

МИГРЕНА

Проф.Игор Петров

УК за Неврологија

Мигрената (хемикранија) е посебен облик на периодичните главоболки кои ја пратат вегетативни пореметувања, а често и транзиторни наддражајни невролошки симптоми и испади. Се јавува во просек во 5-10% од населението. Секои десетти жител на планетата страда од повторувачки напади на мигрена. 60% од болните имаат повеќе од два напади во тек на еден месец, а дури 75% болката ја опишуваат како тешка или екстремно тешка. Мигрената најчесто се појавува во периодот на адолесценцијата. Ако нападите се јавуваат повеќе од 15 дена во месецот се работи за хронична мигрена. Меѓународното друштво за главоболки изработи класификација на главоболките со 13 главни видови, делумно со повеќе од 10 подвидови во кои мигрената е застапена со 16 подвидови. Во секојдневната употреба задоволува поделбата која овде ќе се спомене.

СИМПТОМАТОЛОГИЈА

А) Обична мигрена (Мигрена без аура)

Кај 60% од болните со денови и часови пред нападот се појавуваат продромални симптоми, со промена на расположението, вознемиреност, претерано

прозевање, жед, замор, поспаност, желба за одреден вид на храна и друго.

Во обичната мигрена во напади се појавува главоболка чија карактеристика е мачна тапа болка, притисок или пулсирачка болка која е еднострана (хемикранија), најчесто позади очите и челото или се шири обострано во предната половина на главата. Во некои болни хемикранијата секогаш повторно се појавува на истата страна, а во други ја менува локализацијата. Болките во поголемиот дел не се јавуваат сосема акутно, туку се развиваат во рамките на некое време, од 30 минути до повеќе часа. Болниот честопати уште наутро се буди од спиење со главоболка или чувствува типично раздражливо нерасположение по кои самиот го препознава престојечкиот мигренозен напад.

Со појачување на болките се придружува мачнина до повраќање, само понекогаш потење, но често психичка раздражливост, афективна лабилност и многу типична преосетливост дури и на слаб звук. Понекогаш мигренските напади се читуваат само во чувство на нерасположеност, замор и “притисок во главата”. Меѓутоа дијагнозата мигрена без главоболки би требало да се постави само понекогаш кога тие феномени се повторуваат периодично, а се исклучуваат сите останати можни причини. Во многу пациенти опишаните промени ги пратат и очни симптоми.

Пациентите пред настапот на главоболка и во нејзиниот иницијален стадиум добиваат сцинтилирачки скотоми со различен облик и јачина пред едното или двете очи понекогаш и во хомонимните половици на видното поле. Скотомите во главно се негативни односно тоа се

празнини во видното поле кои се доживуваат како дамчест испад во видот. Поретки се позитивните скотоми кои се заменуваат со темни дамки. Обете видови на скотоми ограничени се со посветол трепкаст раб и пополека се движат низ видното поле. Во тек на целото време на траење на нападот на болки, јаката светлина се доживува нелагодно и често така болно, да болниот ја замрачува собата (страв од светлина, фотофобија). Нападите на мигрена траат повеќе часа, често цел ден. Ако мигрената трае повеќе денови се зборува за статус хемикраникус (статус мигренозус). Тегобите редовно попуштаат постепено слично како што и се појавиле. Понекогаш при тоа се појавува и транзиторна полиурија. Болниот воглавно потоа со часови се чувствува уморен, како претепан и нерасположен.

