

UNIVERZITA KARLOVA V PRAZE
FARMACEUTICKÁ FAKULTA V HRADCI KRÁLOVÉ

Katedra farmakologie a toxikologie

Sledování spotřeby antimigrenik v letech 1999 - 2005
ve VoZP v Českých Budějovicích

(rigorózní práce)

Mgr. Jana Míková

Hradec Králové

2007

Vedoucí rigorózní práce: PharmDr. Jana Pourová, Ph.D.

Vedoucí katedry: Prof. MUDr. Zdeněk Fendrich, CSc.

Poděkování:

Děkuji vedoucí rigorózní práce PharmDr. Janě Pourové, Ph.D. za odborné vedení rigorózní práce, především za její ochotu při poskytování cenných rad a informací. Zároveň bych chtěla poděkovat Vojenské zdravotní pojišťovně v Českých Budějovicích za poskytnutí dat a spolupráci při zpracování této práce, jmenovitě děkuji Ing. Václavu Hanušovi za jeho vstřícnost a ochotu.

Obsah

1. ÚVOD	7
2. TEORETICKÁ ČÁST	8
2.1 Definice migrény	8
2.2 Historie migrény	8
2.3 Výskyt migrény	10
2.4 Farmako-ekonomické aspekty migrény	11
2.5 Predispozice	12
2.6 Patofyziologie migrény	12
2.6.1 Vliv genetických faktorů	13
2.6.2 Patofyziologie migrény s aurou a bez aury	14
2.6.3 Trigeminovaskulární systém (TGS)	15
2.6.4 Úloha oxidu dusnatého v patofyziologii migrény	19
2.6.5 Úloha serotoninu v patofyziologii migrény	19
2.6.6 Mechanismus přenesené bolesti u migrény	21
2.6.7 Patofyziologie prodromů a doprovodných příznaků	22
2.6.8 Deficit magnesia	22
2.6.9 Jiné faktory vzniku migrény	23
2.7 Klinický obraz migrény	23
2.8 Spouštěcí faktory migrény	26
2.9 Komorbidity migrény	28
2.10 Diagnostika migrény	30
2.11 Klasifikace a charakteristika jednotlivých typů migrény	31
2.11.1 Klasifikace migrény	31
2.11.2 Typy migrény, jejich charakteristika a diagnostická kritéria	32
2.11.2.1 Migréna bez aury	32
2.11.2.2 Migréna s aurou	33
2.11.2.2.1 <i>Typická aura s migrenózními bolestmi hlavy</i>	33
2.11.2.2.2 <i>Typická aura s nemigrenózními bolestmi hlavy</i>	33
2.11.2.2.3 <i>Typická aura bez bolesti hlavy</i>	33
2.11.2.2.4 <i>Familiární hemiplegická migréna (FHM)</i>	33
2.11.2.2.5 <i>Sporadická hemiplegická migréna</i>	34

2.11.2.2.6 Migréna bazilárního typu.....	34
2.11.2.3 Periodické syndromy v dětství asociované s migrénou či předcházející migrénu	34
2.11.2.3.1 Opakované zvracení	34
2.11.2.3.2 Abdominální migréna.....	35
2.11.2.3.3 Benigní paroxysmální vertigo v dětství	35
2.11.2.4 Retinální migréna	35
2.11.2.5 Komplikace migrény	35
2.11.2.5.1 Chronická migréna.....	35
2.11.2.5.2 Status migraenosus.....	35
2.11.2.5.3 Perzistující aura bez migrenózního infarktu	35
2.11.2.5.4 Migrenózní infarkt.....	36
2.11.2.5.5 Záchvat spouštěný migrénou.....	36
2.11.2.6 Migréna nesplňující všechna kritéria	36
2.12 Léčba migrény	36
2.12.1 Farmakologická léčba	38
2.12.1.1 Akutní léčba	38
2.12.1.1.1 Léčba lehké ataky migrény.....	40
2.12.1.1.2 Léčba středně těžké ataky migrény.....	41
2.12.1.1.3 Léčba těžké ataky migrény	41
2.12.1.2 Profylaktická léčba	52
2.12.2 Nefarmakologická léčba.....	56
3. EXPERIMENTÁLNÍ ČÁST	57
3.1 Spotřeba léčiv.....	58
3.2 Metodika	59
3.2.1 Informační zdroje	59
3.2.2 Dostupná data	59
3.2.3 Použitá metoda	59
3.2.4 Způsob vyhodnocení	61
3.3 Výsledky	61
3.3.1 SPOTŘEBA ANTIMIGRENÍK V LETECH 1999 - 2005	63
3.3.1.1 Celková spotřeba antimigreníků.....	63
3.3.1.2 Podíl jednotlivých účinných látek na celkové spotřebě	64
3.3.1.3 Spotřeba eletriptanu ve formě tablet	65

3.3.1.4	Spotřeba naratriptanu ve formě tablet	66
3.3.1.5	Spotřeba rizatriptanu ve formě tablet	67
3.3.1.6	Spotřeba sumatriptanu ve formě tablet.....	68
3.3.1.7	Spotřeba sumatriptanu ve formě injekce	69
3.3.1.8	Spotřeba sumatriptanu ve formě nosního spreje	70
3.3.1.9	Spotřeba zolmitriptanu ve formě tablet.....	71
3.3.1.10	Spotřeba zolmitriptanu ve formě bukálních tablet	72
3.3.1.11	Spotřeba zolmitriptanu ve formě nosního spreje.....	73
3.3.1.12	Spotřeba DHE ve formě kapek.....	74
3.3.1.13	Spotřeba DHE ve formě injekce.....	75
3.3.1.14	Spotřeba DHE ve formě nosního spreje.....	76
3.3.1.15	Spotřeba Migprivu ve formě sáčků	77
3.3.1.16	Spotřeba oxetoronu ve formě tablet	78
3.3.1.17	Spotřeba pipethiadenu ve formě tablet.....	79
3.3.1.18	Spotřeba pizotifenu ve formě tablet	80
3.3.1.19	Podíl jednotlivých LF na celkové spotřebě v letech 1999 - 2005 ..	81
3.3.1.20	Nejčastěji užívaná antimigrenika v letech 1999 - 2005	84
3.3.2	SPOTŘEBA V OKRESECH V LETECH 1999 - 2005	85
3.3.2.1	Celková spotřeba antimigrenik v okresech	85
3.3.2.2	Spotřeba antimigrenik v okrese Benešov	88
3.3.2.3	Spotřeba antimigrenik v okrese Příbram	89
3.3.2.4	Spotřeba antimigrenik v okrese České Budějovice.....	90
3.3.2.5	Spotřeba antimigrenik v okrese Český Krumlov	91
3.3.2.6	Spotřeba antimigrenik v okrese Jindřichův Hradec	92
3.3.2.7	Spotřeba antimigrenik v okrese Pelhřimov	93
3.3.2.8	Spotřeba antimigrenik v okrese Písek	94
3.3.2.9	Spotřeba antimigrenik v okrese Prachatice	95
3.3.2.10	Spotřeba antimigrenik v okrese Strakonice.....	96
3.3.2.11	Spotřeba antimigrenik v okrese Tábor	97
3.3.2.12	Spotřeba antimigrenik v okrese Havlíčkův Brod	98
3.3.3	SPOTŘEBA PODLE VĚKU A POHLAVÍ V LETECH 1999 - 2005	99
3.3.3.1	Celková spotřeba podle věku v letech 1999 - 2005.....	99
3.3.3.2	Spotřeba antimigrenik podle věku v roce 1999.....	100
3.3.3.3	Spotřeba antimigrenik podle věku v roce 2000.....	101

3.3.3.4	Spotřeba antimigrenik podle věku v roce 2001.....	102
3.3.3.5	Spotřeba antimigrenik podle věku v roce 2002.....	103
3.3.3.6	Spotřeba antimigrenik podle věku v roce 2003.....	104
3.3.3.7	Spotřeba antimigrenik podle věku v roce 2004.....	105
3.3.3.8	Spotřeba antimigrenik podle věku v roce 2005.....	106
3.3.4	SPOTŘEBA PODLE VĚKOVÝCH SKUPIN.....	108
3.3.4.1	Celková spotřeba antimigrenik podle věkových skupin	108
3.3.4.2	Spotřeba jednotlivých účinných látek ve věkových skupinách....	111
3.3.5	SPOTŘEBA PODLE POHLAVÍ.....	115
3.3.5.1	Spotřeba antimigrenik podle pohlaví v jednotlivých letech.....	115
3.3.5.2	Spotřeba jednotlivých antimigrenik podle pohlaví	116
3.3.6	ČTVRTLETNÍ A MĚSÍČNÍ SPOTŘEBA JEDNOTL. LÁTEK.....	118
3.3.6.1	Spotřeba eletriptanu v letech 1999 - 2005.....	118
3.3.6.2	Spotřeba naratriptanu v letech 1999 - 2005.....	119
3.3.6.3	Spotřeba sumatriptanu v letech 1999 - 2005	120
3.3.6.4	Spotřeba zolmitriptanu v letech 1999 - 2005	121
3.3.6.5	Spotřeba DHE v letech 1999 - 2005.....	122
3.3.6.6	Spotřeba MIGPRIVU v letech 1999 - 2005	123
3.3.6.7	Spotřeba oxetoronu v letech 1999 - 2005.....	124
3.3.6.8	Spotřeba pizotifenu v letech 1999 - 2005.....	125
3.3.6.9	Celková spotřeba v letech 1999 - 2005	126
3.3.7	PRESKIPCE JEDNOTLIVÝCH LP V LETECH 1999 - 2005.....	127
3.3.8	ORC A MAX. ÚHRADY POJIŠŤOVNY U JEDNOTL. LP V LETECH 1999 - 2005.....	128
4.	DISKUSE	129
5.	ZÁVĚR.....	136
6.	Seznam zkratk	138
7.	Seznam použité literatury.....	139

1. ÚVOD

Migréna a jiné primární bolesti hlavy představují v ordinacích praktických lékařů a neurologů závažnou problematiku, které však zatím často není věnována patřičná pozornost, zejména v časných fázích výskytu potíží. I když nutno říci, že se situace rok od roku zlepšuje. Migréna se spolu s dalšími nemocemi (jako např. obezita, cukrovka nebo hypertenze) řadí k tzv. civilizačním chorobám. Sama o sobě neohrožuje pacienta na životě, ale výrazně snižuje kvalitu jeho života.

Migréna je zatím nevyléčitelné 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. Pokud se tyto situace vyskytují často, je dobré tento problém řešit ve spolupráci s psychologem a/nebo psychiatrem.

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, dále na specifickou a nespecifickou. Mezi specifická antimigrenika patří ergotamin, DHE a triptany. K nespecifickým léčivům řadíme opioidní a neopioindní analgetika, NSAID, antiemetika a valproáty.¹⁰⁾

V následující práci jsem pomocí rešerže shrnula nové dostupné poznatky ze zahraniční i naší literatury a zjistila, jak se měnila spotřeba antimigrenik u pojištěnců VoZP v jihočeském kraji a přilehlých okresech v letech 1999 - 2005. Při zpracovávání experimentální části jsem vycházela z dat poskytnutých Vojenskou zdravotní pojišťovnou. Cílem bylo pokusit se nastínit trendy ve vývoji spotřeby antimigrenik ve sledované oblasti.

2. TEORETICKÁ ČÁST

2.1 Definice migrény

Migréna je chronické záchvatové 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 precitlivělost 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.¹⁷⁾

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.

2.2 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.¹⁰⁾

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.²⁷⁾

První popis migrény byl nalezen na jedné sumérské destičce, která pochází z doby mezi 4 a 3 tisíci lety před Kristem.¹⁰⁾

Další zmínku přináší Eberův papyrus, vytvořený asi v roce 1550 před Kristem. Podle něj znali staří Egypťané migrénu, neuralgie a některé typy vyzářujících 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 **Aretaeu z Cappadocia**.²⁷⁾

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.¹⁰⁾

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.

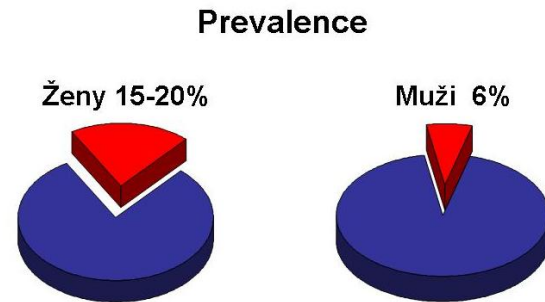
Zásadním zlomem pro poznání mechanismu migrény a ostatních bolestí hlavy bylo léčebné použití ergotaminu (1928) a dihydroergotaminu (izolace 1943). Neméně významným poznatkem byl objev různých tříd a podtříd 5-HT receptorů (třídy 1-7, podtřídy A-F), který umožnil zavedení specifických antimigrenik do 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.²⁷⁾

2.3 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 %. Epidemiologické studie u dětí jsou problematické, zvláště kvůli odlišnému klinickému obrazu. Předpokládá se, že řada těchto pacientů zůstává neodhalena. Obvykle se prevalence migrény u dětí pohybuje kolem 4-5 %.¹⁰⁾

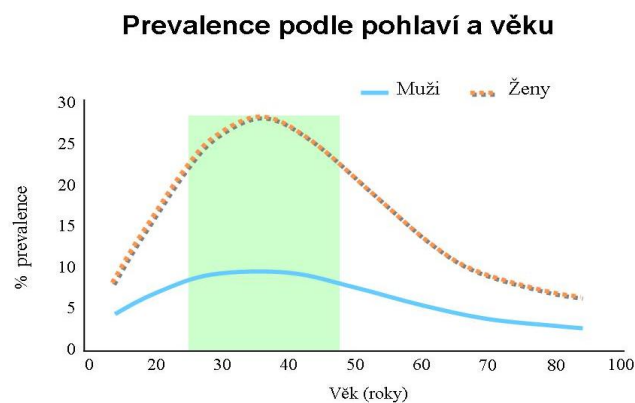


V současné době se odhaduje, že v ČR je okolo 850 000 – 1 000 000 lidí postižených migrénou

Obr. 1: Prevalence migrény¹⁾

První záchvaty migrény pozorujeme většinou v dětství nebo v době dospívání. Výskyt prvních záchvatů u osob nad 50 let je podezřelý ze sekundarity.²⁷⁾

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. 2.²⁷⁾



Obr. 2: Prevalence migrény podle pohlaví a věku¹⁾

2.4 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.¹³⁾

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

Tab. 1: 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

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.

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.

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 nevhodný, který spíše zvyšuje než snižuje náklady na léčbu migrény.²⁷⁾

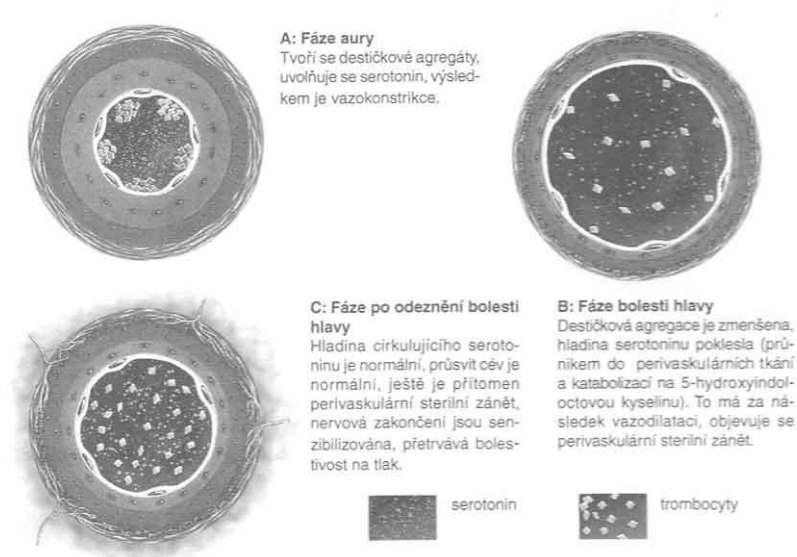
2.5 Predispozice

- 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)

2.6 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. 3)
- teorie molekulární
- teorie hypoxická
- teorie neurovaskulární²⁷⁾



Obr. 3: Destičková teorie¹⁰⁾

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 provázena přechodným poklesem mozkového krevního průtoku v místě poruchy.¹³⁾

2.6.1 Vliv genetických faktorů

Migréna je multifaktoriální chronické onemocnění, vyvolané působením vnitřních a zevních faktorů (viz kap. 2.8 Spouštěcí faktory migrény, str.26).

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).²⁷⁾

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.¹³⁾

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.²⁵⁾ Některé další studie potvrzují vyšší výskyt migrény u jednovaječných dvojčat.¹⁰⁾

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.

2.6.2 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.²⁷⁾

2.6.3 Trigemiovaskulární systém (TGS)

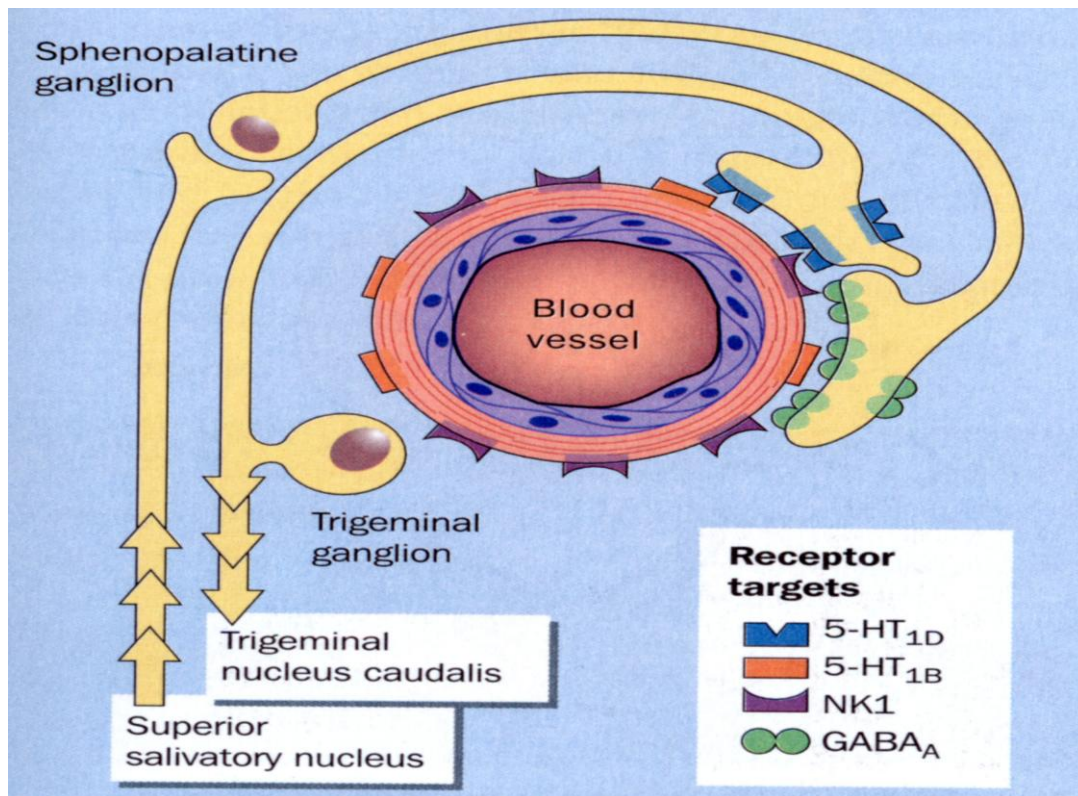
Podle Moskowitz zprostředkovává vnímání bolesti u migrény tzv. trigeminovaskulární systém. Během migrenózního záchvatu byla zjištěna vyšší hladina CGRP (calcitonin gene-related peptid), která vzniká jako následek aktivace trigeminovaskulárního systému, kdy dochází k uvolnění neuropeptidů.

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:

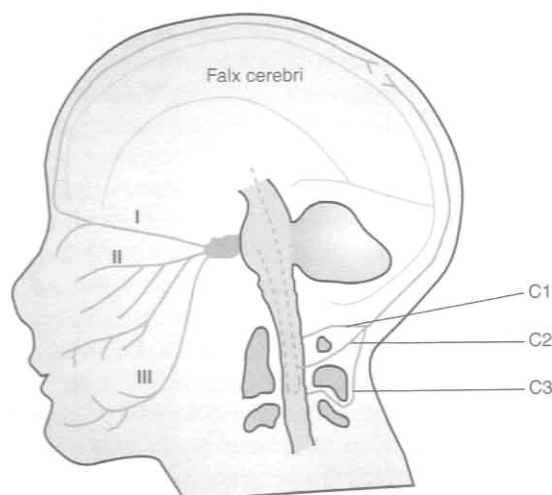
- z mozkové kůry (emoce, stres)
- z talamu (excesivní aferentní stimulace – světlo, hluk, zápachy)
- z hypotalamu (poruchy vnitřního prostředí)
- jiné aktivační mechanismy:
 - sekundární aktivace při cortical spreading depression
 - sekundární aktivace biochemickými přesuny na úrovni kortexu
 - reflexní 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)²⁷⁾



Obr. 4: Receptorové systémy účastníci se patogeneze migrény²⁸⁾

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. 5 a obr. 6.

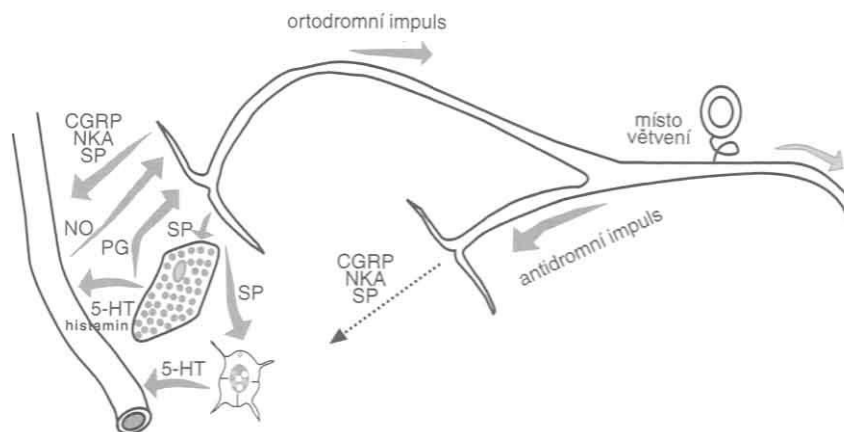


Obr. 5: Schématické znázornění tří větví trojklaného nervu, gasserského ganglia a horních tří krčních kořenů (C1, C2, C3). Přerušovaná čára představuje sestupný tr. spinalis trojklaného nervu a vzestupnou dráhu tvořenou druhými senzitivními neurony probíhajícími po překřížení ze spinálního jádra do druhostranného thalamu. V gasserském gangliu jsou buněčná těla aferentních axonů, která inervují durální a piální cévy většinou prostřednictvím oftalmické větve trojklaného nervu.¹⁰⁾

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. 6.¹⁰⁾



Obr. 6: Aktivace trigeminovaskulárního systému se vznikem sterilního perivaskulárního zánětu¹⁰⁾

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, rhapshe 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 jsou vedeny 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.²⁷⁾

2.6.4 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+} /kalmodulin 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 svalu stěny cévní.²⁴⁾

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 vazodilatací.¹⁰⁾

2.6.5 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.¹⁰⁾

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.⁴⁾

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).

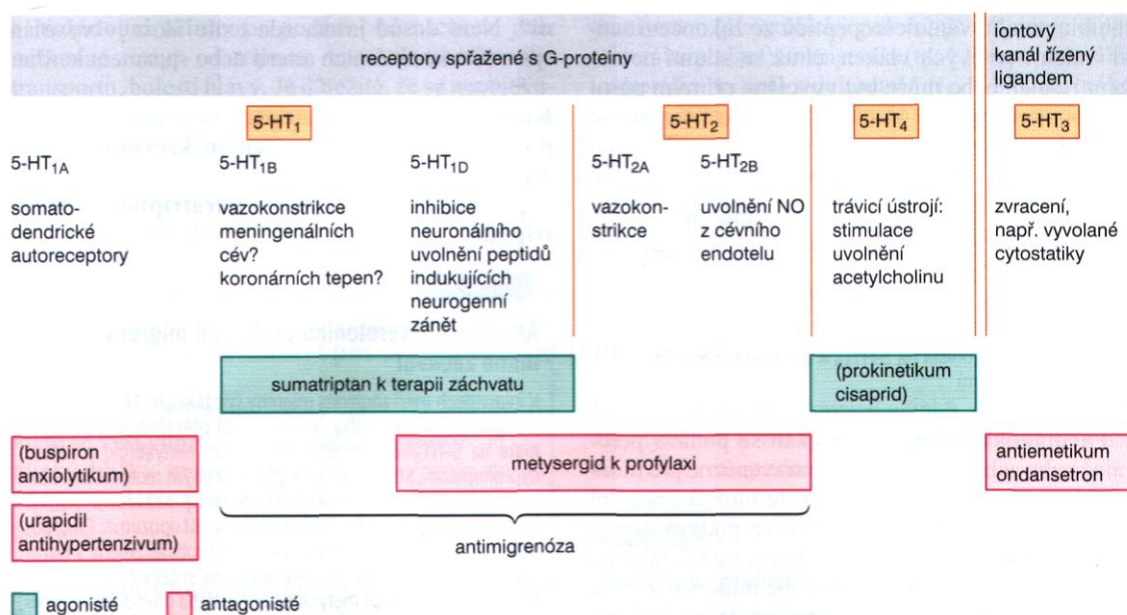
Dnes se snažíme zjistit, co odlišuje migreniky od normálních jedinců. Uvažuje se o různé senzitivitě 5-HT₂ receptorů u různých jedinců. Mohla by být podmíněna geneticky. Další možnou variantou by mohl být rozdíl v pohotovosti uvolňovat 5-HT v reakci na spouštěcí faktory.

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 mikrocévy.¹⁰⁾



Obr. 7: Subtypy serotoninových receptorů a farmak, která je ovlivňují¹⁵⁾

2.6.6 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. synapsí viscerálních i somatických aferentních vláken na stejném neuronu. Jestliže jsou vlákna trigeminovaskulárního systému

vedena k nociceptivním neuronům druhého řádu, které dostávají impulsy rovněž z kůže a svalů, mohou tyto přepojovací neurony šířit 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.¹⁰⁾

2.6.7 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 solitarii, 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).¹⁰⁾

2.6.8 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 Léaovy šířící se deprese spontánní elektrické aktivity, může modulovat NMDA receptory, zvyšovat destičkovou agregaci, modulovat serotoninové receptory a usnadňovat uvolnění serotoninu.

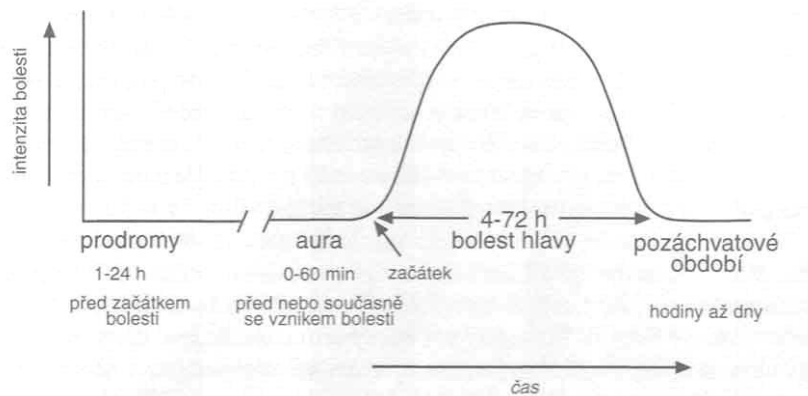
Všeobecně se uznává, že náchylnost k migréně je alespoň zčásti podmíněna geneticky. Obsah buněčného magnesia a jeho metabolismus je rovněž řízen geneticky. Je možné, že heredita k migréně a k deficitnímu metabolismu magnesia se překrývají.¹⁰⁾

2.6.9 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.

2.7 Klinický obraz migrény

Typický záchvat migrény probíhá ve čtyřech fázích, viz obr. 8.



Obr. 8: Fáze ataky migrény¹⁰⁾

I. Prodromální fáze

Trvá většinou několik hodin, výjimečně až 2 dny. Projevuje se pocity duševního napětí, předrážděností, nesoustředěností, ale i emoční labilitou, euforií či depresí. Někdy můžeme pozorovat zvýšenou chuť k jídlu (hlavně chuť na sladké), zívání, výjimečně mírné parestzie. U některých nemocných se objevují děsivé sny, průjem nebo častější močení. Zkušený pacient je schopen na základě těchto příznaků rozpoznat blížící se záchvat.

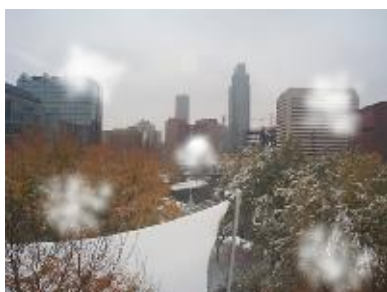
II. Fáze aury

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 střídat 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. 9)
- **senzitivní** - brachiofaciální parestezie a hemiparestezie s pozdějším přechodem na dolní končetiny
- **motorická** - mírná jednostranná slabost končetin
- **senzorická**
- **smíšená**
- **čichová, řečová** (výskyt vzácný)



Obr. 9: Příklady skotomů¹⁶⁾

III. Fáze bolesti hlavy

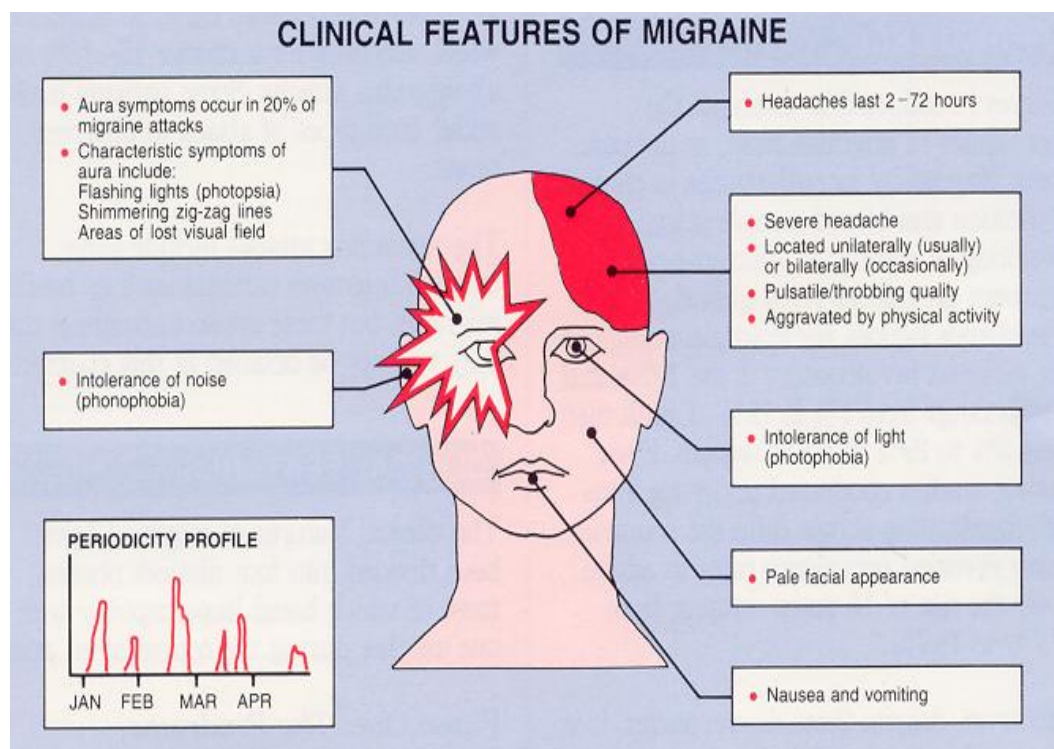
Většinou se jedná o bolest jednostrannou, méně často oboustrannou. Původně jednostranná bolest se může rozšířit na obě strany, strana bolesti se může u jednotlivých záchvatů měnit. Trvá nejčastěji 4-24 hodin, výjimečně až 3 dny. Jestliže je však delší než 72 hodin, mluvíme o migrenózním statu.

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.

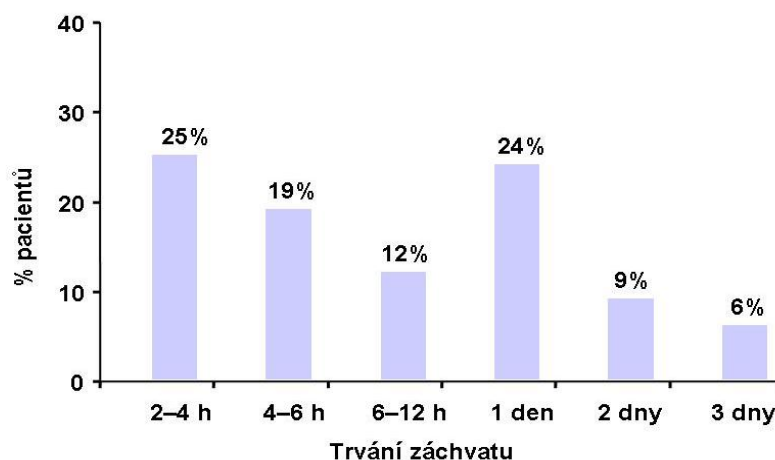
IV. Fáze postdromální

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).^{10), 5)}



Obr. 10: Klinické znaky migrény²⁸⁾

Trvání záchvatů migrény



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

Henry a kol. (1992)

Obr. 11: Trvání záchvatů migrény¹⁾

2.8 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.¹⁰⁾

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
čistící 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).²⁷⁾

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.²⁾

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 %)²⁷⁾

2.9 Komorbidity migrény

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

- ❖ Kardiovaskulární poruchy:

- hypertenze a hypotenze
 - Raynaudova choroba
 - prolaps mitrální chlopně
 - antifosfolipidový syndrom
 - angina pectoris a infarkt myokardu
 - trombocytopenie
 - hypertyreoidismus
- ❖ Psychiatrické poruchy:
- deprese
 - mánie
 - panická porucha
 - anxiozity
- ❖ 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 souvislosti²⁷⁾

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.²²⁾

2.10 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. 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 neurofyziologické a metody zobrazovací.

A. Neurofyziologické metody:

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

B. Zobrazovací metody:

- CT (počítačová tomografie)
- MRI (magnetická rezonance)
- SPECT (jednofotonová emisní počítačová tomografie)²⁷⁾

2.11 Klasifikace a charakteristika jednotlivých typů migrény

2.11.1 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 kritéria⁵⁾

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.

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.²⁷⁾

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

2.11.2 Typy migrény, jejich charakteristika a diagnostická kritéria

2.11.2.1 MIGRÉNA BEZ AURY

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.

Pro klinický obraz jsou typické opakující se bolesti hlavy, které se manifestují atakami trvajícími 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.

2.11.2.2 MIGRÉNA S AUROU

Hlavní rozdíl spočívá ve výskytu příznaků aury (aura viz kap. 2.7 Klinický obraz migrény, str.23). 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
- Migréna bazilárního typu

2.11.2.2.1 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.

2.11.2.2.2 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.

2.11.2.2.3 Typická aura bez bolesti hlavy

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

2.11.2.2.4 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.

2.11.2.2.5 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.

2.11.2.2.6 Migréna bazilárního typu

Mezi starší názvy patří *basilární 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.

2.11.2.3 PERIODICKÉ SYNDROMY V DĚTSTVÍ ASOCIOVANÉ S MIGRÉNOU ČI PŘEDCHÁZEJÍCÍ MIGRÉNU

2.11.2.3.1 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 zdravý.

2.11.2.3.2 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.

2.11.2.3.3 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.

2.11.2.4 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.

2.11.2.5 KOMPLIKACE MIGRÉNY

2.11.2.5.1 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.

2.11.2.5.2 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.

2.11.2.5.3 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.

2.11.2.5.4 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.

2.11.2.5.5 Záchvat spouštěný migrénou

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

2.11.2.6 MIGRÉNA NESPLŇUJÍCÍ VŠECHNA KRITÉRIA

Do této kapitoly patří výše jmenované typy migrény, které ovšem nesplňují všechna kritéria pro zařazení do dané skupiny.⁵⁾

2.12 Léčba migrény

Léčba migrény představuje v ordinacích lékařů a neurologů závažný problém. Migréna je zatím nevyléčitelné 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 opětně 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.¹⁰⁾

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) nescifická (analgetická)
- b) specifická (antimigrenózní)

2. Profylaktická:

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

B. Nefarmakologická léčba²⁷⁾

2.12.1 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 analgetik²⁷⁾

2.12.1.1 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, 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 nesespecifické (jednoduchá analgetika, kombinovaná analgetika, nesteroidní antiflogistika).

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. 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 přikláběla 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.¹⁷⁾

Tab 2: Rozdělení záchvatů podle tíže a jejich terapie¹⁷⁾

Lehký záchvat migrény	Léčba
Dovoluje pokračovat v práci, neomezuje společenské ani rodinné aktivity, nebývá silná nauzea a není vomitus.	Nespecifická - monokompositní či (výjimečně!) kombinovaná analgetika a NSAID. Možno podat i specifické antimigrenikum (DHE, 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.

2.12.1.1.1 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).¹⁷⁾

Často se užívá kombinace analgetika s antiemetikem. 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. Podle jedné studie byl Migpriv při léčbě první ataky srovnatelně účinný se sumatriptanem a vykazoval nižší výskyt vedlejších účinků. Při léčbě druhé ataky byl sumatriptan účinnější. V případě neúčinnosti první dávky

bylo možné podat druhou dávku. Ta musela být podána nejdříve za 3 hodiny. Druhá dávka byla účinná u 41 % pacientů, kteří ji užili pro neúčinnost první dávky. Efekt třetí dávky je málo pravděpodobný. Snášenlivost opakovaných dávek byla výborná.

