

PROFYLAKTICKÁ LÉČBA MIGRÉNY

MUDr. Rudolf Kotas, Ph.D.

Neurologická klinika LF UK a FN, Plzeň

Migréna je běžně se vyskytující epizodická bolest hlavy. Komplexní léčba zahrnuje léčbu akutní ataky, která má za cíl úlevu od bolesti, a profylaktickou léčbu, která má snížit frekvenci, intenzitu a trvání atak. V tomto článku jsou v přehledu uvedeny klinický obraz, patofyziologie a profylaktická léčba migrény. Mezi profylaktické léky patří betablokátory, blokátory kalciových kanálů, antiepileptika, antagonisté serotoninu, antidepressiva a další profylaktika.

Klíčová slova: migréna, patofyziologie, profylaktická léčba.

Med. Pro Praxi 2007; 3: 120–123

Bolest hlavy je jednou z nejčastějších obtíží postihujících lidstvo. Značný význam pro svoji četnost a nepříznivý vliv na kvalitu života zaujímá migréna. Podle American Migraine Study je prevalence migrény 12 % s poměrem žen k mužům 3:1. Prevalence migrény u žen činila 17,6 % a u mužů 5,7 % (1). Migréna má významný socioekonomický dopad nejen pro pacienta ale i celou společnost, což je dáno jednak přímými náklady na léčbu, jednak nepřímými náklady v důsledku ztráty pracovní schopnosti.

Klinický obraz

Migréna přichází v tzv. atakách. Rozlišují se 4 různé fáze ataky, přičemž u jednotlivých pacientů mohou být přítomny jen některé z nich.

U některých pacientů se v průběhu 24 hodin před záchvatem objevují tzv. prodromy. Manifestují se pocitem duševního napětí, předrážděností, může být přítomna zvýšená aktivita, euforie nebo naopak deprese. Někdy se dostavuje nadměrné zívání, únava, hlad nebo touha po jídle (2, 3, 4).

Aura se vyskytuje jen u menší části pacientů (asi u 30 % migreniků). Podle toho, zda aura je nebo není přítomna, mluvíme o migréně s aurou nebo bez aury. Aura jsou ložiskové neurologické příznaky lokalizované do mozkové kůry nebo do mozkového kmene provázející ataku migrény. Aura obvykle předchází bolest hlavy, může však přetrvávat i ve fázi bolesti hlavy nebo v případě prolongované aury i po jejím skončení. Typická aura se rozvíjí zpravidla v průběhu 5–20 minut a odezní obvykle do 60 minut. Prolongovaná aura trvá déle než 60 minut a méně než 7 dní (3, 4, 5).

Nejčastější příznaky jsou zrakové. Často se objeví třpytící se cik-cak obrazec nejprve v blízkosti centra zorného pole, který se postupně stěhuje v zorném poli z centra směrem k jeho okraji a přitom se zvětšuje. Je následován skotomem, tj. oblastí zkalené ostroty vidění uvnitř cik-cak obrazce. Někdy je přítomna jen oblast zkaleného vidění nebo zamlženého vidění bez cik-cak fenoménu. Někteří nemocní popisují, že vidí bílé, tmavé nebo barevné skvrny, tečky, hvězdičky nebo jiskřičky (2, 3, 4).

Relativně častá je aura senzitivní. Nejčastěji se objeví brnění nebo mravenčení na ruce a pomalu stoupá k rameni a případně i na tvář nebo na různě velkou část příslušné poloviny těla, přičemž za sebou zanechává oblast přechodného znecitlivění. U některých nemocných mohou parestzie a necitlivost nejprve postihnout dolní končetinu. Může být přítomna i pouhá necitlivost bez pozitivních příznaků (2, 3, 4).

Motorická aura se projevuje tranzitorní, zpravidla mírnou monoparézou nebo hemiparézou. Řečová aura se manifestuje nejčastěji expresivní fatickou poruchou. U bazilární migrény jsou přítomny příznaky z mozkového kmene a týlních laloků (příznaky zrakové, diplopie, dysartrie, závrať, porucha sluchu, tinitus, oboustranné parézy a parestzie (2, 3, 4).

