

UNIVERZITA KARLOVA

Farmaceutická fakulta v Hradci Králové

Katedra farmakologie a toxikologie



NOVÉ STRATEGIE V LÉČBĚ A PREVENCÍ MIGRÉNY

Diplomová práce

Vedoucí diplomové práce: doc. PharmDr. Lukáš Červený, Ph.D.

„Prohlašuji, že tato práce je mým původním autorským dílem. Veškerá literatura a další zdroje, z nichž jsem při zpracování čerpala, jsou uvedeny v seznamu použité literatury a v práci řádně citovány. Tato práce nebyla použita k získání jiného či stejného titulu.“

V Hradci Králové

Podpis:

Poděkování

Děkuji svému školiteli docentu PharmDr. Lukášovi Červenému, Ph.D. za vedení diplomové práce a výbornou spolupráci.

Univerzita Karlova

Farmaceutická fakulta v Hradci Králové

Katedra farmakologie a toxikologie

Studentka: Gabriela Kovaříková

Školitel: doc. PharmDr. Lukáš Červený, Ph.D.

Název diplomové práce: Nové strategie v léčbě a prevenci migrény

Abstrakt:

Migréna je závažným neurologickým onemocněním, u kterého existuje spousta jednotlivých podtypů. Jedná se o onemocnění, které má významný vliv na pacientovo zdraví i duševní pohodu. Může též ovlivňovat pracovní a rodinné vztahy. Typicky se projevuje migrenózními ataky s charakteristickou bolestí hlavy a doprovodnými příznaky.

První část této práce se zaměřuje na současné patofyziologické poznatky, faktory ovlivňující migrénu, míru dědičnosti, diagnostiku a specifika typická pro chronickou migrénu. Popsána je i diagnostika migrény, která se opírá o dotazník MIDAS, který je též v práci uveden.

Druhá část je věnována terapii akutních atak a profylaxi migrény, popisuje léčiva používaná v těchto indikacích, blíže je charakterizuje a uvádí jejich omezení. V této části jsou také nastíněny nové patofyziologické poznatky a molekuly, kterým může být v budoucnu věnována pozornost. Popsána je také nová biologická léčba a novinky z hlediska registrace monoklonálních protilátek.

V práci jsou též zmíněny některé nefarmakologické strategie terapie migrény. Uvedeny jsou i odlišnosti v terapii migrény, pokud je pacientem těhotná či kojící žena nebo dítě.

Potřeba nových a silných léčiv k terapii migrény roste, rovněž je žádoucí, aby tato léčiva měla minimum nežádoucích účinků a mohli je používat i pacienti s výraznými komorbiditami.

Klíčová slova: bolest hlavy, migréna, triptany, CGRP, monoklonální protilátky

Charles University

Faculty of Pharmacy in Hradec Králové

Department of Pharmacology & Toxicology

Student: Gabriela Kovaříková

Supervisor: doc. PharmDr. Lukáš Červený, Ph.D.

Title of diploma thesis: New strategies for the treatment and prevention of migraine

Abstract:

Migraine is a severe neurological disease, which has many subtypes. Migraine affects patient's physical and mental well-being and also work and family relationships. Migraine manifests as characteristic pain accompanied by vomiting and nausea or other symptoms.

The first part of this paper deals with the current knowledge on pathophysiology of migraine, factors which affect migraine, degree of heritability, and specifics of chronic migraine. Diagnosis of migraine is also included and that based on MIDAS questionnaire are addressed in the diploma thesis.

The second part is devoted to the therapy of acute attacks and prophylaxis of migraine, describes drugs used in these indications, characterizes them in more detail and lists their limitations. This section also outlines new pathophysiological findings and molecules that may receive future attention. New biological therapies and progress in terms of monoclonal antibody registration are also described.

Nonpharmacological strategies for migraine treatment are mentioned as well. In addition, the therapy of migraine in specific subgroups of patients including pregnant or breastfeeding woman or children is discussed.

There has been rapid progress in the development of new drugs which have appropriate characteristics and also cause minimum adverse effects that can be advantageously used in patients with comorbidity.

Key words: headache, migraine, triptans, CGRP, monoclonal antibodies

Seznam zkratek

5-HT	serotonin
ATP	adenosintrifosfát
CGRP	calcitonin gene-related peptid
CM	chronická migréna
CSD	cortical spreading depression (korová šířící se deprese)
EC	endokanabinoidy
EM	epizodická migréna
FDA	Food and Drug Administration
GABA	kyselina gama-aminomáselná
iMAO	inhibitory monoaminoxidázy
i.v.	intravenózně
mAb	monoklonální protilátky
MOH	medication overuse headache
MMD	monthly migraine days (počet dnů s migrénou)
NNH	number needed to harm
NNT	number needed to treat
NSAID	nesteroidní antiflogistika
PAG	periakveduktální šedá hmota
SNRI	serotonin and noradrenalin reuptake inhibitors
SPC	summary of product characteristics
SSRI	selective serotonin reuptake inhibitors
TCC	trigeminocervikální komplex

Obsah

1. Úvod.....	4
2. Přehled současných poznatků o migréně, její prevenci a léčbě	5
2.1. Původ migrény.....	5
2.2. Klasifikace migrény podle ICHD-3.....	5
2.3. Průběh migrenózního záchvatu.....	6
2.4. Patofyziologie migrény	7
2.4.1. Premonitorní fáze	7
2.4.2. Fáze aury	8
2.4.3. Fáze bolesti.....	9
2.4.4. Nové poznatky v patofyziologii migrény	11
2.5. Specifika chronické migrény.....	12
2.6. Epidemiologie.....	12
2.7. Dědičnost migrény.....	13
2.8. Diagnostika migrény.....	14
2.9. Vyvolávající faktory migrény	15
2.10. Komplikace migrény.....	17
2.11. Historie migrény a její léčba.....	17
2.12. Farmakologické strategie.....	17
2.12.1. Strategie akutní terapie	17
2.12.1.1. Nеспецифická léčiva	18
2.12.1.2. Specifická léčiva	20
2.12.2. Nové strategie akutní terapie migrény	27
2.12.2.1. Agonisté serotoninového 5-HT _{1F} receptoru	27
2.12.2.2. Antagonisté CGRP receptorů.....	27
2.12.3. Strategie profylaktické terapie	29
2.12.3.1. Antiepileptika.....	31
2.12.3.2. β-blokátory	33
2.12.3.3. Antidepresiva	34

2.12.3.4.	NSAID	35
2.12.3.5.	Cinarizin a kandesartan	35
2.12.3.6.	Monoklonální protilátky	35
2.12.3.7.	Další profylaktika a kombinace profylaktik.....	38
2.12.4.	Nové strategie profylaxe migrény	39
2.12.4.1.	Antagonisté CGRP receptorů.....	39
2.12.4.2.	Memantin	40
2.12.4.3.	Melatonin	40
2.12.4.4.	Botulotoxin typu A (Botox)	40
2.13.	Nové perspektivy strategie farmakoterapie migrény.....	41
2.14.	Nefarmakologické strategie	43
2.14.1.	Neurostimulační metody	43
2.14.2.	Blokáda hlavových nervů a ganglií.....	45
2.15.	Terapie migrén u dětí.....	45
2.16.	Status migrenosus	47
2.17.	Terapie migrény během gravidity a kojení.....	48
3.	Diskuse.....	51
4.	Závěr	55
5.	Seznam bibliografických odkazů	57
6.	Přílohy.....	68
6.1.	Seznam obrázků	68
6.2.	Seznam tabulek.....	68
6.3.	Seznam příloh	69
6.3.1.	Příloha A	69
6.3.2.	Příloha B.....	70
6.3.3.	Příloha C.....	71

1. Úvod

Bolesti hlavy včetně migrény působí mnohdy i každodenní problémy v běžném životě. Základním úskalím terapie bolestí hlavy je včasná a správná diagnostika. Léčba a prevence bolestí hlavy může výrazně zlepšit kvalitu života postižených. Přesná patofyziologie migrény není dosud přesně objasněna, což vede k výskytu několika různých teorií, a tím pádem i různým profylaktickým a léčebným strategiím. Strategie léčby migrény zahrnují farmakologické i nefarmakologické postupy.

Tato práce se převážně zabývá farmakologickými postupy v léčbě a prevenci migrény. Mapuje také nové poznatky v oblasti patofyziologie migrény. Cílem práce je uvést současné metody používající se při léčbě migrény včetně nové biologické léčby a nastínit nové postupy, kterými se mohou v budoucnu migréna a s ní spojené symptomy řešit.

2. Přehled současných poznatků o migréně, její prevenci a léčbě

2.1. Původ migrény

Migréna je neurologické onemocnění patřící do rodiny tzv. primárních bolestí hlavy. Toto rozdělení je dáno mezinárodní klasifikací bolestí hlavy ve třetím znění („The International Classification of Headache Disorders“), zkráceně ICHD-3. Primární bolesti hlavy zahrnují kromě migrény také tenzní bolesti hlavy, trigeminální autonomní bolesti hlavy a jiné primární bolesti hlavy (IHS, 2018). U primárních bolestí hlavy nejsou známa žádná onemocnění ani přesné příčiny vyvolávající tyto bolesti (Medová E., 2004). I přes nejnovější metody a pokročilou technologii přesná patofyziologie migrény nebyla dosud objasněna, nicméně je zřejmé, že má neurovaskulární původ (Coppola G. a Chen WT., 2021).

2.2. Klasifikace migrény podle ICHD-3

1. Migréna bez aury

2. Migréna s aurou

2.1. Migréna s typickou aurou

2.1.1. Typická aura s bolestí hlavy

2.1.2. Typická aura bez bolesti hlavy

2.2. Migréna s kmenovou aurou

2.3. Hemiplegická migréna

2.3.1. Familiární hemiplegická migréna (FHM)

2.3.1.1. Familiární hemiplegická migréna typ 1

2.3.1.2. Familiární hemiplegická migréna typ 2

2.3.1.3. Familiární hemiplegická migréna typ 3

2.3.1.4. Familiární hemiplegická migréna, jiné lokusy

2.3.2. Sporadická hemiplegická migréna

2.4. Retinální migréna

3. Chronická migréna

4. Komplikace migrény

4.1. *Status migrenosus*

4.2. Perzistující aura bez infarktu

4.3. Migrenózní infarkt

4.4. Migrenózní aurou spouštěný epileptický záchvat

5. Pravděpodobná migréna

5.1. Pravděpodobná migréna bez aury

5.2. Pravděpodobná migréna s aurou

6. Epizodické syndromy, které mohou být asociovány s migrénou

6.1. Rekurentní gastrointestinální poruchy

6.1.1. Syndrom cyklického zvracení

6.1.2. Abdominální migréna

6.2. Benigní paroxysmální vertigo

6.3. Benigní paroxysmální torticollis

2.3. Průběh migrenózního záchvatu

Průběh samotné migrény lze rozdělit na jednotlivé fáze: premonitorní fáze, aura, bolest hlavy a postdromální fáze. Výsledky moderních výzkumů ukazují, že během migrény včetně prodromální a postdromální fáze dochází k rozsáhlým změnám fyziologie, funkce i biochemie mozku, nicméně dosud není známo, v jaké oblasti mozku migrenózní záchvat začíná (de Tommaso M et al., 2014).

Premonitorní fáze může začít až 72 hodin před samotnou bolestí hlavy a nejčastěji zahrnuje změny nálad, podrážděnost, únavu, změny chuti k jídlu, časté zívání, polyurii, afázii, fonofobii a fotofobii nebo tuhnutí šíje. Všechny symptomy vyskytující se v průběhu premonitorní fáze se mohou objevovat po celou dobu migrenózního záchvatu (Goadsby PJ. et al. 2017).

U jedné třetiny migreniků představuje následující fázi aura. Ta je definována jako plně vratný neurobiologický deficit a může trvat až 1 hodinu. Nejčastějším typem je vizuální aura zahrnující poruchy vidění. Nicméně aura může mít charakter i senzitivních, motorických či čichových změn. Velmi často se aura překrývá se samotnou bolestí hlavy a vyskytují se další symptomy jako například nauzea, fotofobie a fonofobie. Průběh migrenózních atak bývá u pacientů s aurou horší. Zda se jedná o migrénu s aurou nebo bez aury určují kritéria, která jsou uvedena v příloze A (Goadsby PJ. et al. 2017).

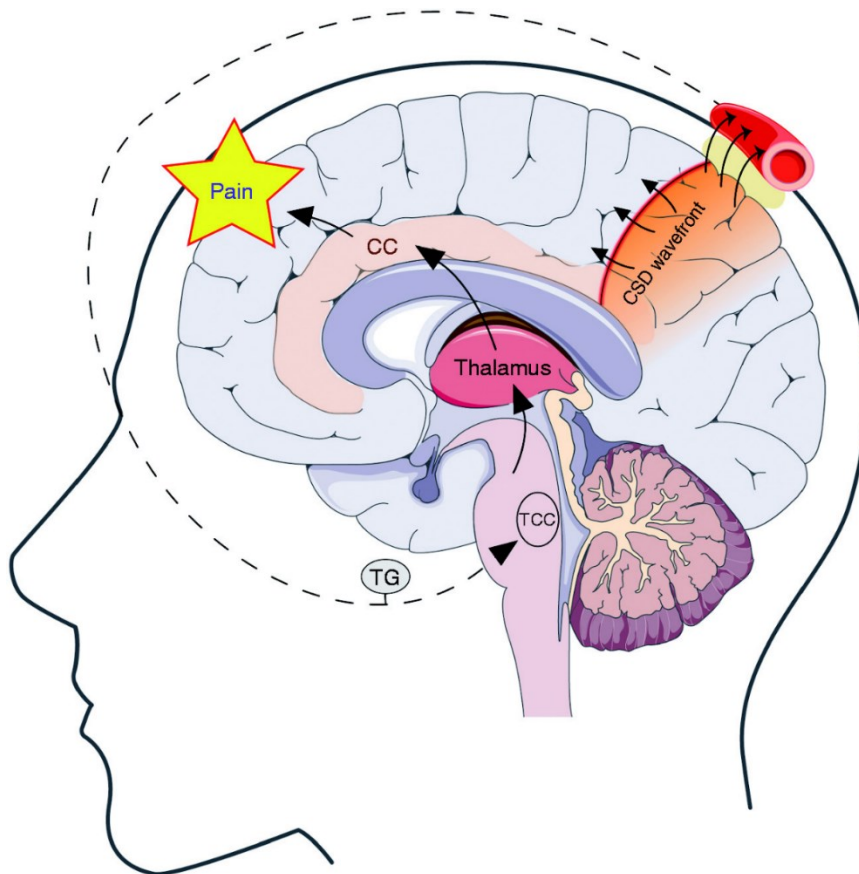
Samotná migrenózní bolest hlavy trvá v rozmezí od 4 do 72 hodin a nejčastějšími doprovodnými symptomy jsou opět nauzea, fonofobie anebo fotofobie. Dle výzkumu Jakoba M. Hansena et al provedeného v USA roku 2012 je bolest hlavy přítomna v 73 %, nauzea v 51 %, fotofobie v 88 % a fonofobie se vyskytuje u 73 % migrén. Bolest se projevuje unilaterálně s možností, že strany se mohou u jednotlivých záchvatů střídat (IHS, 2018).

Poslední fáze migrenózního záchvatu neboli postdromální fáze může trvat až 48 hodin a typicky se během ní objevuje únava, problémy se soustředěním a ztuhlost krční páteře (IHS, 2018).

2.4. Patofyziologie migrény

2.4.1. Premonitorní fáze

Vyšetření pomocí EEG u migreniků neukazuje žádné strukturální změny mozku. Nicméně dochází ke zpomalení a asymetrii EEG v thalamokortikální oblasti několik hodin před záchvatem a během záchvatu (Bjork M. et al., 2011). Thalamokortikální oblast je znázorněna na obrázku 1 (Tolner EA. Et al., 2019). Aktivita v thalamokortikální oblasti znázorněná pomocí vysokofrekvenčních oscilací se mění v průběhu migrenózních ataky. K jejich normalizaci dochází pomocí repetitivní transkraniální stimulace, což může být jedna z možných budoucích nefarmakologických strategií léčby (Coppola G. et al., 2012).



Obrázek 1: Schématický nákres důležitých oblastí v patofyziologii migrény. CC: cingulární kortex; CSD: korová šířící se deprese; TCC: trigeminocervikální komplex; TG: trigeminální ganglion (Tolner EA. et al., 2019).

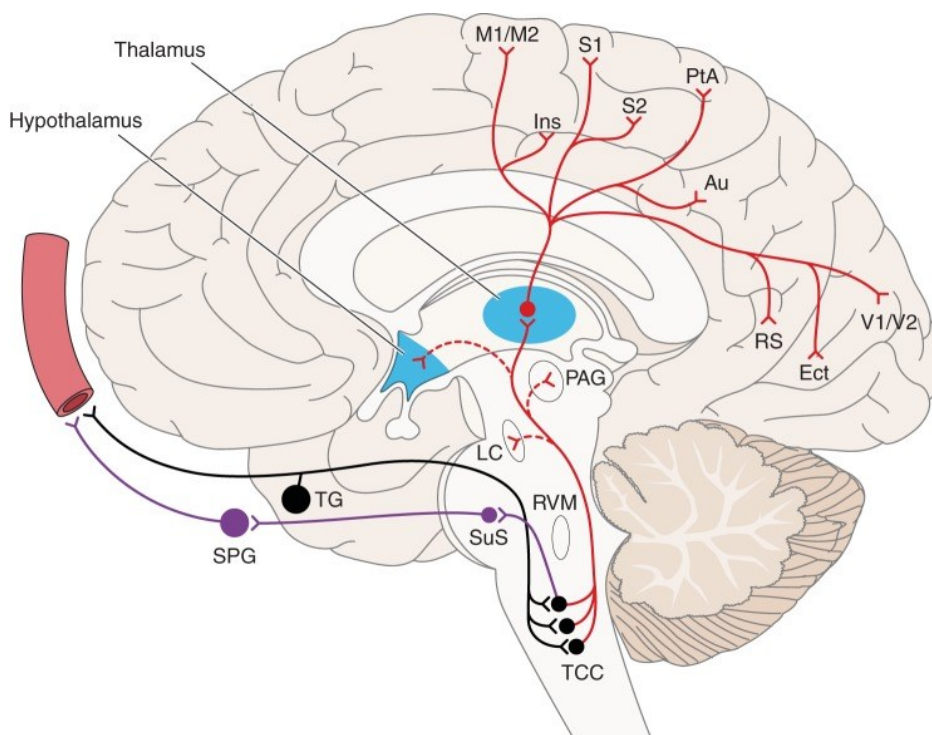
Patofyziologie premonitorní fáze neboli prodromální fáze byla zkoumána pomocí pozitronové tomografie. Migrenózní záchvat byl vyvolán pomocí nitroglycerinu. Největší mozková aktivita a zvýšený krevní průtok byl v počátcích premonitorní fáze zjištěn v oblasti hypothalamu, který se podílí na regulaci cirkadiálního rytmu, pocitu sytosti a žízně nebo na regulaci sexuálních funkcí, což vysvětluje šíři výše uvedených symptomů (Maniyar FH. et al., 2014).

2.4.2. Fáze aury

Za nejdůležitější patofyziologický proces objevující se během aury se považuje korová šířící se deprese (CSD; z anglického cortical spreading depression). Dochází též k prudkému zúžení a následnému rozšíření cév. Na počátku CSD stojí aktivace N-metyl-D-aspartátových (NMDA) receptorů a jejím podkladem je korová hyperexcitabilita u migreniků. CSD inhibuje nervovou aktivitu v *Nucleus raphe magnus*. U Opakovaných CSD byla pozorována hypoperfuze, která postihuje především korovou oblast v místě přechodného zastavení synaptické aktivity neuronů (Kotas R., 2015).

