

# MIGRÉNA – DIAGNOSTIKA A AKUTNÍ TERAPIE ZÁCHVATŮ

MUDr. Eva Medová

Neurologická klinika FN KV, Praha

Migréna je záchvatovité chronické onemocnění, projevující se bolestmi hlavy naprosto typického charakteru i průběhu záchvatu. Má své specifické provokační faktory a doprovodné příznaky. Základem správné diagnózy je pečlivá anamnéza, neboť neexistuje žádné pomocné vyšetření, které by migrénu jednoznačně vyloučilo či potvrdilo. Léčbu migrény dělíme na akutní – potlačující bolest při vlastním záchvatu, a preventivní, která snižuje frekvenci a mnohdy i intenzitu záchvatů. V akutní léčbě jsou lékem volby specifická antimigrenika – triptany a ergotaminové preparáty. Při volbě vhodného léku se řídíme tíží záchvatu a doprovodnými příznaky.

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

Migréna je chronické záchvatovité onemocnění, charakterizované atakami pulzující (převážně unilaterální) bolesti hlavy střední nebo těžké intenzity, trvající obvykle 4–72 hodin. V 90 % případů je provázena nauzeou, ve 30 % pak zvracením a řadou dalších nepříjemných vegetativních příznaků. Součástí záchvatů je přecitlivělost na zevní podněty: fotofobie, fonofobie a často i osmofobie. Záchvaty migrény bývají provázeny i řadou velmi nepříjemných vegetativních příznaků a v neposlední řadě i anxiétou. 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 vyvolávající 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 tři skupiny (i s ohledem na novou klasifikaci bolestí hlavy, jež byla oficiálně zveřejněna v Římě v září 2003) (7):

1. migréna bez aury – nejčastější typ – 80 % všech migreniků
2. migréna s aurou.

Aura označuje ložiskovou neurologickou symptomatiku, pocházející většinou z mozkové kůry, výjimečně z mozkového kmene. Jejím patofyziologickým podkladem je pokles regionální perfuze 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 hypoperfuze. Nejčastěji se setkáváme s aurou zrakovou ve formě negativních centrálních skotomů, scintilujících skotomů či různých barevných svítících obrazců. Méně se vyskytuje aura senzitivní, motorická či čichová. Ložisková hypoperfuze se může projevit i přechodnou poruchou řeči ve smyslu dysfázie či dysartrie.

### 3. Komplikace migrény – sem patří:

- a) chronická migréna – výskyt migrény více než 15 dnů za měsíc po dobu delší než 3 měsíce, nejedná se přitom o nadužívání analgetik
- b) status migrenosus – záchvat migrény, trvající déle než 72 hodiny
- c) perzistující aura bez migrenózního infarktu
- d) migrenózní infarkt – jeden či více symptomů aury, trvá déle než 60 minut a při zobrazovacím vyšetření prokážeme ischemickou lézi v topicky odpovídající oblasti mozku.

## 1. 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 několik generací 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.

Při rozboru vlastních obtíží pokládáme následující otázky:

- Kdy se bolesti hlavy objevily poprvé, byly již v dětství?
- Vznikly v souvislosti s pubertou? (Typický je vznik migrény v souvislosti s menarché...)
- Kde bolest začíná a kam se během záchvatu šíří? (Typicky: začíná hemikranicky, v oblasti očníce, za očním bulbem, postupně se většinou rozšíří na celou hlavu, překvapivě často může začínat i okcipitálně.)
- Zkuste charakterizovat typ bolesti – např. tupá, tepavá, bodavá...
- Čím se bolest zhoršuje a čím naopak zlepšuje? (Typicky: zhoršení i minimální fyzickou aktivitou, chůzí do schodů, předklonem hlavy, zlepšení naopak klidem v tmavé a tiché místnosti.)
- Vadí při záchvatu světlo, hluk a pachy, resp. vůně? (Typicky: je přítomna přecitlivělost na zevní podněty, nejčastěji fotofobie.)
- Je přítomna nauzeou? (V 90 % migrenózních záchvatů ano.)
- Zvracíte? Pokud ano hned od začátku či až po několika hodinách? (Vomitus je přítomen u 1/3 migreniků.)
- Míváte před vznikem vlastní bolesti nějaké zrakové či neurologické problémy, tedy tzv. auru?
- Dochází u Vás před záchvatem k tzv. prodromům, tj. např. ke změnám nálady, předrážděnosti, přecitlivělosti na zevní podněty, ospalosti či například ke zvýšené chuti na sladké? (Prodromy jsou přítomny cca u 60 % migreniků a objevují se v průběhu 24 hodin před záchvatem.)
- Víte o provokačních podnětech, které u vás mohou vyvolat záchvat migrény? (Např. stres, vliv počasí, menstruační

cyklus, hladovění, špatný pitný režim, spánkový deficit....)

- Jsou záchvaty provázeny nějakými nepřijemnými vegetativními příznaky? (Např. průjem, polyurie, polydipsie, zimnice, pocení...)

#### 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 dlouhodobého 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“ nálezu, 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 vyjde, jak hodně je omezen ve svém pracovním a rodinném životě. Dle dosaženého skóre je pak migréna rozdělena na stupeň I (malé nebo žádné omezení) až 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 terapie

**Tabulka 1. Tabulka dg kritérií dle IHS z roku 2003 (7)**

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

**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. Možná 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, anxióza. | Specifická antimigrenika ve formě p. o., i. m., s. c. či jako nosní sprej, antiemetika. Infuze s kortikosteroidy, v ojedinělých případech kys. valproová a valproáty i. v. Zcela ojediněle lze jednorázově podat analgetika-anodyna. |

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. Nezohledňovala 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 (11).

