

# Léčba migrény během gravidity a kojení

MUDr. Jolana Marková<sup>1</sup>, PharmDr. Alena Linhartová<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Neurologická klinika, FTNsP, Praha

<sup>2</sup>Nemocniční lékárna FTNsP, Praha

Primární bolesti hlavy, zvláště migréna a tenzní bolesti hlavy jsou u žen v produktivním věku velmi časté. Článek se zabývá specifickou situací žen v období gravidity a laktace, kdy je vznik a rozvoj různých typů bolestí hlavy ovlivněn hormonální situací organismu.

Většina studií i klinická praxe potvrzují, že asi u 70 % migreniček v graviditě se migréna zlepší, zvláště během druhého a třetího trimestru. Toto konstatování se týká migrény bez aury. Ženy s migrénou s aurou mají častěji záchvaty i v graviditě. Pokud se první záchvat migrény objeví až během gravidity, jedná se většinou o migrénu s aurou. V tomto případě je nutné vyloučit některou ze sekundárních bolestí hlavy, jako je cerebrální venózní trombóza, jiná cévní příhoda mozková nebo počínající eklampsie. Neexistuje žádný důkaz o tom, že by migréna s aurou nebo bez aury měla nějaký negativní následek pro plod.

Dále jsou v textu uvedeny možnosti léčby akutního záchvatu migrény, které jsou v období gravidity podstatně omezeny. Jsou diskutovány jednotlivé léky či lékové skupiny a rizika užití těchto léků v jednotlivých trimestrech (acetylsalicylová kyselina, nesteroidní antirevmatika, paracetamol, kodein, tramadol, dihydroergotamin, ergotové přípravky, triptany). Jednoznačně kontraindikováno je podání ergotových přípravků během celé gravidity. Podání sumatriptanu se během prvního trimestru nejeví jako škodlivé z hlediska kongenitálních malformací (Sumatriptan and naratriptan pregnancy registry), ovšem v našich příbalových letácích je doporučována při léčbě v graviditě opatrnost. Ve třetím trimestru by triptany neměly být užity. Profylaktickou léčbu migrény je vhodné v graviditě spíše vysadit. Pokud je opravdu nutná, nejlépe je užít léky ze skupiny betablokátorů. Období kojení je rovněž z hlediska migrény významné, protože po období klidu v těhotenství se začnou záchvaty migrény opět objevovat. Léčba je opět problematická.

Užití léků v graviditě a při kojení je balancováním mezi užtkem a rizikem, podání každého léku by mělo být vždy pečlivě zváženo a riziko posouzeno. Paracetamol a magnezium se považují za bezpečné během gravidity i kojení.

**Klíčová slova:** migréna, gravidita, laktace, medikace v graviditě, medikace u kojící ženy.

## Treatment of migraine during pregnancy and breastfeeding

Primary headache disorders, particularly migraine and tension headaches, are very frequent in women in the childbearing age. The article deals with the specific situation of women during the periods of pregnancy and lactation when the development and progression of various types of headache disorders is affected by the hormonal situation of the organism.

Most studies and the clinical practice confirm that in about 70 % of female migraine sufferers their migraine improves, particularly during the second and third trimesters. This statement applies to migraine without aura. Women with migraine with aura more frequently suffer from attacks in pregnancy as well. If the first migraine attack occurs no sooner than during pregnancy, it is mostly migraine with aura. In that case, it is necessary to rule out some of the secondary headache disorders, such as cerebral venous thrombosis, other cerebrovascular accidents or incipient eclampsia. There is no evidence that migraine with aura or without aura would have any negative impact on the fetus.

The article also mentions the therapeutic options for the treatment of an acute migraine attack that are limited substantially during pregnancy. Individual drugs or drug groups and risks related to the use of these drugs during individual trimesters are discussed (acetylsalicylic acid, nonsteroidal anti-inflammatory drugs, paracetamol, codeine, tramadol, dihydroergotamine, ergot preparations, triptans). The administration of ergot preparations is absolutely contraindicated during the whole pregnancy. The administration of sumatriptan during the first trimester is not considered harmful in terms of congenital malformations (Sumatriptan and naratriptan pregnancy registry); however, in patient information leaflets in this country caution is recommended during treatment in pregnancy. In the third trimester, triptans should not be used. During pregnancy, it is advisable to discontinue prophylactic treatment of migraine. If the treatment is necessary, drugs from the group of beta blockers are best used. The phase of breastfeeding is also significant in terms of migraine because, after a period of rest in pregnancy, migraine attacks begin to recur. The treatment is once again problematic.

