

**UNIVERZITA KARLOVA  
FARMACEUTICKÁ FAKULTA V HRADCI KRÁLOVÉ  
Katedra farmakológie a toxikológie**



**DIPLOMOVÁ PRÁCA**

**Migréna a jej liečba**

**Migraine and its treatment**

**Vedúci diplomovej práce: PharmDr. Eduard Jirkovský, Ph.D.**

**Hradec Králové, 2022**

**Andrea Petriková**

## POĎAKOVANIE

Ďakujem svojmu vedúcemu práce PharmDr. Eduardovi Jirkovskému, Ph.D. za vedenie, za príjemnú spoluprácu, za cenné rady, pripomienky a za poskytnutie materiálov k mojej diplomovej práci.

## PREHLÁSENIE

Prehlasujem, že táto práca je mojím pôvodným autorským dielom. Literatúra a ďalšie zdroje, z ktorých som pri písaní čerpala sú uvedené v zozname bibliografických odkazov a v práci riadne citované. Táto práca nebola použitá k získaniu iného alebo rovnakého titulu.

V Hradci Králové, 11. 5. 2022

---

Andrea Petříková

## **ABSTRAKT**

**Univerzita Karlova, Farmaceutická fakulta v Hradci Králové**

**Katedra:** Katedra farmakológie a toxikológie

**Vedúci diplomovej práce:** PharmDr. Eduard Jirkovský, Ph.D.

**Autor:** Andrea Petříková

**Názov diplomovej práce:** Migréna a jej liečba

Migréna patrí k primárnym bolestiam hlavy, ktoré sa prejavujú v opakovaných atakoch silnej jednostrannej a pulzujúcej bolesti hlavy obvykle trvajúcich 4–72 hodín. Sú sprevádzané jedným z týchto príznakov: fotofóbia, fonofóbia, odorofóbia, nauzea, vomitus. Od jedného záchvatu k druhému sa nemocný cíti ako zdravý pacient.

V mojej práci popisujem súčasné farmakoterapeutické postupy v liečbe migrény. V prvej časti diplomovej práce som podala literárny prehľad migrény, ktorý začína klasifikáciou bolesti hlavy. Ďalej pokračujem s definíciou migrény, históriou, klasifikáciou migrény, patofyziológiou, prevalenciou a diagnostickými kritériami migrény.

V druhej časti popisujem jednotlivé typy liečby s ich postupmi a liekmi, ktoré sa používajú. Na základe našich znalostí o patofyziológii migrény, boli vyvinuté nové lieky pre liečbu akútnych záchvatov migrény, ktoré sú cieleené na *calcitonin gene-related peptid* (CGRP) a sérotonínové 5-HT<sub>1F</sub> receptory. Venujem sa popisovaniu ich mechanizmu, ktoré lieky boli vyvinuté, ako pôsobia.

Prvým dôležitým krokom je správne určená diagnóza. Od nej sa vyvíja adekvátny výber liečby. Pri vyšetreniach pomocou EEG, CT, MR sa nepreukážu žiadne štrukturálne zmeny mozgu a udávajú negatívne výsledky.

Choroba, ktorú popisujem v mojej práci, má negatívne prejavy v živote pacienta. Má pre nemocného veľmi závažný zdravotný, sociálny a ekonomický problém. Stále tu preto existuje naliehavá potreba konkrétnejších a silnejších liečiv, pri minimalizovaní nežiadúcich účinkov.

**Kľúčové slová:** bolesť hlavy, migréna, liečba migrény, triptány, monoklonálne protilátky

## **ABSTRACT**

**Charles University, Faculty of Pharmacy in Hradec Králové**

**Department:** Department of Pharmacology and Toxicology

**Supervisor:** PharmDr. Eduard Jirkovský, Ph.D.

**Author:** Andrea Petříková

**Title of Diploma Thesis:** Migraine and its treatment

Migraine is one of the primary headaches, manifested in repeated attacks of severe one-sided and throbbing headaches, usually lasting 4-72 hours. They are accompanied by one of the following symptoms: photophobia, phonophobia, odorophobia, nausea, vomiting. From one seizure to the next, the patient feels like a healthy patient.

In my work I describe current pharmacotherapeutic procedures in the treatment of migraine. In the first part of the diploma thesis, I presented a literature review of migraines, which begins with the classification of headaches. I continue with the definition of migraine, history, classification of migraine, pathophysiology, prevalence and diagnostic criteria of migraine.

In the second part I describe the different types of treatment with their procedures and the drugs that are used. Based on our knowledge of the pathophysiology of migraine, new drugs have been developed for the treatment of acute migraine attacks that target calcitonin gene-related peptide (CGRP) and serotonin 5-HT<sub>1F</sub> receptors. I describe their mechanism, which drugs have been developed, how they work.

The first important step is a correctly determined diagnosis. Adequate treatment selection develops from here. Examinations with EEG, CT, MR do not show any structural changes in the brain and give negative results.

The disease I describe in my work has negative effects on the patient's life. It has a very serious health, social and economic problem for the patient. Therefore, there is still an urgent need for more specific and stronger drugs, while minimizing side effects.

**Key words:** headache, migraine, migraine treatment, triptans, monoclonal antibodies

## Obsah

1	Úvod.....	8
2	Literárny prehľad .....	9
2.1	Bolesti hlavy a jej klasifikácia .....	9
2.1.1	Klasifikácia bolesti hlavy podľa ICHD-3 .....	9
2.2	Migréna .....	10
2.2.1	Definícia migrény .....	10
2.2.2	História.....	11
2.2.3	Klasifikácia migrény .....	12
2.2.4	Vybrané typy migrén a ich charakteristika .....	13
2.2.5	Patofyziológia migrény .....	17
2.2.6	Prevalencia migrény .....	20
2.2.7	Diagnostické kritéria pre migrénu .....	22
2.3	Liečba.....	23
2.3.1	Všeobecné princípy liečby migrény .....	23
2.3.2	Nefarmakologická liečba migrény .....	24
2.3.3	Farmakologická liečba migrény.....	26
2.3.3.1	Akútna (abortívna) liečba migrény.....	27
2.3.3.1.1	Nešpecifická liečba antimigrenikami .....	28
2.3.3.1.2	Špecifická liečba antimigrenikami .....	30
2.3.3.2	Preventívna (profylaktická) liečba migrény .....	34
2.3.3.2.1	Stručná charakterizácia liečiv v profylaktickej liečbe.....	37
2.3.4	Monoklonálne protilátky.....	41
2.4	Migréna v detstve.....	47
3	Diskusia .....	51
4	Záver .....	53
5	Zoznam bibliografických odkazov .....	54
6	Prílohy.....	60
6.1	Zoznam obrázkov .....	60
6.2	Zoznam tabuliek .....	60
6.3	Príloha A .....	61
6.4	Príloha B .....	63
6.5	Príloha C .....	64

## **Skratky**

- AAN..... American Academy of Neurology (Americká akadémia neurológie)
- CGRP..... Calcitonine gene-related peptide
- CT ..... počítačová tomografia (computed tomography)
- EEG..... elektroencefalografia
- EFNS..... European Federation of Neurological Societies (Európska federácia neurologických spoločností)
- EMA..... European Medicines Agency (Európska agentúra pre lieky)
- FDA ..... Food and Drug Administration (Správa potravín a liečiv)
- FHM..... Familiárna hemiplegická migréna
- IHS ..... International Headache Society (Medzinárodná spoločnosť pre bolesť hlavy)
- ICHD..... International Classification of Headache Disorders (Medzinárodná klasifikácia bolestí hlavy)
- MIDAS... Migraine Disability Assessment (hodnotenie stupňa zneschopnenia pri migréne)
- MOH..... medication overuse headache (bolesť hlavy z nadužívania medikamentov)
- MRI..... magnetická rezonancia

# 1 Úvod

Nie je človek, ktorý by aspoň raz v živote nezažil bolesť hlavy. Správna diagnostika alebo určenie jej závažnosti a následná správna a vhodná liečba je však veľmi komplikovaná. Vznik bolesti hlavy je ovplyvňovaná mnohými faktormi, okolnosťami, situáciami.

Cieľom diplomovej práce bolo uviesť a predložiť súčasný ucelený prehľad postupov vo farmakoterapii migrény a jej pokrok pomocou monoklonálnych protilátok proti CGRP alebo jeho receptorom. V práci sa zaoberám témou migréna, ako jeden zo závažných problémov primárnych bolestí hlavy z hľadiska farmakologickej liečby. Spracovala som ju formou rešerší z odborných databáz časopisov a publikovanej literatúry na základe kľúčových slov.

Diplomovú prácu som rozdelila do šiestich kapitol. V prvej kapitole sa zaoberám úvodným slovom o bolesti hlavy a klasifikáciou bolesti hlavy podľa aktuálnej Medzinárodnej klasifikácie bolestí hlavy ICHD-3. Druhá kapitola je venovaná klasifikácii migrény, histórii, patofyziológii, prevalencii, diagnostike a rôznym druhom liečby. Od nefarmakologickej cez farmakologickú akútnu a preventívnu, až po liečbu migrény monoklonálnymi protilátkami. V samostatnej podkapitole sa venujem aj migréne v detstve. V diskusii som zhrnula terapeutické postupy v liečbe migrény a či nastali zmeny liečby po zavedení monoklonálnych protilátok do praxe. V prílohe je uvedený zoznam obrázkov, prehľad tabuliek, MIDAS dotazník, komorbidity migrény a súhrne údaje o počte balení liečivých prípravkov spotrebovaných na liečbu migrény v posledných piatich rokoch.



## 2 Literárny prehľad

### 2.1 Bolesti hlavy a jej klasifikácia

Bolesti hlavy patria k bežným skúsenostiam ľudí, ktoré zažil každý z nás aspoň raz v živote. S bolesťami hlavy sa ľudstvo trápi od počiatku civilizácie. Dokladujú o tom archeologické nálezy aj písomné záznamy. V staroveku pri liečbe migrény odporúčali užívanie ópia a octu. Boli dokonca aj lekári, ktorí odporúčali trepanáciu (chirurgické otvorenie) lebky (Waberžinek G., 2007).

Bolestiam hlavy je potrebné venovať náležitú pozornosť, hoci sa nám tie bolesti javia ako banálny problém. Rôzne typy bolesti hlavy sú detailne opísané prostredníctvom klasifikácie Medzinárodnej spoločnosti pre bolesti hlavy (*International Headache Society, IHS*). Bolesti hlavy všeobecne delíme na primárne, ktorých typickou predstaviteľkou je migréna (a jej formy), a sekundárne, pri ktorých bolesť hlavy je príznakom iného onemocnenia. Starostlivá anamnéza, diferenciálna diagnostika a vyšetrenie je základným cieľom rozlíšiť primárne a sekundárne prejavy bolestí hlavy. Je zásadným krokom v bežnej praxi rozlišovať práve primárne a sekundárne (symptomatické) bolesti hlavy (Novotná I., 2020).

Delenie bolestí hlavy vychádza z Medzinárodnej klasifikácie bolestí hlavy (*International Classification of Headache Disorders, ICHD*). V prvom čísle časopisu IHS *Cephalgia* v januári 2018 po päťročnom období platnosti beta verzie bola publikovaná nová tretia Medzinárodná klasifikácia bolestí hlavy (ICHD-3). Česká verzia ICHD-3 bola schválená IHS 15.2.2020. Oficiálny český preklad stručnej verzie uvedenej klasifikácie pripravil výbor Sekcie pre diagnostiku a liečbu bolestí hlavy Českej neurologickej spoločnosti.

#### 2.1.1 Klasifikácia bolesti hlavy podľa ICHD-3

Český preklad uvedenej klasifikácie prešiel jazykovou úpravou a je registrovaný v IHS podľa platného odporúčania. Klasifikácia sa delí na 4 skupiny: I. Primárne bolesti hlavy, II. Sekundárne bolesti hlavy, III. Neuropatia a bolesti tváre a iné bolesti hlavy a IV. Appendix. Z hľadiska jazykového sa český preklad klasifikácie nesnaží o zásadný preklad všetkých pojmov. Preto aj preklad Appendixu nie je zaradený s ďalšími

podjednotkami tejto skupiny a v súčasnom období je pod drobnohľadom vedeckého dohľadu IHS. Do klasifikácie bolestí hlavy budú doplnené po dôkladnom overení (Nežádal T. et al., 2020b).

## I. PRIMÁRNÉ BOLESTI HLAVY

1. Migréna
2. Tenzný typ bolesti hlavy
3. Trigeminálne autonómne bolesti hlavy
4. Iné primárne bolesti hlavy

## II. SEKUNDÁRNÉ BOLESTI HLAVY

5. Bolesť hlavy v súvislosti s úrazom hlavy alebo krku
6. Bolesť hlavy v súvislosti s cievny onemocnením hlavy alebo krku
7. Bolesť hlavy vzniknutá v súvislosti s intrakraniálnym onemocnením iného než cievneho pôvodu
8. Bolesť hlavy v súvislosti s farmakologicky účinnou látkou alebo s jej vysadením
9. Bolesť hlavy v súvislosti s infekciou
10. Bolesť hlavy v súvislosti s poruchami homeostázy
11. Bolesť hlavy alebo tváre v súvislosti s postihnutím lebky, krku, očí, uší, nosa, paranazálnych dutín, zubov, dutiny ústnej alebo iných tvárových alebo krčných štruktúr
12. Bolesť hlavy v súvislosti s psychiatrickou poruchou

## III. NEUROPATIA A BOLESTI TVÁRE A INÉ BOLESTI HLAVY

13. Kraniálna neuralgia a ďalšie tvárové bolesti
14. Iné bolesti hlavy

## 2.2 Migréna

### 2.2.1 Definícia migrény

Význam slova migréna pochádza z gréckeho slova *hemicrania* (hemi – pol, krania – lebka), keďže asi u polovice postihnutých sa bolesť pri migréne vyskytuje len na jednej strane hlavy. Ďalší názor vychádza z pôvodného latinského slova *migrare*, blúdiť, sťahovať sa z miesta na miesto a je aj iné, francúzske slovo *migraine* – bolesť hlavy. Tieto

významy sú samozrejme. V jednotlivých fázach migrény sa vyskytuje fenomén postupného šírenia, prechádzania z jedného miesta na druhé (Rybárová D. et Semanová K., 2009).

Migréna patrí k najzávažnejším problémom z primárnych bolestí hlavy. Patrí k záchvatovým chronickým onemocneniam. Charakterizovaná je atakmi pulzujúcej bolesti hlavy strednej alebo aj ťažkej intenzity. Trvá obyčajne 4–72 hodín. Intenzita bolesti pri záchvatoch je vo väčšine silná, vzájomne ovplyvňujúca pracovnú činnosť, spoločenský a rodinný život pacienta. Medzi jednotlivými záchvatmi je pacient úplne zdravý. Z 90 % je sprevádzaná nauzeou (nevoľnosťou), z 30 % taktiež aj zvracaním a ďalšími nepríjemnými vegetatívnymi príznakmi. Súčasťou záchvatov sú aj fotofóbie, fonofóbie a často aj osmofóbie (Medová E., 2003).

Migréna je chronické neurologické onemocnenie. Podľa Svetovej zdravotníckej organizácie (WHO) je šiestou najviac handicapujúcou chorobou a stáva sa jednou z hlavných príčin postihnutia s výraznými ekonomickými a spoločenskými dopadmi. Jedenkrát v týždni má bolesť asi 30 % pacientov a častejšie ako 10–14 krát v mesiaci má približne 8 %. Do chronickej formy tak každoročne dôjde hoci ako 2,5 % nemocných (Grünermelová M. et Nežádal T., 2020).

### **2.2.2 História**

V roku 4000 pred n. l. v Mezopotámii bol zaznamenaný dokument o výskyte bolesti hlavy. Aj neskoršie písomnosti nájdené v egyptskom, gréckom a rímskom období obsahujú zmienky o tomto type bolesti. Tieto bolesti boli u našich predkov spájané s božím trestom alebo posadnutosťou zlými duchmi. Spôsob liečby sa preto odvíjal od týchto povier a bol založený na používaní zmesi korenín a bylín. Ako prví na tíšenie bolesti hlavy začali využívať Egyptania ópium. Hippokrates v starovekom Grécku na liečbu zápalov a bolestí využíval vrbové listy či extrakty z jej kôry, z ktorých sa po mnohých storočiach derivovala po prvýkrát kyselina salicylová a následne kyselina acetylsalicylová, liečivo, ktoré dnes poznáme pod menom aspirín (Kamenská M., 2018).

Aj v roku 400 pred n. l. Hippokrates opísal silnú bolesť hlavy s maximom v spánkovej časti lebky sprevádzanú so svetlom jasných svetelných obrazcov v pravom oku. Thomas Willis v roku 1683 podrobne opísal ženu, ktorá mala krutú, periodicky sa opakujúcu migrenóznou bolesť hlavy, spojenú so zvracaním. V roku 1783 Tisso odlíšil migrénu od inej bolesti hlavy. Opísal ju ako supraorbitálnu neuralgiu. Neskôr, v 19.

storočí sa však už objavujú rôzne teórie o vzniku migrény. Najviac sa priblížili k teórii vaskulárnej. V liečbe, ktorá sa používa aj dnes, sa ako prvá objavila kyselina acetylsalicylová. Začiatkom 20. storočia potom ergotamín (Marková J., 2009).

Z toho vyplýva, že bolesti hlavy, vrátane migrény, nie sú chorobami modernej doby. Sú záznamy, v ktorých sa dočítame o známych vedcoch a umelcoch, ktorí trpeli migrénou, napr. fyzik a fyziológ Helmholtz, francúzsky spisovateľ Maupassant alebo francúzsky fyzik Pascal. Prvý opis migrény bol nájdený na jednej zo sumerských doštičiek. Pochádza z doby medzi 4. a 3. tisícročím pred Kristom (Kotas R., 2001).

Za nepriame dôkazy môžeme považovať niektoré archeologické nálezy, pri ktorých boli nájdené lebky so známkami trepanácie, pochádzajúce z doby neolitu (7. tisícročí pred Kristom). Môžeme sa iba domnievať, že mali liečiť aj epilepsiu, bolesti hlavy, dokonca vyháňať démonov a liečiť šialenstvo (Waberžinek G., 2003).

