

Nejčastější chyby v současné profylaxi migrény

MUDr. Ingrid Niedermayerová

Neurologie Brno, s. r. o., a II. neurologická klinika LF a FN Brno

Profylaktickou léčbu nasazujeme s cílem snížení frekvence, trvání a tíže záchvatů migrény. Terapie je zahajována zpravidla antiepileptiky nebo betablokátory, dále podle přítomnosti dalších onemocnění, například psychiatrických, rizik nežádoucích účinků (NÚ) a daných kontraindikací. V příspěvku jsou formou kazuistik probrány nejčastější chyby při výběru profylaktika vzhledem ke komorbiditám, při načasování a délce terapie.

Klíčová slova: migréna, profylaxe, topiramát, betablokátory, antidepressiva

The most common errors in current migraine prophylaxis: case reports

Prophylactic treatment is administered in order to reduce the frequency, duration, and severity of migraine attacks. The treatment is typically initiated with antiepileptic drugs or beta blockers; it is further based on the presence of other conditions, for example psychiatric ones, risks of adverse effects, and contraindications, if any. The article uses case reports to discuss the most common errors in choosing a prophylactic agent with respect to comorbidities, the timing and duration of the treatment.

Key words: migraine, prophylaxis, topiramate, beta blockers, antidepressants

Migréna patří mezi nejznámější primární bolesti hlavy a její celoživotní prevalence dosahuje u žen 18 % a u mužů 6 %. Migréna také patří na přední místo v žebříčku nefatálních onemocnění, která způsobují disabilitu pacientů, měřeno počtem ztracených roků v důsledku atak tohoto onemocnění, což je spojeno i s významnými ekonomickými náklady. Z tohoto důvodu je nezbytná správná léčba migrény, a to zejména v situacích, kdy dochází z nejrůznějších příčin k nárůstu četnosti, intenzity nebo délky záchvatů. Pak je nutné nasazení profylaktické léčby, abychom zabránili progresi onemocnění a komplikacím migrény, mezi něž patří především chronická migréna. Ta je často provázena nadužíváním akutní medikace s rozvojem lékově navozené bolesti hlavy (Medication Overuse Headache – MOH), která bývá obtížně terapeuticky ovlivnitelná.

Cíl profylaktické terapie

Cílem profylaktické léčby je především redukce frekvence, trvání a intenzity záchvatů migrény, zlepšení účinnosti akutní terapie, zabránění přechodu epizodické migrény do chronické formy onemocnění a omezení nadužívání akutní medikace. Za úspěšnou profylaxi považujeme redukcí počtu záchvatů o 50 %. Výsledkem účinné profylaxe je celkové zlepšení kvality života.

Tuto léčbu zahajujeme u pacientů, kteří trpí záchvaty migrény s více než čtyř-

mi dny s migrénou (MMD) měsíčně při jejich výrazné interferenci s denními aktivitami, dále pokud jednotlivé záchvaty trvají déle než 48 hodin, když je přítomna aura omezující kvalitu života nebo jestliže je neúčinná akutní terapie a hrozí její nadužívání. Další indikací je situace, kdy nelze podat účinnou akutní léčbu (triptany) z důvodu zdravotních kontraindikací při onemocnění srdce, arteriální hypertenzi a dále u podforem migrény: s kmenovou aurou, s prolongovanou aurou, u familiární hemiplegické migrény a při anamnéze migrenózního infarktu (Peatfield et Dodick, 2002).

Volba profylaktika

V současnosti při výběru profylaktika vycházíme z doporučení odborných společností (European Federation of Neurological Societies, 2009; American Headache Society a American Academy of Neurology, 2012). Podle výsledku studií můžeme rozdělit profylaktika na léky první a druhé volby a ostatní léky (Evers et al., 2009; Silberstein et al., 2012; Loder, Birch et Rizzoli, 2012). V léčebné strategii začínáme obvykle lékem první volby.

- Léky 1. volby: topiramát, valproát, metoprolol, propranolol.
- Léky 2. volby: bisoprolol, amitriptylin, venlafaxin, cinarizin.
- Ostatní léky: lisinopril, candesartan, gabapentin.
- Z přírodních látek: magnézium (doplňek stravy a podpůrná látka) nebo devětsil lékařský.

