

LÉČBA MENSTRUÁČNÍ A PERIMENSTRUÁČNÍ MIGRÉNY

MUDr. Jiří Mastík

Neurologická klinika LF MU a FN u sv. Anny, Brno

Menstruační migréna je podtyp migrény bez aury. Rozeznáváme PMM s výskytem v období menstruace a MRM s výskytem záchvatů i mimo toto období. V patofyziologii se předpokládá hlavní role poklesu hladiny estrogenů ke konci luteální fáze cyklu a zvýšení prostaglandinu během prvních 48 hodin menstruace. Akutní léčba a profylaxe MRM se neliší od obvyklé léčby. V profylaktické léčbě PMM se užívá intermitentní profylaxe nesteroidními antiflogistiky nebo triptany, hormonální profylaxe používá buď stabilně vysokých nebo nízkých hladin estrogenů. Klíčová slova: migréna, menstruace, estrogeny, triptany, frovatriptan.

TREATMENT OF MENSTRUAL AND PERIMENSTRUAL MIGRAINE

Menstrual migraine is a subtype of migraine without aura. Pure menstrual migraine (PMM) which occurs during menstruation, and menstrually-related migraine (MRM) which can also occur outside menstruation are distinguished. In pathophysiology, a decrease in the oestrogen level by the end of the luteal phase of the cycle as well as an increase in prostaglandin within the first 48 hours of menstruation are thought to play the main role. Acute treatment and prophylaxis of MRM do not differ from the routine treatment. Prophylactic treatment of PMM involves intermittent prophylaxis with nonsteroid anti-inflammatory drugs or frovatriptan, hormonal prophylaxis involves the use of steadily high or low levels of oestrogens.

Key words: migraine, menstruation, oestrogens, triptans, frovatriptan.

Neurol. pro praxi, 2008; (9)6: 356–360

Seznam zkratk

COX-2 – preferenční inhibitory cyklooxygenázy, skupina nesteroidních antiflogistik

MRM – nepravá menstruační migréna

NSA – nesteroidní antiglogistika

PMM – pravá menstruační migréna

Několik etiopatogenetických poznámek

Migréna je progresivní chronické multifaktoriální onemocnění. U vnímavé pacientky s nízkým migrenózním prahem, daným např. genetickou dispozicí, vznikne při souběhu nepříznivých provokačních faktorů, v našem případě periodických vnitřních faktorů s kolísáním hladin hormonů zejména estrogenů v určité fázi menstruačního cyklu, situace, kdy se aktivuje generátor migrény v mozgovém kmeni. Snížení regionálního prokrvení vyvolává vazodilataci především extracerebrálních tepen. Současně se aktivuje trigeminovaskulární komplex, což vede k uvolňování vazoaktivních neuropeptidů (substance P, bradykinin, histamin, kalcitonin gene-related peptide, neurokinin A a další) a oxidu dusnatého. Tyto podněty dále prohlubují vazodilataci a vznik sterilního neurogenního zánětu s iritací terminálních zakončení bolesti v perivaskulární pleteni. Bolestivé vzruchy jsou následně vedeny zejména do oblasti 1. větve trigeminu v obličejí a do oblastí horních krčních segmentů (C1–C3). Přibližně 85 % migreniků dovede určit jeden či více spouštěcích faktorů, které hrají roli při vzniku záchvatů. Mezi spouštěcí faktory řadíme celou řadu zevních faktorů (atmosférické

změny, vlivy prostředí, dietní chyby a nesprávné stravovací návyky, poruchy spánkového režimu, emoční vlivy a stres, expozice blikavého světla, silných vůní a zápachů, nikotinu) a faktory vnitřní (hormonální): především menstruace, dále pak hormonální antikoncepce či substituce, ovulace, gravidita, klimakterium (Waberžinek, 2003).