Na počátku léčby mohla být patrná přechodná ospalost a snížení svalového napětí, mohlo se vyskytnout i krvácení nebo zvýšení krevního tlaku. Nejzávažnější kontraindikací byla precitlivělost na složky přípravku, vředová choroba GIT, porucha průchodnosti trávicího traktu, krvácení, 3. trimestr gravidity, rozkolísaný TK v souvislosti s výskytem feochromocytomu a tarditivní dyskineze. Podání Migprivu se nedoporučovalo u bronchiálního astmatu, u těžších poruch funkce ledvin a jater, v prvních dvou trimestrech gravidity a při laktaci, dále při dně, epilepsii, alkoholismu a zavedeném nitroděložním tělísku. Podání osobám mladším 18 let nebylo možné.¹⁹⁾

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.¹⁰⁾

Dalším kombinovaným preparátem je **Migraeflux orange N**. Jedná se o kombinaci 500 mg paracetamolu s 12,5 mg dimenhydrinátu.²⁰⁾

2.12.1.1.2 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 11-20.¹⁰⁾

K léčbě středně těžké ataky se používají **specifická antimigrenika** nebo **nesteroidní antiflogistika** ve formě čípků či injekcí. Dle potřeby lze užít i **antiemetika**.¹⁷⁾

2.12.1.1.3 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 anxiozitu. MIDAS více než skóre 20.¹⁰⁾

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).¹⁷⁾

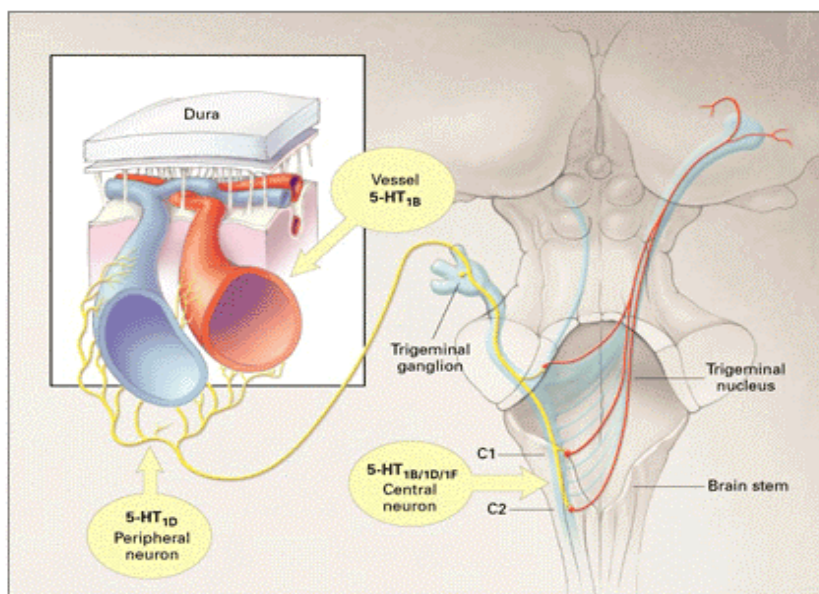
Specifická antimigrenika

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. 12: Mechanismus účinku triptanů¹⁾

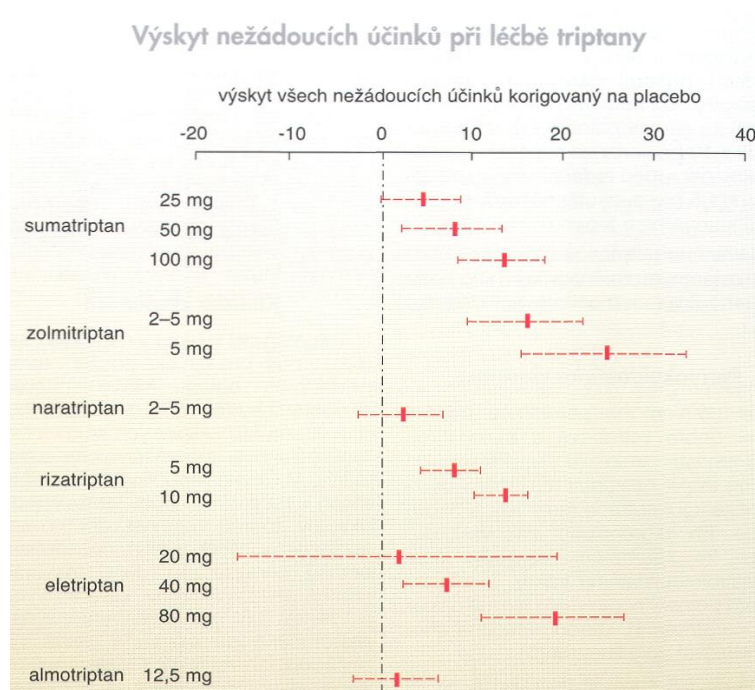
Jejich zvláštností je to, že působí pouze na migrénu. Na žádnou jinou bolest hlavy nezaberou. Při opakovaném užívání nevzniká návyk, užívat je smějí i pacienti s vředovou chorobou. Pro nedostatek poznatků by se zatím neměly podávat dětem, mladistvým a osobám starším 65 let.¹⁷⁾

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
- Těhotenství⁶⁾

V současné době jsou v České republice registrovány:

- Eletriptan, naratriptan, rizatriptan, sumatriptan, zolmitriptan, frovatriptan
- Almotriptan - není žádný registrovaný přípravek¹⁷⁾



Obr. 13: Výskyt nežádoucích účinků při léčbě triptany²³⁾

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.⁸⁾

Tab. 3: Výsledky studie srovnávající triptany⁸⁾

Lehčí forma migrény	Rizatriptan	Zolmitriptan	Sumatriptan	Naratriptan
Čas ústupu cefaleý [min]	80	90	100	125
Zmírnění cefaleý [% pacientů]	61,60	61,60	70,60	59,95
Těžší forma migrény	Rizatriptan	Zolmitriptan	Sumatriptan	Naratriptan
Čas ústupu cefaleý [min]	105	120	114	130
Zmírnění cefaleý [% pacientů]	48,40	60,30	76,20	54,50

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).²⁹⁾

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.¹¹⁾

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.¹⁰⁾

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.¹³⁾

Jeho absorpce není během migrenózního záchvatu zhoršena, proto není třeba podávat současně antiemetika.¹⁰⁾

Sumatriptan není určen k profylaktické léčbě.⁷⁾

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.¹⁰⁾

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.²⁷⁾ Ve světě jsou k dispozici i rektální čípky po 25 mg.¹¹⁾

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.¹⁰⁾

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.³⁾

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.⁷⁾ Studie, zabývající se vztahem mezi počtem injekcí sumatriptanu a celkovou pravděpodobností závažného vedlejšího účinku prokázala, že je injekční forma zcela bezpečná a dobře tolerovaná.²¹⁾ Výhodné vlastnosti injekce jsou ovšem kompenzovány vysokou cenou. Jedná se o nejdražší formu triptanů.¹⁴⁾

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.¹⁰⁾

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

Chest symptomu 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.¹⁰⁾

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 insuficienci. Kontraindikována je současná aplikace ergotaminu nebo derivátů ergotaminu, současné podávání inhibitorů MAO nebo ukončení léčby těmito preparáty před dobou kratší než dva týdny.⁷⁾ Rovněž nesmí být aplikován při léčbě lithiem nebo blokátory zpětného vychytávání serotoninu (SSRI) a při přecitlivělosti na přípravek.¹⁰⁾

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.⁷⁾

Přes obecně vynikající účinnost na něj někteří pacienti nereagují, někteří mají návrat bolesti a někteří zažívají chest symptomy. 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.¹⁰⁾

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 opětovného zapojení do aktivního života tam, kde pacienti již nedoufali v možnost zlepšení jejich stavu.¹²⁾

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 jmenovaný zatím není v České republice dostupný, takže s ním nemáme žádné zkušenosti z klinické praxe.¹²⁾

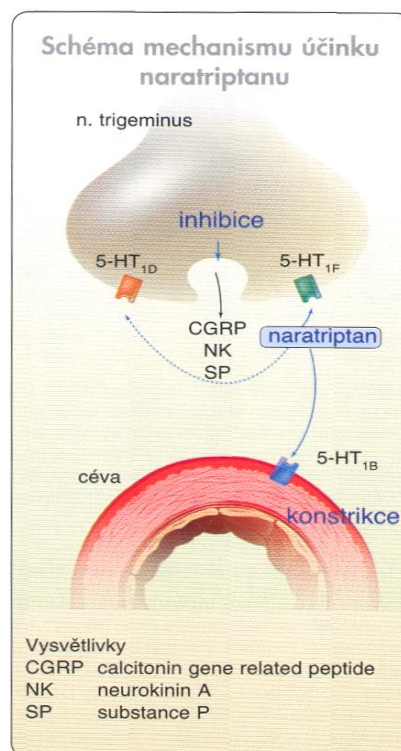
Naratriptan

Prvním z dalších triptanů, který se objevil na našem trhu, je naratriptan. Byl vyvinut v roce 1997, u nás je registrován od roku 1999.²³⁾ K dispozici je ve formě tablet v dávce 2,5 mg p.o.¹¹⁾

Je to selektivní agonista 5-HT_{1B/1D} receptorů, který účinkuje periferně i centrálně a prochází hematoencefalickou bariérou.²⁷⁾ 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-HT₇.²³⁾

Jeho farmakologický profil je podobný sumatriptanu. Rozdíly jsou následující:

- Lepší biologická dostupnost
- Vyšší lipofilita¹⁷⁾
- Pomalejší nástup účinku
- Delší poločas rozpadu
- Menší počet návratů bolesti



Obr. 14: Schéma MÚ naratriptanu

Výskyt nežádoucích účinků je nízký, srovnatelný s placebem. Je koncipován především pro mírnější a středně těžké ataky a vhodně tak doplňuje sumatriptan.¹¹⁾

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.²³⁾

Přípravek obsahuje sulfonamidovou složku, proto jsou pacienti se známou přecitlivělostí na sulfonamidy teoreticky ohroženi vznikem alergické reakce.¹¹⁾

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.¹⁷⁾

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 %).¹⁷⁾ 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.¹¹⁾

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.¹⁷⁾

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.¹¹⁾

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.¹¹⁾

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 je registrován od 1.6.2006.¹¹⁾

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 %). U almotriptanu u nás není registrovaný žádný přípravek.¹¹⁾

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.¹⁰⁾

Nikdy by se neměly kombinovat triptany a ergotaminové preparáty během jednoho záchvatu. Mohlo by dojít k výraznému zesílení vazokonstrikčního účinku.¹⁷⁾

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.¹⁰⁾

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 užita maximálně 1x týdně.¹⁷⁾

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.¹⁰⁾

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.²⁷⁾

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.¹⁷⁾ 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.¹⁰⁾ Dalším nežádoucím účinkem při dlouhodobém užívání je snížení spolehlivosti perorálních antikoncepčních látek s estrogenem a progestinem.⁹⁾

DHE je účinný na začátku, ale i během záchvatu. Užívá se také profylakticky ve formě kapek.¹⁰⁾

2.12.1.2 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 deficitu¹⁸⁾

Cíle profylaktické terapie:

- Snížení frekvence, tíže a trvání migrenózních záchvatů
- Lepší odpověď na akutní léčbu
- Možnost snížení dávky akutně podaného léku
- Zlepšení kvality života migreniků¹⁸⁾

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.²⁷⁾

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).¹⁸⁾

Lékové skupiny užívané v profylaktické léčbě migrény:

- Betablokátory
- Blokátory kalciových kanálů
- Antidepresiva (tricyklická, SSRI)
- Antagonisté serotoninu
- Antiepileptika

- Nesteroidní antiflogistika
- Další profylaktika¹⁸⁾

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 Leaovy 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.¹⁰⁾

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, oxetoron)

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

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.¹⁰⁾ 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.¹⁸⁾

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.¹⁰⁾

Oxetoron

V profylaxi migrény lze použít i oxetoron. Je podáván 3x denně po 60 mg p.o. a po dosažení účinku lze podávání snížit na 2x denně.¹⁰⁾

Doporučené kombinace profylaktik:

- Antidepresiva + betablokátory
+ blokátory kalciových kanálů
+ kyselina valproová a valproáty
- SSRI + tricyklická antidepresiva²⁷⁾
- Methysergid + blokátory kalciových kanálů¹⁰⁾

Nebezpečné kombinace profylaktik:

- Betablokátory + blokátory kalciových kanálů
- iMAO + tricyklická antidepresiva²⁷⁾

Kontraindikace:

- iMAO + SSRI
+ karbamazepin
+ tricyklická antidepresiva
- NSAID + lithium¹⁰⁾

Tab. 3: Některé kontraindikace profylaktik migrény¹⁰⁾

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

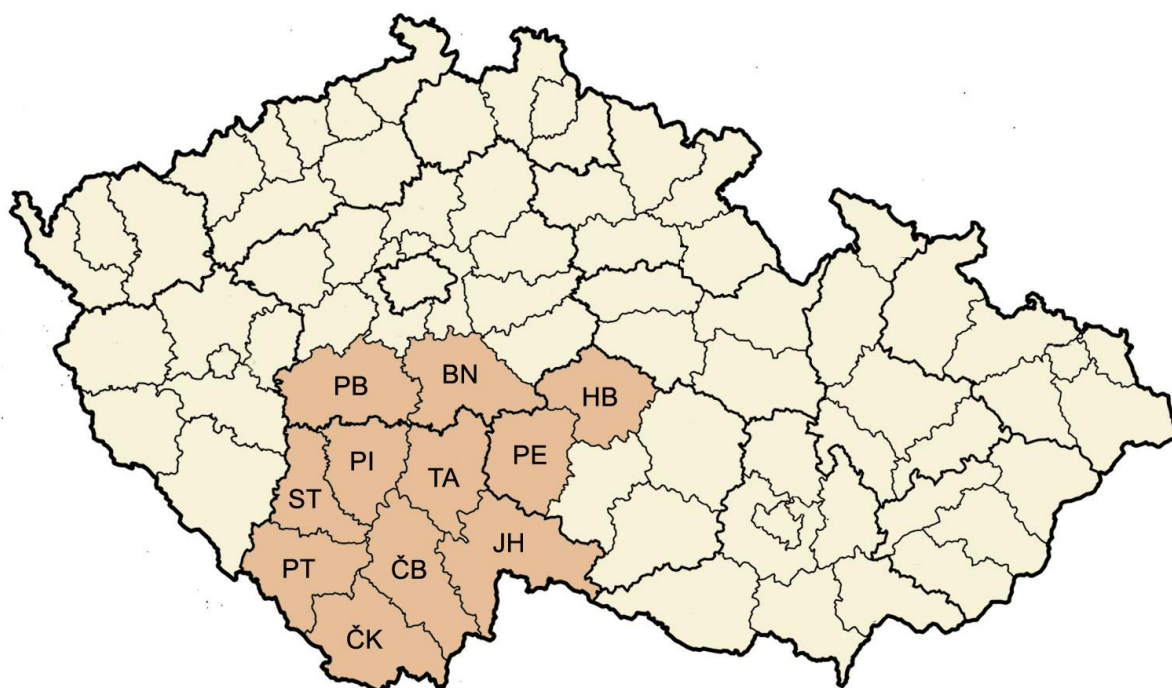
2.12.2 NEFARMAKOLOGICKÁ LÉČBA

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.¹⁰⁾

Při nemedikamentózní léčbě může být účinné i přikládání studených obkladů na hlavu nebo komprese a. temporalis spfc. a a. carotis externa.⁹⁾

3. EXPERIMENTÁLNÍ ČÁST

MAPA SLEDOVANÉ OBLASTI



Vysvětlivky:

BN - Benešov

JH - Jindřichův Hradec

PT - Prachatice

ČB - České Budějovice

PB - Příbram

ST - Strakonice

ČK - Český Krumlov

PE - Pelhřimov

TA - Tábor

HB - Havlíčkův Brod

PI - Písek

3.1 Spotřeba léčiv

Spotřeba léčiv je dle WHO definována jako marketing, distribuce, předepisování a užití léků ve společnosti se speciálním zřetelem k medicínským, sociálním a ekonomickým vztahům. Spotřeba léčiv může vyjadřovat expozici léku ve vztahu k určité populační skupině, v určitém časovém období a v určitém socioekonomickém prostředí.

Spotřebu léčiv lze vyjádřit pomocí:

- ceny
- hmotnosti účinné látky
- počtu jednotlivých lékových forem, počtu dávek
- počtu receptů
- počtu nemocných užívajících lék
- definovaných denních dávek

Vyjádření spotřeby výše uvedenými způsoby je spojeno s různými nevýhodami. Je výhodné sledovat spotřebu léku v definovaných denních dávkách (DDD). Tento postup umožňuje sledovat a srovnávat spotřebu jak v čase nebo v různých oblastech, tak i spotřebu v jednotlivých skupinách léčiv a neomezuje se, jako předešlé, na jednu účinnou látku či dokonce na jednu lékovou formu.

Aby bylo možné sledovat spotřebu v určitých skupinách, vyvíjí se vedle DDD systému ještě ATC systém (tj. anatomicko-terapeuticko-chemický klasifikační systém léčiv), který se snaží standardně zařazovat léčiva podle jejich vlastností.

Tento systém umožňuje třídění léčiv na základě nejčastěji užívané indikace podle chemických a terapeutických vlastností a podle toho, jaký anatomický systém ovlivňují. Každé látce je přiřazen kód, který má 5 úrovní. Přidělení kódu je relativně snadné v případě, že je lék určen pouze pro jednu indikaci. Problém nastává, pokud je lék určen pro léčbu u více diagnóz nebo pokud ovlivňuje více anatomických oblastí. ATC klasifikace je v současnosti zabudována do databází pojišťoven, do lékárenských informačních systémů, do číselníku VZP atd.²⁶⁾

3.2 Metodika

V této práci byla sledována spotřeba antimigrenik v letech 1999 - 2005 ve Vojenské zdravotní pojišťovně v Českých Budějovicích. Data poskytnutá pojišťovnou představovala počet DDD konkrétních léčivých přípravků, které byly vydány na recepty lékárnami v jihočeském kraji a dalších okresech spadajících pod pobočku VoZP v Českých Budějovicích v letech 1999 - 2005. Recepty byly vydány pacientům, kteří byli ve sledovaném období (tj. v letech 1999 - 2005) kmenovými pojištěnci VoZP ČR. Bylo hodnoceno 1 805 migreniků/7 088 receptů.

Součástí dat poskytnutých pojišťovnou bylo i rozdělení podle pohlaví a podle věku pacientů. Dále byla uvedena měsíční spotřeba léčiv a spotřeba v jednotlivých okresech.

Cílem práce je kvantifikovat stav, respektive vývoj, spotřeby antimigrenik v období od 1.1. 1999 do 31.12. 2005. Jde tedy o studii typu DUR (drug utilisation review), jejíž výsledky lze hodnotit jako určitý signál, na jehož základě je možné generovat hypotézu případného vztahu mezi expozicí léku a výskytem určitého jevu. Proto se tento typ studie označuje také jako deskriptivní nebo signální.

3.2.1 Informační zdroje

Základním informačním zdrojem, ze kterého jsem čerpala data, byla databáze pobočky VoZP v Českých Budějovicích. Léčivé látky, léčivé přípravky, DDD a počet DDD v balení byly vybírány pomocí databáze AISLP, vždy aktuálně vzhledem ke sledovanému období.

3.2.2 Dostupná data

- 1) ATC klasifikace
- 2) název hlavní terapeutické skupiny, název účinné látky, název HVLP
- 3) DDD jednotlivých léčivých látek
- 4) počet DDD předepsaných na recepty v určitém časovém období (celkově, v závislosti na pohlaví, věku, měsíční spotřeba, čtvrtletní spotřeba, spotřeba v jednotlivých okresech)

3.2.3 Použitá metoda

Spotřebu léčiv lze vyjádřit buď počtem vydaných balení nebo pomocí metody definovaných denních dávek DDD (Defined Daily Doses). DDD představuje předpokládanou

průměrnou udržovací denní dávku léku pro jeho hlavní indikaci u dospělého člověka (v případě, že se dávkování řídí hmotností nemocného, pak je hodnota DDD vztažena na hmotnost 70 kg).

Pro vlastní klasifikaci léků byla použita metodologie DDD/ATC. ATC systém umožňuje určitou standardní klasifikaci léčiv s cílem využití pro sledování spotřeby. Hodnoty DDD jednotlivých léčiv byly získány z AISLPu.

Výpočet DDD v 1 balení léčiva

NÁZEV	LÉKOVÁ FORMA	P	M	PxM	DDD	K
MIGRENAL	tbl 50x1mg	50	1	50	3DF	16,67
CLAVIGRENIN FORTE	gtt 1x25ml/125mg	25	5	125	4	31,25
NOCERTONE	tbl obd 30x60mg	30	60	1800	120	15,00
SANDOMIGRAN	drg 30x0.5mg	30	0,5	15	1,5	10,00
DIHYDERGOT	inj 5x1ml 1mg/ml	5	1	5	4	1,25
DIHYDERGOT spr.nas.	spr nas 1x1ml/4mg	1	4	4	1	4,00
MIGPRIV	plv por 6(sacky)	6	-	-	1DF	6,00
IMIGRAN	inj 2x0.5ml/6mg	2	6	12	6	2,00
IMIGRAN 100 MG	tbl obd 2x100mg	2	100	200	50	4,00
IMIGRAN 50 MG	tbl obd 2x50mg	2	50	100	50	2,00
IMIGRAN 50 MG	tbl obd 6x50mg	6	50	300	50	6,00
IMIGRAN 20 MG	spr nas 2x0.1ml	2	20	40	20	2,00
NARAMIG 2,5 MG	tbl obd 2x2.5mg	2	2,5	5	2,5	2,00
NARAMIG 2,5 MG	tbl obd 6x2.5mg	6	2,5	15	2,5	6,00
RELPAK 40 MG	tbl obd 2x40mg	2	40	80	40	2,00
RELPAK 80 MG	tbl obd 2x80mg	2	80	160	40	4,00
ZOMIG RAPIMELT	orm tbl buc 2x2.5mg	2	2,5	5	2,5	2,00
ZOMIG NASAL SPRAY	nas spr sol 2x5mg	2	5	10	2,5	4,00
ZOMIG 2,5 MG	tbl obd 3x2.5mg	3	2,5	7,5	2,5	3,00
ZOMIG 5 MG	por tbl flm 3x5mg	3	5	15	2,5	6,00
MAXALT 10 MG	tbl 2x10mg	2	10	20	10	2,00
ROSEMIG 50 MG	por tbl flm 2x50mg	2	50	100	50	2,00
ROSEMIG 50 MG	por tbl flm 6x50mg	6	50	300	50	6,00
ROSEMIG 100 MG	por tbl flm 2x100mg	2	100	200	50	4,00
SUMIGRA 50 MG	por tbl flm 2x50mg	2	50	100	50	2,00
SUMIGRA 50 MG	por tbl flm 6x50mg	6	50	300	50	6,00

P - počet jednotek v balení
M - množství účinné látky v jedné jednotce lékové formy
PxM - množství účinné látky v balení
DDD - hodnota DDD daného LP
K - počet DDD v 1 balení LP

3.2.4 Způsob vyhodnocení

V údajích získaných z databáze VoZP ČR jsem sečetla jednotlivé spotřeby dle různých kritérií (rok, čtvrtletí, měsíc, okres, pohlaví, věková skupina atd.). Takto získané výsledky jsem zpracovala do tabulek a grafů.

3.3 Výsledky

Spotřeba je uvedena v DDD.

Nejprve jsem zpracovala jednotlivé účinné látky do tabulek a grafů. V jednom grafu je uvedena celková spotřeba konkrétní účinné látky v DDD současně se spotřebou u žen a u mužů (taktéž v DDD). Na začátku je uveden graf porovnávající celkovou spotřebu antimigrenik v jednotlivých letech a výsečový graf znázorňující procentuální podíl spotřeby jednotlivých látek na celkové spotřebě antimigrenik. Dále jsou uvedeny spotřeby účinných látek v různých lékových formách. Pro přehledné znázornění změn v užívání dané účinné látky jsou zaneseny všechny roky (tj. rok 1999, 2000, 2001, 2002, 2003, 2004 a 2005) do jednoho grafu. Na závěr je porovnána spotřeba různých lékových forem. Uvedena jsou rovněž nejvíce užívaná antimigrenika a to jak u mužů, tak u žen.

Dále jsem zpracovala spotřebu v jednotlivých okresech ve sledovaném období (tj. v letech 1999 - 2005). Údaje byly zjištěny podle IČZ lékárny, ve které byl recept vyzvednut. Na začátku je zobrazen graf porovnávající celkovou spotřebu antimigrenik v jednotlivých okresech a výsečový graf znázorňující procentuální podíl jednotlivých okresů na celkové spotřebě antimigrenik. Pak následují grafy zobrazující spotřeby v jednotlivých okresech. V tomtéž grafu je uvedena celková spotřeba antimigrenik v daném okrese, včetně spotřeby u mužů a žen (opět v DDD). Pro přehlednost jsou znovu všechny roky zaneseny v jednom grafu.

V následujících třech kapitolách se zabývám celkovou spotřebou antimigrenik v jednotlivých věkových skupinách (do 19 let, 20-29 let, 30-39 let, 40-49 let, 50-59 let a nad 60 let). Nejprve je znázorněna spotřeba podle časových úseků. V každém grafu je, vedle celkové spotřeby, uvedena i spotřeba u mužů a žen za 1 rok, spotřeba za celé sledované období je uvedena v prvním grafu. Z grafů můžeme vyčíst, jakou spotřebu antimigrenik měly jednotlivé skupiny pacientů v jednotlivých letech.

V další kapitole je v jednom grafu uvedena spotřeba všech sledovaných antimigrenik v jedné věkové skupině za celé sledované období (tj. 1999 - 2005). Z grafů vyplývá, která

antimigrenika jsou v různém věku preferována a naopak. U jednotlivých účinných látek jsem uvedla procentuální zastoupení.

Samostatně jsem zpracovala spotřebu jednotlivých účinných látek podle věku. V jednom grafu je uvedena spotřeba jednoho antimigrenika ve všech věkových skupinách.

Následují výsečové grafy zobrazující spotřebu podle pohlaví. Nejprve je znázorněna spotřeba v jednotlivých letech, dále spotřeba podle účinných látek.

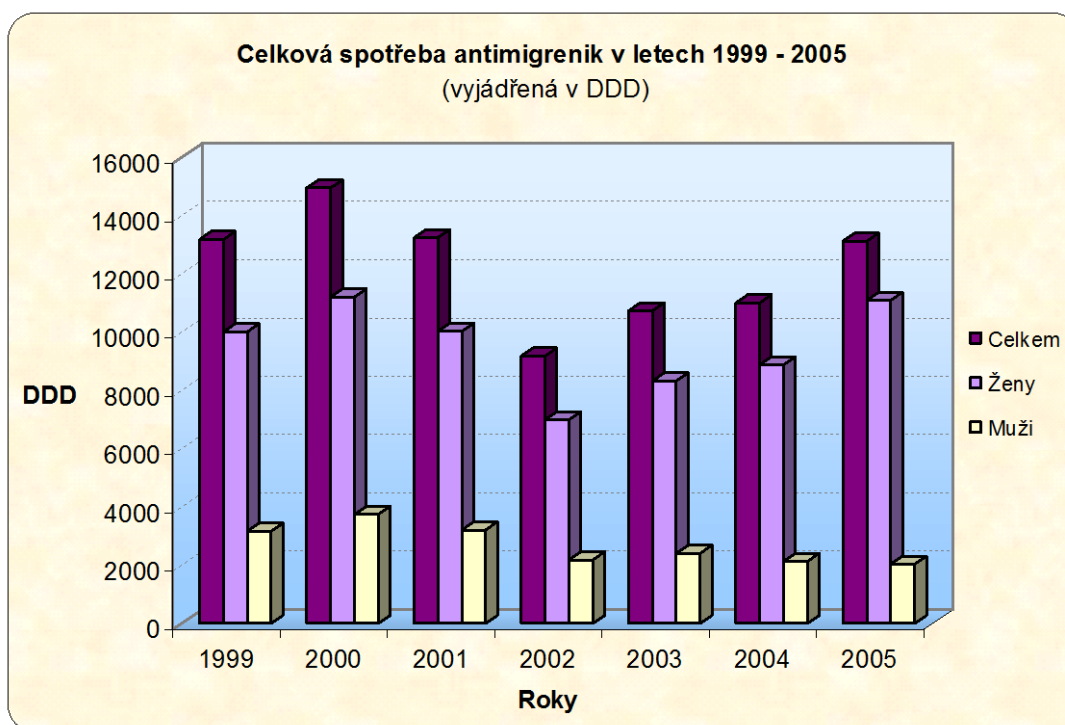
Na závěr jsem porovнала měsíční a čtvrtletní spotřebu antimigrenik za celé sledované období. Z grafů je možné vypočítat, jak se tato spotřeba mění v závislosti na ročním období.

3.3.1 SPOTŘEBA ANTIMIGRENİK V LETECH 1999 - 2005

3.3.1.1 Celková spotřeba antimigrenik

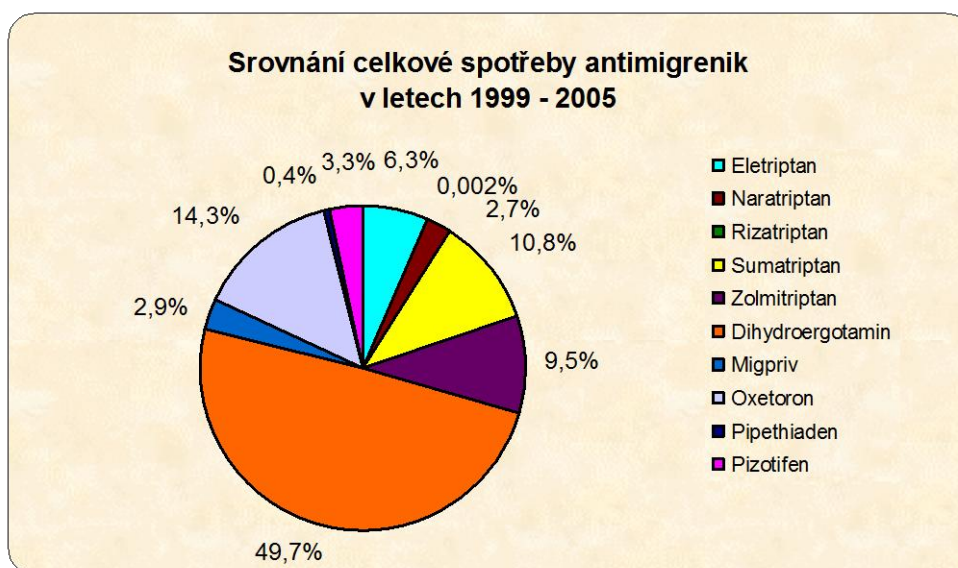
Celková spotřeba antimigrenik v letech 1999 - 2005 v DDD

	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005
Celkem	13183,98	14953,75	13246,00	9185,00	10737,00	11007,00	13132,75
Ženy	10014,80	11209,00	10033,25	6995,25	8326,75	8873,25	11093,50
Muži	3169,18	3744,75	3212,75	2189,75	2410,25	2133,75	2039,25



Z grafu celkové spotřeby antimigrenik vyplývá, že v roce 1999 a 2000 nejprve spotřeba rostla. V roce 2000 dosáhla maximální hodnoty během sledovaného období (14953,75 DDD). Pak spotřeba klesala až do roku 2002, kdy dosáhla minima (9185 DDD). V dalších letech následuje pozvolný růst až do konce sledovaného období.

3.3.1.2 Podíl jednotlivých účinných látek na celkové spotřebě

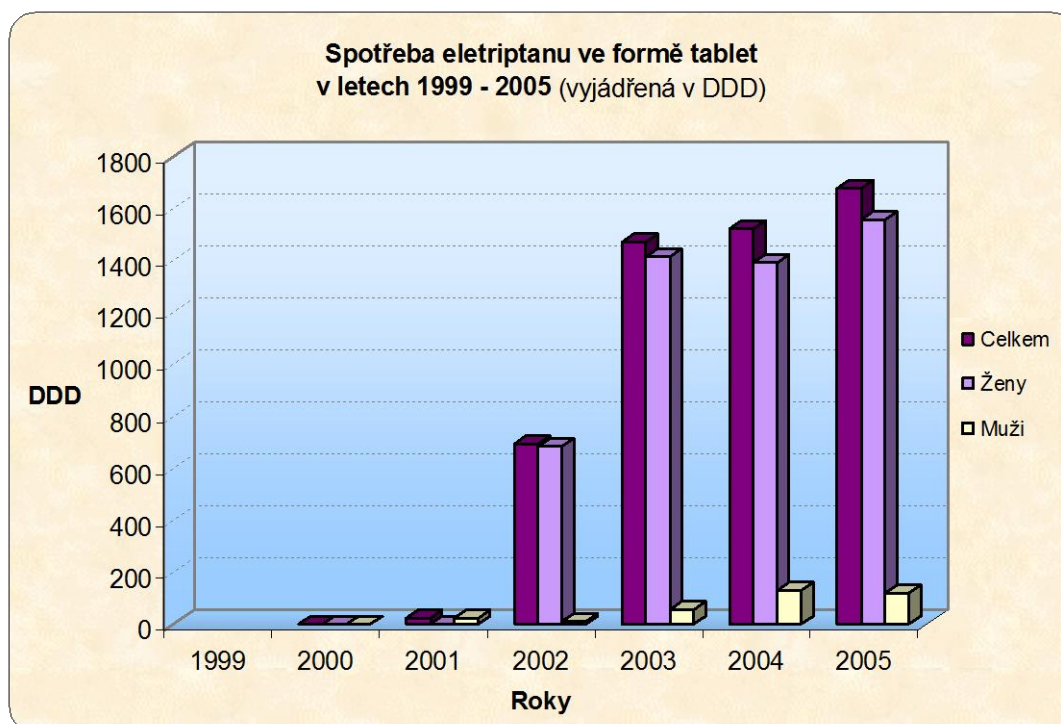


Podle výšečového grafu byla ve sledovaném období největší spotřeba DHE - 49,7 % (hodnota zahrnuje všechny lékové formy). Druhým nejužívanějším antimigrenikem se stal oxetoron (14,3 %). Dále následuje sumatriptan (10,8 %), zolmitriptan (9,5 %), eletriptan (6,3 %), pizotifen (3,3 %), Migpriv (2,9 %) a naratriptan (2,7 %). Nejnižší spotřebu měl pipethiaden (0,4 %) a rizatriptan (0,002 %).

3.3.1.3 Spotřeba eletriptanu ve formě tablet

Spotřeba eletriptanu v letech 1999 - 2005 v DDD

	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005
Celkem		0	24	694	1470	1522	1678
Ženy		0	0	684	1414	1392	1558
Muži		0	24	10	56	130	120

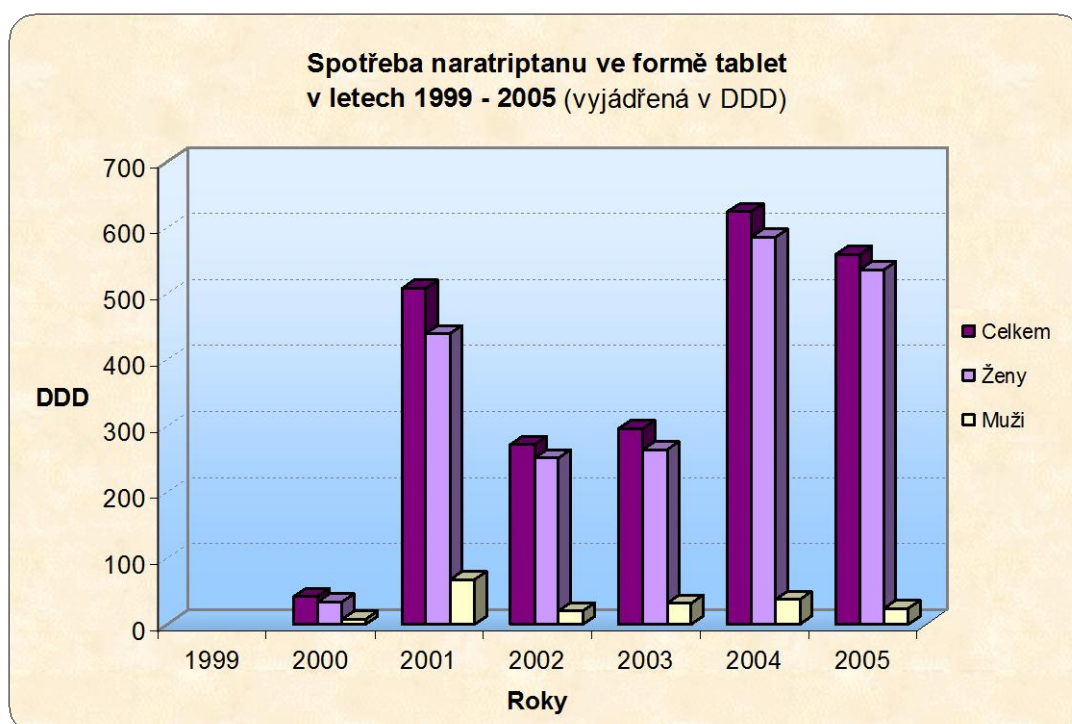


Eletriptan je u nás registrován až od roku 2000. Z grafu je patrná výrazně stoupající tendence spotřeby eletriptanu. Spotřeba u žen mnohonásobně převyšuje spotřebu u mužů. Zatímco bylo v roce 2001 vydáno pouze 24 DDD na recepty, v roce 2005 se hodnota spotřeby zvedla až na 1678 DDD. Jedna DDD odpovídá 40 mg eletriptanu.

3.3.1.4 Spotřeba naratriptanu ve formě tablet

Spotřeba naratriptanu v letech 1999 - 2005 v DDD

	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005
Celkem		42	508	272	296	624	560
Ženy		34	440	252	264	586	536
Muži		8	68	20	32	38	24

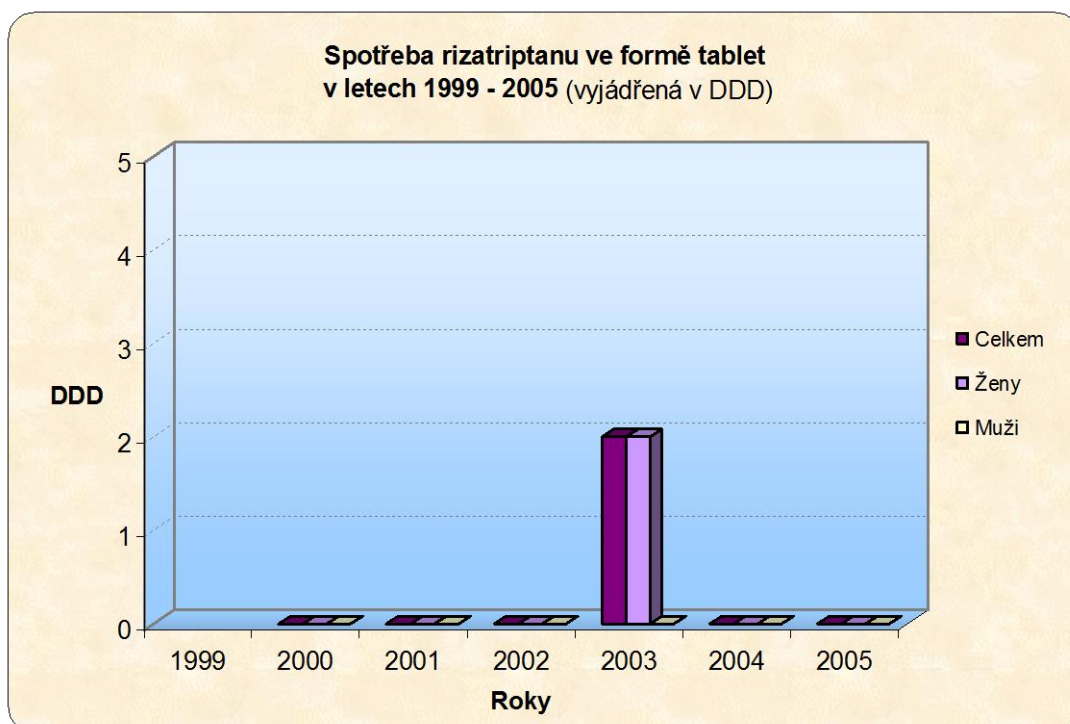


Naratriptan je v ČR registrován od roku 2000. Jeho spotřeba je značně kolísavá. Vyšší hodnoty byly naměřeny opět u žen. Maximální hodnota byla zaznamenána v roce 2004 (624 DDD). V následujícím roce spotřeba mírně poklesla. Třetí nejvyšší hodnota byla v roce 2001 a to 508 DDD. Spotřeba u žen kopíruje celkovou spotřebu, u mužů bylo maximum spotřeby v roce 2001. Jedna DDD odpovídá 2,5 mg naratriptanu.

