

Univerzita Karlova v Praze
Farmaceutická fakulta v Hradci Králové

DIPLOMOVÁ PRÁCE

Migréna a její farmakoterapie

Jana Míková

Katedra farmakologie a toxikologie

Vedoucí diplomové práce: Prof. MUDr. Peter Višňovský, CSc.

Studijní program: farmacie

Poděkování:

Vedoucímu práce Prof. Mudr. Peteru Višňovskému, CSc., především za příjemnou spolupráci, za cenné rady a připomínky a za poskytnutí materiálů k diplomové práci.

Prohlašuji, že jsem svou diplomovou práci vypracovala samostatně a výhradně s použitím citovaných pramenů. Souhlasím se zapůjčováním práce.

Hradec Králové, 2006

Jana Míková

Obsah:

1. Klasifikace bolestí hlavy	7
2. Definice migrény	10
3. Historie migrény	10
4. Výskyt migrény	12
5. Farmako-ekonomické aspekty migrény	14
6. Predispozice	16
7. Patofyziologie migrény	17
7.1 Vliv genetických faktorů	18
7.2 Patofyziologie migrény s aurou a bez aury	19
7.3 Trigemiovaskulární systém (TGS)	19
7.4 Úloha oxidu dusnatého v patofyziologii migrény	23
7.5 Úloha serotoninu v patofyziologii migrény	23
7.6 Mechanismus přenesené bolesti u migrény	25
7.7 Patofyziologie prodromů a doprovodných příznaků	26
7.8 Deficit magnesia	26
7.9 Jiné faktory vzniku migrény	27
8. Klinický obraz migrény	27
9. Spouštěcí faktory migrény	30
10. Komorbidity migrény	33
11. Diagnostika migrény	34
12. Klasifikace a charakteristika jednotlivých typů migrény	37
12.1 Klasifikace migrény	37
12.2 Typy migrény, jejich charakteristika a diagnostická kritéria	38
12.2.1 Migréna bez aury	38
12.2.2 Migréna s aurou	39
12.2.2.1 Typická aura s migrenózními bolestmi hlavy	40
12.2.2.2 Typická aura s nemigrenózními bolestmi hlavy	41
12.2.2.3 Typická aura bez bolesti hlavy	41
12.2.2.4 Familiární hemiplegická migréna (FHM)	41
12.2.2.5 Sporadická hemiplegická migréna	41
12.2.2.6 Migréna bazilárního typu	41
12.2.3 Periodické syndromy v dětství	42
12.2.3.1 Opakované zvracení	42

12.2.3.2	Abdominální migréna.....	42
12.2.3.3	Benigní paroxysmální vertigo v dětství	42
12.2.4	Retinální migréna	42
12.2.5	Komplikace migrény	43
12.2.5.1	Chronická migréna	43
12.2.5.2	Status migraenosus.....	43
12.2.5.3	Perzistující aura bez migrenózního infarktu.....	43
12.2.5.4	Migrenózní infarkt.....	43
12.2.5.5	Záchvat spouštěný migrénou.....	43
12.2.6	Migréna nesplňující všechna kritéria	43
13.	Léčba migrény	44
13.1	Farmakologická léčba.....	45
13.1.1	Akutní léčba	46
13.1.1.1	Léčba lehké ataky migrény.....	48
13.1.1.1.1	Jednoduchá analgetika.....	48
13.1.1.1.2	Nesteroidní antiflogistika (NSAID)	49
13.1.1.1.3	Antiemetika	51
13.1.1.1.4	Kombinovaná analgetika.....	52
13.1.1.2	Léčba středně těžké ataky migrény	53
13.1.1.2.1	Nesteroidní antiflogistika	53
13.1.1.2.2	Specifická antimigrenika.....	53
13.1.1.3	Léčba těžké ataky migrény.....	53
13.1.1.3.1	Specifická antimigrenika (triptany, námel.alkaloidy)	54
13.1.1.3.2	Kortikosteroidy.....	64
13.1.1.3.3	Kyselina valproová a valproáty.....	65
13.1.1.3.4	Analgetika	65
13.1.1.3.5	Chlorpromazin a prochlorperazin.....	65
13.1.2	Profylaktická léčba.....	66
13.1.2.1	Betablokátory	69
13.1.2.2	Blokátory kalciových kanálů.....	70
13.1.2.3	Antiepileptika	71
13.1.2.4	Antidepresiva	75
13.1.2.5	Antagonisté serotoninu.....	76
13.1.2.6	Nesteroidní antiflogistika	78

13.1.2.7 Další profylaktika.....	79
13.2 Nefarmakologická léčba.....	80
14. Migréna u dětí.....	81
14.1 Rozdělení migrény u dětí	82
14.2 Rozdělení migrény u dětí dle IHS	83
14.3 Léčba dětské migrény.....	84
15. Hormonálně podmíněné migrény	85
15.1 Migréna a těhotenství	86
15.2 Menstruační migréna.....	88
15.3 Migréna a hormonální antikoncepce	91
15.4 Vliv menopauzy a hormonální substituční léčby na migrénu	91
16. Transformovaná migréna (TM).....	93
17. Status migraenosus.....	95
18. Rostliny v léčbě migrény.....	97
19. Migréna a alkohol.....	98
20. Přehled nejčastěji používaných zkratek.....	99
21. Použitá literatura.....	100
22. Přílohy	

Název práce: Migréna a její farmakoterapie

Autor: Jana Míková

Katedra: Katedra farmakologie a toxikologie

Vedoucí diplomové práce: Prof. Mudr. Peter Višňovský, CSc.

E-mail vedoucího práce: visnovsk@faf.cuni.cz

Abstrakt:

Tato práce je zaměřena převážně na popis patofyziologie migrény a její farmakologickou léčbu.

V úvodu je zmíněna klasifikace bolestí hlavy dle IHS, historie léčby migrény od neolitu po současnost a výskyt a farmakoekonomika migrény. Největší část diplomové práce je věnována 3 okruhům: klasifikaci a charakteristice jednotlivých typů migrény, patofyziologii a léčbě migrény. Zmíněny jsou také spouštěcí faktory, komorbidity, klinický obraz a diagnostika.

Léčba je rozdělena na farmakologickou a nefarmakologickou. Farmakologická je dále členěna na terapii profylaktickou a akutní (tj. léčba lehké, středně těžké a těžké ataky).

V závěru je uvedeno několik samostatných kapitol – migréna u dětí, hormonálně podmíněné migrény, transformovaná migréna a status migraenosus.

Jako doplněk je uvedeno použití rostlin v léčbě migrény a souvislost mezi migrénou a alkoholem.

Práce je zaměřena pouze na farmakoterapii migrény, nejsou tudíž zmíněny alternativní způsoby léčby jako homeopatie, akupunktura a další metody nefarmakologické léčby.

Klíčová slova: migréna, cephalaea

1. Klasifikace bolestí hlavy

A. PRIMÁRNÍ BOLESTI HLAVY

1 Migréna

1.1 Migréna bez aury

1.2 Migréna s aurou

1.2.1 Typická aura s migrenózními bolestmi hlavy

1.2.2 Typická aura s nemigrenózními bolestmi hlavy

1.2.3 Typická aura bez bolesti hlavy

1.2.4 Familiární hemiplegická migréna

1.2.5 Sporadická hemiplegická migréna

1.2.6 Bazilární migréna

1.3 Periodické syndromy v dětství asociované s migrénou či předcházející migrénu

1.3.1 Opakované zvracení

1.3.2 Abdominální migréna

1.3.3 Benigní paroxysmální vertigo v dětství

1.4 Retinální migréna

1.5 Komplikace migrény

1.5.1 Chronická migréna

1.5.2 Status migraenosus

1.5.3 Perzistující aura bez migrenózního infarktu

1.5.4 Migrenózní infarkt

1.5.5 Záchvat spouštěný migrénou

1.6 Migréna nespĺňující všechna kritéria

1.6.1 Migréna bez aury nespĺňující všechna kritéria

1.6.2 Migréna s aurou nespĺňující všechna kritéria

1.6.3 Chronická migréna nespĺňující všechna kritéria

2 Tenzní bolesti hlavy (TTH)

2.1 Méně časté epizodické TTH

2.1.1 Méně časté epizodické TTH s poruchou perikraniálních svalů

2.1.2 Méně časté epizodické TTH bez poruchy perikraniálních svalů

2.2 Časté epizodické TTH

2.2.1 Časté epizodické TTH s poruchou perikraniálních svalů

2.2.2 Časté epizodické TTH bez poruchy perikraniálních svalů

2.3 Chronické TTH

2.3.1 Chronické TTH s poruchou perikraniálních svalů

2.3.2 Chronické TTH bez poruchy perikraniálních svalů

2.4 TTH nesplňující všechna kritéria

2.4.1 Méně časté epizodické TTH nesplňující všechna kritéria

2.4.2 Časté epizodické TTH nesplňující všechna kritéria

2.4.3 Chronické TTH nesplňující všechna kritéria

3 Cluster headache a jiné trigeminální autonomní bolesti hlavy

3.1 Cluster headache

3.1.1 Epizodický cluster headache

3.1.2 Chronický cluster headache

3.2 Paroxysmální hemikranie

3.2.1 Epizodická paroxysmální hemikranie

3.2.2 Chronická paroxysmální hemikranie (CPH)

3.3 Krátké unilaterální neuralgiformní bolesti hlavy s nástřikem spojivek a slzením (SUNCT syndrom)

3.4 Trigeminální autonomní bolesti hlavy nesplňující všechna kritéria

3.4.1 Cluster headache nesplňující všechna kritéria

3.4.2 Paroxysmální hemikranie nesplňující všechna kritéria

3.4.3 SUNCT syndrom nesplňující všechna kritéria

4 Jiné primární bolesti hlavy

4.1 Primární bodavá bolest

4.2 Primární bolesti hlavy při kašli

4.3 Primární námahové bolesti hlavy

4.4 Primární bolesti hlavy během sexuální aktivity

4.5 Hypnické bolesti hlavy

4.6 Primární tunderclap headache

4.7 Hemicrania continua

4.8 Každodenní nepřerušované bolesti hlavy (NDPH)

B. SEKUNDÁRNÍ BOLESTI HLAVY (zkráceno)

5 Bolesti hlavy na podkladě traumatu hlavy nebo krku

5.1 Akutní posttraumatická cefalea

5.2 Chronická posttraumatická cefalea

- 5.3 Akutní cefalea na podkladě whiplash injury
- 5.4 Chronická cefalea na podkladě whiplash injury
- 5.5 Cefalea na podkladě intrakraniálního krvácení
- 5.6 Cefalea na podkladě jiného traumatu hlavy a/nebo krku
- 5.7 Cefalea po kraniotomii
- 6 Cefalea na podkladě kraniálních a cervikálních onemocnění cév**
 - 6.1 Cefalea na podkladě iCMP nebo TIA
 - 6.2 Cefalea na podkladě netraumatické intrakraniální hemoragie
 - 6.3 Cefalea na podkladě vaskulární malformace
 - 6.4 Cefalea na podkladě arteritidy
 - 6.5 Cefalea na podkladě bolesti aa.carotides nebo aa.vertebrales
 - 6.6 Cefalea na podkladě trombosy splavů
 - 6.7 Cefalea na podkladě jiného intrakraniálního vaskulárního onemocnění
- 7 Cefalea na podkladě nevaskulárních intrakraniálních onemocnění**
 - 7.1 Cefalea u likvorové hypertenze
 - 7.2 Cefalea u likvorové hypotenze
 - 7.3 Cefalea u neinfekčních zánětlivých nemocí
 - 7.4 Cefalea na podkladě intrakraniálních nádorů
 - 7.5 Cefalea na podkladě intrathekální injekce
 - 7.6 Cefalea na podkladě epileptického záchvatu
 - 7.7 Cefalea v rámci Arnold-Chiariho malformace typ 1
 - 7.8 Syndrom transientní cefaley a neurologického deficitu s likvorovou lymfocytózou (HaNDL)
 - 7.9 Cefalea na podkladě jiných nevaskulárních intrakraniálních onemocnění
- 8 Cefalea na podkladě užívání a nebo ukončení užívání různých látek**
 - 8.1 Cefalea vyvolaná akutním užitím a nebo expozicí látky
 - 8.2 Cefalea při nadužívání léků
 - 8.3 Cefalea jako vedlejší účinek chronické medikace
- 9 Bolesti hlavy na podkladě infekce**
- 10 Bolesti hlavy v souvislosti s poruchou homeostázy**
- 11 Cefalea a prosopalgie v souvislosti s onemocněním krania, krku, očí, uší, nosu, dutin, zubů, jazyka a ostatních obličejových nebo kraniálních struktur**
- 12 Bolesti hlavy v souvislosti s psychiatrickými onemocněními**

13 Kraniální neuralgie a centrálně podmíněné prosopalgie

14 Jiné bolesti hlavy, neuralgie, centrální nebo primární prosopalgie¹⁶⁾

2. Definice migrény

Migréna je chronické záchvatovité onemocnění, charakterizované atakami pulzující (převážně unilaterální) bolesti hlavy střední až těžké intenzity, trvající obvykle 4-72 hod. V 90 % případů je provázena nauzeou, ve 30 % zvracením. Součástí záchvatů je přecitlivělost na zevní podněty: fotofobie, fonofobie, často i osmofobie. Záchvaty migrény bývají provázeny také řadou velmi nepříjemných vegetativních příznaků, v neposlední řadě i anxiétou. Mezi jednotlivými záchvaty bolesti je pacient zcela zdrav.³⁵⁾

Jiná definice označuje migrénu jako naučenou, geneticky zakódovanou obrannou reakci mozku při jeho metabolickém přetížení a při selhání, resp. vyčerpání, jeho ochranných systémů (zvl. serotoninergních).¹⁾

Jedná se o nejznámější primární bolest hlavy.

3. Historie migrény

Bolesti hlavy, včetně migrény, nejsou zdaleka onemocněním moderní doby. Trápí lidstvo samo již od nepaměti. Mnoho známých vědců a umělců trpělo migrénou, např. francouzský fyzik Pascal, fyzik a fyziolog Helmholtz nebo Maupassant.²⁶⁾

Za určitý nepřímý důkaz můžeme považovat některé archeologické nálezy. Byly nalezeny lebky se známkami trepanace, pocházející z doby neolitické (7000 let před Kristem). Trepanace měly vyhánět demony a zlé duchy, možná měly léčit i epilepsie, bolesti hlavy a šílenství.⁵⁴⁾

První popis migrény byl nalezen na jedné sumérské destičce, která pochází z doby mezi 4 a 3 tisíci lety před Kristem.²⁶⁾

Další zmínku přináší Eberův papyrus, vytvořený asi v roce 1550 před Kristem. Podle něj znali staří Egyptané migrénu, neuralgie a některé typy vyzařujících bolestí hlavy.

Do historie migrény se zapsal i vynikající řecký lékař **Hippokrates** (460-377 před Kristem) svým detailním popisem migrény i s projevy zrakové aury a zvracením. Později popsal i jiné formy migrény, např. po cvičení nebo sexuální činnosti.

Jiným významným jménem je **Cornelius Celsius**, římský spisovatel, který zmínil možnost indukce bolesti hlavy pitím vína a expozicí tepla.

Klasický popis migrény pochází z roku 80 našeho letopočtu od **Aretea z Cappadocia**.⁵⁴⁾

Řecký lékař **Galén** (129-201 našeho letopočtu) vytvořil slovo hemikranie (polovina lebky), aby mohl popsat bolesti v jedné polovině hlavy. Tento termín byl později přetvořen na hemigranea a migranea až na dnes používaný pojem migréna.²⁶⁾

Charles Le Pois popsal roku 1618 přechodné poruchy citlivosti a levostrannou hemiparézu v rámci silných bolestí hlavy.

Ve středověku bylo k léčbě migrény doporučováno opium a ocet. Ještě v 17. století doporučil William Harvey trepanaci lebky.

V roce 1669 se švýcarský lékař **Wepfer** zabýval zrakovou aurou u migrény. O něco později, v roce 1723, napsal **Vater** disertaci o hemianoptické migréně se skotomy.

První monografie o migréně byla napsána v roce 1873 (Liveing: „On Megrim, Sick-Headache, and some Allied Disorders: A Contribution to the Pathology of Nerve Storms“). Autor se zde zabývá příčinami vzniku migrény. Domnívá se, že je způsobena poruchami autonomního nervového systému.

Zásadním zlomem pro poznání mechanismu migrény a ostatních bolestí hlavy bylo léčebné použití ergotaminu (1928) a dihydroergotaminu (izolace 1943). Neméně významným poznatkem byl objev různých tříd a podtříd 5-HT receptorů (třídy 1-7, podtřídy A-F), který umožnil zavedení specifických antimigrenik do klinické praxe. Výzkum agonistů těchto receptorů vedl k upřesnění patofyziologie migrény.

Velkým přínosem bylo založení mezinárodních odborných společností. V roce 1983 vznikla International Headache Society (IHS), o několik let později, v roce 1991, European Headache Federation (EHF). V České republice byla v roce 1993 založena Czech Headache Society (Sekce pro diagnostiku a léčbu bolestí hlavy při Neurologické společnosti ČR) a vznikly první poradny pro diagnostiku a léčbu bolestí hlavy.

V současné době stále ještě neznáme mechanismy vzniku a rozvoje migrény do všech detailů, ale jsou již známy základní stavební kameny, které nám pomáhají v běžné klinické praxi.⁵⁴⁾

4. Výskyt migrény

Primární bolesti hlavy se spolu s cukrovkou, obezitou, vysokým krevním tlakem, srdečním infarktem a mozkovou mrtvicí označují někdy také jako **civilizační choroby**. Při použití kritérií IHS bylo z epidemiologických studií zjištěno, že prevalence migrény je u žen 15-20 %, u mužů 6 %. Prevalence všech typů bolesti hlavy je 93 % u mužů a 99 % u žen. Tenzní typ bolesti hlavy má prevalenci 69 % u mužů a 88 % u žen (Rasmussen a kol.), viz tab. 1.⁵⁴⁾



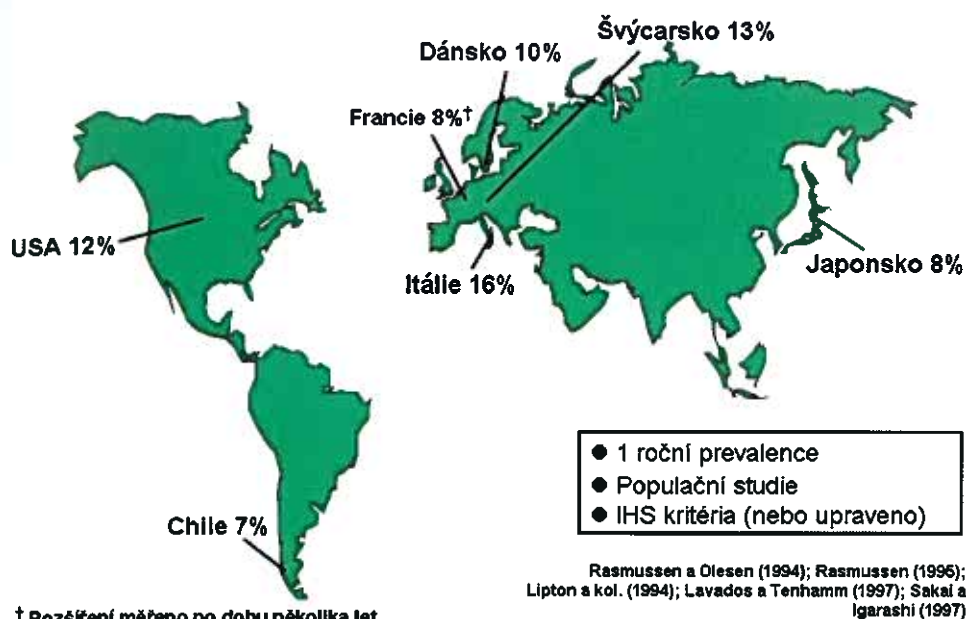
Obr. 1: Prevalence migrény¹⁾

Tab. 1: Prevalence bolestí hlavy⁵⁴⁾

Typ bolesti hlavy	Celoživotní prevalence v % u žen	Celoživotní prevalence v % u mužů
Migréna	15-20	6
Tenzní bolesti hlavy	88	69
Všechny typy bolesti hlavy	99	93

Podle celonárodní epidemiologické studie ve Francii (Henry a kol.), s použitím IHS kritérií, je prevalence migrény 8 % (ženy 11 %, muži 4 %).²⁶⁾ American Migraine Study (Stewart a kol.) provedená v USA zjistila prevalenci migrény 12 % (ženy 17,6 %, muži 5,7 %). V Dánsku (Rasmussen) byla zjištěna prevalence 10 % (ženy 15 %, muži 6 %). Populační studie ve Velké Británii (Monntstephen a Harrison) stanovila prevalenci na 14,7 % (poměr žen k mužům 2:1), viz obr. 2.²⁶⁾ Odhaduje se, že v České republice trpí migrénou 850 000 až 1 000 000 lidí.³⁴⁾

Celosvětová prevalence migrény



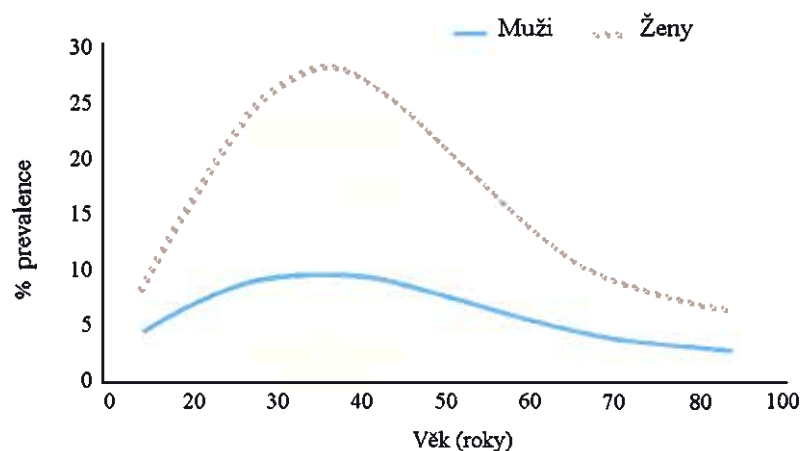
Obr. 2: Celosvětová prevalence migrény¹⁾

Epidemiologické studie u dětí jsou problematické, zvláště kvůli odlišnému klinickému obrazu (bolesti mohou být méně výrazné, mohou být abdominální...). Předpokládá se, že řada těchto pacientů zůstává neodhalena. Obvykle se prevalence migrény u dětí pohybuje kolem 4-5 %.²⁶⁾

První záchvaty migrény pozorujeme většinou v dětství nebo v době dospívání. Výskyt prvních záchvatů u osob nad 50 let je podezřelý ze sekundarity.⁵⁴⁾

První ataky postihují dříve chlapce než dívky. Migréna s aurou se objevuje dříve než bez aury. Vrchol incidence migrény s aurou u chlapců je kolem 5. roku života, bez aury kolem 10.-11. roku. U dívek je maximum incidence migrény s aurou kolem 12.-13. roku a bez aury mezi 14. a 17. rokem života. Výskyt migrény v předpubertálním období je častější u chlapců, pak se poměr vyrovnává. Kolem 20 let trpí ženy migrénou více než 2x častěji. Jedním z faktorů, který odpovídá za častější výskyt u žen, jsou cyklické hormonální změny spojené s menstruací. Vrchol prevalence migrény je u obou pohlaví kolem 40 let, přičemž u žen je tento jev až 3x častější. V dalších letech počet atak u obou pohlaví pozvolna klesá, viz obr. 3.⁵⁴⁾

Prevalence podle pohlaví a věku



Lipton and Stewart Neurology 1993

Obr. 3: Prevalence migrény podle pohlaví a věku¹⁾

5. Farmako-ekonomické aspekty migrény

Hlavním negativním a bohužel velmi podstatným limitujícím faktorem léčby migrény zůstává velká finanční náročnost této moderní terapie, která není často akceptována.²⁹⁾

V příloze 8 uvádím ceny antimigrenik, zjištěné z číselníku VZP. Pro srovnání je uvedena i cena, za kterou je LP prodáván ve skutečnosti (tj. cena v lékárně). Jedná se o údaj zjištěný v lékárně, kde jsem vykonávala lékárenskou praxi. Nutno ovšem podotknout, že je tato hodnota pouze orientační, v jednotlivých lékárnách se může lišit.

Ekonomická zátěž společnosti migrénou je v současné době vyšší v Americe než v Evropě. U obou položek ekonomické zátěže (přímé náklady na lékařskou péči a léčbu, nepřímé náklady v důsledku pracovní neschopnosti a snížené produktivity práce) jsou roční výdaje ohromné.

V roce 1993 byly v USA roční celkové přímé náklady 9,5 miliard dolarů. Z toho 2,7 miliard dolarů připadá na léky na předpis a 6,9 miliard dolarů na návštěvy lékařů. Nepřímé náklady migrény se odhadují na 1,4 až 17,2 miliard dolarů ročně. V Evropě jde o několik milionů dolarů ročně (údaje se velmi různí). Z České republiky nejsou známa

přesnější čísla. Pravděpodobně by ale byla nižší, protože léčba migrény je u nás stále podceňována a není prováděna na současné úrovni vědy.⁵⁴⁾

V roce 1998 byla v USA provedena studie, která se zaměřila na celkové náklady na farmakoterapii migrény. Zjištěné údaje uvádím v následující tabulce.¹⁾

Tab. 2: Farmakoeconomika migrény (USA)¹⁾

Výdaje	Miliony amerických dolarů		
	Muži	Ženy	Celkem
Medicínské	193	1 033	1 226
Absence v zaměstnání	1 240	6 662	7 902
Ztráta produktivity	1 420	4 026	5 446
CELKEM			14 574

V kanadské modelové studii z roku 2001, založené na jednoletém sledování účinnosti naratriptanu, byla sledována jeho nákladová efektivita oproti klasickým analgetikům. Naratriptan zkrátil dobu trvání příznaků o 225 hodin. Přesto, že se zvýšily náklady na léky, došlo k úspoře celkových výdajů (především díky poklesu počtu návštěv u lékaře a hospitalizací a snížení pracovní neschopnosti), viz tab. 3.⁴⁴⁾

Tab. 3: Nákladová efektivita léčby naratriptanem-výsledky modelové studie⁴⁴⁾

Parametr	Běžná léčba	Naratriptan
Trvání záchvatu	608,4 h	384,0 h
Počet záchvatů	35,2	35,2
Nepřímé náklady		
Pracovní neschopnost	117,5 h (1080 Can \$)	75 h (689 Can \$)
Přímé náklady		
Návštěvy lékaře	79 Can \$	28 Can \$
Pohotovost	40 Can \$	17 Can \$
Hospitalizace	104 Can \$	45 Can \$
Léky	75 Can \$	489 Can \$
CELKEM	1 377 Can \$	1 269 Can \$

Z ekonomického hlediska je velmi důležitý poznatek, že i ve velmi vyspělých zemích je upřednostňována léčba „krok za krokem“. Při tomto způsobu léčby dostává i pacient s těžkou migrénou nejprve běžná analgetika, poté kombinovaná a teprve při neúspěchu posledně jmenovaných analgetik přichází na řadu specifická léčba, viz tab. 4.

Tab. 4: Léčba „krok za krokem“⁵⁴⁾

1. krok	jednoduchá analgetika + antiemetikum perorálně (aspirin, paracetamol, metamizol, jiné salicyláty, nesteroidní antirevmatika)
2. krok	parenterální aplikace analgetik či antirevmatik
3. krok	triptany – injekčně, nazálně, tablety
4. krok	ergotaminové preparáty
5. krok	kombinace 1. a 2. či 1. a 3. kroku

Dochází tak ke zbytečnému prodlužování doby neschopnosti a zvyšování nepřímých nákladů. Řešením je „stratifikovaná léčba“, kdy je provedena rychlá diagnostika a kvantifikace migrény na základě míry vyřazení pacienta z běžného života. Podle těchto údajů se dostane pacientovi odpovídající péče.

Příkladem takového postupu je tzv. Migraine Disability Assesment (dotazník MIDAS), jehož výsledkem je zařazení do skupin I-IV podle sociální zátěže a závažnosti migrény (největší zátěž IV, nejmenší I), viz příloha 1 a 2. Nejtěžší případy dostanou např. ihned specifická antimigrenika. Běžná analgetika jsou vyhrazena pro skupiny I-II. Tímto způsobem se zvyšuje efektivita léčby a snižují se nepřímé náklady migrény.

V České republice stále výrazně převažuje postup „krok za krokem“. Zdravotní pojišťovny vyžadují před schválením dražší specifické léčby migrény neúspěšnost jiných postupů. Z ekonomického hlediska je to postup zvrácený, který spíše zvyšuje než snižuje náklady na léčbu migrény.⁵⁴⁾

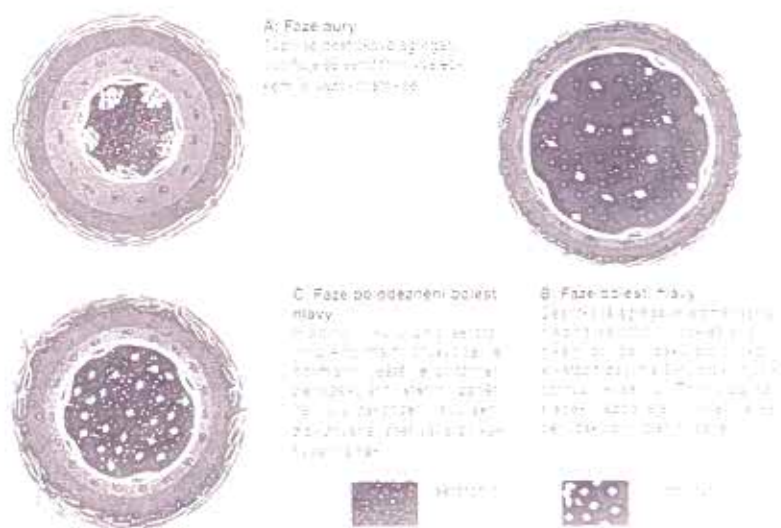
6. Predispozice

- abnormální struktura a funkce trombocytů
- dysfunkce a instabilita veget. NS
- abnormální funkce opiátových receptorů
- alterace hladin ovariálních hormonů
- redukce aktivity metabolických enzymů
- (monoaminoxidáza/phenosulphotransferáza aj.)
- nízká hladina Mg v mozk. tkáni
- hypersenzitivita N-methyl-D-aspartátového receptoru (NMDA)

7. Patofyziologie migrény

Hlavně dříve byla migréna velmi podceňována a nebyla jí věnována patřičná důležitost. A to hlavně z toho důvodu, že neohrožuje pacienta na životě. V posledních letech se situace poměrně výrazně zlepšila. Probíhají intenzivní výzkumy, které přinášejí cenné dílčí poznatky tvořící stavební kameny ve složité mozaice patogeneze migrény. Jsou známy základní body patofyziologického procesu, většinou však není známa míra jejich uplatnění u jednotlivých typů migrény. Vznikla řada hypotéz a teorií, žádná však nevysvětluje kompletně všechna stádia migrény. Teorie jsou následující:

- teorie vaskulární
- teorie otevřených arteriovenózních anastomóz
- teorie neurogenní
- teorie destičková (viz obr. 4)
- teorie molekulární
- teorie hypoxická
- teorie neurovaskulární⁵⁴⁾



Obr. 4: Destičková teorie²⁶⁾

Profesor Goadsby shrnul představu o podstatě migrény na základě nových poznatků, zjištěných pomocí nejmodernějších funkčních zobrazovacích technik a

neurobiologie migrény. Uvedl, že dosavadní výsledky vedou k názoru, že prvotní příčinou záchvatu je přechodná funkční porucha mozkové tkáně, která se šíří po mozkové kůře. Tato porucha se vyznačuje bioelektrickými a metabolickými změnami nervových buněk s výrazným přesunem iontů mezi nitro- a mimobuněčným prostorem. Je provázána přechodným poklesem mozkového krevního průtoku v místě poruchy, viz příloha 4.²⁹⁾

7.1 Vliv genetických faktorů

Migréna je multifaktoriální chronické onemocnění, vyvolané působením vnitřních a zevních faktorů (viz kap. 9. Spouštěcí faktory migrény, str.30).

Z vnitřních příčin jsou důležité genetické faktory. Usuzujeme tak na základě většího výskytu migrény u mladší populace, v některých rodinách (někdy až pravidelný výskyt) a také na základě nálezů defektu na chromozomu 19p13 u familiární hemiplegické migrény (FHM).⁵⁴⁾

Profesor Ferrari uvedl, že tato odchylka se pravděpodobně uplatňuje i u běžných forem migrény s aurou i bez aury. Uvažuje se o jiném genetickém defektu téhož genu, uplatňovat se však mohou i jiné, dosud neznámé, genetické odchylky.²⁹⁾

Genetické (a současně i environmentální) faktory mají vliv také na vyšší výskyt migrény u dvojčat. Studie na dvojčatech jsou považovány za vhodný model pro vysvětlení fenotypových variací mezi jednotlivci v důsledku těchto faktorů. Studie byla provedena u skupiny 1480 osmi- až devítiletých dvojčat ve Švédsku pomocí dotazníku. Bylo zjištěno, že dědičnost dispozice k rekurentním bolestem hlavy je 70 % jak u chlapců, tak u dívek, tzn. že genetický vliv neměl vztah k pohlaví. Nebyl zjištěn rozdíl ani mezi jedno- a dvouvaječnými dvojčaty. Autoři usuzují, že na dispozici má vliv spíše genetická příbuznost než společné životní prostředí.⁵¹⁾ Některé další studie potvrzují vyšší výskyt migrény u jednovaječných dvojčat.²⁶⁾

Migréna se vyskytuje u některých prokázaně genetických chorob s defektem chromozomu 19p13:

- MELAS (mitochondric encefalomyelopathy with lactat-acidosis and stroke-like episodes)
- CADASIL (cerebral autonomic dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy)
- HPCA (hereditary paroxysmal cerebellar ataxia)

Přepokládá se, že nejčastější typy migrény (např. migréna bez aury) nevznikají pouze jako jednoduchý nebo jediný genetický defekt.

