



EFNS guideline on the drug treatment of migraine – report of an EFNS task force

EFNS TASK FORCE ARTICLE

European Journal of Neurology 2006; 13: 560–72.

Medikamentinis migrenos gydymas

S. Evers

J. Áfra

A. Frese

P. J. Goadsby

M. Linde

A. May

P.S. Sándor

Santrauka. Migrena yra viena iš dažniausiai išvedančių iš rikiuotės neurologinių ligų, ji daro didelę įtaką paciento gyvenimo kokybei. Darbo tikslas buvo pateikti įrodymais pagrįstas arba ekspertų rekomendacijas dėl įvairių migrenos sindromų medikamentinio gydymo, remiantis rasta literatūra bei bendru ekspertų grupės sutarimu. Buvo peržiūrėtos visos prieinamos medicininės informacijos sistemos ieškant visų tipų klinikinių tyrimų apie migreną su arba be auros bei apie į migreną panašius sindromus. Šių tyrimų rezultatai, remiantis Europos neurologų draugijų federacijos (EFNS) kriterijais, įvertinti kaip A, B, C lygio arba geros praktikos rekomendacijos. Skubiam migrenos priepuolio gydymui rekomenduojami geriamieji nesteroidiniai vaistai nuo uždegimo (NVNU) ir triptanai. Skiriant vaistus, reikia laikytis grupių atskyrimo principo. Prieš vartojant NVNU ir triptanus, rekomenduojama išgerti metoklopramido ar domperidono. Labai sunkių priepuolių metu pirmo pasirinkimo vaistai yra intraveninė acetilsalicilo rūgštis arba poodinis sumatriptanas. Migreninę būklę tikriausiai galima gydyti steroidais. Migrenos priepuolių profilaktikai pirmo pasirinkimo vaistai yra betablokatoriai (propranololis ir metoprololis), flunarizinas, valproinė rūgštis ir topiramatas. Antro pasirinkimo vaistai migrenos profilaktikai yra amitriptilinas, naproksenas, pectasites ir bisoprololis.

Raktažodžiai: nuoroda, galvos skausmas, migrena, profilaktika, triptanai.

Neurologijos seminarai 2006; 10(28): 258–265

TIKSLAS

Šių nuorodų tikslas – pateikti įrodymais pagrįstas medikamentinio migrenos priepuolių gydymo bei migrenos profilaktikos rekomendacijas. Nemedikamentinis gydymas (pvz., elgesio terapija) nėra aptariamas, nors jis laikomas svarbia migrenos gydymo dalimi. Atsižvelgiama į specifinius retus migreninius sindromus bei specifines situacijas, tokias kaip nėštumas ir vaikystė. Įtrauktas trumpas klinikinis galvos skausmų susirgimų aprašymas. Apibrėžimai ati-

tinka diagnostinius Tarptautinės galvos skausmo draugijos (IHS) kriterijus.

PAGRINDAS

IHS galvos skausmų klasifikacijos antras leidimas pateikė naują migrenos sindromų subklasifikaciją [1]. Pagrindiniai migrenos priepuolio kriterijai liko tokie patys kaip ir pirmajame leidime (išskyrus vieną semantinį pakeitimą). Tačiau naujoje klasifikacijoje atsirado skirtingi migrenos sindromai su specifiniais auros požymiais.

Šio straipsnio tikslas yra pateikti įrodymais pagrįstas migrenos priepuolių gydymo bei migrenos profilaktikos rekomendacijas. Rekomendacijos paremtos moksliniais

Iš anglų kalbos vertė gydytoja rezidentė Dalia Matačiūnienė (VU MF Neurologijos ir neurochirurgijos klinikos Neurologijos centras)

1 lentelė. **Diagnostiniai migrenos kriterijai pagal IHS klasifikaciją (2004).**

- A.** Mažiausiai 5 priepuoliai, atitinkantys B–D kriterijus.
- B.** Galvos skausmo priepuoliai, trunkantys 4–72 valandas (negydyti ar nesėkmingai gydyti).
- C.** Galvos skausmas, kuriam būdingi bent du iš šių kriterijų:
 1. Vienpusė lokalizacija.
 2. Pulsuojantis pobūdis.
 3. Vidutinis ar stiprus intensyvumas.
 4. Apsunkina ar verčia vengti kasdienės fizinės veiklos (pvz., ėjimo ar lipimo laiptais).
- D.** Galvos skausmą lydi bent vienas iš šių simptomų:
 1. Pykinimas ir / arba vėmimas.
 2. Fotofobija ir fonofobija.
- E.** Galvos skausmo negalima priskirti kitam susirgimui.

2 lentelė. **Migrenos klasifikacija pagal IHS (2004).**

- 1.1. Migrena be auros.
- 1.2. Migrena su aura:
 - 1.2.1. Tipiška aura su migrenos tipo galvos skausmu
 - 1.2.2. Tipiška aura su ne migrenos tipo galvos skausmu
 - 1.2.3. Tipiška aura be galvos skausmo
 - 1.2.4. Šeiminė hemipleginė migrena
 - 1.2.5. Sporadinė hemipleginė migrena
 - 1.2.6. Bazilinio tipo migrena
- 1.3. Periodiniai vaikystės sindromai, kurie dažnai yra migrenos pirmtakai:
 - 1.3.1. Ciklinis vėmimas
 - 1.3.2. Abdominalinė migrena
 - 1.3.3. Vaikystės gerybinis paroksizminis galvos svaigimas
- 1.4. Tinklainės migrena
- 1.5. Migrenos komplikacijos:
 - 1.5.1. Lėtinė migrena
 - 1.5.2. Migreninė būklė
 - 1.5.3. Užsitęsusi aura be infarkto
 - 1.5.4. Migreninis infarktas
 - 1.5.5. Migrenos išprovokuoti traukuliai
- 1.6. Tikėtina migrena:
 - 1.6.1. Tikėtina migrena be auros
 - 1.6.2. Tikėtina migrena su aura
 - 1.6.3. Tikėtina lėtinė migrena

klinikinių tyrimų įrodymais bei EFNS darbo grupės ekspertų sutarimu. Į teisinius vaistų išrašymo bei prieinamumo skirtingose Europos šalyse aspektus nėra atsižvelgiama. Rekomendacijų lygiai apibrėžti vadovaujantis EFNS kriterijais [2].