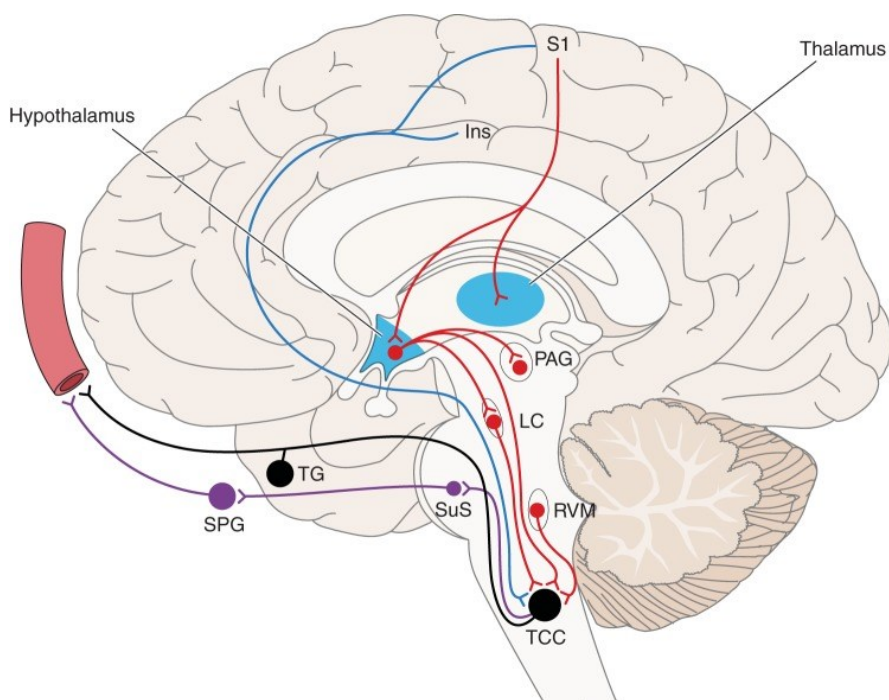
2.4.3. Fáze bolesti

V důsledku spojení trigeminálního systému s thalamelem, hypothalamem, periakveduktální šedou hmotou (PAG) a mozkovými pleny můžeme objasnit patofyziologii bolesti během migrény. Anatomické spojení těchto struktur lze vidět na obrázku 2. Trigeminální ganglion je v přímém spojení s trigeminocervikálním komplexem (TCC). Přímé i nepřímé projekce z TCC vedou do *locus coeruleus*, PAG a hypothalamu. Neurony druhého řádu vycházejí z TCC do thalamu, odkud pokračují neurony třetího řádu do oblastí mozkové kůry zodpovědné za motorické (M1/M2), somatosenzorické (S1/S2) a vizuální (V1/V2) funkce. Z TCC vychází též reflexní spojení s *nucleus salivatorius* přes *splenopalatine ganglion*, které zajišťuje parasymptickou inervaci (Goadsby PJ et al., 2017). Během bolesti dochází v oblasti kůry k uvolnění vasoaktivních neuropeptidů Calcitonin Gene-Related Peptid (CGRP), substance P, neurokinin A a pituitary adenylate cyclase-activating peptide, které jsou zodpovědné za vazodilataci cév mozkových plen a za tvorbu sterilního zánětu (Petersen KA. et al., 2004). Postsynaptické receptory pro CGRP jsou lokalizovány v trigeminálním gangliu na C vláknech a A δ vláknech. Tudíž se tyto receptory nachází před hematoencefalickou bariérou, což je terapeuticky velmi významné (Šípková J. et al., 2022).



Obrázek 2: Anatomické propojení mozku; Ins: insula; LC: locus coeruleus; PAG: periakveduktální šedá hmota; PtA: parietální asociace; RVM.: rostrální ventromediální dřeň; SPG: splenopalatine ganglion; SuS: nucleus salivatorius; TCC: trigeminocervikální komplex; TG: trigeminální ganglion; Oblasti mozkové kůry: Ect: ectorhinalní; RS: retrosplenální; Oblast mozkové kůry zodpovědná za funkce: Au: sluchové; M1/M2: motorické; S1/S2: somatosenzorické; V1/V2: vizuální (Goadsby PJ et al. 2017).

Při samotné bolesti dochází též k modulaci bolesti v mozku. Její dráha je znázorněna na obrázku 3. Přímá modulace vychází z kůry, a to konkrétně oblasti S1 a Insuly (modrá dráha). Nepřímá projekce má počátek v oblasti TCC a přes *locus coeruleus* nebo přes PAG ústí do hypothalamu. Z hypothalamu pokračuje spojení do oblasti S1 (červená dráha) (Goadsby PJ et al. 2017).



Obrázek 3: Dráha modulace bolesti. Ins: insula; LC: locus coeruleus; PAG: periaqueductální šedá hmota; RVM.: rostrální ventromediální dřeň; S1: oblast mozkové kůry zodpovědná za somatosenzorické funkce SPG: splenopalatine ganglion; SuS: nucleus salivatorius; TCC: trigeminocervikální komplex; TG: trigeminální ganglion. (Goadsby PJ et al. 2017).

V posledních letech je věnována velká pozornost CGRP a jeho vlivu na migrénu. CGRP rozšiřuje cerebrální a durální cévy a stimuluje mastocyty k uvolnění prozánětlivých mediátorů jako například serotonin, histamin a prostaglandiny, což vede k rozvoji sterilního perivaskulárnímu zánětu. CGRP je u migreniků zvýšen v krvi ve *vena jugularis externa* (Kotas R., 2017). Pacienti s migrénou jsou vůči CGRP citlivější; i.v. podání CGRP migrenikovi vyvolává migrenózní ataku, zatímco u zdravého jedince nikoliv (Kotas R., 2015).

Serotonin působí na různé subtypy serotoninových receptorů, na kterých vykazuje různorodé účinky. Aktivace 5-HT₂ receptorů v mozku stimuluje cévy k produkci oxidu

dusnatého, který působí vazodilatačně. Zatímco působení serotoninu na 5-HT_{1B} receptory, které jsou lokalizovány na intrakraniálních cévách, vede opačně k vazokonstrikci. Na trigeminových zakončeních jsou zase lokalizovány 5-HT_{1D} receptory a jejich aktivace vede k inhibici uvolnění CGRP, substance P a neurokininu A (Kotas R., 2015).

Uvolnění výše uvedených neurotransmiterů je spjato s TRP (z anglického Transient Receptor Potential) kanály, které hrají důležitou roli ve vnímání bolesti. Jedná se o kanály pro Na⁺ a Ca²⁺ ionty, které jsou součástí trigeminových zakončení. Influx těchto iontů vede k depolarizaci membrány nociceptivních vláken (Dussor G. et al., 2014). Na nemyelinizovaných nebo slabě myelinizovaných nociceptivních C a A δ vláknech trigeminovaskulárního systému se nachází vaniloidní TRP (TRPV1) a ankyrinové TRP (TRPA1) kanály, které jsou pro patofyziologii migrény klíčové (Benemei S. et al., 2014). CSD též přispívá k aktivaci TRPV1 kanálů na základě zvýšení koncentrace draselných a vodíkových iontů v extracelulárním prostoru (Meents JE. et al., 2010). Stimulací TRPV1 a TRPA1 kanálů, dochází k podpoře uvolnění CGRP, substance P a neurokininu A, a tím k rozvoji perivaskulárního zánětu (Benemei S. et al., 2013).

2.4.4. Nové poznatky v patofyziologii migrény

Jiný pohled na patofyziologii migrény nabízí hypotézy uvažující o migréně jako o celkovém stavu mozku, a ne pouze jako bolesti samotné. Vycházejí často z podobnosti migrény a spánku. Studie se shodují, že migréna poškozuje nervovou soustavu komplexně, a to včetně oblastí, které nejsou ovlivněny bolestí. Při migréně dochází ke snížení komunikace mezi jednotlivými sítěmi a zároveň roste citlivost vůči vnějším podnětům. Do patofyziologie migrény mohou být podle novějších poznatků zahrnuty i astrocyty, neboť křivky jejich aktivity velmi připomínají CSD a jejich aktivita je ovlivněna množstvím adenosinu. Astrocyty jsou také důležitou spojkou mezi neurony a vaskulárním systémem v mozku a mohou ovlivňovat krevní průtok (Wolf ME, et al., 2011).

Mezi samotnými migrenózními záchvaty je pozorován deficit nervové soustavy, kortikální laterální inhibice pomocí GABAergních neuronů a zhoršení aktivity v thalamokortikální oblasti. Tyto zmíněné mechanismy jsou významně zodpovědné za klinické fluktuace migrenózních záchvatů (Restuccia D. et al., 2014). U pacientů trpících migrénou bez aury se mezi záchvaty objevuje snížené množství ATP. Roli adenosinu v patofyziologii migrény se v posledních letech věnuje vyšší pozornost. Zatímco stimulace adenosinového receptoru A₁ v trigeminovaskulárním systému vede k inhibici šíření bolesti. Působení

adenosinu na A_{2A} receptory vede naopak k vazodilataci a aktivaci bolesti. (Thuraiayah J. et al., 2022).

2.5. Specifika chronické migrény

Migréna se stává chronickou, pokud postižený trpí bolestí hlavy alespoň 15 dní v měsíci, kdy alespoň 8 z nich má charakter migrény. Bolest se může vyskytovat až tak často, že se nerozlišuje ani mezi jednotlivými epizodami. Stejně jako ostatní typy migrén, zahrnuje chronická migréna fyziologické a biochemické změny, ale mnohem více jsou zde zdůrazněny strukturální změny (Nežádal T., 2019).

Nicméně stále zůstává nejasné, zda jsou strukturální změny důsledkem migrenózních ataků nebo zda jsou jednou z příčin záchvatů samotných (Buse et al., 2010). U chronických migreniků dochází ke zmenšování šedé kůry mozkové a hromadění železa v PAG. Snížené množství šedé kůry mozkové v oblasti cingulárního kortexu přímo koreluje s množstvím záchvatů (Valfre W. et al., 2008). Naopak pacienti s vyšší frekvencí záchvatů mají přemíru šedé hmoty mozkové v oblasti bazálních ganglií, a to konkrétně v oblasti *nucleus caudatus* (Maleki N. et al., 2011). Vyskytuje se také hypometabolismus mnohých částí mozku a dochází ke kortikální excitabilitě (Nežádal T., 2019). Na základě funkční magnetické rezonance byly také prokázány změny v oblasti thalamu související s kožní alodynii (Burstein R et al., 2010). Pomocí magnetické rezonance bylo též zjištěno, že relaxační čas v oblasti thalamu je u migreniků kratší (Granziera C. et al., 2014). Chronická senzibilizace neuronů je příčinou rezistence pacientů na farmakologickou léčbu. Chronická migréna je též spojena s úzkostí, depresí a obezitou (Buse et al., 2010).

U chronických migreniků se také velmi často objevuje MOH (medication overuse headache), což je bolest hlavy, která se vyskytuje u postižených alespoň 15 dní v měsíci a je způsobena nadužíváním léčiv v léčbě samotné bolesti hlavy v délce alespoň 3 měsíců. Prevence a zároveň léčba MOH je snížení množství návykových léků a posílení profylaxe (Nežádal T., 2019). MOH je diagnostikována, pokud se z hlediska ICHD-3 nenalezne jiné možné vysvětlení pro tak časté bolesti hlavy (IHS, 2018).

2.6. Epidemiologie

Migréna je nejčastější neurologická nemoc, kterou prožije alespoň jednou za život 43 % žen a 18 % mužů (Stewart, W. F. et al., 2008). Ženy trpí migrénou třikrát více než muži. Podle americké Migraine Research Foundation zažije do dovršení 17 let migrénu 23 % děvčat a 8 % chlapců. Stádium epizodické migrény každoročně progreduje u 2,5 % pacientů do stavu

chronické migrény (Bigal ME et al., 2008). Až 50 % chronických migreniků trpí MOH. Celosvětová prevalence samotné MOH je 1 % (Nežádal T., 2019).

Migrénou vyvolanou pouze na základě menstruačního cyklu trpí necelé 1 % žen. Avšak více než polovina žen trpících migrénou uvedla menstruaci jako jeden ze spouštěčů svých záchvatů (The Migraine Trust, 2021).

Během života může migréna vymizet spontánně vlivem stárnutí a hormonálních změn. Objevují se i případy, kdy k vymizení migrény dochází v důsledku léčby jiného onemocnění např. arteriální hypertenze (Akiyama H. a Hasegawa Y., 2013).

2.7. Dědičnost migrény

Migréna se objevuje v rodinách napříč generacemi, proto nelze zanedbat její genetickou složku. Odhaduje se, že genetická složka se podílí na vzniku migrenózních záchvatů až z 60 % a má polygenní charakter. Existuje rozdílná pravděpodobnost rozvoje migrény. Osoba příbuzná v první linii s migrenikem s aurou vykazuje čtyřnásobně vyšší riziko, zatímco příbuzný 1. linie migrenika bez aury vykazuje zhruba poloviční riziko (Sutherland H.G. et al., 2019).

Jednou z prvních popsanych mutací, která byla spojována s dědičně podmíněnou migrénou, byla *F139WfsX24* v genu *KCNK18*. Tato mutace zkracuje protein draselných kanálů, a to konkrétně TWIK-related spinal cord potassium channel neboli zkráceně TRESK (Lafreniere RG. et al., 2010). Důsledkem této mutace dochází k úplné ztrátě funkce kanálů, což má za následek hyperexcitabilitu trigeminu, který je zodpovědný za zpracovávání vnějších vjemů i na šíření samotné bolesti (Liu P. et al., 2013). Bohužel tato mutace byla zatím nalezena pouze v jedné rodině migreniků a další výzkum ukázal, že nejen gen *KCNK18* má vliv na mutace TRESK (Andres-Enguix I. et al., 2012). Novější data však vyvrací důležitost genu *KCNK18* a TRESKU na patofyziologii migrény (Markel KA. a Curtis D., 2022).

V případě familiární hemiplegické migrény prvního, druhého nebo třetího typu existují 3 pozmeněné geny, které jsou přímo spjaty s migrénou tohoto typu. Pozmeněn může být jeden až všechny tři geny. Jedná se o geny *CACNA1A*, *ATP1A2* a *SCN1A*. Tyto geny mají přímý vliv na funkci sodných a kalciových kanálů a ATPázy (The Migraine Trust, 2021).

Další klíčovou molekulou se ukazuje být kasein kináza 1δ uplatňující se v regulaci spánku. Nesynonymní mutace kódujícího genu *CK1δ* u migreniků způsobuje záměnu aminokyselin threoninu a alaninu v pozici 44 (T44A). To vede ke snížené aktivitě tohoto

enzymu a poruše cirkadiálního rytmu (Brennan KC. Et al., 2013). Tato záměna je také spojena se sníženou aktivitou TCC (Hoffmann J. et al., 2015).

U příbuzných v první linii migreniků se objevuje snížený nociceptivní mrkací reflex. Hodnota tohoto reflexu je dokonce menší než u migreniků samotných. Tento fenomén může sloužit jako klíčový marker genetických predispozicí k migréně. Též sensorický deficit byl vyzorován jako jeden z endofenotypických znaků u migreniků i zdravých příbuzných (Clement L. Di. et al., 2007).

2.8. Diagnostika migrény

Správná diagnostika je v řadě případů obtížná a spočívá především v anamnéze a zaměřuje se na zjištění charakteru bolesti, doby trvání, četnosti, doprovodných symptomů a případných spouštěčů. U již diagnostikovaných pacientů může být pro upřesnění diagnózy i specialistou doporučeno vedení deníku o výskytu migrén v průběhu měsíce. Kritéria pro diagnostiku migrény jsou uvedena v příloze A.

V případě migrény není viditelné žádné ložiskové poškození mozku. Z diferenciálně diagnostických důvodů je nutné vyšetřit krční páteř a dále musí být provedeno oftalmologické vyšetření na přítomnost glaukomu, který může vyvolávat bolesti připomínající migrénu (Medová E., 2004). V anglicky hovořících zemích se pro lepší zapamatování rozpoznatelných symptomů migrény používá mnemotechnická pomůcka POUND znázorněna níže (Mayans L. a Walling A., 2018).

Pulsatile quality of headache = pulzující charakter

One-day duration of headache (4 to 72 hours if untreated or unsuccessfully treated) = doba trvání od 4 do 72 hodin

Unilateral headache = jednostranná lokalizace bolesti

Nausea or vomiting = nauzea nebo zvracení

Disabling intensity of headache = limitující charakter bolesti

2.9. Vyvolávající faktory migrény

Faktorů vyvolávajících migrénu je celá řada. U většiny pacientů bývá spouštěčů hned několik. Pro lepší přehlednost jsou uvedeny v tabulce 1.

Tabulka 1: Faktory vyvolávající migrénu (The Migraine Trust, 2021).

Faktory	Specifikace faktorů
Potraviny obsahující určité látky	Glutamát, tyramin, kofein
Fyziologické změny	Nedostatek nebo přemíra spánku, nadměrný stres, hormonální změny (PMS, menstruace, těhotenství, menopauza), dehydratace, hlad, nepravidelné stravování, nadměrná fyzická námaha, emoční zatížení
Vnější podněty	Intenzivní světlo včetně umělého z obrazovek, silné pachové podněty, změny počasí
Toxické látky	Alkohol, tabák, ostatní chemikálie
Léčiva	Histamin, inhibitory fosfodiesterázy 5 Nadužívání opioidů, NSAID, triptanů nebo námelových alkaloidů

Mezi významné fyziologické příčiny patří změny homeostázy v období menopauzy nebo v období po menopauze či samotné menstruace, což se může odrážet na frekvenci migrenózních záchvatů (Maniyar FH et al., 2014). Menstruační migréna se nejčastěji vyskytuje během samotné menstruace. Může se však objevit i v období dva dny před a až tři dny po skončení menstruace. Je způsobena prudkým poklesem estrogenu, proto je pacientkám, trpícím touto formou migrény, doporučena hormonální antikoncepce. Samotná diagnostika menstruační migrény spočívá ve vedení deníku alespoň 3 měsíce, kde pacientka zaznamenává výskyt migrén v souvislosti se svým menstruačním cyklem (The Migraine Trust, 2021).

Mezi časté vnější vlivy, které nemůžeme ovlivnit, patří změny počasí. Nejrizikovější počasí pro vznik migrenózního záchvatu je spojeno s nízkým atmosférickým tlakem, nízkou

teplotou a vysokou relativní vlhkostí (Kimoto K. et al., 2011). V severních zemích jako je Norsko byl také sledován dlouhodobý vliv světla na četnost migrenózních ataků. V období polárního dne se u 12 % migreniků zvýšila četnost záchvatů (Salvesen R. a Bekkelund SI., 2000).

Dále se zdá, že spánek má významný vliv na výskyt migrenózních atak. U migreniků bývají spouštěčem migrén nepravidelnosti spánku jako tomu může u lidí pracujících na směny. Nepravidelnosti spánku mohou vést i chronifikaci migrény (Sandoe CH. et al., 2019). Propojení mezi migrénou a cirkadiánním rytmem je však stále předmětem zkoumání.

Studie z roku 2014 uvádí, že 70 % migreniků alespoň jednou za život zažili migrénu v důsledku silného čichového vjemu (Silva-Neto R. et al., 2014). Vnímání pachů v mozku migreniků v porovnání se zdravými osobami se liší nejen v oblastech zodpovědných za zpracování čichových podnětů, ale i v oblastech přímo souvisejících s migrénou (Demarquay G. et al., 2008).

Z toxických látek jsou nejvíce diskutovány alkohol a cigaretový kouř. Alkoholické nápoje vyvolávají záchvat přes TRPV1 kanály tím, že dochází ke snížení jejich prahové hodnoty. Toto snížení je znamením, že tělesná teplota je nižší než normální hodnota, a tak je vypuštěn CGRP za účelem vazodilatace meningeálních cév (Benemei S. et al., 2014; Benemei S. et al., 2013). U cigaretového kouře se za příčinu vyvolávání migrenózních záchvatů považují obsažený akrolein, krotonaldehyd, acetaldehyd a nikotin jakožto agonisté TRPA1 kanálů (Benemei S. et al., 2014; Benemei S. et al., 2013).

Dosud nejednoznačné postavení má adenosinový antagonist kofein, který může bolest hlavy zhoršovat, ale i zlepšit, a proto ho lze nalézt v kombinaci s léčivými v rámci akutní terapie migrény (Thuraiayah J. et al., 2022). Efekt kofeinu se odvíjí od dávky a pacientovy citlivosti a zvyklosti na konzumaci kofeinu. Abstinence kofeinu nebo naopak jeho přílišné množství může u pravidelných konzumentů vyvolat atak migrény. Denní příjem kofeinu u migreniků by neměl překročit 200 mg (Nowaczewska M. et al., 2020).

V neposlední řadě je nutné zmínit, že existují i komorbidity, které přispívají ke vzniku a chronifikaci migrény jako například paroxysmální polohové vertigo, atopická dermatitida nebo arteriální hypertenze (Shih IA. et al., 2023, Fan R. et al., 2023, Ramusino MC. et al., 2022).

2.10. Komplikace migrény

Komplikací migrény je samotná chronická migréna, která je popsána výše. Mezi komplikace dále patří *status migrenosus*, což je migrenózních záchvat trvající déle než 72 hodin. Dále se může vyskytnout perzistující aura bez migrenózního infarktu nebo migrenózní infarkt, kde se též objevují symptomy aury trvající déle než 60 minut a zároveň dochází v oblasti mozku zodpovědné za symptomy k ischemické lézi (Medová E., 2004).

2.11. Historie migrény a její léčba

Samotná bolest hlavy jako nemoc byla poprvé popsána před šesti tisíci lety (Eadie MJ., 2012). Roku 1873 publikoval Edward Liveing vědeckou práci, kde označil migrénu jako dědičnou tendenci k výboji nervové bouře nebo neuronálnímu záchvatu (Liveing E., 1873). Ve stejnou dobu Peter Wallwork Latham na základě svých laboratorních pokusů popsal migrénu jako vazodilataci způsobenou aurou (Latham PW., 1873). Další teorie vyzdvihovala vliv mozkových plen v rozvoji sterilního zánětu způsobeného aktivací trigeminálního nervu. Avšak tato teorie nebyla celá potvrzena a pozornost se zaměřila na jednotlivé působky zánětu jako tachykininy, endothelin-3 nebo CGRP. Teorie Lathama tak byla podpořena a v průběhu let rozšířena o ještě zásadnější neurální složku (Goadsby PJ et al. 2017).

2.12. Farmakologické strategie

V současné době rozlišujeme dvě základní strategie v rámci terapie migrény. První skupinou jsou léčiva akutní, která se užívají pouze v případě migrenózních atak. Druhou skupinu představují naopak léčiva profylaktická, která se užívají pravidelně, a měla by samotným záchvatům předcházet (Medová E., 2004).

