

# MIGRÉNA

Andrea Petrovičová

Neurologická klinika FN, Nitra

Migréna je ochorenie postihujúce približne 6% mužov a 18% žien, s každoročnými vysokými priamymi a nepriamymi ekonomickými nákladmi. Na základe anamnestických údajov a fyzikálneho vyšetrenia možno rýchlo stanoviť správnu diagnózu. Efektívnu liečbu predstavuje primeraná a adekvátna liečba bolesti hlavy a jej sprievodných príznakov.

Indikáciami na profylaktickú liečbu je výskyt záchvatov so silnou intenzitou, vyžadujúcich abortívnu liečbu viac ako trikrát za mesiac, alebo na tie, ktoré nereagujú dobre na akútnu liečbu. Stále pokračuje výskum patofyziológie migrény, skúmanie nefarmakologických možností, nových liekov.

**Kľúčové slová:** migréna, patofyziológia migrény, akútna liečba, profylaktická liečba.

**Kľúčové slová MeSH:** migréna – patofyziológia, terapia, prevencia a kontrola.

## MIGRAINE

Migraine headaches afflict approximately 6% of men and 18% of women and every year have high direct or indirect economic expenditures. Correct diagnosis can be made by identifying the historic and physical examination findings. Once diagnosis is made, effective therapy represent proper and adequate management of headache pain, related symptoms. Indications for prophylactic in addition to abortive therapy include the occurrence of headaches that require abortive therapy more than three times a month that do not respond well to abortive therapy, and which are particularly severe. Research is ongoing in the pathophysiology of migraines, evaluation of nonpharmacologic treatment modalities and assessment of new drug therapies.

**Key words:** migraine, pathophysiology of migraine, acute therapy, prophylactic therapy.

**Key words MeSH:** migraine – physiopathology, therapy, prevention and control.

Via pract., 2005, roč. 2 (11): 463–468.

## Epidemiológia

### Prevalencia a incidencia

Migréna je časté ochorenie, ktoré postihuje obe pohlavia, s typickým začiatkom v detstve alebo adolescencii. Vyskytuje sa už vo veku 6 rokov.

Prevalencia migrény kolíše v súvislosti s vekom a pohlavím. Postihnuté sú viac ženy ako muži v pomere 2:1 až 3:1 (17,6% : 5,7%). (1, 2) Vrchol dosahuje okolo 40.–50. roku života, potom má klesajúcu tendenciu, ale aj vo vysokom veku sa prevaha žien zachováva.

Incidencia je najvyššia medzi 35. a 45. rokom života, je závislá na type migrény a pohlaví. U mužov dosahuje incidencia migrény s aurou najvyššie hodnoty v 5. roku života, migrény bez aury okolo 10. až 11. roku života. U žien, najvyššia incidencia migrény s aurou je vo veku 12–13 rokov, migréna bez aury dosahuje najvyššiu incidenciu vo veku 14–17 rokov.

### Socio-ekonomická epidemiológia

Dlhé roky sa verilo, že migréna postihuje viac ľudí z vyšších sociálnych tried, ale údaje z populačných štúdií to nepotvrdzujú. V amerických štúdiách sa zistil inverzný vzťah medzi prevalenciou migrény a úrovňou vzdelania. Prevalencia migrény bola najvyššia v skupine s najnižšími príjmami, v skupine pacientov s priemernými príjmami klesala a opäť stúpala v skupine s najvyššími príjmami. (3)

### Frekvencia a intenzita záchvatov

Viac ako 25% pacientov má za mesiac štyri a viac záchvatov. 35% pacientov má jeden až tri záchvaty za mesiac, 40% pacientov má menej ako jeden záchvat za mesiac.

Zníženie fyzickej a pracovnej schopnosti kolíše od záchvatu k záchvatu. Asi 50% migrenikov pociťuje počas záchvatu ľahké až stredne ťažké obmedzenie, 35% pacientov je postihnutých ťažko. Iba 15% migrenikov necíti počas záchvatu zníženie fyzického alebo pracovného potenciálu. (4)

### Patofyziológia migrény

#### Teórie – historický prehľad

Pre patofyziológiu migrény boli navrhnuté rôzne teórie a hypotézy, ktoré boli postupne nahradené alebo doplnené inými. Základom pre výskum migrény od roku 1940 bola Wolffova vaskulárna hypotéza, ktorá predpokladala, že migrenózný záchvat začína vazokonstrikciou a jej klinickým prejavom je aura. Za príčinu bolesti hlavy sa pokladala intrakraniálna vazodilatácia sprevádzaná sterilnou zápalovou reakciou spôsobenou neurokinínmi a proteolytickými enzýmami.