PAIEŠKOS STRATEGIJA

Literatūros buvo ieškoma duomenų bazėse MedLine, Mokslinių citavimų rodyklėje ir Cochrane bibliotekoje, naudoti raktažodžiai „migrena“ ir „aura“ (paskutinė paieška atlikta 2005 metų sausį). Buvo atidžiai perskaityti visi straipsniai, publikuoti anglų, vokiečių ar prancūzų kalbomis, kuriuose aprašytas kontroliuojamas gydymo tyrimas

arba atvejų grupė, sudaryta bent iš penkių pacientų. Be to, remtasi apžvalgine knyga [3] bei vokiečių migrenos gydymo rekomendacijomis [4].

KAIP PASIEKTAS SUTARIMAS

Visi autoriai atliko nepriklausomą literatūros paiešką. Pirmąjį rankraščio variantą parašė darbo grupės vadovas. Visi kiti darbo grupės nariai perskaitė pirmąjį variantą ir elektroniniu paštu diskutavo dėl pakeitimų. Tada vadovas parašė antrąjį variantą, dėl kurio vėl buvo diskutuojama elektroniniu paštu. Visoms rekomendacijoms vienbalsiai turėjo pritarti visi darbo grupės nariai. Tyrimo taktikos bei sutarimo radimo pagrindas bei rekomendacijų lygių, naudojamų šiame straipsnyje, apibrėžimai aprašyti EFNS rekomendacijose [2].

KLINIKINIAI ASPEKTAI

Migrena yra idiopatinė galvos skausmo liga, kuriai būdingi vidutinio stiprumo ar stipraus, dažnai vienpusio ir pulsuojančio galvos skausmo priepuoliai, kuriuos sustiprina fizinė veikla bei lydi vegetaciniai simptomai, tokie kaip pykinimas, vėmimas, fotofobija ir fonofobija. Pateikti migrenos priepuolio ir migrenos auros diagnostiniai kriterijai (1 lentelė). Priepuoliai trunka 4–72 valandas, norint nustatyti diagnozę, turi būti įvykę bent 5 priepuoliai. Dauguma pacientų patiria migrenos priepuolius be auros. Tačiau yra keletas migreninių sindromų su specifiniais auros požymiais bei migreninių sindromų, pasižyminčių netipiška eiga ar komplikacijomis. Šie sindromai turi savo diagnostinius kriterijus, jų klasifikacija pateikta 2 lentelėje [1]. Šių migrenos sindromų diagnostiniai kriterijai paskelbti Tarptautinės galvos skausmo draugijos (IHS) internetiniame puslapyje (<http://www.i-h-s.org>).

Vaikų migrenos priepuoliai gali būti trumpesni (tik 1–2 val.), o lydintys simptomai gali būti labiau išreikšti, ir jiems priskiriami tokie sindromai kaip abdominalinė migrena ar periodiniai vaikystės sindromai [5–7].

EPIDEMIOLOGIJA

Migrena yra vienas iš dažniausių galvos skausmo susirgimų. Nuo jos kenčia apie 6–8% vyrų ir 12–14% moterų [8–11]. Paplitimas tarp moterų viso jų gyvenimo metu greičiausiai būtų dar didesnis ir siektų 25%. Iki brendimo migrenos paplitimas yra apie 5% tiek mergaičių, tiek berniukų populiacijoje. Didžiausias sergamumas migrena yra amžiaus grupėje tarp 35 ir 45 metų, vyrauja moterys santykiu 3:1. Vidutinė negydomo migrenos priepuolio trukmė yra 18 valandų, priepuoliai vidutiniškai kartojasi kartą per mėnesį.

DIAGNOSTIKA

Migrenos diagnostika remiasi tipiška ligos anamneze bei normaliais neurologinės paciento apžiūros radiniais. Instrumentiniai tyrimai, ypač galvos smegenų vizualiniai tyrimai, būtini, jei įtariamas antrinis galvos skausmas (pvz., galvos skausmo požymiai yra netipiški), jei keičiasi galvos skausmo priepuolių eiga, arba jei nuolat randami neurologiniai ar psichopatologiniai pakitimai [12]. Ypač rekomenduojama atlikti galvos smegenų magnetinio rezonanso tomografiją (MRT) (bet ne kompiuterinę tomografiją (KT), kuriai būdingas mažas jautrumas kraujagyslių anomalijoms bei pažeidimams) migrenos atveju tada, kai:

- neurologinės apžiūros rezultatai nėra normalūs;
- tipiški migrenos priepuoliai pirmą kartą atsiranda po 40 metų amžiaus;
- migrenos priepuolių dažnis ar intensyvumas nuolat auga;
- keičiasi migrenos priepuolių lydintys simptomai;
- šalia priepuolių atsiranda nauji psichiatriniai simptomai.

MIGRENOS PRIEPUOLIŲ MEDIKAMENTINIS GYDYMAS

Paskelbta keletas didelių randomizuotų, placebo kontroliuojamų tyrimų, kurie siekė nustatyti geriausius vaistus ūmiam migrenos priepuolių gydymui. Daugelyje šių tyrimų sėkmingas migrenos priepuolių gydymas buvo apibrėžtas vienu ar keliais iš šių kriterijų:

- po 2 valandų skausmas išnykęs;
- galvos skausmas nuo vidutinio ar stipraus per 2 valandas sumažėja iki silpno ar jokio [13];
- pastovus efektyvumas dviems iš trijų priepuolių;
- per pirmąsias 24 valandas po sėkmingo gydymo galvos skausmas nesikartoja, ir nevartojama daugiau vaistų (vadinamasis ilgalaikis skausmo sumažėjimas ar išnykimas).