Menstruační migréna

Migréna, jejíž výskyt je vázán na perimenstruační období a menstruaci, se nazývá menstruační. Až na výjimky jde o migrénu bez aury. Patofyziologie menstruační migrény je značně složitá a existuje řada hypotéz, které se snaží vysvětlit rozvoj záchvatu. Jsou zvažovány nízké nebo naopak vysoké hladiny progesteronu, nízké či vysoké hladiny estrogenů, pokles hladin estrogenů, vysoký poměr estrogenů proti progesteronu, nízké nebo vysoké hladiny prolaktinu, dysregulace vnitřních opioidů, porucha tolerance uhlovdanů, vyšší uvolňování prostaglandinů, dysfunkce trombocytů, deficit magnezia nebo vitaminů, změny imunologických parametrů a další. Menstruační cyklus je velmi komplexní děj, centrálně kontrolovaný po ose hypothalamus-hypofýza-ovaria. Je málo pravděpodobné, že by jediný faktor pravidelně spouštěl migrenózní záchvat. V patofyziologii menstruační migrény se především zdůrazňuje **pokles hladiny estrogenů ke konci luteální fáze cyklu (obrázek 1 – kolísání hladin hormonů během menstruačního cyklu, dle MacGregorové)** a význam až trojnásobného **zvýšení prostaglandinu** v endometriu během folikulární a luteální fáze cyklu. Maximum vyplavování prostaglandinů do oběhu nastane

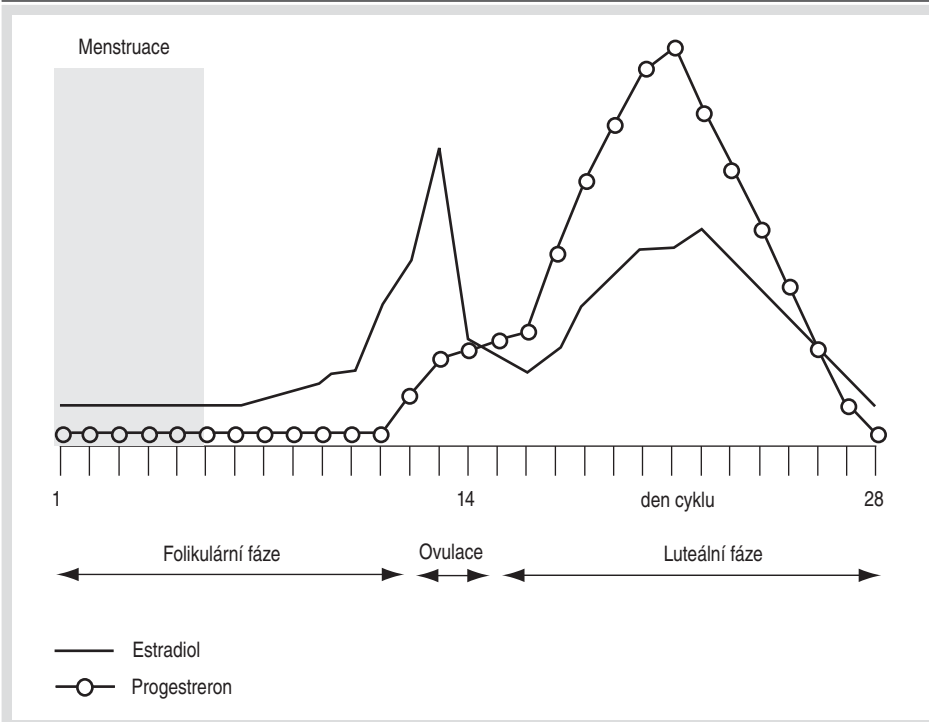
během prvních 48 hodin cyklu, obvykle s dysmenoreou a menoragii.

První přesnější popis menstruační migrény podal roku 1660 J. A. van der Linden. Ve spise De Hemicrania Menstrua popisuje záchvaty migrény markýzy Brandenburské, doprovázené *nauzeou* a zvracením. Podle MacGregorové, 1999 více než 50 % žen udává menstruaci jako spouštěč migrény (**obrázek 2** ukazuje rozvrstvení záchvatů během menstruačního cyklu). Mezinárodní klasifikace bolestí hlavy (Headache Classification Subcommittee of the International Headache Society, 2004) rozeznává dva podtypy menstruační migrény. První, **pravá menstruační migréna** (pure menstrual migraine, PMM) je definována jako migrenózní ataky, vyskytující se výlučně v období 1. dne menstruace plus dva dny před a dva po tomto dni (celkem 5 dní), nejméně ve dvou nebo třech menstruačních cyklech za sebou. Udává se, že 10 % patientek s migrénou bez aury má PMM.