7.2 Patofyziologie migrény s aurou a bez aury

K patofyziologii migrenózní aury a migrenózní ataky existuje řada hypotéz:

- hypotéza „spreading depression“ - u migrény s aurou byla pozorována oligémie s následnou hyperémií
- hypotéza fokální ischemie – u migrény bez aury dochází k intenzivní fokální oligémii
- hypotéza, že migréna s aurou i bez aury jsou podmíněny cerebrální dysfunkcí (pomocí EEG zjištěna jednostranná deprese alfa spektra)

Zatím není jisté, zda migréna s aurou podléhá jiným zákonitostem než migréna bez aury. Pravděpodobně jde však o různé manifestace stejného základního procesu. Rozdíl je v prokrvení mozku. U migrény bez aury není iniciální pokles prokrvení tak významný, aby vyvolal klinické příznaky.⁵⁴⁾

7.3 Trigeminovaskulární systém (TGS)

Podle Moskowitzze zprostředkovává vnímání bolesti u migrény tzv. trigeminovaskulární systém. Během migrenózního záchvatu byla zjištěna vyšší hladina CGRP (calcitonin gene-related peptid), která vzniká jako následek aktivace trigeminovaskulárního systému, kdy dochází k uvolnění neuropeptidů.

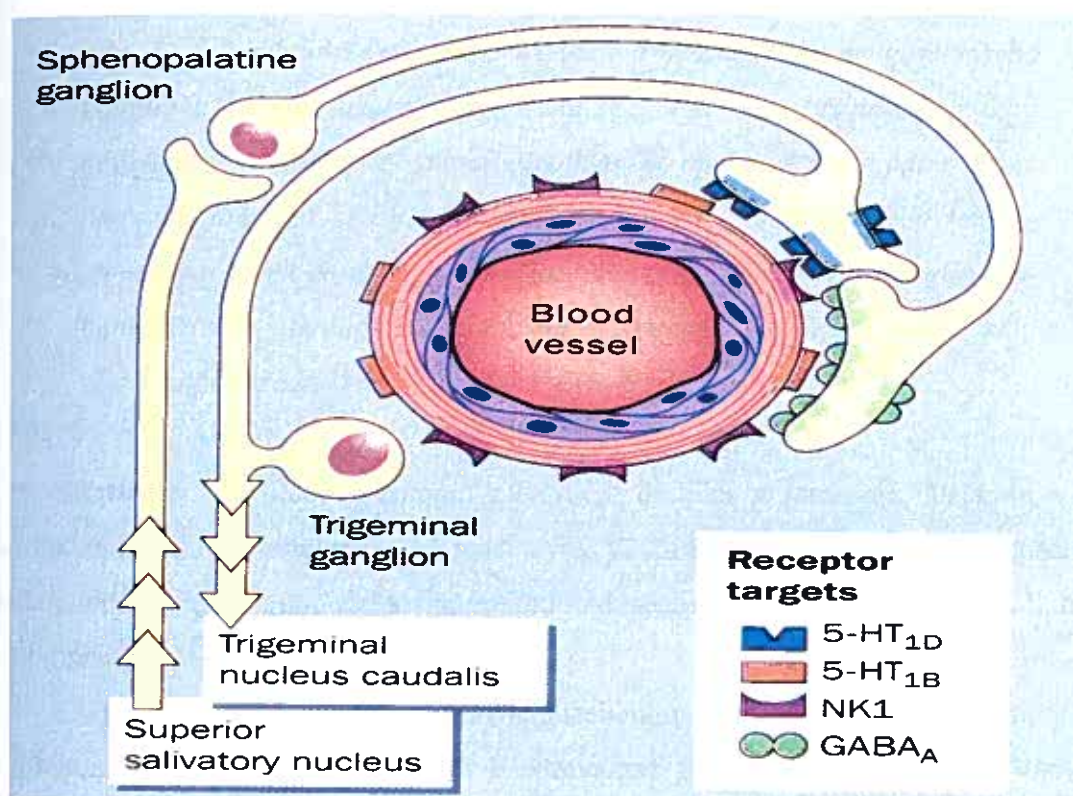
Struktura trigeminovaskulárního systému:

- Mozkové tepny a dura mater s algoreceptory (iritace např. vazodilatací)
- C vlákna přenášející bolestivé vjemy
- vlákna oftalmické větve trigeminu
- Centrální zpracování algických signálů v komplexu jader n. trigeminu

Aktivace trigeminovaskulárního systému:

- z mozkové kůry (emoce, stres)
- z talamu (excesivní aferentní stimulace – světlo, hluk, zápachy)

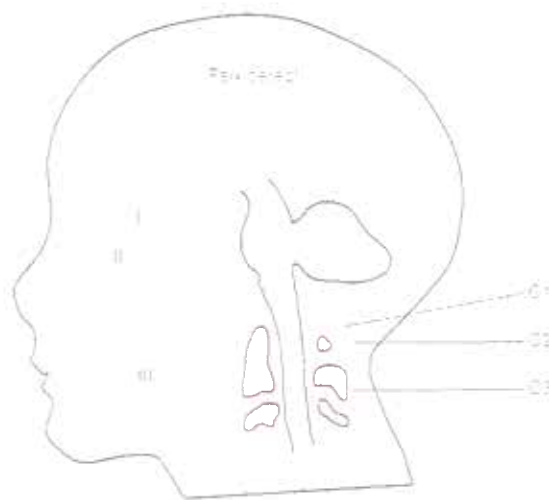
- z hypotalamu (poruchy vnitřního prostředí)
- jiné aktivační mechanismy:
 - sekundární aktivace při cortical spreading depression
 - sekundární aktivace biochemickými přesuny na úrovni kortexu
 - reflexní aktivace kmenových jader impulzy z kortexu
 - primární aktivace hyperexcitabilních jader mozkového kmene vlivem spouštěcích faktorů migrény
 - přímá aktivace trigeminovaskulárního systému vazo- a neuroaktivními substancemi (alkohol, nitroglycerin, aminy, léky)⁵⁴⁾



Obr. 5: Receptorové systémy účastníci se patogeneze migrény⁵⁵⁾

Mechanismus aktivace TGS a vznik perivaskulárního zánětu:

Po depolarizaci zakončení nociceptivních vláken TGS se vzruchy propagují směrem do Gasserského ganglia. Jakmile vzruchy dosáhnou místa atonálního větvení, propagují se také antidromně do další axonální větve (tzv. „axonální reflex“, který vede k šíření celého procesu na další intrakraniální cévy). Při depolarizaci nociceptivních vláken se ze zakončení uvolňují vazoaktivní neuropeptidy (substance P, neurokinin A, CGRP), viz obr. 6 a obr. 7.

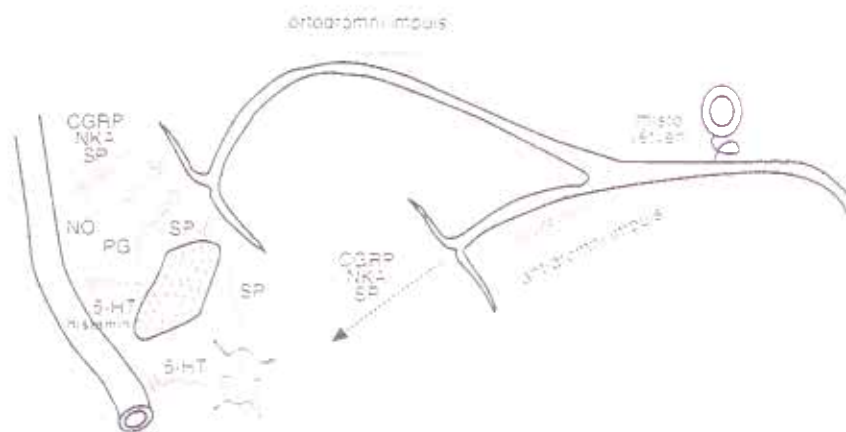


Obr. 6: Schématické znázornění tří větví trojklaného nervu, gasserského ganglia a horních tří krčních kořenů (C1, C2, C3). Přerušovaná čára představuje sestupný tr. spinalis trojklaného nervu a vzestupnou dráhu tvořenou druhými senzitivními neurony probíhajícími po překřížení ze spinálního jádra do druhostranného thalamu. V gasserském gangliu jsou buněčná těla aferentních axonů, která inervují durální a piální cévy většinou prostřednictvím oftalmické větve trojklaného nervu.²⁶⁾

Substance P uvolňuje serotonin z krevních destiček a serotonin, histamin a další substance (včetně prostaglandinů) z mastocytů. Většina těchto látek působí na specifické endoteliální receptory, dochází k syntéze oxidu dusnatého (NO) v endoteliálních buňkách a jeho prostřednictvím k vazodilataci.

CGRP vede k vazodilataci přímým působením na hladkou svalovinu stěny cév. Substance P a neurokinin A vedou k extravazaci plazmatických proteinů. Vyvíjí se sterilní perivaskulární zánět.

NO svým prozánětlivým působením podporuje rozvoj zánětu, zpětně stimuluje nociceptivní nervová zakončení a vede k dalšímu uvolňování neuropeptidů. Tím vzniká bludný kruh, prohlubující celý proces. Prostaglandiny uvolněné z mastocytů rovněž snižují práh podráždění nociceptivních zakončení a senzibilizují je. Uvažuje se, že zejména u migrény bez aury mohou vést některé provokační faktory k tvorbě NO svým přímým působením na endoteliální receptory, viz obr. 7.²⁶⁾



Obr. 7: Aktivace trigeminovaskulárního systému se vznikem sterilního perivaskulárního zánětu²⁶⁾

Shrnutí

U pacienta s nízkým migrenózním prahem (daným např. genetickou dispozicí) vznikne při souběhu některých nepříznivých zevních faktorů (stres, meteorologické faktory, nedostatek či nadbytek spánku, různé excesy atd.) nebo periodických vnitřních faktorů (kolísání hladin hormonů během menstruace apod.) situace, kdy je „zapnut“ generátor migrény (oblast nc. coeruleus, raphé jádra) v mozkovém kmeni.

Prvním následkem je pokles regionálního mozkového prokrvení. Pokles na kritické hodnoty způsobuje vznik symptomů aury. U méně výrazných poklesů aura nevznikne. Redukované regionální prokrvení vyvolává vazodilataci převážně extracerebrálních tepen a anastomóz. Současně se aktivuje trigeminovaskulární systém, který antidromním podrážděním vede k uvolňování neuropeptidů (neurokinin A, substance P, vazoaktivní intestinální peptid, CGRP), aktivizuje se oxid dusnatý (NO) a poklesne množství perivaskulárního 5-HT.

Výsledkem je akcentace vazodilatace, vznik neurogenního sterilního zánětu se všemi následky a zpětná nociceptivní signalizace do nc. caudalis (spinalis) n. trigemini. Aktivace těchto struktur mozkového kmene není dostatečně utlumena systémem regulujícím bolest a bolesti se projekují do oblasti 1. větve trigeminu a do oblasti dermatomu C2. Každý další iritační vstup do tohoto systému (z oblasti krční páteře, obličeje, z kortexu - stres, meteorologické vlivy, potraviny, změny rytmu spánku a bdění atd.) může akcentovat či udržovat bolesti hlavy, viz příloha 3.⁵⁴⁾

7.4 Úloha oxidu dusnatého v patofyziologii migrény

Studie prokázaly vliv oxidu dusnatého (NO) na rozvoj migrény. Svou roli zde hrají i zjištěné destičkové abnormality. NO je produkován destičkami během záchvatu. Může být uvolňován i z endoteliálních buněk, z neuronů nebo makrofágů. Uvolnění NO způsobuje i glyceryltrinitrát.

NO je lipofilní plyn, jehož molekula obsahuje nepárový elektron. Jeho životnost je pouze 5 – 30 vteřin. Vzniká z koncové části L-argininu působením NO-syntetáz (NOS). Existují 3 izoformy. Pro rozvoj migrény jsou rozhodující 2 z nich, které jsou Ca^{2+} /kaldmodulin dependentní. První uvolňuje NO z endotelu (eNOS), druhá z neuronů (nNOS). Obě jsou stimulovány některými humorálními působky (např. serotonin, histamin, substance P, acetylcholin...). eNOS může být navíc stimulována tzv. „shear stresem“ (v důsledku zvýšené rychlosti krevního toku). Konečným produktem metabolismu NO jsou nitrity (NO_2) a nitráty (NO_3), jejichž celková koncentrace je hlavním ukazatelem NO produkce.

Aktivace NO dráhy vede k vazodilataci, která je součástí děje při migrenózním záchvatu. Oxid dusnatý má také vztah ke vzniku bolesti a ke změnám mozkového krevního průtoku během záchvatu.

Moskowitz dokázal, že NO aktivuje senzitivní vlákna k uvolnění CGRP a toto uvolnění působí bolest i vazodilataci aktivací guanylátcyklázy v hladkém svaly stěny cévní.⁴⁷⁾

Thomsen předpokládá, že u migrény bez aury je iniciálním momentem produkce NO, který způsobuje vazodilataci a senzibilizuje perivaskulární senzitivní nervová vlákna TGS. Ve svých studiích dále zjistil snížený krevní průtok během jednostranné bolesti hlavy u migrény bez aury na straně bolesti hlavy. Snížení průtoku vysvětluje právě vazodilataci.²⁶⁾

7.5 Úloha serotoninu v patofyziologii migrény

Serotonin je považován za hlavní humorální faktor u migrény a to od té doby, co byla zjištěna zvýšená hladina 5-hydroxyindolactové kyseliny (5-HIAA) - hl. metabolitu serotoninu, v moči pacientů při atace migrény. Serotonin je uvolňován z trombocytů při jejich agregaci.

Úlohu serotoninu chápeme komplexně, jelikož aktivuje celou řadu receptorů a má proto velice variabilní účinky. V současnosti je známo 7 receptorových rodin (5-HT₁ - 5-HT₇) s dalšími subtypy.

Snížená sekrece serotoninu by mohla být příčinou defektu serotoninergního antinociceptivního systému a mohla by se podílet na patogenezi migrény.²⁶⁾

Naopak nadbytek serotoninu může vést ke vzniku serotoninového syndromu (změny psychiky, myoklonus, hyperreflexie, zmatenost, tremor, horečka, pocení, chvění, průjem), např. při podávání inhibitorů monoaminoxidázy (iMAO), selektivních inhibitorů zpětného vychytávání serotoninu (SSRI) nebo tricyklických antidepresiv.¹¹⁾

5-HT₂ receptory

Z hlediska migrény jsou důležité zejména receptory 5-HT_{2B} a 5-HT_{2C}. Zatím není jednoznačně prokázáno, které jsou důležitější. Některé studie ovšem ukazují na receptory 5-HT_{2B}. Jsou přítomny na endoteliálních buňkách krevních cév a jejich aktivace vede k vazodilataci.

Migrénu lze vyvolat přímo i nepřímo. Přímo, podáním agonisty (např. trazodon) – vznikne bolest hlavy nelišící se od spontánní ataky nebo nepřímo, pomocí agens uvolňujících serotonin (např. reserpin, fenfluramin). Reserpin vyvolává depleci monoaminů, fenfluramin indukuje uvolňování serotoninu z neuronů a blokuje jeho zpětné vychytávání. Při chronickém užívání snižuje hladinu serotoninu v destičkách.

Afinita serotoninu k jednotlivým typům serotoninových receptorů je také závislá na koncentraci. V určité koncentraci dochází k aktivaci 5-HT_{2B} receptorů s následnou vazodilatací. Ta může být účinně potlačena inhibitorem NO-syntetázy. Tento fakt svědčí o tom, že tento receptor vede k uvolnění NO.

Blokáda 5-HT_{2B} receptorů může být dosažena methysergidem, pizotifenem a propranololem (využití v profylaxi migrény).

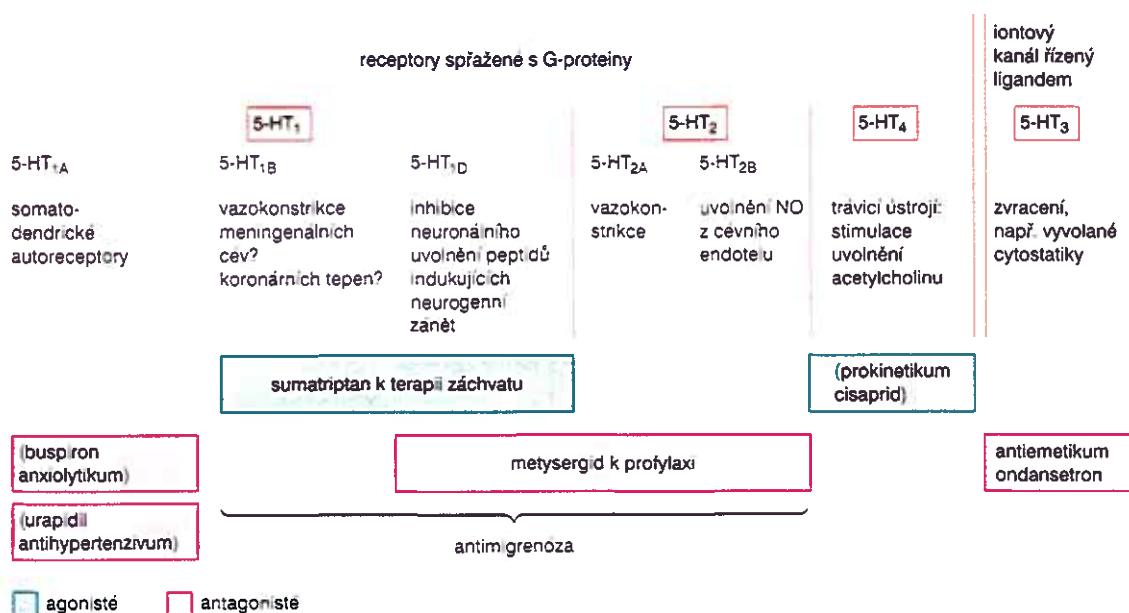
Dnes se snažíme zjistit, co odlišuje migreniky od normálních jedinců. Uvažuje se o různé senzitivitě 5-HT₂ receptorů u různých jedinců. Mohla by být podmíněna geneticky. Další možnou variantou by mohl být rozdíl v pohotovosti uvolňovat 5-HT v reakci na spouštěcí faktory.

5-HT₁ receptory

5-HT₁ receptory mají naopak význam při léčbě akutních záchvatů migrény. Opět se zde uplatňují různé subtypy těchto receptorů.

Mezi selektivní 5-HT₁ agonisty patří například antimigrenózní lék sumatriptan. Jeho účinek spočívá ve schopnosti vyvolat vazokonstrikci intrakraniálních krevních cév a v inhibici uvolnění neuromediátorů ze zakončení TGS, čímž je vyvolána blokáda rozvoje neurogenního zánětu. Oba tyto účinky jsou zprostředkovány pomocí 5-HT_{1D} a 5-HT_{1B} receptorů. Sumatriptan způsobuje cerebrální vazokonstrikci působením na 5-HT_{1B} receptory.

Byla vyslovena hypotéza, že 5-HT_{1D} receptor je lokalizován v imunopozitivních buňkách produkujících CGRP nebo substanci P. 5-HT_{1B} receptor by mohl být spojen s krevními cévami a mikrocévami.²⁶⁾



Obr. 8: Subtypy serotoninových receptorů a farmak, která je ovlivňují³²⁾

7.6 Mechanismus přenesené bolesti u migrény

Zdrojem bolesti u ataky migrény je s největší pravděpodobností aktivace bolestivých vláken trigeminovaskulárního systému. To odpovídá stavu, kdy je bolest lokalizovaná frontálně, retroorbitálně, periorbitálně a temporálně.

Značná část pacientů však udává nejprve bolest v zadní části hlavy a přilehlých oblastech. Současné poznatky proto podporují názor, že bolest lokalizovaná v zadní části hlavy a horní části šíje je bolestí přenesenou.

Tento stav se vysvětluje konvergencí, tj. synapsemi viscerálních i somatických aferentních vláken na stejném neuronu. Jestliže se vlákna trigeminovaskulárního systému projikují na nociceptivní neurony druhého řádu, které dostávají impulsy rovněž z kůže a svalů, mohou tyto přepojovací neurony projikovat bolest do somatických recepčních polí.

Na základě dosavadních poznatků se proto přikláníme k názoru, že přenesená bolest vzniká v důsledku překrývání při zpracování trigeminové a krční bolestivé aferentace a konvergence na úrovni druhého neuronu.²⁶⁾

7.7 Patofyziologie prodromů a doprovodných příznaků

U některých pacientů se během 24 hodin před záchvatem objevují prodromy (např. změna nálady, předrážděnost, deprese, euforie, únava, ospalost, zívání, hlad, touha po jídle...).

Pravděpodobně se zde uplatňuje **dysfunkce hypotalamu**. Jiným možným důvodem je účast serotoninergního mechanismu, který zahrnuje rapheální jádra mozkového kmene.

Běžnými doprovodnými příznaky migrenózní ataky jsou nauzea a zvracení. Podle starší koncepce je za tyto symptomy odpovědné centrum zvracení v mozkovém kmeni, které je aktivováno výboji z trigeminovaskulárního systému. Dnes se přikláníme k názoru, že je za ně odpovědný nc. tractus solitarius, který dostává informace z trigeminových aferencí a z area postrema.

Mezi doprovodné jevy patří i fotofobie a fonofobie. Jejich mechanismus není zatím plně objasněn. Víme pouze to, že k vývoji fotofobie je nezbytný trojklaný nerv (nejspíše oftalmická větev).²⁶⁾

7.8 Deficit magnesia

Magnesium ovlivňuje práh pro vznik migrenózní ataky. Jeho deficit může vést na řadě úrovní ke zvýšené náchylnosti ke vzniku ataky. Nízká hladina ionizovaného magnesia může usnadňovat rozvoj Leavovy šířící se deprese spontánní elektrické aktivity, může modulovat NMDA receptory, zvyšovat destičkovou agregaci, modulovat serotoninové receptory a usnadňovat uvolnění serotoninu.

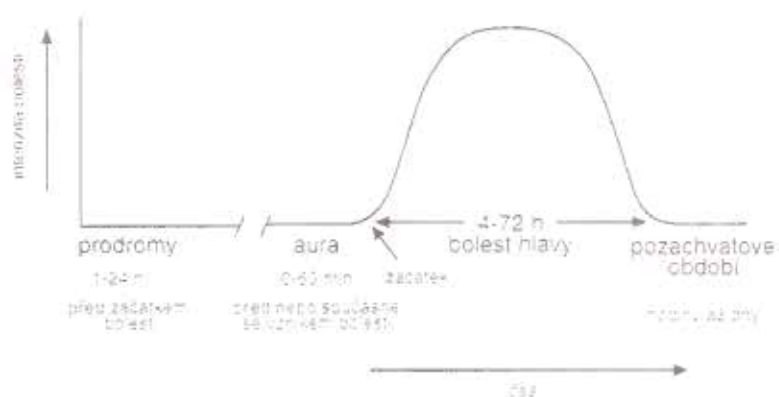
Všeobecně se uznává, že náchylnost k migréně je alespoň zčásti podmíněna geneticky. Obsah buněčného magnesia a jeho metabolismus je rovněž řízen geneticky. Je možné, že heredita k migréně a k deficitnímu metabolismu magnesia se překrývají.²⁶⁾

7.9 Jiné faktory vzniku migrény

- mitochondriální anomálie
- redukce energetické rezervy
- supersensitivita k oxidu dusnatému aj.
- poruchy iontoforů (Ca, Na, K)
- abnormální korové zpracování informace
- nedostatečná adaptabilita na stres aj.

8. Klinický obraz migrény

Typický záchvat migrény probíhá ve čtyřech fázích, viz obr. 9.



Obr. 9: Fáze ataky migrény²⁶⁾

I. Prodromální fáze

Trvá většinou několik hodin, výjimečně až 2 dny. Projevuje se pocity duševního napětí, podrážděností, nesoustředěností, ale i emoční labilitou, euforií či depresí. Někdy můžeme pozorovat zvýšenou chuť k jídlu (hlavně chuť na sladké), zívání, výjimečně mírné parestezie. U některých nemocných se objevují děsivé sny, průjem nebo častější

močení. Zkušený pacient je schopen na základě těchto příznaků rozpoznat blížící se záchvat.

II. Fáze aury

Aura se vyskytuje jen u menší části pacientů. Jedná se o přechodné ložiskové poruchy mozku či mozkového kmene, které předcházejí nebo doprovázejí vlastní bolesti hlavy. Aura se může opakovat, aniž by se bolest dostavila. Jeden nemocný může mít různé typy aury, jeden typ přitom může střídát druhý. Samotná aura se vyvíjí postupně během 5-20 minut a trvá zpravidla méně než 60 minut. Bolesti hlavy navazují buď přímo na auru nebo se objevují po volném intervalu kratším než 60 minut. V období mezi koncem aury a začátkem bolesti pozorujeme poruchy nálad, deprese, poruchy vyjadřování apod. Někdy se bolest vůbec neobjeví (aura bez bolesti hlavy), jindy přetrvávají příznaky aury i během stadia bolesti hlavy. Při trvání delším než 60 minut máme podezření na rozvoj migrenózního infarktu.

Existuje několik typů aury:

- **vizuální** – negativní centrální skotomy v zorném poli, scintilující skotomy, negativní skotomy, různé barevné svítící obrazce (viz obr. 10)
- **senzitivní** – brachiofaciální parestezie a hemiparestezie s pozdějším přechodem na dolní končetiny
- **motorická** – mírná jednostranná slabost končetin
- **senzorická**
- **smíšená**
- **čichová, řečová** (výskyt vzácný)





Obr. 10: Příklady skotomů³³⁾

III. Fáze bolesti hlavy

Většinou se jedná o bolest jednostrannou, méně často oboustrannou. Původně jednostranná bolest se může rozšířit na obě strany, strana bolesti se může u jednotlivých záchvatů měnit. Trvá nejčastěji 4-24 hodin, výjimečně až 3 dny. Jestliže je však delší než 72 hodin, mluvíme o migrenózním statu.

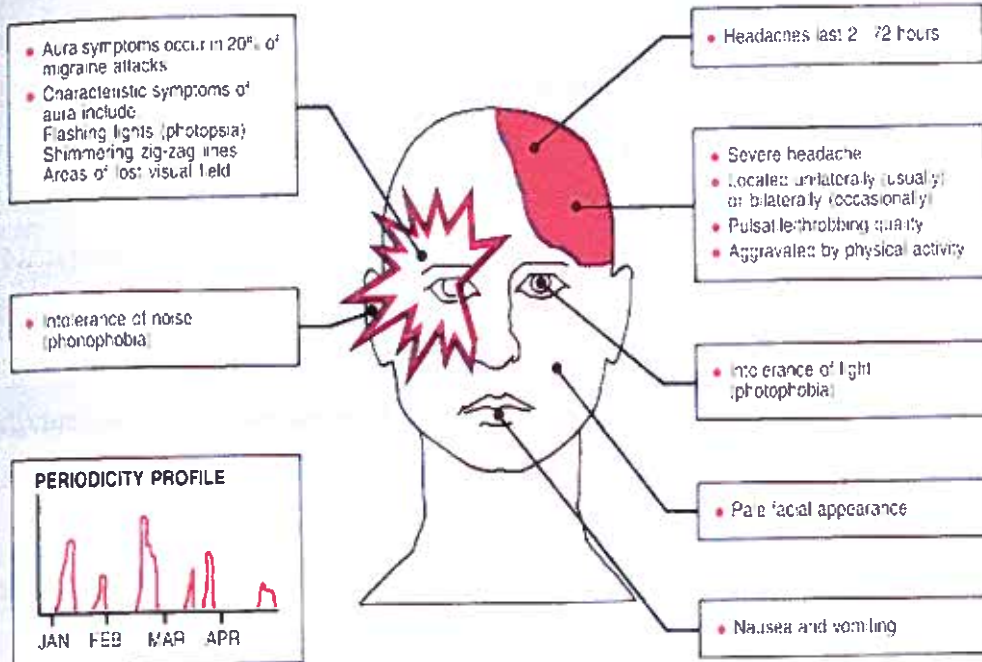
Nejvíce frekventovaná je bolest za okem, v čele, ve spánku nebo se jedná o bolest frontotemporální. Může se šířit dozadu okcipitálně nebo i do šíje. Většinou začíná jako tupá, později se mění na pulzující a je provázena narůstající intenzitou. Výjimečně postihuje tvář.

Typické jsou doprovodné příznaky jako gastrointestinální poruchy (nevolnost, zvracení, průjem, křeče...), nechutenství, vertigo, pocení, polyurie, rozmazané vidění, větší citlivost kůže hlavy, chlad končetin aj. Nejčastější je nevolnost, zvracení, fotofobie, fonofobie, někdy i odorofobie.

IV. Fáze postdromální

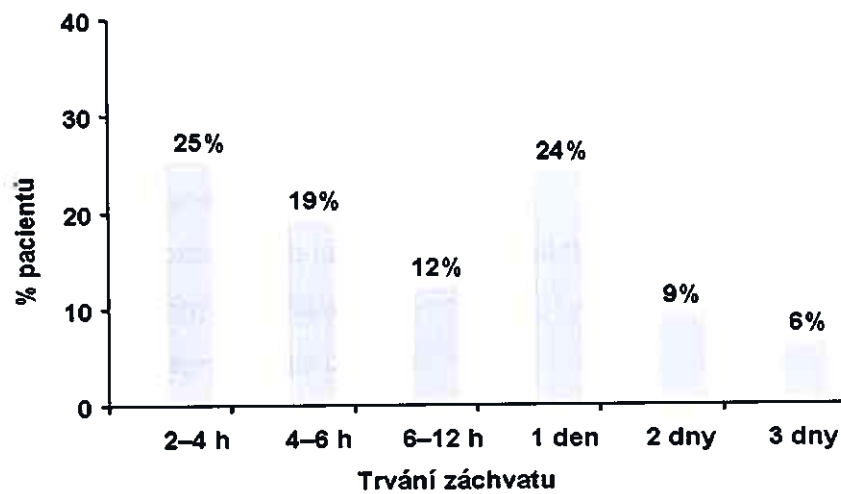
Nemocný se cítí unavený, vyčerpaný, ale pociťuje úlevu. Někteří pacienti uvádí bolest svalů a poruchu koncentrace. Méně často se objevuje pocit zlepšené nálady a chuť na sladké (některé příznaky tak připomínají fázi prodromální).^{26), 16)}

CLINICAL FEATURES OF MIGRAINE



Obr. 11: Klinické znaky migrény⁵⁵⁾

Trvání záchvatů migrény



Francie - populační studie (n=340 pacientů s migrénou)

Henry a kol. (1992)

Obr. 12: Trvání záchvatů migrény¹⁾

9. Spouštěcí faktory migrény

Pacienti s genetickou dispozicí popírají, že by spouštěcí faktory měly vliv na vznik záchvatu. U většiny migreniků jsou však tyto faktory velmi důležité. Přibližně 85 % z nich uvádí některý spouštěcí faktor při vzniku migrény.

Není jednoduché určit, jakým způsobem se tyto faktory podílejí na vzniku záchvatu. Velký počet provokačních faktorů znamená, že buď existují skupiny migreniků s určitými biologickými abnormalitami, nebo že se uplatňuje jeden mechanismus, který se aktivuje velkým množstvím faktorů. Jinou možností je, konvergence iniciálních mechanismů nebo působení na různých článcích etiopatogenetického procesu.²⁶⁾

Znalost spouštěcích faktorů je důležitá zejména pro prevenci onemocnění. Každý migrenik si většinou vypořádává ten svůj a snaží se mu vyhnout. Faktory dělíme na zevní a vnitřní (podněty vznikající uvnitř organismu).

Přehled spouštěcích faktorů migrény:

1. Hormonální změny: hormonální antikoncepce
hormonální substituce
těhotenství
amenorea
menstruace
ovulace
klimakterium
2. Léky: vazodilatancia
aplikace kontrastních látek při angiografickém vyšetření
nitroglycerin, reserpin aj.
3. Vlivy prostředí: nepravidelné cvičení
neúměrná fyzická námaha
cestování letadlem či vlakem
4. Změny počasí
5. Nadbytek či nedostatek spánku
6. Příjem určitých potravin: některé typy sýrů (zvláště odleželé)
alkohol (urč. vína, piva, tvrdý alkohol)

- umělá sladidla (sacharin, aspartám)
 - káva
 - koncentrovaný cukr
 - čokoláda
 - glutamát (čínská restaurace!)
 - dusitan sodný (uzeniny)
 - jižní ovoce
 - kompoty
 - nakládaná zelenina aj.
7. Stravovací návyky: vynechání jídla
 opožděná jídla
 neúměrné množství jídla
 diety
8. Stres, emoční podněty, deprese
9. Blikavé světlo (počítač, TV)
10. Nadměrné kouření, expozice nikotinu
11. Všeobecné metabolické a infekční poruchy
12. Lokální onemocnění v oblasti hlavy: infekce
 onemocnění očí
 onemocnění ORL
 zubní poruchy
 poruchy žvýkání
13. Silné zápachy: parfémy
 čisticí prostředky
14. Fyzikální vlivy: chlad
 velká nadmořská výška
 rychlé střídání atmosférického tlaku

Mezi nejčastější spouštěcí faktory patří stres, nevyspání, alkohol, kouření, ostré světlo (event. světelné efekty) a velký hluk (diskotéky).⁵⁴⁾

Některé studie prokázaly vliv světla u 40 % pacientů s migrénou s aurou (MA) bez remise. U nemocných s MA s remisemi nebyl vliv světla zaznamenán.⁸⁾

Frekvence výskytu jednotlivých zevních faktorů (v %):

- stres (62 %)
- změny počasí (43 %)
- vynechání jídla (40 %)
- sluneční svit (38 %)
- nedostatek spánku (31 %)
- požití některých potravin (30 %)
- nadměrné kouření (26 %)
- přespání (24 %)
- cvičení (15 %)
- sexuální aktivity (5 %)⁵⁴⁾

10. Komorbidity migrény

Existují onemocnění, která se vyskytují souběžně s migrénou častěji, než by odpovídalo koincidenci. Jedná se o tzv. komorbidity migrény.