Analgetikai

Pirmo pasirinkimo vaistai lengvam ar vidutinio sunkumo migrenos priepuoliui gydyti yra įvairūs analgetikai. Bent viename placebo kontroliuojamame tyrime įrodytas šių vaistų efektyvumas gydant migrenos priepuolį: acetilsalicilo rūgštis (ASA) iki 1000 mg [14–17], ibuprofeno 200–800 mg [15, 17–19], diklofenako 50–100 mg [20–22], fenazono 1000 mg [23], metamizolio 1000 mg [24], tolfenamino rūgštis 200 mg [25] ir paracetamolio 1000 mg [26]. Be to, ūmiam migrenos gydymui yra efektyvi tam tikra nustatyta ASA, paracetamolio ir kofeino kombinacija, ji yra efektyvesnė nei atskiros medžiagos ar jų kombinacijos be kofeino [27, 28]. Intraveninė ASA buvo efektyvesnė nei poodinis ergotaminas [29]; intraveninis metamizolis buvo efektyvesnis už placebo gydant migreną be ir su aura [30]. Siekiant išvengti piktnaudžiavimo vaistais sukulto galvos skausmo, paprastus analgetikus reikėtų vartoti ne daugiau kaip 15 dienų per mėnesį, o kombinuotus analgetikus – ne daugiau kaip 10 dienų per mėnesį. Koksibai nerekomenduojami ūmiam migrenos gydymui dėl neaiškių nepageidaujamų cerebrovaskulinių poveikių. Opioidai yra mažai efektyvūs, su šiais vaistais nėra atlikta modernių kontroliuojamų tyrimų. 3 lentelėje pateikti bendri duomenys apie migrenos priepuoliui gydyti efektyvius analgetikus.

Vėmimą slopinantys vaistai

Migrenos priepuolio metu rekomenduojama vartoti vėmimą slopinančius vaistus, siekiant sumažinti vegetacinius simptomus bei tikintis, kad šie vaistai pagerins analgetikų rezorbciją [31–33]. Tačiau trūksta perspektyvinių placebo kontroliuojamų tyrimų, kurie įrodytų pastarąją nuomonę. Metoklopramidą taip pat pasižymi silpnu analgetiniu poveikiu migrenos metu [34]. Nėra įrodymų, kad tam tikras vėmimą slopinančio vaisto derinys su analgetiku ar triptanu būtų efektyvesnis už vieną analgetiką ar triptaną. Suaugusiems ir paaugliams rekomenduojama 20 mg metok-

3 lentelė. Analgetikai, turintys efektyvumo įrodymų bent viename migrenos priepuolių gydymo tyrime. Rekomendacijų lygis taip pat atsivėlgia į nepageidaujamus poveikius bei tyrimų nuoseklumą.

Medžiaga	Dozė	Rekomendacijų lygis	Pastabos
Acetilsalicilo rūgštis (ASA)	1000 mg (p.o.) 1000 mg (i.v.)	A A	Virškinamojo trakto šalutiniai poveikiai, kraujavimo pavojus
Ibuprofenas	200–800 mg	A	Šalutiniai poveikiai kaip ASA
Naproksenas	500–1000 mg	A	Šalutiniai poveikiai kaip ASA
Diklofenakas	50–100 mg	A	Įskaitant diklofenaką-K
Paracetamolis	1000 mg (p.o.) 1000 mg (supp.)	A A	Atsargiai, esant kepenų ar inkstų nepakankamumui
ASA + paracetamolis + kofeinas	250 mg (p.o.), 200–250 mg ir 50 mg	A	Kaip ASA ir paracetamoliumi
Metamizolis	1000 mg (p.o.) 1000 mg (i.v.)	B B	Agranulocitozės rizika Hipotenzijos rizika
Fenazonas	1000 mg (p.o.)	B	Žr. paracetamolį
Tolfenamininė rūgštis	200 mg (p.o.)	B	Šalutiniai poveikiai kaip ASA

4 lentelė. Vėmimą slopinantys vaistai, rekomenduojami ūmiam migrenos priepuolių gydymui.

Medžiaga	Dozė	Lygis	Pastabos
Metoklopramidai	10–20 mg (p.o.), 20 mg (supp.), 10 mg (i.m., i.v. arba s.c.)	B	Šalutinis poveikis: diskinezijos; kontraindikuojamas vaikams ir nėščiosioms
Domperidonas	20-30 mg (p.o.)	B	Šalutiniai poveikiai mažesni nei metoklopramidai; galima skirti vaikams

5 lentelė. Įvairūs triptanai, skirti migrenos priepuoliams gydyti (išvardinti pagal atsiradimo prekyboje metus). Ne visos dozės ar vaisto formos prieinamos visose Europos šalyse.

Medžiaga	Dozė	Lygis	Pastabos
Sumatriptanas	25, 50 ir 100 mg (geriamos bei greito atpalaidavimo tabletės)	A	100 mg sumatriptano yra visų triptanų lyginimo etalonas
	25 mg (žvakutės)	A	
	10 ir 20 mg (nosies purškalas)	A	
	6 mg (poodinė forma)	A	
Zolmitriptanas	2,5 ir 5 mg (geriamos tabletės bei suskylanti forma)	A	
	2,5 ir 5 mg (nosies purškalas)	A	
Naratriptanas	2,5 mg (geriamos tabletės)	A	Silpnėsnis, bet ilgėsnis efektas nei sumatriptano
Rizatriptanas	10 mg (geriamos tabletės bei kapsulės)	A	5 mg vartojant propranololį
Almotriptanas	12,5 mg (geriamos tabletės)	A	Turbūt mažiau šalutinių poveikių nei sumatriptano
Eletriptanas	20 ir 40 mg (geriamos tabletės)	A	Leidžiama gerti 80 mg, jei 40 mg neefektyvu
Frovatriptanas	2,5 mg (geriamos tabletės)	A	Silpnėsnis, bet ilgėsnis efektas nei sumatriptano

Bendri visų triptanų šalutiniai poveikiai: krūtinės skausmai, pykinimas, distalinės parestezijos, nuovargis.