Po auře nebo ještě v průběhu aury se dostavuje bolest hlavy. U většiny pacientů je jednostranná, v průběhu záchvatu se však může šířit i na druhou stranu. Strany se při jednotlivých záchvatech mohou střídát. Nejčastěji je lokalizována v čele nebo ve spánku, u části pacientů však začíná v zadní části hlavy a v záhlaví. Bolest hlavy má u rozvinutého záchvatu pulzující charakter. Záchvat bývá provázen nauzeou, případně zvracením, světloplachostí a přecitlivělostí na hluk (foto- a fonofobie). Bolest hlavy trvá 4–72 hodin. Jestliže záchvat trvá déle než 72 hodin, mluvíme o status migrenosus. Vzácnou komplikací je migrenózní infarkt (2, 3, 4).

Po skončení bolestivé fáze nastupuje pozáchvátové období. Často pacienti usínají, po záchvatu se budí většinou bez obtíží.

Patofyziologie

Za příčinu migrény se dnes považuje primární paroxyzmální porucha funkce mozkového parenchymu začínající v kůře týlních laloků a šířící se po mozkové kůře dopředu připomínající Leovu korovou šířící se depresi elektrické aktivity. Šíří se jako koncentrická vlna depolarizace po mozkové kůře provázená přechodným zastavením všech typů elektrické aktivity (3, 6, 7, 8).

Tato porucha je provázena hypoperfuzí zcela nezávislou na zásobování hlavních cerebrálních cév, která u migrény s aurou byla detekována pomocí SPECT (single photon emission computerized tomography) (9), u migrény bez aury pomocí PET (pozitronová emisní tomografie) (10).

Porucha šířící se po mozkové kůře je schopna stimulovat nociceptivní vlákna tzv. trigeminovaskulárního systému, která jsou součástí trojklaného nervu a inervují kortikální, piální a durální arterie. Tak se přenášejí bolestivé signály do mozku. Současně se z těchto nervových zakončení uvolňují do stěny cév vazoaktivní neurotransmitery jako je substance P, CGRP (calcitonin gene-related peptide) a neurokinin A (11, 12).

Uvolnění těchto látek spustí kaskádu dějů, jejichž výsledkem je vazodilatace a sterilní perivaskulární zánět na plenách. Například substance P uvolňuje serotonin z krevních destiček a serotonin, histamin a prostaglandiny z mastocytů. Mnohé z těchto uvolněných látek působí na specifické endoteliální receptory, které vedou v endotelu k syntéze oxidu dusnatého (NO), který má vazodilatační a prozánětlivé účinky. Mezi endoteliálními receptory hrají důležitou roli 5-HT_{2B} (event. 5-HT_{2C}) receptory, které jsou aktivovány serotoninem z destiček a mastocytů (13, 14).

Je pozoruhodné, že na nervových zakončeních trigeminovaskulárního systému se nachází jiný podtyp serotoninových receptorů, nejspíše 5-HT_{1D}. Agonisté tohoto typu receptoru po vazbě na receptor dokáží zabránit uvolnění zmíněných neuropeptidů (substance P, CGRP a neurokininu A) a tak blokují rozvoj sterilního perivaskulárního zánětu na plenách. Patří sem všechny triptany, vysoce účinná farmaka ke zvládnutí bolesti při akutním záchvatu migrény (3, 15).

Profylaktická léčba

Léčba migrény zaznamenala v posledním desetiletí významný pokrok. Cílem akutní léčby je zastavení nebo alespoň zmírnění právě probíhající ataky migrény. Lze použít podle intenzity záchvatu jednoduchá

analgetika, nesteroidní antirevmatika, ergotové preparáty a léky nové generace, tzv. triptany.

Předmětem tohoto sdělení je léčba profylaktická. Cílem profylaktické léčby je postupné snížení frekvence, intenzity a doby trvání atak.

Profylaktická léčba je indikována, jestliže se vyskytují více než 3 ataky těžké migrény za měsíc nebo je-li během 1 týdne více než 2x akutní léčba migrény, trvání jednotlivé ataky je více než 48 hodin, akutní terapie je neúčinná nebo kontraindikována nebo má nepříjemné vedlejší účinky, při nedostatečném efektu akutní léčby v důsledku jejího abuzu (zde je naprosto nezbytné vysadit nadužívanou akutní medikaci) a u atak se zvýšeným rizikem trvalého neurologického deficitu, např. u hemiplegické migrény (16, 17, 18).

