

Profylaktická léčba migrény

MUDr. Ingrid Niedermayerová

Neurologická ambulance Quattromedica Brno a II. neurologická klinika LF MU a FN Brno

Profylaktická léčba je nasazována k redukci frekvence, trvání nebo intenzity migrenózních záchvatů a dále při neúčinnosti nebo kontraindikacích akutní terapie. Začínáme obvykle léky první volby (valproáty, topiramát, metoprolol, flunarizin). Při neúčinnosti nebo kontraindikaci této léčby či z důvodu komorbidit využíváme léky druhé volby (amitriptylin) nebo další profylaktika. Začínáme monoterapií, profylaktika však lze kombinovat. Délka profylaxe je obvykle 6–9–12 měsíců. U menstruační migrény podáváme periodicky nesteroidní antiflogistika (naproxen) nebo triptany (frovatriptan, naratriptan), dalším způsobem je hormonální terapie. V graviditě je možno bezpečně podat pouze magnezium, u rezistentních případů lze aplikovat metoprolol. Selhání profylaxe může být zapříčiněno špatnou diagnózou bolesti hlavy.

Klíčová slova: migréna, profylaxe, topiramát, valproáty, betablokátory, amitriptylin.

Prophylactic treatment of migraine

Prophylactic drug treatment is foregrounded in attempt to reduce frequency, duration or severity of migraine attacks, further after inefficiency or contraindications of acute therapy. Drugs of the first choice are initially administered, i. e. valproate, topiramate, metoprolol, flunarizine. If these drugs are not effective, are contraindicated or in case of comorbidity, we use drugs of the second choice (amitriptylin) or another prophylactic drugs. Monotherapy is preferred at first, prophylactic drugs may be combined. Duration of prophylaxis is usually 6–9–12 months. During menstrual migraine, nonsteroidal anti-inflammatory drugs (naproxen) or triptans (frovatriptan, naratriptan) are administered intermittently, another option is hormonal prophylaxis. Using of magnesium is without risk during pregnancy. In resistant cases metoprolol can be applied. The failure of prophylaxis can be caused by the wrong diagnosis of the headache.

Key words: migraine, prophylaxis, topiramate, valproate, betablockers, amitriptylin.

Neurol. pro praxi 2009; 10(6): 369–371

Seznam zkratk

BB – betablokátory

KI – kontraindikace

NSA – nesteroidní antiflogistika

SNRI – inhibitory zpětného vychytávání
noradrenalinu a serotoninu

SSRI – inhibitory zpětného vychytávání
serotoninu

TCA – tricyklická antidepresiva

Úvod

Migréna je velmi častou a dobře léčitelnou primární bolestí hlavy. Při nízkém výskytu záchvatů plně postačuje vhodná akutní medikace. Pokud však dochází z nejrozličnějších příčin k nárůstu četnosti nebo délky záchvatů, je nutné nasazení profylaktické léčby, abychom zabránili progresi onemocnění a komplikacím migrény, mezi něž patří především tzv. chronická migréna. Ta je často provázána nadužíváním akutní medikace s rozvojem lékově navozené bolesti hlavy a bývá obtížně terapeuticky ovlivnitelná. (Headache Classification Subcommittee of the International Headache Society, 2004).

Cíl a indikace

Cílem profylaktické léčby je především redukce frekvence, trvání a intenzity migrenózních záchvatů, zlepšení účinnosti akutní terapie, za-

bránění přechodu epizodické migrény do chronické formy onemocnění a omezení nadužívání akutní medikace. Výsledkem účinné profylaxe je celkové zlepšení kvality života.

Tuto léčbu zahajujeme u pacientů, kteří trpí třemi a více záchvaty migrény měsíčně a jejichž jednotlivé záchvaty trvají déle než 48 hodin, dále pokud je přítomna aura omezující kvalitu života, nebo jestliže je neúčinná akutní terapie a hrozí její nadužívání. Další indikací je situace, kdy nelze podat účinnou akutní léčbu (triptany) z důvodu zdravotních kontraindikací při onemocnění srdce, arteriální hypertenzi a dále u bazilární nebo familiární hemiplegické migrény (Peatfiel a Dodick, 2002).

Formy profylaktické léčby

Nemedikamentózní přístup – odstranění spouštěcích faktorů (úprava životosprávy, spánkového režimu, stravovacích návyků).

Medikamentózní profylaxe – je rozpracována dále.