Humorálna teória zdôrazňovala úlohu humorálnych faktorov, najmä serotonínu a dopamínu, v rozvoji migrenózneho záchvatu. (7)

V roku 1978 Haningtonová (8) vyslovila hypotézu, že migréna je ochorenie z poruchy funkcie krvných doštičiek, z ktorých sa pri

záchvate uvoľňuje serotonín spôsobujúci vazokonstrikciu. Keď hladina serotonínu poklesne, dochádza k vazodilatácii, ktorá spôsobuje bolesť hlavy.

Nový pohľad na etiológiu priniesla v roku 1981 práca Olesena (6), ktorý u pacientov s migrénou s aurou meral regionálny krvný prietok. Išlo o prepracovanú teóriu šíriacej sa kortikálnej depresie, ktorú v roku 1944 navrhol Leao na vysvetlenie mechanizmu migrény s aurou. Migrenózna aura je spôsobená vlnou šíriacej sa kortikálnej depresie, ktorá sa šíri z okcipitálnej oblasti dopredu a postupne sa rozpadne. (5) Sprevádzaná je vlnou oligémie.

V roku 1984 Moskowitz demonštroval existenciu nervového prepojenia medzi trigeminálnym nervom a mozgovými cievami. (9) Zistil, že pri aktivácii trigeminálneho systému sa uvoľňujú prozápalové neurochemické transmittory, ktoré zapríčiňujú extravazáciu plazmy a znásobujú vazodilatáciu.

### Súčasný pohľad na etiopatogézu

#### Náchylnosť k záchvatu

Teoreticky každý človek môže dostať migrenózný záchvat. Výskyt a frekvencia záchvatov sú určené reakciou centrálného nervového systému na špecifické vyvolávajúce faktory (napr. určité potraviny, hormóny, stres, expozícia svetlu a hluku). Vrodené abnormality u migrenikov znižujú prah odpovede CNS na

provokačné faktory. Neurofyziologické štúdie zistili, že mozgová kôra u migrenikov je hyperexcitabilná, čo môže byť spôsobené hyper(re)aktivitou centrálnych katecholamínových dráh. (10) Magneticko-rezonančnou spektroskopiou sa u migrény s aurou aj bez aury zistili špecifické biochemické odchýlky. Patrí k nim zníženie mitochondriálnych energetických rezerv a fosforylačného potenciálu v neurónoch mozgovej kôry a nízka hladina magnézia (11).

#### Aktivácia kmeňových štruktúr

V iniciácii záchvatu sa zdôrazňuje úloha hypotalamu, ktorý dostáva rôzne informácie a podieľa sa na komplexe prodromálnych príznakov. Spúšťacím faktorom samotného migrenózneho záchvatu je aktivácia kmeňových štruktúr, tzv. migrenického centra (locus coeruleus, serotonínerné jadrá a periaquaeductálna sivá hmota), vonkajšími alebo vnútornými vplyvmi. Z neho, prostredníctvom eferentných dráh, sa môže vyvolať aktivácia neurónov okcipitálneho laloku, ktoré sú v stave zvýšenej excitability (12). Výsledkom je vývoj šíriacej sa kôrovej depresie spontánnej elektrickej aktivity, vzostup extracelulárnej koncentrácie iónov K<sup>+</sup> a uvoľnenie arachidonových metabolitov (13) a šíriacej sa hypoperfúzie. Zmeny sú dostatočné na to, aby podráždili priamo nad postihnutou kôrou vlákna nervov inervujúcich intrakraniálne cievy. (14) Z ich zakončení sa uvoľnia chemické látky, neurosubstancie ako sú substancia P, calcitonin gene-related polypeptid (CGRP), neurokinín A, leukotriény a neuropeptid Y či oxid dusnatý (NO). Účinkom neurotransmiterov a aktivovaných mediátorov akútnej zápalovej reakcie dochádza k tzv. neurogénemu sterilnému zápalu.

Senzitívne nervové zakončenia n. trigeminus v arteriálnej stene prenášajú bolestivý signál do nucleus tractus spinalis n. trigemini v mozgovom kmeni. Tento sa považuje za hlavnú kmeňovú priestupnú stanicu pre bolestivé informácie z oblasti hlavy a tváre. Z nucleus tractus spinalis sa bolestivý signál vedie do jadier ventrobazálneho komplexu kontralaterálneho thalamu. Odtiaľto pokračuje do mozgovej kôry a končí v projekčnej senzitivnej oblasti. Tu dochádza k diskriminácii a lokalizácii bolesti.

#### Klinický obraz

Migréna je záchvatové ochorenie prejavujúce sa bolesťou hlavy, lokalizovanou najčastejšie jednostranne, spojenou s nauzeou, vracaním, fotofóbiou a fonofóbiou. V medzizáchvatovom období je pacient úplne bez ťažkostí. Samotný záchvat na má 4 štádiá rozvoja:

- prodromy,
- aura,
- štádium bolesti hlavy a
- terminálne štádium.

