

Preventívna liečba migrény

doc. MUDr. Peter Špalek, CSc.

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

Farmakologická liečba migrény je akútna (abortívna) zameraná na záchvat, alebo preventívna (profylaktická). Cieľom preventívnej liečby je redukovať frekvenciu, trvanie a intenzitu migrenózných atakov. Dodatočné benefity sa dosahujú zlepšením priaznivých reakcií na akútnu liečbu, zlepšením funkčnej schopnosti chorých a redukciami zneschopenia v profesionálnych činnostiach a spoločenských aktivitách. V súčasnosti sa v preventívnej liečbe migrény používajú tieto skupiny liekov: beta-blokátory, blokátory kalciových kanálov, antiepileptiká, antidepresíva, antagonisti serotonínu, nesteroidné antiflogistiká a rôzne iné preparáty (botulotoxín, magnézium, riboflavin, koenzým Q10). Pri indikácii preventívnej liečby a výbere adekvátneho lieku majú prednosť farmaká prvoliniovej kategórie, ktoré majú na základe dvojito zaslepených, placebo kontrolovaných štúdií dokázanú dobrú terapeutickú účinnosť, málo nežiaducich prejavov, priaznivý vplyv na pridruženú komorbiditu pri migréne a zohľadnené aj preferencie pacientov. K liekov prvej voľby patria beta-blokátory (propranolol, metoprolol), antiepileptiká (valproát, topiramát), blokátor kalciových kanálov (flunarazín) a v USA je k nim zaradený aj amitriptylín.

Kľúčové slová: migréna, preventívna liečba, indikácie, lieky prvej voľby.

Preventive treatment of migraine

The treatment of migraine may be acute (abortive) or preventive (prophylactic). Preventive therapy is used in an attempt to reduce the frequency, duration and severity of attacks. Additional benefits include enhancing the response to acute treatments, improving a patient's ability to function, and reducing disability. The major medication groups for preventive migraine treatments include beta-blockers, calcium channel antagonists, anticonvulsants, antidepressants, serotonin antagonists, nonsteroidal anti-inflammatory drugs, and others (botulotoxin, magnesium, riboflavin, coenzyme Q10). If preventive medication is indicated, the agent should be chosen from first-line categories, based on the drug's relative efficacy in double blind, placebo-controlled trials, its side effect profile, coexistence of comorbid conditions and the patient's preference. The drugs of first choice are propranolol or metoprolol (beta-blockers), valproic acid or topiramate (anticonvulsants), flunarazine (calcium channel antagonist), and in USA also amitriptyline.

Key words: migraine, preventive treatment, indications, drugs of first choice.

Via pract., 2009, 6 (6): 265–268

Úvod

Migréna je najzávažnejšia primárna bolesť hlavy vzhľadom na častý výskyt a nepriaznivý vplyv na kvalitu života. Prevalencia migrény je u žien 17 % a u mužov 5 % (1, 2). Liečba migrény predstavuje **závažný medicínsky**, ale i **socioekonomický problém**. Štyri a viac silných záchvatov migrény mesačne má 25 % pacientov s migrénou. V USA priame náklady (náklady na liečbu a diagnostické vyšetrenia) tvoria ročne 1 miliardu USD, čo je len 7 % z celkových nákladov, zvyšok, čiže 93 % (13 miliárd USD), pripadá na nepriame náklady, teda na vrub pracovnej neschopnosti a zníženej produktivity práce (2, 3). Komplexný prístup k problematike migrény, správna kombinácia akútnej liečby a preventívnej liečby môžu významne zlepšiť kvalitu života pacientov aj s ťažkými formami migrény a znížiť vysoké priame a **nepriame náklady**. V článku je podaný informatívny prehľad o preventívnej (profylatickej) liečbe migrény, ktorej cieľom je predísť vzniku záchvatov alebo aspoň znížiť ich frekvenciu, intenzitu a dobu trvania.

Patofyziológia migrenózneho záchvatu

Migréna je **chronické multifaktoriálne ochorenie** vyvolávané pôsobením vnútorných

a vonkajších faktorov. U pacientov s geneticky podmieneným nízkym migrenóznym prahom vznikne pri pôsobení nepriaznivých vonkajších faktorov (diétne chyby a excesy, meteorologické vplyvy, stres, nedostatok alebo nadbytok spánku) alebo pri pôsobení periodických vnútorných faktoroch (kolísanie hladín hormónov, najmä estrogénov počas menštruačného cyklu) situácia, pri ktorej sa **aktivuje generátor migrény v mozgovom kmeni**. (2, 4, 5).

