

MENŠTRUAČNÁ A PREDMENŠTRUAČNÁ MIGRÉNA

Peter Špalek

Centrum pre neuromuskulárne ochorenia, Neurologická klinika SZU, FNsP Bratislava – Ružinov

Výskyt migrény je pred pubertou u oboch pohlaví rovnaký – 4 %. V dospelosti sa migréna vyskytuje u 17 % žien a len u 5 % mužov. Záchvat migrény spravidla vyprovokuje kumulácia viacerých vyvolávajúcich faktorov, pričom jednotlivé faktory sú dobre tolerované. U žien v reprodukčnom veku majú pri vzniku migrény veľmi dôležitú úlohu hormonálne vplyvy, menštruácia. Podľa časového vzťahu k menštruácii existujú u žien 3 typy migrény: nemenštruačná migréna, predmenštruačná migréna a menštruačná migréna. Migrenózne záchvaty vznikajú v období 1 deň pred začiatkom až 4 dni po začatí menštruácie. Menštruačná migréna je spôsobená náhlym poklesom estrogénov, ktorý u predisponovaných žien spúšťa migrenózný záchvat. Menštruačná migréna môže mať aj občasné záchvaty migrény bez časového vzťahu k menštruácii. Pravá menštruačná migréna sa prejavuje výhradne atakmi migrény viazanými na menštruáciu a vyskytuje sa u 14 % žien s migrénou. Príznaky pravej menštruačnej migrény sú identické s príznakmi migrény bez aury, ale ich intenzita je veľmi silná, pacientky znesochopňuje profesionálne aj spoločensky. Mierne ataky migrény sa liečia antiemetikami (metoclopramid alebo domperidon) v kombinácii s analgetikami (kyselina acetylsalicylová, paracetamol, ibuprofen, naproxen, diklofenak). Stredne ťažké a ťažké záchvaty migrény sa liečia triptánmi (agonisti 5-HT_{1B/1D} receptorov). Zavedenie triptánov do klinickej praxe predstavuje významný pokrok v liečbe akútnych atakov migrény. Pacientky s častými a ťažkými atakmi migrény vyžadujú medikamentóznou aj nefarmakologickú profylaktickú liečbu. Estrogénové kožné náplaste 4 dni pred a 4 dni po začiatku menštruácie, podávanie triptánov 2x denne 5 dní v období pred začatím a po začatí menštruácie, predstavujú účinnú formu krátkodobej profylaxie menštruačnej migrény. Hormonálna antikoncepcia môže byť úspešná pri dlhodobej profylaxii menštruačnej a predmenštruačnej migrény.

Kľúčové slová: patofyziológia, predmenštruačná a menštruačná migréna, estrogény, triptány, profylaktická liečba.

MENSTRUAL AND PREMENSTRUAL MIGRAINE

Prior to puberty, the occurrence of migraine is equal in both sexes – 4%. In adulthood the migraine occurs in 17% of females and only in 5% of males. The attack of migraine is usually brought about by a combination of several triggering factors. Individual factors are, as a rule, well tolerated, however, in women at reproductive age has menstruation an important role in in the development of migraine attacks. According to migraine timing in relation to menstruation, there are 3 types of migraine in women: Nonmenstrual migraine, premenstrual migraine and menstrual migraine. migraine attacks develop from 1 day before to 4 days after the beginning of menstruation. Menstrual migraine is most likely due to estrogen withdrawal, which may trigger migraine attacks in susceptible women. Menstrual migraine occasionally develops attacks without time link to menstruation. In true menstrual migraine (TMM) attacks of migraine do not appear out of the menstruation period. TMM afflicts 14% of women suffering from migraine. The symptoms of TMM are identical with those of migraine without aura, but their intensity is very strong, disabling the afflicted women professionally as well as socially. Mild to moderate migraine attacks are treated with antiemetics (metoclopramide or domperidone) in combination with analgesics (aspirin, paracetamol, ibuprofen, naproxen, diclofenac). Moderate and severe attacks are treated with 5-HT_{1B/1D} receptor agonist (triptans). Introduction of triptans represent a significant progress in acute treatment of migraine. Women with frequent and severe attacks need medical and non-pharmacological migraine prophylaxis. Drug of first choice for menstrual migraine are non-steroidal antiinflammatory agents. Estrogen therapy and triptans have been proven effective for short-term prevention of menstrual migraine. Oral contraceptives may be used for long-term preventive therapy.

Key words: pathophysiology, premenstrual and menstrual migraine, estrogen, triptans, prophylactic therapies.