### **2.2.3 Klasifikácia migrény**

Nasledujúci zoznam predstavuje všeobecnú klasifikáciu migrény podľa ICHD-3 (Nežádal T. et al., 2020b):

#### **1. Migréna bez aury**

#### **2. Migréna s aurou**

##### 2.1. Migréna s typickou aurou

###### 2.1.1. Typická aura s bolesťou hlavy

###### 2.1.2. Typická aura bez bolesti hlavy

##### 2.2. Migréna s kmeňovou aurou

##### 2.3. Hemiplegická migréna

###### 2.3.1. Familiárna hemiplegická migréna (FHM)

###### 2.3.1.1. Familiárna hemiplegická migréna typ 1

###### 2.3.1.2. Familiárna hemiplegická migréna typ 2

###### 2.3.1.3. Familiárna hemiplegická migréna typ 3

###### 2.3.1.4. Familiárna hemiplegická migréna, iné lokusy

###### 2.3.2. Sporadická hemiplegická migréna

##### 2.4. Retinálna migréna

#### **3. Chronická migréna**

#### 4. Komplikácie migrény

- 4.1. Status migrenosus
- 4.2. Perzistujúca aura bez infarktu
- 4.3. Migrenózny infarkt
- 4.4. Epileptický záchvat spúšťaný migrenóznou aurou

#### 5. Pravdepodobná migréna

- 5.1. Pravdepodobná migréna bez aury
- 5.2. Pravdepodobná migréna s aurou

#### 6. Epizodické syndrómy, ktoré môžu byť spojené s migrénou

- 6.1. Rekurentné gastrointestinálne poruchy
  - 6.1.1. Syndróm cyklického zvracania
  - 6.1.2. Abdominálna migréna
- 6.2. Benígne paroxyzmálne vertigo
- 6.3. Benígny paroxyzmálny torticollis

### 2.2.4 Vybrané typy migrén a ich charakteristika

#### *Migréna bez aury*

**Tenzný typ bolesti hlavy** – je najčastejšou diferenciálnou diagnózou migrény bez aury. Symptómy migrény a tenznej bolesti sa navzájom dopĺňajú. Migréna je typickou unilaterálnou, pulzujúcou, strednou až veľmi silnou bolesťou hlavy. Fyzickou aktivitou sa zhoršuje. Niekedy môže byť intenzita bolesti mierna a lokalizovaná atypicky, napríklad v záhlaví, alebo bolesť difúzna s dĺžkou záchvatu trvajúcou viac ako 72 hodín. Pre tenzný typ bolesti je charakteristický konštantný bilaterálny tlak miernej až strednej intenzity. Fyzická aktivita ho nezhoršuje. Môže byť však doprevádzaný aj foto– alebo fonofóbiou. Preto je dôležité správne určiť diagnózu migrény z hľadiska správnej liečby, keďže liečba tenznej bolesti s využitím 5-HT<sub>1B/D</sub> agonistov (triptánov), 5-HT<sub>1F</sub> agonistov (ditánov) a CGRP receptorových antagonistov sa ukázala ako neúčinná (Petrovičová A., 2018).

**Cluster headache** – sa tiež radí medzi typ migrény bez aury. Od epizodických záchvatov pri migréne sa odlišuje prítomnosťou sezónnych kumulácií atakov v jari a v jeseni. Vyskytuje sa v rovnakom čase (budíková bolesť), kratším časom záchvatu (15-180 minút) a výrazným psychomotorickým nepokojom. Pomocou jedného alebo

viacerých príznakov vieme zreteľne *cluster headache* odlišiť od migrény. Patria sem napr. slzenie oka, opuch očného viečka, prekrvenie očných spojiviek, zvýšený výtok z nosa, prekrvenie tkaniva v nose, potenie na tvári sprevádzané bolesťami hlavy. Nie je vylúčené, že sa *cluster headache* môže prejavovať aj niektorými migrenóznymi príznakmi, ako napríklad nauzea, foto- a fonofóbia, strach z vôní, aura. Pre pacientov, ktorí majú príznaky migrény a *cluster headache*, kritériá podľa ICHD-3 pre jednu alebo obe z diagnóz však nespĺňajú, využíva sa označenie „migréna-cluster“. Rozlíšenie *cluster headache* od migrény môže byť problematické hlavne na začiatku ochorenia kvôli neprítomnosti niektorých kľúčových symptómov, nevšímavosti na strane pacienta alebo o nich pacient pri konzultácii nehovorí (Petrovičová A., 2018).

**Paroxyzmálna hemicrania a hemicrania continua** – sa najčastejšie objavuje počas tretej dekády života ako zriedkavé ochorenie. Postihnuté sú častejšie ženy ako muži. Bolesť je unilaterálna, príležitostne môže meniť strany alebo sa objaví bilaterálna bolesť. Sprievodné príznaky a charakter bolesti pri paroxyzmálnej hemikranii sú podobné ako pri *cluster headache*. Ataky trvajú kratšie (2-30 minút) a sú častejšie. Hemicrania continua sa vyznačuje jednostrannou stálou bolesťou. Ide o strednú intenzitu bolesti s opakovanými bolesťami silnejšej intenzity. V 69 % prípadoch môže byť pulzujúca. Pri exacerbácii silnej bolesti sa môže objavovať foto- a fonofóbia, zvracanie. Provokačnými faktormi pre vznik exacerbácie (opätovnému prepuknutiu bolesti) sú napr. stres, alkohol, intenzívne pachy a vône, jasné svetlo, zmeny počasia, fyzická námaha, menzes, únava. Podobne ako pri migréne. Pre paroxyzmálnu hemikraniiu a hemicraniiu continua je liečebný efekt indometacínu charakteristický, avšak pri nežiadúcich účinkoch alebo kontraindikácií na indometacín máme aj iné možnosti liečby s inou efektívnosťou (Petrovičová A., 2018).

### ***Migréna s aurou***

Po migréne bez aury je druhým najčastejším typom migrény a trpí ňou okolo 18 % pacientov. Na ďalšie iné formy migrény pripadajú iba dve percentá. Medzi najčastejšie typy príznakov migrény patria zrkovité aury ako scintilačné skotómy či negatívne skotómy (výpadok zorného poľa oka, tmavá škvrna v zornom poli oka), a iné poruchy zrkovitého poľa. Senzitívne príznaky sú už menej časté a patria sem jednostranné parestézie typu brnenia a mravčenia alebo opačne necitlivosť. Tieto symptómy aury trvajú od päť minút do jednej hodiny (Mastík J., 2004).

**Familiárna hemiplegická migréna (FHM)** – podtyp migrény s aurou zriedkavej formy. Pri nej bola dokázaná mutácia na devätnástom chromozóme a tým bola dokázaná spojitosť s dedičnosťou. Pre FHM sú charakteristické ataky s plne reverzibilnou hemiparézou, po ktorých nasleduje jednostranná migrenózna bolesť hlavy. Na základe kritérií sa pri aure má vyskytnúť ešte jeden z príznakov: vizuálnych, senzitívnych alebo fatických (porúch reči). Neurologické príznaky v začiatkoch trvajú do 60 minút a sú plne reverzibilné. Záchvaty pri jednom prvostupňovom alebo dvoch druhostupňových príbuzných sú rovnaké a začínajú sa objavovať od 5 do 30 rokov. Priebeh je postupom času ťažší a hemiparéza (čiastočné ochrnutie jednej polovice tela) až hemiplégia (úplné ochrnutie polovice tela) môže byť spojená s horúčkami, duševnou nerovnováhou až upadnutím do kómy. Do niekoľkých hodín, dní, výnimočne až týždňov sa priebeh upraví (Pitřhová B., 2005).

Pri FHM sú asi v 20 % rodín prítomné permanentné cerebelárne príznaky, pri ktorých je možné nájsť mutáciu génu *CACNA1A*. Jedny z mutácií tohto génu môžu spôsobovať FHM a druhé epizodickú ataxiu (poruchu koordinácie telesných pohybov), záchvaty a kómu vyvolanú ľahkou traumou hlavy. Podľa štúdie *Familial typical migraine* (Nyholt DR. et al., 1998) má hemiplegická migréna pri pacientoch s mutáciou génu *CACNA1A* rozsiahlu lekársku škálu a je predmetom ďalšieho intenzívneho výskumu.. Dá sa predpokladať, že majú významnú úlohu aj pri iných formách migrény. Keď sme sa zamerali na cerebelárne príznaky, ukázali sa nám nepatrné znaky dysfunkcie mozočka. Pri migréne s aurou je výraznejšia ako pri migréne bez aury a vyskytujú sa pri tom závraty, epizódy nestability a poruchy koordinácie (Pitřhová B., 2005).

**Retinálna migréna** – jej klinické prejavy sú iba na jednom oku ako zraková aura (skotóm, scintilácia alebo slepota). Pri diferenciálnej diagnostike je nutné ako prvé vylúčiť *amaurosis fugax* (prechodná strata zraku, väčšinou na jedno oko), embóliu do *a. centralis retinae*, trombózu retinálnych žíl, prípadne amóciu (odchlípenie) sietnice. Je nevyhnutné podrobné očné vyšetrenie. Pri úplne negatívnom očnom vyšetrení, a po odznení klinických príznakov, môžeme premýšľať nad retinálnou migrénou. Pomocou vyšetrenia CT a MR je nutné doplniť zobrazenie mozgu (Klečka L., 2019).

## ***Chronická migréna***

Veľmi časté až každodenné bolesti hlavy, ktorých pôvod je braný ako primárne migrenózne, respektíve sa vyvinul z anamnesticky jasne stanovenej migrény, sú charakteristické pre chronickú migrénu. Bolesť hlavy je väčšinou perzistentná a je ťažké odlíšiť jednotlivé epizódy bolesti. Za posledné dve dekády bolo pomenovanie ako „chronická denná bolesť hlavy“ a „transformovaná migréna“ nahradené termínom chronická migréna a prijatie skutočnosti, že migréna má aj chronickú formu, viedlo k zvýšenému záujmu o jej patofyziológiu, epidemiológiu a liečbu. Ako samostatná podkategória migrény je charakterizovaná ICHD-3 z januára 2018 ako bolesť hlavy s frekvenciou 15 a viac dní za mesiac za obdobie posledných 3 mesiacov, pričom aspoň 8 dní v mesiaci má vlastnosti migrény s aurou alebo bez aury a je vylúčený iný typ bolesti hlavy (Nežádal T., 2019).

## ***Komplikácie migrény***

***Status migrenosus*** – migrenózne záchvat, ktorý či už liečený alebo neliečený trvá dlhšie ako 3 dni (72 hodín). Je sprevádzaný vegetatívnymi príznakmi a maximálne časové rozmedzie medzi bolesťami môže byť až 4 hodiny. Bolesť môže byť dočasne prerušená spánkom, pacient je veľmi unavený, vyčerpaný veľkými bolesťami, nauzeou a vertigom. *Status migrenosus* je vážna komplikácia, ktorá si vyžaduje hospitalizáciu s intravenóznou terapiou, pretože liečba *per os* je pre neschopnosť udržať a vstrebať medikáciu v tráviacom trakte bez efektu. Záchvat má určitú spojitosť so stresom, depresiou, hormonálnymi výkyvmi, nadužívaním analgetík a ergotamínu. Pôvod záchvatu však nie je známy (Klosová K., 2021).

**Migrenózne infarkt** – objavuje sa najmä u mladých žien a patrí medzi vzácne komplikácie, pri ktorých príznaky aury trvajú dlhšie ako 1 hodinu. Včasné ischemické zmeny mozgu, nachádzajúce sa prevažne vo vertebrobazilárnej mozgovej cirkulácii, preukážeme pomocou CT alebo MRI. Pacienti sú v dnešnej dobe plne indikovaní k rekanalizačnej liečbe a k migrenóznemu iktu a jeho diagnóze sa pristupuje až na základe MRI nálezu a podrobne doplnenej anamnézy (Klečka L., 2019).



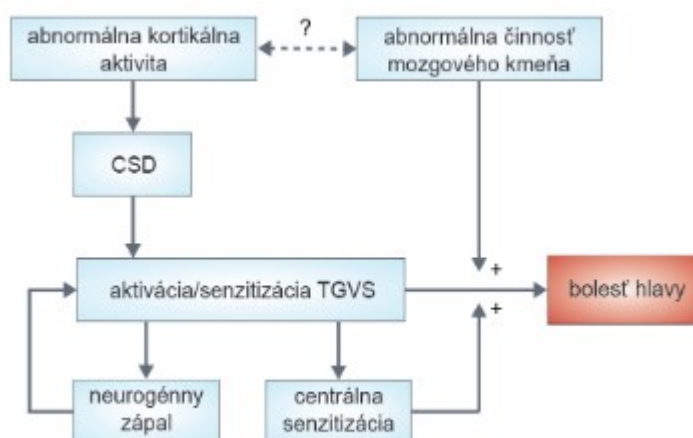
### 2.2.5 Patofyziológia migrény

Presná príčina migrény nie je známa. Najčastejšie sa vyskytuje u žien (3-krát viac ako u mužov) a má silnú genetickú zložku. Predpokladá sa, že pri migréne ide o neurovaskulárnu poruchu s patogenetickými mechanizmami ochorenia tak v mozgu, ako aj v cievach hlavy (Viktorová K., 2018).

Záchvat migrény (Kotas R., 2019) u pacientov s diagnostikovanou migrénou je spôsobený stimuláciou nociceptívnych (zachytávajúcích škodlivé podnety) trigeminových nervových vlákien. Sú to nervové vlákna, ktoré obklopujú veľké mozgové cievy, durálne artérie, piálne artérie, veľké žilné splavy a duru mater. Patria do trigeminovaskulárneho systému. Z perivaskulárnych nervových zakončení sa depolarizáciou (stimuláciou) trigeminovaskulárneho systému uvoľňujú vazoaktívne neurotransmitéry (calcitonin gene-related peptid – CGRP, substancia P a neurokinín K), spôsobujúce vazodilatáciu meningeálnych ciev a následne k sterilnému perivaskulárnemu zápalu. Odpoveďou za bolesťou hlavy pri migréne je stimulácia trigeminovaskulárneho systému, rozšírenie ciev a zosilnenie sterilného zápalu. Signály bolesti sa šíria po trigemínovej dráhe do mozgu.

Pravdepodobne CGRP prispievajú k uvoľneniu zápalových prenášačov (sérotónín, histamín a prostaglandín) z aktivovaných a degranulovaných mastocytov a tak vzniká sterilný perivaskulárny zápal. Sérotónín má dôležitú úlohu medzi zápalovými mediátormi, počas záchvatu sa viaže na sérotónínové 5-HT<sub>2</sub> receptory vo vnútorných bunkách vnútrolebečných krvných ciev. Na rozvoji migrény sa podieľajú tým, že vazodilatačné a prezápalové pôsobenie týchto receptorov sa vyvoláva tvorbou oxidu dusnatého. Účinok, ktorý má opačné pôsobenie, je pri sérotónínových 5-HT<sub>1B</sub> receptoroch. Ich aktivácia vyvolá vazokonstrikciu (stiahnutie, zúženie ciev). Medzi ďalšie dôležité receptory patria sérotónínové 5-HT<sub>1D</sub> umiestnené na trigeminových nervových zakončeniach trigeminovaskulárneho systému. Títo agonisti po väzbe na receptor vytvárajú prekážku k uvoľneniu sérotónínových mediátorov, prenášačov a dokážu zabrániť vzniku sterilnému perivaskulárnemu zápalu (Pietrobon D. et Striessing J., 2003, Kotas R., 2011).

Schéma dilatácie ciev spôsobená sterilným neurogenným zápalom je na obr. 1.



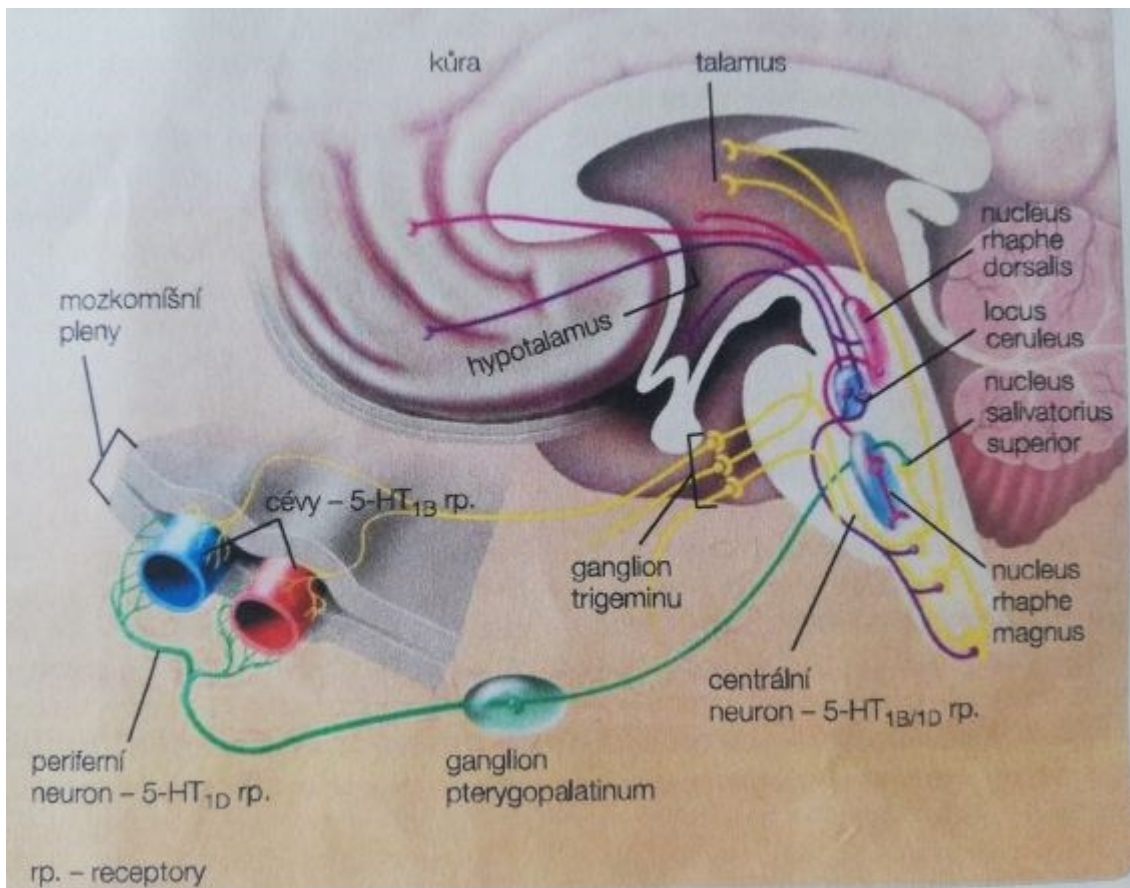
**Obrázok 1** Všeobecné vyobrazenie etiopatogenetického mechanizmu (Pietrobon D. et Striessing J., 2003, Mravec B., 2013), ktorý sa zúčastňuje sa na vzniku migrenóznej bolesti hlavy.

