

Migréna

2.1.1 Výskyt migrény

Při použití kritérií IHS bylo zjištěno, že prevalence migrény je u žen 15-20 % a u mužů 6 %. Prevalence všech typů bolesti hlavy je 93 % u mužů a 99 % u žen. Tenzní typ bolesti hlavy má prevalenci u mužů 69 %, u žen 88 % (Rasmussen a spol. 1991).

| Typ bolesti hlavy | Celoživotní prevalence v % u žen | Celoživotní prevalence v % u mužů |
|----------------------------|----------------------------------|-----------------------------------|
| Migréna | 15 - 20 | 6 |
| Tenzní bolesti hlavy | 88 | 69 |
| Všechny typy bolesti hlavy | 99 | 93 |

Podobné výsledky získali Stewart a spol. v USA (1992): prevalence migrény 17,6 % u žen a 6 % u mužů. Ve Francii zjistili Henry a spol. (1992) prevalenci 17,6 % u žen a 6,1 % u mužů.

První záchvaty migrény pozorujeme většinou v dětství nebo v době dospívání, první záchvaty migrény ve vyšším věku, zvl. po 50. roce života, jsou podezřelé ze sekundarity.

První záchvaty migrény se vyskytují u chlapců dříve než u dívek a první záchvat migrény s aurou prodělávají jedinci obou pohlaví dříve než záchvat migrény bez aury.

U chlapců je vrchol incidence migrény s aurou kolem 5. roku a migrény bez aury kolem 10-11. roku života. U dívek vrcholí incidence migrény s aurou kolem 12.-13. roku a incidence migrény bez aury mezi 14. a 17. rokem života.

Prevalence migrény je před pubertou vyšší u chlapců než u dívek, pak se poměr vyrovnává a již ve věku 20 let trpí ženy více než 2× častěji migrénou než muži. Vrchol prevalence je u obou pohlaví kolem 40. roku života s více než trojnásobnou převahou u žen. V dalších letech pak prevalence migrény u obou pohlaví pozvolna klesá.

Patofyziologie

2.1.2 PATOFYZIOLOGIE MIGRÉNY

MUDr. Rudolf Kotas, Ph.D. Neurologická klinika LF UK a FN Plzeň

Migréna je třetí nejběžnější onemocnění na světě a je na předním místě mezi neurologickými onemocněními způsobujícími disabilitu pacienta. Abychom mohli migrénu co nejúčinněji léčit, potřebujeme znát co nejdokonaleji její patofyziologii.

Patofyziologie:

Podle současných představ podstatou bolesti hlavy u migrény je stimulace (depolarizace) nociceptivních trigeminových nervových vláken patřících k **trigeminovaskulárnímu systému**. Jedná se o nervová vlákna obklopující piální, durální arterie, velké mozkové cévy a velké žilní splavy. Nervová vlákna tvoří adventiciální pleteň ve stěně těchto cév a buněčná těla těchto neuronů jsou součástí oftalmické větve trigeminového nervu.

Při stimulaci (depolarizaci) trigeminovaskulárního systému se z perivaskulárních nervových zakončení uvolňují vazoaktivní neurotransmitery, jako je **calcitonin gene-related peptid (CGRP)**, substance P a neurokinin A, které vedou k vazodilataci meningeálních cév a k sterilnímu perivaskulárnímu neurogennímu zánětu. Stimulace (depolarizace) trigeminovaskulárního systému, vazodilatace meningeálních cév a sterilní perivaskulární zánět jsou odpovědné za bolest hlavy u migrény (Pietrobon et Striessnig, 2003; Kotas, 2011, Kotas, 2015). Bolestivé impulzy z trigeminovaskulárního systému jsou pak vedeny po trigeminové dráze do mozku. Nociceptivní vlákna trigeminovaskulárního systému končí v trigeminovém nc. caudalis a v zadním rohu horních krčních míšních segmentů C1 a C2, což se označuje jako trigeminocervikální komplex. Po přepojení na druhý senzitivní neuron v trigeminocervikálním komplexu jsou vzruchy vedeny do ventroposteromediálního thalamu a dále do kůry.

Sterilní perivaskulární zánět vzniká tak, že vazoaktivní neurotransmitery, zejména CGRP vedou k uvolnění zánětlivých mediátorů, jako jsou serotonin, histamin, prostaglandiny a leukotrieny, z aktivovaných a degranulovaných durálních mastocytů. Durální mastocyty se nacházejí v blízkosti krevních cév v intimním kontaktu se zakončeními nociceptivních neuronů trigeminovaskulárního systému.

Důležitou úlohu mezi zánětlivými mediátory má serotonin a jeho vazba na serotoninové 5-HT₂ receptory v endoteliálních buňkách intrakraniálních krevních cév. Tyto receptory mají vazodilatační a prozánětlivé působení tím, že vyvolávají tvorbu oxidu dusnatého. Podílejí se tak na rozvoji migrény. Opačně působí serotoninové 5-HT_{1B} receptory lokalizované rovněž ve stěně intrakraniálních krevních cév, jejichž aktivace vyvolá vazokonstrikci a ruší tak vliv 5-HT₂ receptorů. Další důležité receptory jsou serotoninové 5-HT_{1D} lokalizované na trigeminových nervových zakončeních trigeminovaskulárního systému. Agonisté toho typu receptorů po vazbě na receptor dokážou zabránit uvolnění CGRP, substance P a neurokininu A a tím zabraňují vzniku sterilního perivaskulárního zánětu. Triptany užívané jako vysoce účinné léky ke zvládnutí ataky bolesti hlavy u migrény jsou agonisté 5HT_{1B/1D} receptorů (Pietrobon et Striessnig, 2003; Kotas, 2011).

Ukazuje se, že pro uvolnění vazoaktivních neurotransmiterů CGRP, substance P a neurokininu A hraje klíčovou roli aktivace určitých typů **TRP kanálů (transient receptor potential channels)** přítomných na nociceptivních neuronech trigeminovaskulárního systému. TRP kanály jsou velká rodina membránových iontových kanálů, které se kromě jiného uplatňují u různých

bolestivých stavů. Podněty působící na tyto kanály vedou k influxu Na^+ a Ca^{2+} a tím přispívají k depolarizaci membrány nociceptivních vláken (Dussor et al., 2014).

Z hlediska migrény nás zajímají zejména vaniloidní TRPV1 a ankyrinové TRPA1 kanály. TRPV1 a TRPA1 kanály se vyskytují na stejných nociceptivních neuronech, které obsahují také CGRP, substanci P a neurokinin A. Aktivace TRPV1 a TRPA1 kanálů vede nebo podporuje uvolnění CGRP, substance P a neurokininu A z periferních zakončení těchto nociceptorů, což vede k rozvoji neurogenního zánětu (Benemei et al., 2013; Benemei et al., 2014).