Akutní léčba vlastního migrenózního záchvatu, vycházející z výše uvedené stratifikované terapie, je v kostce shrnuta v tabulce 2 (13).

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 dnes jednoznačně 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<sub>1B/1D</sub> receptory, jež jsou lokalizovány v mozkových arteriích a zprostředkovávají vazokonstrikci intrakraniálních cév.

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

- eletriptan (Relpax)
- naratriptan (Naramig)
- rizatriptan (Maxalt)
- sumatriptan (Imigran)
- zolmitriptan (Zomig)

Prvním specifickým antimigrenikem na našem trhu byl sumatriptan (preparát Imigran), jehož výhodou je rychlý nástup účinku, ale vzhledem ke krátkému biologickému poločas, bohužel i častý návrat migrény. Kromě klasických tablet 50 a 100 mg jsou k dispozici ještě další dvě 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 jedné hodiny a přetrvává 8–12 hodin.

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 jedné nebo dvou denních dávkách (3).

**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 % (9). Rychle se vstřebává a účinek je patrný do 30 minut po podání (14). Nejčastějšími nežádoucími účinky bývá závrať, somnolence, únava a nauzea (9). 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, 6, 12, 16).

**Zolmitriptan** je k dispozici nejen ve formě tablet 2,5 a 5 mg, ale i ve výhodné formě nosního spreje, pro pacienty, trpící nauzeou či vomitem. Poměrně nově jsou k dispozici i v ústech rozpustné tablety Rapilment 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 s placebem (19–36 %). Biologická dostupnost léku po p. o. podání je 40 %. Návrát bolesti pro dávku 2,5 i 5 mg je 31 %. Nejčastější nežádoucí účinky jsou stejné jako u sumatriptanu, tj. závrať, nauzea, somnolence a parestézie (2, 17).

Všechny triptany potlačují kromě bolesti i veškeré průvodní příznaky migrény, jako je nauzea, vomitus a přecitlivělost na zevní podněty. Kontraindikací je ICHS, ať již syndrom AP či IM v anamnéze, 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.

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, fenobarbital či diazepam. Jednotlivá dávka ergotaminu v čípku je 1 nebo 2 mg, maximální jednotlivá dávka jsou 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 jednou týdně.

Na trhu je 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 vazokonstrikčního 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 tedy běžně podávaná jedna tableta s obsahem 500 mg (9). 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 diklofenaku (Voltaren rapid 50 mg) či indometacin 50–100 mg ve formě čípků. Diklofenac 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 státu se osvědčují i kortikoste-

roidy i. v. (5). 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 (15). Je možno podat dexametason 4–8 mg či hydrokortison 100 mg (8, 10, 15), 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 státu, je někdy nutná i krátkodobá hospitalizace. V tomto případě podáváme infuze s kortikoidy či s dihydroergotaminem (nebo jejich kombinací) opakovaně, např. v 6–8hodinových intervalech, pacienta zavodňujeme a podáváme i roztoky minerálů – dle hodnot laboratorních výsledků (18).

## 2. Profylaktická terapie migrény

Profylaktická terapie migrény byla přehledně zpracována Doc. MUDr. Donátem, PhD. v Neurologii pro praxi č. 2, ročník 4/2003, str. 63–66.

### 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, stress, 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

1. 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.
2. Anonymus. Zomig (Zolmitriptan), International Monograph. Cheshire: Zeneca Pharmaceutical, 1997: 97.
3. Doležal D, Doležal T. naratriptanum. REMEDIA 13, 2003, 308–311.
4. 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.

5. Gallagher RM. Emergency treatment of intractable migraine. *Headache* 1986; 26: 74–75.
6. Goldstein J, Ryan R, Jiang K, eds. Crossover Comparison of Rizatriptan 5 mg and 10 mg versus Sumatriptan 25 mg and 50 mg in Migraine. *Headache* 1998; 38: 737–747.
7. Headache Classification Subcommittee of the International Headache Society: The International Classification of Headache Disorders. *Cephalalgia*, Volume 24, Supplement 1, 2004: 24–25, 31–32.
8. Klapper JA, Stanton JS. The emergency treatment of acute migraine headache: A comparison of intravenous dihydroergotamine, dexamethasone, and placebo. *Cephalalgia* 1991; 11: 159–160.
9. Kotas R. a kol.: Migréna, patofyziologie a léčba. Praha. Maxdorf, 2001; str. 109, 121–122.
10. Kozubski W. Metamizole and hydrocortisone for the interruption of a migraine attacks—preliminary study. *Headache* 1992; 3: 326–328.
11. Lipton RB, JAMA 2000; 284 (20): 2599–2605.
12. 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.
13. Medová E. Léčiva používaná v terapii migrény. *REMEDIÁ* 3/2003, 223–228.
14. Seymour D (a komentář Waberžinek). Soudobé názory na léčbu migrény. *Medicina po promoci*, 2, 2001; 4: 59–65.
15. Silberstein D, Saper JR, Freitag G. Migraine: Diagnosis and treatment. In Wolf-fs Headache and other head pain. Seventh edition. USA: Oxford University Press 2001: 174.
16. 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.
17. 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.
18. Waberžinek G. Bolesti hlavy. Nakladatelství Triton, 2000: 79.