Via pract., 2008, roč. 5 (3): 135–138

Úvod

Bolesti hlavy patria k najčastejším ťažkostiam, ktoré postihujú ľudstvo. Migréna je **najzávažnejšia primárna bolesť hlavy** vzhľadom na častý výskyt a nepriaznivý vplyv na kvalitu života. Prevalencia migrény migrény je u žien 17 % a mužov 5 % (1, 2). Ochorenie má významný socio-ekonomický dopad nielen na samotného pacienta, ale i na celú spoločnosť, čo je dané priamymi nákladmi na liečbu, ale najmä nepriamymi nákladmi v dôsledku straty pracovnej schopnosti. V USA priame náklady (náklady na liečbu a diagnostické vyšetrenia) tvoria ročne 1 miliardu USD, čo je len 7 % z celkových nákladov, zvyšok, tzn. 93 % (13 miliárd USD), pripadá na vrub pracovnej neschopnosti a zníženej produktivity práce (3).

Patofyziológia

Za príčinu migrény sa považuje **primárna paroxyzmálna porucha** funkcie mozgového tkaniva, ktorá začína v kôre okcipitálnych lalokov a šíri sa po mozgovej kôre dopredu, pričom pripomína Leovu depresiu elektrickej aktivity šíriacu sa kôrou (2, 4). Šíri sa ako koncentrická vlna depolarizácie po mozgovej kôre a je sprevádzaná prechodným zastavením všetkých typov elektrickej aktivity. Porucha je sprevádzaná hypoperfúziou. Porucha šíriaca sa po mozgovej kôre stimuluje nociceptívne vlákna tzv. **trigeminovaskulárneho systému**, ktoré sú súčasťou trojklaného nervu a inervujú kortikálne, piálne a durálne artérie.

Trigeminovaskulárnym systémom sa prenášajú bolestivé signály do mozgu. Z jeho nervových zakončení sa uvoľňujú do steny ciev **vazoaktívne neuro-**

peptidy ako CGRP (*calcitonin gene-related peptide*), *substancia P* a *neurokinin A* (2, 4). Uvoľnenie týchto neurotransmiterov spúšťa kaskádu procesov, ktorých výsledkom je vazodilatácia a sterilný perivaskulárny zápal na mozgových blanách. Uvoľňuje sa serotonín z trombocytov, serotonín, histamín a prostaglandíny z mastocytov. Uvoľnené substancie pôsobia na špecifické endotelálne receptory, ktoré vedú v endoteli k syntéze oxidu dusnatého, ktorý má prozápalové a vazodilatačné účinky. Uplatňujú sa endotelálne receptory 5-HT_{2B} a 5-HT_{2C}, ktoré sa aktivujú serotonínom z trombocytov a mastocytov (4). Na nervových zakončeniach trigeminovaskulárneho systému sa nachádza iný podtyp serotonínových receptorov 5-HT_{1D} (4). Agonisti tohto receptoru po naviazaní na receptor dokážu zabrániť uvoľneniu spomenutých neuropepti-

dov (CGRP, substancia P, neurokinín A), a tak blokujú rozvoj sterilného perivaskulárneho zápalu na mozgových blanách (4). K týmto agonistom patria všetky triptány, ktoré sú vysoko účinné farmaká na zvládnutie bolesti pri akútnom záchvate migrény.

Klinický obraz

Migréna je **epizodická, záchvatová bolesť hlavy** najčastejšie pulzujúceho charakteru. Intenzita bolesti je stredná až veľmi silná, krutá, spôsobujúca neschopnosť (1, 2). Bolesť hlavy asi u dvoch tretín pacientov postihuje jednu polovicu hlavy, u niektorých pacientov sa strany pri jednotlivých atakoch migrény striedajú. Lokalizácia je najčastejšie v spánkoch, v čelovej oblasti a v hĺbke za očnicou. Približne jedna tretina pacientov má obojstrannú, resp. difúznú bolesť hlavy. Počas jedného ataku migrény trvá bolesť v rozmedzí od 4 do 72 hodín. Pri trvaní nad 72 hodín ide o *status migrenosus* (1, 2, 5). Frekvencia atakov migrény je individuálne veľmi rozdielna. Niektorí pacienti majú len niekoľko záchvatov migrény za celý život, iní naopak časté ataky 2 až 3-krát za týždeň. Priemerná frekvencia atakov migrény je 1 až 2-krát mesačne. Medzi atakmi pacient nemá žiadne ťažkosti, čo je aj diagnosticky dôležité (1, 2, 5, 6).

Pridružené príznaky

Migréna má často pridružené príznaky. Najčastejšie sú **vegetatívne symptómy** – nauzea, vracanie, hnačky alebo naopak obštipácia (1, 5). Počas záchvatu sa intenzita bolesti obvykle stupňuje, vracanie býva najčastejšie na vrchole bolesti, niekedy s následnou celkovou úľavou.