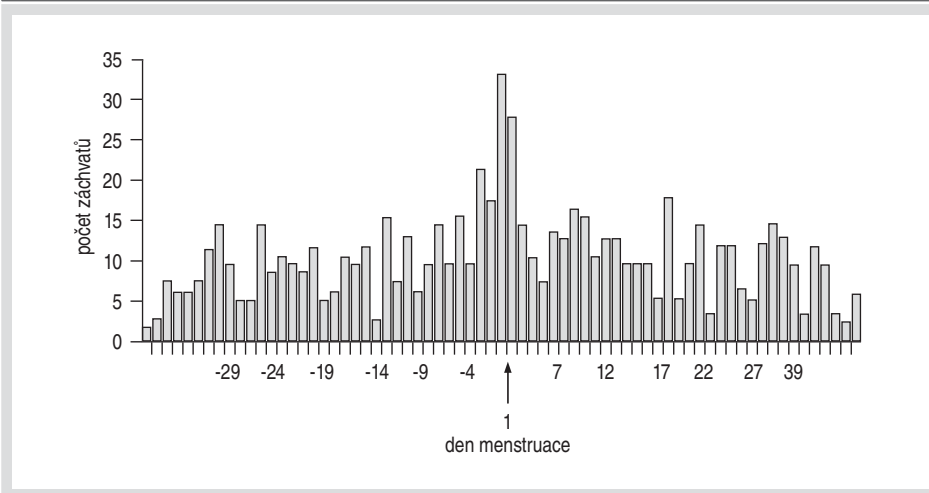
Druhý typ, **nepravá menstruační migréna** nebo migréna asociovaná s menstruací (menstrually related migraine, MRM), se vyznačuje záchvaty jednak v udaném perimenstruačním období (**D1 ± 2 dny**), ale i kdykoliv mimo toto období. Tento podtyp tvoří asi 50 % všech patientek s migrénou bez aury.

Někteří autoři rozeznávají ještě **premenstruační migrénu** (Kotas, 2001; O'Brien, 1993; Waberžinek, 2003). Jde o nakupení migrenózních záchvatů v období mezi 7 a 2 dny před začátkem menses. U patientek bývá pozorován typický premenstruační syndrom: deprese, anxieta, zpomalené myšlení, únava, spavost, bolesti zad, napětí v prsou, otoky končetin, nevolnost, celkový diskomfort. Tyto příznaky jsou popisovány

Obrázek 1. Kolísání hladin hormonů během menstruačního cyklu, dle MacGregorové



Obrázek 2. Rozvrstvení záchvatů během menstruačního cyklu



v průběhu luteální fáze cyklu až v 95% (MacGregorová, 1996) a ustupují až v prvních dnech menses, kdy naopak vrcholí ataky menstruační migrény.

Léčba

Je obecně známo, že záchvaty menstruační migrény jsou většinou silnější, trvají déle, často se opakují i více dní a jsou refrakternější k běžné léčbě. Řada pacientek s nepravou menstruační migrénou hlásí například několik záchvatů střední intenzity za měsíc a jeden nebo dva záchvaty silné intenzity v perimenstruačním období. Tento fakt je nejspíše ovlivněn hormonální situací a s ní související psychickou labilitou menstrujících pacientek. V taktice léčby menstruační migrény je možno využít skutečnost, že výskyt záchvatů lze časově předvídat, což umožňuje u pravé menstruační migrény nasa-

dit profylaktickou léčbu v krátkém perimenstruačním období, tzv. subakutní (intermitentní) profylaxi (MacGregorová, 1999), u nepravé menstruační migrény můžeme již zavedenou chronickou profylaktickou léčbu v perimenstruačním období navýšit.