#### Prodromy

Prodromálne príznaky sú jemné zmeny, ktoré upozorňujú na blížiaci sa záchvat niekoľko hodín až dní pred jeho začiatkom. Prejavujú sa podráždenosťou, nesústredenosťou, depresiou, apatiou, únavou, zíváním, bolesťami svalov, ťažkosťami s vyjadrovaním, nadmernou túžbou po energeticky výdatnom jedle, anorexiou, častým močením, zápchou či hnačkou. Táto fáza môže predchádzať migrénu s aurou aj bez aury.

#### Aura

Migrenózna aura je charakterizovaná ložiskovými neurologickými príznakmi, ktoré bolestiam hlavy predchádzajú alebo ich sprevádzajú. Ložiskové neurologické príznaky trvajú väčšinou menej ako 60 minút. Najčastejším typom je vizuálna aura (fotopsia, teichopsia, fortifikačné spektrum, skotómy, hemianopsia, metamorfopsia). Iné časté neurologické príznaky sú parestézie, hypestézie, poruchy polohocitu a pohybcitu. Zriedkavejšie sú motorické poruchy a porucha reči (dysartria, dysfázia, afázia). Od skončenia aury do vzniku bolesti hlavy môže uplynúť pár minút až hodina.

#### Štádium bolesti hlavy

Typickým znakom migrenózneho záchvatu je jej záchvatový charakter, medzi záchvatmi je pacient úplne bez ťažkostí. Bolesť hlavy je stredne ťažká až veľmi intenzívna a pulzujúca, najmä pri záchvatoch migrény bez aury. Lokalizovaná je väčšinou jednostranne. Sprevádza

ju precitlivosť na svetlo (fotofóbia) a zvuk (fonofóbia), nauzea a zvracanie. Bežná fyzická námaha zosilňuje bolesti hlavy. Migrenózne záchvaty trvajú maximálne 3 dni, priemerne však niekoľko hodín. Záchvaty sa opakujú priemerne dva až päťkrát za mesiac.

#### Terminálne štádium

Potom ako bolesť hlavy ustúpi, je pacient unavený, prichádza spať. Niekoľko nasledujúcich hodín až dní sa môže dostaviť pocit vyčerpanosti, bolesti svalov, niektorí naopak udávajú zlepšenú náladu.

#### Klasifikácia a diagnostické kritériá migrény

Od roku 1988, keď *Medzinárodná spoločnosť pre bolesti hlavy (International headache society, IHS)* prvýkrát publikovala klasifikáciu bolesti hlavy, sa preniesli nové poznatky z výskumu migrény do diagnostických kritérií a jej liečby. (15) Migréna patrí do skupiny primárnych bolesti hlavy.

#### Provokačné faktory

Vyvolávajúce faktory sú rôznorodé, individuálne a pravdepodobne sa kumulujú až kým nedosiahnu prah, za ktorým sa spustí biochemický proces migrény. Stres je najznámejší provokačný faktor. Niektorí pacienti reagujú na rýchle zmeny barometrického tlaku, extrémne zmeny počasia, nadmerné množstvo jedla, hlad. Známe sú určité druhy potravín, po ktorých vzniknú bolesti hlavy. Obsahujú va-

#### Tabuľka 1. Klasifikácia migrény podľa IHS, 1988 (skrátene a modifikované autorom).

##### 1.1. Migréna bez aury (bežná migréna)

##### 1.2. Migréna s aurou

- 1.2.1. Migréna s typickou aurou (klasická migréna)
- 1.2.2. Migréna s predĺženou aurou
- 1.2.3. Familiárna hemiplegická migréna
- 1.2.4. Bazilárna migréna
- 1.2.5. Migrenózna aura bez bolesti hlavy
- 1.2.6. Migréna s náhlým vznikom aury

##### 1.3. Oftalmoplegická migréna

##### 1.4. Retinálna migréna

##### 1.5. Periodické syndrómy v detstve asociované s migrénou alebo predchádzajúce migréne

##### 1.6. Komplikácie migrény

- 1.6.1. Status migrenosus
- 1.6.2. Migrenózne infarkt

##### 1.7. Migrenózne ochorenia nespĺňajúce uvedené kritériá

#### Tabuľka 2. Diagnostické kritériá pre migrénu bez aury.

##### A. Najmenej 5 záchvatov spĺňajúcich B–D

##### B. Záchvat bolesti hlavy trvá 4–72 hodín (neliečený alebo neúspešne liečený)

##### C. Bolesť hlavy má aspoň 2 z nasledujúcich charakteristík:

1. jednostranná lokalizácia,
2. pulzujúci charakter,
3. stredná alebo silná intenzita,
4. zhoršenie pri bežnej fyzickej aktivite.