Častými príznakmi sú **fotofóbia a fonofóbia**. Bolesť hlavy a vegetatívne príznaky sa pri vizuálnych (oslzenie, osviť) a akustických podnetoch (silnejšie zvuky) zintenzívňujú (1, 2, 5). Čuchové podnety (aj mierne vône, zápachy) tiež zväčšujú bolesť hlavy, ale najmä vegetatívne príznaky. Bolesť hlavy stupňuje aj každá fyzická a psychická činnosť. Preto pacient v migrenóznom záchvate vyhľadáva ticho, prítmie a pokoj, v ktorom je bolesť znesiteľnejšia.

Vyvolávajúce faktory

Faktory, ktoré môžu vyprovokovať záchvat migrény sú **mnohopočetné** (1, 2, 5). Patria k nim stres alebo paradoxne úľava po strese, nepravidelné stravovanie, určité potraviny (glutamát, tyramín, kofeín), alkohol, zmeny spánkového režimu, nadmerná psychická alebo fyzická vyčerpanosť, extrémne emócie (hnev, zármutoť), faktory vonkajšieho prostredia (hluk, svetlo, vôňa), klimatické a atmosférické podmienky. U žien sa významne uplatňujú hormonálne faktory (menarché, menštruácia, tehotnosť, menopauza, antikoncepcia). Záchvat migrény vyprovokuje u väčšiny pacientov kombinácia viacerých vyvolávajúcich faktorov, pričom jednotlivé faktory sú

Tabuľka 1. Diagnostické kritériá migrény bez aury.

A. Minimálne 5 atakov, ktoré spĺňajú kritériá B – D
B. Atak bolesti hlavy trvá 4 až 72 hod. (neliečený; neúspešne liečený)
C. Prítomnosť aspoň 2 z nasledujúcich príznakov bolesti: 1. jednostranná lokalizácia 2. pulzujúci charakter 3. stredná alebo silná intenzita 4. akcentácia bolesti fyzickou aktivitou
D. Prítomnosť aspoň jedného z nasledujúcich príznakov: 1. nauzea a/alebo vracanie 2. fotofóbia a fonofóbia
E. Vylúčená je iná príčina

spravidla dobre tolerované. Výnimkou sú hormonálne vplyvy (2, 5, 8, 9).

Klasifikácia

Existujú **dva základné typy** migrény podľa najnovšej Klasifikácie bolestí hlavy, ktorá bola zverejnená na XI. kongrese Medzinárodnej spoločnosti pre bolesť hlavy (*International Headache Society*) v septembri 2003 v Ríme (6):

- **Migréna bez aury** (tzv. bežná migréna). Tvoria asi 80 % všetkých migrén.
- **Migréna s aurou**. Predstavuje druhý najčastejší typ migrény. Trpí ňou 18 % pacientov s migrénou. U týchto pacientov je aura úvodom do ataku migrény. Diagnostické kritériá pre tieto dva základné typy migrény sú v tabuľke č. 1 a v tabuľke č. 2.

Príznaky aury trvajú od 5 do 60 minút. Prejavom typickej aury je homonymná zraková porucha, ktorá sa často prejaví nielen výpadom zrakovej funkcie (*migrénový skotóm*), ale aj iritačnými zrakovými fenoménmi – *scintilačné skotómy, fotopsie* (1, 2, 5). Ďalšie prejavy aury sú senzitivné (*jednostranné parestézie typu brnenia, mravenčenia alebo naopak necitlivosť*), motorické (*jednostranné oslabnutie končatín*) a fatické poruchy (*expresívne fatické poruchy, dystázie, dysartrie*).

Okrem migrény s aurou a migrény bez aury existuje značný počet migrenózných záchvatov s rôznou neurologickou symptomatológiou, ich jednotlivý výskyt je zriedkavý až vzácny (1, 2, 5, 6). Všetky **ostatné formy migrény** sa vyskytujú dohromady len u 2 % pacientov s migrénou (7). Tieto formy migrény je nevyhnutné diferenciálne diagnosticky odlišiť od sekundárnych bolestí pri organických ochoreniach centrálného nervového systému (7).

Migréna a menštruácia

Pred pubertou je výskyt migrény u oboch pohlaví rovnaký – 4 % (1, 5). Od adolescencie sa tento pomer významne mení. Migréna sa vyskytuje u 17 % žien a len u 5 % mužov (1, 2, 5). Táto skutočnosť jednoznačne potvrdzuje uplatňovanie ženských pohlavných hor-

Tabuľka 2. Diagnostické kritériá migrény s aurou.