Akutní léčba

Z nabídky akutních antimigrenik vybíráme dostatečně razantní preparáty dle tíže záchvatů. U slabších záchvatů možno začít **jednoduchými analgetiky**. Vzhledem k přidružené menoragii jsou **acetylsalicylová kyselina a její kompozitní analgetika** méně vhodná. Lze použít analgetika paracetamolové řady, například Paralen nebo Panadol v jednotlivé dávce 1000 mg perorálně, paracetamolová kompozitní analgetika: Ataralgin (*paracetamol* + quiafenesin + kofein), Korylan (*paracetamol* + kodein), Ultracod (*paraceta-*

mol + kodein), Panadol extra (*paracetamol* + kofein), Panadol ultra (*paracetamol* + kofein + kodein), Sari-don (*paracetamol* + propyfenazon + kofein), Solpade-line (*paracetamol* + kofein + kodein) nebo Valetol (*paracetamol* + propyfenazon + kofein).

Podobný efekt možno očekávat od kombinovaných spasmooanalgetik Spasmopanu (*paracetamol* + kodein + pitofenon + fempiverin) v čípcích nebo Algifenu (metamizol + pitofenon + fempiverin), který je dostupný ve formě tbl., gtt., inj. či supp.

Kombinace jednoduchého analgetika a antiemetika s **prokinetickými** vlastnostmi zvyšuje účinek léku. Při migrenózním záchvatu dochází ke zpomalení vyprazdňování žaludku a ke snížení absorpce látek. Antiemetika a prokinetika tlumí nauzeu a zvracení, upravují navíc motilitu gastrointestinálního traktu a urychlují tím vyprazdňování žaludku a napomáhají absorpci perorálně podávaných léků. Výsledným efektem je pak urychlení ústupu bolesti hlavy, nauzey i zvracení. Podáváme buď Migræflux (*paracetamol* + dimenhydrinát) nebo Migrænerton (*paracetamol* + metoclopramid) v dávce 2 tbl nebo kapsle. Při masivnějším vomitu či nauzei je rovněž doporučován thiethylperazin (Torecan) samostatně, je možno si vybrat mezi *formou* drg., inj. a supp.

Nesteroidní antiflogistika ovlivňují metabolismus prostaglandinů, zvýšenou agregabilitu trombocytů a mají zřejmě i centrální účinek. Nevýhodou jsou nežádoucí účinky především z oblasti gastrointestinálního traktu. Podává se ibuprofen, draselná sůl diklofenaku (Voltaren Rapid), dexketoprofen, nimesulid, vše v perorální *formě*, nebo indometacin ve *formě* čípku. Preferujeme NSA s rychlejším nástupem účinku (Mastík, 2007).

Pokud předchozí lékové skupiny nemají patřičný efekt, použijeme bez váhání **triptany**, selektivní agonisty serotoninových $5HT_{1D}$ receptorů. U pravé menstruační migrény jsou záchvaty často silné intenzity a nízké frekvence, takže lze sáhnout i po nejúčinnějších triptanech. Mannixová, 2007 preferuje rizatriptan 10 mg, do 2 hodin byl účinný u 68 % pacientek. V našich podmínkách lze prakticky stejný efekt očekávat od eletriptanu nebo zolmitriptanu. Sumatriptan v dávce 100 mg p. o. je rovněž vysoce účinný. *Nejsilnější je pak aplikace injekce 6 mg sumatriptanu v subkutánní formě*. Rozsáhlá prospektivní placebo kontrolovaná studie prokázala účinnost sumatriptanu u 71 % pacientek s menstruační migrénou, vzhledem ke krátkému biologickému poločasu ($T_{1/2} = 2$ h) však byl popsán vysoký výskyt rekurence záchvatu (53 %) (Kotas, 2001). Charakter menstruační migrény, kdy řada pacientek má 3 i více záchvatů za sebou, vedl v některých případech k užití triptanů s delším biologickým poločasem, naratriptanu s biologickým poločasem eli-

minace 6 hodin a nejnověji frovatriptanu, který má $T_{1/2}$ dokonce 26 hodin a jen 17 % rekurencí.