CSD – prebiehajúca kortikálna depresia; TGVS – trigeminovaskulárny systém

Pohľad na súčasnú patofyziológiu migrény je výsledkom dlhého vývoja. Začal sa písať koncom 30. rokov minulého storočia. Harold Wolff v tom období formuloval svoju cievnu teóriu migrény. Spasmus (kŕč) veľkých cerebrálnych artérií vyvoláva zníženie prietoku krvi v určitej oblasti mozgu. Dôsledkom je ložisková ischémia vyvolávajúca auru. Následne v druhej fáze vzniká bolestivá vazodilatácia artérií. Počas nej vlna tepu naráža na hypotonickú cievnu stenu a spôsobuje distenziu (rozťahnutie) artérií. Tým sú dráždené nervové zakončenia v cievnej stene, a to vyvoláva bolesť (Kotas R., 2011).

Dlho nebolo jasné, čo vyvoláva vazospasmus. Pozornosť sa neskôr obrátila na vazoaktívnu látku a to predovšetkým na sérotonín. Sicuteri a jeho spolupracovníci zistili zvýšenú hodnotu 5-hydroxyindolactovej kyseliny v moči pri migrenóznom ataku. Po fáze zvýšenej hladiny sérotonínu nasleduje jej pokles, a to je sprevádzané bolestivou vazodilatáciou. Sérotonín je uvoľňovaný z trombocytov pri ich agregácii. Pri tejto aktivite bola preukázaná mimoriadna doštičková funkcia, a na základe toho vznikla doštičková teória. Ako ďalej Rudolf Kotas (2011) píše: „Prielom v pohľade na patofyziológiu migrény znamenala originálna štúdia regionálneho mozgového prietoku pomocou xenonu 133 Lauritzena a Olesena v 80. rokoch, ktorá vyvrátila teóriu o jednoduchom vazospasme veľkých cerebrálnych artérií a podporila názor, že primárnou príčinou je paroxysmálna porucha funkcie mozgového parenchýmu.“

Pre zhrnutie a vytvorenie si obrazu ako to funguje, uvádzame pohľad Gerharda Waberžinku (2007). V patofyziológii migrenózneho záchvatu zohráva rozhodujúcu úlohu aktivácia trigeminovaskulárneho systému s následným uvoľňovaním vazoaktívnych neuropeptidov (CGRP) zo stien ciev. Príčina aktivácie TGVS je pravdepodobne antidromné (smerujúce opačne, ako je normálne) podráždenie vlákien trigemu a nadmernej činnosti parasympatickej (opačnej činnosti) dráhy, ktorá začína v *nucleus salivatorius superior* mozgového kmeňa (obr. 2, zelená farba). Pri prenose bolesti migrény majú teda hlavnú úlohu vlákna 1. vetvy trojklanného nervu, ktoré končia v trigeminocervikálnom komplexe mozgového kmeňa a krčnej miechy a odtiaľto pokračuje do talamu (obr. 2, žltá farba).



**Obrázok 2** Patofyziológia migrény (Waberžinek G., 2007).

V súčasnosti významnú pozornosť výskumu zaujíma *Calcitonin Gene-Related Peptide* (CGRP), ktorý je považovaný za kľúčový neuropeptid v patofyziológii migrény. Tento neuropeptid sa uvoľňuje z trigeminových perivaskulárnych nervových zakončení a dilatuje cerebrálne a durálne krvné cievy. Degranuluje mastocyty, čo má za následok

uvoľnenie zápalových mediátorov. Navyiac sa spolu s glutamátom uplatňuje v centrálnej transmisii bolesti na neurónoch druhého radu v trigeminovom *nucleus caudalis* a v zadnom rohu krčnej miechy. Tu sa spracúvajú nociceptívne impulzy z meningov. CGRP je výrazne zvýšený v krvi z *vena jugularis externa*, ale nie v krvi z kubitálnej žily u pacientov počas záchvatov migrény. To nasvedčuje tomu, že CGRP hrá príčinnú úlohu pri vzniku bolesti hlavy u migrenózných pacientov (Kotas R., 2011).

Záchvat migrény pozostáva zo štyroch fáz (Marková J., 2009): prodromy, aura, vlastný záchvat bolesti a pozáchvatové obdobie.

**Prodromy** pacienti opisujú ako prejavy nepokoja, podráždenosti, eufórie alebo depresie, pocity malátnosti, únavy. U väčšiny pacientov sú tieto prejavy rovnaké počas celého obdobia života, kedy majú migrénu.

**Aura** je súbor akýchkoľvek fokálnych neurologických symptómov, ktoré bolesť hlavy predchádzajú. Najčastejšími sú zrakové prejavy, ako záblesky, farebne jasné, často svietiace obrazce. Rozvlnenie alebo cikcak rozpad obrazu alebo zánikové, ako je skotóm či výpadok zorného poľa typu hemianopsia. Objavujú sa aj príznaky senzitivne – parestézia končatín, tváre, menej časté aj poruchy reči alebo parézy. V priebehu života sa u jedného pacienta tieto prejavy nemenia. Aura najčastejšie odznie so začiatkom bolesti alebo pri zvyšovaní bolesti.

**Bolesť hlavy** zvyčajne začína ako hemikránia. Je pulzujúceho charakteru, intenzita sa zvyšuje a v rozvinutej fáze je veľmi silná. U niektorých pacientov bolesť začína v časti zátylku či šíje a prechádza postupne do polovice spánkovej časti hlavy. Títo pacienti sa často domnievajú, že ide o bolesť hlavy z krčnej chrbtice. Ich liečba zameraná na vertebrogénnu bolesť nepomáha. Neodmysliteľnými prejavmi pacientov sú fotofóbie a fonofóbie, niekedy aj prekážajú pachy (odorofóbie). Pacient s migrénou má snahu počas záchvatu byť v pokoji, ležať alebo sedieť v zatemnenej miestnosti, v tichu. Ak záchvat trvá dlhšie ako 72 hodín, hovoríme o status migrenosus.

**Pozáchvatové obdobie** nastáva vo fáze úľavy od bolesti, kedy pretrváva pocit únavy, nevykonnosti a pacient nie je schopný bežnej dennej aktivity často aj ďalší deň po odznení záchvatu.

## 2.2.6 Prevalencia migrény

Podľa *Global Burden of Disease* (vydávanom *the Institute for Health Metrics and Evaluation*) sa migréna dostala na tretie miesto k najčastejším ochoreniam, po mozgovej

cievnej príhode a demencii. V rebríčku podľa WHO zaujíma šieste miesto. Medzi neurologickými chorobami má významné miesto, pretože zapríčiňuje aj invaliditu pacientov. Migrenózne ataky obmedzujú práceneschopnosť, bránia vo vykonávaní bežných domácich aktivít i voľnočasových činností. Uvádza sa, že diagnóza je stanovená len u 56,2 % pacientov. V posledných rokoch demografické ukazovatele migrény vykazujú stúpajúcu tendenciu. Najpočetnejšie sa ochorenie vyskytuje u tridsiatnikov až štyridsiatnikov. U 3–5 % chorých sa zaznamenáva chronická migréna. Teda približne u 1 % pacientov s migrénou ide o bolesť hlavy, ktorá je vyvolaná nadmerným užívaním medikácií (*medication overuse headache, MOH*) (Viktorová K., 2019).

Pomerne často sa migréna vyskytuje ako chronické ochorenie prejavujúce sa opakovanými záchvatmi intenzívnych jednostranných, obvykle pulzujúcich bolestí hlavy. Má dopad na kvalitu života chorých so zásahom do socioekonomických sfér pacienta a spoločnosti. Je rozšíreným ochorením, ktoré má relatívne variabilný a niekedy nepredvídateľný klinický priebeh. Počet nových prípadov ochorení na migrénu s aurou je najvyšší okolo piateho roku u mužov (6,6 na 1000 obyvateľov), na migrénu bez aury vo veku desať rokov, čo dosahuje počet 10 na 1000 obyvateľov ročne. Tento výskyt u mužov výrazne klesá po 25. roku života. Incidencia migrény s aurou u žien je najvyššia v 12 až 13 roku veku (14,1 na 1000 obyvateľov). Pri migréne bez aury u žien vo veku 14 až 17 rokov, čo dosahuje počet 18,9 na 1000 obyvateľov ročne. Podľa dotazníkovej akcie *American Migraine Study* (Lipton RB. et al., 1998) sa ukázalo, že frekvencia záchvatov (v priemere 1 až 2 záchvaty v mesiaci) u oboch pohlaví je podobná. V prevalencii migrény u žien sa pohybuje číslo okolo 17,6 % a u mužov 5,7 %. Nárast ochorení na migrénu sa prejavuje od dvanástich rokov s vrcholom okolo 38. roku života. Chlapci majú dvakrát vyšší výskyt migrény v dvanástom veku života, a naopak ženy v 42 až 44 rokoch majú 3,3-krát vyšší výskyt migrén (Donáth V., 2018).

U približne 70 % pacientov je zaznamenané, že majú prvostupňových príbuzných, ktorí majú migrénu. Hoci je takýto vysoký výskyt migrenózných ľudí, adekvátne liečených je len 30 % pacientov. Medzi najčastejšie príčiny, prečo títo pacienti nie sú liečení, patrí v prvom rade fakt, že pacient nevyhľadá lekára, užíva lieky na odporúčanie známych, príbuzných, ktoré nemusia byť účinné. Druhým prípadom je skutočnosť, že lekári migrénu často poddiagnostikujú alebo pri častých migrénach strednej a závažnej intenzity používajú ešte stále analgetiká a nesteroidné antiflogistiká, aj keď nie sú dostatočne účinné (Gdovinová Z., 2012).

## 2.2.7 Diagnostické kritéria pre migrénu

Podľa Vladimíra Donátha (2018) klinické prejavy pri migréne môžu vykazovať interindividuálne a intraindividuálne rozdiely. Tie uvádzam v diagnostických kritériách:

### **Diagnostické kritéria pre migrénu bez aury:**

- A. minimálne päť atakov spĺňajúcich kritéria B – D,
- B. bolesti hlavy trvajúce 4 –72 hodín,
- C. bolesti hlavy minimálne s dvoma týmito príznakmi: unilaterálne umiestnenie, pulzujúca kvalita, stredná až prudká sila, zhoršenie pri bežnej fyzickej aktivite,
- D. počas bolesti hlavy sa objaví viac ako 1 z týchto príznakov v priebehu bolestí hlavy: nauzea alebo zvracanie, fotofóbia a fonofóbia,
- E. nie je možné objasniť inou ICHD-3 diagnózou.

### **Diagnostické kritéria pre migrénu s aurou:**

- A. minimálne dva záchvaty, ktoré spĺňajú následné kritéria B a C,
- B. viac ako 1 z plne reverzibilných príznakov aury: vizuálny, sensorický, poruchy reči, motorický, kmeňový, retinálny,
- C. viac ako 2 z týchto 4 charakteristík: minimálne 1 príznak aury sa postupne rozširuje po dobu viac ako päť minút a viac ako dva symptómy sa vyskytujú postupne, každá individuálna aura trvá 5–60 minút, aspoň jedna je unilaterálna, auru sprevádza bolesť hlavy po <60 minútach,
- D. nie je možné lepšie objasniť inou diagnózou ICHD-3 a tranzitórny ischemický atak sa musí vylúčiť.

Pre stanovenie diagnózy migrény ako primárnej bolesti hlavy je potrebná podrobná anamnéza a ďalšie štandardné fyzikálne, neurologické vyšetrenia, interné a očné vyšetrenie. To môže zahŕňať biochemické vyšetrenie séra a RTG lebky a krčnej chrbtice, opis záchvatov bolestí hlavy, vyšetrenie vnútroočného tlaku, lumbálna punkcia, počítačová tomografia, PET sken vyšetrenia hlavy, magnetická rezonancia, röntgen a elektroencefalografia (Rybárová D. et Semanová K., 2009).

Rybárová, D. a Semanová, K. (2009) udávajú „faktory“, ktoré vyvolávajú migrénu (tabuľka 1).

Tabuľka 1 Faktory vyvolávajúce migrénu

Faktory	Poznámky
potraviny	potraviny s obsahom vysokého množstva tyramínu a ďalších amínov – zrejúce syry, klobásy, konzervované jedlá, údeniny; veľmi korenené jedlá; čokoláda, orechy, cibuľa, avokádo, pomaranče, mastné jedlá, paradajky, dlhodobé hladovanie, fast food, potravinárske aditíva ( <i>glutamán sodný</i> ); nápoje: whisky, liehoviny, pivo, červené víno, pivo, nápoje k povzbudeniu ako káva alebo čaj
faktory toxické	alkohol, tabak, lieky
faktory životného prostredia	vlhkosť, chlad, prudké zmeny klimatických podmienok, počasie, zmena tlaku, nadmerný hluk, teplý vietor
hormonálne faktory u žien	ovulácia, antikoncepčné prípravky, menštruácia, tehotenstvo
iné faktory	cestovanie, nespavosť, nadmerná sexuálna aktivita, silná únava, emočný stres, depresia, úzkosť, dojatie, starosti, úraz hlavy, práca, choroba, nedostatok spánku, silné osvetlenie, parfumy, pachy, citové problémy v rodine, v práci, zmena zamestnania, nadmerný spánok, znížená glukóza v krvi, dlhé hladovanie, vynechanie hlavného jedla, zvýšená námaha očí, začiatok alebo koniec dovolenky, víkend, nosenie ťažkého bremena, udržiavanie štíhlej línie, zmena normálneho priebehu dňa
dedičné predispozície	u 70 – 90 % pacientov predkovia majú podobné problémy

## 2.3 Liečba

### 2.3.1 Všeobecné princípy liečby migrény

„Migrénu je možné liečiť, je potrebné ju liečiť a je potrebné ju liečiť včas“, takto začala svoju prezentáciu prednostka Neurologickej kliniky 3. LF UK a Thomayerovej nemocnice v Prahe MUDr. Jolana Marková na VI. konferencii Neurologie pro praxi organizovanej v dňoch 30.-31. januára 2019 pod odbornou záštitou Neurologickej kliniky LF UK a FN Plzeň (Viktorová K., 2019). To včasné liečenie je podstatné v tom, aby nedochádzalo k rozvinutému dlhotrvajúcemu a silnému záchvatu migrény. Potrebujeme

pri tom užívať dostatočne účinné lieky vo vhodnej forme a zároveň poučiť pacientov o alternatívnej záchranej medikácii, pokiaľ prvá zvolená liečba nepomáha. Zároveň je potrebné, aby sme rozlíšili pacientov s frekventovanou a nefrekventovanou epizodickou migrénou.

Ak často pacienti užívajú triptány alebo iné analgetiká, hrozí významné nadužívanie akútnej analgetickej medikácie a vznikne tzv. MOH. V takýchto prípadoch začíname s profylaktickou liečbou. Prvou voľbou pri záchvate migrény sú lieky triptány, špecifické antimigreniká. Ide o selektívnych agonistov sérotonínových receptorov pôsobiacich na podtypoch 1B, 1D a 1F. Vyvolávajú vazokonstrikciu primárne dilatovaných meningeálnych cievok. K dilatácii cievok dochádza pri šíriacom sa migrenóznom záchvate uvoľnením mediátorov z trigeminálnych neurónov.

Tieto lieky dokážu záchvat migrény zastaviť a obmedziť aj nepríjemné sprevádzajúce príznaky ako je nauzea a zvracanie. Triptány je dôležité užiť včas, skôr ako sa atak naplno rozvinie. Inak potom má i špecifická liečba dlhší latentný účinok a predlží sa doba, kým sa dostaví úľava. Vo všeobecnosti platí, že ak triptán zabral, ale aj tak dôjde k návratu bolesti, je vhodné použiť ďalšiu dávku triptánov (Marková J., 2009).

Jiří Mastík (2004) uvádza, že rozlišujeme v zásade **nemedikamentózne** (nefarmakologické) a **medikamentózne** (farmakologické, farmakoterapiu) postupy, pričom medikamentóznou liečbu delíme ešte na akútnu a profylaktickú.

### 2.3.2 Nefarmakologická liečba migrény

Pri odporúčaní pacientom nefarmakologickej liečby, ide predovšetkým o úpravu životosprávy a zmenu životného štýlu. Týmto postupom sa snažíme u pacientov vyhl'adať **provokačné faktory**, ktoré môžu vyvolať atak migrény. Medzi najčastejšie patrí nedostatok spánku či naopak aj nadbytok, zlý pitný režim, pitie alkoholu, hypoglykémia, stres, únava, vyčerpanosť a pod. S týmito faktormi sa pacient môže popasovať a aj odstrániť ich. Horšie je už s inými, ktoré sa týkajú hormonálnych zmien, známe záchvaty v období menštruácie, či vplyv zmeny počasia ako sú rýchle zmeny atmosférického tlaku (Medová E., 2005).

Prehľad nefarmakologickej liečby uvádzame v tabuľke 2 (prevzaté od Rybárová D. et Semanová K., 2009):



Tabuľka 2 Možnosti nefarmakologickej liečby

<i>Typ prístupu</i>	<i>Poznámka</i>
autogénny tréning, progresívna relaxácia svalstva a <i>biofeedback</i>	odporúčajú sa ako sprievodné opatrenia k medikamentóznej terapii
vyvážená strava (celozrnné obilniny ako je ryža, pšenica, ovos, jačmeň, raž, kukurica, potraviny bohaté na draslík, horčík, vitamíny skupiny B, strukoviny, listová zelenina, ovocie, mandle, lieskové orechy)	z hľadiska liečby migrén je rozhodujúca, aj keď napriek poznatkom súčasnej vedy nevieme povedať, prečo niektoré potraviny spúšťajú záchvaty migrény
Muzikoterapia	upokojujúci účinok na priebeh migrény
Homeopatia	je vhodná konštitučná liečba (komplexná liečba celého JA, lieči fyzický problém, prinavracia psychickú pohodu a dodáva energiu)
Akupresúra	pacienti si palcom a ukazovákom sami stláčajú a masírujú určité body na tele
akupunktúra	kombinuje sa tu telová, ušná akupunktúra, auriculoterapia, moxibuscia, akupunktúrne injekcie, elektroakupunktúra, laserová akupunktúra
Chiropraxia	najúčinnejšia pri migrénach vychádzajúcich zo šijového svalstva
Osteopatia	pokúša sa rukami uvoľniť pohybové obmedzenia tých telesných štruktúr, ktoré sú zodpovedné za vznik funkčných porúch
elektrická stimulácia	uskutočňuje sa formou transkutánnej elektrickej nervovej stimulácie alebo bodovej transkutánnej elektrickej stimulácie
Hypnóza	zakladajúca sa na hlbokom uvoľnení
liečba chladom	tzv. kryoterapia, pri ktorej sa kladú na spánky studené obklady, vrecúška s ľadom, prípadne sa do pokožky vtierajú špeciálne gély - tým sa krvné cievy stiahnu
jedy hadov, pavúkov a škorpiónov	ide o injekčné podávanie týchto jedov, pochádza z čínskeho kultúrneho kontextu
magnetické polia	rôzne sily pri liečbe bolesti hlavy

neurálna terapia	pokúša sa odstrániť bolesti injekciami lokálnych anestetík
psychofónia	heslo „vylieč sa sluchom“
sauna	u niektorých pacientov môže zlepšiť stav, ale u iných môže byť spúšťačom záchvatu
spánková liečba	počas liečby sa pacienti na niekoľko dní uvedú do ľahkého polospánku
stellatum a jeho blokáda	<i>ganglion stellatum</i> (nervový uzol na krku) sa obstrekuje lokálnymi anestetikami
vodoliečba	cvičenia vo vode, striedavé kúpele v studenej a teplej vode, obstreky kolien, nôh, ramien alebo tváre
reflexná terapia	terapeut ošetruje príslušné reflexné body na nohe
Meditácie	pravidelne môžu byť veľmi prospešné
pohyb a fyzické cvičenie	pomáha pri odstránení stresu a duševného napätia
liečba farbami	upokojujúci vplyv má zelená farba

Okrem toho, že odporúčaná je úprava životosprávy, zmena životného štýlu, vyhýbanie sa provokačných faktorov, muzikoterapia, homeopatia, akupresúra, akupunktúra a iné možné ďalšie postupy, spomeniem (Donáth V., 2018) aj použitie transkutánneho zariadenia na stimuláciu elektrických nervov. Známy je ako **Cefaly**. Tento prístroj stimuluje *n. trigeminus*. Alternatívnou možnosťou liečby je aj **biofeedback**. Systém sa vyžíva aj u detských pacientov.

