

MIGRÉNA – NOVÁ MEZINÁRODNÍ KLASIFIKACE A MODERNÍ LÉČEBNÉ POSTUPY

MUDr. Jiří Mastík

I. neurologická klinika LF MU, FN u sv. Anny v Brně

Migréna představuje odedávna závažný medicínský, ale i socioekonomický problém. Názory na etiopatogenezu migrény se postupně vyvíjejí a doplňují. V současné době se uznává komplexní neurogenní teorie s aktivací trigeminovaskulárního komplexu. V září 2003 byla zveřejněna nová Mezinárodní klasifikace bolestí hlavy. V práci jsou podrobně diskutována diagnostická kritéria jednotlivých typů migrény. Strategie moderní léčby migrény využívá kombinace vhodné profylaktické kúry, která má zajistit 50% redukci migrenózních záchvatů, a účinné akutní léčby včetně skupiny specifických antimigrenik, triptanů, kterou přeléčíme zbývající ataky.

Klíčová slova: migréna, etiopatogeneza migrény, trigeminovaskulární komplex, klasifikace bolestí hlavy, profylaktická kúra, triptany.

Historie a epidemiologie

Dle dochovaných památek bolest hlavy znali a snažili se ji léčit již v období neolitu či v pozdějším období staří egyptané (1200 př. n. l.). Nejstarší popis migrény byl nalezen na sumérské destičce z doby mezi 4 až 3 tisíci lety př. n. l. Detailní popis migrény s vizuální aurou podal kolem roku 400 př. n. l. vynikající řecký lékař Hippokrates, další znamenitý popis pak Cornelius Celsus (215–300 n. l.). Slovo migréna údajně vzniklo z Galénem vytvořeného slova hemikranie, jímž kolem roku 200 n. l. popsal typické bolesti jedné poloviny hlavy při migréně.

Migrénou trpěla řada významných státníků, vědců a umělců, například Caesar, Helmholtz, Pascal, Freud, Chopin, Čajkovskij nebo Tolstoj.

Migréna je také závažným socioekonomickým problémem civilizovaného světa. Dle výsledků American Migraine Study je prevalence migrény v USA 12% (u žen dokonce 17,6% a u mužů 5,7%). Přímé a zejména nepřímé náklady na léčbu migrény se odhadují jen v USA na 17 miliard dolarů ročně (21), ve Velké Británii na jednu miliardu liber ročně. Ferrari (1998) vyčíslil celkové náklady způsobené migrénou na více než 14,5 miliard dolarů ročně, z toho však přímé, tzv. medicínské náklady, tvořily pouhých 1,23 miliardy a zbytek připadá na absenci v zaměstnání a snížení produktivity práce, tedy tzv. náklady nepřímé. Podrobně si všímá socioekonomických aspektů migrény dr. Dočekal v Neurologii pro praxi 2/2003 (3).

Patofyziologie migrény

Názory na etiopatogenezu migrény prošly dlouhým vývojem. Ve své době byla vytvořena řada hypotéz, které byly vzápětí nahrazeny nebo alespoň doplněny jinými.

1. Vaskulární teorie

Původcem nejstarší a dosud nejznámější vaskulární teorie je H. G. Wolff (25). Podle této teorie vede spasmus velkých cerebrálních tepen k snížení regionálního mozkového krevního průtoku. Vzniklá ložisková ischemie vyvolává auru. Aby parenchymové arterie a terminální arterioly uspokojily metabolické požadavky nervové tkáně, reagují na lokální ischemii, acidózu a další změny v mozkové tkáni dilatací. Při ní jsou pasivně natahována nervová zakončení ve stěně cévní. Teorie nedokázala uspokojivě vysvětlit úvodní fázi vazokonstrikce.