Profylaktická léčba

Kromě obvyklé medikamentózní profylaktické léčby existuje ještě hormonální profylaktická léčba menstruační migrény, která se v praxi u nás dosud neuplatnila a jejímu širšímu zavedení brání nedostatek zkušeností a preskripční omezení používaných léků. V budoucnosti bude nutná užší spolupráce s gynekology a zřejmě soustředění léčby do specializovaných center.

1. Medikamentózní profylaktická léčba

Kritéria nastavení profylaktické léčby u MRM jsou: frekvence záchvatů tři a více za měsíc, intenzita a délka záchvatů (záchvaty silné intenzity, trvající i 48 a více hodin, výrazně omezující kvalitu života) nebo selhání akutní léčby (neúčinnost, nežádoucí účinky či kontraindikace). Pokud je některé z kritérií splněno, můžeme pacientovi vybrat vhodné profylaktikum 1. volby. Podle mezinárodních doporučených postupů mezi ně řadíme betablokátory, blokátory kalciových kanálů, antikonvulziva, tricyklická antidepresiva a antagonisty serotoninu. Trojice nejčastěji užívaných léků v profylaktické léčbě nepravé menstruační migrény je pravděpodobně valproát a valproová kyselina v denní dávce 300 až 600 mg, topiramát, podávaný většinou ve dvou denních dávkách od 50 do 100 mg denně a metoprolol, užívaný v dávce 100 až 200 mg ráno. Ve výběru profylaktické léčby platí ještě výrazněji než ve výběru optimálního triptanu v akutní léčbě, že každému pacientovi nejlépe „sedí“ jiná léková skupina a je velmi záslužné a účinné ji trpělivě hledat, pokud první nebo druhý lék nemá dostatečný efekt. Naopak, pokud hned první preparát je dostatečně účinný a pacient je s ním spokojený, nemá význam přistě experimentovat a můžeme použít tento lék znovu. Za účinnou považujeme profylaktickou léčbu, která sníží frekvenci nebo intenzitu aspoň na 50 %. Profylaktická léčba se obvykle po několika měsících, pokud se dosáhne uspokojivého zlepšení, vysazuje a pacientovi dopřejeme „lékové prázdniny.“

Druhá trojice často užívaných léků v profylaxi MRM bude patrně tricyklické antidepresivum amitriptylin, užívaný v dávce 30 mg večer, blokátor kalciových kanálů flunarizin v denní dávce 5 až 10 mg a gabapentin v průměrné denní dávce 900 až 1800 mg. Je možno však zkoušet ještě dál, někteří autoři nedají stále dopustit na pizotifen, clonazepam nebo magnezium (Marková, 2004; Mastík, 2007; Waberžinek, 2003).

U PMM lze léčit jen jednotlivé záchvaty nebo použít tzv. subakutní profylaxi (MacGregorová, 1999; Waberžinek, 2003). Profylaktikum se podává pouze před a během působení spouštěcího faktoru. V praxi

to znamená, že zvolený lék se používá pouze po dobu 3 až 7 dní v určitém úseku menstruačního cyklu.

K profylaxi se užívají **nesteroidní antiflogistika**, která redukuje prostřednictvím inhibice cyclooxygenázy produkci prostaglandinů, která bývá u menstruační migrény zvýšená. Podával se zejména naproxen v dávce 2×500 mg většinou po dobu prvních 5 dní cyklu, dále se používá indometacin ve formě čípků. Vhodný je také nimesulid, zástupce preferenčních inhibitorů COX-2 s rychlým nástupem účinku a nižším výskytem gastropatii.