3.3.1.5 Spotřeba rizatriptanu ve formě tablet

Spotřeba rizatriptanu v letech 1999 - 2005 v DDD

	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005
Celkem		0	0	0	2	0	0
Ženy		0	0	0	2	0	0
Muži		0	0	0	0	0	0

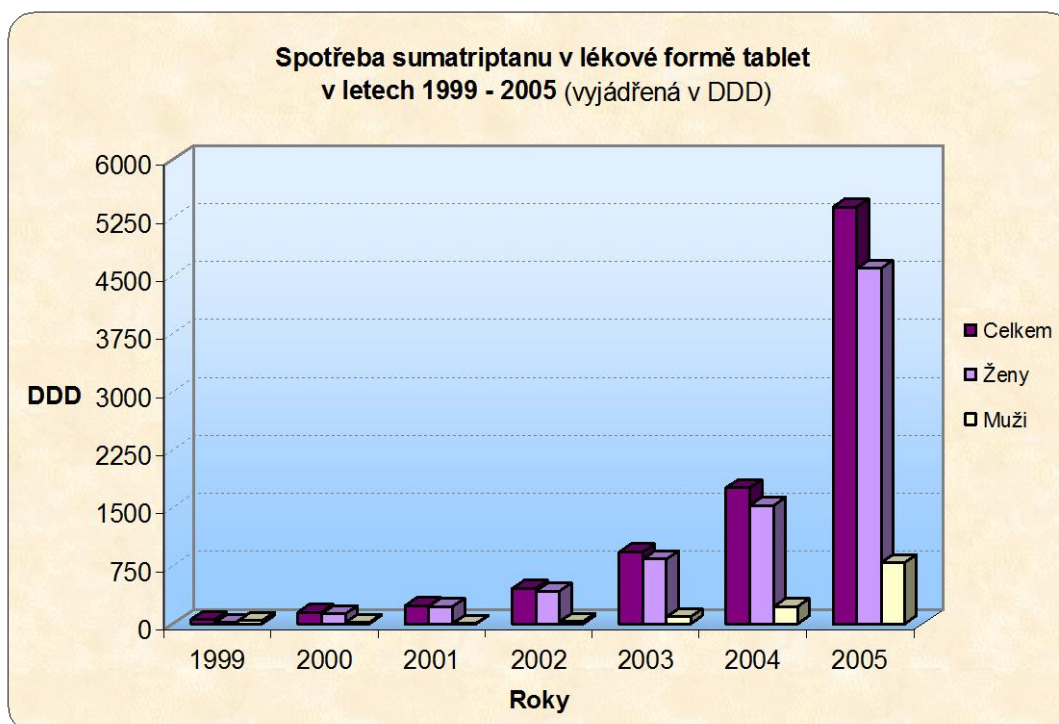


Rizatriptan je u nás registrován od roku 2000, jeho spotřeba je však zanedbatelná. V roce 2003 byly vydány pouhé 2 DDD a to u žen. Jedna DDD odpovídá 10 mg rizatriptanu.

3.3.1.6 Spotřeba sumatriptanu ve formě tablet

Spotřeba sumatriptanu v letech 1999 - 2005 v DDD

	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005
Celkem	54	150	230	454	928	1758	5386
Ženy	14	130	224	424	836	1534	4594
Muži	40	20	6	30	92	224	792

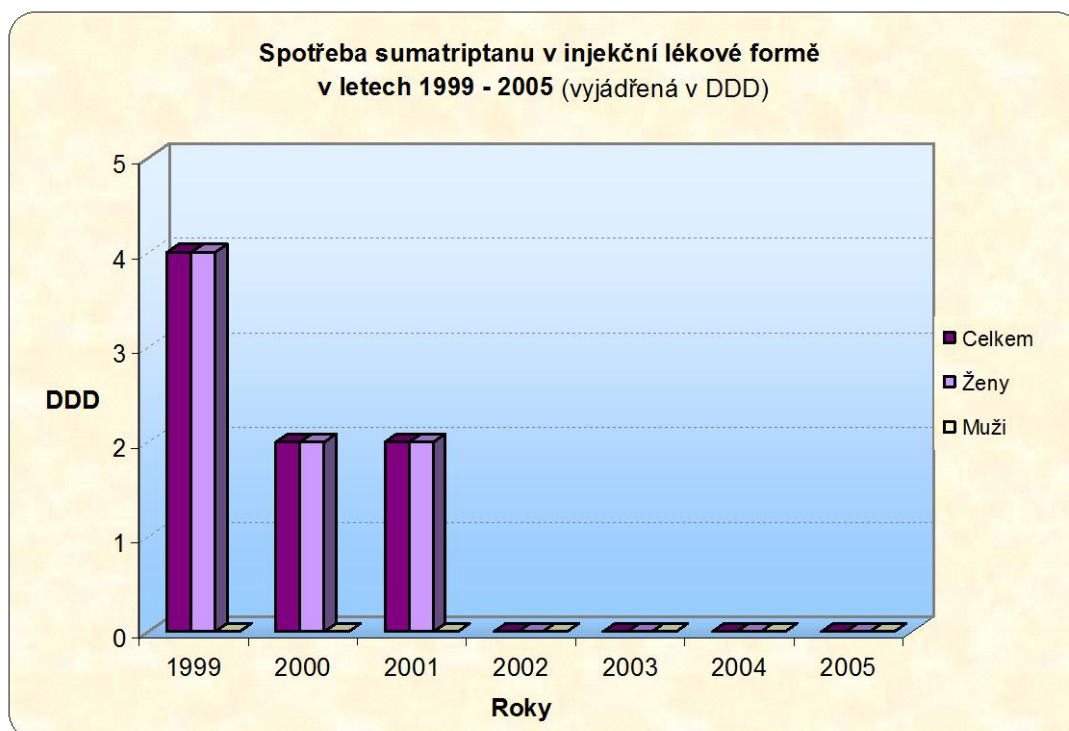


Sumatriptan (ve formě tablet) je jednou z nejvíce užívaných látek při léčbě migrény. Z grafu je patrný exponenciální růst spotřeby. Zatímco v roce 1999 bylo spotřebováno pouze 54 DDD, v roce 2005 se spotřeba vyšplhala až na desetinásobek této hodnoty (5386 DDD). Spotřeba u mužů je opět mnohonásobně nižší. Jedna DDD odpovídá 50 mg sumatriptanu.

3.3.1.7 Spotřeba sumatriptanu ve formě injekce

Spotřeba sumatriptanu v letech 1999 - 2005 v DDD

	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005
Celkem	4	2	2	0	0	0	0
Ženy	4	2	2	0	0	0	0
Muži	0	0	0	0	0	0	0

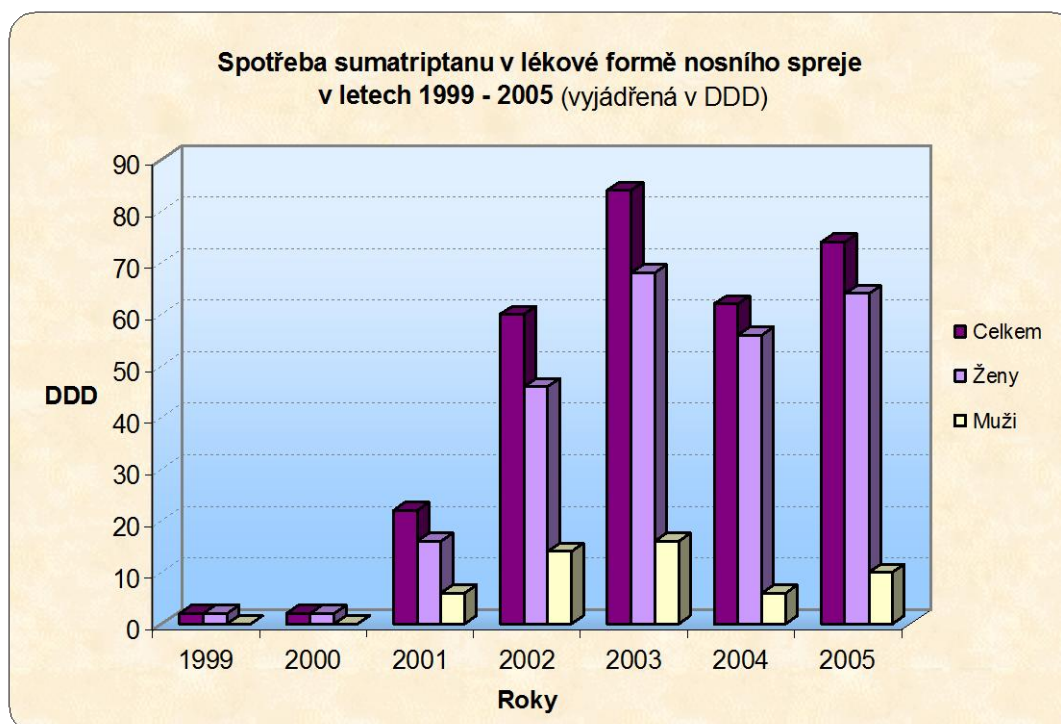


Sumatriptan v injekční lékové formě se používá od roku 1993. Z grafu vyplývá, že během sledovaného období byla jeho spotřeba minimální. U mužů byla dokonce nulová. V roce 1999 ženy spotřebovaly 4 DDD, v dalších dvou letech už jen 2 DDD. Jedna DDD odpovídá 6 mg sumatriptanu.

3.3.1.8 Spotřeba sumatriptanu ve formě nosního spreje

Spotřeba sumatriptanu v letech 1999 - 2005 v DDD

	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005
Celkem	2	2	22	60	84	62	74
Ženy	2	2	16	46	68	56	64
Muži	0	0	6	14	16	6	10

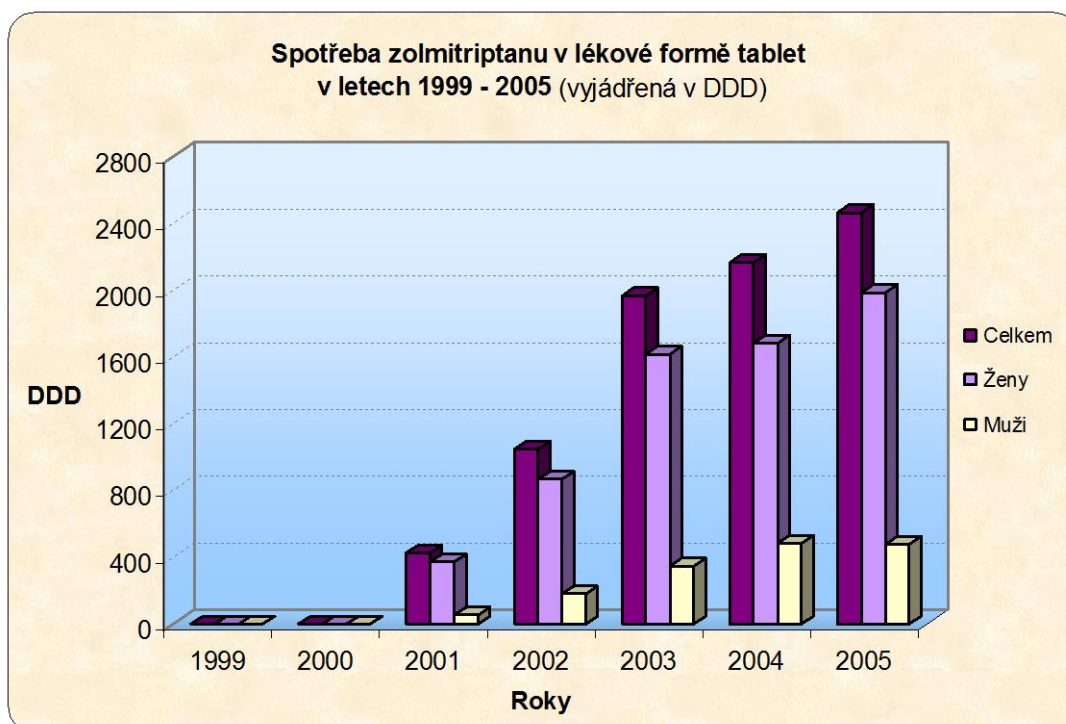


Sumatriptan ve formě nosního spreje je registrován od roku 1999. V prvních dvou letech byla spotřeba téměř nulová. V dalších letech byl zaznamenán nárůst a to až na hodnotu 84 DDD. V dalším roce je patrný pokles (62 DDD). V roce 2005 spotřeba sumatriptanu opět vzrostla. Ženy spotřebovaly daleko více DDD než muži. Jedna DDD odpovídá 20 mg sumatriptanu.

3.3.1.9 Spotřeba zolmitriptanu ve formě tablet

Spotřeba zolmitriptanu v letech 1999 - 2005 v DDD

	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005
Celkem	0	0	426	1047	1965	2166	2463
Ženy	0	0	372	867	1617	1683	1986
Muži	0	0	54	180	348	483	477

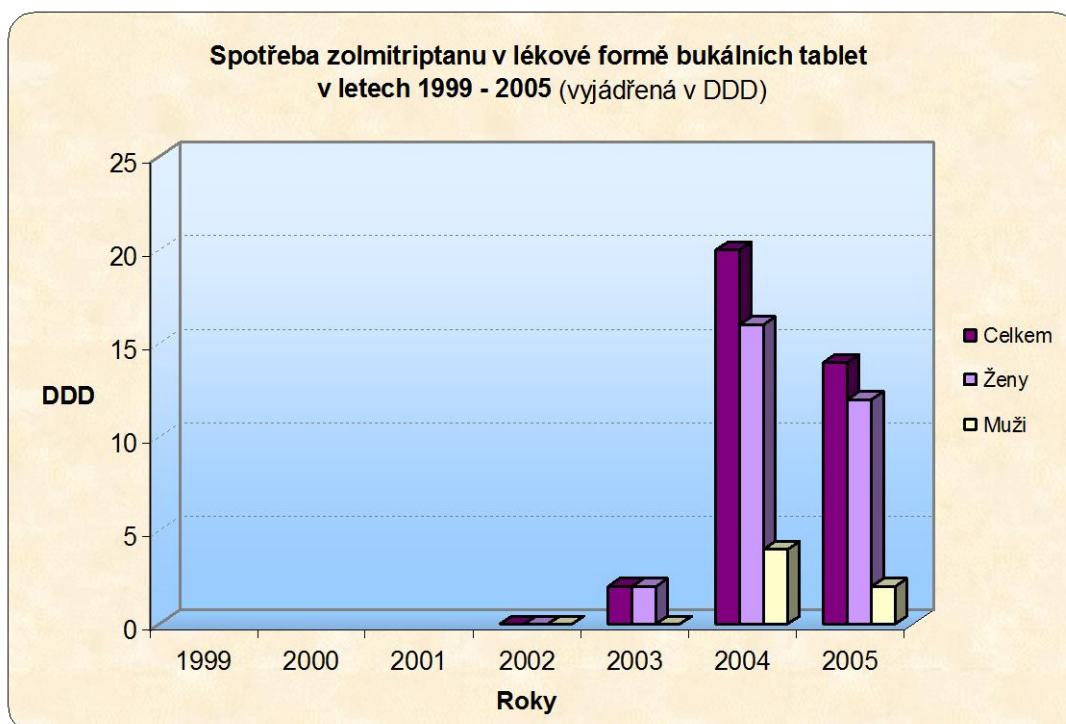


Zolmitriptan (ve formě tablet) se na našem trhu objevil v roce 1999. V prvních dvou letech se nepoužíval. Od roku 2001 má jeho spotřeba prudce stoupající tendenci. Ve sledovaném období dosáhla maximálního počtu vydaných DDD v roce 2005 (2463 DDD). Podobně jako u dalších antimigrenik je nižší spotřeba u mužů. Jedna DDD odpovídá 2,5 mg zolmitriptanu.

3.3.1.10 Spotřeba zolmitriptanu ve formě bukálních tablet

Spotřeba zolmitriptanu v letech 1999 - 2005 v DDD

	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005
Celkem				0	2	20	14
Ženy				0	2	16	12
Muži				0	0	4	2

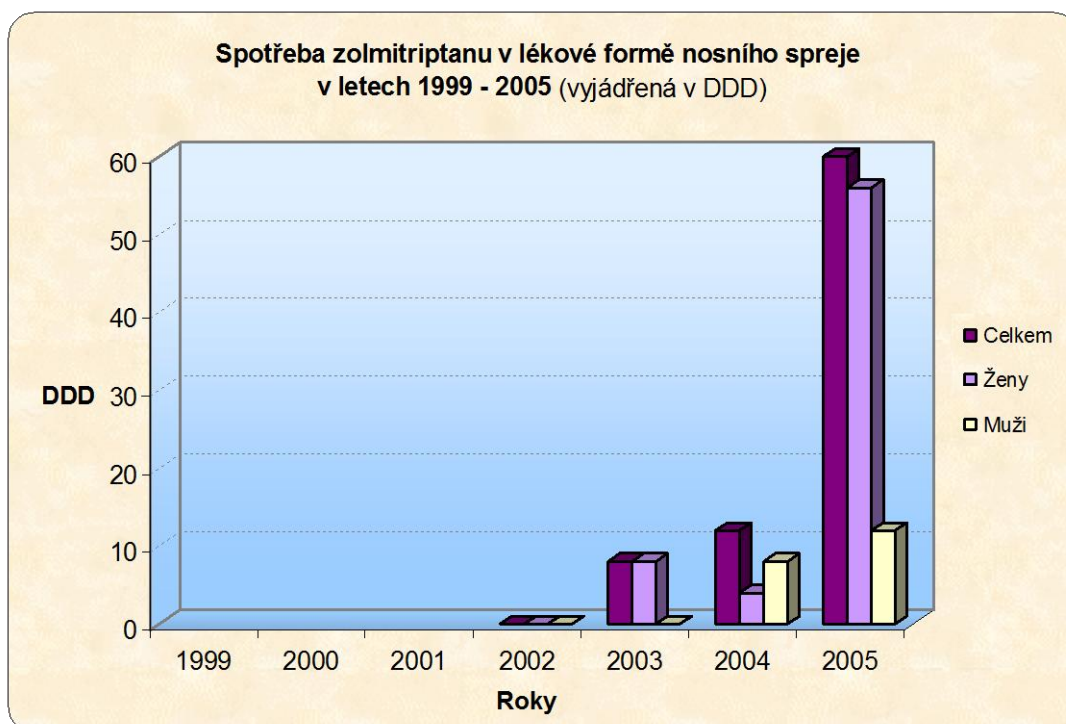


Zolmitriptan ve formě bukálních tablet je u nás registrován až od roku 2002, nicméně v tomto roce se ještě nepoužíval. V roce 2004 se spotřeba zvýšila, ale hned v dalším roce zase klesla. V porovnání s normálními tabletami je spotřeba bukálních tablet minimální. Spotřeba u žen je opět vyšší než u mužů. Jedna DDD odpovídá 2,5 mg zolmitriptanu.

3.3.1.11 Spotřeba zolmitriptanu ve formě nosního spreje

Spotřeba zolmitriptanu v letech 1999 - 2005 v DDD

	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005
Celkem				0	8	12	68
Ženy				0	8	4	56
Muži				0	0	8	12

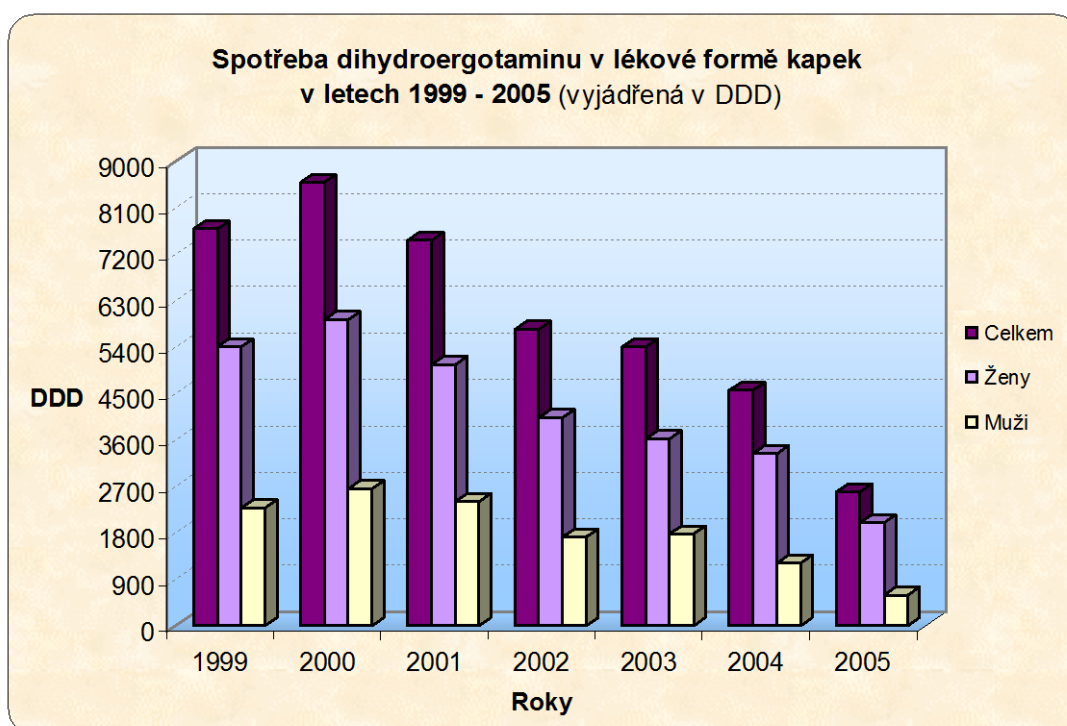


Zolmitriptan ve formě nosního spreje je (stejně jako bukalní tablety) registrován od roku 2002. Užívá se také až od roku 2003. V tomto roce byla spotřeba minimální, v roce 2004 o něco vyšší. Ovšem v roce 2005 byl zaznamenán prudký vzestup. Zajímavostí je, že v roce 2004 byla vyšší spotřeba u mužů. Jedna DDD odpovídá 2,5 mg zolmitriptanu.

3.3.1.12 Spotřeba DHE ve formě kapek

Spotřeba DHE v letech 1999 - 2005 v DDD

	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005
Celkem	7687,50	8593,75	7468,75	5750,00	5406,25	4562,50	2593,75
Ženy	5406,25	5937,50	5062,50	4031,25	3625,00	3343,75	2000,00
Muži	2281,25	2656,25	2406,25	1718,75	1781,25	1218,75	593,75

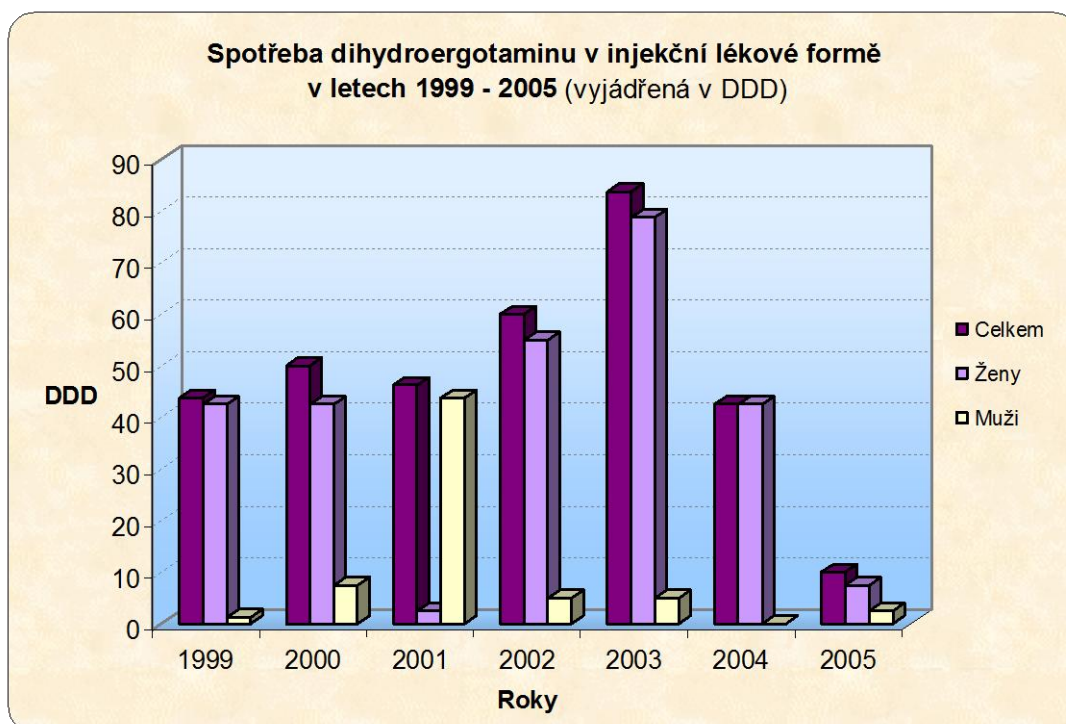


DHE v lékové formě kapek je užíván mnohem více než nosní sprej nebo injekce. Spotřeba DHE ve formě kapek v letech 1999 a 2000 rostla. V roce 2000 bylo spotřebováno 8593,75 DDD. V dalších letech spotřeba plynule klesá a to jak u žen, tak u mužů. Ženy spotřebovaly přibližně dvojnásobné množství DHE než muži. Jedna DDD odpovídá 4 mg dihydroergotaminu.

3.3.1.13 Spotřeba DHE ve formě injekce

Spotřeba DHE v letech 1999 - 2005 v DDD

	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005
Celkem	43,75	50,00	46,25	60,00	83,75	42,50	10,00
Ženy	42,50	42,50	2,50	55,00	78,75	42,50	7,50
Muži	1,25	7,50	43,75	5,00	5,00	0	2,50

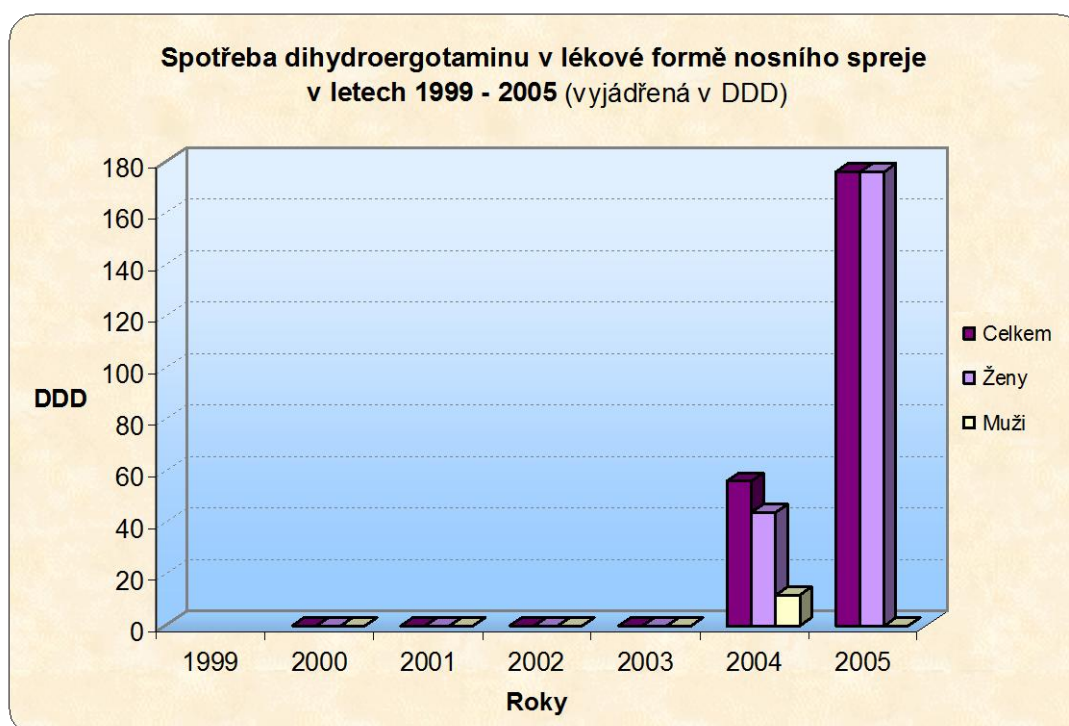


Dihydroergotamin ve formě injekce je v ČR registrován od roku 1992. Jeho spotřeba byla v prvních třech letech vyrovnaná. Pak následuje nárůst preskripce s maximem v roce 2003 (83,75 DDD). Dále je patrný prudký pokles. Ženy opět spotřebovaly mnohem více DHE než muži. Výjimkou je rok 2001, kdy bylo mužům vydáno 43,75 DDD a ženám pouhých 2,5 DDD. Jedna DDD odpovídá 4 mg dihydroergotaminu.

3.3.1.14 Spotřeba DHE ve formě nosního spreje

Spotřeba DHE v letech 1999 - 2005 v DDD

	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005
Celkem		0	0	0	0	56	176
Ženy		0	0	0	0	44	176
Muži		0	0	0	0	12	0

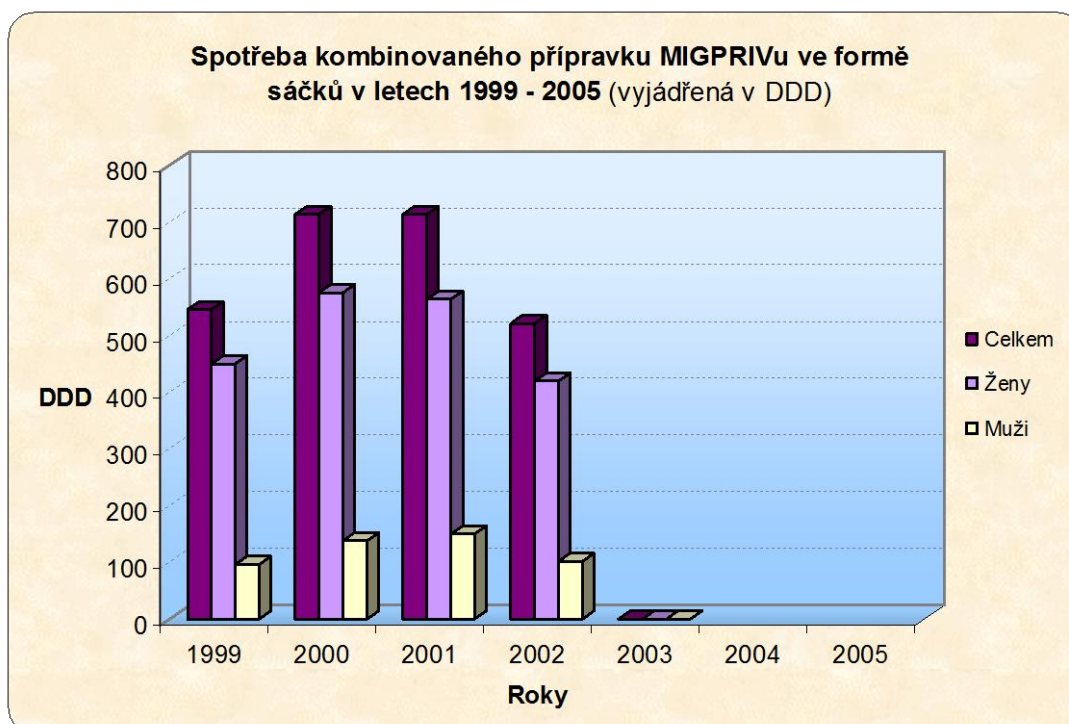


Dihydroergotamin ve formě nosního spreje je u nás registrován od roku 2000. Z grafu je však patrné, že se začal užívat až v roce 2004. V roce 2005 nastal prudký nárůst jeho spotřeby. V lékárnách bylo v tomto roce vydáno 176 DDD. Spotřeba u žen je vyšší než u mužů. Jedna DDD odpovídá 1mg dihydroergotaminu.

3.3.1.15 Spotřeba Migprivu ve formě sáčků

Spotřeba Migprivu v letech 1999 - 2005 v DDD

	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005
Celkem	546	714	714	522	0		
Ženy	450	576	564	420	0		
Muži	96	138	150	102	0		

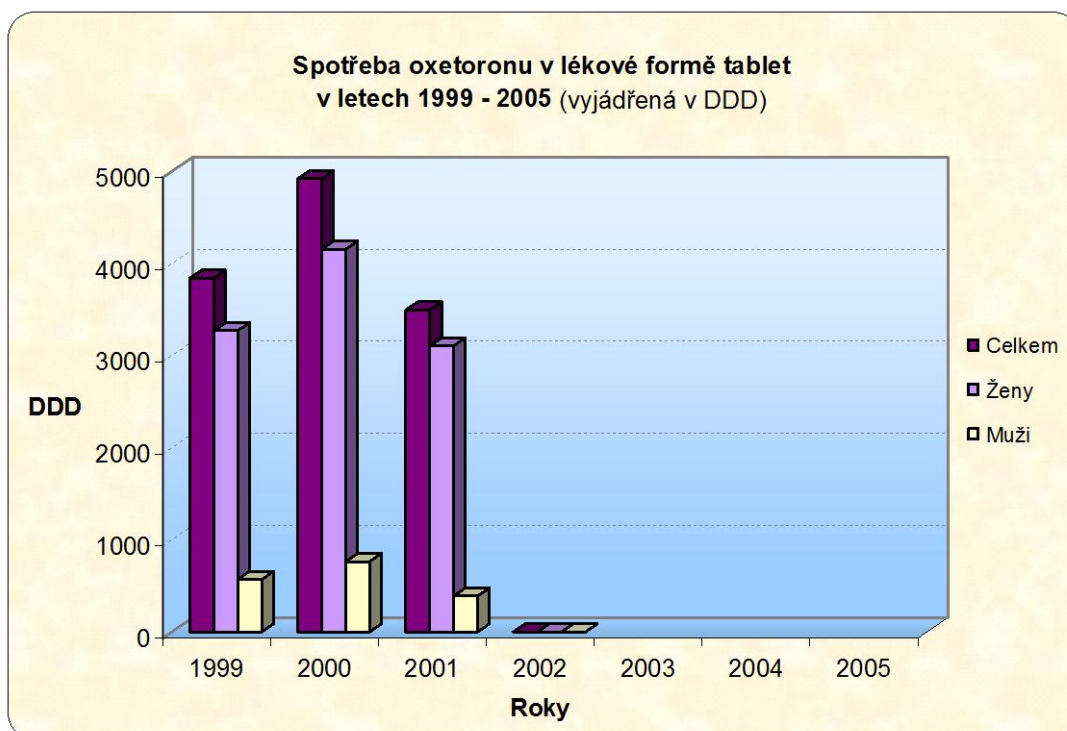


Platnost registrace tohoto kombinovaného preparátu skončila v roce 2003. V roce 2000 je patrný mírný vzestup spotřeby. Tato spotřeba je stejná i v roce následujícím. Poté, v roce 2002, lze z grafu vyčíst mírný pokles. Jako u ostatních preparátů spotřeba žen značně převyšuje spotřebu mužů. Jeden sáček odpovídá jedné DDD (tj. 1620 mg lysinacetyl-salicylátu a 10 mg metoclopramidu).

3.3.1.16 Spotřeba oxetoronu ve formě tablet

Spotřeba oxetoronu v letech 1999 - 2005 v DDD

	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005
Celkem	3840	4920	3495	0			
Ženy	3270	4155	3105	0			
Muži	570	765	390	0			

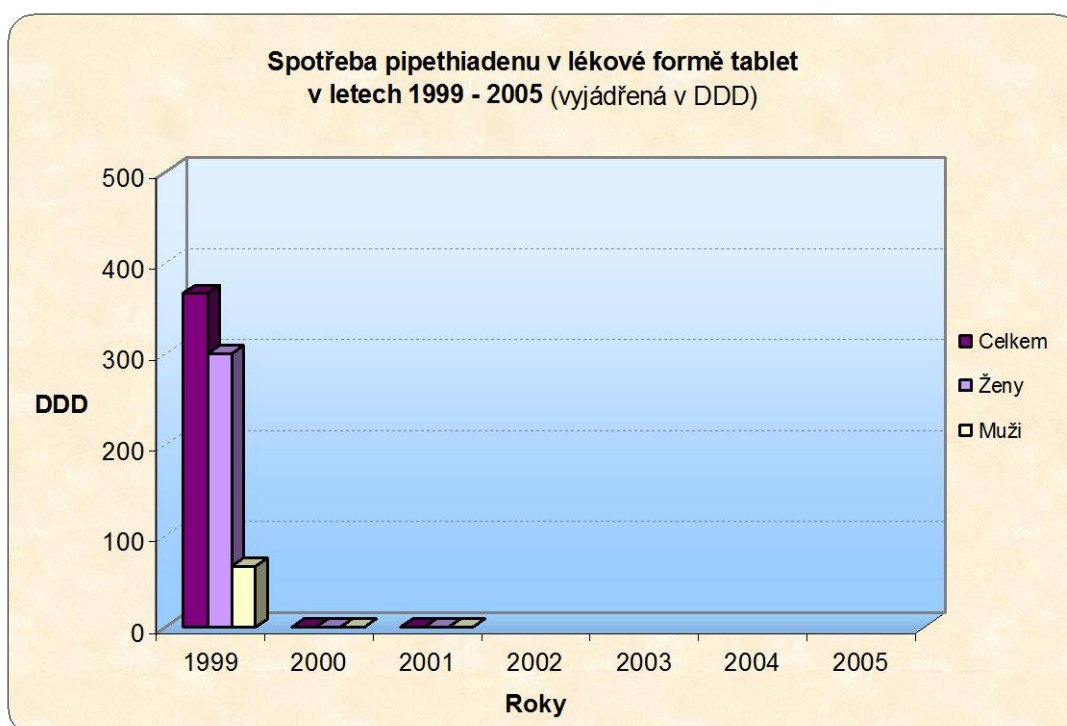


Platnost registrace oxetoronu vypršela v roce 2002. Maximum spotřeby bylo zaznamenáno v roce 2000 (4920 DDD). V následujícím roce preskripce oxetoronu klesla na hodnotu 3495 DDD, v roce 2002 byla dokonce nulová. Ženy spotřebovaly přibližně 6x více DDD oxetoronu než muži. Jedna DDD odpovídá 120 mg oxetoronu.