❖ Kardiiovaskulární poruchy:

- hypertenze a hypotenze
- Raynaudova choroba
- prolaps mitrální chlopně
- antifosfolipidový syndrom
- angina pectoris a infarkt myokardu
- trombocytopenie
- hypertyreoidismus

❖ Psychiatrické poruchy:

- deprese
- mánie
- panická porucha
- anxiózy

- ❖ Neurologické poruchy:
 - epilepsie
 - cerebrovaskulární onemocnění
 - roztroušená mozkomíšní skleróza
- ❖ Jiné choroby:
 - astma
 - alergie

Znalost komorbidit je důležitá hned z několika důvodů. Projevy migrény se mohou krýt se symptomy komorbidit (např. fokální poruchy mozku u migrény s aurou a u tranzitorních ischemických atak, přechodné poruchy vědomí u migreniků a epileptiků aj.).

Znalost komorbidit je důležitá i z hlediska léčby. Migrenik s depresí může být úspěšně profylakticky léčen antidepresivy, migrenikovi s epilepsií může být podán valproát atd.

Významné jsou vztahy mezi migrénou a cévními mozkovými příhodami (CMP), migrénou a epilepsií a migrénou a velkými afektivními poruchami.

Vztahy mezi migrénou a CMP jsou velmi složité. Často se využívá klasifikační systém rozlišující 4 kategorie:

- koexistence CMP a migrény
- CMP s klinickým obrazem migrény
- migrénou indukovaná CMP (migrenózní infarkt)
- nejisté souvislosti⁵⁴⁾

Na základě provedené studie můžeme potvrdit souvislost mezi cefaleou a arteriální hypertenzí (souvislost pozorována u 65 % pacientů). Migréna zvyšuje krevní tlak (TK) a naopak, hlavně u lidí starších 60-ti let. Cefalea se zmírní se snížením TK a pokud tlak zůstane normální, již se nevrátí.⁴³⁾

11. Diagnostika migrény

Diagnózu migrény může provést již praktický lékař na základě pečlivé anamnézy a klinického vyšetření, včetně změření krevního tlaku a vyšetření krční páteře. Využívají se

různé dotazníky, např. dotazník MIDAS (viz příloha 1). Neexistuje žádné pomocné vyšetření, které by jednoznačně stanovilo diagnózu primárních bolestí hlavy. Pomocná vyšetření provádíme vždy u atypických, méně častých typů migrény k vyloučení sekundární bolesti hlavy. U již diagnostikovaného onemocnění využíváme tyto metody zejména, když dojde k zásadní změně charakteru a časového průběhu bolesti. Osobnost lékaře je v tomto případě nenahraditelná. Pokud si praktický lékař není zcela jist, obrací se většinou na neurologa, který provede podrobné klinické neurologické vyšetření. Častá je i spolupráce s očním či rehabilitačním lékařem nebo s lékařem ORL. Je možné se opřít i o klasifikaci IHS. Často se využívají vyšetření jako rentgen lebky, krční páteře a vedlejších dutin a sonografie intra- a extrakraniálních tepen.

Neurolog využívá i další metody, kterými se snaží diagnózu podpořit. Jedná se zejména o metody neurofyzilogické a metody zobrazovací.

A. Neurofyzilogické metody:

- Elektroencefalografie (EEG)
- Evokované potenciály
- Další neurofyzilogické testy
- Další klinické testy

B. Zobrazovací metody:

- CT (počítačová tomografie)
- MRI (magnetická rezonance)
- SPECT (jednofotonová emisní počítačová tomografie)

EEG

EEG vyšetření není rutinním vyšetřovacím postupem u bolestí hlavy (s výjimkou nemocných se symptomy epilepsie). Prevalence abnormálních EEG je u migrény nízká a neliší se od normální populace.

Kvantitativní analýzy EEG a magnetická EEG mohou v budoucnosti získat na významu, v současné době jde o metody velmi nákladné a zatím neúčinné.

Evokované potenciály

Objevují se rozdílné názory na význam evokovaných potenciálů. Převládá názor, že význam pro diagnostiku bolestí hlavy nemají.

Další neurofyziologické testy

Doposud byly využity následující metody:

- Trigemino - faciální reflex
- Pozdní exteroceptivní suprese aktivity žvýkacích svalů
- Nociceptivní flekční reflex

Zatím nebyly nalezeny jednoznačné výsledky pro diagnostiku migrény. Testování vegetativního nervového systému nemá diagnostický význam.

Další klinické testy

Tyto testy mají význam pro rozdělení nemocných do skupiny tenzních bolestí hlavy s onemocněním perikraniálních svalů či bez nich.

CT a MRI

CT a MRI slouží k vyloučení léčitelné příčiny bolesti hlavy a k odstranění obav nemocného s těžkými bolestmi hlavy. Většina odborníků se přiklání k názoru, že tyto metody nepatří mezi rutinní vyšetření bolestí hlavy.⁵⁴⁾

CT je rentgenologické vyšetření, založené na zobrazování příslušné oblasti těla ve vrstvách a na počítačovém vyhodnocení i drobných rozdílů v pohlcování rentgenového záření mezi jednotlivými kousky tkáně a orgánu. Výsledný obraz je podobný řezu příslušnou částí těla.⁵³⁾

MRI je metoda umožňující dobré rozlišení chorobných procesů ve formě anatomického řezu daným orgánem. Je založena na působení silného magnetického pole a radiových vln na protony. Jejich jemná vychýlení a jejich časový průběh jsou zachyceny a zobrazeny počítačem. Tato technika umožňuje zobrazit změny mozkového krevního průtoku, tzv. zobrazení perfuze (PWI) a zobrazení difuze (DWI).⁵³⁾

SPECT

Touto metodou nebyly u migrény bez aury a u tenzní bolesti hlavy nalezeny žádné specifické změny regionálního mozkového průtoku. U migrény s aurou je běžný nález

fokálních poruch průtoku, které začínají před začátkem aury a v dalších hodinách přetrvávají.

SPECT opět nepatří mezi rutinní vyšetřovací metody.

Mezi novější a podstatně dokonalejší techniky patří např. technika **BOLD**, **PET** (pozitronová emisní tomografie) nebo technika **TMS** (transkraniální magnetická stimulace).^{54), 29)}

12. Klasifikace a charakteristika jednotlivých typů migrény

12.1 Klasifikace migrény

1.1 Migréna bez aury

1.2 Migréna s aurou

1.2.1 Typická aura s migrenózními bolestmi hlavy

1.2.2 Typická aura s nemigrenózními bolestmi hlavy

1.2.3 Typická aura bez bolesti hlavy

1.2.4 Familiární hemiplegická migréna

1.2.5 Sporadická hemiplegická migréna

1.2.6 Migréna bazilárního typu

1.3 Periodické syndromy v dětství asociované s migrénou či předcházející migrénu

1.3.1 Opakované zvracení

1.3.2 Abdominální migréna

1.3.3 Benigní paroxysmální vertigo v dětství

1.4 Retinální migréna

1.5 Komplikace migrény

1.5.1 Chronická migréna

1.5.2 Status migraenosus

1.5.3 Perzistující aura bez migrenózního infarktu

1.5.4 Migrenózní infarkt

1.5.5 Záchvat spouštěný migrénou

1.6 Migréna nesplňující všechna kritéria

1.6.1 Migréna bez aury nesplňující všechna kritéria

1.6.2 Migréna s aurou nesplňující všechna kritéria

1.6.3 Chronická migréna nesplňující všechna kritéria¹⁶⁾

Během let se postupně s přibývajícimi poznatky vyvíjí různé nové klasifikační systémy. V současné době je platný klasifikační systém, který v roce 2003 publikovala International Headache Society (viz kap. 1. Klasifikace bolestí hlavy, str.7).

Migréna patří do primárních bolestí hlavy, tzn. že není známá žádná organická příčina těchto bolestí. Zatím není možná etiologická klasifikace; příčinou jsou stále ještě nekompletní znalosti patofyziologie migrény.

Jednotlivé typy migrény jsou klasifikovány podle svých více či méně typických projevů. Liší se trváním záchvatů, periodicitou, lokalizací bolestí, věkovou vazbou, genetickými faktory, dále doprovodnými projevy, intenzitou, trváním jednotlivých atak a někdy i účinností léčebných postupů. Situace je navíc komplikována tím, že se jednotlivé typy primárních bolestí hlavy navzájem kombinují (hlavně migréna a tenzní bolesti hlavy). Ke kombinacím dochází i mezi jednotlivými typy migrény. Někdy můžeme pozorovat i prvky sekundárních bolestí.

Charakteristickým znakem migreniků je fakt, že mezi jednotlivými záchvaty jsou tyto osoby zcela zdravé.

Rozlišení jednotlivých typů migrény je důležité především pro volbu správného léčebného postupu. Každý typ vyžaduje specifickou léčbu.⁵⁴⁾

Mezi 2 hlavní subtypy patří migréna bez aury a migréna s aurou.

12.2 Typy migrény, jejich charakteristika a diagnostická kritéria

12.2.1 MIGRÉNA BEZ AURY

Dříve užívané termíny: běžná migréna, hemicrania simplex

Charakteristika:

Jedná se o nejčastější typ migrény. Má často přesně vymezený vztah k menstruačnímu cyklu. Podle této závislosti uvádí nový klasifikační systém kritéria pro 2 nové subtypy migrény bez aury: čistě menstruační migrénu a migrénu asociovanou s menstruací. Pokud jsou ataky příliš časté, jedná se o tzv. chronickou migrénu. Pokud je

migréna způsobena účinkem léků, je označována jako cefalea při nadužívání léků (viz kap. 1. Klasifikace bolestí hlavy, str.7).

Pro klinický obraz jsou typické opakující se bolesti hlavy, které se manifestují atakami trvajících 4-72 hodin. Charakteristická je unilaterální pulsující bolest střední až velké intenzity zhoršující se při fyzické aktivitě, spojená s nauzeou a/nebo fotofobií a fonofobií.

Diagnostická kritéria:

- A. Nejméně 5 záchvatů migrény splňující kritéria B-D
- B. Trvání jednotlivého záchvatu při nedostatečné léčbě či bez léčby 4-72 hodin
- C. Bolesti hlavy splňují aspoň 2 z následujících podmínek:
 1. jednostranná lokalizace
 2. pulzující charakter
 3. střední až velká intenzita bolesti
 4. akcentace fyzickou námahou
- D. Přítomnost alespoň jednoho z následujících příznaků:
 1. nauzea a/nebo zvracení
 2. fotofobie, fonofobie

12.2.2 MIGRÉNA S AUROU

Dříve užívané termíny: klasická migréna, oftalmická, hemiparestetická, hemiplegická nebo afatická, migraine accompagnée, komplikovaná migréna

Charakteristika:

Hlavní rozdíl spočívá ve výskytu příznaků aury (aura viz kap. 8. Klinický obraz migrény, str.27). Vzhledem k tomu, že existuje hned několik typů aury, rozlišujeme i několik specifických podskupin tohoto typu migrény. Klasifikace IHS uvádí tyto typy:

- Typická aura s migrenózními bolestmi hlavy
- Typická aura s nemigrenózními bolestmi hlavy
- Typická aura bez bolesti hlavy
- Familiární hemiplegická migréna

- Sporadická hemiplegická migréna
- Bazilární migréna

Systematické studie ukázaly, že se u řady pacientů s vizuální aurou občas objevují příznaky tzv. "na hraně". A opačně. Proto není v nové klasifikaci oddělena migréna s vizuální aurou a hemiparestetická migréna.

Pacienti s motorickou slabostí jsou řazeni pod familiární hemiplegickou migrénu, kde se projevuje autozomálně dominantní dědičnost. Rovněž jsou zde odlišné klinické příznaky.

V novém klasifikačním systému bylo upuštěno od oddělené klasifikace migrény s prodlouženou aurou a migrény s akutní aurou. A to z toho důvodu, že většina pacientů měla i jiné ataky, splňující kritéria pro některý ze subtypů migrény s aurou. Zbylé skupině pacientů byla přiřazena diagnóza "migréna s aurou nesplňující všechna kritéria".

V klinickém obrazu můžeme pozorovat několik hodin před atakou migrény varovné příznaky, které mohou trvat i 2 dny. Charakteristické jsou opakující se bolesti hlavy, přičemž se ataky manifestují reverzibilními fokálními poruchami. Ty se obvykle rozvíjí během 5-20 minut a netrvají déle než 60 minut. Bolest hlavy ve většině případů nastává až po fázi aury, méně často jsou migrenózní příznaky nekompletní nebo dokonce úplně chybí.

Diagnostická kritéria:

- A. Nejméně 2 záchvaty migrény splňující kritérium B
- B. Aura splňující kritéria B a C pro jednotlivé subtypy
- C. Vyloučena jiná porucha

12.2.2.1 Typická aura s migrenózními bolestmi hlavy

Jedná se o nejběžnější typ migrény s aurou. Typická aura obsahuje prvky vizuální a/nebo senzitivní, mohou se objevit i poruchy řeči nebo prvky připomínající sekundární symptomy. Příznaky motorické slabosti nebyly pozorovány. Aura má stupňující se charakter, netrvá déle než jednu hodinu a je plně reverzibilní. Je spojena s bolestí hlavy splňující kritéria pro migrénu bez aury.

12.2.2.2 Typická aura s nemigrenózními bolestmi hlavy

Charakteristika typické aury je stejná jako u předchozího typu migrény. V tomto případě je ovšem spojena s bolestí hlavy, která nesplňuje kritéria pro migrénu bez aury.

12.2.2.3 Typická aura bez bolesti hlavy

Opět je přítomna typická aura. Porucha řeči nemusí být přítomna. Aura v tomto případě není spojena s bolestí hlavy.

12.2.2.4 Familiární hemiplegická migréna (FHM)

Je to autozomálně dominantní hereditární onemocnění, přičemž alespoň jeden příbuzný prvního nebo druhého stupně trpí stejnými atakami. Jedná se o migrénu s aurou, která je ve formě motorické slabosti. Toto onemocnění bývá často zaměňováno s epilepsií. Ve světle nových poznatků v oblasti genetiky byla upřesněna definice tohoto onemocnění. Existují 2 formy, FHM 1 a FHM 2.

U **FHM 1** se mutace objevují na CACNA1A genu na chromozomu 19. V průběhu ataky se mohou objevit poruchy vědomí (až koma), horečka, CSF pleocytóza nebo zmatenost. Ataky mohou být spuštěny traumatem hlavy. V průměru u 50 % rodin s výskytem FHM 1 se objevuje chronická progresivní cerebelární ataxie nezávisle na atace migrény.

FHM 2 má mutace na ATP1A2 genu na chromozomu 1. V současné době probíhá genetické testování, po jehož ukončení bude tato forma FHM upřesněna.

12.2.2.5 Sporadická hemiplegická migréna

Opět se jedná o migrénu s aurou, která je ve formě motorické slabosti. Narozdíl od familiární hemiplegické migrény zde nenajdeme žádného příbuzného prvního nebo druhého stupně, který by trpěl stejnými atakami. Prevalence sporadické hemiplegické migrény je stejná jako prevalence familiární formy. Ataky mají stejný charakter.

12.2.2.6 Migréna bazilárního typu

Mezi starší názvy patří *bazilární migréna* nebo *migréna a. basilaris*. Vzhledem k nepřesnosti uvedených pojmů se od nich upustilo a upřednostňuje se název *migréna bazilárního typu*, který se jeví jako přesnější. Jde o migrénu s aurou. Symptomy aury mají původ v poruchách mozkového kmene a/nebo v poruchách obou týlních laloků.

Součástí aury není svalová slabost. Tuto migrénu můžeme většinou pozorovat u dospívajících.

Mezi nejčastější příznaky patří zrakové poruchy (může jít o kompletní ztrátu zraku, zamlžené vidění nebo pocit šera,...), dále oboustranné parestezie nebo necitlivost končetin. Z ostatních symptomů je to např. vertigo, nauzea, zvracení, poruchy sluchu atd. Mohou se vyskytnout i poruchy vědomí až kóma.

12.2.3 PERIODICKÉ SYNDROMY V DĚTSTVÍ ASOCIOVANÉ S MIGRÉNOU ČI PŘEDCHÁZEJÍCÍ MIGRÉNU

12.2.3.1 Opakované zvracení

Jde o opakující se záchvatovité onemocnění. Jednotlivé ataky se projevují zvracením a intenzivní nauzeou a jsou doprovázeny bledostí a otupělostí. Mezi atakami je člověk zcela zdrav.

12.2.3.2 Abdominální migréna

Pod tímto pojmem si můžeme představit paroxysmální bolesti břicha, které se vyskytují zejména u dětí. Bolest je spojena s vasomotorickými symptomy, nauzeou a zvracením. Jednotlivé záchvaty trvají 1-72 hodin. Mezi atakami je migrenik zcela zdrav.

12.2.3.3 Benigní paroxysmální vertigo v dětství

Toto onemocnění se většinou začíná manifestovat v časném dětství, přičemž frekvence atak je různá. Syndrom může časem vymizet, může přecházet v migrénu nebo se může vyskytovat souběžně se záchvaty migrény. Ataky se objevují náhle, bez předchozího varování u jinak zdravých dětí, mají krátký časový průběh. Projevují se závratí, poruchou rovnováhy, ataxií, anxiétou, nystagmem a zvracením.

12.2.4 RETINÁLNÍ MIGRÉNA

Jedná se o opakované ataky monokulárních vizuálních poruch, které zahrnují scintilace, skotomy nebo slepotu a jsou spojené s migrenózní bolestí. Záchvat netrvá déle než 60 minut. Mezi jednotlivými atakami je migrenik zcela zdrav.

Diagnóza je možná po výskytu několika atak a po vyloučení tromboembolické příčiny tranzitorní slepoty.

12.2.5 KOMPLIKACE MIGRÉNY

12.2.5.1 Chronická migréna

Termínem chronická migréna označujeme takovou migrénu, která se objevuje minimálně 15 dní v měsíci, po dobu alespoň 3 měsíců. Podmínkou je vyloučení vlivu léků na vznik migrény. Většina případů chronické migrény začíná jako migréna bez aury.

12.2.5.2 Status migraenosus

Jako status migraenosus se označuje stav, kdy bolesti trvají déle než 72 hodin. Zánik bolesti ve spánku nebyl dosud pozorován. Status může být často způsoben působením léků.

12.2.5.3 Perzistující aura bez migrenózního infarktu

Symptomy perzistující aury se vyskytují zřídka, ale jsou dobře zdokumentovány. Jedná se o symptomy aury, které trvají déle než týden. Bolest je často bilaterální a může trvat měsíce i roky. Spolehlivá efektivní léčba není dosud známa, ačkoliv acetazolamid a valproová kyselina v některých případech zatím pomáhají.

12.2.5.4 Migrenózní infarkt

Jedná se o stav, kdy můžeme pozorovat jeden nebo více příznaků aury v kombinaci s ischemickou poruchou mozku. Větší riziko výskytu je u žen pod 45 let. Migréna (zejména migréna s aurou) je rizikovým faktorem pro mozkový infarkt u mladých žen.

12.2.5.5 Záchvat spouštěný migrénou

Tímto termínem označujeme kombinaci migrény s aurou a epilepsie. Epileptický záchvat se objevuje buď během anebo následně po migrenózní atace.

12.2.6 MIGRÉNA NESPLŇUJÍCÍ VŠECHNA KRITÉRIA

Do této kapitoly patří výše jmenované typy migrény, které ovšem nesplňují všechna kritéria pro zařazení do dané skupiny.¹⁶⁾

13. Léčba migrény

Léčba migrény představuje v ordinacích lékařů a neurologů závažný problém. Migréna je zatím nevléčitelné onemocnění. Léčbou se snažíme odstranit nebo zmírnit doprovodné symptomy a eliminovat výskyt atak. Důležité je intenzivní pátrání po příčinách nemoci, vyhledávání spouštěcích faktorů a jejich následná eliminace. Negativní vliv mají především chronické stresové situace, které pacienta neurotizují a vedou až k depresivní symptomatologii. To je počátek cesty, která vede u mnoha případů k rozvoji denních nebo téměř denních bolestí hlavy. Profylaktická léčba se často zahajuje pozdě. Depresivní symptomatologie se dále prohlubuje jako reakce na dlouhodobý nepříznivý zdravotní stav nebo jako reakce na nepříznivou sociální situaci (snižuje se pracovní výkonnost, což může vést k propuštění ze zaměstnání).

Léčbu by měl řídit neurolog, obtížné případy by měly být řešeny ve specializovaných centrech. Pacientovi je třeba věnovat pozornost hned od samého začátku, rozebrat s ním jeho potíže, identifikovat provokační faktory. Pokud se vyskytují časté stresové situace, je dobré tento problém řešit ve spolupráci s psychologem a/nebo psychiatrem.

Předpokladem správné léčby je exaktní a diferenciatní diagnostika konkrétního typu migrény, znalost intenzity, frekvence a trvání migrenózních záchvatů, dále znalost neurologických, gastrointestinálních a vegetativních příznaků a v neposlední řadě i znalost komorbidit migrény. Nezbytná je informovanost pacienta o možnostech, chybách a možných vedlejších účincích léčby.

Dalším krokem je sestavování léčebného plánu s cílem ovlivnit nejzávažnější projevy migrény v co nejkratší době. Cílem profylaktické léčby je snížení frekvence, intenzity a trvání jednotlivých záchvatů a minimalizace spotřeby analgetik. Důležitá je přísná individualizace při dodržování všeobecných standardů.

V rámci komplexní terapie migrény je zahrnuta i správná životospráva, přiměřená fyzická a psychická zátěž, pravidelný spánkový režim a eliminace všech zjištěných provokačních faktorů. Pacient by si měl vést záznamy o výskytu záchvatů. Při každém výraznějším zhoršení je třeba s pacientem opět rozebrat možné příčiny a snažit se je řešit. Ovšem za předpokladu, že je pacient ochoten spolupracovat. V případě potřeby může být nasazena vhodná profylaktická léčba.²⁶⁾

Typy léčby migrény:

A. Farmakologická léčba

1. Akutní:

- A. a) léčba lehké ataky migrény
- b) léčba středně těžké ataky migrény
- c) léčba těžké ataky migrény
- B. a) nespecifická (analgetická)
- b) specifická (antimigrenózní)

2. Profylaktická:

- a) epizodická
- b) subakutní (intermitentní)
- c) chronická

B. Nefarmakologická léčba⁵⁴⁾

13.1 FARMAKOLOGICKÁ LÉČBA

Současná farmakoterapie migrény disponuje bohatou škálou antimigrenik různých farmakologických skupin, která postihují patogenetický proces na různých úrovních. Farmakologickou léčbu můžeme rozdělit na léčbu akutní a profylaktickou. Pokud má postižený maximálně 2 ataky za měsíc, užíváme obvykle pouze léčbu akutní. Profylaktická léčba se doporučuje u více než dvou atak za měsíc. Tento typ léčby se může užít i v případech, kdy je počet atak nižší, ale délka jednotlivé ataky delší než 48 hodin nebo pokud ataka způsobuje pacientovi takové potíže, že je lepší jim předcházet.

Problémem jsou smíšené bolesti hlavy, které se v praxi vyskytují velice často. V takovýchto případech je třeba léčit všechny typy bolestí hlavy.

Mezi hlavní chyby při farmakologické léčbě patří:

- Nesprávně stanovená diagnóza
- Perorální léčba u nemocného s nevolností a zvracením
- Pozdní aplikace léčby
- Nedostatečná dávka analgetik či antiflogistik
- Nesprávná volba akutní medikace

- Nedostatečné ovlivňování doprovodných příznaků migrény
- Podávání triptanů u symptomatických bolestí hlavy
- Neznalost kontraindikací podávání analgetik a antimigrenik
- Zanedbání profylaktické léčby
- Příliš krátké trvání profylaktické léčby migrény jedním medikamentem
- Nesprávná volba a nevhodná kombinace profylaktik
- Neznalost vazby záchvatů na menstruační cyklus, na aplikaci hormonálních kontraceptiv či hormonální substituční léčby
- Neznalost, event. nadužívání, volně prodejných analgetik⁵⁴⁾

13.1.1 AKUTNÍ LÉČBA

Postup akutní léčby může být **konvenční** (tj. krok za krokem) nebo **stratifikovaný**. V současné době provádíme tzv. stratifikovanou terapii migrény, která je založena na racionálním používání specifických antimigrenik dle tíže záchvatů. Ke zjištění závažnosti migrény je používán dotazník MIDAS (viz příloha 1), ve kterém pacient odpovídá na 7 otázek. Z jejich hodnocení pak vyplývá, jak výrazně je člověk omezen ve svém pracovním a rodinném životě. Dle dosaženého skóre je migréna rozdělena na 4 stupně, I až IV (I – malé nebo žádné omezení; IV – těžké omezení). Pacienti se stupněm III-IV mají být léčeni specifickými antimigreniky (triptany). Pacienti se stupněm I a II mohou profitovat i z terapie nespecifické (jednoduchá analgetika, kombinovaná analgetika, nesteroidní antiflogistika), viz příloha 2.

Donedávna byla upřednostňována terapie konvenční (krok za krokem), kdy se začínalo s léčbou analgetiky. Při jejich neúčinnosti se podávala nesteroidní antirevmatika (p.o., per rectum, i.m.) a teprve poslední možností bylo podání specifických antimigrenik (viz příloha 2). Vůbec nebyl brán zřetel na tíži záchvatů. Tento postup se dnes jeví jako neefektivní, ekonomicky nevýhodný a neetický (zvl. pro pacienty s těžkou formou migrény). Trvalo třeba i několik měsíců než pacient dostal účinné léčivo. Řada pacientů se pak raději obracela na jiné lékaře, léčitele nebo se přikláněla k samoléčbě. To často vedlo k nadužívání léků, vzniku závislosti a k prodražení léčby.

Mezinárodní klinická studie DISC zabývající se srovnáním konvenční a stratifikované léčby potvrdila, že racionální používání triptanů dle tíže záchvatů je efektivnější a ekonomicky výhodnější.

U léčby migrény musíme brát v úvahu přítomnost nauzey a zvracení. V takovém případě podáváme nejprve antiemetika a volíme jinou než perorální lékovou formu.

Ataky migrény můžeme rozdělit dle závažnosti na **lehkou, středně těžkou a těžkou**. Podle toho se dělí i léčba.

Léčbu lze rozdělit také na **nespecifickou a specifickou**. Nespecifická je zaměřena pouze proti bolestem hlavy. Mezi nespecifická léčiva patří neopioidní analgetika, nesteroidní antiflogistika, antiemetika a opioidní analgetika. Specifická léčba zasahuje přímo do mechanismu vzniku migrény. Mezi specifická antimigrenika patří ergotamin, dihydroergotamin a triptany.³⁵⁾

Tab 5: Rozdělení záchvatů podle tíže a jejich terapie³⁵⁾

Lehký záchvat migrény	Léčba
Dovoluje pokračovat v práci, neomezuje společenské ani rodinné aktivity, nebývá silná nauzea a není vomitus.	Nespecifická - monokompozitní či (výjimečně!) kombinovaná analgetika a NSAID. Možno podat i specifické antimigrenikum (dihydroergotamin, triptany).
Středně těžký záchvat migrény	Léčba
Omezuje pracovní činnost i schopnost domácích a společenských aktivit, bývá nauzea a někdy i zvracení.	Specifická antimigrenika nebo NSAID ve formě čípků či injekcí, antiemetika dle potřeby.
Těžký záchvat migrény	Léčba
Znemožňuje jakoukoliv pracovní, společenskou a domácí činnost, pacient je většinou upoután na lůžko. Silná nauzea, opakovaný vomitus a řada dalších vegetativních příznaků, anxiozita.	Specifická antimigrenika ve formě p.o., i.m., s.c. či jako nosní sprej, antiemetika. Infuze s kortikosteroidy, v ojedinělých případech kyselina valproová a valproáty i.v. Zcela ojediněle lze jednorázově podat analgetika-anodyna.

13.1.1.1 Léčba lehké ataky migrény

Lehká ataka migrény umožňuje nemocnému pokračovat v práci, ve společenských a rodinných aktivitách. Při záchvatu se většinou nevyskytuje silná nauzea ani vomitus. MIDAS do skóre 10.

U lehkého záchvatu migrény je možné použít běžná **jednoduchá analgetika**, zejména *kyselinu acetylsalicylovou* a *paracetamol* (popř. *metamizol*). Vedle analgetik lze použít i **nesteroidní antiflogistika**. **Kombinovaná analgetika** jsou indikována jen zcela výjimečně pro možnost vzniku závislosti a chronické denní bolesti hlavy vzniklé z nadužívání léků. U lehké ataky migrény může být podáno i **specifické antimigrenikum** (dihydroergotamin a triptany).³⁵⁾

13.1.1.1.1 Jednoduchá analgetika

Kyselina acetylsalicylová (ASA)

Na zvířecích experimentech blokuje extravazaci plasmy v dura mater vyvolanou neuropeptidy, vykazuje inhibiční účinky v centrálních trigeminových neuronech ve spinální míše v úrovni C2 při elektrické stimulaci sinus sagitalis superior, ovlivňuje cerebrální metabolismus serotoninu. Mezi další účinky patří inhibice syntézy a účinku prostaglandinů a inhibice agregace trombocytů. Díky těmto vlastnostem je užívána i při léčbě akutního záchvatu.²⁶⁾

Co se týče dávkování, je třeba podat dostatečně velkou dávku, která činí 10-15 mg/kg. Terapeutická dávka se u dospělého člověka pohybuje mezi 700-900 mg (podáno p.o.). Nestačí tedy běžně podávaná tableta o obsahu 500 mg.³⁵⁾ Obecně platí, že je třeba podat dostatečnou dávku a to co nejdřív. Maximální denní dávka je 4 g, odstup mezi jednotlivými dávkami 4-8 hodin.²⁾

V porovnání s obyčejnými tabletami vyvolává effervescentní nebo solubilní forma vyšší krevní hladiny během kratší doby.²⁶⁾ Po rozpuštění méně dráždí žaludeční sliznici.¹³⁾ Optimální je lysinacetylsalicylát (LAS), který je (oproti jiným formám ASA) 140krát rozpustnější ve vodě a vzhledem k rychlé a úplné absorpci je koncentrace ASA do 10 minut po podání LAS 3krát vyšší než po podání obyčejných nebo šumivých tablet.

Nejmodernější přípravky ze skupiny jednoduchých analgetik využívají kombinaci s prokineticky působícím antiemetikem (např. metoclopramid, domperidon,

thiethylperazin), čímž se zlepšuje evakuace žaludku a dochází k ovlivnění zvracení. Lze podat také injekční formu.

Nevýhodou ASA jsou možné gastrointestinální potíže. Kontraindikací je hlavně přecitlivělost na salicyláty, vředová choroba, krvácivé stavy a 3. trimestr gravidity. Nedoporučuje se u bronchiálního astmatu, dny, u těžších poruch funkce ledvin a jater, v prvních 6 měsících těhotenství a při kojení.²⁶⁾ Opatrnosti je třeba při podávání malým dětem, které lék špatně metabolizují a vylučují.¹³⁾

Paracetamol (acetaminofen)

Podobně jako acetylsalicylová kyselina je u akutní ataky doporučován i paracetamol. Má analgetické a antipyretické účinky. Narozdíl od ASA nemá protizánětlivé a protidestičkové působení. Terapeutická dávka je u dospělého člověka mezi 700-1000 mg (podáno p.o. nebo p.r.).³⁵⁾ Odstup mezi dávkami je minimálně 4 hodiny, maximální denní dávka 4 g.⁴²⁾ Je neúčinný v profylaxi migrény. Při indikaci u akutní ataky je stejně účinný jako ASA. Jsou u něj pozorovány menší dráždivé účinky na žaludek. Může být aplikován i u migreniků, u kterých se objevují vedlejší účinky po ASA nebo jsou kontraindikováni k léčbě salicyláty.²⁶⁾

Paracetamol prochází placentární bariérou i do mateřského mléka. Proto není doporučován v 1. trimestru gravidity a při kojení, ačkoliv zatím nebyly patologické změny u novorozence prokázány. Kontraindikací je zejména těžká jaterní nebo renální insuficience, akutní hepatitida a hemolytická anémie.⁴²⁾

13.1.1.1.2 Nesteroidní antiflogistika (NSAID)

Další terapeutickou možností je podání nesteroidních antiflogistik v různých lékových formách. Mají analgetické, antipyretické a protizánětlivé účinky. Tyto léky nedokáží potlačit průvodní jevy záchvatu, odstraňují pouze bolest. Někteří autoři doporučují NSAID i k léčbě profylaktické.

Patří sem látky s různou chemickou strukturou: **kyselina acetylsalicylová, deriváty kyseliny octové (indometacin, diklofenak), deriváty propionové kyseliny (ibuprofen, naproxen, ketoprofen), kyselina tolfenamová, flufenamová a mefenamová.**

Jejich užití při léčbě migrény je z patofyziologického hlediska odůvodněno pravděpodobnou účastí prostaglandinů a zvýšenou agregabilitou destiček v patogenezi migrény. Indometacin, stejně jako ASA, blokuje extravazaci plasmy v dura mater.

Ibuprofen a diklofenak potlačují aktivitu jednotlivých neuronů v krysím thalamu. Patrně se zde vyskytuje i přídatný centrální účinek. Tolfenamová kyselina inhibuje tvorbu prostaglandinů a leukotrienů.

Všechna NSAID se rychle vstřebávají. Plazmatické poločasy jsou uváděny v rozmezí od 2 hodin (indometacin, diklofenak, ibuprofen) do 14 hodin (naproxen).²⁶⁾

V České republice je velmi rozšířené podávání ibuprofenu p.o. u lehkých a středně těžkých záchvatů. Pokud nezabere 400-600 mg, nemá smysl podávat další dávku. V těchto případech je výhodnější podat specifické antimigrenikum. Doporučována je i draselná sůl diklofenaku či indometacin v dávce 50-100 mg p.o. nebo ve formě čípků. Diklofenak může být podán i injekčně. Osvědčuje se také metamizol i.m. či i.v.³⁵⁾ Mezi další používané látky patří naproxen (500 mg p.o.), ketoprofen (100 mg supp nebo i.m.), tolfenamová kys. (200 mg p.o.) a mefenamová kys. (500 mg p.o.). Opět je zde důležité včasné podání dostatečné dávky.²⁶⁾

Dávkování:

• Ibuprofen	400-600 mg	p.o.
• Diklofenak	50-100 mg	p.o., per rektum, i.m.
• Indometacin	50-100 mg	p.o., per rektum
• Naproxen	500 mg	p.o.
• Ketoprofen	100 mg	per rektum, i.m.
• Tolfenam. kys.	200 mg	p.o.
• Mefenam. kys.	500 mg	p.o.

