

# Migréna a poruchy spánku u pacientů s epilepsií

**MUDr. Tomáš Nežádal**

Neurologické oddělení, epileptologické a neuropsychiatrické centrum  
Nemocnice Na Františku, Praha



**Migréna a epilepsie jsou častou komorbiditou. Společnou vlastností je neuronální hyperexcitabilita, která je podkladem příznivého účinku antiepileptik u obou onemocnění. Spánek a jeho poruchy mají vliv na průběh epilepsie a naopak epilepsie a její léčba ovlivňují spánek.**

**Proti trampotám života dal Bůh člověku tři věci – naději, spánek a smích.**

**Immanuel Kant**

## **Epilepsie a migréna: komorbidita, společné a odlišné prvky**

Chronická onemocnění s epizodickou manifestací, zejména bolesti hlavy a epilepsie, tvoří až 20% všech neurologických ambulantních vyšetření. Migréna a epilepsie jsou dvě odlišné entity, každá s charakteristickou symptomatologií a zpracovanou klasifikací. Společnými znaky jsou záchvaty s pozitivními i negativními ložiskovými příznaky. Symptomy migrény jsou delšího trvání a dominujícím příznakem je bolest hlavy. Základním rozdílem mezi fokální epilepsií a migrénou je přítomnost strukturálního poškození některé části mozkové kůry, odkud vycházejí záchvaty. U migrény existuje kortikální generátor aury a prav-

děpodobný generátor vzniku bolesti v oblasti mozkového kmene.

V praxi byla pozorována a ve studii ověřena častá komorbidita obou onemocnění. Prevalence epilepsie činí 0,5–1% a migrény v běžné evropské populaci 18% u žen a 6% u mužů. Ve studii rodin pacientů s epilepsií (Epilepsy Family Study of Columbia University) se však prevalence migrény pohybovala u pacientů s epilepsií kolem 24%, u jejich příbuzných se záchvaty ve 26% a u příbuzných bez epilepsie v 15%. Na druhé straně se epileptické záchvaty vyskytují u 1–17% pacientů s migrénou se střední prevalencí kolem 5,9%.

Uvedená komorbidita jistě není náhodná a jsou uvažovány její 4 alternativní modely. Jednou z možností je nepřímá příčinná souvislost. Například migréna by mohla způsobit epilepsii vznikem ischemického ložiska nebo naopak epileptický záchvat migrénu aktivací trigemino-vaskulárního systému. To ale znamená existenci zvýšeného rizika před i po rozvoji epilepsie. Druhou možností jsou společné provokační faktory, nicméně tak nelze vysvětlit komorbiditu u kryptogenní nebo idiopatické epilepsie. Třetí možností jsou společné genetické rizikové faktory, ale migréna se většinou u familiárních epilepsií nevyskytuje. Ottman a Lipton se kloní k teorii „hyperexcitabilního mozku“ u obou onemocnění, jak lze částečně potvrdit podle obdobné terapeutické odpovědi na antiepileptika.

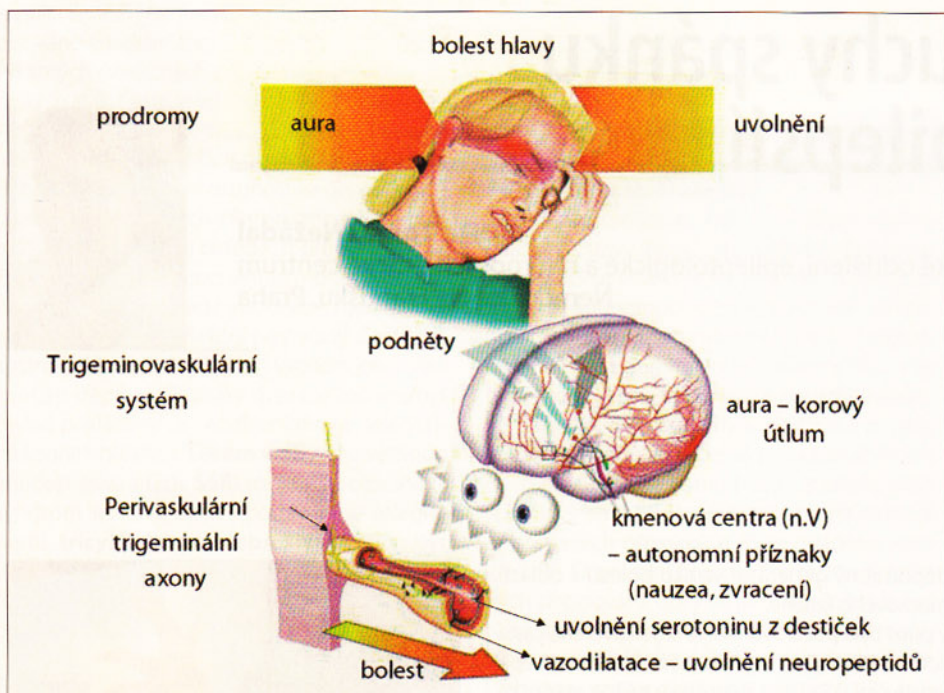
Lze pozorovat i časovou koincidenci bolestí hlavy a epileptických záchvatů. Bolesti hlavy (nemusí vždy splňovat kritéria migrény) se mohou vyskytovat před (preiktálně), během (iktálně) i po záchvatu (postiktálně). Preiktální a iktální bolesti hlavy mohou být opomíjeny vzhledem k amnézii nebo překrytí jinými záchvatovými fenomény. Někteří autoři (Isler) popisují i bolest hlavy jako predominantní klinickou manifestaci