3.3.1.17 Spotřeba pipethiadenu ve formě tablet

Spotřeba pipethiadenu v letech 1999 - 2005 v DDD

	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005
Celkem	366,73	0	0				
Ženy	300,05	0	0				
Muži	66,68	0	0				

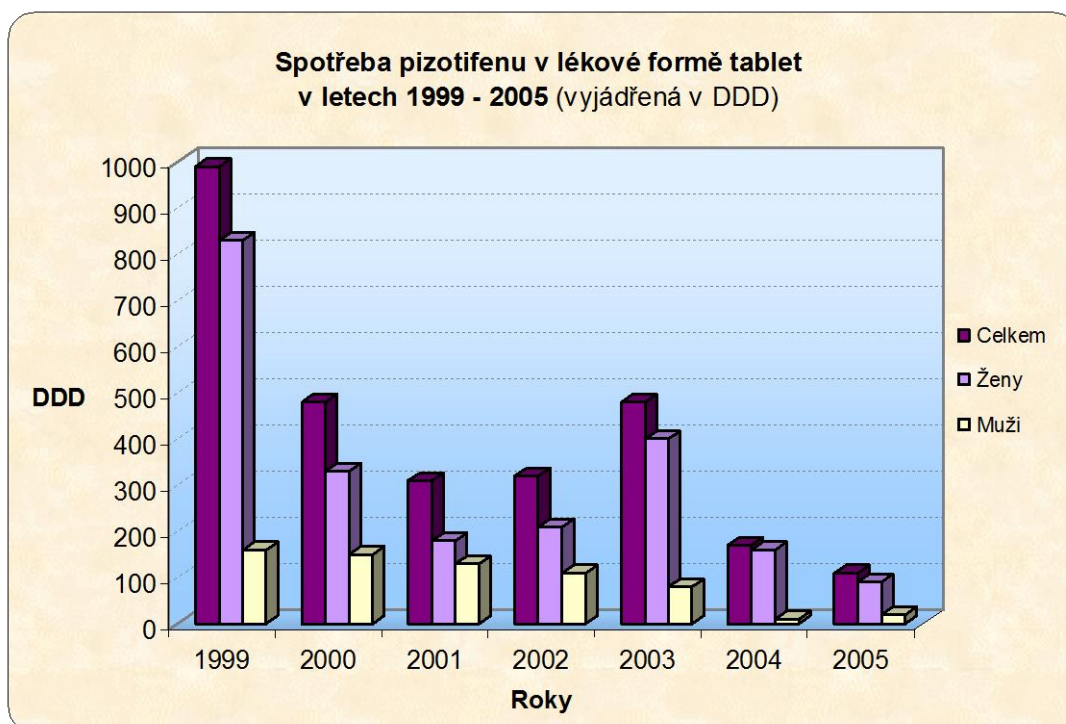


Z grafu vyplývá, že byla spotřeba pipethiadenu ve sledovaném období minimální. Přestože byla registrace pipethiadenu ukončena až v roce 2001, byla jeho spotřeba v roce 2000 a 2001 nulová. V roce 1999 se spotřebovalo pouze 366,73 DDD. Jedna DDD odpovídá 3 mg pipethiadenu.

3.3.1.18 Spotřeba pizotifenu ve formě tablet

Spotřeba pizotifenu v letech 1999 - 2005 v DDD

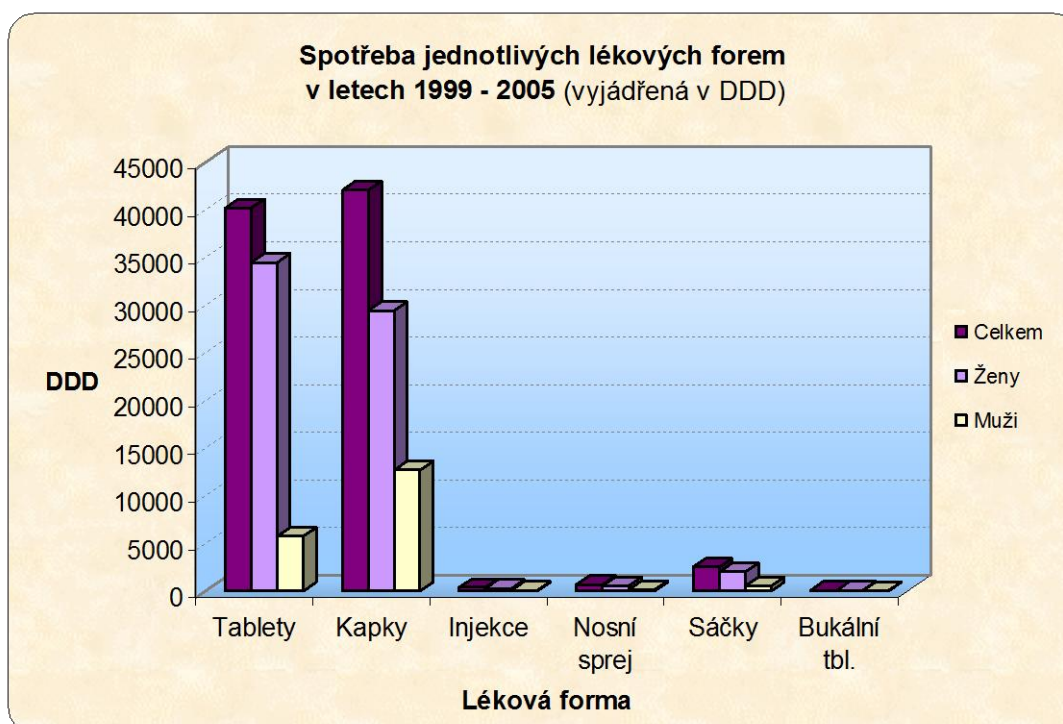
	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005
Celkem	990	480	310	320	480	170	110
Ženy	830	330	180	210	400	160	90
Muži	160	150	130	110	80	10	20



Spotřeba pizotifenu během sledovaného období výrazně klesla a to na 1/9 původní hodnoty. Spotřeba u mužů je nižší než u žen, přičemž je její pokles pravidelný. U žen byl zaznamenán mírný vzestup v roce 2003, jinak má ale spotřeba klesající charakter. Jedna DDD odpovídá 1,5 mg pizotifenu.

3.3.1.19 Podíl jednotlivých LF na celkové spotřebě v letech 1999 - 2005

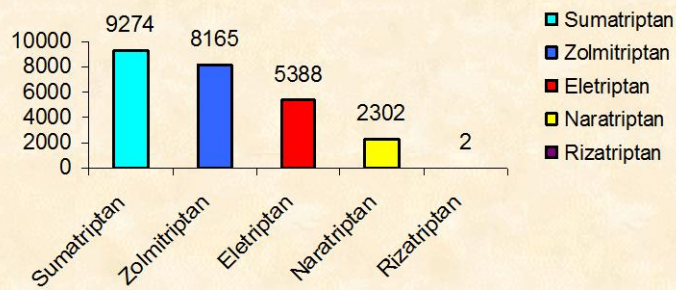
	Tablety	Kapky	Injekce	Nosní sprej	Sáčky	Bukální tablety
Celkem	40201	42063	344	626	2496	36
Ženy	34473	29406	237	542	2010	30
Muži	5728	12656	64	84	486	6



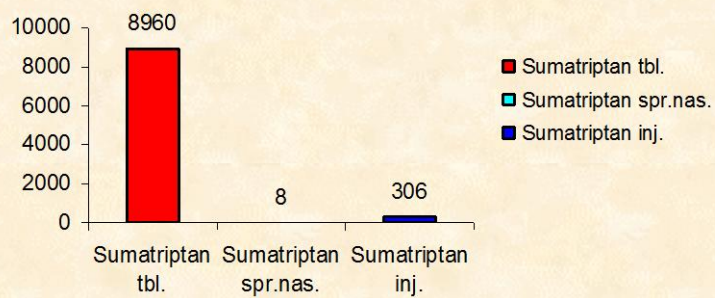
Z grafu jednoznačně vyplývá, že nejvíce užívanou lékovou formou jsou kapky a tablety. Třetí nejvyšší spotřebu má léková forma sáčků. Následuje forma nosního spreje, dále injekce a nakonec léková forma bukálních tablet. Nutno ovšem poznamenat, že zolmitriptan ve formě bukálních tablet a nosního spreje byl registrován až roku 2002, DHE ve formě nosního spreje roku 2000. Registrace LP ve formě sáčků byla ukončena roku 2003.

V následujících grafech je srovnána spotřeba triptanů, dále je uvedeno porovnání spotřeby sumatriptanu, zolmitriptanu a DHE v různých lékových formách.

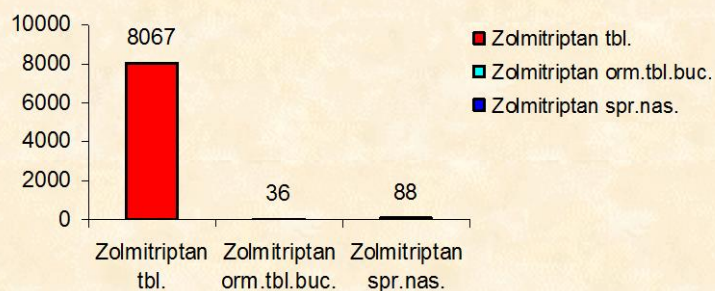
**Srovnání celkové spotřeby triptanů
v letech 1999 - 2005 (vyjádřeno v DDD)**

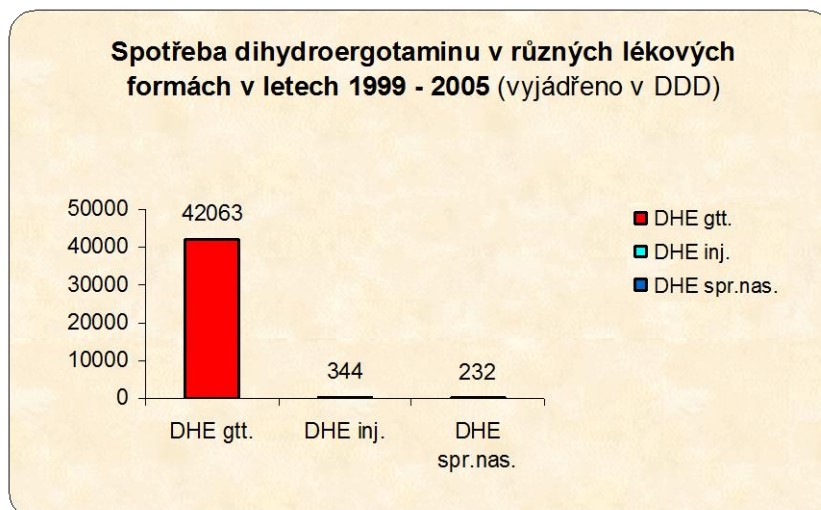


**Spotřeba sumatriptanu v různých lékových
formách v letech 1999 - 2005 (vyjádřeno v DDD)**



**Spotřeba zolmitriptanu v různých lékových
formách v letech 1999 - 2005 (vyjádřeno v DDD)**





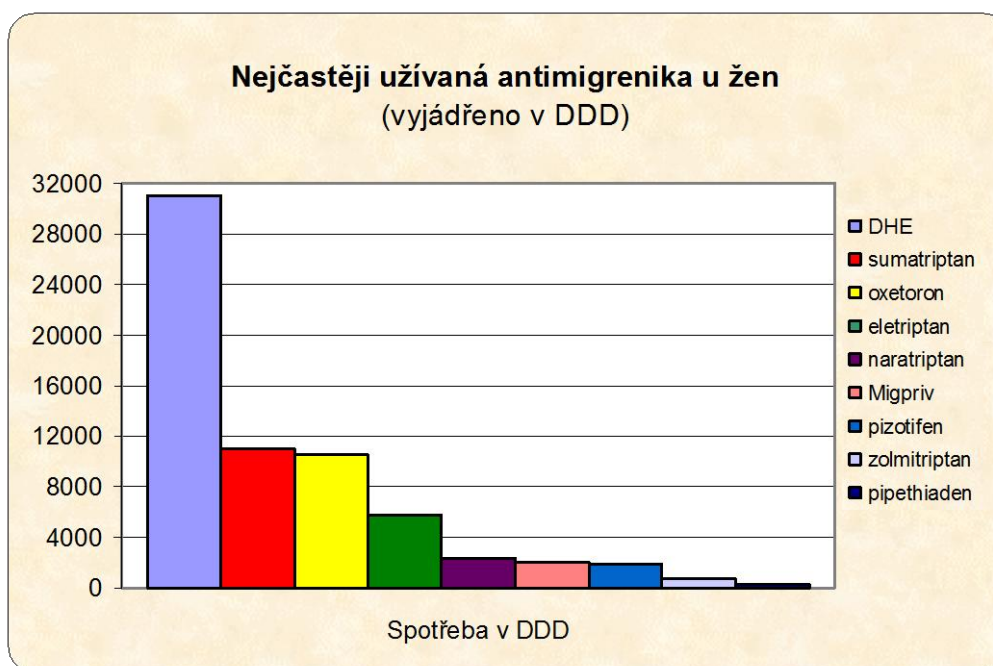
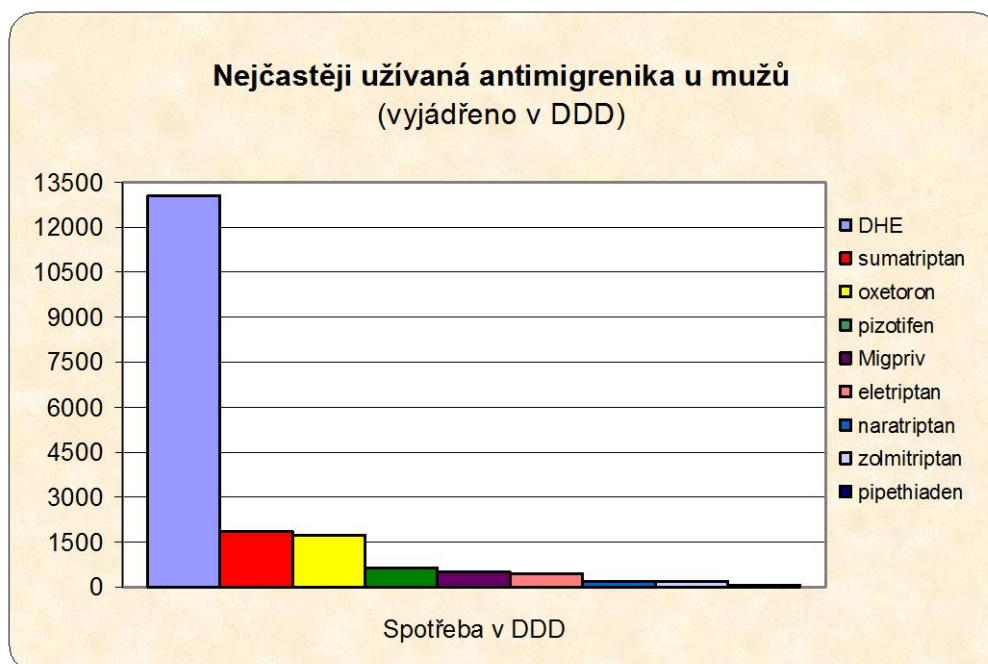
Z grafu porovnávajícího spotřebu jednotlivých triptanů jednoznačně vyplývá, že spotřeba jednotlivých látek odpovídá délce jejich registrace. Největší užití měl sumatriptan, jelikož byl na trh zaveden jako první. Dále byl registrován zolmitriptan. Teprve v roce 2000 se objevili eletriptan, naratriptan a rizatriptan. Z těchto tří látek měl největší spotřebu eletriptan.

Co se týče spotřeby sumatriptanu, nejužívanější formou byly tablety. Mnohem nižší užití měly injekce. Spotřeba nosního spreje byla minimální.

Zolmitriptan byl rovněž nejvíce předepisován ve formě tablet. Spotřeba nosního spreje a bukalních tablet byla oproti klasickým tabletám minimální.

Dihydroergotamin měl obrovskou spotřebu ve formě kapek. Spotřeba ostatních lékových forem byla řádově mnohem nižší.

3.3.1.20 Nejčastěji užívaná antimigrenika v letech 1999 - 2005



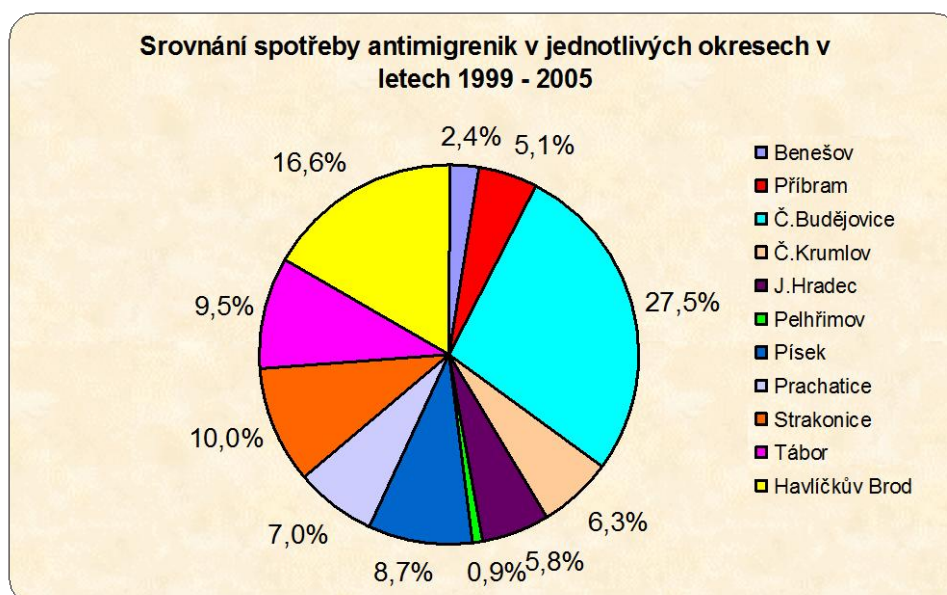
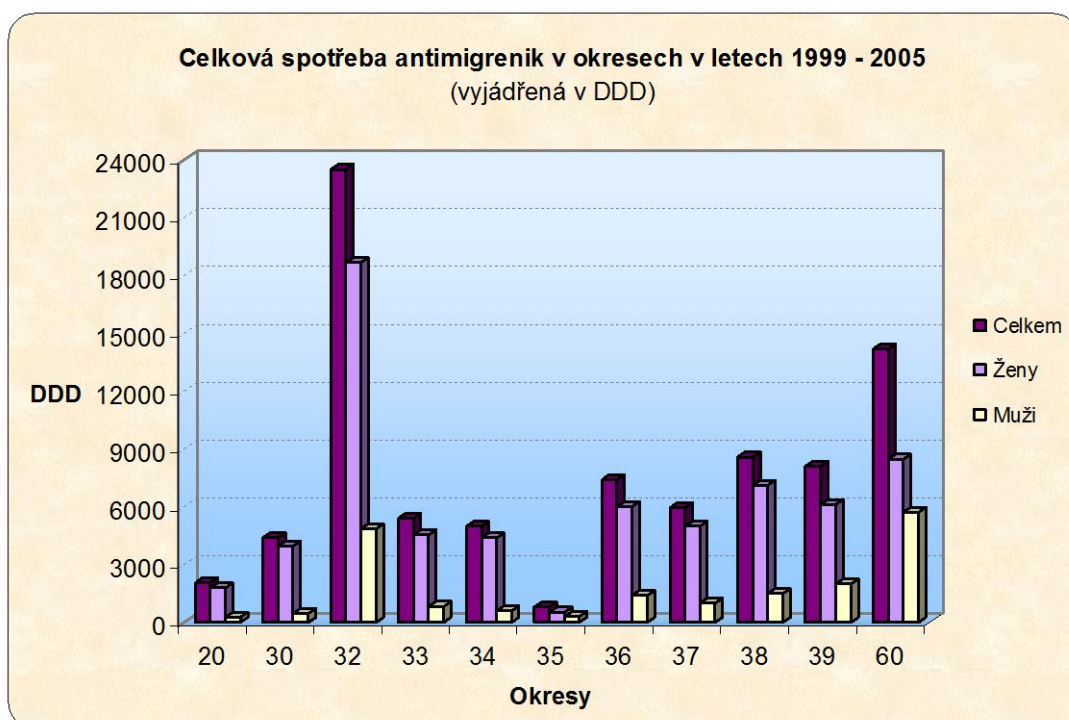
Z grafů vyplývá, že pořadí antimigrenik podle množství spotřebovaných DDD je jak u žen, tak u mužů stejné. Nejužívanějším antimigrenikem je dihydroergotamin, naopak nejméně užívanou látkou je pipethiaden.

3.3.2 SPOTŘEBA V JEDNOTLIVÝCH OKRESECH V LETECH 1999 - 2005

3.3.2.1 Celková spotřeba antimigrenik v okresech

Spotřeba v letech 1999 - 2005 v DDD

	20	30	32	33	34	35	36	37	38	39	60
Celkem	2055,75	4388,26	23516,85	5403,60	4981,17	808,25	7425,17	5964,25	8585,25	8115,01	14201,92
Ženy	1785,00	3939,76	18671,35	4558,84	4378,17	523,00	6020,67	4981,00	7103,75	6111,84	8472,42
Muži	270,75	448,50	4845,50	844,76	603,00	285,25	1404,50	983,25	1481,50	2003,17	5729,50



Vysvětlivky: 20 - okres Benešov
 30 - okres Příbram
 32 - okres České Budějovice
 33 - okres Český Krumlov
 34 - okres Jindřichův Hradec
 35 - okres Pelhřimov
 36 - okres Písek
 37 - okres Prachatice
 38 - okres Strakonice
 39 - okres Tábor
 60 - okres Havlíčkův Brod

Z grafu vyplývá, že největší spotřeba antimigrenik byla naměřena v okrese České Budějovice (27,5 %). Druhý nejvyšší počet vydaných DDD byl zaznamenán v okrese Havlíčkův Brod (16,6 %). V okrese Strakonice byl vydán třetí nejvyšší počet DDD (10 %). Podobně tomu bylo i v okrese Tábor (9,5 %). Nižší spotřebu měly občané v okrese Písek (8,7 %) a v okrese Prachatice (7 %). Pak následuje okres Český Krumlov (6,3 %) a Jindřichův Hradec (5,8 %). Nejnižší spotřeby byly zaznamenány v okresech Příbram (5,1 %), Benešov (2,4 %) a Pelhřimov (0,9 %).

Největší spotřeba u žen byla naměřena v okrese České Budějovice (18671,35 DDD). Muži spotřebovali nejvíce antimigrenik v okrese Havlíčkův Brod (5729,5 DDD).

Připomínám, že hodnoty uvedené v předchozím grafu (ale i v následujících grafech zobrazujících spotřebu v okresech) vyjadřují pouze počet DDD, nikoli přepočet na 1000 obyvatel, který je pro srovnání spotřeby v nestejně obydlených okresech rozhodující. Tento přepočet je uveden v následující tabulce (např. v roce 1999 v okrese Havlíčkův Brod připadalo na 1000 obyvatel 26,6 DDD antimigrenik atd.).

	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	Průměr
Havl. Brod	26,6	36,8	26,1	18,5	15,1	20,8	5,6	21,4
Č. Budějovice	13,6	21,1	20,6	13,7	15,2	18,6	28,4	18,7
Strakonice	14,1	13,2	18,9	19,9	19,6	17,0	20,6	17,6
Prachatice	25,4	22,0	15,5	15,1	11,4	12,8	13,8	16,6
Písek	17,0	13,6	15,4	11,2	22,4	13,3	12,4	15,1
Č. Krumlov	15,1	22,0	18,3	7,6	6,2	8,6	12,6	12,9
Tábor	10,2	8,1	8,4	7,3	14,2	11,6	19,5	11,3
J. Hradec	14,4	8,2	8,1	4,6	5,1	4,7	8,4	7,6
Příbram	7,9	13,7	7,3	1,6	3,5	2,9	3,8	5,8
Benešov	4,6	1,7	0,9	1,9	3,7	4,3	4,8	3,1
Pelhřimov	2,1	1,9	4,4	0,6	0,5	0,7	0,9	1,6

Z této tabulky vyplývá, že v letech 1999 - 2005 byla nejvyšší průměrná spotřeba antimigrenik (v přepočtu na 1000 obyvatel) v okrese Havlíčkův Brod, dále v okrese České Budějovice a Strakonice. Následuje okres Prachatice, Písek, Český Krumlov, Tábor, Jindřichův Hradec a Příbram. Nejmenší průměrná spotřeba byla zaznamenána v okrese Benešov a Pelhřimov.

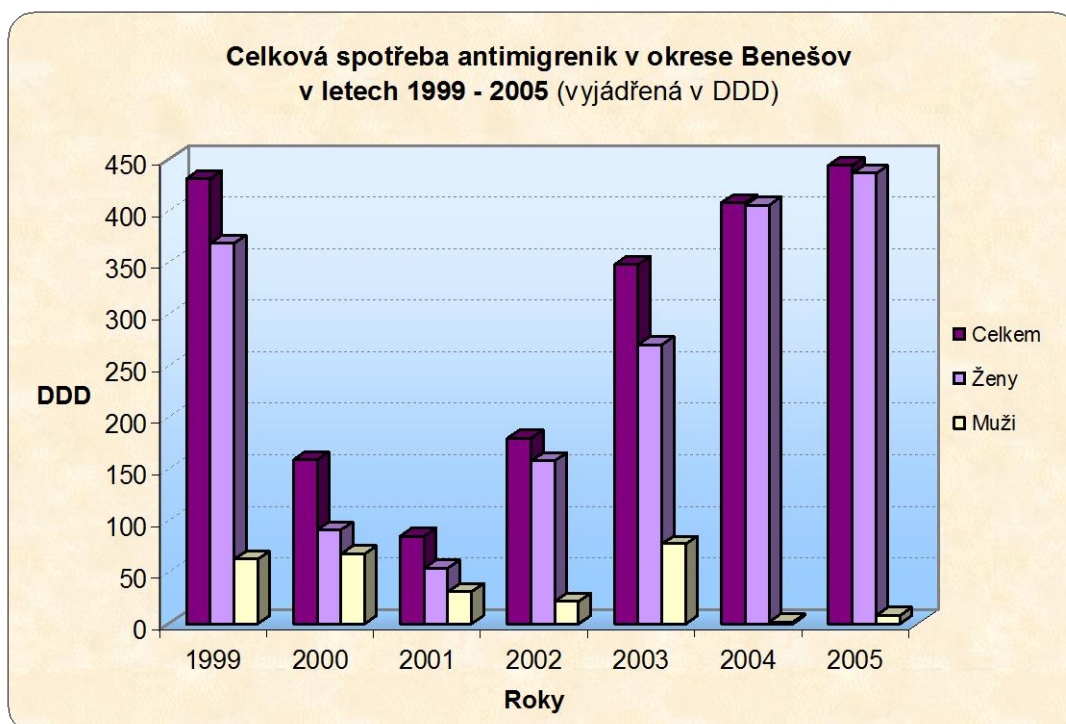
Hodnoty spotřeby (v přepočtu na 1000 obyvatel) se v jednotlivých okresech mění úměrně s množstvím vydaných antimigrenik.

Maximální hodnota spotřeby antimigrenik (v DDD/1000 obyvatel) byla naměřena v roce 2000 v okrese Havlíčkův Brod. Naopak nejnižší hodnota byla zaznamenána v roce 2003 v okrese Pelhřimov.

3.3.2.2 Spotřeba antimigrenik v okrese Benešov

Spotřeba v letech 1999 - 2005 v DDD

	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005
Celkem	431,25	158,75	85,25	180,00	348,00	408,00	444,50
Ženy	368,75	91,00	54,00	158,00	270,75	406,00	436,50
Muži	62,50	67,75	31,25	22,00	77,25	2,00	8,00

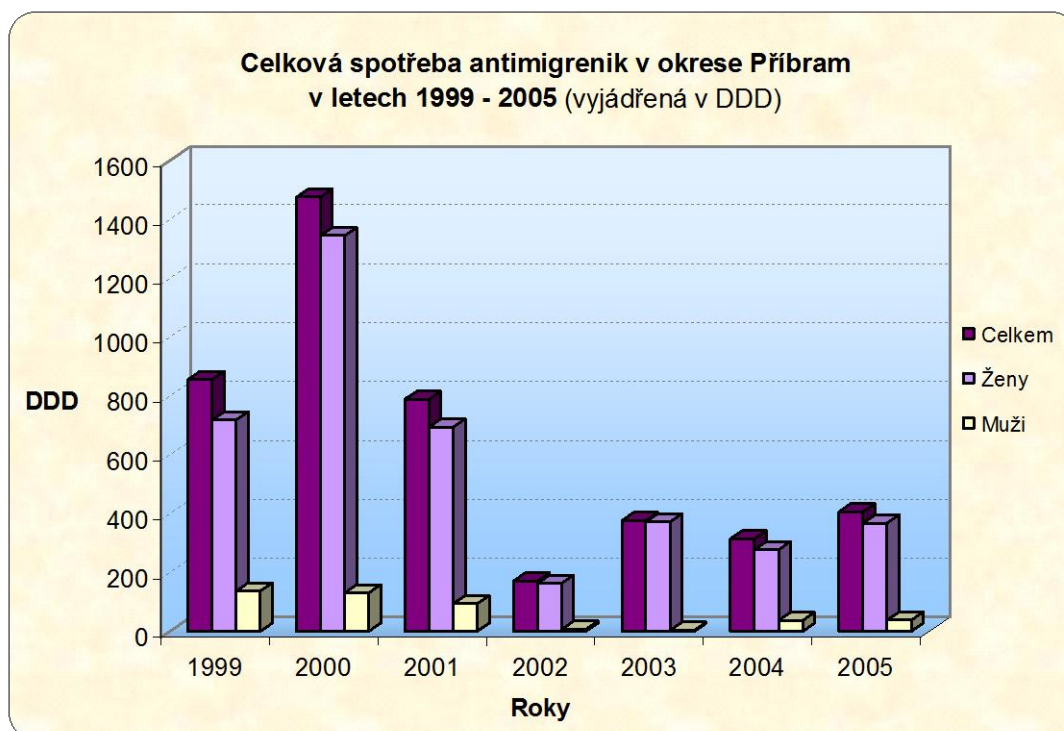


V okrese Benešov byla vysoká spotřeba antimigrenik v roce 1999 (431,25 DDD). Pak klesala až do roku 2001, kdy dosáhla svého minima (85,25 DDD). V dalších letech počet vydaných DDD stoupal až do konce sledovaného období, kdy dosáhl maxima (444,5 DDD). Ženy spotřebovaly největší množství DDD v roce 2005, muži v roce 2003.

3.3.2.3 Spotřeba antimigrenik v okrese Příbram

Spotřeba v letech 1999 - 2005 v DDD

	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005
Celkem	855,76	1475,50	788,50	170,75	376,75	314,75	406,25
Ženy	718,26	1344,50	694,75	163,50	372,75	277,75	368,25
Muži	137,50	131,00	93,75	7,25	4,00	37,00	38,00

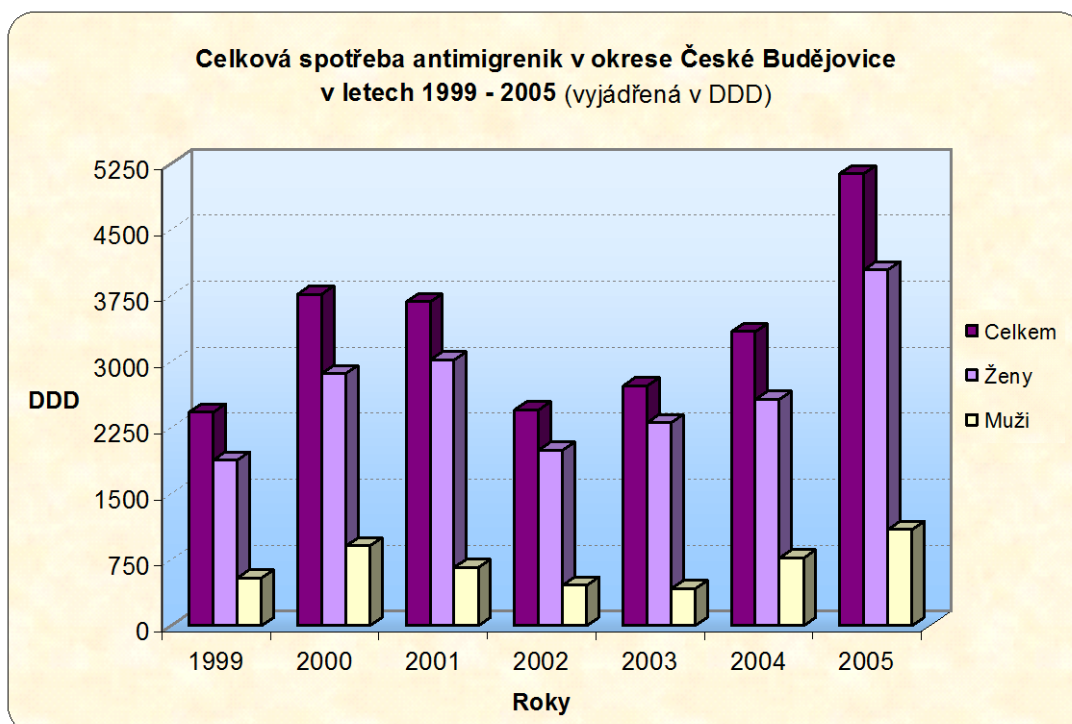


Ve sledovaném období nejprve spotřeba antimigrenik rostla, v roce 2000 nabyla svého maxima (1475,5 DDD). Pak následoval prudký pokles až na hodnotu 170,75 DDD, které bylo dosaženo v roce 2002. V dalších letech byla spotřeba poměrně vyrovnaná, vzhledem k roku 2002 přibližně dvojnásobná. Spotřeba u žen kopíruje celkovou spotřebu. Muži užívali nejvíce DDD v roce 1999 (137,5 DDD), nejméně v roce 2003 (4 DDD).

3.3.2.4 Spotřeba antimigrenik v okrese České Budějovice

Spotřeba v letech 1999 - 2005 v DDD

	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005
Celkem	2424,85	3767,00	3677,50	2450,50	2723,25	3339,50	5134,25
Ženy	1882,10	2862,75	3016,50	1991,50	2304,50	2571,25	4042,75
Muži	542,75	904,25	661,00	459,00	418,75	768,25	1091,50

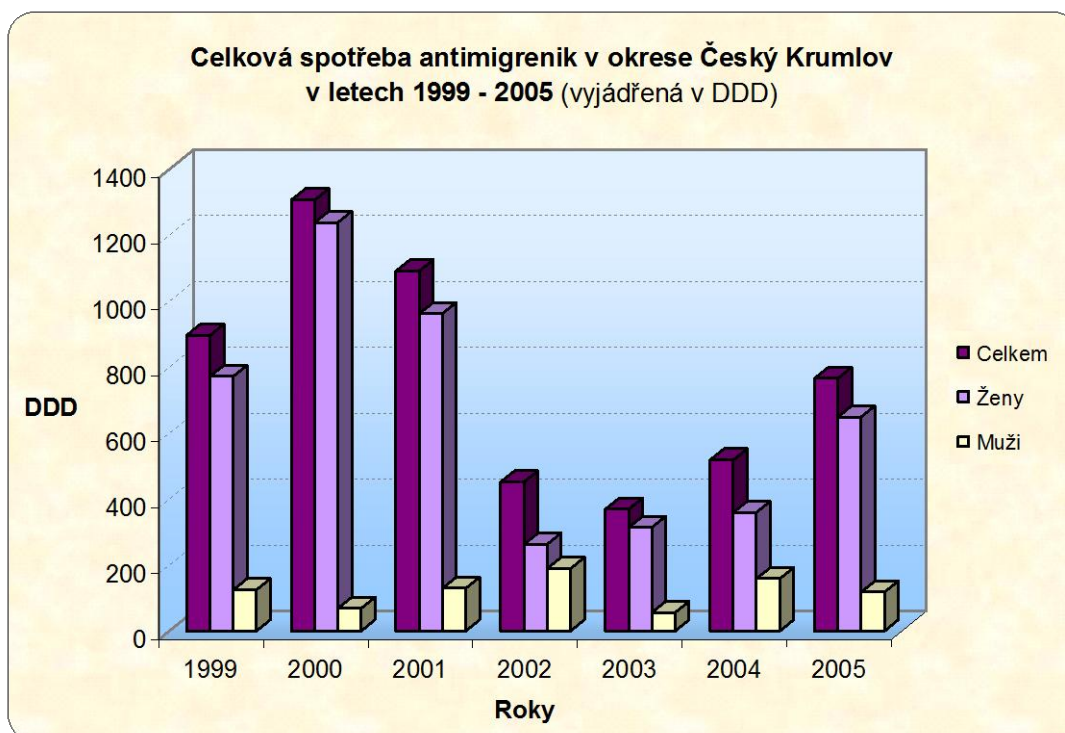


Do roku 2000 nejprve spotřeba antimigrenik rostla. Pak následoval pokles až na hodnotu 2450,5 DDD, které bylo dosaženo v roce 2002. Z grafu dále vyplývá, že v druhé polovině sledovaného období počet vydaných DDD exponenciálně rostl. Maximum DDD bylo vydáno v roce 2005 (5134,25 DDD). Spotřeba u mužů i u žen kopíruje celkovou spotřebu.