Б) Мигрена асопране (Пратечка мигрена)

Ако во тек на мигренскиот напад се појавуваат и жаришни невролошки испади зборуваме за мигрена акомпане. Главоболката не е секогаш локализирана контралатерално на невролошките жаришни симптоми. Како пропратен симптом на овој вид главоболка се појавуваат парестезиите кои се шират слично како во Jacksonovite напади, но тие траат подолго. Понатаму може да се појави преодна парализа, дизартрија, парафазија, потешкотии во пронаоѓањето на зборовите и други невропсихолошки симптоми. На ЕЕГ при самиот напад се јавуваат фокални промени се до делта жаришта кои можат да траат и до две недели. Жаришните невролошки испади и жаришно променетиот ЕЕГ со нормален наод на КТМ зборува во прилог на дијагнозата мигрена акомпане. Главната диференцијална дијагноза е со herpes simplex енцефалитот (ликвор, тек на болеста). После долго траење на

болеста обичната мигрената може да се развие во мигрена акомпане. Таа се појавува и во деца. Слично на нападите на овој вид на мигрена може да се појави исхемичен цереброваскуларен инсулт со трајни невролошки симптоми и хиподензна лезија на КТМ. Сосема ретко обата вида на мигрена се среќаваат како рани симптоми на ангиомот. Со транскранијална доплер сонографија во тек на акутниот мигренски напад може да се најде забрзување на циркулацијата во сонографираниот крвен сад како знак на спазам на крвните садови.

В) Базиларна мигрена (Вертебробазиларна мигрена)

Таа во главно се појавува во млади жени и тоа често во времето на менструалниот циклус. Пациентките слично на напади развиваат симптоми на пореметена циркулација во вертебралното и базиларното крвосадовно подрачје: искрење пред очи, испад во видното поле се до хемианопсија, осетни промени околу устата, на јазикот и шаките, а може да ја зафатат и целата половина на телото, со вртоглавици, атаксија во одењето, дизартрија, шум во увото и тилна главоболка. Симптомите може да се развиваат постепено и засилуваат се до губиток на свеста. ЕЕГ-то во тек на нападот е секогаш нормален.

Г) Епизодна амнезија (Транзиторна глобална амнезија)

Во поново време се смета за мигрена. Болните во втората половина на животот изненадно добиваат пореметување на памтењето и ретроградна амнезија за наназад неколку дена или недели. Притоа се будни, упадливо живи, персеверираат, но можат да обавуваат рутински работи како готвење или возење на автомобил. Амнестичките епизоди се повлекуваат по неколку часа, најдолго по еден до два дена, но можат да се повторат повеќе пати. Заостанува

амнезијата за време на траењето на болната состојба.Претходно овие состојби се сметале за последица на пореметена циркулација во базалните делови на темпоралниот резен.Распределбата на крвното снабдување на ова подрачје не зборува во прилог на таа хипотеза.Ниту направените контролни студии не упатиле на поврзаност со исхемичното случување во мозокот.Болните при тоа не покажуваат никакви васкуларни ризик фактори.Еден мал дел од болните понатаму добиваат епилептични напади.За поголем дел од болните меѓутоа поврзаноста со мигрената теориски и емпириски е добро втемелена.

Д)Ретинална мигрена

Дава на офталмоскоп слика на стеснување на артериите,понекогаш и хеморагија на мрежницата.Во некои случаи постои и слепило на едното око и едем на папилата.Ретко се случува невролошките нарушувања да останат трајно,како постојан дефицит на пример хомонимна хемианопсија,слично на исхемичната апоплексија.Тоа е *migrena complicata* или мигренозен инфаркт.

Ѓ)Мигренски еквиваленти

Абортивните феномени како изолирана појава на сцинтилирачките скотоми и напади на главоболка со истострана мидријаза се вбројуваат во мигренски еквиваленти.

Се забележува заедничко појавување на мигрената и Мениеровите напади.

Е)Офталмоплегиската мигрена се јавува заедно со појавата на парализа на булбомоторите.

ж)Хемиплегиска мигрена е проследена со хемиплегија и хемипареза,која може да остане и по главоболката.

З)Дизритмична мигрена која покажува и ЕЕГ пароксизми покрај нападот на главоболка.Понекогаш поволно реагира на антиепилептици како што е Тираматот.