Bendros kontraindikacijos: arterinė hipertenzija (negydyta), koronarinė širdies liga, cerebrovaskulinė liga, Raynaud liga, nėštumas ir maitinimas krūtimi, jaunesnis nei 18 m. amžius (išskyrus sumatriptano nosies purškala) ir vyresnis nei 65 m. amžius, sunkus kepenų ar inkstų nepakankamumas.

Iopramido, o vaikams turėtų būti skiriama 10 mg domperidono, kadangi metoklopramidai jiems gali sukelti ekstrapiramidinius šalutinius poveikius. 4 lentelėje pateikti vėmimą slopinantys vaistai, kuriuos rekomenduojama skirti migrenos priepuolio metu.

Skalsių alkaloidai

Nors šios medžiagos buvo vartojamos ilgai ir gauta pranešimų apie labai sunkius nepageidaujamus atvejus, atlikta labai nedaug randomizuotų placebo kontroliuojamų tyrimų, tyrusių skalsių alkaloidų efektyvumą gydant migrenos priepuolius [35]. Palyginamuosiuose tyrimuose triptanai pasirodė efektyvesni už skalsių alkaloidus [36–38]. Skalsių alkaloidų privalumas kai kuriems pacientams – ilgėsnis skilimo pusperiodis bei mažesnis skausmo grįžimo dažnis. Todėl šios medžiagos turėtų būti skiriamos tik pacientams, kuriems būdingi labai ilgi migrenos priepuoliai arba dėsningas galvos skausmo recidyvavimas. Vienintelis junginys, turintis pakankamai efektyvumo įrodymų, yra 2 mg ergotamino tartrato (geriamoji forma arba žvakutė). Labai greitai ir labai nedidelės skalsių alkaloidų dozės gali sukelti piktnaudžiavimo vaistais indukuotą galvos skausmą [39]. Todėl jie gali būti skiriami ne daugiau kaip 10 dienų per mėnesį. Pagrindiniai šalutiniai poveikiai yra pykinimas, vėmimas, parestezijos bei ergotizmas. Kontraindikacijos yra širdies-kraujagyslių bei cerebrovaskulinės ligos, Raynaud liga, arterinė hipertenzija, inkstų nepakankamumas bei nėštumas ir maitinimas krūtimi.

Triptanai (5-HT_{1B/1D}-agonistai)

5-HT_{1B/1D}-agonistai sumatriptanas, zolmitriptanas, naratriptanas, rizatriptanas, almotriptanas, eletriptanas ir frovatriptanas (išvardinti pagal atsiradimo rinkoje metus), vadinamieji triptanai, yra specifiniai migrenos vaistai ir neturėtų būti skiriami kitų galvos skausmų susirgimų metu, išskyrus klasterinį galvos skausmą. Įvairūs migrenai gydyti vartojami triptanai pateikiami 5 lentelėje. Visų triptanų efektyvumas įrodytas dideliuose placebo kontroliuojamuose tyrimuose, paskelbtos jų metaanalizės [40, 41]. Sumatriptanas [16, 42] ir zolmitriptanas [43] turi palyginamuosius tyrimus su ASA ir metoklopramidu. Šiuose palyginamuosiuose tyrimuose triptanai nebuvo efektyvesni arba buvo tik truputį efektyvesni už ASA. Triptanai buvo efektyvūs maždaug 60% pacientų, kuriems nepadėjo nesteroidiniai vaistai nuo uždegimo (NVNU) [44]. 6 mg sumatriptano po oda yra efektyvesni už intraveninės ASA 1000 mg, bet turi ir daugiau šalutinių poveikių [45]. Ergotamino tartratas palyginamuosiuose tyrimuose buvo mažiau efektyvus nei sumatriptanas [36] ir eletriptanas [37]. Triptanai gali būti efektyvūs bet kuriuo migrenos priepuolio metu. Visgi turima įrodymų, kad kuo anksčiau išgeriami triptanai, tuo jų efektyvumas didesnis [46, 47]. Tačiau laikantis ankstyvos vaisto gėrimo taktikos, kai kuriems pacientams teks dažnai vartoti vaistus. Triptanus galima gerti ne daugiau kaip 10 dienų per mėnesį. Priešingu atveju visi triptanai gali sukelti piktnaudžiavimo vaistais indukuotą galvos skausmą [39, 48, 49]. Todėl klinikinėje praktikoje

reikia rasti protinę kompromisą tarp kuo ankstyvesnio vaisto gėrimo ir priimtino vaistų vartojimo dažnio.

Tipiška migrenos priepuolio gydymo problema yra galvos skausmo grįžimas. Tai apibrėžiama kaip galvos skausmo sustiprėjimas per pirmąsias 24 valandas po buvusio beskausmio ar silpno skausmo periodo, pasiekto išgėrus vaistą [50]. Ši problema būdingesnė triptanams ir NVNU nei ergotaminui. Apie 15–40% (priklauso nuo pirminio ir ilgalaikio vaisto efektyvumo) pacientų, išgėrusių triptano, skausmas grįžta. Daugeliu atvejų būna efektyvi antroji triptano dozė [51]. Jei pirmoji triptano dozė nebuvo efektyvi, gerti antrąją dozę nėra prasmės.