2. Humorální teorie

Humorální faktory charakteru vazodilatačních látek mohou způsobovat vazospasmus a vyvolat tak ischemii. Jestliže hladina těchto látek poklesne, vyvine se reaktivní bolestivá vazodilatace. Sicuteri a kol. (20) prokázali při migrenózním záchvatu zvýšenou hladinu 5-hydroxyindoloctové kyseliny (5-HIAA) v moči. Tato látka je hlavním metabolitem serotoninu. Podle humorální teorie je považován za hlavní humorální faktor serotonin. Hladina plazmatického serotoninu před záchvatem migrény nejdříve stoupá, během bolestivé fáze pak rychle klesá a zároveň stoupá vylučování 5-HIAA v moči (4).

3. Destičková teorie

Serotonin se uvolňuje z trombocytů při jejich agregaci (18). Mnoho studií prokázalo, že migrenici mají abnormální destičkové funkce. Tyto výzkumy formulovala Haningtonová v hypotéze, že migréna je onemocnění z poruchy funkce krevních destiček (4, 5). Podle destičkové teorie se ve fázi aury tvoří destičkové agregáty, z destiček se uvolňuje serotonin a způsobuje vazokonstrikci. Násle-

duje bolestivá fáze, kdy serotonin proniká perivaskulárně a zde s dalšími humorálními činiteli (substance P, bradykinin, histamin, calcitonin gene-related peptide (CGRP) a neurokinin A) senzibilizuje receptory bolesti a vyvolává sterilní perivaskulární zánět (1).

4. Neurogenní teorie

Podle ní je příčinou migrény primární paroxysmální porucha mozkového parenchymu (8).

Práce Lauritzena a Olesena (9, 16) s měřením regionálního mozkového krevního průtoku (rCBF) u migreniků pomocí SPECT přinesli nový pohled na etiopatogenezu migrény.

Jde vlastně o propracování teorie šířící se korové deprese spontánní elektrické aktivity, kterou objevil Leao již v roce 1944 v mozkové kůře králíků (10). Na počátku stoupá kortikální krevní průtok až o 100% jako následek piální vazodilatace. Počáteční vzestup perfuze odpovídá reaktivní hyperemii. Toto stadium odpovídá fázi aury. Po tomto vzestupu dochází k poklesu rCBF o 20–30% pod bazální úroveň a k poruše reaktivity kortikálních cév na změny pCO_2 . Při vlastní atace migrény se vyvíjí hypoperfuzie (spreading oligemia), začínající okcipitálně a šířící se po mozkové kůře dopředu rychlostí 2 až 3 mm/min (7).

Předpokládaný mechanismus vzniku paroxysmální poruchy v mozkové kůře, připomínající Leaoovu korovou šířící se depresi spontánní elektrické aktivity s následnou šířící se hypoperfuzí, je pravděpodobně spojen s aktivací tzv. migrenózního centra v mozkovém kmeni (locus coeruleus a nucleus raphe dorsalis), odhaleného nedávno pomocí studií s PET (2, 24).

Podle Moskowitz je zodpovědný za vnímání bolesti u migrény tzv. trigeminovaskulární komplex (15). Je tvořen tenkými nemye-

linizovanými C-vlákný, inervujícími supratentoriální kortikální, meningeální a velké cerebrální arterie Willisova okruhu. Nervová vlákna a buněčná těla těchto neuronů jsou převážně v oftalmické větvi trigeminového ganglia. K aktivaci trigeminovaskulárního komplexu dochází dle Moskowitzovy pomoci vlny šířící se deprese elektrické aktivity po mozkové kůře, což je provázáno vzestupem koncentrace kalie na hodnoty kolem 60 mmol/l. Dochází k depolarizaci trigeminových vláken, obklopujících piální arterie, v důsledku čehož vnímáme bolest. Ta je udržována uvolňováním neurotransmiterů bolesti ve stěně cév s rozvojem sterilního perivaskulárního zánětu.

V posledních letech je diskutována úloha oxidu dusnatého při rozvoji migrenózního záchvatu.