2.12.1. Strategie akutní terapie

Volba léčiva určeného k akutní terapii migrény se odvíjí od stupně závažnosti záchvatů. Tíže záchvatů se určuje podle dotazníku MIDAS, který je uveden v příloze B. Tato strategie se nazývá jako stratifikovaná terapie migrény. Samotná léčiva jsou rozdělena na specifická a nespecifická. V případě záchvatů klasifikovaných jako lehké není pacient zásadně omezen v běžném fungování, ani se neobjevuje zvracení či nauzea. Pro středně těžký migrenózní záchvat je už typická nauzea či zvracení a člověk není schopen běžného výkonu. Pacienti trpící těžkými migrenózními záchvaty jsou omezeni v pohybu, objevuje se úzkost, nauzea je přítomna vždy a může se objevit i opakované zvracení a další vegetativní příznaky. Čím závažnějším stupněm migrény pacient trpí, tím je vyšší tendence používat specifická léčiva (Medová E., 2004). V tabulce 2 jsou uvedeny doporučené strategie dle závažnosti ataky migrény.

Tabulka 2: Strategie akutní terapie migrény podle tíže – upraveno (Medová E., 2004).

Tíže záchvatu	Léčebná strategie
Lehký migrenózní záchvat	monokompozitní NSAID
Středně těžký migrenózní záchvat	triptany, NSAID v injekční lékové formě, antiemetika dle potřeby
Těžký migrenózní záchvat	triptany, antiemetika, lasmiditan nebo gepanty

Pro všechna léčiva určena k akutní terapii platí pravidlo, že je potřeba je užít co nejdříve při prvních známkách záchvatu (Medová E., 2004).

2.12.1.1. Nespecifická léčiva

Nespecifická léčiva se používají i v jiných indikacích bolesti. U pacientů trpících mírnějšími formami migrény mohou dosahovat dostatečné účinnosti. Mezi nespecifická léčiva se řadí i antiemetika, která pomáhají zvládat doprovázející symptomy jako je nauzea a zvracení (Medová E., 2004).

Paracetamol a NSAID

Paracetamol je analgetikum a antipyretikum, které se podává buď *per os* nebo *per rectum*. Na rozdíl od ostatních léků používaných při terapii lehkých migrén není paracetamol dráždivý vůči žaludku. Stejně tak je na rozdíl od NSAID prostý protizánětlivých a antiagregačních účinků (Medová E., 2004). V terapii migrén není lékem volby, nicméně se výhodně používá u pacientů trpících gastrointestinální vředovou chorobou nebo v kombinaci s NSAID a/nebo kofeinem (Mayans L. a Walling A., 2018).

Nesteroidní antiflogistika (NSAID) jsou upřednostňována v monoterapii, i když v praxi je možné se setkat i s kombinovanými přípravky. V tabulce 3 je shrnuto jaká analgetika a NSAID jsou upřednostněna v terapii lehčích záchvatů a v jakých dávkách (Niedermayerová I., 2010). Nástup účinku se odvíjí od lékové formy daného léčiva. Nejrychlejšího nástupu dosahují intravenózně podaná NSAID. Výběr lékové formy je ovlivněn i doprovodnými symptomy, při výrazné nauce či zvracení je nejvhodnější podat indometacin ve formě čípků. Dle novějších studií se diklofenak draselný jeví jako nejlepší volba mezi NSAID v terapii migrény. Ibuprofen je zase dobře tolerován mezi pacienty (Xu H. et al., 2016). Naproxen má například na rozdíl od ostatních NSAID pomalejší nástup účinku, zato má ale dlouhý biologický poločas (Mayans L.

a Walling A., 2018). Kyselina acetylsalicylová (ASA) vykazuje inhibiční účinky v centrálních trigeminových neuronech a v oblasti spinální míchy. V mozku má vliv na metabolismus serotoninu i inhibuje syntézu prostaglandinů. Velkou nevýhodou ASA je její dráždivost vůči gastrointestinálnímu traktu (Medová E., 2003).

Nejčastější účinné látky v kombinovaných přípravcích jsou ASA a paracetamol. Kombinují se nejčastěji s kofeinem či kodeinem. Kofein se používá z důvodu rychlejšího nástupu účinku. Naopak kodein tlumí bolest mechanismem odlišným od NSAID a v kombinaci s paracetamolem se dosahuje vyššího analgetického účinku, což umožňuje redukci dávky kodeinu. Časté kombinace jsou také se spasmolytiky např. metamizol + pitofenon + fempiverin nebo paracetamol + kodein + pitofenon + fempiverin či paracetamol + ASA + kofein. I přes to, že se kodein jako slabý opiát objevuje v kombináčnících léčiv, nejsou celkově opiáty vzhledem ke svoji návykovosti doporučeny k léčbě migrény. Kombinovaná léčiva by měla být užívána pouze výjimečně (Medová E., 2003).

Tabulka 3: Analgetika a antirevmatika v léčbě migrény – upraveno (Niedermayerová I., 2010).

Léčivé látky 1. volby	Dávka
ASA	500-1000 mg
Ibuprofen	600-800 mg
Diklofenak	50-100 mg
Naproxen	500-1000 mg
Nimesulid	100 mg

Antiemetika

Antiemetika jsou doprovodná léčiva užívaná v akutní terapii k tlumení doprovodných symptomů nauzey a zvracení. Samotná antiemetika jsou většinou užitá parenterálně. Často mohou být antiemetika také užitá společně s NSAID nebo triptany ve formě kombinovaných perorálních přípravků. Tento postup je často využíván v případě metoklopramidů. Metoklopramid může být také podán samostatně parenterálně k léčbě migrenózní ataky (Ong J.J.Y. a Felice De M., 2018). Domperidon a metoklopramid zlepšují nejen příznaky nauzey a zvracení, ale napomáhají i vstřebávání samotných antimigrenik, zvláště pokud jsou užitá

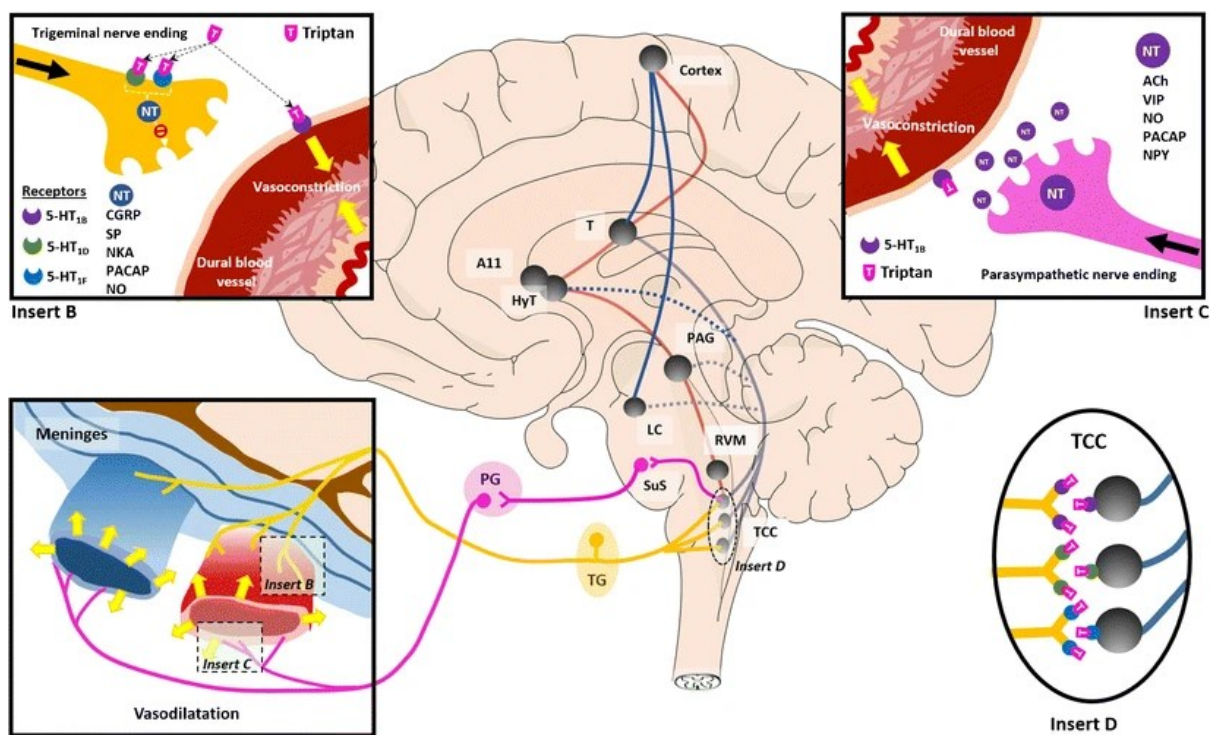
perorálně. Thiethylperazin se podává ve formě čípku v dávce 6,5 mg. Jednotlivé dávky metoklopramidu a domperidonu činí 10 mg, přičemž maximální denní dávka je 30 mg (The Migraine Trust, 2021).

2.12.1.2. Specifická léčiva

Specifická léčiva jsou indikována u středně těžkých a těžkých migrenózních záchvatů. Specifická léčiva ovlivňují receptory a působky související s patofyziologií migrény (The Migraine Trust, 2021).

Triptany

V současné době představují triptany bezpochyby nejvýznamnější skupinu v terapii migrény. Mohou být použity jako akutní léčiva i u lehčích migrenózních záchvatů, ale jsou naprosto klíčové pro strategii terapie středně závažných migrén. Triptany působí jako agonisté 5-HT_{1B/1D} a v menší také jako agonisté 5-HT_{1A}, 5-HT_{1E} nebo 5-HT_{1F} receptorů (Goadsby PJ., 2000). Původně se předpokládalo, že jejich mechanismus účinku je striktně založený na vazokonstrikčních účincích v kraniálních cévách, nicméně později se ukázalo, že navíc inhibují i trigeminální neurony a uvolnění prozánětlivých neuropeptidů a extravazaci plazmy v oblasti *dura mater* (Williamson DJ. et al., 1997). Triptany jsou schopny měnit vnímání signálů z oblasti *dura mater* do thalamu, pokud jsou injekčně aplikovány do venteroposterálního jádra (Goadsby PJ et al. 2017). Triptany lze v současné době užít v několika lékových formách: perorální tablety, orodispergovatelné tablety, nasální sprej, nebo injekční formy (The Migraine Trust, 2021). Mechanismus triptanů je znázorněn v obrázku 4.



Obrázek 4: Mechanismus účinku triptanů. A11 nucleus; Hyt: hypothalamus; LC: locus coeruleus; PAG: periaqueductální šedá hmota; PG: pterygopalatiné ganglion; RVM: rostrální ventromediální dřeň; SuS: nucleus salivatorius; T: thalamus; TCC: trigeminocervikální komplex; TG: trigeminální ganglion
 Insety: Ach: acetylcholin; NKA: neurokinin A; NO: oxid dusnatý; NPY: neuropeptid Y; NT: neurotransmitery; PACAP: pituitary adenylate cyclase-activating peptide, SP: substance P; VIP: vazoaktivní intestinální peptid (Ong J.J.Y. a Felice De M., 2018).

Mezi nejčastější nežádoucí účinky triptanů se řadí únava, malátnost, somnolence, nauzea, závratě, prekolapsový stav, parestezie v oblasti hlavy, obličeji nebo šíje a v končetinách, bolesti ve svazech a tzv. chest symptoms (bolest na prsou, která se může šířit do ramen, paží a krku) (Humphrey PPA. et al., 1991). Chest symptoms vycházejí přímo z vazokonstrikčního působení triptanů na 5-HT_{1B} receptory v srdci a trvají obvykle od 15 do 60 minut (Goadsby PJ. et al., 2017). Nastupují jak po subkutánním podání do 5 minut, tak po perorálním podání od 15 do 30 minut (Visser WH. et al., 1996). Nežádoucí účinky triptanů na kardiovaskulární systém představují největší omezení pro jejich použití v populaci pacientů s kardiovaskulárními chorobami. Časté užívání triptanů může vést k MOH, proto je důležité užívat triptany maximálně 19 dní v měsíci (IHS, 2018). Nevýhodou triptanů je, že u nich dochází k tzv. rekurenci příznaků.

Kontraindikací používání všech triptanů představuje dříve prodělaný infarkt myokardu, ischemická choroba srdeční, angina pectoris Prinzmetalova typu, tranzitorní ischemická ataka nebo cévní mozková příhoda v anamnéze, periferní arteriální onemocnění, srdeční arytmie,

nekontrolované hypertenze nebo těžké poškození jater (Medová E., 2003). Kontraindikovaná léčiva pro riziko serotoninového syndromu při současném užívání triptanů jsou SSRI (selektivní inhibitory zpětného vychytávání serotoninu), lithium nebo iMAO (inhibitory monoaminoxidázy) i 14 dní po ukončení užívání (Kotas R., 2017). Kontraindikované je též současné užívání námelových alkaloidů z důvodu prolongované vazospastické reakce (Doležil D. a Doležal T., 2003). Triptany nejsou doporučeny u hemiplegické, oftalmoplegické migrény a migrény s kmenovou aurou (Medová E., 2003). V těhotenství se musí pečlivě zvážit poměr rizik a přínosů. V třetím trimestru není podávání triptanů doporučeno kvůli jejich uterotonickým a vazokonstrikčním účinkům. Pokud je však nutno užít triptan v těhotenství, je sumatriptan nejvhodnější volbou (Bártková A., 2019).

Pokud pacient trpí na migrény s aurou, je nejlepší užít antimigrenikum až ve fázi bolesti. Užití triptanu ve fázi aury nepřináší žádné benefity, a dokonce existují i případové studie naznačující, že podání triptanu ve fázi aury vede k jejímu prodloužení. Dalším důvodem, proč neužít triptany je riziko záměny příznaků cévní mozkové příhody s aurou; pokud by pacient užil triptan při cévní mozkové příhodě, došlo by k jejímu zhoršení (Pringsheim T. a Becker WJ., 2014). Ve strategii léčby migrény triptany je jako léčivo první linie používán sumatriptan 50 mg/den. Pokud není dosaženo požadovaných účinků, lze navýšit dávku či vyzkoušet jinou lékovou formu triptanu či zaměnit typ triptanu (Bártková A., 2019). Pokud léčba triptany není sama účinná, obvykle se jako první volba přidá kombinace triptanu s naproxenem v dávce 825 mg (Hofericová B., 2021). U velmi těžkého migrenózního záchvatu, kdy je přítomna těžká nauzea či zvracení, je vhodné triptany aplikovat intranasálně nebo injekčně.

Jednotlivé triptany se mezi sebou odlišují svými farmakokinetickými vlastnostmi včetně biologické dostupnosti a také selektivitou a afinitou vůči jednotlivým podtypům serotoninových receptorů. Údaje o dávkách jednotlivých triptanů jsou uvedeny v tabulce 4. V tabulce je také uvedena biologická dostupnost daných triptanů po p.o. podání, biologický poločas eliminace a typ záchvatů, pro které jsou převážně určeny, a stav registrace v ČR .

Prvním triptanem a též prvním specifickým antimigrenikem vyskytující se na české trhu se stal sumatriptan. Díky svému rychlému nástupu účinku, vysoké účinnosti, relativně dobré toleranci a ceně je stále v ČR jeden z nejpoužívanějších triptanů, proto je též nazýván zlatým standardem. Jeho značnou nevýhodou je nízká biologická dostupnost, krátký plasmatický poločas, a tedy i vysoká návratnost bolesti. To vedlo k vývoji dalších triptanů s upravenými farmakokinetickými vlastnostmi (Bártková A., 2019). Pro účinnost sumatriptanu

bylo posuzováno i jeho NNT. NNT vyjadřuje počet pacientů, kterým musí být léčivo podáno, aby alespoň u jednoho z nich došlo k 50% úlevě od bolesti. Injekčně podaný sumatriptan (6 mg) má velmi nízké NNT = 2 a je nejvhodnější pro pacienty trpící migrénou doprovázenou nauzeou nebo zvracením, zatímco sumatriptan podaný perorálně nebo *per rectum* dosahuje NNT hodnoty 6,1 (Derry C.J. et al., 2014).

Eletriptan v dávce 80 mg prokázal na přelomu století účinnost až u 77 % pacientů. Studie byly dvojitě zaslepeny a kontrolovány placebem. Účinek eletriptanu přetrvává 8-12 hodin a nastupuje do jedné hodiny. Je tedy vhodný užit u pacientů, kteří trpí na rekurenci bolesti (Medová E., 2003 a 2004). Eletriptan také vykazuje ze všech triptanů největší snížení bolesti do 2 i 24 hodin od jeho podání, a proto se řadí mezi nejúčinnější antimigrenika a zároveň je pacienty velmi dobře tolerován (Thorlund K. et al., 2014).

Pro frovatriptan je specifický dlouhý biologický poločas eliminace, který činí 26 hodin, což z něj činí triptan s nejnižší návratností bolesti. Další výhodou frovatriptanu je výborná snášenlivost, a to i u pacientů s renálním nebo středně závažným hepatálním postižením. I u pacientů s kardiovaskulárním onemocněním je velmi dobře snášen (Cortelli P. et al., 2011). Frovatriptan vykazuje též velmi příznivé výsledky jako prevence menstruační migrény. V případě menstruační migrény se podává celkem 6 dní, z čehož je 2 dny podáván před samotnou menstruací. Podává se v jedné nebo dvou denních dávkách (Špalek P., 2012). V ČR v současné době ale není registrován (Nežádal T., 2022).

V roce 1999 byl na český trh zařazen naratriptan (Doležil D. a Doležal T., 2003). Díky své vyšší lipofilitě je nástup účinku naratriptanu oproti sumatriptanu pomalejší, ale jeho výhodou jsou nižší výskyt nežádoucích účinků a bolesti (Medová E., 2003). Stejně jako frovatriptan, lze i naratriptan současně použít jako krátkodobá profylaxe u menstruační migrény. Schéma podávání naratriptanu v této indikaci je následující: 5 dní před začátkem menstruace jedenkrát nebo dvakrát denně v dávce 2,5 mg (Doležil D. a Doležal T., 2003). Naratriptan lze také použít jako profylaxi u refrakterní chronické migrény, kdy je podáváno 2,5 mg dvakrát denně minimálně dva měsíce (Rapoport A.M. et al., 2003).

Rizatriptan 10 mg prokázal též obdobnou účinnost jak eletriptan. Kompletní vymizení bolesti po podání rizatriptanu lze zaznamenat už po 1,5-2 hodinách (Thorlund K. et al., 2014). Rizatriptan není v ČR v současné době registrován (Nežádal T., 2022).

Zolmitriptan prokázal též vysokou účinnost, a to konkrétně u 62-67 % pacientů ve srovnání s placebem. K návratu migrény dochází u přibližně 31 % pacientů (Medová E., 2004).

Almotriptan ze všech triptanů nejvíce zvyšuje pravděpodobnost zvracení (Thorlund K., 2017). V ČR v současné době není registrován (Nežádal T., 2022).

Tabulka 4: Parametry jednotlivých triptanů – upraveno (Medová E., 2003, The Migraine Trust, 2021, Mayans L. a Walling A., 2018).

Triptan	Léková forma	Jednotlivá dávka	Maximální denní dávka	Biologická dostupnost	Biologický poločas eliminace	Typ záchvatu	Registrace v ČR
Almotriptan	tablety	12,5 mg	25 mg	70 %	3-4 h	střední i těžké	NE
Eletriptan	tablety	40 mg	80 mg	50 %	4 h	těžký	ANO
Frovatriptan	tablety	2,5 mg	5 mg	25 %	26 h	lehké i střední	NE
Naratriptan	tablety	2,5 mg	5 mg	70 %	6 h	lehké i střední, menstruační	ANO
Rizatriptan	tablety	10 mg	20 mg	45 %	2-3 h	těžký	NE
	Orodisper. tbl	10 mg	20 mg	45 %	2-3 h	těžký	NE
	lyofylizát	10 mg	20 mg	45 %	2-3 h	těžký	NE

Tabulka 4: Parametry jednotlivých triptanů – upraveno (Medová E., 2003, The Migraine Trust, 2021, Mayans L. a Walling A., 2018) - pokračování

Triptan	Léková forma	Jednotlivá dávka	Maximální denní dávka	Biologická dostupnost	Biologický poločas eliminace	Typ záchvatu	Registrace v ČR
Sumatriptan	Tablety	50-100 mg / 10-20 mg	300 mg	14 %	2,5 h	těžký	100-50 mg ANO 10-20 mg NE
	Sprej	6 mg	20 mg	14 %	2 h	těžký	v ČR v síle 20 mg
	Injekce	3 mg	6 mg	14 %	2,5 h	těžký	v ČR v síle 6 mg
Zolmitriptan	tablety	5 mg	10 mg	40 %	3 h	těžký	NE
	Orodisper. tbl	5 mg	10 mg	40 %	3 h	těžký	ANO
	Sprej	5 mg	10 mg	40 %	3 h	těžký	NE

Vysvětlivky: Orodisper. tbl: orodispergovatelne tablety

Námelové alkaloidy

Námelové alkaloidy jsou předchůdcem triptanů, tudíž i mechanismus účinku těchto alkaloidů spočívá v agonismu 5-HT_{1B/1D} receptorů. Stejně jako u triptanů se i u dihydroergotaminu prokázalo, že působí nejen vasokonstrikčně, ale i inhibičně na trigeminální neurony. Působí také částečně přes adrenergní a dopaminergní receptory.