ilustrační foto: binballa.com

záchvatu (**hemikrania epileptica**) trvající sekundy až minuty a jsou doprovázeny iktálním EEG vzorcem. V některých případech může migrénózní aura spustit epileptický záchvat a tento vztah je sloučen do nepřilíš hezkého termínu migralepsie. Podle ICHD-2 znamená migralepsie výskyt epileptického záchvatu během nebo do jedné hodiny po migrénózní auri a je přítomna u 1,7–16% pacientů s migrénou a epilepsií. Společným fenoménem pro migrénu a epilepsii je **přítomnost provokačních faktorů** záchvatu. Provokační vlivy mohou být endogenní i exogenní. Shodnými endogenními spouštěči jsou hormonální změny, exogenními pak například spánková deprivace nebo alkohol. Nadnesené u mi-





■ Schéma 1 – Mechanismus vzniku migrény

grény převládají kvalitativní vlivy (typ potravy, alkoholu, povětrnostní změny, změny poměru spánkových stadií), u epilepsie pak kvantitativní (nízká hladina nebo vysazení léků, konzumace a vysazení nadměrného množství alkoholu, nedostatek spánku).

Studie záchvatových kalendářů dokazují asociaci epilepsie i migrény s menstruačním cyklem. U epilepsie je prevalence záchvatů s vazbou na menses 12,5–70% podle přísnosti hodnotících kritérií. Patofyziologie katameniální epilepsie, ačkoli není přesně známá, pravděpodobně závisí na cyklické rovnováze prokonvulzivního efektu estrogenů a antikonvulzivního efektu progesteronu. Efekt progesteronu je pravděpodobně zprostředkovan ovlivněním inhibičního GABA<sub>A</sub>

■ Tab. 1 – Antiepileptika užívaná v léčbě migrény

Antiepileptikum	Dávkování v léčbě migrény (mg)	Dávkování v léčbě epilepsie (mg)
Gabapentin <sup>1</sup>	300–3000	600–3600
Levetiracetam	1500–4500	1000–3000
Topiramát <sup>1,2</sup>	50–100	50–400
Valproát sodný <sup>1,2</sup>	500–1500	750–4000
Zonisamid	100–400	100–400

<sup>1</sup>Účinek prokázán alespoň ve dvou placebem kontrolovaných studiích

<sup>2</sup>Registrace pro léčbu migrény

receptoru a klinicky významný je pokles jeho hladiny. Menstruace je významným provokačním faktorem u migrény bez aury a na rozdíl od epilepsie vyplývá ze studií pokles hladiny/vysazení estrogenu jako zásadní spouštěcí mechanismus.

### Farmakologická terapie – „duální“ účinek antiepileptik (AE)

Společným tradičním cílem léčby epilepsie i migrény je redukce frekvence, nejlépe plná kompenzace záchvatů, snížení intenzity záchva-

