chronickou migrénou významnou redukci průměrného počtu dní i jednotlivých epizod bolesti hlavy ve srovnání s výchozími hodnotami, rovněž redukci dní s těžkou bolestí hlavy a disabilitou (18).

Na základě těchto výsledků byla léčba onabotulinumtoxinem v roce 2010 schválena FDA pro léčbu chronické migrény.

Efekt a bezpečnost onabotulinumtoxinu v následujících letech potvrdily subanalýzy PREEMPT projektu a sledování z klinické praxe (19).

Mechanismus účinku botulotoxinu je víceúrovňový a ne zcela známý. Narušením exocytózy toxin brání uvolňování nejen acetylcholinu, ale i CGRP, glutamátu, substance P a dalších mediátorů z presynaptických periferních nervových zakončení. Tlumí periferní senzitivizaci, nepřímo zasahuje i senzitivizaci centrální. Snižuje hyperalgezií a alodynii u akutní zánětlivé a chronické bolesti, ale nemění normální nociceptivní práh (neovlivňuje normální citlivost bolesti). Působí na C (nikoliv na A delta) nociceptory, čímž snižuje mechanickou nocicepci vysokoprahových stimulů na periferních trigeminálních neuronech. Narušuje koloběh exprese vysokoprahových mechano- a chemosenzitivních receptorů a iontových kanálů na povrchu nociceptivních nervových zakončení. Centrálně zprostředkovaný analgetický efekt pravděpodobně souvisí i s potenciací opioidergní a gabaergní transmise (20).

V České republice je onabotulinumtoxin A registrován pro preventivní terapii chronické migrény u dospělých nemocných od roku 2012. Není hrazen ze strany zdravotních pojišťoven. Léčba by měla být zvažována zejména u pacientů s chronickou migrénou s/bez nadužívání akutní medikace, po selhání minimálně dvou perorálních profylaktik první linie, popř. u osob se špatnou tolerancí či kontraindikací standardní profylaktické terapie.

Díky pokračujícímu výzkumu je postupně odhalována mnohavrstevná a doposud ne zcela jasná etiopatogeneze migrény, což umožňuje rozvoj nových léčebných cest. V posledních letech je pozornost zaměřena na možnost blokády CGRP

Tab. 4. Přehled základních profylaktických skupin pro terapii epizodické a chronické migrény

Antidepresiva	Tricyklicka SNRI	amitriptylin venlafaxin	25–150 mg 75–150 mg
Neuromodulátory/antikonvulziva		topiramát valproát	25–100 mg 500–1 200 mg
Betablokátory		metoprolol	50–200 mg
Onabotulotoxin A			155–190 IU podkožně či intramuskulárně dle PREEMPT paradigmatu 1x za 12 týdnů
Monoklonální protilátky proti CGRP a jeho receptoru		erenumab fremanezumab galcanezumab	70; 140mg podkožně 1x měsíčně 225 resp. 675 mg podkožně 1x měsíčně resp. 1x za 12 týdnů 120; 240 mg podkožně 1x měsíčně

Tab. 5. Monoklonální protilátky proti CGRP v preventivní terapii epizodické a chronické migrény

	fremanezumab (Ajovy)	erenumab (Aimovig)	galcanezumab (Emgality)
způsob podání a dávka	subkutánně 225; 675 mg	subkutánně 70; 140 mg	subkutánně 120; 240 mg
dávkování	měsíčně/čtvrtletně	měsíčně	měsíčně
subtyp IgG	IG _{2A}	IG ₂	IG ₄
humánní sekvence	plně humanizovaná > 95 % lidská	plně humánní 100 % lidská	humanizovaná > 90 % lidská
cíl	CGRP ligand	CGRP receptor	CGRP ligand
poločas rozpadu	30 dní (25)	28 dní (26)	27 dní

a jeho receptoru. CGRP je 38 aminokyselinový neuropeptid účastnící se procesu transmise bolesti a iniciace neurogenního zánětu s následnou trigeminální a centrální senzitivizací prostřednictvím aktivace neuronů druhého řádu v oblasti mozkového kmene. CGRP je považován za ideální terapeutický cíl specifický pro terapii migrény (21).

