

Léčba migrény během gravidity

Jolana Marková¹, Alena Linhartová²

¹Neurologická klinika FTN sP, Praha

²Nemocniční lékárna FTN sP, Praha

Primární bolesti hlavy, zvláště migréna a tenzní bolesti hlavy jsou u žen v produktivním věku velmi časté. Článek se zabývá specifickou situací žen – migreniček v období gravidity, kdy je vznik a rozvoj různých typů bolestí hlavy ovlivněn hormonální situací organismu. Většina studií i klinická praxe potvrzují, že asi u 70 % migreniček v graviditě se migréna zlepšuje, zvláště během druhého a třetího trimestru. Toto konstatování se týká migrény bez aury. Ženy s migrénou s aurou mají častěji záchvaty i v graviditě. Pokud se první záchvat migrény objeví až během gravidity, jedná se většinou o migrénu s aurou. V tomto případě je nutné vyloučit některou ze sekundárních bolestí hlavy jako je cerebrální venózní trombóza, jiná cévní příhoda mozková nebo počínající eklampsie. Neexistuje žádný důkaz o tom, že by migréna s aurou nebo bez aury měla nějaký negativní následek pro plod.

Užití léčiv v graviditě je vždy balancováním mezi užitkem a rizikem – podání každého léku by tedy mělo být pečlivě zváženo. Druhá část textu se proto věnuje otázkám bezpečnosti použití vybraných léčiv či lékových skupin v léčbě akutního záchvatu migrény a okrajově též použití léčiv v profylaktickém režimu.

Klíčová slova: migréna, gravidita, akutní medikace v graviditě, profylaktická medikace v graviditě.

Treatment of migraine during pregnancy

Primary headache disorders, particularly migraine and tension headaches, are very common in women in the childbearing age. The article deals with a specific situation of women with migraine during the period of pregnancy when the development and progression of various types of headache disorders is affected by the hormonal situation of the organism.

Most studies as well as the clinical practice confirm that in about 70 % of female migraine sufferers their migraine improves, particularly during the second and third trimesters. This observation applies to migraine without aura. Women with migraine with aura more frequently suffer from attacks in pregnancy as well. If the first migraine attack occurs no sooner than during pregnancy, it typically is migraine with aura. In that case, it is necessary to rule out some of the secondary headache disorders, such as cerebral venous thrombosis, another cerebrovascular accident or incipient eclampsia. There is no evidence that migraine with aura or without aura has any negative impact on the fetus.

The use of medications in pregnancy always means balancing between benefit and risk; therefore, the administration of each medication should be considered carefully. Thus, the second part of the article deals with the safety issues of the use of selected medications or medication groups in treating acute migraine attacks and, partially, with the use of medications in a prophylactic regimen.

Key words: migraine, pregnancy, acute medications in pregnancy, prophylactic medications in pregnancy.

Klin Farmakol Farm 2011; 25(1): 41–44

Úvod

Primární bolesti hlavy, zvláště migréna a tenzní bolesti hlavy jsou u žen v produktivním věku velmi časté. Tenzní bolesti hlavy jsou většinou mírné intenzity, dobře zabírají na běžně dostupné léky a ustoupí často i bez užití medikace. Lékařskou pomoc pro tenzní bolesti hlavy proto vyhledá jen minimum gravidních žen. Pokud vyhledají lékaře, je to proto, že se obávají použít léky, které obvykle užívají. Přicházejí proto s otázkou, která analgetika mohou použít. Naopak záchvat migrény může být velmi nepříjemný, s intenzivní bolestí, doprovázený nevolností a zvracením. O pomoc lékaře z těchto důvodů požádá podstatně více žen. Je známo, že migrénou nejvíce trpí lidé ve věku 25–45 let, počet žen převažuje v tomto věkovém období nad muži asi trojnásobně (1). Odhadem tedy asi čtvrtina všech žen v produktivním věku trpí migrénou a často potřebují pro období gravidity radu. Ve věku nad 55 let pak výskyt migrény výrazně klesá jak u žen, tak i u mužů (2).

