

Савремени приступ у лечењу мигрена

Д. Ђурић¹

Contemporary Approach to Treatment of Migraine

D. Đurić

Сажетак: Мигрене су обољење од кога болују милиони људи широм света. Мигрена значајно утиче на квалитет живота, здравствене трошкове и дневну продуктивност. Стотине студија и многобројни водичи су документовали различите приступе у лечењу било акутне било хроничне мигрене. Третман мигрене подразумева специфичну и неспецифичну терапију, укључујући опиоидне и неопиоидне аналгетике, триптани и ерготамине. Профилактичка терапија мигрена укључује од антиепилептика и антихипертензива до токсина ботулизма, тип А.

Посебна терапија мигрена се односи на децу, труднице и старе особе.

Акутне мигрене треба лечити сигурним, ефикасним и јефтиним лековима. Избор лека је индивидуалан и зависи од тежине и учесталости напада. Коришћење симптоматске терапије зависи од ефикасности и толерабилности и односи се на антиеметике, у пацијентата који поред мигрена имају и мучнину и повраћање. Ефикасност, функционални статус, придружени симптоми, учесталост напада и коришћење симптоматске терапије јесу важни параметри код избора медикамента за третмане акутних напада мигрене. Коришћење специфичних агенаса у терапији мигрене односи се на пацијентата код којих примена стандардних медикамента није дала очекиване резултате. Пацијенти који захтевају профилактичку терапију имају различите терапијске опције. Присуство коморбидитета може помоћи у избору оног профилактичког агенаса који ће дати највећи терапијски ефекат.

Summary: Migraine headache is debilitating disorder that affects millions of people all over the world. The diagnosis of migraine can significantly affect quality of life, health care costs and daily productivity. Hundreds of trials and many guidelines have documented various approaches to migraine management, whether via acute treatment or chronic migraine prophylaxis. Acute or abortive migraine management encompasses specific and nonspecific migraine therapeutics, including nonopioid and opioid analgesics, triptans and ergotamines. Prophylactic migraine management data open the pharmacological spectrum from antiepileptics and antihypertensive agents to botulinum toxin type A.

Special considerations for migraine management also must be applied in various populations including children, pregnant women and the elderly.

Acute migraines should be managed with safe, effective and inexpensive medications for acute attacks and severity. Drug choice should be individualized and based on frequency and severity of attacks. The use of abortive therapy depends on its efficacy and tolerability and should be considered along with antiemetics in patients suffering from migraines associated with severe nausea and vomiting. Efficacy, functional status, associated symptoms, headache recurrence rate, and use of rescue medications are important considerations when selecting appropriate therapy to manage acute migraine attacks. Use of migraine specific agents continues to be reserved for patients who fail initial treatment with non specific agents. Patients requiring prophylactic treatment have a wide variety of current options. Comorbid conditions may be considered in helping to determine which

1 Прим. др Даница Ђурић, специјалиста опште медицине, Дом здравља Савски Венац, Београд

Разматрања профилактичке терапије мигрене у будућности укључује комбинацију профилактичке терапије и биљних препарата. Примена додатне терапије представља наду за оне пацијенте који болују од мигрене а чији се симптоми не могу контролисати. На крају, последњи циљ у терапији мигрене јесте обезбедити индивидуалну и ефикасну терапију.

Кључне речи: мигрена, терапија.

Увод

Главобоља је једна од најчешћих тегоба која се јавља код 10% особа у популацији западне хемисфере и због које се скоро 30% пацијената обраћа лекару примарне здравствене заштите. У неком тренутку свог живота, главобољу доживљава 70 до 95% особа, а свега 55% се обраћа лекару за помоћ. Више од један проценат амбулантних прегледа, рачунајући и прегледе хитне службе, реализује се због главобоља. Главобоља се најчешће јавља код особа старих 20 до 40 година, а затим инциденца стабилно опада са старењем.

Мигрена је херeditарни пароксизмални поремећај који потиче из једара можданог стабла.