První používaným námelovým alkaloidem v indikaci migrény se stal ergotamin. Poprvé byl použit v roce 1918. V 30-40. letech minulého století byl běžně používaným léčivem v této indikaci. Dříve byl nejčastěji užíván ve formě čípků v kombinaci s fenobarbitalem, kofeinem či diazepamem.

K omezenému užívání ergotaminových čípků vede značně velké množství nežádoucích účinků jako například nauzea, zvracení, průjem, křeče v břiše, bolestivé děložní kontrakce, bolesti svalů, kloubů a parestezie. Pro zmírnění nauzey a zvracení lze pacientovi podat antiemetika. Na základě vazokonstrikčního mechanismu vede chronické užití ergotaminu k poruchám krevního oběhu. Periferní vazospasmy dolních končetin způsobené abúzem ergotaminu mohou vyústit až v gangrénu prstů. V případě častého užívání ergotaminových čípků hrozí riziko fyzické i psychické závislosti, což může vyústit až v MOH, obzvláště pokud se jedná o kombinované čípky. Na základě těchto důvodů by tyto čípky měly být užity maximálně jedenkrát týdně.

Kontraindikacemi k užití ergotaminu je glaukom, tyreotoxikóza, infekce včetně sepse, ICHS, všechny poruchy periferního prokrvení, tromboflebitida nebo závažná hypertenze. Vzhledem ke kardiovaskulárním nežádoucím účinkům není vhodná kombinace ergotaminu s betablokátory nebo triptany (Medová E., 2003).

Kvůli svému rizikovému profilu byl ergotamin už v roce 2000 Evropským konsenzem nedoporučen k léčbě migrény s výjimkou sporadických protrahovaných záchvatů migrény silné intenzity (Tfelt-Hansen P. et al., 2000). Námelové alkaloidy nejsou všeobecně doporučeny pro léčbu migrény Evropskou federací pro bolest hlavy (Steiner T.J. et al., 2019). Všeobecně dosahují triptany větší účinnosti a lepšího bezpečnostního profilu v indikaci migrény než námelové alkaloidy (Ong J.J.Y. a Felice De M., 2018). V běžné praxi jsou ale obsoletně stále ergotaminové čípky předepisovány a v USA je v současnosti dihydroergotamin používán ve formě nasálního spreje (Ong J.J.Y. a Felice De M., 2018). Tabulka 5 představuje jednotlivé, maximální denní a týdenní dávky alkaloidů, které lze podávat k terapii migrény.

Tabulka 5: Dávky námelových alkaloidů (Medová E., 2003)

Substance	Jednotlivá dávka	Maximální denní dávka	Maximální týdenní dávka
Ergotamin	1-2 mg	6 mg	10 mg
Dihydroergotamin injekce	0,5-1 mg	3 mg	20 mg

2.12.2. Nové strategie akutní terapie migrény

Triptany jsou sice v současné době nejpoužívanějšími antimigreniky. Kvůli svým nevýhodám jako je i) rekurence bolesti, ii) nemožnost používání u všech typů migrén nebo pacientů s určitou kardiovaskulární komorbiditou a iii) nízká účinnost u některých pacientů, jsou ve vývoji nová léčiva s rozdílným mechanismem účinku.

S rozšiřujícími znalostmi o patofyziologii migrény a vlivu klíčových neuropeptidů se nové typy léčiv zaměřují právě na tyto molekuly. Velká pozornost je věnována především CGRP a jeho receptorům. Navíc se předpokládá, že terapeutický zásah v této rovině by neměl vést k MOH (Karsan N. a Goadsby PJ., 2022).

2.12.2.1. Agonisté serotoninového 5-HT_{1F} receptoru

Přestože triptany také částečně účinkují přes 5-HT_{1F} receptory, je vzhledem k jejich vazokonstrikčnímu účinku omezeno jejich použití u pacientů s kardiovaskulárními obtížemi. 5-HT_{1F} receptory se nenachází v cévách. Aktivací 5-HT_{1F} receptorů dochází k inhibici přenosu bolestivých impulzů v trigeminovém *nucleus caudalis* (Goadsby PJ., 2009). Selektivním agonistou 5-HT_{1F} receptorů je perorálně podávaný lasmiditan. V USA už je používán od roku 2019 a toho roku byl schválen i Evropskou lékovou agenturou. Mezi nejčastější nežádoucí účinky lasmiditanu se řadí závratě, parestézie, únava, nauzea a ospalost (Karsan N. a Goadsby PJ., 2022). Kvůli svým nežádoucím účinkům je po aplikaci lasmiditanu zakázáno 8 hodin řídit (Pearlman EM. et al., 2020). Přesto léčivo představuje vhodnou strategii akutní terapie ataku migrény, kterou lze navíc použít i u kardiaků. Lze předpokládat, že se stane lékem 2. volby u pacientů netolerujících triptany, v případě kardiaků dokonce 1. volbou (Karsan N. a Goadsby PJ., 2022). V současnosti je lasmiditan registrován už i v ČR (Nežádal T., 2022).

2.12.2.2. Antagonisté CGRP receptorů

Antagonisté CGRP receptorů neboli gepanty se podobně jako lasmiditan už používají v USA i EU. Na americkém trhu jsou nyní dostupné tři gepanty: ubrogepant, atogepant a rimegepant. Stejně jako u lasmiditanu, je také výhodou gepantů, že nepůsobí vazokonstrikčně. Antagonisté CGRP receptorů působí přes trigeminální ganglion centrálně i periferně převážně na C vláknech a A δ vláknech (Karsan N. a Goadsby PJ., 2022). Gepanty jsou schopny měnit vnímání signálů z oblasti *dura mater* do thalamu, pokud jsou injekčně aplikovány do venteroposterálního jádra (Goadsby PJ et al. 2017). Mezi nejčastější nežádoucí účinky gepantů se řadí nauzea, únava, sucho v ústech a zvracení (Karsan N. a Goadsby PJ., 2022).

Prvním vyvinutým gepantem byl olcegepant. Olcegepant ve dvojité zaslepené randomizované studii prokázal účinnost v terapii migrény již 30 minut po aplikaci. Snížení bolesti do 2 hodin od aplikace se potvrdilo u 66 % pacientů. Vývoj olcegepantu byl však ukončen, protože mohl být aplikován pouze intravenózně, což není výhodné v případě akutní terapie záchvatu (Olesen J. et al., 2004). Dalším byl telcagepant, který se také ukázal jako účinné léčivo v akutní terapii migrény. Byl zkoušen i jako profylaktikum, kde byl podáván po dobu 3 měsíců. Bohužel během této doby došlo u 13 pacientů minimálně k trojnásobnému zvýšení jaterních enzymů ALT a AST, a proto byl vývoj ukončen (Ho TW. et al., 2014).

Prvním schváleným léčivem FDA se stal ubrogepant, nyní se na trhu vyskytuje v dávkách 25 mg, 50 mg a 100 mg (Karsan N. a Goadsby PJ., 2022). Ve studii Johnston et al 100 mg ubrogepantu dosáhlo NNT 5 a 25 mg tohoto léčiva mělo NNT 8. V dávce 25 mg dosáhl ubrogepant také nejvyššího NNH, což se týká závratí a nauzey, ze zkoušených léčiv a to 28.

Rimegepant byl v USA schválen ve formě perorálního lyofilizátu v dávce 75 mg (Karsan N. a Goadsby PJ., 2022). Jeho NNT činí 5 a NNH je nejnižší ze všech zkoušených v kontextu nauzey (Johnston KM. et al., 2022).

Metaanalýza z listopadu 2022 provedená Johnston et al porovnávala účinnost gepantů a lasmiditanu oproti placebu. NNT bylo definováno jako úleva od bolesti do 2 hodin od podání, zároveň vymizení bolesti od 2 do 24 hodinu od podání a zároveň vymizení nejvíce obtěžujícího příznaku doprovázejícího migrenózní záchvat (most bothersome symptom, MBS). NNH představuje počet pacientů, kterým musí být léčivo podáno, aby se průměrně u dalšího pacienta vyskytl daný nežádoucí účinek. Tudíž příznivým ukazatelem pro léčivo je nízké NNT a vysoké NNH. NNH bylo v této studii hodnoceno v kontextu závratí a nauzey. Lasmiditan dosáhl v dávce 200 mg ze všech nových zkoušených perorálních léčiv na akutní léčbu migrény nejvyšší NNT: 7 a také nejnižšího NNH, které se týkalo závratí.

Evropská léková agentura v dubnu roku 2022 schválila používání rimegepantu v na území EU pod názvem Vydura®. Rimegepant může být indikován jak k terapii akutní migrény, tak k preventivní léčbě migrény. U akutní terapie se užívá jednorázová dávka perorálního lyofilizátu. Rimegepant prokázal účinnost v terapii nejen u samotné bolesti hlavy, ale i u nejvíce obtěžujícího příznaku migrény (most bothersome symptom, MBS), který je pacientem pocíťován. Mezi doprovodnými MBS provázejících migrénu byla nejčastěji uvedena redukce fotofobie, nauzey a fonofobie. Jedinou prozatímni kontraindikací představuje hypersenzitivita na léčivou látku. Rimegepant je substrátem CYP3A4 a efluxních transportérů P-glykoproteinu

(P-gp) a breast cancer resistance protein (BCRP). Nedoporučuje se souběžná terapie léčiv, které působí jako silné induktory nebo středně silné a silné inhibitory CYP3A4. Nejčastějším nežádoucím účinkem přípravku je nauzea (SPC Vydura®).

2.12.3. Strategie profylaktické terapie

V České republice platí doporučení, že pokud pacient zažívá více než čtyři migrenózní ataky za měsíc, je mu doporučena preventivní neboli profylaktická léčba, která vede ke snížení počtu záchvatů a bolestivosti. Profylaxe migrény může být též zavedena u pacientů rezistentních na léčbu, pacientů s atakami trvajících déle než 48 hodin nebo migrénami s aurou velmi omezujících kvalitu života (Bártková A., 2019). Preventivní léčba vede také ke snížení rizika vzniku MOH a přechodu epizodické migrény na chronickou formu, také zlepšuje kvalitu života pacientů (Hofericová B., 2021). Preventivní terapie může být použita i u migrény s kmenovou aurou, s prolongovanou aurou, u familiární hemiplegické migrény a při anamnéze migrenózního infarktu (Ha H. a Gonzalez A., 2019). Samozřejmostí před nasazením profylaktické léčby je také zhodnocení rizik a prospěchu terapie. Velice klíčovou složkou v rámci profylaktické léčby je adherence migrenika. Pacientům je doporučeno vést si deník, kde zaznamenávají výskyt migrén i užití akutní terapie (Hofericová B., 2021). Podle výzkumu Ha a Gonzalez z roku 2019 je profylaktická terapie indikována u 38 % migreniků, přesto ji správně užívá méně než 13 % migreniků. Na nízké adherenci se podílí fakt, že léčiva musejí být užívána pravidelně, výsledky se nedostavují ihned po používání a množství nežádoucích účinků. Nejnižší adherence se vyskytuje u antiepileptik a tricyklického antidepresiva amitriptylinu kvůli jejich vedlejším účinkům (Hofericová B., 2021).

V současné době existuje řada léčiv, primárně jinak indikovaných, pro které je klinická evidence potvrzující jejich účinek v prevenci migrény. V ČR se používají celkem 4 skupiny léčiv znázorněných v tabulce 6 níže.

Tabulka 6: Skupiny léčiv určených k profylaktické léčbě – upraveno (Hofericová B., 2021)

Skupina	Léčiva
1	Antiepileptika (topiramát, valproát)
2	Betablokátory (metoprolol, propranolol, bisoprolol)
3	Antidepresiva (amitriptylin, venlafaxin)
4	Blokátory kalciových kanálů (cinarizin)

Dávka profylaktika je titrována. K navyšování dávky dochází po 2-4 týdnech, dokud není dosaženo snížení počtu atak/bolestivosti migrén nebo prvních nežádoucích účinků léčiva. Efekt profylaktické terapie je hodnocen po třech měsících. Za úspěch je považováno snížení frekvence a intenzity migrén alespoň o 50 %. Profylaktika mohou být mezi sebou i kombinována, vždy ale musí pocházet z různých skupin (Hofericová B., 2021). Délka preventivní léčby trvá obvykle 6-12 měsíců. Pokud je migréna spojena s MOH, její léčba trvá zpravidla déle (Ha H. a Gonzalez A., 2019).

Mezi nejčastější chyby v léčbě migrény se řadí oddalování profylaktické léčby samotné. Dochází k nárůstu frekvence záchvatů a u pacienta hrozí vyšší riziko MOH a chronifikace migrény. Profylaktickou léčbu často komplikuje nedostatečná informovanost pacientů o její prospěšnosti, výběr vhodných léčiv anebo jsou léčiva podávána v dávkách způsobujících častý výskyt nežádoucích účinků. Dochází též k předčasnému hodnocení účinku profylaktika (dříve než po 3 měsících), a tak je zbytečně podceněn jeho účinek (Hofericová B., 2021).

Další tabulka znázorňuje, jaká léčiva se v profylaktické strategii léčby migrény užívají jako první nebo druhá volba a v jaké dávce. Všechna léčiva prokazují evidence-based podloženou účinnost v profylaxi migrény. Ne ale všichni pacienti vyžadují dávky uvedené v tabulce 7 (Hofericová B., 2021).

Tabulka 7: Strategie volby léčiv v profylaktické terapii (Hofericová B., 2021)

Profylaktická léčiva 1. volby	Dávka	Registrace v ČR k profylaxi migrény
Metoprolol	50-200 mg	ANO
Topiramát	25-100 mg	ANO
Valproát sodný	500-1000 mg	ANO
Propranolol	40-240 mg	NE
Profylaktická léčiva 2. volby	Dávka	
Amitriptylin	25-150 mg	ANO
Naproxen	2 x 250-550 mg	NE
Bisoprolol	5-10 mg	NE
Venlafaxin	75-150 mg	NE

Výběr konkrétního preventivního léčiva záleží na pacientově stavu, věku, pohlaví a dalších onemocněních. Jako první profylaktikum se zpravidla používá antiepileptikum, pokud není kontraindikováno (Niedermayerová I., 2020).

2.12.3.1. Antiepileptika

Topiramát

Topiramát je nejpoužívanějším léčivem v rámci strategie profylaxe migrény, neboť je vysoce účinným profylaktikem i při nízkých dávkách (Ashtari F. et al., 2008). Jeho počáteční dávka je 25 mg/den, poté následuje pomalá titrace. Je dobře tolerovaný a pacienti jsou k terapii ve velké míře adherentní. Mezi vyskytující se nežádoucí účinky patří bradykardie, parestezie na akrálních částech těla, závratě, hypotenze, deprese, únava, snižování váhy, ospalost nebo poruchy koncentrace, dále erektilní dysfunkce. Kontraindikací pro používání topiramátu je renální insuficience nebo ledvinové kameny a glaukom s úzkým úhlem (Hofericová B., 2021).

Topiramát působí přes GABA_A-receptor zvýšením neurotransmise GABA, která působí inhibičně na trigeminovaskulární nociceptivní neurony na úrovni trigeminocervikálního jádra

a negativně ovlivňuje excitační neurotransmitter glutamát (Medová E., 2006). Pokud je topiramát injekčně aplikován do venteroposterálního jádra, je schopen měnit vnímání signálů z oblasti *dura mater* do thalamu. Topiramát působí ve venteroposterálním jádře jako antagonist glutamátových receptorů kainátového typu (iGluR5) (Goadsby PJ et al. 2017). Topiramát je vhodný u obézních pacientů, protože pomáhá snižování hmotnosti (Hofericová B., 2021).

Kyselina valproová

Kyselina valproová (často používaná ve formě sodné soli) má obdobný mechanismus účinku jako topiramát. Hlavním místem působení valproátu je *nucleus raphe dorsalis*. Zvýšení GABA a snížení glutamátové signalizace má vliv i na CSD (Cutrer FM. et al., 1997). Působením kyseliny valproové dochází k potlačení extravazace plazmy v mozkomíšních plenách, což vede následně ke snížení perivaskulárního zánětu. Léčba začíná dávkou 250 mg/den. Stejně jako topiramát, kyselina valproová podaná experimentálně injekčně do venteroposterálního jádra, je schopna měnit vnímání signálů přicházejících z oblasti *dura mater* do thalamu (Goadsby PJ et al. 2017).

Před zahájením profylaxe je vhodné provést krevní obraz a jaterní testy vzhledem k nežádoucím účinkům, které zahrnují trombocytopenii, zvýšenou krvácivost a hepatotoxicitu, vzácně pak hepatitis nebo pankreatitis. Dále mezi vedlejší účinky patří únava, tremor a alopecie. U žen se mezi vedlejší účinky řadí také hyperandrogenismus, ovariální cysty a obezita. Omezení jejího používání platí u žen ve fertlním věku vzhledem k tomu, že valproát působí jako potenciální teratogen. Absolutními kontraindikacemi jsou hematologická onemocnění (trombocytopenie, pancytopenie a krvácivé choroby) nebo jaterní onemocnění v anamnéze (chronická hepatitis nebo cirhóza) či pankreatitis. Vzhledem k riziku závažných lékových interakcí se sedativně působícími léčivy, je třeba se těmito kombinacím v terapii migrény vyhnout (Kotas R., 2005).

Kyselinu valproovou lze použít nejen profylakticky, ale také akutně při těžkých atakách migrény. Její intravenózních aplikace je obzvláště vhodná při prolongovaných záchvatech. V těchto případech se podává 400-500 mg, přičemž se dosahuje větší účinnosti v porovnání s triptany a tato terapie je pacienty lépe snášena (Bakhshayesh B. et al., 2013).

Levetiracetam

I když levetiracetam není registrován jako profylaktikum migrény, lze se s jeho používáním setkat off-label. Začal se v této indikaci používat zejména kvůli množství nežádoucích účinků a kontraindikací u jiných antiepileptik. Prospektivní studie Everse S. et al z roku 2022 potvrdila účinnost levetiracetamu u 46 % testovaných subjektů. Počáteční dávka levetiracetamu byla 500 mg a po čtyřech týdnech byla navýšena na 1000 mg. Celková doba podávání levetiracetamu byla 12 týdnů. Nejčastější nežádoucí účinky levetiracetamu zahrnují ospalost, nauzeu a přibírání na váze (Evers S. et al., 2022).

2.12.3.2. β -blokátory

Působení betablokátorů v prevenci migrény vychází z antagonismu noradrenergických receptorů. Vyvolávající faktory migrény jako stres nebo emoční výkyvy vychází z orbitofrontální kůry, kde jsou lokalizovány také adrenergní receptory, působí přes hypothalamus a ústí v mozkovém kmeni, přesně řečeno v *locus coeruleus* a *nucleus raphe* (Kotas R., 2006). Stejně jako antiepileptika jsou β -blokátory schopny měnit vnímání signálů z oblasti *dura mater* do thalamu (Goadsby PJ et al. 2017). Mezi nejčastější nežádoucí účinky β -blokátorů se řadí gastrointestinální potíže, nebo bradykardie, poruchy erekce, zvyšování váhy, ospalost, únava, letargie, deprese a poruchy paměti. Situacemi, kdy je nutno zvažovat rizika podání β -blokátorů jsou atrioventrikulární blokády, astma, chronická obstrukční choroba bronchopulmonální nebo *diabetes mellitus* 1. typu (Donáth V., 2003). Jejich indikace je vhodná u pacientů trpících současně kardiovaskulární komorbiditou jako *angina pectoris* nebo chronické srdeční selhávání. Naopak jsou nevhodné u sportovně založených jedinců a pacientů, kteří mají sklon k depresím. Titrace dávky betablokátorů musí být postupná vzhledem k riziku prudkého poklesu krevního tlaku (Kotas R., 2006).

Propranolol

Přestože v České republice není propranolol registrován k léčbě migrény, dosahuje ze všech betablokátorů v její prevenci nejvyšší účinnosti. V ČR lze ovšem připravit IPLP přípravky obsahující tento neselektivní β -blokátor. Mechanismem účinku propranololu není jenom antagonismus na β -adrenergických receptorech, ale také antagonismus na 5-HT_{2B} receptorech, což brání vazodilataci kraniálních cév. Zahajovací dávkou je 20 mg/den propranololu (Kotas R., 2006).

Metoprolol

V našich podmínkách je nejvíce využívaných β -blokátozem v rámci prevence migrény kardioselektivní metoprolol. Počáteční dávka metoprololu je 50 mg/den (Hofericová B., 2021).

Bisoprolol

Stejně jako propranolol, není také bisoprolol v ČR registrován pro léčbu migrény (Hofericová B., 2021). Nicméně Evropskou federací pro bolest hlavy je k profylaxi migrén doporučen (Steiner T.J. et al., 2019).

2.12.3.3. Antidepresiva

V současné době se ve strategii profylaxe migrény uplatňují převážně dvě skupiny antidepresiv, a to tricyklická antidepresiva (TCA) a SNRI. Obě skupiny představují léčiva 2. volby v profylaxi migrény (Hofericová B., 2021).

Tricyklická antidepresiva – Amitriptylin

TCA jsou léčiva 2. volby v prevenci migrény. TCA působí také anticholinergní a jako antagonisté histaminových receptorů, z čehož často pramení jejich vedlejší účinky. Kvůli svým nežádoucím účinkům musí být jejich dávka též pomalu titrována (Kotas R., 2006).