A. Minimálne 2 ataky spĺňajúce kritériá B
B. Migrenózna aura spĺňajúca aspoň jedno z nasledujúcich kritérií: 1. plne reverzibilné vizuálne pozitívne a/alebo negatívne príznaky 2. plne reverzibilné senzitivné pozitívne a/alebo negatívne príznaky 3. plne reverzibilné fatické poruchy
C. Minimálne 2 kritériá z nasledujúcich, ale nie motorická slabosť: 1. homonymné zrakové a/alebo unilaterálne senzitivné príznaky 2. minimálne 1 príznak aury rozvíjajúci sa v priebehu 5 a viac minút a/alebo rôzne príznaky aury, ktoré sa objavujú postupne za sebou 3. každý symptóm trvá od 5 do 60 minút
D. Bolesť hlavy spĺňa kritériá B – D pre diagnózu Migréna bez aury a začína v priebehu aury alebo nasleduje do 60 minút po aure
E. Vylúčená je iná príčina

mónov v patogenéze migrény, v ovplyvňovaní typov migrény, frekvencie a intenzity jej záchvatov (1, 5, 8, 9, 10). Vplyv provokujúcich faktorov pri migréne je kumulatívny; u žien sa uplatňujú nielen samotné hormóny, ale aj ťažkosti spojené s menštruáciou (5, 8, 9). Určitý vzťah k menštruácii udáva 50 % žien s migrénou.

Podľa časového vzťahu k menštruácii existujú u žien 3 typy migrén (5, 8, 9, 10):

- **Nemenštruálna migréna**. Vyskytuje sa kedykoľvek počas cyklu, postihuje 50 % žien s migrénou. Manifestuje sa ako migréna bez aury, aj ako migréna s aurou;
- **Predmenštruálna migréna**. Vzniká 7 dní až 1 deň pred menštruáciou. Môže byť súčasťou predmenštruačného syndrómu, ktorý môže mať aj príznaky predmenštruačnej dysforickej poruchy, depresiu, úzkosť, spomalené myslenie, apatia, bolesti v kĺboch, citlivosť a opuch prsníkov (2, 5, 9, 10, 11). Prejavuje sa obvykle ako migréna bez aury;
- **Menštruálna migréna**. Migrenózne záchvaty vznikajú v dobe 1 deň pred začiatkom až 4 dni po začatí menštruácie (2, 9). Menštruálna migréna môže mať aj občasné záchvaty migrény bez časového vzťahu k menštruácii.

Pravá menštruálna migréna

Pravá menštruálna migréna (PMM) sa prejavuje výhradne atakmi migrény viazanými na menštruáciu a vyskytuje sa u 14 % žien s migrénou (2, 9). Príznaky menštruačnej migrény a PMM sú identické s príznakmi migrény bez aury. Podľa viacerých autorov je intenzita menštruačných migrén silnejšia ako u nemenštruačných migrén, krutá bolesť a výrazné vegetatívne príznaky spôsobujú u pacientok počas záchvatu profesionálnu aj spoločenskú neschopnosť (2, 5, 9).

Menštruačný cyklus je výsledkom presne organizovanej sekvencie interakcií medzi hypotalamom, hypofýzou, ováriami a endometriom, s pohlavnými hor-

mónmi ako modulátormi a efektormi na každej úrovni (8, 9, 10, 11). **Estrogény a progesterón** majú silné účinky na centrálné serotonínové (5-HT₁, 5-HT₂), opioidné a betaadrenergické receptory, modulujú ich denzitu a neuronálnu aktivitu. Primárnym spúšťačom menštruačnej migrény a PMM je **náhly pokles estrogénov** v priebehu neskorej luteálnej fázy menštruačného cyklu, ktorý u predisponovaných žien spúšťa zložitý patofyziologický proces migrenózneho záchvatu (8, 9, 10, 11). Zatiaľ však neexistujú žiadne klinické alebo laboratórne ukazovatele, ktoré by identifikovali typ žien s predispozíciou na vznik zneschopňujúcej menštruačnej a pravej menštruačnej migrény. Význam poklesu estrogénov pri vzniku menštruačnej migrény podporuje aj zlepšenie u väčšiny žien počas gravidity, keď hladina estrogénov postupne stúpa a udržiava sa trvalo na vysokých hladinách (8, 9, 11).

Liečba predmenštruačnej a menštruačnej migrény

V zásade je rovnaká ako pri nemenštruačnej migrény, má však aj určité osobitosti (5, 10, 11, 12, 13, 14).

Akútna liečba

Cieľom akútnej liečby je zastavenie alebo aspoň zmiernenie prebiehajúceho záchvatu migrény.

