

Je migréna progresivní onemocnění?

MUDr. Jiří Mastík

1. neurologická klinika LF MU a FN u sv. Anny, Brno

Úvod: Autor se pokusil vyhodnotit průběh léčby pacientů s migrénou a zjistit, zda u nich probíhá migréna progresivně.

Metodika: Soubor 72 pacientů s migrénou bez aury, migrénou s aurou, chronickou migrénou a bolestí hlavy z nadužívání analgetik a ergotaminu byl retrospektivně sledován v Regionálním centru pro diagnostiku a léčbu bolestí hlavy v Brně v průměru 65 měsíců. Od října 1996 do července 2008 byly hodnoceny tyto parametry: frekvence záchvatů, silná intenzita bolesti, stupeň omezení v běžném životě a účinnost léčby, a to po roce léčby v centru a v současnosti a byly srovnány se vstupními hodnotami.

Výsledky: Ke zlepšení došlo u 57,0 % pacientů proti 22,2 % zhoršených a 20,8 % nezměněných, zlepšení bylo pozorováno již po roce léčby. Zřetelně ubylo pacientů s vysokou intenzitou migrenózních záchvatů a s těžkým stupněm omezení v běžném životě. Naopak vysoká frekvence bolesti se nezměnila a počet pacientů s chronickou migrénou klesl jen mírně. Významně se změnil profil akutní i profylaktické antimigrenózní léčby. Triptany znalo jen 41,7 % pacientů, nyní jsou užívány prakticky ve 100 % a 88,7 % pacientů je s léčbou triptany spokojeno. Znepokojujícím zjištěním je poměrně časté nadužívání triptanů, zjištěné u 26,4 % našich pacientů. Profylaxi používalo původně jen 55,6 % souboru, nyní již 81,9 % pacientů, nejčastěji topiramát, dále valproáty, betablokátory a tricyklická antidepresiva.

Závěr: Naše retrospektivní sledování prokázalo velmi slušné výsledky v léčbě migrény při vyvážené kombinaci akutní a profylaktické léčby a nepotvrdilo předpoklad, že migréna musí mít chronicko-progresivní průběh.

Klíčová slova: migréna, akutní léčba, triptany, nadužívání, profylaxe.

Is migraine a progressive disease?

Introduction: The author aimed at evaluating the course of treatment in migraine patients and determining whether their migraine was progressive.

Methods: A group of 72 patients with migraine without aura, migraine with aura, chronic migraine and analgesic- and ergotamine-overuse headache was followed up retrospectively in the Regional Headache Centre in Brno for a mean period of 65 months. From October 1996 to July 2008, the following parameters were evaluated: the rate of attacks, severe pain intensity, degree of limitations in daily activities and efficacy of treatment both at one year of treatment at the Centre and at present and these were compared to the baseline values.

Results: Improvement was achieved in 57.0% of patients, 22.2% deteriorated and 20.8% were unchanged; the improvement was observed as early as one year of treatment. There was a clear decrease in patients with a high intensity of migraine attacks and a severe degree of limitations in daily activities. By contrast, the high frequency of pain remained unchanged and the number of patients with chronic migraine decreased only slightly. There was a significant change in the profile of both acute and prophylactic antimigraine treatment. Only 41.7 % of patients were familiar with triptans whereas now they are being used in almost 100 % and 88.7 % of patients are satisfied with triptan treatment. Of concern was the finding that 26.4 % of our patients overused triptans. Initially, prophylaxis was used in only 55.6% of the group; currently, it is used by 81.9 % of patients with topiramate being the most commonly used agent followed by valproates, beta blockers and tricyclic antidepressants.

Conclusion: Our retrospective follow-up showed very decent results in migraine treatment with a balanced combination of acute and prophylactic treatment and did not confirm the hypothesis that migraine must have a chronic-progressive course.

Key words: migraine, acute treatment, triptans, overuse, prophylaxis.