Dôsledkom je **pokles regionálneho mozgového prekrvenia**, ktorý môže spôsobiť **vznik príznakov aury**. Znížené regionálne prekrvenie vyvoláva **vazodilatáciu** najmä **extracerebrálnych ciev**. Súčasne **sa aktivuje trigeminovaskulárny komplex** a dochádza **k uvoľňovaniu neuropeptidov** (CGRP – calcitonin gene-related peptide, substancia P a neurokinín A a ďalšie) a **oxidu dusnatého**. Uvoľnenie týchto substancií ďalej **prehľbuje vazodilatáciu a sterilný neurogénny zápal** s dráždením nervových zakončení pre bolesť (2, 4, 5). **Bolestivé vzruchy** sa prenášajú hlavne do oblasti prvej vetvy trigeminu a do oblasti prvých troch krčných segmentov.

Klinický obraz

Migréna je epizodická, záchvatovitá bolesť hlavy najčastejšie pulzujúceho charakteru.

Intenzita bolesti je **stredná až veľmi silná**, krutá, zneschopňujúca. Bolesť hlavy asi u dvoch tretín pacientov postihuje jednu polovicu hlavy, u niektorých pacientov sa strany pri jednotlivých atakoch migrény striedajú. **Lokalizácia bolesti** je najčastejšie **v spánkoch, v človej oblasti a v hĺbke za očnicou**. Približne jedna tretina pacientov má obojstrannú, resp. difúznou 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, 4, 5).

Migréna má často **pridružené vegetatívne príznaky** – **nausea, vracanie, hnačky** alebo naopak **obstipácia**. Bolesť hlavy a vegetatívne príznaky sa pri vizuálnych (oslnenie, osvit) a akustických podnetoch (silnejšie zvuky) zintenzívňujú – tzv. **senzorická hyperpatia**, resp. fotofóbia a fonofóbia (1, 2, 5). U niektorých pacientov čuchové podnety (aj mierne vône, zápachy) tiež zväčšujú bolesť hlavy, ale najmä vegetatívne príznaky, pacienti mávajú odorfóbiu – precitlivosť na vône a pachy. Bolesť hlavy stupňuje aj každá fyzická a psychická činnosť. Pacient s migrenóznym záchvatom preto vyhľadáva ticho, prítomie a pokoj, v ktorom je bolesť znesiteľnejšia.

Závažnosť záchvatu migrény sa najlepšie posudzuje vo vzťahu k pracovnej činnosti, spo-

ločenským a rodinným aktivitám. Pri migrenóznom záchvate mierneho stupňa nie je pracovný výkon významnejšie ovplyvnený. Pri migrene stredne ťažkého stupňa sú pracovná schopnosť a spoločenské činnosti znížené asi na polovicu, chorý ich zvláda len s veľkým sebazaprením. Pri silnom záchvate migrény pacient nie schopný vykonávať žiadnu pracovnú činnosť, žiadne spoločenské a rodinné aktivity.

Frekvencia atakov migrény je individuálne veľmi rozdielna. Niektorí pacienti majú len niekoľko záchvatov migrény za celý život, na druhej strane sú pacienti s častými atakmi 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). V poslednej dobe narastá počet pacientov s chronickou migrénou (transformovanou migrénou), ktorí majú bolesti hlavy viac ako 15 dní v mesiaci (1, 4).

Vyvolávajúce faktory

Faktory, ktoré môžu vyprovokovať záchvat migrény, sú mnohobočné (1, 2, 5). Záchvat migrény vyprovokuje u väčšiny pacientov **kombinácia viacerých vyvolávajúcich faktorov**, pričom jednotlivé faktory sú spravidla dobre tolerované.

