

DIAGNOSTIKA A TERAPIE MIGRÉNY

MUDr. Eva Medová

Neurologická klinika, FN KV, Praha

Migréna je záchvatovitě chronické onemocnění, projevující se bolestmi hlavy typického charakteru i specifickým průběhem záchvatů. Má své provokační faktory a doprovodné příznaky. Vzhledem k tomu, že neexistuje žádné pomocné vyšetření, které by migrénu jednoznačně potvrdilo či vyloučilo, je základem správné diagnózy pečlivá anamnéza. Léčbu migrény dělíme na akutní – potlačující bolest při vlastním záchvatu, a profylaktickou, která snižuje frekvenci a mnohdy i intenzitu záchvatů. V akutní léčbě jsou lékem volby specifická antimigrenika – triptany. Při volbě lékové formy se řídíme tíží záchvatu a přítomností doprovodných příznaků. Při volbě vhodného profylaktika pak zvažujeme přidružené choroby pacienta, frekvenci záchvatů a rovněž délku jednotlivých záchvatů migrény.

Klíčová slova: primární bolesti hlavy, anamnéza, aura, provokační faktory, akutní léčba, specifická antimigrenika, triptany, profylaktická léčba.

DIAGNOSIS AND TREATMENT OF MIGRAINE

Migraine is a paroxysmal chronic disease presenting with typical headaches and a specific course of attacks. It has its trigger factors and associated signs and symptoms. Since there is no specific laboratory test that would definitely migraine confirm or rule out, a thorough history is essential. The treatment of migraine is divided into acute – suppressing the pain during attacks, and prophylactic that can decrease frequency and often times the intensity of attacks as well. For acute treatment drugs of choice are specific antimigraine medications – triptanes. The severity of attacks and associated symptoms influence the choice of application route. When choosing an appropriate prophylactic medication we should consider associated diseases, frequency of attacks and also duration of attacks.

Key words: primary headaches, history, aura, trigger factors, acute treatment, specific antimigraine medications, triptanes, prophylactic treatment.

Migréna je chronické záchvatovitě onemocnění, charakterizované atakami pulzující (převážně unilaterální) bolesti hlavy střední nebo těžké intenzity, trvající obvykle 4–72 hodin. Ve většině případů je provázána nauzeou, v 10–15 % pak zvracením a řadou dalších nepříjemných vegetativních příznaků (zvýšené pocení, zimnice, polydipsie s polyurií, průjem...). Součástí záchvatů je precitlivělost na zevní podněty zrakové, sluchové a eventuálně čichové (fotofobie, fonofobie, osmofobie). Mezi jednotlivými záchvaty bolesti je pacient zcela zdrav.

Migréna je řazena mezi tzv. **primární bolesti** hlavy. Jedná se o skupinu bolestí hlavy, kdy nezjistíme žádnou zřejmou organickou příčinu ani žádné onemocnění, které by bylo s bolestí hlavy v přímé souvislosti. Na rozdíl od **sekundárních bolestí** hlavy, které jsou příznakem nějakého organického onemocnění, nevede chybná diagnóza migrény k poškození, či dokonce k ohrožení života pacienta. Její nerozpoznání a následná špatná léčba však zhoršují kvalitu života nemocného, kazí mu radost ze života a v neposlední řadě komplikují i jeho pracovní činnost.

Migréna jako klinická jednotka se rozpadá na celou řadu dalších subtypů. Pro praktické účely denní ambulance bohatě vystačíme s rozdělením na 3 skupiny (s ohledem na mezinárodní klasifikaci bolestí hlavy z r. 2003), (9):

1) Migréna bez aury. Jde o nejčastější typ – vyskytuje se u 80 % všech migreniků

2) Migréna s auro

Aura označuje ložiskovou neurologickou symptomatiku, pocházející většinou z mozkové kůry, výjimečně z mozkového kmene. Jejím patofyziologickým podkladem je pokles regionální perfúze mozku. Aura obvykle předchází bolest hlavy, někdy však může přetrvávat i ve fázi bolesti. Typická aura se rozvíjí v průběhu 5–20 minut a odeznívá do 60 minut. Musí být plně reverzibilní. Jednotlivé typy aury vznikají podle lokalizace hypoperfúze. Nejčastěji se setkáváme s auro zrakovou ve formě negativních centrálních skotomů, scintilujících skotomů či různých barevných svítících obrazců. Méně se vyskytuje aura senzitivní, motorická či čichová. Ložisková hypoperfúze se může projevit i přechodnou poruchou řeči ve smyslu dysfázie či dysarthrie.