Neurol. pro praxi 2010; 11(3): 191–194

Seznam zkratk

MIDAS – dotazník, hodnotící tíži migrény

Úvod

Na 8. kongresu European Headache Federation v roce 2006 byla zařazena zajímavá kontroverzní debata o tom, zda migréna je *chronicko-progresivní onemocnění* či nikoliv. Dahlöf dokazoval, že ano, argumentoval fakty, že neléčená a zejména špatně léčená migréna progreduje, stává se farmakorezistentní a přechází velmi často v chronickou migrénu (McGregor, 1999). Spontánní remise bývají spíše vyjimečné. Olesen se snažil oponovat výrazně zlepšenými možnostmi jak profylaktické léčby, tak zejména akutní

léčby (éra triptanů) a snižováním provokačního vlivu hormonální aktivity v závislosti na věku.

Naše praktické zkušenosti dávaly za pravdu spíše názoru Dahlöfa o chronicko-progresivním charakteru migrény. Řada migreniků má v počátku onemocnění nízkou frekvenci záchvatů a většinou neužívá profylaxi. Obvykle mají nižší intenzitu bolesti, takže jim často léta stačí běžná nesteroidní antirevmatika nebo běžná analgetika. Postupně, obvykle s přibýváním zevních i vnitřních provokačních faktorů, se zvyšuje frekvence i intenzita migrenózních záchvatů. Přispěly k tomu i nesprávné léčebné postupy, vedoucí k nadužívání ergotaminu a kompozitních analgetik. Proto jsme se pokusili vyhodnotit průběh léčby

pacientů s migrénou v našem prostředí a zjistit, zda u nich probíhá migréna progresivně nebo kombinací triptanů a vhodné profylaktické léčby došlo ke zlepšení migrenózního onemocnění.

Metodika

V období od března do července 2008 bylo podrobeno 72 pacientů, sledovaných v Regionálním centru pro diagnostiku a léčbu bolestí hlavy na I. neurologické klinice MU a FN u sv. Anny v Brně důkladné analýze.

Srovnali jsme závažnost migrény u jednotlivých pacientů při vstupu do centra, po roce léčby a v současnosti. Ve stejných obdobích byla vyhodnocena používaná akutní léčba triptany

a profylaktická léčba. Dále jsme se pokusili zjistit, zda došlo ke zlepšení či nikoliv, a to ve frekvenci a intenzitě záchvatů a v hodnocení závažnosti nemoci pomocí MIDAS skóre. Pokusili jsme se zjistit, zda existuje rozdíl mezi pacienty podle délky nemoci a podle délky léčení v centru.

Charakteristika souboru

Do hodnocení bylo zahrnuto 41 pacientů s migrénou bez aury (57,0%), 16 pacientů s migrénou s aurou (22,2%) a 15 pacientů s chronickou migrénou a bolestí hlavy z nadužívání ergotaminu a kompozitních analgetik (20,8%) (McGregor, 1999; Silberstein et al., 2004). V souboru byla výrazná převaha žen: 67 (93,1 %) proti 5 mužům (6,9%). Průměrný věk souboru byl 43,7 roku (v rozmezí od 19 do 63 roků). Začátek onemocnění byl v průměru ve 20,3 roku (rozmezí 5 až 43 roky). Délka onemocnění trvala průměrně 23,3 roku (rozmezí 2 až 57 roků) a doba sledování v centru v průměru 5 roků a 5 měsíců (v rozpětí od 2 roků a 2 měsíců po 11 roků a 8 měsíců).

U 30 pacientů byl zaznamenán rodinný výskyt migrény (41,7 %), u 18 měla migrénu matka (25,0%). Z 54 pacientek souboru ve fertilním věku (vyřazeny pacientky po menopauze a chirurgickém zákroku, muži) užívalo 23 pacientek (42,6%) hormonální antikoncepci. V průběhu sledování 4 ženy užívaly triptany během gravidity (sumatriptan u 3 těhotných, jedna z nich brala i zolmitriptan, další užívala eletriptan), 2 pacientky s obtížným průběhem braly v graviditě profylakticky betablokátory. Nebyly zaznamenány žádné těhotenské problémy, porodní komplikace ani vývojové vady u narozených dětí.

A. Vstupní data souboru

První návštěva byla v rozmezí od října 1996 po březen 2006. Akutní léčbu bralo všech 72 pacientů, profylaxi pouze 40 pacientů (55,6 %). Na akutní léčbu používalo nejvíce – 40 pacientů (55,6 %) – jednoduchá nebo kombinovaná analgetika, 31 (43,0%) ergotaminové preparáty. Triptany užívalo v době vstupu do centra 30 pacientů (41,7%) (tabulky 1–3).