### 2.3.3 Farmakologická liečba migrény

V súčasnosti ešte nie je žiadne antimigrenikum majúce žiadaný účinok, tolerované a sto percentne osvedčené u všetkých pacientov. V posledných rokoch nastal ohromný pokrok v liečbe migrény. Farmakologická liečba ataku musí byť okamžitá, začať čo najskôr. Sú poznatky o tom, že atak sa najlepšie zvláda v úvodnej fáze. Vo veľkej intenzite bolesti hlavy, lieky už nemajú účinnosť (Rybárová D. et Semanová K., 2009).

Z hľadiska liečby migrény farmakoterapiou, delíme liečbu na **akútnu** (abortívnu) a **preventívnu** (profylaktickú).

Špecifiká farmakoterapie migrény u detí sú preberané samostatne v kapitole 2.4.

### 2.3.3.1 Akútna (abortívna) liečba migrény

Akútna liečba migrenózneho ataku má za cieľ čo najrýchlejšie úplné odznenie bolesti, obnoviť funkčné schopnosti pacienta s minimálnymi vedľajšími účinkami a s minimom ekonomických nákladov. V akútnej liečbe sa používa tzv. **stratifikovaná liečba migrény**, ktorá je založená na racionálnom využívaní nešpecifickej (nesteroidné antiflogistiká; kyselina acetylsalicylová; atď.) a špecifickej (triptány) liečby podľa závažnosti záchvatov (Špalek P., 2009).

Hlavnými cieľmi akútnej liečby migrenózneho ataku sú:

- úplné odznenie bolestí,
- obnovenie funkčných schopností pacienta,
- čo najrýchlejší nástup účinnosti lieku,
- čo najmenšie vedľajšie účinky,
- zamedziť návratu ataku.

Tzv. stratifikovaná liečba migrény nahradila **stupňovitú liečbu migrény**, ktorá začínala „krok za krokom“ s liečbou analgetikami. Najprv sa podávali nesteroidné antireumatika, ktoré boli neúčinné a ako možnosť nakoniec, sa ordinovala liečba špecifickými antimigrenikami, resp. triptánmi. Štúdie potvrdili, že správne užívanie triptánov na základe závažnosti záchvatov umožňuje nielen účinnejšiu, ale aj hospodárnejšiu liečbu migrény. Princíp stratifikovanej liečby je zhrnutý v prehľade tabuľky 3 (Špalek P., 2009).

*Tabuľka 3* Základné princípy stratifikovanej liečby migrény podľa charakteru a závažnosti záchvatov

<i>Typ migrény</i>	<i>Liečba</i>
<b>Ľahký atak migrény</b> Nemocný môže pracovať, v spoločenských a domácich činnostiach je neobmedzovaný, zvykne mávať miernu nauzeu, vomitus nie je.	<ul style="list-style-type: none"><li>• nešpecifická: jednoduché analgetiká alebo nesteroidné antireumatiká, plus prokinetické antiemetiká,</li><li>• špecifická: triptány sa podávajú zriedka.</li></ul>
<b>Stredne ťažký atak migrény</b> Pracovné, rodinné a spoločenské činnosti má obmedzené, máva nauzeu, môže mať vomitus.	<ul style="list-style-type: none"><li>• nešpecifická: nesteroidné antireumatiká</li><li>• špecifická: triptány (relatívne často) plus prokinetické antiemetiká.</li></ul>

---

### Ťažký atak migrény

Pacient je vyradený z pracovných, rodinných a spoločenských aktivít, zvyčajne je pripútaný k lôžku, má silnú nauzeu, opakovaný vomitus a radu ďalších vegetatívnych príznakov.

- špecifická: triptány p. o., s. c., i. m., nosný sprej plus antiemetiká,
  - infúzia s kortikoidmi – vzácne,
  - analgetiká – anodyná – len výnimočne.
- 

**Dotazník MIDAS** (*Migraine Disability Assessment*) slúži k zisteniu a hodnoteniu závažnosti bolestí hlavy a výsledok nám umožňuje určiť a začať s účinnou liečbou. Pacient v tomto dotazníku (príloha A) odpovie na päť otázok a na otázky A., B. Z jeho hodnotenia vyplynie, ako často je obmedzovaný vo svojom pracovnom a rodinnom živote. Podľa tabuľky 3 pri ľahkom type ataku môže byť pacient liečený nešpecifickou liečbou; avšak pacient so stredne ťažkými a ťažkými záchvatmi má byť liečený špecifickými antimigrenikami – triptánmi. Pacientovi, ktorý hneď od začiatku migrenózneho záchvatu dávi, dáme najprv užiť antiemetikum a ďalej je vhodné, aby sme mu poskytli inú ako perorálnu formu lieku (sprej, intravenózne) (Chrastinová J., 2010).

#### 2.3.3.1.1 Nešpecifická liečba antimigrenikami

Nešpecifické antimigrenika, jednoduché analgetiká, sa podávajú v medikácii ľahších atakov migrény, kedy je liek potrebné, aby bol podaný včas, v dostatočnom množstve, najlepšie v dobre rozpustnej forme (Hofericová B., 2021).

#### *Jednoduché analgetiká*

Na organizmus pôsobia analgeticky, antipyreticky (paracetamol, ASA) a zároveň aj antiflogisticky (ASA).

**Kyselina acetylsalicylová** (ASA) má inhibičné účinky v centrálnych trigeminových neurónoch v spinálnej mieche. Ovplyvňuje metabolizmus sérotonínu v mozgu a zároveň inhibuje syntézu i účinnok prostaglandínov. Účinkuje aj pri potláčaní agregácii trombocytov, preto má dobrý účinok aj pri liečbe iniciálnej fáze ľahkého záchvatu migrény. A aby mala účinok pri migréne, je potrebná dostatočne vysoká dávka a včas podaná. Terapeutická dávka pre dospelého človeka je 750–1000 mg. Nevýhodou je to, že ASA spôsobuje gastrointestinálne ťažkosti. Pacienti, ktorí majú vegetatívne sprievodné ťažkosti, zle ho znášajú.

**Paracetamol** má na rozdiel od ASA slabšie protizápalové účinky a nemá protidoštičkové účinky, ale pri liečbe akútneho záchvatu migrény sú jeho účinky podobné ako pri ASA. Výhodou je, že menej dráždi žalúdok a môžu ho užiť aj pacienti, ktorí majú kontraindikácie pri liečbe salicylátmi (Medová E., 2003).

### ***Kombinované analgetiká***

Z kombinácie analgetík sa najčastejšie používajú **kombinácie kyseliny acetylsalicylovej a paracetamolu**, buď spolu alebo samostatne s ďalšími látkami ako je napr. kofeín alebo guaifenesín. Výhodou týchto kombinácií je umocňovanie účinkov analgetík a svojimi psychostimulačnými účinkami tlmia únavu, ospalosť. Naopak nevýhodou je vznik závislosti s chronicky nadmerným užívaním analgetík. K zabráneniu prejavom akútneho ataku je možné použiť aj **spazmoanalgetické preparáty**, v ktorých analgetickú zložku tvorí neopioidné pyrazolónové analgetikum metamizol a spazmolytickú zložku tvoria anticholinérgné látky fempiverén a pitofénon.

V súčasnosti tieto kombinované analgetiká sa využívajú len vo výnimočných prípadoch. Pri opakujúcom užívaní môže dôjsť ku vzniku závislosti od analgetík a potom príde k zhoršeným ťažkostiam bolesti hlavy – lieková bolesť hlavy (*drug induced headache*, zhodné s vyššie opísanou MOH). Dochádza tu eventuálne k premene na chronickú takmer dennú bolesť hlavy. Odporúčajú sa preto užívať len jednoduché analgetiká obsahujúce ASA alebo paracetamol vhodne kombinované s prokineticky pôsobiacim antiemetikom.

### ***Antiemetiká***

Používajú sa na obmedzenie nauzey alebo vomitus, ktoré sú častými sprievodnými javmi pri migrenóznom záchvate. Vhodné sú antiemetiká. Majú prokinetické vlastnosti. Počas záchvatu migrény nastáva spomalenie vyprázdňovania žalúdka. Tým sa prejavuje znížená absorpcia látok v tele. Tie prokinetické antiemetiká zároveň povzbudzujú pohyby v gastrointestinálnom trakte. Zrýchlia trávenie, a tak zlepšujú trávenie ďalších perorálne podaných liekov, napr. jednoduchých analgetík alebo triptánov. Patrí k nim: **metoklopramid, domperidón, tietylperazín**. Terapeutické dávkovanie sa riadi rovnakými odporúčaniami ako pri bežnej bolesti a je individuálne.

Výhoda použitia týchto liečiv pozostáva z ich schopnosti pôsobiť antiemeticky a stimulačne na motilitu v gastrointestinálnom trakte. Vyvolávajú zrýchlené spracovanie

potravy. Nevýhodné užívanie liekov s liečivom domperidón je u pacientov, ktorí trpia poruchou funkcie pečene a poruchou funkcie obličiek. Metoklopramid má nevýhodu v zvyšovaní hladín prolaktínu, môže spôsobovať gynekomastiu a galaktoreu. Aj napriek týmto nevýhodám je v komplexnej liečbe dôležitou súčasťou.

### ***Nesteroidné antiflogistiká/antireumatiká***

Efektívne sú pri ľahších a stredne ťažkých atakoch migrény. Ich protizápalové, analgetické a antipyretické vlastnosti účinkujú prostredníctvom inhibície syntézy prostaglandínov, ovplyvňovaním agregability trombocytov a tlmením neurogénneho zápalu; nevyvolávajú závislosť. Výhodne je taktiež ich podávať súčasne s prokinetickými antiemetikami, zlepšujú trávenie v gastrointestinálnom trakte a tým dochádza aj k zlepšeniu vstrebávania antiflogistik. Patrí k nim: **ibuprofén, naproxén, diklofenak a indometacín**. Dávkovanie sa riadi rovnakými odporúčaniami ako pri bežnej bolesti a je individuálne. Ich perorálne užitie je spojené s vedľajšími gastrointestinálnymi účinkami ako je gastropatia, nauzea, vomitus, hnačka alebo aj naopak obstipácia. Z týchto dôvodov niektorí pacienti s migrénou ich zle znášajú.

### ***Magnézium***

Podieľa sa na riadení a kontrole nervovej činnosti. Zamedzuje vzniku vazospazmu, ustáluje membrány neurónov, ovplyvňuje niekoľko receptorov v mozgu. Spôsobuje aj uvoľňovanie viacerých cievnych mediátorov, zápalových mediátorov a neurotransmiterov (Fedelešová V. et al., 2016). V štúdií A. Peikerta et al. (1996) viedla liečba elementárnym magnéziom v dávke 600 mg/deň k poklesu výskytu a intenzity migrény v 8. a 12. týždni liečby o 42 %. Doba trvania profylaktickej liečby magnéziom sa odporúča na minimálne šesť až dvanásť mesiacov. Postupne ju potom vysadiť.

#### **2.3.3.1.2 Špecifická liečba antimigrenikami**

Medzi prvé špecifické antimigreniká, aj keď neselektívne, patrí **ergotamín** a jeho derivát **dihydroergotamín** (Špalek P., 2009) široko spektrálny sérotonínerný agonista. Ergotamín bol izolovaný už v roku 1918. V 30.-40. rokoch 20. storočia bol bežným liekom pri záchvate migrény. Jeho cieľom sú sérotonínové receptory 5-HT<sub>1B</sub> a 5-HT<sub>2A</sub> (Tanaka M. et al., 2021). Pred podaním ergotamínu je vhodné podať pacientovi aj antiemetikum, nakoľko vyvoláva nauzeu a zvracanie. Účinná dávka je 1 mg, maximálna

dávka 2 mg. Môžeme pripustiť aj dennú dávku 6 mg. Nesmie sa prekročiť dávka 10 mg na týždeň. Môže tak dôjsť k tzv. ergotamínovej bolesti hlavy a hrozí premena migrény na chronickú dennú bolesť hlavy. Dihydroergotamín je agonista na 5-HT<sub>1D</sub> sérotonínových receptoroch (Tanaka M. et al., 2021) – počiatočná dávka je 0,5–1 mg s.c. alebo i.m.. Celosvetovým trendom je však odklon od tejto liečby. Liečivo ergotamín má množstvo vedľajších nežiadúcich účinkov (SÚKL, 2013). Výbor pre humánne liečivé prípravky (CHMP) odporučil obmedziť použitie liečivých prípravkov, ktoré obsahujú námeľové alkaloidy. Nemali by sa používať pri liečbe niektorých chorôb, a k nim patrí aj prevencia migrény. Zvyšujú riziko **fibrózy** - nadmerná tvorba spojivového tkaniva, ktorá potom môže viesť k poškodeniu orgánov a telesných štruktúr a **ergotizmu** – príznaky otravy námeľovými alkaloidmi. Sú to spazmy alebo prekážky v krvnej cirkulácii. Ako ďalšie k nim patrí nauzea, zvracanie, kŕče v bruchu, hnačka, bolestivé maternicové kontrakcie, bolesti svalov, kĺbov a parestézia. Ďalšími kontraindikáciami sú glaukom, tyreotoxikóza, infekcia a sepsa (Medová E., 2003).

Prelom v liečbe migrény sa datuje od začiatku deväťdesiatych rokov 20. storočia. Do klinickej praxe boli zavedené tzv. **triptány - agonisti 5-HT<sub>1B/D</sub> receptora**. Nastáva pri nich selektívna vazokonstrikcia dilatovaných subdurálnych cerebrálnych tepien, blokujú vyplavovanie vazoaktívnych peptidov, a tým zabraňujú vzniku perivaskulárneho zápalu (Tumová I., 2020).

Ako prvý z triptánov prišiel na trh v roku 1991 sumatriptán. V Českej republike sa objavil v roku 1993. Pri zavedení triptánov ako terapeutickou možnosťou liečby silných migrenózných záchvatov sa výrazne zlepšili vyhliadky pacientov na zvládanie atakov migrény. Odporúča sa „včasná intervencia“, čiže užitie triptánov skôr, ako záchvat prejde do úplného rozvinutia. Po zabratí triptánmi môže dôjsť k opätovnému návratu bolesti, a vtedy sa odporúča po dvoch hodinách užiť dávku lieku znova. Niekedy pacienti užijú triptán aj tam, kde by inak užili nešpecifický liek. Veľká časť triptánov je v súčasnej dobe hradená zdravotnými poisťovňami, tým sú finančne dostupné pre pacientov a tak dochádza k nadužívaniu týchto liekov (Mastík J., 2007, Hofericová B., 2021).

Antimigrenóznym mechanizmom účinkov triptánov je komplexný. Stimuluje sérotonínové 5-HT<sub>1B</sub> a 5-HT<sub>1D</sub> receptory. Pomocou týchto receptorov spôsobuje selektívnu vazokonstrikciu dilatovaných subdurálnych cerebrálnych tepien. Dráždením týchto agonistov sérotonínových receptorov dochádza k blokovaniu vyplavovaných vazoaktívnych peptidov a tým sa spomaľuje prepuknutie perivaskulárneho neurogénneho zápalu. Pokračujú v stupňovaní senzorickej prahu neurónov trigemino-vaskulárneho

systemu, bránia prenosu aktivít trojklanného nervu (Mastík J., 2007, súhrn údajov o liečivom prípravku).

Prehľad vybraných zástupcov zo skupiny triptánov (Mastík J., 2007, Nežádal T., 2019):

**Sumatriptán** – jeho prednosť vyplýva z možností výberu rôznych liekových foriem (tablety 50 a 100 mg, nosný sprej a subkutánna injekcia), rýchly nástup účinku (biologický polčas eliminácie sú 2 hodiny), vysoká účinnosť a tolerancia. Antimigrenózne účinky pozorujeme už pri dávke 50 mg. Na trhu sú aj rýchle rozpustné tablety tzv. Sprintab so silou 50 a 100 mg, prvá úľava po 30, resp. 17 min. Nežiadúce účinky sumatriptánu sú spavosť, únava, malátnosť, nauzea, závrat, prekolaps, parestézia na hlave, tvári, šiji a končatinách, bolesti vo svaloch. Kontraindikáciami sú infarkt myokardu, srdečná ischemická choroba, Prinzmetalová angína pectoris, tranzitórne ischemické ataky, a taktiež cievná mozgová príhoda v anamnéze.

**Naratriptán** – je účinný v dávke 2,5 mg p.o.. Farmakologický profil je podobný ako pri sumatriptánoch. Má lepšiu biologickú dostupnosť a vyššiu lipofilitu. Nástup účinku je pomalší, ale návratnosť bolestí je oveľa nižšia ako pri sumatriptánoch. Výskyt nežiadúcich účinkov je nízky. Naratriptán je odporúčaný aj na krátkodobú profylaxiu bolesti hlavy pri menštruačnej migréne. Podáva sa počas 5 dní v jednej alebo dvoch denných dávkach.

**Eletriptán** – na trhu je k dispozícii vo forme tabliet 20 mg, 40 mg, 80 mg. To nám dovoľuje cieleňú titráciu podľa závažnosti záchvatu. Pacientmi veľmi dobre znášaný, účinok nastupuje v priemere do 1 hod a pretrváva 8–12 hod. Patrí k najsilnejším z triptánov II. generácie. V porovnaní so sumatriptánom má nižšie riziko výskytu kontrakcií koronárnych tepien. Má vyššiu schopnosť afinity k *a. meningeae media* ako ku koronárnym cievam. Má najvyšší „therapeutic gain“ zo všetkých perorálnych triptánov v ČR: 42 % u 80 mg a 37 % u 40 mg a tiež sa udáva, že má najnižší výskyt rekurencií, spolu s naratriptánom a frovatriptánom.