A. Nešpecifická liečba – nešpecifické antimigreniká – používajú sa v liečbe ľahších záchvatov migrény (11, 12, 13, 14). Patria k nim:

- **Jednoduché analgetiká** – kyselina acetylsalicylová (Acylypyrin efferv, soluble; terapeutická dávka 500 až 1000 mg per os, resp. 10 až 15 mg/kg telesnej hmotnosti), paracetamol (Paralen tbl, supp; Panadol tbl – 500 až 1000 mg p.o. alebo p.r.). Nevýhodou kyseliny acetylsalicylovej sú možné gastrointestinálne ťažkosti, zle ho znášajú pacientky, ktoré majú migrénu asociovanú s vegetatívnymi príznakmi;
- **Kombinované analgetiká** – Alnagon, Acylkofein, Mironal (ich základom je kyselina acetylsalicylová) alebo Ataralgin, Korylan, Guajanal, Valetol (základom je paracetamol). Všetky preparáty sú k dispozícii vo forme tabliet. Na potlačenie akútneho záchvatu migrény možno použiť aj *spazmoanalgetické preparáty* (Algifen tbl, supp., inj. i.m.; Spazmoveralgin tbl alebo supp.) Kombinované analgetiká by sa v súčasnosti mali používať v liečbe akútneho záchvatu migrény len výnimočne. Pri ich častom používaní dochádza k vzniku závislosti s chronickým abúzom analgetík, pričom dôjde aj zhoršeniu bolesti hlavy. Tento typ bolesti hlavy sa označuje ako lieková bolesť hlavy (*drug induced headache*) a tiež ako tzv.

transformovaná migréna v tzv. dennú alebo temer dennú bolesť hlavy (5, 11, 15). Preto sa v súčasnosti používajú len jednoduché analgetiká obsahujúce kyselinu acetylsalicylovú alebo paracetamol (11, 12, 13). Vhodná je ich kombinácia s prokineticky pôsobiacim antiemetikom, (metoklopramid alebo domperidon);

- **Antiemetiká** – podávajú sa na obmedzenie zvracania alebo nauzey, ktoré často sprevádzajú migrenózne záchvat. Vhodné sú najmä antiemetiká s prokinetickými vlastnosťami. Pri migrenóznom záchvate dochádza k spomaleniu vyprázdňovania žalúdka a k zníženiu absorpcie látok. Prokinetické antiemetiká okrem antiemetického účinku stimulujú a normalizujú motilitu gastrointestinálneho traktu, urýchľujú vyprázdňovanie žalúdka, a tak zlepšujú absorpciu per orálne podávaných liekov (11, 13). Najúčinnjšími antiemetikami sú *metoklopramid* (Degan tbl a inj; Cerucal tbl a inj; Paspertin tbl, inj, supp, sirup v dávke 10 mg p.o. alebo 10 mg inj.) a domperidon (Motilium tbl, supp; 10 až 20 mg p.o. alebo 30 mg supp.);
- **Nesteroidné antiflogistiká** – majú protizápalové, analgetické a antipyretické vlastnosti (11, 12, 13). Možno podávať *ibuprofen* (Ibuprofen, Nurofen, Brufen tbl – 400 až 800 mg), *naproxen* (Napsyn, Naproxen tbl 500 mg), *diklofenak* (Voltaren, Veral, Diclofenac tbl a supp. – 50 mg), *indometacin* (supp. 50 – 100 mg). Možné vedľajšie účinky nesteroidných antiflogistik sú najmä gastrointestinálne, preto ho ich mnohé pacientky s migrénu zle tolerujú.

B. Špecifická liečba – špecifické antimigreniká (triptány)

V liečbe ataku strednej ťažkej a silnej predmenštruačnej a menštruačnej migrény sa používajú triptány. Sú to **špecifické, selektívne účinkujúce antimigreniká**, ktoré výrazne zlepšili terapeutické možnosti liečby aj veľmi silných migrenóznych záchvatov (5, 13, 14, 16, 17). Prvý triptán, *sumatriptán* (Imigran) sa objavil na trhu v roku 1991, na Slovensku bol k dispozícii v roku 1993. Pri triptánoch sa odporúča „skorá intervencia“, čo znamená užitie triptánu čo najskôr v priebehu rozvoja bolestivej fázy migrény ešte na úrovni miernej alebo strednej intenzity bolesti. „Včasná intervencia“ má lepšie výsledky ako vyčkávanie na silnú intenzitu bolesti (13, 14). To vedie však k tomu, že pacientky niekedy užijú triptán aj vtedy, keď by mali použiť nešpecifický liek. S veľmi dobrou účinnosťou a teraz aj finančnou dostupnosťou sa stáva, že niektorí pacienti/pacientky triptány nadužívajú. Za nadužívanie triptánov podľa klasifikácie IHS sa považuje ich užívanie po viac ako 10 dní v mesiaci (6). So stupňovaním frekvencie užívania a veľkosti dávok

triptánov dochádza k znižovaniu ich účinnosti a hrozí vznik liekovej bolesti hlavy – *drug induced headache, medication overuse headache* (14, 15).