B. Po 1 roce léčby užívalo při záchvatech triptany již 61 pacientů (84,7 %). Nejvíce, 26 pacientů, užívalo sumatriptan, 25 eletriptan. U 7 pacientů bylo konstatováno nadužívání triptanů (11,5 %). Profylaxi užívalo 62 pacientů (86,1 %). Nejvíce z nich vyzkoušelo valproáty: 33 pacientů (53,2%) a topiramát: 25 pacientů (40,3%) (tabulky 4, 5).

C. V roce 2008 (průměrná doba léčby v centru = 65 měsíců) užívalo 71 pacientů souboru

triptany. 63 z nich (88,7 %) udávalo spokojenost s léčbou. Znepokojující zjištění je velký nárůst pacientů, nadužívajících triptany, 19, tj. 26,4 % (tabulky 6, 7).

Výsledky

Hodnotili jsme frekvenci záchvatů, intenzitu migrény a stupeň omezení v běžném životě. Součtem těchto parametrů jsme nakonec vyhodnotili celkové zlepšení či zhoršení každého pacienta. Tyto parametry byly srovnávány na začátku

Tabulka 1. Akutní léčba pacientů při vstupu do centra (Σ = 72 pacientů, průměrně 1,9 lékové skupiny na pacienta)

Analgetika	40	55,6 %
Ergotaminové preparáty	31	43,0 %
Triptany	30	41,7 %
Nesteroidní antirevmatika	29	40,3 %
Opioidy	6	8,3 %

Tabulka 2. Preference pacientů, užívajících triptany, při vstupu do centra (Σ = 30 pacientů, užíli v průměru 1,2 různých triptanů)

Eletriptan	11	31,4 %
Sumatriptan	10	28,6 %
Zolmitriptan	9	25,7 %
Naratriptan	5	14,3 %

Tabulka 4. Rozložení akutní léčby mezi jednotlivé triptany u pacientů v 1. roce léčby (Σ = 61 pacientů, vyzkoušeli v průměru 1,2 různých triptanů)

	Σ = 61		Dobrý efekt	Nadužívání	Nespokojenost
Sumatriptan	26	42,6 %	21	3	2
Eletriptan	25	41,0 %	19	3	3
Zolmitriptan	14	23,0 %	12	1	1
Naratriptan	5	8,2 %	5	0	0
Frovatriptan	1	1,6 %	1	0	0

Tabulka 5. Rozložení profylaktické léčby v 1. roce léčby (Σ = 62 pacientů, vyzkoušeli v průměru 1,6 profylaktika)

	Σ = 62		Dobrý efekt	Nespokojenost
Valproáty	33	53,2 %	27	6
Topiramát	25	40,3 %	20	5
Clonazepam	9	14,5 %	8	1
Gabapentin	9	14,5 %	8	1
Blokátory kalciových kanálů	5	8,1 %	4	1
Tricyklická antidepressiva	5	8,1 %	3	2
SSRI	5	8,1 %	3	2
Betablokátory	4	6,5 %	3	1
Nesteroidní antirevmatika	3	4,8 %	2	1
Antagonisté serotoninu	2	3,2 %	2	0
ACE inhibitory	1	1,6 %	1	0
Lamotrigin	1	1,6 %	1	0

sledování při vstupu do centra s hodnotami po 1 roce léčby a s hodnotami současnými, v průměru po 5 letech a 5 měsících (grafy 1–3, tabulka 8).

Pokusili jsme se dále posoudit, zda existuje nějaká souvislost tíže nemoci v závislosti na:

- a) délce onemocnění,
- b) délce sledování v centru.

Celkově bylo zlepšeno 57,0 % proti 22,2 % zhoršených a 20,8 % nezměněných pacientů. Toto zlepšení bylo pozorováno již po roce léčby.