Nakupení několika málo záchvatů, zato většinou silné či střední intenzity do krátkého perimenstruačního období vedlo k opakovanému podání **triptanů**, nejdříve jako akutní léčby, později byly zkoušeny i v tzv. subakutní nebo intermitentní profylaxi. Sumatriptan a zolmitriptan vzhledem ke krátkému biologickému poločasu eliminace se profylakticky neujaly. Newman, 2001 a Moschiano, 2005 prokázali určitý efekt naratriptanu, podávaného pět, resp. šest dní v dávce $2 \times 2,5$ mg p. o. Naratriptan má delší biologický poločas eliminace (6 hodin) než ostatní triptany. Ještě podstatně delší biologický poločas má **frovatriptan** (26 hodin). Smith a Nett, 2003 na rozsáhlém souboru více než 500 pacientek s PMM prokázali účinnost frovatriptanu, podávaného po 6 dní cyklu v porovnání s placebem. 52 % pacientek při denní dávce 5 mg a 41 % při dávce 2,5 mg bylo v tomto období zcela bez záchvatů. Silberstein v podobně koncipovaném souboru 546 pacientek prokázal signifikantní zlepšení menstruační migrény, a to jak snížení frekvence, tak zkrácení délky záchvatu (Silberstein, 2004).

Účinnost prokázala i jiná studie (MacGregorová, 2005) se 442 pacientkami, které užívaly dávku 5 mg frovatriptanu 2 dny před očekávaným záchvatem a jednorázovou dávku 2,5 mg 2. a 6. den cyklu. Dobrou účinnost a velmi dobrou snášenlivost frovatriptanu v intermitentní profylaxi menstruační migrény můžeme potvrdit z vlastní zkušenosti. Souboru 37 pacientek s PMM a MRM jsme podávali po 3 cykly frovatriptan v dávce 2,5 mg v očekávaný den prvního záchvatu menstruační migrény a následující dva dny. Zjistili jsme pokles výskytu těžkých záchvatů o 67 %, počet dnů bez bolesti vzrostl z 0,45 na 1,36 na jeden cyklus (Marková, 2008).

2. Hormonální profylaktická léčba

Studie na zahraničních pracovištích prokázaly, že migréně lze zabránit stabilizací hladiny estrogenů buď udržováním stabilně vysokých hladin (podobně jako v těhotenství nebo při hormonální suplementaci) nebo stabilně nízkých hladin (příkladem je fyziologická či indukovaná menopauza). Při léčbě menstruační migrény se proto zkouší postupy vedoucí jak ke stabilně vysoké,

tak stabilně nízké hladině estrogenů (Kotas, 2001; Steiner, 1998).

a) Účinek vysoké hladiny estrogenů:

Podání estrogenů před menstruační vychází z hypotézy, že pokles estrogenů ke konci luteální fáze menstruačního cyklu je spouštěcím faktorem menstruační migrény. Osvědčil se **estradiol** gel 1,5 mg denně. Léčba se zahajuje 48 hodin před očekávaným začátkem migrény, gel se aplikuje celkem 7 dní. Účinnost byla prokázána ve dvojité slepých placebem kontrolovaných studiích (de Lignieres et al., 1986; Dennerstein, 1988). Pradalier doporučuje transdermální aplikaci estradiolu ve formě náplasti se 100 µg, MacGregorová podává buď jednu nebo dvě náplasti po dobu 7 dní, začíná 3 dny před očekávaným začátkem menstruace. Kontraindikací je tromboflebitida v anamnéze.

b) Metody vedoucí k stabilně nízké hladině estrogenů:

Androgenní derivát danazol (Danocrine) působí inhibičně na osu hypofýza-ovaria vazbou na androgenní a progestinové receptory a inhibuje ovariální steroidogenezi. V profylaxi menstruační migrény je doporučován v dávce 200 mg $2 \times$ denně od 3. do 28. dne cyklu s 63 % účinností (Granella, 1997; Lichten, 1991).

Tamoxifen (Nolvadex) je antiestrogen, modifikující dynamiku hladiny estrogenu. Podává se od 7. do 14. dne luteální fáze v dávce 5–15 mg p. o. (O Dea, 1990).