Yra buvę pranešimų apie sunkius nepageidaujamus sumatriptano poveikius, tokius kaip miokardo infarktas, širdies aritmijos bei galvos smegenų infarktas. Šių atvejų dažnis buvo maždaug 1 iš 1 000 000 [52, 53]. Taip pat gauta pranešimų apie sunkius kitų triptanų bei ergotamino tartrato sukeltus nepageidaujamus poveikius. Tačiau visi nurodyti pacientai turėjo kontraindikacijų triptanų vartojimui arba migrenos diagnozė buvo neteisinga. Populiariuose tyrimuose nebuvo rasta didesnės kraujagyslių įvykių rizikos triptanus vartojusiems pacientams, lyginant juos su sveika populiacija [54, 55]. Taigi triptanų vartojimo kontraindikacijos yra negydyta arterinė hipertenzija, koronarinė širdies liga, Raynaud liga, galvos smegenų infarkto anamnezė, nėštumas, maitinimas krūtimi bei sunkus kepenų ar inkstų nepakankamumas.

Saugumo sumetimais triptanų nereikėtų vartoti auros metu, nors pranešimų apie specifinius sunkius nepageidaujamus poveikius nėra. Geriausias vaisto vartojimo laikas yra pati galvos skausmo pradžia. Be to, triptanai, pavartoti auros metu, nėra efektyvūs [56, 57].

Triptanų palyginimas

Triptanai yra labai homogeniška pagal savo efektyvumą, farmakologiją bei saugumą vaistų grupė migrenai gydyti. Visgi egzistuoja keletas nedidelių skirtumų, kuriuos aptarsime siekdami patarti, kurį triptaną skirti individualiam pacientui. Svarbu pažymėti, kad triptanas gali būti efektyvus net jei kitas triptanas (ar keli) nebuvo efektyvus.

Poodinis sumatriptanas pasižymi greičiausia veikimo pradžia – maždaug po 10 minučių [60]. Geriamieji rizatriptanas ir eletriptanas pradeda veikti maždaug po 30 min., geriamasis sumatriptanas, almotriptanas ir zolmitriptanas – maždaug po 45–60 min., o naratriptano ir frovatriptano efektas pasireiškia tik po 4 valandų [58]. Zolmitriptano nosies purškalas pradeda veikti greičiau nei geriamoji zolmitriptano forma [61]. Nėra įrodymų, kad skirtingos geriamosios formos, tokios kaip tirpstančios tabletės, kapsulės ar greito atpalaidavimo formos [59], pradėtų veikti greičiau nei kitos.

Skausmo sumažėjimas per 2 valandas – svarbiausias efektyvumo rodiklis, didžiausias yra poodinio sumatriptano, ir siekia iki 80% pacientų [60]. Sumatriptano nosies purškalas pasižymi tokiu pat efektyvumu kaip geriamosios 50 arba 100 mg sumatriptano tabletės. 25 miligramai geriamojo sumatriptano yra mažiau efektyvūs nei didesnės do-

zės, bet turi mažiau šalutinių poveikių [40]. Sumatriptano žvakutės yra maždaug tiek pat efektyvios kaip geriamosios 50 ar 100 mg sumatriptano tabletės ir turėtų būti skiriamos vemiantiems pacientams [62–64]. Naratriptanas ir frovatriptanas (2,5 mg) yra mažiau efektyvūs nei sumatriptano 50 ar 100 mg tabletės, bet ir turi mažiau šalutinių poveikių. Šių dviejų triptanų veikimo pradžia yra vėlesnė nei visų kitų triptanų. 10 mg rizatriptano yra šiek tiek efektyvesni už 100 mg sumatriptano. Geriamosios zolmitriptano 2,5 arba 5 mg tabletės, almotriptano 12,5 mg tabletės ir eletriptano 40 mg tabletės pasižymi panašiu efektyvumu bei šalutiniais poveikiais [65–67]. Eletriptano 80 mg tabletė yra efektyviausias geriamasis triptanas, tačiau turi ir daugiau šalutinių poveikių [40].

Galvos skausmo grįžimas yra labai svarbi problema klinikinėje praktikoje. Skausmo grįžimo dažnis svyruoja nuo 15% iki 40%. Didžiausias galvos skausmo grįžimo dažnis stebėtas po poodinio sumatriptano. Naratriptanui ir frovatriptanui būdingas mažiausias skausmo grįžimo dažnis. Gali būti, kad ilgesnį skilimo pusperiodį turintiems triptanams būdingas mažesnis galvos skausmo grįžimo dažnis [68]. Jei migrenos skausmas atsinaujina po sėkmingo gydymo triptanu, galima skirti antrąją šio triptano dozę. Kita klinikinės praktikos problema yra efektyvumo nepastovumas. Todėl efektyvumas tik dviems iš trijų priepuolių yra laikomas geru.

MIGRENOS PROFILAKTIKA

Egzistuoja keletas vaistų profilaktiniam migrenos gydymui. Geru efektyvumu bei tolerancija pasižymi ir efektyvumo įrodymų turi betablokatoriai, kalcio kanalų blokatoriai, vaistai nuo epilepsijos, NVNU, antidepresantai bei įvairialypiai vaistai. Tačiau visų šių vaistų vartojimas remiasi daugiau empiriniais duomenimis nei įrodytomis patofiziologinėmis koncepcijomis. Sprendimą skirti profilaktinį migrenos gydymą reikia gerai apsvarstyti su pacientu. Turi būti atsižvelgiama į vaistų efektyvumą, galimus jų šalutinius poveikius bei tarpusavio sąveiką su kitais vaistais atskiram pacientui. Nėra bendrai priimtų indikacijų, kada pradėti profilaktinį gydymą. Darbo grupės nuomone, apie migrenos profilaktinį gydymą reikėtų galvoti ir aptarti su pacientu, jei:

- ryškiai sutrinka gyvenimo kokybė, darbo pareigų vykdymas ar mokyklos lankymas;
- priepuoliai kartojasi 2 ir daugiau kartų per mėnesį;
- migrenos priepuoliai nereaguoja į ūmų gydymą vaistais;
- būdingos dažnos, labai ilgos ar nemalonios auros.