**Frovatriptán** – účinný je v dávke 2,5 mg p.o.. S porovnaním s ostatnými triptánmi jeho účinnosť je nízka – 38 %. Má najdlhší biologický polčas eliminácie a návrat bolesti hlavy je taktiež nižší ako pri ostatných triptánov. Veľmi dobre je znášaný aj pacientmi s kardiovaskulárnymi rizikovými faktormi. Nežiaduce účinky má zriedkavé a dobré výsledky ukázali aj štúdie na pacientkach s menštruačnou migrénou tak v akútnej liečbe ako aj v profylaktickej v čase 6 dní počas 3 menštruačných cyklov za sebou (Waberžinek G., 2007, Silberstein SD. et al., 2004, MacGregor EA. et al., 2005).

Spomeniem (Diener HC. et al., 2019, Nežádal T., 2018), že k triptánom patria ešte almotriptán (v Českej republike neregistrovaný), rizatriptán (dostupnosť ukončená v ČR), zolmitriptán (dostupnosť ukončená). Podľa Tomáša Nežádala (2018) nižšie uvádzam prehľad triptánov (tabuľka 4) spolu s farmakokinetickými parametrami a ich dostupnosťami.

Tabuľka 4 Prehľad triptánov

<b>Triptán (dávka)</b>	<b>Nástup účinku</b>	<b>Eliminačný polčas (h)</b>	<b>Dostupnosť v ČR</b>
<b>Almotriptán 6,25–12,5 mg</b>	30–60 min	3–4	Neregistrovaný
<b>Eletriptán 40–80 mg</b>	30–60 min	4	Bežná
<b>Frovatriptán 2,5 mg</b>	2 hod.	25	Nedostupný
<b>Naratriptán 2,5 mg</b>	1–3 hod.	6	K dispozícii
<b>Rizatriptán 5–10 mg</b>	30–60 min	2–3	Ukončená 2.1.2017
<b>Sumatriptán</b>	30–60 min	2–3	Bežná
<b>50–100 mg p.o.</b>	10–15 mg		
<b>20 mg i.n.</b>	10 min		
<b>6 mg s.c.</b>			
<b>Zolmitriptán</b>	30–60 min	2–3	Ukončená
<b>2,5–5 mg p.o.</b>	10–15 min		26.3.2018
<b>5 mg i.n.</b>			

*i.n.* – intranazálne, *p. o.* – perorálne, *s. c.* – subkutánne.

Všetky triptány potláčajú okrem bolesti aj všetky pôvodné symptómy migrény, ako je nauzea, vomitus, precitlivosť na vonkajšie podnety. Kontraindikáciami sú ICHS, cievna mozgová príhoda, ťažká hypertenzia alebo tranzitórny ischemický tlak v anamnéze. Máme byť opatrní pri podávaní triptánov pacientom nad 50 rokov. Chorým pacientom nad 65 rokov by sa triptány vôbec podávať nemali s ohľadom

na kontraindikáciu kardiovaskulárnych ochorení. To isté platí aj pri pacientoch s proťahovanou aurou (Medová E., 2005).

#### **2.3.3.1.3 Nové farmakologické možnosti akútnej liečby migrény**

V súčasnosti liečba akútneho ataku migrény prostredníctvom triptánov sa javí optimálnou, ale má určité obmedzenia, riziká. Kontraindikované sú u pacientov s infarktom myokardu, ischemickou chorobou srdca, arytmiami, cievnu mozgovou príhodou, poškodením pečene, nekontrolovanou artériovou hypertenziou. Vyskytujú sa aj nežiaduce účinky, ako parestézie, alergie, malátnosť, bolesť na hrudi. Tieto faktory motivujú vedecké tímy k hľadaniu nových, účinnejších a bezpečnejších liečiv (Tumová I., 2020).

Nad'alej prebiehajú klinické skúšania s tzv. **ditany**. Napr. **lasmiditan**, selektívny agonista sérotonínového receptora 5-HT<sub>1F</sub>. Výhodou selektívneho ovplyvnenia 1F receptora je absencia vazokonstriktívnych nežiadúcich účinkov. Bol preukázaný signifikantný efekt v ústupe bolesti hlavy do 2 hod. po podaní a aj pri ďalších sledovaných parametroch, ako sú nauzea a svetloplachosť (Nežádal T., 2018).

Výsledky klinických skúšok sú veľmi perspektívne. Lasmiditan v dávke 200 mg, ale aj 100 mg bol účinný a tolerovaný pacientmi s vysokým kardiovaskulárnym rizikom. Sú predpoklady, že lasmiditan bude liekom druhej voľby pre pacientov, ktorí neadekvátne reagovali na liečbu triptánmi alebo liečivo prvej línie pre pacientov s kardiovaskulárnym rizikom (Kuca B. et al., 2018, Tumová I., 2020).

#### **2.3.3.2 Preventívna (profylaktická) liečba migrény**

Základnou úlohou preventívnej liečby je redukcia počtov, trvaní, intenzít a závažností migrenózných záchvatov. Preventívnu liečbu nasadzujeme (Hofericová B., 2021) u pacientov v prípade, ak je frekvencia záchvatov migrény  $\geq 2$  ataky za mesiac (odporúčania Európskej federácie neurologických spoločností a European Headache Federation). Pri záchvatoch dochádza k zníženej kvalite života, v pracovných činnostiach sú limitovaní, obmedzovaní pri dochádzke do školy. Taktiež nereagujú na predchádzajúcu abortívnu liečbu. V Českej republike je preventívna liečba odporúčaná u pacientov s  $\geq 4$  dňami migrenózneho bolesti hlavy. A v neposlednom rade zabrániť prechodu epizodickej migrény do chronickej formy onemocnenia. Tiež je potrebné uvážiť, či nasadená liečba prinesie lepší výsledok, keďže v preventívnej liečbe sa

vyskytujú možné vedľajšie účinky pri používaní tejto liečby (napr. spomalenie srdcového rytmu, nedostatočná činnosť obličiek, glaukóm s úzkym uhlom). Preventívnu liečbu nemôžeme používať krátkodobo, pretože nie je možné posúdiť účinnosť takejto liečby. Účinnosť liečby hodnotíme minimálne po troch mesiacoch.

Na základe odporúčaní predných medzinárodných neurologických spoločností (*European Federation of the Neurological Societies, European Academy of Neurology, a American Academy of Neurology*), môžeme profylakticky pôsobiace liečivá rozdeliť na **lieky prvej voľby**: topiramát, valproát, metoprolol, propranolol, flunarizín; a **lieky druhej voľby**: amitriptylín, venlafaxín, bisoprolol, naproxén (podľa Niedermayerovej I., 2021, Hofericovej B., 2021).

Podľa odporúčania Štátneho ústavu pre kontrolu liečiv v Českej republike tieto lieky prvej a druhej voľby delíme ďalej do piatich skupín (vid'. tabuľka 5).

*Tabuľka 5* Prehľad skupín profylaktickej liečby v ČR

<b>Skupina</b>	<b>Léčivo</b>
<b>1</b>	topiramát
<b>2</b>	valproát*
<b>3</b>	betablokátory (metoprolol, propranolol**, bisoprolol**)
<b>4</b>	antidepresíva (amitriptylín, venlafaxín**)
<b>5</b>	blokátory kalciových kanálov (flunarizín***, cinarizín)

*\* liek kontraindikovaný u žien v plodnom veku; \*\* lieky neregistrované na liečbu migrény s potvrdenou účinnosťou; \*\*\*skôr registrovaný v Českej republike pri terapii migrény.*

Z pohľadu odborníkov z praxe (Niedermayerová I., 2021) je dôležitá stratégia tejto liečby a aj jej načasovanie. Zvolený prípravok na liečbu migrény musí vyhovovať predovšetkým pacientovi a zároveň musíme vychádzať aj z komorbidít pacienta (Príloha B). Liečbu začíname jedným profylaktikom (monoterapia) a ak dôjde k zlyhaniu tejto terapie, zvolíme podávanie druhého alebo ďalšieho lieku z inej liekovej skupiny. Neoddeliteľnou súčasťou úspechu preventívnej liečby je aj starostlivá edukácia pacienta.

V tabuľke č. 6 uvádzam dávkovanie, nežiadúce účinky a kontraindikácie preparátov v profylaktickej liečbe (Novotná I., 2020, Hofericová B., 2021).

Tabuľka 6 Prehľad preparátov prvej a druhej voľby v profylaktickej liečbe migrény

<b>Preparát</b>	<b>Denná dávka (mg)</b>	<b>Nežiadúce účinky</b>	<b>Kontraindikácie</b>
<b>Topiramát</b>	25–100	úbytok na váhe, parestézie, kognitívny deficit, depresia	zlyhanie obličiek, obličkové kamene, glaukóm s úzkym uhľom
<b>valproát sodný*</b>	500–1 800	únava, tremor, vypadávanie vlasov, priberanie na váhe	Ženy v plodnom veku, zápal pečene
<b>propranolol **</b>	40–240	spomalenie srdcového rytmu, erektilná dysfunkcia, zníženie krvného tlaku, depresia, únava	bradykardia, astma, srdcové zlyhávanie
<b>metoprolol</b>	50-200	spomalenie srdcového rytmu, erektilná dysfunkcia, zníženie krvného tlaku, depresia, únava,	bradykardia, astma, srdcové zlyhávanie
<b>flunarizín ***</b>	5–10	depresia, extrapyramidový symptóm	depresia, extrapyramidový symptóm
<b>amitriptylín</b>	25–150	únava, sucho v ústach, priberanie na váhe, závrat	srdcové zlyhávanie, glaukóm,
<b>naproxén</b>	2 x 250–550	poruchy trávenia	vredová choroba, srdcové zlyhávanie
<b>bisoprolol **</b>	5–10	spomalenie rytmu srdca, erektilná dysfunkcia, zníženie krvného tlaku, depresia, únava	bradykardia, astma, srdcové zlyhávanie

\* - kontraindikovaný u žien vo fertilnom veku, \*\* - v ČR neregistrovaný na liečbu migrény, \*\*\* - v ČR širšie využitie limitované (vysoký doplatok pacientom)

### 2.3.3.2.1 Stručná charakterizácia liečiv v profylaktickej liečbe

#### I. Betablokátory:

Betablokátory sa najčastejšie používajú v prevencii migrény najmä pri pacientoch, ktorí majú vysoký alebo kolísavý tlak. Znižujú aktivitu sympatiku prostredníctvom blokády adrenergných receptorov. Predpokladá sa útlm činnosti  $\beta_1$ -sprostredkovaného mechanizmu pri centrálnych receptoroch a protichodnosť interakcie s 5-HT<sub>2B</sub> receptormi. Centrálny mechanizmus betablokátorov môže byť sprostredkovaný:

- utlmenie centrálnych beta-receptorov, ktoré interferujú s adrenergnými dráhami,
- vzájomným pôsobením s 5-HT receptormi,
- prekříženou moduláciou sérotonínového systému.

Betablokátory sú skupina liekov, ktoré môžu spôsobovať nežiadúce príznaky: únavu, ospalosť, letargiu, depresie, poruchy pamäti; gastrointestinálne problémy, ortostatickú hypotenziu a bradykardiu. Existuje riziko po podaní betablokátorov k následnej cievnej mozgovej príhode v prípadoch migrény s aurou (Donáth V., 2003).

Medzi zástupcov v tejto indikácii patria (prevzaté Kotas R., 2006):

- **metoprolol** – selektívny betablokátor s krátkym biologickým polčasom. Najčastejšie podávaný v terapeutickej dávke 100–200 mg/deň p.o., kedy začíname najnižšou dávkou 2 x 50 mg p.o. a pomaly zvyšujeme podľa znášateľnosti; sú dané aj iné liekové formy, podávajúce sa jedenkrát denne
- **propranolol** – neselektívny betablokátor s biologickým polčasom 4 – 6 hod.; terapeutická nameraná dávka je od 40-240 mg/deň p.o., začíname s 20 mg dvakrát denne p.o. a zvyšujeme podľa účinkov až do 240 mg na deň p.o.; v Českej republike nie je k dispozícii.

#### II. Blokátory kalciových kanálov:

Napriek počiatočným nádejam, blokátory kalciových kanálov nespĺnili očakávania. V liečbe sa rátalo s ich schopnosťou kontrakcie hladkých svalov, ako aj s inhibíciou na Ca<sup>2+</sup> závislých enzýmov zúčastňujúcich sa na produkcii prostaglandínov. Majú schopnosť blokovat' uvoľňovanie sérotonínu (5-HT). Zasahujú do mechanizmu sterilného neurovaskulárneho zápalu a bránia pri vzniku a šírení kortikálnej depresie. Nežiadúce účinky sú závraty, bolesti hlavy, depresie, tremor, gastrointestinálny

diskomfort, vazomotorické zmeny, ortostatická hypotenzia a bradykardia (Donáth V., 2003).

Z používaných látok v tejto indikácii možno uviesť:

- **flunarizín** – začíname terapeutickou dávkou 5–10 mg/deň, vždy večernou dávkou 1 x 5 mg/deň; najčastejším vedľajším účinkom je zvýšená chuť do jedla a tým aj zvyšovanie hmotnosti
- **cinarizín** – terapeutická dávka je 75 mg/deň, ale opäť začíname nízkou dávkou 2–3 x denne 25 mg (Medová E., 2005).

### III. Antiepileptiká (Antikonvulzíva)

Hypotéza profylaktického účinku antiepileptík v rozvoji ataku migrény je tlmenie aktivity 5-HT neurónov v *raphe dorsalis*. Tým sa zmiernujú bolesti hlavy. Z používaných liečiv sa najviac uplatnili:

- **kyselina valproová** - najčastejšie vo forme **sodnej soli**, ale sú dostupné i preparáty s riadeným uvoľňovaním obsahujúce buď obyčajnú zmes kyseliny valproovej a jej sodnej soli, alebo tzv. **divalproex**, čo je stabilný koordinačný komplex kyseliny a sodnej soli valproátu; valproát tlmí činnosť 5-HT neurónov, čím sa bolesti hlavy zmiernujú; terapeutická dávka valproátu je 250–500 mg/deň v dvoch dávkach, vystačíme aj s nižšou dávkou aká je nutná pri epilepsii; vedľajšími účinkami sú ťažkosti s trávením, kontraindikáciou je zápal pankreasu, závažné ochorenie pečene, hematologické ochorenia vrátane trombocytopenie, pancytopenie a stavy krvácania; divalproex v Českej republike nie je registrovaný (Donáth V., 2003).
- **topiramát** – je najnovším antiepileptikom v profylaxii migrény; doporučená denná dávka je 25-100 mg/deň, úvodná dávka je 25 mg na noc a v týždenných intervaloch sa zvyšuje o 25 mg (Špalek P., 2009); nežiadúce účinky sú parestézie, poruchy chuti, anorexia s následnou stratou telesnej hmotnosti a poruchy pamäti; v roku 2011 FDA oznámila zvýšené riziko vývoja rázštetu pery a podnebia u dojčiat narodených ženám, ktoré boli počas tehotenstva liečené topiramátom; topiramát preto zaradili do kategórie D fetálneho rizika, tj., že existuje pozitívny dôkaz o riziku fetálneho poškodenia u ľudí (Donáth V., 2018).

Ďalej existuje niekoľko pozitívnych klinických hodnotení (Bermejo PE. et al., 2010) s **levetiracetamom**, **zonisamidom**. V terapii migrény v ČR však nie sú registrované.

#### IV. Antidepresíva

Zo všetkých skupín antidepresív, ktoré sa užívajú v prevencii migrény, sa najviac uplatnili látky pôsobiace na spätné vychytávanie sérotonínu a noradrenalínu, teda látky zo skupín tricyklických antidepresív (TCA) a inhibítorov spätného vychytávania sérotonínu a noradrenalínu (SNRI). Preukázateľné účinky majú iba **tricyklické antidepresíva (TCA)** (Couch R. et al., 1976, Silberstein SD. et Goadsby PJ., 2002). Nežiaduce účinky sú časté: suchosť v ústach, zvýšená chuť k jedlu, závraty, tráviace ťažkosti, hmlisté videnie, retencia moču, ortostatická hypotenzia, reflexná tachykardia a palpitácia. Antidepresíva typu **SSRI** (selektívne inhibítory spätného vychytávania sérotonínu) majú len sporný účinok (Silberstein SD. et Goadsby PJ., 2002) v preventívnej liečbe migrény. Majú význam v liečbe hlavne komorbidnej depresie (Donáth V., 2018).

V preventívnej liečbe migrény sa uplatnili:

- **amitriptylín** – tricyklické antidepresívum a analgetikum, ktoré preferujeme pri pacientoch so súčasnou tenznou bolesťou hlavy, depresiou, poruchami spánku; depresia je spájaná so samovražednými sklonmi, preto je potrebné pacientov pozorne sledovať; začíname nízkou dávkou z dôvodu vedľajších účinkov ako je priberanie na váhe, sucho v ústach, ospalosť; musíme titrovať pomaly (Hofericová B., 2021); začíname prvou dávkou od 10–25 mg vo večerných hodinách, celá dávka na deň sa pohybuje od 25–150 mg
- **venlafaxín** – antidepresívum zo skupiny SNRI (selektívny inhibítor spätného vychytávania noradrenalínu a sérotonínu), odporúčaná denná dávka sa pohybuje 37,5 resp. 75–150 mg/deň
- **nortriptylín** a ani **fluoxetín** podľa najnovších odporúčaní AAN alebo EFNS nie sú zaradené ako účinná profylaxia migrény (Donáth V., 2018, Nežádal T., 2018).

#### V. Antagonisti sérotonínu

Sú to látky, ktoré blokujú sérotonínové 5-HT<sub>2B</sub> a 5-HT<sub>2C</sub> receptory. V profylaktickej liečbe migrény sa používajú na základe SPC (súhrn charakteristických

vlastností lieku). Indikujú sa iba v prípadoch ťažkých migrén, keď predošlé profylaktické lieky nie sú účinné.