##### D. V priebehu bolesti hlavy aspoň jedno z nasledujúcich:

1. nauzea alebo zvracanie,
2. fotofóbia a fonofóbia.

**Tabuľka 3. Diagnostické kritériá pre migrénu s aurou.****A) Aspoň 2 záchvaty spíňajúce B****B) Aspoň 3 z nasledujúcich 4 charakteristík:**

1. Jeden alebo viac plne reverzibilných symptómov kortikálnej/kmeňovej dysfunkcie.
2. Aspoň jeden symptóm aury sa rozvíja postupne viac ako 4 minúty, alebo sa objavujú následne 2 symptómy.
3. Žiaden zo symptómov aury netrvá viac ako 60 minút, ak je prítomných viac symptómov, prípustné trvanie je proporcionálne predĺžené.
4. Bolesť hlavy nasleduje po voľnom intervale menej ako 60 minút (rovnako môže začať pred alebo súčasne s aurou).

**Tabuľka 4. Provokačné faktory migrény. (Podľa MacGregor EA. 1996 /70/)****A) Spôsob stravovania:** vynechanie jedla, oneskorenie jedla, neprimerané množstvo

**B) Špecifické potraviny:** syr, čokoláda, citrusové ovocie, koncentrované sladké jedlá, zmrzlina, banány, údené mäso, glutamát sodný, pekárské výrobky najmä z bielej múky, cibuľa, červené víno, pivo, destiláty, káva a kofeín obsahujúce nápoje

**C) Spánkový režim:** nadmerný spánok, nedostatok spánku

**D) Bolesť šije, zubov, očí, čelistí**

**E) Emocionálne faktory**

**F) Životné prostredie:** jasné alebo blikajúce svetlo, nadmerná telesná záťaž, cestovanie, zmeny počasia, pachy a vône

**G) Hormonálne zmeny:** menštruácia, tehotenstvo, orálne kontraceptíva, hormonálna substitučná terapia

zoaktívne látky amíny (najmä tyramín), nitráty, ergotamín, glutamát sodný a alkohol.

**Vyšetrovacie metódy**

Na stanovenie diagnózy migrény ako primárnej bolesti hlavy vo väčšine prípadov stačí podrobná anamnéza a štandardné fyzikálne, neurologické, interné a očné vyšetrenie, biochemické vyšetrenie séra a RTG lebky a krčnej chrbtice. Použitie CT a MRI je indikované u pacientov s atypickou bolesťou hlavy, krčovou anamnézou, alebo ložiskovými neurologickými príznakmi. (16)

EEG bola dlhé roky štandardným diagnostickým testom. Abnormality zistené pri vyšetrení sú nešpecifické a nie sú pre klinickú diagnózu nevyhnutné. (17)

Ostatné vyšetrovacie metódy pre vysoké ekonomické náklady alebo okamžitú nedostupnosť zostávajú na výnimočné použitie v indikovaných a nejasných prípadoch, resp. na experimentálne účely. Patria k nim rCBF, SPECT, PET magnetoencefalografia, funkčná MRI, transkraniálna magnetická stimulácia, Duplex UZV a TCD.

**Liečba****Nefarmakologické postupy**

V súčasnosti neexistuje nefarmakologická liečebná metóda, ktorá by bola schopná kontrolovať vazolabilitu artérií. Zámerom používaných metód je naučiť pacientov kontrolovať psychiku, odstrániť vyvolávajúce faktory, upraviť životospávu a liečiť pridružené ochorenia. Placebo efekt je u migrény veľmi významný, ale netrvá dlhšie ako 3 mesiace.

**Liečba akútneho záchvatu**

Cieľom akútnej liečby je ukončenie bolesti hlavy alebo potlačenie príznakov záchvatu do

2–4 hodín od podania lieku. Pri metóde postupných krokov sa postupuje od najslabších liekov k silnejším, resp. špecifickým. Účinnjší liek sa použije až potom, keď predchádzajúci preparát zlyhá v liečbe troch po sebe nasledujúcich záchvatov. V súčasnosti sa stále viac uplatňuje stratifikovaná stratégia akútnej liečby. Založená je na individuálnom terapeutickom prístupe. Pacient začína s tou liečbou, o ktorej predpokladáme, že bude účinná u každého záchvatu. Použijeme ju včas, v dostatočnej dávke a primeranej forme.

**Antiemetiká**

Gastrointestinálna stáza je spojená s oneskorením alebo úplným potlačením absorpcie liekov. Preto sú antiemetiká liekom voľby a mali by sa podať čím skôr na začiatku záchvatu, aj keď pacient nemá nauzeu. Ak majú dopamínerný účinok, niekedy samotné potlačia bolesť hlavy.

*Metoclopramid* (tbl., inj., supp.) v dávke 10 mg, *Domperidon* (tbl., supp.) v dávke 10–20 mg p. o. alebo 30 mg supp., *Thietylperazin* (tbl., supp., inj.) v dávke 6,5 mg.