И)Комплицирана мигрена

Оваа мигрена се јавува кога невролошките дефицити траат повеќе од 24 часа по престанокот на главоболката или имаат траен дефицит како резултат на инфарктот на ретината,мозокот или мозочното стебло.Најчести невролошки дефицити се хемианопсијата,офталмоплегијата слепило на едното око или хемиплегијата.Обично овие компликации се јавуваат во состав на мигренозен статус,кога главоболката трае повеќе од 72 часа,без оглед дали таа е третирана или не.За време на мигренозната атака главоболката е постојана или е престаната помалку од 4 часа.Престанувањето на главоболката за време на спиењето е занемарливо.Тука мигренозната атака предизвикува инфаркт при што другите причини се исклучени.

Дијагнозата на мигрената вклучува внимателна анамнеза во која се забележани преципитирачките фактори,личната и фамилијарната анамнеза со детален сомато-невролошки статус,како и психичкиот статус кои понекогаш се доволни за поставување на дијагноза мигрена.Меѓутоа при атипична мигрена или при невролошки дефицит треба да се направи КТМ,МНР,ЕЕГ,евоцирани потенцијали и ултразвучни дијагностички методи(Доплер ултрасонографија,Дуплекс скенер и транскранијален доплер).

Патогенеза

Во мигренскиот напад настанува патолошка промена во тонусот на гранките на надворешната и внатрешната каротидна артерија. Зафаќањето на различни крвсадовни подрачја ја објаснува различноста на клиничките симптоми. Експерименталното истражување на мрежницата и темпоралната артерија како и испитувањето со транскранијалниот доплер покажало дека во почетокот на мигренскиот напад се појавува констрикција на интракранијалните артерии. Таа настанува со ослободувањето на серотонин кои во патогенезата на мигрената има клучна улога. Хипоксијата настаната со стеснување на крвните садови предизвикува појава на невронални надражајни симптоми кои се очитуваат како сцинтилирачки скотоми или парестезии на половината на телото. Со појакно изразената хипоксија, зголемената раздразливост на невроните, со пропаѓањето на мембранскиот потенцијал преоѓа во потполна неподразливост со појава на симптоми на испади како што се на пример скотоми, парализи или говорни пореметувања. Во втората вазодилататорна фаза која воглавно настанува во циркулационото подрачје на *a. carotis externa* настапува главоболка на мигренскиот напад. Појавата на вазодилатација и главоболка денес се објаснува на следниот начин: на почетокот од мигренскиот напад се ослободува серотонин од тромбоцитите, хистамин и протеолитички ензими од мастоцитите. Серотонинот и хистаминот ја зголемуваат пермеабилноста на капиларите и овозможуваат трансудација на плазмакининот. Слободниот серотонин ги сензибилизира рецепторите за болка, а плазмакининот ја предизвикува болката. Како поголемиот дел од слободниот

серотонин бубрезите го излачуваат како 5-хидроксииндолоцетна киселина се намалува количината на серотонинот во плазмата. Тоа предизвикува пад на тонусот на екстракранијалните артерии. Тие три механизми: пасивно проширување на екстракранијалните артерии со смалување на серотонинот, снижување на прагот за болка со излачување на серотонинот и предизвикување на болка со плазмакининот ги расветлува симптомите и успехот на лечењето, но со еден дел се сеуште хипотетички. Со компресија на каротидната артерија и со ограничување на протокот на надворешната каротидна артерија главоболките се намалуваат. Другата можност е да е мигренскиот напад во основа примарно невронално пореметување, а вазомоторичките реакции би биле само епифеномен. Со таа хипотеза неможат да се објаснат симптомите на мозочното стебло во базиларната мигрена, а ниту најчесто зафатеното подрачје на средната и задната мозочна артерија и артерија базиларис во мигрена акомпане. Само понекогаш во тек на мигрена акомпане настанува исхемичен цереброваскуларен инсулт во зафатеното крвосадовно подрачје.

