

Katedra i Klinika Neurologii AM w Lublinie
Neurology Clinic, Medical Academy, Lublin
Kierownik: Prof. dr hab. n. med. Zbigniew Stelmasiak

MARTA TYNECKA-TUROWSKA

Problems of migraine in women

Problematyka migrenowych bólów głowy u kobiet

W dzieciństwie, liczba chłopców i dziewcząt cierpiących z powodu migreny, jest zbliżona, z częstością występowania na poziomie ok. 4 - 5% w przedziale wiekowym między 7 a 10 rokiem życia. W okresie dojrzewania zaczyna zaznaczać się przewaga płci żeńskiej i zbiega się to z wystąpieniem pierwszej miesiączki ok. 12 roku życia. Od tego wieku migrena znacznie częściej dotyczy kobiet niż mężczyzn. Największa różnica pomiędzy płciami jest obserwowana około 40 roku życia, mniej więcej w proporcji 3:1. Po okresie menopauzy, kształtuje się na poziomie 2:1. (4, 5).

Przez cały okres płodności, kobiety podlegają regularnym wpływom wahań hormonów płciowych związanych z naturą cyklu menstruacyjnego. Migrenowe bóle głowy mogą występować w różnych fazach cyklu. Najczęściej pojawiają się w okresie okołomenstruacyjnym (3). Niektóre kobiety cierpią jednak na cykliczne napady migreny w czasie owulacji. Zwykle u danej kobiety funkcjonuje stały wzorzec czasowy bólu.

Okołomenstruacyjne bóle głowy mogą mieć różny charakter. Mogą to być bóle głowy o cechach bólu naczynioruchowego z towarzyszącymi objawami zespołu miesięczkowego, prowokowane przez miesiączkę napady migrenowe u kobiet z napadami również w innych fazach cyklu (60% kobiet z migreną) lub prawdziwa migrena menstruacyjna (10% kobiet z migreną). Tzw. „prawdziwa migrena menstruacyjna” została zdefiniowana jako postać migreny, w której ataki bólu występują wyłącznie w czasowej zbieżności z miesiączką (1, 2). Rozważane są różne patomechanizmy migreny menstruacyjnej, przypisujące szczególne znaczenie różnym czynnikom:

- ✓ za główny czynnik spustowy migreny miesięczkowej uważa się spadek poziomu estrogenów (estradiolu) pod koniec fazy lutealnej, natomiast równoczesny spadek poziomu progesteronu nie ma prawdopodobnie większego wpływu na migrenę
- ✓ spadek poziomu serotoniny, który powoduje zmniejszenie napięcia ściany naczyniowej oraz nasilenie percepcji bólu głowy
- ✓ wzmożone uwalnianie prostaglandyn do krwi, maksymalne w pierwszych 24 godzinach menstruacji (może powodować pulsujący ból głowy, nudności, wymioty)
- ✓ spadek poziomu wewnątrzkomórkowego magnezu
- ✓ dysregulacja opiatowa
- ✓ niski poziom prolaktyny
- ✓ zaburzenia aktywności układu współczulnego
- ✓ zaburzenia tolerancji węglowodanów
- ✓ dysfunkcja płytek krwi

W obrazie klinicznym migreny menstruacyjnej zwraca się uwagę długotrwałość i znaczne natężenie napadów bólowych, zwykle brak aury, początek w okresie pokwitania, remisje w ciąży, nasilenie w okresie przedmenopauzalnym, większa oporność na leczenie ze skłonnością do nawracania (2, 8).

Strategia postępowania w migrenie menstruacyjnej powinna być następująca:

- ✓ określenie związku pomiędzy bólami głowy a menstruacją stwierdzone na podstawie kalendarza napadów prowadzonego przynajmniej przez 3 kolejne cykle
- ✓ unikanie innych, pozahormonalnych czynników wywołujących bóle migrenowe
- ✓ leczenie doraźne migreny menstruacyjnej jeśli napady nie mają dużego nasilenia

W leczeniu doraźnym stosuje się leki przeciwbólowe, przeciwwymiotne, niesteroidowe leki p-zapalne (NLPZ), ergotaminę, tryptany. W niektórych przypadkach, gdy napady bólowe są bardzo nasilone, konieczne jest leczenie profilaktyczne:

- ✓ profilaktyka niehormonalna: w większości przypadków leczenie rozpoczynać należy od niesteroidowych leków p-zapalnych podawanych na 2-3 dni przed spodziewanym atakiem bólowym lub w pierwszym dniu krwawienia i kontynuować przez 2-3 dni, można również stosować beta blokery, dihydroergotaminę, blokery kanałów wapniowych oraz leki p-padaczkowe nowej generacji, w zwiększonej dawce przed spodziewaną miesiączką.
- ✓ suplementacja hormonalna estrogenami w celu zniwelowania nagłego spadku poziomu estradiolu – u kobiet miesiączkujących regularnie, wskazane jest podanie estrogenu bez dodatkowej suplementacji progesteronem (własny progesteron usunie niekorzystne efekty estrogenu jak np. proliferacja endometrialna) pod postacią plastrów (50ug – 100ug) lub żelu (1,5mg) – na 3 dni przed spodziewaną menstruacją przez ok. 5 dni, usunięcie plastra powinno nastąpić 1 lub 2 dnia krwawienia
- ✓ złożone środki antykoncepcyjne, które hamują owulację i ustalają względnie stabilny poziom estrogenu lub wewnątrzmaciczne spirale z progesteronem, iniekcje progesteronu o przedłużonym działaniu
- ✓ modulatory receptora estrogenowego np. tamoxifen

Bóle migrenowe są częstym elementem zespołu okołomiesiączkowego (PMS – premenstrual syndrome). W dolegliwościach tych pomocne są: techniki relaksacyjne, psychoterapia, akupunktura, joga, ćwiczenia fizyczne, częste spożywanie przekąsek zawierających węglowodany, ponieważ u niektórych kobiet stwierdza się w tym okresie tendencję do hipoglikemii. Ponadto stosuje się witaminę B6 – 500 mg dziennie w okresie 10-14 dni przed menstruacją, diuretyki, magnez – 360 mg dziennie w okresie od owulacji do menstruacji, leki przeciwdepresyjne z grupy inhibitorów wychwytu zwrotnego serotoniny (SSRI) np. fluoksetynę w dawce 20mg dziennie, szczególnie przy skłonności do depresji (p-wskazane jest jednoczesne stosowanie sumatryptanu).

Zagadnieniem złożonym jest stosowanie antykoncepcji hormonalnej u kobiet z migreną, zarówno jeśli chodzi o jej wpływ na przebieg migreny jak też zagrożenia zdrowotne. Podobnie jak własne hormony kobiece, również hormony stosowane w antykoncepcji, oddziałują na migrenę (7). W złożonej antykoncepcji (estrogen + progesteron) – ból głowy jest częstym objawem ubocznym (ok. 15 - 50%) w pierwszych miesiącach stosowania z tendencją do ataków w okresie przerwy w przyjmowaniu hormonów, jednak niektóre kobiety notują zmniejszenie bólów głowy (10%). U kobiet cierpiących na migrenę bez aury, może zacząć pojawiać się aura, a u 10% stosowanie pigułki powoduje pojawienie się migreny po raz pierwszy w życiu, przeważnie z aurą. Stosując antykoncepcję hormonalną u kobiet z migreną, należy pamiętać o przeciwwskazaniach mając na uwadze ryzyko zmian zakrzepowo- zatorowych, a co za tym idzie, udaru mózgu (3).

Przeciwwskazania do doustnej antykoncepcji w migrenie:

- ✓ migrena z aurą – stanowi ona czynnik ryzyka udaru porównywalny z nadciśnieniem, cukrzycą czy hipercholesterolemią
- ✓ ciężkie napady bólowe trwające dłużej niż 72 godziny
- ✓ migrena bez aury, leczona ergotaminą, której naczynioskurczowy efekt sumuje się z prozakrzepowym działaniem antykoncepcji
- ✓ migrena bez aury przy obecności dwu lub więcej innych czynników ryzyka

Ryzyko udaru niedokrwinnego jest ściśle związane z dawką etynyloestradolu zawartą w pigułce, stąd powinna być ona jak najmniejsza. Starsze pigułki zawierały 50-100ug estrogenu. Obecnie stosowane, niskodawkowe, są znacznie bezpieczniejsze. Dla kobiet z migreną polecane są pigułki jednofazowe z progestagenami III generacji lub zawierające tylko progesteron, bowiem rzadziej prowokują bóle głowy.