NSAID mají závažné vedlejší účinky, které postihují především GIT. Jedná se zejména o krvácení, bolest žaludku, nauzeu, zvracení, zácpu, průjem a vředy. Méně často je postižena kůže, CNS, ledviny a krvetvorba. NSAID by se proto neměla podávat pacientům, kteří mají další rizikové faktory pro krvácení do GIT (např. peptický vřed, užívání kortikosteroidů a antikoagulancií).²⁶⁾ Užití těchto látek v těhotenství a v době laktace je většinou kontraindikováno. Některé přípravky se nesmějí užívat ve 3. trimestru těhotenství a v 1. a 2. trimestru pouze tehdy, když přínos pro matku převáží riziko pro plod.²²⁾

13.1.1.1.3 Antiemetika

Další skupinou látek jsou antiemetika. Jsou to látky, které zabraňují zvracení. Zvracení často doprovází migrenózní záchvat nebo je vedlejším účinkem námelových preparátů. Jako antiemetikum se užívá např. *prochlorperazin* v dávce 5-10 mg p.o. nebo *thiethylperazin* v dávce 6,5 mg. Thiethylperazin by se neměl podávat dětem do 15 let, rovněž by neměla být překročena denní dávka 3x6,5 mg. Při opakovaném podání u něj byly pozorovány extrapyramidové, zvláště dystonické, příznaky a to hlavně u dětí.

Výhodné je použití antiemetik s prokinetickým účinkem. Tyto látky, vedle antiemetického působení, rovněž stimulují a normalizují motilitu gastrointestinálního traktu, urychlují vyprazdňování žaludku (při migrenózním záchvatu se vyprazdňování žaludku zpomaluje a absorpce látek se snižuje) a zlepšují absorpci perorálně podaných látek. Výsledkem je urychlení ústupu bolesti hlavy. Z tohoto pohledu jsou ideálními antiemetiky *metoclopramid* a *domperidon*.

Metoclopramid

Metoclopramid je selektivní antagonist dopaminových D₂ receptorů, vyšší dávky blokují 5-HT₃ receptory. Pravděpodobně má i agonistický účinek na 5-HT₄ receptory v GIT. Takto stimuluje aktivitu intestinálních cholinergních nervů a snad přispívá k prokinetickému působení. Jak už bylo řečeno, má antiemetický a prokinetický účinek. Mechanismus prokinetického účinku zatím není zcela objasněn. Některé studie uvádí i účinek analgetický. Metoclopramid se obvykle podává v dávce 10 mg p.o. nebo 10 mg inj. Užívá se buď samostatně nebo v kombinaci s dalšími látkami.

Nežádoucí účinky vyplývají z jeho působení na D₂ receptory v CNS (prostupuje hematoencefalickou bariérou). Jedná se hlavně o akutní dystonii (zejména u dětí a dospívajících), akatizii (tj. neschopnost vydržet v klidu), parkinsonské příznaky a tarditivní dyskinezi. Antagonistické působení na D₂ receptory může zvýšit sekreci prolaktinu a vyvolat galaktoreu a menstruační dysfunkci u žen.

Kontraindikován je u pacientů s parkinsonismem, při výskytu akutní dystonie v anamnéze po podání D₂ antagonistů (např. neuroleptik), u feochromocytomu, při porfyrii, stenóze pyloru a při GIT krvácení.²⁶⁾ Vzhledem k nedostatku údajů by neměl být používán v 1. trimestru těhotenství a v období kojení. Ve 2. a 3. trimestru může být podán pouze v přísně indikovaných případech.⁷⁾

Domperidon

Opět se jedná o látku s antiemetickými i prokinetickými vlastnostmi. Narozdíl od metoclopramidu špatně prostupuje hematoencefalickou bariérou. Díky této vlastnosti se u něj většinou nevyskytují extrapyramidové vedlejší účinky. Podstatou antiemetického účinku je nejspíše kombinace periferního (gastrokinetického) působení a antagonistického účinku na dopaminové receptory ve spouštěcí chemoreceptorové zóně v area postrema mimo hematoencefalickou bariéru. Podává se v dávce 10-20 mg p.o. nebo p.r.²⁶⁾

Může zvyšovat hladinu prolaktinu a vyvolat galaktoreu a amenoreu. Opatrnosti je třeba při podání pacientům s parkinsonismem a u pacientů s výskytem akutní dystonie po podání D₂ antagonistů. Rovněž by neměl být podáván u stenózy pyloru.²⁶⁾ V těhotenství je podání této látky možné pouze v případě, že přínos pro matku převáží nad rizikem pro plod.³⁹⁾

Antiemetika jsou často užívána v kombinaci s analgetiky. Kombinace jednoduchého analgetika s vysokou rozpustností (ASA nebo paracetamol) s antiemetikem s prokinetickými vlastnostmi (metoclopramid) představuje, vedle triptanů, další pokrok v léčbě akutních záchvatů migrény. Touto kombinací je dosaženo vyšší účinnosti jednoduchých analgetik.

Určitou dobu byl na trhu dostupný přípravek **Migpriv**, který obsahoval 1620 mg lysinacetylsalicylátu (odpovídá 900 mg ASA) a 10 mg metoclopramidu. Jeho výhodou byla především vysoká rozpustnost a rychlá a úplná absorpce.

V současné době je možné při léčbě akutního záchvatu použít přípravek **Migränerton**. V tomto případě jde o kombinaci 500 mg paracetamolu a 5 mg metoclopramidu. Jde o méně rozpustnou formu, proto je vhodné užití dvou kapslí najednou v jedné dávce.²⁶⁾

Dalším kombinovaným preparátem je **Migraeflux orange N**. Jedná se o kombinaci 500 mg paracetamolu s 12,5 mg dimenhydrinátu.³⁸⁾

13.1.1.1.4 Kombinovaná analgetika

Kombinovaná analgetika jsou indikována jen zcela sporadicky. Je to dáno možností vzniku závislosti a chronické denní bolesti hlavy z nadužívání léků. Analgetická směs může být nebezpečnější, než součet účinků jednotlivých součástí.³⁵⁾

13.1.1.2 Léčba středně těžké ataky migrény

Středně těžká ataka migrény omezuje pracovní schopnost člověka a omezuje jeho domácí a společenské aktivity. Záchvat je většinou doprovázen nauzeou, někdy i zvracením. MIDAS skóre 11-20.²⁶⁾

K léčbě středně těžké ataky se používají **specifická antimigrenika** nebo **nesteroidní antiflogistika** ve formě čípků či injekcí. Dle potřeby lze užít i **antiemetika**.³⁵⁾

13.1.1.2.1 Nesteroidní antiflogistika

U mnoha nemocných se středně těžkou migrénou vystačíme s aplikací nesteroidních antiflogistik. Musí být podávána v dostatečné dávce a včas. Na rozdíl od lehké ataky zde upřednostňujeme rektální, intramuskulární nebo intravenózní aplikaci. O těchto látkách už bylo pojednáno u léčby lehké ataky migrény, proto se o nich nebudu již více zmiňovat.²⁶⁾

13.1.1.2.2 Specifická antimigrenika

U léčby střední migrény je doporučován především naratriptan nebo vhodná forma sumatriptanu. Mezi specifická antimigrenika patří, vedle triptanů, i ergotamin a dihydroergotamin. O všech těchto látkách bude pojednáno u léčby těžké ataky migrény.²⁶⁾

13.1.1.3 Léčba těžké ataky migrény

Tento typ záchvatu znemožňuje člověku jakoukoli pracovní, společenskou či domácí činnost. Pacient je většinou upoután na lůžko. Mezi charakteristické znaky patří silná nauzea, opakovaný vomitus a řada dalších vegetativních příznaků. Pozorovat můžeme i anxiозitu. MIDAS více než skóre 20.²⁶⁾

K léčbě tohoto typu migrény se používají především **specifická antimigrenika** (podaná p.o., i.m., s.c. či jako nosní sprej) a **antiemetika**. Dále je možné podat **infuze**

s kortikosteroidy či v ojedinělých případech kyselinu valproovou a valproáty p.o. Zcela ojediněle lze jednorázově aplikovat analgetika-anodyna (např. tramadol).³⁵⁾

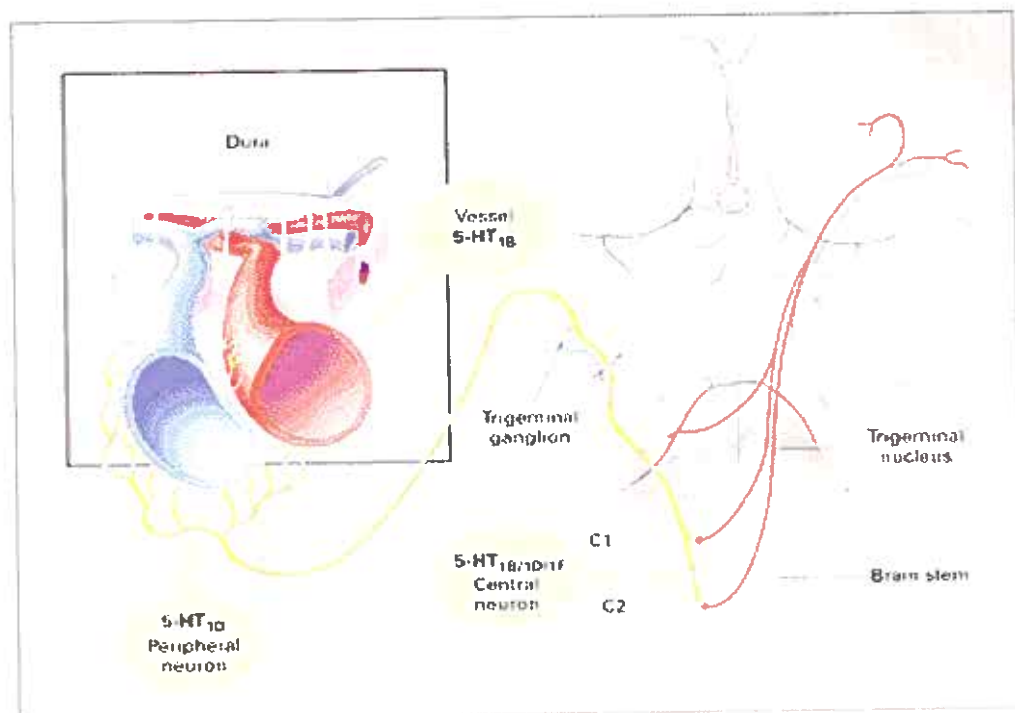
13.1.1.3.1 Specifická antimigrenika

Mezi specifická antimigrenika řadíme triptany a námelové alkaloidy (ergotamin a dihydroergotamin).

TRIPTANY

Triptany představují další významný kvalitativní posun v léčbě migrény. Mají široké použití v terapii akutních záchvatů. Vzhledem ke své vysoké účinnosti jsou indikovány především u středně těžkých a těžkých atak migrény. Ovšem není chybou ani užití u lehčích forem záchvatů.

Jedná se o selektivní agonisty receptorů 5-HT_{1B/1D}. Tyto receptory jsou lokalizovány v mozkových artériích a zprostředkovávají vazokonstrikci intrakraniálních cév.



Obr. 13: Mechanismus účinku triptanů¹⁾

Jejich zvláštností je to, že působí pouze na migrénu. Na žádnou jinou bolest hlavy nezaberou. Při opakovaném užívání nevzniká návyk, užívat je smějí i pacienti s vředovou

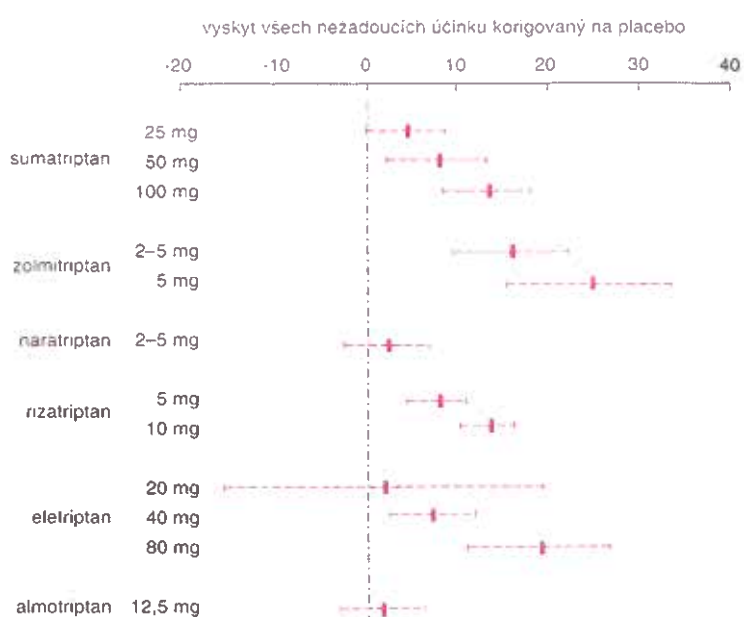
chorobou. Pro nedostatek poznatků by se zatím neměly podávat dětem, mladistvým a osobám starším 65 let.³⁵⁾

Kontraindikace triptanů jsou následující:

- Familiární hemiplegická migréna
- Migréna bazilárního typu
- Ischemická choroba srdce
- Prinzmetalova angina
- Mozková příhoda
- Nestabilní hypertenze
- Kombinace s iMAO nebo ergotaminovými preparáty
- Těhotenství¹⁸⁾

V současné době jsou v České republice registrovány:

- Eletriptan
- Naratriptan
- Rizatriptan
- Sumatriptan
- Zolmitriptan
- Frovatriptan, almotriptan – není žádný registrovaný přípravek³⁵⁾



Obr. 14: Výskyt nežádoucích účinků při léčbě triptany⁴⁴⁾

V roce 2000 byla provedena studie, která se zabývala srovnáním triptanů, v té době dostupných na trhu (tzn. rizatriptan, zolmitriptan, sumatriptan a naratriptan). Výsledky studie uvádím v tabulce.²⁴⁾

Tab. 6: Výsledky studie srovnávající triptany²⁴⁾

Lehčí forma migrény	Rizatriptan	Zolmitriptan	Sumatriptan	Naratriptan
Čas ústupu cefaley [min]	80	90	100	125
Zmírnění cefaley [% pacientů]	61,6	61,6	70,6	59,95
Těžší forma migrény	Rizatriptan	Zolmitriptan	Sumatriptan	Naratriptan
Čas ústupu cefaley [min]	105	120	114	130
Zmírnění cefaley [% pacientů]	48,4	60,3	76,2	54,5

Podle jiné studie z roku 2002 se zdá být účinnější rizatriptan (10 mg), eletriptan (80 mg) a almotriptan (12,5 mg) - v porovnání se sumatriptanem (100 mg).⁵⁶⁾

Sumatriptan

Sumatriptan byl prvním specifickým antimigrenikem nové generace na našem trhu a dodnes je považován za „zlatý standard“ v léčbě těžké migrény. Ve vyspělých zemích byl zaveden do léčby téměř před 10 lety. Představuje historický zlom v léčbě tohoto onemocnění.²⁷⁾

Sumatriptan byl původně vyvinut jako selektivní agonista 5-HT₁ receptorů zprostředkovávajících kontrakci v. saphena u psa. Později Doenicke ukázal, že je tato sloučenina účinná při léčbě akutního záchvatu migrény. Tento poznatek vedl ke zvýšení zájmu o 5-HT receptor. Po identifikaci jednotlivých subtypů 5-HT₁ receptoru bylo zjištěno, že sumatriptan má vysokou afinitu k 5-HT_{1D}, 5-HT_{1B} a 5-HT_{1F} receptorům.

Výhodou sumatriptanu je rychlý nástup účinku. Jeho mínusem je krátký biologický poločas, díky kterému se migréna často vrací.²⁶⁾

S návratem bolesti se setkáváme u části pacientů a to do 24 hodin (recurrence headache). Výskyt návratu je popisován ve velkých studiích až u 35 % pacientů po orálním podání a až u 40 % po s.c. podání alespoň při některé aplikaci. Vezme-li pacient ke zvládnutí návratu bolesti opět sumatriptan, většinou dojde k potlačení bolesti hlavy. Další návrat se obvykle již nedostaví (single headache), u některých lidí se ovšem vrátí téměř vždy po dalších podáních (multiple recurrence). S návratem se setkáváme jak u starých, tak u nových antimigrenik včetně např. ergotaminu a aspirinu. Je tedy obecným znakem akutních antimigrenik.

Sumatriptan je prvním triptanem, u kterého byla prokázána účinnost i u dětí a dospívajících ve věkové skupině mezi 4.-17. rokem.²⁹⁾

Jeho absorpce není během migrenózního záchvatu zhoršena, proto není třeba podávat současně antiemetika.²⁶⁾

Sumatriptan není určen k profylaktické léčbě.²¹⁾

Všechny triptany mají 2 základní **mechanismy účinku**. Působí na 5-HT_{1B} receptory, které zprostředkovávají cerebrální vazokonstrikci. Určitý stupeň vazodilatace intrakraniálních cév spolu s neurogenním sterilním zánětem ve stěně cév (především na meningách) se vyskytuje v bolestivé fázi záchvatu.

Druhý mechanismus účinku spočívá ve vazbě sumatriptanu a dalších 5-HT_{1B/1D} agonistů na receptory na nervových zakončeních aferentních trigeminových vláken inervujících intrakraniální cévy a meninges, které patří k trigeminovaskulárnímu systému (ten přenáší bolestivé signály do mozku při záchvatu migrény). Subtyp těchto receptorů není ještě definitivně určen, ale nejspíše jde o 5-HT_{1D} receptory. Vazba triptanů na tyto receptory vede k inhibici uvolnění vazoaktivních neurotransmiterů - substance P, CGRP a neurokininu A, a tím k inhibici rozvoje sterilního neurogenního zánětu ve stěně cév.

Lidská trigeminová ganglia a mozkové krevní cévy obsahují dále mRNA pro 5-HT_{1F} receptory senzitivní na sumatriptan. Význam tohoto receptoru není znám, není však zatím žádný důkaz, že by toto působení bylo důležité pro úlevu od bolesti. Receptor 5-HT_{1F} se neuplatňuje ani při vazokonstrikci.

V poslední době směřují některé studie k překvapivému názoru, že hlavní místo účinku sumatriptanu bude za hematoencefalickou bariérou (HEB). A to přesto, že se jedná o látku hydrofilní, která prochází HEB jen slabě. Lék je vysoce účinný v potlačení již rozběhlé bolesti hlavy, nicméně podá-li se před migrenózní bolestí během aury nebo profylakticky při léčbě cluster headache, účinek není pozorován. Tím se nabízí možnost, že HEB nemusí být v době záchvatu normální. Vysvětlením by mohlo být to, že normálně existuje bariéra mezi plazmatickým kompartmentem a místem působení sumatriptanu. Tato bariéra se v době migrenózní bolesti hlavy stává propustnou.

Podporou této teorie je Goadsbyho studie na zvířatech, která ukazuje, že i.v. podaný sumatriptan není schopen inhibovat pálení v buňkách trigeminového nc. caudalis vyvolaného stimulací sinus sagittalis superior, dokud není HEB prolomena manitolem.

Oproti tomu Nicolodi a kol., na základě svých studií soudí, že se u sumatriptanu může uplatnit i centrální účinek. A to z toho důvodu, že receptory ke své aktivaci nepotřebují velké množství agonisty.²⁶⁾

Na trhu je k dispozici několik **lékových forem**. Vedle klasických tablet je k dostání také nosní sprej a injekční forma s autoaplikátorem. Subkutánní podání injekce je účinnější než p.o. podaná tableta. Při subkutánní aplikaci snižuje sumatriptan intenzitu záchvatu u 87 % nemocných, při perorální aplikaci u 70 % pacientů a to do jedné hodiny po aplikaci. Nazální sprej (20 mg v jedné dávce) zlepšuje migrény u 62 % nemocných do 2 hodin.⁵⁴⁾ Ve světě jsou k dispozici i rektální čípky po 25 mg.²⁷⁾

Tablety jsou podávány po 50 nebo 100 mg p.o. Bylo zjištěno, že sumatriptan v dávce 50 mg je prakticky stejně účinný jako v dávce 100 mg, přičemž při nižším dávkování je nižší výskyt vedlejších účinků. Proto jsou nověji k dispozici i tablety po 50 mg. Biologická dostupnost u perorální formy je 14 %, 70 % maximální sérové koncentrace je dosaženo za 45 minut.

Nosní sprej obsahuje 20 mg sumatriptanu. Je účinný do 2 hodin v 55-78 % případů. Biologická dostupnost je u intranazální formy 15,8 %, maximální sérové koncentrace je dosaženo za 1-1,5 hodiny. Nosní sprej má dobrou snášenlivost.²⁶⁾

Bylo provedeno srovnání účinnosti sumatriptanu v tabletách 100 mg a nosního spreje 20 mg. Nosní sprej měl (oproti tabletám) rychlejší nástup účinku, po dvou hodinách po podání byl efekt obdobný.¹⁰⁾

Injekční forma je k dispozici v dávce 6 mg a aplikuje se subkutánně. Účinnost do jedné hodiny byla dosažena v 56-88 % případů. Biologická dostupnost je 96 %, maximální sérové koncentrace je dosaženo za 25 minut po podání.²¹⁾ Studie, zabývající se vztahem mezi počtem injekcí sumatriptanu a celkovou pravděpodobností závažného vedlejšího účinku prokázala, že je injekční forma zcela bezpečná a dobře tolerovaná.⁴¹⁾ Výhodné vlastnosti injekce jsou ovšem kompenzovány vysokou cenou. Jedná se o nejdražší formu triptanů.³¹⁾

Na základě zkušeností používáme perorální formu 50 nebo 100 mg u středně silných až silných záchvatů bez zvracení, nosní sprej u středně silných záchvatů se zvracením a injekční formu u silných záchvatů, zejména tam, kde je ataka provázena zvracením.²⁶⁾

Mezi nejčastější **vedlejší příznaky** patří spavost, únava, malátnost, nauzea, zvracení, dále závratě, prekolapsový stav, parestezie (na hlavě, obličeji, šiji a končetinách), tzv. chest symptomty a bolesti svalů.

Chest symptomty se manifestují nejčastěji jako tlak, eventuálně bolest na prsou. Může se objevit propagace do ramene, paží a krku. Začínají zpravidla 5 minut po subkutánním podání, 15-30 minut po perorálním podání. Trvají 15-60 minut.²⁶⁾

Vzhledem k možnému kauzálnímu vztahu mezi podáním sumatriptanu a vzácnými ischemickými kardiovaskulárními příhodami je tato látka **kontraindikována** u infarktu myokardu v anamnéze, u ischemické choroby srdeční a u Prinzmetalovy anginy pectoris. Kontraindikace se týká i onemocnění periferních cév, arteriosklerózy, nestabilní hypertenze, stavu po cévní mozkové příhodě, tranzitorní ischemické ataky a těžké jaterní insuficience. Kontraindikována je současná aplikace ergotaminu nebo derivátů ergotaminu, současné podávání inhibitorů MAO nebo ukončení léčby těmito preparáty před dobou kratší než dva týdny.²¹⁾ Rovněž nesmí být aplikován při léčbě lithiem nebo blokátory zpětného vychytávání serotoninu (SSRI) a při přecitlivělosti na přípravek.²⁶⁾

Reprodukční studie prováděné u zvířat neprokázaly žádnou poruchu plodnosti či postnatálního vývoje, která by byla zapříčiněna sumatriptanem.

Dosavadní zkušenosti s použitím u **těhotných žen** jsou omezené. Protože výsledky reprodukčních studií u zvířat nelze přímo aplikovat na lidskou populaci, má se o podávání tohoto přípravku těhotným ženám uvažovat pouze tehdy, jestliže očekávaný přínos pro matku je větší než možné riziko pro plod.

Bylo zjištěno, že po podkožním podání léčivo přechází do mateřského mléka. Pro minimalizaci expozice kojence se doporučuje kojit až 24 hodin po jeho podání.²¹⁾

Přes obecně vynikající účinnost na něj někteří pacienti nereagují, někteří mají návrat bolesti a někteří zažívají chest symptomty. Byly identifikovány 2 hlavní polymorfismy na genu, který kóduje 5-HT_{1B} receptor. Tento gen je na 6. chromozomu v oblasti q13-q15. Odborníci provedli studii, ve které se snažili najít souvislost mezi těmito polymorfismy a netečností k léčbě sumatriptanem. Žádná závislost však nebyla nalezena. Ze studie tedy vyplynulo, že genetické odlišnosti vyskytující se u 5-HT_{1B} receptoru nejsou podkladem různé reakce na sumatriptan.²⁶⁾

Nasazení této látky u řady našich pacientů s nejtěžšími formami migrény spolu se změnou léčebné strategie, jejíž součástí byla eliminace nadměrného užívání kombinovaných analgetik a nekontrolovaného užívání ergotaminu, přineslo vynikající výsledky a možnost opětového zapojení do aktivního života tam, kde pacienti již nedoufali v možnost zlepšení jejich stavu.²⁸⁾

Sumatriptan dal podnět k vývoji dalších 5-HT_{1B/1D} agonistů druhé generace. Smyslem bylo další zlepšení některých farmakokinetických vlastností. Nové preparáty mají vyšší biologickou dostupnost v důsledku zvýšené lipofility, lépe pronikají přes HEB, některé mají delší biologický poločas a v experimentálních farmakologických testech mají vyšší schopnost vázat se na receptorové místo. Patří sem **eletriptan**, **naratriptan**, **rizatriptan**, **zolmitriptan**, dále **frovatriptan** a **almotriptan**. Poslední dva jmenované zatím nejsou v České republice dostupné, takže s nimi nemáme žádné zkušenosti z klinické praxe.²⁸⁾

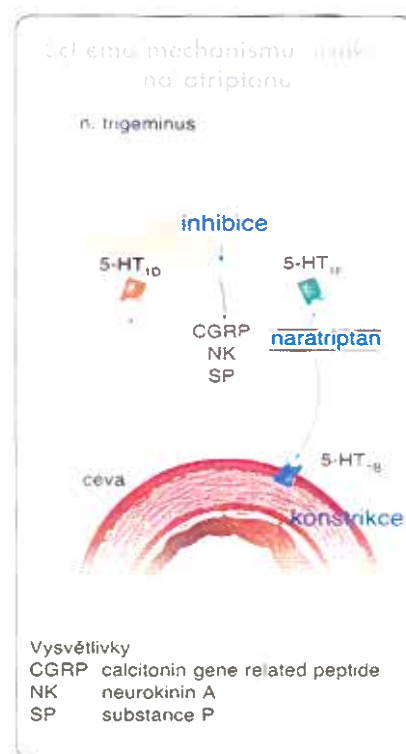
Naratriptan

Prvním z dalších triptanů, který se objevil na našem trhu, je naratriptan. Byl vyvinut v roce 1997, u nás je registrován od roku 1999.⁴⁴⁾ K dispozici je ve formě tablet v dávce 2,5 mg p.o.²⁷⁾

Je to selektivní agonista 5-HT_{1B/1D} receptorů, který účinkuje periferně i centrálně a prochází hematoencefalickou bariérou.⁵⁴⁾ Má také vysokou afinitu k 5-HT_{1F} receptorům, slabě se váže na serotoninové 5-HT_{1A} a 5-HT_{1E} receptory a vůbec neovlivňuje receptory 5-HT_{2A} a 5-HT₇.⁴⁴⁾

Jeho farmakologický profil je podobný sumatriptanu. Rozdíly jsou následující:

- Lepší biologická dostupnost
- Vyšší lipofilita³⁵⁾
- Pomalejší nástup účinku
- Delší poločas rozpadu
- Menší počet návratů bolesti



Obr. 15: Schéma MÚ naratriptanu⁴⁴⁾

Výskyt nežádoucích účinků je nízký, srovnatelný s placebem. Je koncipován především pro mírnější a středně těžké ataky a vhodně tak doplňuje sumatriptan.²⁷⁾

Naratriptan je indikován v akutní terapii migrény s aurou i bez aury a u cluster headache. Podle současných nových zkušeností by další indikací mohla být krátkodobá profylaxe menstruační migrény a migrény s menstruací asociované v jedné nebo dvou denních dávkách, přičemž se podává po dobu 5 dní se začátkem podávání 3 dny před očekávanou menstruací. Je účinný ve všech fázích migrény, podání na začátku záchvatu je ale výhodnější.⁴⁴⁾

Přípravek obsahuje sulfonamidovou složku, proto jsou pacienti se známou přecitlivělostí na sulfonamidy teoreticky ohroženi vznikem alergické reakce.²⁷⁾

Zolmitriptan

Zolmitriptan je k dispozici nejen ve formě tablet 2,5 a 5 mg, ale i ve výhodné formě nosního spreje. Ten je vhodný především pro pacienty trpící nauzeou či vomitem. Nově jsou k dispozici tablety rozpustné v ústech s 2,5 mg účinné látky.³⁵⁾

Zolmitriptan je velmi rychle absorbován, v dávce 2,5-5 mg je účinný do 2 hodin u 62-67 % ve srovnání s placebem (19-36 %).³⁵⁾ Je účinný i u rozvinutých dlouhotrvajících atak (více než 4 hodiny od začátku). Biologická dostupnost je 40 %. Návrat bolesti je pro obě dávky v 31 % případů. Ovlivňuje příznivě i další příznaky jako nauzeu, fotofobii a fonofobii. Účinnost přetrvává i po delší době (zkoušeno do 1 roku). Je účinný také při léčbě záchvatů s vazbou na menstruaci.

Optimální poměr mezi účinností a snášenlivostí je u 2,5 mg. Účinnost 5 mg zolmitriptanu je přibližně stejná jako u 100 mg sumatriptanu.

Vedlejší účinky jsou obdobné jako u sumatriptanu, tj. astenie, somnolence, nauzea, závrať, parestezie, vyskytuje se i tlak na prsou.²⁷⁾

Eletriptan

Eletriptan je k dispozici ve formě tablet v dávkách 20, 40 a 80 mg, což nám dovoluje cílenou titraci dle tíže záchvatu. Lék je pacienty velmi dobře tolerován, účinek nastupuje v průměru do 1 hodiny a přetrvává 8-12 hodin.³⁵⁾

Účinnost v dávce 20 mg je 54 %, v dávce 40 mg 62-65 % a v dávce 80 mg 65-77 %. Ovlivňuje příznivě i nauzeu, fotofobii a fonofobii. Eletriptan je podle jedné studie v dávce 80 mg účinnější než sumatriptan 100 mg do 2 hodin po podání a má tendenci být lepší i v dávce 40 mg. Je účinnější již po první hodině. Vedlejší účinky jsou u 40 mg

přibližně srovnatelné, v dávce 80 mg má eletriptan o něco vyšší počet nežádoucích účinků než sumatriptan 100 mg (51 % proti 40 %).

Z vedlejších účinků se nejčastěji pozoruje astenie, ospalost, nauzea, závrať a parestezie. Izolovaně byl pozorován i pocit tísně v krku u jednoho pacienta s přechodným vzestupem AST a ALT.

Eletriptan byl v otevřené randomizované studii s placebem ve všech zkoušených dávkách (20, 40 a 80 mg) účinný do 2 hodin u migrény vázané na menstruaci, u žen užívajících hormonální antikoncepci a hormonální substituční terapii. Účinek je srovnatelný s účinkem v celé populaci migreniků.²⁷⁾

Rizatriptan

5 mg rizatriptanu je účinných do 2 hodin po podání u 60-67 % ve srovnání s placebem (25-33 %), v dávce 10 mg u 66-77 % ve srovnání s placebem (35-44 %). Jeho biologická dostupnost je 45 %. Rychle se vstřebává a účinek je patrný do 30 minut po podání. Návrat bolesti hlavy se vyskytuje asi u jedné třetiny pacientů. Nejčastější vedlejší účinky jsou závrať, somnolence, únava a nauzea. V přímé komparativní studii měl rizatriptan 10 mg signifikantně rychlejší nástup účinku než sumatriptan 100 mg a u většího počtu osob došlo ke kompletnímu vymizení bolesti za 1,5 a 2 hodiny. Rizatriptan (5 i 10 mg) je účinný také u migrény s vazbou na menstruaci.²⁷⁾

Frovatriptan

Frovatriptan má optimální poměr účinnosti a snášenlivosti v dávce 2,5 mg. Ve srovnání s ostatními triptany je jeho účinnost ovšem nízká. V dávce 2,5 mg je účinný u 38 % pacientů ve srovnání s 25 % u placeba. Má nejdelší poločas rozpadu (kolem 25 hodin, většina ostatních 2-6 hodin). Udává se nižší návrat bolesti. Je dobře snášen, včetně pacientů s rizikovými kardiovaskulárními faktory. U nás zatím není registrovaný žádný přípravek.²⁷⁾

Almotriptan

Almotriptan je antimigrenikum účinné v dávce 12,5 mg. Podle různých placebem kontrolovaných studií je jeho účinnost 59-65 %. Ulevuje rovněž od nauzey, zvracení, fotofobie a fonofobie. Výskyt vedlejších účinků se v této dávce rovná placebu. Má velmi nízký výskyt „chest symptomů“ (0,1 %). Ani u almotriptanu u nás není registrovaný žádný přípravek.²⁷⁾

NÁMELOVÉ ALKALOIDY

Do kategorie specifických antimigrenik patří i ergotamin a dihydroergotamin. Extrakty z námele byly doporučovány k léčbě migrény již na přelomu 18. a 19. století. Ergotamin byl izolován v roce 1918 a už na konci 20. let byl užíván k léčbě migrény. Od 30. až 40. let je běžně používán v terapii migrény. Námelové alkaloidy mají vazokonstrikční účinek, čímž zabraňují bolestivé cerebrální vazodilataci. Tímto způsobem byl vykládán jejich účinek při léčbě migrény v rámci cévní teorie. Dnes (po objevu subtypů 5-HT₁ receptorů) se zjistilo, že ergotamin a dihydroergotamin stimulují 5-HT_{1D} receptory a působí jako jejich agonisté. Kromě toho však působí i na další typy receptorů, např. 5-HT₂, dopaminergní nebo adrenergní receptory. Proto se řadí mezi tzv. částečně specifická antimigrenika.²⁶⁾

Nikdy by se neměly kombinovat triptany a ergotaminové preparáty během jednoho záchvatu. Mohlo by dojít k výraznému zesílení vazokonstrikčního účinku.³⁵⁾

Ergotamin

Kromě již zmíněných účinků má ergotamin také centrální působení, které spočívá v depresi neuronů druhého řádu na dráze převádějící bolestivé stimuly z mozkových cév. Z provedených studií dále vyplývá, že by se mohl uplatňovat ještě další centrální mechanismus působení.²⁶⁾

Ergotamin je k dispozici v různých **lékových formách**. V České republice jsou velmi oblíbené magistraliter vyráběné čípky, kde je ergotamin kombinován s řadou dalších návykových látek, nejčastěji se jedná o kofein, fenobarbital či diazepam. Jednotlivá dávka v čípku je 1 nebo 2 mg, maximální jednotlivá dávka je 2 mg. Ve výjimečných případech lze připustit maximální denní dávku 6 mg/den. Neměla by být překročena dávka 10 mg/týden. Vysoká účinnost těchto čípků je bohužel vykoupena jejich obrovskou návykovostí, kdy při chronickém podávání vzniká tzv. ergotaminová bolest hlavy. Jedná se o sekundární cefaleu, jejímž jediným řešením je naprosté vyloučení ergotaminu z terapie. Z těchto důvodů by měla být terapie čípky užitá maximálně 1x týdně.³⁵⁾

Vedle rektálního podání je možná také perorální aplikace. Ta je sice z hlediska alterace vstřebávání při migrenózním záchvatu méně vhodná, nicméně pro jednoduchost nejrozšířenější. Rektální podání je výhodnější, dosahuje mnohem vyšší plazmatickou

hladinu než při perorální aplikaci. Mezi další způsoby aplikace patří sublinguální a inhalační podání.