Aktivaci TRP kanálů a tedy depolarizaci trigeminovaskulárního systému a uvolnění neurotransmiterů u **migrény s aurou** způsobuje nejspíše elektrická porucha v mozkové kůře u migreniků zvaná **korová šířící se deprese elektrické aktivity (cortical spreading depression – CSD)**. CSD začíná v okcipitální kůře a je charakterizována koncentrickou vlnou depolarizace neuronů, která pomalu postupuje po mozkové kůře z okcipitálního kortexu směrem dopředu. Je následována přechodným zastavením veškeré synaptické aktivity neuronů. K zahájení korové šířící se deprese je zapotřebí aktivace N-metyl-D- aspartátových (NMDA) receptorů. Zvýšená náchylnost mozkové kůry u migreniků ke vzniku CSD se vysvětluje korovou hyperexcitabilitou. Dosvědčuje ji snížená nebo chybějící habituace na opakované stimuly u různých evokovaných potenciálů. **CSD je zodpovědná za klinické příznaky aury**. Je provázena význačnými změnami krevního průtoku, které lze pozorovat pomocí metody SPECT (Kotas, 2015; Meents et al., 2010).

U migrény bez aury byly při atace zjištěny podobné změny perfúze pomocí PET a ukazují tak na přítomnost CSD bez zjevného klinického korelátu. TRP kanály však mohou být aktivovány i přímo některými exogenními činiteli, jako jsou alkoholické nápoje – známý provokační faktor migrény. Etanol působí jako stimulans TRPV1 kanálů. (Benemei et al., 2014; Benemei et al., 2013).

Cigaretový kouř je rovněž znám svojí schopností vyvolávat nebo zhoršovat záchvaty migrény u vnímavých jedinců. Několik komponent cigaretového kouře, jako je akrolein, krotonaldehyd, acetaldehyd a nikotin jsou agonisté TRPA1 kanálů. (Benemei et al., 2014; Benemei et al., 2013).

Profylaktické účinky botulotoxinu A na záchvaty migrény se vysvětlují ovlivněním TRPV1 a TRPA1 kanálů meningeálních nociceptorů (Zhang et al., 2016). Botulotoxin typu A (Botox) je kvalitativně novým typem léčby chronické migrény. Je schválen k léčbě i v ČR. Při této léčbě se aplikují injekce do svalů čela, spánků a šíje v pevně stanovených místech. Dávkování se uvádí v botoxových jednotkách. Efekt byl potvrzen ve dvou rozsáhlých dvojité slepých, placebem kontrolovaných, randomizovaných studiích v rámci tzv. programu PREEMPT (Dodick et al., 2010; Lipton et al., 2011).

Velkou pozornost farmaceutického průmyslu upoutává **CGRP a jeho receptor**. Jde o klíčový neuropeptid v patofyziologii migrény. CGRP se uvolňuje z trigeminových perivaskulárních nervových zakončení a dilatuje cerebrální i durální krevní cévy, degranuluje mastocyty, což má za následek uvolnění zánětlivých mediátorů a navíc se spolu s glutamátem uplatňuje v centrální

transmisi bolesti na neuronech druhého řádu v trigeminocervikálním komplexu, kde se zpracovávají nociceptivní impulzy z mening. CGRP je značně zvýšen v krvi z vena jugularis externa ale nikoliv v krvi z kubitální žíly u pacientů během atak migrény. Sumatriptan, který potlačuje bolest při atace migrény, normalizuje hladinu CGRP. Intravenózní injekce CGRP vyvolává migrenózní bolest hlavy u migreniků, ale nikoliv u kontrolních jedinců. To ukazuje na příčinnou úlohu CGRP při vzniku bolesti hlavy u migrény (Kotas, 2015).

Na základě znalosti o úloze CGRP v patogenezi migrény vyvinuly farmaceutické společnosti **monoklonální protilátky proti CGRP nebo receptoru CGRP**, které představují kvalitativní skok v profylaktické léčbě migrény (Diener et al., 2015). Studie třetí fáze testování ukázaly jejich účinnost u epizodické i chronické migrény. Jde o erenumab, fremanezumab, galcanezumab a eptinezumab. První tři se podávají v subkutánních injekcích zpravidla jednou za měsíc, eptinezumab v i.v. infuzi. Erenumab byl již schválen k léčbě epizodické i chronické migrény i v ČR a je k dispozici od listopadu 2018 v dávce 70 mg. Plánuje se dodávání i v dávce 140 mg. Fremanezumab se podává v dávce 225 mg měsíčně nebo 675 mg kvartálně, galcanezumab v dávkách 120 nebo 240 mg (Brandes et al., 2017; Aycardi et al., 2017; Detke et al., 2017), eptinezumab 100 a 300 mg v i.v. infuzi (Goadsby et al., 2017). Přitom efekt po subkutánní aplikaci je patrný již v prvním týdnu po podání léku. Studie s erenumabem a fremanezumabem ukazují, že léky jsou účinné i u pacientů s chronickou migrénou a nadužíváním medikace (Tepper et al., 2017) a dále i u pacientů, u kterých byla dosud neúčinná jiná profylaktická léčba (Ashina et al., 2017).

Vedlejší účinky monoklonálních protilátek jsou mírné a zahrnují infekce horních cest dýchacích nebo močové infekce, komplikace v místě vpichu injekce jako je mírná bolest, pruritus a erytém v místě vpichu, dále únava, bolesti zad, artralgie, nauzea a zvracení. Nejsou dosud známa rizika dlouhodobé blokády CGRP. Jsou rovněž zapotřebí dlouhodobé studie, aby se zjistilo, zda se nevytvoří neutralizační protilátky proti léku (Deen et al., 2017).

V posledních letech se pozornost soustředila na tzv. **pituitary adenylate cyclase-activating peptid (PACAP)**, který by mohl být další klíčovou molekulou u migrény.

PACAP je strukturálně podobný vazoaktivnímu intestinálnímu peptidu (VIP). Existují 2 biologicky aktivní formy – peptid tvořený 38 aminokyselinami (PACAP 38) a peptid tvořený 27 aminokyselinami (PACAP 27). PACAP 38 tvoří 90% veškerého PACAP v tkáních savců. V nervovém systému PACAP 38 působí jako hormon, neurotransmitter a neuromodulátor (Vollesen et al., 2018).

PACAP 38 se nachází v několika důležitých strukturách, které mají těsný vztah k patofyziologii migrény, zejména v senzitivních a parasympatických perivaskulárních nervových vláknech, v neuronech prvního řádu v trigeminovém gangliu, v neuronech druhého řádu v trigeminovém nucleus caudalis a v zadním rohu míšním u lidí. Kromě toho PACAP 38 byl také identifikován v thalamu, hypothalamu, mozkovém kmeni, mozkovém kortexu, v mozečku a v ganglion sphenopalatinum (Ashina et al., 2017).

Účinek PACAP 38 je zprostředkován třemi receptory spřaženými s G- proteinem – VPAC1, VPAC2 a PAC1. PACAP 38 má přibližně stejnou afinitu k VPAC1 a VPAC2 jako strukturálně podobná molekula VIP, k receptoru PAC1 má však 300 až 1000 krát vyšší afinitu než VIP (Vollesen et al., 2018).