3) Komplikace migrény

- Chronická migréna – výskyt migrény více než 15 dnů za měsíc po dobu delší než 3 měsíce, nejedná se přitom o nadužívání analgetik
- Status migrenosus – záchvat migrény trvající déle než 72 hodiny
- Perzistující aura bez migrenózního infarktu
- Migrenózní infarkt – jeden či více symptomů aury trvá déle než 60 min. a při zobrazovacím vyšetření prokážeme ischemickou lézi v topicky odpovídající oblasti mozku

I. DIAGNOSTIKA

a) Anamnéza

Základem stanovení diagnózy je pečlivá anamnéza. Při první návštěvě pacienta je proto nutno počítat s větší časovou rezervou. Vždy začínáme rodinnou anamnézou – ptáme se na rodiče, sourozence, ale i na prarodiče. Je známo, že migréna se v některých rodinách vyskytuje po několika generacích v širokém příbuzenstvu.

Samozřejmostí je anamnéza osobní, škodlivé návyky, alergie a u žen velmi důležitá anamnéza gynekologická. Ptáme se na užívání hormonální antikoncepce. Pokud ji pacientka užívá, zjišťujeme, zda došlo ke změnám charakteru či intenzity cefalalgii v závislosti na jejím nasazení, vysazení či změně preparátu.

V rámci GA se dále ptáme na výskyt migrény v graviditě – je známo, že ve většině případů v graviditě migréna mizí. A konečně zjišťujeme vazbu na menstruační cyklus. Ve velké většině případů dochází u žen k akcentaci migrenózních záchvatů v období kolem menstruace.

b) Klinické vyšetření

Kromě klasického neurologického vyšetření, které v případě migrény musí být vždy bez ložiskového nálezu (!), provádíme alespoň orientační vyšetření interní se změřením krevního tlaku. Velmi důležité je vyšetření krční páteře – nejen z důvodů diferenciálně diagnostických, ale i proto, že během dlouho-

dobého migrenózního záchvatu dochází často k výskytu sekundární blokády C páteře.

c) Konziliární a pomocná vyšetření

Neexistuje žádný diagnostický test ani pomocné vyšetření, které by jednoznačně prokázalo migrénu či jinou primární bolest hlavy. Zobrazovací vyšetření indikujeme spíše z důvodů vyloučení sekundarity a tam, kde došlo ke změně charakteru, frekvence či intenzity bolestí hlavy.

Morfologická vyšetření (RTG, CT, MRI) jsou v případě migrény zcela normální. Na EEG rovněž nelze očekávat specifický „migrenózní“ nále, většinou je EEG záznam v normě.

Nemělo by se zapomínat na vyšetření oční – včetně očního pozadí a změřením nitroočního tlaku (akutní glaukomový záchvat může imitovat záchvat migrény).

Z dalších pomocných vyšetření bývá někdy indikován SPECT mozku, při kterém, zvláště u migrény s aurou, můžeme pozorovat ložiskovou poruchu prokrvení mozku.

Evokované potenciály a PET jsou využívány především pro výzkumné účely.

II. TERAPIE

Farmakologickou léčbu lze rozdělit na léčbu akutní a profylaktickou.

1. Akutní léčba záchvatů

V současnosti provádíme tzv. stratifikovanou terapii migrény, která je založena na racionálním používání specifických antimigreniků dle tíže záchvatů. Ke zjištění závažnosti migrény je používán dotazník MIDAS (migraine disability assessment), ve kterém pacient odpovídá na 7 otázek, z jejichž hodnocení vyplývá, jak hodně je omezen ve svém pracovním a rodinném životě. Dle dosaženého skóre je pak migréna rozdělena na stupeň I (malé nebo žádné omezení) – stupeň IV (těžké omezení). Pacienti splňující stupeň III–IV mají být léčeni specifickými antimigreniky, triptany. Pacienti zařazení ve stupni I a II mohou profitovat i z te-

rapie nespecifické. Donedávna byla prováděna stupňovitá léčba, tzv. „krok za krokem“, kdy se paušálně začínalo s léčbou analgetiky, při jejich neúčinnosti byla pak podávána nesteroidní antirevmatika (p.o., per rektum, i.m.) a teprve jako poslední možnost byla nabízena léčba specifickými antimigreniky. Nezhledňovala se vůbec tíže záchvatů. Mezinárodní klinická studie DISC, srovnávající dosavadní stupňovitou léčbu s léčbou stratifikovanou, potvrdila, že racionální používání triptanů dle tíže záchvatů umožňuje nejenom efektivnější, ale i ekonomičtější léčbu migrény (13).