Začínáme nízkou dávkou a stoupáme až do dávky optimální nebo do dávky maximální užívané u migrény pro každý lék. Optimální dávky je dosaženo tehdy, když nastane redukce počtu záchvatů minimálně o 50 % a případně i redukce intenzity minimálně o 50 %.

S optimální dávkou pokračujeme minimálně 6–12 měsíců a poté dávku postupně vysazujeme. U řady pacientů přetrvává efekt i určitou dobu po vysazení. Profylaktikum pak nasadíme při event. opětovém zhoršení. U některých pacientů však frekvence záchvatů po vysazení profylaktika opět rychle narůstá a tito pacienti vyžadují dlouhodobou kontinuální profylaktickou léčbu v minimální účinné dávce. Změna profylaktické medikace je vhodná teprve po dvou- až tříměsíční neúspěšné léčbě. Při změně se snažíme vždy používat jinou skupinu léků (16, 17, 18).

Pozoruhodné je, že u některých profylaktik vystačíme s menšími dávkami než u jiných indikačních skupin. Např. amitriptylin působí profylakticky u migrény již v dávce 10–20 mg denně, zatímco u deprese podáváme 100–200 mg denně. Valproáty účinkují u migrény profylakticky v dávce 500–750 mg denně, u epilepsie se podávají dávky vyšší. Stejně tak topiramát u migrény působí profylakticky již v dávce 50–100 mg denně, u epilepsie se podávají dávky vyšší (17).

Betablokátory

Betablokátory jsou ve světě hojně užívány k profylaktické léčbě migrény. Jedním z mechanismů jejich účinku je vliv na noradrenergní betareceptory. Známé aktivátory migrény, jako je stres, emoce a intenzivní zevní podněty, jsou schopny ovlivnit aktivitu migrenózního centra v mozgovém kmeni (locus coeruleus a nc. raphe) drahou z orbitofrontální kůry nebo přes hypothalamus. Excitační synaptické vstupy v orbitofrontální kůře jsou usnadněny noradrenergními betareceptory. Intracerebrální injekce betablokátorů, jako je propranolol, do oblastí, z které vychází projekce z orbitofrontální krajiny do mozko-

vého kmene, alteruje výstup blokováním buď jeho iniciace ve frontálních lalocích, nebo jeho přenosu do mozkového kmene (8).

Propranolol funguje také jako 5-HT_{2B} (event. 5-HT_{2C}) antagonist a uplatňuje se tudíž při blokádě těchto receptorů v endotelálních buňkách kraniálních cév, pomáhá zabráňovat tvorbě NO, vazodilataci a sterilnímu perivaskulárnímu zánětu (13, 19).

Propranolol (Inderal) je nejčastěji ve světě užívaným betablokátozem v profylaxi migrény. Účinnost propranololu ve srovnání s placebem byla prokázána v řadě studií (20, 21). Propranolol se doporučuje zahájit dávkou 20 mg dvakrát denně p. o. a stoupat podle účinku až do 240 mg za den p. o. (22). Lék však není v ČR k dispozici.

Účinné jsou i další betablokátory. Metoprolol (Vasocardin, Betaloc) se doporučuje podávat v dávce 100–200 mg/d p. o. Nejlépe je začít nižší dávkou, např. 2x50 mg p. o. Nadolol se doporučuje v dávce 20–80 mg/d p. o. U atenololu a timololu nejsou výsledky studií jednoznačné, některé studie jejich účinnost neprokázaly (22, 23, 24).

Betablokátory jsou výhodné u pacientů s hypertenzí nebo anginou pectoris, kde lék působí příznivě i na tato onemocnění.

Opatrnosti je třeba při vyšších dávkách, kdy může dojít k bradykardii a hypotenzi. Betablokátory, zejména neselektivní, bychom neměli užívat u AV blokad, srdečního selhávání, astmatu, při chronické obstrukční chorobě plic a inzulin-dependentního diabetu. S opatrností by se měly indikovat u pacientů s depresí a měli bychom se vyhnout jejich podávání u atletů (4, 22).