V současnosti, nejen v klinických studiích, ale již i v praxi, dosahuje výborného efektu v léčbě osob s epizodickou a chronickou migrénou **skupina humánních monoklonálních protilátek proti CGRP či jeho receptoru** (CGRP MAB). MAB jsou imunoglobuliny, které dokáží s vysokou specifitou blokovat CGRP ligand nebo jeho receptor, a jsou tedy první cílenou léčbou migrény. Dlouhý poločas trvání účinku, nízká toxicita a zejména bezprecedentní účinnost z nich činí nadějnou léčebnou strategii (22–24). Účinek jednotlivých protilátek je srovnatelný. CGRP MAB v klinických studiích dosáhly minimálně 50% redukce migrenózních dní oproti stavu před léčbou, a to i u pacientů se selháním konvenční profylaktické terapie a pacientů nadužívajících akutní terapii. Podávají se podkožně, většinou jednou měsíčně, resp. čtvrtletně (fremanezumab). Nástup účinku můžeme očekávat již v prvním měsíci a, ve srovnání s konvenčními perorálními profylaktiky, je není třeba titrovat.

Dle doporučení odborné společnosti je léčba indikována pro pacienty s epizodickou

a chronickou migrénou s více než čtyřmi migrenózními dny po selhání profylaktické terapie dvěma přípravky z různých skupin.

První zástupce skupiny CGRP MAB, erenumab, je na českém trhu od prosince 2018 ve formě předplněného autoinjektoru. Od září 2019 je dostupný i v dávce 140 mg, která v klinických studiích dosáhla lepšího efektu zejména u pacientů po selhání několika druhů konvenční preventivní terapie a nemocných nadužívajících akutní medikaci. Fremanezumab, galcanezumab můžeme snad očekávat v brzké době. V Tab. 5. je uveden přehled protilátek přítomných nebo očekávaných v ČR a jejich základní charakteristiky.

Cíle profylaktické terapie migrény

Redukce frekvence záchvatů migrény, jejich tíže a délky trvání.

Zlepšení efektu a snížení spotřeby akutní medikace, omezení rizika nadužívání léků.

Zlepšení kvality života.

U disponovaných pacientů bránit transformaci migrény epizodické v chronickou formu.

Závěr

Farmakologická terapie migrény skýtá řadu možností, měla by být stanovena na základě individuálního přístupu ke každému pacientovi s ohledem na charakter migrény, životní styl, osobní preference a komorbiditu.

Jedním z nejzávažnějších rizikových faktorů vedoucích k progresi a chronifikaci onemocnění patří nadužívání akutní analgetické medikace a triptanů. Proto je vhodné již na

počátku stanovit limity pro množství spotřebovaných léčiv.

Výzkum na poli etiopatogeneze migrény přinesl první skupinu léčiv zaměřených specificky

na migrénu. Velmi slibné zkušenosti s blokátory CGRP opravňují k optimismu a pokračování na cestě v hledání ideálního profylaktického léčiva migrény.