The use of drugs in pregnancy and breastfeeding means balancing between benefit and risk; the administration of each drug should always be carefully considered and the risk assessed. Paracetamol and magnesium are considered safe during both pregnancy and breastfeeding.

**Key words:** migraine, pregnancy, lactation, medications in pregnancy, medications in a breastfeeding woman.

Neurol. pro praxi 2010; 11(5): 300–303

## Seznam zkratk

HAK – hormonální antikoncepce

HRT – hormonální substituční terapie

ASA – acetylsalicylová kyselina

NSA – nesteroidní antirevmatika

Primární bolesti hlavy, zvláště migréna a tenzní bolesti hlavy jsou u žen v produktivním věku velmi časté. Tenzní bolesti hlavy jsou většinou mírné intenzity, dobře zabírají na běžně dostupné léky a ustoupí často i bez užití medi-

kace. Lékařskou pomoc pro tenzní bolesti hlavy proto vyhledá jen minimum gravidních žen. Pokud vyhledají lékaře, je to proto, že se obávají použít léky, které obvykle užívají. Přicházejí tedy s otázkou, která analgetika mohou po-

užit. Naopak záchvat migrény může být velmi nepříjemný, s intenzivní bolestí, doprovázený nevolností a zvracením. O pomoc lékaře požádá podstatně více žen. Je známo, že migrénou nejvíce trpí lidé ve věku 25–45 let, počet žen převažuje v tomto věkovém období nad muži asi trojnásobně (Mastík, 2008). Odhadem tedy asi čtvrtina všech žen v produktivním věku trpí migrénou a často žádají radu pro období gravidity a kojení. Ve věku nad 55 let pak výskyt migrény výrazně klesá jak u žen, tak i u mužů (Lipton, 2005).

Migréna je charakterizována záchvaty bolestí hlavy s vegetativním doprovodem. Jedná se o chronické onemocnění, mezi záchvaty je nemocný zcela bez obtíží. Záchvat migrény může být vyprovokován množstvím různých vlivů. Specificky u žen to jsou pohlavní hormony, s jejichž měnící se hladinou během fyziologického menstruačního cyklu, během gravidity a laktace se mění i frekvence a tíže migrenózních záchvatů. Vliv může být jak pozitivní, tak i negativní. Mezi průběhem hormonálního cyklu a výskytem migrény je prokázána významná závislost. Na výskyt migrenózního záchvatu má dále nepochybně vliv i podávání hormonální antikoncepce (HAK) a hormonální substituční terapie (HRT). K tomu se samozřejmě přidávají i nehormonální podněty, které mohou pomoci k překročení prahu pro vznik migrenózního záchvatu. Pro ověření závislosti záchvatu migrény na fázi cyklu je důležitým pomocníkem diář pacientky se záznamem četnosti a intenzity záchvatů, sledováním menstruačního cyklu a užití medikace (Marková, 2007).

## Migréna a těhotenství

Těhotenství a laktace potlačují ovulaci a menstruační cyklus a změna hormonálního prostředí ovlivní u většiny žen i migrénu. Začátkem těhotenství zajišťuje sekreci estrogenu a progesteronu corpus luteum, po 10–12 týdnech těhotenství produkuje již placenta dostatečné množství progesteronu a estrogenu k zajištění gravidity, hladiny těchto hormonů se během gravidity zvyšují. Placenta a fetální tkáň slouží jako zdroj estradiolu, do jedné hodiny po porodu pak hladiny estradiolu klesnou o téměř 80%. Hladiny estradiolu, obdobně té v časně folikulární fázi, je dosaženo asi 35 hodin po porodu.