**Analgetiká**

Kyselina acetylsalicylová, paracetamol, metamizol sú často používané a v dostatočnej dávke aj efektívne u ľahkých a stredne ťažkých záchvatov. Nežiaduce účinky, najmä salicylátov, sú gastrointestinálne komplikácie a alergické reakcie, vysoké dávky paracetamolu môžu spôsobiť poškodenie pečene, dlhodobé

užívanie najmä kombinovaných preparátov môže transformovať záchvatové bolesti na denné, alebo vyvolať závislosť.

*Kyselina acetylsalicylová* (tbl., eff.) v dávke 500–1 500 mg, *Paracetamol* (tbl., supp., susp., eff.) v dávke 1 000–1 500 mg, *Metamizol* (tbl., inj., gtt., supp.) v dávke 1 000 mg.

**Nesteroidné antireumatiká**

Nesteroidné antireumatiká môžu byť liekom prvej voľby u pacientov s miernou, strednou aj intenzívnou bolesťou hlavy. Nevývolávajú návyk. Ich použitie je obmedzené rizikom vzniku gastrointestinálnych ťažkostí.

*Ibuprofen* (tbl., sir., supp.) v dávke 400–1 200 mg, *Naproxen* (tbl., susp., inj., supp.) v dávke 750–1 000 mg, *Kyselina tolfenamová* (tbl., inj., supp.) v dávke 200–400 mg, *Ketoprofen* (tbl., inj., supp.) v dávke 50–100 mg.

**Opioidné analgetiká**

Sú indikované vtedy, keď jednoduché analgetiká alebo nesteroidné antireumatiká sú neúčinné, alebo špecifická liečba triptánmi a/alebo ergotamínmi je kontraindikovaná. Najčastejšie sa používajú v liečbe status migrenosus, alebo pri záchvate v tehotenstve.

*Tramadol* (cps, inj., gtt., supp.) v dávke 50–100 mg, *Dihydrokodeín* (tbl.) v dávke 10 mg, *Butorfanol* (inj.) v dávke 1–4 mg.

**Kortikosteroidy**

Kortikosteroidy sú vyhradené pre pacientov, u ktorých bežná liečba neúčinkuje do 24 hodín, a majú dlhotrvajúce záchvaty až migrenóznym statusom.

*Dexametason* (inj., tbl.) i. v., i. m. 4–8 mg alebo p. o. 3–4 mg, *Prednison* (tbl.) v dávke 20–60 mg.

**Triptany**

Triptany sú selektívny serotonínoví agonisti presynaptických 5-HT<sub>1B/1D</sub> receptorov. Majú vazokonstrikčné účinky na dilatované kraniálne cievy a inhibujú uvoľňovanie neuropeptidov z perivaskulárnych trigeminálnych zakončení. Sú schopné prerušiť alebo znížiť prenos bolesti do CNS.

Účinnosť všetkých orálnych preparátov je po 2–4 hodinách podobná (50–70% pacientov), ale sú medzi nimi isté individuálne rozdiely. Ich nežiaduce účinky sú prechodné a všeobecne dobre tolerované. K najčastejším patrí nauzea, závraty (3–6%), únava (5–9%), tlakové bolesti na hrudníku (2–3%), hrdle (3%),

**Tabuľka 5. Nefarmakologická profylaxia migrény. (Podľa Hofferta MJ. 1997 (61))**

**Diétna opatrenia:** Vylúčenie glutamátu sodného, nitrátov, alkoholu...

**Zmena životného štýlu:** pravidelné stravovanie, pravidelný spánkový režim, pravidelná fyzická aktivita

**Psychoterapeutické postupy:** biofeedback a iné relaxačné techniky, odstránenie stresu

**Fyzioterapia:** masáže, elektrostimulácia, ultrazvuk, akupunktúra, manuálna liečba chrbtice

šiji (2–3%). Absolútne kontraindikované sú u pacientov s ICHS, s prekonaným infarktom myokardu, a inými ochoreniami kardiovaskulárneho systému.

*Eletriptan* (tbl.) je najnovší u nás registrovaný triptan. Používa sa v dávke v dávke 40 a 80 mg. *Sumatriptan* (tbl., inj., nazálny spray) v dávke p. o. 25–100 mg, nazálny sprej 20 mg, sc. 6 mg. Subkutánne aplikovaný sumatriptan je najúčinnnejším triptanom v porovnaní so všetkými orálnymi a intranazálnymi formami iných triptanov.

*Eletriptan* (tbl.) sa používa sa v dávke v dávke 40 a 80 mg. Jeho účinok je porovnateľný s účinnosťou sumatriptanu v dávke 100 mg. Má nízky výskyt rekurentných bolestí hlavy.