Výnimkou sú **hormonálne vplyvy** (menarché, menštruácia, tehotnosť, menopauza, antikoncepcia), ktoré sa významne uplatňujú u žien (2, 5, 8, 9). Pred pubertou je výskyt migrény u oboch pohlaví rovnaký – 4 % (5). Od adolescence sa tento pomer významne mení. Podľa časového vzťahu k menštruácii existujú u žien 3 typy migrén: nemenštruačná, predmenštruačná a menštruačná (2, 4, 5). Asi 10 % žien s migrénou trpí **pravou menštruačnou migrénou**, pri ktorej sú všetky migrenózne záchvaty viazané na menštruáciu (5, 7). Primárnym spúšťačom pravej menštruačnej migrény je náhly pokles estrogénov v priebehu neskorej luteálnej fázy menštruačného cyklu, ktorý u predisponovaných žien spúšťa zložitý patofyziologický proces migrenózneho záchvatu (5).

Typy migrény

Existujú dva základné typy migrény (6). Najčastejší typ je **migréna bez aury** (tzv. bežná migréna). Tvoria asi 80 % všetkých migrén. Druhý najčastejší typ migrény predstavuje **migréna s aurou**. Trpí ňou 18 % pacientov s migrénou. Aura je u týchto pacientov úvodom do ataku migrény a obvykle predchádza bolesť hlavy. Aura je označenie pre ložiskovú neurologickú symptomatológiu, ktorá má pôvod v mozgovej

Tabuľka 1. Indikácie na preventívnu farmakologickú liečbu migrény (podľa odporučení Americkej spoločnosti pre bolesť hlavy – American Headache Society).

- Závažné migrenózne ataky, ktoré zneschopňujú pacienta v profesionálnej činnosti a spoločenských aktivitách napriek akútnej liečbe (2 a viac atakov za mesiac, ktoré spôsobujú pracovnú neschopnosť 3 a viac dní).
- Neúčinnosť, kontraindikácie a nežiaduce účinky pri akútnej liečbe migrény.
- Nedostatočný efekt akútnej liečby v dôsledku jej abúzu.
- Ataky migrény so zvýšeným rizikom trvalého neurologického deficitu (napr. hemiplegická migréna).
- Veľmi časté ataky migrény (viac ako 2 týždenne) alebo časom sa zväzňujúce bolesti, s rizikom vzniku liekovej bolesti hlavy v dôsledku abúzu akútnej liečby.
- Preferencie pacienta, žiadosti o zníženie frekvencie a intenzity záchvatov.

kôre, výnimočne v mozgovom kmeni. Príznaky aury trvajú od 5 do 60 minút a sú plne reverzibilné. Najčastejšia býva zrkovú aura (výpadové a iritačné skotómy), menej častá senzitivná aura (parestézie, necitlivosť) a zriedkavá motorická (oslabnutie končatín) a čuchová aura (pachy, vône) (1, 2, 5).

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, 4, 6). Tieto formy migrény (bazilárna migréna, familiárna a sporadická hemiplegická migréna, retinálna migréna, status migrenosus) sa vyskytujú dohromady len u 2 % pacientov s migrénou.

Liečba migrény

Liečba migrény sa delí na:

- **akútna liečba, resp. liečba akútneho záchvatu migrény.** Je zameraná na zvládnutie ataku. Jej cieľom je zastaviť alebo aspoň zmierniť migrenózne ataky. Akútna liečba sa aplikuje obvykle v úvodnej časti záchvatu, maximálne však 2 až 3-krát do týždňa. V súčasnosti sú v akútnej liečbe migrény najúčinnnejšie a najpoužívanejšie špecifické antimigreniká – triptány (7, 8);
- **preventívna (profylaktická) liečba migrény.** Jej cieľom je predísť vzniku záchvatov alebo aspoň znížiť ich frekvenciu, intenzitu a dobu trvania atakov. Prevenciu atakov možno dosiahnuť nasledovnými prístupmi (8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15):
 - **eliminácia známych provokačných faktorov.** Tieto faktory sa týkajú oblasti životných návykov a okolitého prostredia (hlad, vynechanie jedla, alkohol, cigaretový dym, ostré vône, námaha, únava, nedostatok alebo naopak nadbytok spánku), jedál a prísad do jedál (fermentované syry, glutamát sodný, kofeín a pod.);
 - **farmakologická profylaxia;**

Tabuľka 2. Komorbidity migrény.