Většina studií i klinická praxe potvrzují, že asi u 70% migreniček v graviditě se migréna zlepšila (Marcus, 2008), zvláště během druhého (83%) a třetího trimestru (87%). Soudí se, že je to důsledek stabilních hladin estrogenu během tohoto období. Nelze ovšem předpokládat, že mecha-

nizmus zlepšení je takto jednoduchý, během gravidity dochází k dalším změnám v celém organismu, které mohou ke zlepšení přispět, jako je například zvýšená hladina endorfinů nebo změněná glukózová tolerance.

Ženy, které mají migrénu bez aury a měly před graviditou záchvaty během začátku krváčení, se během gravidity zlepšily nejvíce, zlepšení vydrží během celé doby gravidity a kojení a původní obtíže se vrací většinou s nástupem menstruace. Záchvaty migrény se vrací po prvním měsíci po porodu asi u 50% žen-migreniček, které nekojí.

Ženy s migrénou s auroou mají častěji záchvaty i v graviditě. Také, pokud se první migrénový záchvat objeví až během gravidity, jedná se většinou o migrénu s auroou. Zde hrozí nebezpečí, že se jedná o jiné onemocnění, které může jako migréna s auroou vypadat. Diferenciálně diagnosticky je nutné vyloučit některou ze sekundárních bolestí hlavy, jako je cerebrální venózní trombóza, jiná cévní příhoda mozková nebo počínající eklampsie.

Neexistuje žádný důkaz o tom, že by migréna s auroou nebo bez aury měla nějaký následek pro plod (Wainscott et al., 1978; Menon et al., 2008). Proto, pokud žena dostane první migrenózní záchvat během gravidity a jsou spolehlivě vyloučeny jiné příčiny, je jí třeba co nejdříve vysvětlit, že migréna není hrozbou pro těhotenství ani pro dítě. V graviditě by neměly být užívány žádné rostlinné léky či čaje, které nebyly doporučeny odborníkem, protože některé rostlinné přípravky mohou způsobit i potrat nebo mít teratogenní účinek. V obecném povědomí se totiž tyto přípravky považují za neškodné, ale většina z nich není na rozdíl od léků zkoumána z hlediska bezpečnosti.

## Prekoncepční poradenství

Podle Loderové (Loder, 2007) by měly ženy s migrénou, které plánují graviditu, užívat denně kyselinu listovou v dávce 0,4 mg pro snížení rizika defektů neurální trubice. Považuje to za zvláště důležité u žen, užívajících kombinovanou analgetiku a soli kyseliny valproové či kyselinu valproovou, které interferují s metabolismem folátů. Pokud se žena rozhodne pro graviditu, měla by být případná preventivní léčba migrény vysazena. Prekoncepční období je také nejvhodnější doba pro trénink nefarmakologického zvládnutí migrenózního záchvatu. Z nemedicínských technik v terapii je možné léčebné užití akupunktury, dále jóga, masáže nebo relaxační techniky. Z relaxačních technik však profitují nejvíce ty pacientky, které začaly s jejich nácvikem již v období

plánované gravidity a které, pokud ke graviditě dojde a záchvat se objeví, vědí jak postupovat.

Je důležité vědět, že neexistují žádné doložené údaje pro vyžadování delšího období bez preventivní léčby před otěhotněním. Se snahou o graviditu je možné začít hned po vysazení předcházející preventivní léčby (Loder, 2007). Obecně lze také doporučit zdravý životní styl, pravidelné jídlo, dostatek spánku, nekouření, omezení stresů. Doporučit lze i vhodnou fyzickou aktivitu, cvičení či chůzi dle zvyklostí ženy. Diety se během tohoto období nedoporučují.

## Léky v graviditě

Obecně se z etických důvodů netestují léky u gravidních a kojících žen, proto je dat málo a proto nejsou obecně v příbalových letácích pro období gravidity a kojení žádné léky většinou doporučovány (Briggs, 1998). Následující doporučení jsou uvedena dle literatury a slouží jako komentář k jednotlivým lékovým skupinám, které přicházejí při rozvaze o léčbě migrenózní bolesti do úvahy.