Ciąża jest specyficznym okresem w życiu kobiet z migreną zarówno jeśli chodzi o częstotliwość napadów bólowych, jak też możliwości terapeutyczne (2, 6). Ok. 60 – 90% kobiet doświadcza znacznej poprawy, zwłaszcza w 2 i 3 trymestrze ciąży. Ataki ustępują zupełnie lub są rzadsze i lżejsze.

Prawdopodobnie jest to związane z wysokim, bardziej stabilnym poziomem estrogenów w tym okresie, wysokim poziomem progesteronu, korzystnym wpływem na układ serotonergiczny, a także zwiększoną produkcją endorfin, zmniejszonym napięciem mięśniowym i zwiększoną tolerancją glukozy. Największą poprawę obserwuje się w ciąży w przypadku migreny miesięczkowej. U ok. 10 % przebieg migreny się nie zmienia. U kobiet z migreną z aurą napady częściej występują również w czasie ciąży. Jeżeli migrena rozpocznie się w ciąży, to zwykle przebiega z aurą. Wymaga to wówczas wnikliwej diagnostyki różnicowej, szczególnie z zagrażającą rzucawką lub zakrzepicą zatok żylnych. Kolejne ciążę mają podobny wpływ na migrenę jak ciąża pierwsza. Mając na uwadze szkodliwość leków p-migrenowych dla płodu, szczególnie na początku ciąży, należy stosować zasadę możliwie najbardziej ograniczonego stosowania leków p-migrenowych już w okresie planowania ciąży oraz w okresie jej trwania. Ważne jest upewnienie ciężarnej, że migrena nie zagraża prawidłowemu przebiegowi ciąży ani zdrowiu dziecka. Leczenie powinno być głównie nefarmakologiczne (techniki relaksacyjne, psychoterapia, akupunktura, joga), nie należy też stosować ziół. Lekiem z wyboru w przerywaniu napadów jest paracetamol (nie należy podawać go razem z metioniną), metamizol, ibuprofen (nie więcej niż 600mg/dobę). Długotrwale stosowany ibuprofen lub inne leki z tej grupy mogą jednak hamować syntezę prostaglandyn i stwarzać niebezpieczeństwo wystąpienia rzucawki, przedłużenia ciąży i porodu oraz krwawienia. Najlepiej więc powstrzymać się od stosowania NLPZ w 3 trymestrze ciąży. Aspiryna może być stosowana w pierwszym i drugim trymestrze ciąży, natomiast przeciwwskazana jest w trzecim trymestrze ze względu na ryzyko krwawień. Z leków p-wymiotnych można zastosować metoclopramid. Zbyt mało jest natomiast danych aby uznać tryptany za leki bezpieczne w ciąży, chociaż nie stwierdzono działania teratogennego u kobiet, które go stosowały nie wiedząc, że są w ciąży. Przeciwwskazana jest również ergotamina. Leczenie profilaktyczne bardzo rzadko jest niezbędne, dopuszczalny jest wówczas ostrożnie stosowany propranolol, pomocny również w leczeniu nadciśnienia u ciężarnych, który jednak może spowodować opóźnienie wzrostu płodu, a także bradykardię oraz hypoglikemię. Bezwzględnie przeciwwskazany jest kwas walproinowy oraz amitryptylina, które mają działanie teratogenne.

Trudny problem stanowi również dobór leków u kobiet karmiących piersią (6). W tym wypadku stosowanie leczenia farmakologicznego powinno być również ograniczone do minimum. Można stosować paracetamol, prochlorperazynę, propranolol, werapamil. Po zastosowaniu tryptanów należy unikać karmienia przez 24 godziny. Przeciwwskazana jest aspiryna ze względu na zagrożenie zespołem Reye'a, codeina, która może wywołać sedację i zaburzenia oddychania u dziecka, ergotamina i dihydroergotamina, które hamują laktację oraz metoclopramid, metysergid, kwas walproinowy, amitryptylina.