S příchodem biologické léčby v terapii migrény bylo publikováno rovněž doporučení Státního ústavu pro kontrolu léčiv České republiky podle návrhu Sekce pro diagnostiku a léčbu bolestí hlavy ČNS (SÚKL, 2019). Podle tohoto doporučení jsou preferována profylaktika z celkem pěti skupin:

- sk. 1: topiramát,
- sk. 2: valproát,
- sk. 3: β-blokátory: metoprolol, bisoprolol, propranolol,
- sk. 4: antidepressiva: tricyklická antidepressiva (amitriptylin), venlafaxin ze skupiny SNRI (Serotonin Norepinephrine Reuptake Inhibitors),
- sk. 5: blokátory vápníkového kanálu: flunarizin a cinarizin.

Při výběru druhého či dalšího profylaktika je třeba volit lék z jiné lékové skupiny, než bylo profylaktikum předchozí (málo účinné či netolerované). Vždy by měl být pacient alespoň 1x léčen antikonvulzivem (topiramát nebo valproát), pokud k nim není kontraindikován. Týká se to především valproátu, který je kontraindikován u žen ve fertilním věku z důvodu teratogenicity.

Strategie profylaktické léčby a nejčastější chyby

V následující části budou rozebrány základní principy profylaktické terapie a demonstrovány časté chyby na kazuistikách konkrétních pacientů.

Správné načasování a typ profylaxe

V případě navyšujícího se počtu MMD je třeba zahájit adekvátní profylaktickou léčbu, aby se zabránilo přechodu do chronifikace onemocnění, které je často spojeno s nadužíváním akutní medikace (MOH).

Kazuistika 1

Žena, rok narození 1972, migréna s aurou od r. 1997, nízká frekvence. Od r. 2007 došlo k navýšení četnosti na 10–12 dní v měsíci, proto byl nasazen topiramát 2×50 mg. Frekvence migrény se snížila na dvě ataky měsíčně s celkovým počtem 4–6 migrenózních dní. V roce 2013 nastalo zvýšení psychické zátěže, kdy se starala o nemocného otce, navýšil se počet migrenózních dní na deset v měsíci. V 5/2013 byl přidán metoprolol 100 mg denně, ale po třech měsících nebyl efekt, proto byl vysazen a pro zvýraznění depresivního ladění nasazen citalopram 20 mg denně od 10/2013. Při kombinaci topiramát 2×50 mg a citalopram 20 mg se stav částečně stabilizoval, citalopram byl vysazen v r. 2016. V r. 2017 došlo k úmrtí otce pacientky, situaci zvládla bez úpravy medikace, ale od 9/2018 nastalo psychické zhoršení. Proto byl znovu nasazen citalopram 20 mg 1×1, ale přesto nastal pozvolný nárůst četnosti atak migrény a v r. 2019 měla až 14 migrenózních dní v měsíci. Při záchvatu užívala kombinaci sumatriptan 100 mg + diazepam 2,5 mg + dexametazon 4 mg a střídala s ergotaminovými čípkami a nimesulidem. V 5/2019 byl vysazen topiramát a nasazen valproát v celkové dávce 450 mg. Nadužívání trvá. Při vyšetření v centru pro bolesti hlavy v 7/2019 byla navýšena dávka valproátu na 2×500 mg, podařilo se vysadit užívání benzodiazepinů, kortikoidů a ergotaminových čípků, zůstala na kombinaci sumatriptan 50 mg a indometacin supp. 100 mg, nadále však byla frekvence 10–12 dní v měsíci. Pacientka byla navržena na terapii erenumabem.

Komentář: U této pacientky nastalo několik chyb. Ve fázi navyšování atak zůstala monoterapie topiramátem, která už byla nedostačující. Vzhledem k psychické komponentě by bylo lepší nasadit venlafaxin, než citalopram a po-

nechat dvojkombinaci. Protože topiramát může zhoršovat psychické potíže, bylo by vhodnější ho mnohem dříve změnit za valproát. Další chybou bylo nasazení monoterapie nízkou dávkou valproátu ve fázi chronické migrény a MOH.

Délka a dávkování profylaxe

Profylaktická léčba trvá obvykle 6–12 měsíců, u chronické migrény s MOH často i déle. Hodnocení efektu je možné nejdříve za 2–3 měsíce a je to nezbytné pacientům vysvětlit. Adherence k profylaktické léčbě je dle studií nízká zejména u antikonvulziv a amitriptylinu a to z důvodu vedlejších projevů.