Intravenózní infuze PACAP 38 vyvolává migrenózní ataky u větší části pacientů trpících migrénou bez aury (65-75%). Protože VIP takový účinek nemá, jsou migrenózní ataky zprostředkovány nejspíše aktivací PAC1 receptorů (Edvinsson et al., 2018). Hladina plasmatického PACAP 38 u pacientů s migrénou je vyšší v době záchvatu než interiktálně. PACAP 38 podle MR angiografie s vysokou rozlišovací schopností způsobuje dilataci a. meningeae media. Injekce sumatriptanu 6mg ruší dilataci a. meningeae media a potlačí bolest hlavy doprovázející dilataci (Vollesen et al., 2018).

Je několik možných mechanismů účinku PACAP 38 u migrény. PACAP 38 způsobuje **degranulaci durálních mastocytů**, jak bylo prokázáno na krysách. Tato degranulace vede k uvolnění zánětlivých mediátorů, zejména histaminu do cirkulace. Je známo, že histamin způsobuje migrenózní ataky u 70% pacientů s migrénou bez aury. Podle pokusů na krysách se soudí, že degranulace mastocytů a uvolnění histaminu způsobuje **vazodilataci a. meningeae media**. (Ashina et al., 2017).

PACAP může působit **prostřednictvím parasympatického systému**, neboť je obsažen také v ganglion sphenopalatinum a v parasympatických perivaskulárních nervových vláknech. Při aktivaci trigeminovaskulárního systému cestou trigeminoautonomního reflexu parasympatická eferentní vlákna by mohla uvolňovat PACAP 38. (Ashina et al., 2017).

PACAP 38 může působit i jako **neurotransmitter nebo modulátor v senzitivních C- a možná i A- vláknech**. PACAP 38 je přítomen v neuronech prvního řádu v trigeminovém gangliu i v neuronech druhého řádu v trigeminovém nc. caudalis. Intrathékální podání PACAP vyvolalo u pokusných zvířat chování jako po bolestivých podnětech (kousání, škrábání). Naopak intrathékální podání antagonisty PAC1 receptoru snížilo mechanickou a termickou hyperalgezi. PAC1 knockoutové myši také vykazovaly snížené odpovědi na chemické, mechanické a termické podněty. To vše svědčí pro důležitou úlohu PACAP 38 a PAC1 receptoru při vnímání bolesti (Edvinsson et al., 2018). Soudí se též na úlohu PACAP při zpracování bolestivých podnětů na vyšší úrovni v mozku jako je thalamus a amygdala, které se uplatňují při centrální senzitivizaci a emočním náboji u bolesti (Edvinsson et al., 2018).

Nově byly vytvořeny **monoklonální protilátky proti PACAP a PAC1 receptoru**. V současnosti je testován jejich profylaktický účinek ve druhé fázi klinického zkoušení Ashina et Martelletti, 2018).

Literatura:

1. Kotas R. Bolest hlavy v klinické praxi. Praha: Maxdorf, 2015:312s.
2. Pietrobon D, Striessnig J. Neurobiology of migraine. *Nat. Rev.Neurosci* 2003; 4(5):386-398.
3. Kotas R. Současný pohled na patofyziologii migrény. *Cesk Slov Neurol N* 2011,74/107(6):654-661.
4. Dussor G, Yan J, Xie JY, Ossipov MH, Dodick DW, Porreca F. Targeting TRP Channels For Novel Migraine Therapeutics. *Chem.Neurosci.* 2014; 5(11):1085-1096.
5. Benemei S, Fusi C, Trevisan G, Geppeti P. The TRPA1 channel in migraine mechanism and treatment. *British Journal of Pharmacology* 2014; 171(10):2552-2567.
6. Benemei S, De Cesaris F, Fusi C, Rossi E, Lupi Ch, Geppeti P. TRPA1 and other TRP channels in migraine. *The Journal of Headache and Pain* 2013; 14(1):71,p.1-8.
7. Meents JE, Neeb L, Reuter U. TRPV1 in migraine pathophysiology. *Trends Mol Med.* 2010; 16(4):153-159.
8. Yhang XCh, Strassman AM, Novack V, Brin MF and Burstein R. Extracranial injections of botulinum neurotoxin type A inhibit intracranial meningeal nociceptors' responses to stimulation of TRPV1 and TRPA1 channels. Are we getting closer to solving this puzzle? *Cephalalgia* 2016; 36(9):875-886.
9. Diener HCh, Charles A, Goadsby PJ, Holle D. New therapeutic approaches for the prevention and treatment of migraine. *Lancet Neurol* 2015; 14(10):1010-1022.
10. Dodick DW, Turkel CC, De Gryse RE, Aurora SK, Silberstein SD, Lipton RB, et al; PREEMT Chronic Migraine Study Group. Onabotulinumtoxin A for Treatment of Chronic Migraine: Pooled Results From the Double-Blind, Randomized, Placebo-controlled Phases of the PREEMT Clinical Program. *Headache*, 2010; 50(6)921-936.
11. Lipton RB, Varon SF, Grosberg B, Mc Allister, Freitag F, Aurora SK. Onabotulinumtoxin A improves quality of life and reduces impact of chronic migraine. *Neurology* 2011; 77(15):1465-1472.
12. Brandes J, Diener H/Ch, Dolezil D, Freeman MC, Mcallister J, Winner P, Cheng S, Leonardi D, Lenz RA, Nikol DD. Chronic Migraine Treatment with Erenumab: Responder Rates. *Cephalalgia* 2017; 37(Suppl 1):36.
13. Aycardi E, Bigal M, Yeung P, Blankenbiller T, Grozinski-Wolff M, Yang R, Ma Y, Silberstein S, Goadsby PJ and Dodick D. Efficacy and Safety of 2 dose Regimens of Subcutaneous Administration of Fremanezumab (TEV-48125) Versus Placebo for the Preventive Treatment of Episodic Migraine. *Cephalalgia* 2017; 37(Suppl 1):343.
14. Detke HC, Wang Sh, Skljarevski V, Ahl J, Millen BA, Aurora SK, Yang DY. A Phase 3 Placebo – Controlled Study of Galcanezumab in Patients with Chronic Migraine. Results from the 3-month Double-Blind Treatment Phase of the REGAIN Study. *Cephalalgia* 2017; 37(Suppl 1):338.
15. Goadsby PJ, Smith J, Dodick D, Lipton R, Silberstein S, Cady R and Hirman J. Migraine Prevention Benefits of ALD 403 (eptinezumab) begin in the first 24 Hours Following Intravenous Administration. *Cephalalgia* 2017; 37(Suppl1):38-39.

16. Tepper SJ, Diener H-Ch, Ashina M, Brandes JL, Friedman D, Reuter U, Cheng S, Leonardi D, Lenz RA, Mikol DD. Efficacy of erenumab for the treatment of patients with chronic migraine in presence of medication overuse. *Cephalalgia* 2017; 37(Suppl 1):33-34.

17. Ashina M, Tepper S, Brandes JL, Reuter U, Boudreau G, Dolezil D, Cheng S, Leonardi D, Lenz R, Klatt J, Mikol D. Efficacy of Erenumab (a fully human Mab targeting the CGRP receptor) in Chronic Migraine Patients with Prior Treatment Failure: a Subgroup Analysis of the Phase 2, Randomized, Double-Blind, Placebo- Controlled Study. *Cephalalgia* 2017; 37(Suppl 1):326-327.