*Naratriptan* (tbl.) v dávke 2,5 mg je menej účinný ako sumatriptan, najpomalší v nástupe účinku, ale má aj najmenej nežiaducich účinkov.

*Rizatriptan* (tbl.) v dávke 5–10 mg je rýchlejší v nástupe účinku. Výhodou lyofilizovaného rizatriptanu je, že sa rozpúšťa na jazyku a nie sú potrebné tekutiny na jeho prehltnutie. Rizatriptan v dávke 5 mg je odporúčaný pre pacientov užívajúcich profylaktickú liečbu propranolom. *Zolmitriptan* (tbl., nazálny sprej) v dávke 2,5–7,5 mg. Jeho účinnosť je porovnateľná so sumatriptanom, ale je účinný aj u pacientov, ktorí neodpovedajú na sumatriptan.

*Frovatriptan* (tbl.) je najnovší, u nás registrovaný liek.

### Ergotamíny

Neselektívni agonisti 5-HT<sub>1</sub> receptorov *ergotamín* a *dihydroergotamín* (inj.) v dávke 0,5–1 mg vyvolávajú vazokonstrikciu a inhibujú neurogénnu perivaskulárnu inflamáciu. Sú vhodné na liečbu ťažkých záchvatov, ktoré sú refraktérne na iný typ liečby, a migrenóznym status. Rutinné používanie je obmedzené vedľajšími účinkami, vrátane nauzey a vracania. Vyskytujú sa aj abdominálne a svalové krampe, hnačka, závraty a periférna vazokonstrikcia. Väčšie nežiaduce účinky, ergotizmus, sa môžu objaviť pri dlhodobom používaní vyšších dávok. Celková týždenná dávka by nemala presiahnuť 10 mg. Neodporúča sa ich podávať do 24 hodín po podaní triptanov.

### Liečba refraktérnej migrény

K migrenóznym stavom, ktoré sa nedajú ovplyvniť bežnou protizáchvatovou liečbou patrí transformovaná, resp. chronická migréna a migrenóznym status. Sú prejavom zlyhania regulačných a kompenzačných mechanizmov mozgu, vyžadujú hospitalizáciu a energickú terapiu. Liečbu začíname parenterálnou rehydratáciou a podaním antiemetika. V ďalšom

postupe sú k dispozícii viaceré osvedčené možnosti:

1. *Salicylát* (natriumsalicylát alebo lysinsalicylát) i. v. v dávke 500–1 000 mg.
2. *Dihydroergotamín* 0,5–1 mg i. v. vo fyziologickom roztoku opakovane každých 8 hodín (podľa potreby 3 dni).
3. *Dihydroergotamín* 0,5–1,0 mg i. v., ak bolesť neustúpi, po 2 hodinách podať *dexametazon* 4 mg + *diazepam* 5–10 mg i. v.
4. *Tramadol* 100 mg i. v./i. m. + *dexametazon* 4 mg i. v.

### Profylaktická liečba

Cieľom nasadenia profylaktickej medikamentózne liečby je znížiť počet, intenzitu a dĺžku trvania záchvatov. Za úspech sa považuje zníženie počtu záchvatov o 50 %. Liečba trvá niekoľko mesiacov a označujeme ju ako **chronická**. Keď je známy provokujúci faktor záchvatov (cvičenie, sexuálna aktivita a pod.), vhodná je **epizodická** liečba, ktorá sa podáva pred činnosťou vyvolávajúcou záchvat. **Subakútny** typ profylaktickej liečby sa obmedzuje len na určité obdobie, napríklad menštruáciu pri menštruačnej migréne.

Profylaktickú medikamentóznú liečbu indikujeme, ak počet migrenózných záchvatov je 3 a viac za mesiac, migrenóznym atak trvá dlhšie ako 48 hodín, bolesť hlavy je extrémne silná, akútna medikácia je neúspešná a má neprijateľné vedľajšie účinky, je kontraindikovaná alebo vyskytujú sa migrenózne komplikácie.

**Výber** optimálnej liečby si vyžaduje zvaženie niekoľkých faktorov. Bežne používané profylaktické lieky majú jasne definované **kontraindikácie**, odlišujú sa vo výskyte významných **nežiaducich účinkov**. Výber ovplyvňujú **združené ochorenia alebo poruchy**. **Účinnosť** lieku je kontroverzná otázka, pretože niektoré látky neprešli dostatočnými randomizovanými, placebo kontrolovanými, klinickými štúdiami. Niektorí autori preto rozdeľujú antimigrenózne profylaktické lieky na skupinu s vysokou účinnosťou ( $\beta$ -blokátory, tricyklické antidepresíva a divalproát) a skupinu s nízkou účinnosťou (blokátory kalciového kanála, SSRI, NSA). Nezanedbateľný vplyv má i **cena** lieku.