Ergotamin by se měl podat co nejdříve na začátku záchvatu. Za účinnou dávku je považován 1 mg. Odborníci doporučují podat 15-30 minut před iniciální dávkou ergotaminu antiemetikum (p.o. nebo p.r.), a to i proto, že samotné námelové alkaloidy mohou vyvolat nauzeu a zvracení.²⁶⁾

Z **vedlejších účinků** jsou nejčastější nevolnost, zvracení, abdominální křeče, průjem, periferní vazokonstrikce a ergotismus (vazospasmy a encefalopatie).

Kontraindikace jsou také četné. Jedná se o periferní onemocnění cév, ischemickou chorobu srdeční, tromboflebitis, hypertenzi, bradykardii, dále poruchy jaterních funkcí, hypertyreoidismus, infekce a vyšší tělesnou teplotu. Kontraindikována je i vyšší dávka betablokátorů. Ergotamin nesmí být podán v těhotenství a osobám starším 60 let.

Podání ergotaminu se z výše uvedených důvodů nedoporučuje.⁵⁴⁾

Dihydroergotamin (DHE)

Obdobnou látkou je dihydroergotamin, který je na trhu k dispozici ve formě nosního spreje (4 mg) a v injekční formě (1 mg). Injekční forma může být podána i.m. nebo s.c., rovněž může být součástí infuze.³⁵⁾ Počáteční dávka je 0,5-1 mg, maximální denní dávka 3 mg.

Nevýhodou této látky je, že sama vyvolává nauzeu a zvracení. Proto by se současně s dihydroergotaminem mělo podávat antiemetikum.²⁶⁾ Dalším nežádoucím účinkem při dlouhodobém užívání je snížení spolehlivosti perorálních antikoncepčních látek s estrogenem a progestinem.²⁵⁾

DHE je účinný na začátku, ale i během záchvatu. Užívá se také profylakticky ve formě kapek.²⁶⁾

13.1.1.3.2 Kortikosteroidy

Kortikosteroidy se osvědčují u protrahovaných migrenózních atak a při migrenózním statu. Podávají se i.v. Jejich účinek je, mimo jiné, dán působením na neurogení perivaskulární zánět, který je přítomen při záchvatu migrény. Přesný mechanismus jejich působení při migréně zatím nebyl objasněn. Uvažuje se i o možnosti ovlivnění hypotalamo-hypofyzární osy.

Lze podat **dexamethason** v dávce 4-8 mg nebo **hydrokortison** 100 mg, nejlépe v infuzi s ionty magnesia.

U protrahovaných atak lze podat i dihydroergotamin v dávce 1 mg pomalu i.v., nejlépe v kombinaci s metoklopramidem 10 mg i.v. (k potlačení nauzey). Maximální denní dávka je 3 mg.

U těžké ataky s opakovaným vomitem, zvláště u migrenózního statu, je někdy nutná krátkodobá hospitalizace. V tomto případě jsou opakovaně podávány infuze s kortikoidy nebo dihydroergotaminem nebo jejich kombinace v 6-8 hodinových intervalech. Pacient by měl být zavodňován měly by mu být podávány i roztoky minerálů (podle laboratorních výsledků).³⁵⁾

13.1.1.3.3 Kyselina valproová a valproáty

Podle nejnovějších studií by mohlo být velmi účinnou alternativou v léčbě akutní ataky migrény podání valproové kyseliny či valproátu. Je doporučován bolus v dávce asi 400 mg a pak navazující pomalá infuze s dalšími 200-400 mg.⁵⁴⁾

Studie, provedená v roce 2000, prokázala účinnost intravenózně podaného valproátu u prolongované migrenózní bolesti hlavy. Tato látka je vhodná zejména proto, že nemá sedativní ani kardiovaskulární účinky a nenavozuje závislost.⁴⁵⁾

13.1.1.3.4 Analgetika

U velmi silných bolestí hlavy lze zcela výjimečně podat **analgetika-anodyna** (např. tramadol) nebo **opiátová analgetika** (např. butorfanol nebo pentazocin).²⁶⁾

13.1.1.3.5 Chlorpromazin a prochlorperazin

U pacientů s velmi těžkou migrénou se doporučuje (za příslušných bezpečnostních opatření) aplikace **chlorpromazinu** v dávce 50 mg i.m. či 0,1 mg/kg hmotnosti ve fyziologickém roztoku 250 mg jako infuze. **Prochlorperazin** se doporučuje aplikovat ve formě čípku (25 mg) nebo i.v. či i.m. (5-10 mg).⁵⁴⁾

13.1.2 PROFYLAKTICKÁ LÉČBA

Indikace nasazení profylaktické terapie:

- Vysoká frekvence záchvatů migrény, většinou se uvádí 3 a více za měsíc
- Záchvaty jsou prolongované nebo refrakterní na akutní léčbu
- Kontraindikace či selhání akutní terapie
- Výrazné nežádoucí účinky akutní terapie
- Prevence vzácných typů migrén (např. hemiplegické nebo bazilární migrény a migrény s prolongovanou aurou), kde hrozí zvýšené riziko trvalého neurologického deficitu³⁶⁾

Cíle profylaktické terapie:

- Snížení frekvence, tíže a trvání migrenózních záchvatů
- Lepší odpověď na akutní léčbu
- Možnost snížení dávky akutně podaného léku
- Zlepšení kvality života migreniků³⁶⁾

Typy profylaxe:

- Epizodická
- Subakutní (intermitentní)
- Chronická

Epizodická profylaxe se používá v případě, že jsou známy spouštěcí faktory (např. cvičení, sexuální aktivita atd.). Pacient bere lék před příslušnou aktivitou nebo před expozicí vyvolávajícímu faktoru.

Subakutní profylaxe je indikována např. u nemocných, kde je spouštěcím faktorem vysokohorské prostředí či redukce migrenózního prahu (menstruace). Profylaktický lék je podáván před a během expozice vyvolávajícím faktorům.

Chronická profylaxe má za cíl redukovat frekvenci a intenzitu migrenózních atak.⁵⁴⁾

Při zahajování profylaktické terapie se postupuje přísně individuálně. Důležité je respektovat přání pacienta. Řada nemocných je natolik spokojena s léčbou triptany při záchvatu migrény, že preferují pouze akutní léčbu.

Při nasazování terapie je nutné pacienta upozornit, že záchvaty nelze zcela eliminovat. Kritérium úspěšnosti preventivní léčby je 50 % snížení frekvence, event. i intenzity záchvatů.

Léčbu začínáme většinou nízkou dávkou léku, kterou postupně zvyšujeme (dle tolerance) a snažíme se vytitrovat pokud možno co nejnižší účinnou dávku. Tu pak podáváme minimálně 8 týdnů, abychom mohli řádně zhodnotit účinnost. Profylaktickou terapii měníme až po dvou- či tříměsíční neúspěšné léčbě a volíme jinou skupinu léků (chybou je rychlá změna profylaxe).

Výhodná je monoterapie. Tou většinou začínáme. Někdy se osvědčuje i kombinace různých lékových skupin.

Stále diskutovanou otázkou je celková doba podávání profylaktické terapie. Většinou se pohybuje v řádu měsíců.

Když se podaří záchvaty zkompenzovat, můžeme postupně dávky snižovat, až nakonec lék vysadit. V řadě případů efekt určitou dobu po vysazení přetrvává. V těchto případech se osvědčuje subakutní podávání profylaktického léku střídavě s jeho vysazením (tzv. drug holiday).³⁶⁾

Lékové skupiny užívané v profylaktické léčbě migrény:

- Betablokátory
- Blokátory kalciových kanálů
- Antidepresiva (tricyklická, SSRI)
- Antagonisté serotoninu
- Antiepileptika
- Nesteroidní antiflogistika
- Další profylaktika³⁶⁾

Jednotlivé lékové skupiny působí na různých článcích etiopatogenetického procesu. Některá se vzájemně prolínají nebo je jedno profylaktikum schopno účinkovat hned na několika úrovních.

Některá profylaktika pravděpodobně potlačují abnormální děje v mozkové kůře a další centrálně nervové mechanismy vedoucí k rozvoji Leovy korové šířící se deprese (např. flunarizin, valproová kyselina a valproáty, propranolol). Jiná působí jako antagonisté 5-HT₂ receptorů nebo blokují rozvoj neurogenního zánětu ve stěnách cév zvýšením periferní aktivity GABA_A receptoru atd.

Profylaktická léčba není účinná u pacientů, kteří nadužívají analgetika nebo námelové preparáty. S profylaktiky mohou interferovat orální kontraceptiva, hormonální substituční léčba nebo vazodilatační látky.

Ve světě je léčba většinou zahájena podáním betablokátorů. Alternativními léky jsou blokátory kalciových kanálů a valproát. V USA jsou oblíbená také tricyklická antidepresiva. Jestliže podáním těchto látek není dosaženo úspěchu, doporučuje se aplikace antagonistů serotoninu.²⁶⁾

Rozdělení profylaktik podle účinnosti:

Léky první volby:

A) Vyšší účinnost:

- Betablokátory (atenolol, nadolol, propranolol)
- Tricyklická antidepresiva (amitriptylin, nortriptylin)
- Kyselina valproová a valproáty
- Pizotifen

B) Nižší účinnost:

- Blokátory kalciových kanálů (verapamil, nimodipin aj.)
- Nesteroidní antiflogistika (naproxen, ibuprofen)
- Selektivní antagonisté zpětného vychytávání serotoninu (SSRI)

Léky druhé volby:

- Antagonisté 5-HT₂ (pipethiaden, oxeroton)
- Antagonisté kalcia IV. typu (flunarizin, cinnarizin, vinpocetin aj.)
- NSAID (ibuprofen, naproxen, tolfenamid atd.)
- Extrakty z Ginkgo biloba

13.1.2.1 Betablokátory

Betablokátory jsou látky, kterými se profylaktická terapie obvykle zahajuje. V době platnosti vaskulární teorie se věřilo, že betablokátory blokují β -adrenergní receptory v krevních cévách, čímž zabraňují bolestivé vazodilataci. Dnes se domníváme, že známé aktivátory migrény (stres, emoce, intenzivní zevní podněty) ovlivňují aktivitu migrenózního centra v mozkovém kmeni drahou z orbitofrontální kůry nebo přes hypothalamus. Propranolol navíc působí i jako 5-HT_{2B} event. 5-HT_{2C} antagonist. Uplatňuje se tudíž i při blokádě těchto receptorů v endoteliálních buňkách kraniálních cév, pomáhá zabraňovat tvorbě NO, vazodilataci a sterilnímu perivaskulárnímu zánětu.

Betablokátory jsou výhodné zejména u pacientů s hypertenzí nebo anginou pectoris, jelikož zde, kromě profylaktického účinku, dochází i k příznivému ovlivnění onemocnění.²⁶⁾

Mezi nejčastější nežádoucí účinky patří ortostatická hypotenze a bradykardie, může se objevit i únava, ospalost nebo deprese.³⁶⁾

Tyto látky, zejména neselektivní, bychom neměli podávat u AV blokad, srdečního selhávání, astmatu, při chronické obstrukční plicní nemoci a u inzulín-dependentního diabetu. Opatrnosti je třeba u pacientů s depresí, neměly by být podávány atletům.

Mezi látky používané v profylaktické léčbě patří hlavně **propranolol** a **metoprolol**.²⁶⁾

Propranolol

Propranolol je ve světě nejčastěji užívaným β -blokátorem v profylaxi migrény. Je to neselektivní látka s biologickým poločasem 4-6 hodin. Jeho účinnost, ve srovnání s placebem, byla prokázána v řadě studií. Léčbu zahajujeme dávkou 20 mg, kterou podáváme 2x denně p.o. Tuto dávku můžeme dle snášenlivosti a účinku zvyšovat až na 240 mg/den. Nedostaví-li se efekt do 6 až 8 týdnů, doporučuje se užít jiné profylaktikum.³⁶⁾

Metoprolol

Metoprolol je u nás nejčastěji podávanou látkou. Terapeutická dávka je 100-200 mg za den. Vždy se začíná nízkou dávkou (v tomto případě je to 50 mg), kterou podáváme 2x denně p.o. a postupně velikost dávky zvyšujeme dle snášenlivosti.³⁶⁾

Další látky

Mezi další látky užívané v profylaxi migrény patří **nadolol**, **atenolol** a **timolol**. Avšak výsledky studií s atenololem a timololem nejsou jednoznačné, některé studie jejich účinnost neprokázaly.

Dávkování:

- | | | |
|------------|-----------------|---------------------|
| • Nadolol | 20-80 mg denně | p.o. |
| • Atenolol | 50-100 mg denně | p.o. |
| • Timolol | 20-60 mg denně | p.o. ²⁶⁾ |

13.1.2.2 Blokátory kalciových kanálů

Alternativní skupinou k betablokátorům jsou blokátory kalciových kanálů. Jsou schopny blokovat uvolňování serotoninu, zasahují do mechanismu sterilního neurovaskulárního zánětu a brání vzniku a šíření kortikální deprese.

Blokátory kalciových kanálů jsou vhodné zvláště u pacientů s hypertenzí, anginou pectoris nebo astmatem a to zejména tam, kde jsou kontraindikovány betablokátory. Můžeme je užít i u pacientů s migrenózním infarktem v anamnéze, u migrény s prolongovanou aurou nebo u bazilární migrény.³⁶⁾

Flunarizin

Nejvyšší účinnost z této skupiny léčiv vykazuje flunarizin. Je to lipofilní kalciový antagonist, který prostupuje HEB. Ve vysokých dávkách zvyšuje práh pro vznik Leavovy korové šířící se deprese, v terapeutických dávkách blokuje 5-HT₂ receptory. V klinických dávkách blokuje i dopaminergní D₂ receptory, tudíž může jeho chronické podávání (zejména starším lidem) vyvolat extrapyramidové vedlejší účinky a/nebo depresi. Jeho účinek na cévy se pravděpodobně neuplatňuje ve významnější míře.²⁶⁾

Flunarizin podáváme v dávce 5-10 mg za den. Začínáme vždy večer dávkou 5 mg 1x denně. Zvyšování na plnou terapeutickou dávku provádíme postupně, především kvůli riziku únavy.

Mezi nejčastější nežádoucí účinky patří zejména těžká únava, dále pak zvýšení chuti k jídlu, z čehož plyne zvyšování tělesné hmotnosti.³⁶⁾ Flunarizin může interferovat se sekrecí prolaktinu.²⁶⁾

Nízké dávky jsou účinné v profylaktické léčbě u dětí ve věku 7-15 let. V retrospektivní studii se 41 pacienty byla dětem do 10 let podávána dávka 2,5 mg, nad 10 let 3 mg v jedné večerní dávce.²⁷⁾

Verapamil

Jako další látku z této skupiny léčiv lze užít verapamil. Terapii začínáme dávkou 40 mg, kterou podáváme 2x denně p.o. Tuto dávku postupně zvyšujeme dle účinku a tolerance. Maximální denní dávka je 240 mg.

Mezi nežádoucí účinky patří hypotenze, zácpa a retence tekutin.

Verapamil je kontraindikován při závažnějších síňokomorových převodních poruchách, sick sinus syndromu, sinusové bradykardii, dále při kardiální insuficienci, hypotenzi a výrazné aortální stenóze.³⁶⁾

Další látky

Mezi další látky, které lze užít v profylaxi migrény, patří cinarizin, nimodipin a nifedipin.

Cinarizin podáváme v dávce 75 mg za den. Opět je lepší začít nižší dávkou (25 mg), kterou podáváme 2-3x denně.

Účinek **nimodipinu** a **nifedipinu** v prevenci migrény nebyl v provedených studiích jednoznačně a spolehlivě prokázán.³⁶⁾

13.1.2.3 Antiepileptika

Antiepileptika dnes mají své nezastupitelné místo v profylaxi migrény. Jsou lékem volby u migreniků, kteří trpí současně epilepsií, bipolární poruchou, (maniodepresivitou), anxiétou, depresí, Reynaudovou nemocí či diabetem.³⁶⁾

V profylaktické léčbě se uplatňují antiepileptika 3. generace. Mechanismy účinku u migrény nejsou dosud úplně objasněny. Předpokládá se, že se mohou uplatnit na více úrovních patogenetického procesu. Zdá se, že mohou ovlivnit vznik aury (vliv glutamátu na Na⁺ kanály a GABAergní modulace), mohou se uplatnit i při modulaci nociceptivního systému (GABA, glutamát).²⁷⁾

Dříve byly doporučovány hlavně fenytoin a karbamazepin a to u migreniků s paroxysmálním nálezem na EEG. V současnosti je jako účinné moderní profylaktikum migrény doporučována **valproová kyselina** či **valproát sodný**. Nadějně jsou studie

s gabapentinem, vigabatrinem a topiramátem. U chronické formy se začíná zkoušet oxkarbamazepin.²⁶⁾

Valproová kyselina, valproát sodný

Provedené studie nasvědčují účinnosti intravenózního podání kyseliny valproové nebo valproátu při zvládnutí akutní ataky včetně dlouhých refrakterních záchvatů migrény a status migraenosus. Valproát ovlivnil i nauzeu, fotofobii a fonofobii.²⁷⁾

Valproát způsobuje vzestup inhibiční GABAergní neurotransmise, čímž snad potlačuje abnormální děje v mozkové kůře, které jsou podkladem aury. Snižuje v mozku hladinu esteru excitační aminokyseliny, aspartátu, a in vivo i in vitro inhibuje jeho uvolňování. Potlačuje tranzitorní depolarizace zprostředkované NMDA receptory v neokortikálních pyramidových buňkách u krysy a snižuje influx Ca^{2+} . Působení excitačních aminokyselin na NMDA receptory může iniciovat nebo facilitovat šířící se depresi. Pokud je šířící se deprese podkladem aury, potom valproátem vyvolané snížení hladin excitačních aminokyselin, potlačení tranzitorních depolarizací zprostředkovaných přes NMDA receptory a influx Ca^{2+} může odpovídat za profylaktický účinek. Valproát zvyšuje práh pro vznik šířící se deprese a může potlačovat její vznik (pokud se již jednou vytvořila).

Látka potlačuje plazmatickou extravazaci v modelu neurogenního zánětu v meningách. Tento účinek lze zrušit bikukulinem ($GABA_A$ antagonist). $GABA_A$ agonista muscimol naopak účinek valproátu napodobuje. To ukazuje na mechanismus zprostředkovaný $GABA_A$ receptorem, který není lokalizován na aferentních C-vláknech.

Valproát penetruje dobře do CNS, může působit i přímo v trigeminovém nc. caudalis.

Extravazaci plasmy blokují i látky, které se vážou na přídatná modulační místa na $GABA_A$ receptorovém komplexu (např. benzodiazepiny). Steroidní modulační místo může mít význam vzhledem k asociaci migrény s hormonálními změnami doprovázejícími menstruační cyklus.²⁶⁾

Terapeutické rozmezí dávek valproátu při léčbě migrény je 250-1500 mg za den. Iniciální dávka je 250 mg, podáváme ji 2x denně. Její velikost můžeme postupně zvyšovat dle potřeby a tolerability. Při léčbě migrény je většinou účinná podstatně nižší dávka, než jaká je nutná v případě epilepsie. Některé české práce uvádějí jako dostatečnou pouze jednorázovou denní dávku 300-500 mg.³⁶⁾

V jedné studii byla podávána kyselina valproová v dávce 15 mg/kg váhy v pomalé i.v. injekci, v jiných dvou byl podán valproát 500 mg v rychlé infuzi nebo v pomalé i.v. injekci.²⁷⁾

Injekční valproát se jeví být účinný také u refrakterních transformovaných migrén. V jedné studii s 66 pacienty byl podáván v dávce 500 mg i.v. každých 8 hodin po dobu 2 dnů. Efekt se dostavil u 78 % pacientů. V téže studii, ve skupině léčené repetitivním i.v. podáváním dihydroergotaminu 0,5 mg a metoklopramidu 5 mg, byl účinek u 82 %. Valproát měl minimální výskyt vedlejších účinků na rozdíl od 52 % pacientů s vedlejšími účinky při léčbě dihydroergotaminem a metoklopramidem.²⁷⁾

Kromě výše uvedených komorbidit migrény je podání valproátu výhodné u pacientů, u nichž jsou kontraindikovány nebo neefektivní betablokátory.

Nejčastější nežádoucí účinky jsou nauzea, vomitus, vertigo, pocity slabosti, ospalost, třes, dále křeče v břiše, padání vlasů a zvýšení tělesné hmotnosti.³⁶⁾ Mohou se vyskytnout poruchy krvetvorby a hepatotoxicita.²⁶⁾ Při dlouhodobé léčbě je tedy nutné pravidelně kontrolovat jaterní testy a krevní obraz.³⁶⁾

Gabapentin

Kontrolované studie s gabapentinem prokázaly velmi dobrou účinnost a nízký výskyt nežádoucích účinků. Je podáván v dávkách 600-1800 mg za den. Při podání dávky vyšší než 2400 mg je profylaktická účinnost podstatně lepší. Tyto vysoké dávky používáme při léčbě farmakorezistentní migrény a u denních bolestí hlavy, vzniklých špatně léčenou migrénou.³⁶⁾

V randomizované dvojitě slepé placebem kontrolované studii s 63 pacienty byl podáván v dávce 1200 mg/den s jednotýdenní titrační fází. Počáteční dávka byla 400 mg/den. Gabapentin byl podáván 3 měsíce. Došlo k signifikantní redukci četnosti a intenzity záchvatů u 30 pacientů.

V jiné dvojitě slepé placebem kontrolované studii 77 pacientů dostávalo gabapentin a 36 placebo. Během čtyřtýdenní titrační fáze se vystoupilo až na dávku 2400 mg/den (případně 1800 mg/den), následovala osmitýdenní stabilizační fáze na této dávce. Frekvence migrenózních atak byla statisticky výrazně nižší ve skupině s gabapentinem, než ve skupině s placebem. Rovněž tato studie potvrdila účinnost gabapentinu u migrény.

Velkou výhodou gabapentinu je nízký výskyt vedlejších účinků. Někdy se můžeme setkat s únavou, ospalostí nebo nevolností, hlavně na začátku léčby. Ostatní příznaky se

vyskytují vzácně.²⁷⁾ I přesto však raději začínáme léčbu nižšími dávkami a ty pak postupně zvyšujeme dle účinnosti a tolerance.³⁶⁾

Topiramát

U topiramátu byly v roce 2000 provedeny dvě dvojitě slepé placebem kontrolované studie, které vykazují velmi slibné výsledky. Podávané dávky topiramátu byly v těchto studiích postupně zvyšovány během 6-8 týdnů až na dávku 2x100 mg, která pak byla podávána dalších 8-12 týdnů. V retrospektivních studiích (2000) byl topiramát účinný i u migrény refrakterní na předchozí profylaktickou léčbu a dále u chronických refrakterních migrén v dávce 40-200 mg/den. U většiny pacientů je efektivní dávka nižší než 200 mg/den. Zahajuje se nízkou dávkou (obvykle 25 mg denně) a pomalu se stoupá o 15-25 mg/týden. Účinky byly prokázány také u epizodické migrény.²⁷⁾ Doporučená denní dávka se pohybuje v rozmezí 75-150 mg za den.³⁶⁾

V roce 2004 byla provedena další studie, kdy pacienti dostávali 100 nebo 200 mg topiramátu. Studie prokázala profylaktickou účinnost této látky oproti placebo. Větší účinnost, v porovnání s dalšími profylaktiky, nebyla potvrzena.⁴⁾

Nejčastější nežádoucí účinky léku jsou parestézie, poruchy chuti, anorexie s následnou ztrátou tělesné hmotnosti a poruchy paměti a koncentrace.

Kvůli relativně častému výskytu vedlejších účinků a poměrně vysoké ceně (přibližně 210\$ za 60 tbl.; tj. 1 měsíc léčby) je topiramát užíván až jako léčivo 2. volby.¹⁹⁾ U nás je používán spíše sporadicky, především u refrakterní chronické migrény.³⁶⁾

Další látky

Mezi další antiepileptika užívaná v profylaxi migrény patří vigabatrin, lamotrigine a oxkarbamazepin.

U **vigabatrinu** byl prokázán dobrý profylaktický účinek u rezistentní migrény.

Z moderních antiepileptik je zkoušen i **lamotrigine**, který blokuje sodíkové kanály citlivé na napětí a vede k inhibici uvolňování glutamátu z neuronů. Uvolňování této látky má možná podstatnou úlohu u Leovy korové šířící se deprese. Výsledky však zatím nejsou jednoznačné.²⁶⁾ V jedné studii byl podáván v dávce od 25 do 200 mg/den, bohužel však bez efektu. Podle jiné studie významně snížil četnost trvání aury i frekvenci bolestí hlavy u nemocných trpících migrénou s aurou.²⁷⁾

V současné době se začíná zkoušet **oxkarbamazepin** a to u chronické formy migrény.²⁶⁾ Objevila se zpráva o úspěšné léčbě 7 pacientů s chronickou refrakterní

migrénou se současnou tenzní bolestí hlavy nebo bez ní. Pacienti předtím neúspěšně užívali řadu profylaktik včetně valproátu, karbamazepinu, gabapentinu nebo lamotriginu. U těchto pacientů došlo k redukci četnosti průměrně o 77 % a intenzita zbývajících záchvatů byla asi o 60 % nižší (podle numerické škály 0-10). Objevily se vedlejší účinky, zrakové poruchy a nauzea.²⁷⁾

13.1.2.4 Antidepresiva

Významnou skupinou léků, které lze užít v profylaxi migrény, jsou antidepresiva. Ze všech skupin antidepresiv jsou prokazatelně účinná pouze tricyklická antidepresiva.

Tricyklická antidepresiva

Tyto látky do jisté míry inhibují 5-HT₂ receptory. Rovněž inhibují zpětné vychytávání serotoninu a noradrenalinu.

Terapie antidepresivy je výhodná především u nemocných s komorbiditou deprese, anxiety, poruchami spánku či s dalšími bolestivými syndromy.

Z nežádoucích účinků je nejčastěji pozorována únava, ospalost (je třeba začínat nízkou dávkou!!!), sucho v ústech a zvýšená chuť k jídlu spojená s nárůstem hmotnosti. Následkem adrenergní aktivity dochází ke vzniku ortostatické hypotenze, poruch srdečního rytmu a palpitace.

Tricyklická antidepresiva jsou u nás v profylaxi migrény velmi oblíbená a to jak pro svoji účinnost, tak pro nízkou cenu.

Nejrozšířenější je **amitriptylin**. Doporučená denní dávka se pohybuje mezi 25-100 mg (podáváme p.o.). Vždy začínáme večerní dávkou 25 mg, kterou postupně zvyšujeme. Většinou však vystačíme s touto minimální dávkou.

Další profylaktickou látkou je **nortriptylin**. Podává se v dávce 10-150 mg/den p.o. Jeho výhodou je menší výskyt nežádoucích účinků.³⁶⁾

Některé zdroje uvádějí ještě další látky, **doxepin** a **imipramin**.²⁶⁾

SSRI

Užití specifických inhibitorů zpětného vychytávání v profylaxi migrény se stále zkoumá. Ačkoliv jsou výsledky vyplývající ze studií slibné, většina autorů je považuje

pouze za předběžné.⁵⁰⁾ Zatím jsou SSRI užívány především při léčbě komorbidně se vyskytující deprese.³⁶⁾

Studie se zabývají hlavně **fluoxetinem**, který vykazuje signifikantní snížení frekvence a tíže bolestí hlavy. Pozitivní efekt je popisován u **fluvoxaminu**. Studie srovnávající fluvoxamin s amitriptylinem došla k závěru, že jsou tyto látky stejně účinné.⁵⁰⁾ Účinnost **sertralínu** nebyla prokázána.²⁶⁾

Z dalších antidepresiv se v profylaxi migrény užívá **lithium** a **inhibitory monoaminoxidázy** (fenelzin, isokarboxazid, tranlycypromin). U nás je jejich podávání málo rozšířené, proto s nimi nejsou zkušenosti z klinické praxe. Jejich eventuální použití se posuzuje individuálně.²⁶⁾

Obecně je kontraindikována kombinace inhibitorů monoaminoxidázy (iMAO) a SSRI vzhledem k potenciálně nebezpečné interakci.

iMAO zvyšují poločas rozpadu p.o. podaného sumatriptanu, proto je třeba snížit jeho dávku nebo, pokud je to možné, tuto kombinaci vyloučit. Potenciálně letální je kombinace iMAO a sympatomimetik (je zde možnost vzniku serotoninového syndromu a hypertenzní krize).²⁶⁾

13.1.2.5 Antagonisté serotoninu

Tato skupina látek byla v minulosti velmi oblíbená. Dnes antagonisty serotoninu užíváme jen okrajově.

Jedná se o antagonisty 5-HT₂ receptorů (nejspíše 5-HT_{2B} nebo 5-HT_{2C}). Kromě přímého působení na serotoninové receptory mají dále antihistaminové vlastnosti a anticholinergní a antibradykininový účinek. Některé mají vliv i na dopaminové receptory.³⁶⁾

Methysergid

Nejdéle známou látkou této skupiny je methysergid. V profylaxi migrény byl poprvé užit v roce 1959 Siccuterim. Denní profylaktická dávka je 1,5-8 mg p.o. Jde o derivát lysergové kyseliny, který je velmi blízký přírodním námelovým alkaloidům. Z této skupiny látek má pravděpodobně nejvyšší antiserotoninové působení a nejspíše i nejvyšší profylaktickou účinnost vůbec.

Na druhou stranu je u methysergidu pozorován nejvyšší výskyt nežádoucích účinků (zácpa nebo průjem, nauzea, zvracení, somnolence, vertigo, ischemizace tkání). Dlouhodobá léčba může způsobit vznik fibrózy (nejčastěji retroperitoneální), která může vést až k hydronefróze a manifestaci urémie. Možný je i vznik plicních a kardiálních fibrotických změn. Proto by léčba touto látkou neměla trvat déle než 4-6 měsíců. Pak by měla následovat 4-8 týdenní pauza (některé zdroje uvádí kratší dobu).²⁶⁾

Kvůli uvedeným nežádoucím účinkům methysergid v současné době nepatří mezi léky první volby. Je rezervován pro pacienty, kteří trpí častými a krutými atakami a nereagují na léčbu jinými léky.

Lék je kontraindikován u těhotných, u pacientů s ischemickou chorobou srdeční nebo postižením periferních cév, dále u nemocných s hypertenzí, tromboflebitidou či peptickým vředem.

U refrakterních pacientů je doporučována kombinace methysergidu a vazodilatancií (k omezení výskytu vedlejších účinků). Naopak není doporučována kombinace s ergotaminem, dihydroergotaminem a sumatriptanem (může dojít k zesílení vazospastických účinků methysergidu).

Závažné vedlejší účinky methysergidu daly podnět k hledání nových látek bez těchto nežádoucích účinků. Proto byl na trh zaveden pizotifen.²⁶⁾

Pizotifen

Pizotifen je nejznámější látkou této skupiny. Jde o benzocykloheptathiofenový derivát, podobný cyproheptadinu a tricyklickým antidepresivům. Jeho účinek je s největší pravděpodobností méně efektivní, ve srovnání s methysergidem.²⁶⁾ V 60. a 70. letech 20. století patřil k nejužívanějším profylaktikům. Dnes je užíván v případech, kdy pacient nereaguje na ostatní skupiny profylaktik nebo pokud jsou tyto látky kontraindikovány.

Léčivo snižuje agregabilitu trombocytů, inhibuje permeabilizující účinek serotoninu a má i účinky antihistaminové a slabě anticholinergní.

Terapeutická dávka je 1500 mg/den. Podává se 3x denně po 500 mg. Začíná se večerní dávkou 500 mg a dle tolerance ji zvyšujeme.

Nejčastější nežádoucí účinky jsou ospalost, snížení pozornosti a zvýšená chuť k jídlu s následným zvýšením tělesné hmotnosti.³⁶⁾

Pipethiaden

Tato látka je strukturně podobná pizotifenu. Má také antidepresivní účinek. Podává se 3x denně po 1 mg p.o. Začíná se večerní dávkou 1 mg.