tových projevů nebo bolesti hlavy, zkrácení pozáchvatové alterace a zlepšení celkové kvality života. O docílení plné kompenzace onemocnění se i za cenu určitých nežádoucích účinků terapie snažíme spíše u epilepsie vzhledem k možným konsekvencím záchvatů, jako jsou například úrazy, společenské problémy nebo zákaz řízení dopravních prostředků. U migrény je oproti frekvenci obtíží preferencí snížení intenzity bolesti. Léčbu obou paroxysmálních onemocnění můžeme rozdělit do dvou fází: **akutní a profylaktické**. Terapie jednotlivých záchvatů u epilepsie není zpravidla nutná vzhledem k jejich krátkému trvání (1–2 minuty). Může být doporučena u pacientů s anamnézou prolongovaných záchvatů, kumulace záchvatů nebo epileptického statusu. Naproti tomu akutní léčba migrény (v trvání hodin až dnů; medián 24 hodin) je nedílnou součástí komplexního managementu. Cílenou terapií akutní bolesti hlavy jsou triptany (5-HT agonisté) a nesteroidní analgetika. Z hlediska komorbidit, u triptanů nebyl prokázán antikonvulzivní účinek, naopak mohou snižovat záchvatový práh (Bigal et al., 2004)

**Preventivní léčba** je u epilepsie nasazována většinou po druhém neprovokovaném záchvatu a užívá ji většina pacientů. U migrény pak při počtu 4 dní s bolestí hlavy za měsíc, kritéria podle americké studie splňuje 40%, ale léčbu má nasazenou jen kolem 13% pacientů. Ač jsou epilepsie a migréna základem odlišná onemocnění, jejich společnou vlastností je **neuronální hyperexcitabilita**. Tento koncept je uznáván u epilepsie, u migrény až v posledních dvaceti letech. Zahrnuje snížení koncentrace GABA a magnezia, vysokou koncentraci glutamátu, mitochondriální abnormality, změny v půso-

■ Tab. 2 – Důkazy pro konvenční preventivní léčbu migrény a epilepsie

	Migréna	Epilepsie	Mechanismus účinku
Valproát sodný	Randomizované kontrolované studie	Randomizované kontrolované studie	Neuronální hyperpolarizace zvýšením draslíkové vodivosti, posílení postsynaptické odpovědi na GABA, potlačení zažihání serotoninových neuronů v raphe dorsalis
Topiramát	Randomizované kontrolované studie	Randomizované kontrolované studie	Více mechanismů: blok sodíkových kanálů, zvýšení GABA-indukovaných membránových proudů, inhibice L-typu kalciových kanálů
Resekční výkon	Neuvažováno	Randomizované kontrolované studie	Odstranění epileptogenní zóny
Implantace VNS	Nekontrolované série pacientů	Randomizované kontrolované studie	Množství mechanismů včetně ovlivnění nc. tractus solitarii, průtoku krve thalamem, změna neurochemických parametrů likvoru









Ilustrační foto: archiv autora

nebo při autozomálně dominantní familiární frontální epilepsii. Z dětských syndromů jsou to benigní epilepsie s centrotemporálními hroty, tonické záchvaty u Lennoxova-Gastautova syndromu nebo epilepsie s kontinuálními SW komplexy ve spánku. Spánkově vázané záchvaty se vyskytují převážně během prvních dvou hodin spánku, ve 2. (kolem 68 %) nebo 1. stadiu NREM (kolem 23 %). Je zajímavé, že sekundární generalizace jiných parciálních epilepsií než frontálních je častější ve spánku (28 %) než v bdělosti (18 %). Primárně generalizované idiopatické epilepsie jsou vázány na probouzení. Záchvaty provokované spánkovou deprivací uvádí 18–28 % pacientů.

### Vliv epileptických záchvatů na architekturu spánku

Početné studie hodnotí vliv epileptických záchvatů na abnormální strukturu spánku, ale málo z nich věnovalo pozornost typu záchvatů nebo medikaci. Obdobnými nálezy jsou: prodloužení spánkové latence a nástupu REM;

porušení, labilita a redukce trvání REM; četnější probouzení, střídání spánkových stadií; redukce délky a efektivity spánku. Spánková organizace bývá narušena více u temporální než frontální epilepsie se změnami NREM spánku. Generalizované noční záchvaty prodlužují latenci a redukuje REM. Obdobně ovlivňují REM temporální záchvaty v předchozím dnu. Spánek fragmentují i interiktální výboje. Z uvedeného vyplývá celková epileptická spánková instabilita, která vede k aktivaci záchvatů a v začarovaném kruhu poruše struktury spánku.

### Vliv antiepileptické medikace na spánek

Bazil hodnotil záznamy 818 pacientů s epilepsií, u kterých bylo nasazeno alespoň jedno ze 14 antiepileptik v monoterapii nebo jako add-on. Sledováno bylo **prodloužení spánkové latence**, které bylo pozorováno nejčastěji u felbamátu (18 %), méně často u lamotriginu a zonisamidu (3 %), topiramátu (2 %), levetiracetamu a gabapentinu (1 %). Ovlivnění usínání nebylo zjištěno u klobazamu, karbamazepinu, oxkarbazepinu,

fenobarbitalu, fenytoinu, tiagabinu, vigabatrinu a valproátu.