Kazuistika 2

Žena, rok narození 1980, migréna bez aury od 14 let, vazba na menses, astma bronchiale lehkého stupně, bez pravidelné medikace. V r. 2018 měla osm migrenózních dní v měsíci. V 6/2018 byl nasazen cinarizin 2×25 mg, který pacientka užívala jeden měsíc, nedošlo ke změně četnosti migrény, navíc udávala váhový přírůstek 2 kg a dále odmítla lék užívat, vyžádala si kontrolu dříve, již po dvou měsících. V 8/2018 nasazen topiramát 25 mg 0–0–1, užívala měsíc, dávku si nenavýšila, i když měla doporučeno postupně titrovat. Přečetla si příbalový leták a měla obavy z vedlejších účinků. Při další kontrole v 9/2018 dostala gabapentin 2×100 mg, efekt opět nebyl. Pacientka se obrátila na naše pracoviště. Po zhodnocení dosud užívané medikace a kontraindikací (betablokátor a valproát) byl pacientce nabídnut lisinopril 10 mg denně, postupně vytitrován na 20 mg denně, po třech měsících nastala redukce četnosti na čtyři migrenózní dny za měsíc s maximem výskytu při menses.

Komentář: Hlavní chybou bylo brzké vysazení profylaktika, když nebyl efekt v průběhu prvních týdnů po nasazení, a rychle se nasadila další profylaktika. Pacienti v průběhu několika měsíců vyzkoušejí několik preparátů a stav je hodnocen falešně jako neefektivita profylaxe.

Titrace léku

U většiny profylaktik je důležitá titrace léku. Začínáme nízkou dávkou, kterou je možno postupně zvyšovat podle tolerance pacienta a účinnosti.

Rychlé nasazení může vést k vedlejším projevům, pro které pacient lék dále užívat nechce. U některých pacientů může být účinná i nižší dávka (např. u topiramátu 50 mg, u metoprololu 50 mg), a není proto nutné dosáhnout stropové dávky.

Kazuistika 3

Žena, rok narození 1975, migréna bez aury. V r. 2015 udávala frekvenci 8–10 migrenózních dní v měsíci a obvykle tři ataky migrény. V 1/2016 jí byl nasazen metoprolol v dávce 50 mg 1× denně, ale pacientka udávala prekolapsové stavy, a proto byl po týdnu vysazen. Další týden pacientka navštívila jiné pracoviště, kde byl doporučen topiramát. Po pěti dnech, když navýšila na 2×25 mg denně, byla výrazně utlumena až mírně zmatená. Byla akutně ošetřena na nízkoprahovém příjmu neurologické kliniky, kde jí bylo doporučeno topiramát vysadit. Od 2/2016 pak byla léčená v centru pro bolesti hlavy. Pacientka se již obávala znovunasazení výše uvedených léků, i když jí bylo vysvětleno, že je nutné pozvolné nasazování. Byl vybrán venlafaxin, který byl nasazován postupně od 37,5 mg denně a postupně byl vydáván do 150 mg denně. Pacientka se výrazně zlepšila, protože se snížila četnost především těžkých záchvatů vyžadujících akutní lékařské ošetření.

Komentář: U této pacientky opět bylo chybou rychlé nasazování profylaktik bez správné titrace a rychlé střídání typu profylaxe. Léčba topiramátem měla být zahájena 25 mg na noc a teprve při dobré toleranci dále navyšována na 50 mg. Venlafaxin byl zvolen i vytitrován správně.

Volba první profylaktické terapie

Začínáme obvykle lékem první volby v monoterapii. V případě neúčinnosti nebo při kontraindikaci těchto léků či z důvodu komorbidit pacienta volíme léky druhé nebo třetí volby nebo kombinaci léků.

Kazuistika 4

Žena, narozená 1995, migréna bez aury od r. 2016. První neurologické vyšetření bylo v 5/2017, dostala sumat-

riptan, zpočátku s efektem, později udávala záchvaty až tří denní. Sumatriptan kombinovala s nimesulidem. V 8/2018 byla frekvence 8–10 migrenózních dní v měsíci, a proto byl nasazen zonisamid, který byl postupně vytitrován do dávky 2×50 mg. Efekt po čtyřměsíční léčbě však nebyl a nadále byla frekvence 8–10 migrenózních dní v měsíci. Pacientka byla v 1/2019 vyšetřena v centru pro bolesti hlavy, zonisamid byl vysazen a podán metoprolol v dávce 1×50 mg s efektem. Došlo k redukci na čtyři migrenózní dny.