Blokátory kalciových kanálů

Jsou další možností v profylaxi migrény. Nejvyšší účinnost má flunarizin (Sibelium) (25). Používá se v dávce 5–10 mg denně p. o. (26). Flunarizin ve vysokých dávkách zvyšuje práh pro vznik Leaovy korové šířící se deprese, v terapeutických dávkách blokuje 5-HT₂ receptory (27, 28, 29).

Chronické užívání flunarizinu, zejména u starších lidí, může vyvolat extrapyramidové vedlejší účinky a/nebo depresi. Může interferovat se sekrecí prolaktinu. Často vede k vzestupu hmotnosti (4).

Další možností je verapamil (Isoptin). Začíná se obvykle dávkou 40 mg dvakrát denně p. o. a stoupá se podle účinku. Maximální dávka je 240 mg/d. Verapamil může způsobit pokles krevního tlaku, zácpu a retenci tekutin (22). Je kontraindikován kromě přecitlivělosti zejména při závažnějších síňkomorových převodních poruchách, sick sinus syndromu, sinusové bradykardii, srdeční nedostatečnosti, hypotenzi a výrazné aortální stenóze (4).

Efekt nifedipinu a nimodipinu se nepovažuje za spolehlivě prokázaný. Kalciové antagonisty lze rov-

něž s výhodou užít při kombinaci migrény s hypertenzí nebo anginou pectoris.

Antiepileptika

Představují významný pokrok v profylaxi migrény. Zdá se, že rozhodujícími mechanismy profylaktického účinku antiepileptik je jejich schopnost modulovat GABA ergní a glutamatergní neurotransmisi. Patofyziologické mechanismy byly zatím nejvíce studovány u valproátu, méně u topiramátu. Soudí se, že působením na dva hlavní neurotransmiterové systémy glutamát a GABA mohou ovlivňovat biochemické procesy v mozkové kůře při vzniku Leaovy šířící se deprese spontánní elektrické aktivity, která je nejspíše podkladem aury u migrény.

Vzestup inhibiční GABAergní neurotransmise zprostředkovaný valproátem možná potlačuje abnormální děje v mozkové kůře, které jsou podkladem aury (30).

Valproát potlačuje plazmatickou extravazaci v modelu neurogenního zánětu na mozkomíšních plenách a může tak hrát významnou úlohu při potlačení vývoje sterilního perivaskulárního zánětu na mozkomíšních plenách, který se vytváří při záchvatu migrény. Experimentální práce ukazují, že jde o mechanismus zprostředkovaný GABA_A receptorem (30).

Antiepileptika také mohou modulovat nociceptivní systém jejich působením na glutamát nebo GABA.

Při aktivaci trigeminovaskulárního systému postsynaptické neurony v trigeminovém nc. caudalis exprimují c-fos (transkripční faktor, který vazbou na DNA vyvolává expresi genů). Expres c-fos je markerem funkční aktivity neuronů a byla demonstrována u krysa a morčat po bolestivé meningeální stimulaci. Valproát penetruje dobře do CNS a může působit i přímo v trigeminovém nc. caudalis. Snižuje zde expresi c-fos. Experimentální studie ukazují, že se zde uplatňují GABA_A receptory (31).

Nedávná studie prokázala silný inhibiční efekt topiramátu na trigeminovaskulární nociceptivní neurony na úrovni trigeminocervikálního jádra aktivované elektrickou stimulací sinus sagittalis superior u kočky (32). Tato schopnost se může uplatňovat při preventivním antimigrenózním účinku topiramátu (33).

Valproát sodný nebo divalproex (komplex valproátu sodného a valproové kyseliny) (Orfiril long, Depakine chrono) je účinné moderní profylaktikum migrény (34, 35). Preferují se nižší dávky než u epileptiků. Silberstein doporučuje začít 250 mg večer p. o. a pomalu stoupat podle potřeby do 500–750 mg/d p. o. v rozdělených dávkách (36). Před zahájením léčby je třeba provést základní laboratoř, zejména krevní obraz s diferencíálem a jaterní testy.

Vedlejší účinky jsou nauzea, zvracení, závrať, somnolence, bolesti v epigastriu, průjem, obštipace,

astenie, zvýšená chuť k jídlu, zvýšení hmotnosti, tremor a alopecie.