3.3.2.5 Spotřeba antimigrenik v okrese Český Krumlov

Spotřeba v letech 1999 - 2005 v DDD

	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005
Celkem	897,10	1307,25	1091,75	452,25	369,75	518,75	766,75
Ženy	772,59	1238,75	962,25	263,00	313,75	359,75	648,75
Muži	124,51	68,50	129,50	189,25	56,00	159,00	118,00

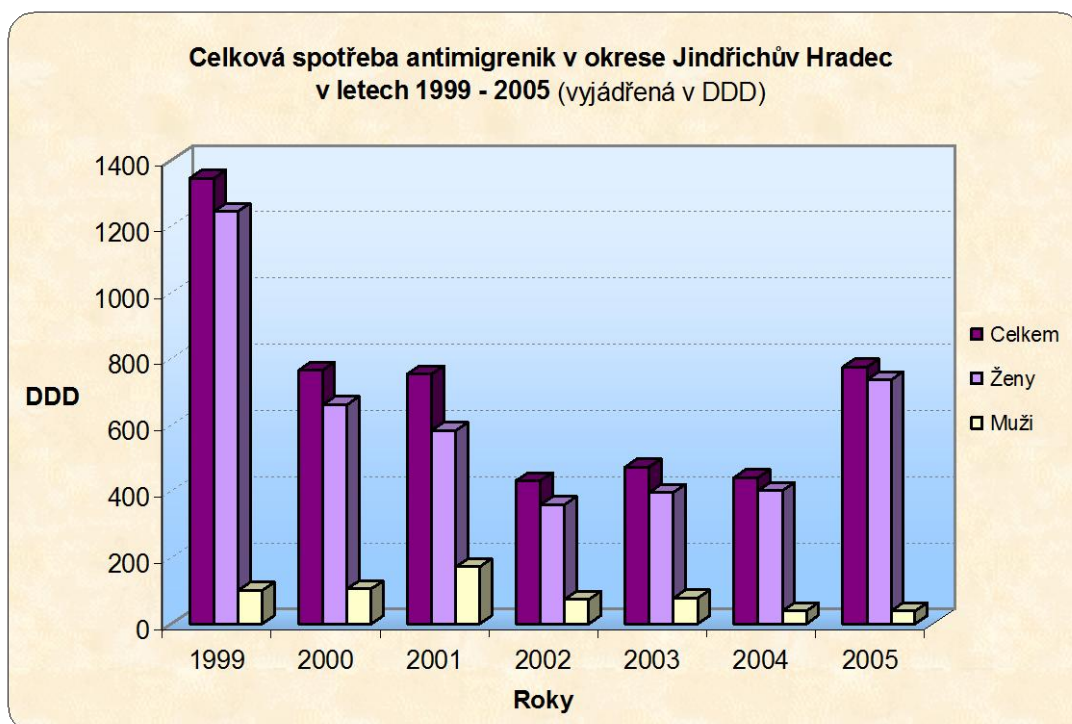


V okrese Český Krumlov byl počet vydaných DDD maximální v roce 2000 (1307,25 DDD). Pak spotřeba prudce klesla (v roce 2003 bylo vydáno pouze 369,75 DDD). V posledních třech letech výdej antimigrenik mírně stoupal. Ženám bylo vydáno nejvíce DDD v roce 2000, mužům v roce 2002.

3.3.2.6 Spotřeba antimigrenik v okrese Jindřichův Hradec

Spotřeba v letech 1999 - 2005 v DDD

	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005
Celkem	1344,17	765,00	753,75	431,50	472,75	439,50	774,50
Ženy	1244,42	660,00	582,50	359,00	395,50	401,50	735,25
Muži	99,75	105,00	171,25	72,50	77,25	38,00	39,25

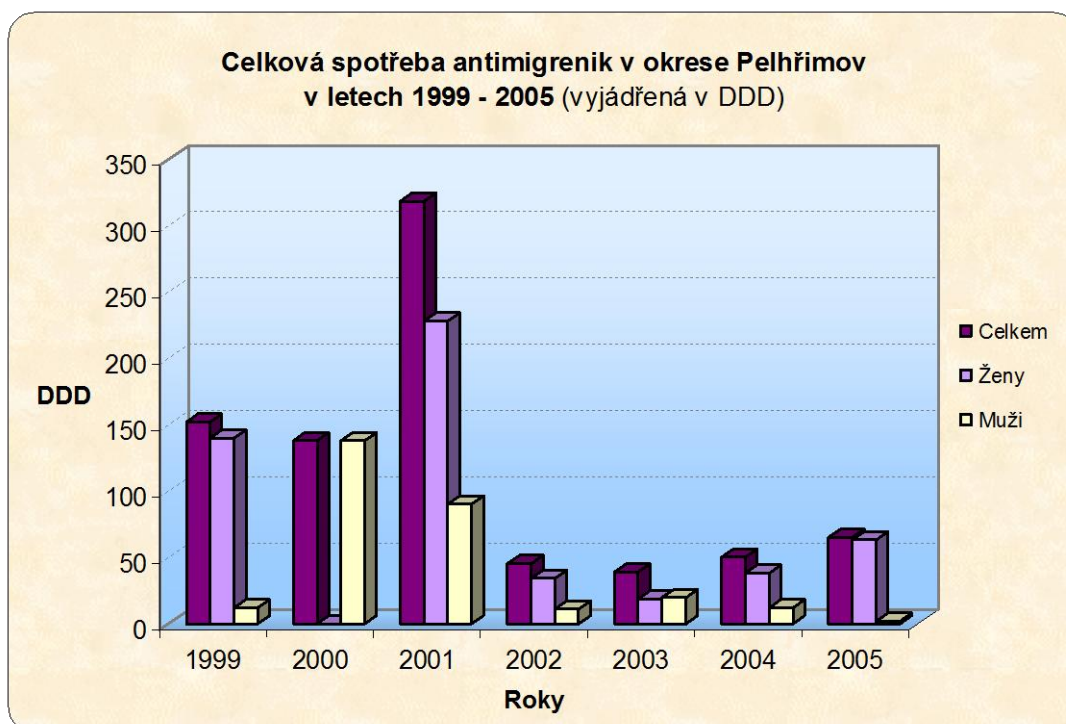


Z grafu vyplývá, že maximální spotřeba antimigrenik byla v tomto okrese v roce 1999 (1344,17 DDD). V následujících letech spotřeba klesala. V roce 2005 hodnota vydaných DDD vzrostla přibližně na úroveň hodnoty v roce 2000. Ženy dosáhly maxima v roce 1999, muži v roce 2001.

3.3.2.7 Spotřeba antimigrenik v okrese Pelhřimov

Spotřeba v letech 1999 - 2005 v DDD

	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005
Celkem	152,00	138,00	318,50	45,25	39,00	50,25	65,25
Ženy	140,00	0	228,25	34,25	19,00	38,25	63,25
Muži	12,00	138,00	90,25	11,00	20,00	12,00	2,00

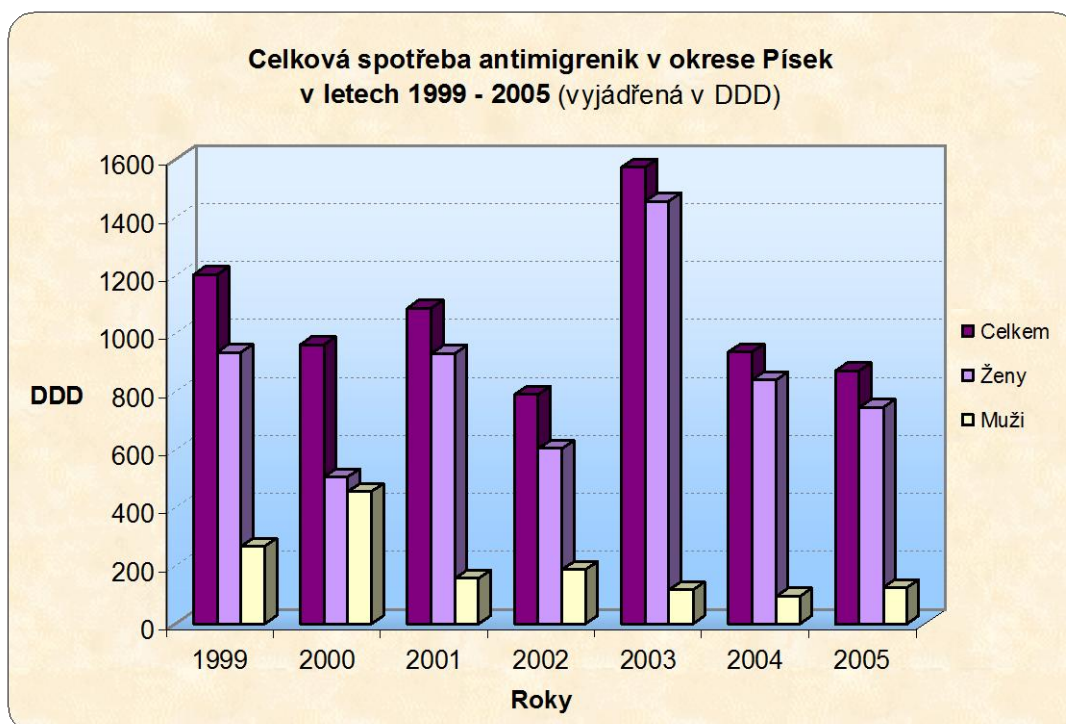


V okrese Pelhřimov byla spotřeba antimigrenik velice nízká. Maximální hodnoty bylo dosaženo v roce 2001 (318,5 DDD). Pak následoval prudký pokles na hodnotu 39 DDD (v roce 2003). V posledních dvou letech byl počet vydaných DDD jen o málo větší než v roce 2003. Zajímavostí je, že v roce 2000 ženy nespotřebovaly ani jednu dávku antimigrenika. U mužů byla nejnižší spotřeba v roce 2005 (2 DDD).

3.3.2.8 Spotřeba antimigrenik v okrese Písek

Spotřeba v letech 1999 - 2005 v DDD

	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005
Celkem	1202,17	962,75	1088,00	790,50	1573,75	937,00	871,00
Ženy	934,92	506,75	931,75	603,50	1456,25	841,50	746,00
Muži	267,25	456,00	156,25	187,00	117,50	95,50	125,00

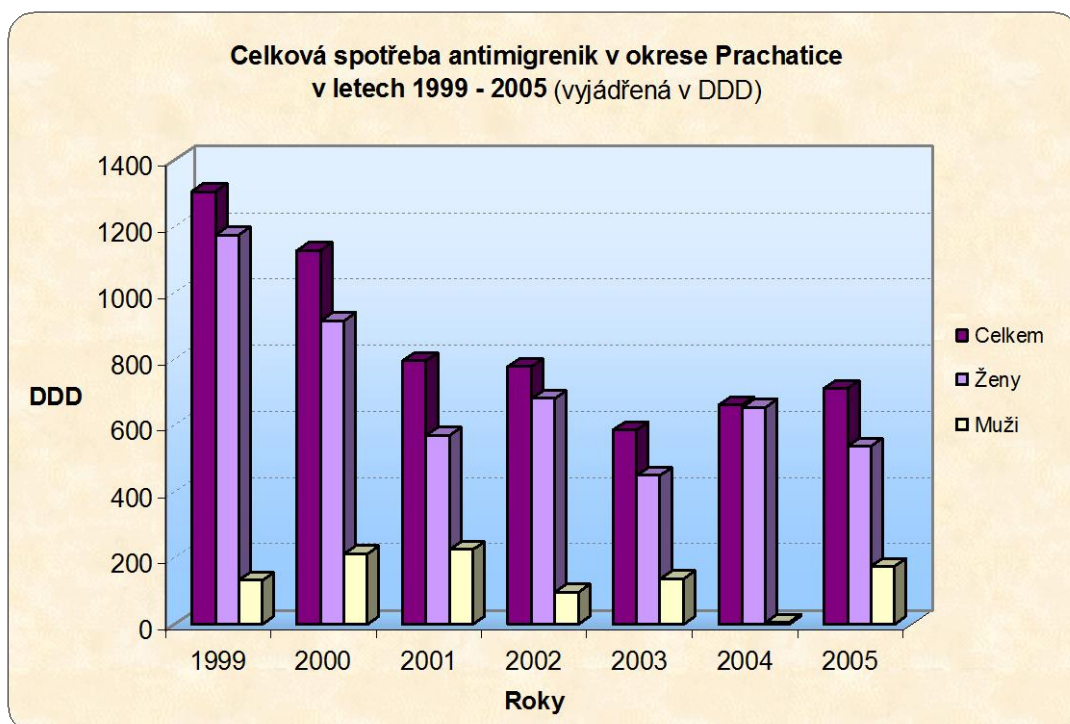


Spotřeba v okrese Písek byla značně kolísavá. Do roku 2002 měla spíše sestupnou tendenci. Pak ovšem následoval prudký vzestup spotřeby antimigrenik v roce 2003 (1573,75 DDD) a hned v roce následujícím zase značný pokles, který pokračoval i v roce 2005. Ženy spotřebovaly nejvíce antimigrenik v roce 2003, muži v roce 2000.

3.3.2.9 Spotřeba antimigrenik v okrese Prachatice

Spotřeba v letech 1999 - 2005 v DDD

	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005
Celkem	1305,5	1128,00	794,50	777,50	585,75	661,00	712,00
Ženy	1173,75	915,50	570,00	681,00	448,75	655,00	537,00
Muži	131,75	212,50	224,50	96,50	137,00	6,00	175,00

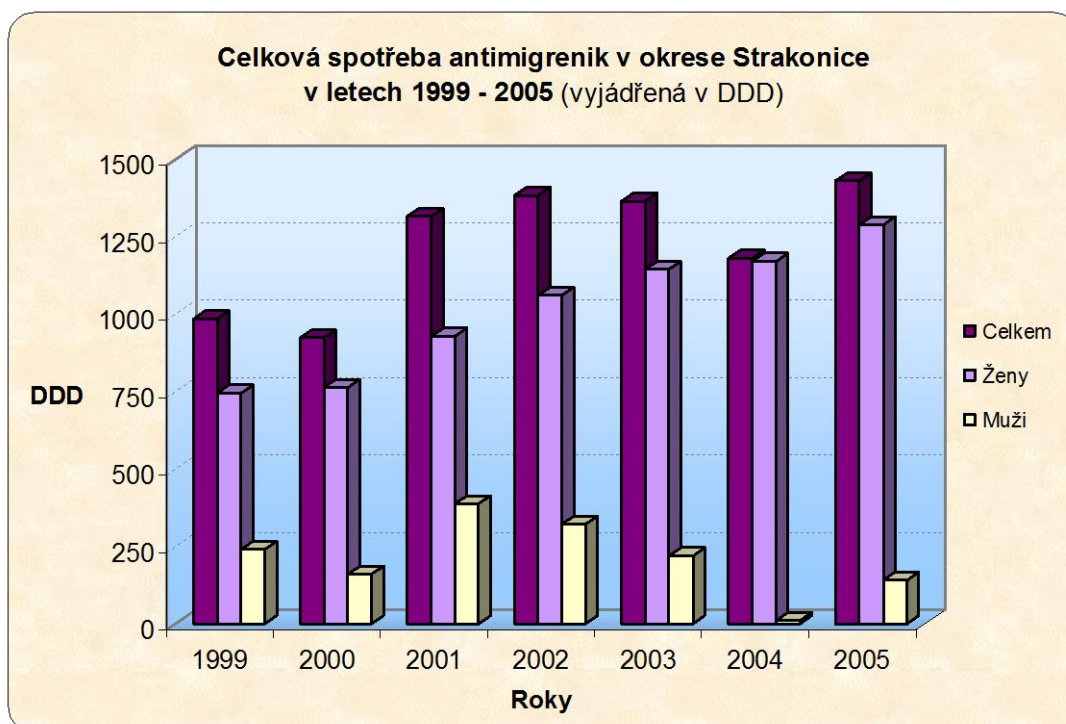


Maximální spotřeba byla v okrese Prachatice zaznamenána v roce 1999 (1305,5 DDD). V dalších letech je patrný pokles počtu vydaných DDD, minima bylo dosaženo v roce 2003 (585,75 DDD). V letech 2004 a 2005 spotřeba opět mírně stoupá. Ženy dosáhly maxima v roce 1999, muži v roce 2001.

3.3.2.10 Spotřeba antimigrenik v okrese Strakonice

Spotřeba v letech 1999 - 2005 v DDD

	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005
Celkem	984,50	923,50	1316,50	1384,00	1365,25	1181,25	1430,25
Ženy	744,75	762,75	928,50	1062,00	1145,25	1171,25	1289,25
Muži	239,75	160,75	388,00	322,00	220,00	10,00	141,00

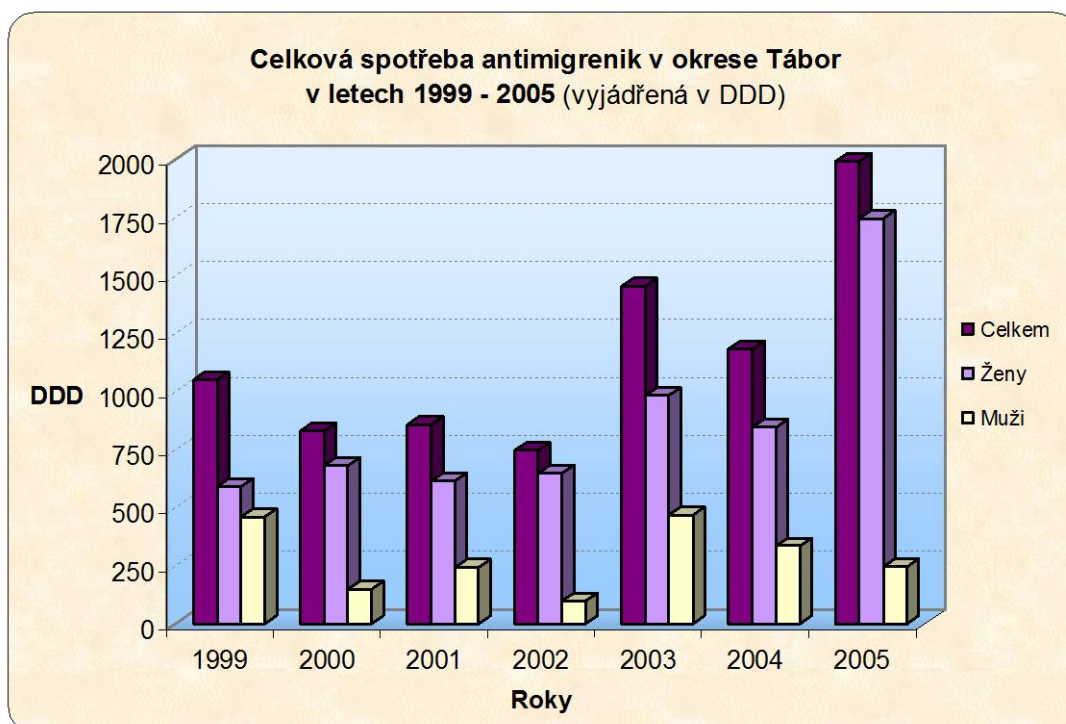


Celková spotřeba antimigrenik v okrese Strakonice měla vzestupnou tendenci s maximem v roce 2005, kdy bylo vydáno 1430,25 DDD. Mírný pokles byl zaznamenán pouze v roce 2000 a 2004. Minima spotřeby bylo dosaženo v roce 2000 (923,5 DDD). Ženám bylo vydáno nejvíce antimigrenik v roce 2005, mužům v roce 2001.

3.3.2.11 Spotřeba antimigrenik v okrese Tábor

Spotřeba v letech 1999 - 2005 v DDD

	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005
Celkem	1050,26	831,00	858,75	746,75	1453,25	1183,00	1992,00
Ženy	590,09	681,25	615,25	648,25	983,25	847,25	1746,50
Muži	460,17	149,75	243,50	98,50	470,00	335,75	245,50

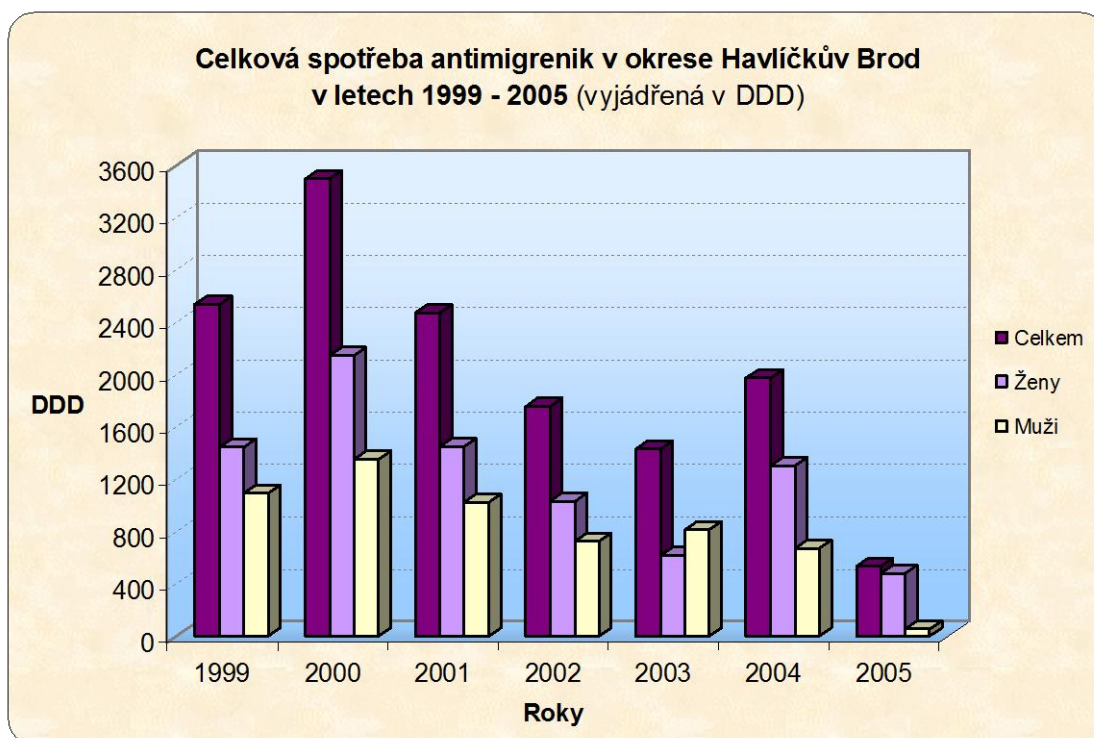


Během prvních čtyř let sledovaného období byl zaznamenán pozvolný pokles ve výdeji antimigrenik. V následujících třech letech pak kolísavý vzestup, přičemž v roce 2005 bylo dosaženo maximální hodnoty 1992 DDD. Minimální počet DDD byl vydán v roce 2002 (746,75 DDD). Ženy spotřebovaly nejvíce DDD v roce 2005, muži v roce 2002.

3.3.2.12 Spotřeba antimigrenik v okrese Havlíčkův Brod

Spotřeba v letech 1999 - 2005 v DDD

	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005
Celkem	2536,42	3497,00	2473,00	1756,00	1429,50	1974,00	536,00
Ženy	1445,17	2145,75	1449,50	1031,25	617,00	1303,75	480,00
Muži	1091,25	1351,25	1023,50	724,75	812,50	670,25	56,00

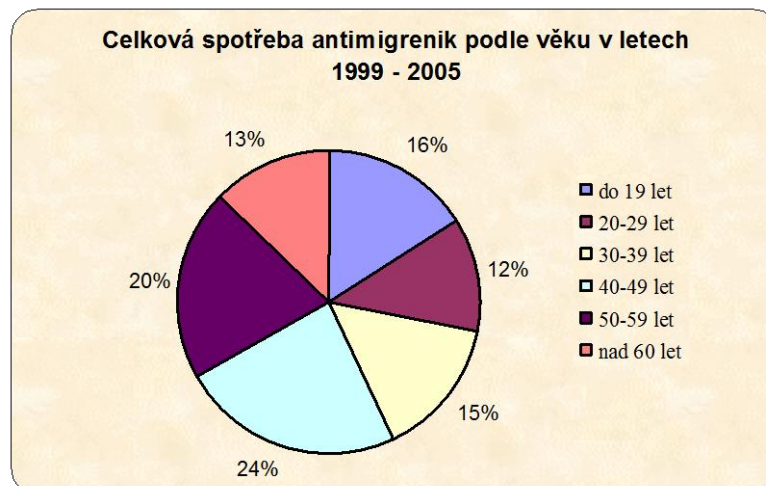
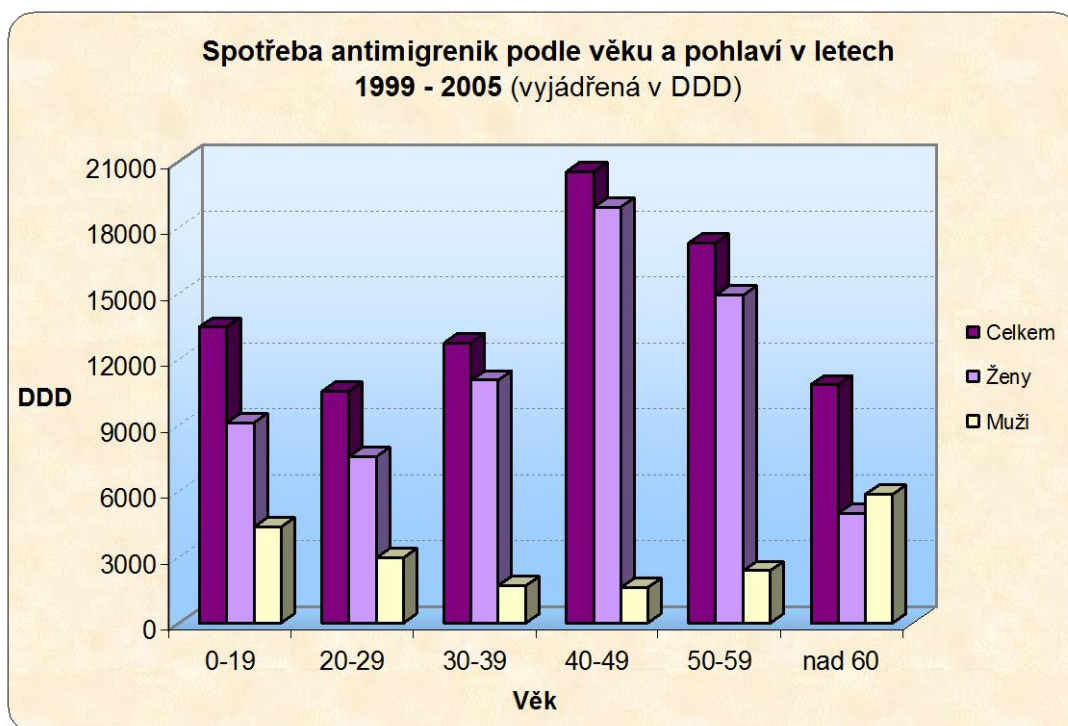


Z grafu je patrný nejprve značný vzestup počtu vydaných DDD a to až na maximální hodnotu 3497 DDD (v roce 2000). Pak spotřeba výrazně klesala až do roku 2005, kdy bylo dosaženo minimální hodnoty 536 DDD. Mírný vzestup byl zaznamenán pouze v roce 2004. Maxima spotřeby dosáhly ženy i muži ve stejném roce a to v roce 2000.

3.3.3 SPOTŘEBA PODLE VĚKU A POHLAVÍ V LETECH 1999 - 2005

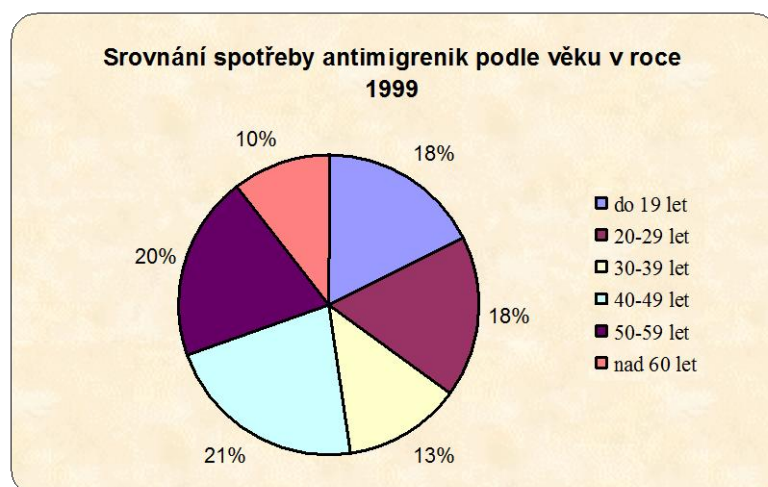
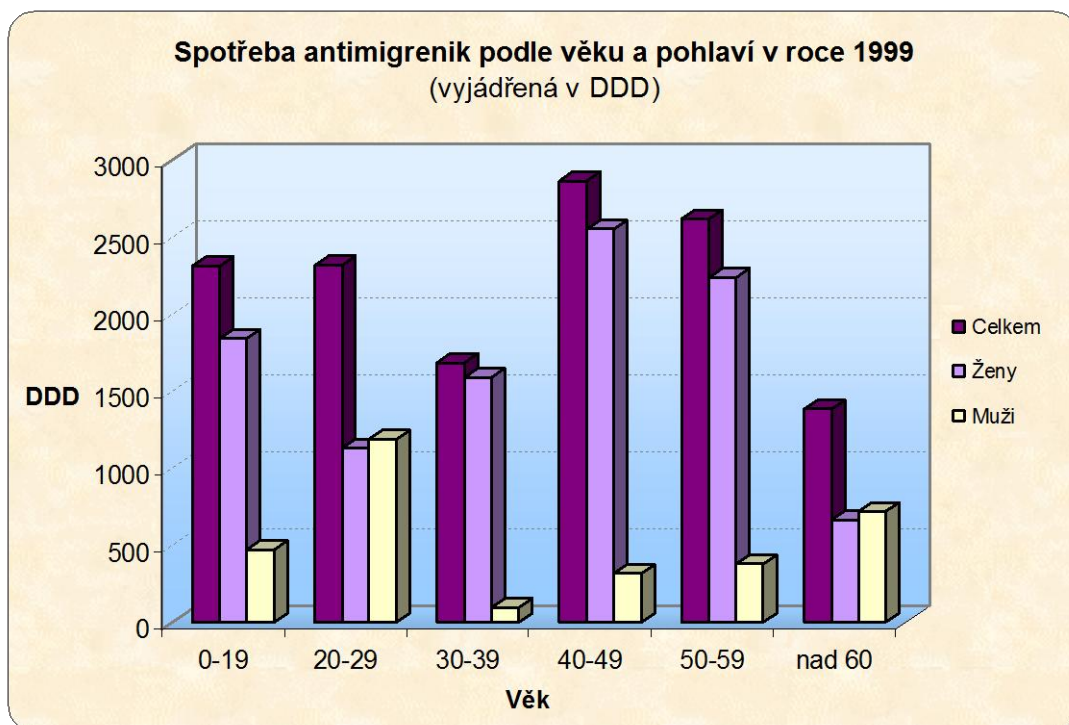
3.3.3.1 Celková spotřeba antimigrenik podle věku v letech 1999 - 2005

Věk	0-19	20-29	30-39	40-49	50-59	nad 60
Celkem	13477,92	10546,59	12756,93	20538,52	17285,93	10849,34
Ženy	9110,92	7570,84	11048,93	18923,01	14912,43	4989,42
Muži	4367,00	2975,75	1708,00	1615,51	2373,50	5859,92



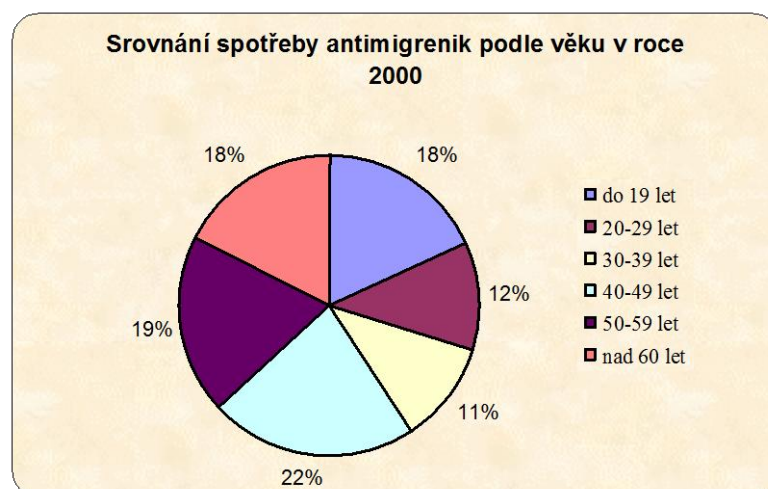
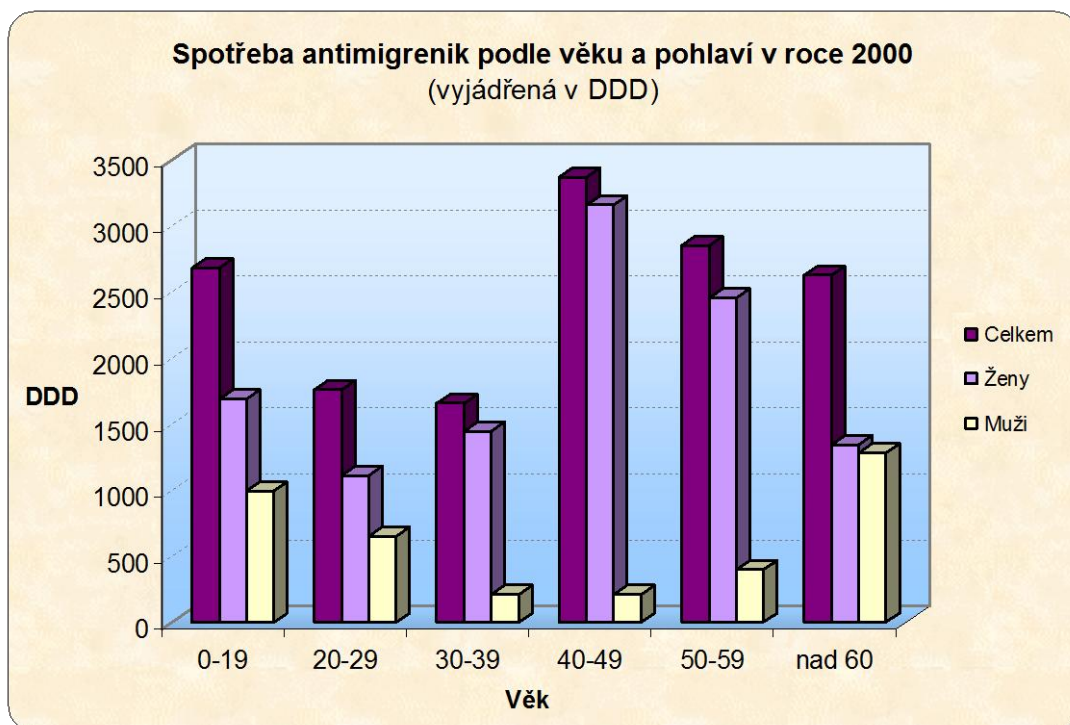
3.3.3.2 Spotřeba antimigrenik podle věku v roce 1999

Věk	0-19	20-29	30-39	40-49	50-59	nad 60
Celkem	2313,67	2316,84	1685,93	2866,52	2617,18	1383,84
Ženy	1841,42	1129,09	1589,93	2551,01	2238,68	664,67
Muži	472,25	1187,75	96,00	315,51	378,50	719,17



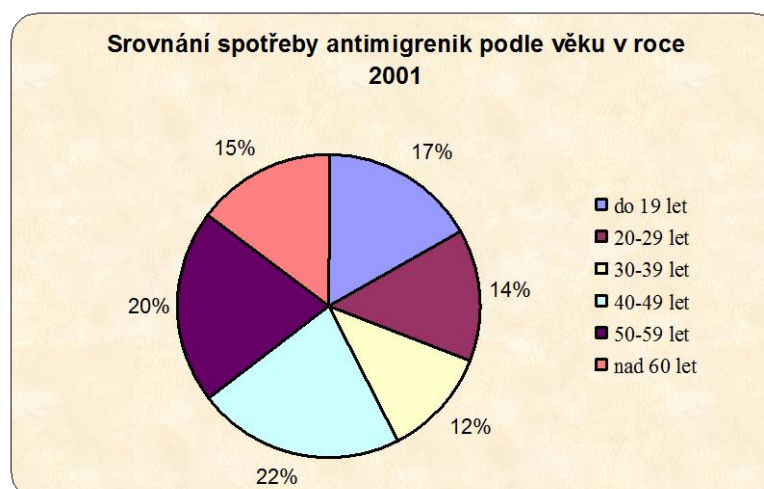
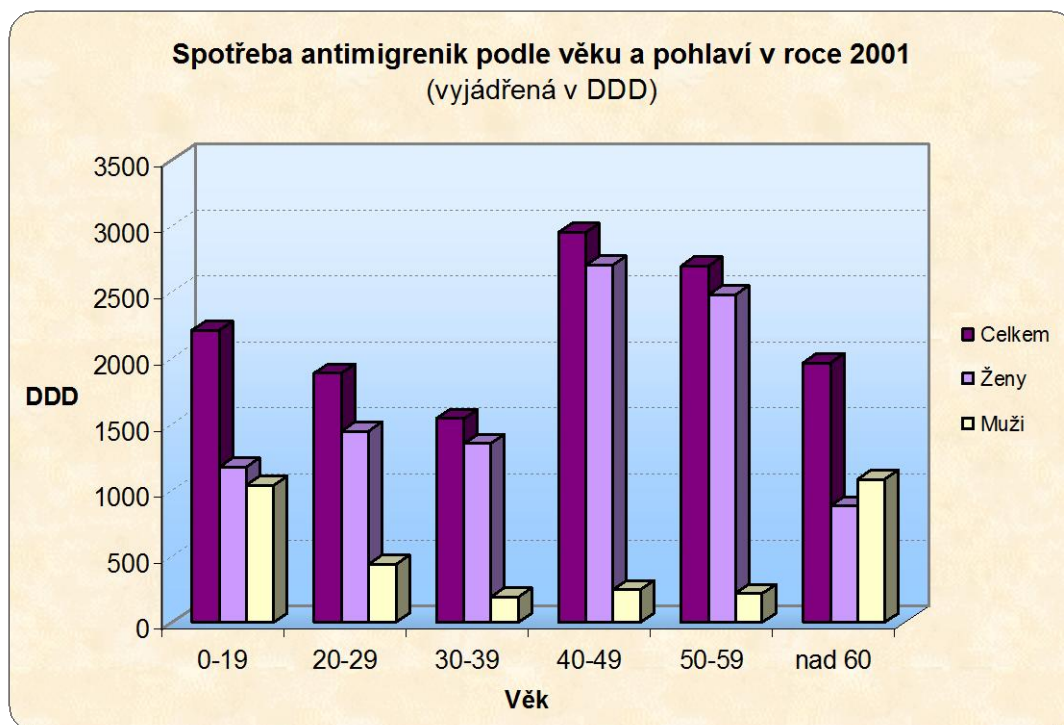
3.3.3.3 Spotřeba antimigrenik podle věku v roce 2000

Věk	0-19	20-29	30-39	40-49	50-59	nad 60
Celkem	2683,50	1761,75	1657,00	3371,25	2852,50	2627,75
Ženy	1690,25	1111,25	1447,75	3160,25	2455,00	1344,50
Muži	993,25	650,50	209,25	211,00	397,50	1283,25