Од других примарних и секундарних главобоља разликује је класичан скуп симптома који обухвата једнострану и жестоку пулсирајућу главобољу, фонофобију и осмофобију, као и пролазне неуролошке симптоме које означавамо термином аура.

Епидемиолошке студије показују да је годишња инциденца мигрене 370 на 100.000 особа, а преваленца 10 до 12% у популацији економски развијених земаља, и то 4,8% код мушкараца и 14,6% код жена. Током детињства преваленца мигрене подједнака је код оба пола. Међутим, од пубертета мигрена је два до три пута чешћа код жена. Под утицајем хормона инциденца мигрене расте у менархи и током менструације, а пада током менопаузе и трудноће. Врх преваленце мигрене је у четвртој и петој деценији и једнак је код оба пола, док током даљег живота преваленца опада. Мигрена је чешћа у нижим социјално-еко-

profilactic agent will potentially produce the greatest overall treatment effect.

Future consideration in migraine prophylaxis include further evaluation of the effects of combination prophylactic therapy as well as herabal therapeutics. The approval of additional agents for maneing migrains instills hope for many migrains sufferers whose symptoms remain uncontrolled. Overall, the ultimate goal of migraine to provide individualized and effective care.

Key words: migraine, therapy.

номским групама и код особа нижег образовања, које се међутим ређе обраћају лекару за помоћ.

Атак мигрена преципитирају поремећаји ритма будности – спавања, хипогликемија, хормонске промене. Утицај нутритивних фактора, са изузетком алкохола, широко варирају међу особама с мигреном.

Уз мигрену се, као коморбидитети, описују различите болести:

- психијатријске болести: депресија, анксиозност, атаци панике, неуротичност, склоност ка суициду,
- неуролошке болести: епилепсија, мождани удар, мултипла склероза, поремећаји спавања,
- системске болести: астма, артеријска хипотензија, хипертензија, иритабилни колон, улкусна болест.

Мигрена без ауре

Ранији називи ове главобоље су обична мигрена или hemicrania simplex. Типичне особине ове главобоље су:

1. најмање пет напада,
2. атак главобоље траје 4–72 сата,
3. главобоља има најмање две од следећих особина:
 - унилатерална локализација;
 - пулсирајући квалитет;
 - умерен или јак интензитет бола;
 - погоршање са рутинским физичким активностима или избегавање истих;
4. током главобоље присутно је бар нешто од наведеног:

- мучнина са или без повраћања;
 - фотофобија или фонофобија;
5. не може се приписати другом поремећају.

Ово је најчешћи подтип мигрене и обухвата скоро 85% болесника са главобољом. Има већу просечну учесталост и често је менструално повезана.

Мигрена са ауром

Аура је атак реверзибилних фокалних неуролошких симптома који се обично, постепено развијају током 5 до 20 минута и трају мање од 60 минута, са особиним да се понављају у сваком нападу мигрене. За овим феноменом, најчешће у року од 60 минута, следи главобоља, међутим главобоља може да почне пре или истовремено са ауром. За постављање ове дијагнозе потребно је најмање два напада са описаним особинама.

Овај подтип мигрене се јавља код 15% особа са мигреном. Аура се може јавити у облику визуелних, сензитивних и моторних феномена, поремећаја говора или функционисања можданог стабла. Најчешћа је визуелна аура која се јавља код 99% особа које имају мигрену са ауром.

У визуелној аури описују се скотоми, геометријске форме које блеште, а могуће су и визуелне халуцинације или искривљене слике предмета. Од сензитивних феномена описују се парестезије, најчешће осећај мравињања или утрнулости шаке која се пење уз руку, а затим захвата лице, усне и језик.

Код базиларне мигрене најчешће су присутни дизартрија, вертиго, тинитус, хипакузија, диплопије, визуелни симптоми, атаксија, снижење нивоа свести, билатералне парестезије.