Mohou se vyskytnout trombocytopenie, zvýšená krvácivost a hepatotoxicita. Vzácně může valproát vést k závažným vedlejším reakcím, jako je hepatitida nebo pankreatitida. U žen s epilepsií užívajících valproát se mohou vyskytnout hyperandrogenismus, ovariální cysty a obezita. Není jisté, zda valproát může způsobit tyto příznaky také u migreniků (33).

Absolutní kontraindikací podávání valproátu je pankreatitida nebo onemocnění jater jako chronická hepatitida nebo cirhóza v anamnéze. Dalšími kontraindikacemi jsou hematologická onemocnění včetně trombocytopenie, pancytopenie a krvácivých chorob. Vzhledem k potenciálně teratogennímu účinku je kontraindikací těhotenství. Migrenici, kteří užívají profylakticky valproát, by neměli dostávat kombinovanou analgetika obsahující barbituráty k symptomatické léčbě bolesti vzhledem k potenciální idiosynkratické reakci valproátu s barbituráty (těžká sedace, koma) (33).

Nejnoveji užívaným antiepileptikem v profylaxi migrény je topiramát (Topamax). Jeho účinnost byla prokázána rozsáhlými dvojími slepými placebem kontrolovanými studiemi (37, 38).

Topiramát u migrény podáváme v dávce 50–100 mg/d p. o. Začíná se podávat obvykle 25 mg na noc a v 1týdenních intervalech stoupáme o 25 mg. Lék se podává ve dvou dílčích dávkách ráno a večer.

Mezi vedlejší příznaky patří parestezie, únava, somnolence, nauzea, snížená chuť k jídlu, úbytek na váze. Mohou se vyskytnout také poruchy paměti, koncentrace, zmatenost, průjem, hypestezie a ledvinové kameny. Vzácně byl popsán oftalmologický syndrom zejména v 1. měsíci léčby manifestující se akutní myopií a sekundárním glaukomem s uzavřeným úhlem. Byly pozorovány též zvýšené hodnoty jaterních testů (33).

Antagonisté serotoninu (5-HT₂ receptorů)

Antimigrenika této skupiny jsou antagonisté 5-HT₂ receptorů, nejspíše 5-HT_{2B} nebo 5-HT_{2C}.

Nejdéle známou látkou této skupiny je methysergid (Deseril). Denní profylaktická dávka je 1,5–8 mg p. o. Má z této skupiny pravděpodobně nejvyšší anti-serotoninové působení a asi i nejvyšší profylaktickou účinnost. Bohužel má však také nejvyšší výskyt vedlejších účinků, jako je zácpa nebo průjem, nauzea, zvracení, somnolence, vertigo a ischemizace tkání. Dlouhodobé užívání methysergidu může způsobit fibrózu, nejčastěji retroperitoneální, která může vést až k hydronefróze a uremii. Mohou vzniknout i plicní a kardiální fibrotické změny. Proto by methysergid měl být podáván nejdéle 4–6 měsíců a po této době by měla být léčba přerušena na 4–8 týdnů.

Vzhledem k závažným vedlejším účinkům budeme lék podávat pouze těm pacientům, kteří trpí krutými frekventními atakami a kteří nereagovali dostatečně na jiné léky. Lék nepodáváme těhotným, nemocným s ischemickou chorobou srdeční nebo s poškozením periferních cév, s hypertenzí, tromboflebitidou nebo peptickým vředem. Lék není však registrován v ČR (4, 16, 19, 22, 39, 40, 41).

Pizotifen (Sandomigran) má malé vedlejší účinky, je však méně efektivní než methysergid. Z vedlejších účinků bývá přítomna mírná ospalost, vzácně nauzea, často však zvyšuje chuť k jídlu a způsobuje nárůst tělesné hmotnosti. Jsou k dispozici obalené tablety po 0,5 mg. Obvykle se podává 1. a 2. den jedna obalená tableta večer, 3. a 4. den jedna obalená tableta večer a v poledne a od 5. dne 3× denně jedna obalená tableta p. o. U rezistentních forem lze stoupat až do dávky 3 mg denně rozdělené do 3 dílčích dávek (4, 42, 43). Léčba pizotifinem trvá v průměru 2–3 měsíce, ve výjimečných případech i déle.