Akutní léčba vlastního migrenózního záchvatu, vycházející z výše uvedené stratifikované terapie, je v kostce shrnuta v tabulce 2 (17).

Vždy se řídíme tíží záchvatů a v úvahu bereme přítomnost nauzey a vomitu. Je logické, že pokud pacient od začátku zvrací, musíme podat nejprve antiemetikum a volíme jinou než perorální formu léku.

Lékem volby jsou tzv. **triptany**. Jsou indikovány především u středně těžkého a těžkého záchvatu migrény. V zásadě však není chybou jejich užití ani u záchvatů lehkých. Jedná se o širokou skupinu látek s vazbou na specifické 5-HT_{1B/1D} receptory, jež jsou lokalizovány v mozkových artériích a zprostředkovávají vasokonstrikci intrakraniálních cév.

V současnosti je u nás na trhu k dispozici 5 triptanů:

Eletriptan (Relpax)
Naratriptan (Naramig)
Rizatriptan (Maxalt)
Sumatriptan (Imigran, Rosemig, Sumigra)
Zolmitriptan (Zomig)

Prvním specifickým antimigrenikem na našem trhu byl **sumatriptan** (preparát Imigran), jehož výhodou je rychlý nástup účinku, ale vzhledem ke krátkému biologickému poločasu bohužel i častý návrat migrény. Kromě klasických tablet 50 a 100 mg jsou k dispozici ještě další 2 lékové formy. U velmi těžkých záchvatů

je výborně účinný při subkutánní aplikaci pomocí autoinjektoru. Další možností je i podání formou nosního spreje, zvláště výhodné u pacientů s nauzeou či vomitem.

Další triptany mají v důsledku zvýšené lipofility vyšší biologickou dostupnost, lépe pronikají hematoencefalickou bariérou a některé mají i delší biologický poločas eliminace.

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

Další možností je **naratriptan** ve formě tablet 2,5 mg. Jeho farmakologický profil je podobný jako u sumatriptanu, ale má lepší biologickou dostupnost a vyšší lipofilitu. Nástup účinku je pomalejší, avšak návrat bolesti je mnohem nižší než u sumatriptanu. Výskyt nežádoucích účinků je nízký, srovnatelný s placebem (13). Naratriptan je doporučován i ke krátkodobé profylaxi bolestí hlavy u menstruační migrény, kdy se podává po dobu cca 5 dnů v 1 nebo 2 denních dávkách (4).

Rizatriptan je účinný v dávce 5 mg do dvou hodin po podání v 60–67% ve srovnání s placebem (25–33%) a v dávce 10 mg v 67–77% ve srovnání s placebem (35–44%). Biologická dostupnost po podání p.o. je 45% (11). Rychle se vstřebává a účinek je patrný do 30 minut po podání (23). Nejčastějšími nežádoucími účinky bývá závrať, somnolence, únava a nauzea (11). V přímé komparativní studii měl rizatriptan v dávce 10 mg signifikantně rychlejší nástup účinku než sumatriptan v dávce 100 mg a u většího počtu pacientů došlo ke kompletnímu vymizení bolesti za 1,5 až 2 hodiny po podání léku (1, 8, 14, 26).

Zolmitriptan je k dispozici nejen ve formě tablet 2,5 a 5 mg, ale i ve výhodné formě nosního spreje. K dispozici jsou i v ústech rozpustné tablety RAPIMELT 2,5 mg, které není třeba zapíjet. Lék je velmi rychle absorbován a je v dávce 2,5–5 mg účinný do dvou hodin po podání u 62–67% pacientů ve srovnání

Tabulka 1. Dg kritérií dle IHS (International Headache Society) z roku 2003 (9)

Diagnostická kritéria pro migrénu bez aury
A. Minimálně 5 atak splňujících kritéria B–D
B. Ataky bolesti trvají 4–72 hodiny (neléčená či špatně léčená)
C. Bolest hlavy splňuje minimálně 2 z následujících charakteristik:
1. unilaterální lokalizace
2. pulzující charakter
3. střední nebo těžká intenzita bolesti
4. zhoršení běžnou fyzickou aktivitou (např. chůzí do schodů)
D. Při bolesti je přítomen alespoň jeden z následujících příznaků:
1. nauzea a/nebo vomitus
2. fotofobie a fonofobie
E. Bylo vyloučeno organické onemocnění