Посебан диференцијално дијагностички проблем представљају ауре које нису праћене главобољом и захтевају допунска дијагностичка испитивања да би се искључио транзиторно исхемични атак.

Компликације мигрене

Хронична мигрена се јавља петнаест и више дана месечно у периоду дужем од три месеца, са атацима главобоље који трају дуже од четири сата. Око 90% ових болесника су жене са податком о раној епизодичној мигрени без ауре која је почела у адолесцентном добу. Током периода који обично траје четири до десет година мигренска главобоља постаје чешћа, интензитет бола мањи, а удружени феномени (фотофобија, фонофобија, наузеја) мање интензивни и ређи. Остале карактеристике мигрене, као што су менструално погоршање и једнострана локализација бола, могу да се одржавају и у хроничној форми. Око 80% болесника са хроничном мигреном су депресивни, а велики број њих прекомерно употребљава симптоматску терапију: обичне и комбиноване аналгетике, опијате, ерготаминске препарате или триптани. Прекомерна употреба лекова доводи до зависности, а саму главобољу чини рефрактерну на профилактичку терапију. Када се обустави аналгетска терапија развијају се симптоми зависности и период са повећаном фреквенцом главобоља. После овога следи опоравак, и често смањење нивоа главобоље на ниво пре трансформације. Дијагностички критеријум за постављање дијагнозе ове главобоље захтева да болесник у периоду дужем од три месеца користи чешће од десет дана у месецу ерготаминске препарате, триптани, комбиноване аналгетике или опијате, односно чешће од петнаест дана у месецу обичне аналгетике.

Терапија мигрене

Болесници са хроничном мигреном се лече увођењем профилактичке терапије, а болесници код којих, поред хроничне мигрене, постоји и проблем прекомерне употребе аналгетика морају се прво детоксиковати, а затим се уводи профилактичка терапија. Када се обустави аналгетска терапија развијају се симптоми зависности и период са повећаном фреквенцом главобоља. После овог периода увек следи опоравак и често смањење фреквенца главобоље на ниво пре трансформације. Дијагно-

стицки критеријум за постављање дијагнозе ове главобоље захтева да болесник у периоду дужем од три месеца користи чешће од десет дана у месецу ерготаминске препарате, триптане, комбиноване аналгетике или опијате, односно чешће од петнаест дана у месецу обичне аналгетике.

Болесници са хроничном мигреном се лече увођењем профилактичке терапије, а болесници код којих поред хроничне мигрене постоји и проблем прекомерне употребе аналгетика морају се прво детоксиковати, често хоспитално, а затим се уводи профилактичка терапија.

Мигренски статус је онеспособљавајући атак мигрене без ауре са главобољом јаког интензитета која траје дуже од 72 сата. Могуће је и пролазно олакшање које траје краће од четир сата и јавља се током сна или употребом аналгетика. Терапија мигренског статуса се спроводи у болничким условима.

Циљ терапије атака јесте да се болесник за два сата ослободи бола и да нема повратну галвобољу током следећа 24 часа.

Акутна терапија је индикована код свих болесника са мигреном, чак и код оних који користе профилактичку терапију. Изузетно је важно да се терапија примени што пре, када је код највећег броја болесника у нападу мигрене бол још увек благ или умерен.

Као терапијска стратегија, стратификована терапија, што значи она која је одабрана према јачини атака мигрене, показала се супериорном у поређењу са терапијом корак по корак у којој су прво примењени аналгетици и антиеметици, а затим триптани.

Током атака мигрене, због гастричне стазе са одложеним гастричним пражњењем, боље се ресорбују лекови примењени парентерално, ректално или у облику назалног спреја.

Комбиновање метоклопрамида, у дози од 10 до 20мг, са осталим лековима у терапији мигрене поправља ресорпцију ових лекова. Многи антиеметици су као монотерапија ефикасни у атаку. Неуролептици, због антиеметичког деловања, могу се користити као додатна терапија у форми таблета, супозиторија или интрамускуларних инјекција, а примењени интравенски и као монотерпија, хлорпромазин 10-20мг у 20-30мл NaCl.