18. Deen M, Correnti E, Kamm K, Keldermam T, Papetti L, Rubio-Beltran E, Vigneri S, Edvinsson L, Maassen Van Den Brink A and On behalf of the European Headache Federation School of Advanced Studies. Blocking CGRP in migraine patients - a review of pros and cons. *The Journal of Headache and Pain* 2017; 18(1)96, p.1-9.

19. Vollesen ALH, Amin FM, Ashina M. Targeted Pituitary Adenylate Cyclase-Activating Peptide Therapies for Migraine. *Neurotherapeutics* 2018; 15:371-376.

20. Ashina H, Guo S, Vollesen ALH and Ashina M. PACAP 38 in human models of primary headaches. *The Journal of Headache and Pain* 2017; 18:110.

21. Edvinsson L, Tajti J, Szalárdy L, Vécsei L. PACAP and its role in primary headaches. *The Journal of Headache and Pain* 2018; 19:21.

Ashina M, Martelletti P. Pituitary adenylate-cyclase-activating polypeptide (PACAP): another novel target for treatment of primary headaches? *The Journal of Headache and Pain* 2018

Spouštěcí faktory

2.1.3 Spouštěcí faktory migrény

Přibližně 85 % všech migreniků uvádí některý provokující (spouštěcí) faktor při vzniku záchvatů.

Pravidelné vedení migrénového deníku může pomáhat při odhalení těchto vlivů.

Tabulka: Spouštěcí faktory migrény (modifikováno podle Saper a spol. 1997)

| | |
|--|---|
| Hormonální změny | <ul style="list-style-type: none"> • Hormonální antikoncepce • Hormonální substituce • Těhotenství • Amenorea • Menstruace • Ovulace • Klimakterium • Pooperačně navozené klimakterium po oboustranné ovariectomii |
| Léky | <ul style="list-style-type: none"> • Vazodilatancia • Aplikace kontrastních látek při angiografickém vyšetření |
| Vlivy prostředí | <ul style="list-style-type: none"> • Nepravidelné cvičení • Neúměrná fyzická námaha • Cestování letadlem či vlakem |
| Změny počasí | |
| Nadbytek či nedostatek spánku | |
| Příjem určitých potravin | <ul style="list-style-type: none"> • Některé typy sýrů (zvl. odleželé) • Alkohol (určitá vína, piva, tvrdý alkohol) • Umělá sladidla (sacharin, aspartam) • Káva • Koncentrovaný cukr • Čokoláda • Glutamát (čínská restaurace!) • Jižní ovoce • Kompoty • Nakládaná zelenina aj. |
| Stravovací návyky | <ul style="list-style-type: none"> • Vynechání jídla • Opožděná jídla • Neúměrné množství jídla • Diety |
| Stres, emoční podněty, deprese | |
| Blikavé světlo (počítač, TV) | |
| Nadměrné kouření, expozice nikotinu | |
| Všeobecné metabolické a infekční poruchy | |
| Lokální onemocnění v oblasti hlavy | <ul style="list-style-type: none"> • Infekce • Onemocnění oční • Onemocnění ORL • Zubní poruchy • Poruchy žvýkání |
| Silné zápachy | <ul style="list-style-type: none"> • Parfémy • Čistící prostředky aj. |

Např. Robbins (1994)⁵⁴ vyšetřil u 494 migreniků spouštěcí faktory pro rozvoj migrény a zjistil, že na prvním místě předchází migréně stres (62 %), následují změny počasí (43 %), vynechání jídla (40 %), sluneční svit (38 %), nedostatek spánku (31 %), požití některých potravin (alkohol, sýr,

jižní ovoce, čokoláda, zmrzlina, čaj, káva, některé medikamenty atd. = 30 %), nadměrné kouření (26 %), přespání (24 %), cvičení (15 %), sexuální aktivity (5 %).

Komorbidity

2.1.4 Komorbidity migrény

Velmi významná je znalost onemocnění, která se vyskytují souběžně s migrénou častěji, než by odpovídalo pouhé koincidenci (tzv. komorbidity migrény).

V různých publikacích se uvádějí následující komorbidity migrény, přičemž ne vždy jsou podávány jednoznačně a nesporně důkazy.

Kardiovaskulární poruchy:

- hypertenze a hypotenze
- Raynaudova choroba
- prolaps mitrální chlopně
- antifosfolipidový syndrom
- angina pectoris a infarkt myokardu
- trombocytopenie
- hypertyreoidismus

Psychiatrické poruchy:

- deprese
- mánie
- panická porucha
- anxiózy

Neurologické poruchy:

- epilepsie
- cerebrovaskulární onemocnění
- roztroušená skleróza mozkomíšní

Jiné choroby:

- astma
- alergie

Znalost těchto komorbidit je z několika důvodů velmi významná.

Diagnosticky a diferenciativně diagnosticky je nutná znalost např. o tom, že se projevy migrény mohou překrývat se symptomy komorbidit (např. fokální poruchy mozku u migrény s aurou a u tranzitorních ischemických atak, přechodné poruchy vědomí u migreniků a epileptiků aj.).

Pro léčbu má znalost některých komorbidit rovněž velký význam. Migrenik se současnou depresí může být úspěšně profylakticky léčen antidepresivy, u migrenika s epilepsií je lékem volby valproát atd.

Pro každodenní praxi jsou nejvýznamnější vztahy mezi migrénou a cévními mozkovými příhodami (CMP), migrénou a epilepsií a migrénou a velkými afektivními poruchami.

Migréna a CMP se manifestují ložiskovými poruchami, poruchami mozkového prokrvení a bolestmi hlavy. Bolesti hlavy se mohou vyskytovat před, během či po vzniku mozkové příhody. Poměrně větší je riziko CMP u migrény s aurou.

V některých publikacích se uvádí až čtyřnásobný nárůst rizika CMP u žen s migrénou s aurou ve věku pod 45 let, s ještě větším rizikem u kuřáček. U těchto žen je riziko vzniku tzv. migrenózního infarktu.

Důležité jsou vztahy a rozdíly mezi migrénou a TIA (tranzitorní ischemické ataky).

Hlavní rozdíly uvádíme v následující tabulce (podle MacGregor 1999):

| | TIA | Migréna |
|-----------------|---|---|
| Anamnéza | Nebyly předchozí epizody | Typické záchvaty v dětství či v adolescenci |
| Rozvoj symptomů | Náhlá příhoda (sekundy) | Pomalý rozvoj během několika sekund |
| Trvání | Více než 1 hodinu | Typicky 20-30 minut |
| Časování | Začátek s bolestmi hlavy nebo bez nich, nejsou časové vazby | Ložiskové příznaky před typickými bolestmi hlavy |
| Zrakové poruchy | Monokulární skotomy | 99 % aura, homonymní pozitivní skotomy se postupně rozšiřují přes zorné pole ve tvaru "C", scintilační okraje (zig-zag) |
| Bolesti hlavy | Bolesti hlavy nejsou běžným příznakem | Bolesti hlavy následují ložiskové příznaky, aura se může projevovat bez bolesti hlavy |

Další důležitou neurologickou komorbiditou migrény je epilepsie. Prevalence migrény u epileptiků se uvádí mezi 8 a 23 %, střední prevalence epilepsie u migreniků se uvádí 5,9 % (1-17 %). Někdy může být obtížné oddiferencovat záchvat migrény s aurou od záchvatu parciální komplexní epilepsie. Rozhodnutí přináší většinou elektroencefalografické vyšetření, podrobné sledování záchvatů.