### Acetylsalicylová kyselina (ASA)

Užití ASA v graviditě v prvním a druhém trimestru, dle údajů od velkého množství žen, která ASA během této doby v běžné dávce užily, nezpůsobí problémy. Pokládá se za možné povolit v tomto období jednorázové podání ASA. Nelze ale dle dostupných dat vyloučit, že expozice ASA v perikoncepčním období může zvýšit riziko potratu. Jednoznačně však nemá být ASA užitá ve třetím trimestru, kdy hrozí riziko prodloužené porodní doby či krvácení u novorozence či matky. Stejně jako ostatní inhibitory prostaglandinů může způsobit předčasný uzávěr fetálního ductus arteriosus.

### Nesteroidní antirevmatika (NSA)

Pro celou skupinu NSA je nedostatek dat, nedoporučují se. Jedině ibuprofen má obdobná data jako ASA. U gravidních patientek s revmatoidní artritidou bylo sledováno užití ibuprofenu v dávce nepřekračující 600 mg denně. Toto užívání bylo pro plod bez následků. Některé další studie však upozorňují v souvislosti s užitím NSA v těhotenství na možný vyšší výskyt kardiálních defektů u dětí.

### Kodein

Při příležitostném jednorázovém užití analgetika, obsahujícího kodein, se nepředpokládá možnost způsobení nějaké škody. Je třeba se varovat podání vyšších dávek kodeinu nebo několikadenní léčby v období těsně před poro-

dem, což by mohlo vést k syndromu z odnětí či útlumu dechu u novorozence.

### Paracetamol

Paracetamol je analgetikem volby u gravidní ženy. Krátkodobé podávání terapeutických dávek je považováno za bezpečné, výrobci v ČR však nedoporučují (nicméně nekontraindikují) podávání v 1. trimestru.

### Tramadol

Ačkoliv studie na zvířatech neprokázaly v běžných terapeutických dávkách teratogenní účinek tramadolu, s použitím u lidí jsou pouze minimální zkušenosti, limitované na podávání během porodu. Jako u jiných opioidů je třeba při použití vyšších dávek nebo několikadenní léčbě v období těsně před porodem počítat s rizikem rozvoje abstinenčních příznaků či útlumu dechu u novorozence (dle některých prací je však jen minimální) (Suchopár, 2000).

### Dihydroergotamin, ergotové přípravky

Tyto látky jsou během gravidity absolutně kontraindikovány a nesmí být použity, protože způsobí signifikantní pokles průtoku v placentárním řečišti a mohou tím způsobit fetální hypoxické poškození, růstovou retardaci. Mohou také nebezpečně zvýšit tonus dělohy.

### Triptany

Pro celou skupinu triptanů je málo dat. Podání se jeví jako relativně bezpečné, ale zatím je nelze doporučit. Nejvíce dat má sumatriptan, kde byly sledovány děti žen, které sumatriptan užily v graviditě. Nezdá se být pravděpodobné, že by běžné terapeutické dávky vedly k zásadnímu riziku teratogenity u lidí. Bezpečné z tohoto hlediska se jeví být použití zejména v 1. trimestru, kdy nebyl pozorován výskyt malformací vyšší než v běžné populaci ani žádný zřetelný trend, týkající se typu malformace. Zároveň nelze vyloučit jiné nežádoucí účinky na plod, vedoucí například k negativnímu vlivu na prokrvení placenty (vazokonstriční účinky) nebo k předčasnému porodu a nižší porodní váze. Žádná data nejsou dostupná pro zolmitriptan, eletriptan a frovatriptan (Evans, 2008).

Je třeba znovu upozornit, že ani užití různých rostlinných preparátů, čajů, vitaminů nebo koenzymu Q nemusí být bezpečné.

Profylaktická léčba migrény by se měla před plánovanou graviditou vysadit, většina léků užívaných v této indikaci je kontraindikována a migréna se často během gravidity zlepší spontánně, jak jsme již uvedli v předcházejícím textu. Pokud

je považována profylaktická léčba za nutnou, lze bez nebezpečí užít magnezium. Doporučují se také léky za skupiny betablokátorů.