Терапија

Во почетниот стадиум нападите можат да се прекинат со перорално давање на салицилати во облик на аспирин или интравенска инекција со сличен состав. Ако таа терапија нема успех се даваат препарати кои содржат комбинација ерготамин-тартарат, кофеин, аналгетик и барбитал (на пр. Kranit, Kafergot, Ergosanол, Avamigran, Migraene и др.). Ерготаминот со стимулација на алфа рецепторите ја намалува амплитудата на пулсациите на екстракранијалните артерии, а со тоа и главоболката. Ако веќе се појавила и мачнина се применува како супозитории. Комбинацијата со

кофеин ја олеснува ентералната апсорпција на ерготаминот. Во напреднатиот стадиум помагаат само субкутани инекции на 0,5 мг ерготамин-тартарат (Gynergen) или интравенска инекција на дименхидринат (Vomex A) сам или во комбинација со Ацисал кои треба да се применува многу пополека во лежечка положба на болниот. Ако мигрената поприма цикличен ток и се развива во преоден облик према Бинг-Хортоновата главоболка се дава литиум карбонат во висока доза од 900 мг дневно со успех до вредност во крвта од 0,6-0,8 ммол/л. Ако болниот во две недели добро реагира лечењето се продолжува месец дена како би настапил очекуван прекин на мигренскиот циклус. На бремени не смеат редовно да се даваат лекови кои содржат ерготамин, а никако не пред крај на бременоста бидејќи може да провоцираат породување. Ризикот за пригодна примена на пример на ерготаминот субкутано е мал. Подобро е да се препорача аспирин.

Во терапија вон нападите најпрво треба да се применуваат блокатори на бета рецепторите (пропранолол до 180 мг дневно). Во потешки облици на болеста во долготрајното лекување се дава антагонист на серотонинот метисергид (Deseril ret. 2x1/2 од 4,2 мг). Поради опасност од развој на ретроперитонеална фиброза метисергидот не смее да се применува континуирано туку најдолго до три месеци, по што следи престанок од 4-6 месеци. Кај жени кои сакаат да земаат контрацептиви се применуваат препарати со ниска содржина на гестагени кои се земаат без прекин. Дегенеративните промени во вратниот дел на рбетниот столб немаат никаква врска со појавата на мигрена.

ТОПИРАМАТ

Фармакодинамија(Механизам на дејство)

Тој е антиепилептик класифициран како моносахарид супституиран со сулфат.

Топираматот ја намалува зачестеноста од избивање на акциски потенцијали кои настануваат поради продолжена деполаризација на неврони,што укажува на блокада на натриумовите канали.

Топираматот значајно ја зголемува активноста на ГАБА,на поединечни типови ГАБА рецептори,но не се покажува ефектот на активност на N-metilD-aspartat на NMDA под тип рецептори.

Топираматот е слаб антагонист на ексцитацискиот каинат/АМПА подтип на глутаматни рецептори.

Топираматот ги инхибира некои од изоензимите на карбоанхидразата.Овој негов фармаколошки ефект е многу послаб од ефектот на ацетазоламидот познатиот инхибитор на карбоанхидраза и не се смета дека преставува главна компонента на неговото антиепилептично дејство.

Клинички податоци и терапевтски индикации

Топираматот е наменет за превенција на мигрена кај возрасни. Лекувањето треба да се започне и да се спроведува под надзор на невролог.

Превентивното лекување на мигрената треба да се разгледа во следниве ситуации: кај возрасни со месечно три или повеќе напади на мигрена или при зачестени напади на мигрена кои значително го попречуваат секојдневното функционирање на пациентот. Неопходно е на секои шест месеци да се оценува понатамошната потреба за континуирана терапија.

Сеуште не е испитана ефикасноста од употребата на топираматот при лекување на акутните фази на мигрената.

Топираматот е индициран при основно лекување (монотерапија) кај возрасни и деца постари од шест години со ново дијагностицирана епилепсија со појава на генерализирани тонично клонични напади или со парцијални конвулзии со или без секундарно генерализирани напади.