Samotná migréna nemá typický EEG obraz a při nálezu ložiskových abnormit je prakticky jisté, že se jedná o epilepsii. U nemocných se souběžným výskytem epilepsie i migrény je velmi vhodná léčba topiramatem, který je účinným antiepileptikem a velmi dobrým profylaktikem migrény.

Další skupinu komorbidit migrény tvoří afektivní poruchy: deprese, bipolární manio-depresivní poruchy, panická porucha, anxiozita. U všech uvedených onemocnění byla prokázána vyšší prevalence u migreniků ve srovnání s běžnou populací.

Klasifikace migrény

2.1.5 Klasifikace migrény

Současná klasifikace migrény je z roku 2018 a je publikována v ICHD 3 (mezinárodní klasifikace bolestí hlavy)

1. Migréna

1.1 Migréna bez aury (běžná migréna)

1.2 Migréna s aurou (klasická migréna)

1.2.1 Migréna s typickou aurou

1.2.2 Migréna s kmenovou aurou

1.2.3 Hemiplegická migréna

1.2.3.1 Familární hemiplegická migréna (FHM)

- 1.2.3.1.1. FHM typ 1
- 1.2.3.1.2. FHM typ 2
- 1.2.3.1.3. FHM typ 2
- 1.2.3.1.4. FHM, jiné lokusy
- 1.2.3.1 Sporadická hemiplegická migréna

1.2.4 Retinální migréna

1.3 Chronická migréna

1.4 Komplikace migrény

- 1.4.1 Status migrenosus
- 1.4.2 Persistentní aura bez infarktu
- 1.4.3 Migrenózní infarkt
- 1.4.4. Migrenózní infarkt spuštěný aurou

1.5 Pravděpodobná migréna

- 1.5.1 Pravděpodobná migréna bez aury
- 1.5.2 Pravděpodobná migréna s aurou

1.6 Epizodické syndromy, které mohou být asociovány s migrénou či předcházející migrénu

- 1.6.1. Rekurentní gastrointestinální poruchy
- 1.6.1.1. Syndrom cyklického zvracení
- 1.6.1.2. Abdominální migréna
- 1.6.2 Benigní paroxysmální vertigo
- 1.6.3 Benigní paroxysmální torticollis

Popis záchvatu a obecná diagnostická kritéria migrény

2.1.6 Popis záchvatu migrény a obecná diagnostická kritéria migrény

Migrénou trpěla spousta významných osobností: Julius Caesar, Napoleon Bonaparte, John Calvin, Thomas Jefferson, Cervantes, Vincent van Gogh, Elvis Presley, princezna Margareta, Lewis Carrol, Friedrich Nietzsche, Immanuel Kant, Edgar Allan Poe, Frédéric Chopin, Charles Darwin, Alfred Nobel, Lev Tolstoj, Sigmund Freud a jiní. Existují krásné a přesvědčivé popisy migrenózních záchvatů přímo od některých velikánů světové kultury. Náš popis bude poněkud stručnější a méně poetický.

Záchvat migrény má 4 fáze rozvoje:

- fáze prodromální
- fáze aury
- fáze vlastních bolestí hlavy
- fáze postdromální

Fáze prodromální

Kolem 60 % nemocných s migrénou uvádí prodromální příznaky, které záchvatu migrény předcházejí o několik hodin, někdy až o několik dní. Obvykle popisují nemocní změny nálad, větší nebo i menší citlivost na zevní podněty, podrážděnost, větší chuť až vlčí hlad na některá jídla (zvl. sladká), opakované zívání, poruchy exprese, motorický neklid. Někdy nemocný trpí děsivými sny nebo se záchvat ohlašuje průjemem, častějším močením, pocitem ztuhlého krku apod. Škála těchto prodromálních projevů je velice široká, velmi často však jsou individuálně vyhraněné a opakují se až monotónně u stejných pacientů. Přiřazení těchto příznaků ke komplexu migrény je někdy obtížné, vyžaduje vždy pečlivou anamnézu a cílené dotazy na období před záchvatem migrény.

Fáze aury

Jako auru označujeme v migrenologii přechodné ložiskové poruchy mozku či mozkového kmene, které předcházejí anebo doprovázejí vlastní bolesti hlavy. Aura se může opakovat, aniž by se objevily bolesti hlavy (status migrenózní aury). Jeden nemocný může mít různé typy aury, jeden typ přitom může střídat druhý. Samotná aura se vyvíjí postupně během 5-20 minut a trvá

zpravidla méně než 60 minut. Bolesti hlavy navazují buď přímo na auru, nebo se objevují po volném intervalu kratším než 60 minut. V období mezi koncem aury a začátkem bolesti hlavy pozorujeme poruchy nálad, deprese, poruchy vyjadřování apod. Někdy se bolesti hlavy vůbec nevyvíjejí (aura bez bolesti hlavy) a někdy přetrvávají příznaky aury i během stadia bolesti hlavy. Při trvání delším než 60 minut máme podezření na rozvoj migrenózního infarktu.

Nejčastějším typem je vizuální aura. Migrenik popisuje jednoduché fenomény (skotomy, fosfeny), ale i velmi komplexní projevy v zorném poli, vjemy třpytivých útvarů v zorném poli, klikaté vlnovky, předměty mohou rotovat, měnit tvar a barvy, jsou ostré i neostré. Dalším typem zrakové aury jsou tzv. negativní skotomy, kdy určitá část zorného pole úplně mizí (např. při čtení vymizí část textu). Vzácným a zvláštním typem zrakové aury je tzv. "syndrom Alenky v říši divů", kdy postavy v okolí jsou protáhlé, deformované (kniha Lewise Carrola!).

Na druhém místě je aura senzitivní, většinou ve smyslu brachiofaciálních parestézií a hemiparestézií (brnění, mravenčení) s pozdějším šířením na dolní končetiny. Při podrobnějším vyšetření zjistíme často hypestézie, poruchy poloho- a pohybovosti, poruchy vibrační citlivosti apod.

Motorické poruchy (monoparézy, hemiparézy, někdy i para- či kvadraparézy) uvádí asi 18 % nemocných, 17-20 % migreniků popisuje přechodné poruchy řeči (dysartrie, dysfázie, afázie).

Fáze bolesti hlavy

Pro migrenózní bolesti hlavy je typické, že se objevují buď po výše uvedených prodromálních příznacích či po příznacích aury, nebo zcela samostatně a nečekaně v kteroukoliv denní dobu a někdy i v noci.