Pri **nasadzovaní** profylaktickej liečby začíname najnižšou dávkou, ktorú postupne zvyšujeme. Účinnosť môžeme posúdiť asi po 2 mesiacoch. Ak je liečba účinná, pokračuje 6–12 mesiacov, **ukončuje sa** postupne po stabilizácii migrény.

### Betablokátory

Sú liekmi prvej voľby najmä u pacientov, ktorí majú vysoký alebo kolísavý krvný tlak. Predpokladá sa, že priamo zabraňujú vazodilatácii. Môžu pôsobiť aj priamo na noradrener-

gný systém mozgu. Najčastejšie používanými sú propranolol a metoprolol. Využíva sa aj atenolol, timolol, nadolol. (19)

*Propranolol* je neselektívny  $\beta$ -blokátor. Terapeuticky účinná dávka kolíše od 40 do 320 mg/deň. Podáva sa v rozdelených dávkach. *Metoprolol* je selektívny  $\beta$ -blokátor, používa sa v dávke 100–200 mg/deň, v rozdelených dávkach. Nežiaduce účinky, pre ktoré je nutné liečbu prerušiť, popisuje asi 5,3% pacientov. K najčastejším patrí únava, letargia, depresia, nespavosť, závrat, bradykardia, bronchospasmus.

### Antiepileptiká

Účinnosť antikonvulzív v profylaxii migrény sa predpokladá v súvislosti s koncepciou centrálnej neuronálnej hyperexcitability.

*Valproát* má jednoznačne dokázanú profylaktickú účinnosť v dávke 1 000 mg. Je vhodným liekom pre pacientov so súčasťou poruchou nálady, úzkosťou alebo epilepsiou. (19) K novým antiepileptikám, ktoré sa využívajú na liečbu migrény, patria *lamotrigín*, *gabapentín* a *topiramát*.

### Antidepresíva

Tricyklické antidepresíva (TCA) sú najúčinnnejšie zo všetkých skupín antidepresív v prevencii migrény. Zvyšujú účinok serotonínu a norepinefrínu inhibíciou ich spätného vychytávania v CNS. Bežné vedľajšie účinky sú ospalosť, suchosť v ústach, nárast hmotnosti, rozmazané videnie, ortostatická hypotenzia. (19)

*Amitriptylín* je liekom voľby. Účinná dávka je individuálna, 10–75 mg. Vhodný je u pacientov s transformovanou migrénou, migrenou kombinovanou s chronickou tenznou bolesťou hlavy, bolesťou hlavy z chronického užívania analgetík a depresívnymi prejavmi.

Efekt inhibítorov spätného vychytávania serotonínu (SSRI) v profylaxii migrény nebol doteraz jednoznačne dokázaný, zatiaľ majú len okrajový význam.

### Antagonisti kalciových kanálov

Predpokladá sa, že zabraňujú vazokonstrikcii, uvoľneniu serotonínu a šíriacej sa kortikálnej depresii, čo sú patofyziologické mechanizmy migrény. Nástup ich účinku trvá niekoľko týždňov až mesiacov.

*Verapamil* sa používa v dávke 240 až 320 mg/deň. Údaje o účinnosti *nimodipínu* sú sporné.

### Antagonisti serotonínových receptorov

Antagonisti 5-HT<sub>2</sub> receptorov sa používajú vtedy, keď sa  $\beta$ -blokátormi a blokátormi kalciových kanálov nedosiahne požadovaný

efekt. Najúčinnnejšie z tejto skupiny v profylaxii migrény sú pizotifen a cyproheptadín.

*Pizotifen* sa užíva v dávke 1–4 mg. Okrem ovplyvnenia serotonínových receptorov pôsobí aj ako antihistaminikum, slabé anticholinergikum a antidepresívum. Vedľajšími účinkami sú ospalivosť, nárast hmotnosti, niekedy závrat a nauzea. Vo všeobecnosti má dobrú toleranciu.

*Cyproheptadín* je látka zo skupiny fenothiazínových antihistaminík. Má antiserotonínový a slabý anticholinergný účinok. Používa sa najmä u detí. Denná profylaktická dávka je 4–24 mg.

### Nesteroidné antireumatiká

Nesteroidné antireumatiká v profylaxii migrény účinkujú pravdepodobne mechanizmom inhibície syntézy prostaglandínov a neurogénneho zápalu v trigeminovaskulárnom systéme. (19) Dlhtrvajúce podávanie je rizikové kvôli možnosti vzniku vredovej choroby gastrointestinálneho traktu a krvácania. Najčastejšie používané nesteroidné antireumatiká sú ibuprofen, ketoprofen, naproxen.

*Ibuprofen* v dennej dávke 600–2400 mg, *Naproxen* v dennej dávke 250–1000 mg sa používa v profylaxii menštruačnej migrény. *Ketoprofen* v dennej dávke 150–200 mg.