Thomsen předpokládá, že u migrény bez aury je iniciálním momentem stimulace produkce oxidu dusnatého, který způsobuje jednak vazodilataci velkých intrakraniálních arterií, jednak senzibilizuje perivaskulární senzitivní zakončení trigeminovaskulárního komplexu (22).

Neurogenní teorie je v současné době nejvíce propracována a je všeobecně akceptována. Do komplexního pohledu na vznik migrenózního záchvatu ovšem zapadají i poznatky humorální a destičkové teorie, zejména o úloze serotoninu a agregace trombocytů.

Klasifikace a klinický obraz

Na XI. kongresu International Headache Society v září 2003 v Římě byla zveřejněna dlouho diskutovaná a očekávaná nová „Klasifikace bolestí hlavy“, která nahradila „Klasifikaci bolestí hlavy“ z roku 1988 ze San Diega (Headache Classification Committee, 1988) (6).

1. Migréna

1.1 Migréna bez aury

1.2 Migréna s aurou

1.2.1 Typická aura s migrénou

1.2.2 Typická aura s nemigrenózní bolestí 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 dětského věku, předcházející či doprovázející migrénu

1.3.1 Cyklické 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 migrenosus

1.5.3 Perzistující aura bez mozkového infarktu

1.5.4 Migrenózní infarkt

1.5.5 Epileptický záchvat spuštěný migrénou

1.6 Pravděpodobná migréna

1.6.1 Pravděpodobná migréna bez aury

1.6.2 Pravděpodobná migréna s aurou

1.6.3 Pravděpodobná chronická migréna

Diagnostická kritéria jednotlivých typů migrény

1.1 Migréna bez aury

Jde o zdaleka nejčastější typ migrény (spolu s případy, kdy se migréna bez aury „transformací“ mění v chronickou migrénu, tvoří asi 80% všech migrén).

O migrénu bez aury se jedná, pokud jsou splněna následující kritéria:

- A. alespoň 5 atak, splňujících kritéria B–D
- B. ataka bolesti hlavy trvá 4 až 72 hodin (neléčená nebo nedostatečně léčená)
- C. přítomnost alespoň dvou z následujících příznaků bolesti:
 1. jednostranná lokalizace
 2. pulzující charakter
 3. střední nebo silná intenzita
 4. akcentace bolesti fyzickou aktivitou
- D. přítomnost alespoň jednoho z následujících příznaků:
 1. nevolnost a/nebo zvracení
 2. fotofobie a fonofobie
- E. neprokázána jiná, organická příčina.

1.2 Migréna s aurou

Druhým nejčastějším typem migrény trpí kolem 18%. Na všechny další formy tedy připadají pouhé dvě procenta.

Příznaky aury trvají od 5 do 60 minut. Nejčastějším typem jsou zrakové aury (scintilační skotomy, negativní skotomy, fotopsie a další poruchy zorného pole), méně časté jsou senzitivní příznaky (jednostranné parestzie typu brnění a mravenčení, nebo naopak necitlivost) a fatické poruchy (dysartrie, dysfázie, expresivní fatické poruchy).

1.2.1 Typická aura s migrénou

Musí splňovat následující kritéria:

- A. alespoň dvě ataky, splňující kritéria B
- B. migrenózní aura splňuje následující kritéria:
 - je přítomen alespoň jeden z plně reverzibilních symptomů aury, svědčící pro fokální dysfunkci mozkové kůry, kromě motorické slabosti: zrakové příznaky, senzitivní poruchy nebo fatické příznaky
- C. nejméně dvě z následujících:
 1. homonymní zrakové příznaky a/nebo unilaterální senzitivní příznaky
 2. nejméně jeden příznak aury, rozvíjející se během 5 a více minut a/nebo různé příznaky aury, které se objevují za sebou

3. každý symptom trvá od 5 do 60 minut
- D. bolest splňuje kritéria B–D pro diagnózu Migréna bez aury a začíná během aury nebo následuje do 60 minut po auri
- E. nebyla prokázána jiná příčina.