Cyproheptadin (Peritol) je antihistaminikum, které vykazuje též antiserotoninový a slabý anticholinergní účinek. Zvyšuje chuť k jídlu a způsobuje zvyšování tělesné hmotnosti. Velmi dobře se snáší, výborných výsledků dosahuje u dětí a je vhodný též u migrén s vazbou na hormonální změny. Denní profylaktická dávka u dospělých je 4–8 mg p. o. i více (4, 16, 41).

Lze použít i oxeroton (Nocertone). Začíná se obvykle 3×60 mg p. o. Po dosažení efektu lze dávku snížit na 2×60 mg p. o. Lék rovněž není registrován v ČR (4).

Antidepresiva

Představují významnou skupinu léků, které lze použít v profylaxi migrény. Tricyklická antidepresiva působí tím, že všechna v určité míře inhibují 5-HT₂ receptory. Všechny tyto léky také blokují zpětné vychytávání noradrenalinu a serotoninu do aminergních neuronů. Mají i účinek anticholinergní.

Nejrozšířenější je amitriptylin (Amitriptylin), lze použít i nortriptylin (Nortriptylin), doxepin (Aponal) a clomipramin (Anafranil). Tyto přípravky se podávají u migrény v nízkých dávkách 10–50 mg p. o. obvykle večer.

Je zajímavé, že specifické inhibitory zpětného vychytávání serotoninu (SSRI) nevykazují jednoznačně přesvědčivý efekt v profylaxi migrény. Mohou se uplatnit při léčbě v případě komorbidní deprese.

Literatura

1. Stewart WF, Lipton RB, Celentano DD, Reed ML. Prevalence of migraine headache in the United States. Relation to age, income, race, and other sociodemographic factors. JAMA 1992; 267: 64–69.
2. Davidoff RA. Migraine: manifestations, pathogenesis and management. Philadelphia: F.A. Davis Company, 1995: 375.
3. Kotas R. Moderní trendy v patofyziologii migrény. Prakt Lék 1999; 79: 498–500.
4. Kotas R, a kol. Migréna – patofyziologie a léčba. Praha: Maxdorf, 2001: 195.

Další profylaktika

Nesteroidní antiflogistika lze podat v profylaxi u menstruační migrény. Užívá se především naproxen v dávce 2×500 mg p. o. po dobu 5 až 7 dní v úvodu menstruačního cyklu (47).

Účinné v profylaxi je i magnezium. Podává se magnezium laktát 0,5 až 1 g 3× denně p. o. (29). K dispozici je dále řada dalších přípravků obsahujících magnezium, např. Magnosolv grn obvykle 1 sáček 1 až 2krát denně.

Nízká hladina magnezia byla demonstrována v krvi, krevních buňkách i ve slinách migreniků. Snížená intracelulární koncentrace magnezia v mozgovém kortexu migreniků byla prokázána ³¹P magnetickou rezonanční spektroskopií. Hladina magnezia v likvoru migreniků je iktálně i interiktálně rovněž signifikantně nižší.

Deficience magnezia se může uplatnit na více místech etiopatogenetického procesu. Nízká hladina magnezia zvyšuje citlivost NMDA receptorů in vitro na glutamát, což může indukovat šířící se korovou depresi, zvyšuje destičkovou agregaci, a tím uvolňování serotoninu, a může působit prozánětlivě (4, 48).

Jedna studie prokázala profylaktický účinek vysokých dávek riboflavinu. Byl podáván v dávce 400 mg p. o. denně po dobu 3 měsíců. V běžné klinické praxi se však zatím nepodává (49).

Probíhají nadějně studie s injekční aplikací botulotoxinu do glabellárních, frontálních a temporálních svalů (50).

Nově se zkouší skupina léčiv zasahující do angiotenzinového systému, nadějná je např. studie s candesartanem (51).

Uvedený přehled ukazuje, že antimigrenika mohou působit různými mechanismy na různých článcích etiopatogenetického procesu. Stále nové poznatky o patofyziologii migrény umožňují lépe chápat mechanismus působení profylaktik a rozšiřovat jejich spektrum o nové účinné léky.

Převzato z *Klin Farmakol Farm* 2006; 20: 26–29.