Tabulka 2. Rozdělení záchvatů podle tíže a jejich terapie

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 nesteroidní antirevmatika. 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 nesteroidní antirevmatika 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.

s placebem (19–36%). Biologická dostupnost léku po p.o. podání je 40 %. Návrat bolesti po dávce 2,5 i 5 mg je 31 %. Nejčastější nežádoucí účinky jsou stejné jako u sumatriptanu, tj. závrať, nauzea, somnolence a parestézie (2, 27).

Všechny triptany potlačují kromě bolesti i veškeré průvodní příznaky migrény, jako je nauzea, vomitus a přecitlivělost na zevní podněty. Kontraindikací je ICHS, těžká hypertenze, CMP nebo i TIA v anamnéze. Opatrnosti je třeba při podávání pacientům nad 50 let, nemocným nad 65 let bychom neměli triptany podávat vůbec. Rovněž nepodáváme triptany pacientům s protrahovanou aurou.

Do kategorie **specifických antimigrenik** patří i **ergotamin** a **dihydroergotamin**. Ergotamin se k léčbě migrény užívá již od 30.–40. let 20. století. Ergotamin je v ČR k dispozici především ve formě velmi oblíbených magistraliter vyráběných čípků v kombinaci s řadou různých návykových látek. Nejčastěji je používán kofein, phenobarbital či diazepam. Jednotlivá dávka ergotaminu v čípku je 1 nebo 2 mg, maximální jednotlivá dávka je 2 mg. Výjimečně lze připustit maximální denní dávku 6 mg/den a neměla by být překročena dávka 10 mg za týden. Bohužel vysoká účinnost těchto čípků je na druhé straně vykoupena jejich obrovskou návykovostí. Při jejich chronickém podávání vzniká tzv. ergotaminová bolest hlavy – zde se jedná již o cefaleu sekundární, jejímž jediným terapeutickým východiskem je naprosté vyloučení ergotaminu z terapie. Nejsou vzácností pacientky, které aplikují 2–3 takové čípky denně po dobu několika let!!! a jsou pak odesílány do poraden pro bolesti hlavy s diagnózou „těžká migréna refrakterní k léčbě“. V tomto případě se ale již o migrénu nejedná. Proto by měla být aplikace kombinovaných magistraliter čípků zcela výjimečná a lze ji použít maximálně 1x týdně.

Na trhu byl donedávna k dispozici dihydroergotamin ve formě injekční (preparát Dihyergot), který lze užít i.m. i s.c., lze jej přidat i do infuze. Jeho nevýhodou je, že sám o sobě může provokovat nauzeu. V záchvatu migrény ji pak zhoršuje a vyvolává vomitus. Doporučujeme tedy současně s ním aplikovat i antiemetikum.

Nikdy bychom neměli kombinovat triptany a ergotaminové preparáty během jednoho záchvatu migrény, neboť zde hrozí riziko výrazné kumulace vasokonstrikčního efektu.

U lehkého záchvatu migrény je možno použít i běžná monokompozitní analgetika, nejlépe kyselinu acetylsalicylovou (ASA) či paracetamol. V případě ASA nutno podat dostatečně vysokou dávku, která činí 10–15 mg/kg, terapeutická dávka se tedy u dospělého

pohybuje mezi 700–900 mg. Nestačí běžně podávaná 1 tableta s obsahem 500 mg (11). Totéž platí i pro paracetamol, který podáváme v dávce 700–1 000 mg p.o. či per rektum ve formě čípků.

Kombinovaná analgetika indikujeme jen zcela sporadicky pro možnost vzniku závislosti a chronické denní bolesti hlavy vzniklé z nadužívání léků.

Další terapeutickou možností je aplikace NSA v různých lékových formách. V naší zemi je velmi rozšířeno podávání ibuprofenu p.o. v případě lehkých a středně těžkých záchvatů. Pokud však nezabere 400–600 mg, nemá smysl podávat další dávku, je lépe podat specifické antimigrenikum. Doporučit lze i draselnou sůl diclofenaku (Voltaren rapid 50 mg) či indometacin 50–100 mg ve formě čípků. Diclofenac lze podat i v injekční formě, stejně tak se osvědčuje i Algifen amp. i.m. či i.v. v infuzi. Tyto léky nedokáží potlačit průvodní jevy záchvatu a odstraňují pouze bolest.