Herzog popisuje dobrou účinnost kontinuální roční léčby bromokriptinem v dávce $3 \times 2,5$ mg p. o. u žen s farmakorezistentní menstruační migrénou. Frekvence záchvatů poklesla o 72 %. Bromokriptin je dopaminový agonista, který inhibuje sekreci gonadotropin-releasing hormonu a luteinizačního hormonu (Herzog, 1997).

Menstruační migréna může být vázána na periodické přerušování podávání estrogenů na konci cyklu užíváním kombinované hormonální antikoncepce nebo u hormonální substituční terapie.

Příčinou je nejspíše pokles hladiny estrogenů. Při významnějším zvýšení intenzity či frekvence záchvatů je na místě změna kontraceptiva. Někdy pomůže snížení dávky estrogenu nebo výběr preparátu, udržujícího stabilní koncentraci estrogenu (například estradiolová náplast Estraderm) nebo přechod ze sekvenčního na kontinuální aplikaci: Depo-Provera i. m., Cerazette p. o., levonorgestrel (intrauterinní systém Mirena, což je hormonálně aktivní nitroděložní tělísko).

MUDr. Jiří Mastík

Neurologická klinika LF MU a FN u sv. Anny
Pekařská 53, 656 91 Brno
e-mail: jiri.mastik@fnusa.cz

Literatura

1. de Lignieres B, et al. Prevention of menstrual migraine by percutaneous oestradiol. *BMJ* 1986; 293: 1450.
2. Dennerstein L, et al. Menstrual migraine: a double-blind trial of percutaneous oestradiol. *Gynaecol Endocrinol* 1988; 2: 113–120.
3. Granella F, et al. Treatment of menstrual migraine. *Cephalgia* 1997; 20(Suppl 17): 35–38.
4. Headache Classification Subcommittee of the International Headache Society: The International Classification and diagnostic criteria of headache disorders. 2nd edition. *Cephalgia* 2004; 24(1): 160 s.
5. Herzog AG. Continuous bromocriptine therapy in menstrual migraine. *Neurology* 1997; 48: 101–102.
6. Kotas R, et al. Migréna. Patofyziologie a léčba. Praha: Maxdorf, 2001; 195 s.
7. Lichten EM, et al. Efficacy of Danazol in the control of hormonal migraine. *J Reprod Med* 1991; 36: 419–424.
8. MacGregor EA. Menstrual migraine: towards a definition. *Cephalgia* 1996; 16: 11–21.
9. MacGregor A. Migraine in women. Martin Duniz: London 1999; 90 s.
10. MacGregor EA, Tobin J, Hutchinson J. An interim analysis of the safety and tolerability of frovatriptan for the prevention of menstrually related migraine headaches. *Headache* 2005; 45: 822.
11. Marková J. Bolesti hlavy. Praha: Triton, 2004; 71 s.
12. Markova J, et al. Frovatriptan for intermittent prevention of menstrual migraine. Abstract in *Europ J of Neurol* 2008; 15(Suppl.3): 335.
13. Mastík J. Migréna. Praha: Maxdorf, 2007; 104 s.
14. O'Brien PS. Helping woman with the premenstrual syndrome. *BMJ* 1993; 307: 1471–1475.
15. O'Dea JPK, Davis EH. Tamoxifen in the treatment of menstrual migraine. *Neurology* 1990; 40: 1470–1471.
16. Silberstein SD, et al. A randomized trial of frovatriptan for the intermittent prevention of menstrual migraine. *Neurology* 2004; 63: 261–269.
17. Steiner TJ, MacGregor A, Davies PG. Guidelines in the Diagnosis and Management of Migraine. London: Beta edition, 1998; 1–24.
18. Waberžinek G. Migréna – diagnostika a léčba. Praha: Triton, 2003; 158 s.

CENA ARNOLDA PICKA ZA NEJLEPŠÍ SDĚLENÍ Z PRAXE PUBLIKOVANÉ V ČASOPISE NEUROLOGIE PRO PRAXI Cena 30 000 Kč



Vítěz bude vyhlášen na
VI. sympoziu praktické neurologie
ve dnech 4.–5. června 2009
v hotelu International v Brně



Partner soutěže
FIRMA PFIZER