Komentář: Chybou bylo vybrat u pacientky jako první profylaktickou léčbu off label lék.

Podobně se nedoporučuje začínat profylaxi léky, jako jsou gabapentin, pregabalin nebo SSRI (Selective Serotonin Reuptake Inhibitors) antidepressiva (s výjimkou dominující psychiatrické komorbiditidy).

Volba léku s ohledem na komorbiditu a možné NÚ profylaxe

Při výběru profylaktika si všimáme dalších onemocnění či dispozic pacienta (např. onemocnění psychiatrická, kardiovaskulární, metabolická, epilepsie, poruchy spánku) a vedlejších účinků podávaných léků, protože tyto mohou významně ovlivnit kvalitu léčby nejen negativně, ale i pozitivně.

Příklady nevhodného výběru profylaktika s ohledem na komorbiditu:

- zhoršení astmatu, rozvoj bradykardie či hypotenze při podání betablokátorů,
- změny tělesné hmotnosti při terapii topiramátem (hubnutí), při terapii valproátem nebo amitriptylinem (nárůst tělesné hmotnosti),
- zhoršení psychiky u pacientů s depresí či psychickou labilitou při terapii betablokátorů či topiramátem,
- manifestace arteriální hypertenze či tachykardie při léčbě venlafaxinem.

Kazuistika 5

Žena, narozená 1968, migréna od 16 let. V r. 2011 byla vyšetřena pro chronickou migrénu s nadužíváním kombinovaných analgetik (Ataralgin). V minulosti byla zkoušena následující profylaktika: topiramát – vysazen pro vedlejší projevy

(tlumení), valproát – vysazen pro vedlejší projevy (padání vlasů, nárůst tělesné hmotnosti). Od 1/2011 při frekvenci 16 migrenózních dní v měsíci byl nasazen metoprolol, postupně byl vytitrován až do dávky 200 mg. Došlo k redukci záchvatů na 7–9 migrenózních dní v měsíci s akcentací při menses. V 8/2012 přišla pro zhoršování četnosti migrény až na 12 migrenózních dní v měsíci. Vzhledem k dříve užívané profylaxi, kterou netolerovala, bylo rozhodnuto o nasazení venlafaxinu. Nasazení antidepressiva podpořil i fakt, že v minulosti byla léčena citalopramem pro depresivní syndrom. Proto bylo doporučeno v průběhu týdne metoprolol snížit a vysadit a současně nasazovat venlafaxin do dávky 75 mg denně. Při kontrole 10/2012 udávala redukci na devět migrenózních dní v měsíci. V 12/2012 pak volala ohledně výskytu papitací a vzestupu krevního tlaku. Na interní ambulanci jí bylo doporučeno vysadit venlafaxin, z důvodu možné příčiny vedlejších projevů. Po vysazení venlafaxinu se krevní tlak znormalizoval, ale objevovalo se občasné bušení srdce. Po domluvě s internistou byl znovu nasazen metoprolol, ale byla doporučena dávka 50 mg denně. Pacientka zpětně uvedla, že již v minulosti měla občasné palpitace, které neřešila. Po nasazení metoprololu palpitace zcela odezněly.

Komentář: U pacientky bylo chybou rychlé vysazení metoprololu, který užívala v dávce 200 mg. Kardiovaskulární vedlejší projevy u venlafaxinu nebylo bohužel možné dopředu předvídat, avšak dlouhodobá léčba vyšší dávkou betablokátoru zřejmě ovlivnila krevní tlak a po vysazení betablokátoru vedl snadněji venlafaxin k elevaci krevního tlaku i k palpitacím.