Jde o záchvatovité bolesti hlavy, trvající většinou několik hodin, někdy i několik dnů. Mezi záchvaty nemocný nemá zpravidla žádné potíže a je zcela zdravý. Typický záchvat migrény trvá maximálně 72 hodin, při delším trvání jde o status migraenosus. V průměru však trvá jeden záchvat několik hodin.

Frekvence záchvatů migrény je různá. V průměru se opakují záchvaty 2krát až 5krát za měsíc, 5 a více záchvatů má pouze u 25 % nemocných. Velmi frekventní migrény s více než 10 záchvaty za jeden měsíc jsou velmi vzácné a při podrobné analýze často zjistíme, že u těchto nemocných nejde o čistou migrénu, ale o migrénu kombinovanou s jinými typy bolesti hlavy (zvl. kombinace migrény a tenzního typu bolesti hlavy).

Typická je lokalizace bolestí. Ve většině případů jsou bolesti hlavy jednostranné s maximem fronto-temporálně, často se šíří do očí i do okcipitální krajiny. Jednostrannost bolestí hlavy však není zcela obligátní, kolem 30-40 % nemocných uvádí oboustranné bolesti od samého začátku záchvatu nebo po jednostranném začátku pozorují šíření i na druhou stranu hlavy.

Intenzita bolesti hlavy je u typické migrény většinou veliká, méně časté jsou střední nebo mírné bolesti. Intenzita bolesti může být u různých záchvatů rozdílná a může i během jednoho záchvatu kolísat.

Intenzita migrény se nejlépe posuzuje podle interference s pracovní a společenskou činností.

U lehké migrény nemocný může pokračovat v práci bez většího omezení, u střední migrény jsou pracovní a společenské činnosti nemocného omezené, jen s velkým sebezapřením vykonává

takový nemocný své pracovní, společenské a rodinné povinnosti. Těžká migréna zcela znemožňuje veškerou pracovní, společenskou a rodinnou aktivitu. Např. matka malého dítěte není během těžkého záchvatu migrény schopna se postarat o své dítě.

Podle charakteru jde většinou o pulzující bolesti, které se zhoršují i malou fyzickou námahou (např. chůze do schodů, zvedání předmětů atd.).

Dále jsou pro migrénu typické doprovodné příznaky. Především vidíme gastrointestinální poruchy (nevolnost, zvracení, průjem, křeče žaludku aj.), nechutenství, vertigo, pocení, polyurii, rozmazané vidění, větší citlivost kůže hlavy, chlad končetin atd. Nejfrekventovanější je nevolnost (90 %), zvracení se vyskytuje v 1/3 případů.

Většina migreniků popisuje během záchvatu zvýšenou dráždivost a přecitlivělost na zvuky (fonofobie), světlo (fotofobie) a pachy (osmofobie).

Vyskytují se příznaky deprese, anxiозity, "nervozity", neklidu, celkové slabosti.

Fáze postdromální

Často je nemocný unaven, má bolesti všech svalů a někdy uvádí zlepšenou náladu.

Typy a varianty migrény

2.1.7 Typy a varianty migrény

Jak vyplývá z výše uvedené klasifikace migrén podle IHS, existuje několik typů a variant migrény, kterým jsou přiřazena diagnostická kritéria. V podstatě jde u každého typu o kritéria nutná k zařazení nemocného do určité skupiny a dále pak o kritéria vylučovací, která vyžadují pečlivou diferenciální diagnostiku a eliminaci především sekundárních bolestí hlavy.

Migréna bez aury

2.1.7.1 Nejčastější variantou je migréna bez aury (prostá, běžná migréna, až 80 %)

K zařazení do této skupiny musí být splněny níže uvedené podmínky, adekvátním způsobem musí být vyloučeny sekundární bolesti hlavy. U některých nemocných mohou být splněna kritéria pro různé typy migrény, např. střídavý výskyt migrény s aurou, migrény bez aury, retinální migrény apod., a proto se zařazují do všech skupin, primárně do skupiny s největší frekvencí záchvatů.

Diagnostická kritéria migrény bez aury

- A. Minimálně 5 záchvatů migrény splňující kritéria B-D
- B. Trvání jednotlivého záchvatu při nedostatečné léčbě či bez léčby 4-72 hodin
- C. Bolesti hlavy splňují aspoň dvě z následujících podmínek:
1. střední až velká intenzita (omezující či znemožňující běžné denní aktivity)
 2. jednostranná lokalizace
 3. pulzující charakter
 4. akcentace fyzickou aktivitou
- D. Přítomnost aspoň jednoho z následujících příznaků:
1. fonofobie, fotofobie
 2. nevolnost a/nebo zvracení
- E. Platnost aspoň jednoho z následujících závěrů:
Nebylo prokázáno jiné organické onemocnění.

Migréna s typickou aurou

2.1.7.2 Druhou nejčastější variantou je migréna s aurou (klasická migréna, až 18 % případů)

Hlavní rozdíl spočívá v tom, že musí být přítomny příznaky aury. Z různorodosti typů aury vyplývá, že migréna s aurou má několik specifických podskupin.

Podle klasifikace ICHD-3 rozlišujeme tyto podtypy:

- **Migréna s typickou aurou**
 - Typická aura s bolestí hlavy
 - Typická aura bez bolesti hlavy
- **Migréna s kmenovou aurou**
- **Hemiplegická migréna**
 - Familiární
 - Sporadická
- **Retinální migréna**

Diagnostická kritéria migrény s aurou:

- A. Dva a více záchvatů migrény splňující kritéria pod B-D.
- B. Alespoň 1 nebo více z následujících plně reverzibilních příznaků aury:
1. zrakové
 2. senzitivní
 3. řečové nebo jazykové
 4. motorické
 5. kmenové
 6. retinální

- alespoň jeden symptom aury se rozvíjí postupně déle než 4 minuty, někdy více symptomů aury na sebe navazuje
- žádný jednotlivý symptom aury netrvá déle než 60 minut, u více symptomů se tato doba příslušně prodlužuje
- volný interval mezi aurou a bolestmi hlavy je kratší než 60 minut, bolesti přitom mohou začít před anebo během aury!

C. Minimálně 2 z následujících charakteristik

- alespoň jeden symptom aury se rozvíjí postupně a/nebo více příznaků se vyskytující se postupně
- každý symptom trvá od 5 do 60 minut
- alespoň 1 příznak aury je jednostranný
- aura je doprovázena nebo do 60 minut následována bolestí hlavy

C. Byly vyloučeny sekundární typy bolesti hlavy dle ICHD-3, , byla vyloučena TIA.

2.1.7.2.1 Migréna s typickou aurou

U tohoto typu migrény (dříve oftalmická, hemiparestetická, afatická migréna aj.) platí následující podmínky k zařazení:

A. Jsou splněna obecná kritéria migrény s aurou a všechna kritéria pod bodem

B. Jeden anebo více plně reverzibilních symptomů aury těchto typů:

- homonymní poruchy zraku
- jednostranné parestázie anebo hypestézie
- afázie či jiné neklasifikovatelné poruchy řeči
- nejsou přítomny motorické, kmenové nebo retinální příznaky !