### Magnézium

Podávanie magnézia v klinických štúdiách má sporný efekt. Racionálnym dôvodom na podávanie magnézia je jeho nízka hladina, ktorá pravdepodobne prispieva k zvýšeniu neuronálnej dráždivosti.

### Riboflavín

Na využitie riboflavínu v profylaktickej liečbe sa upriamila pozornosť v súvislos-

ti s dôkazom mitochondriálnej dysfunkcie u migrenikov a predpokladaným priaznivým vplyvom vitamínu B2 na mitochondriálne funkcie.

### Botulotoxín

Podanie botulotoxínu do perikraniálnych a temporálnych svalov v profylaxii migrény má výborné výsledky. Zaznamenala sa redukcia frekvencie záchvatov aj zníženie intenzity bolesti.

### Záver

Posledné dve desaťročia priniesli mimoriadne pokrok v odhalení patofyziologických

dejav a liečby migrény. Aj keď podrobný mechanizmus centrálnej dysfunkcie stále nie je úplne známy, čiastkové kroky napomohli objaveniu triptanov, selektívnych agonistov 5-HT<sub>1D</sub> receptorov, ktoré sú prvými liekmi „šitými na mieru“ pre pacientom s migrenóznou bolesťou. Trpiacim pacientom máme možnosť ponúknuť účinnú a špecifickú liečbu.

I keď migréna priebehom a opakujúcimi sa záchvatmi predstavuje závažný medicínsky a ekonomický problém, nové poznatky z etiopatogenézy, patofyziológie záchvatu a farmakologické možnosti zvyšujú úspešnosť jej riešenia.

### Literatúra

- Diener HC, et al. Migräne: Epidemiologie, klinik und diagnostik. Dtsch med Wschr. 1998; 123: 1417–1418.
- Von Korff M, et al. Migraine and reduced work performance: a population-based diary study. Neurology 1998; 50: 1741–1745.
- Rasmussen BK. Migraine and tension type headache in a general population: psychosocial factors Int J Epidemiol 1992; 21: 1138–1143.
- Silberstein S.D. Advances in understanding the pathophysiology of headache. Neurology 1992; 42 (suppl. 2): 6–10.
- Leao AAP. Spreading depression of activity in the cerebral cortex. J Neurophysiol 1944; 7: 359–390.
- Olesen J, et al. Focal hyperemia followed by spreading oligemia and impaired activation of rCBF in classic migraine. Ann Neurol 1981; 9: 344–352.
- Sicuteri F, et al. Biochemical investigations in headache: Increase in hydroxyindolacetic acid excretion during migraine attacks. Int Arch Allergy Appl Immun 1961; 19: 55–58.
- Hanington E. Migraine: A blood disorder? Lancet II 1978; 8088: 501–503.
- Moskowitz MA. The neurobiology of vascular head pain. Ann Neurol 1984; 16: 157–168.
- Aurora SK, et al. The occipital cortex is hyperexcitable in migraine: Experimental evidence. Headache 1999; 39: 469–476.
- Welch KMA, et al. Mitochondria, magnesium and migraine. J Neurol Sci 1995; 134: 9–14.
- Welch KM, et al. The concept of migraine as a state of central neuronal hyperexcitability. Neurol Clin 1990; 8: 817–228.
- Lauritzen M, et al. Cortical spreading depression is associated with arachidonic acid accumulation and preservation of energy charge. J Cereb Blood Flow Metab 1990; 10: 115–2217.
- Moskowitz MA. The neurobiology of vascular head pain. Ann Neurol 1984; 16: 157–168.
- Headache classification committee of the International headache society. Classification and diagnostic criteria for headache disorders, cranial neuralgias and facial pain. Cephalalgia 1988; 8 (suppl. 7): 1–96.
- American Academy of Neurology: The utility of neuroimaging in the evaluation of headache in patients with normal neurologic examinations. Neurology 1994; 44: 1353–1354.
- Gronseth GS, et al. The utility of electroencephalogram in the evaluation of patients presenting with headache: A review of the literature. Neurology 1995; 45: 1263–1267.
- Becker WJ. Evidence based migraine prophylactic drug therapy. Can J Neurol Sci 1999; 26: (suppl. 3): 27–32.

● aktuálnosť ● komplexnosť ● personalizácia ● regionálnosť ● vzdelávanie

**Staňte sa užívateľmi portálu  
www.zdravcentra.sk**

Chcete si vytvoriť internetovú prezentáciu ordinácie?  
Hľadáte komplexné odborné informácie?

**zdravcentra.sk**  
PRIMÁRNA STAROSTLIVOSŤ

e-mail: [zdravcentra@zdravcentra.sk](mailto:zdravcentra@zdravcentra.sk)

ZENTIVA