Migréna je charakterizována záchvaty bolestí hlavy s vegetativním doprovodem. Bolest má většinou pulzující charakter, je narůstající intenzity až do silné nebo velmi silné bolesti. Nejčastěji je jednostranná, má charakter hemikranie, kdy se bolest z oblasti jednoho spánku rozšíří do celé jedné poloviny hlavy. Méně často může být i oboustranná. Někdy také migréna začíná v oblasti šíje a propaguje se dále do temene a do spánku. Strany postižené bolestí se většinou střídají. Záchvat bolesti je doprovázen přecitlivělostí na světlo, hluk, pacienti mají nauzeu a některí zvracejí. Stav je podstatně zhoršován fyzickou aktivitou, proto pacienti v migrenózním záchvatu setrvávají nejraději v úplném klidu, v temné a tiché místnosti.

Migréna je chronické onemocnění, mezi záchvaty je nemocný zcela bez obtíží. Záchvat migrény může být vyprovokován množstvím různých vlivů. Specificky u žen to jsou pohlavní hormony, s jejichž měnící se hladinou

během fyziologického menstruačního cyklu, během gravidity a laktace se mění i frekvence a tíže migrenózních záchvatů. Vliv může být jak pozitivní, tak i negativní. Mezi průběhem hormonálního cyklu a výskytem migrény je prokázána významná závislost. Na výskyt migrenózního záchvatu má dále nepochybně vliv i podávání hormonální antikoncepce (HAK) a hormonální substituční terapie (HRT). K tomu se samozřejmě přidávají i nehormonální podněty, které mohou dopomoci k překročení prahu pro vznik migrenózního záchvatu. Pro ověření závislosti záchvatu migrény na fázi cyklu je důležitým pomocníkem diář pacientky se záznamem četnosti a intenzity záchvatů, sledováním menstruačního cyklu a užití medikace (3).

Migréna a těhotenství

Těhotenství a laktace potlačují ovulaci a menstruační cyklus a změna hormonální

ho prostředí ovlivní u většiny žen i migrénu. Začátkem těhotenství zajišťuje sekreci estrogeneru a progesteronu corpus luteum, po 10–12 týdnech těhotenství produkuje již placenta dostatečné množství progesteronu a estrogeneru k zajištění gravidity, hladiny těchto hormonů se během gravidity zvyšují. Placenta a fetální tkáň slouží jako zdroj estradiolu, do jedné hodiny po porodu pak hladiny estradiolu klesnou o téměř 80 %. Hladiny estradiolu, obdobné též v časně folikulární fázi, je dosaženo asi 35 hodin po porodu.

Většina studií i klinická praxe potvrzují, že asi u 70 % migreniček v graviditě se migréna zlepšila (4), zvláště během druhého (83 %) a třetího trimestru (87 %). Soudí se, že je to důsledek stabilních hladin estrogeneru během tohoto období. Nelze ovšem předpokládat, že mechanismus zlepšení je takto jednoduchý, během gravidity dochází k dalším změnám v celém organismu, které mohou ke zlepšení přispět, jako je například zvýšená hladina endorfinů nebo změněná glukózová tolerance.

Ženy, které mají migrénu bez aury a měly před graviditou záchvaty během začátku krvácení, se během gravidity zlepšily nejvíce, zlepšení vydrží během celé doby gravidity a kojení a původní obtíže se vrací většinou s nástupem menstruace. Záchvaty migrény se vrací po prvním měsíci po porodu asi u 50 % žen-migreniček, které nekojí, což je vysvětlováno náhlým poklesem estrogeneru po porodu.

Ženy s migrénou s aurou mají častěji záchvaty i v graviditě. Také, pokud se první migrenový záchvat objeví až během gravidity, jedná se většinou o migrénu s aurou. Ovšem je třeba s jistotou prokázat, že se opravdu jedná o migrénu a nikoliv o některou ze sekundárních a potenciálně nebezpečných bolestí hlavy, které mohou jako migréna s aurou vypadat. Diferenciálně diagnosticky je tedy nutné vyloučit některou ze sekundárních bolestí hlavy jako je cerebrální venózní trombóza, jiná cévní příhoda mozku nebo počínající eklampsie.