C. a D. odpovídá kritériím migrény s aurou.

Jde o nejčastější typ migrény s aurou. Nejfrekventovanější jsou vizuální poruchy, následují sensorické poruchy, jednostranná slabost a posléze nejméně často poruchy řeči. Někdy následují za sebou sukcesivně, někdy se příznaky překrývají a nemocný má dost velké problémy při přesnějším popisu jednotlivých typů příznaků aury.

Familiární hemiplegická migréna

2.1.7.2.2 Familiární hemiplegická migréna

Jde o autozomálně dominantní hereditární onemocnění s různou penetrací. U familiární hemiplegické migrény byly dosud identifikovány 3 subtypy onemocnění (mutace genu CACNA1A, genu ATP1A2 a genu SCN1A).

První záchvaty pozorujeme většinou v dětství a časté jsou současné alterace vědomí. Aurou je hemiparéza až hemiplegie trvající 60 minut a více a jeden z přímých příbuzných má podobné ataky. Bolesti hlavy mohou být typické, někdy předcházejí hemiplegii a občas chybí.

Prevalence hemiplegické migrény se uvádí mezi 4 až 30 % migrény, přesnější údaje nejsou dostupné. Domníváme se, že výskyt je spíše na dolní hranici uvedeného rozmezí.

Kritéria zařazení:

- A. Jsou splněna kritéria pro migrénu s aurou
- B. Aurou je hemiparéza různého stupně, někdy prolongovaná
- C. Aspoň 1 příbuzný prvního stupně má stejné záchvaty

Migréna s kmenovou aurou

2.1.7.2.3 Migréna s kmenovou aurou

Migréna s kmenovou aurou (dle klasifikace ICDH-3) byla dříve označena jako bazilární migréna .Jde o migrénu s aurou, příznaky aury jsou způsobeny symptomy z poruch mozkového kmene či obou týlních laloků.

- A. Kritéria jako u migrény s aurou
- B. Aurou jsou dva a více z následujících příznaků:

- dysartrie
- vertigo
- tinitus
- hypakuze
- diplopie
- ataxie
- poruchy vědomí
- nejsou žádné poruchy hybnosti ani retinální symptomy

Tento typ migrény s aurou je nejčastější u dospívajících dívek, vyskytuje se však u obou pohlaví a ve všech věkových skupinách. Poměrně často jsou popisovány různé poruchy vědomí včetně déletrvajících stavů zmatenosti a neklidu. Jednotlivé příznaky aury jsou způsobeny dysfunkcí mozkového kmene, vyskytují se v různé intenzitě a v různé kombinaci, často následují za sebou sukcesivně.

Retinální migréna

2.1.7.2.4 Retinální migréna

Jde rovněž o vzácnou formu resp. variantu migrény.

Typické jsou ataky monokulárních skotomů či monokulární slepoty, trvající méně než 60 minut a následované bolestmi hlavy. Diagnóza je možná po výskytu několika atak, po vyloučení tromboembolické příčiny tranzitorní slepoty a za předpokladu zcela normálního oftalmologického nálezu mezi atakami.

Diagnostická kritéria:

- A. Minimálně 2 ataky splňující kriteria B-C
- B. Plně reverzibilní monokulární skotom či amauróza trvající méně než 60 minut
- C. Bolesti hlavy následují do 60 minut po zrakových poruchách nebo je předcházejí
- D. Normální oftalmologický nález mezi atakami, vyloučení tromboembolické příhody (TIA)

Chronická migréna

2.1.7.2.4 Chronická migréna

Kritéria chronické migrény

- Bolest hlavy se vyskytuje 15 a více dní v měsíci po dobu minimálně 3 po sobě jdoucích měsíců
- alespoň 8 dní s bolestí hlavy splňuje kritéria migrény bez aury nebo s aurou.

Tento typ bolesti hlavy se často kombinuje s abuzem akutní medikace a rozvojem lékově navozené bolesti hlavy.

Bolesti hlavy u dětí

2.2 Bolesti hlavy u dětí

Bude přepracováno !!!!!

Menstruační migréna a jiné hormonálně podmíněné bolesti hlavy

2.3 Menstruační migréna a jiné hormonálně podmíněné migrény

První citovaný přesnější popis menstruační migrény pochází z roku 1660 (J.A.van der Linden: "De Hemicrania Menstrua"). Autor popisuje migrénu markýzy Brandenburské, která měla migrény každý měsíc, "during the menstrual flow", doprovázené nevolností a zvracením.

Zhruba 50 až 60 % žen uvádí, že záchvaty migrény jsou často spuštěny nebo ovlivněny menstruací. Záchvaty se mohou vyskytovat před, během nebo po menstruaci a vzácně jsou nakupené kolem ovulace.

Diagnostika menstruační migrény

Diagnostika menstruační či perimenstruační migrény je obtížná, protože většina žen má migrenózní záchvaty i mimo období menstruace a vazba na hormonální změny je velmi volná. Že hormonální změny hrají důležitou úlohu při spuštění záchvatů migrény u žen je jisté, často však pozorujeme i další spouštěcí faktory (stres, přepracování, chyby životosprávy atd.).

Víme, že migréna se vyskytuje i v dětství a že počet záchvatů je v období do první menstruace stejný u chlapců a dívek a ve věku do 10 let je větší u chlapců. První menstruací se počet migrén u žen prudce zvyšuje.

Velký rozptyl čísel, týkající se výskytu menstruační migrény, je způsoben tím, že existuje mnoho různých názorů na to, kdy hovořit o čistě menstruační migréně, o premenstruační migréně nebo o migréně asociované s menstruací.

Nejčastěji vidíme u žen s migrénou pouhé nakupení záchvatů během menstruace. V těchto případech se nejedná o menstruační migrénu.

Jiné ženy pozorují nakupení migrenózních záchvatů v období premenstruačním (jde o výskyt migrény 7 až 2 dny před menstruací). Pokud tyto ženy nemají migrény v jiném období cyklu, hovoříme o **premenstruační migréně**, která je zpravidla doprovázena dalšími

příznaky **premenstruačního syndromu**:

- deprese
- anxiozita
- zpomalené myšlení
- únava a spavost
- bolesti v zádech
- napětí v prsou
- otoky aker končetin

- nevolnost
- celkový dyskomfort

Pravá menstruační migréna se vyskytuje pouze u 10 % žen. Jde téměř vždy o migrénu bez aury a záchvaty se vyskytují pouze 1. den menstruace s rozptylem plus minus 2 dny.

Nepravá menstruační migréna, resp. migréna s vazbou na menses, kdy výskyt je perimenstruační, ale bez jisté časové vazby k začátku krvácení

Migréna z vysazení COC - je v období menstruační pauzy a je spojena s poklesem hormonálních hladin estrogeneru a progestinu.

Patofyziologie menstruační migrény

Příslušné studie zatím neurčily konzistentní patologické změny hladin hormonů u žen s menstruační migrénou, a proto existuje dnes celá řada různých hypotéz: nízké či vysoké hladiny progesteronu, nízké či vysoké hladiny estrogeneru, pokles hladin estrogeneru, vysoký poměr estrogen/progesteron, nízké či vysoké hladiny prolaktinu, dysregulace vnitřních opioidů, vyšší uvolňování prostaglandinů, dysfunkce trombocytů, deficit magnézia, deficit vitamínů, změny imunologických parametrů atd.