Najznámejšie látky antagonistov sérotonínu sú:

- **pizotifén** – začíname večernou dávkou 500 mg a zvyšujeme do 1500 mg/deň v troch denných dávkach po 500 mg; v 60.–70. rokoch 20. storočia patril k najužívanejším profylaktikám; znižuje agregabilitu trombocytov, inhibuje permeabilizujúci účinok sérotonínu, má zároveň účinky antihistaminové a slabo anticholinergné; na druhú stranu znižuje pozornosť, vyvoláva ospalosť a výrazne zvyšuje chuť do jedla (Medová E., 2005); v ČR bol k dispozícii ako variant terapie u pacientov s rezistentnou migrénou, výroba bola zastavená pred niekoľkými rokmi (Nežádal T., 2018)
- **methysergid** – antagonist 5-HT<sub>2</sub> receptorov a agonista 5-HT<sub>1B/D</sub> receptorov; začíname dennou dávkou 1 mg, ktorú postupne zvyšujeme po uplynutí dvoch až troch dní do celkovej dávky 8 mg/deň; jeho užívanie je výrazne limitované výskytom retroperitoneálnej a retropleurálnej fibrózy, najmä pri dlhodobejšie terapii; ak sa plánuje užívať dlhodobejšie, odporúča sa prerušiť liečbu na 1 mesiac, v priebehu liečby sú potrebné vyšetrenia RTG pľúc, poprípade absolvovať abdominálnu magnetickú rezonanciu (Donáth V., 2003)
- **cyproheptadín** – podávame v celkovej dennej dávke 4 mg; antagonist 5-HT<sub>2</sub>, histaminových H<sub>1</sub> a muskarinových cholinergných receptorov; môže inhibovať rast detí a medzi časté vedľajšie účinky patrí sedácia, zvýšená hmotnosť, pocit sucha v ústach, závraty, nauzea a opuchy členkov (Donáth V., 2018).

## VI. Nesteroidné antireumatiká (NSA)

Ukázali sa účinné nielen pri liečbe akútnych záchvatov migrény, ale aj v profylaktickej liečbe. Účinkujú prostredníctvom inhibície syntézy prostaglandínov, ovplyvňovaním agregability trombocytov a tlmením neurogénneho zápalu. Majú protizápalové, analgetické a antipyretické vlastnosti, nemajú sedatívny účinok. Najpoužívanejší je **naproxén** v dennej dávke 1000 mg, **ibuprofén** (400–800 mg), **fenoprofén** (1600–3000 mg) a **ketoprofén** (150 mg). Forma tejto profylaxie je predpísaná hlavne pri menštruačnej migréne s nepravidelnou menštruáciou. Pri dlhodobom užívaní NSA existuje obava zo zvýšenia nežiadúcich prejavov – najmä gastrointestinálnych a hepatálnych (Špalek P., 2009).



## VII. Iná farmakoterapia

**Magnézium** – perorálne užívanie magnéziumlaktátu 3 x 0,5-1 g/deň môže u niektorých pacientov mať určitý profylaktický účinok. Intravenózne podanie megnéziumsulfátu môže niekedy viesť k rýchlej úľave pri ataku migrény (Špalek P., 2009).

**Botulotoxín typ A** – v dávke 75-260 jednotiek potvrdila bezpečnosť a dobrú toleranciu metaanalýza zo 4 dvojito slepých štúdií zahrňujúcich pacientov s chronickou migrénou v roku 2014 (Diener et al., 2014). Táto liečba je prvou a doposiaľ jedinou schválenou terapeutickou možnosťou v indikácii preventívnej liečby chronickej migrény. V Českej republike je registrovaný od roku 2012. Zo strany zdravotných poisťovní v súčasnej dobe nie je hrađený (Bártková A., 2017).

**Riboflavín** - 400 mg denne, **koenzým Q10** - 100 mg 3x denne, používanie týchto prípravkov sa v niektorých štúdiách ich pôsobenie ukazovalo účinné pri porovnaní s placebom, avšak tieto výsledky sa dostatočne nepotvrdili. Napriek tomu boli zaradené do úrovne C v odporúčaní AAN aj EFNS (Donáth V., 2018).

Lieky, ktoré sa užívajú v preventívnej liečbe migrény boli objavené empiricky. Budúcnosť preventívnej aj akútnej farmakoterapie migrény je spojená s vývojom liekov, ktoré budú reagovať na neustále sa rozširujúce vedomosti o patofyziológii migrény (Špalek P., 2009). V súčasnosti už sa aj vyvinuli.

### 2.3.4 Monoklonálne protilátky

Na prvý pohľad sa zdá, že na akútnu a preventívnu liečbu migrény máme širokú paletu dostupných liečiv. Treba však poznamenať, že ich účinnosť je v mnohých prípadoch diskutabilná. Vývoj nových farmák – antimigreník s akútnym aj preventívnym účinkom má veľký význam, rovnako ako pokrok v manažmente pacientov s migrénou. Pozornosť vedeckých tímov sa v súčasnosti zameriava na skupinu látok fungujúcich na špecifickej molekulárnej dráhe v oblasti jednej dôležitej molekuly *Calcitonine gene-related peptide* (CGRP). Monoklonálne protilátky stoja v centre záujmu biologickej liečby cielenej na liečbu migrény. Sú namierené proti konkrétnemu receptoru a je možné využiť ich neutralizačný alebo blokovací efekt (Viktorová K. et Homolová – Richtrová N., 2019).

CGRP je neuropeptid uvoľňujúci sa z trigeminových perivaskulárnych nervových zakončení, dilatuje cerebrálne a durálne cievy, degranuluje mastocyty a participuje na

prenose bolesti. CGRP je členom kalcitonínovej rodiny peptidov pozostávajúcich z kalcitonínu, amylinu, adrenomedulínu, intermedinu a peptidu stimulujúceho kalcitonínový receptor. Tento peptid u ľudí existuje v dvoch formách: CGRP alfa ( $\alpha$ -CGRP) a CGRP beta ( $\beta$ -CGRP).  $\alpha$ -CGRP je neuropeptid zložený z 37 aminokyselín, vyskytujúci sa v mnohých miestach centrálného a periférneho nervového systému a bol pri ňom preukázaný priamy vzťah k aktuálnemu záchvatu migrény (Goadsby PJ. et al., 1990). Bola preukázaná zvýšená hladina CGRP pri záchvate migrény v sére z vena jugularis. Stimuláciou *ganglion trigeminale* stúpli hladiny CGRP v kraniálnej cirkulácii a po podaní sumatriptánu a dihydroergotamínu boli tieto hladiny významne znížené. A naopak, intravenóznym podaním CGRP došlo k vyvolaniu bolesti u migrénikov, u zdravých jedincov nie. Tým sa potvrdila kľúčová úloha CGRP pri vzniku ataku migrény (Nežádal T. et al., 2020a). Výsledky štúdií nám naznačujú, že pri migréne aktivácia trigeminových nervov uvoľňuje CGRP a ďalšie peptidy, ktoré spôsobujú uvoľňovanie prozápalových mediátorov. Uvoľňujú sa v priebehu hodín a dní v súlade so 4 až 72 hodinovým trvaním typickej epizodickej migrény. Štúdie (Durham PL., 2006) ukázali, že intravenózna infúzia CGRP vyvolala migrenózne bolesti hlavy u pacientov s migrénou (Tumová I., 2020).

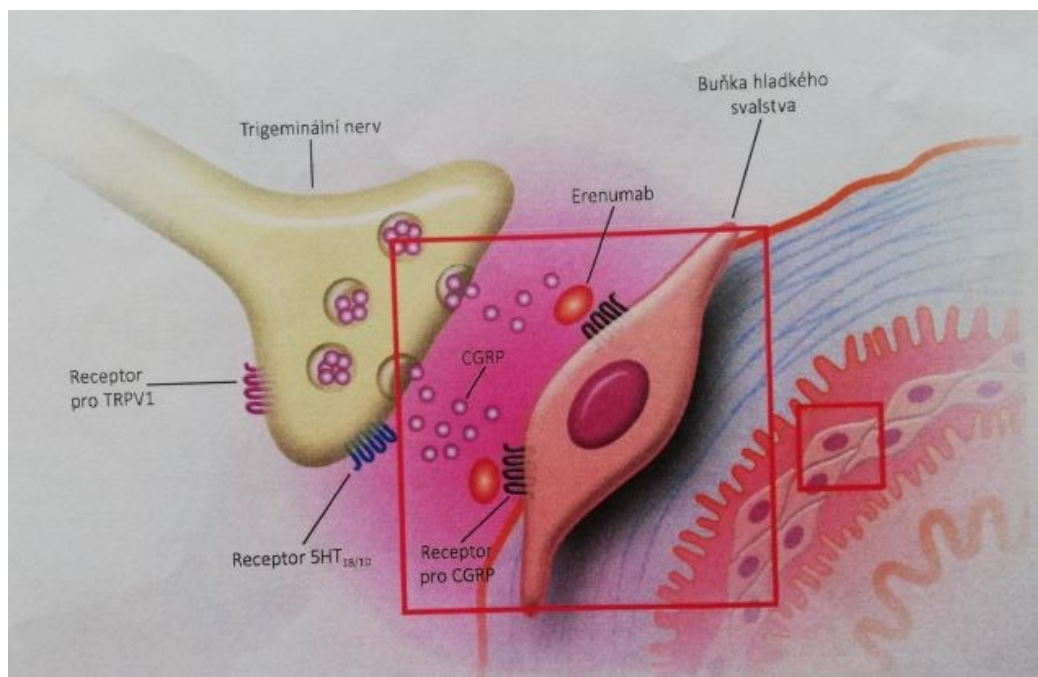
V súčasnej dobe máme perspektívne k dispozícii práve monoklonálne protilátky v profylaktickej liečbe migrény. Tieto monoklonálne protilátky zasahujú cielene do patofyziológie migrény. K anti-CGRP protilátkam sa radia **eptinezumab** (bol schválený 21. 2. 2020 americkým Úradom pre kontrolu potravín a liečiv – FDA na preventívnu liečbu migrény u dospelých), **fremanezumab**, **galkanezumab** a **erenumab**. Erenumab blokuje receptor pre CGRP zatiaľ čo zostávajúce protilátky sú zamerané proti ligandom CGRP receptora, ktoré neutralizujú. Všetky štyri molekuly boli skúšané pre liečbu epizodickej aj chronickej migrény v klinických štúdiách fázy II. Účinnosť a bezpečnosť monoklonálnych protilátok bola potvrdená klinickým hodnotením fázy III. Po týchto hodnoteniach došlo aj k schváleniu tejto novej terapie FDA a EMA (erenumab 17.5.2018 FDA, 30.7.2018 EMA; fremanezumab 14.9.2018 FDA, 1.4.2019 EMA; galkanezumab 27.9.2018 FDA, 17.11.2018 EMA).

Výhodou monoklonálnych protilátok anti-CGRP je ich vysoká špecifita, nízka toxicita, dlhý polčas eliminácie. Nemetabolizujú sa v pečeni ani neeliminujú obličkami (Tumová I., 2020). Liečba anti-CGRP protilátkami predstavuje prielom v terapii migrény. Táto profylaktická liečba je ako prvá založená na vedomostiach a znalostiach o patofyziológii migrény. Je špecifická, bezpečná, účinná, s dlhodobým efektom.

Poukazuje na začiatok novej éry v liečbe migrény (Grünermelová M. et Nežádal T., 2020).

### ***Erenumab***

Radí sa medzi prvý prípravok z tejto novej skupiny liečiv pri terapii epizodickej a chronickej migrény. Erenumab je humánna monoklonálna protilátka, ktorá sa viaže na receptor kalcitonínovému génu príbuzného peptidu (calcitonin gene-related peptide, CGRP). CGRP receptor sa nachádza na miestach, ktoré sú relevantné pre patofyziológiu migrény, ako napríklad *ganglion trigeminale*. Erenumab silne a špecificky súťaží o väzbové miesto s CGRP a inhibuje jeho pôsobenie na CGRP receptor, nemá však žiadnu významnú aktivitu voči iným receptorom kalcitonínovej skupiny (obr. 3). V zemiach Európskej únie je dostupný pod názvom Aimovig. Predpisuje sa v profylaxii migrény u dospelých, ktorí trpia migrénou najmenej štyri dni v mesiaci. Liečbu môže začať iba lekár so skúsenosťami v diagnostike migrény a terapie (Marková J., 2018).



**Obrázok 3** Mechanizmus účinku erenumabu podľa Goadsby PJ. et al.,1993

5HT<sub>1B/1D</sub> – podskupina sérotonínových receptorov; CGRP – calcitonin – related peptide; TRPV1 – transient receptor potential vanilloid 1

Pri stimulácii trigeminovaskulárneho systému sa z perivaskulárnych nervových zakončení uvoľňujú neurotransmitery: CGRP, substancia P, neurokinín A. Uvedené

mediátory vedú k vazodilatácii meningeálnych ciev, k extravazácii plazmy a ku vzniku sterilného perivaskulárneho zápalu – práve tento dej je zodpovedný za bolesť hlavy pri migréne (Marková J., 2018).

Pri klinických štúdiách boli potvrdené účinky a bezpečnosť užívania erenumabu (Raffaelli B. et al., 2019). Najčastejšie nežiadúce účinky sa zaznamenali reakcie v mieste vpichu (svrbenie, svalové kŕče) a zápcha. Odporúčanou dávkou je 70 mg každé 4 týždne. Prospešnou dávkou pre niektorých pacientov môže byť aj 140 mg každé 4 týždne. Dávka 140 mg sa môže podávať buď ako jedna subkutánna injekcia/pero alebo dve subkutánne injekcie po 70 mg. Prínos sa prejaví do 3 mesiacov (Tumová I., 2020).

### ***Fremanezumab***

Monoklonálna protilátka fremanezumab sa selektívne viaže na ligand (calcitonín) CGRP a blokuje väzbu oboch izoforiem CGRP ( $\alpha$ - a  $\beta$ -CGRP) na receptor CGRP. Calcitonín gene-related peptide má vazodilatačné účinky a funguje ako neurotransmitter bolesti v trigemínovom systéme (Matalová P., 2019).

Fremanezumab je vhodný pre pacientov s epizodickou alebo chronickou migrénou. Je to humanizovaná CGRP protilátka v súčasnosti užívaná v špecifickej profylaktickej liečbe migrény. Pri lieku fremanezumab v štúdií fázy III sa porovnávali dva dávkovacie režimy fremanezumabu s placebom na prevenciu chronickej migrény (Silberstein S. D. et al., 2017). Pacienti s epizodickou migrénou (definovanou ako bolesť hlavy akéhokoľvek trvania alebo závažnosti  $\geq 15$  dní v mesiaci a migréna  $\geq 8$  dní v mesiaci) boli rozdelení do troch skupín: fremanezumab štvrťročne (675 mg na začiatku a placebo v 4. a 8. týždni), fremanezumab mesačne (675 mg na začiatku a 225 mg v 4. a 8. týždni) alebo zodpovedajúce placebo. Fremanezumab aj placebo sa podávali formou subkutánnej injekcie. Po 12 týždňoch došlo k zníženiu priemerného počtu dní bolesti hlavy za mesiac aspoň o 50 %, 38 % v skupine s fremanezumabom raz štvrťrok, 41 % v skupine s fremanezumabom raz za mesiac a 18 % v skupine s placebom. Čiže po tejto 12 týždňovej štúdií viedlo k nižšej frekvencii bolestí hlavy užívanie fremanezumabu oproti užívanému placebu. Vyskytli sa pri tom abnormality (odchýlky od normy) funkcie pečene. Aj reakcie v mieste vpichu na liek boli časté.

V súčasnosti dĺžka doby podávania fremanezumabu nie je určená. Je možné však v tom pokračovať na základe tolerancie a efektu liečby. Navrhuje sa možnosť prerušiť

s pacientom liečbu, ktorá bola podávaná 12 mesiacov. Po dohode na dobu maximálne šiestich mesiacov sa preruší a podľa stavu sa k nej môže pacient vrátiť (Nežádal T. et al., 2020a).

### ***Galkanezumab***

Galkanezumab je humanizovaná monoklonálna protilátka typu IgG4 (imunoglobulín G4). Mechanizmus účinku je väzba na kalcitonínovému génu príbuzný peptid, čím zabraňuje jeho biologickej aktivite.

Aj tento liek je určený pre pacientov s epizodickou migrénou alebo chronickou migrénou. Je podávaný v liekovej forme injekčného roztoku v jednorazovom pere. Jedno pero obsahuje 120 mg galkanezumabu v 1 ml. Taktiež sa podáva subkutánne. Celková dávka pri prvej aplikácii je 240 mg (z dvoch injekčných pier) a potom každý mesiac dávka 120 mg z jedného injekčného pera. Tiež je odporúčané pred aplikáciou injekčný roztok nechať 30 minút pri izbovej teplote (Řehulka P., 2021).

Významné zníženie počtu migrenózných dní v mesiaci preukázala štúdia EVOLVE-1 (Skljarevski V. et al., 2018) u pacientov s epizodickou migrénou, pri 120 mg a pri 240 mg o 4,7 dní v porovnaní s placebom (2,8 dňa). V ďalšej štúdii EVOLVE-2 bola redukcia migrenózných dní v mesiaci podobná: 4,3 (120 mg), 4,2 (240 mg), 2,3 (placebo). V 12 mesačnej otvorenej štúdii fázy III poklesol počet migrenózných dní v mesiaci o 5,6 (120 mg) alebo 6,5 dní (240 mg) u epizodickej migrény po podaní galkanezumabu. Pri podávaní galkanezumabu 300 mg s.c. jedenkrát mesačne bol ako jedinej monoklonálnej protilátke v súčasnosti preukázaný efekt pri epizodickej forme cluster headache (Nežádal T. et al., 2020a, Goadsby PJ. et al., 2019).

Najčastejšími nežiadúcimi účinkami pri dávke 120 mg boli podobné ako pri predchádzajúcich monoklonálnych protilátkach. Sú to bolesti v mieste vpichu, reakcie v mieste vpichu (erytém, pruritus, podliatina alebo opuch), závrat, zápcha (Řehulka P., 2021).

Pri *post hoc* analýze u galkanezumabu bol preukázaný efekt liečby aj u ťažšie liečiteľnej skupiny pacientov s MOH. Prispel k redukovaniu podielu nemocných s MOH (Šimůnková M., 2021).

## ***Eptinezumab***

Eptinezumab sa zatiaľ ako jediná monoklonálna protilátka podáva vo forme 30-minútovej i.v. infúzie raz za 12 týždňov. Takto aplikovaný i.v. inhibuje vznik záchvatu už počas prvého dňa. Subkutánne podávané monoklonálne protilátky vykazujú účinnosť v priebehu prvého týždňa po aplikácii. Tak ako predchádzajúce monoklonálne protilátky aj eptinezumab je indikovaný na profylaxiu migrény pre dospelých pacientov (Tumová I., 2020).

Pri dávke 300 mg bol zistený najlepší efekt, kedy u 56,3 % pacientov bol zaznamenaný  $\geq 50\%$  pokles migrenózných dní v mesiaci (Baker B. et al., 2017). Druhý deň po podaní i.v. infúzie bola pravdepodobnosť záchvatu migrény redukovaná o 45 %. Terapia bola po celú dobu 3 mesiacov stabilná (Nežádal T. et al., 2020a).