U protrahovaných migrenózních atak a při migrenózním statu se osvědčují i kortikosteroidy i.v. (7). Účinek steroidů je dán zřejmě, mimo jiné, působením na neurogenní perivaskulární zánět, který je při záchvatu migrény přítomen. Přesný mechanismus jejich působení u migrény však dosud objasněn není, uvažuje se i o možnosti ovlivnění hypotalamo-hypofyzární osy (25). Je možno podat dexamethason 4–8 mg či hydrocortison 100 mg, (10, 12, 25) nejlépe v infuzi s ionty magnezia. Indikováno je rovněž podání dihydroergotaminu 1 mg pomalu i.v., výhodné je současné podání metoclopramidu 10 mg i.v. k potlačení nauzey. Maximální denní dávka jsou 3 mg. V případě těžké ataky s opakovaným vomitem, a zvláště v případě rozvoje migrenózního statu je někdy nutná i krátkodobá hospitalizace. V tomto případě podáváme infuze s kortikoidy či s dihydroergotaminem (nebo jejich kombinací) opakovaně, např. v 6–8 hodinových intervalech, pacienta zavodňujeme a podáváme i roztoky minerálů – dle hodnot laboratorních výsledků (28).

2. Profylaktická terapie

Indikace nasazení profylaktické léčby:

- vysoká frekvence záchvatů migrény, většinou se udává 3 a více za měsíc
- záchvaty jsou prolongované nebo refrakterní na akutní léčbu
- kontraindikace či selhání akutní terapie, např. pacient s obtížně korigovatelnou hypertenzí či po IM
- výrazné vedlejší účinky akutní terapie
- prevence vzácných typů migrén, např. hemiplegické či bazilární migrény a migrény s prolongovanou aurou, kde hrozí zvýšené riziko trvalého neurologického deficitu (8)

Nasazením preventivní léčby sledujeme několik cílů:

- snížení frekvence, tíže a trvání migrenózních atak
- lepší odpověď na akutní léčbu, možnost snížení dávky akutně podaného léku
- zlepšení kvality života migreniků

Při zahajování preventivní léčby postupujeme přísně individuálně a respektujeme i přání pacienta. Mnozí nemocní jsou natolik spokojeni s podáváním triptanů při záchvatu migrény, že preferují pouze akutní léčbu (4). Při nasazování profylaxe je třeba pacienta varovat před nerealistickým očekáváním úplného potlačení záchvatů, neboť kritériem úspěšnosti preventivní léčby je 50 % snížení frekvence, eventuálně i intenzity záchvatů.

Začínáme většinou nízkou dávkou léků a postupně zvyšujeme dle tolerance, snažíme se vytitrovat pokud možno co nejnižší účinnou dávku (24). Tuto pak ponecháváme minimálně 8 týdnů, abychom mohli řádně zhodnotit účinek. Chybou jsou rychlé změny profylaxe již po několika málo týdnech, či dokonce dnech. Profylaktickou medikaci měníme tedy až po dvou- či tříměsíční neúspěšné léčbě a při změně volíme jinou skupinu léků. Vhodná je monoterapie, kterou většinou začínáme, někdy se osvědčuje i kombinace různých lékových skupin (28). Stále diskutovanou otázkou je celková doba podávání úspěšné profylaxe. Většinou se pohybuje v řádu měsíců. Podařilo se záchvaty zkompenzovat, lze postupně dávky snižovat, až nakonec lék vysadit zcela. V řadě případů efekt přetrvává určitou dobu po vysazení. V těchto případech se osvědčuje intermitentní podávání profylaktika střídavě s jeho vysazením (drug holiday) (8).

Lékové skupiny užívané v profylaktické léčbě migrény: beta blokátory, blokátory kalciových kanálů, antidepresiva – tricyklická či SSRI, antagonisté serotoninu, antiepileptika, nesteroidní antiflogistika.

I. Betablokátory: Propranolol – neselektivní betablokátor s biologickým poločasem 4–6 hod., je ve světě lékem volby v této skupině. Jeho účinnost ve srovnání s placebem byla prokázána v řadě studií (3, 22). Léčbu zahajujeme dávkou 20 mg 2x denně p.o. a eventuálně stoupáme dle snášenlivosti a účinku až do 240 mg/den (8).