Z vedlejších účinků je patrná ospalost na začátku léčby, dále zvýšená chuť k jídlu a zvýšená hmotnost.²⁶⁾

Cyproheptadin

Jedná se o fenothiazinové antihistaminikum, u kterého je patrný i antiserotoninový a slabý anticholinergní efekt. V ještě větší míře stimuluje chuť k jídlu a způsobuje nárůst tělesné hmotnosti.

Látka je dobře snášena. Je užívána hlavně u dětí. U dospělých ji nasazujeme zejména u hormonálně podmíněné migrény a to v profylaktické denní dávce 4-8 mg p.o.²⁶⁾

Oxeroton

V profylaxi migrény lze použít i oxeroton. Je podáván 3x denně po 60 mg p.o. a po dosažení účinku lze podávání snížit na 2x denně.²⁶⁾

13.1.2.6 Nesteroidní antiflogistika (NSAID)

NSAID se využívají jak v akutní léčbě, tak v profylaxi migrény. **Naproxen** je podáván v profylaktické dávce 500-1000 mg/den p.o., **ibuprofen** v dávce 300-1200 mg/den p.o. a **flurbiprofen** v dávce 50-200 mg/den p.o. Obvykle se podávají 2-3 dílčí dávky při jídle. Účinná je i **tolfenamová kyselina** a **ketoprofen**. U **acetylsalicylové kyseliny** nebyl účinek jednoznačně prokázán.

Při profylaktickém podávání může u těchto látek dojít ke vzniku renálních nebo gastrointestinálních komplikací. Proto je lze podávat pouze pacientům s normální renální funkcí a během léčby musí být renální funkce kontrolována, stejně jako stolice na okultní krvácení.²⁶⁾

13.1.2.7 Další profylaktika

Magnesium

Hořčík je další látkou účinnou v profylaxi migrény. Magnesiumlaktát se podává v dávce 0,5-1 g p.o. 3x denně. Také intravenózně podaný magnesiumsulfát vede k rychlé úlevě u různých druhů bolestí hlavy, včetně migrény. Teprve nedávno se přišlo na možnou vazbu mezi deficiencí magnesia a migrénou. U migreniků byla prokázána snížená hladina hořčíku v mozkovém kortexu a v likvoru.

Snížená hladina zvyšuje citlivost NMDA receptorů in vitro na glutamát. To může indukovat Leovu korovou šířící se depresi, může se zvyšovat destičková agregace, a tím uvolňování serotoninu. Může působit i protizánětlivě.

Magnesium lze podávat samostatně nebo v kombinaci s dalšími profylaktiky. U některých nemocných je dosaženo podstatného zlepšení již při podání samotného magnesia.²⁶⁾

Riboflavin

Nedávno byl prokázán profylaktický účinek vysokých dávek riboflavinu (vitamin B₂).²⁶⁾ Minimální dávka je 400 mg za den.⁴⁹⁾

K redukci počtu migrenózních záchvatů lze použít i *koenzym Q10* nebo injekce s *botulotoxinem*. U rostlin je profylaktický účinek pozorován u *kopretiny řimbaby* či *devětsilu lékařského*.⁴⁹⁾

V roce 2003 byla provedena studie zabývající se účinkem inhibitorů ACE v profylaxi migrény. Autoři se domnívají, že by tyto látky mohly být účinnými profylaktiky. Pacientům byl podáván *candesartan*. Ze studie vyplývá, že je efekt této látky srovnatelný s účinkem jiných profylaktik. Vedlejší účinky byly podobné placebo.⁵²⁾

Doporučené kombinace profylaktik:

- Antidepresiva + betablokátory
+ blokátory kalciových kanálů
+ kyselina valproová a valproáty
- SSRI+ tricyklická antidepresiva⁵⁴⁾
- Methysergid + blokátory kalciových kanálů²⁶⁾

Nebezpečné kombinace profylaktik:

- Betablokátory + blokátory kalciových kanálů
- iMAO + tricyklická antidepresiva⁵⁴⁾

Kontraindikace:

- iMAO + SSRI
+ karbamazepin
+ tricyklická antidepresiva
- NSAID + lithium²⁶⁾

Tab. 7: Některé kontraindikace profylaktik migrény²⁶⁾

Porucha či choroba	Kontraindikovaný lék
Hypotenze	Betablokátory, blokátory kalciových kanálů
Onemocnění GIT	Nesteroidní antiflogistika
Astma	Betablokátory
AS kardiální	Ergotaminy, methysergid
Epilepsie	Tricyklická antidepresiva
Hypertenze	iMAO
Deprese	Betablokátory
Obezita	Betablokátory, tricyklická antidepresiva, valproáty, cyproheptadin, pizotifen

13.2 NEFARMAKOLOGICKÁ LÉČBA

Nefarmakologická léčba je důležitá především v prevenci vzniku záchvatů. Patří sem snaha odbourat ze života veškeré provokační faktory, dále změna životosprávy, dostatek spánku a odpočinku. Důležitá je vyvážená a přiměřená fyzická a psychická aktivita. U těžkých migreniků je někdy dokonce nutná změna zaměstnání (pokud mají noční služby nebo výjimečně stresující práci). Dále je nutná přiměřená relaxace, procházky, pobyt na čerstvém vzduchu, vhodný je i autogenní trénink, meditace a cvičení jógy. V praxi se ukazuje jako účinná také akupunktura, nutná je i rehabilitační péče o krční páteř.²⁶⁾

Při nemedikamentózní léčbě může být účinné i přikládání studených obkladů na hlavu nebo komprese a. temporalis spfc. a a. carotis externa.²⁵⁾

Pro srovnání uvádím v přílohách 8 a 9 údaje o léčivých látkách a jejich dávkování, které uvádí zahraniční zdroje.

14. Migréna u dětí

Bolesti hlavy jsou v dětském věku časté. Ve věku 6-15 let jimi trpí až 78 % dětí. Největší podíl mají tenzní bolesti hlavy (55 %). Čisté migrény jsou poměrně vzácné (4% chlapců i dívek), s přibývajícím věkem získávají převahu dívky (v období puberty je to až 8,5 %). Kombinované bolesti hlavy, tzn. migréna a tenzní bolesti hlavy, se vyskytují u 7 % dětí. Výskyt cluster headache je do 1 %. Ve 13 % jde o sekundární bolesti hlavy (nádory, infekce, krvácení atd.).⁵⁴⁾

Tab. 8: Prevalence migrény u dětí³⁰⁾

Věk	3 - 7 let	7 - 11 let	15 let
Prevalence [%]	1,2 - 3,2	4 - 11	8 - 23
Poměr pohlaví	chlapci > dívky	chlapci = dívky	chlapci < dívky

Dětské bolesti hlavy se dělí na **benigní** (migréna, tenzní bolesti hlavy, kombinované bolesti a chronické denní bolesti hlavy) a **strukturální** (sekundární).⁵⁴⁾

Migréna u dospělých se vyznačuje unilaterální pulzující bolestí. Naproti tomu si děti většinou stěžují na oboustranné frontální bolesti hlavy, které bývají méně přesně definovány. Záchvaty jsou méně časté a trvají kratší dobu (2-48 hodin). Ataky mohou být doprovázeny nevolností, zvracením, fotofobií a fonofobií. Nevolnost a zvracení jsou intenzivnější, bolesti hlavy často po masivním zvracení vymizí.

Mezi symptomy, které bolesti předchází, patří podrážděnost, neklid a hyperaktivita.

U dětí je bolest často vyvolána blikavým světlem (televize), psychickými podněty (podrážděnost, stres, konflikty v rodině atd.), dalším podnětem může být menstruace, trauma hlavy, těžké cvičení a změny počasí. Mezi léky, které zvyšují pravděpodobnost výskytu migrény patří adrenergní agonisté, orální kontraceptiva a další.²³⁾

Někdy mají děti během záchvatu zvýšenou teplotu. Velmi důležitým provokačním faktorem je nedostatek spánku.

V dětství jsou mnohem častější dysrytmické migrény s typickým elektroencefalografickým nálezem.⁵⁴⁾

14.1 Rozdělení migrény u dětí

Dětské migrény můžeme rozdělit na 4 subtypy:

- Migréna s aurou
- Migréna bez aury
- Komplikované migrény
- Varianty migrény⁵⁴⁾

Migréna s aurou

U migrény s aurou (14 %) se většinou vyskytuje aura zraková, méně často aura motorická či senzitivní, afázie (tj. porucha tvorby a porozumění řeči) či dysartrie (tzn. porucha výslovnosti). Bolesti jsou obvykle unilaterální.⁵⁴⁾ Aura nikdy netrvá déle než 60 minut.²³⁾

Migréna bez aury

Migréna bez aury je v dětském věku spíše oboustranná, převážně bifrontální. Často jí předcházejí poruchy chování, únava aj.⁵⁴⁾

Komplikované migrény

Tyto migrény jsou charakterizovány přechodnými neurologickými příznaky před, během nebo po bolestech hlavy, přičemž jsou bolesti mírnější. Patří sem:

- Hemiplegická migréna
- Oftalmoplegická migréna
- Bazilární migréna
- Aura bez bolesti hlavy
- Migréna se stavem zmatenosti
- Syndrom „Alenka v říši divů“⁵⁴⁾

Varianty migrény

Varianty migrény jsou v dětství poměrně časté, obzvláště některé syndromy s patofyziologickým vztahem k migréně. Patří sem:

- Benigní paroxysmální torticollis
- Cyklické zvracení a rekurentní bolesti břicha
- Paroxysmální tachykardie⁵⁴⁾

14.2 Rozdělení migrény u dětí dle IHS

Klasifikace IHS (2003) uvádí pod kódem 1.3 skupinu periodických syndromů v dětství, které mohou migréně předcházet nebo jsou s migrénou asociované. Součástí klasifikace jsou 3 podjednotky:

- Opakované zvracení
- Abdominální migréna
- Benigní paroxysmální vertigo v dětství¹⁶⁾

Opakované zvracení

Jde o opakující se záchvatovité onemocnění. Jednotlivé ataky se projevují zvracením a intenzivní nauzeou, jsou doprovázeny bledostí a otupělostí. Mezi atakami je člověk zcela zdrav.

Diagnostická kritéria:

- A. Minimálně 5 atak splňující kritéria B a C
- B. Epizodické ataky intenzivní nauzey a zvracení trvající od 1 hodiny do 5 dní
- C. Zvracení se během ataky objevuje minimálně 4x za hodinu po dobu alespoň 1 hodiny
- D. Mezi atakami se symptomy neobjevují
- E. Vyloučena jiná porucha

Abdominální migréna

Pod tímto pojmem si můžeme představit paroxysmální bolesti břicha, které se vyskytují zejména u dětí. Bolest je spojena s vazomotorickými symptomy, nauzeou a zvracením. Jednotlivé záchvaty trvají 1-72 hodin. Mezi atakami je migrenik zcela zdrav.

Diagnostická kritéria:

- A. Minimálně 5 atak splňující kritéria B-D
- B. Ataky abdominální bolesti trvající 1-72 hodin (neléčené nebo neúspěšně léčené)
- C. Abdominální bolest splňuje následující kritéria:
 - 1. Lokalizace ve střední periumbilikální oblasti
 - 2. Tupá nebo sotva patrná bolest
 - 3. Střední až těžká intenzita
- D. Během abdominální bolesti se musí objevit alespoň 2 z následujících znaků:
 - 1. Anorexie
 - 2. Nauzea
 - 3. Zvracení
 - 4. Bledost
- E. Vyloučena jiná porucha

Benigní paroxysmální vertigo v dětství

Toto onemocnění se většinou začíná manifestovat v časném dětství, přičemž frekvence atak je různá. Tento syndrom může časem vymizet, může přecházet v migrénu nebo se může vyskytovat souběžně se záchvaty migrény. Ataky se objevují náhle, bez předchozího varování u jinak zdravých dětí, mají krátký časový průběh. Projevují se závratí, poruchou rovnováhy, ataxií, anxiétou, nystagmem a zvracením.

Diagnostická kritéria:

- A. Minimálně 5 atak splňující kritérium B
- B. Mnohočetné epizody těžkého vertiga, které se objevují bez varování a spontánně odezní (ataky mohou být spojeny s nystagmem a zvracením, může se objevit jednostranná pulzující bolest hlavy)
- C. Normální neurologický nález
- D. Normální elektroencefalogram¹⁶⁾

14.3 Léčba dětské migrény

Léčba dětské migrény je nefarmakologická, symptomatická, akutní a profylaktická.

Nefarmakologická léčba: úprava životosprávy, odstranění spouštěcích faktorů, psychoterapeutické postupy.

Symptomatická léčba: podávání analgetik (paracetamol), metoclopramidu, NSAID, ergotaminu či dihydroergotaminu; dávkování podle váhy a věku.

Akutní léčba: podávání triptanů; u dětí mladších 12 let chybí větší počet klinických studií (např. v USA je aplikace do 18 let zakázána).

Profylaktická léčba: podávání betablokátorů, tricyklických antidepresiv, SSRI, antihistaminových a antiserotoninových látek, antiepileptik, phenytoinu a blokátorů kalciových kanálů; někdy jsou účinná nootropika; dávkování podle váhy a věku.⁵⁴⁾

V roce 2001 proběhla studie, která se zabývala účinností intravenózně podaného *prochlorperazinu* u dětí s těžkými migrénami. Prochlorperazin (v dávce 0,15 mg/kg) byl aplikován společně s intravenózní hydratací. Tato kombinace byla vyhodnocena jako účinná. 1 hodinu po podání účinné látky 90 % dětí uvedlo, že se cítí lépe, 60 % nahlásilo úplné odeznění bolesti. Žádné vedlejší účinky nebyly zaznamenány.¹⁷⁾

15. Hormonálně podmíněné migrény

Migréna se vyskytuje podstatně častěji u dospělých žen než u dospělých mužů. Obecně je udáván poměr žen a mužů 2:1 či 3:1. U řady žen jsou ataky migrény spojeny s určitými fázemi jejich reprodukčního života.

Při ovlivnění migrény pohlavními ovariálními hormony se mohou uplatnit přímé systémové účinky estrogenů a progesteronu na neurony CNS. Interakce neuronových membrán se steroidy ovlivňuje neurotransmiterové receptory a iontové kanály. Estrogeny a progesteron modulují centrální serotoninergní 5-HT₁ a 5-HT₂ receptory, dále betaadrenergní a opioidní receptory a snad i serotoninergní systém modulující percepci bolesti. Uvedené hormony ovlivňují také rovnováhu vody a elektrolytů, potvrzen je i vliv na cerebrovaskulární reaktivitu na serotonin (náhlé vysazení estrogenů zvyšuje reaktivitu bazilární arterie na serotonin, zatímco u superovulačních žen byla reaktivita na serotonin snížena).²⁶⁾

15.1 Migréna a těhotenství

Existuje významný vztah mezi záchvaty migrény a těhotenstvím. U velkého počtu žen trpících migrénou bylo pozorováno zlepšení nebo úplné vymizení záchvatů během těhotenství (v průběhu 2. a 3. trimestru u 55-90 % žen).²⁶⁾ Těhotenství má velmi pozitivní vliv zejména na migrénu bez aury. Tento vliv je více vyjádřený v posledních dvou trimestrech. Nekojení je prediktivním faktorem časně rekurence obtíží po porodu.⁴⁶⁾ Ataky se u mnoha žen objevily znovu v období laktace. Je popisována pozitivní korelace mezi výskytem migrény s vazbou na menstruační periodu a chyběním atak v průběhu těhotenství.

Naproti tomu záchvaty migrény s aurou se objevují i v těhotenství. U některých žen se vyskytují pouze v těhotenství. V takovém případě mohou být prvním příznakem těhotenství.

U některých pacientek zůstává migréna v době těhotenství nezměněna (přibližně 5-30 %), u jiných se může dokonce zhoršit (3-7 % případů).²⁶⁾ Určitá skupina žen je postižena migrénou v době těhotenství poprvé za celý život (5-10 %). Po porodu je velmi častý návrat ke stavu před otěhotněním (co se týče frekvence a intenzity migrenózních záchvatů).⁶⁾

Samotná migréna nemá přímý vliv na embryo a plod, má však vliv na kvalitu života těhotné ženy a může negativně ovlivnit její zdravý životní styl, potřebný pro zdárný vývoj dítěte. Migrenózní záchvat může být doprovázen dalšími příznaky (např. zvracením), které už mohou způsobit poruchy metabolismu u matky a narušit tak vývoj plodu.³⁾

Léčba migrény v těhotenství

Při léčbě je možno využít nefarmakologické postupy, které spočívají v eliminaci spouštěcích faktorů. V případě, že migrenózní ataky přetrvávají, přistupujeme k léčbě farmakologické, která se dělí na akutní (nespecifickou a specifickou) a profylaktickou.

Akutní nespecifická léčba využívá *analgetika* (neopioidní i anodyna), *NSAID* a *spasmolytika*. Neopioidní analgetika jsou bezpečná neteratogenní léčiva, která jsou volně prodejná, a proto hrozí jejich nadměrné a dlouhodobé užívání, popř. zvyšování dávek. Tato léčiva inhibují syntézu a účinek prostaglandinů, které jsou potřebné pro podporu a správný průběh porodu (mohou vyvolat oddálení porodu a nežádoucí změny v ductus

arteriosus plodu, které vedou k hypoxii plodu). Proto je nutná opatrnost v 3. trimestru gravidity.³⁾

Kyselina acetylsalicylová inhibuje agregaci trombocytů, což se může při užívání v 3. trimestru negativně projevit při porodu zvýšenou krvácivostí matky i novorozence. Látka snadno prochází placentou. V 1. a 2. trimestru je ASA považována za bezpečné léčivo (někteří autoři mají jiný názor a vyžadují v 1. a 2. trimestru opatrnost). Předpokládaný protektivní vliv ASA v dávkách 50-100 mg proti riziku preeklampsie nebo nitroděložní retardaci růstu nebyl jednoznačně potvrzen ani vyvrácen.²⁾

Paracetamol je nejbezpečnější analgetikum v těhotenství. Lze ho užívat po celou dobu těhotenství. Teratogenita paracetamolu byla prokázána pouze při podávání velmi vysokých toxických dávek, kdy dochází k poškození jaterních funkcí a vyčerpání glutathionu.

Ibuprofen je léčivo bezpečné v 1. a 2. trimestru. Ve 3. trimestru může vést až k uzavření ductus arteriosus a následně k novorozenecké plicní hypertenzi. Rovněž může působit jako tokolytické agens.³⁾

Kombinovaná analgetika, phenacetin a phenazonové deriváty nelze v žádném případě doporučit těhotným. Anodyna se užívají jen ve velmi závažných případech migrény a u nesnesitelných bolestí. V těhotenství je vysoká pravděpodobnost vzniku závislosti plodu, která by mohla po porodu vést až k život ohrožujícím abstinčním příznakům. V krajním případě lze užít meperidin, pethidin, butorfanol a pentazocin.

Z antiemetik a prokinetik se v těhotenství užívá thiethylperazin, promethazin, metoclopramid, domperidon a cisaprid.

Co se týče akutní specifické léčby, **ergotamin** a **dihydroergotamin** jsou v těhotenství přísně kontraindikovány a to zejména kvůli riziku ischemie plodu a závažným nežádoucím účinkům. V dnešní době se snažíme deriváty ergotaminu nahradit léčivy ze skupiny triptanů.³⁾

Triptany mají podstatně méně závažných nežádoucích účinků než ergotaminové deriváty. Je to dáno jejich selektivním agonistickým působením na 5-HT_{1B/1D} receptory. Kvůli jejich vazokonstrikčnímu působení se nedoporučuje podávání triptanů v době těhotenství. Lze je užít pouze v případě velmi silných bolestí. Přímá teratogenita zatím nebyla pozorována. Je ale nutné podotknout, že jsou to látky relativně nové a proto chybí dostatek informací z praxe. Při užívání sumatriptanu byla pozorována nepatrně vyšší četnost předčasných porodů a nižší porodní váha. Nelze vyloučit možný negativní vliv

triptanů na cévní prokrvení v placentě a uterotonický efekt. Triptany jsou secernovány do mateřského mléka, proto se doporučuje omezit kojení.²¹⁾

Profylaktická léčba je vhodná pokud se migréna objeví 2-3x během měsíce nebo v případech, kdy se vlastní ataky těžko zvládají nebo trvají velmi dlouho (48 hodin) a je tedy lepší jim předejít. S tímto typem léčby je výhodné začít v dostatečně dlouhé době před otěhotněním a ve vlastním 1. trimestru už nepoužívat žádná léčiva. Je ovšem možné, že žena prodávající preventivní léčbu otěhotní neplánovaně.

Jedním z bezpečných profylaktik je **magnesium laktát** v dávce 500 mg jednou až dvakrát denně. Dalším vhodným a bezpečným léčivem je **metoprolol** v dávce 50-200 mg denně. Velmi dobrý účinek v profylaxi migrény byl potvrzen také u **nifedipinu**, který má lepší účinek u migrény s aurou než u migrény bez aury a je možné jej použít i u některých těžce zvladatelných migrén. Dobrý antimigrenický účinek má **flunarizin**. Přesto se jeho podávání v době těhotenství, kvůli některým nežádoucím účinkům, příliš nedoporučuje.

K terapii migrény se používají také některá *antidepressiva*. Účinné a v těhotenství bezpečné antidepressivum **amitriptylin** má navíc vysoký účinek při zvládání tenzních bolestí hlavy. Rovněž **fluoxetin** je považován za bezpečné léčivo a je možné jej užívat i během 1. trimestru gravidity.

V profylaxi migrény můžeme použít i některá *antiepileptika*. Nutno říci, že téměř všechna léčiva této skupiny jsou teratogenní a neměla by být proto užívána těhotnými pacientkami. Je-li jejich podávání nezbytné, musí být těhotná žena pod neustálou kontrolou lékaře.³⁾

15.2 Menstruační migréna

U některých žen existuje významný vztah mezi záchvaty migrény a menstruací. Proto byl zaveden termín *menstruační migréna*. Odborníci ovšem nejsou ve výkladu tohoto pojmu zcela jednotní. Proto byly zavedeny další dva pojmy, a to *pure menstrual migraine* (tzn. pravá menstruační migréna, kdy záchvaty přichází v definovaném perimenstruačním období) a *menstrually-related migraine* (kdy se ataky objevují v kterékoli fázi cyklu). Menstruační migréna je typem migrény bez aury.²⁶⁾

První přesnější popis pochází z roku 1660. Autor zde popisuje migrénu markýzy Brandenburské, která měla migrény každý měsíc během menstruace. 50-60 % žen uvádí, že jsou jejich záchvaty ovlivněny nebo spuštěny menstruací. Pacientky mohou být

postiženy migrenózními atakami před, během nebo po menstruaci (vzácně se mohou objevit kolem ovulace).⁵⁴⁾

Diagnostika menstruační migrény je obtížná, jelikož je v některých případech vazba na hormonální změny velmi volná.⁵⁴⁾ U takto postižených žen nejsou potřebná žádná hormonální vyšetření, protože zde není nic v nepořádku. Zdá se, že ženy trpící menstruační migrénou jsou jen citlivější na normální hormonální fluktuace. Proč tomu tak je se zatím neví.⁵⁷⁾

Spouštěcím faktorem této migrény je pokles estrogenů během pozdní luteální fáze. Byly popsány příznivé účinky dodáním estrogenů před menstruací. Lze užít perkutánně aplikovaný estradiol ve formě gelu nebo implantátu nebo kožní náplasti s estradiolem. Důležitá je schopnost přípravku, udržet stabilní hladinu estrogenu.

Ke zlepšení menstruační migrény přispívá stabilizace hladin estrogenů. Ta nastává buď udržováním trvale vysoké hladiny (jako je tomu v těhotenství) nebo trvalým udržováním nízké hladiny estrogenů (jako u menopauzy).²⁶⁾

Dalším prokázaným spouštěcím faktorem je až trojnásobný nárůst prostaglandinu v endometriu během folikulární a luteální fáze. Maximum vyplavování prostaglandinů do oběhu nastává během prvních 48 hodin menstruace a právě v tomto období vznikají typické záchvaty menstruační migrény. Často je současně pozorována menorigie a dysmenorea. Ostatní patofyziologické děje se neliší od dějů běžné migrenózní ataky.⁵⁴⁾

Léčba menstruační migrény

Léčba jednotlivých atak migrény během menstruace se od běžné migrény moc neliší. Ataky menstruační migrény jsou ovšem těžké, dlouhotrvající a běžnou léčbou málo ovlivnitelné (až rezistentní). Proto jsou v akutní léčbě doporučována specifická antimigrenika *triptany* jako léky první volby (např. **sumatriptan**, **naratriptan**, **eletriptan** atd.).⁵⁴⁾ Lze podat také injekční **dihydergotamin**.²⁶⁾

Akutní léčba dále využívá *nesteroidní antirevmatika*. Jejich účinek u menstruační migrény je dán inhibicí prostaglandinů, které jsou u menstruační migrény zvýšeny. U nás je nejčastěji používán **indometacin** v dávce 50 nebo 100 mg ve formě čípků.²⁶⁾ Významné jsou také **meclofenamáty**, které mají současně účinky antagonistů prostaglandinových receptorů. **Ketoprofen** navíc redukuje tvorbu leukotrienů inhibicí 5-lipoxygenázy.

U méně závažných atak se osvědčují také *analgetika*, např. **kyselina acetylsalicylová**, **paracetamol**, **metamizol** aj.⁵⁴⁾

Profylaktickou léčbu dělíme na nehormonální a hormonální. S hormonální léčbou zatím nejsou v České republice zkušenosti, dosud se u nás neprovádí. Tuto problematiku je zapotřebí nejprve prodiskutovat s gynekology a získat dostatečné zkušenosti, než bude zavedena do praxe. Mohlo by to být vhodné řešení pro určitou skupinu pacientek, u kterých zatím není léčba dostatečně účinná.²⁶⁾

Nehormonální léčba: U pravé menstruační migrény lze podávat v perimenstruačním období **antidepresiva**, **betablokátory**, **blokátory kalciových kanálů** event. **methysergid**. Zatím ovšem nebylo uskutečněno dostatečné množství klinických studií. Profylakticky lze využít i **NSAID**, která se začínou podávat 1-2 dny před začátkem menstruace a podávají se po dobu, kdy žena obvykle trpí bolestmi hlavy.

U dvou žen s tzv. *menstrually-related migraine* se jako účinná léčba ukázala kombinace **cholekalCIFerolu** (1200-1600 IU denně) a **kalcia** (1200 mg denně), podávaná po dobu 2-3 měsíců. Jedna z žen byla následně léčena ještě vitaminem D₂ (50000 IU 1x týdně) s dalším zlepšením. Tento postup zatím není patofyziologicky zcela objasněn, je třeba získat více zkušeností.

V jedné randomizované dvojité slepé placebem kontrolované studii se jako účinný ukázal **naratriptan**, podávaný v dávce 1 mg 2x denně po dobu 5 dnů se začátkem podávání 2 dny před očekávanou menstruací.

Hormonální léčba: Studie na zahraničních pracovištích ukázaly jako účinné některé hormonální přípravky, které udržují buď stabilní vysokou hladinu estrogenů nebo stabilní nízkou hladinu estrogenů.

- a) léčba zvyšující hladinu estrogenů: Osvědčil se **estradiol gel** v dávce 1,5 mg za den podávaný celkem 7 dní. Léčba se zahajuje 48 hodin před očekávaným začátkem migrény. Stabilní hladina byla dosažena také aplikací **estradiolových implantátů** a současným cyklickým podáváním **progesteronů**. Efekt byl dosažen u 96 % žen. Účinné jsou i **estradiolové náplasti** v dávce 100 µg (1.náplast byla aplikovaná 4 dny před začátkem menstruace, 2. náplast 1. den menstruace; celkem 8 dní). Náplasti 25 a 50 µg nejsou účinné.
- b) Léčba snižující hladinu estrogenů: V zahraničí je zkoumán androgenní derivát **danazol**, který potlačuje hypofýzo-ovariální osu vazbou na androgenní a progestinové receptory a inhibuje ovariální steroidogenezi. V profylaxi by mohl být účinný v dávce 200 mg 2x denně. Byl účinný u 63 % žen s menstruační migrénou, kterým byl podáván od 3. do 28. dne cyklu. Signifikantní úlevu způsobuje podávání **tamoxifenu** (tj. antiestrogen modifikující dynamiku

hladiny estrogenu) v dávce 5-15 mg za den od 7. do 14. dne luteální fáze. U žen rezistentních na předchozí léčbu se jako účinný ukázal **bromokriptin** (tj. dopaminový agonista, který inhibuje sekreci GnRH a LH) v dávce 2,5 mg 3x denně. Kontinuální léčba se ukázala jako účinnější.²⁶⁾

15.3 Migréna a hormonální antikoncepce

Migréna a hormonální kontraceptiva představují značný problém pro neurology a gynekology a to hned ze dvou důvodů. Hormonální kontraceptiva mají vliv na výskyt migrény. Druhým problémem je působení hormonálních kontraceptiv a migrény jako dvou rizikových faktorů iktu (tj. cévní mozková příhoda).²⁶⁾

Efekt kombinovaných hormonálních kontraceptiv na migrénu je různý, nejčastěji se při jejich užívání migréna zhorší (18-50 %). Poměrně často se průběh nemění (30-40 %) a v několika případech bylo zaznamenáno i zlepšení (5-10 %).⁶⁾ Nová orální kontraceptiva 3. generace (obsahující nízké hladiny estrogenu a progestinu) jsou údajně spojena s nízkou incidencí bolestí hlavy.

Nový začátek migrény obvykle nastupuje během prvních cyklů po zahájení podávání hormonální antikoncepce, ale může se dostavit až po dlouhém užívání. U mnoha žen přicházejí záchvaty především ve dnech vynechání hormonální antikoncepce, kdy se dostavuje pseudomenstruace. Pravděpodobně je to dáno poklesem hladiny steroidů. Opatřením je vysazení těchto látek, které ovšem nemusí vést k okamžité úlevě. Může se vyskytnout zpoždění půl roku až 1 rok nebo se migréna vůbec nezlepší.²⁶⁾

Studie, zabývající se užíváním hormonální antikoncepce a iktem nedávají jednoznačné výsledky, a to i kvůli užívání preparátů s různým obsahem estrogenů a progesteronu. Obecně lze shrnout, že současné užívání hormonálních kontraceptiv může zvýšit riziko iktu až 6x, zvláště u subtypu subarachnoidálního krvácení, mozkového infarktu a mozkové venózní trombózy. Riziko je vyšší u žen nad 35 roků, dále u antikoncepce s vyšším množstvím estrogenů, u kuřáček a žen s hypertenzí. Pro antikoncepční preparáty s nízkou dávkou estrogenů toto nebylo prokázáno.⁶⁾

15.4 Vliv menopauzy a hormonální substituční léčby na migrénu

Poslední fází reprodukčního života ženy, která výrazně ovlivňuje průběh migrény, je **menopauza**. K jejímu nástupu dochází v důsledku chybění ovariálních folikulů, takže

nemůže docházet k jejich stimulaci a k ovulaci. Plazmatická hladina steroidních hormonů je nízká, naproti tomu hladiny gonadotropinů vysoké. Postmenopauzální období se projevuje návaly horka, vazomotorickými změnami, které korelují s výboji v hypotalamických pacemakerových neuronech, které vedou k pulznímu uvolnění luteinizačního hormonu (LH).²⁶⁾

Z několika málo provedených studií vyplývá, že menopauza zhoršuje migrénu až u 45 % žen; 30-45 % žen nepozorovalo žádné změny a kolem 15 % zaznamenalo zlepšení. Přinejmenším některé z nárůstů bolestí hlavy kolem menopauzy nejsou přímo způsobeny hormony. Ženy, které se často v noci potí, se mohou budít a nadměrná únava je sama o sobě spouštěcím faktorem migrény. U většiny pacientek se migréna po menopauze urovná. Možná je to způsobeno tím, že hormonální kolísání ustane a koncentrace estrogenu se stabilizuje na nižších úrovních. U některých žen záchvaty pokračují léta po menopauze, někdy vykazují cyklickou charakteristiku. Důvod zůstává nejasný.⁵⁷⁾

K léčbě příznaků menopauzy a k prevenci osteoporózy se často užívá **hormonální substituční léčba (HRT)** a to samotnými estrogeny nebo v kombinaci s progestiny.²⁶⁾ Zatím se účinkem HRT na migrénu zabývalo jen velmi málo studií. Problém je složitý vzhledem k obrovskému množství různých typů a metod dostupné hormonální substituční léčby (denně užívané pilulky nebo gel, náplasti měněné jednou nebo dvakrát týdně, implantáty vkládané pod kůži každých šest měsíců). Jako u všech hormonálních případů, může i HRT migrénu u některých žen zhoršit, u jiných zlepšit. Celkově je zatím častěji pozorováno zhoršení než zlepšení. Jedinou možností, jak to zjistit, je zkusit to.⁵⁷⁾

Hodnocení souvislosti ictu a HRT je obtížné pro nedostatek validních klinických studií. Data z publikovaných studií se i diametrálně liší.⁶⁾

Co se týče opatření při zhoršení migrény v důsledku HRT, doporučuje se několik empirických postupů:

- Snížení dávky estrogenu
- Volba vhodné formy podání, udržující stabilní koncentraci estrogenu
- Změna typu estrogenu
- Přechod ze sekvenčního podávání na kontinuální

Migrénu, která se naopak v menopauze zhoršuje, lze léčit hormonální substituční léčbou.²⁶⁾

Shrnutí

Závěrem lze konstatovat, že migréna postihuje převážně mladší ženy. Iktus má větší incidenci u mužů, ženy jsou ale jeho následkem závažněji postiženy (úmrť, pohybový deficit a demence). Hormonální antikoncepce má různý vliv na migrénu, pokud mají kontraceptiva nízký obsah estrogenů, nezvyšují statisticky riziko iktu. Těhotenství migrénu zlepšuje a ve vyvinutých zemích nezvyšuje riziko iktu. V poporodním období nastává častá rekurence migrény a je zvýšené riziko iktu. Efekt HRT na migrénu se liší, častěji ji zhoršuje. Vliv HRT na iktus je nejistý.⁶⁾

16. Transformovaná migréna (TM)

Pro tuto klinickou jednotku je často používán také název „chronická každodenní bolest hlavy“. Tyto pojmy nejsou zcela totožné, ale popisují velmi nebezpečnou komplikaci primárních cefalgií s velmi podobnou patogenezí, klinickým obrazem i terapií.¹²⁾

U pacientů s TM byly objeveny 2 podskupiny: TM s a bez „nasedající“ migrény. Hlavní otázkou zůstává, zda pacienti s chronickou denní bolestí hlavy a s anamnézou migrény, ovšem bez migrenózních rysů, mají pravou TM či zda mají být posuzováni jako pacienti s chronickou tenzní bolestí hlavy bez ohledu na jejich migrenózní anamnézu.¹⁵⁾

Mnohaletým intermitentním, později každodenním, abúzem analgetik se mění reaktivita receptorů na descendentních, bolest tlumících drahách, což vede k patologickému vnímání běžných bolestivých stimulů, ale i stimulů za normálních okolností podprahových.¹²⁾ TM se vyvíjí nejčastěji právě v souvislosti s nadužíváním medikace. Může se ale vyvinout i bez této souvislosti. Pak jde o transformaci přirozenou.²⁶⁾

U těchto pacientů byla zjištěna snížená hladina beta-endorfinů v mozkomíšním moku. Z toho vyplývá, že hladina endogenních opiátů při přechodu do chronicity klesá.¹²⁾

Pacienti si stěžují na difúzní tlakovou, tupou bolest hlavy nebo na citlivost při tlaku. Bolest je oboustranná či jednostranná, je přítomna již ráno (při probuzení pacienta) a typicky trvá celý den. Vedle toho se mohou vyskytovat také pulzující bolesti, typické pro migrénu. Většinou jde o ženy, u nichž se migréna vyvinula již v dětství nebo v období dospívání. Pacientky často trpěly migrénou bez aury.²⁶⁾

Progrese onemocnění se odvíjí v následujícím pořadí. Z nekomplikované migrény se vyvíjí migréna s bolestmi hlavy i mezi atakami. Tato bolest je menší intenzity než předchozí migrenózní, ale je prakticky trvalá. Nakonec, při plně transformované migréně, je přítomna pouze kontinuální bolest hlavy, onemocnění zcela ztrácí svůj obvyklý paroxysmální charakter.¹²⁾

Rizikové faktory pro vznik transformované migrény jsou následující:

- Abúzus analgetik
- Neurotická osobnost (sklony k depresi, anxietě)
- Vnější stresující poměry (v rodině, v zaměstnání atd.)
- Menopauza

Rozhodujícím faktorem transformace je prakticky vždy dlouhodobý abúzus analgetik.¹²⁾ U pacientů se pak postupně vyvíjí tolerance na terapeutické účinky těchto léků. Postižení konzumují stále větší množství analgetik, čímž se snaží kompenzovat stále se snižující terapeutickou účinnost. Dochází tak k rozvoji transformované migrény.