Další studie byly zaměřeny na pacienty užívající lamotrigin jako novější lék první volby v léčbě epilepsie. Retrospektivní Sadlerova studie měla za cíl identifikovat pacienty s nespavostí a tíží obtíží vedoucích k redukci nebo vysazení léku. V souboru 109 pacientů byla zjištěna závažnější insomnie u 6,4 % pacientů. V podrobné polysomnografické clevelandské studii s postupným podáním add-on lamotriginu nebyla nespavost pozorována, došlo k výrazné redukci probouzení a střídání spánkových stadií, redukci spánku NREM 3 a zvýšení podílu REM spánku. Pozitivní vliv na kontinuitu spánku byl v literatuře popsán u karbamazepinu, gabapentinu, pregabalínu a tiagabinu.

Zkrácení spánkové latence bylo prokázáno společně s anxiolytickým vlivem u pregabalínu. Ovlivnění spánku jednotlivými antiepileptiky je uvedeno v podrobné tabulce 3. VNS snižuje podíl REM, zvyšuje počet probouzení a podíl NREM 1.

### Spánkové poruchy a epilepsie

Nejčastějším symptomem poruchy spánku u epilepsie je nadměrná denní spavost (EDS). Jejimi příčinami je většinou noční insomnie, resp. nekvalitní noční spánek a koincidence klasických spánkových poruch. Další vliv má celkový útlum způsobený zejména staršími antiepileptiky a denními záchvaty.

**Insomnie** je nejrozšířenější poruchou spánku v populaci. U pacientů s epilepsií bývá častá, chronická a sekundární s četnými vlivy, jakými jsou noční záchvaty, AE medikace a psychiatrická komorbidita. Koincidence s primární nespavostí však nesmí být opomenuta. Vlivy na nespavost u epilepsie podle průběhu spánku jsou uvedeny v tabulce 4.

**Syndrom obstrukční spánkové apnoe (OSA)** je podle PSG častější, než bylo očekáváno. V epileptické populaci je koincidence uváděna v 5–63 %. Malow a kolegové zjistili v souboru 39 pacientů s farmakorezistentní epilepsií bez uváděné poruchy spánku OSA v 39 %. Uvedení pacienti jsou převážně muži s vysokým BMI, anamnézou ronchopatie a nočními záchvaty. Vliv mohou mít i AE jako barbituráty, benzodiazepiny nebo léky s vlivem na zvýšení hmotnosti a snížená tělesná aktivita. Ojedinelé byl pozorován i vliv VNS. Naopak ve sporadických případech byly při PSG pozorovány de novo záchvaty u pacientů s OSA, avšak přímý vliv apnoe nebo hypoxie na provokaci záchvatů nebyl zjištěn. V několika souborech pacientů byl pozorován efekt CPAP na redukci záchvatů asi u 40 % pacientů, došlo i k redukci interiktálních epileptiformních výbojů.

■ Tab. 4 – Epilepsie a insomnie podle průběhu spánku

Klasifikace	Charakteristika	Vlivy u pacienta
Sleep onset	Obtížné usínání	Medikace, úzkost, psychofyziologické, RLS
Sleep maintenance	Časté probouzení	Noční záchvaty, OSA
Sleep offset	Předčasné probouzení	Organická porucha nálady, deprese
Nonrestorative sleep duration	Neosvěžující spánek přiměřené délky	Kombinace vlivů, antiepileptika



■ Tab. 5 – Terapie běžných spánkových poruch u pacientů s epilepsií

Spánková porucha	Možné terapeutické ovlivnění	Poznámka
Poléková hypersomnie, insomnie	Úprava dávky a denní doby podání léku	Monitorace závislosti frekvence záchvatů na dávkování
Záchvaty vyvolaná insomnie	Zvýšení večerní dávky léků	Sledování nežádoucích účinků léčby
Primární insomnie	Kognitivně-behaviorální terapie, novější hypnotika	Vyvarovat se spánkové restrikce u záchvatů provokovaných spánkovou deprivací v anamnéze
Obstrukční spánková apnoe	CPAP, polohování, chirurgická léčba	V dif. dg. postiktální zvracení, zmatenost. Barbituráty a benzodiazepiny mohou ovlivnit respirační
VNS indukovaná spánková apnoe	Redukce intenzity výstupního proudu, šíře pulzu nebo frekvence stimulace	Možné zvýšení frekvence záchvatů
Syndrom neklidných nohou (RLS)	Gabapentin, pregabalin, valproát, dopa-agonisté	Léčba možné příčiny
Narkolepsie	SSRI, stimulancia	Odlíšení kataplexie od atonických záchvatů
Poruchy cirkadiální rytmicity	Chronoterapie	Monitorace frekvence záchvatů v časové souvislosti
Parasomnie – RBD	Klonazepam, melatonin	Potvrzení diagnózy noční monitorací