U nás nejčastěji podáváme **metoprolol** v terapeutické dávce 100–200 mg/den. Vždy začínáme nízkou dávkou 2x50 mg a pomalu stoupáme dle snášenlivosti.

II. Blokátory kalciových kanálů – mají schopnost blokovat uvolňování serotoninu, zasahují do mechanismu sterilního neurovasku-

lárního zánětu a brání vzniku a šíření kortikální deprese (5). Nejvyšší účinnost z této skupiny vykazuje **flunarizin**. Podáváme jej v dávce 5–10 mg denně, začínáme vždy večerní dávkou 5 mg 1x denně. Zvyšování na plnou terapeutickou dávku provádíme postupně, především pro riziko vzniku únavy. Sedace bývá nejčastějším vedlejším účinkem, časté je i zvýšení chuti k jídlu a z toho plynoucí zvyšování hmotnosti (15).

Z dalších preparátů této skupiny lze použít **verapamil**. Zde začínáme dávkou 2x denně 40 mg p.o. a stoupáme dle účinku i tolerance. Maximální denní dávka je 240 mg/den. Mezi nežádoucí účinky patří hypotenze, zácpa a retence tekutin. Verapamil je kontraindikován při závažnějších síňokomorových převodních poruchách, sick sinus syndromu, sinusové bradykardii, kardiální insuficienci, hypotenzi a výrazné aortální stenóze.

V prevenci migrény se setkáváme i s podáváním **cinarizinu** v dávce 75 mg denně, i zde ale začínáme raději nízkou dávkou 2–3x denně 25 mg.

Účinek **nimodipinu** a **nifedipinu** v profylaxi migrény nebyl ve studiích jednoznačně a spolehlivě prokázán (18, 19, 20).

Blokátory kalciových kanálů lze užít i u pacientů s migrenózním infarktem v anamnéze, u migrény s prolongovanou aurou či u bazilární migrény.

III. Antiepileptika

Antikonvulziva mají dnes v profylaxi migrény své nezastupitelné místo. Jsou lékem volby u migreniků trpících současně epilepsií, bipolární chorobou (maniodepresivitou), anxiétou, depresí, Reynaudovou nemocí či diabetem (21).

Hojně je užívána **kyselina valproová** či **valproát sodný**. Terapeutické rozmezí dávek valproátu v léčbě migrény je 250–1 500 mg/den. Začínáme s iniciální dávkou 2x250 mg a eventuálně zvyšujeme dle potřeby i dle tolerability (8). Většinou vystačíme s podstatně nižší dávkou, než jaká je nutná v případě epilepsie. Některé české práce doporučují jako dostatečnou pouze jednorázovou denní dávku 300–500 mg denně (16). Kromě výše uvedených komorbidit migrény nasazujeme valproát s výhodou i u pacientů, u nichž jsou kontraindikovány či neefektivní betablokátory.

Gabapentin prokázal v kontrolovaných studiích velmi dobrou účinnost a nízký výskyt nežádoucích účinků. Doporučovány jsou dávky 600–1 800 mg/den, při dávce vyšší – 2 400 mg/den je účinnost v profylaxi ještě podstatně lepší (21). Tyto vysoké dávky používáme pak i v případě tzv. farmakorezistentní migrény a u denních bolestí hlavy, vzniklých

špatně léčenou migrénou. Nespornou výhodou gabapentinu je nízký výskyt vedlejších účinků. I přesto však začínáme raději nízkou dávkou a postupně zvyšujeme dle tolerability a účinnosti.

Topiramát prokázal ve dvou dvojité slepých, placebem kontrolovaných studiích velmi dobré výsledky. Doporučená denní dávka je 100 mg/den. Mezi nežádoucí účinky léku patří parestézie, poruchy chuti, anorexie s následnou ztrátou tělesné hmotnosti a poruchy paměti (21).