Amitriptylin je v ČR indikován v prevenci migrény. Začíná se na dávce 10-25 mg/den a je podáván na noc. Je preferován u pacientů současně trpících depresí, tenzními bolestmi hlavy či poruchami spánku (Hofericová B., 2021). Vedlejší účinky amitriptylinu zahrnují sucho v ústech, únavu, zvyšování tělesné hmotnosti, závratě, gastrointestinální potíže, retenci moči, ortostatickou hypotenzi, reflexní tachykardii a palpitaci (Donáth V., 2003).

SNRI – Venlafaxin

Inhibitory zpětného vychytávání serotoninu a noradrenalinu neboli SNRI se též mohou použít ve strategii prevence migrény. Přesně řečeno se v této indikaci používá venlafaxin. Nežádoucí účinky venlafaxinu zahrnují nauzeu, závratě, ospalost, zácpu nebo hypertenzi. Kontraindikací pro užívání venlafaxinu je současné užívání iMAO (Hofericová B., 2021). V profylaxi migrény není ale doporučen studii ani Evropskou federací pro bolest hlavy (Banzi R. et al., 2015 a Steiner T.J. et al., 2019)

2.12.3.4. NSAID

Naproxen lze použít ke každodenní profylaxi migrény, ale také jako krátkodobá profylaxe menstruační migrény v délce 6-7 dní v dávce 550 mg dvakrát denně. Díky své nízké kardiotoxicitě a přijatelné gastrotoxicitě se považuje za bezpečné jeho dlouhodobé užívání. Kontraindikován je u pacientů se srdečním selháváním nebo vředovým onemocněním (Hofericová B., 2021). Naproxen je dle klinických důkazů účinnější v profylaxi migrény než ibuprofen. V současnosti je nicméně naproxen doporučen spíše k prevenci menstruační migrény než ke každodenní profylaxi (Eigenbrodt A.K. et al., 2021).

2.12.3.5. Cinarizin a kandesartan

V České republice jsou sice k prevenci migrény ještě zaregistrovány blokátory kalciových kanálů, ale nepatří v současné chvíli mezi léčiva 1. či 2. volby kvůli své nízké účinnosti a výskytu nežádoucích účinků. Nyní je v ČR v této indikaci zaregistrován pouze cinarizin. Mechanismus jeho účinku spočívá v inhibici kontrakce mozkových cév a inhibici perivaskulárního zánětu. Počáteční dávka je 25 mg, po týdnu se navyšuje na 50 mg a po dalším týdnu na 75 mg/den. Nežádoucí účinky zahrnují extrapyramidové poruchy, sucho v ústech, přibírání na váze nebo *lichen planus* (Donáth V., 2003).

Kandesartan se v zahraničí využívá též k profylaxi migrény. Jeho počáteční dávka je 2 mg. Maximální dávkou je 16 mg na den. Mezi nežádoucí účinky se řadí hypotenze, ale také ospalost a světloplachost (The Migraine Trust, 2021).

2.12.3.6. Monoklonální protilátky

Monoklonální protilátky v terapii migrény jsou cílené proti CGRP receptoru nebo proti CGRP samotnému. Tyto peptidové molekuly dosahují vysoké molekulové hmotnosti (145-16 000 Daltonů), tudíž neprostupují skrz hematoencefalickou bariéru, což je výhodné, protože trigeminální ganglion, kde jsou cílové receptory lokalizovány se nachází před hematoencefalickou bariérou. Díky své vysoké cílové specifitě dosahují minima vedlejších účinků. Jejich dlouhý poločas účinku, který se pohybuje v rozmezí 20-45 dní, vede k tomu, že je lze podávat pouze jednou měsíčně. Tyto vlastnosti tvoří z monoklonálních protilátek vhodná profylaktika. Jejich nevýhodou je možnost pouze parenterální aplikace. Jejich metabolizace probíhá prostřednictvím retikuloendoteliálního systému (RES) na jednotlivé aminokyseliny (Hargreaves R. a Olesen J., 2019).

V současné době existují ve světě čtyři monoklonální protilátky s indikací v léčbě migrény: eptinezumab, erenumab, fremanezumab, galcanezumab. V České republice jsou

v této indikaci registrovány erenumab, fremanezumab a galcanezumab a od ledna roku 2022 i eptinezumab (Šípková J. et al., 2022). Jsou indikovány jak v léčbě chronické migrény, tak v léčbě epizodické migrény s aurou i bez aury. Jejich aplikace je striktně vázána na specializovaná centra pro diagnostiku a léčbu bolestí hlavy (Nežádal T. et al., 2020).

Léčba monoklonálními protilátkami v indikaci migrény je možná u pacientů nad 18 let trpících epizodickou migrénou (EM) více než 4 dni v měsíci a u pacientů trpících chronickou migrénou za následujících podmínek (Šípková J. et al., 2022):

- A) Selhání účinnosti nebo intolerance alespoň u 2 profylaktik různých skupin uvedených v tabulce 6
- B) Selhání efektu je hodnoceno nejméně po 3 měsících užívání
- C) Bylo užito alespoň jedno antiepileptikum
- D) Preferováno selhání efektu nejméně u jednoho profylaktika
- E) Závažné komorbity nebo intolerance profylaktik

Ostatní profylaktická terapie se v případě EM vysazuje před nasazením monoklonálních protilátek. U CM se tato terapie zpravidla ponechává, může být vysazena po úspěšném efektu protilátek. Naopak pokud je účinnost protilátek pouze částečná, mohou být přidána perorální profylaktika. Akutní terapie v případě MOH také nemusí být vysazena (Šípková J. et al., 2022).

K vysazení monoklonálních protilátek naopak dochází pokud:

- A) Nedojde po 3 měsících podávání k více než 50 % snížení MMD ve srovnání s původním stavem
- B) V případě delšího užívání se nedosahuje více než 50 % efektu protilátek ve třech po sobě jdoucích měsících

Podávání monoklonálních protilátek je kontraindikováno pro pacienty:

- A) Těhotné a kojící ženy
- B) Osoby závislé na alkoholu nebo drogách
- C) Pacienty trpící závažným kardiálním nebo cerebrálním onemocněním na základě konzultace s příslušným odborným pracovištěm

D) Pacienty s těžkými mentálními poruchami

Jednotlivé parametry všech monoklonálních protilátek jsou přehledně uvedeny v tabulce 8.

Tabulka 8: Parametry jednotlivých monoklonálních protilátek (Nežádal T. et al., 2020, Bártková A., 2019, Hofericová B., 2021)

mAb	Eptinezumab	Erenumab	Fremanezumab	Galcenezumab
Typ protilátky	humanizovaná	plně humánní	humanizovaná	humanizovaná
Subtyp IgG	IG ₁	IG ₂	IG _{2A}	IG ₄
Mechanismus účinku	přímá vazba na CGRP	vazba na receptor CGRP	přímá vazba na CGRP	přímá vazba na CGRP
Způsob podání	i.v.	s.c.	s.c.	s.c.
Interval mezi podáváním	12 týdnů	4 týdny	Měsíc nebo 3 měsíce	4 týdny
Dávka	100/300 mg	70/140 mg	225 nebo 675 mg	120/240 mg
Komerční název	Vyepti	Aimovig	Ajovy	Emgality
Poločas rozpadu	27 dní	28 dní	30 dní	27 dní
mAb (pokračování)	Eptinezumab (pokračování)	Erenumab (pokračování)	Fremanezumab (pokračování)	Galcenezumab (pokračování)
Nežádoucí účinky	Reakce v místě podání, ucpaný nos, bolest v krku, únava	Reakce v místě podání, zácpa	Reakce v místě podání	Reakce v místě podání

Erenumab v dávce 70 mg byl první mAb registrovanou k profylaktické terapii migrény v ČR. Tato registrace proběhla v prosinci 2018. V září následujícího roku byl v této indikaci registrován i v dávce 140 mg (Bártková A., 2019). Fremanezumab byl také schválen roku 2019, následovaný galcanezumabem v říjnu 2020. Od ledna 2022 je v ČR dostupný i eptinezumab.

Šípková et al. v roce 2020 provedli v České republice retrospektivní studii zaměřenou na hodnocení monoklonálních protilátek. Studie probíhala od března 2020 do konce roku, proto do ní byly zapojeny pouze erenumab a fremanezumab. Do studie bylo celkem zahrnuto 130 pacientů. Mezi těmito dvěma protilátkami nebyl zpozorován signifikantní rozdíl v účinnosti. Monoklonální protilátky prokázaly snížení MMD v průměru o 60,5 % po 3 měsících užívání. Po 6 měsících podávání dosáhly účinnosti více než 70 %. Lepšího výsledku bylo dosaženo v případě chronické migrény, kdy MMD po 12 měsících užívání klesly o 75,9 %. U epizodické migrény se jednalo o redukci o 69,9 %. Nebyl zpozorován rozdíl pozitivní rodinné anamnézy migrény v účinnosti monoklonálních protilátek. U migrén typu MOH činil pokles MMD o 76,2 %. Nežádoucí účinky byly minimální vyskytly se pouze u 10 respondentů (7,7 %). Studie hodnotí CGRP monoklonální protilátky jako účinné a dobře tolerované.

Efekt a tolerance galcanezumabu byla prokázána ve dvou významných randomizovaných placebem kontrolovaných studiích EVOLVE-1 a EVOLVE-2, které trvaly šest měsíců. Ve studii REGAIN, která se zaměřovala na chronickou migrénu, a trvala 3 měsíce s následnou devítiměsíční otevřenou fází, také potvrdil svou účinnost (Kotas R., 2019). Tuto monoklonální protilátku lze také použít u epizodických cluster headache (Tepper SJ., 2018).

Eptinezumab prokázal ve studiích účinnost v terapii epizodické migrény (PROMISE-1) i chronické migrény (PROMISE-2). Na rozdíl od všech subkutánních monoklonálních protilátek jejichž efekt se projeví během prvního týdnu po podání, efekt eptinezumab snižuje pravděpodobnost migrény již během prvního dne (Kotas R., 2019). Účinnost eptinezumabu jako akutního léčiva se zase potvrdila ve studii RELIEF. Eptinezumab byl v této studii podán intravenózně během migrenózní ataky, kde prokázal účinnost nejen ve snížení bolestivosti a délky ataky, ale prokázal účinnost také u MBS (Ailani J. et al., 2022).

2.12.3.7. Další profylaktika a kombinace profylaktik

Magnezium

U migreniků se nízká hladina magnezia potvrdila jak z krevních testů, tak ³¹P magnetickou rezonanční spektroskopií. Nedostatek hořčíku vede k vyšší citlivosti NMDA receptorů na glutamát *in vitro*, což může vyústit k vzniku CSD. Dále dochází ke zvýšené agregaci krevních destiček a uvolňování serotoninu, což může působit prozánětlivě (Kotas R., 2006). Hořčík se podává ve formě citrátu v počáteční dávce 100 mg třikrát denně (Steiner T.J. et al., 2019). Na českém trhu je také často předepisován přípravek Magosolv®, který obsahuje

hořík ve formě oxidu a uhličitanu, přestože není indikován pro prevenci migrény v SPC. Při migrenózní atace lze použít i magnezium sulfát i.v. (Medová E., 2003).

Riboflavin

Riboflavin neboli vitamin B₂ je důležitý prekurzor nezbytný pro aktivaci flavoenzymů důležitých pro elektronový transportní řetězec (Kotas R. et al., 2001). Profylakticky se podává denně ve vysokých dávkách 400 mg v délce 3 měsíců (Steiner T.J. et al., 2019).

Kombinace profylaktik

Pokud není monoterapie úspěšná, což se často stává u refrakterní chronické migrény, lze ve strategii profylaxe, použít kombinaci preventivních léčiv. Vždy se kombinují léčiva z jiných skupin. Častými kombinacemi jsou β -blokátor + TCA nebo β -blokátor + topiramát. Antidepresiva typu TCA se také mohou kombinovat s blokátory kalciových kanálů, kyselinou valproovou či SSRI (Novotná I., 2019). SSRI ale nemají klinicky ověřenou účinnost v rámci profylaxe migrény (Banzi R. et al., 2015). Nedoporučené kombinace preventivních léčiv jsou β -blokátor + blokátor kalciových kanálů nebo triptan + SSRI (Novotná I., 2019).

2.12.4. Nové strategie profylaxe migrény

2.12.4.1. Antagonisté CGRP receptorů

Gepanty mohou být použity nejen jako léčivo v akutní léčbě migrény, ale také jako profylaktikum. V současné době lze i v EU použít rimegepant jako preventivní léčivo v terapii migrény. Stejně jako ostatní profylaktika snižuje rimegepant bolestivost migrény a pomáhá redukovat frekvenci záchvatů. 75 mg rimegepantu bylo podáváno ob den v klinických studiích (Croop R. et al., 2021). Ukazatelem účinnosti rimegepantu v klinických studiích bylo snížení průměrného počtu dnů s migrénou za měsíc (monthly migraine days, MMD) v 9. až 12. týdnu dvojitě zaslepené fáze léčby oproti výchozímu stavu. Zkoumáno bylo i alespoň 50% snížení bolesti u pacientů trpících středně silnou až silnou bolestí v 9. až 12. týdnu. Průměrně došlo ke snížení MMD o 4,3 dne a snížení bolesti alespoň o 50 % u 49,1 % respondentů (SPC Vydura).

Atogepant byl jako druhý antagonist CGRP receptorů v září 2021 schválen FDA v léčbě prevenci migrény. Vyskytuje se na trhu v síle 10 mg, 30 mg a 60 mg a je užíván každý den. Jeho účinnost jako profylaktika je ustálena po 12 týdnech užívání. Mezi jeho nejčastější nežádoucí účinky se řadí únava, zácpa a nauzea (Karsan N. a Goadsby PJ., 2022).

2.12.4.2. Memantin

Na počátku CSD stojí aktivace NMDA receptorů, proto byla zkoumáno účinnost memantinu jako antagonisty těchto receptorů v prevenci migrény. Memantin prokázal účinnost ve snížení frekvence záchvatů a bolestivosti bez vlivu na snížení projevů nauzey a zvracení a potřeby akutní terapie (Karsan N. a Goadsby PJ., 2022).

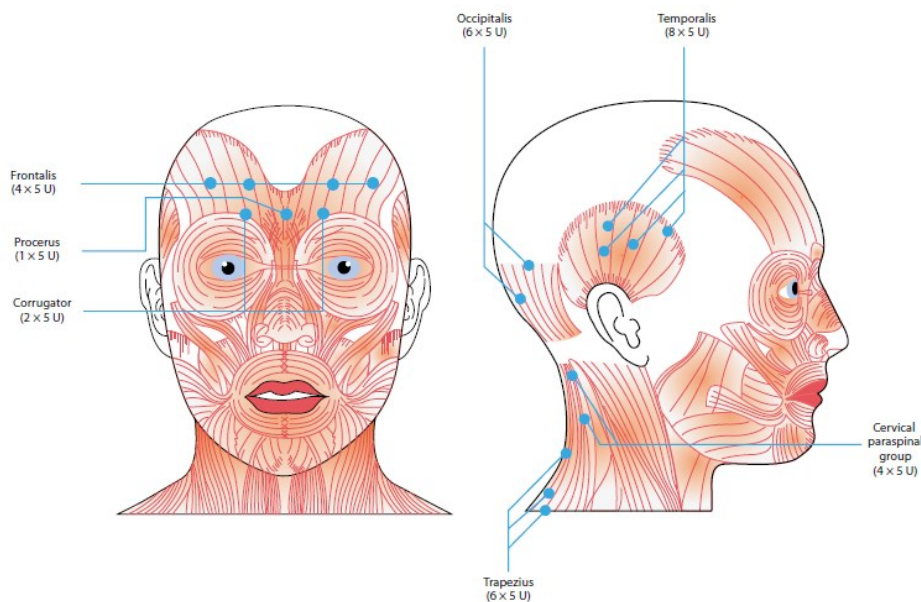
2.12.4.3. Melatonin

Moderní teorie patofyziologie migrény podle Wolf ME. et al z roku 2011 vychází z podobnosti migrény a spánku. Melatonin je hlavním hormonem regulující bdělost a spánek. Spánková deprivace bývá jedna z častých příčin migrén samotných. Nedávno bylo podpořeno používání melatoninu jako profylaktické terapie migrény. Jeho účinek vychází z působení přes μ -opioidní receptory a GABA_B receptory. Výhodou melatoninu je, že může působit přímo na vyvolávající faktory migrény. Také vykazuje minimální interakční potenciál a může se používat i u dětí (Karsan N. a Goadsby PJ., 2022).

2.12.4.4. Botulotoxin typu A (Botox)

Botulotoxin typu A je látka přírodního původu z anaerobních bakterií *Clostridium botulinum*. Botulotoxin působí hned na několika úrovních. Na alfa motorických vláknech inhibuje uvolňování acetylcholinu a současnou inhibicí gamaneuronů snižuje signalizaci do centrální nervové soustavy. Zabraňuje též uvolňování CGRP, glutamátu, substance P, neurokininu A a pituitary adenylate cyclase-activating peptide. Botulotoxin je z periferie transportován do trigeminálního ganglionu, kde centrálně inhibuje senzitivaci.

Nejvýznamnějšími studiemi pro účinnost botulotoxinu A v terapii chronické migrény byly PREEMPT 1 a PREEMPT 2 (Phase III REsearch Evaluating Migraine Prophylaxis Therapy). Botulotoxin A byl podáván celkem třikrát ve dvanáctitýdenních cyklech. Studie se zúčastnilo celkem 1384 respondentů. Obě studie byly multicentrické a dvojité zaslepené. Probíhaly po dobu 24 týdnů, poté probíhaly studie ještě otevřeně 32 týdnů. Podle aplikačního paradigma byla aplikováno celkem 155-195 jednotek botulotoxinu A. Aplikační místa jsou znázorněna na obrázku číslo 5. Ve studiích se potvrdila účinnost botulotoxinu A v prevenci migrény. Došlo ke snížení MMD a bolestivosti u záchvatů. Po dosažení těchto výsledků byla roku 2010 v USA schválena aplikace botulotoxinu A v preventivní terapii migrény. Státní ústav pro kontrolu léčiv (SÚKL) sice tuto terapii schválil v České republice roku 2012, avšak tato léčba není pacientovi hrazena ze zdravotního pojištění.



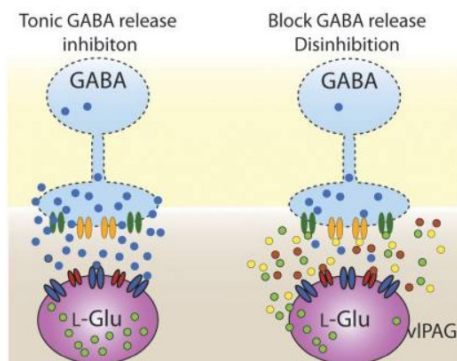
Obrázek 5: Lokalizace aplikačních bodů Botoxu dle paradigmatu studie PREEMPT v profylaktické léčbě chronické migrény. Převzato od Bártková A., 2019.

Účinnost botulotoxinu A byla též srovnávána s klasickými perorálními profylaktiky. Ve studiích dosáhl botulotoxin A podobné účinnosti jako perorální profylaktika. Jeho výhodou je lepší compliance pacientů, protože nemusí být užíván denně a velmi nízký profil nežádoucích účinků (Bártková A., 2017). Nejčastějšími nežádoucími účinky u botulotoxinu A jsou bolesti krku, svalová slabost a poklesnutí očního víčka (The Migraine Trust, 2021).

Léčba botulotoxinem A je zvažována u pacientů splňujících kritéria chronické migrény, pokud předtím vyzkoušeli minimálně dvě perorální profylaktika z různých skupin bez příznivých výsledků nebo pokud se u těchto léčiv vyskytly významné nežádoucí účinky, popřípadě jsou úplně kontraindikována (Bártková A., 2019). K posouzení profylaktického účinku botulotoxinu A by měly být provedeny minimálně dvě aplikace po 3 měsících (Nežádal T., 2019). V únoru letošního roku byla SÚKLe opět zamítnuta úhrada botulotoxinu A pro léčbu chronické migrény, protože dle SÚKLu nedisponuje žádnou přidanou hodnotou oproti CGRP monoklonálním protilátkám (SÚKL, 2023).

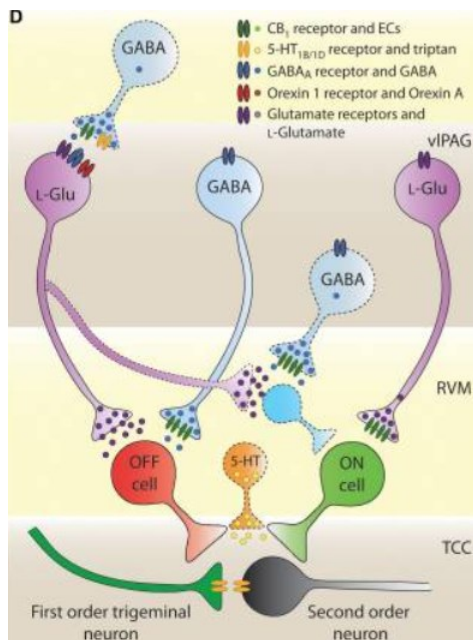
2.13. Nové perspektivy strategie farmakoterapie migrény

Tělo během fáze bolesti uvolňuje těžké molekuly, které mají vliv vnímání bolesti. Takovými molekulami jsou například endokanabinoidy. Aktivací endokanabinoidních a 5-HT_{1B/1D} receptorů dochází k inhibici uvolnění GABA a následně k uvolnění glutamátu. Obsazením oxireninového receptoru 1 dojde ke stimulaci uvolňování endokanabinoidů a následně inhibici uvolňování GABA. Ilustrováno na obrázku 4.