1.2.2 Typická aura s nemigrenózní bolestí hlavy

Líší se od předchozí pouze tím, že nesplňuje kritéria pro migrenózní typ bolesti hlavy (B–D pro 1.1). Je splněn požadavek typické aury a anamnéza alespoň 2 atak splňujících kritéria B–D.

1.2.3 Typická aura bez bolesti hlavy

Bolest hlavy může někdy chybět a je přítomna pouze aura bez bolesti hlavy. Rovněž tato jednotka splňuje všechny atributy aury a anamnézu alespoň 2 typických migrenózních atak.

1.2.4 Familiární hemiplegická migréna (FHM)

Jde o vzácný typ migrény s aurou, manifestující se kromě zrakových, senzitivních a fatických příznaků (alespoň jednoho z nich) i plně reverzibilní hemiparézou. Jde o první typ migrény, kde byla prokázána mutace genu na 19. chromozomu (FHM 1) a potvrzen dědičný přenos (17), přičemž alespoň jeden přímý příbuzný v 1. nebo 2. stupni trpí stejnými záchvaty. Dědičnost je autozomálně dominantní. U druhého subtypu (FHM 2) jde o mutaci na 1. chromozomu.

Onemocnění začíná ve 2. nebo 3. deceniu. Zpočátku trvají fokální příznaky do 60 minut a jsou následovány jednostrannou migrenózní bolestí. Postupně dochází k progresi, průběh bývá většinou těžký, hemiparéza je výrazného stupně, nežádka až úplná hemiplegie, může přetrvávat i řadu dní. Kromě dominujícího motorického deficitu pozorujeme i senzitivní a zrakové hemisyntomy (parestzie, necitlivost, hemianopsii) vždy na straně parézy. Vzácně se může přidružit dysfagie, horečka, zmatenost, somnolence, někdy až koma. V 50% se vyskytuje chronická progresivní cerebelární ataxie, nezávislá na migrenózních atakách. FHM bývá někdy zaměňována s epilepsií.

1.2.5 Sporadická hemiplegická migréna

Typ migrény s aurou včetně hemiparézy, trvající od 5 minut do 24 hodin. Od předchozí jednotky se liší absencí familiárního výskytu.

1.2.6 Migréna bazilárního typu

Různorodá symptomatika, která se u tohoto typu migrény vyskytuje, je přisuzována dysfunkci mozkového kmene a obou týlních laloků.

Musí být splněna následující kritéria: alespoň dvě podobné ataky v anamnéze, aura sestávající se alespoň ze dvou následujících plně reverzibilních symptomů s výjimkou motorické slabosti: dysartrie, vertigo, tinnitus, hypakuza, diplopie, oboustranné zrakové symptomy, postihující temporální i nazální poloviny zorných polí, ataxie, oboustranné parestezie, alterace vědomí, drop ataky s náhlou ztrátou svalového tonu a pádem. Bazilární migréna postihuje často dospívající dívky a bývá obvykle sdružena s migrénou s typickou aurou.

1.3 Periodické syndromy dětského věku, předcházející či doprovázející migrénu

1.3.1 Periodické zvracení

Jde o rekurentní epizodické ataky, trvající od 1 hodiny do 5 dní, obvykle u jednotlivých pacientů stereotypně probíhající, se zvracením a intenzivní nauzeou, zblednutím a letargií.

1.3.2 Abdominální migréna

Idiopatické rekurentní onemocnění dětského věku, charakterizované epizodickou abdominální bolestí střední až silné intenzity, manifestující se v atakách 1 až 72 hodin, asociované s vazomotorickými příznaky, anorexií, nauzeou a zvracením. U mnoha dětí s abdominální migrénou se později rozvine migrenózní bolest hlavy.