Mechanizmus účinku triptánov je komplexný. Stimulujú serotonínové receptory 5-HT_{1b}, a tak spôsobujú vazokonstrikciu dilatovaných subdurálnych cerebrálnych ciev, čo je vyvolávajúci faktor migrenózneho bolesti (4, 9). Stimuláciou receptorov 5-HT_{1D} triptány blokujú vyplavenie vazoaktívnych peptidov, CGRP, substancie P, neurokinínu A, a tak inhibujú vznik perivaskulárneho neurogénneho zápalu (4, 14). Triptány ďalej zvyšujú senzorický prah neurónov trigemino-vaskulárneho komplexu a bránia tak prenosu bolestivých stimulov do locus coeruleus a nucleus raphe dorsalis.

Účinnosť a znášanlivosť triptánov sa preverila v početných klinických štúdiách. Ferrari a spol. v metaanalýze 53 klinických štúdií s rôznymi triptánmi analyzovali údaje od 24 089 pacientov s migrénu (16). Zistili, že pri odporučenom dávkovaní sú všetky triptány účinné a dobre znášané. Triptány sú dokázateľne účinnejšie v porovnaní s nešpecifickými antimigrenikami, významne znižujú priemernú dĺžku trvania záchvatu, znižujú alebo odstraňujú bolesť, skracujú dĺžku pracovnej neschopnosti.

V súčasnosti je známych 7 triptánov. Patria k nim:

- **sumatriptán** tbl 50 a 100 mg, nosný sprej, subkutánne inj (Imigran, Cinie),
- **eletriptán** tbl 40 mg a 80 mg (Relpax) – je najsilnejší z triptánov,
- **zolmitriptán** tbl 2,5 a 5 mg, nosný sprej 5 mg (Zomig), rýchlo rozpustná tbl 2,5 mg (Zomig Rapimelt),
- **naratriptán** tbl 2,5 mg (Naramig),
- **rizatriptán** tbl 10 mg (Maxalt) – silný účinok s rýchlym nástupom (rýchlo rozpustná PRD forma),
- **frovatriptán** tbl (Frovamen),
- **almotriptán** tbl 12,5 mg.

V liečbe atakov menštruačnej migrény sa osvedčil rizatriptán, účinné sú aj ostatné triptány (13, 16, 17). Dobré výsledky u pacientok s menštruačnou migrénu v akútnej liečbe, ale aj v profylaxii po dobu 5 až 6 dní ukázali štúdie s frovatriptánom (14). Rozdiely medzi jednotlivými triptánmi dávajú možnosť prispôsobiť liečbu konkrétnemu pacientovi, od razantného eletriptánu, rizatriptánu a zolmitriptánu, cez „zlatý štandard“ sumatriptán, po niečo slabší a výborne tolerovaný frovatriptán a naratriptán. Pri menštruačnej migréne sa u niektorých pacientok osvedčilo aj profylaktické podávanie frovatriptánu alebo naratriptánu 2-krát 1 v trvaní 5 dní – 2 až 3 dni pred menštruáciou a po druhý až tretí deň menštruácie (20).

Profylaktická liečba

Cieľom profylaktickej liečby je **postupné zníženie intenzity, frekvencie a doby trvania atakov migrény**. Profylaktická liečba je indikovaná:

- výskyt viac ako 3 atakov ťažkej migrény,
- ak sa v priebehu týždňa indikuje viac ako 2-krát akútna liečba migrény,
- ak je trvanie jednotlivých atakov dlhšie ako 48 hod.,
- ak je akútna liečba neúčinná alebo kontraindikovaná.

Všeobecné zásady profylaktickej liečby

Začína sa nízkou dávkou a stúpa sa do dávky optimálnej alebo do dávky maximálnej pre daný liek (18, 19). **Optimálna dávka** je dosiahnutá vtedy, ak nastane redukcia počtu záchvatov minimálne o 50 % a prípadne aj redukcia ich intenzity minimálne o 50 %. S optimálnou dávkou pokračujeme 6 až 12 mesiacov, potom dávku postupne znižujeme. U mnohých pacientok pretrváva efekt aj určitú dobu po vysadení. U niektorých pacientok však frekvencia záchvatov po vysadení profylaktika opäť narastá. Tieto pacientky vyžadujú dlhodobú kontinuálnu profylaktickú liečbu v minimálnej účinnej dávke (18).