Mechanismus účinku medikamentózní profylaxe

Léky užívané k profylaxi migrény jsou nesourodou skupinou, z nichž každý byl vyvinut k léčbě odlišného onemocnění. Jejich pozitivní účinek na migrénu je pravděpodobně zprostředkován těmito mechanismy (Silberstein a Diener, 2006):

- modulační sympatického, parasympatického a serotoninergního tonu
- podpora antinocicepce
- inhibice šířící se korové deprese spontánní elektrické aktivity
- inhibice periferní a centrální senzitivace
- blokáda neurogenního zánětu.

Strategie profylaktické léčby

Začínáme obvyklými dávkami léku, které je možno postupně zvyšovat podle tolerance pacienta. Účinnost léčby je možné hodnotit za 2–3 měsíce. Proto změnu profylaktického léku z důvodu neúčinnosti doporučíme až po této době. Při výskytu vedlejších účinků někdy postačuje snížit dávku a v této pokračovat a není třeba lék ihned vysadit. Léčba trvá obvykle 6–9–12 měsíců, u menstruační migrény minimálně po dobu 3 cyklů. Za úspěšnou profylaxi považujeme redukci počtu záchvatů o 50 %. V komplikovanějších případech můžeme úspěšně některá profylaktika kombinovat. Profylaktickou kúru můžeme po různě dlouhém období opakovat (Silberstein a Diener, 2006).

Volba profylaktika

Podle doporučení EFNS dělíme profylaktika na léky první, druhé a třetí volby (Evers et al., 2006; tabulka 1). Toto rozdělení vychází z vý-

sledků dosud provedených studií. V léčebné strategii začínáme obvykle lékem první volby. V případě neúčinnosti nebo při kontraindikaci těchto léků či z důvodu komorbidit pacienta (např. deprese, arteriální hypertenze, epilepsie, poruchy spánku, obezita) volíme léky druhé nebo třetí volby. Při výběru profylaktika si všímáme vedlejších účinků podávaných léků, protože mohou významně ovlivnit kvalitu léčby nejen negativně, ale i pozitivně.

K vedlejším účinkům tricyklických anti-depresiv (TCA) či valproátu patří nárůst tělesné hmotnosti, což je pro některé pacienty s nadváhou (častěji ženy) nepříjemné, a proto v tomto případě dáváme přednost topiramátu. U pacientů s insomnií budou výborně působit TCA podávaná na noc. U starších osob s kardiálním onemocněním provázeným hypotenzí se vyhneme blokátorům kalciových kanálů, TCA nebo betablokátorům a raději použijeme valproáty či topiramát. U kombinace migrény s arteriální hypertenzí volíme blokátory kalciových kanálů nebo betablokatory (BB). U pacientů s migrénou a současnou depresí nebo anxiétou jsou indikována antidepresiva. Pro pacienty současně trpící epilepsií jsou lékem první volby valproáty nebo topiramát. V případě malé účinnosti monoterapie doporučujeme kombinaci profylaktik. Antidepresiva lze výhodně kombinovat s betablokatory nebo blokátory kalciových kanálů, dále s antiepileptiky topiramátem nebo valproáty. Další výhodnou kombinací je užití betablokátoru a valproátů (Waberžinek, 2000; tabulka 2).

Antikonvulziva

Kyselina valproová a valproáty (1. volba) se užívá 500–1 800 mg denně v 1–2 dávkách, obvykle postačuje 500 mg na večer. Lék je dobře tolerovaný, KI je pouze u pacientů s těžkým jaterním postižením, nevýhodou je váhový přírůstek.

V r. 2006 zjistil Opavský et al., že v profylaktické léčbě nasazované neurology v ČR u souboru 495 pacientů s migrénou již převládají léky první volby ze skupiny antiepileptik (valproáty a topiramát). Podobný trend je v posledních letech zaznamenáván i v USA i EU (Dočekal et al., 2006).

Topiramát (1. volba) se podává obvykle 2x 50 mg denně, někdy postačuje i dávka nižší, případně podávaná z důvodu tolerance jen 1x denně. Léčba má vysokou účinnost, nevýhodou je pomalá titrace a u části osob vedlejší účinky (parestzie, sedace, únavnost, poruchy paměti, hubnutí). V dávce nad 200 mg snižuje účinnost kombinované orální kontracepce. Kontraindikací

Tabulka 1. Rozdělení profylaktických léků pro léčbu migrény dle EFNS

Léky 1. volby		Léky 2. volby		Léky 3. volby	
denní dávka (mg)		denní dávka (mg)		denní dávka (mg)	
valproát	50–200	amitriptylin	25–50	gabapentin	1 200–1 600
topiramát	50–100	naproxen	2 x 275–550	lisinopril	10–20
metoprolol	50–200	bisoprolol	5–10	magnezium	400–600
flunarizin	5–10				