Migrenos profilaktinis gydymas laikomas sėkmingu, jei per 3 mėnesius migrenos priepuolių dažnis per mėnesį sumažėja bent 50%. Gydymo efektyvumui vertinti būtina rašyti migrenos dienoraštį. Tolesnėse pastraipose apibendrinti placebo kontroliuojami profilaktinio migrenos gydymo tyrimai. Rekomenduojami pirmo pasirinkimo vaistai, remiantis darbo grupės sutarimu, pateikti 6 lentelėje.

6 lentelė. Migrenos profilaktiniam gydymui rekomenduojamos medžiagos (pirmo pasirinkimo vaistai).

Medžiaga	Paros dozė	Lygis
Betablokatoriai		
Metoprololis	50–200 mg	A
Propranololis	40–240 mg	A
Kalcio kanalų blokatoriai		
Flunarizinas	5–10 mg	A
Vaistai nuo epilepsijos		
Valproinė rūgštis	500–1800 mg	A
Topiramatas	25–100 mg	A

7 lentelė. Antro pasirinkimo vaistai migrenos profilaktikai (efektyvumas įrodytas, tačiau mažiau efektyvūs arba turi daugiau nepageidaujamų poveikių nei 6 lentelės vaistai).

Medžiaga	Paros dozė	Lygis
Amitriptilinas	50–150 mg	B
Naproxenas	2 × 250–500 mg	B
Petasites	2 × 75 mg	B
Bisoprololis	5–10 mg	B

8 lentelė. Trečio pasirinkimo vaistai migrenos profilaktikai (tik tikėtinas efektyvumas).

Medžiaga	Paros dozė	Lygis
Acetilsalicilo rūgštis	300 mg	C
Gabapentinas	1200–1600 mg	C
Magnis	24 mmol	C
Tanacetum parthenium	3 × 6,25 mg	C
Riboflavinis	400 mg	C
Kofermentas Q10	300 mg	C
Kandesartanas	16 mg	C
Lisinoprilis	20 mg	C
Metisergidas	4–12 mg	C

7 ir 8 lentelėse pateikti antro arba trečio pasirinkimo vaistai, rekomenduojami, kai 6 lentelėje išvardinti vaistai yra neefektyvūs, kontraindikuotini arba kai dėl paciento greutinių susirgimų tiksliau skirti atitinkamą antro ar trečio pasirinkimo vaistą (pvz., amitriptiliną migrenos profilaktikai depresija sergančiam, miego sutrikimų turinčiam ar įtampos galvos skausmu besiskundžiančiam pacientui).

Betablokatoriai

Betablokatoriai yra tikrai efektyvūs migrenos profilaktikai ir labai gerai ištirti daugelyje placebo kontroliuojamų, randomizuotų tyrimų. Geriausi įrodymai gauti apie selektyvų betablokatorių metoprololį [69–73] ir neselektyvų betablokatorių propranololį [69, 70, 74–80]. Dar daugiau, bisoprololis [73, 81], timololis [75, 82] ir atenololis [83] gali būti efektyvūs, tačiau įrodymai yra mažiau įtikinami lyginant su propranololiu ir metoprololiu.

Kalcio kanalų blokatoriai

Keliais tyrimais [72, 80, 84–93] įrodyta, kad migrenos profilaktikai efektyvūs „necifinis“ kalcio kanalų blokatorius flunarizinas. Jo dozė yra 5–10 mg, panašu, kad moterims pakanka mažesnės dozės nei vyrams [94]. Kitas „necifinis“ kalcio kanalų blokatorius ciklandelatas taip pat buvo tirtas, tačiau jo rezultatai yra prieštaringi [89, 95–98]. Kadangi geriau suplanuotų tyrimų rezultatai buvo neigiami, ciklandelatas negali būti rekomenduojamas.

Vaistai nuo epilepsijos

Valproinė rūgštis, kurios mažiausia paros dozė 600 mg [99–102], ir topiramatas, kurio dozė nuo 25 iki 100 mg [103–106], yra du vaistai nuo epilepsijos, turintys efektyvumo įrodymų daugiau nei viename placebo kontroliuojamame tyrime. Jų efektyvumas panašus į metoprololio, propranololio ir flunarizino. Kiti vaistai nuo epilepsijos, tirti migrenos profilaktikai, yra lamotriginas ir gabapentinas. Lamotriginas nesumažina migrenos priepuolių dažnio, bet tikėtinais efektyviai sumažina aurų dažnį [107, 108]. Gabapentinas pasižymėjo reikšmingu efektyvumu viename placebo kontroliuojamame tyrime, kai dozė buvo nuo 1200 iki 1600 mg [109].

Nesteroidiniai vaistai nuo uždegimo (NVNU)

Kai kuriuose palyginamuosiuose tyrimuose ASA buvo lygiavertis arba prastesnis nei komparatorius (kuris buvo efektyvus kituose tyrimuose), tačiau jis niekada nebuvo efektyvesnis už placebo tiesioginio lyginimo metu. Visgi dviejuose didelių kohortų tyrimuose ASA 200–300 mg sumažino migrenos priepuolių dažnį [110, 111]. 1000 mg naprokseno buvo efektyvesni už placebo trijuose kontroliuojamuose tyrimuose [112–114]. Be to, tolfenamino rūgštis buvo efektyvi dviejuose placebo kontroliuojamuose tyrimuose [115, 116]. Kiti tirti NVNU buvo ketoprofenas, mefenamino rūgštis, indobufenas, flurbiprofenas ir rofekoksibas [117]. Tačiau visi paskutiniųjų medžiagų tyrimai buvo mažos apimties ir nepakankamai suplanuoti.

Antidepresantai

Vienintelis antidepresantas, efektyvus migrenos profilaktikai, yra amitriptilinas, kurio dozė nuo 10 iki 150 mg. Jis buvo tirtas keturiuose senesniuose placebo kontroliuojamuose tyrimuose, ir visuose gauti teigiami rezultatai [118–121]. Kadangi tyrimai su amitriptilinu buvo maži, be to, stebėti centriniai nepageidaujami poveikiai, šio vaisto rekomendacijos lygis yra tik B. Paskelbti du maži teigiami placebo kontroliuojami tyrimai su femoksetinu [122, 123]. Fluoksetinas, kurio dozė nuo 10 iki 40 mg, buvo efektyvus trijuose [124–126] ir neefektyvus viename placebo kontroliuojamame tyrime [127].