V profylaktickej liečbe sa využívajú:

- **Nesteroidné antiflogistiká.** Podávajú sa najmä v profylaxii menštruačnej migrény (5, 10, 20). Používa sa naproxen 2-krát 500 mg alebo ibuprofen 2-krát 400 až 600 mg dva dni pred menštruáciou až po 7. deň menštruácie (5, 18, 20). Táto forma profylaxie je indikovaná najmä u menštruačnej migrény s nepravidelným menštruačným cyklom;
- **Hormonálna profylaxia.** Niektorí autori u menštruačnej migrény s pravidelným cyklom odporúčajú 4 dni pred a 4 dni po začiatku menštruácie perkutánnu, resp. transdermálnu aplikáciu estrogénov (5, 10, 20). **Estrogénová substitúcia** zabraňuje náhlemu poklesu estrogénov, ktorý je spúšťačom menštruačnej migrény. Štúdie s estradiolovým géлом potvrdili redukciu bolesti pri menštruačnej migréne, po jeho vysadení sa však pozoroval *rebound* fenomén (10, 20). U niektorých pacientok s predmenštruačnou a menštruačnou migrénou sa osvedčila dlhodobá hormonálna antikoncepcia, ktorou sa dosiahli vyrovnané hladiny estrogénov (20). Podávanie perorálnych kontraceptív je v súčasnosti limitované neexistujúcim konsenzom o hormonálnej liečbe u menštruačnej migrény. Preto optimálna diagnostická a liečebná starostlivosť o ženy s menštruačnou migrénou a predmenštruačnou migrénou vyžaduje spoluprácu gynekológa a neurológa;
- **Antiepileptiká.** Znamenajú významný pokrok v profylaxii migrény. *Valproát sodný* alebo *divalproex* (komplex valproátu sodného a valproovej kyseliny – Orfiril long, Depakine chrono tbl) je účinné moderné profylaktikum migrény (18, 19). Postačujúce sú nižšie dávky ako v liečbe epilepsie. Začína sa s dávkou 250 mg večer a pomaly

sa stúpa v rozdelených dávkach do celkovej dennej dávky 500 až 750 mg. *Topimarát* (Topamax tbl) je najnovším antiepileptikom v profylaxii migrény. Jeho účinnosť bola dokázaná v dvojítych kontrolovaných štúdiách s placebom (19, 20). Topimarát sa podáva v dennej dávke 50 až 100 mg. Úvodná dávka je 25 mg na noc a v týždenných intervaloch sa zvyšuje o 25 mg;

- **Beta-blokátory.** *Propranolol* (Inderal) je vo svete najčastejšie používaným beta-blokátorom v profylaxii migrény. Liek však nie je k dispozícii v SR. Účinný je aj *metoprolol* (Betaloc, Vasocardin tbl) v dávke 100 až 200 mg/deň, začiatková dávka je 2-krát 50 mg (18);
- **Blokátory kalciových kanálov.** Najvyššiu účinnosť má *flunarazín* (Sibelium tbl) v dávke 5 až 10 mg na deň. Ďalšou možnosťou je *verapamil* (Isoptin tbl). Začína sa dávkou 2-krát 40mg, maximálna dávka je 240 mg/deň;
- **Antidepresíva.** Tricyklické antidepresíva do určitej miery inhibujú 5-HT₂ receptory, blokujú spätné vychytávanie noradrenalinu a serotonínu do aminergných neurónov (18, 20). Používa sa *amitriptylín* (Amitriptylin tbl) a *clomipramín* (Anafranil tbl) v nízkych dávkach 10 – 50 mg obvykle večer. Antidepresíva typu SSRI (špecifické inhibítory spätného vychytávania serotonínu) nie sú účinné v profylaxii migrény (18);
- **Antagonisti serotonínu (5-HT₂ receptorov).** *Methysergid* (Deseril) má vysoké antiserotonínové pôsobenie, ale, žiaľ, vysoký výskyt nežiadúcich účinkov (18, 19);
- **Magnézium.** Pri perorálnom užívaní magnéziumpulvátu 3-krát 0,5 až 1 g denne má u niektorých pacientiek určitý profylaktický účinok (18, 20). Možno ho kombinovať aj s inými profylaktickými antimigrenikami. Intravenózne podanie magnézijsulfátu môže niekedy viesť k rýchlej

úľave pri ataku migrény, ale napr. aj u tenznej bolesti hlavy;

- **Nemedikamentózna profylaxia migrény.** Zahŕňa relaxačné techniky kombinované s kognitívnou liečbou, zvládaním stresu a pohybovými, športovými aktivitami (11).