Фармакотерапија акутног напада може бити неспецифична и специфична.

Неспецифична се користи за контролу бола и удружених симптома мигрене као и других болних поремећаја. Ова група обухвата аналгетике, нестероидне антиинфламаторне лекове и опијате. Специфична терапија контролише мигренски напад, и обухвата ерготамине, ди-хидроерготамин и триптани.

НСАИЛ су најчешће коришћени лекови у терапији мигрене и многи болесници су их већ користили пре него што су се обратили лекару. Самостално или комбиновани са метоклопрамидом, у дози 10 до 20мг, ефикасна су терапија умерених и блажих облика мигрене.

Комбинација аспирина и метоклопрамида је ефикасна терапија атака мигрене која се добро толерише. Ефикасност ове терапије је једнака ефикасности суматриптана и супериорна је у односу на ДХЕ.

Дозе лекова у терапији атака мигрене:

- Аспирин 900–1.000мг, иницијална доза 900–1.000мг, поновљена;
- Парацетамол 1.000мг, иницијална доза 1000мг, поновљена;
- Напроксен 825мг, иницијална доза 550мг, поновљена;
- Ибупрофен 1.200мг, иницијална доза 400мг, поновљена;
- Кетопрофен 100мг, иницијална доза;
- Диклофенак и.м. 75мг.

Препоручене дозе ергот алкалоида у терапији атака мигрене:

- Иницијалне дозе:
 - ДХЕ ампуле, 0,5мг, 0,5–1мг;
 - ДХЕ назални спреј, 1мг, 1мг;
 - Ерготамин таблете, 2мг, 2мг;
 - Ерготамин + кофеин, 1–2мг.
- Поновљене дозе (мг):
 - ДХЕ ампуле, 0,5–1мг, поновити након 60 минута, максимална доза 3мг;
 - ДХЕ назални спреј, 1мг, поновити после 15 минута, максимална доза 2мг;
 - Ерготамин, 2мг, поновити након 30 минута, максимална доза 6мг;
 - Ерготамин + кофеин, 1-2мг, поновити после 30 минута, максимална доза 6мг.

Интравенско понављање ДХЕ у болничким условима, током три до седам дана је ефикасна и сигурна терапија тешких, протрахованих и резистентних главобоља као што су мигренски статус, трансформисана мигрена и рекурентне главобоље. Најчешћи нежељени ефекат ДХЕ је мучнина те се препоручује истовремена употреба или премедикација антиеметиком.

Нежељени ефекти ерготамнских препарата су мучнина, повраћање, исхемија коронарних артерија која може изазвати Prinzmetal-ову ангину или инфаркт миокарда, као и исхемију екстремитета. Због тога је доза у појединачном атаку ограничена на 6 таблета од 1мг, односно 2 супозиторије за 24 часа. Код оболелих од мигрене најчешћи нежељени ефекат примене ергот алколоида је трансформација из епизодичне форме болести у хроничну главобољу.

Триптани су лекови избора у терапији тешких атака мигрене:

- Суматриптан, таблете 50мг и 100 мг;
- Суматриптан, субкутано 6мг;
- Суматриптан, назално 20мг;
- Суматриптан, супозиторије 25мг;
- Золмитриптан, таблете 2,5мг и 5мг;
- Елетриптан, таблете 40мг и 80мг.

Најчешћи нежељени ефекти примене триптана су осећај слабости. Због вазоконстрикције, контраиндиковани су код особа са исхемијом, хемиплегичном или базиларном мигреном, болести периферних артерија, особа с неконтролисаним хипертензијом, код особа које користе МАО препарате или су их користили у протекле две недеље, као и регот препарате у протекла 24 сата. Контраиндиковани су током трудноће и дојења. Максимална дневна доза је приближно једнака двострукој дози која је препоручна за сваки облик лека.