MUDr. Rudolf Kotas, Ph.D.
Neurologická klinika LF UK a FN Plzeň
Alej svobody 80, 323 00 Plzeň
e-mail: kotas@fnplzen.cz

5. Headache Classification Subcommittee of the International Headache Society. The International Classification of Headache Disorders (2nd Edition). *Cephalalgia* 2004 (Suppl 1); 24: 1–160.
6. Lauritzen M. Spreading depression and migraine. *Pathol Biol Paris* 1992; 40: 332–337.
7. Leao AAP. Spreading depression of activity in cerebral cortex. *J Neurophysiol* 1944; 7: 332–337.
8. Welch KMA. Migraine. A biobehavioral disorder. *Arch Neurol* 1987; 44: 323–327.
9. Lauritzen M, Olesen J. Regional cerebral blood flow during migraine attacks by Xenon¹³³ inhalation and emission tomography. *Brain* 1984; 107: 447–461.
10. Woods RP, Iacoboni M, Mazziotto JC. Bilateral spreading cerebral hypoperfusion during spontaneous migraine headache. *N Engl J Med* 1994; 331: 1689–1692.
11. Goadsby PJ, Edvinson L, Ekman R. Release of vasoactive peptides in the extracerebral circulation of man and the cat during activation of the trigeminovascular system. *Ann Neurology* 1988; 23: 193–196.
12. Moskowitz MA. The neurobiology of vascular head pain. *Ann Neurol* 1984; 16: 157–168.
13. Fozard JR. 5-hydroxytryptamine and nitric oxide: the causal relationship between two endogenous precipitants of migraine. In: Sander M, Ferrari M, Harnett S, eds. *Migraine. Pharmacology and genetics*. London, Glasgow, Weinheim, New York, Tokyo, Melbourne, Madras: Chapman and Hall, 1996: 167–179.
14. Thomsen LL, Olesen J. The role of nitric oxide in migraine pain. In: Sander M, Ferrari M, Harnett S, eds. *Migraine. Pharmacology and genetics*. London, Glasgow, Weinheim, New York, Tokyo, Melbourne, Madras: Chapman and Hall, 1996: 154–166.
15. Ferrari MD, Saxena PR. 5-HT₁ receptors in migraine pathophysiology and treatment. *Eur J Neurology* 1995; 2: 5–21.
16. Silberstein SD. Preventive treatment of migraine: an overview. *Cephalalgia* 1996; 17: 67–72.
17. Waberžinek G. Migréna – diagnostika a léčba. Praha: Triton, 2003: 158.
18. Donáth V. Preventivná liečba migrény. *Neurologie pro praxi* 2003; 4: 63–66.
19. Goadsby PJ. How do the currently used prophylactic agents work in migraine? *Cephalalgia* 1997; 17: 85–92.
20. Ramadan NM, Schultz LL, Gilkey SJ. Migraine prophylactic drugs: proof of efficacy, utilization and cost. *Cephalalgia* 1997; 17: 268–271.
21. Diamond S, Kudrow L, Stevens J, Scharpiro DB. Long-term study of propranolol in the treatment of migraine. *Headache* 1982; 22: 268–271.
22. Brumel B. Migraine: A pharmacological review with newer options delivery modalities. *Neurology* 1994; 44 (Suppl 3): S13–S17.
23. Kangasniemi P, Andersen AR, Anderson PG. Classic Migraine. Effective prophylaxis with metoprolol. *Cephalalgia* 1987; 7: 231–238.
24. Ryan RE, Ryan RE, Sudilovsky A. Nadolol: its use in the prophylactic treatment of migraine. *Headache* 1983; 23: 26–31.
25. Sorensen PS, Hansen K, Olesen J. A placebo-controlled, double-blind, cross-over trial of flunarizine in common migraine. *Cephalalgia* 1986; 6: 7–14.
26. Centoze V, Magrone D, Vino M. Flunarizine in migraine prophylaxis: efficacy and tolerability of 5mg and 10mg dose levels. *Cephalalgia* 1990; 10: 17–24.
27. Olesen J. Calcium antagonists in migraine and vertigo. Possible mechanisms of action and review of clinical trials. *Eur Neurol* 1990; 30 (Suppl 2): 31–34.