Uvádíme pro srovnání dvě tabulky. Tabulka 1 je převzata z práce Marcuse (Marcus, 2008) a uvádí bezpečnostní kategorie dle FDA (Food and Drug Administration). Tabulka 2 posuzuje tyto látky dle doporučení výrobce v ČR o užití v graviditě (SPC jednotlivých léků). Již na první pohled je zřetelné, že doporučení se liší a právě tak se liší i doporučení z jednotlivých Evropských zemí. Posledním dokumentem jsou doporučené postupy EFNS (European Federation of Neurological Societies) publikované v roce 2009 v European Journal of Neurology, která pro léčbu migrény v graviditě považují za bezpečný jen paracetamol a ve druhém trimestru nesteroidní antirevmatika. Triptany považují za možné užít v situaci, kdy riziko opakovaných těžkých záchvatů migrény je pro dítě větším rizikem než možné ovlivnění plodu triptanem. Pro profylaxi migrény jsou v těchto doporučených postupech povoleny magnezium a metoprolol.

### Migréna a laktace

Během laktace se většinou četnost bolestí hlavy nemění (Marcus, 2008). Ženy by o tom mě-

ly být informovány, aby se zbytečně neobávaly zhoršení migrény v tomto období.

### ASA

ASA je vylučována do mateřského mléka, názory na její použití při kojení se různí. Méně přísná doporučení uvádějí, že příležitostné jednorázové podání ASA lze uskutečnit bez přerušování kojení, striktnější jej nedoporučují vůbec pro teoretické riziko Reyova syndromu a hlášený izolovaný případ metabolické acidózy. Chronické podávání ASA během kojení je třeba vyloučit pro riziko kumulace ASA a následných toxických projevů u kojence.

### Ibuprofen

Ibuprofen nepřestupuje skoro vůbec do mléka, proto je u kojící ženy nepravděpodobné, že by se u kojence mohly projevit nežádoucí účinky. Použití při kojení lze proto považovat za bezpečné.

### Diclofenak

Není přesně známo, v jakém množství přechází diclofenak do mateřského mléka. Vzhledem ke krátkému poločasu lze předpo-

Tabulka 1. Medikace pro bolesti hlavy během gravidity – podle doporučení FDA (Food and Drug Administration)

| FDA kategorie                | Bezpečné (kat. A, B) | Nutné posoudit výhodu podání s rizikem (kat. C) | Nevhodné nebo kontraindikované (kat. D, X) |
|------------------------------|----------------------|-------------------------------------------------|--------------------------------------------|
| AKUTNÍ MEDIK.                | paracetamol          | triptany                                        | ASA                                        |
|                              | NSA ve 2. trimestru  | NSA v 1. trimestru                              | NSA ve 3. trimestru                        |
|                              | oxycodon, opioidy    | prochlorperazin                                 | ergotamin                                  |
|                              |                      | promethazin                                     |                                            |
| PROFYLAXE                    | betablokátory        | gabapentin                                      | paroxetin                                  |
|                              | bupropion            | lamotrigin                                      | valproáty                                  |
|                              | oxycodon, opioidy    | topiramat                                       |                                            |
|                              |                      | SSRI, tricyklicka                               |                                            |
|                              |                      | venlafaxin                                      |                                            |
| podle Marcuse (Marcus, 2008) |                      |                                                 |                                            |

Tabulka 2. Medikace pro bolesti hlavy – podle SPC v České republice

| Doporučení v ČR (dle SPC) | bezpečné    | nutné posoudit výhodu podání s rizikem | nedoporučeny, kontraindikace |
|---------------------------|-------------|----------------------------------------|------------------------------|
| AKUTNÍ MEDIK.             | paracetamol | ibuprofen ve 2. trim.                  | ibuprofen ve 3. trim.        |
|                           |             | sumatriptan v 1. a 2. trim.            | sumatriptan ve 3. trim.      |
|                           |             | ASA v 1. a 2. trim.                    | ASA ve 3. trim.              |
|                           |             | novalgin ve 2. trim.                   | ergotamin                    |
|                           |             | metoclopramid 2. a 3. trim.            | oxycodon                     |
| PROFYLAXE                 | magnezium   | gabapentin                             | topiramat                    |
|                           |             | citalopram                             |                              |
|                           |             | venlafaxin                             | amitriptylin                 |
|                           |             | metoprolol (povolen jen mimořádně)     | valproáty                    |
|                           |             |                                        |                              |

kládat, že půjde o množství malé. Zatím však nelze užití doporučit.