Záver

V akútnej liečbe predmenštruačnej a menštruačnej migrény je liekom voľby niektorý z triptánov. U pacientok s predmenštruačnou a menštruačnou migrénou sú v profylaxii najúčinnější nesteroidné antiflogistiká (najmä naproxen). U menštruačnej migrény s pravidelným cyklom sa aplikujú 4 dni pred až do 4. dňa menštruácie kožné náplaste s estrogénom. U niektorých pacientok s predmenštruačnou a menštruačnou migrénou sa osvedčila dlhodobá hormonálna antikoncepcia, ktorá zabezpečuje vyrovnanjšie hladiny estrogénov. Preto optimálna liečebná starostlivosť o ženy s menštruačnou a predmenštruačnou migrénou vyžaduje spoluprácu neurológa s gynekológom. Pri menštruačnej migréne sa javí ako účinné aj profylaktické podávanie frovatriptánu alebo naratriptánu 2-krát 1 v trvaní 5 dní – 2 až 3 dni pred menštruáciou po 2. až 3. deň menštruácie (20). Zníženie intenzity, frekvencie a doby trvania atakov predmenštruačnej a menštruačnej migrény sa nie zriedka dosiahne až po odskúšaní jednotlivých foriem profylaktickej liečby. Vhodne zvolenou profylaxiou možno dosiahnuť 50 % redukciu migrenózných záchvatov a zostávajúce ataky účinne ovplyvňovať špecifickou liečbou triptánmi.



doc. MUDr. Peter Špalek, CSc.

Centrum pre neuromuskulárne ochorenia, Neurologická klinika SZU FNsP Bratislava – Ružinov
Ružinovská 6, 826 06 Bratislava
e-mail: peter.spalek@seznam.cz

Literatúra

1. Young WB, Silberstein SD. Migraine: spectrum of symptoms and diagnosis. In: Continuum Headache 2006; 12: 67–86.
2. Silberstein SD, Lipton RB, Dalessio DJ. Wolff's headache and other head pain. Oxford: University Press 2001: 1–626.
3. Hu XH, Markson LE, Lipton RB et al. Burden of migraine in the United States: disability and economic costs. Arch Intern Med 1999; 159: 813–818.
4. Goadsby PJ. Pathophysiology of migraine. Continuum Headache 2006; 12: 52–66.
5. Špalek P. Pravá menštruačná migréna. Slov Gynekol Pôrod 2001; 8: 74–77.
6. Headache Classification Subcommittee of the International Headache Society: The international classification of headache disorders. Cephalgia 2004; Suppl 1: 1–160.
7. Špalek P. Bolesti hlavy pri organických ochoreniach centrálneho nervového systému. Lek Obzor 1990; 39: 379–388.
8. Brandes JL. The influence of estrogen on migraine: a systemic review. JAMA 2006; 295: 1824–1830.
9. Loder EW. Menstrual migraine: pathophysiology, diagnosis and impact. Headache 2006; 46; Suppl 2: 55–60.
10. MacGregor A. Migraine in women. London: Martin Dunitz Ltd 1999: 1–90.
11. Kotas R, Záhla J, Kastner J. Migréna patofyziologie a léčba. Praha: Maxdorf 2001: 195.
12. Silberstein SD, Armellino JJ, Hoffman HD et al. Treatment of menstruation-associated migraine with the nonprescription combination of acetaminopen, aspirin and caffeine: Results from three randomized, placebo-controlled studies. Clin Ther 1999; 21: 475–491.
13. Tepper SJ. Acute treatment of migraine. Continuum Headache 2006; 12: 87–105.
14. Mastík J. Špecifická liečba migrény. Interní Med 2007; 4: 188–191.
15. Špalek P. Lieková bolesť hlavy. Lekárnik 2000; 5: 38–39.
16. Ferrari MD, Roon KI, Lipton RB, Goadsby PJ. Oral triptans (serotonin 5-HT_{1B/1D} agonists) in acute migraine treatment: a meta-analysis of 53 trials. Lancet 2001; 358: 1668–1675.
17. Mannix LK, Loder E, Nett R et al. Rizatriptan for the acute treatment of ICHD-II proposed menstrual migraine: two prospective, randomized, placebo-controlled, double-blind studies. Cephalgia 2007; 27: 414–421.
18. Kotas R. Profylaktická liečba migrény. Med Pro Praxi 2007; 120–123.
19. Couch JR. Preventive antimigraine therapy: the long-term outlook. Lancet Neurology 2007; 6: 1035–1036.
20. Martin VT. Menstrual migraine: a review of prophylactic therapies. Curr Pain Headache Rep 2004; 8: 229–237.
21. Brandes JL, Saper JR, Diamond M et al. Topiramate for migraine prevention: a randomized controlled trial. JAMA 2004; 291: 965–973.