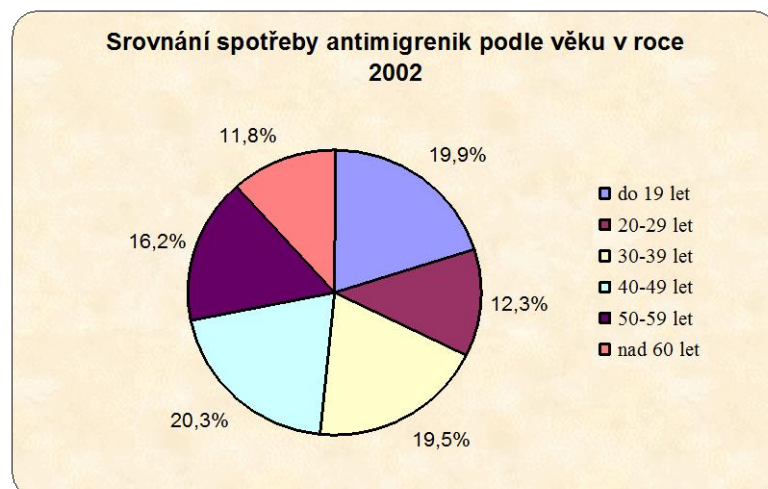
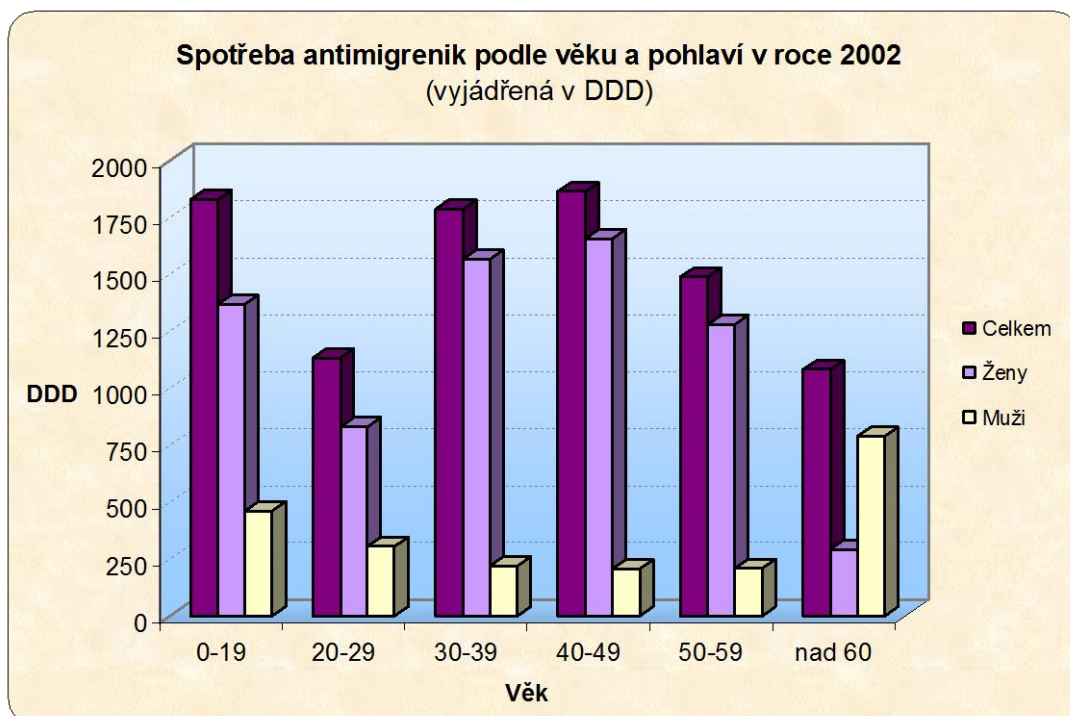
3.3.3.4 Spotřeba antimigrenik podle věku v roce 2001

Věk	0-19	20-29	30-39	40-49	50-59	nad 60
Celkem	2211,75	1885,50	1542,00	2952,75	2697,25	1966,50
Ženy	1175,00	1447,50	1352,25	2706,00	2479,50	882,75
Muži	1036,75	438,00	189,75	246,75	217,75	1083,75



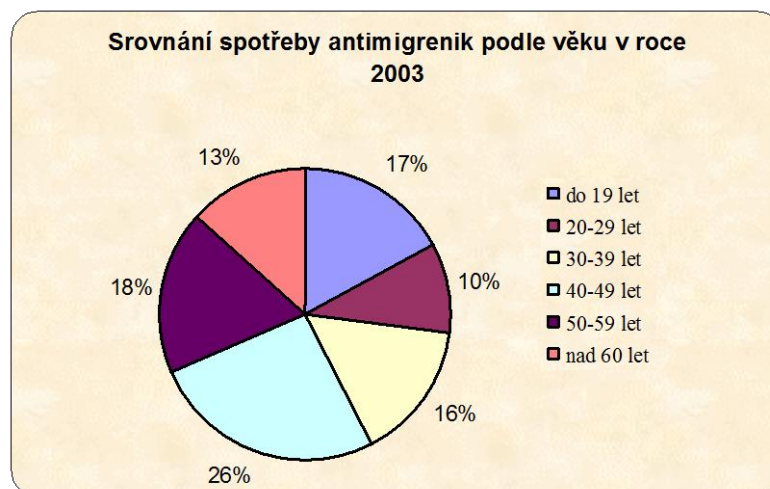
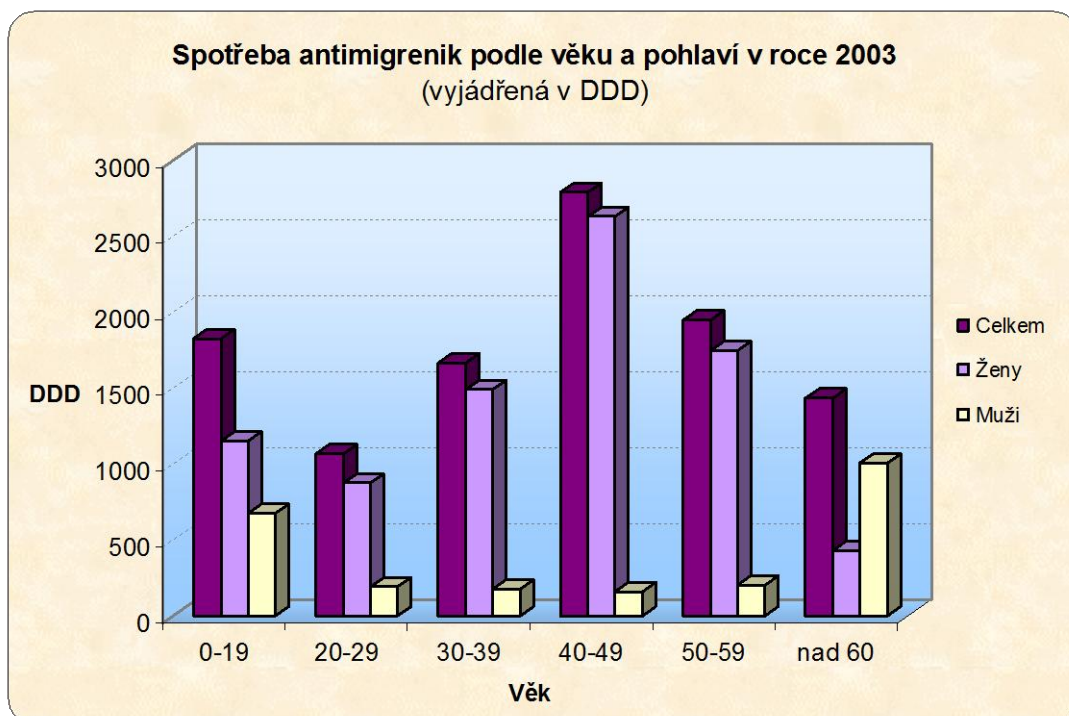
3.3.3.5 Spotřeba antimigrenik podle věku v roce 2002

Věk	0-19	20-29	30-39	40-49	50-59	Nad 60
Celkem	1829,00	1134,00	1787,00	1864,00	1489,75	1081,25
Ženy	1368,50	829,25	1567,75	1657,50	1280,25	292,00
Muži	460,50	304,75	219,25	206,50	209,50	789,25



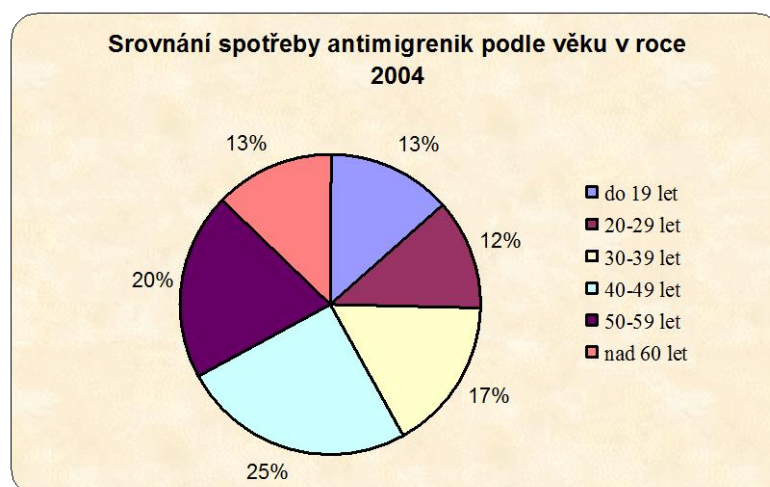
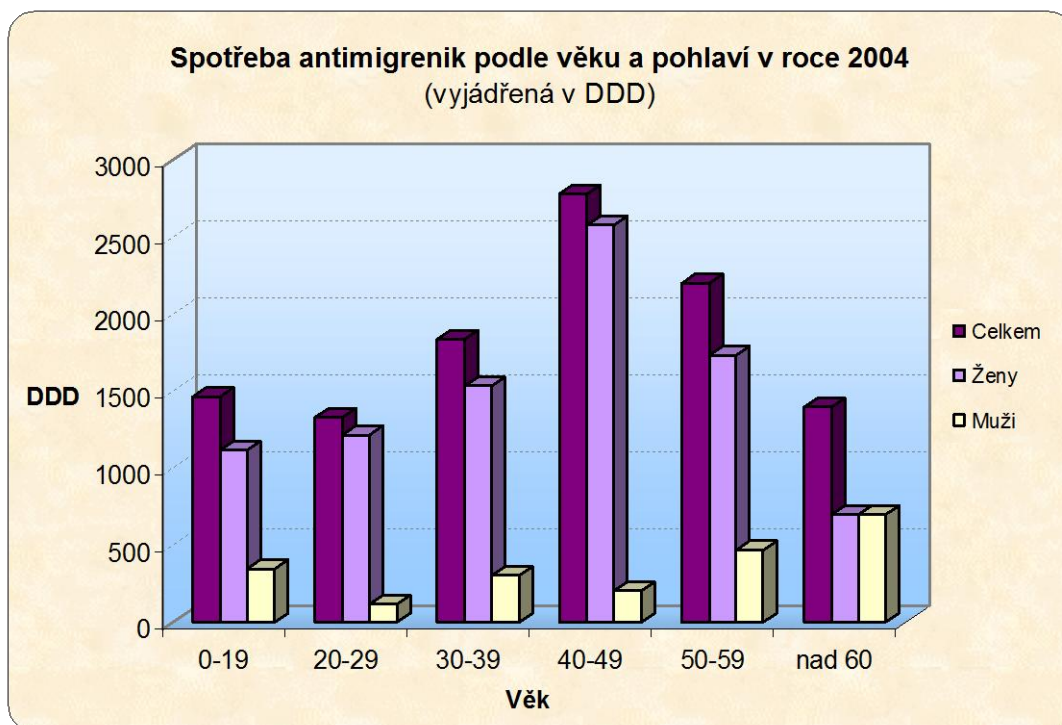
3.3.3.6 Spotřeba antimigrenik podle věku v roce 2003

Věk	0-19	20-29	30-39	40-49	50-59	nad 60
Celkem	1826,25	1066,75	1667,25	2792,25	1949,75	1434,75
Ženy	1152,25	874,75	1491,25	2632,00	1747,50	429,00
Muži	674,00	192,00	176,00	160,25	202,25	1005,75



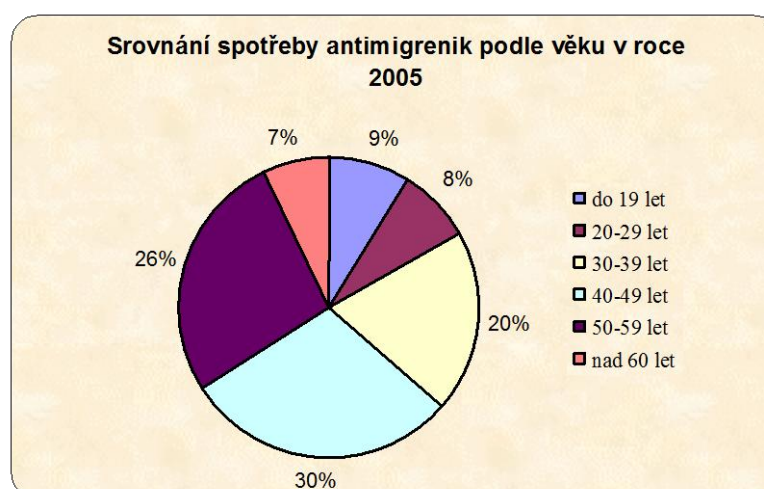
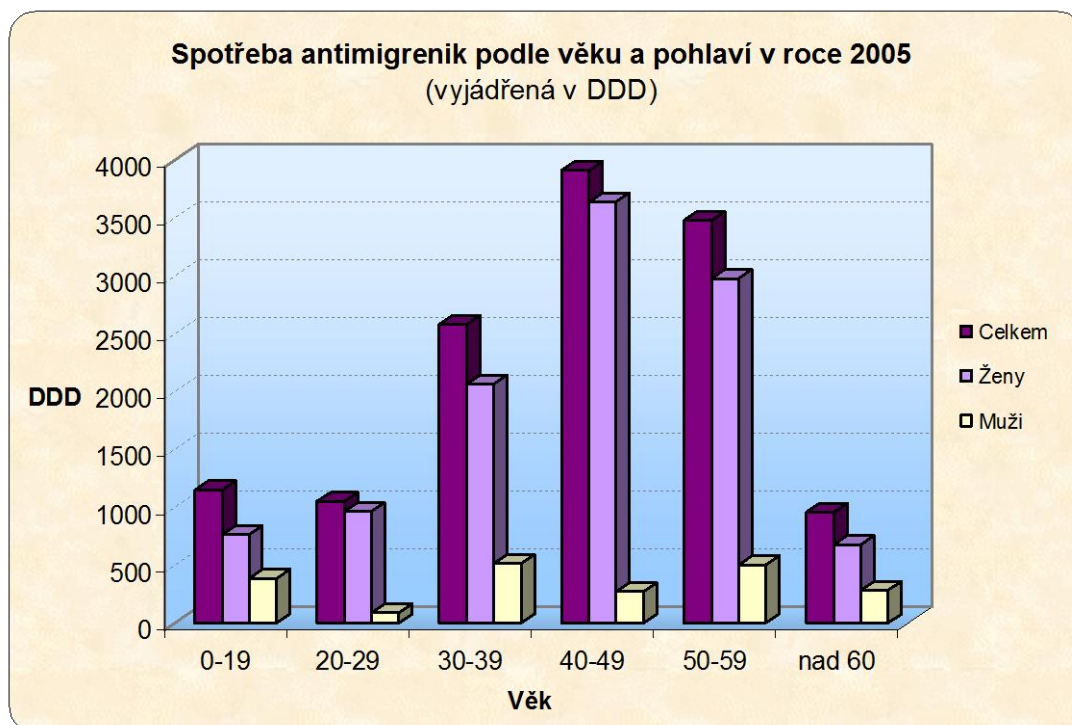
3.3.3.7 Spotřeba antimigrenik podle věku v roce 2004

Věk	0-19	20-29	30-39	40-49	50-59	nad 60
Celkem	1465,00	1330,00	1836,25	2779,75	2200,00	1396,00
Ženy	1118,50	1214,50	1533,50	2576,25	1732,00	698,50
Muži	346,50	115,50	302,75	203,50	468,00	697,50



3.3.3.8 Spotřeba antimigrenik podle věku v roce 2005

Věk	0-19	20-29	30-39	40-49	50-59	nad 60
Celkem	1148,75	1051,75	2581,50	3912,00	3479,50	959,25
Ženy	765,00	964,50	2066,50	3640,00	2979,50	678,00
Muži	383,75	87,25	515,00	272,00	500,00	281,25



Když shrnu spotřebu za **celé sledované období**, nejvíce antimigrenik spotřebovali pacienti ve věku 40-49 let, kterým bylo vydáno 20538,52 DDD (tj. 24 % spotřeby za celé období). Druhou největší spotřebu měli pacienti staří 50-59 let (20 %). Nejméně antimigrenik potřebovali pacienti ve věku 20-29 let (12 %) a senioři nad 60 let (13 %). U migreniků do 60 let byla vyšší spotřeba u žen, nad 60 let u mužů.

V roce **1999** spotřebovali nejvíce antimigrenik pacienti ve věku 40-49 let (21 %). Druhou největší spotřebu měli pacienti staří 50-59 let (20 %). Nejmenší výdej antimigrenik byl zaznamenán u pacientů nad 60 let (pouze 10 %). Pro seniory je typická větší spotřeba u mužů než u žen (rozdíl činí 54,5 DDD). Muži převýšili spotřebu žen také ve věku 20-29 let a to o necelých 59 DDD.

I v roce následujícím (tj. v roce **2000**) byla zaznamenána nejvyšší spotřeba u pacientů ve věku 40-49 let, kterým bylo vydáno 3371,25 DDD (tj. 22 % celkové spotřeby v tomto roce). Migrenici o kategorii starší (tj. 50-59 let) spotřebovali 19 % celkové spotřeby. Nejméně léků proti migréně bylo vydáno pacientům starším 30-39 let (11 %). V žádném roce muži nepřevýšili spotřebu žen.

V roce **2001** bylo nejvíce antimigrenik vydáno opět pacientům ve věku 40-49 let (22 %) a 50-59 let (20 %). Nejmenší množství spotřebovali pacienti ve věku 30-39 let (12 %). Mužům nad 60 let bylo předepsáno o 201 DDD více než ženám.

V roce **2002** se oproti předchozím rokům zvýšila spotřeba antimigrenik u pacientů do 19 let (19,9 %) a ve věku 30-39 let (19,5 %). Max. spotřeba byla zaznamenána u pacientů starších 40-49 let, kterým bylo vydáno 1864 DDD (tj. 20,3 %). Nejmenší spotřebu měli pacienti nad 60 let (1081,25 DDD). Muži nad 60 let spotřebovali o 497 DDD více než ženy.

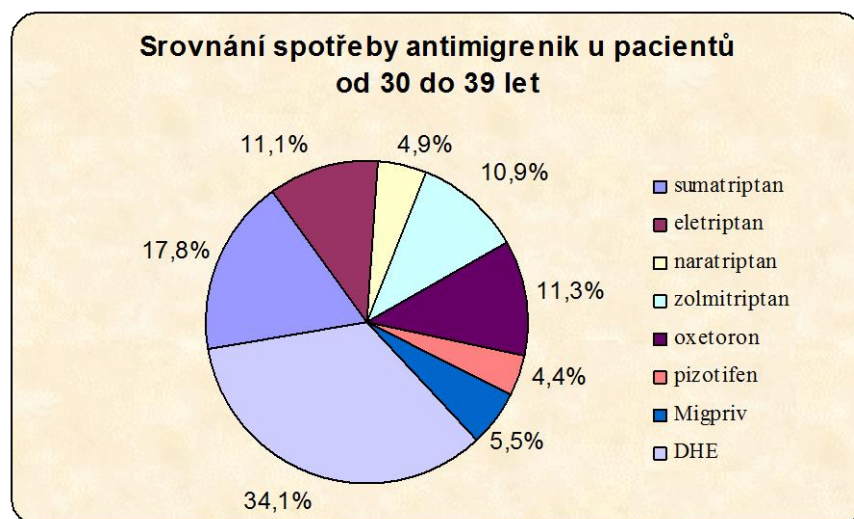
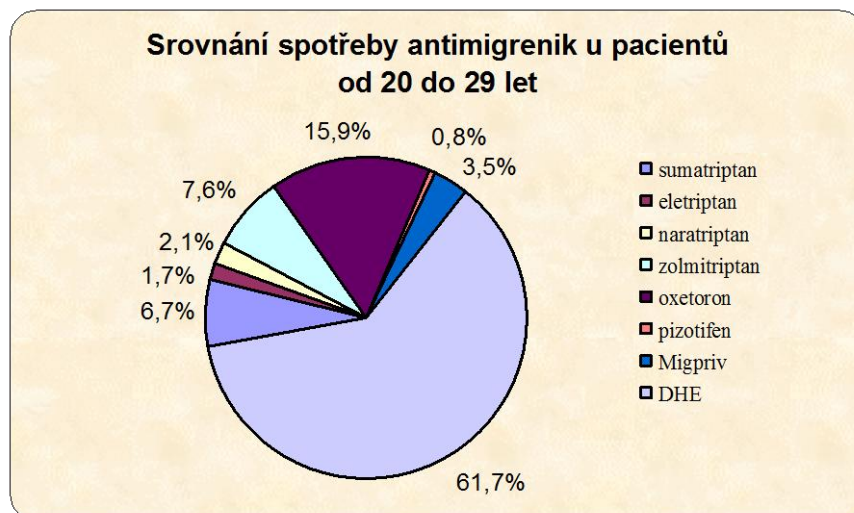
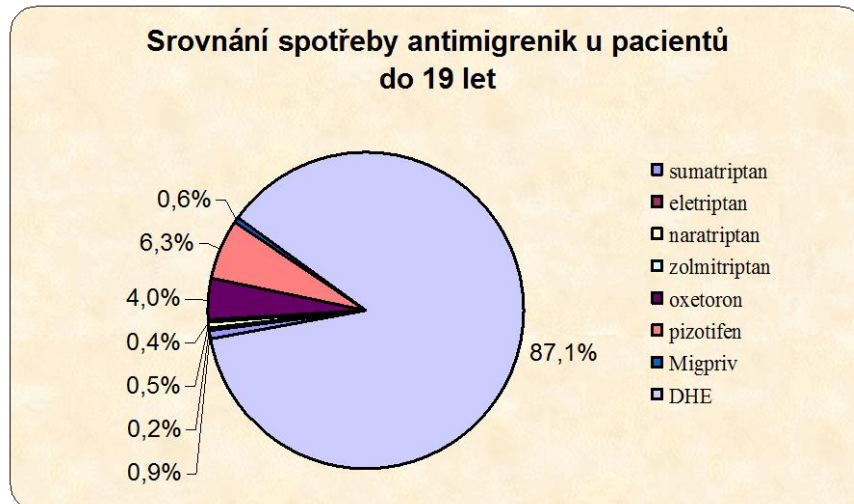
V dalším roce (tj. v roce **2003**) byla nejvyšší spotřeba opět ve věkové skupině 40-49 let. Tito pacienti spotřebovali 2792,25 DDD, což představuje 26 % celkové spotřeby v tomto roce. Oproti roku 2002 klesla preskripce antimigrenik u pacientů ve věku do 19 let a ve věku 30-39 let. Naopak více léků proti migréně bylo vydáno ve věkové skupině 50-59 let (18 %). Nejmenší spotřebu měli pacienti staří 20-29 let (10 %). Mužům nad 60 let bylo vydáno 1005,75 DDD. Tato hodnota přesahuje spotřebu žen o 576,75 DDD.

Roku **2004** (podobně jako v předchozím roce) byla zaznamenána největší spotřeba ve věkové skupině 40-49 let (25 %) a 50-59 let (20 %) a naopak nejmenší ve věkové skupině 20-29 let (12 %). Preskripce antimigrenik u mužů a žen nad 60 let byla vyrovnaná.

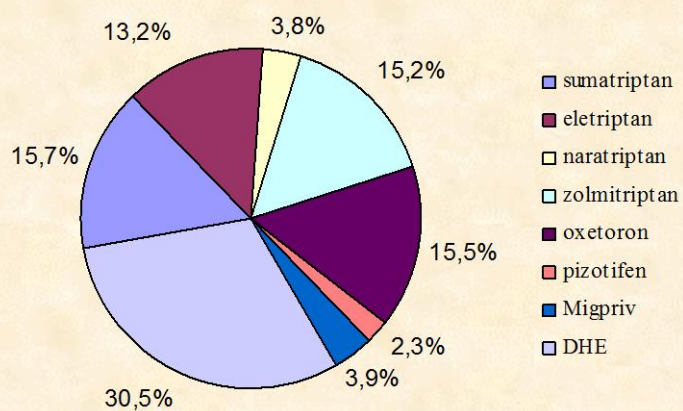
V roce **2005** měli maximální spotřebu antimigrenik pacienti ve věkové skupině 40-49 let (30 %), druhou nejvyšší pacienti věku 50-59 let (26 %). Nejnižší preskripce byla zaznamenána u seniorů nad 60 let (7 %). Spotřeba u mužů tentokrát nepřesáhla spotřebu žen.

3.3.4 SPOTŘEBA PODLE VĚKOVÝCH SKUPIN

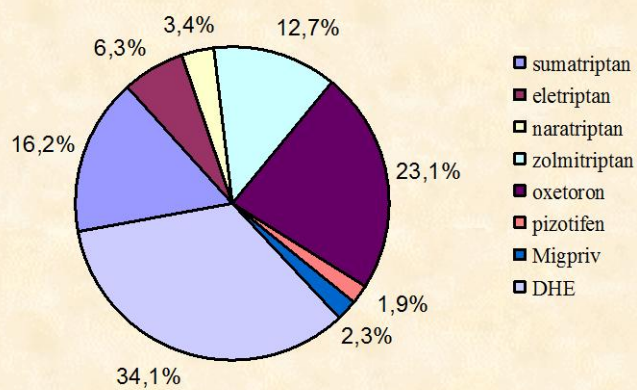
3.3.4.1 Celková spotřeba antimigrenik v jednotlivých věkových skupinách



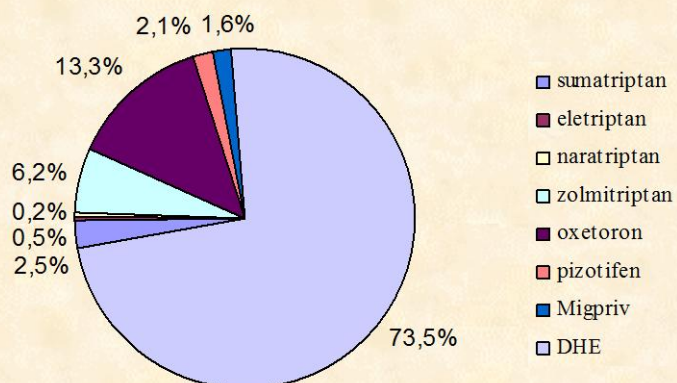
Srovnání spotřeby antimigrenik u pacientů od 40 do 49 let



Srovnání spotřeby antimigrenik u pacientů od 50 do 59 let



Srovnání spotřeby antimigrenik u pacientů nad 60 let



Nejužívanější látkou byl u pacientů **do 19 let** dihydroergotamin (87,1 % spotřeby v této věkové kategorii). Druhá největší spotřeba byla zaznamenána u pizotifenu (6,3 %). Na třetím místě se umístil oxetoron (4 %). Zbývající látky měly spotřebu pod 1 %.

Pacienti ve věku **20-29 let** užívali nejvíce DHE (61,7 %). Druhou nejužívanější látkou byl oxetoron (15,9 %). Užíván byl také zolmitriptan (7,6 %) a sumatriptan (6,7 %). Spotřeba ostatních látek byla pod 4 %.

Ve věkové skupině **30-39 let** byl nejužívanější DHE (34,1 %) a sumatriptan (17,8 %). Spotřebu nad 10 % měl také oxetoron (11,3 %), eletriptan (11,1 %) a zolmitriptan (10,9 %).

Pacientům ve věku **40-49 let** byl nejvíce předepisován DHE (30,5 %), jako u ostatních skupin. Spotřebu nad 15 % měl také sumatriptan (15,7 %), oxetoron (15,5 %) a zolmitriptan (15,2 %).

Migrenici staří **50-59 let** užívali nejvíce DHE (34,1 %), dále oxetoron (23,1 %), sumatriptan (16,2 %) a zolmitriptan (12,7 %). Zbývající látky měly spotřebu pod 7 %.

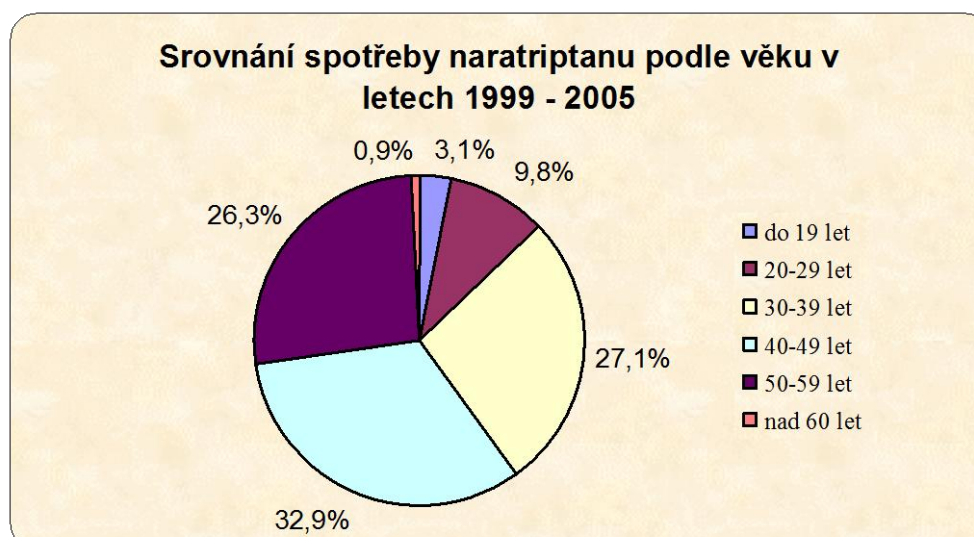
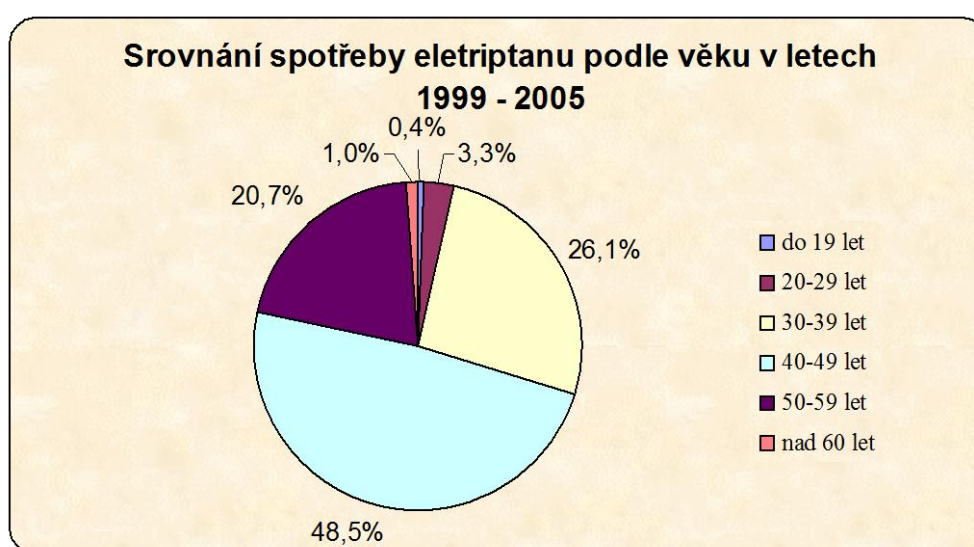
U pacientů **nad 60 let** značně převažoval DHE (73,5 %). Užíván byl také oxetoron (13,3 %) a zolmitriptan (6,2 %). Ostatní látky měly spotřebu pod 3 %.

Poznámka: Grafy neznázorňují spotřebu pipethiadenu a rizatriptanu, protože jejich spotřeba byla ve sledovaném období minimální. Pipethiaden byl užíván pouze v roce 1999 a u rizatriptanu byly předepsány pouhé 2 DDD v roce 2003.

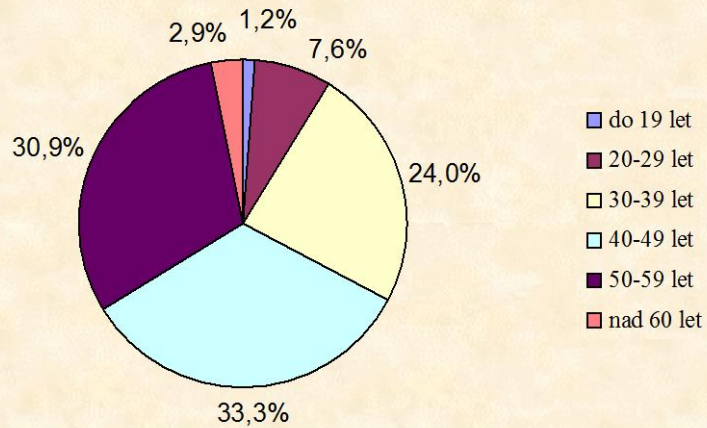
3.3.4.2 Spotřeba jednotlivých účinných látek ve věkových skupinách

Celková spotřeba jednotlivých účinných látek podle věkových skupin

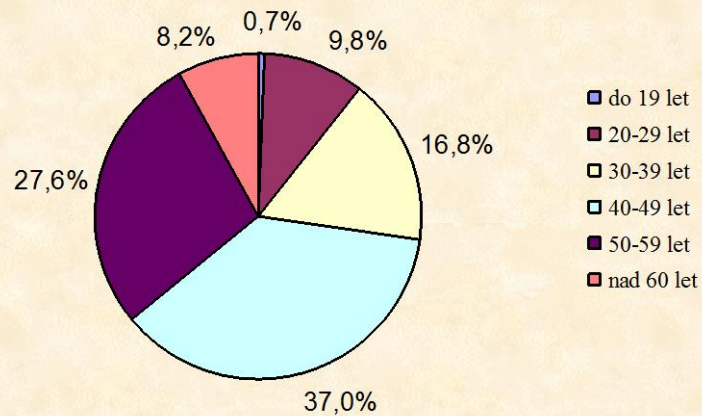
	Ele-triptan	Nara-triptan	Suma-triptan	Zolmi-triptan	DHE	Migpriv	Oxetoron	Pizotifen
do 19 let	24	70	116	56	11756	78	540	850
20-29 let	176	224	708	799	6500	372	1680	80
30-39 let	1404	622	2244	1372	4307	690	1425	550
40-49 let	2614	754	3112	3023	6057	768	3075	460
50-59 let	1114	602	2880	2252	6055	414	4095	340
nad 60 let	56	20	274	669	7955	174	1440	230



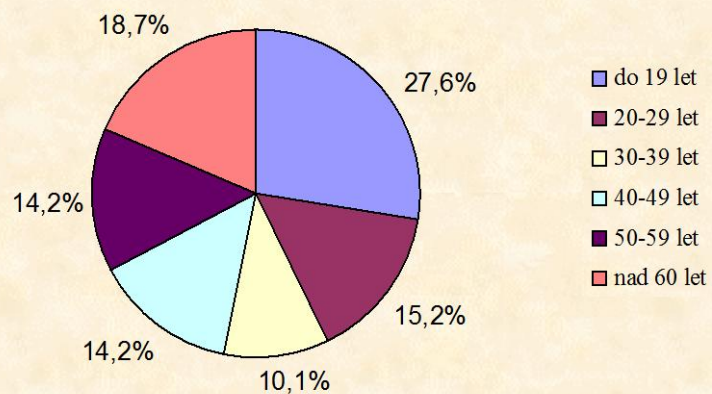
**Srovnání spotřeby sumatriptanu podle věku
v letech 1999 - 2005**



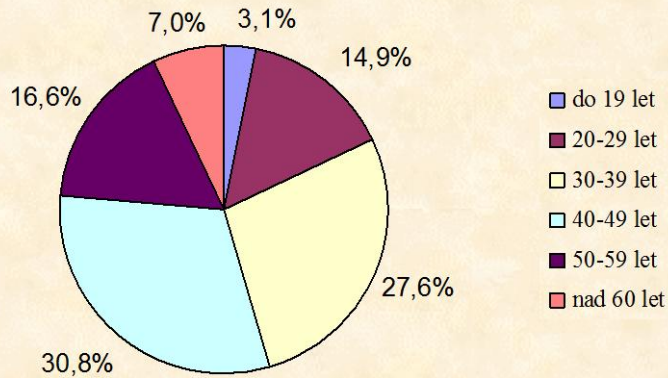
**Srovnání spotřeby zolmitriptanu podle věku
v letech 1999 - 2005**



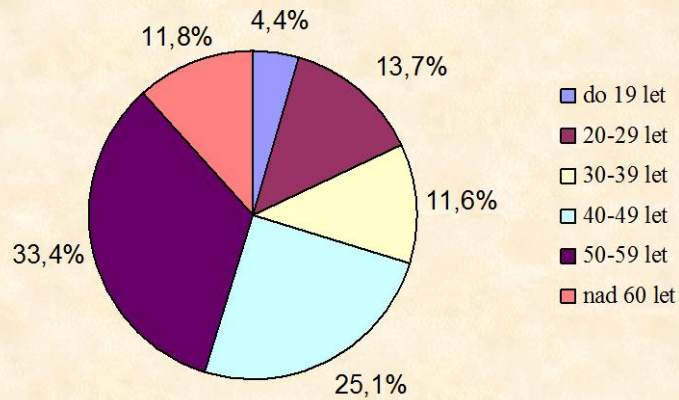
**Srovnání spotřeby dihydroergotaminu podle věku
v letech 1999 - 2005**



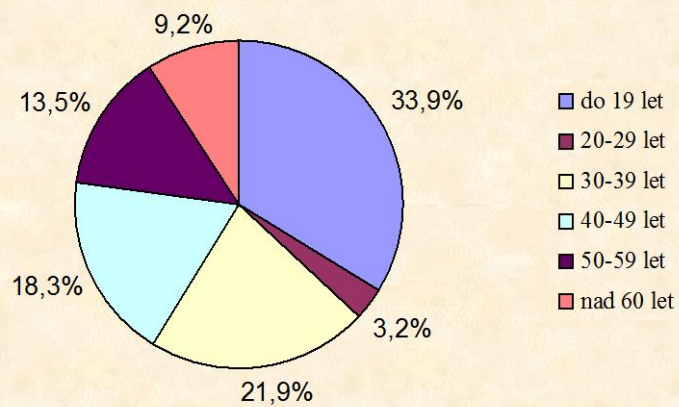
**Srovnání spotřeby Migprivu podle věku v letech
1999 - 2005**



**Srovnání spotřeby oxetoronu podle věku v letech
1999 - 2005**



**Srovnání spotřeby pizotifenu podle věku v letech
1999 - 2005**



Téměř polovinu předepsaného **eletriptanu** spotřebovali pacienti ve věkové skupině 40-49 let (48,5 %). 26,1 % celkové spotřeby eletriptanu bylo předepsáno pacientům starým 30-39 let. Věková kategorie 50-59 let spotřebovala 20,7 % celkové spotřeby eletriptanu. Nejméně eletriptanu užívali pacienti do 19 let (0,4 %).