1.3.3 Benigní paroxysmální vertigo

Začíná obvykle v časném dětství, může předcházet migrénu, přecházet ve vlastní migrenózní záchvaty nebo se vyskytovat s migrénou souběžně. Jde pravděpodobně o heterogenní onemocnění, vyznačující se náhlými záchvaty závratí asociovaných s nystagmem a zvracením, ataxií, anxiétou, zblednutím a zpocením. U některých atak se mohou vyskytovat tepavé hemikranie.

1.4 Retinální migréna

Jde o opakované ataky monokulární zrakové poruchy, trvající obvykle méně než 60 minut a manifestující se scintilacemi, skotomem nebo slepotou a asociované s migrenózní bolestí hlavy.

1.5 Komplikace migrény

1.5.1 Chronická migréna

Tuto komplikaci popsal Mathew (13, 12) a nazval ji původně transformovaná migréna jako výraz probíhající změny migrenózní bolesti hlavy v denní bolest hlavy. Tvoří 78% tzv. chronických denních bolestí hlavy.

Vyvíjí se z epizodické migrény bez aury, začínající typicky v 2. nebo 3. deceniu. Bolest hlavy se vyskytuje 15 nebo více dní

v měsíci po dobu delší než tři měsíce při vyloučení významnějšího podílu nadužívání medikace. Bolest splňuje původně kritéria C a D pro 1.1.

Postupně narůstá frekvence záchvatů bolesti, současně ale klesá jejich intenzita. Bolest hlavy se stává tupá, difuzní a tlaková, takže připomíná tenzní cefaleu. Obvykle se objevuje časně zrána, takže pacienta budí. Na tomto pozadí se mohou vyskytovat i záchvaty typických migrenózních bolestí. Asociované příznaky (nauzea, fotofobie, fonofobie) se zmírňují nebo i chybí.

1.5.2 Status migrenosus

Jde o stav, kdy bolesti obvykle silné intenzity přetrvávají bez přerušení déle než 72 hodin. Kromě toho splňují všechny atributy migrény bez aury.

1.5.3 Perzistující aura bez mozkového infarktu

Příznaky aury přetrvávají i více než jeden týden a mohou být oboustranné. Neuroradiologickými metodami není průkaz mozkového infarktu. Kromě toho má stav všechny atributy migrény s aurou.

1.5.4 Migrenózní infarkt

O něm hovoříme, jestliže migréna má všechny atributy migrény s aurou, jeden nebo více příznaků aury přetrvává déle jak 60 minut a neuroradiologickými metodami prokáže ischemický infarkt v mozkové arei, odpovídající fokálním příznakům.

1.5.5 Epileptický záchvat spuštěný migrénou

Migréna a epilepsie jsou dva prototypy záchvatového onemocnění mozku. Bolest hlavy migrenózního typu se poměrně často popisuje v postiktálním stadiu u epileptiků, někdy se vyskytne epileptický záchvat během ataky migrény nebo ji následuje.

Diagnostická kritéria: bolest hlavy má všechny atributy migrény s aurou. Epileptický záchvat se objeví během migrenózní aury nebo do jedné hodiny po ní.

1.6 Pravděpodobná migréna

Ataky migrény splňují až na jedno všechna ostatní kritéria migrény bez aury nebo migrény s aurou.

1.6.1 Pravděpodobná migréna bez aury

1.6.2 Pravděpodobná migréna s aurou

1.6.3 Pravděpodobná chronická migréna

Léčba

V zásadě rozlišujeme **nemedikamentózní** a **medikamentózní** postupy.

Při nemedikamentózní intervenci doporučujeme eliminaci provokačních faktorů migrény, jako jsou dietní vlivy, spánek, stres,

změny počasí, hormonální faktory. Někdy je účinná změna životního stylu, jindy psycho-terapie, relaxační cvičení nebo fyzioterapie. V záchvatu migrény doporučujeme studené obklady, klid a navození spánku.

Medikamentózní léčbu dělíme na akutní a profylaktickou.

Akutní léčba

V akutní léčbě preferujeme kombinaci dvou postupů: stupňovitý postup „krok za krokem“ (také konvenční postup (23)) a stratifikovanou léčbu.