Tabulka 3. Profylaktická léčba při vstupu do centra (Σ = 40 pacientů, léčeno postupně v průměru 2,2 profylaktik). Nejčastěji byly užívány clonazepam, antagonisté serotoninu a dosud ergotamin

Clonazepam	20	50,0 %
Antagonisté serotoninu	17	42,5 %
Ergotaminové preparáty	12	30,0 %
Vazodilatantia	10	25,0 %
SSRI	7	17,5 %
Valproáty	6	15,0 %
Betablokátory	3	7,5 %
Blokátory kalciových kanálů	2	5,0 %
Tricyklická antidepressiva	2	5,0 %
Gabapentin	2	5,0 %
Topiramát	1	2,5 %
Jiné	4	10,0 %

Zřetelně ubylo pacientů s vysokou intenzitou migrenózních záchvatů a s těžkým stupněm omezení v běžném životě. Naopak počet pacientů s vysokou frekvencí bolesti se nezměnil a počet pacientů s chronickou migrénou klesl jen mírně.

Diskuze

Účinek léčby byl vyšší ve skupině s dlouhodobou anamnézou migrény (zlepšeno 69,6%,

zhoršeno 15,2%, beze změny 15,2%), což zřejmě souviselo s vyšším věkem patientek této skupiny, vedoucím k útlumu hormonální aktivity (Olesen a Lipton, 1994).

Mezi skupinou léčenou v centru méně než 5 let a skupinou léčenou déle než 5 let nebyl pozorován významnější rozdíl v účinnosti léčby. U skupiny krátkodobě léčené ubylo výrazněji pacientů s vysokou intenzitou a nejvyšším stupněm omezení činnosti, což odpovídá razantní-

mu efektu triptanů (Goadsby, Lipton a Ferrari, 2002), zejména v začátcích léčby.

Zajímavým vývojem prošla akutní a profylaktická antimigrenózní léčba. Při vstupu do centra užívalo nejvíce pacientů analgetika a ergotamin. Triptany znalo 41,7% souboru. Profylaxi migrény používalo jen 55,6% souboru, nejvíce pacientů medikovalo clonazepam, dále antagonisty serotoninu a ergotaminové preparáty. Po roce léčby užívalo triptany již 84,7% a profylaxi 86,1% pacientů. Z nich nejvíce užívalo valproáty (53,2%) a topiramát.

V současné medikaci užívá triptany 71 pacientů (98,6%), jedna pacientka je bez záchvatů. Spokojenost s léčbou triptany udává 88,7% pacientů, přičemž řada z nich kombinuje podle síly záchvatů více než jeden triptan. Nepříznivým důsledkem velmi dobré účinnosti a tolerance triptanů je nadužívání triptanů (dle kritérií IHS) (Mathew, 1993; Silberstein et al., 2004), zjištěné u 26,4% našich pacientů. Profylaktickou léčbu v centru užívá 81,9% pacientů, přičemž podle zásady „ušít pacientovi léčbu na míru“ vyzkoušeli v průměru 2,4 profylaktik. Nejvíce, 62,7% pacientů užívalo topiramát, dále valproáty, betablokátory a tricyklická antidepresiva. Toto rozvrstvení základních profylaktik odpovídá moderním světovým trendům (Headache Classification Subcommittee of the International Headache Society, 2004).

Tabulka 8. Účinnost léčby. Součtem stupně jednotlivých parametrů jsme posoudili, zda došlo ke zlepšení, zhoršení nebo zůstal stav nezměněn

	Zlepšení	Stejný	Zhoršení
Po roce	42 58,4%	15 20,8%	15 20,8%
Na konci	41 57,0%	15 20,8%	16 22,2%

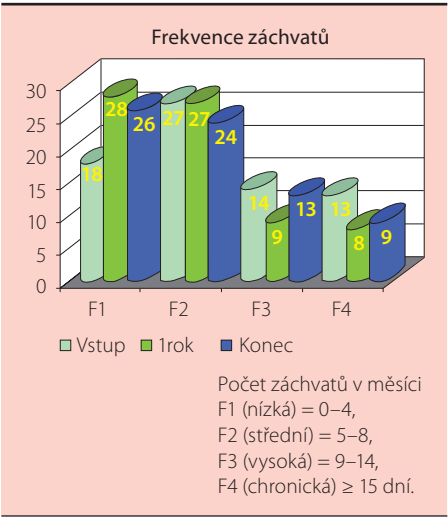
Tabulka 6. Rozložení akutní léčby mezi jednotlivé triptany u pacientů po průměrně 65 měsících léčby (Σ = 71 pacientů, kteří vyzkoušeli v průměru 1,3 různých triptanů)