Наркотички аналгетици нису лекови првог избора због могућности развоја зависности. Не препоручује се примена чешћа од једном недељно.

Препоручују се женама са менструалним мигренама, а контраиндиковани су код старих и трудница. Користе се меперидин 75мг до 100мг, хидроморфин хидрохлорид 4мг, морфин сулфат 10мг, итд.

Профилактичка терапија

Профилакса мигрене има за циљ смањење учесталости и интензитета напада главобоље, повећање ефикасности акутне терапије, чиме се поправља квалитет живота људи који пате од мигрене.

Пре увођења профилаксе треба утврдити следеће:

- установити дијагнозу мигрене;
- утврдити утицај мигренских напада на квалитет живота;
- утврдити коморбидитете;
- продискутовати с болесником све аспекте профилактичке терапије, посебно могуће нежељене ефекте;
- мотивисати болесника да активно учествује у лечењу, вођењем дневника главобоље;
- започети ниским дозама лекова и постепено их повећавати;
- променити лек само ако није ефикасан после довољно дугог периода примене или уколико се појаве нежељени ефекти;
- водити рачуна о интеракцији акутне и профилактичке терапије.

Болеснику се саветује да користи дневник у којем ће бележити учесталост и тежину напада мигрене, као и коришћену акутну терапију. На контролним прегледима, који се обављају на два до три месеца, путем дневника се прати ефикасност профилактичке терапије. Ефективна профилактичка терапија се спроводи шест до 12 месеци, па се постепено укида.

Лекови избора у профилакси:

А. Блокатори бета адренергичких рецептора:

- пропранолол 40–320мг;
- метпролол 50–200мг;
- ателолол 50–200мг;
- тимолол 10–20мг;

Б. Антидепресиви:

- амитриптилин 10–150 мг

В. Антиепилептици:

- валпроат 500–1500мг;
- топирамат 50–200мг;
- габапентин.

Г. Блокатори калцијумских канала:

- верапамил 240–320мг;

Д. Серотонински антагонисти:

- метизергид 6–8мг;
- пизотифен 3мг;

Ђ. НСАИЛ:

- ацетил салицилна киселина 1300мг;
- кетопрофен 150мг;
- наприксен 500мг;

Е. Нефармколошка терапија:

- магнезијум 400–600мг;
- рибофлавин 400мг;
- ботулински токсин 25–75.

Закључак

Мигрена значајно утиче на квалитет живота, здравствене трошкове и дневну продуктивност, тако да су рађене стотине студија и на-

прављени водичи како би се приступило лечењу, како акутне тако и хроничне мигрене. Третман подразумева специфичну и неспецифичну терапију, укључујући и профилаксу према индикацијама.

Акутне мигрене треба лечити сигурним, ефикасним и јефтиним лековима. Избор лека је индивидуалан и зависи од тежине и учесталости напада. Коришћење симптоматске терапије зависи од ефикасности и толерабилности и односи се на антиеметике у пацијента који поред мигрена имају и мучнину и повраћење. Коришћење специфичних агенаса се односи на пацијенте који захтевају профилактичку терапију. Разматрање профилактичке терапије у будућности укључује комбинацију профилактичке терапије и биљних препарата. Примена додатне терапије представља наду за пацијенте који болују од мигрена, а чији се симптоми не могу контролисати. Последњи циљ у терапији мигрене је обезбедити индивидуалну и ефикасну терапију.

Литература

1. Водичи добре праксе: Главобоље. Београд, 2005.
2. Harrison DL, Salack MK: Meta-analytic review of the effect of subcutaneous sumatriptan in migraine headache, 1998.
3. Markley HG: Chronic headache: appropriate use of opiate analgetcs. Neurology, 1994.
4. Silberstein SD, Goadsby PJ: Migraine: preventive treatment. Cephalgia, 2002.
5. Davenport R: Acute headache in the emergency department. Neurosurg Psychiatry, 2002.