Тој е индициран и како дополнително лекување на возрасни и деца постари од две години и тоа кај парцијални конвулзии со или без секундарно генерализирани напади, конвулзии поврзани со Lennox-Gastaut-ов синдромот и примарно генерализирани тонично клонични напади.

Дозирање и начин на употреба

При мигрена кај возрасни и деца постари од 16 години почетната терапија во текот на една седмица е 25 мг/ден. Дозата се зголемува за 25-50 мг дневно во периоди од една седмица. Препорачаната целна доза е 100 мг/ден.

Дозата треба постепено да се титрира почнуваки од 25 мг навечер во текот на првата недела после што дозата постепено се зголемува по 25 мг/ден во период од една недела. Ако пациентот не го поднесува добро препорачаниот режим на титрирање, периодот меѓу двете зголемувања на дозата може да се продолжи. Препорачаната доза на топирамат за превенција на мигрена е 100 мг поделена во две дози. Во

некои случаи и доза од 50 мг може да има задоволителен клинички ефект. Во секои случај зголемувањето на дозата на лекот и титрирањето мораат да бидат постепени и да се базираат на клиничкиот ефект.

Кај деца помлади од 16 години не е испитувана примената на топираматот при превенција на мигрената.

Контраиндикации

Преосетливост кон топирамат и останатите помошни состојки на лекот.

Мерки на претпазливост и посебни предупредувања

Нагло прекинување на лекот може да предизвика повторна појава на епилептични напади. Затоа прекинувањето е постепено. Кај пациенти со мигрена кои земаат доза до 100 мг дозата се намалува за 25-50 мг.

Нефролитијаза: Кај оние со предиспозиција за нефролитијаза, ризикот од создавање на камења во бубрезите може да биде зголемен со придружни знаци, како што се бубрежни колики. Хидратацијата може да го намали ризикот од појава на нефролитијаза.

Оштетување на функцијата на црниот дроб: Клиренсот на топираматот кај вакви пациенти може да биде намален.

Промени во расположението/депресија: Забележани се во тек на лекувањето. Степенот на самоубиствено однесување кај пациенти на топирамат изнесуваше 0,5%, а кај оние на плацебо степенот е три пати помал.

Акутна миопија и секундарен глауком со тесен агол: Обично се јавува во тек на првиот месец од лекувањето со намалување на оштрината на видот и/или болка во очите. Офталмолошкиот наод може да вклучи обострана миопија, намалена длабочина на предната очна комора, хиперемија на окото и зголемен интраокуларен притисок со или без мидријаза. Синдромот може да биде придружен со отекување на цилијарното тело и последично поместување на лещата и шареницата што резултира со секундарен глауком со тесен

агол.Лекувањето вклучува прекин на употребата на топирамат,како и соодветни мерки кои го намалуваат интраокуларниот притисок.

Метаболна ацидоза:Хиперхлоремична метаболна ацидоза со нормална анјонска празнина е забележана при терапија со топирамат.Падот на нивото на бикарбонатот во серумот е последица од инхибицијата на бубрежната карбоанхидраза со топирамат.Хроничната метаболна ацидоза кај децата може да ја намали брзината на растењето.За време на терапијата со топираматот се препорачува следење на нивото на бикарбонатите.Ако се појави метаболна ацидоза треба да се размисли за намалување на дозата или прекинување на терапијата со топирамат.

Губење на телесната тежина при што се зголемува количеството на внесена храна.Значително намалување на телесната тежина може да се појави во тек на долготрајна примена на топираматот кај превенција од мигрена.Затоа на овие пациенти им се препорачува редовно контролирање на телесната тежина.

Наследни нарушувања:Како што се нетолеранција на галактоза,малапсорпција на гликоза-галактоза или недостаток на лактаза не смеат да го земаат овој лек.

Ако е потребно да се прекине употребата на топираматот кај пациенти со мигрена тоа треба да се направи постепено во тек на најмалку две недели како би се намалила можноста од повторно јавување на мигрената.