	Σ = 71		Dobrý efekt	Nadužívání	Nespokojenost
Sumatriptan	46	64,8%	26	15	5
Eletriptan	26	36,6%	20	4	2
Zolmitriptan	12	23,0%	12	0	0
Frovatriptan	5	7,0%	4	0	1
Naratriptan	1	1,4%	1	0	0

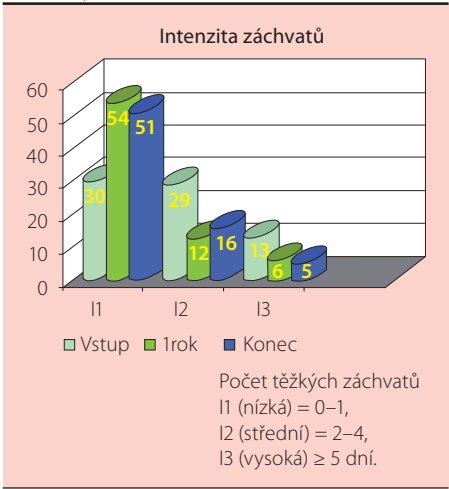
Tabulka 7. Rozložení profylaktické léčby v období po 1. roce do současnosti (Σ = 59 pacientů (81,9%) vyzkoušelo v průměru 2,4 profylaktika s poměrem 1,5 úspěšně k 0,9 neúspěšné kúry. Nejvíce z nich, 62,7%, má zkušenosti s topiramátem, následují valproáty a betablokátory.)

	Σ = 59		Dobrý efekt	Nespokojenost
Topiramát	37	62,7%	24	13
Valproáty	23	39,0%	14	9
Betablokátory	17	28,8%	12	5
Tricyklická antidepresiva	16	27,1%	9	7
Clonazepam	15	25,4%	8	7
Gabapentin	10	16,9%	6	4
Blokátory kalciových kanálů	8	13,6%	5	3
ACE inhibitory	7	11,9%	5	2
SSRI	6	10,2%	3	3
Nesteroidní antirevmatika	2	3,4%	0	2
Antagonisté serotoninu	1	1,7%	0	1

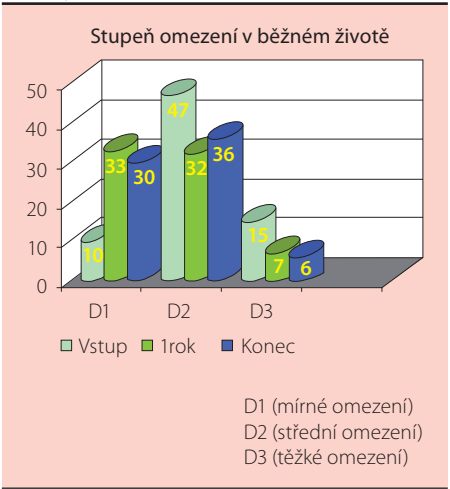
Graf 1. Frekvence záchvatů. Je dána počtem dní s bolestí hlavy migrenózního typu za měsíc. Hodnocení: F1 (nízká) = 1–4, F2 (střední) = 5–8, F3 (vysoká) = 9–14, F4 (chronická) = 15 a více dní



Graf 2. Intenzita záchvatů. Pacienti nejvíce preferují odstranění silné bolesti. Zaměřili jsme se na součet všech dní se silnou intenzitou migrenózní bolesti v měsíci. Hodnocení: I1 (nízká) = 0–1, I2 (střední) = 2–4, I3 (vysoká) = 5 a více dní



Graf 3. Stupeň omezení v běžném životě. Hodnocení: D1, D2, D3 odpovídá omezení (D = disability) podle MIDAS stupnice I, II a III–IV. Při současném výskytu chronické migrény se stupnice D zvyší o 1 stupeň