V súčasnosti existujú štyri monoklonálne protilátky, z ktorých sa zo zdravotného poistenia v ČR uhrádzajú dve: erenumab a fremanezumab. Ešte v EÚ je schválený galkanezumab a v USA eptinezumab. V tabuľke 7 uvádzam charakteristiky a rozdiely medzi anti-CGRP monoklonálnymi protilátkami (podľa Nežádal T., 2019, Šimůnkovej M., 2020).

*Tabuľka 7* Charakteristiky a rozdiely medzi anti-CGRP protilátkami

	<i>eptinezumab</i>	<i>erenumab</i>	<i>fremanezumab</i>	<i>galkanezumab</i>
<b>Typ protilátky</b>	humanizovaná	plne humánna	humanizovaná	humanizovaná
<b>Miesto pôsobenia</b>	priama väzba na CGRP	väzba na receptor CGRP	priama väzba na CGRP	priama väzba na CGRP
<b>Indikácia</b>	EM/CM	EM/CM	EM/CM	EM/CM
<b>Podanie</b>	1x za 3 mesiace i.v.	1x za mesiac s.c.	1x za mesiac s.c. 1x za 3 mesiace s.c.	1x za mesiac s.c.
<b>Dávkovanie mg</b>	100, 300	70, 140	225, 625	120, 240
<b>Registrácia ČR</b>	nie	áno, Aimovig	áno, Ajovy	áno, Emgality
<b>Úhrada ZP</b>	nie	od 1.2.2020	od 1.5 2020	zatiaľ nie

*i.v.* – intravenózne, *s.c.* – subkutánne

## 2.4 Migréna v detstve

Aj u detí sú primárne bolesti hlavy častou diagnózou. Až 78 % detí vo veku 6–15 rokov trpí bolesťami hlavy. Sú diagnostikované tenzné bolesti hlavy, veľmi často i migrény. Detská migréna má svoje špecifiká, týkajúce sa predovšetkým lokalizácie a intenzity bolesti, sprievodných príznakov a provokačných faktorov. Diagnostické kritéria podľa revidovanej verzie ICHD-2 z roku 2003 nie sú pre detský vek vhodné a do súčasnej doby nie sú opísané bližšie kritéria pre diagnostiku migrén v detskom veku, preto sa používajú upravené diagnostické schémy (Ryzí M., 2019). Niektoré varianty migrény typické pre detský vek nie sú v oficiálnej klasifikácii zahrnuté. Nižšie uvádzam delenie migrény v detskom veku podľa oficiálnej klasifikácie ICHD-2 (Muchová M. et Ošlejšková H., 2008).

### Klasifikácia primárnych bolesti hlavy podľa ICHD-2

#### 1. Migréna

1.1 Migréna bez aury

1.2 Migréna s aurou

1.3 Periodické syndrómy v detskom veku, ktoré obvykle predchádzajú rozvoju migrény

1.3.1 Cyklické zvracanie

1.3.2 Abdominálna migréna

1.3.3 Beningné paroxyzmálne vertigo v detstve

1.4 Retinálna migréna

1.5 Komplikácie migrény

1.6 Pravdepodobná migréna

#### 2. Tenzná bolesť hlavy

#### 3. Cluster headache a ďalšie trigeminové autonómne bolesti hlavy

#### 4. Ďalšie primárne bolesti hlavy

Prvé ataky migrény sa zvyčajne objavujú v detstve pred 10. rokom (u 20 %) a v dobe dospievania pred 20. rokom (u 45 %). Prvé záchvaty migrény sa vyskytujú u chlapcov skôr ako u dievčat (priemerný vek začiatku migrény u chlapcov je 7,2 rokov, u dievčat 10,9 rokov). U chlapcov je tiež výskyt migrény pred pubertou vyšší, okolo

puberty sa to vyrovnáva a vo veku 20 rokov trpia ženy viac ako 2x častejšie migrénou než chlapi. V neskoršom veku je to až trojnásobná prevaha žien s migrenóznymi bolesťami hlavy (Muchová M. et Ošlejšková H., 2008).

Migréna u detí má špecifické znaky. Týkajú sa predovšetkým lokalizácie bolesti. Bolesť hlavy sú obojstranné, lokalizované frontálne alebo temporálne. Veľmi málo časté unilaterálne. Záchvat má kratšiu dobu trvania (1–48 hodín). Často je sprevádzaný nevoľnosťou a zvracaním. Po intenzívnom zvracaní dochádza k úľave, k vymiznutiu bolesti hlavy. Začiatok bolesti hlavy u mladších detí sa objavuje najčastejšie popoludní, po škole. U mladších adolescentov ataky začínajú okolo obeda, často vyprovokované v školskej jedálni. U starších adolescentov ataky získavajú podobný vzorec, ako u dospelých. Trpia rannými bolesťami hlavy. Mnohokrát dochádza u detí k zámene migrény za tenznú cefaleu. Je to spôsobené bilaterálnou lokalizáciou a popoludňajším atakom bolesti hlavy (Muchová M., 2009).

Diagnóza migrény u detských pacientov sa stanoví pomocou vyšetrení – EEG, CT, MR, angiografie. Slúžia na vylúčenie symptomatickej bolesti hlavy pri rôznych vnútro-lebečných procesoch. Vylúčia sa tým cievne malformácie, subarachnoidálne krvácanie či nádory (Sýkora P., 2008).

Liečba pozostáva z **nefarmakologických postupov** (odpočinok v tmavej, pokojnej miestnosti, studené obklady a spánok) a z **farmakologických postupov**, ktoré delíme na **akútnu liečbu nešpecifickú** (analgetiká a NSA) alebo **špecifickú** (antimigreniká), či liečbu **profylaktickú**.

Najväčší dôraz sa kladie na nefarmakologickú liečbu s možnosťou ovplyvniť frekvenciu bolesti hlavy. Chceme tým aktívne zapojiť pacienta do tohto procesu a nie iba pasívne ho liečiť liekmi. Ak to však nezaberá, pri deťoch je odporúčaná modifikovaná stratégia „krok za krokom“, keď sa liečba zahajuje pomocou nesteroidných antiflogistík v dostatočnej dávke pri začínajúcej bolesti hlavy. Za predpokladu, že liečba je neúspešná, je doporučené užitie triptánov (Hershey AD. et Winner PK., 2005). Najčastejšie sa pri liečbe užívajú nesteroidné antiflogistiká (ibuprofén a paracetamol) a jednoduché analgetiká (dávkovanie je vždy iba podľa hmotnosti a veku pacienta). V tabuľke 8 od Miroslavy Muchovej (2009) uvádzam najčastejšie užívané preparáty v akútnej liečbe migrény pri detských pacientoch spolu s dávkou, liekovou formou a doporučenou vekovou hranicou.



Kombinácia nefarmakologických a farmakologických postupov pri správne zvolenej terapii vedie k zníženiu frekvencie a intenzity migrenózných atakov. Napomáha k zlepšeniu kvality života malých pacientov (Muchová M., 2009).

Tabuľka 8 Najčastejšie používané preparáty v akútnej liečbe migrény pri detských pacientoch

<i>účinná látka</i>	<i>lieková forma</i>	<i>Dávka</i>	<i>doporučená veková hranica</i>
<b>Ibuprofén</b>	tbl. 200 mg, 400 mg, 600 mg	7,5–10 mg/kg, t. hm. á 6 hod.	6 rokov
	susp. 100 mg/5 ml	max. DD 20–30 mg/kg t. hm. (deti s t. hm. <30 kg max. DD 400–500 mg)	susp. určená pre deti od 3 mesiacov
<b>Paracetamol</b>	tbl. 125 mg, 500 mg	10–15 mg/kg t. hm. á 6 hod. max. DD 50 mg/kg t. hm. 250–500 mg á 6 hod.	deti s t. hm. >9 kg deti 6–15 rokov
		0,5–1 g/ á 4–6 hod. max. DD 4 g	mladiství nad 15 rokov
	bl. eff. 500 mg	dávkovanie rovnaké ako pri tbl.	deti od 6 rokov
	susp. 120 mg/5 ml	10–15 mg/kg t. hm. á 6 hod. max. DD 50 mg/kg t. hm.	susp. určená pre deti od 3 mesiacov s t. hm. >5 kg
	rct. supp. 100 mg, 125 mg, 250 mg, 500 mg	10–15 mg/kg t. hm. á 6 hod. max. DD 50 mg/kg t. hm.	deti s t. hm. > 7 kg
	inf. sol. 10 mg/1 ml balenie: 50 ml/500 mg, 100 ml/1 g	<i>t. hm. &lt;10 kg:</i> 7,5 mg/kg až 4x denne, max. DD 30 mg/kg/deň <i>t. hm. 10–33 kg:</i> 15 mg/kg až 4 krát denne, max. DD 60 mg/kg (<2 g) <i>t. hm. 33–50 kg:</i> 15 mg/kg až 4 krát denne, max. DD 60 mg/kg (<3 g) <i>t. hm. &gt;50 kg:</i> 1 g až 4x denne, max. DD 4 g	inf. sol. od novorodeneckého veku
	<b>metamizol + pitofenon (Algifen)</b>	gtt. metamizol 500 mg + pitofenon 5 mg v 1 ml (= 27 kvapiek)	deti 10–12 rokov: 15–20 kvapiek á 6–8 hod., max. DD 80 kvapiek deti nad 12 rokov: 20–54 kvapiek á 6–8 hod., max. DD 216 kvapiek

supp. metamizol 1 g + pitodenon 10 mg + fenpiverin 0,1 mg	1 čípok á 6–8 hod.	14 rokov
inj. metamizol 500 mg + pitofenon 2 mg + fenpiverin 20 µg v 1 ml	<i>kojenci 4–12 mesiacov:</i> 0,2–0,3 ml <i>deti 1–6 rokov:</i> 0,3–0,5 ml <i>deti 7–12 rokov:</i> 0,6–1 ml i.m./i.v. á 6–8 hod.	od 4 mesiacov

*tbl. – tableta, susp. – suspenzia, supp. – čípok, inj. – injekčná forma, max. DD – maximálna denná dávka, t. hm. – telesná hmotnosť, gtt. – kvapky, i.m. – do svalu, i.v. – do žily*

### 3 Diskusia

Liečba migrény v súčasnej dobe zahŕňa viacero možností farmakoterapie na základe jej závažnosti. V akútnej liečbe ľahších foriem migrény podávame jednoduché analgetiká, kombinované analgetiká, antiemetiká, nesteroidné analgetiká. Pri stredne ťažkej až ťažkej forme migrény sa v akútnej liečbe osvedčili hlavne triptány. Veľká časť triptánov je hrazená zdravotnými poisťovňami a to má za následok finančnú dostupnosť pre pacientov. Z hľadiska bezpečnosti sú nevýhodné, pretože dochádza k ich nadužívaniu.

V preventívnej liečbe sa využívajú liečivá zo skupín betablokátorov, blokátorov kalciových kanálov, antiepileptík, antidepresív, antagonistov sérotonínu. Liečba profylaktikami je individuálna a závisí od veku, zdravotného stavu pacienta a ďalších chorôb. Príkladom môže byť primárne podávanie betablokátorov u pacienta s hypertenziou a antidepresív u pacienta s depresívnymi stavmi.

Účinnejšou a bezpečnejšou alternatívou preventívnej liečby je podávanie monoklonálnych protilátok. Vzhľadom na ich vysoké náklady však nemôžu predstavovať liečbu prvej línie pri prevencii migrény a sú vyhradené pre pacientov, ktorí nemôžu byť liečení perorálnou liečbou. Peptidové monoklonálne protilátky proti CGRP alebo receptoru pre CGRP ponúkajú pacientom s migrénou zlepšenie kvality života. Dochádza u nich k zníženiu absencie v škole a v zamestnaní, prispievajú k spokojnému fungovaniu v rodinnom živote, s priateľmi. Umožňujú im žiť normálny život, a to je benefit pre celú spoločnosť zo sociologického a ekonomického pohľadu.

K uvedeniu myšlienok či nastala zmena liečby migrény s príchodom novej preventívnej terapie monoklonálnymi protilátkami som vychádzala zo Súhrnu údajov o dodávkach liečivých prípravkov do lekární a iných zdravotníckych zariadení za posledných 5 rokov (2017-2021), ktorý je dostupný na webových stránkach Štátneho ústavu pre kontrolu liečiv v Českej republike.

Spotreba v počte balení triptánov užívaných pri akútnej liečbe migrény rástla každým rokom (Príloha C) a s ňou aj finančné náklady na jej liečbu. I napriek zavedeniu novej preventívnej liečby monoklonálnymi protilátkami v roku 2018, spotreba počtu balení triptánov v rokoch 2019-2021 neklesala. Počet spotreby balení monoklonálnych protilátok sa tiež z roka na rok zvyšoval a tým aj ich nákladnosť. Podľa kombinácie odporúčaní *European Headache Federation guidelines, American Headache Society*

*guidelines* a Súhrnu údajov o liečivom prípravku Štátneho ústavu pre kontrolu liečiv v Českej republike k nasadeniu a pokračovaniu v terapii protilátkami CGRP v Českej republike, je u pacientov možné nasadiť protilátky už pri užívaní akútnej medikácie alebo po jej vysadení. Môžem sa teda domnievať, že práve v dôsledku tejto stratégie liečby sa spotreba počtu balení a finančné náklady triptánov neznižovali. Taktiež chcem poukázať na skutočnosť, že obdobie rokov 2019-2021 bolo obdobím pandémie COVID-19 a tým spojený aj čas so zvýšenými stresovými situáciami. Stres patrí k jednému z faktorov vyvolávajúcich migrénovú ataku a preto usudzujem, že aj to mohlo mať za následok vyššiu spotrebu balení triptánov a vynaložených financií. Mohli sa zmeniť aj ťažkosti pri migrenóznom záchvate, čím sa zvýšil počet balení pri monoklonálnych protilátkach. Presnú štatistiku spotrieb počtu balení a finančných nákladov liečivých prípravkov v nešpecifickej liečbe migrény Štátny ústav pre kontrolu liečiv ani Ústav zdravotníckych informácií a štatistiky Českej republiky nemá, pretože liečivá sú používané vo všetkých indikáciách, nielen v liečbe migrény.

## 4 Záver

Migréna je neurologické ochorenie, ktoré je sprevádzané silnou bolesťou hlavy. Postihuje veľký počet ľudí v produktívnom veku ich života. Neohrozuje na živote, ale výrazne im znižuje kvalitu života. Má veľký vplyv na celkové zdravie a spokojnosť v živote s rodinou, vplyv na štúdium a spoločenský život s priateľmi. Limituje ich aj v pracovných činnostiach v práci, a to má za následok zvýšenie absencií v zamestnaní.

Prvým dôležitým krokom pre správnu a účinnú terapiu migrény je jej dôsledná diagnostika. Vykonáva sa pomocou osobnej a rodinnej anamnézy, vyšetrení, ktoré vylúčia iné závažné poškodenia mozgu, a dotazníkov určených pre zistenie závažnosti migrény. Pri tomto ochorení sú potrebné pravidelné preventívne prehliadky u neurológa, ktorý vie pacientov v liečbe usmerňovať. Liečba pacienta sa tak môže udržať pod kontrolou a nemusí dochádzať k nadužívaniu liekov a zvyšovaniu finančných nákladov na liečbu.

## 5 Zoznam bibliografických odkazov

1. BAKER B., SCHAEFFLER B., CADY R. et al. 2017. *Rational desing of a monoclonal antibody inhibiting calcitonin gene-related peptide, ALD403 (eptinezumab), to provide early onset, high efficacy, extended duration of action, and desired safety for the prevention of migraine.* Cephalalgia [online]. 2017; 37(Suppl1): 109. [cit. 2022-03-30]. ISSN 0333-1024
2. BÁRTKOVÁ A., 2017. *Role botulotoxinu A v profylaktické léčbě chronické migrény.* Neurologie pro praxi 2017; 18(2): 117 – 120. ISSN 1213-1814
3. BERMEJO PE., DORADO R. 2009. *Zonisamide for migraine prophylaxis in patients refractory to topiramate.* Clin Neuropharmacol [online]. 2009; 32: 103 – 106. [cit. 2022-01-26]. ISSN 0362-5664
4. COUCH JR., ZIEGLER DK., HASSANEIN R. 1976. *Amitriptyline in the prophylaxis of migraine.* Neurology [online]. 1976;26(2):121 [cit. 2022-01-26]. ISSN 0028-3878
5. DIENER HC., DODICK DW., TURKEL CC., DEMOS G., DEGRYSE RE., EARL NL., BRIN MF. 2014. *Pooled analysis of the safety and tolerability of onabotulinumtoxinA in the treatment of chronic migraine.* Eur J Neurol [online]. 2014; 21(6): 851 – 859 [cit. 2022-01-26]. ISSN 1351-510
6. DIENER HC., HOLLE-LEE D., NAGAL S., DRESLER T. et al. 2019. *Treatment of migraine attacks and prevention of migraine: Guidelines by the German Migraine and Headache Society and the German Society of Neurology.* Clinical and Translational Neuroscience [online]. 2019; 1 – 40 [cit. 2022-01-26]. ISSN 2514-183X
7. DONÁTH V. 2003. *Preventívna liečba migrény.* Neurologie pro praxi 2003;2:63–66. ISSN 1213-1814
8. DONÁTH V. 2018. *Preventívna liečba migrény.* Lekárske listy 2018;18:27–31. ISSN 1336-4871
9. DURHAM P. L. 2006. *Calcitonin Gene-Related Peptide (CGRP) and Migraine.* Headache [online]. 2006; 46 (Suppl 1): S3–S8. [cit. 2022-01-26]. ISSN 0017-8748
10. FEDELEŠOVÁ V., GROFIK M., VACHULOVÁ A. et VAŠKOVÁ A. 2016. *Praktické skúsenosti s liečbou magnéziom.* [online]. In: Praktické skúsenosti

s liečbou magnéziom, Bratislava, Banská Bystrica, Košice, 5., 6. a 13. apríla 2016, prednášky. [cit. 2022-01-26]. Dostupné na:

<https://www.magnerot.sk/sites/default/files/2020-07/prakticke-skusenosti-s-liecbou-magneziom-2.pdf>