Naratriptan byl nejvíce užíván věkovou skupinou 40-49 let (32,9 %), 30-39 let (27,1 %) a v neposlední řadě také věkovou skupinou 50-59 let (26,3 %). Nejmenší preskripce měl u pacientů nad 60 let (0,9 %).

Sumatriptan měl nejvyšší preskripce ve věkové skupině 40-49 let (33,3 %), 50-59 let (30,9 %) a 30-39 let (24 %). Nejméně DDD bylo vydáno pacientům do 19 let (1,2 %).

Zolmitriptan měl největší spotřebu obdobnou sumatriptanu, tzn. u pacientů ve věkové kategorii 40-49 let (37 %), dále ve věku 50-59 let (27,6 %) a 30-39 let (16,8 %). Nejmenší spotřebu měli opět migrenici do 19 let (0,7 %).

Dihydroergotamin měl největší spotřebu do 19 let (27,3 % celkové spotřeby DHE), nad 60 let (18,7 %) a ve věkové skupině 20-29 let (15,2 %). Nejmenší množství DHE bylo předepsáno pacientům ve věku 30-39 let (10,1 %).

Migpriv byl nejoblíbenější ve věku 40-49 let (30,8 %), dále ve věku 30-39 let (27,6 %) a 50-59 let (16,6 %). Nejmenší množství spotřebovali migrenici do 19 let (3,1 %).

Oxetoron užívali především osoby ve věku 50-59 let (33,4 %). Druhou největší spotřebu měl u pacientů starých 40-49 let (25,1 %). O něco nižší hodnota byla naměřena ve věkové skupině 20-29 let (13,7 %). Nejméně užívali oxetoron pacienti do 19 let (4,4 %).

Pizotifen byl užíván zejména do 19 let (33,9 %). Vyšší spotřeba byla dále zaznamenána ve věku 30-39 let (21,9 %) a 40-49 let (18,3 %). Nejnižší spotřebu měli pacienti staří 20-29 let (3,2 %).

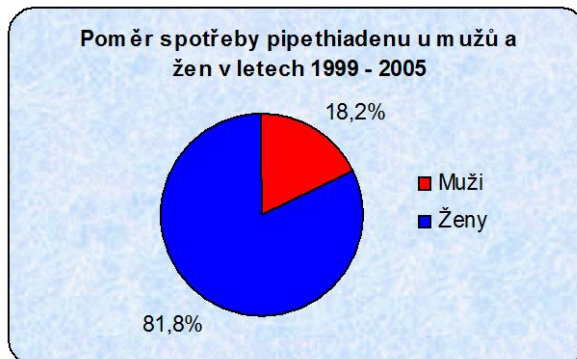
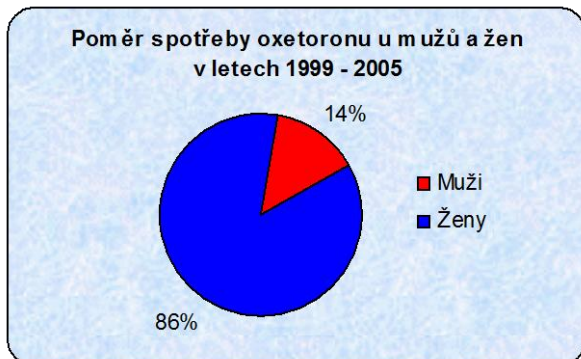
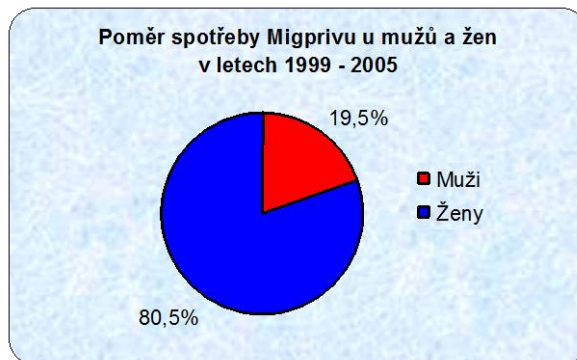
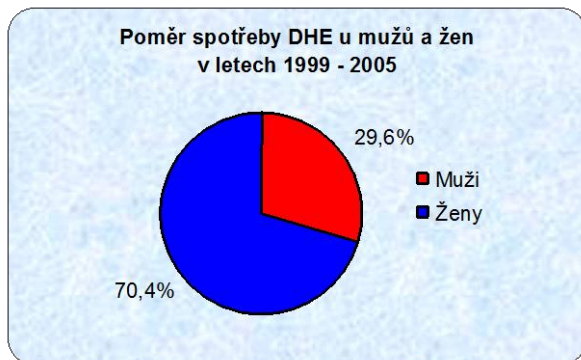
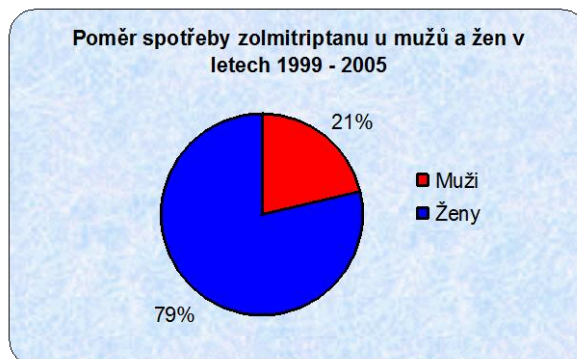
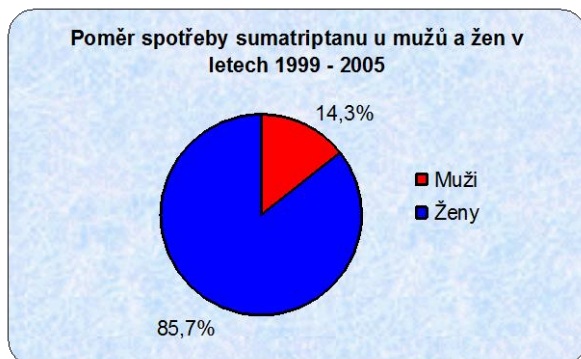
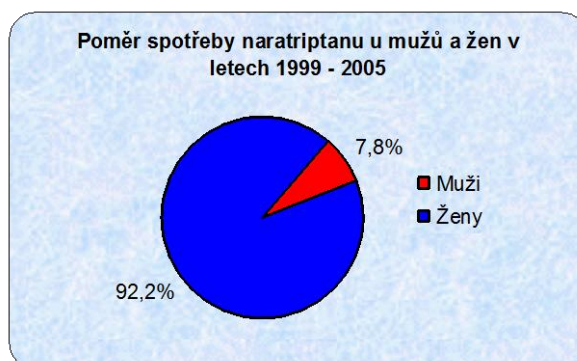
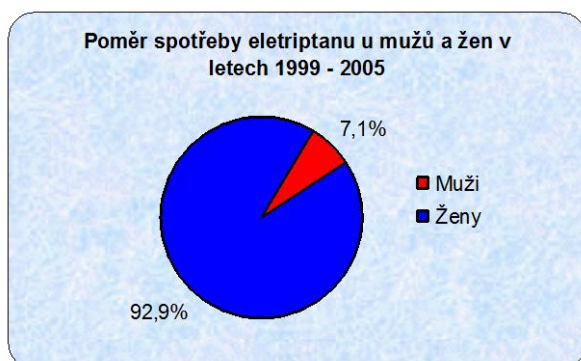
Poznámka: Grafy neznázorňují spotřebu pipethiadenu a rizatriptanu, protože jejich spotřeba byla ve sledovaném období minimální. Pipethiaden byl užíván pouze v roce 1999 a u rizatriptanu byly předepsány pouze 2 DDD v roce 2003.

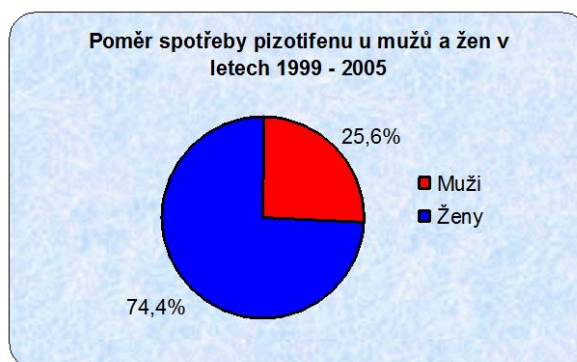
3.3.5 SPOTŘEBA PODLE POHLAVÍ

3.3.5.1 Celková spotřeba antimigrenik podle pohlaví v jednotlivých letech



3.3.5.2 Spotřeba jednotlivých antimigrenik podle pohlaví





Z grafů znázorňujících **poměr spotřeby podle pohlaví v jednotlivých letech** vyplývá, že se spotřeba antimigrenik pohybuje zhruba kolem $\frac{1}{4}$ celkové spotřeby u mužů a kolem $\frac{3}{4}$ u žen. V letech 1999 - 2005 muži spotřebovali 22 % a ženy 78 % vydaných DDD antimigrenik. Konkrétní hodnoty v jednotlivých letech uvádí následující tabulka.

Z tabulky vyplývá, že během prvních čtyř let sledovaného období zůstává poměr spotřeby muži/ženy přibližně stejný. Od roku 2003 však začíná klesat podíl mužů a naopak se zvyšuje podíl žen. V roce 2005 dokonce klesla hodnota u mužů z původních 24 % až na 16 %.

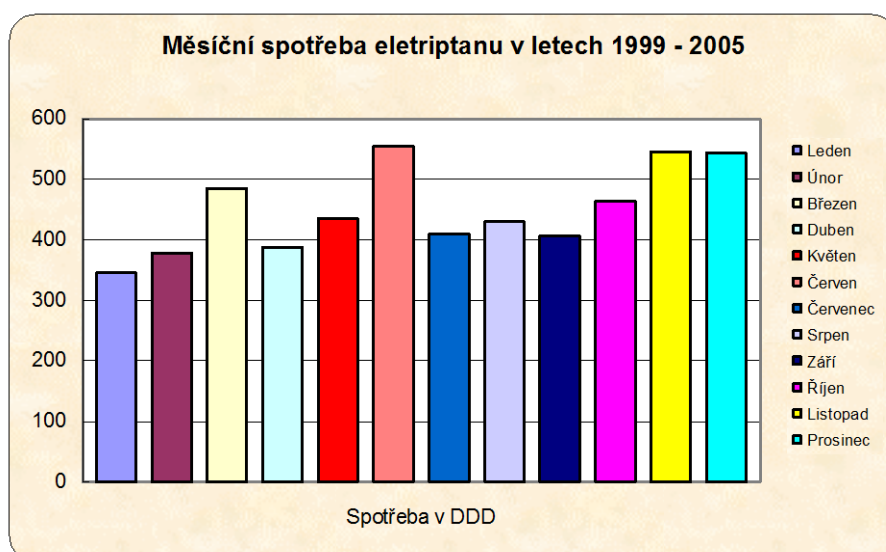
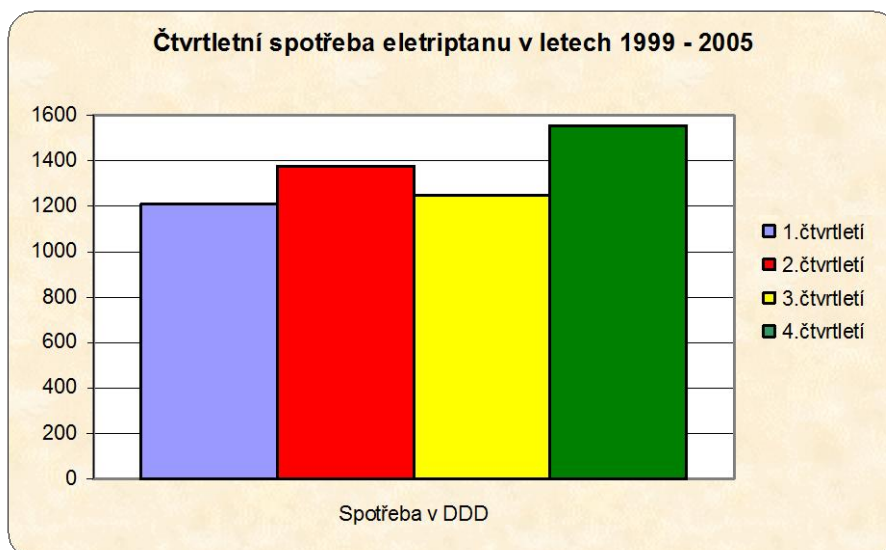
	Muži	Ženy
1999	24 %	76 %
2000	25 %	75 %
2001	24 %	76 %
2002	24 %	76 %
2003	22 %	78 %
2004	19 %	81 %
2005	16 %	84 %

V další kapitole jsou uvedeny **grafy znázorňující spotřebu podle pohlaví u jednotlivých antimigrenik**. U mužů se stal nejvíce užívanou látkou DHE (29,6 % celkové spotřeby DHE). Hned za ním se umístil pizotifen (25,6 % celkové spotřeby pizotifenu) a zolmitriptan (21 % celkové spotřeby zolmitriptanu). Muži užívali nejméně eletriptan (7,1 %) a naratriptan (7,8 %).

Ženám naopak nejvíce vyhovoval eletriptan (92,9 %) a naratriptan (92,2 %), nejméně DHE (70,4 %) a pizotifen (74,4 %).

3.3.6 ČTVRTLETNÍ A MĚSÍČNÍ SPOTŘEBA JEDNOTLIVÝCH LÁTEK

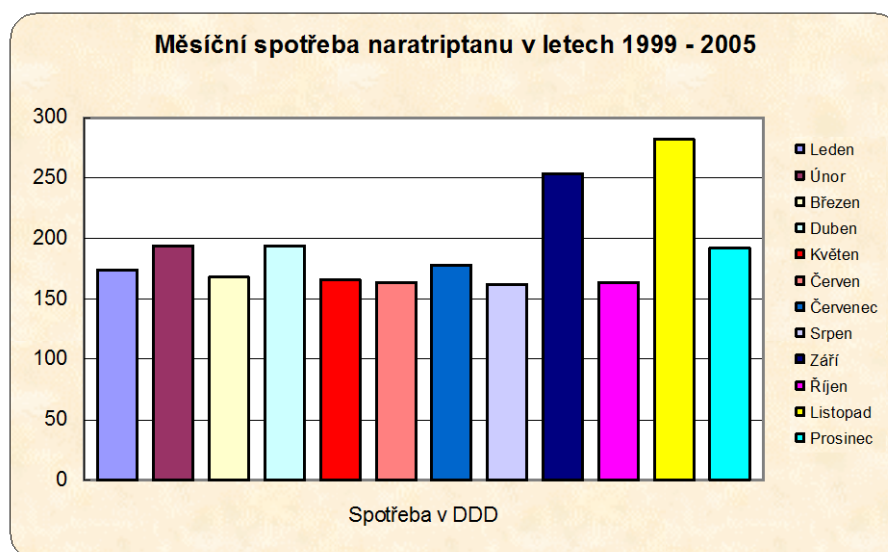
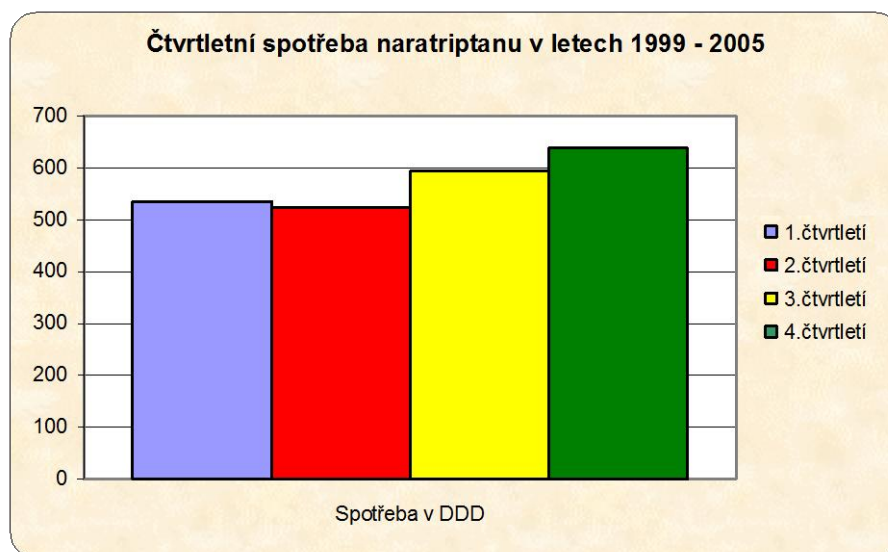
3.3.6.1 Spotřeba eletriptanu v letech 1999 - 2005



Z grafu srovnávajícího spotřebu eletriptanu v jednotlivých čtvrtletích vyplývá, že nejvyšší spotřeba byla zaznamenána ve 4. čtvrtletí. O něco méně eletriptanu bylo vydáno ve 2. čtvrtletí. Nejnižší spotřeba byla naměřena v 1. a 3. čtvrtletí roku.

Z grafu měsíční spotřeby je patrné, že nejvíce eletriptanu bylo předepsáno v červnu, listopadu a prosinci, nejméně pak v lednu a v únoru.

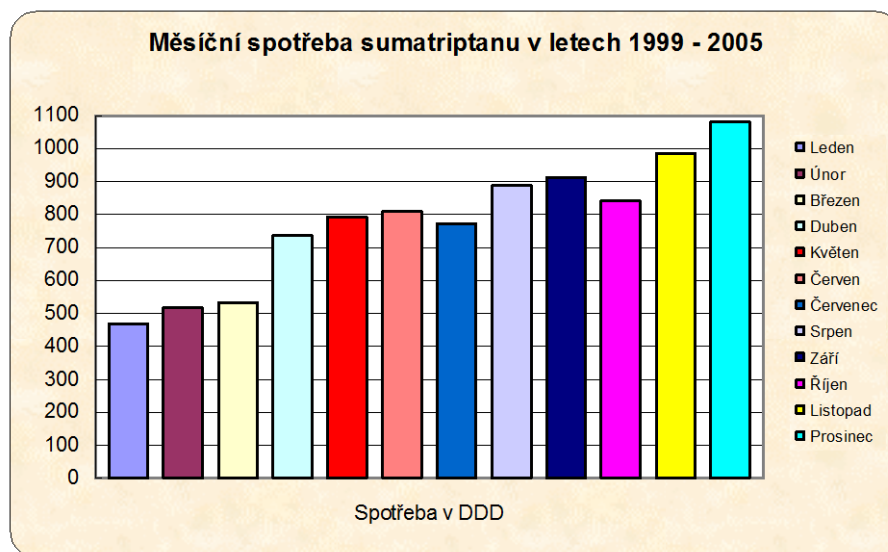
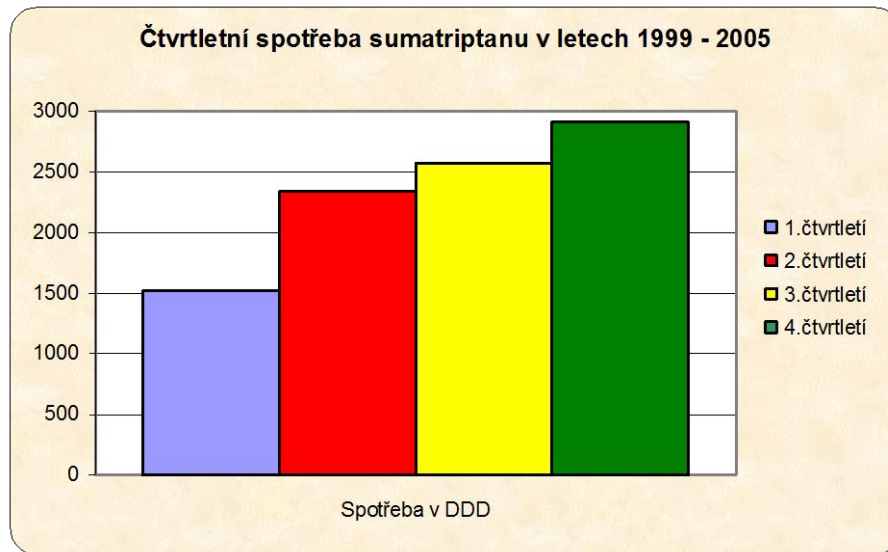
3.3.6.2 Spotřeba naratriptanu v letech 1999 - 2005



Z grafu čtvrtletní spotřeby je patrné, že nejvíce naratriptanu bylo vydáno ve 4. čtvrtletí. Ve 3. čtvrtletí byla spotřeba o něco nižší. Nejméně DDD bylo vydáno v první polovině roku.

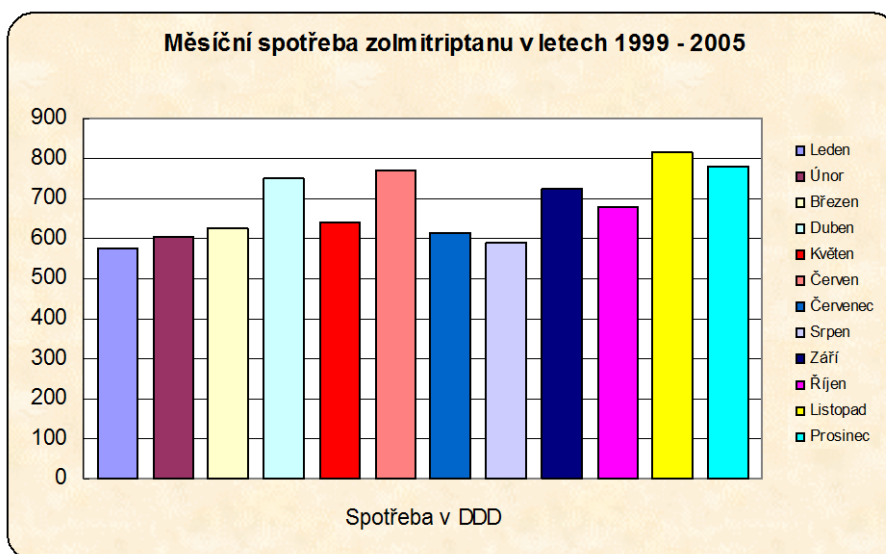
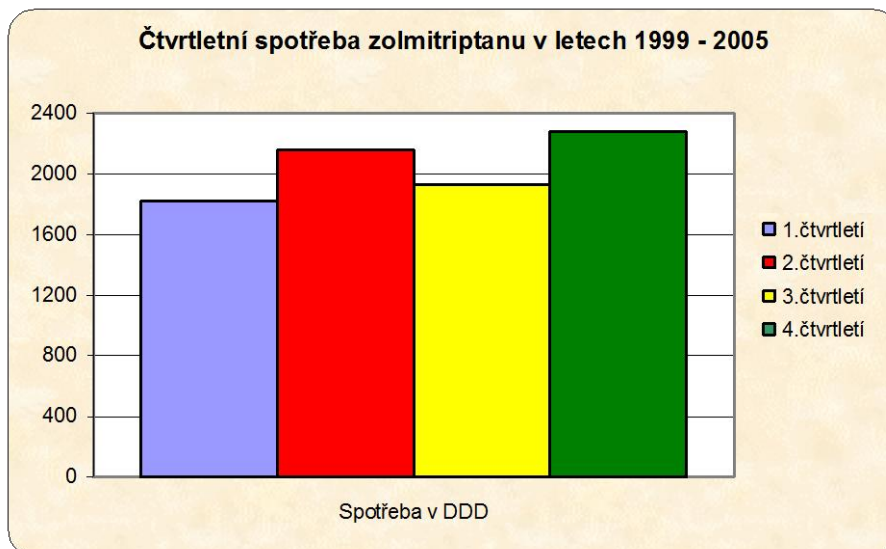
Z grafu měsíční spotřeby vyplývá, že nejvíce naratriptanu bylo spotřebováno v září a v listopadu. Menší spotřeba byla zaznamenána v únoru, dubnu a prosinci. V ostatních měsících byla spotřeba ještě nižší a měla podobnou hodnotu.

3.3.6.3 Spotřeba sumatriptanu v letech 1999 - 2005



Z grafu čtvrtletní i měsíční spotřeby je jasně patrná narůstající tendence spotřeby sumatriptanu v průběhu roku. Nejmenší množství bylo vydáno v lednu, největší v prosinci. Čím déle je sumatriptan na trhu, tím je oblíbenější u pacientů. Od toho se také odvíjí jeho rostoucí spotřeba.

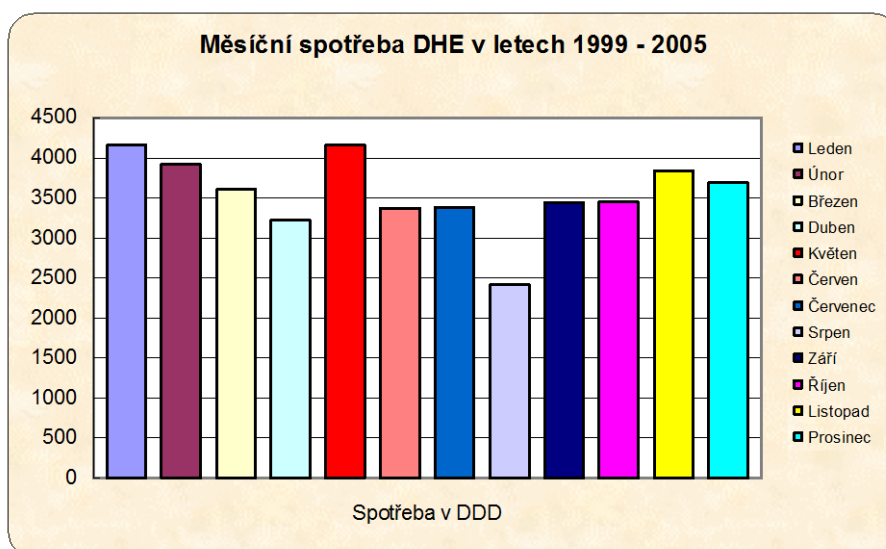
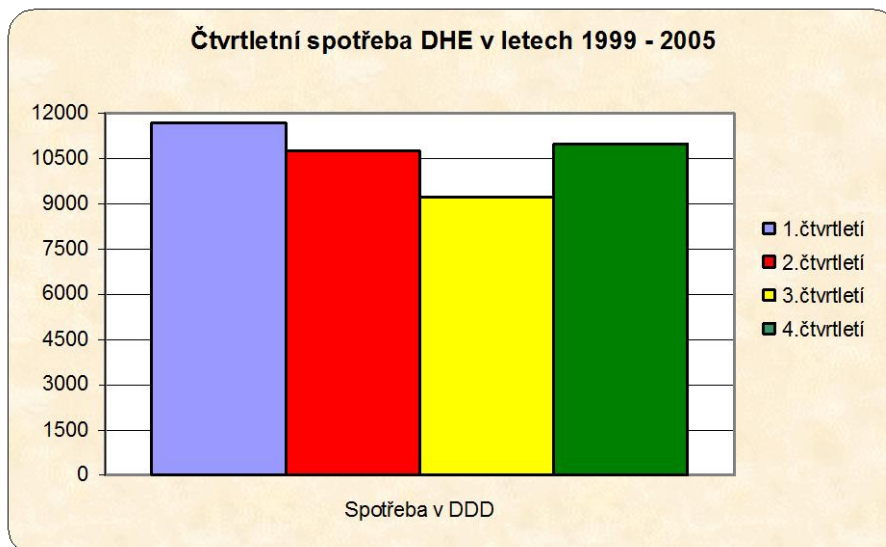
3.3.6.4 Spotřeba zolmitriptanu v letech 1999 - 2005



Zolmitriptan byl nejvíce užíván ve 2. a 4. čtvrtletí. O něco nižší spotřeba byla zaznamenána ve 3. čtvrtletí roku. Nejnižší hodnota byla naměřena v 1. čtvrtletí.

Měsíční spotřeba byla nejvyšší v listopadu, dále v prosinci, červnu, dubnu a září. Nejméně zolmitriptanu bylo vydáno v lednu.

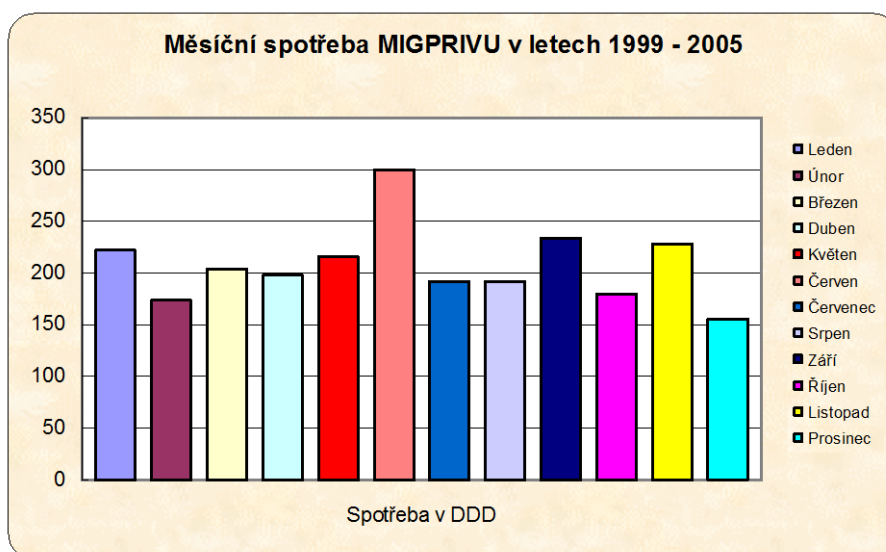
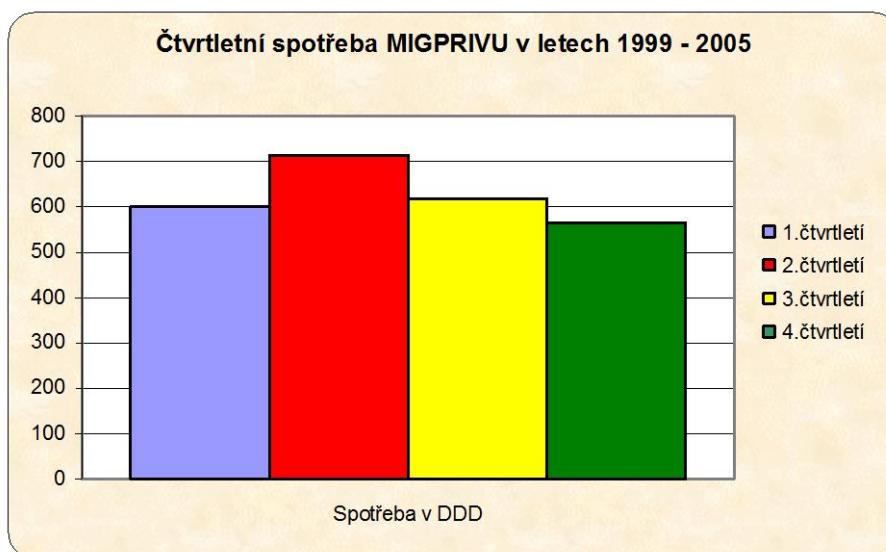
3.3.6.5 Spotřeba DHE v letech 1999 - 2005



Z grafu srovnávajícího spotřebu DHE v jednotlivých čtvrtletích vyplývá, že jednoznačně nejvyšší spotřeba byla v 1. čtvrtletí roku (tj. v měsících leden, únor, březen). Spotřeba byla vysoká i ve 4. čtvrtletí (tj. říjen, listopad, prosinec). O něco nižší výdej DHE byl zaznamenán ve 2. čtvrtletí roku (tj. duben, květen, červen). Nejméně DHE bylo spotřebováno ve 3. čtvrtletí (tj. v měsících červenec, srpen, září).

Z grafu srovnávajícího měsíční spotřebu DHE vyplývá, že nejvyšší spotřeba byla v lednu a v květnu, o něco nižší v únoru a v listopadu. Naopak nejnižší výdej DHE byl zaznamenán v srpnu.

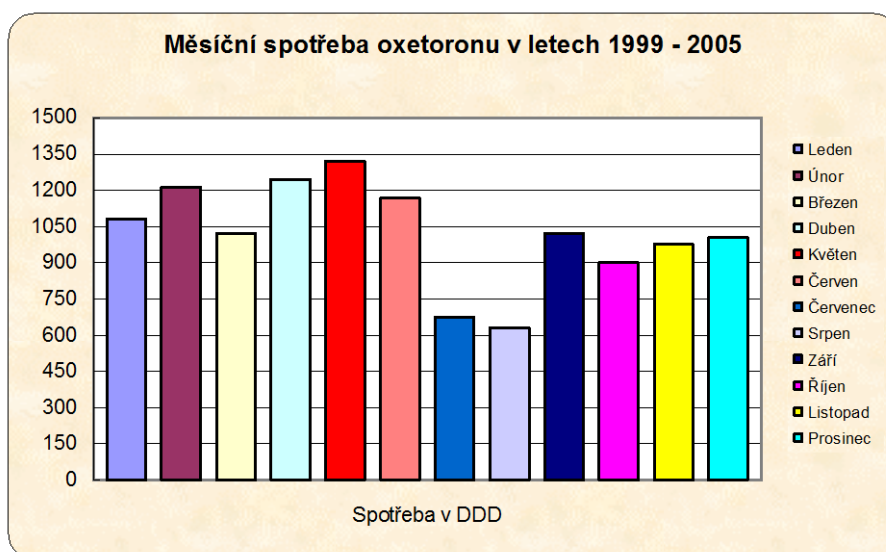
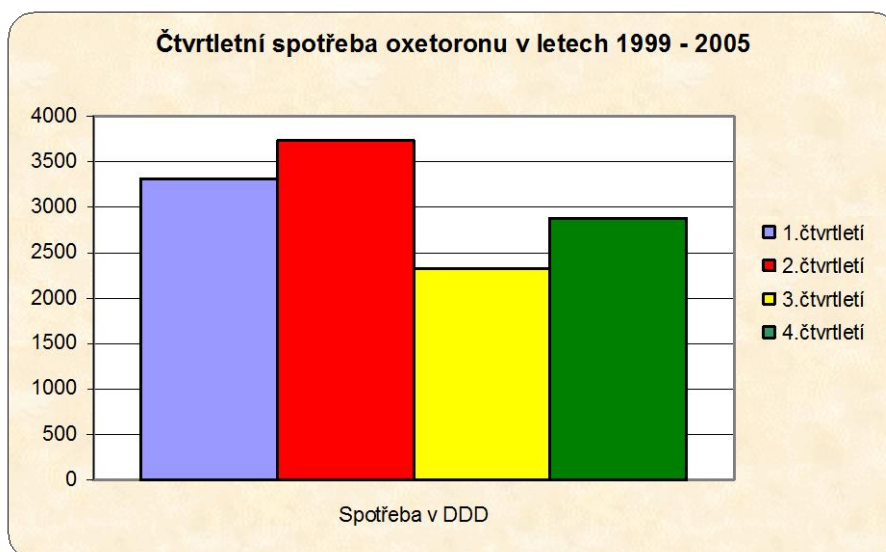
3.3.6.6 Spotřeba MIGPRIVU v letech 1999 - 2005



Co se týče čtvrtletní spotřeby Migprivu, maximální hodnota byla zaznamenána ve 2. čtvrtletí. Přibližně stejné množství bylo vydáno v 1. a 3. čtvrtletí. Nejmenší spotřeba byla naměřena ve 4. čtvrtletí.

Z grafu měsíční spotřeby vyplývá, že jednoznačně nejvyšší hodnota spotřeby byla v měsíci červnu. O něco méně Migprivu bylo vydáno v lednu, září a listopadu. Nejnižší spotřeba byla v prosinci.

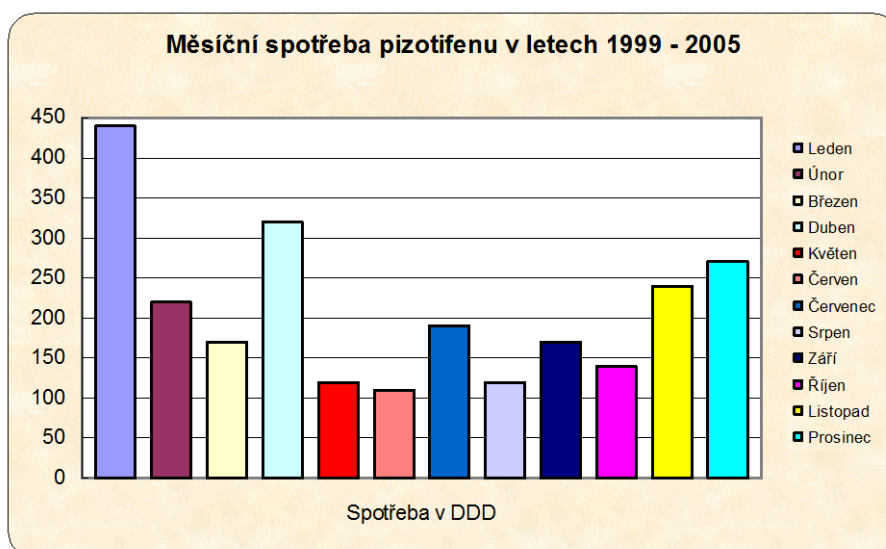
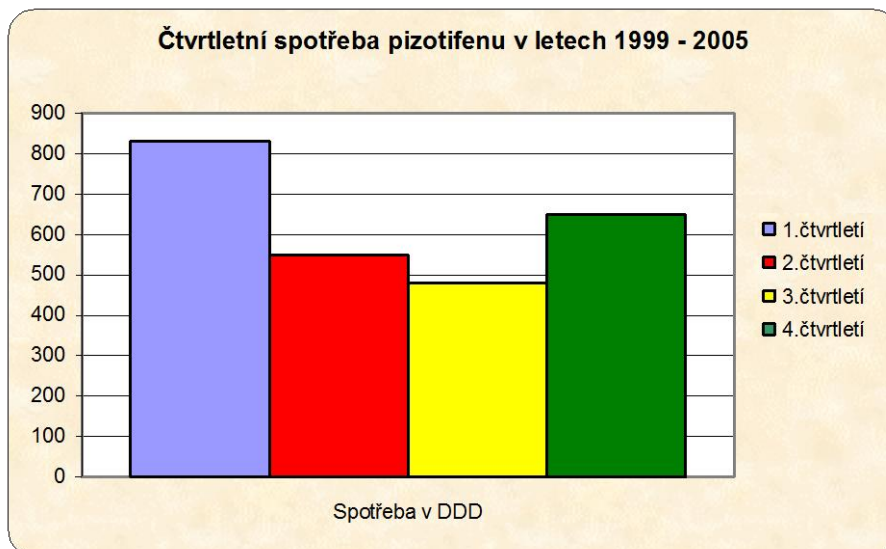
3.3.6.7 Spotřeba oxetoronu v letech 1999 - 2005



Oxetoron byl nejvíce vydáván ve 2. čtvrtletí. Druhá nejvyšší spotřeba byla zjištěna v 1. čtvrtletí. O něco nižší hodnota byla ve 4. čtvrtletí. Nízký výdej oxetoronu byl zaznamenán ve 3. čtvrtině roku.