Poruchy s pohyby ve spánku jsou u pacientů s epilepsií také relativně frekventní. **Syndrom neklidných nohou (RLS)** se vyskytuje v 15 % a **porucha s periodickými pohyby dolních končetin (PLMs)** kolem 10 %. Při diagnóze uvedených poruch je nutné brát v úvahu provokační vliv některých AE na rozvoj RLS, zhoršuje jej fenytoin, potenciálně i topiramát a zonisamid (perestezie jako nežádoucí účinek). Z antidepresiv může vyvolat RLS mirtazapin, jehož vliv na spánek je jinak dobrý. Na druhé straně prokázán léčebný efekt na RLS má z AE gabapentin, pregabalin, klonazepam, potenciálně i levetiracetam. U PLMs je zkoušen i valproát.

V diferenciální diagnóze nočních záchvatových projevů někdy bývá odlíšení **parasomnií** obtížné i pro zkušeného elektroencefalografistu. U poruchy chování v REM spánku (RBD) je účinné podání klonazepamu nebo melatoninu na noc.

### Terapie spánkových poruch u pacientů s epilepsií

Primárním cílem poruch spánku při epilepsii je kompenzace záchvatů nejen nočních, ale i denních, které mohou mít následný vliv. Vhodná je kontrola potlačení nočních záchvatů při video-EEG monitorování, objektivizace nevědomých nočních záchvatů nebo přítomnosti četné interiktální epileptiformní EEG abnormality. Při volbě AE je nutné brát ohled na možné prodloužení spánkové latence u některých léků, jak bylo uvedeno výše, a cílit jejich maximální dávku

do ranních hodin. Naopak některá AE s pozitivním vlivem na spánkovou strukturu lze podat jen ve večerní dávce. U části našich pacientů jsme tak docílili podání odlišných AE v kombinaci jen v ranním nebo večerním podání. U chronické nespavosti lze užít na noc **antidepresiva se sedativním účinkem** – amitriptylin, trazodon a mirtazapin. Podkladem hypnotického působení amitriptylinu a mirtazapinu je ovlivnění histaminových H1 receptorů, u trazodonu vliv kombinace anti-5-HT a alfa1-adrenergní inhibice. Ovlivňují usínání i předčasně probouzení. Účinek léčby je dlouhodobý. Riziko snížení záchvatového prahu u uvedených léků je nízké: u amitriptylinu (25–75 mg) 0,1 %, mirtazapinu (15–30 mg) 0,04 %, trazodonu (50–150 mg) 0 %. Naopak inhibitory zpětného vychytávání serotoninu (SSRI) a venlafaxin by měly být u pacientů s nespavostí a depresivní nebo úzkostnou komorbidity podávány pouze v ranní dávce.

**Melatonin** je indikován k léčbě nespavosti (zkracuje spánkovou latenci) u starších pacientů a RBD. Bez rizika komplikací jej lze podávat i u pacientů s epilepsií. Navíc dvě studie u dět-



Ilustrační foto: archiv autora



ských pacientů prokazují jeho potenciální účinek v léčbě epileptických záchvatů, který je dále nutné objektivizovat ve větších kontrolovaných sériích pacientů.

Při krátkodobé nespavosti je možné přechodně užívat **hypnotika 3. generace** (zolpidem, zopiclon nebo zaleplon) s nízkým rizikem závislosti a bez významné provokace záchvatů. Nicméně pacienti s epilepsií jsou stále zvyklí v této indikaci užívat diazepam nebo klonazepam předepsovaný z epileptologické indikace.

Někteří pacienti preferují **fytofarmaka** s pozitivním vlivem na spánek (kozlík lékařský, jenž byl dříve užíván i v léčbě epilepsie, nebo chmel otáčivý). **Kognitivně-behaviorální terapie** se uplatňuje v léčbě primární insomnie.

**Podpořeno výzkumným záměrem 0021620816: Patofyziologie neuropsychiatrických onemocnění a jejich klinické aplikace.**