Při metodě „**krok za krokem**“ postupujeme od nejslabších preparátů ke specifickým bez ohledu na intenzitu záchvatu. K účinnějšímu léku má lékař postoupit po trojím selhání předchozího preparátu. Nevýhoda metody spočívá v protražovaném hledání vhodného léku a může nás stát důvěru pacienta. Má za následek vyšší procento neúspěšných zásahů a vyšší nepřímé náklady na léčbu.

Stratifikovaná léčba je považována za účinnější. Opírá se o jednoduché hodnocení závažnosti nemoci podle MIDAS skóre (Migraine Disability Assessment Scale). Podle počtu silných záchvatů za příslušné období (0–5, 6–10, 11–20, 21 a více za 3 měsíce) můžeme rozdělit pacienty na 4 skupiny. Skupina I znamená velmi mírné až žádné omezení, skupina II mírné omezení, skupina III střední omezení a skupina IV silné omezení.

Stupeň I–II dle MIDAS skóre odpovídá lehké migréně. Podáváme včas jednoduchá analgetika (1g kyseliny acetylsalicylové či paracetamolu), nesteroidní antiflogistika (ibuprofen 600–800mg, naproxen 500mg, diclofenac 100mg, indometacin 100mg supp, nimesulid, ketoprofen). Vhodná je kombinace s metoklopramidem k potlačení doprovodných příznaků. Kombinované formy analgetik s kofeinem či kodeinem se doporučuje podávat jen opatrně pro možnost vzniku chronických bolestí hlavy z nadužívání léků (medication misuse headache, MMH).

U střední formy migrény (MIDAS III) začínáme analgetiky a antiflogistiky parenterálně v kombinaci s metoklopramidem či domperidonem (injekce, čípky). Při neúspěchu jsou na místě triptany, selektivní agonisté 5-HT_{1B/D} receptorů. Důležité je správné načasování podání, zdůrazňujeme včasnou intervenci. Nemají se však podávat před rozvojem bolesti. Nevýhodou je rekurence (návrat bolesti během 24 hodin) u 20–30% pacientů. Kontraindikace triptanů jsou koronární a cerebrovaskulární onemocnění, nevládnutelná hypertenze. Podle dvojité slepých randomizovaných komparativních studií má nejvyšší „therapeutic gain“ (procentuální efekt aktivní látky po odečtení efektu placeba) eletriptan 80mg

p. o. 42%, následuje eletriptan 40mg p. o. 37%, zolmitriptan 5mg p. o. 33%, zolmitriptan 2,5mg p. o. 32%, sumatriptan 100mg p. o. 32%, sumatriptan 20mg nasal spray 30%, sumatriptan 50mg p. o. 29%, naratriptan 2,5mg p. o. 20%. Ten však má nejméně rekurencí a minimum nežádoucích účinků. Jediná injekční forma triptanů, sumatriptan 6mg s. c. má „therapeutic gain“ ještě vyšší – 51%. Velmi příznivé reference provázejí dvě nové formy, zolmitriptan rapimelt 2,5mg p. o. a zolmitriptan 5mg nasal spray. Efekt placebo u migrény je přibližně 30%.

U migrény s těžkým průběhem (MIDAS IV) jsou lékem volby triptany. Výhodný je zejména subkutánní sumatriptan a eletriptan p. o. Zolmitriptan je velmi dobře snášen a jako jediný je doporučován i u adolescentů.

Neselektivní agonisty 5-HT₁ receptorů, ergotamin a dihydroergotamin, doporučujeme jen u protražovaných záchvatů s řídkou frekvencí. V poslední době se množí zprávy o dobrém efektu kyseliny valproové a valproátů v infuzi.