Neexistuje žádný důkaz o tom, že by migréna s aurou nebo bez aury měla nějaký následek pro plod (5, 6). Proto, pokud žena dostane první migrenózní záchvat během gravidity a jsou spolehlivě vyloučeny jiné příčiny, je jí třeba co nejdříve vysvětlit, že migréna není hrozbou pro těhotenství, ani pro dítě. V graviditě by neměly být užívány žádné rostlinné léky či čaje, které nebyly doporučeny odborníkem, protože některé rostlinné přípravky mohou způsobit i potrat nebo mít teratogenní účinek. V obecném povědomí se totiž tyto přípravky považují za neškodné, ale

většina z nich není, na rozdíl od léků, zkoumána z hlediska bezpečnosti.

Prekoncepční poradenství

Podle Loderové (7) by měly ženy s migrénou, které plánují graviditu, užívat denně kyselinu listovou v dávce 0,4 mg pro snížení rizika defektů neurální trubice. Považuje to za zvláště důležité u žen, užívajících kombinovanou analgetiku a soli kyseliny valproové či kyselinu valproovou, které interferují s metabolismem folátů. Pokud se žena rozhodne pro graviditu, měla by být případná preventivní léčba migrény vysazena. Prekoncepční období je také nejvhodnější doba pro trénink nefarmakologického zvládnutí migrenózního záchvatu. Z nemedicinských technik v terapii je možné léčebné užití akupunktury, dále jóga, masáže nebo relaxační techniky. Z relaxačních technik však profitují nejvíce ty pacientky, které začaly s jejich nácvikem již v období plánované gravidity a které, pokud ke graviditě dojde a záchvat se objeví, vědí jak postupovat.

Je důležité vědět, že neexistují žádné doložené údaje pro vyžadování delšího období bez preventivní léčby před otěhotněním. Pokud pacientka s migrénou užívá profylaktickou léčbu migrény a má zájem o graviditu, je možné začít se snahou o graviditu hned po vysazení této léčby (7). Obecně lze také doporučit zdravý životní styl, pravidelné jídlo, dostatek spánku, nekouření, omezení stresů. Doporučit lze i vhodnou fyzickou aktivitu, cvičení či chůzi dle zvyklostí ženy. Diety se během tohoto období nedoporučují.

Léky v graviditě

Použití léčiv v těhotenství je otázkou bezpečnosti postihující jak teratogenní potenciál léčiv (riziko vzniku vývojových vad), tak neteratogenní aspekty nepříznivého působení léčiv na plod i matku (např. riziko poporodního krvácení).

Možnosti předregistračního testování léčiv u těhotných žen jsou z etických důvodů značně limitované. Na významu proto nabývá postmarketingové sledování jejich bezpečnosti. Spolehlivých, jednoznačných dat je nicméně obecně velmi málo a výrobci se často jistí neurčitou formulí připouštějící použití léčiva v případech, kdy benefit převažuje nad rizikem.

Následující text uvádí informace o použití vybraných léčiv a lékových skupin v graviditě, a to takových, které přicházejí při rozvaze o léčbě migrenózní bolesti u těhotných žen v úvahu. Není-li přímo v textu uvedeno jinak, jsou tyto informace kompilovány ze základních literárních pramenů specificky orientovaných na problematiku použití

léčiv v těhotenství (8, 9, 10) a z firemní literatury (SPC monokomponentních léčivých přípravků obsahujících jmenované účinné látky).

Paracetamol. Krátkodobé podávání terapeutických dávek je považováno za bezpečné, výrobci v ČR však nedoporučují (nicméně nekontraindikují) podání v 1. trimestru. Odborné informační zdroje se většinou shodují, že paracetamol lze považovat za analgetikum volby v těhotenství.

Kyselina acetylsalicylová (ASA). Je možné, že expozice ASA v perikoncepčním období může zvýšit riziko potratu. Zdá se však, že jednorázové podání ASA v 1. a 2. trimestru gravidity lze připustit. Ve 3. trimestru je třeba se vyvarovat podání ASA pro riziko předčasného uzavření ductus arteriosus, riziko prodloužení těhotenství a porodu a riziko hemoragických komplikací během porodu u matky i novorozence.

Nesteroidní antirevmatika (NSA). Některé studie (ne však všechny) poukazují v souvislosti s použitím NSA v těhotenství na možný vyšší výskyt kardiálních defektů. Stejně jako u ASA je možné, že expozice NSA v perikoncepčním období může zvýšit riziko potratu (což je vysvětlováno tím, že inhibice systézy prostaglandinů by mohla inhibovat implantaci vajíčka (6). Ve 3. trimestru je třeba vyvarovat se podání NSA opět ze stejných důvodů jako u ASA a navíc i pro riziko renální dysfunkce s progresí do renálního selhání a riziko plicní hypertenze.