Menstruační cyklus je velmi komplexním dějem a výsledkem pozitivního i negativního feedbacku hypotalamicko-hypofyzární osy. Je málo pravděpodobné, že jediný faktor může pravidelně spouštět migrenózní paroxysmus.

Jaké jsou prokázané spouštěcí faktory menstruační migrény? Především jde o pokles hladiny estrogenerů ke konci luteální fáze normálního cyklu a enormní je význam až trojnásobného nárůstu prostaglandinu v endometriu během folikulární a luteální fáze. Maximum vyplavování prostaglandinů do oběhu nastane během prvních 48 hodin menstruace a právě v tomto období vzniknou typické záchvaty menstruační migrény. Často vidíme současně menoragii a dysmenoreu. Ostatní patofyziologické děje menstruační migrény se neliší od dějů u běžného migrenózního záchvatu.

Léčba atak menstruační migrény

Léčba jednotlivých atak migrény během menstruace se neliší výrazně od běžné akutní léčby. Ataky migrény jsou však během menstruace většinou těžké, dlouhotrvající a běžnou léčbou málo ovlivnitelné až rezistentní. Proto doporučujeme specifická antimigrenika (triptany) jako léky první volby. V našich podmínkách můžeme podávat jednorázově či opakovaně sumatriptan a jeho generika, eletriptan (Relpax) nebo zolmitriptan (Zomig). naratriptan (Naramig).

V léčbě menstruační migrény se osvědčil frovatriptan (Fromen), který má dlouhý biologický poločas a výskyt vedlejších nežádoucích projevů je velmi malý. Dokonce se doporučuje epizodické podávání v období menses. Od r. 2015 se však Fromen přestal do ČR dovážet. Jedinou možností je zakoupení na Slovensku.

U méně intenzivních atak migrény se osvědčují analgetika (kyselina acetylsalicylová,

paracetamol, metamizol aj.) či nesteroidní antiflogistika, která redukuje hladinu prostaglandinů inhibicí cyclooxygenázy.

Obecně mohou nesteroidní antiflogistika sloužit k akutní léčbě nebo k intermitentní profylaxi menstruační a perimenstruační migrény v období větší náchylnosti k migrenózním záchvatům.

Specifická profylaxe menstruační migrény

Jako u každé migrény se snažíme v první řadě o eliminaci nehormonálních spouštěcích vlivů (stres, deprese, chyby v životosprávě atd.)

Můžeme léčit běžnou dlouhodobou profylaxi (viz oddíl profylaxe migrény).

U migrén čistě menstruačních a čistě perimenstruačních doporučujeme **intermitentní profylaxi**, která se řídí podle pravidelnosti cyklu a eventuální přítomnosti projevů menopauzy.

Vybrané léky se aplikují určitou dobu před předpokládaným začátkem krvácení a určitou dobu během krvácení.

U menstruační migrény s pravidelným cyklem podáváme inhibitory prostaglandinů, které rovněž příznivě ovlivňují příznaky menorigie a dysmenorey (např. Naproxen 2× 550 mg nebo Nimesulid 2x100 mg denně 1 den před očekávanými menses po dobu 7 dní) nebo aplikujeme od 4. dne před menstruací po dobu 7 dnů perkutánně či transdermálně estrogen. Někdy se osvědčuje intermitentní podávání triptanů (frovatriptanu, naratriptanu).

U žen s nepravidelným cyklem aplikujeme Naproxen 2× 550 mg nebo Nimesulid 2x100 mg první až sedmý den menstruace.

Hormonální terapie je založena na udržování stabilní hladiny estrogenů

1. stabilně vyšší
2. stabilně nízké

Stabilně vyšší hladina estrogenů

- Intermitentní aplikace estrogeneru po dobu 7 dnů a první dávku se začátkem aplikace 5 dní před očekávanou menstruací. Tento způsob lze využít u žen s jednoznačnou premenstruační migrénou.
- Podávání COC v rozšířeném cyklu, tedy s vynecháním menstruační pauzy, po dobu 3 resp. až 6 měsíců

Stabilně nízká hladina estrogenů

- Podávání čistě gestagení hormonální antikoncepce.

Při nasazení hormonální antikoncepce je třeba mít na zřeteli kontraindikace a rizikové faktory pro možnost zvýšené výskytu tromboembolických příhod, zvláště u kuřaček.

Kontraindikace kombinovaných orálních kontraceptiv (COC)

- **migréna s aurou**
- status migraenosus
- věk nad 50 let
- výskyt více než jednoho z následujících rizikových faktorů ischemické cévní mozkové příhody:

- Cukrovka
- Arteriální hypertenze
- Více než 40 cigaret denně
- Nadváha
- Patologický lipidový metabolismus

Dalšími typy migrény spouštěné hormonálními změnami jsou migrény ovulační, migrény v těhotenství, v menopauze, migrény v průběhu kombinované orální antikoncepce a migrény v rámci substituční hormonální léčby v období menopauzy.

Vzácně vidíme pravidelné migrény během ovulace a bezprostředně po menstruaci.

Během **těhotenství** dochází často k významnému poklesu frekvence záchvatů migrény bez aury (až u 75 % nemocných) a často migréna vymizí v druhém a třetím trimestru úplně. Naopak ženy s migrénou s aurou mohou mít záchvatů více v důsledku narůstající hladiny estrogenu. Léčbu přizpůsobujeme okolnostem. V těhotenství je nejbezpečnější aplikace paracetamolu.

Z nesteroidních antiflogistik lze podat pouze ibuprofen a to ve 2. trimestru. S podáváním kyseliny acetylsalicylové jsme zdrženliví pro možnost vývoje Reyova syndromu u dětí.

Rovněž v **období menopauzy** není situace vždy jednoznačná. Výskyt migrény se zmenšuje nebo i zvětšuje (co do frekvence a intenzity záchvatů). U jedné poloviny nemocných nedochází během menopauzy k žádným změnám výskytu migrény. Dobře volená hormonální substituční léčba výrazně redukuje počet záchvatů migrény.

Status migraenosus

2.4 Status migraenosus

Podle definice IHS jde o ataky migrenózních bolestí hlavy, trvající bez léčby či s léčbou delší dobu než 72 hodin. Připouští se intervaly bez bolesti hlavy v trvání maximálně 4 hodin a přerušení bolesti hlavy spánkem.

Kritéria IHS:

- A. Jsou splněna kritéria pro migrénu bez aury nebo migrénu s aurou
- B. Bolesti hlavy trvají déle než 72 hodin (bez léčby či s léčbou)
- C. Bolesti hlavy jsou kontinuální, mohou být přerušeny bezbolestným intervalem, trvajícím maximálně 4 hodiny. Spánek se jako přerušení nepočítá.

Příčiny těchto dlouhotrvajících atak migrény nejsou zcela bezpečně známy. Důležitou úlohu však hrají určité spouštěcí faktory jak deprese, emoční stres, nadužívání analgetik a ergotaminu, hormonální faktory a jiné.