U zvlášť těžkých záchvatů migrény někdy podáváme prochlorperazin 5–10mg i. m. či i. v. nebo 25mg supp. 1–3x denně nebo chlorpromazin 50mg i. m. nebo 0,1mg/kg váhy v infuzi během 20 minut. U farmakorezistentní migrény a status migrenosus používáme kúru dle Raskina: infuze fyziologického roztoku s 1mg dihydroergotaminu, 10mg metoklopramidu a 5–10mg benzodiazepinu á 8 hodin do eliminace bolestí (19).

Opiáty a opioidy včetně kodeinu, dihydrokodeinu a tramadolu nemají u migrény efekt.

Profylaktická léčba

Indikace profylaktické léčby jsou: 3 a více atak těžké migrény měsíčně, prolongované ataky 48 a více hodin, neúčinnost, kontra-indikace nebo závažnější nežádoucí účinky akutní terapie.

Základní pravidla profylaktické léčby jsou: postupné zvyšování dávky, minimální doba kúry 3–8 týdnů, nejlépe však 6 i více měsíců, u „menstruační migrény“ léčba alespoň v průběhu 3 cyklů. Profylaktickou kúru považujeme za úspěšnou při dosažení redukce frekvence, event. intenzity záchvatů o 50%.

Ve světě jsou skupinou volby v profylaxi migrény **beta-blokátory**. Dříve se věřilo, že především zabraňují vazodilataci a tím potlačují záchvat. Tlumí dále vliv stresu, emocí a zevních podnětů na aktivitu migrenózního centra v mozgovém kmeni, zabraňují tvorbě NO a vzniku sterilního perivaskulárního zánětu. Nejznámější preparát je propranolol

v dávce 40–240mg za den p. o., užívá se dále metoprolol, bisoprolol či atenolol.

Blokátory kalciových kanálů jsou rovněž hojně doporučovány. Potlačují Leaovu korovou šířící se depresi, blokují 5-HT₂ receptory. Nejúčinnější je flunarizin v dávce 5–10mg denně p. o. Z dalších se podává i verapamil v dávce 80 až 240mg denně nebo cinarizin.

U nás snad nejrozšířenější je skupina **antikonvulziv**. Oblibu získal především valproát sodný a kyselina valproová. Potlačují rozvoj aury vlivem na Leaovu šířící se korovou depresi a rozvoj sterilního neurogenního zánětu. Zdá se, že ovlivňují i přímo trigeminové centrum.

Obvykle se vystačí s jednorázovou denní dávkou 300–500mg (11). Dalším rozšířeným antikonvulzivem je clonazepam, který podáváme dlouhodobě obvykle v dávce 0,5 až 2mg denně. Z antiepileptik III. generace se zdají vhodné zejména v léčbě chronické migrény topiramát v dávce 50 až 100mg denně a u farmakorezistentní migrény a v odvykací kúře při současném abúzu analgetik gabapentin v dávce 900–1200 mg.

Antidepresiva – efekt v profylaxi migrény mají spíše tricyklická antidepresiva, která působí tak, že inhibují 5-HT₂ receptory a blo-

kují zpětné vychytávání serotoninu. Účinný je amitriptylin v dávce 10–30mg denně, zabírá i clomipramin. Efekt SSRI v profylaxi migrény nebyl jednoznačně prokázán.

Antagonisté serotoninu jsou v současné době užívány jen okrajově. Pizotifen (Sandomigran) patřil v šedesátých a sedmdesátých letech k nejužívanějším profylaktikům. Cyproheptadin se užívá zejména u dětské a hormonálně podmíněné migrény. Methysergid, lysurid, pipethiaden a oxeroton se již přestaly vyrábět.

Nesteroidní antiflogistika lze podat k tzv. subakutní profylaxi menstruační migrény (14).

Užívá se především naproxen v dávce 2x 500mg po dobu 5 až 7 dní v úvodu menstruačního cyklu, z retardovaných forem meloxicam.

Z dalších preparátů se profylakticky zkouší magnezium, riboflavin, výborné reference provází injekční aplikaci botulotoxinu do perikraniálních a temporálních svalů.