Kolejnym ważnym etapem życia kobiety, jest okres menopauzy. Dla wielu kobiet premenopauza oznacza zaostrenie dolegliwości migrenowych. Zwłaszcza dotyczy to pacjentek z migreną miesięczkową. Menstruacja zaczyna być stałym czynnikiem spustowym comiesięcznych napadów migreny. Dodatkowo nierregularność cyklu czyni napady nieprzewidywalnymi. Bólom głowy często towarzyszą zaburzenia wegetatywne, wahania nastroju, zaburzenia snu. Pamiętać należy, iż w tym okresie życia ważniejsze niż czynniki hormonalne dla prowokowania napadów migreny mogą być: zwiększona podatność na stresy, dolegliwości somatyczne oraz skłonność do depresji. Kobiety, które przeszły tzw. „menopauzę chirurgiczną” doświadczają częstszych ataków migreny. Zmian w natężeniu migreny w tym okresie nie obserwuje ok. 24% kobiet. Po menopauzie, gdy czynność hormonalna wygasa, kobiety zwykle mają remisję migreny (67%). Znikomy jest natomiast odsetek kobiet, u których migrena rozpoczyna się w menopauzie.

Powszechnie uważa się, że hormonalna terapia zastępcza - HRT (Hormonal Replacement Therapy) ma dobroczynny wpływ na bóle migrenowe, zwłaszcza jeśli uległy one nasileniu w okresie okołomenopauzalnym w związku z obniżającym się poziomem estrogenów (2, 7). Oczywiście pamiętać należy o wszelkich przeciwwskazaniach do stosowania HRT. W nowoczesnej HRT dawki estrogenu są ustalane na najniższym skutecznym poziomie i podawane z dołączanymi cyklicznie progestagenami, co zapobiega przerostowi błony śluzowej macicy. Czasem przy stosowaniu tej terapii może jednak wystąpić nasilenie bólów głowy, nudności, obrzęki, kurcze łydek, napięcie piersi – zespół podobny do zespołu napięcia przedmiesiączkowego. Strategia działania w takich przypadkach polega na zmniejszeniu dawki estradiolu, dodaniu do estrogenu pochodnych testosteronu, zamiast progesteronu lub zastosowaniu formy przezskórnej, zapewniającej bardziej stabilny poziom hormonów oraz stosowaniu terapii ciągłej, bez tygodniowej przerwy. Alternatywą do standardowej HRT są próby zastosowania

selektywnych modulatorów receptora estrogenowego jak tamoxifen lub raloxifen, ale brak jeszcze dostatecznych danych na temat ich skuteczności w migrenie.

W świetle powyższych rozważań niezaprzeczalnym wydaje się fakt, że wahania poziomu hormonów płciowych, których kobiety doświadczają przez całe swoje dorosłe życie, wpływają na częstość i natężenie migrenowych bólów głowy i stanowią dodatkowy, specyficzny dla płci żeńskiej czynnik prowokujący ból.

PIŚMIENNICTWO

1. Mac Gregor EA.: Menstruation, sex hormones and migraine. *Neurolog Clin.*, 1997, 15: 125-41.
2. Mac Gregor EA.: *Migraine in women*. Martin Dunitz, 1999.
3. Lidegaard O.: Oral contraceptives and the risk of cerebral thromboembolism: the influence of diabetes, migraine and previous thrombotic disease. *Br J. Obstet.* 1995.
4. Prusiński A.: *Migrena*. 2 wyd. PZWL, Warszawa, 1982, 34-36.
5. Prusiński A.: *Migrena – klinika, diagnostyka, leczenie*. AAMStudio, 1999, 14, 34.
6. Prusinski A.: Bóle głowy a ciąża. *Migrena*, 2000, 2,3,4, 10-14.
7. Roźniecki J. J.: *Migrena a środki antykoncepcyjne i hormonalna terapia zastępcza*. *Migrena*, 2001, 2,3,4, 14-17.
8. Sommerville RW.: The role of estradiol withdrawal in the etiology of menstrual migraine. *Neurology*, 1972, 22: 355-65

STRESZCZENIE

W dzieciństwie, liczba chłopców i dziewcząt cierpiących z powodu migreny jest zbliżona. Jednakże już od okresu dojrzewania zaczyna zaznaczać się przewaga płci żeńskiej. Kobiet cierpiących na migrenowe bóle głowy jest trzykrotnie więcej niż mężczyzn, co może sugerować, że niektóre czynniki spustowe są determinowane przez płeć. Badania biologicznych przyczyn migreny u kobiet koncentrują się na zmianach hormonalnych i układzie rozrodczym.

SUMMARY

In childhood, the number of boys and girls that suffer from migraine are similar. However, during the adolescent period, the number of females who get migraine increases steadily throughout early adulthood. Women suffer from migraines three times more often than men, a statistic that suggests some triggers are determined by gender. Research into biological triggers for women has, for the most part, centered on hormonal changes and the reproductive system.