Při vstupu do centra odpovídala zavedená léčba rutinní praxi. Kromě poměrně rozšířeného samoléčitelství se na akutní léčbě podíleli praktičtí lékaři a terénní neurologové. Přes sérii přednášek a osvětu Sekce pro diagnostiku a léčbu bolestí hlavy se na léčbě zřetelně odrážely ekonomické aspekty: triptany buď ještě nebyly k dispozici (první sledování pacienti od října 1996) nebo se s nimi vysloveně šetřilo a často se užívaly pozdě, preferovala se levnější jednoduchá nebo kombinovaná analgetika a ergotaminové preparáty. Profylaktická léčba byla opomíjena nebo byly používány z dnešního pohledu méně účinné až mírně obsoletní skupiny, např. clonazepam, ergotaminové preparáty a vazodilatantia. S masivním rozšířením triptanů a příchodem moderních profylaktik (zejména topiramátu) (Ferrari et al., 2001) se situace stala o to složitější. Zdá se, že otázka „Je migréna progresivní onemocnění?“ nemůže být jednoznačně zodpovězena. Posouzení, zda migréna má progresivní charakter, probíhá ve dvou rovinách a je těžko odlišit, zda jde o přirozený průběh nemoci, jak argumentoval Dahlöf, nebo o vliv špatně volené léčby a naopak ve shodě s Olesenovými závěry můžeme správně zvolenou léčebnou strategií nepříznivému vývoji zabránit. Výsledky z našeho centra podporují význam kontinuálního

sledování a hodnocení efektu jak akutní léčby a její včasnou úpravu, tak sledování zejména efektu profylaktické léčby. Skutečnost, že naši pacienti vyzkoušeli v průměru 2,4 profylaktika hovoří o tom, že ne vždy je efekt nasazené profylaxe trvalejšího rázu a je potom nezbytné vybrat účinnější nebo lépe tolerované profylaktikum.

Závěr

Pokud se vrátíme k původní otázce, může mít migréna zřejmě chronicko-progresivní průběh u vnímavé pacientky s nízkým migrenózním prahem, daným genetickou dispozicí, při souběhu nepříznivých provokačních faktorů, nesprávně zvolené léčbě a určitých osobnostních rysech. Naše retrospektivní sledování však prokázalo velmi dobré výsledky v léčbě migrény při vyvážené kombinaci akutní a profylaktické léčby a nepotvrdilo předpoklad, že migréna musí mít chronicko-progresivní průběh. Tyto výsledky jsou o to cennější, že ve specializovaných poradnách se obvykle koncentrují podstatně složitější pacienti.

Literatura

1. Dolezil D, Mastik J, Kotas R, Novotna I. Efficacy of topiramate in prophylactic treatment of migraine: first open label, multicenter study in Czech Republic. XI Congress of the In-

ternational Headache Society 2003, Roma. Abstract in Cephalalgia 2003; 7: 717.

2. Ferrari MD, Roon KI, Lipton RB, Goadsby PJ. Oral triptans (serotonin 5-HT_{1B/1D} agonists) in acute migraine treatment: a metaanalysis of 53 trials. Lancet 2001; 358: 1668–1675.

3. Goadsby PJ, Lipton RB, Ferrari MD. Migraine – current understanding and treatment. New Engl J Med 2002; 346: 257–270.

4. Headache Classification Subcommittee of the International Headache Society: The International Classification and diagnostic criteria of headache disorders. 2nd edition. Cephalalgia. 2004; 24(1): 160.

5. Mathew NT. Transformed migraine. Cephalalgia. 1993; 13(12): 78–83.

6. McGregor A. Migraine in women. Martin Duniz, London 1999: 90.

7. Olesen J, Lipton RB. Migraine classification and diagnosis. International Headache Society criteria. Neurology 1994; 44(Suppl 4): 6–10.

8. Opavský J, Keller O, Kotas R, Mastik J, Marková J, Rejda J, Waberžinek G. Česká verze revidované mezinárodní klasifikace bolestí hlavy (ICHD – II) navržené a předložené Mezinárodní společností pro bolesti hlavy. Cesk Neurol Neurochir 2005; 68/101(2): 133–138.

9. Silberstein SD, Neto W, Schmidt J, Jacobs D. MIGR-001 study group. Topiramate in migraine prevention. Results of a large controlled trial. Arch Neurol 2004; 61: 490–495.

MUDr. Jiří Mastík

1. neurologická klinika LF MU

a FN u sv. Anny

Pekařská 53, 656 91 Brno

jiri.mastik@fnusa.cz