Kardiovaskulárne ochorenia
Arteriálna hypertenzia/hypotenzia
Raynaudov syndróm
Prolaps mitrálnej chlopne
Angina pectoris, infarkt myokardu
Psychiatrické ochorenia
Depresia
Anxiózne poruchy
Panická porucha
Mánia
Neurologické ochorenia
Epilepsia
Esenciálny tremor
Pozičné vertigo
Syndróm nepokojných nôh
NCMP
Gastrointestinálne ochorenia
Colon irritable
Iné ochorenia
Astma
Alergie

- **nefarmakologické postupy – nemedikamentózna profylaxia migrény.** Patria sem relaxačné techniky kombinované s kognitívne behaviorálnou liečbou, zvládaním stresu a pohybovými aktivitami.

Preventívna liečba migrény – farmakologická prevencia

Indikácie preventívnej liečby sú uvedené v tabuľke 1.

Všeobecné zásady preventívnej liečby sú:

- pri výbere lieku na profylaktickú liečbu je potrebné brať do úvahy existenciu komorbidity. Pacienti s migrénou majú častejšie výskyt psychiatrických ochorení, najmä anxiózných porúch a depresie. Z neurologických ochorení majú ženy s migrénou do 45 rokov 2 až 4-krát vyššie riziko vzniku tromboembolic-

kej náhlej cievnej mozgovej príhody (NCMP, najmä v kombinácii s hormonálnou anti-koncepciou a fajčením. Pacienti s migrénou majú častejší výskyt arteriálnej hypertenzie, trombocytopénie a perzistujúceho *foramen ovale*. Prehľad najčastejších komorbidných ochorení s migrénou je v tabuľke 2;

- preventívna liečba sa začína s nízkou dávkou lieku a stúpa sa do dávky optimálnej alebo do dávky maximálnej pre daný liek (8, 9, 10, 11). Optimálna dávka sa dosiahne 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 dávkou postupne znižujeme. U mnohých pacientov pretrvávajúca efekt aj určitú dobu po vysadení. U niektorých pacientov však frekvencia záchvatov po vysadení profylaktika opäť narastá. Títo pacienti vyžadujú dlhodobú kontinuálnu profylaktickú liečbu v minimálnej účinnej dávke (18).

Niekedy sa používa aj krátkodobá preventívna liečba v trvaní niekoľkých dní pri menštruačnej migréne (tzv. intermitentná preventívna liečba frovatriptánom), pri migréne indukovanej nadmorskou výškou, orgazmom a pod. (5, 9).

Liekové skupiny používané v preventívnej liečbe migrény

Betablokátory

Betablokátory patria k najpoužívanejším liekom v prevencii migrény. Ich účinnosť bola overená početnými klinickými štúdiami (8, 9, 11, 12, 14, 15). Mechanizmus účinku betablokátorov nie je presnejšie známy. Predpokladá sa inhibícia centrálnych betareceptorov, interakcia s 5-HT receptormi a modulácia serotonérgného systému. **Propranolol** (*Inderal*) v dávke 30 – 240 mg je vo svete najčastejšie používaným betablokátorom v profylaxii migrény. Liek však nie je k dispozícii v SR. Účinný je aj **metoprolol** (*Betaloc, Vasocardin tbl*) v dávke 50 až 200 mg/deň, začiatková dávka je 2-krát 50 mg (18). Menej účinné a preto zriedkavo používané sú atenolol, pindolol a nadolol. Betablokátory sú vhodné najmä u pacientov s kolísavým alebo zvýšeným krvným tlakom, u žien obávajúcich sa nárastu hmotnosti a stavov, kde je častým provokačným faktorom stres. K nežiaducim účinkom pri preventívnej liečbe betablokátorami patria únava, ospalosť, letargia, depresie, ortostatická hypotenzia a bradykardia. Kontraindikáciami pre liečbu betablokátorami sú kardiálna insuficiencia, astma a inzulín dependentný diabetes.

Blokátory kalciových kanálov

Pri ich zavedení **blokátorov kalciových kanálov** do liečby sa počítalo s ich schopnosťou kontrakcie hladkých svalov, ako aj s inhibíciou na Ca²⁺ závislých enzýmov a schopnosťou blokovat' uvoľňovanie serotonínu (5-HT). Počiatočné nádeje vkladane do blokátorov kalciových kanálov sa však nespĺnili (9, 10, 11, 15). Relatívne najvyššiu účinnosť má v SR nedostupný **flunarizín** (*Sibelium tbl*) v dávke 5 až 10 mg na deň. Ďalšou možnosťou je **verapamil** (*Isoptin tbl*), začína sa dávkou 2-krát 40 mg, maximálna dávka je 240 mg/deň. Flunarizín a verapamil sú vhodné pre pacientov s migrénou, ktorí majú súčasne aj arteriálnu hypertenziu, najmä ak sú u nich kontraindikované betablokátory. Výsledky s použitím nimodipínu a nifedipínu sú neuspokojivé. K nežiaducim účinkom pri liečbe blokátormi kalciových kanálov patria závrate, ortostatická hypotenzia, bradykardia, bolesti hlavy, depresia.