Obrázek 6: Neurální spojení a vliv neurotransmiterů. Vysvětlení barev viz obrázek níže (Goadsby PJ et al. 2017).

Na základě inhibice uvolňování GABA se zvyšuje aktivita „OFF“ a naopak na základě inhibice uvolňování glutamátu se snižuje aktivita „ON“ buněk. Důsledkem tohoto jevu dochází k přerušení spojení mezi neurony druhého řádu. Panuje domněnka, že i serotonergní vliv hraje důležitou roli v modulaci bolesti odlišnou od „ON“ a „OFF“ buněk. Na níže uvedeném obrázku 5 lze vidět propojení neuronů od ventrolaterální periaqueductální šedi (vlPAG) do oblasti TCC (Goadsby PJ et al. 2017). Působením CGRP v kraniálních cévách se mimo jiné uvolňuje oxid dusnatý. Ten se významně podílí na zpracování bolestivých impulzů v CNS a způsobuje vazodilataci cév. Glutamát je excitačním neurotransmiterem a je mu přisuzován vliv na chronifikaci migrény.



Obrázek 7: Propojení neuronů od vlPAG do TCC. (Goadsby PJ et al. 2017).

V současné době se oxeriny, amylin, metabotropní glutamátové receptory typu 5 (mGlu5) a non- μ -opioidní receptory jeví jako potenciální terapeutické cíle v rámci profylaktické terapie (Karsan N. a Goadsby PJ., 2022).

Amylin, kanabinoidy, inhibitory neuronální syntázy oxidu dusnatého, mGluR5 receptory a non- μ -opioidní receptory se zase vykazují jako potenciální cíle v rámci akutní terapie migrény. Všechny tyto možné cíle nejsou v současné době zapojeny v žádných klinických studiích, ale o jejich potenciálu svědčí současné patofyziologické poznatky (Karsan N. a Goadsby PJ., 2022).

Další potenciálním cílem v terapii migrény s aurou se jeví NMDA receptor, protože hraje důležitou roli při vzniku CSD (Kotas R., 2015). Na zvířecích modelech se potvrdila účinnost antagonistů NMDA receptorů, memantinu a ketaminu, ve snížení vzniku a šíření CSD (Sánchez-Porrás R. et al., 2015). Některé klinické studie popisují, že memantin a ketamin působí preventivně. Aby však byla prokázala účinnost a vhodnost memantinu a ketaminu v terapii migrény s aurou, je zapotřebí více a lépe navržených klinických studií studující i účinek těchto molekul v závislosti na lékové formě (Podkowa K. et al., 2023).

2.14. Nefarmakologické strategie

Nejdůležitější nefarmakologickou strategií v léčbě migrény je bezpochyby vyhýbání se vyvolávajícím faktorům, což bohužel není ve všech případech možné. Níže je zmíněno několik možných postupů, které se využívají jako nefarmakologické strategie profylaxe, případně i akutní terapie migrény.

Pacientům je doporučeno se kvalitně a pravidelně stravovat. Neměli by hladovět, protože i hladovění může být spouštěčem pro migrénu (Dalkara T. a Kiliç K., 2013). Důležitým pozitivním faktorem je pravidelná fyzická aktivita. Doporučena je spíše aktivita vysoké intenzity než střední nebo nízké intenzity (Hanssen H, et al., 2018). Důležitá je také spánková hygiena a hydratace. Je nutné snížit množství alkoholu či alkohol úplně vyloučit (The Migraine Trust, 2021).

2.14.1. Neurostimulační metody

Neurostimulační techniky jsou převážně vyhledávány chronickými migreniky, kteří nedosahují terapeutických účinků profylaktické terapie nebo ji netolerují, případně je u nich kontraindikována. Jejich velkou výhodou je, že nejsou zatíženy nežádoucími účinky v takové míře jako farmakologická terapie (Nežádal T., 2019).

Metody lze rozdělit na:

- A) Invazivní (stimulace okcipitálního nervu nebo stimulace ganglion sphenopalatinum)

- B) Neinvazivní (transkraniální magnetická stimulace, transkutánní stimulace n. vagus nebo transkutánní stimulace supraorbitálního nervu)

Stimulace okcipitálního nervu

Stimulace okcipitálního nervu neboli ONS je používána od konce 90. let. Pozitronová emisní tomografie dokazuje ovlivnění mozku v několika podkorových a korových strukturách. Působí na TCC přes segment C2, a tak ovlivňuje celý trigeminovaskulární systém. ONS implantace probíhá neurochirurgicky. Nastavení stimulace může být ovládáno lékařem nebo samotným pacientem. Účinnost terapie byla prokázána v několika randomizovaných zaslepených multicentrických studiích. Nevýhodou této terapie je zvýšená pravděpodobnost infekcí v okolí elektrody. V České republice je tato terapie dostupná, ale není upřednostňována (Nežádal T., 2019).

Stimulace ganglion sphenopalatinum

Jak lze vidět již na obrázku 2, ganglion sphenopalatinum se nachází v těsné blízkosti trigeminálního ganglionu. Vysokofrekvenční stimulace tohoto nervu vede k úlevě od bolesti hlavy (Múdra J. a Petričková S., 2018).

Transkraniální magnetická stimulace

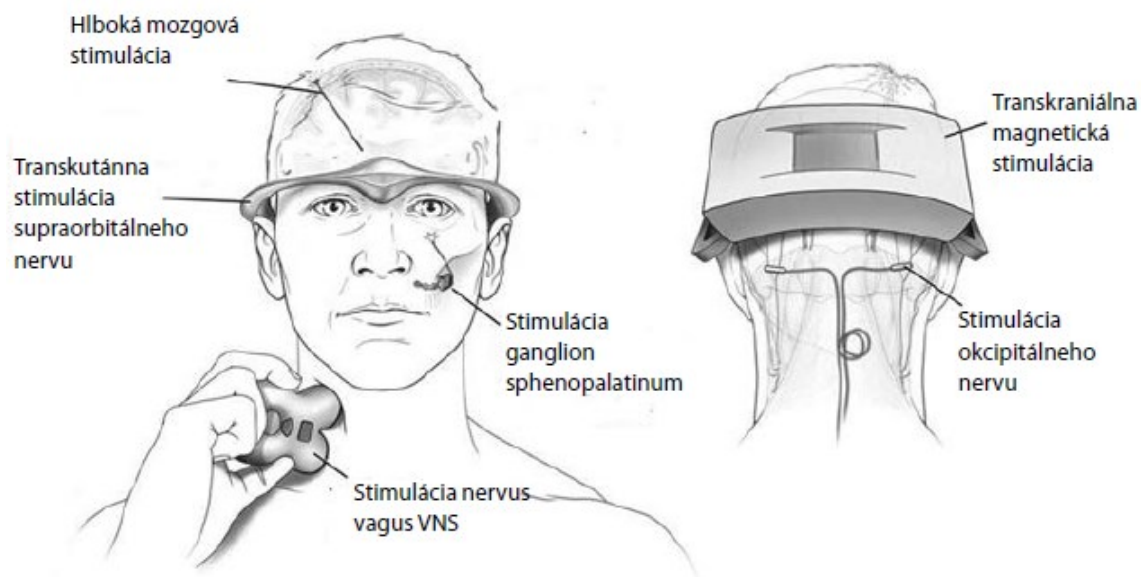
Jednopulzová transkraniální magnetická stimulace se používá jako terapeutická metoda v akutní léčbě EM s aurou, EM bez aury i k profylaxi těchto typů migrén. Principem je inhibice CSD vytvářením magnetického pole (Nežádal T., 2019).

Transkutánní stimulace *nervus vagus*

Transkutánní stimulace *nervus vagus* se používá k akutní terapii EM i CM převážně u pacientů rezistentních na farmakologickou terapii (Nežádal T., 2019).

Transkutánní stimulace supraorbitálního nervu

Intermitentní transkutánní stimulace obou prvních větví trigeminu prokázala svou účinnost v profylaxi epizodické migrény (Nežádal T., 2019). Všechny neurostimulační metody jsou přehledně znázorněny na obrázku 6.



Obrázek 8: Neurostimulační metody (Múdra J. a Petričková S., 2018).

2.14.2. Blokáda hlavových nervů a ganglií

Blokády tohoto typu se provádějí na úrovni okcipitálních nervů nebo na úrovni ganglionu sphenopalatinum. Chemická blokáda je vyvolána intranasálně podanou směsí lidokainu s methylprednisonem, která působí na trigeminovaskulární systém (Nežádal T., 2019).

2.15. Terapie migrén u dětí

Migrénou trpí dle odhadů 3,5-5 % dětí, se zvyšujícím se věkem stoupá u adolescentů prevalence migrény až na 20 %, ale u dospělých jedinců může vlivem stárnutí nebo hormonálních změn spontánně vymizet (Payerová J., 2008). Mezi projevy migrén u dospělých a dětí najdeme několik významných odlišností (Muchová M. a Ošlejšková H., 2008).

- A) Bolest nelze přesně lokalizovat, bývá často i oboustranná
- B) Kratší doba trvání záchvatů (1-48 hodin)
- C) Doprovodné příznaky jsou více obtěžující než samotná bolest
- D) Občas zvýšená tělesná teplota během záchvatů
- E) Syndrom „Alenky z říše divů“ zahrnující bizarní zrakové iluze

Stejně jako u dospělých je u dětí nevhodnější strategií identifikace vyvolávajících faktorů migrény a jejich odstranění (Muchová M. a Ošlejšková H., 2008). Pro zvolení vhodné farmakologické strategie, byl pro dětské pacienty vytvořen dotazník PedMIDAS, který je uveden v příloze C.

Léčiva, která se používají jako akutní terapie záchvatu u dětí jsou uvedena v tabulce 9.

Tabulka 9: Charakteristika léčivých látek používaných v terapii akutního záchvatu migrény u dětí – upraveno (Muchová M., 2010).

Účinná látka	Léková forma	Síla	Jednotlivá dávka	Maximální denní dávka	Omezení
Ibuprofen	Tablety	200/400/600 mg	7,5-10 mg/kg á 6 hod	podle hmotnosti	od 6 let
Ibuprofen	perorální suspenze	100 mg/5 ml	5-10 mg/kg	20-30 mg/kg (dětí pod 30 kg max 400-500 mg)	od 3 měsíců
Paracetamol	tablety	125/500 mg	10-15 mg/kg á 6 hod	10 mg/kg	od 9 kg výše
Paracetamol	tablety	125/500 mg	250-500 mg á 6 hod	1,5-3 g	dětí 6-15 let
Paracetamol	tablety	125/500 mg	500-1000 mg á 4-6 hod	4 g	dětí nad 15 let
Paracetamol	effervescentní tablety	500 mg	250-500 mg á 6 hod	2,5-3 g	dětí od 6 let
Paracetamol	perorální suspenze	120 mg/5 ml	10-15 mg á 6 hod	50 mg/kg	od 3 měsíců a 5 kg výše
Paracetamol	rektální suspenze	100/125/250/500 mg	0-15 mg á 6 hod	50 mg/kg	od 7 kg výše

Tabulka 9: Charakteristika léčivých látek používaných v terapii akutního záchvatu migrény u dětí – upraveno (Muchová M., 2010) - pokračování.

Účinná látka	Léková forma	Síla	Jednotlivá dávka	Maximální denní dávka	Omezení
Paracetamol	infuzní roztok	10 mg/1 ml	závislé na věku a hmotnosti	závislé na věku a hmotnosti	od narození
Metamizol + pitofenon	perorální kapky	500 mg + 5 mg v 1 ml	15-20 kapek	80 kapek	děti 10-12 let
Metamizol + pitofenon	perorální kapky	100 mg + 5 mg v 1 ml	20-54 kapek	216 kapek	děti nad 12 let

Profylaktická terapie se používá přibližně u 30 % dětí. Používána jsou stejná léčiva jako u preventivní terapie u dospělých. Správný výběr vhodné látky zohledňuje komorbidity pacienta, nežádoucí účinky léčiv a věkové omezení (Muchová M., 2010).

2.16. Status migrenosus

Status migrenosus je prolongovaný záchvat migrény, který trvá přes 72 hodin. Při záchvatu pacient obvykle opakovaně zvrací, čímž dochází k dehydrataci a narušení elektrolytové rovnováhy.

Léčba toho stavu probíhá intravenózně. Podány jsou jak rehydratační roztoky, tak léčiva. Mezi antiemetiky dominuje 10 mg metoklopramidu. Lze také podat 5-10 mg prochlorperazinu. K terapii akutního záchvatu je nejčastěji podáván ergotamin. Jeho opakované podávání je nazývá Raskinova kúra, kdy je každých 8 hodin aplikován i.v. v dávce 0,5-1 mg společně s metoklopramidem. Doba trvání kúry je do vymizení bolestí. Maximální doba trvání kúry jsou tři dny. Dihydroergotamin lze také podat, a to pouze jednorázově nebo v kombinaci s kortikoidy. Přesný mechanismus působení kortikoidů u tohoto stavu není znám. Nejhojněji využívaným kortikoidem je dexametason používaný v dávce 4-8 mg. Lze rovněž použít hydrokortison v dávce 100-200 mg.

Triptany mohou být v této situaci taky podány a to subkutánně. Využíván je sumatriptan v dávce 6 mg. Výhodou této léčby je fakt, že pacient nemusí být hospitalizován. Triptan může být takto aplikován maximálně třikrát během 24 hodin (Medová E., 2003).

2.17. Terapie migrény během gravidity a kojení

Frekvence i tíže záchvatů migrén se během těhotenství a kojení může výrazně změnit v pozitivní i negativním směru. Až 70 % migreniček pocítuje zlepšení migrény během těhotenství (Marcus DA., 2008). Pokud žena zažije svůj první migrenózní záchvat až během gravidity, musí být diferenciální diagnózou vyloučena všechna jiná onemocnění připomínající migrénu jako například cerebrální venózní trombóza, jiný typ cévní mozkové příhody nebo počínající preeklampsie. Prozatím nebyl prokázán přímý škodlivý vliv migrény na plod.

Z hlediska limitace dostupných údajů, která léčiva jsou během těhotenství a kojení bezpečná, platí všeobecné pravidlo, že léčivo by mělo být užito, pokud benefit užití léčiva jednoznačně převažuje nad rizikem. Následující tabulka 10 níže shrnuje jaká léčiva a v jakém trimestru je bezpečné jejich užití během gravidity a kojení (Marková J. a Linhartová A., 2011).

Tabulka 10: Akutní medikace v těhotenství a graviditě (Marková J. a Linhartová A., 2011).

Léčivo	Doporučení	Trimestr	Kojení	Riziko	Komentář
Paracetamol	Analgetikum volby	1, 2, 3	ANO	Nedoporučeno dlouhodobé podávání	
ASA	Posoudit risk/benefit	1, 2	Spíše NE	Zvýšení rizika potratu a uzavření ductus arteriosus	Vhodné volit pouze jednorázové podání
NSAID	Posoudit risk/benefit, upřednostněn ibuprofen	2	ANO	ASA + renální selhání a plicní hypertenze	Kojit lze při používání ibuprofenu

Tabulka 10: Akutní medikace v těhotenství a graviditě (Marková J. a Linhartová A., 2011) - pokračování.

Léčivo	Doporučení	Trimestr	Kojení	Riziko	Komentář
Metamizol	Posoudit risk/benefit	2	Spíše NE	Podobné jako NSAID	Kojení – po podání metamizolu 48hodinové likvidování mléka
Kodein	Bezpečné s omezením	2	NE	Syndrom odnětí, útlum dechu novorozence, polymorfismus CYP2D6	Omezení – podávat jednorázově, a ne ve vysokých dávkách
Tramadol	Nedoporučen		NE	Syndrom odnětí, útlum dechu novorozence	Při jednorázovém užití při kojení lze a kojení nemusí být přerušeno
Námelové alkaloidy	Kontraindikovány		NE	Hypoxické poškození, růstová retardace, zvýšený tonus dělohy	
Sumatriptan	Posoudit risk/benefit	1, 2	ANO	Vazokonstrikční účinky na placentu, předčasný porod, nižší	Kojení – v nutných případech a poté kojení přerušit na 24 hodin

				porodní hmotnost	
--	--	--	--	---------------------	--

Vysvětlivky: ASA: kyselina acetylsalicylová; NSAID: nesteroidní antiflogistika

Z profylaktických léčiv je během těhotenství a kojení doporučeno užít pouze magnezium, u ostatních léčiv je nutno posoudit risk/benefit nebo jsou úplně kontraindikována (Marková J. a Linhartová A., 2011). Dle Evropské federace pro bolest hlavy lze použít k profylaxi migrény během těhotenství i propranolol nebo amitriptylin se souhlasem gynekologa (Steiner T.J. et al., 2019).

3. Diskuse

Strategie terapie a profylaxe migrény se principiálně odvíjí od typu migrény a stupně závažnosti. K léčbě migrény můžeme využít farmakologická i nefarmakologická opatření, jejichž cílem je snížení frekvence a intenzity migrény (Bártková A., 2019).

V akutní terapii migrény jsou využívána specifická i nespecifická léčiva. Mezi nespecifická léčiva se řadí NSAID, jednoduchá nebo kombinovaná analgetika a antiemetika. Specifická léčiva jsou pak indikována u závažnějších stupňů migrény. Nejhojněji užívanými léčivy v rámci akutní terapie jsou v současné době triptany. Z hlediska historického a hlavně z hlediska nákladové efektivity je preferovaným zástupcem sumatriptan. Pro zkvalitnění a zefektivnění péče by bylo vhodné zohledňovat průběh a délku migrenózní ataky a u delších atak nebo atak s rekurencí bolesti by měl být volen přednostně eletriptan, nicméně v současné praxi tomu tak není (Steiner T.J. et al., 2019). Kvůli své nižší účinnosti přestává být používán frovatriptan. V ČR už dokonce není ani registrován. Zajímavé je, že naratriptan (2,5 mg) prokázal ještě nižší účinnost ve srovnání s frovatriptanem (2,5 mg), a i přesto se v této dávce v ČR stále používá (Hou M. et al., 2019).

Profylaktická terapie nabízí širší spektrum léčiv, která mohou užít i pacienti s takovými typy migrén, pro které není akutní terapie vhodná, například pacienti trpící migrénou s kmenovou aurou, s prolongovanou aurou, familiární hemiplegickou migrénou nebo pacienti s anamnézou migrenózního infarktu (Ha H. a Gonzalez A., 2019). V ČR jsou takovými léčivy antiepileptika, betablokátory, tricyklická antidepresiva a SNRI. Vhodné profylaktikum může být vybráno i s ohledem k pacientovým komorbiditám. Je zde tedy prostor pro individualizaci terapie s cílem maximalizovat účinek, minimalizovat rizika toxicity a nenavyšovat významně lékovou zátěž pacienta. Některá z těchto léčiv jsou schválená pro profylaxi migrény, některá jsou však užívána off-label (Hofericová B., 2021). V profylaxi migrény může být také ve specializovaných centrech injekčně aplikován botulotoxin typu A, který ale není hrazen ze zdravotního pojištění (Bártková A., 2017). Mezi zahraničními a českými doporučeními můžeme nalézt rozdíly v typech léčiv, dávkách i délkou profylaxe. V této práci byly uváděny převážně principy vztahující se na Českou republiku (Hofericová B., 2021). Nejednotná doporučení různými organizacemi a jejich opožděná aktualizace též zpomalují progresivní rozvoj farmakoterapie. Lze se domnívat, že nové poznatky se do terapeutických doporučení dostávají se zpožděním a i přes závažnost migrény na kvalitu života jí v odborných publikacích není věnováno mnoho prostoru, což může být opět dáno nejednotností informací o migréně.

Naopak je možné si domýšlet, že registrace nových antimigrenik centrální procedurou a dostupnost moderních antimigrenik napomáhá k rozšíření farmakoterapeutických možností v ČR.

Během posledních šesti let došlo k významnému zintenzivnění výzkumu migrény z hlediska patofyziologie i z hlediska léčby. Léčba chronické migrény také velmi pokročila díky novým profylaktickým možnostem (Zobdeh F. et al., 2021). Na základě nových poznatků o patofyziologii migrény je věnována velká pozornost molekule CGRP. Vznikají nová perorální a parenterální léčiva cílená na tuto molekulu (Goadsby PJ et al., 2017). Nejvýznamnější skupinou nových perorálních léčiv cílících na CGRP jsou bez pochyby gepanty, zatímco perorálně podávaný lasmiditan cílí na 5-HT_{1F} receptor. Tato nová perorální léčiva jeví zatím minimální nežádoucí účinky a zdají se být příslibem pro akutní terapii migrény u pacientů, kteří kvůli svým komorbiditám nemohou užívat triptany. Další jejich výhodou se zdá být nižší riziko rozvoje MOH. Nicméně pro plné zhodnocení efektivity, benefitů a rizik je potřeba další výzkum a delší časový interval jejich používání v praxi. Pokud se v klinické praxi nová perorální antimigrenika osvědčí, nelze vyloučit, že by mohla v budoucnu nahradit několik dekád dominující triptany (Johnston KM. et al., 2022).