Strategie moderní léčby migrény

Vhodně zvolenou profylaxi dosáhnout 50% redukce migrenózních záchvatů a zbývajících atak účinně kupírovat specifickou akutní medikací triptany.

Literatura

1. Diamond S, Medina TL. Headaches. Clinical Symposia 1989; 41: 2–32.
2. Diener HC, May A. New aspects of migraine pathophysiology: lessons learned from positron emission tomography. Current Opinion in Neurology 1996; 9: 199–201.
3. Dočekal P. Socioekonomické aspekty migrény. Neurologie pro praxi 2003; 2: 67–68.
4. Hanington E. Migraine: A blood disorder? Lancet II 1978; 8088: 501–503.
5. Hanington E, Jones RT, Ames TLA, Wachowicz B. Migraine. A platelet disorder. Lancet II 1981; 8249: 720–723.
6. Headache Classification Subcommittee of the International Headache Society: The international classification of headache disorders. Cephalalgia 2004; (Suppl.1): 1–160.
7. Kotas R, Ambler Z, Souček R. Současná farmakoterapie migrény. Remedia 1992; 2: 230–247.
8. Lauritzen M. Spreading depression and migraine. Pathol Biol Paris 1992; 40: 332–337.
9. Lauritzen M, Olesen J. Regional cerebral blood flow during migraine attacks by Xenon 133 inhalation and emission tomography. Brain 1984; 107: 447–461.
10. Leao AAP. Spreading depression of activity in cerebral cortex. J neurophysiol 1944; 7: 359–390.
11. Mastík J, Novotná I, Štoplová J, Klajblová I, Rektor I. Valproát sodný v profylaktické léčbě migrény. Bolest 2001; 2: 78–82.
12. Mathew NT. Transformed migraine. Cephalalgia 1993; 13 (Suppl 12): 78–83.
13. Mathew NT, Reuveni V, Perey F. Transformed or evolutive migraine. Headache 1987; 27: 102–106.
14. McGregor A. Migraine in women. London: Martin Duniz 1999.
15. Moskowitz MA, MacFarlane R. Neurovascular and molecular mechanisms in migraine headaches. Cerebrovasc and Brain Metab Rev 1993; 5: 159–177.
16. Olesen J, Larsen B, Lauritzen M. Focal hyperemia followed by spreading oligemia and impaired activations of rCBF in classic migraine. Ann Neurol 1981; 9: 344–352.
17. Ophoff RA, Terwindt GM, Vergouwe MN, van Eijk RV, Oefner PJ, Hoffman SMG, et al. Familial hemiplegic migraine and episodic ataxia type-2 caused by mutations in the Ca²⁺ channel gene CACNL1A4. Cell 1996; 87: 543–552.
18. Pearce JMS. Migraine. A cerebral disorder. Lancet II 1982; 8394: 86–89.
19. Raskin NH. Repetitive intravenous dihydroergotamine as therapy for intractable migraine. Neurology 1986; 36: 995–997.
20. Sicuteri F, Testi A, Anselmi B. Biochemical investigations in headache: Increase in hydroxyindoleacetic acid excretion during migraine attacks. Int Arch Allergy Appl Immun 1961; 19: 55–58.
21. Stewart WF, Lipton RB, Celentano DD, Reed ML. Prevalence of migraine headache in the United States. Relation to age, income, race and other sociodemographic factors. JAMA 1992; 267: 64–69.
22. Thomsen LL. Investigations into the role of nitric oxide and the large intracranial arteries in migraine headache. Cephalalgia 1997; 17: 873–895.
23. Waberžinek G. Migréna – diagnostika a léčba. Praha: Triton 2003: 158s.
24. Weiller C, May A, Limmroth V, Jüptner M, Kaube H, van Schayck R, Coenen HH, Diener HC. Brainstem activation in human migraine attacks. Nature Med 1995; 1: 658–660.
25. Wolff HG. Headache and other head pain. New York: Oxford University Press 1963: 632.