Antiepileptiká

Antiepileptiká predstavujú významný pokrok v profylaxii migrény. **Valproát sodný** alebo **divalproex** (*komplex valproátu sódného a valproovej kyseliny – Orfiril long, Depakine chrono tbl*) je účinné moderné profylaktikum migrény (15, 16, 17). 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** je najnovším antiepileptikom v profylaxii migrény. Jeho dobrá účinnosť bola dokázaná v prvých rokoch 21. storočia v dvojitych kontrolovaných štúdiách s placebom (14, 18, 19). Topimarát sa podáva v dennej dávke 50 až 100 mg, čo je nižšia dávka v porovnaní s dávkou pri liečbe epilepsie. Úvodná dávka je 25 mg na noc a v týždenných intervaloch sa zvyšuje o 25 mg. Ostatné antiepileptiká (karbamazepín, fenytoín, klonazepam, lamiktal) nemajú spoľahlivý preventívny účinok a gabapentín vyžaduje ešte ďalšie hodnotenie (15, 16).

Antidepresíva

Zo všetkých antidepresív majú v prevencii migrény dobrú účinnosť len **tricyklické antidepresíva** (10, 12, 14, 15). Mechanizmus ich účinku v profylaxii migrény nie je známy. Do určitej miery inhibujú 5-HT₂ receptory, blokujú spätné vychytávanie noradrenalínu a serotonínu do amínergných neurónov (18, 20). Je všeobecne známe, že tricyklické antidepresíva sú účinné v liečbe rôznych typov chronických bolestivých stavov. Tento ich účinok sa objavuje ešte pred ná-

stupom antidepresívneho účinku. Z tricyklických antidepresív sa používa najčastejšie **amitriptylín** (*Amitriptylin tbl*) v nízkych dávkach 10 – 50 mg obvykle večer, ktorý sa využíva v terapii najmä v USA (2, 8, 9). Menej často sa používa **klomipramín** (*Anafranil tbl*). K nežiaducim účinkom pri profylaxii tricyklickými antidepresívami patria zvyšovanie telesnej hmotnosti, sedácia, hypotenzia, arytmie, tras.

Inhibítory monoaminoxidázy sa používajú len zriedkavo pri zlyhaní iných typov preventívnej liečby (9, 10). Majú závažné nežiaduce účinky – zvýšenie krvného tlaku, závrate, podráždenosť, nespavosť. Ide o liečivá, ktoré v SR nie sú registrované **izokarboxazid** (*Marplan*, denná dávka 10 – 40 mg), **tranylcypromín** (*Parnate*, 20 – 30 mg) a **fenzelín** (*Nardil*, 45 – 60 mg).

Antidepresíva typu SSRI (špecifické inhibítory spätného vychytávania serotonínu) majú len sporný účinok v profylaxii migrény (12, 14, 15).

Antagonisty serotonínu

Medzi antagonisty serotonínu (5-HT₂ receptorov) patrí **metysergid** (*Deseril*), ktorý má vysoké antiserotonínové pôsobenie, ale, žiaľ, aj vysoký výskyt závažných nežiaducich účinkov, napr. retroperitoneálnej a retropleurálnej fibrózy (8, 9, 15). V klinickej praxi sa používa len výnimočne v prípadoch ťažkých migrén, pri ktorých ostatné preventívne lieky nie sú účinné. Ďalšie lieky s antiserotonérgným účinkom – **pizotifén** (*Sandomigran*), **pipetidén** (*Migrenal*) a **oxterón** (*Nocertone*) sa používajú tiež veľmi zriedkavo (pipetidén a oxterón sa už prestali vyrábať). Majú určitú účinnosť, ale ich používanie je limitované možnosťou sedácie a vznikom nadváhy (2, 9, 15).