IV. Antidepresiva

V prevenci migrény jsou ze všech skupin antidepresiv prokazatelně účinná pouze **tricyklická antidepresiva**. Mechanismus účinku těchto léků v léčbě migrény je dán mj. tím, že do jisté míry inhibují 5-HT₂ receptory. Nejrozšířenější je **amitriptylin** v nejčastěji doporučené denní dávce 25–100 mg/den. Vždy začínáme večerní dávkou 25 mg a postupně zvyšujeme. Mnohdy však vystačíme i s touto minimální dávkou. **Nortriptylin** má méně sedativních účinků, podává se v dávce 10–150 mg/den. Oba léky také inhibují zpětné vychytávání noradrenalinu a serotoninu. Z terapie těmito léky profitují zvláště nemocní s komorbiditou deprese, anxiety, poruchami spánku či s dalšími bolestivými syndromy. Z vedlejších účinků nejčastěji pozorujeme únavu a ospalost (nutnost začínat nízkou dávkou), suchost v ústech, zvýšení chuti k jídlu s nárůstem hmotnosti. Adrenergní aktivita je pak zodpovědná za ortostatickou hypotenzi, poruchy srdečního rytmu a palpitace (5, 21). Tricyklická antidepresiva jsou oprávněně velmi oblíbenou profylaxi migrény pro svoji účinnost a v neposlední řadě i nízkou cenu.

Velké naděje byly vkládány do moderních **antidepresiv typu SSRI**. Bohužel, studie prováděné s těmito léky vyzněly nejednoznačně. Využívají se proto hlavně při léčbě komorbidně se vyskytující deprese.

V. Antagonisté serotoninu (5-HT₂ receptorů)

Jde o skupinu v minulosti velmi oblíbených profylaktik, která jsou v současnosti užívána spíše jen okrajově.

Antagonisté 5-HT₂ receptorů mají kromě přímého působení na serotoninové receptory

i antihistaminové vlastnosti anticholinergní a antibradykininový účinek. Některé ovlivňují i dopaminové receptory (4). Asi nejznámější látkou této skupiny je **pizotifen**. Jde o lék, který patřil v 60. a 70. letech 20. stol. k nejužívanějším profylaktikům (16). Své místo má ale i v dnešní době, v případě, že pacient nereaguje na výše uvedené skupiny profylaktik nebo je nemůžeme použít vzhledem ke kontraindikacím. Pizotifen snižuje agregabilitu trombocytů, inhibuje permeabilizující účinek serotoninu, má rovněž účinky antihistaminové a slabé anticholinergní. Plná terapeutická dávka je 1 500 mg denně, podaná ve 3 denních dávkách 500 mg. I zde platí, že začínáme večerní dávkou 500 mg a zvyšujeme dle tolerability. Mezi nejčastější nežádoucí účinky patří ospalost, snížení pozornosti a výrazné zvýšení chuti k jídlu s následným zvýšením tělesné hmotnosti.

Cyproheptadin se pro dobrou snášenlivost užívá zejména u dětí. Jedná se o sedativní antihistaminikum H₁ a anticholinergikum. U dospělých jej nasazujeme, zvláště u hormonálně podmíněné migrény, v denní profylaktické dávce 4–8 mg.

Nefarmakologická léčba migrény

Kromě terapie medikamentózní doporučujeme pacientům i ovlivnění migrény nefarmakologickými postupy. Sem řadíme především úpravu životosprávy a změnu životního stylu. Snažíme se spolu s pacientem vypátrat **provokační faktory**, které mohou ataku migrény vyvolat. K nejčastějším patří nedostatek spánku či naopak jeho nadbytek, hypoglykémie, špatný pitný režim, pití alkoholu, únava, stres, vyčerpání apod. Tyto faktory může pacient poměrně dobře odstranit. Horší jsou pak podněty, které odstranit nelze. Sem patří hormonální změny – známá provokace záchvatů v období menstruace a vliv počasí, především rychlé změny atmosférického tlaku. Pokud pacient zná své provokační faktory, snaží se jim vyhnout, a sníží tak frekvenci migrenózních atak.

Mezi nefarmakologické metody prevence řadíme akupunkturu, relaxaci, autogenní trénink, lehká kondiční cvičení, cvičení jógy, meditace i procházky přírodou.

Literatura

- Ahrens SP, Farmer MV, Williams DL, Willoughby E, Jiang K, Block GA, Visser WH, and the Rizatriptan Wafer Protocol 049 Study Group. Efficacy and safety of rizatriptan wafer for the acute treatment of migraine. Cephalalgia 1999; 19: 525–530.
- Anonymus. Zomig (Zolmitriptan). International Monograph. Cheshire: Zeneca Pharmaceutical, 1997; 97.
- Diamond S, Kudrow L, Stevens J, Shapiro DB. Long-term study of propranolol in the treatment of migraine. Headache 1982; 22: 268–271.
- Doležal D, Doležal T. Naratriptanum. REMEDIA 13, 2003; 308–311.