Kiti antidepresantai, kurie pasirodė neefektyvūs placebo kontroliuojamuose tyrimuose, buvo klomipraminas ir sertralinas; su kai kuriais kitais antidepresantais atlikti tik atviri arba nekontroliuojami tyrimai [117].

Įvairialypiai vaistai

Antihipertenziniai vaistai lizinoprilis [128] ir kandesartanas [129] pasirodė efektyvūs migrenos profilaktikai kiekvienas viename placebo kontroliuojamame tyrime. Tačiau šie rezultatai turi būti patvirtinti, kad būtų galima minėtus vaistus neabejotinai rekomenduoti. Tas pats pasakytina apie dideles dozes riboflavino (400 mg) ir kofermentą Q10, kurių kiekvienas buvo efektyvus viename placebo kontroliuojamame tyrime [130, 131]. Apie geriamąjį magnį paskelbti prieštaringi tyrimų rezultatai (vienas teigiamas, kitas neigiamas) [132, 133]. Žolinis vaistas, turintis efektyvumo įrodymų, yra šaukščio šaknų ekstraktas (*Petasites hybridus*). Tai buvo įrodyta skiriant 75 mg preparato dviejuose placebo kontroliuojamuose tyrimuose [134, 135]. Kitas žolinis preparatas, skaistenis (*Tanacetum parthenium*), buvo tirtas keliuose placebo kontroliuojamuose tyrimuose, ir gauti prieštaringi rezultatai. Naujaisio ir geriausiai suplanuoto tyrimo rezultatai buvo neigiami [136], o Cochrane apžvalgoje visų kontroliuojamų tyrimų su *Tanacetum* metaanalizės išvada buvo neigiama. Kadangi egzistuoja teigiami placebo kontroliuojami tyrimai, *Tanacetum* gali būti bandomas kaip trečios eilės vaistas.

Senesniuose tyrimuose migrenos profilaktikai pasirodė efektyvūs klonidinas, pizotifenas ir metisergidas. Vėlesni ir geriau suplanuoti klonidino tyrimai visgi nepatvirtino jokio efektyvumo [apžvalgą skaitykite 117]. Metisergidas, kuris yra iš tiesų efektyvus, gali būti rekomenduojamas tik trumpalaikiam vartojimui (ilgiausiai 6 mėnesius) dėl galimų sunkių šalutinių poveikių [138]. Jį galima vėl skirti po 4–6 savaičių išplovimo laikotarpio. Pizotifenas nerekomenduojamas, kadangi jo efektyvumas nėra didesnis nei anksčiau minėtų medžiagų, o šalutiniai poveikiai (galvos svaigimas ir svorio augimas) darbo grupės klasifikuojami kaip labai sunkūs ir per daug riboja vaisto vartojimą [139]. Skalsių alkaloidai taip pat buvo vartojami migrenos profilaktikai. Dihidroergotamino efektyvumo įrodymai yra menki, kadangi keletas tyrimų davė tiek teigiamus, tiek neigiamus rezultatus [apžvalgą skaitykite 117]. Dihidroergokriptinas taip pat buvo efektyvus viename mažame placebo kontroliuojamame tyrime [140].

Botulino toksinas iki šiol buvo tirtas keturiuose publikuotuose placebo kontroliuojamuose tyrimuose [141–144]. Tik viename tyrime buvo efektyvus gydymas maža botulino toksino doze (bet ne didele doze) [142]. Kitame tyrime tik lėtine migrena sergančių pacientų daliai gautas efektas nuo botulino toksino A be tolesnio profilaktinio gydymo [144]. Tačiau tai nebuvo pirminis tyrimo tikslas.

Galiausiai išvardinsime medžiagas, kurių modernių randomizuotų placebo kontroliuojamų dvigubai aklų tyrimų rezultatai buvo neigiami, ir kurios nebuvo paminėtos anksčiau: rasta, kad migrenos profilaktikai visiškai neefektyvūs homeopatiniai vaistai [145–147]; cisteinil-leukotrienų receptorių antagonistas montelukastas [148]; acetazolamidas 500 mg/dieną [149]; neurokinino-I receptorių antagonistas lanepitantas [150].

SPECIFINĖS SITUACIJOS

Menstruacinė migrena

Naujausiame antrajame IHS diagnostinių kriterijų leidime menstruacinę migreną galima rasti priede (o ne prie pagrindinių kriterijų), ir tai atspindi tam tikrą abejonę dėl geriausių kriterijų. Vis dėlto šiai gan svarbiai klinikinėje praktikoje būklei gydyti buvo tirti įvairūs vaistų režimai. Viena vertus, tirtas ūmus migrenos priepuolių gydymas triptanais ir įrodyta, kad triptanai menstruacinės migrenos priepuolių metu tiek pat efektyvūs kaip ir ne menstruacinės migrenos priepuolių metu. Antra vertus, tirta trumpalaikė menstruacinės migrenos profilaktika.

Įrodyta, kad naprokseno natrio druska (550 mg dukart per dieną) mažina skausmą, įskaitant ir galvos skausmą priešmenstruacinio sindromo metu [151]. Taip pat įvertintas ir jos specifinis poveikis menstruacinei migrenai (550 mg dukart per dieną) [152–154]. Viename tyrime [152] pacientai nurodė retesnius ir silpnesnius galvos skausmus savaitę prieš menstruacijas nei pacientai, gydyti placebo, tačiau tik skausmo intensyvumas reikšmingai sumažėjo. Kituose dviejuose placebo kontroliuojamuose tyrimuose, skiriant naprokseno natrio druską, vieną savaitę iki menstruacijų pradžios ir vieną savaitę po jos sumažėjo perimenstruacinių galvos skausmų; viename tyrime skausmo intensyvumas nesumažėjo [153], o kitame sumažėjo tiek skausmo intensyvumas, tiek analgetikų poreikis [154]. Trumpalaikiai menstruacinės migrenos profilaktikai buvo vartojami net triptanai. Stebėtas naratriptano (2 × 1 mg/d. 5 dienas, pradėdant dvi dienas iki tikėtinos mėnesinių pradžios) ir frovatriptano (2 × 2,5 mg/d. 6 dienas prieš mėnesines) pranašumas, lyginant su placebo [155, 156].