Metamizol. Většina studií hodnotících použití metamizolu u těhotných žen byla buď zatížena metodologickými nedostatky, nebo poskytovala výsledky na hranici statistické významnosti. Použití v 1. trimestru se proto nedoporučuje, v 2. trimestru lze použít pouze po posouzení poměru risk/benefit. Metamizol je sice pouze slabým inhibitorem syntézy prostaglandinů, nicméně jeho použití ve 3. trimestru je z tohoto důvodu kontraindikováno (stejně jako u NSA).

Kodein. Neočekává se, že by jednorázové podání kodeinu v terapeutické dávce vedlo ke vzniku vrozených anomálií. Obecně je však v případě opioidů nutné vyvarovat se podání vyšších dávek nebo několikadenní léčby v období těsně před porodem nebo v průběhu porodu, které může vést k útlumu dechu či k syndromu z odnětí u novorozence. Dále existuje riziko prodloužení porodu.

Tramadol. Ačkoliv studie na zvířatech neprokázaly v běžných terapeutických dávkách teratogenní účinek tramadolu, s použitím u lidí jsou pouze minimální zkušenosti limitované na podávání během porodu. Jako u jiných opi-

oidů je třeba při použití vyšších dávek nebo několikadenní léčbě v období těsně před porodem počítat s rizikem rozvoje abstinenčních příznaků či útlumu dechu u novorozence (dle některých prací je však jen minimální).

Dihydroergotamin, ergotové přípravky.

Použití těchto látek je během gravidity absolutně kontraindikováno pro riziko hypoxického poškození a růstové retardace plodu v důsledku signifikantního poklesu průtoku v placentárním řečišti. Rovněž může dojít k nebezpečnému zvýšení tonu dělohy (11).

Triptany. Obecně u všech triptanů je k dispozici velmi málo dat o jejich použití v těhotenství, proto nelze učinit jednoznačný závěr (tj. riziko spolehlivě potvrdit či vyloučit, event. definovat podmínky, za jakých je riziko relevantní). Nejvíce dat má sumatriptan: Nezdá se být pravděpodobné, že by běžné terapeutické dávky sumatriptanu vedly k zásadnímu riziku teratogenity u lidí. Bezpečné se z tohoto hlediska zdá být použití zejména v 1. trimestru, kdy nebyl pozorován výskyt malformací vyšší než v běžné populaci ani žádný zřetelný trend, týkající se typu malformace. Zároveň nelze vyloučit jiné nežádoucí účinky na plod, vedoucí například k negativnímu vlivu na prokrvení placenty (vasokonstriční účinky) nebo k předčasnému porodu a nižší porodní váze. V různých registrech, které byly nejčastěji založeny farmaceutickými firmami – například pro sumatriptan a naratriptan firmou GSK – byly sledovány průběhy gravidit i narozené děti matek, které během gravidity sumatriptan užíly. Sledování bylo rozděleno i podle trimestru, kdy byl sumatriptan matkou užit. Doposud z dat, která jsou k dispozici, nevyplývá riziko teratogenity. Bylo však zjištěno, že matkám, které užíly sumatriptan v posledním trimestru, se častěji narodily děti s nižší porodní vahou nebo došlo k předčasným porodům, což může být následkem vasokonstričního působení sumatriptanu na placentární řečiště.

Proto se v současné době považuje za možné (i podle SPC) užít sumatriptan v období prvního a druhého trimestru po zvážení přínosu a rizika pro pacientku. Ženy, které přijdou s obavami, že v počátcích gravidity užíly sumatriptan, ať již o graviditě ještě nevěděly nebo pro velkou intenzitu záchvatu, je možné uklidnit. Na druhou stranu je třeba každou gravidní migreničku upozornit, že jisté riziko existuje a rozhodně není vhodné užívat sumatriptan často. I vlastní zkušenosti ukazují, že u ojedinělých těžkých záchvatů migrény benefit užití sumatriptanu převažuje rizika, nicméně konečné rozhodnutí je třeba ponechat na pacientce.