ИНТЕРАКЦИИ СО ДРУГИ ЛЕКОВИ

Додавањето на топираматот на други антиепилептици нема влијание врз нивната концентрација во плазмата во состојба на динамична рамнотежа освен ако кај поединечни пациенти додавањето на топираматот на фенитоинот може да доведе до зголемување на концентрацијата на фенитоинот во плазмата.Затоа треба да се следи концентрацијата на фенитоинот во плазмата.Тој нема влијание ниту врз концентрацијата на ламотригинот во плазмата во состојба на динамичка рамнотежа.

Влијание на други антиепилептици врз топирамат:Фенитоин и карбамазепин ја намалуваат концентрацијата на топирамат во плазмата.Додавањето или укинувањето на овие лекови во терапијата со топирамат може да бара приспособување на дозата на топираматот.Ова треба да се изврши со постепено титрирање на дозата до постигнување на клиничкиот ефект.Додавањето или укинувањето на валпроичната киселина не доведува до клинички значајни промени на концентрацијата на топирамат во плазмата,па затоа приспособувањето на неговата доза не е потребно.

Останати интеракции на лекови:

Апсорпцијата на дигоксин е намалена за 12% при истовремена примена на топирамат.

Употребата на лекот со алкохол и други депресори на ЦНС не е проценета за време на клиничките испитувања.Треба да се употребува внимателно поради тоа што може да предизвика когнитивни и невропсихијатриски несакани дејства.

Орални средства за контрацепција-значајно зголемување на плазматскиот клиренс на естрогената компонента на оралното средство за контрацепција.Поради тоа кај пациенти кои се лекуваат со топирамат треба да се применуваат комбинирани орални средства за контрацепција кои содржат најмалку 50 микрограми естрогени или некоја друга алтернативна метода на нехормонска контрацепција.

Кога на топираматот му се додава хидрохлортиазид максималната концентрација на топираматот во плазмата се зголемува за 27 % а апсорпцијата за 29%.Топираматот нема значаен ефект врз фармакокинетиката на хидрохлортиазидот.Лабараториските наоди покажуваат намалување на концентрацијата на калиумот после примена на овие два лека.

Плазматскиот клиренс на топираматот се намалува кога се зема заедно со метформин.Тука треба внимателно да се следи дали дијабетот е адекватно контролиран.

Треба да се избегнува употреба на лекови кои придонесуваат за развој на нефролитијаза.

Топираматот нема влијание врз концентрацијата на суматриптанот.

Употреба за време на бременост и доење

Нема студии за употребата на топираматот кај бремени жени,затоа не се препорачува негова употреба при бременост,освен ако очекуваната корист за мајката го надминува потенцијалниот ризик за фетусот.Пред започнување со лекување жените кои планираат бременост треба целосно да бидат информирани за можните дејства на топираматот врз фетусот и треба да се процени ризикот од употреба на топираматот за превенција на мигрена во однос на очекуваната корист.Излачувањето на лекот во мајчиното млеко не е изучувано.Постојат некои сознанија дека се излачува но не смее да се применува за време на доењето.

Топираматот може да има појако седативно дејство одколку другите антиепилептици.Може да се појави сонливост,замаглен вид.Затоа пациентите треба да се предупредат од појава на несаканите дејства затоа што тие можат да бидат опасни во случај ако пациентот управува со моторни возила или машини.

НЕСАКАНИ ДЕЈСТВА

При мигрена кај возрасни кај двојно слепи клинички испитувања забележани се следните несакани дејства:замор,парестезија,замаглување,хипестезија,мачнина,пролив и арушување на говорот,диспепсија,сува уста,губење на телесна тежина,анорексија,сонливост нарушување во памтењето,концентрацијата и вниманието,несоница,анксиозност,нарушување во расположението,депресија,нарушување во осетот за вкус и видот.

Дејството на топирамат кај деца со мигрена помлади од 16 години не е испитувано.