5. Donáth V. Preventívna liečba migrény. *Neurologie pro praxi* 2003; 2: 63–66.
6. Ferrari MD, Roon KI, Lipton RB, Goadsby PJ. Oral triptans in acute migraine treatment: a meta analysis of 53 trials. *Lancet* 2001; 358: 1668–1675.
7. Gallagher RM. Emergency treatment of intractable migraine. *Headache* 1986; 26: 74–75.
8. Goldstein J, Ryan R, Jiang K, eds. Crossover Comparison of Rizatriptan 5mg and 10mg versus Sumatriptan 25mg and 50mg in Migraine. *Headache* 1998; 38: 737–747.
9. Headache Classification Subcommittee of the International Headache Society: The International Classification of Headache Disorders. *Cephalalgia*, Volume 24, Supplement 1, 2004; str. 24–25, 31–32.
10. Klapper JA, Stanton JS. The emergency treatment of acute migraine headache: A comparison of intravenous dihydroergotamine, dexamethasone, and placebo. *Cephalalgia* 1991; 11: 159–160.
11. Kotas R, a kol. Migréna, patofyziologie a léčba. Praha. Maxdorf, 2001; str. 109, 121–122
12. Kozubski W. Metamizole and hydrocortisone for the interruption of a migraine attacks-preliminary study. *Headache* 1992; 3: 326–328.
13. Lipton RB, Studie DISC, *JAMA* 2000; 284 (20): 2599–2605.
14. Longmore J. Pharmacology and Preclinical Mechanisms of Action of Rizatriptan. In: Bousser MG. Rizatriptan: A new Milestone in Migraine Treatment. MSD Satellite Symposium Nice 1998, France. Whitehouse Station, USA: Merk, 1998: 6.
15. Lugesesi A, Montagna P, Gallari R, Lugesesi E. Extrapyramidal syndrome and depression induced by flunarizine. *Eur neurol* 1988; 28: 208–211.
16. Mastík J. Migréna – nová mezinárodní klasifikace a moderní léčebné postupy. *Neurologie pro praxi* 2004; 2: 79–83.
17. Medová E. Léčiva používaná v terapii migrény. *REMEDIA* 3/2003: 223–228.
18. Migraine – Nimodipine European Study Group (MINES). European multicenter trial of nimodipine in the prophylaxis of common migraine (migraine without aura). *Headache* 1989; 29: 633–638.
19. Migraine – Nimodipine European Study (MINES). European multicenter trial of nimodipine in the prophylaxis of classic migraine (migraine with aura). *Headache* 1989; 29: 639–642.
20. Nuti A, Lucetti C, Pavese N, Dell'Agnello G, Rossi G, Bonuccelli U. Long term follow-up after flunarizine or nimodipine discontinuation in migraine patients. *Cephalalgia* 1996; 16: 337–340
21. Peatfield R, Dodick D.W. Fast Facts – Headaches. August 2003., str. 63–72. D.
22. Ramadan NM, Schulte LL, Gilkey SJ. Migraine prophylactic drugs: proof of efficacy, utilization and cost. *Cephalalgia* 1997; 17: 73–80.
23. Seymour D. (a komentář Waberžinek): Soudobé názory na léčbu migrény. *Medicina po promoci*, roč. 2, 4/2001: str. 59–65.
24. Silberstein SD. Preventive treatment of migraine: an overview. *Cephalalgia* 1996; 17: 67–72.
25. Silberstein D, Saper JR, Freitag G. Migraine: Diagnosis and treatment. In Wolffs Headache and other head pain. Seventh edition. USA: Oxford University Press 2001: str. 174.
26. Teall J, Tuchman M, Cutler N, eds. Rizatriptan (MAXALT) for the Acute Treatment of Migraine and Migraine Recurrence. A Placebo-Controlled, Outpatient Study. *Headache* 1998; 38: 173–183.
27. The International 311 C90 Long-term Study Group. The Long-term Tolerability and Efficacy of Oral Zolmitriptan (Zomig, 311 C90) in the Acute Treatment of Migraine. An International Study. *Headache* 1998; 38: 173–183.
28. Waberžinek G. Bolesti hlavy. Nakladatelství Triton, 2000: str. 79.