Tabulka 2. Přehled hlavních lékových skupiny užívaných v profylaxi migrény

Antikonvulziva	valproáty	Blokátory kalciových kanálů	flunarizin	NSA	naproxen
	topiramát		verapamil		nimesulid
	gabapentin		cinarizin		indometacin
Betablokatory	metoprolol	Tricyklická antidepresiva	amitriptylin	Ostatní	lisinopril
	propranolol		imipramin		magnesium
	bisoprolol		clomipramin		botulotoxin
Antagonisté serotoninu	ciproheptadin		nortriptylin		Ginkgo biloba
	pizotifen				

(KI) je renální insuficience, nefrolitiáza a glaukom s úzkým úhlem.

Gabapentin se užívá celkem 1 200–1 600 mg denně rozdělených do 3 dávek. Jeho účinnost v profylaxi migrény je nižší a má sedativní účinky. KI je těžká ledvinná a jaterní dysfunkce.

Betablokatory

BB patří tradičně mezi velmi často užívaná profylaktika. Účinnost na migrénu je prokázána pouze u podskupiny bez intrinsické sympatomimetické aktivity (metoprolol, propranolol, bisoprolol). BB s touto aktivitou jsou v profylaxi migrény neúčinné (např. acebutolol).

Při nasazování léčby je nutné pomalé zvyšování dávky vzhledem k možnému snížení krevního tlaku. KI užití BB je kongestivní astma bronchiale, atrioventrikulární blokády, bradykardie a relativní KI je deprese a diabetes mellitus.

Metoprolol (1. volba) se užívá 50–200 mg 1x denně.

Propranolol (1. volba) se užívá v dávce 40–240 mg, u nás není dostupný.

Bisoprolol (2. volba) se užívá v dávce 5–10 mg 1x denně, jeho použití není u nás rozšířeno (Silberstein a Diener, 2006).

Blokátory kalciových kanálů

Flunarizin (1. volba) se podává v dávce 5–10 mg 1x denně. Jeho širší užití je v ČR limitováno vysokým doplatkem pacienta. V průběhu dlouhodobé léčby může dojít k rozvoji deprese nebo extrapyramidových symptomů, proto je flunarizin KI u osob s anamnézou těchto onemocnění. Ostatní léky z této skupiny mají v profylaxi migrény výrazně nižší účinnost.

Antidepresiva

TCA – **amitriptylin** (2. volba) se užívá v dávce 25–50 mg obvykle na noc. Výhodně lze lék využít u osob se současnou poruchou spánku, nevýhodou jsou časté vedlejší účinky (ortostatická hypotenze, palpitace, suchost v ústech, močová retence), pro které je nevhodné podávání u polymorbidních starších osob. KI je glaukom s úzkým úhlem a adenom prostaty s močovou retencí.

U antidepresiv ze skupiny inhibitorů zpětného vychytávání serotoninu (SSRI) a inhibitorů zpětného vychytávání noradrenalinu a serotoninu (SNRI) nebyla prokázána významnější účinnost v profylaxi migrény, ale využíváme je u pacientů s migrénou, kteří současně trpí depresivní poruchou nebo anxiétou (Češková, 2006). Jejich výhodou je méně vedlejších účinků než u TCA. V některých těžších případech můžeme s úspěchem kombinovat SSRI a TCA. KI této skupiny je u pacientů s anamnézou epileptických záchvatů.

Nesteroidní antiflogistika (NSA)

Naproxen (2. volba) 275–550 mg tbl 2 x 1 a některá další NSA jsou využívána k periodické profylaxi menstruační migrény. Viz níže.

Antagonisté serotoninu

Látky této skupiny byly v minulosti hojně užívány. **Methysergid** se již v řadě evropských zemí včetně ČR neužívá. **Pizotifen** je u nás ještě na trhu, užívá se obvykle v dávce 3 x 1,5 mg denně. Nevýhodou je váhový přírůstek. U dětí se stále využívá **ciproheptadin** v dávce 3 x 2–4 mg denně.

Další léky užívané v profylaxi migrény

Lisinopril 10–20 mg 1x denně (Niedermayerová a Mastík, 2007).

Extrakty z **Ginkgo biloba** 40 mg 2–3x denně.

Magnezium 400–600 mg denně lze podávat mimo běžných tablet či kapslí, také ve formě rozpustné (šumivé tablety, granule pro perorální roztok).