Kitas profilaktinio menstruacinės migrenos gydymo metodas yra pakaitinė estrogenų terapija. Geriausi įrodymai, nors ne tokie efektyvūs kaip betablokatorių ar kitų pirmos eilės profilaktinių vaistų, gauti su transderminiu estradioliu (ne < 100g želė ar pleistro pavidalu skiriama 6 perimenstruacines dienas) [157–160].

Migrena nėštumo metu

Nėra specifinių klinikinių tyrimų, vertinančių medikamentinį migrenos gydymą nėštumo metu, daugelis vaistų yra kontraindikuojami. Laimei, daugelis nėščiųjų migrenikių patiria mažiau arba iš viso nepatiria migrenos priepuolių. Jei nėščiajai įvyksta migrenos priepuolis, viso nėštumo metu leidžiama skirti tik paracetamolį. NVNU galima skirti antrąjį nėštumo trimestrą. Šios rekomendacijos remiasi daugelio Europos valstybių vaistų kontrolės tarnybų patarimais. Tam tikrais atžvilgiais skirtingose šalyse gali būti skirtumų (ypač NVNU gali būti leidžiama vartoti pirmąjį nėštumo trimestrą).

Triptanai ir skalsių alkaloidai yra kontraindikuojami. Tiriant sumatriptaną, buvo sukurtas didžiulis nėščiųjų registras, tačiau negauta nė vieno pranešimo apie kokią nors nepageidaujamą poveikį ar komplikaciją nėštumo metu, kurią būtų galima priskirti sumatriptanui [3, 161, 162].

Migrenos profilaktikai nėštumo metu rekomenduojami tik magnis ir metoprololis (B lygio rekomendacija).

Vaikų ir paauglių migrena

Vieninteliai analgetikai, turintys įrodymų apie efektyvumą gydant vaikų ir paauglių migrenos priepuolį, yra ibuprofenas 10 mg/kg kūno masės ir paracetamolis 15 mg/kg kūno masės [163]. Vienintelis vėmimą slopinantis vaistas, kurį leidžiama skirti vaikams iki 12 metų, yra domperidonas. Sumatriptano 5–20 mg purškalas į nosį yra vienintelis triptanas, davęs teigiamus rezultatus placebo kontroliuojamuose tyrimuose, kurie tyrė vaikų ir paauglių migrenos priepuolių gydymą [164–166], rekomenduojama dozė paaugliams nuo 12 metų yra 10 mg. Geriamieji triptanai nepasižymėjo reikšmingu efektyvumu placebo kontroliuojamuose vaikų ir paauglių tyrimuose [167–169]. Tai galima paaiškinti ypač dideliu teigiamu atsaku į placebo, kuris šioje amžiaus grupėje siekė apie 50%. *Post-hoc* tyrimuose visgi paaugliams per 12–17 metų buvo efektyvus zolmitriptanas 2,5–5 mg [170, 171]. Ergotiniai alkaloidai vaikams ir paaugliams neturi būti skiriami. Dar daugiau, vaikams ir paaugliams dėl per ilgo analgetikų, ergotaminų, triptanų vartojimo gali išsivystyti piktnaudžiavimo vaisiais sukeltas galvos skausmas.

Migrenos profilaktikai geriausiai efektyvumo įrodymus vaikų ir paauglių amžiuje turi 10 mg flunarizino ir 40–80 mg propranololio paros dozė [6, 168]. Kiti vaistai arba nebuvo tirti, arba nebuvo efektyvūs atitinkamuose tyrimuose.

ATNAUJINIMO BŪTINYBĖ

Šias rekomendacijas reikėtų atnaujinti per 2 metus ir papildyti nemedikamentinio migrenos gydymo rekomendacijomis.

INTERESŲ KONFLIKTAI

Šios nuorodos sukurtos be išorinės finansinės paramos. Autoriai nurodo šias finansines paramas:

Stefan Evers: atlyginimas iš Northrhine-Westphalia krašto vyriausybės; honorarai ir mokslinių tyrimų dotacijos iš Almirall, Astra Zeneca, Berlin Chemie, Boehringer, GlaxoSmithKline, Ipsen Pharma, Janssen Cilag, MSD, Pfizer, Novartis, Pharm Allergan, Pierre Fabre.

Judit Áfra: atlyginimas iš Vengrijos sveikatos ministerijos; honorarai iš GlaxoSmithKline.

Achim Frese: atlyginimas iš Northrhine-Westphalia krašto vyriausybės; honorarų nėra.

Peter J.Goadsby: atlyginimas iš Londono universitetinės kolegijos; honorarai iš Almirall, Astra Zeneca, GlaxoSmithKline, MSD, Pfizer, Medtronic.

Mattias Linde: atlyginimas iš Švedijos vyriausybės; honorarai iš Astra Zeneca, GlaxoSmithKline, MSD, Nycomed, Pfizer.

Arne May: atlyginimas iš Universitetinės Hamburgo ligoninės; honorarai iš Almirall, Astra Zeneca, Bayer Vital, Berlin Chemie, GlaxoSmithKline, Janssen Cilag, MSD, Pfizer.

Peter S. Sándor: atlyginimas iš Universitetinės Ciuricho ligoninės; honorarai iš Astra Zeneca, GlaxoSmithKline, Janssen Cilag, Pfizer, Pharm Allergan.

Literatūra

Žr. European Journal of Neurology 2006; 13: 560–72.