28. Nuti A, Lucetti C, Pavese N, Dell'Angello G, Rossi G, Bonuccelli U. Long term follow-up after flunarizine or nimodipine discontinuation in migraine patients. *Cephalalgia* 1996; 16: 337–340.
29. Waberžinek G, Keller O, Marková J. Bolesti hlavy – současná klasifikace, diagnóza a léčba. Čes a Slov Neurol Neurochir (Tematická příloha) 1999; 62: 1–15.
30. Cutrer FM, Limmroth V, Moskowitz MA. Possible mechanisms of valproate in migraine prophylaxis. *Cephalalgia* 1997; 17: 93–100.
31. Cutrer FM, Limmroth V, Ayata G, Moskowitz MA. Attenuation by valproate of c-fos immunoreactivity in trigeminal nucleus caudalis induced by intracisternal capsaicin. *J Pharmacol* 1995; 3: 199–204.
32. Stoper RJ, Goadsby PJ. Topiramate inhibits trigeminovascular neurons in the cat. *Cephalalgia* 2004; 24: 1049–1056.
33. Kotas R. Antiepileptika v profylaxi migrény. *Bolest* 2005; 8–13.
34. Mathew NT, Saper JR, Silberstein SD, et al. Migraine prophylaxis with divalproex. *Arch Neurol* 1995; 52: 281–286.
35. Klapper J. Divalproex sodium in migraine prophylaxis: a dose-controlled study. *Cephalalgia* 1997; 17: 103–108.
36. Silberstein SD. Divalproex sodium in headache – literature review and clinical guidelines. *Headache* 1996; 36: 547–555.
37. Brandes JL, Saper JR, Diamond M, Couch JR, Lewis DW, Schmidt J, Neto W, Schwabe S, Jacobs D. Topiramate for Migraine Prevention. *JAMA* 2004; 291: 965–972.
38. Silberstein SD, Neto W, Schmidt J, Jacobs D. Topiramate in Migraine Prevention. *Arch Neurol* 2004; 61: 490–495.
39. Diamond S, Medina TL. Headaches. *Clinical Symposia* 1989; 41: 2–32.
40. Medová E, Kalvach P. Léčba migrény. In: Medová E, Kalvach P. *Migréna – minimum pro praxi*. Praha: Triton, 1998: 108–126.
41. Diamond S, Millstein E. Current concepts of migraine therapy. *J Clin Pharmacol* 1988; 28: 193–199.
42. Antony M, Lance TW. Current Concepts in the Pathogenesis and Interval Treatment of Migraine. *Drug* 1972; 3: 153–158.
43. Speight TM, Avery GF. Pizotifen (BC-105): A Review of its Pharmacological Properties and its Therapeutic Efficacy in Vascular Headaches. *Drugs* 1972; 3: 159–203.
44. Gomersall JD, Stuart A. Amitriptyline in migraine prophylaxis. Changes in pattern of attacks during a controlled clinical trial. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1973; 36: 684–690.
45. Couch JR, Hassanein RS. Amitriptyline in migraine prophylaxis. *Arch Neurol* 1979; 36: 695–699.
46. Yiegler DK, Hurwitz A, Hassanein RS, Kodanaz HA, Preskorn SH, Mason J. Migraine prophylaxis. A comparison of propranolol and amitriptyline. *Arch Neurol* 1987; 44: 486–489.
47. Mastík J. Migréna – nová mezinárodní klasifikace a moderní léčebné postupy. *Neurologie pro praxi* 2004; 5: 79–83.
48. Peikert A, Wilimzig C, Kohné-Volland R. Prophylaxis of migraine with oral magnesium: results from a prospective, multi-center, placebo-controlled and double-blind randomized study. *Cephalalgia* 1996; 16: 257–263.
49. Schoenen J, Jacquy J, Lenaerts M. Effectiveness of high-dose riboflavin in migraine prophylaxis. A randomized controlled trial. *Neurology* 1998; 50: 466–470.
50. Gobel H, Jost WH. Botulinum Toxin in the Treatment of Migraine. In: Jost WH. *Botulinum Toxin in Painful Diseases*. Basel, Freiburg, Paris, London, New York, Bangalore, Bangkok, Singapore, Tokyo, Sydney: Karger, 2003: 102–125.
51. Ashkenazi A, Silberstein SD. The evolving management of migraine. *Curr Opin Neurol* 2003; 16, 341–345.