Podle grafu měsíční spotřeby bylo nejvíce oxetoronu předepsáno v květnu. Nižší preskripce byla v únoru, dubnu a červnu. Nejméně DDD bylo vydáno v červenci a v srpnu.

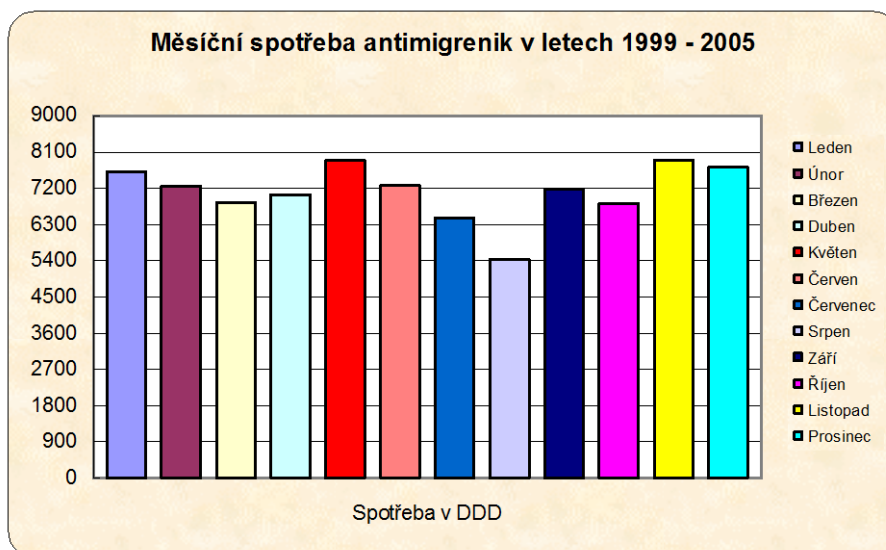
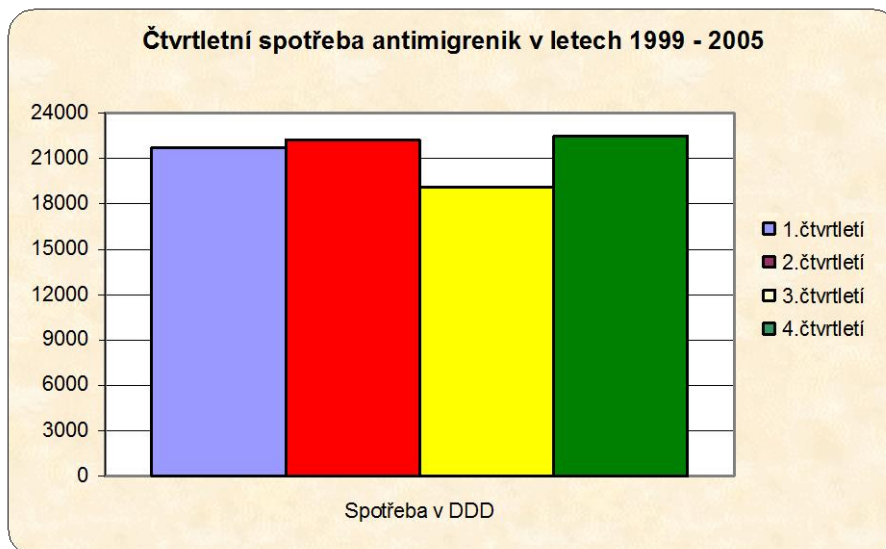
3.3.6.8 Spotřeba pizotifenu v letech 1999 - 2005



Jednoznačně nejvyšší spotřeba pizotifenu byla v 1. čtvrtletí. Poměrně vysoká byla také ve 4. čtvrtletí. Nejmenší preskripce byla ve 2. a 3. čtvrtletí.

Co se týče měsíční spotřeby, nejvíce pizotifenu bylo vydáno v lednu, dále pak v dubnu. Nejmenší množství bylo předepsáno v květnu, červnu a srpnu.

3.3.6.9 Celková spotřeba v letech 1999 - 2005



Z grafu celkové čtvrtletní spotřeby vyplývá, že nejvíce antimigrenik bylo spotřebováno ve 2. a 4. čtvrtletí roku. O něco nižší spotřeba byla zaznamenána v 1. čtvrtletí. Nejméně antimigrenik bylo vydáno ve 3. čtvrtletí.

Podle grafu celkové měsíční spotřeby bylo nejvíce antimigrenik vydáno v květnu a listopadu. O něco nižší byla spotřeba v lednu a prosinci. Jednoznačně nejnižší hodnota spotřeby byla v červenci a hlavně v srpnu.

3.3.7 PRESKRIPCE JEDNOTLIVÝCH LP V LETECH 1999 - 2005

(seřazeno sestupně podle množství vydaných DDD)

NÁZEV	LF	ÚČINNÁ LÁTKA	DDD			POČET BALENÍ		
			M	Ž	CELKEM	M	Ž	CELKEM
CLAVIGRENIN F.	gtt	DHE	12656	29406	42063	405	941	1346
NOCERTONE	tbl	oxetoron	1725	10530	12255	115	702	817
ZOMIG 5 MG	tbl	zolmitriptan	1086	4302	5388	181	717	898
RELPAK 80 MG	tbl	eletriptan	208	4536	4744	52	1134	1186
ROSEMIG 50 MG	6 tbl	sumatriptan	630	2964	3594	105	494	599
SANDOMIGRAN	drg	pizotifen	660	2200	2860	66	220	286
IMIGRAN 50 MG	6 tbl	sumatriptan	294	2388	2682	49	398	447
ZOMIG 2.5 MG	tbl	zolmitriptan	456	2223	2679	152	741	893
MIGPRIV	sáčky	LAS	486	2010	2496	223	193	416
IMIGRAN 50 MG	2 tbl	sumatriptan	94	762	856	47	381	428
ROSEMIG 100 MG	tbl	sumatriptan	44	732	776	11	183	194
RELPAK 40 MG	tbl	eletriptan	132	512	644	66	256	322
NARAMIG 2,5 MG	6 tbl	naratriptan	108	536	644	18	280	298
ROSEMIG 50 MG	2 tbl	sumatriptan	78	490	568	39	245	284
NARAMIG 2,5 MG	2 tbl	naratriptan	72	432	504	36	216	252
IMIGRAN 100 MG	tbl	sumatriptan	64	404	468	16	101	117
MIGRENAL	tbl	pipethiaden	67	300	367	4	18	22
IMIGRAN 20 MG	spr nas	sumatriptan	52	254	306	26	127	153
DIHYDERGOT	inj	DHE	64	229	293	51	183	234
DIHYDERGOT SPR.	spr nas	DHE	12	220	232	3	55	58
ZOMIG NASAL SPR.	spr nas	zolmitriptan	16	52	68	4	13	17
ZOMIG RAPIMELT	tbl orm	zolmitriptan	6	24	30	3	12	15
SUMIGRA 50 MG	2 tbl	sumatriptan	0	10	10	0	5	5
IMIGRAN	inj	sumatriptan	0	8	8	0	4	4
SUMIGRA 50 MG	6 tbl	sumatriptan	0	6	6	0	1	1
MAXALT 10 MG	tbl	rizatriptan	0	2	2	0	1	1

Poznámka: Zvýrazněné LP měly ve sledovaném období celkovou spotřebu vyšší než 2000 DDD.

Největší spotřebu v DDD měl během sledovaného období **Clavigrenin forte** a **Nocertone**. Dále následuje **Zomig 5 mg** a **Relpax 80 mg**. O něco nižší spotřeba byla zaznamenána u přípravků **Rosemig 50 mg** (6 tbl.), **Sandomigran**, **Imigran 50 mg** (6 tbl.), dále u preparátů **Zomig 2,5 mg** a **Migpriv**. U ostatních léčivých přípravků bylo během celého sledovaného období vydáno méně než 2000 DDD.

3.3.8 ORIENTAČNÍ CENY A MAXIMÁLNÍ ÚHRADY POJIŠŤOVNY JEDNOTLIVÝCH LP V LETECH 1999 - 2005

(seřazeno vzestupně podle zvyšujícího se doplatku za 1 DDD)

NÁZEV	LÉKOVÁ FORMA	Cena	Úhrada	Doplatek*	Dopl./1 DDD
MIGRENAL	tbl 50x1mg	43,08	43,08	0	0
CLAVIGRENIN FORTE	gtt 1x25ml/125mg	38,58	38,19	0,39	0
DIHYDERGOT	inj 5x1ml 1mg/ml	141,48	140,56	0,92	0,74
NOCERTONE	tbl obd 30x60mg	113,13	88,55	24,58	1,64
SANDOMIGRAN	drg 30x0.5mg	161,99	58,84	103,15	10,32
DIHYDERGOT SPR.	spr nas 1x1ml/4mg	279,90	200,00	79,90	19,98
SUMIGRA 50 MG	por tbl flm 2x50mg	251,93	210,00	41,93	20,97
SUMIGRA 50 MG	por tbl flm 6x50mg	755,81	630,00	125,81	20,97
MIGPRIV	plv por 6(sacky)	300,52	122,75	177,77	29,63
NARAMIG 2,5 MG	tbl obd 6x2.5mg	1024,25	689,09	335,16	55,85
RELPAK 80 MG	tbl obd 2x80mg	696,23	460,81	235,42	58,86
IMIGRAN 20 MG	spr nas 2x0.1ml	855,93	687,32	168,61	84,31
NARAMIG 2,5 MG	tbl obd 2x2.5mg	411,29	229,29	182,00	91,00
ROSEMIG 50 MG	por tbl flm 2x50mg	435,44	210,00	225,44	112,72
ROSEMIG 50 MG	por tbl flm 6x50mg	1349,79	630,00	719,79	119,97
RELPAK 40 MG	tbl obd 2x40mg	459,37	213,75	245,62	122,81
ROSEMIG 100 MG	por tbl flm 2x100mg	824,95	315,00	509,95	127,49
IMIGRAN 50 MG	tbl obd 6x50mg	1445,94	627,59	818,35	136,40
IMIGRAN 50 MG	tbl obd 2x50mg	480,21	200,60	279,61	139,81
IMIGRAN	inj 2x0.5ml/6mg	1960,07	1668,25	291,82	145,91
IMIGRAN 100 MG	tbl obd 2x100mg	886,22	301,74	584,48	146,12
ZOMIG 2,5 MG	tbl obd 3x2.5mg	810,42	333,19	477,23	159,08
ZOMIG 5 MG	por tbl flm 3x5mg	1601,08	630,00	971,08	161,85
ZOMIG NASAL SPR.	nas spr sol 2x5mg	1411,25	585,00	826,25	206,56
MAXALT 10 MG	tbl 2x10mg	687,80	210,00	477,80	238,90
ZOMIG RAPIMELT	orm tbl buc 2x2.5mg	858,63	210,00	648,63	324,32

Poznámka: U zvýrazněných LP bylo během sledovaného období vydáno více než 400 balení.

- * Doplatek byl vypočten jako rozdíl mezi průměrnou hodnotou orientační ceny v Kč (sloupec 3) a průměrnou hodnotou úhrady pojišťovny v Kč (sloupec 4) za celé sledované období.

Z tabulky vyplývá, že mezi nejčastěji předepisovanými antimigreniky patří přípravky jak s vysokým, tak s nízkým nebo nulovým doplatkem. Jeho velikost proto není pro oblíbenost přípravku zásadně určující. Na druhou stranu zvýšení nebo snížení doplatku v jednotlivých letech má přímý vliv na množství předepsaných DDD.

4. DISKUSE

Bolesti hlavy, včetně migrény, nejsou zdaleka onemocněním moderní doby. Trápí lidstvo samo již od nepaměti. Migréna se spolu s dalšími onemocněními (jako např. diabetes, obezita nebo hypertenze) řadí k tzv. civilizačním chorobám. V současné době je však výskyt migrény mnohem vyšší. Vyšší výskyt je dán zejména rostoucím zájmem o toto onemocnění. Dříve byla migréna velmi podceňována a to jak ze strany laické veřejnosti, tak ze strany lékařů. A to hlavně z toho důvodu, že neohrožuje pacienta na životě. V posledních letech se situace výrazně zlepšila.²⁷⁾

Léčiva užívaná k léčbě migrény se označují jako antimigrenika.

V této práci byla spotřeba léčiv sledována v DDD. Tento postup umožňuje sledovat a srovnávat spotřebu jak v čase nebo různých oblastech, tak i spotřebu v jednotlivých farmakoterapeutických skupinách léčiv a neomezuje se na jednu účinnou látku nebo na jednu lékovou formu. Aby bylo možno sledovat spotřebu v určitých skupinách, vyvíjí se vedle DDD systému také ATC systém léčiv (tj. anatomicko-terapeuticko-chemický klasifikační systém léčiv). ATC systém se pokouší standardně zařazovat léčiva podle jejich vlastností. Systém DDD/ATC patří mezi standardní způsoby sledování spotřeby léčiv. Hodnota DDD v něm představuje udržovací terapeutickou denní dávku pro hlavní indikaci pro dospělého člověka.²⁶⁾

V předložené práci bylo hodnoceno 1 805 migreniků. Tito pacienti byli ve sledovaném období (tj. v letech 1999 - 2005) kmenovými pojištěnci VoZP ČR. Celkem si vyzvedli 7 088 receptů.

Obecně ze zpracovaných dat a grafů plyne, že celková spotřeba antimigrenik byla vysoká v prvních třech letech sledovaného období. V roce 2002 nastal prudký pokles spotřeby. V dalších letech opět preskripce antimigrenik stoupá.

Vysoká spotřeba v letech 1999 - 2001 je dána velkou preskripcí starších látek, zejména dihydroergotaminu. Vedle DHE se jedná ještě o oxetoron, pipethiaden, pizotifen a kombinovaný preparát Migpriv. Jejich spotřeba během sledovaného období klesá. Na trh jsou postupně zaváděny nové látky zasahující přímo do mechanismu vzniku migrény, tzv. triptany. Jejich použití na rozdíl od starších látek stoupá. Tento vzestup je patrný ve druhé polovině sledovaného období. Pokles v roce 2002 je dán souhrou několika faktorů. Obecně klesá spotřeba starších antimigrenik, u některých končí registrace a preskripce triptanů se

terpve rozjíždí. Navíc byly v roce 2002 nejnižší úhrady pojišťovny, tzn. že pacienti museli hodně dopláct.

Od roku 2002 spotřeba antimigrenik stále stoupá. Probíhají intenzivní výzkumy přinášející nové poznatky o patofyziologii migrény (stále ještě nemáme kompletní znalosti). Na základě těchto poznatků jsou pak vyvíjena nová léčiva, která jsou zaváděna na trh. Svůj podíl na vyšší preskripci antimigrenik má i dnešní hektický styl života. Stres v kombinaci s dalšími faktory může vyvolat vznik migrénózního záchvatu.

Do budoucna lze předpokládat, že se triptany stanou nejoblíbenější skupinou antimigrenik. Jedná se o léky užívané při akutní léčbě migrény. U většiny migreniků velmi dobře zabírají, většinou bez nežádoucích účinků. Někteří pacienti dokonce upřednostňují užití triptanů před léčbou profylaktickou (i to by mohl být důvod, proč klesá preskripce starších profylaktik a vzrůstá užití triptanů).

Co se týče *spotřeby jednotlivých látek* během celého sledovaného období, jednoznačně nejužívanější látkou se stal **DHE**, jehož spotřeba tvořila 49,7 % celkové spotřeby antimigrenik. A to přesto, že od roku 1999 značně klesla (v roce 2005 přibližně na 36 % původní hodnoty). Jeho vysoká spotřeba může být způsobena tím, že se jedná o levný lék, který je navíc plně hrazen pojišťovnou (během celého sledovaného období). DHE je účinný jak v akutní, tak v profylaktické léčbě migrény. Nejvíce byl však užíván profylakticky v lékové formě kapek (forma kapek se díky DHE stala nejužívanější lékovou formou vůbec). Spolu s triptany a ergotaminem se řadí mezi tzv. specifická antimigrenika. Pokles preskripce DHE je dán zejména jeho značnou návykovostí, která vzniká při chronickém podávání. Dalším problémem této látky je, že sama vyvolává nauzeu a zvracení a tudíž musí být současně podáno antiemetikum. Navíc snižuje účinnost perorální antikoncepce, která je v dnešní době velmi oblíbená. Pokles spotřeby je dán také nástupem nových výhodnějších látek.

I když má spotřeba DHE klesající tendenci, lze předpokládat, že si svůj význam pravděpodobně zachová i v nejbližších letech. Do budoucna se jeví jako perspektivní jeho nová léková forma nosního spreje. Jeho obliba u nejmladších a nejstarších pacientů může souviset s několika faktory. Jedná se o osvědčený přípravek, který má dobrou snášenlivost. Lékaři jsou u těchto věkových kategorií opatrní a neradi jim předepisují látky, které jsou nově zaváděny na trh a není s nimi tudíž mnoho zkušeností.

Mezi profylaktická léčiva patří také **oxetoron, pipethiaden a pizotifen**. Jsou to látky patřící do skupiny antagonistů serotoninu. V minulosti byla tato skupina látek velmi

oblíbená. Dnes je užívána jen okrajově, hlavně v případech, kdy pacient nereaguje na ostatní skupiny profylaktik nebo pokud jsou tyto látky kontraindikovány. Oxetoron se stal druhým nejužívanějším antimigrenikem a to přesto, že byla v roce 2002 ukončena jeho registrace. Jeho spotřeba byla během prvních třech let sledovaného období 14,3 % celkové spotřeby antimigrenik. Spotřeba pipethiadenu a pizotifenu byla minimální (pipethiaden 0,4 %, pizotifen 3,3 % celkové spotřeby antimigrenik). Registrace pipethiadenu byla ukončena v roce 2003. Pizotifen byl dostupný během celého sledovaného období, během kterého ovšem spotřeba klesla na 1/9 původní hodnoty. V příštích letech lze očekávat další pokles spotřeby tohoto profylaktika.

Na snížení preskripce těchto látek se podílí zejména dostupnost látek účinnějších. Limitujícím faktorem je také výskyt nežádoucích účinků jako ospalost, snížení pozornosti a zvýšená chuť k jídlu s následným zvýšením hmotnosti. Na spotřebě se odráží i ukončení registrace oxetoronu a pipethiadenu během sledovaného období.

Ze sledovaných antimigrenik jsou v akutní léčbě užívány triptany a kombinovaný preparát Migpriv. **Triptany** jsou látky nové, jejichž spotřeba, na rozdíl od starších látek, neustále stoupá. Je to dáno zejména vysokou účinností a nízkým výskytem nežádoucích účinků. Jedná se o látky s novým mechanismem účinku, který zasahuje přímo do mechanismu vzniku migrény a působí u většiny pacientů. Preskripce jednotlivých triptanů odpovídá délce jejich registrace (čím delší doba registrace, tím vyšší spotřeba). Podíl spotřeby triptanů na celkové spotřebě antimigrenik je necelých 30 %. Jednoznačně nejvyšší preskripci měli pacienti od 30 do 60 let. Nejmladším a nejstarším pacientům nejsou triptany doporučovány. Důvodem je jistá opatrnost lékařů, kteří nemají s novými přípravky dostatek zkušeností a raději těmto pacientům předepisují osvědčené látky, které mají dobrou snášenlivost. Lze předpokládat, že časem triptany proniknou i do těchto věkových kategorií (pokud se neobjeví nějaký závažný důvod, který by tomu zabránil).

Nejvyšší spotřebu měl během sledovaného období **sumatriptan**. Je to látka, která je na trhu už od roku 1993. Celková spotřeba činí 10,8 %. Jeho spotřeba roste exponenciálně (v roce 1999 bylo vydáno pouhých 54 DDD, zatímco v roce 2005 dokonce 5386 DDD). I přes objev nových triptanů je sumatriptan stále považován za zlatý standard v léčbě migrény.

Druhým nejužívanějším triptanem se stal **zolmitriptan**, jehož spotřeba byla 9,5 % celkové spotřeby antimigrenik. Látka je na trhu od roku 1999, užívat se však začala až roku 2001. Od té doby spotřeba vzrostla téměř na 6-ti násobek původní hodnoty.

V roce 2000 byly zaregistrovány další triptany a to eletriptan, naratriptan a rizatriptan. **Eletriptan** se začal užívat až v roce 2001. Do roku 2003 jeho spotřeba prudce stoupala, další

vzestup je pozvolný. Jeho spotřeba ve sledovaném období činila 6,3 % celkové spotřeby antimigrenik. Příčinou jeho nízké spotřeby je pravděpodobně dobrá účinnost déle známých látek (zejména sumatriptanu). Lékař proto nemá důvod předepisovat látku, se kterou ještě nemá tolik zkušeností. Nové látky většinou přichází na řadu až při selhání starší terapie.

Spotřeba *naratriptanu* byla 2,7 % celkové spotřeby antimigrenik. Jeho preskripce měla během sledovaného období velice kolísavou spotřebu. V roce 2001 nejprve prudce stoupla. Hned poté (v roce 2002 a 2003) prudce klesla. V roce 2004 následoval opět prudký vzestup a v roce 2005 mírný pokles. Příčinou je zřejmě měnící se výše úhrady. V roce 2002 a 2003 totiž úhrada pojišťovny značně klesla a pacient musel zaplatit vysoký doplatek. V roce 2004 se úhrada opět zvýšila a preskripce naratriptanu opět stoupla.

Posledním triptanem, který byl ve sledovaném období registrován, je *rizatriptan*. Ačkoliv je registrován už od roku 2000, prakticky se ještě nezačal používat. Během celého sledovaného období byly vydány pouhé 2 DDD a to v roce 2003. Na našem trhu zatím existuje pouze jeden LP, který navíc nebyl během sledovaného období běžně dostupný.

Spotřeba přípravku **Migpriv** byla 2,9 % celkové spotřeby antimigrenik. Jedná se o kombinovaný preparát, který obsahuje analgetikum a antiemetikum s prokinetickým účinkem (lysínacetylsalicylát a metoclopramid). Registrace byla ukončena v roce 2003, prakticky se ovšem tento LP užíval jen do roku 2002.

Ze spotřeby jednotlivých látek vyplývá, že nejvyšší spotřebu měly látky starší (DHE, oxetoron) a to přesto, že jejich spotřeba během sledovaného období klesala a v některých případech byla dokonce ukončena registrace. Spotřeba nových látek sice rostla, nicméně zdaleka nedosahuje spotřeby DHE a oxetoronu. Jedním z důvodů je fakt, že se jedná o různý typ látek. DHE a oxetoron jsou profylaktická léčiva, která se užívají dlouhodobě. Naproti tomu triptany jsou léčiva užívaná v akutní léčbě migrény, tzn. pouze při migrenózním záchvatu. Jejich spotřeba tudíž nenabývá takových rozměrů jako spotřeba profylaktik. Dalším důvodem je, že triptany jsou na trhu poměrně krátce a jejich spotřeba ještě zdaleka nenabyla svého maxima. Do budoucna můžeme předpokládat, že spotřeba triptanů stále poroste (lze uvažovat o vyšší spotřebě stávajících látek, ale také o objevu nových typů triptanů). Rovněž lze uvažovat o rozšíření preskripce na všechny věkové kategorie (pokud to nové poznatky umožní).

Co se týče *spotřeby jednotlivých lékových forem*, z grafů jednoznačně vyplývá, že **nejvíce užívanou formou jsou kapky a tablety** (jejich spotřeba během sledovaného období přesáhla 40000 DDD). Třetí nejvyšší spotřebu má léková forma sáčků (2496 DDD).

Následuje forma nosního spreje, injekce a nakonec léková forma bukalních tablet. Nutno ovšem poznamenat, že zolmitriptan ve formě bukalních tablet a nosního spreje byl registrován až roku 2002, DHE ve formě nosního spreje roku 2000. Registrace LP ve formě sáčků byla ukončena roku 2003. Je možné, že některé lékové formy antimigrenik (pokud budou u dané látky k dispozici) budou do budoucna preferovány. Jedná se zejména o tablety a nosní sprej. Důvodem je zřejmě snadnější aplikace a s ní související větší pohodlí pacienta a vyšší compliance. Naproti tomu léková forma injekcí a sáčků bude pravděpodobně na ústupu.

Ve své práci jsem se dále zabývala *spotřebou v jednotlivých okresech*. V grafech je znázorněna spotřeba v DDD ve sledovaných okresech v jednotlivých letech (přepočten na 1000 obyvatel je uveden v tabulce na straně 86). Z hodnot vyplývá, že v letech 1999 - 2005 byla nejvyšší průměrná spotřeba antimigrenik (v přepočtu na 1000 obyvatel) v okrese Havlíčkův Brod, dále v okrese České Budějovice a Strakonice. Následuje okres Prachatice, Písek, Český Krumlov, Tábor, Jindřichův Hradec a Příbram. Nejmenší průměrná spotřeba byla zaznamenána v okrese Benešov a Pelhřimov.

Hodnoty spotřeby (v přepočtu na 1000 obyvatel) se v jednotlivých okresech mění úměrně s množstvím vydaných antimigrenik.

Maximální hodnota spotřeby byla naměřena v roce 2000 v okrese Havlíčkův Brod. Naopak nejnižší hodnota byla zaznamenána v roce 2003 v okrese Pelhřimov.

Léčba migrény je dlouhodobá a lze proto předpokládat, že část vydaných přípravků je určena pro stále stejné pacienty. To by se mělo teoreticky projevit stabilně vyšší spotřebou v oblastech, kde žije více osob postižených migrénou. Nicméně výsledky této studie tento předpoklad nepotvrdily - ve sledovaném období byly nalezeny značné výkyvy ve spotřebě v rámci jednotlivých okresů. Příčinou může být rozdílná frekvence výskytu migrény u jednotlivých pacientů a z ní plynoucí různá spotřeba antimigrenik za stejné období.

Rovněž jsem hodnotila *spotřebu antimigrenik v závislosti na pohlaví*. Z vyhodnocení poskytnutých dat jednoznačně vyplývá, že spotřeba antimigrenik je výrazně vyšší u žen. Toto zjištění koresponduje s teoretickým předpokladem, který uvádí přibližně třikrát vyšší výskyt migrény u žen. Z této práce vyplývá, že je spotřeba antimigrenik ženami ještě vyšší.

Z grafů dále vyplývá, že se spotřeba pohybuje zhruba kolem $\frac{1}{4}$ celkové spotřeby u mužů a kolem $\frac{3}{4}$ u žen. **V letech 1999 - 2005 muži spotřebovali 22 % a ženy 78 % vydaných DDD antimigrenik.** Během prvních čtyř let sledovaného období zůstává poměr

spotřeby muži/ženy přibližně stejný. Od roku 2003 však začíná klesat podíl mužů a naopak se zvyšuje podíl žen (v roce 2005 klesla hodnota u mužů až na 16 %).

Jedním z faktorů, který odpovídá za častější výskyt u žen, jsou cyklické hormonální změny spojené s menstruací. U některých žen může být vyšší výskyt způsoben menopauzou, hormonální substituční léčbou či užíváním antikoncepce. Těhotenství má většinou příznivý vliv na četnost migrenózních atak.

Co se týče spotřeby jednotlivých látek podle pohlaví, tak všechny byly užívány více ženami. U mužů se staly nejvíce užívanými látkami DHE (29,6 % celkové spotřeby DHE) a pizotifen (25,6 % celkové spotřeby pizotifenu). Ženám naopak nejvíce vyhovoval eletriptan (92,9 % celkové spotřeby eletriptanu) a naratriptan (92,2 % celkové spotřeby naratriptanu). Důležitou roli zde ovšem hraje osobnost lékaře, jeho zkušenosti a individuální odpověď každého pacienta.

Dalším kritériem, na základě kterého jsem hodnotila spotřebu antimigrenik ve sledovaném období, byl **věk pacienta**. Pacienty užívající antimigrenika jsem rozdělila do několika věkových kategorií (do 19 let, 20 - 29 let, 30 - 39 let, 40 - 49 let, 50 - 59 let a nad 60 let). Porovnála jsem spotřebu v jednotlivých letech, dále jsem sledovala preskripci antimigrenik v jednotlivých věkových kategoriích a nakonec procentuální zastoupení jednotlivých věkových kategorií u jednotlivých antimigrenik.

Z grafu celkové spotřeby vyplývá, že spotřeba antimigrenik nejprve s věkem stoupá, dosáhne maxima a pak s rostoucím věkem klesá. Nejvyšší spotřeba byla zaznamenána ve věkové skupině 40 - 49 let. Tito pacienti tvoří 24 % celkové spotřeby. Mladí lidé do 19 let mají o něco vyšší spotřebu antimigrenik než věková skupina 20 - 29 let. Grafy pro jednotlivé roky přibližně kopírují graf celkové spotřeby s určitými odlišnostmi v prvních třech věkových kategoriích. Graf celkové spotřeby je dán zejména spotřebou žen, které tvoří výraznou většinu pacientů.

Křivka spotřeby u žen se v letech 1999 - 2005 shoduje s celkovou spotřebou. Spotřeba u mužů má průběh odlišný. Nejprve s rostoucím věkem klesá, dosáhne minima a následně s přibývajícím věkem stoupá (minimem je věk 40 - 49 let). **U migreniků do 60 let byla vyšší spotřeba u žen, nad 60 let naopak u mužů.** Údaj týkající se spotřeby u mužů je zajímavý, neboť se s dosud publikovanými fakty neshoduje. Dostupné údaje uvádí maximum incidence migrény ve věku 40 - 49 let u obou pohlaví.

Co se týče preskripce jednotlivých antimigrenik v dílčích věkových kategoriích, u všech pacientů (bez ohledu na věk) byl nejvíce užívanou látkou DHE. Největší byla tato spotřeba u pacientů do 19 let (87,1 % spotřeby v této věkové kategorii) a nad 60 let (73,5 %). U lidí do 19 let byla téměř z 98 % předepisována starší profylaktika (DHE, oxetoron a pizotifen). Tento typ látek převažoval i u osob nad 60 let (téměř 87 % spotřeby v této věkové kategorii). Kombinovaný preparát Migpriv byl nejčastěji předepisován pacientům ve věku 30 - 49 let. Pacientům ve věku 20 - 29 let byla předepisována jednak starší profylaktika (77,6 % spotřeby), ale už se objevují i triptany – zejména sumatriptan a zolmitriptan (14,3 %). U ostatních věkových kategorií se triptany uplatňují ve větší míře (**30 - 39 let: 39,8 %; 40 - 49 let: 30,9 %; 50 - 59 let: 28,9 %**).

Z toho vyplývá, že nové látky (tj. triptany) jsou předepisovány hlavně pacientům ve věku 30 - 59 let a látky starší užívají hlavně pacienti do 19 let a nad 60 let. Tato struktura preskripce je dána opatrností lékařů, kteří nechtějí předepisovat látky s nedostatkem zkušeností nejmladším a nejstarším pacientům. Raději volí bezpečnější osvědčenou alternativu, kterou jsou látky starší. Do budoucna lze očekávat, že podíl triptanů poroste a podíl starších látek bude klesat.

Jako poslední jsem sledovala *spotřebu léků proti migréně v závislosti na ročním období* (pro úplnost jsem uvedla i měsíční spotřeby jednotlivých antimigrenik). Z grafu celkové spotřeby vyplývá, že **nejvíce antimigrenik bylo vydáno ve 2. čtvrtletí** (tj. v měsících duben, květen a červen) **a ve 4. čtvrtletí roku** (tj. v měsících říjen, listopad a prosinec). O něco nižší spotřeba byla zaznamenána v 1. čtvrtletí roku (tj. v měsících leden, únor a březen). **Nejméně DDD bylo vydáno ve 3. čtvrtletí** (tj. v měsících červenec, srpen a září).

Ve 4. čtvrtletí je častý výskyt podzimních depresí. S nimi by mohl souviset i vyšší výskyt migrény v této části roku. Pro někoho je silným stresorem i oslava Vánoc a bilancování na konci roku. A jak už jsem zmiňovala, stres v kombinaci s dalšími faktory může vyvolat vznik migrenózního záchvatu.

Vysoká spotřeba antimigrenik byla naměřena i ve 2. čtvrtletí. V tomto období by mohl vyšší výskyt migrény souviset s jarní únavou a s jarními depresemi.

Spotřeba jednotlivých látek v závislosti na ročním období nevykazuje jednoznačný trend.

5. ZÁVĚR

V této práci byla shromážděna a zpracována data o preskripci antimigrenik pro pojištěnce VoZP v jihočeském kraji a několika přilehlých okresech. Na základě výsledků této práce lze usuzovat i na obecnější trendy v preskripci těchto látek:

- Spotřeba antimigrenik je výrazně vyšší u žen než u mužů.
- Celková spotřeba nejprve s rostoucím věkem stoupá až do 40. - 50. roku života, kdy nabývá maxima a dále s přibývajícím věkem klesá.
- Spotřeba podle věku u žen kopíruje celkovou spotřebu (převážnou část pacientů s migrénou tvoří ženy, proto jsou grafy znázorňující spotřebu u žen a celkovou spotřebu podobné).
- U mužů nejprve spotřeba s rostoucím věkem klesá až do 40. - 50. roku, kdy nabývá minima a dále s věkem roste. Maxima je dosaženo u mužů nad 60 let.
- Starší osvědčené látky jsou předepisovány zejména pacientům do 19 let a nad 60 let.
- Cílovou skupinou novějších antimigrenik (triptanů) jsou hlavně pacienti od 20 do 59 let.
- Antimigrenika jsou více předepisována ve 2. a 4. čtvrtletí roku. Nejvyšší preskripce byla v měsících květen a listopad, nejmenší v červenci a srpnu.
- V první polovině sledovaného období byly nejužívanějšími látkami starší antimigrenika (zejména DHE). U řady z nich už byla ukončena registrace. V druhé polovině roste spotřeba triptanů, které jsou postupně zaváděny na trh. Jejich rostoucí spotřebu lze očekávat i do budoucna.
- Celková spotřeba antimigrenik byla v prvních třech letech sledovaného období vysoká (je to dáno vysokou preskripcí starších látek). V roce 2002 nastal prudký pokles spotřeby (zde se nejspíš uplatnil vliv nízkých úhrad pojišťoven v tomto roce). V dalších letech preskripce antimigrenik stoupá. Tento nárůst je zřejmě způsoben narůstající preskripcí nových látek a zvyšujícím se zájmem o migrénu jako takovou. Migréna je konečně považována za onemocnění, které je třeba léčit. Vliv má i současný stresový způsob života, který zvyšuje incidenci této nemoci. Rovněž diagnostické metody jsou mnohem lepší.

Předložená práce zachycuje spotřebu antimigrenik (z ATC skupiny N02C) za sedm let a hodnotí její vztah k několika vybraným faktorům. V budoucnu by bylo určitě zajímavé zpracovat další časový úsek, jelikož mnou sledované období bylo určitým způsobem přelomové (výrazné snížení preskripce látek starších a zavedení a nárůst spotřeby nových triptanů). V následujících letech lze očekávat další zvyšování spotřeby triptanů a zřejmě i výrazné omezení preskripce starších látek.

6. Seznam zkratek

5-HT	5-hydroxytryptamin (serotonin)
a.	arterie (jednotné číslo)
AISLP	automatizovaný informační systém léčivých přípravků
ASA	acetylsalicylová kyselina
ATC	anatomicko-terapeuticko-chemická klasifikace
CGRP	calcitonine gene-related peptide
CMP	cévní mozková příhoda
DDD	doporučená denní dávka
DHE	dihydroergotamin
FHM	familiární hemiplegická migréna
GABA	kyselina gama-aminomáselná
GIT	gastrointestinální trakt
HEB	hematoencefalická bariéra
i.m.	intramuskulární
IHS	International Headache Society
iMAO	inhibitory monoaminoxidázy
LF	léková forma
LP	léčivý přípravek
MA	migréna s aurou
mg	miligram
nc.	nucleus
NMDA	N-methyl-D-aspartát
NO	oxid dusnatý
p.o.	perorální
s.c.	subkutánní
SSRI	inhibitory zpětného vychytávání serotoninu
TGS	trigeminovaskulární systém
TK	krevní tlak
VZP	Všeobecná zdravotní pojišťovna
WHO	Světová zdravotnická organizace
VoZP	Vojenská zdravotní pojišťovna

7. Seznam použité literatury

1. 1. neurologická klinika: Klasifikace, klinický obraz a farmakoterapie migrény, přednáška, Praha, 2004
2. 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
3. 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
4. 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
5. Headache Classification Subcommittee of the International Headache Society: The International Classification of Headache Disorders, *Cephalalgia*, Volume 24, Supplement 1, 2004, s.23-87
6. 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
7. Imigran 100 mg, SPC, Glaxo Group Ltd.
8. 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
9. Koblíhová H., Čadíková B.: Migrenózní bolesti hlavy - klasifikace a farmakologická léčba, seminář na Farmaceutické fakultě v HK dne 19.11.2004
10. Kotas, R. a kol.: Migréna, patofyziologie a léčba, Praha, Maxdorf, 2001

11. Kotas, R., Nové možnosti v léčbě migrény, Bolest 2001, Plzeň, 20. 5. 2001
12. Kotas, R., Vožehová, S., Ambler, Z.: Triptany v léčbě záchvatů migrény, Plzeň, 2001
13. 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
14. Logemann, C., D., Rankin, L., M.: Newer Intranasal Migraine Medications, American Family Physician, 2000, (www.aafp.org/afp/20000101/180.html), listopad 2005
15. Lullman, H., Mohr, K., Wehling, M.: Farmakologie a toxikologie, Grada Publishing, Praha, 2002, s.131
16. Malapira, A., Mendizabal, J.: Migraine Headache, November 16, 2004, (www.emedicine.com/neuro/topic218.htm), duben 2005
17. Měsíčník pro lékaře a farmaceuty č. 11/2004, Farmakoterapeutické informace: Farmakoterapie migrény, 1. část
18. Měsíčník pro lékaře a farmaceuty č. 12/2004, Farmakoterapeutické informace: Farmakoterapie migrény, 2. část
19. Micro-verze AISLP, verze platné ve sledovaném období
20. Migraeflux orange N, SPC, Hennig Arzneimittel GmbH und Co. KG
21. 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
22. 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

23. Remedia, Farmakoterapeutický dvouměsíčník pro lékaře a farmaceuty, 13. ročník, 5/2003, vyšlo 20.11.2003, s.308-311
24. 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
25. Svensson, D. A., Larsson, B., Bille, B., Kichtenstein, P.: Genetic and environmental influences on recurrent headaches in eight to nine year-old twins, Cephalalgia, 19, 1999, č.10, s.866-872, (www.czech-hs.cz/detail_odbornik.php?id=1123), únor 2005
26. Vlček J. a kol.: Farmakoepidemiologie, farmakoekonomika, farmakoinformatika - základy pro farmaceuty, Praha, Panax Co., 1999
27. Waberžinek, G.: Bolesti hlavy, Praha, Triton, 2000
28. Waberžinek, G.: Etiopatogenéza migrény, přednáška, Praha, 2004
29. 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