Je třeba znovu upozornit, že ani užití různých bylinných a jiných parafarmaceutických přípravků nemusí být bezpečné.

Profylaktická léčba migrény by se měla před plánovanou graviditou vysadit, většina léků užívaných v této indikaci je kontraindikována a migréna se často během gravidity zlepšuje spontánně, jak jsme již uvedli v předcházejícím textu. Pokud je považována profylaktická léčba za nutnou, lze bez nebezpečí užít magnézium (12). Doporučují se také léky ze skupiny betablokátorů (13).

Závěr

Závěrem lze tedy shrnout, že pro léčbu migrény v období gravidity nejsou dostupné žádné zdroje z klinických studií, protože z etických důvodů se takové studie neprovádějí. Zdroje informací jsou čerpány z těhotenských registrů a z informací výrobce léků. Většina léků, které se užívají pro léčbu migrény v období mimo graviditu, je v období gravidity kontraindikována nebo doprovázena sdělením, že je třeba pečlivě zvážit riziko podání léků proti jeho přínosu. Během celé gravidity je možno užít pouze paracetamol, v prvním trimestru po zvážení přínosu a rizika acetylsalicylovou kyselinu a sumatriptan, ve druhém trimestru po zvážení rizika sumatriptan,

riptan, ibuprofen, acetylsalicylovou kyselinu a metamizol. Během celé gravidity jsou kontraindikovány ergotamin a dihydroergotamin.

Literatura

1. Mastík, J. Migréna, průvodce ošetřujícího lékaře. Maxdorf 2008: 104.
2. Lipton RB, Bigal ME. The epidemiology of migraine. *Am J Med* 2005; 118(suppl 1): 35–105.
3. Marková J. Bolesti hlavy. Triton, Praha 2007, 2. vydání, 77 str.
4. Marcus DA. Managing headache during pregnancy and lactation. *Expert Rev. Neurotherapeutics* 2008; 8(3): 385–395.
5. Wainscott G, Sullivan FM, Volans GN, Wilkinson M. The outcome of pregnancy in women suffering from migraine. *Postgrad Med J* 1978; 54: 98–102.
6. Menon R, Bushnell CD. Headache and Pregnancy. *The Neurologist*. 2008; 14(2): 108–119.
7. Loder E. Migraine in pregnancy. *Seminars in Neurology* 2007; 27(5): 426–431.
8. Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ. Drugs in pregnancy and lactation: a reference guide to fetal and neonatal risk. 5. vyd. Baltimore: WILLIAMS & WILKINS, 1998. ISBN 0-68330262-0.
9. Micromedex® Healthcare Series: Reprisk® System, (electronic version) [online]. [cit. 2008-03-12 a 2010-01-23]. Dostupné z: <<http://www.thomsonhc.com>>.
10. Suchopár J. Léky v těhotenství. Praha: PANAX, 2000. ISBN 80-902806-1-7.
11. Reiff-Eldridge R, Heffner CR, Ephross SA, Tennis PS, White AD, Andrews SB. Monitoring pregnancy outcomes after prenatal drug exposure through prospective pregnancy registries: a pharmaceutical company commitment. *Am J Obstet Gynecol*. 2000; 182: 159–163.
12. Goadsby PJ, Goldberg J, Silberstein SD. The pregnant migraineur: what can be done. *Br Med J* 2008; 336: 1502–1504.
13. Evers S, Afra J, Frese A, Goadsby PJ, Linde M, May A, Sandor PS. EFNS guidelines on the drug treatment of migraine – revised report of an EFNS task force. *Europ J Neurol* 2009; 16: 968–981.
14. Evans EW, Lorber KC. Use of 5-HT₁ agonists in pregnancy. *Ann Pharmacother*. 2008; 42(4): 543–549.
15. Sumatriptan and naratriptan pregnancy registry: Interim report 1 January 1996–20 April 2007, http://pregnancyregistry.gsk.com/documents/sum_report_spring2007.pdf.
16. Firemní literatura (SPC monokomponentních léčivých přípravků obsahujících jmenované účinné látky).

MUDr. Jolana Marková

Neurologická klinika FTNsP, Praha
Videňská 800, 140 00 Praha4-Krč
jolana.markova@ftn.cz