Zajímavým posunem prošlo během let také vnímání kofeinu v kontextu s migrénami. Ve starších publikacích je doporučeno se kofeinu vyvarovat. Dnešní studie ukazují, že v rozumném množství do 200 mg/den je kofein migreniky velmi dobře tolerován. Naopak migrenózní ataky jsou vyvolány při abstinenci kofeinu u pravidelných konzumentů. Navíc je dnes kofein používán v kombinaci s akutními léčivy pro rychlejší nástup účinku a tyto přípravky dosahují velmi dobrých výsledků. Kofein funguje jako nespecifický antagonist adenosinových receptorů (Thuraiayah J. et al., 2022).

Význam adenosinu a adenosinových receptorů v patofyziologii migrény je v současnosti velmi intenzivně zkoumán (Nowaczewska M. et al., 2020). Adenosin působí v oblasti trigeminu na dvou typech adenosinových receptorů A₁ a A₂. Zatímco stimulace A₁ receptoru snižuje uvolnění CGRP a zabraňuje vazodilataci, stimulace A_{2A} receptoru vede naopak k vazodilataci a aktivaci bolesti v trigeminu. Preklinické výzkumy potvrzují tvrzení, že právě A₁ a A_{2A} (subtyp A₂), receptory mohou být potenciálními farmakoterapeutickými cíli v léčbě migrény (Thuraiayah J. et al., 2022).

Na základě současných teoretických poznatků se i další molekuly jeví jako potenciální cíle nových antimigrenik. Jedná se například o oxeriny, amylin, metabotropní glutamátové receptory typu 5 (mGlu5) a non- μ -opioidní receptory (Goadsby PJ et al., 2017).

Vliv spánku na výskyt migrén je také často zkoumanou otázkou. Studie potvrzují, že například pracování na směny vede k chronifikaci migrén a naopak, že migrenici často trpí na poruchy spánku. Je proto důležité, aby migrenici dbali zásad spánkové hygieny, případně aby byla nastolena vhodná léčba spánkových poruch. (Sandoe CH. et al., 2019).

Stále rostoucím trendem v léčbě migrény jsou profylakticky používané CGRP monoklonální protilátky. V současné době jsou v ČR dostupné čtyři monoklonální protilátky. Dle současných doporučení představují monoklonální protilátky poslední volbu v profylaxi migrény, je tomu tak hlavně kvůli jejich vysoké nákladovosti. Nicméně jsou velmi účinné a mohou se podávat i v kombinaci s perorálními profylaktiky (Šípková J. et al., 2022).

U těhotných a kojících žen nebo dětí není možné z etických důvodů klinické testování. Proto je velmi obtížné získávání spolehlivých a relevantních dat týkajících se jejich bezpečnosti v těchto skupinách a množství dosud získaných informací je tedy nedostatečné. Držitelé registrací léčiv proto nemohou u těchto skupin pacientů doporučit používání antimigrenik a v praxi jsou často používána v režimu „off label“ (Marková J. a Linhartová A., 2011).

V současné době stále existuje asi 30 % pacientů nereagujících na léčbu. Rizikové skupiny pacientů např. kardiaci mají dnes širší možnosti léčby bez zásadního vlivu na jejich onemocnění. Nicméně pro plné posouzení bezpečnosti je nutný delší farmakovigilační dohled nad těmito nově schválenými léčivy (Zobdeh F. et al., 2021).

Vývoj léčiv na léčbu migrény musí překonávat řadu komplikací. Jednou z nich je nekompletní znalost patofyziologie migrény. Výsledky klinického testování jsou tak zatížené nehomogenitou testovaných kohort a/nebo počtem účastníků splňujících kritéria studie. Je tedy potřeba ve zkoumání migrény a hodnocení efektivity a bezpečnosti léčiv stále pokračovat, neboť toto onemocnění má zásadní vliv na kvalitu života postižených (Steiner T.J. et al., 2019). V souladu s tímto v současné době probíhá řada klinických studií, které se zaměřují účinnost a bezpečnost antimigrenik u specifických skupin pacientů (nedostatečně odpovídající na léčbu, kardiaci, senioři) (Zobdeh F. et al., 2021).

I nové technologické formulace představují nové možnosti léčby migrény. Pozornost je kladena na nové lékové formy jako jsou nasální spreje nebo subkutánní injekce, které jsou

vhodné i pro pacienty s těžkou nauzeou či zvracením (Kotas R., 2015). Pacienty je také třeba stále edukovat o symptomech migrény, významu akutní a profylaktické léčby, možnostech samoléčby a režimových opatřeních (Hofericová B., 2021).

4. Závěr

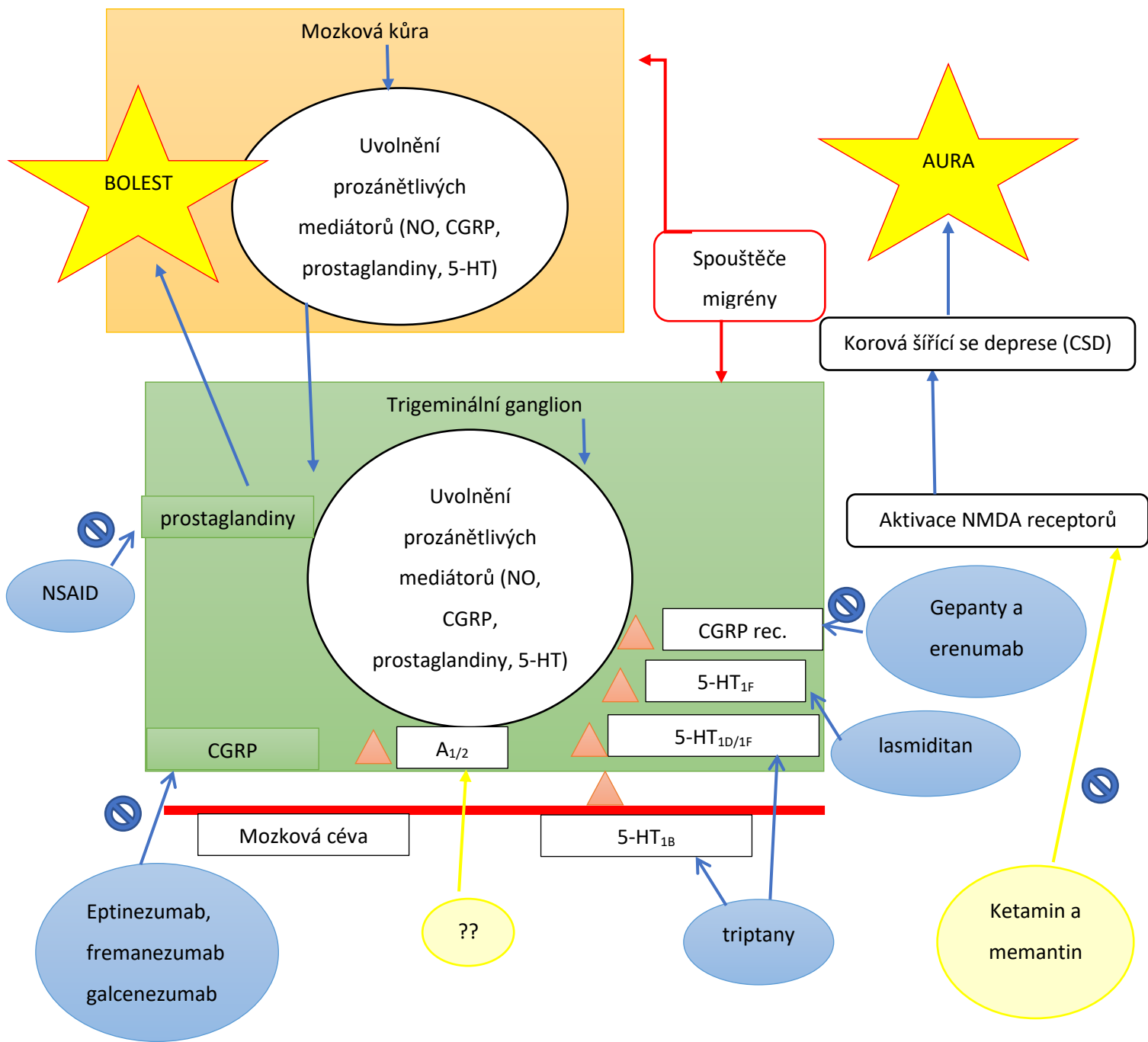
Migréna je závažným neurologickým onemocněním s charakteristickou lokalizací bolesti hlavy s doprovodnými příznaky. Migréna postihuje převážně ženy a má zásadní vliv na kvalitu života. Hlavním rozdílem mezi epizodickou migrénou a chronickou migrénou je míra četnosti záchvatů, možnost rezistence chronické migrény na léčbu klasickými antimigreniky a rozvoj MOH. Proto je potřeba stále vyvíjet nové možnosti terapie.

Pro přesnou diagnózu migrény je klíčová správná diferenciální diagnostika. Užitečným nástrojem pro diagnostiku je dotazník MIDAS. Existuje též varianta pro dětskou populaci zvaná PedMIDAS. Velmi významnou roli v prevenci migrenózních záchvatů hrají nefarmakologická opatření. Ne vždy je ale v možnostech migrenika určit rizikové faktory.

Stratifikovaná terapie migrény je současnou dominující strategií. Triptany jsou stále nejvíce užívanými a nejdostupnějšími léčivými v rámci akutní terapie. Aktuálně se také používají gepanty a lasmiditan, které prozatím jeví lepší bezpečnostní profil oproti triptanům. V profylaktické léčbě došlo v posledních letech k velkému pokroku od vývoje až po registraci monoklonálních protilátek namířených proti CGRP. Je důležité volit účinnou terapii s ohledem na konkrétního pacienta a jeho potřeby.

Z hlediska výzkumu je důležité zaměřit se na příčiny vyvolávající migrénu, které mohou souviset třeba s ovlivněním cirkadiálního rytmu nebo přezkoumání nových cílů jako jsou adenosinové A_1 a A_2 receptory. Je třeba další výzkum z hlediska patofyziologie a farmakologie, abychom ještě lépe pochopili vznik migrény a další klíčové molekuly hrající roli v záchvatu. Též je nezbytné neustálé sledování bezpečnosti a účinnosti v současnosti dostupných léčiv, zvláště u těch nově vyvinutých.

Schéma níže zobrazuje místa účinku současných antimigrenik (modře) a nových potenciálních antimigrenik (žlutě). Přeskrnutý symbol značí antagonistický mechanismus účinku léčiva.



5. Seznam bibliografických odkazů

1. AILANI J, MCALLISTER P, WINNER PK, ET AL. Rapid resolution of migraine symptoms after initiating the preventive treatment eptinezumab during a migraine attack: results from the randomized RELIEF trial. *BMC Neurol.* 2022; 22(1): 205. doi:10.1186/s12883-022-02714-1
2. AKIYAMA H, HASEGAWA Y. Migraine treated using a prophylactic combination of candesartan and hydrochlorothiazide (ECARD Combination Tablets LD). *Pain Pract.* 2013; 13(7): 566-571. doi:10.1111/papr.12005
3. ANDRES-ENGUIX I, SHANG L, STANSFELD PJ, MORAHAN JM, SANSOM MS, LAFRENIERE RG, ET AL. Functional analysis of missense variants in the TRESK (KCNK18) K channel. *Scientific Reports* 2012; 2: 237.
4. ASHTARI F, SHAYGANNEJAD V, AKBARI M. A double-blind, randomized trial of low-dose topiramate vs propranolol in migraine prophylaxis. *Acta Neurol Scand* 2008; 118:301–305.
5. BAKHSHAYESH B, SEYED SAADAT SM, REZANIA K, HATAMIAN H, HOSSIENINEZHAD M. A randomized open label study of sodium valproate vs sumatriptan and metoclopramide for prolonged migraine headache. *Am J Emerg Med* 2013; 31: 540-4.
6. BANZI R, CUSI C, RANDAZZO C, STERZI R, TEDESCO D, MOJA L. Selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) and serotonin-norepinephrine reuptake inhibitors (SNRIs) for the prevention of migraine in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015; 4(4): CD002919. doi:10.1002/14651858.CD002919.pub3
7. BÁRTKOVÁ A. Akutní a profylaktická terapie migrény. *Prakt. Lékáren.* 2019; 15(4): 208-212.
8. BÁRTKOVÁ A. Role botulotoxinu A v profylaktické léčbě chronické migrény. *Neurologie pro praxi* 2017; 18(2): 117-120. ISSN 1213-1814
9. BENEMEI S, DE CESARIS F, FUSI C, ROSSI E, LUPI CH, GEPPEI P. TRPA1 and other TRP channels in migraine. *The Journal of Headache and Pain* 2013; 14(1): 71, 1–8.

10. BENEMEI S, FUSI C, TREVISAN G, GEPPETI P. The TRPA1 channel in migraine mechanism and treatment. *British Journal of Pharmacology* 2014; 171(10): 2552–2567.
11. BIGAL ME, ET AL. Effect of Fremanezumab Compared With Placebo for Prevention of Episodic Migraine: A Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2018; 319: 1999–2008.
12. BJORK M, STOVNER LJ, HAGEN K, ET AL. What initiates a migraine attack? Conclusions from four longitudinal studies of quantitative EEG and steady-state visual-evoked potentials in migraineurs. *Acta Neurol Scand Suppl* 2011; 191:56–63.
13. BRENNAN KC, BATES EA, SHAPIRO RE, ZYUZIN J, HALLOWS WC, HUANG YH, ET AL. Casein kinase Id mutations in familial migraine and advanced sleep phase. *Science Transl Med* 2013, 5: 183ra156.
14. BURSTEIN R, JAKUBOWSKI M, GARCIA-NICAS E, et al. Thalamic sensitization transforms localized pain into widespread allodynia. *Ann Neurol* 2010; 68:81–91.
15. BUSE DC, MANACK A, SERRANO D, TURKEL C, LIPTON RB. Sociodemographic and comorbidity profiles of chronic migraine and episodic migraine sufferers. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2010; 81: 428–433.
16. COPPOLA G, DE PASQUA V, PIERELLI F, et al. Effects of repetitive transcranial magnetic stimulation on somatosensory evoked potentials and high frequency oscillations in migraine. *Cephalalgia* 2012; 32:700–709.
17. COPPOLA G, CHEN WT. *Neurophysiology of the Migraine Brain*. 1. Switzerland: Springer International Publishing, 2021. ISBN 9783030565374.
18. Cortelli P, Allais G, Tullo V, et al. Frovatriptan versus other triptans in the acute treatment of migraine: pooled analysis of three double-blind, randomized, cross-over, multicenter, Italian studies. *Neurol Sci.* 2011;32 Suppl 1:S95-S98. doi:10.1007/s10072-011-0551-2
19. 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(10268): 51-60. doi:10.1016/S0140-6736(20)32544-7
20. CUTRER FM, LIMMROTH V, MOSKOWITZ MA. Possible mechanisms of valproate in migraine prophylaxis. *Cephalalgia* 1997; 17: 93–100.

21. DALKARA T, KILIÇ K. How does fasting trigger migraine? A hypothesis. *Curr Pain Headache Rep.* 2013; 17(10):368. doi:10.1007/s11916-013-0368-1
22. DE TOMMASO M, AMBROSINI A, BRIGHINA F, et al. Altered processing of sensory stimuli in patients with migraine. *Nat Rev Neurol.* 2014;10(3):144-155. doi:10.1038/nrneurol.2014.14
23. DEMARQUAY G, ROYET JP, MICK G, RYVLIN P. Olfactory hypersensitivity in migraineurs: a H(2)(15)O-PET study. *Cephalalgia.* 2008; 28: 1069–1080.
24. DERRY CJ, DERRY S, MOORE RA. Sumatriptan (all routes of administration) for acute migraine attacks in adults - overview of Cochrane reviews. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014; (5): CD009108.
25. DI CLEMENTE L, COPPOLA G, MAGIS D, et al. Interictal habituation deficit of the nociceptive blink reflex: an endophenotypic marker for presymptomatic migraine?. *Brain.* 2007; 130(Pt 3): 765-770. doi:10.1093/brain/awl351
26. DOLEŽIL D, DOLEŽAL T. Naratriptanum. *Remedia* 2003; 13(5): 308–311.
27. DONÁTH V. Preventivná liečba migrény. *Neurologie pro praxi* 2003; 4: 63–66.
28. DUSSOR G, YAN J, XIE JY, OSSIPOV MH, DODICK DW, PORRECA F. Targeting TRP Channels For Novel Migraine Therapeutics. *Chem.Neurosci.* 2014; 5(11): 1085-1096.
29. EADIE MJ. A history of migraine. In: *The Migraine Brain*, edited by Borsook D, May A, Goadsby PJ, and Hargreaves R. New York: Oxford Univ. Press, 2012; p. 3-16.
30. EIGENBRODT, A.K., ASHINA, H., KHAN, S. ET AL. Diagnosis and management of migraine in ten steps. *Nat Rev Neurol* 2021; 17: 501–514. <https://doi.org/10.1038/s41582-021-00509-5>
31. EVERS S, FRESE A, SUMM O, HUSSTEDT IW, MARZINIAK M. Levetiracetam in the prophylactic treatment of episodic migraine: A prospective open label study. *Cephalalgia.* 2022; 42(11-12): 1218-1224. doi:10.1177/03331024221103815

32. FAN R, LEASURE AC, DAMSKY W, COHEN JM. Migraine among adults with atopic dermatitis: a cross-sectional study in the All of Us research programme. *Clin Exp Dermatol*. 2023; 48(1): 24-26. doi:10.1093/ced/llac004
33. GOADSBY PJ. Pathophysiology of migraine. *Neurol Clin* 2009; 27(2): 335-360. doi: 10.1016/j.ncl.2008.11.012.
34. GOADSBY PJ. The pharmacology of headache. *Prog Neurobiol* 2000; 62: 509-525. doi: 10.1016/s0301-0082(00)00010-1.
35. GOADSBY PJ, HOLLAND PR, MARTINS-OLIVEIRA M, HOFFMANN J, SCHANKIN C, AKERMAN S. Pathophysiology of Migraine: A Disorder of Sensory Processing. *Physiol Rev*. 2017; 97(2): 553-622. doi:10.1152/physrev.00034.2015
36. GRANZIERA C, DADUCCI A, ROMASCANO D, ROCHE A, HELMS G, KRUEGER G, ET AL. Structural abnormalities in the thalamus of migraineurs with aura: a multiparametric study at 3 T. *Hum Brain Mapp* 2014; 35: 1461–1468.
37. HA H, GONZALEZ A. Migraine Headache Prophylaxis. *Am Fam Physician* 2019; 99(1): 17-24.
38. HANSEN JM, LIPTON RB, DODICK DW, et al. Migraine headache is present in the aura phase: a prospective study. *Neurology*. 2012; 79(20): 2044-2049. doi:10.1212/WNL.0b013e3182749eed
39. HANSSEN H, ET AL. Effects of different endurance exercise modalities on migraine days and cerebrovascular health in episodic migraineurs: a randomized controlled trial. *Scand J Med Sci Sports*. 2018; 28: 1102–12. <https://doi.org/10.1111/sms.13023>.
40. HARPER AM, MACKENZIE ET, MCCULLOCH J, PICKARD JD. Migraine and the blood-brain barrier. *Lancet*. 1977; 1: 1034–1036.
41. HARGREAVES R, OLESEN J. Calcitonin gene-related peptide modulators – the history and renaissance of a new migraine drug class. *Headache* 2019; 59(6): 951-970. doi: 10.1111/head.13510.
42. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS) The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. *Cephalalgia*. 2018; 38(1):1-211. doi: 10.1177/0333102417738202. PMID: 29368949.7

43. HO TW, CONNOR KM, YHANG Y, PEARLMAN E, KOPPENHAVER J, FAN X, ET AL. Randomized controlled trial of the CGRP receptor antagonist telcagepant for migraine prevention. *Neurology* 2014; 83(11): 958–966.
44. HOFERICOVÁ B. Profylaktická liečba migrény a jej najčastejšie chyby. *Neurologie pro praxi* 2021; 22(3): 218-224. ISSN 1213-1814
45. HOFFMANN J, MARTINS-OLIVEIRA M, SUPRONSINCHAI W, AKERMAN S, LASALANDRA M, ZHAO Y, ET AL. The functional consequence of the ck1d t44a mutation on nociceptive activation of the trigeminocervical complex. *Cephalalgia* 2015; 35: 8.
46. HOU, M., LIU, H., LI, Y. ET AL. Efficacy of triptans for the treatment of acute migraines: a quantitative comparison based on the dose-effect and time-course characteristics. *Eur J Clin Pharmacol* 2019; 75: 1369–1378. <https://doi.org/10.1007/s00228-019-02748-4>
47. HUMPHREY PPA, FENIUK W, MARRIOT AS, ET AL. Preclinical studies of antimigraine drug, sumatriptan. *Eur Neurol* 1991; 31: 282–90.
48. JOHNSTON KM, POWELL L, POPOFF E, ET AL. Rimegepant, Ubrogepant, and Lasmiditan in the Acute Treatment of Migraine Examining the Benefit-Risk Profile Using Number Needed to Treat/Harm. *Clin J Pain*. 2022; 38(11): 680-685. Published 2022 Nov 1. doi:10.1097/AJP.0000000000001072
49. KARSAN N, GOADSBY PJ. New Oral Drugs for Migraine. *CNS Drugs*. 2022; 36(9): 933-949. doi:10.1007/s40263-022-00948-8
50. KIMOTO K, AIBA S, TAKASHIMA R, SUZUKI K, TAKEKAWA H, WATANABE Y, ET AL. Influence of barometric pressure in patients with migraine headache. *Intern Med*. 2011; 50: 1923–1928.
51. KOTAS R. Antiepileptika v profylaxi migrény. *Bolest* 2005; 8–13.
52. KOTAS R. *Bolest hlavy v klinické praxi*. Praha: Maxdorf 2015: 312.
53. KOTAS R. Migréna – od patofyziologie k monoklonálným protilátkam. *Neurol. praxi* [online]. 2019; 20(4): 296-300 [cit. 2022-12-18]. ISSN 1213-1814