### Kodein

Užití kodeinu je v období laktace nevhodné. Kodein přechází do mateřského mléka v koncentraci, která je příliš nízká na to, aby měla farmakologicky významný efekt. Je však nutné pamatovat na možný polymorfismus cytochromu CYP 2D6 (incidence v populaci 1–29%), kdy morfin vzniklý rychlou metabolizací kodeinu může mít pro kojenice toxické účinky.

### Paracetamol

Paracetamol je lékem volby u kojících žen. Krátkodobé podání terapeutických dávek je považováno za bezpečné.

### Tramadol

Tramadol proniká do mateřského mléka pouze v malém množství. Vzhledem k nedostatečným zkušenostem však nelze jeho použití při kojení zatím doporučit. Výrobce v ČR uvádí, že po jednorázovém užití běžné terapeutické dávky není třeba přerušit kojení.

### Triptany

Triptany pronikají do mateřského mléka (je prokázáno u zvířat, pro sumatriptan a eletriptan i u lidí). Není známo, zda je expozice prostřednictvím mateřského mléka spojena u kojenice s výskytem nežádoucích účinků. V nezbytných případech se považuje za možné triptany užít a na krátko přerušit kojení, aby se minimalizovala expozice kojenice. Doba doporučeného přerušení kojení se liší, dle informací výrobce z ČR na dobu 24 hodin pro sumatriptan, eletriptan, frovatriptan, dle databáze Micromedex pro sumatriptan na 8 hodin.

Souhrnem lze říci, že užití léků v graviditě a při kojení je balancování mezi užtkem a rizikem, podání léku by mělo být vždy pečlivě zváženo a riziko posouzeno. Dále lze říci, že paracetamol a magnezium se považují za bezpečné během gravidity i kojení. Je také třeba upozornit na skutečnost, že ne všechny léky, povolené během gravidity, mohou být bez rizika užity i během laktace a naopak.

### Literatura

1. Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ. Drugs in pregnancy et lactation: a reference guide to fetal and neonatal risk. 5. vyd. Baltimore: WILLIAMS & WILKINS, 1998. ISBN 0-68330262-0.

2. Evans EW, Lorber KC. Use of 5-HT<sub>1</sub> agonists in pregnancy. *Ann Pharmacother*. 2008; 42(4): 543–549.
3. Evers S, Afra J, Frese J, Goadsby PJ, Linde M, May A, Sandor P. EFNS guidelines on the drug treatment of migraine- revised report of an EFNS task force. *European Journal of Neurology* 16; 968–981.
4. Lipton RB, Bigal ME. The epidemiology of migraine. *Am J Med* 2005; 118(suppl 1): 3–10.
5. Loder E. Migraine in pregnancy. *Seminars in Neurology* 2007; 27(5): 426–431.
6. Marcus DA. Managing headache during pregnancy and lactation. *Expert Rev:Neurotherapeutics* 2008; 8(3): 385–395.
7. Marková J. Bolesti hlavy. Triton, Praha 2007: 77, 2. vydání.
8. Mastík J. Migréna, průvodce ošetřujícího lékaře. Maxdorf 2008: 104.
9. Menon R, Bushnell CD. Headache and Pregnancy. *The Neurologist*. 2008; 14(2): 108–119.
10. Sumatriptan and naratriptan pregnancy registry: Interim report 1 January 1996–20 April 2007, [http://pregnancyregistry.gsk.com/documents/sum\\_report\\_spring2007.pdf](http://pregnancyregistry.gsk.com/documents/sum_report_spring2007.pdf).
11. Suchopár J. Léky v těhotenství. Praha, Panax, 2000.
12. Wainscott G, Sullivan FM, Volans GN, Wilkinson M. The outcome of pregnancy in women suffering from migraine. *Postgrad Med J* 1978; 54: 98–102.

**MUDr. Jolana Marková**  
Neurologická klinika FTNsP, Praha  
Václavská 800, 140 59 Praha 4  
[jolana.markova@ftn.cz](mailto:jolana.markova@ftn.cz)