Nesteroidné antiflogistiká

Nesteroidné antiflogistiká sa ukázali ako účinné nielen v liečbe akútneho migrenózneho záchvatu, ale neskôr aj v preventívnej liečbe (5, 7, 9, 11, 12, 15). Stabilizujú proteíny, inhibujú tvorbu prostaglandínov a tlmia vznik neurogénneho zápalu. Znižujú frekvenciu záchvatov a aj ich intenzitu, nemajú sedatívny účinok. Najpoužívanejší je **naproxén** v dennej dávke 1000 mg, **ibuprofén** (400 – 800 mg), **fenoprafén** (1600 – 3000 mg) a **ketoprafén** (150 mg). Naproxén 2-krát 500 mg alebo ibuprofén 2-krát 400 až 600 mg sa podáva v profylaxii menštruačnej migrény dva dni pred menštruáciou až po 7. deň menštruácie (5). Táto forma profylaxie je indikovaná najmä u menštruačnej migrény s nepravidelným menštruačným cyklom. Nevýhodou dlhodobiejšieho používania nesteroid-

idných antireumatik sú nežiaduce prejavy – najmä gastrointestinálne a hepatálne.

Iné farmaká v preventívnej liečbe migrény

Magnézium. Perorálne užívanie magnéziumpulaktátu 3-krát 0,5 až 1 g denne môže mať u niektorých pacientov určitý profylaktický účinok (4, 9, 15). Možno ho kombinovať s inými profylaktickými antimigrenikami. Intravenózne podanie magnéziumsulfátu môže niekedy viesť k rýchlej úľave pri ataku migrény.

Hormonálna profylaxia. Niektorí autori u menštruačnej migrény s pravidelným cyklom odporúčajú 4 dni pred a 4 dni po začiatku menštruácie percutánnu, resp. transdermálnu aplikáciu estrogénov (5, 8, 20). **Estrogénová substitúcia** zabraňuje náhlemu poklesu estrogénov, ktorý je spúšťačom menštruačnej migrény. Štúdie s estradiolovým gélom potvrdili redukciu bolesti pri menštruačnej migréne, po jeho vysadení sa však pozoroval rebound fenomén (5, 20). U niektorých pacientiek s predmenštruačnou a menštruačnou migrénou sa osvedčila dlhodobá hormonálna antikoncepcia, ktorou sa dosiahli vyrovnané hladiny estrogénov (5). Podávanie perorálnych kontraceptív je v súčasnosti limitované neexistujúcim konsenzom ohľadne hormonálnej liečby u menštruačnej migrény. Pri menštruačnej migréne sa javí ako účinná aj tzv. intermitentná prevencia frovatriptánom. Frovatriptán sa užíva 2-krát alebo 1-krát denne 1 tbl á 2,5 mg/deň. Liečba sa začína 2 dni pred menštruáciou, trvá celkom 6 dní, končí na 4. deň menštruácie (5). V tomto liečebnom režime frovatriptán zabraňuje záchvaty menštruačnej migrény skôr, než sa stihne rozvinúť.

Butulotoxín typ A sa injikuje sa symetricky v dávke 0,25 alebo 0,75 U perikraniálne do frontálnych, temporálnych a glabelárnych svalov. Niektoré štúdie popisujú redukciu frekvencie záchvatov a zníženie intenzity bolesti v migrenózných atakoch (4, 8, 9, 15).

Riboflavín (400 mg denne) a **koenzým Q10** (150 mg denne) sa v dvoch samostatných štúdiách javili účinné pri porovnaní s placebo (9). Tieto výsledky je potrebné overiť ďalšími štúdiami.

Záver

Preventívna farmakologická liečba migrény sa podľa účinnosti jednotlivých farmák delí na štyri kategórie:

Tabuľka 3. Lieky používané v preventívnej liečbe migrény.