54. KOTAS R. Nové perspektivy léčby migrény. *Neurologie pro praxi* [online]. 2017; 18(3): 179-185 [cit. 2022-11-14]. ISSN 12131814. Dostupné z: doi:10.36290/neu.2017.082
55. KOTAS R. Profylaktická léčba migrény. *Klinická farmakologie a farmacie* 2006; 20: 26-29. ISSN 1212-7973
56. KOTAS R, ET AL. Migréna, patofyziologie a léčba. Praha: Maxdorf, 2001.
57. LAFRENIERE RG, CADER MZ, POULIN JF, ANDRES-ENGUIX I, SIMONEAU M, GUPTA N, ET AL. A dominant-negative mutation in the TRESK potassium channel is linked to familial migraine with aura. *Nat Med* 2010; 16: 1157–1160.
58. LAMBERT GA, HOSKIN KL, ZAGAMI AS. Cortico-NRM influences on trigeminal neuronal sensation. *Cephalalgia*. 2008; 28: 640–652.
59. LATHAM PW. *On Nervous or Sick-Headache*. Cambridge, UK: Deighton, Bell and Co, 1873.
60. LIU P, XIAO Z, REN F, GUO Z, CHEN Z, ZHAO H, CAO YQ. Functional analysis of a migraine-associated TRESK K⁺ channel mutation. *J Neurosci* 2013; 33: 12810–12824.
61. LIVEING E. *On Megrim, Sick-Headache, and Some Allied Disorders. A Contribution to the Pathology of Nerve-Storms*. London: Arts & Boeve Nijmegen, 1873.
62. MALEKI N, BECERRA L, NUTILE L, et al. Migraine attacks the Basal Ganglia. *Mol Pain*. 2011; 7:71. doi:10.1186/1744-8069-7-71
63. MANIYAR FH, SPRENGER T, MONTEITH T, SCHANKIN C, GOADSBY PJ. Brain activations in the premonitory phase of nitroglycerin-triggered migraine attacks. *Brain*. 2014; 137(Pt 1): 232-241. doi:10.1093/brain/awt320
64. Marcus DA. Managing headache during pregnancy and lactation. *Expert Rev.Neurotherapeutics* 2008; 8(3): 385–395.
65. MARKEL KA, CURTIS D. Study of variants in genes implicated in rare familial migraine syndromes and their association with migraine in 200,000 exome-sequenced

- UK Biobank participants. *Ann Hum Genet.* 2022; 86(6): 353-360. doi:10.1111/ahg.12484
66. MARKOVÁ J, LINHARTOVÁ A. Léčba migrény během gravidity. *Klinická farmakologie a farmacie.* 2011; 1: 41-44.
67. MAYANS L, WALLING A. Acute Migraine Headache: Treatment Strategies. *Am Fam Physician.* 2018; 97(4): 243-251.
68. MEDOVÁ E. Farmakoterapie migrény. *Remedia* 2006; 16(1): 80-83.
69. MEDOVÁ E. Léčiva používaná v terapii migrény. *Remedia* 2003; 13: 223-228. ISSN 0862-8947
70. MEDOVÁ E. Migréna – diagnostika a akutní terapie záchvatů. *Neurologia pre prax.* Bratislava: Solen 2004; 5(4): 216-219. ISSN 1335-9592
71. MEENTS JE, NEEB L, REUTER U. TRPV1 in migraine pathophysiology. *Trends Mol Med.* 2010; 16(4): 153–159.
72. MÚDRA J, PETRIČKOVÁ S. Metódy neurostimulácie v liečbe bolestí hlavy. *Neurologie pro praxi* 2018; 19(5): 335-337. ISSN 1213-1814. DOI: 10.36290/neu.2018.116.
73. MUCHOVÁ M. Migréna v dětství a adolescenci – epidemiologie, specifika, terapie. *Remedia* 2009; 19(5): 355-361. ISSN 0862-8947
74. MUCHOVÁ M. PedMIDAS – dotazník k hodnocení dětské migrény. *Neurol. pro praxi* 2009; 10 (2): 117–119.
75. MUCHOVÁ M, OŠLEJŠKOVÁ H. Specifika migrén v dětském věku. *Pediatric pro praxi* 2008; 9(2): 93–97. ISSN 1213-0494
76. NEŽÁDAL T. Co je nového v terapii migrény? *Klin Farmakol Farm* 2022; 36(4): 123-128. <https://doi.org/10.36290/far.2022.020>
77. NEŽÁDAL T. Chronická migréna. *Neurologia pre prax* 2019; 20(2): 110-114. ISSN 1335-9592.

78. NEŽÁDAL T, MARKOVÁ J, BÁRTKOVÁ A ET AL. CGRP monoklonální protilátky v léčbě migrény – indikační kritéria a terapeutická doporučení pro Českou republiku. *Cesk Slov Neurol N* 2020; 83/ 116(4): 445-451. doi: 10.14735/ amcsnn2020445.
79. NIEDERMAYEROVÁ I. Farmakologická léčba migrény a tenzní bolesti hlavy *Prakt. Lékáren.* 2010; 6(3): 125-128.
80. NIEDERMAYEROVÁ I. Nejčastější chyby v současné profylaxi migrény. *Neurol. praxi* 2020; 21(5): 400–405. doi: 10.36290/neu.2020.100
81. NOVOTNÁ I. Bolesti hlavy, migréna, léčba a profylaxe. *Neurologie pro praxi.* 2019; 20(4): 302-306. ISSN 12131814. Dostupné z: doi:10.36290/neu.2019.132
82. NOWACZEWSKA M, WICIŃSKI M, KAŻMIERCZAK W. The Ambiguous Role of Caffeine in Migraine Headache: From Trigger to Treatment. *Nutrients.* 2020; 12(8): 2259. doi:10.3390/nu12082259
83. OLESEN J, DIENER H CH, HUSSTEDT IW, GOADSBY PJ, HALL D, MEIER U, ET AL. Calcitonin gene – related peptide receptor antagonist bibn4096bs for the acute treatment of migraine. *N Engl J Med* 2004; 350(11): 1104–1110.
84. ONG, J.J.Y., DE FELICE, M. Migraine Treatment: Current Acute Medications and Their Potential Mechanisms of Action. *Neurotherapeutics* 2018; 15: 274–290. <https://doi.org/10.1007/s13311-017-0592-1>
85. PAYEROVÁ J. Migréna v detském věku. *Pediatrica pre prax* 2008; 3: 143-144.
86. PEARLMAN EM, ET AL. Effects of lasmiditan on simulated driving performance: results of two randomized, blinded, crossover studies with placebo and active controls. *Hum Psychopharmacol.* 2020;35(5): e2732.
87. PETERSEN KA, BIRK S, DOODS H, EDVINSSON L, OLESEN J. Inhibitory effect of BIBN4096BS on cephalic vasodilatation induced by CGRP or transcranial electrical stimulation in the rat. *Br J Pharmacol*, 2004; 143: 697–704.
88. PODKOWA, K., CZARNACKI, K., BOROŃCZYK, A. ET AL. The NMDA receptor antagonists memantine and ketamine as anti-migraine agents. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol* 2023. <https://doi.org/10.1007/s00210-023-02444-2>

89. PRINGSHEIM T, BECKER WJ. Triptans for symptomatic treatment of migraine headache. *BMJ*. 2014; 348:g2285. doi:10.1136/bmj.g2285
90. RAMUSINO MC, PERINI G, CAPELLI M, ET AL. Potential Contribution of Hypertension to Evolution of Chronic Migraine and Related Mechanisms. *J Oral Facial Pain Headache*. 2022; 36(3-4): 221–228. doi:10.11607/ofph.3174
91. RAPOPORT AM, BIGAL ME, VOLCY M, SHEFTELL FD, FELEPPA M, TEPPER SJ. Naratriptan in the preventive treatment of refractory chronic migraine: a review of 27 cases. *Headache* 2003; 43: 482–489.
92. RESTUCCIA D, VOLLONO C, VIRDIS D, DEL PIERO I, MARTUCCI L, ZANINI S. Patterns of habituation and clinical fluctuations in migraine. *Cephalalgia*. 2014; 34(3): 201-210. doi:10.1177/0333102413508241
93. SALVESEN R, BEKKELUND SI. Migraine, as compared to other headaches, is worse during midnight-sun summer than during polar night. A questionnaire study in an Arctic population. *Headache*. 2000; 40: 824–829.
94. SANDOE CH, SASIKUMAR S, LAY C, LAWLER V. The Impact of Shift Work on Migraine: A Case Series and Narrative Review. *Headache*. 2019; 59(9): 1631-1640. doi:10.1111/head.13622
95. SÁNCHEZ-PORRAS R, ZHENG Z, SAKOWITZ OW Pharmacological modulation of spreading depolarizations. *Acta Neurochir* 2015; Suppl 120:153–157. https://doi.org/10.1007/978-3-319-04981-6_26
96. SHIH IA, HSU CY, LI TC, WANG SJ. Benign Paroxysmal Positional Vertigo Is Associated with an Increased Risk for Migraine Diagnosis: A Nationwide Population-Based Cohort Study. *Int J Environ Res Public Health*. 2023; 20(4): 3563. doi:10.3390/ijerph20043563
97. SILVA-NÉTO RP, PERES MF, VALENÇA MM. Odorant substances that trigger headaches in migraine patients. *Cephalalgia*. 2014; 34(1): 14-21. doi:10.1177/0333102413495969
98. SPC Vydura. www.sukl.cz. [Online] [Citace: 10. 12 2022.]

99. STEINER, T.J., JENSEN, R., KATSARAVA, Z. ET AL. Aids to management of headache disorders in primary care (2nd edition). *J Headache Pain* 2019, 20. <https://doi.org/10.1186/s10194-018-0899-2>
100. STEWART, W. F. et al. Cumulative lifetime migraine incidence in women and men. *Cephalalgia* 2008; 28: 1170–1178.
101. Souhrn k 2. hodnotící zprávě. www.sukl.cz. [Online] [Citace: 21. 3 2023.]
102. SUTHERLAND, H.G., ALBURY, C.L. & GRIFFITHS, L.R. Advances in genetics of migraine. *J Headache Pain* 2019; 20. <https://doi.org/10.1186/s10194-019-1017-9>
103. ŠÍPKOVÁ, J, NEŽÁDAL T, ČTRNÁCTÁ D, BAJAČEK M, DVOŘÁK J. Protilátky CGRP v profylaktické léčbě migrény. *Česká a slovenská neurologie a neurochirurgie*. 2022; 85(3): 248-256. ISSN 12107859. Dostupné z: [doi:10.48095/cccsnn2022248](https://doi.org/10.48095/cccsnn2022248)
104. ŠPALEK P. Frovatriptan v liečbe migrény. *Via practica* 2012; 9(2): 60-64.
105. TEPPER SJ. History and Review of anti-Calcitonin Gene-Related Peptide (CGRP) Therapies: From Translational Research to Treatment. *Headache* 2018; 58(Suppl.3): 238-275.
106. Tfelt-Hansen P, Saxena PR, Dahlof C, et al. Ergotamine in the acute treatment of migraine. A review and European consensus. *Brain* 2000; 123: 9-18.
107. The Migraine Trust [online]. England: The Migraine Trust, 2021 [cit. 2022-09-29]. Dostupné z: <https://migrainetrust.org/>
108. THORLUND K, MILLS EJ, WU P, ET AL. Comparative efficacy of triptans for the abortive treatment of migraine: a multiple treatment comparison meta-analysis. *Cephalalgia*. 2014; 34(4): 258-267. doi:10.1177/0333102413508661
109. THORLUND K, TOOR K, WU P, ET AL. Comparative tolerability of treatments for acute migraine: A network meta-analysis. *Cephalalgia*. 2017; 37(10): 965-978. doi:10.1177/0333102416660552

110. THURAIYAH, J., KOKOTI, L., AL-KARAGHOLI, M.AM. ET AL. Involvement of adenosine signaling pathway in migraine pathophysiology: a systematic review of preclinical studies. *J Headache Pain*. 2022; 23. <https://doi.org/10.1186/s10194-022-01412-0>
111. TOLNER EA, CHEN SP, EIKERMANN-HAERTER K. Current understanding of cortical structure and function in migraine. *Cephalalgia*. 2019; 39(13): 1683-1699. doi:10.1177/0333102419840643
112. VALFRE W, RAINERO I, BERGUMI M, PINESSI L. Voxel-based morphometry reveals gray matter abnormalities in migraine. *Headache* 2008, 48: 109–117.
113. VISSER WH, JASPERS NMWH, DE VRIEND RHM, FERRARI MD. Chest symptoms after sumatriptan: a two year clinical practice review in 735 consecutive migraine patients. *Cephalalgia* 1996; 16: 554–9.
114. WILLIAMSON DJ, SHEPHEARD SL, HILL RG, HARGREAVES RJ. The novel anti-migraine agent rizatriptan inhibits neurogenic dural vasodilation and extravasation. *Eur J Pharmacol* 1997; 328: 61–64.
115. WOLF ME, HELD VE, FORSTER A, et al. Pearls & oysters: dynamics of altered cerebral perfusion and neurovascular coupling in migraine aura. *Neurology* 2011; 77:127–128.
116. XU, H., HAN, W., WANG, J. ET AL. Network meta-analysis of migraine disorder treatment by NSAIDs and triptans. *J Headache Pain* 2016; 17 <https://doi.org/10.1186/s10194-016-0703-0>
117. ZOBDEH F, BEN KRAIEM A, ATTWOOD MM, ET AL. Pharmacological treatment of migraine: Drug classes, mechanisms of action, clinical trials and new treatments. *Br J Pharmacol*. 2021; 178(23): 4588-4607. doi:10.1111/bph.15657

6. Přílohy

6.1. Seznam obrázků

Obrázek 1	Schématický nákres důležitých oblastí v patofyziologii migrény
Obrázek 2	Anatomické propojení mozku
Obrázek 3	Dráha modulace bolesti
Obrázek 4	Mechanismus účinku triptanů
Obrázek 5	Lokalizace aplikačních bodů Botoxu dle paradigmatu studie PREEMPT v profylaktické léčbě chronické migrény
Obrázek 6	Neurální spojení a vliv neurotransmiterů
Obrázek 7	Propojení neuronů od vIPAG do TCC
Obrázek 8	Neurostimulační metody

6.2. Seznam tabulek

Tabulka 1	Faktory vyvolávající migrénu
Tabulka 2	Strategie akutní terapie migrény podle tíže
Tabulka 3	Analgetika a antirevmatika v léčbě migrény
Tabulka 4	Parametry jednotlivých triptanů
Tabulka 5	Dávky námelových alkaloidů
Tabulka 6	Skupiny léčiv určených k profylaktické léčbě
Tabulka 7	Strategie volby léčiv v profylaktické terapii
Tabulka 8	Parametry jednotlivých monoklonálních protilátek
Tabulka 9	Charakteristika léčivých látek používaných v terapii akutního záchvatu migrény u dětí
Tabulka 10	Akutní medikace v těhotenství a graviditě

6.3. Seznam příloh

6.3.1. Příloha A

Diagnostická kritéria migrény bez aury

A. Minimálně 5 záchvatů migrény splňující kritéria B-D

B. Trvání jednotlivého záchvatu při nedostatečné léčbě či bez léčby 4-72 hodin

C. Bolesti hlavy splňují alespoň dvě z následujících podmínek:

1. střední až velká intenzita (omezující či znemožňující běžné denní aktivity)

2. jednostranná lokalizace

3. pulzující charakter

4. akcentace fyzickou aktivitou

D. Přítomnost alespoň jednoho z následujících příznaků:

1. fonofobie, fotofobie

2. nevolnost a/nebo zvracení

E. Nebylo prokázáno jiné organické onemocnění.

Diagnostická kritéria migrény s aurou

A. Dva a více záchvatů migrény splňující kritéria pod B-D.

B. Alespoň 1 nebo více z následujících plně reverzibilních příznaků aury:

1. zrakové

2. senzitivní

3. řečové nebo jazykové

4. motorické

5. kmenové

6. retinální

7. alespoň jeden symptom aury se rozvíjí postupně déle než 4 minuty, někdy více symptomů aury na sebe navazuje

8. žádný jednotlivý symptom aury netrvá déle než 60 minut, u více symptomů se tato doba příslušně prodlužuje

9. volný interval mezi aurou a bolestmi hlavy je kratší než 60 minut, bolesti přitom mohou začít před anebo během aury

C. Minimálně 2 z následujících charakteristik

1. alespoň jeden symptom aury se rozvíjí postupně a/nebo více příznaků se vyskytující se postupně

2. každý symptom trvá od 5 do 60 minut

3. alespoň 1 příznak aury je jednostranný

4. aura je doprovázena nebo do 60 minut následována bolestí hlavy

D. Byly vyloučeny sekundární typy bolesti hlavy dle ICHD-3, byla vyloučena TIA.

Převzato z ICHD-3

6.3.2. Příloha B

Dotazník MIDAS

Odpovězte, prosím, na následující otázky o všech bolestech hlavy, které jste prodělal(a) v posledních 3 měsících. Svou odpověď vyznačte do předtištěného políčka umístěného vpravo pod otázkou. Pokud jste zmíněnou aktivitu nevykonával(a) v posledních 3 měsících, napište do políčka 0.

1. Kolik dní v posledních 3 měsících jste pro bolesti hlavy nebyl(a) v práci anebo ve škole.

2. Kolik dní v posledních 3 měsících byla Vaše produktivita v práci nebo ve škole snížena na polovinu nebo méně v důsledku bolesti hlavy (nezapočítávejte dny, které byly již uvedeny v otázce 1.)

3. Kolik dní v posledních 3 měsících jste nebyl(a) schopen(na) vykonávat domácí práce pro bolesti hlavy.

4. Kolik dní v posledních 3 měsících byla Vaše produktivita v domácnosti snížena na polovinu, nebo méně pro bolesti hlavy (nezapočítávejte dny, které byly již uvedeny v otázce 3.)

5. Kolik dní v posledních 3 měsících jste nebyl(a) schopen(na) rodinných, sociálních či společenských aktivit pro bolesti hlavy.

A. Kolik dní v posledních 3 měsících jste měl(a) bolesti hlavy (když bolesti trvaly déle než 1 den, započítejte každý den zvlášť).

B. Ve škále 0–10 uveďte, jak silné byly tyto bolesti hlavy v průměru

(0 = žádné bolesti, 10 = nejsilnější možné bolesti).

Hodnocení dotazníku MIDAS: Vypočítejte celkový součet dní z odpovědí na otázky 1-5. Počet dní z otázek A a B do tohoto součtu nezapočítávejte. Pokud je Vaše skóre vyšší než 6, doporučujeme navštívit lékaře.

Vyhodnocení dotazníku:

Stupeň postižení	Skóre
I	0-5
II	6-10
III	11-20
IV	21 a více

Dotazník byl převzat a upraven z: <http://czech-headache.cz/dotaznik/>

6.3.3. Příloha C

Dotazník PedMIDAS

1. Kolik celých školních dnů jsi v posledních 3 měsících za-meškal(a) ve škole z důvodů bolesti hlavy?

2. Kolik školních dnů jsi v posledních 3 měsících zameškal(a) ve škole částečně z důvodů bolesti hlavy (tzn. dny kdy byl pozdní příchod do školy, dřívější odchod ze školy, nebo pobyt mimo třídu během vyučování)? (Nezahrnovat celé dny započtené v otázce 1)

3. Kolik dnů v posledních 3 měsících byla tvoje výkonnost ve škole menší než poloviční z důvodů bolesti hlavy? (Nezahrnovat dny započtené v otázce 1 a 2)

4. Kolik dnů v posledních 3 měsících jsi nebyl(a) schopný(á) dělat domácí aktivity (např. domácí práce, domácí úkoly atd.) z důvodů bolesti hlavy?

5. Kolik dnů v posledních 3 měsících jsi se neúčastnil(a) dalších aktivit kvůli bolestem hlavy (např. hry, pobyt venku, sport, návštěva kamarádů atd.)?

6. Kolik dnů v posledních 3 měsících jsi se účastnil(a) těch-to aktivit, ale tvoje výkonnost byla menší než poloviční? (Nezahrnovat dny započtené v otázce 5)

A. Frekvence bolesti hlavy: Kolik dnů v posledních 3 měsících jsi měl bolest hlavy? (pokud bolesti hlavy trvaly déle než 1 den, započítej každý den zvlášť)

B. Intenzita bolesti hlavy: Na škále 0-10 zaškrtni, jak silné byly v průměru tvoje bolesti hlavy

(0 = žádná bolest, 10 = nejsilnější možná bolest)

Součet dnů ze všech 6 otázek udává omezení pacienta:

Stupeň závažnosti	Body	Míra omezení
I	0-10	Malé nebo žádné
II	11-30	Mírné
III	31-50	Středně těžké
IV	50 a více	Těžké

Dotazník PedMIDAS převzat od Muchová M., 2009