Dalším vážným nebezpečím při nadužívání analgetik je selhání ledvin v důsledku analgetické nefropatie.²⁶⁾

Nejčastěji nadužívaná analgetika:

1. **Běžná periferní analgetika** (typ I dle WHO): Relativně méně potenciálně návyková, ale v praxi pro snadnou dostupnost (OTC) u nás nejčastěji nadužívaná skupina. Návyk a abúzus vzniká pomalu, je většinou stabilní, pacient bývá někdy i po mnoho let relativně kompenzován na dávce 2-3 tbl. denně. V některých případech tito pacienti po několika letech přechází na kombinovanou analgetika a abúzus se stupňuje.
2. **Kombinovaná analgetika** (typ II dle WHO): Kodein + periferní analgetikum + adjuvancia. Návyk a abúzus vzniká velmi rychle, bývá nestabilní a rychle progredující (až do 5-8 tbl. denně během několika let).
3. **Ergotaminové preparáty**: U nás vedou k návyku relativně méně často než v anglosaských zemích. Pokud návyk vznikne, mívá obvykle podobný charakter jako u analgetik I. typu dle WHO.

Pacienti jsou často závislí na dvou i více druzích analgetik.¹²⁾

Léčba transformované migrény

Terapií je plné **vynechání nadužívaného léku**. Do 48 hodin se většinou dostaví abstinenční příznaky jako intenzivnější bolest hlavy, iritabilita a anxieta. Bývají často překvapivě mírné a nevyžadují nezbytně hospitalizaci.

Vzácněji se objevují závažnější reakce. Jedná se o nauzeu, vomitus, dále o zvýšení TK a teploty. Při vysazování barbiturátů byly pozorovány i epileptické záchvaty a akutní toxická encefalopatie. V případě rozvoje těchto komplikací je nutná akutní hospitalizace.

Hospitalizace je v praxi doporučována i při vynechání kombinovaného analgetika (typ II dle WHO), nadužívaného několik let ve vyšší dávce.

Abstinenční příznaky trvají obvykle 5-10 dnů. V těžších případech lze užít trankvilizér s pomalu klesající dávkou, event. i antidepresivum. Vhodná je **podpůrná psychoterapie**.¹²⁾

Shrnutí

Transformovaná migréna je terapeuticky velmi obtížným druhem cefalgie. Ve 30-50 % případů dochází k relapsu abúzu analgetika a k opakování celého bludného kruhu.¹²⁾

17. Status migraenosus

Jako status migraenosus se označuje stav, kdy bolesti trvají, bez léčby či s léčbou, déle než 72 hodin. Zánik bolesti ve spánku nebyl dosud pozorován. Status může být často způsoben působením léků.¹⁶⁾

Diagnostická kritéria:

- A. Ataka přítomná u pacientů s migrénou bez aury je stejná jako předchozí ataky, s výjimkou jejího trvání
- B. Bolest hlavy je charakterizována oběma následujícími znaky:
 - 1. Nepřerušovaná bolest trvající déle než 72 hodin
 - 2. Těžká intenzita

C. Vyloučena jiná porucha

Příčiny těchto dlouhotrvajících atak nejsou zcela známy. Důležitou roli hrají určité spouštěcí faktory (deprese, emoční stres, nadužívání analgetik a ergotaminu, hormonální faktory aj.).⁵⁴⁾ Status migraenosus se může vyvinout i během těhotenství zhoršením běžné migrény v 1. trimestru.⁴⁸⁾

Léčba status migraenosus

Před zahájením léčby je vždy nutné znovu pátrat po vážnějších organických příčinách, které jsou případně adekvátně léčeny. Jde-li o skutečný status migraenosus, doporučuje se (po zavedení žilní flexily) následující postup (ambulantně nebo lépe při hospitalizaci):

1. Rehydratace iontovými roztoky nebo fyziologickým roztokem (1000-1500 ml)
2. Podání metoclopramidu v dávce 10 mg nebo prochlorperazinu v dávce 5-10 mg
3. Aplikace dihydroergotaminu v dávce 1 mg, při těžkých bolestech se přidává dexamethazon (4-8 mg) a diazepam (5-10 mg)
4. Při neúspěchu výše uvedené léčby do 60 minut se znovu aplikuje 0,5 mg dihydroergotaminu
5. Další možností je opakovaná podkožní aplikace sumatriptanu (max. 3 ampulky po 6 mg za 24 hodin)

Pokud tento postup nevede k výraznému zlepšení, je na místě nemocného hospitalizovat. Během hospitalizace je pacientovi podáván opakovaně po 8 hodinách dihydroergotamin (0,5-1 mg) v kombinaci s metoclopramidem po dobu 3 dnů nebo do eliminace bolestí hlavy. Silberstein doporučuje po vymizení bolestí ještě 2-3 dávky po 12 hodinách. Současně dbáme na to, aby pacient nebral další léky, byl dostatečně hydratován a kontrolujeme iontovou rovnováhu, krevní tlak a puls.

Před propuštěním se nasazuje účinná profylaxe migrény. Rovněž je třeba eliminovat případné spouštěcí faktory. U nás se nejvíce osvědčuje profylaxe kyselinou valproovou (či valproátem) v kombinaci s účinným antidepresivem. V následujícím období jsou pak potřeba častější kontroly (nejprve po 14 dnech, dále podle průběhu).⁵⁴⁾

18. Rostliny v léčbě migrény

Rostlinné lékařství bylo zpočátku vytlačeno moderní medicínou. Mezitím se dospělo k názoru, že nauka o léčení bylinami má své opodstatnění. V současné době jsou rostlinná léčiva u pacientů velmi oblíbená, zejména kombinace přírodní a klasické medicíny. Rostliny ovšem obsahují, vedle objevených účinných látek, ještě řadu látek neznámých, což je hlavní problém při použití v praxi. V klinických studiích se proto hodnotí poměr „prospěch vs. riziko“.²⁰⁾

Antimigrenózní účinek byl objeven u řady rostlin. Příznivý poměr „prospěch vs. riziko“ byl ovšem prokázán jen u některých.

Průzkumem databází byla objevena klinická studie s dobrým poměrem, týkající se *Petasitis folium*. Komise E však přesto prohlásila, že z hlediska možného rizika nemůže být terapeutická aplikace povolena.

Příznivý poměr byl dále nalezen u *Tanacetum parthenium* (Kopretina řimbaba) na základě metaanalýzy pěti klinických studií. Evropská monografie o *Tanacetum parthenium* tyto výsledky potvrdila.

Tradičně dokumentovaný účinek na migrénu mají i další rostlinné drogy jako *Strychni semen*, *Paconia radix/flos*, *Rhododendri folium* nebo *Pulsatillae herba*. V žádném z těchto případů však nehodnotila komise E poměr „prospěch vs. riziko“ jako příznivý.

Závěrem lze říci, že údaje získané z klinických studií a některé monografie doporučují u migrény pouze *Tanacetum parthenium*.¹⁴⁾

Na trhu je dostupná řada dalších publikací, ve kterých jsou uvedeny i jiné rostliny s antimigrenózním účinkem. Pro úplnost je uvádím v přehledu:

- *Iris versicolor* – Kosatec různobarevný
- *Lac caninum* – Psí mléko
- *Nux vomica* – Semeno kulčiby
- *Robinia pseudo-acacia* – Trnovník bílý-akát
- *Sanguinaria canadensis* – Krevnice kanadská
- *Spigelia anthelmia*⁵⁾
- *Alchemilla vulgaris* – Kontryhel obecný

- Cinnamomum zeylanicum – Skořicovník cejlonský
- Centaurium erythraea – Zeměžluč okolíkatá
- Primula veris – Prvosienka jarní²⁰⁾

19. Migréna a alkohol

V několika posledních desetiletích byl pečlivě studován vliv potravin a nápojů na naše zdraví. Víno bylo označeno za spouštěcí faktor bolestí hlavy.

Někteří autoři ovšem v dvojité slepé studii prokázali, že **víno** může vyvolat migrénu jen u určité podskupiny testovaných migreniků. Domnívají se, že migrenózní ataku mohou spustit i jiné faktory než samotné požití alkoholu.

Jiná studie ukázala, že **lihoviny a šampaňské víno** mají prokazatelně častější vztah k atakám migrény než jiné alkoholické nápoje. Skutečnost, že se tyto nápoje často konzumují na různých společenských akcích vedla k hypotéze, že určitou roli při výskytu migrény může hrát stres. Je pravděpodobné, že analgetické systémy (fungující abnormálně během migrény) vykazují další funkční selhání i při stresu.

K ověření této domněnky byla provedena další studie. Ta ukázala, že u nízkých dávek alkoholu je frekvence migrenózních záchvatů snižena. Dále se zjistilo, že konzumace alkoholu během stresu je spojena s významně vyšší frekvencí atak migrény (nejvíce u lihovin a šampaňského vína, méně u červeného a bílého vína a piva). U malého počtu pacientů došlo k rozvoji migrény již po nízkých dávkách alkoholu a to v nestresové situaci. Tyto osoby požívaly alkohol jednou měsíčně či méně (zbytek skupiny naopak požíval takové nápoje nejméně 3x týdně).⁴⁰⁾

20. Přehled nejčastěji používaných zkratk:

5-HT.....	5-hydroxytryptamin
a.	arterie (jednotné číslo)
aa.	arterie (množné číslo)
ASA.....	acetylsalicylová kyselina
CGRP.....	calcitonine gene-related peptide
CMP.....	cévní mozková příhoda
DHE.....	dihydroergotamin
FHM.....	familiární hemiplegická migréna
GnRH.....	gonadorelin
HEB.....	hematoencefalická bariéra
HRT.....	hormonální substituční léčba
i.m.	intramuskulární
i.n.	intranasální
IHS.....	International Headache Society
iMAO.....	inhibitory monoaminoxidázy
IU.....	mezinárodní jednotka
LH.....	luteinizační hormon
MA.....	migréna s aurou
nc.	nucleus
NMDA.....	N-methyl-D-aspartát
NO.....	oxid dusnatý
p.o.	perorální
p.r.	per rectum
s.c.	subkutánní
s.l.	sublinguální
SSRI.....	inhibitory zpětného vychytávání serotoninu
TGS.....	trigeminovaskulární systém
TK.....	krevní tlak
TM.....	transformovaná migréna
WHO.....	World Health Organization

21. Použitá literatura

1. 1. neurologická klinika: Klasifikace, klinický obraz a farmakoterapie migrény, přednáška, Praha, 2004
2. Acylpyrin tbl., SPC, Slovakofarma a.s.
3. Anděl, T., Vašut, K.: Migréna v těhotenství, (www.safebryo.cz/migrenadop.htm), listopad 2005
4. Barry, H.: Topiramate prevents migraines better than placebo, American Family Physician, 2004, (www.aafp.org/afp/20040901/tips/6.html), listopad 2005
5. Boiron, M., Payre-Ficot, A.: Homeopatie rady pro každý den, nakladatelství Boiron, 2003
6. Bousser, M.G.: Migréna, ženské hormony a ictus (Migraine, female hormones and stroke), Cephalalgia 1999, 19: 75-9. Review, (www.czech-hs.cz/detail_odbornik.php?id=762), listopad 2005
7. Cerucal, SPC, AWD Pharma GmbH und Co. KG
8. Cologno, D., Torelli, P., Manzoni, G.C.: Possible predictive factors in the prognosis of migraine with aura, Cephalalgia, 19, 1999, č. 9, s. 824-830, (www.czech-hs.cz/detail_odbornik.php?id=1103), březen 2005
9. Číselník VZP, verze platná od 1.10.2005
10. Dahlof, C.: Sumatriptan nasal spray in the acute treatment of migraine: a review of clinical studies, Cephalalgia, 1999, 19: 69-78, (www.czech-hs.cz/detail_odbornik.php?id=772), březen 2005
11. Dainese, F., Mainardi, F., Granato, A. a ost.: Serotonin syndrome: a case report, Cephalalgia, 20, 2000, č.4, s. 318, (www.czech-hs.cz/detail_odbornik.php?id=1261), březen 2005
12. Dočekal, P., Kalistová, H.: Bolesti hlavy II: Migréna a transformovaná migréna, Bolest 3/98, s.62
13. Fendrich, Z.: Farmakologie pro farmaceuty II., Praha, nakladatelství Karolinum, v tisku
14. Friede, M., Freudenstein, J.: Therapy of migraine with herbal remedies, Cephalalgia, 20, 2000, č.4, s.355, (www.czech-hs.cz/detail_odbornik.php?id=1276), duben 2005
15. Guitera, V., Munoz, J., Castillo, J.: Transformed migraine: a proposal for the modification of its diagnostic criteria based on recent epidemiological data,

- Cephalalgia 1999, č. 10, s.847-849,
(www.czech-hs.cz/detail_odbornik.php?id=1121), duben 2005
16. Headache Classification Subcommittee of the International Headache Society: The International Classification of Headache Disorders, Cephalalgia, Volume 24, Supplement 1, 2004, s.23-87
 17. Huffman, G., B.: Children, Intractable Migraine and IV Prochlorperazine, American Family Physician, 2001, (www.aafp.org/afp/20011115/tips/3.html), listopad 2005
 18. Huffman, G., B.: Safety of Triptans in Migraine Therapy: A Review, American Family Physician, 2002, (www.aafp.org/afp/20020615/tips/5.html), listopad 2005
 19. Huntington, J., Yuan, C., L.: Topiramate (Topamax) for Migraine Prevention, American Family Physician, 2005, (www.aafp.org/afp/20051015/steps.html), listopad 2005
 20. Iburg, A.: Lexikon přírodní medicíny, Rebo Productions, 2005
 21. Imigran 100 mg, SPC, Glaxo Group Ltd.
 22. Inflamac 75 SR, SPC, Spirig Eastern a.s.
 23. Kandt, R. S.: Childhood migraine, 1999
 24. Kathpal, G., S.: Are all triptans alike?, Cephalalgia, 20, 2000, č.4, s.339-340,
(www.czech-hs.cz/detail_odbornik.php?id=1279), duben 2005
 25. Koblihová H., Čadíková B.: Migrenózní bolesti hlavy – klasifikace a farmakologická léčba, seminář na Farmaceutické fakultě v HK dne 19.11. 2004
 26. Kotas, R. a kol.: Migréna, patofyziologie a léčba, Praha, Maxdorf, 2001, 195 s.
 27. Kotas, R.: Nové možnosti v léčbě migrény, Bolest 2001, Plzeň, 20.5. 2001
 28. Kotas, R., Vožehová, S., Ambler, Z.: Triptany v léčbě záchvatů migrény, Plzeň, 2001
 29. Kotas, R.: Migréna v roce 2000 – co nového víme o její podstatě a léčbě? (novinky z celosvětového kongresu Headache World 2000 v Londýně,
(www.czech-hs.cz/detail_laik.php?id=1458), únor 2005
 30. Lewis, D., W.: Headaches in Children and Adolescents, American Family Physician, 2002, (www.aafp.org/afp/20020215/625.html), listopad 2005
 31. Logemann, C., D., Rankin, L., M.: Newer Intranasal Migraine Medications, American Family Physician, 2000, (www.aafp.org/afp/20000101/180.html), listopad 2005
 32. Lullman, H., Mohr, K., Wehling, M.: Farmakologie a toxikologie, Grada Publishing, Praha, 2002, s.131

33. Malapira, A., Mendizabal, J.: Migraine Headache, November 16, 2004, (www.emedicine.com/neuro/topic218.htm), duben 2005
34. Medical Tribune, ročník 1, číslo 16, 10. října 2005, Migréna – stále podceňovaná choroba, s.22
35. Měsíčník pro lékaře a farmaceuty č. 11/2004, Farmakoterapeutické informace: Farmakoterapie migrény, 1. část
36. Měsíčník pro lékaře a farmaceuty č. 12/2004, Farmakoterapeutické informace: Farmakoterapie migrény, 2. část
37. Micro-verze AISLP, verze 2005.3 platná k 1.7.2005
38. Migraeflux orange N, SPC, Hennig Arzneimittel GmbH und Co. KG
39. Motilium, SPC, Janssen Pharmaceutica N. V.
40. Nicolodi, M., Sicuteri, F.: Wine and migraine: a popular prejudice against an old ally, *Cephalalgia*, 20, 2000, č.4, s.321-322, (www.czech-hs.cz/detail_odbornik.php?id=1262), duben 2005
41. O'Quinn, S., Davis, R., L., Gutterman, D., L., Pait, G., D., Foy, A., W.: Prospective large-scale study of the tolerability of subcutaneous sumatriptan injection for acute treatment of migraine, *Cephalalgia*, 1999, 19:223-31, (www.czech-hs.cz/detail_odbornik.php?id=771), březen 2005
42. Paralen 500 tbl., SPC, Zentiva a.s.
43. Preza, B., Ciraku, L., Haxhihyseni, D.: Headache and hypertension, *Cephalalgia*, 20, 2000, č.4, s. 362-363, (www.czech-hs.cz/detail_odbornik.php?id=1277), březen 2005
44. Remedia, Farmakoterapeutický dvouměsíčník pro lékaře a farmaceuty, 13. ročník, 5/2003, vyšlo 20.11. 2003, s.308-311
45. Robbins, L.: Intravenous valproate for prolonged migraine headache, *Cephalalgia*, 20, 2000, č.4, s.333, (www.czech-hs.cz/detail_odbornik.php?id=1259), duben 2005
46. Sances, G., Granella, F., Nappi, R., E. a ost.: Course of migraine during pregnancy and postpartum. A prospective study - preliminary data, *Cephalalgia*, 20, 2000, č.4, s.308, (www.czech-hs.cz/detail_odbornik.php?id=1260), listopad 2005
47. Shimomura, T., Murakami, F., Kotani, K., Ikawa, S., Kono, S.: Platelet nitric oxide metabolites in migraine, *Cephalalgia*, 1999, 19:218-22, (www.czech-hs.cz/detail_odbornik.php?id=770), únor 2005
48. Silberstein, S., D.: Status migrainosus, 1999

49. Silberstein, S.: Migraine, Lancet January 31, 2004; 363:381-91,
(www.aafp.org/afp/20041001/tips/8.html), listopad 2005
50. Stone, K., J., Viera, A., J., Parman, C., L.: Off-Label Applications for SSRIs,
American Family Physician, 2003, (www.aafp.org/afp/20030801/498.html), listopad
2005
51. Svensson, D., A., Larsson, B., Bille, B., Kichtenstein, P.: Genetic and environmental
influences on recurrent headaches in eight to nine year-old twins, Cephalgia, 19,
1999, č.10 , s.866-872, (www.czech-hs.cz/detail_odbornik.php?id=1123), únor
2005
52. Tronvik, E. et al.: Prophylactic treatment of migraine with an angiotensin II receptor
blocker. A randomized controlled trial, JAMA January 1, 2003; 289:65-9,
(www.aafp.org/afp/20030615/tips/10.html), listopad 2005
53. Vokurka, M., Hugo, J. a kol.: Praktický slovník medicíny, Praha, Maxdorf, 2004,
s.68, s.265
54. Waberžinek, G.: Bolesti hlavy, Praha. Triton, 2000, 186 s.
55. Waberžinek, G.: Etiopatogenéza migrény, přednáška, Praha, 2004
56. Walling, A., D.: Comparing Oral Triptans in Treatment of Acute Migraine,
American Family Physician, 2002, (www.aafp.org/afp/20020401/tips/8.html),
listopad 2005
57. Zentiva, a.s.: 6. Bolesti hlavy u žen, 2005,
(www.zdravcentra.cz/cps/rde/xchg/zc/xsl/3141_2433.html), listopad 2005

22. Přílohy

Příloha 1: Dotazník MIDAS²⁵⁾

Dotazník MIDAS

Tento dotazník slouží ke zjištění závažnosti Vašich bolestí hlavy a výsledek umožňuje zahájení pro Vás co neúčinnější léčby. Přečtěte si, prosím, pozorně následující otázky týkající se výskytu všech bolestí hlavy, které jste prodělal(a) v posledních 3 měsících. Svou odpověď vyznačte do předtištěných políček umístěných vpravo od otázky. V případě, že jste činnost uvedenou v otázkách v posledních 3 měsících nevykonával(a), uveďte do políček vpravo nulu.

Příjmení: _____

Jméno: _____

Datum: _____

Po vyplnění dotazníku spočítejte celkový počet dnů z odpovědí na otázky 1 až 5 a zapište jej do kolonky CELKOVÉ SKÓRE (otázky A a B nezahrnujte do součtu).

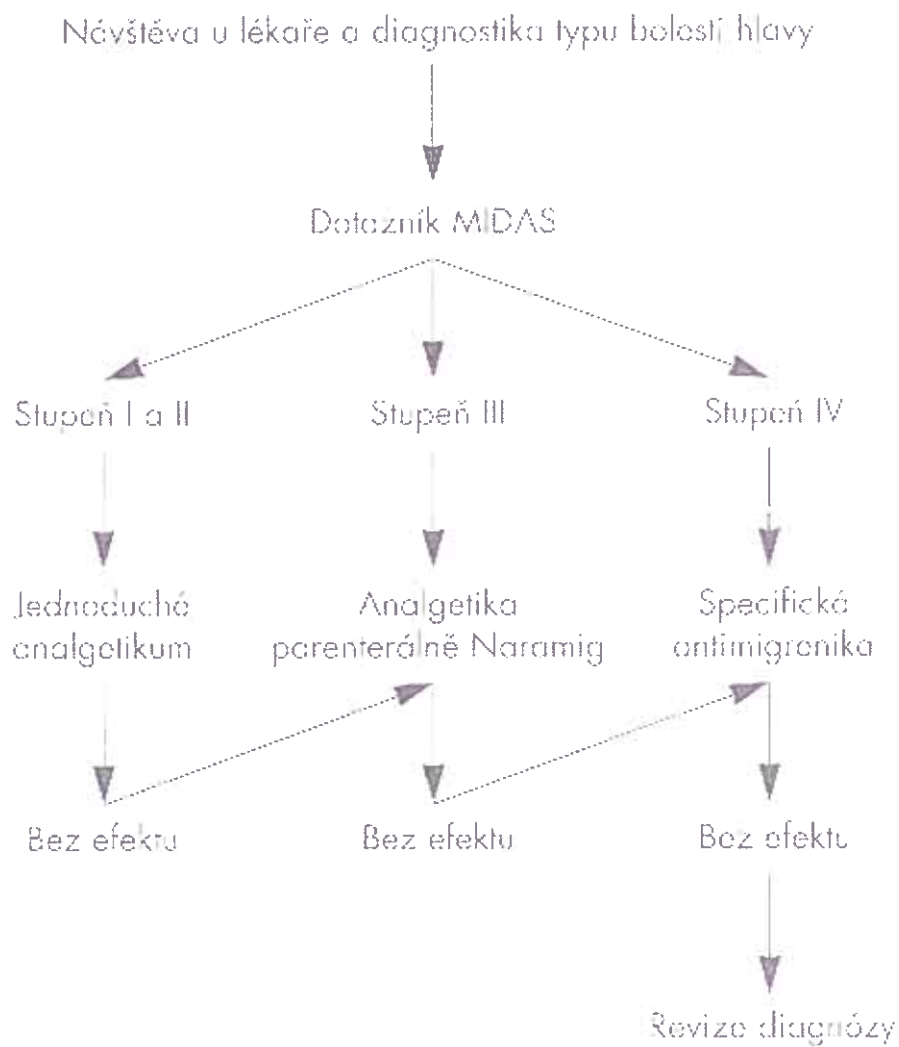
Otázka č.	Počet dnů
1 Kolik dnů v posledních 3 měsících jste z důvodu bolesti hlavy nebyl(a) v práci nebo ve škole?	<input type="text"/>
2 Kolik dnů v posledních 3 měsících byla Vaše aktivita v práci nebo ve škole snížena na polovinu nebo méně z důvodu bolesti hlavy? (Nezapočítávejte dny, které jste již uvedl(a) v otázce 1)	<input type="text"/>
3 Kolik dnů v posledních 3 měsících jste nebyl(a) schopen(na) vykonávat domácí práce z důvodu bolesti hlavy?	<input type="text"/>
4 Kolik dnů v posledních 3 měsících byla Vaše aktivita v domácnosti snížena na polovinu nebo méně z důvodu bolesti hlavy? (Nezapočítávejte dny, které jste již uvedl(a) v otázce 3)	<input type="text"/>
5 Kolik dnů v posledních 3 měsících jste nebyl(a) schopen(na) rodinných, společenských nebo s volným časem spojených aktivit z důvodu bolesti hlavy?	<input type="text"/>
Celkové skóre	<input type="text"/>
Počet dnů	
A Kolik dnů v posledních 3 měsících jste měl(a) bolesti hlavy? (Pokud bolesti trvaly déle než 1 den, započítávejte každý den zvlášť)	<input type="text"/>
B Ve škále 0 - 10 zaškrtněte, jak silné v průměru Vaše bolesti hlavy byly a do políček vpravo zapište výsledek hodnocení (0 = žádné bolesti, 10 = nejsilnější možné bolesti)	<input type="text"/>
<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4 <input type="checkbox"/> 5 <input type="checkbox"/> 6 <input type="checkbox"/> 7 <input type="checkbox"/> 8 <input type="checkbox"/> 9 <input type="checkbox"/> 10	

Je-li Vaše celkové skóre vyšší než 5, obraťte se na svého ošetřujícího lékaře.
Vypíňený dotazník vezměte laskavě s sebou.

Součet dnů ze všech 5 otázek udává stupeň závažnosti migrény:

- St. I skóre 0-5
- St. II skóre 6-10
- St. III skóre 11-20
- St. IV skóre 21 a více

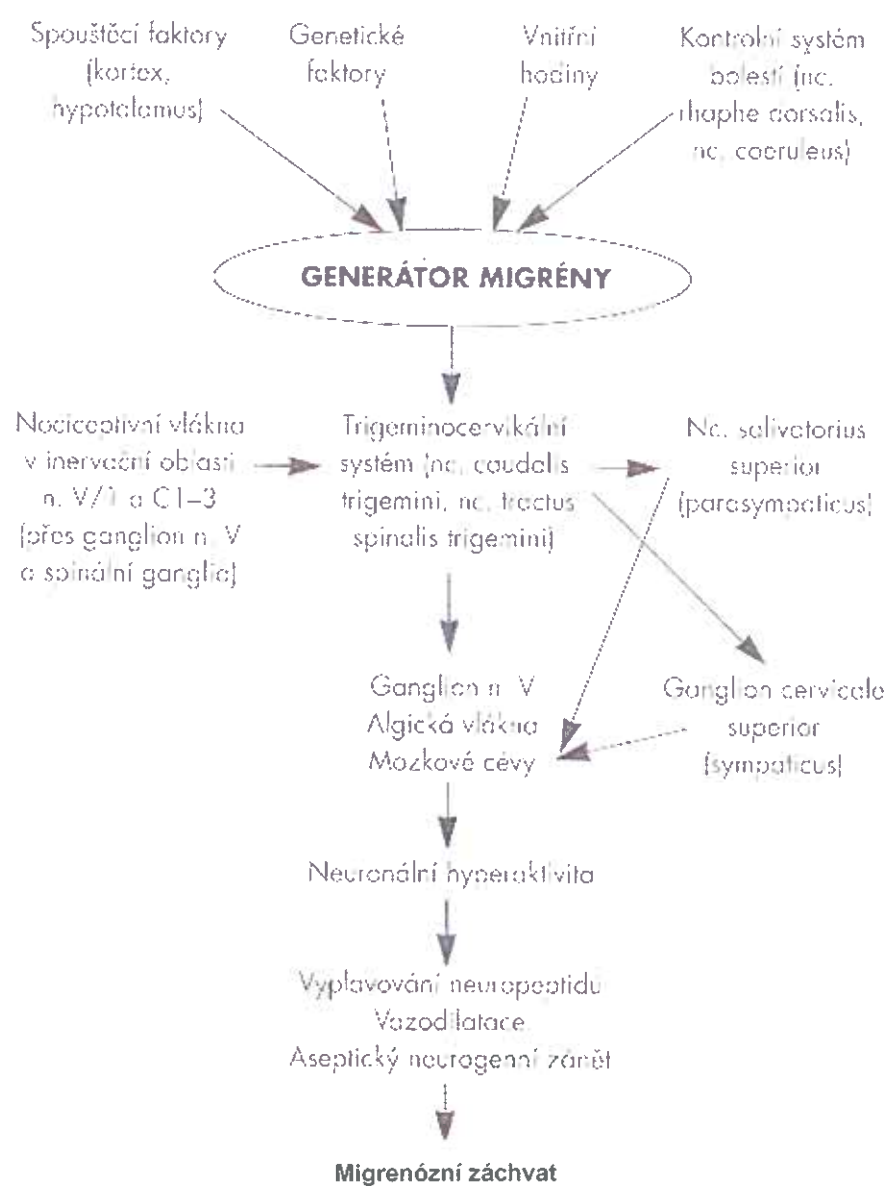
Příloha 2: Výběr léčby migrény podle dotazníku MIDAS⁵⁴⁾



Příloha 3: Blokové schéma patofyziologie migrény⁵⁴⁾

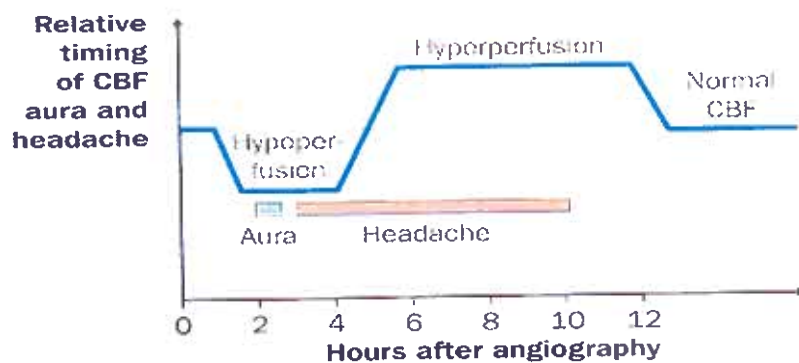
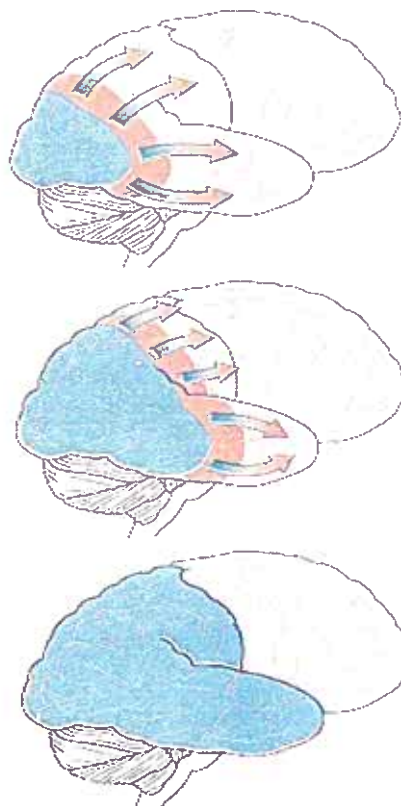
Gerhard Waberžinek / Migréna – diagnostika a léčba