Beta-blokátory
propranolol (30 – 240 mg/deň)
metoprol (50 – 200 mg/deň)
Blokátory kalciových kanálov
flunarazín (5 – 10 mg/deň)
verapamil (80 – 240 mg/deň)
Antiepileptiká
valproát sodný, divalproex (500 – 700 mg/deň)
topimarát (50 – 100 mg/deň)
Antidepresíva
tricyklické – amitriptylín (10 – 50 mg/deň)
Antagonisty serotonínu
metysergid
Nesteroidné antiflogistiká
naproxén (1000 mg/deň)
ibuprofén (400 – 800 mg/deň)
fenoprofén (1600 – 3000 mg/deň)
ketoprofén (150 mg/deň)
+ ďalšie
Iné preparáty
hormonálna profylaxia menštruačnej migrény
tzv. intermitentná prevencia menštruačnej migrény frovatriptánom
magnézium
riboflavín
koenzým Q10

- **lieky s vysokou účinnosťou** – betablokátory, valproát, topimarát, flunarazín a amitriptylín (preferovaný je v USA);
- **lieky so stredným stupňom účinnosti** – verapamil a nesteroidné antiflogistiká;
- **lieky s dobrou účinnosťou, ale so závažnými nežiaducimi účinkami** – metysergid, inhibitory monoaminoxidázy;
- **lieky s nespoľahlivým účinkom** – karbamazepín, klonazepam, fenytoín, nimopidín, nifedipín.

Okrem účinnosti lieku a profilu nežiaducich účinkov závisí adekvátny výber lieku pre profylaktickú liečbu migrény od typu a priebehu migrény, reakcií na akútnu liečbu migrenózných atakov, od existujúcich pridružených ochorení a tiež od preferencií pacienta. Vhodne zvolenou profylaxiou možno dosiahnuť aj u najťažších foriem migrény aspoň 50 % redukciu migrenózných záchvatov a zostávajúce ataky účinne ovplyvňovať špecifickou liečbou triptánmi.

Na záver je potrebné skonštatovať, že všetky lieky, ktoré sa používajú v prevencii migrény, boli objavené empiricky a nie na základe patofyziologických úvah, poznatkov. Budúcnosť preventívnej aj akútnej farmakologickej liečby migrény je spojená práve s vývojom liekov, ktoré budú reflektovať neustále sa rozširujúce vedomosti o patofyziológii migrény.

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. Dočekal P. Socioekonomické aspekty migrény. Neurol pro praxi 2003; 3: 67–68.
4. Mastik J. Migréna. Praha, Maxdorf 2008: 1–104.
5. Špalek P. Menštruačná a predmenštruačná migréna. Via practica 2008; 5: 135–138.
6. Headache Classification Subcommittee of the International Headache Society. The international classification of headache disorders. Cephalgia 2004 (Suppl 1): 1–160.
7. Špalek P. Akútna liečba migrény. Via practica 2009; 6: 167–170.
8. Silberstein SD. Treatment recommendations for migraine. Nature Clin Pract Neurol 2008; 4: 482–489.
9. Young WB. Preventive treatment. Continuum Headache 2006; 12: 106–132.
10. Kotas R. Profylaktická liečba migrény. Med Pro Praxi 2007; 120–123.
11. Buchanan TM, Ramadan NM. Prophylactic pharmacotherapy for migraine headaches. Sem Neurol 2006; 26: 188–198.
12. Schürks M, Diener HC, Goadsby P. Update on the prophylaxis of migraine. Curr Treat Opt Neurol 2008; 10: 20–29.
13. Donáth V. Preventívna liečba migrény. Neurol prax 2003; 4: 63–66.
14. Couch JR. Preventive antimigraine therapy: the long-term outlook. Lancet Neurology 2007; 6: 1035–1036.
15. Evers S. Treatment of migraine with prophylactic drugs. Expert Opin Pharmacother 2008; 15: 2565–2573.
16. Mulleners WM, Chronicle EP. Anticonvulsants in migraine prophylaxis: a Cochrane review. Cephalgia 2008; 28: 585–597.
17. Klapper JA. Divalproex sodium in migraine prophylaxis: A dose-controlled study. Cephalgia 1997; 17: 103–108.
18. Brandes JL, Saper JR, Diamond M et al. Topiramate for migraine prevention: a randomized controlled trial. JAMA 2004; 291: 965–973.
19. Yaldo AZ, Wertz DA, Rupnov MF, Quimbo RM. Persistence with migraine prophylactic treatment and acute migraine medication utilization in the managed care setting. Clin Ther 2008; 12: 2452–2460.
20. Martin VT. Menstrual migraine: a review of prophylactic therapies. Curr Pain Headache Rep 2004; 8: 229–237.

doc. MUDr. Peter Špalek, CSc.

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