LITERATURA

1. Bigal ME, Lipton RB. The epidemiology, burden, and comorbidities of migraine. *Neurol Clin* 2009; 27: 321–334.
2. Leonardi M, Steiner TJ, Sacher AT, et al. The global burden of migraine: measuring disability in headache disorders with WHO's classification of Functioning, disability and Health (ICF). *J Headache Pain* 2005; 6(6): 429–440.
3. Steiner TJ, Stovner LJ, Vos T, et al. Migraine is first cause of disability in under 50 s: will health politicians now take notice? *J Headache Pain*. 2018; 19(1): 17.
4. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS) The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. *Cephalalgia* 2018; 38(1): 1–211.
5. Evans EW, Lorber KC. Use of 5-HT₁ agonists in pregnancy. *Ann Pharmacother*. 2008; 42(4): 543–549.
6. Olesen C, Steffensen FH, Sorensen HT, et al. Pregnancy outcome following prescription for sumatriptan. *Headache* 2000; 40 (1): 20–24.
7. Marchenko A, Etwel F, Olutunfese O, et al. Pregnancy outcome following prenatal exposure to triptan medications: a meta-analysis. *Headache* 2015; 55: 490–501.
8. Orlova Y, Rizzoli P, Loder E. Association of Coprescription of Triptan Antimigraine Drugs and Selective Serotonin Reuptake Inhibitor or Selective Norepinephrine Reuptake Inhibitor Antidepressants With Serotonin Syndrome. *JAMA Neurol*. 2018; 75(5): 566–572.
9. Goadsby PJ, Lipton RB, Ferrari MD. Migraine—current understanding and treatment. *N Engl J Med*. 2002; 346(4): 257.
10. Silberstein SD. Preventive migraine treatment. *Continuum* 2015; 21: 973–989.
11. Lipton RB, Silberstein SD. Episodic and chronic migraine headache: breaking down barriers to optimal treatment and prevention. *Headache* 2015; 55(2): 103–122.
12. Lipton RB, Bigal ME, Diamond M, et al. Migraine prevalence, disease burden, and the need for preventive therapy. *Neurology* 2007; 68: 343–349.
13. Hepp Z, Dodick DW, Varon SF. Adherence to oral migraine-preventive medications among patients with chronic migraine. *Cephalalgia* 2015; 35: 478–488.
14. Hepp Z, Bloudek LM, Varon SF. Systematic review of migraine prophylaxis adherence and persistence. *J Manag Care Pharm* 2014; 20: 22–33.
15. Blumenfeld AM, Bloudek LM, Becker WJ, et al. Patterns of use and reasons for discontinuation of prophylactic medications for episodic migraine and chronic migraine: results from the second international burden of migraine study (IBMS-II). *Headache* 2013; 53: 644–655.
16. Berger A, Bloudek LM, Varon SF, et al. Adherence with migraine prophylaxis in clinical practice. *Pain Pract* 2012; 12: 541–549.
17. Blumenfeld A, Silberstein SD, Dodick DW, et al. Method of injection of onabotulinumtoxinA for chronic migraine: a safe, well-tolerated, and effective treatment paradigm based on the PREEMPT clinical program. *Headache*. 2010; 50(9): 1406–1418. PMID: 20958294.
18. Dodick DW, Turkel CC, DeGryse RE, et al. OnabotulinumtoxinA for treatment of chronic migraine: pooled results from the double-blind, randomized, placebo-controlled phases of the PREEMPT clinical program. *Headache* 2010; 50: 921–936.
19. Dodick DW, Turkel CC, DeGryse RE, et al. OnabotulinumtoxinA for treatment of chronic migraine: pooled results from the double-blind, randomized, placebo-controlled phases of the PREEMPT clinical program. *Headache* 2010; 50: 921–936.
20. Do TP, Hvedstrup J, Schytz HW. *Acta Neurol Scand*. 2018; 137(5): 442–451. PMID: 29405250.
21. Edvinsson L. The trigeminovascular pathway: role of CGRP and CGRP receptors in migraine. *Headache* 2017; 57(2): 47–55. PMID: 28485848.
22. Dodick DW, Silberstein SD, Bigal ME, et al. Effect of Fremanezumab Compared With Placebo for Prevention of Episodic Migraine: A Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2018; 319(19): 5–14. PMID: 29800211.
23. Tepper S, Ashina M, Reuter U, et al. Safety and efficacy of erenumab for preventive treatment of chronic migraine: a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 2 trial. *Lancet Neurol* 2017; 16(6): 425–434. PubMed PMID: 28460892.
24. Skljarevski V, Matharu M, Millen BA, et al. Efficacy and safety of galcanezumab for the prevention of episodic migraine: Results of the EVOLVE-2 Phase 3 randomized controlled clinical trials. *Cephalalgia* 2018; 38(8): 1442–1455.
25. Souhrn údajů o přípravku Ajovy 225 mg 1x 1,5 ml. 28. 3. 2019
26. Souhrn údajů o přípravku Aimovig 70 mg inj sol 1x 1ml. 23. 8. 2019