Botulotoxin typ A 25–200 jednotek se aplikuje každé 3 měsíce do perikraniálního svalstva. Jeho účinek byl sice prokázán v několika studiích, ale vzhledem k ekonomické nákladnosti nepatří mezi běžná profylaktika (Silberstein a Diener, 2006).

Specifické situace při volbě profylaxe

Menstruační migréna

V léčbě menstruační migrény lze využít periodycké podávání NSA, které tlumí tvorbu prostaglandinů zvýšených při menzes. Léčbu začínáme 1 den před očekávanými menzes a podáváme po dobu krvácení.

Naproxen se užívá v dávce 275–550 mg tbl 2 × 1 ve výše uvedeném režimu, některé prameny uvádějí i delší léčbu tj. 1 týden před menzes až do 7. dne cyklu. Alternativně lze užít i jiná NSA a to indometacin čípky nebo nimesulid.

Další možností je epizodické podávání triptanů s delším biologickým poločasem. Naratriptan se podává 2 × 1 mg denně po dobu 5 dní se započítáním 2 dny před začátkem menzes a frovatriptan 2 × 2,5 mg po dobu 6 dní perimenstruálně (Marková et al., 2006).

Hormonální terapie je další možností ovlivnění menstruační migrény (Mastík, 2008). Jednou z možností je transdermální aplikace estradiolu (100 ug) po dobu 6 dní perimenstruálně ve formě náplasti nebo gelu. U žen užívajících hormonální kontracepci je možno podat kombinovanou orální kontracepci v rozšířeném režimu (3 × 21 dní) nebo kontinuálně (6 × 21 dní).

Těhotenství a laktace

V těhotenství je možno zcela bez rizika užívat profylakticky magnezium. Z ostatních účinnějších léků lze podat relativně bezpečně metoprolol.

V období laktace je vhodnou a účinnou profylaxi aplikace valproátů. BB nedoporučujeme, protože přecházejí do mateřského mléka a mohou způsobit bradykardii kojence (Evers et al., 2006).

Selhání profylaxe

Při neúčinnosti profylaxe je vždy nutno revidovat diagnózu. Nejčastěji se jedná o tenzní bolest hlavy nebo o cefaleu při nadužívání akutní terapie (analgetik či triptanů). Dále je třeba si uvědomit, že i pacient s migrénou může mít současně i jinou organickou příčinu bolesti hlavy (expanze, neuroinfekce, ...), a je nutné provést další došetření jak strukturální, tak laboratorní.

Závěr

Úspěšná profylaktická léčba vede nejen ke zlepšení kvality života pacienta, ale často má i ekonomický efekt, který se projevuje menšími

přímými náklady na léčbu i omezením pracovní neschopnosti.

Literatura

1. Češková E. Duálně působící antidepresiva. *Remedia* 2006; 16: 594–597.
2. Dočekal P, Keller O, Marková J, Opavský J. Bolesti hlavy. In Rokyta R, Kršiak M, Kozák J (Eds). *Bolest*. Praha: Tigris 2006: 461–476.
3. Evers S, Áfra J, Frese A, Goadsby PJ, Linde M, May A, Sándor PS. EFNS guideline on the drug treatment of migraine – report of an EFNS task force. *European Journal of Neurology* 2006; 13: 560–572.
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.
5. Marková J, Procházková M, Doležal T. Frovatriptan. *Farmakoterapie*. 2006; 3: 265–270.
6. Mastík J. Léčba menstruační a perimenstruační migrény. *Neurol. pro praxi*. 2008; (9)6: 356–360.
7. Niedermayerová I, Mastík J. Lisinopril je účinný v profylaxi migrény. *Practicus*. 2007; 5–6: 200–203.
8. Opavský J, Doležal D, Mastík J, Marková J, Grünermelová M, Niedermayerová I, Rejda J, Dočekal P, Opavská H. Comparison between migraine treatment by headache specialists and primary care physicians in the Czech republic. *Cephalgia*. 2007; 27: 652–653.
9. Peatfield P, Dodick DW. *Headaches*. Fine Print, Oxford, 2002: 625.
10. Silberstein SD, Diener HC. *Clinician's Manual on Migraine*. Current Medicine Group. London, 2006: 58s.
11. Waberžinek G. *Bolesti hlavy*. Triton, Praha, 2000: 191.

MUDr. Ingrid Niedermayerová

Neurologická ambulance

Quattromedica Brno

a II. neurologická klinika LF MU a FN Brno

Kounicova 26, 602 00 Brno

ingrid.niedermayerova@gmail.cz