11. GDOVINOVÁ Z. 2012. *Vplyv migrény a jej liečby na kvalitu života*. Lekárske listy 2012; 10: 14 – 15. ISSN 1336-4871
12. GOADSBY PJ., EDVINSSON L., EKMAN R. 1990. *Vasoactive peptide release in the extracerebral circulation of humans during migraine headache*. Ann Neurol [online]. 1990; 28(2):183–187 [cit. 2022-02-26]. ISSN 0364-5134
13. GOADSBY PJ., DODICK DW., LEONE M. et al. 2019. *Trial of galcanezumab in prevention of episodic cluster headache*. N Engl J Med [online]. 2019; 381(2): 132 – 141 [cit. 2022-03-30]. ISSN 0028-4793
14. GRÜNERMELOVÁ M. – NEŽÁDAL T. 2020. *Terapeutická doporučení pro profylaktickou léčbu migrény a podávání anti-CGRP monoklonálních protilátek*. Remedia 2020; 30: 54- 59. ISSN 0862-8947
15. HERSHEY AD., WINNER PK. 2005. *Pediatric migraine: recognition and treatment*. J Am Osteopath Assoc [online]. 2005; 105 (4 Suppl 2): 2 – 8 [cit. 2022-02-26]. ISSN 0098-6151
16. HOFERICOVÁ B. 2021. *Profylaktická liečba migrény a jej najčastejšie chyby*. Neurologie pro praxi 2021; 22(3): 218 – 224. ISSN 1213-1814
17. CHRASTIKOVÁ J. 2010. *Doporučený postup při migréně*. Česká lékárnická komora. [cit. 2022-03-30]. Dostupné na:  
[https://www.lekarnici.cz/getattachment/Pro-verejnost/PORADENSTVI-KONZULTACE/PORADENSTVI---KONZULTACE/Migrena/DP\\_migrena.pdf.aspx](https://www.lekarnici.cz/getattachment/Pro-verejnost/PORADENSTVI-KONZULTACE/PORADENSTVI---KONZULTACE/Migrena/DP_migrena.pdf.aspx)
18. KAMENSKÁ M. 2018. *Migréna a iné bolesti hlavy vo vzťahu k výžive*. Bakalárska práca. 2018. Masarykova univerzita, Lékařská fakulta, Brno. 113 s. [cit. 2021-01-06]. Dostupné na: [https://is.muni.cz/th/xupue/ Kamenska-Bolesti hlavy a vyziva.pdf](https://is.muni.cz/th/xupue/Kamenska-Bolesti-hlavy-a-vyziva.pdf)
19. KLEČKA L. 2019. *Diferenciálna diagnostika migrény*. Neurológia pre prax 2019; 20(6): 420-424. ISSN 1335-9592
20. KLOSOVÁ K. 2021. *Bolesti hlavy a jejich dopad na pracovní a osobní život žen*. Bakalárska práca. 2021. Slezská univerzita, Fakulta veřejných politik, Opava. 93

s. [cit. 2022-01-30]. Dostupné na:

[https://is.slu.cz/th/iuoxf/FVP\\_BP\\_21\\_Bolesti\\_hlavy\\_u\\_zen\\_Klosova\\_Klara.pdf](https://is.slu.cz/th/iuoxf/FVP_BP_21_Bolesti_hlavy_u_zen_Klosova_Klara.pdf)

21. KOTAS R. et al. 2001. *Migréna, patofyziologie a léčba*. Praha, Maxdorf, 2001, 195 s. ISBN 80-859-1239-2
22. KOTAS R. 2006. *Profylaktická léčba migrény*. *Klinická farmakologie a farmace* 2006; 20: 26 – 29. ISSN 1212-7973
23. KOTAS R. 2011. *Současný pohled na patofyziologii migrény*. *Cesk Slov Neurol N* 2011; 74/107(6): 654 – 661. ISSN 1210-7859
24. KOTAS R. 2019. *Migréna – od patofyziologie k monoklonálním protilátkám*. *Neurol. praxi* [online]. 2019; 20(4): 296 – 300 [cit. 2022-04-24]. ISSN 1213-1814
25. KUČA B., SILBERSTEIN SD. 2018. *Lasmiditan is an effective acute treatment for migraine: A phase 3 randomized study*. *Neurology* [online]. 2018; 11: 91(24) [cit. 2022-03-30]. ISSN 0028-3878
26. LIPTON RB., STEWART WF., SIMON D. 1998. *Medical Consultation for Migraine: Results From the American Migraine Study*. *Headache* [online]. 1998; 38: 87 – 96 [cit. 2022-03-30]. ISSN 0017-8748
27. MAC GREGOR EA., TOBIN J., HUTCHINSON J. 2005. *An interim analysis of the safety and tolerability of frovatriptan for the prevention of menstrually related migraine headaches*. *Headache* [online]. 2005; 45: 822 [cit. 2022-03-30]. ISSN 0017-8748
28. MARKOVÁ J. 2009. *Migréna*. *Cesk Slov Neurol N* 2009; 72/105(3): 207 – 213. ISSN 1210-7859
29. MARKOVÁ J. 2018. *Erenumab*. *Remedia* 2018; 28: 464 – 467. ISSN 0862-8947
30. MASTÍK J. 2004. *Migréna – nová mezinárodní klasifikace a moderní léčebné postupy*. *Neurologie pro praxi* 2004; 2: 79 – 83. ISSN 1213-1814
31. MASTÍK J. 2007. *Specifická léčba migrény*. *Interní medicína pro praxi* 2007; 4: 188-191. ISSN 1212-7299
32. MATALOVÁ P. 2019. *Fremanezumab*. *Remedia* 2019; 29: 514 – 518. ISSN 0862-8947
33. MEDOVÁ E. 2003. *Léčiva používaná v terapii migrény*. *Remedia* 2003; 13: 223 – 228. ISSN 0862-8947
34. MEDOVÁ E. 2005. *Diagnostika a terapie migrény*. *Interní medicína pro praxi* 2005; 12: 551 – 556. ISSN 1212-7299
35. MRAVEC B. 2013. *Nervový systém: patofyziologie*. [online]. Bratislava : Faber, 2013, 132 s. [cit. 2021-09-06]. Dostupné na:



[https://www.fmed.uniba.sk/fileadmin/lf/sluzby/akademicka\\_kniznica/PDF/Elekt\\_ronicke\\_knihy\\_LF\\_UK/Nervovy\\_system\\_patofyziologia.pdf](https://www.fmed.uniba.sk/fileadmin/lf/sluzby/akademicka_kniznica/PDF/Elekt_ronicke_knihy_LF_UK/Nervovy_system_patofyziologia.pdf) ISBN 978-80-89607-08-2

36. MUCHOVÁ M. et OŠLEJŠKOVÁ, H. 2008. *Specifika migrén v dětském věku*. *Pediatric pro praxi* 2008; 9(2): 93 – 97. ISSN 1213-0494
37. MUCHOVÁ M. 2009. *Migréna v dětství a adolescenci – epidemiologie, specifika, terapie*. *Remedia* 2009; 19(5): 355 – 361. ISSN 0862-8947
38. NEŽÁDAL T. 2018. *Moderní léčba migrény*. *Remedia* 2018; 28: 468 – 474. ISSN 0862-8947
39. NEŽÁDAL T. 2019. *Chronická migréna*. *Neurologia pre prax* 2019; 20(2): 110-114. ISSN 1335-9592
40. NEŽÁDAL T. 2020. *Fremanezumab v léčbě migrény – výběr vhodného pacienta*. *Remedia* 2020; 30: 514 – 518. ISSN 0862-8947
41. NEŽÁDAL T. et al. 2020a. *CGRP monoklonální protilátky v léčbě migrény – indikační kritéria a terapeutická doporučení pro Českou republiku*. *Cesk Slov Neurol N* 2020; 83/ 116(4): 445 – 451. ISSN 1210-7859
42. NEŽÁDAL T. et al. 2020b. *Mezinárodní klasifikace bolestí hlavy (ICHD-3) – oficiální český překlad*. *Cesk Slov Neurol N* 2020; 83/116(2): 145 – 152. ISSN 1210-7859
43. NIEDERMAYEROVÁ I. 2021. *Profylaktická léčba migrény v klinické praxi*. *Remedia* 2021; 31: 442 – 446. ISSN 0862-8947
44. NOVOTNÁ I. 2020. *Bolesti hlavy – nové možnosti profylaxe*. *Remedia* 2020; 30: 317 – 320. ISSN 0862-8947
45. NYHOLT DR., LEA RA., GOADSBY PJ., BRIMAGE PJ., GRIFFITHS LR. 1998. *Familial typical migraine: linkage to chromosome 19p13 and evidence for genetic heterogeneity*. *Neurology* [online]. 1998; 50: 1428 – 1432. [cit. 2022-03-30]. ISSN 0028-3878
46. PASCUAL – GÓMEZ J., GRACIA – NAYA M., LEIRA R. et al. 2010. *Zonisamide in the preventive treatment of refractory migraine*. *Rev Neurol* [online]. 2010; 50: 129 – 132 [cit. 2022-02-26]. ISSN 0210-0010
47. PEIKERT A., WILIMZIG C., KÖHNE-VOLLAND R. 1996. *Prophylaxis of Migraine with Oral Magnesium: Results from a Prosperite, Multi-Center, Placebo-Controlled and Double-Blind Randomized Study*. *Cephalalgia* [online]. 1996; 16: 257 – 263 [cit. 2022-02-26]. ISSN 0333-1024

48. PETROVIČOVÁ A. 2018. *Diferenciálna diagnóza migrény*. Neurologie pro praxi 2018; 19(5): 326-329. ISSN 1213-1814
49. PIETROBON D. et STRIESSING J. 2003. *Neurobiology of migraine*. Nat. Rev. Neurosci [online]. 2003; 4(5): 386 – 398 [cit. 2022-04-24]. ISSN 1471-0048
50. PÍTHOVÁ B. 2005. *Novšie aspekty v etiopatogenéze migrény*. Neurologie pro praxi 2005; 4: 208-209. ISSN 1213-1814
51. RAFFAELLI B., MUSSETTO V., ISRAEL H., NEEB L., REUTER U. 2019. *Erenumab and galcanezumab in chronic migraine prevention: effect after treatment termination*. The Journal of Headache and Pain [online]. 2019; 20: 66 [cit. 2022-02-26]. ISSN 1129-22369
52. RYBÁROVÁ D. et SEMANOVÁ K. 2009. *Migréna – choroba žien 21. storočia*. Prešovská univerzita v Prešove, Fakulta zdravotníctva. Molisa 6: medicínsko-ošetrovateľské listy Šariša, Prešov, 2009, s. 211-217. ISBN: 978-80-555-0048-5
53. RYZÍ M. 2019. *Farmakoterapie u primárních bolestí hlavy*. Pediatrie pro praxi 2019; 20(2): 88 – 92. ISSN 1213-0494
54. ŘEHULKA P. 2021. *Galcanezumab pro profylaktickou léčbu pacientů s migrénou*. Remedia 2021; 31: 30 – 36. ISSN 0862-8947
55. SILBERSTEIN SD. et GOADSBY PJ. 2002. *Migraine: Preventive Treatment*. Cephalalgia [online]. 2002; 22: 491 – 512 [cit. 2021-10-26]. ISSN 0333-1024
56. SILBERSTEIN SD., ELKIND AH., SCHREIBER C., KEYWOOD C. 2004. *A Randomized Trial of Frovatriptan for the Intermittent Prevention of Menstrual Migraine*. Neurology [online]. 2004; 63: 261 – 269 [cit. 2022-03-30]. ISSN 0028-3878
57. SILBERSTEIN SD. et al. 2017. *Fremanezumab for the Preventive Treatment of Chronic Migraine*. The New England journal of medicine [online]. 2017 Nov 30; 377(22): 2113-2122 [cit. 2022-01-26]. ISSN 0028-4793
58. SKLJAREVSKI V., MATHARU M., MILLEN BA. et al. 2018. *Efficacy and safety of galcanezumab for the prevention of episodic migraine: results of the EVOLVE-2 Phase 3 randomized controlled clinic trial*. Cephalalgia [online]. 2018; 38(8): 1442 – 1445 [cit. 2021-02-26]. ISSN 0333-1024
59. SÚKL. 2013. *Námelové alkaloidy – omezení použití*. [online]. Státní ústav pro kontrolu léčiv – obor farmakovigilance. Dátum vydania: 8.7.2013. [cit. 2022-03-30]. Dostupné na: <https://www.sukl.cz/namelove-alkaloidy-omezeni-pouziti>

60. SÝKORA P. 2008. *Migréna – príčina akútnej bolesti hlavy u detí*. *Pediatrica pra* 2008; 5: 288 – 289. ISSN 1336-8168
61. ŠIMŮNKOVÁ M. 2020. *Monoklonální protilátky v léčbě migrény*. *Remedia* 2020; 30: 424 – 428. ISSN 0862-8947
62. ŠIMŮNKOVÁ M. 2021. *Účinnost anti-CGRP terapie u pacientů s obtížně léčitelnou migrénou*. *Remedia* 2021; 31: 179–184. ISSN 0862-8947
63. ŠPALEK P. 2009. *Akútna liečba migrény*. *Via practica* 2009; 6(4): 167–170. ISSN 1336-4790
64. ŠPALEK P. 2009. *Preventívna liečba migrény*. *Via practica* 2009; 6(6): 265–268. ISSN 1336-4790
65. TANAKA M., TÖRÖK N., VÉCSEI L. 2021. *Are 5-HT1 receptor agonists effective anti-migraine drugs?* *Expert Opin Pharmacother* [online]. 2021 Jul; 22(10): 1221 – 1225 [cit. 2022-02-26]. ISSN 1465-6566
66. TUMOVÁ I. 2020. *Predstavujú CGRP monoklonálne protilátky pokrok v profylaxii migrény?* *Praktické lekárnictvo* 2020; 10(1-2): 7-12. ISSN 1338-3132
67. VIKTOROVÁ K. 2018. *Nová skupina antimigrenik v centru zájmu*. *Remedia* 2018; 28: 580. ISSN 0862-8947
68. VIKTOROVÁ K. 2019. *Migréna – když léčba nepomáha*. *Remedia* 2019; 29: 224–228. ISSN 0862-8947
69. VIKTOROVÁ K. et HOMOLOVÁ – RICHTROVÁ, N. 2019. *Co by měl vědět neurolog o anti-CGRP terapii a bolesti hlavy z nadužívání medukace*. *Remedia* 2019; 29: 365 – 371. ISSN 0862-8947
70. WABERŽINEK G. 2003. *Migréna – diagnostika a léčba*. Praha, Triton, 2003. 160 s. ISBN: 978-80-725-4442-4
71. WABERŽINEK G. 2007. *Frovatriptan*. *Remedia* 2007; 17: 599 – 602. ISSN 0862-8947

## 6 Prílohy

### 6.1 Zoznam obrázkov

- Obrázok 1 Schematické znázornenie etiopatogenetických mechanizmov podieľajúcich sa na vzniku migrenóznej bolesti hlavy
- Obrázok 2 Patofyziológia migrény
- Obrázok 3 Mechanizmus účinku erenumabu podľa Goadsby PJ. et al. 1993

### 6.2 Zoznam tabuliek

- Tabuľka 1 Faktory vyvolávajúce migrénu
- Tabuľka 2 Možnosti nefarmakologickej liečby
- Tabuľka 3 Základné princípy stratifikovanej liečby migrény podľa charakteru a závažnosti záchvatov
- Tabuľka 4 Prehľad triptánov
- Tabuľka 5 Prehľad skupín profylaktickej liečby v ČR
- Tabuľka 6 Prehľad liekov prvej a druhej voľby v profylaktickej liečbe triptánov
- Tabuľka 7 Charakteristiky a rozdiely medzi anti-CGRP protilátkami
- Tabuľka 8 Najčastejšie používané preparáty v akútnej liečbe migrény pri detských pacientoch

## 6.3 Príloha A

### Dotazník MIDAS

Odpovedzte, prosím, na nasledujúce otázky o všetkých bolestiach hlavy, ktoré ste absolvovali v posledných 3 mesiacoch. Svoju odpoveď vyznačte do políčka umiestneného vpravo pod otázkou. Pokiaľ ste zmienujúcu aktivitu nevykonávali v posledných 3 mesiacoch, napíšte do políčka 0.

1. Koľko dní v posledných **3 mesiacoch** ste pre bolesti hlavy nebol(a) v práci alebo v škole.

2. Koľko dní v posledných **3 mesiacoch** bola Vaša produktivita v práci alebo v škole znížená na polovicu alebo menej v dôsledku bolesti hlavy (nezapočítavajte dni, ktoré boli už uvedené v otázke 1).

3. Koľko dní v posledných **3 mesiacoch** ste nebol(a) schopný(á) vykonávať domáce práce pre bolesti hlavy.

4. Koľko dní v posledných **3 mesiacoch** bola Vaša produktivita v domácnosti znížená na polovicu alebo menej pre bolesti hlavy (nezapočítavajte dni, ktoré boli už uvedené v otázke 3).

5. Koľko dní v posledných **3 mesiacoch** ste nebol(a) schopný(á) rodinných, sociálnych alebo spoločenských aktivít pre bolesti hlavy.

A. Koľko dní v posledných **3 mesiacoch** ste mal(a) bolesti hlavy (keď bolesti trvali dlhšie ako 1 deň, započítajte každý deň zvlášť).

B. V škále 0 – 10 uveďte, aké silné boli bolesti hlavy v priemere (0 = žiadne bolesti,

10 = najsilnejšie možné bolesti).

**Po vyplnení dotazníka spočítajte celkový počet dní z otázok 1 až 5 (otázky A. a B. nezahrňajte do súčtu). Ak máte skóre viac ako 6, odporúčame Vám návštevu lekára. Tento dotazník zoberte so sebou.**

Dotazník je prevzatý a modifikovaný <http://neurologierehabilitace.cz/wp-content/uploads/2016/08/MIDAS-cesky.pdf>

## 6.4 Príloha B

**KOMORBIDITY migrény** (*Špalek, P., 2009, s. 266*)

### **Kardiovaskulárne ochorenia**

- Artérová hypertenzia/ hypotenzia
- Raynaudov syndróm
- Prolaps mitrálnej chlopne
- Angina pectoris, infarkt myokardu

### **Psychiatrické ochorenia**

- Depresia
- Anxiózne poruchy
- Panická porucha
- Mánia

### **Neurologické ochorenia**

- Epilepsia
- Esenciálny tremor
- Pozičné vertigo
- Syndróm nepokojných nôh
- NCMP

### **Gastrointestinálne ochorenia**

- Colon iritabile

### **Iné ochorenia**

- Astma
- Alergie

## 6.5 Príloha C

**Prehľad počtu balení triptánov a monoklonálnych protilátok, ich finančné náklady za rok 2017, 2018, 2019, 2020, 2021**

ROKY	TRIPTÁNY		MONOKLONÁLNE PROTILÁTKY	
	Počet balení	Kč bez OP a DPH	Počet balení	Kč bez OP a DPH
2017	540 611	44 637 981	-	-
2018	577 325	42 430 232	7	78 050
2019	591 466	43 761 633	975	10 877 436
2020	631 611	46 054 654	9 726	101 482 681
2021	638 704	48 167 943	26 457	267 627 636