Vysazení medikace, která by mohla zhoršit migrénu

Nasazení hormonální antikoncepce (HAK) může dle typu migrény významně ovlivnit výskyt záchvatů. Kombinovaná HAK (ethinylestradiol-EE + syntetický progestin) může vést u žen trpících migrénou s aurou ke zhoršení stavu a v případě dalších rizikových faktorů až v krajním případě ke vzniku migrenózního infarktu. Proto jsou všechny formy kombinované HAK (perorální nebo lokálně podávané ve formě

náplasti či kroužku) u žen s migrénou s aurou kontraindikovány. Je možné podat čistě gestagenní typ HAK. U žen trpících migrénou bez aury je možné podat bez omezení oba typy HAK.

Kazuistika 6

Žena, narozená 1999. V dětství měla sinusitidy, příležitostně kuřačka (1–2 cigarety). GA: menses od 11 let, v 15 letech (2014) nasazena první HAK. Vystřídala několik druhů, vzpomíná si pouze na Lindinette (20 µg EE), po všech špinila, proto začátkem roku 2019 dostala preparát Ebelya (30 µg EE), špinění již neměla, ale zhoršila se jí pleť a gynekoložka změnila HAK na Yanella (30 µg EE). NO: Od r. 2014 jí vznikly jednostranné bolesti hlavy s nevolností, foto- a fonofobií a zchváceností. V r. 2017 měla poprvé před očima „fleký“, pak zrnutí jako v televizi, trvalo to 1 hod., pak začala silná bolest poloviny hlavy, zvracela, byla zcela paralyzovaná. Záchvat trval 1–2 dny. Byla vyšetřena u praktika, stav byl hodnocen jako migréna s aurou a dostala sumatriptan, který měl na ataky efekt. Následně se tyto záchvaty objevovaly 1× za 1–2 měsíce. V r. 2019 již byla frekvence záchvatů migrény 3× v měsíci (6–8 migrenózních dní), z toho většina byla s aurou. V 6/2019 byla vyšetřena v naší ambulanci, bylo zvažováno nasazení profylaxe. Po zhodnocení stavu bylo nejprve doporučeno vysazení kombinované HAK a po domluvě na gynekologii byl nasazen čistě gestagenní typ HAK. Došlo ke snížení četnosti atak migrény s aurou, takže nakonec bylo rozhodnuto o léčbě jednotlivých záchvatů a profylaxe zatím nebyla nasazována.

Komentář: Chybné bylo pokračování v podávání kombinované HAK, když došlo u mladé dívky k rozvoji migrény s aurou. Správným postupem je nejprve kombinovanou HAK vysadit, zhodnotit stav, pak teprve dle klinického stavu případně nasadit profylaxi migrény. Další chybou bylo, že pacientka přes užívání kombinované HAK kouřila, i když byla poučena o nevhodnosti kouření.

Závěr

Úspěch profylaktické léčby závisí nejen na dodržování výše diskutovaných pravidel, ale také na pečlivé edukaci pacienta k zajištění dostatečné compliance k této léčbě.

Literatura

1. Evers S, Afra J, Frese A, Goadsby PJ, Linde M, May A, Sándor PS. European Federation of Neurological Societies; EFNS guideline on the drug treatment of migraine-revised report of an EFNS task force. *Eur J Neurol* 2009; 16(9): 968–981.
2. Loder E, Birch R, Rizzoli P. The 2012 AHS/AAN Guidelines for prevention of Episodic Migraine: A Summary and Comparison With Other Recent Clinical Practice Guidelines.
3. Peatfield P, Dodick DW. Headaches. Fine Print, Oxford, 2002: 625.
4. Rasmussen BK, Jensen R, Schroll M, Olesen J. Epidemiology of headaches in a general population. *J Clin Epidemiol* 1991; 44: 1147–1157.
5. Silberstein SD, Holland S, Freitag F, Dodick DW, Argoff C, Ashman E. Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Headache Society. Evidence-based guideline update: pharmacologic treatment for episodic migraine prevention in adults: report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Headache Society. *Neurology* 2012; 78(17): 1337–1345.
6. SÚKL. Rozhodnutí o stanovení maximální ceny a výše a podmínek úhrady ze zdravotního pojištění léčivého přípravku Aimovig. Dostupné z: www.sukl.cz (cit. 31–12–2019).

Článek je převzatý z:
Neurol. praxi 2020; 21(5): 400–405

MUDr. Ingrid Niedermayerová

Neurologie Brno, s. r. o.,
a II. neurologická klinika LF
a FN Brno
Makovského náměstí 2, 616 00 Brno
ingrid.niedermayerova@gmail.com