Schéma 1: Blokové schéma patofyziologie migrény



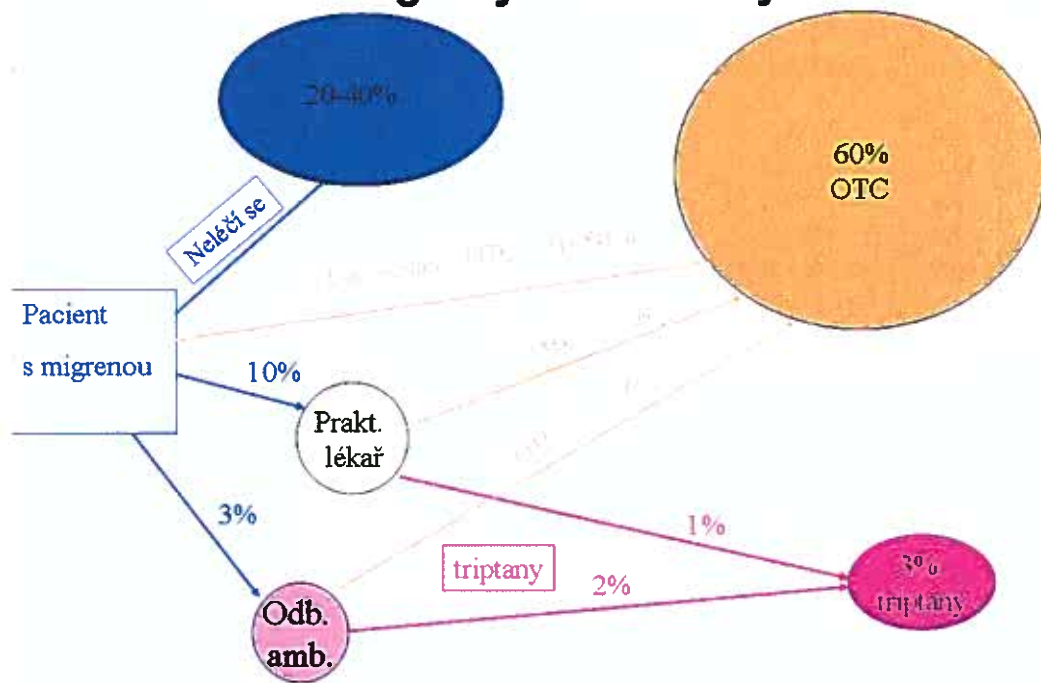
Příloha 4: Hypotéza vývoje ataky migrény s auroou založená na přítomnosti korové šířící se deprese. Obrázky ukazují laterální pohled na lidský mozek v různých časových obdobích na začátku ataky. Časový interval mezi jednotlivými obrázky je přibližně 30 min. Modrá barva představuje oblast sníženého krevního průtoku, červená barva oblast depolarizace nervových buněk v průběhu prvních 5 minut šířící se deprese.²⁶⁾

HEADACHE AND CBF



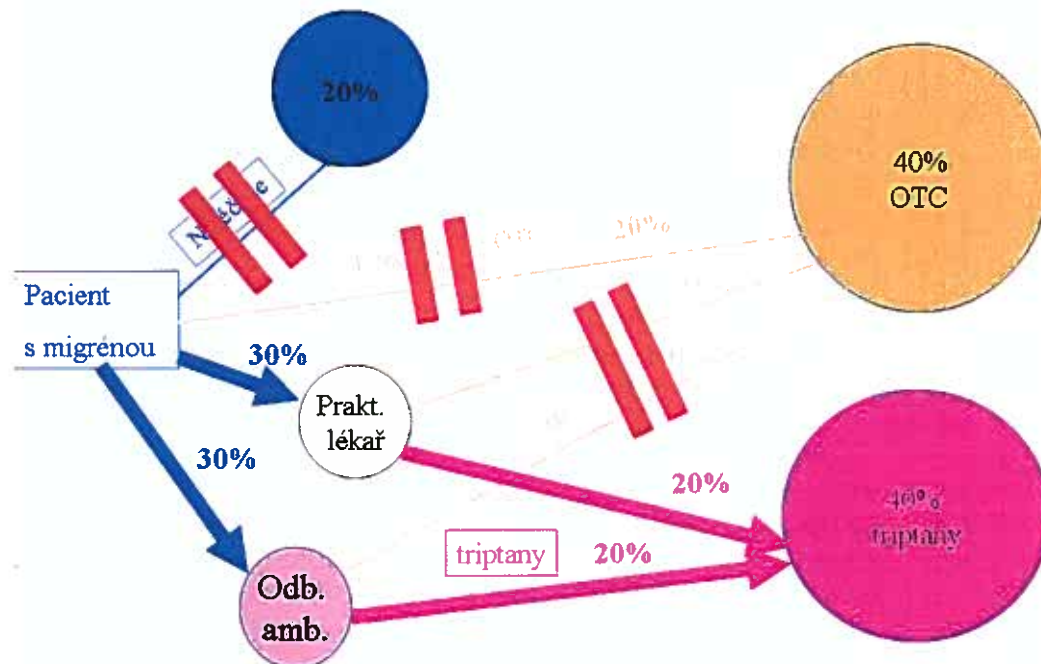
Příloha 5: Léčba migrény – současný stav¹⁾

Léčba migrény – současný stav



Příloha 6: Léčba migrény – cílový stav¹⁾

Léčba migrény - cílový stav



Příloha 7: Seznam LP v léčbě migrény (podle účinné látky; stav k 31.12. 2005)³⁷⁾

Název látky	Název LP	Konc. úč. látky*	LF	ZP	R
Acetylsalicylová kyselina*	Acifein	250 mg	por.tbl.nob.	p.o.	R
	Acylcoffin	450 mg	tbl.	p.o.	R
	Alka-seltzer	324 mg	por.tbl.eff.	p.o.	R
	Alnagon	380 mg	tbl.	p.o.	R
	Aspirin	500 mg	tbl.	p.o.	R
	Cephyl	100 mg	por.tbl.nob.	p.o.	C
	Neo-cephyl	330 mg	por.tbl.nob.	p.o.	R
	Godasal 500	500 mg	tbl.	p.o.	R
	Lyhpec	330 mg	por.tbl.nob.	p.o.	B
	Tomapyrin	250 mg	por.tbl.nob.	p.o.	R
Amitriptylin hydrochlorid	Amitriptylin Léčiva	22,63 mg ve 2 ml	inj.	i.m.	R
	Amitriptylin Slovakofarma	28,3 mg	tbl.obd.	p.o.	R
Atenolol	Apo-atenol 50/100 mg	50/100 mg	tbl.obd.	p.o.	R
	Ateblocor	100 mg	por.tbl.flm.	p.o.	R
	Atehexal 25/50/100	25/50/100 mg	por.tbl.flm.	p.o.	R
	Atenobene 25/50/100 mg	25/50/100 mg	por.tbl.flm.	p.o.	R/R/R
	Atenolol AL 25/50/100	25/50/100 mg	por.tbl.nob.	p.o.	R
	Blocotenol 50/100 mg	50/100 mg	por.tbl.nob.	p.o.	C
	Tenoretic	100 mg	por.tbl.flm.	p.o.	R
	Tenormin	0,5 mg v 1 ml	inj.sol.	i.v.	R
Tenormin 50/100	50/100 mg	tbl.obd.	p.o.	R	
Cinarizin	Arlevert	20 mg	tbl.	p.o.	R
	Cinarizin LEK 25/75 mg	25/75 mg	por.tbl.nob.	p.o.	R
	Cinnabene	75 mg	por.cps.mol.	p.o.	R
	Stugeron	25 mg	tbl.	p.o.	R
	Stugeron forte	75 mg	cps.	p.o.	R
Cyproheptadin hydrochlorid	Peritol	4 mg	por.tbl.nob.	p.o.	R
	Peritol	40 mg ve 100 ml	por.sir.	p.o.	R
Dihydroergotamin-mesylát	Dihydergot nosní sprej	4 mg v 1 ml	spr.nas.	i.n.	R
	Clavigrenin forte	5 mg v 1 ml	por.gtt.sol.	p.o.	R
Diklofenak	Dicloream 100	100 mg	sup.	p.r.	R
	Inflamac 75 SR	75 mg	por.cps.pro.	p.o.	R
	Myogit 25/50	23,3/46,6 mg	tbl.ent.	p.o.	R
Domperidon	Motilium	10 mg	por.tbl.flm.	p.o.	R
Eletriptan	Relpax 20/40/80 mg	20/40/80 mg	tbl.obd.	p.o.	R/R/R
Flunarizin	Sibelium	5 mg	por.cps.dur.	p.o.	B
Fluoxetin	Apo-fluoxetine	20 mg	cps.	p.o.	R
	Deprenon	20 mg	cps.	p.o.	R
	Deprex Léčiva	20 mg	por.cps.dur.	p.o.	R
	Flozet 10 mg	10 mg	por.cps.dur.	p.o.	R
	Flozet 20 mg	20 mg	cps.	p.o.	R
	Flumirex	20 mg	cps.	p.o.	R
	Fluoxetin-ratiopharm 20mg	20 mg	por.cps.dur.	p.o.	R
	Fluoxin	20 mg	por.cps.dur.	p.o.	R
	Fluoxin 10/20	10/20 mg	por.tbl.flm.	p.o.	X
	Fluzak	20 mg	por.cps.dur.	p.o.	R
	Magrilan	20 mg	cps.	p.o.	R
	Milezin	20 mg	por.cps.dur.	p.o.	B
	Portal	20 mg	por.cps.dur.	p.o.	R
Frovatriptan	Fromen	2,5 mg	por.tbl.flm.	p.o.	R
	Recur	2,5 mg	por.tbl.flm.	p.o.	R

Gabapentin	Gabalept 100/300/400 mg	100/300/400 mg	por.cps.dur.	p.o.	R
	Gabalept 600/800 mg	600/800 mg	por.tbl.flm.	p.o.	R
	Gabator 100/300/400 mg	100/300/400 mg	por.cps.dur.	p.o.	R
	Neurontin 100/300/400 mg	100/300/400 mg	por.cps.dur.	p.o.	R
	Neurontin 600/800 mg	600/800 mg	por.tbl.flm.	p.o.	R
Chlorpromazin-hydrochlorid	Plegomazin 0,5/2,5 %	5/25 mg v 1 ml	inj.	i.m.,i.v.	R
	Plegomazin 25/100 mg	25/100 mg	por.tbl.obd.	p.o.	R
Ibuprofen*	Apo-ibuprofen 400 mg	400 mg	tbl.obd.	p.o.	R
	Brufen 400	400 mg	por.tbl.flm.	p.o.	R
	Brufen sirup	20 mg v 1 ml	por.sir.	p.o.	R
	Dolgit 800	800 mg	por.tbl.flm.	p.o.	R
	Ibalgin 200	200 mg	tbl.obd.	p.o.	R
	Ibalgin 400/600	400/600 mg	por.tbl.flm.	p.o.	R
	Ibalgin 800 SR	800 mg	por.tbl.ret.	p.o.	R
	Ibalgin fast	400 mg	por.plv.sus.	p.o.	R
	Ibalgin sus	20 mg v 1 ml	sus.	p.o.	R
	Ibufein	200 mg	por.tbl.flm.	p.o.	R
	Ibumax 400 mg	400 mg	por.tbl.flm.	p.o.	R
	Ibuprofen 200/400/600	200/400/600 mg	por.tbl.flm.	p.o.	R
	Léčiva				
	Ibuprofen AL 400	400 mg	tbl.obd.	p.o.	R
	Ibuprofen sus Léčiva	20 mg v 1 ml	por.sus.	p.o.	R
	Modafen	200 mg	tbl.obd.	p.o.	R
	Nurofen	200 mg	por.tbl.obd.	p.o.	R
	Nurofen Active	200 mg	orm.tbl.buc.	p.o.	R
	Nurofen Advance	200 mg	por.tbl.flm.	p.o.	R
	Nurofen Forte	400 mg	tbl.obd.	p.o.	R
	Nurofen Liquid Capsules	200 mg	por.cps.	p.o.	R
	Nurofen pro děti	100 mg v 5 ml	sus.por.	p.o.	R
	Nurofen pro děti Active	100 mg	orm.tbl.dis.	p.o.	R
Pabiprofen	200 mg	tbl.obd.	p.o.	R	
Solpaflex	300 mg	por.cps.rdr.	p.o.	R	
Imipramin hydrochl.	Melipramin	25 mg	tbl.obd.	p.o.	R
Indometacin*	Apo-indomethacin	25 mg	cps.	p.o.	B
	Apo-indomethacin 25/50	25/50 mg	cps.	p.o.	R/R
	Indometacin 50/100	50/100 mg	sup.	p.r.	R
	Berlin-Chemie				
Ketoprofen*	Ketobene	100 mg	sup.	p.r.	R
	Ketobene 50/100	50/100 mg	tbl.obd.	p.o.	R
	Ketofen 1%,10% A.U.V.	1/10 g ve 100 ml	inj.	i.m.,i.v.	R
	Ketonal Forte	100 mg	tbl.obd.	p.o.	R
	Ketonal Retard	150 mg	tbl.ret.	p.o.	R
	Profenid 100 mg	100 mg	por.tbl.flm.	p.o.	R
	Profenid čípky	100 mg	rct.sup.	p.r.	B
	Profenid S.R. 200 mg	200 mg	por.tbl.ret.	p.o.	R
Profenid SR	200 mg	por.tbl.ret.	p.o.	B	
Lamotrigin	Danoptin 25/50/100 mg tbl.	25/50/100 mg	por.tbl.nob.	p.o.	R
	Epiral 25/50/100	25/50/100 mg	por.tbl.nob.	p.o.	R
	Epitrigine 25/50/100/200mg	25/50/100/200mg	por.tbl.nob.	p.o.	R
	Lamictal 2/5/25/100 mg	2/5/25/100 mg	por.tbl.mnd.	p.o.	R
	Lamictal 25/50/100 mg	25/50/100 mg	por.tbl.nob.	p.o.	R
	Lamogine 25/50/100 mg	25/50/100 mg	por.tbl.nob.	p.o.	R
	Lamogine 5 mg	5 mg	por.tbl.mnd.	p.o.	R

	Lamotri hexal 100 tab sus	100 mg	tbl.sus.	p.o.	R
	Lamotri hexal 25/50/100 tablety	25/50/100 mg	por.tbl.nob.	p.o.	R
	Lamotrigin-ratiopharm 25/50/100 mg	25/50/100 mg	por.tbl.nob.	p.o.	R
	Plexxo 25/50/100	25/50/100 mg	por.tbl.nob.	p.o.	R
Lithium carbonate	Contemnlol	500 mg	tbl.ret.	p.o.	R
	Lithium carb. Slovakofarma	300 mg	tbl.	p.o.	R
Metoclopramid	Pramidin 10/20	200/400 mg v 1 ml	spr.nas.	i.n.	R
	Cerucal	10 mg ve 2 ml	inj.sol.	i.m.,i.v.	R
	Cerucal	10 mg	por.tbl.nob.	p.o.	R
	Degan	10 mg ve 2 ml	inj.	i.m.,i.v.	R
	Degan	10 mg	tbl.	p.o.	R
	MCP Hexal 10	10 mg	tbl.	p.o.	R
Metoprolol succinát	Betaloc ZOK 100 mg	100 mg	por.tbl.ret.	p.o.	R
	Betaloc ZOK 25/50/200 mg	25/50/200 mg	tbl.ret.	p.o.	R/R/R
Metoprolol tartrát	Apo-metoprolol 50/100	50/100 mg	tbl.	p.o.	R
	Betaloc 1 mg/ml	1 mg v 1 ml	inj.	i.v.	R
	Betaloc 100 mg	100 mg	tbl.	p.o.	R
	Betaloc SR 200 mg	200 mg	tbl.ret.	p.o.	R
	Betaloc ZOK 100 mg	100 mg	por.tbl.ret.	p.o.	R
	Betaloc ZOK 25/50/200 mg	25/50/200 mg	tbl.ret.	p.o.	R/R/R
	Egilok 25/50/100 mg	25/50/100 mg	tbl.	p.o.	R
	Emzok 50/100/200 mg	50/100/200 mg	por.tbl.	p.o.	R
	Metoprolol AL 100	100 mg	por.tbl.	p.o.	R
	Metoprolol AL 200 ret.	200 mg	por.tbl.	p.o.	R
	Vasocardin 50/100	50/100 mg	tbl.	p.o.	R
	Vasocardin 25	25 mg	por.tbl.	p.o.	R
	Vasocardin SR 200	200 mg	por.tbl.	p.o.	R
Naproxen	Napsyn	250 mg	por.tbl.nob.	p.o.	R
Naratriptan	Naramig 2,5 mg	2,5 mg	tbl.obd.	p.o.	R
Nortriptylin	Nortrilen	25 mg	tbl.	p.o.	R
Paracetamol*	Acifein	200 mg	por.tbl.nob.	p.o.	R
	Algyl	200 mg	por.tbl.nob.	p.o.	R
	Apo-acetaminophen 325/500 mg	325/500 mg	tbl.	p.o.	R/R
	Ataralgin	325 mg	por.tbl.nob.	p.o.	B
	Ben-u-ron	4 g ve 100 ml	por.sir.	p.o.	R
	Ben-u-ron 125/250/500/ 1000 mg	125/250/500/1000mg	sup.	p.r.	R
	Benuron	500 mg	tbl.	p.o.	R
	Calpol	24 mg v 1 ml	sus.	p.o.	R
	Daleron	500 mg	por.tbl.nob.	p.o.	R
	Effect comfort 500 mg	500 mg	por.tbl.dis.	p.o.	R
	Efferalgan 500 mg	500 mg	tbl.eff.	p.o.	R
	Korylan	325 mg	por.tbl.nob.	p.o.	R
	Medipyrin	500 mg	tbl.	p.o.	B
	Mexalen	125/250/500/1000mg	rct.sup.	p.r.	R/R/R/R
	Mexavit	500 mg	tbl.eff.	p.o.	R
	Migraeflux orange N	500 mg	tbl.obd.	p.o.	R
	Migränerton	500 mg	por.cps.dur.	p.o.	R
	Panadol	500 mg	por.tbl.flm.	p.o.	R
	Panadol Ultra	500 mg	por.tbl.nob.	p.o.	R
	Panadol Ultra Rapid	500 mg	por.tbl.eff.	p.o.	R

	Paralen 500	500 mg	tbl.	p.o.	R
	Paralen 500 SUP	500 mg	rct.sup.	p.r.	R
	Paralen Extra proti bolesti	500 mg	por.tbl.flm.	p.o.	R
	Paralen Plus	325 mg	por.tbl.flm.	p.o.	R
	Saridon	250 mg	por.tbl.nob.	p.o.	R
	Solpadeine	500 mg	por.cps.dur.	p.o.	R
	Talvosilen 250/500/1000	250/500/1000 mg	sup.	p.r.	R
	Talvosilen forte	500 mg	cps.	p.o.	R
	Tomapyrin	200 mg	por.tbl.nob.	p.o.	R
	Valetol	150 mg	por.tbl.nob.	p.o.	R
Pizotifen	Sandomigran 0,5 mg	0,5 mg	por.tbl.obd.	p.o.	R
Rizatriptan	Maxalt 10 mg	10 mg	tbl.	p.o.	C
	Maxalt RPD 10 mg	10 mg	tbl.	p.o.	C
Sumatriptan	Imigran	6 mg v 0,5 ml	inj.	s.c.	R
	Imigran 10/20 mg	10/20 mg v 0,1 ml	spr.nas.	i.n.	R
	Imigran 50/100 mg	50/100 mg	tbl.obd.	p.o.	R
	Imigran sprintab 50/100 mg	50/100 mg	por.tbl.dis.	p.o.	R
	Rosemig 50/100 mg	50/100 mg	por.tbl.flm.	p.o.	R
	Sumigra 50/100 mg	50/100 mg	por.tbl.flm.	p.o.	R
Tolfenamová kys.	Migea rapid	200 mg	por.tbl.nob.	p.o.	R
Topiramát	Topamax 25/50/100 mg	25/50/100 mg	por.tbl.flm.	p.o.	R
	Topamax 15 mg	15 mg	por.cps.dur.	p.o.	R
Valproová kys.	Convulex	43,4 mg v 1 ml	sir.	p.o.	R
	Convulex 150/300/500 mg	150/300/500 mg	por.cps.dur.	p.o.	R
	Depakine Chrono 300/500 mg	300/500 mg	por.tbl.ret.	p.o.	R
	mg Sécable		por.gra.ret.	p.o.	X
Verapamil hydrochlorid	Isoptin 40/80 mg	40/80 mg	por.tbl.flm.	p.o.	R
	Isoptin SR 240 mg	240 mg	por.tbl.pro.	p.o.	R
	Lekoptin	2,05 mg v 1 ml	inj.	i.v.	R
	Lekoptin 80/120 mg	80/120 mg	por.tbl.flm.	p.o.	R
	Lekoptin 40 mg	40 mg	drg.	p.o.	R
	Tarka	180 mg	por.cps.rdr.	p.o.	R
	Verahexal 40/80/120	40/80/120 mg	tbl.obd.	p.o.	R
	Verahexal KHK ret.	120 mg	por.tbl.pro.	p.o.	R
	Verahexal RR	240 mg	tbl.ret.	p.o.	R
	Verapamil AL 40/80/120	40/80/120 mg	por.tbl.flm.	p.o.	R
	Verapamil AL 240 ret.	240 mg	por.tbl.ret.	p.o.	R
	Verogalid ER 240 mg	240 mg	por.tbl.pro.	p.o.	R
Vigabatrin	Sabril	500 mg	por.tbl.flm.	p.o.	R
Zolmitriptan	Zomig nasal spray	5 mg v 1 dávce	nas.spr.sol.	i.n.	R
	Zomig rapimelt	2,5 mg	orm.tbl.buc.	p.o.	R
	Zomig 2,5/5 mg	2,5/5 mg	por.tbl.flm.	p.o.	R

Vysvětlivky:

D-dostupnost na trhu

LF-léková forma

LP-léčivý přípravek

R-registrace

ZP-způsob podání

*-pouze vybrané LP

"-u tablet vztaženo na 1 tbl. (popř. na 1 cps.)

B-použití do skončení exp.

B-použití do skončení exp., je v ceníku pojišťovny

R-aktuální registrace

R-aktuální registrace, je v ceníku pojišťovny

C-zrušená reg., doprodej

C-zrušená reg., doprodej, je v ceníku pojišťovny

X-registrační řízení ČR

Příloha 8: Akutní léčba dle zahraničních zdrojů³³⁾

Léková skupina:	Zástupci:	Dávkování pro dospělého:	Dávkování pro dítě:
TRIPTANY	Sumatriptan	25-100 mg p.o. 2.dávka: až 100 mg p.o. Max. denní dávka: 300 mg/den	Tbl.: 12,5-25 mg p.o., max.100mg/den
		5-20 mg i.n. do 1 nosní dírky 2.dávka: po 2 h Max. denní dávka: 40 mg/den	Nosní sprej: 5 mg i.n.
		6 mg s.c. 2.dávka: po 1 h Max. denní dávka: 26 mg/den	Injekce: 0,02 mg/kg s.c.
	Zolmitriptan	2,5-5 mg p.o. 2.dávka: po 2 h Max. denní dávka: 10 mg/den	2,5 mg p.o., max. 10 mg/den
	Naratriptan	2,5 mg p.o. 2.dávka: po 4 h	1 mg p.o., max. 5 mg/den
	Rizatriptan	5-10 mg p.o. 2.dávka: po 2 h Max. denní dávka: 30 mg/den	5 mg p.o., max.30mg/den
	Almotriptan	6,25-12,5 mg p.o. Max. denní dávka: 25 mg/den	Nedefinováno
	Frovatriptan	2,5 mg p.o.	<18 let: není uvedeno >18 let: jako u dospělých
Eletriptan	20-40 mg p.o. 2.dávka: po 2 h Max. denní dávka: 80 mg/den	<18 let: není uvedeno >18 let: jako u dospělých	
ERGOTAMINOVÉ ALKALOIDY	Ergotamin tartrát	1 mg p.o. Další dávky: každých 30 min Max. dávka: 6 mg na ataku	Nedefinováno
		1-2 mg s.l. Další dávky: každých 30 min Max. dávka: 6 mg na ataku	
		1-2 mg p.r. Další dávky: každých 30 min Max. dávka: 4 mg na ataku	
	DHE	0,5 mg i.n. do každé nosní dírky 2.dávka: po 15 min Max. denní dávka: 2 mg/den	Nedefinováno
0,5-1 mg i.m., s.c. 2.dávka: po 1 h Max. denní dávka: 3 mg/den			
1 mg i.v. s/bez metoclopramidu Další dávky: po 8 h Vhodné pro léčbu st. migrenosus a v akutních případech.			
ANALGETIKA	Acetaminophen	650-1000 mg p.o. Dávku lze opakovat po 1-2 h	10 mg/kg p.o. Děti 3-6 let: max. 720 mg/den Děti 6-12 let: max. 2,6 g/den
	Propoxyphen	<i>Propoxyphen hydrochlorid:</i> 65 mg p.o. Další dávky: po 4 h Max. denní dávka: 390 mg/den <i>Propoxyphen napsylát:</i>	Nedefinováno

		100 mg p.o. Další dávky: po 4 h Max. denní dávka: 600 mg/den	
	Oxycodon	5 mg p.o. Další dávky: po 6 h	Nedefinováno
	Morfin	10-30 mg p.o. Další dávky: po 4 h 5-20 mg/70 kg i.m., s.c. Další dávky: po 4 h	Nedefinováno
	Meperidin	50-150 mg p.o., i.m., s.c. Další dávky: po 3-4 h	1-1,8 mg/p.o., i.m., s.c. Další dávky: po 3-4 h Nepřekročit max. denní dávku pro dospělého.
	Hydromorfon	2-4 mg p.o. Další dávky: po 4-6 h	Nedefinováno
	Butorfanol	1 mg i.n. do 1 nosní dírky Pokud látka neúčinkuje do 60-90 min, lze aplikovat další dávku 1 mg. Dávky lze opakovat po 3-4 h.	Nedefinováno
NSAID	Aspirin	900-1000 mg p.o. Další dávky: po 1-2 h	Nejsou doporučovány
	Ibuprofen	400-1200 mg p.o. na ataku Další dávky: 400-800 mg po 1-2 h Max. denní dávka: 3200 mg/den	
	Naproxen sodium	Až 825 mg p.o. Další dávky: 550 mg po 1-2 h	
	Ketorolac	10 mg p.o. Další dávky: po 4 h Max. denní dávka: 3200 mg/den Doba užívání: max. 5 dní 30-60 mg i.m. Další dávky: po 6 h Max. denní dávka: 120 mg/den Doba užívání: max. 3 dny 30 mg i.v. Ostatní údaje jako u i.m. aplikace.	
KOMBINOVANÁ ANALGETIKA	Butalbital	1-2 tbl. p.o. Další dávky: po 4 h Max. denní dávka: 6 tbl./den	Nedefinováno u dětí < 12 let
	Isomethepten Dichloralfenazon	2 cps. p.o. Další dávky: 1 cps. po 1 h do vymizení příznaků Max. dávka: 5 cps./12 h	Nejsou doporučovány
ANTIEMETIKA	Droperidol	2,5-10 mg i.m., i.v.	1-1,5 mg/9-11 kg pro děti od 2 do 12 let
	Chlorpromazin	10-25 mg p.o. Další dávky: po 4-6 h	0,55 mg/kg p.o., i.m. Další dávky: po 6-8 h Max.dávka: 75 mg/den pro děti 5-12 let
		50-100 mg p.r. Další dávky: po 6-8 h	
		25-50 mg i.m. Další dávky: po 3-4 h 5-50 mg i.v.	
Metoclopramid	10-20 mg p.o., i.m.	Nedefinováno	

Příloha 9: Profylaktická léčba dle zahraničních zdrojů³³⁾

Léková skupina:	Zástupci:	Dávkování pro dospělého:	Dávkování pro dítě:
ANTIEPILEPTIKA	Natrium valproát	<u>125-250 mg/den p.o.</u> Max. denní dávka: 1500 mg/den	<10 let: limit. užití (hepatotoxicita)
	Gabapentin	<u>300 mg p.o. 3x/d</u> Max. denní dávka: 2400 mg/den	<12 let: nedefinováno >12 let: jako u dospělých
BETABLOKÁTORY	Propranolol	<u>60 mg/den p.o. nebo 40 mg</u> v rozdělených dávkách. Max. denní dávka: 320 mg/den	Pouze propranolol lze užit u dětí: 0,5 mg/kg p.o. 2x/d Tato dávka může být zvýšena každých 3-5 dní. Max. dávka: 1 mg/kg 2x/d
	Timolol	<u>10 mg/den p.o.</u> Max. denní dávka: 30 mg/den	
	Nadolol	<u>20 mg/den p.o.</u> Max. denní dávka: 240 mg/den	
	Atenolol	<u>50 mg/den p.o.</u> Max. denní dávka: 200 mg/den	
	Metoprolol	<u>50 mg/den p.o. nebo 2x/d</u> Max. denní dávka: 200 mg/den	
TRICYKLICKÁ ANTIDEPRESIVA	Amitriptylin	<u>10-25 mg p.o. každou hod.</u>	<12 let: není doporučováno >12 let: jako u dospělých
	Doxepin	Tato dávka by měla být navýšena o	
	Nortriptylin	10-25 mg každé 1-2 týdny dle účinnosti a tolerance. Max. denní dávka: 150-175 mg/den	
	Protriptylin	<u>15 mg/den p.o.</u> Max. denní dávka: 40 mg/den podáno 3x nebo 4x/d	
BLOKÁTORY KALC. KANÁLŮ	Verapamil	<u>120 mg/den p.o. nebo 40 mg 3x/d</u> Max. denní dávka: 480 mg/den	Nedefinováno
SSRI	Fluoxetin	<u>10 mg/den p.o.</u> Tato dávka může být zvýšena každé 2 týdny. Max. denní dávka: 60 mg/den	Nedefinováno
	Sertralin	<u>50 mg/den p.o.</u> Dávku lze zvyšovat 1x týdně, po dobu několika týdnů. Max. denní dávka: 200 mg/den	
	Paroxetin	<u>10 mg/den p.o.</u> Max. denní dávka: 50 mg/den	
NSAID	Naproxen sodium	<u>275 mg p.o. 3x/d nebo 550 mg 2x/d</u>	<12 let: není doporučováno
ANTAGONISTÉ SEROTONINU	Methysergid	<u>2 mg/den p.o.</u> Max. denní dávka: 8 mg/den	Není doporučován
	Cyproheptadin	<u>2 mg p.o.</u> Dávka se zvyšuje každý 3. den až do nástupu účinku nebo výskytu NÚ. Obvyklá udržovací dávka: 8-32 mg ve 3-4 rozdělených dávkách.	2-6 let: 2 mg p.o. po 8-12 h, max. 12 mg/den 6-14 let: 2-4 mg p.o. po 8- 12 h, max. 16 mg/den
Poznámka: Uvedené dávkování se týká iniciální dávky, kterou lze titrovat dle potřeby nebo dle údajů v tabulce.			

Příloha 10: Ceny antimigrenik dostupných na trhu⁹⁾

Název LP	LF	Počet tablet v balení [#]	Výrobce	Max. úhrada pojišťovny [Kč]	Orient. cena [Kč]	Cena v lékárně [Kč]
Clavigrenin forte	gtt.sol.		IXP-CZ	38,12	38,53	38,20
Dihyergot nosní sprej	spr.nas.		NAI-CZ	200,00	280,72	262,30
Imigran	inj.sol.		GWB-GB	1798,70	1815,37	1798,00
Imigran 10 mg	nas.spr.sol.		GXM-I	438,79	438,79	N
Imigran 20 mg	nas.spr.sol.		GXM-I	585,00	740,76	740,70
Imigran 50 mg	por.tbl.flm.	2	GOW-GB	210,00	367,81	305,00
Imigran 100 mg	por.tbl.flm.	2	GAE-PL	315,00	796,85	612,50
Imigran sprintab 50 mg	por.tbl.dis.	2	GOW-GB	210,00	421,53	N
Imigran sprintab 100 mg	por.tbl.dis.	2	GOW-GB	315,00	796,99	N
Rosemig 50 mg	por.tbl.flm.	2	GAE-PL	210,00	421,60	210,00
Rosemig 100 mg	por.tbl.flm.	2	GAE-PL	315,00	796,99	312,00
Sumigra 50 mg	por.tbl.flm.	2	SZP-D	210,00	210,00	208,00
Sumigra 100 mg	por.tbl.flm.	2	SZP-D	315,00	315,00	312,00
Naramig 2,5 mg	tbl.obd.	2	GWE-GB	210,00	345,11	362,50
Zomig 2,5 mg	por.tbl.flm.	3	AZC-GB	315,00	629,00	628,60
Zomig 5 mg	por.tbl.flm.	3	AZC-GB	630,00	1539,58	936,70
Zomig nasal spray	nas.spr.sol.		AZC-GB	585,00	1365,45	777,00
Zomig rapimelt	orm.tbl.buc.	2	AZC-GB	210,00	841,03	415,00
Maxalt 10 mg	tbl.	2	MSD-NL	210,00	709,78	N
Maxalt RPD 10 mg	tbl.	2	FBC-E	210,00	721,59	N
Relpax 40 mg	tbl.obd.	2	MAC-D	210,00	419,94	369,30
Relpax 80 mg	tbl.obd.	2	MAC-D	420,00	625,46	495,00
Sandomigran 0,5 mg	por.tbl.obd.	30	NAI-CZ	58,70	152,77	152,60

Vysvětlivky:

- uvedeno pouze u tablet; LF - léková forma; N - LP není na trhu běžně dostupný

AZC-GB - AstraZeneca UK Ltd., Velká Británie

FBC-E - Frosst Ibérica S.A., Španělsko

GAE-PL - GlaxoSmithKline Pharmaceutical S.A., Polsko

GOW-GB - Glaxo Wellcome Operations Ltd., Velká Británie

GWB-GB - Glaxo Wellcome Operations Ltd., Velká Británie

GWE-GB - Glaxo Wellcome Operations Ltd., Velká Británie

GXM-I - GlaxoSmithKline Manufacturing S.p.A., Itálie

IXP-CZ - Ivax Pharmaceuticals s.r.o., Česká republika

MAC-D - Heinrich Mack Nachf. GmbH und Co. KG, SRN

MSD-NL - Merck Sharp and Dohme B.V., Nizozemí

NAI-CZ - Novartis s.r.o., Česká republika

SZP-D - Sandoz Pharmaceuticals GmbH, SRN