

Farmakoterapie bolestí hlavy, zejména migrény

Irena Novotná

1. neurologická klinika Lékařské fakulty Masarykovy univerzity, Fakultní nemocnice u sv. Anny v Brně

Bolesti hlavy jsou jednou z nejčastějších nepříjemností, se kterými se během života setkává prakticky každý. Jsou detailně klasifikovány podle Mezinárodní společnosti pro bolesti hlavy (International Headache Society (1)). Rámcově se dělí na bolesti primární, kde nejtypičtějším představitelem je migréna (a její formy), a sekundární, kde bolest hlavy je příznakem jiného onemocnění, které tuto bolest vyvolává, a ta je doprovodným jevem tohoto onemocnění. S jeho vyléčením obvykle bolest hlavy pomíjí.

V běžné denní praxi lékaře je zásadním krokem právě rozlišení bolestí na primární a sekundární (symptomatické). Na základě anamnézy, po vyloučení možných sekundárních příčin a při normálních výsledcích pomocných vyšetření můžeme říci, že se jedná o primární bolest hlavy. Teprve pak se můžeme zodpovědně rozhodnout ke správné léčbě. Terapeutické postupy v léčbě primární a sekundární bolesti hlavy mohou být totiž diametrálně odlišné.

Léčba by měla být účinná, volená s jasným cílem, ne nahodilá, protože prodleva, způsobená nedostatečným efektem (a ztrátou důvěry nemocného v léčbu a lékaře) prodlužuje obtíže, což má negativní vliv na psychiku a osobní život nemocného, ale též socioekonomické dopady přímé i nepřímé.

V léčbě bolestí volíme (s přihlédnutím k příčině) léky ke zvládnutí akutních bolestí, souvisejících komplikací, případně léčbu profylaktickou, následnou rehabilitaci, ev. podpůrnou psychoterapii.

Klíčová slova: bolest hlavy primární, sekundární, klasifikace, léčba akutní, profylaxe.

Farmacotherapy of headache, mainly migraine

Headache is one of the most common disorders encountered by nearly everyone. It is primarily divided into primary, where the most typical variety is migraine and its forms, and secondary, where headache is a symptom of another illness and it accompanies this illness. After the illness is cured, headache most often disappears. Headaches are distinguished in detail according to International Headache Society classification.

In a daily practice of a doctor or pharmacist, the most important classification is to primary and secondary headache. According to anamnesis, after excluding possible secondary reasons and with normal results of common support analyses we can say for sure that it is a primary headache. Not until then we can responsibly decide how to treat the headache. Therapeutic approaches when curing primary or secondary headaches can be totally different.

The treatment should be effective and precisely aimed, not random, because the delay caused by low effect (and loss of confidence of the doctor by the patients) lengthens the suffering, which has a negative impact on the psychics of a person and also direct and indirect socio-economic consequences.

For treatment we select (according to the cause) medicaments to stop acute aching, and possibly also a prophylactic treatment, following rehabilitation or psychical support.

Key words: primary headache, secondary headache, classification, treatment, prophylaxis.

Prakt. lékař. 2013; 9(2): 53–56

Primární bolesti hlavy

Migréna je nejtypičtějším představitelem primární bolesti hlavy.

Prevalence podle pohlaví je 18–25 % žen a 6–8 % mužů. Může se vyskytovat od dětského věku, do puberty jsou v převaze chlapci, celoživotně jsou více postiženy ženy. Největší frekvence záchvatů je mezi 25–50 lety věku, tj. v nejproduktivnějším věku.

Klasifikace migrenózních bolestí hlavy dle IHS (1, 2)

- 1) migréna bez aury
- 2) migréna s aurou
- 3) periodické syndromy dětského věku sdružené s migrénou
- 4) retinální migréna

- 5) komplikace migrény
- 6) pravděpodobná migréna

Etiopatogeneze není přesně objasněna, nejspíše jde o komplexní děj s podílem genetickým.

Během let byly vytvořeny teorie **vaskulární** (během aury dochází k ložiskové vazokonstrikci, v období bolesti k vazodilataci); **destičková** (během aury se shlukují krevní destičky a uvolňují serotonin); **neurogenní**.

Dnes je příklon k teorii **neurovaskulární** – zásadní roli hrají neurotransmitery (serotonin, kyselina gamaaminomáselná, acetylcholin, kyslíčnick dusný a jiné). Vlivem vnějších či vnitřních podnětů dojde k uvolnění transmiterů, které způsobují vazodilataci, rozvine se sterilní „neurogenní zánět“ s mírným edémem mozku (3).

Průběh migrenózního záchvatu (3, 4)

Prodromy má jen část pacientů, několik hodin před rozvojem záchvatu: změny nálady, útlum.

U migrény s aurou následuje aura, kterou má až 20 % pacientů, v trvání od desítek vteřin po max. 60 minut, nejčastěji 1–15 minut. Nejčastěji bývá vizuální (skotomy, výpadky zorného pole, rozmlžené vidění), senzitivní (parestzie obličeje nebo končetin), poruchy řeči (obtížné vybavování slov, přetřívání se), motorické (hemiparézy – u familiární hemiplegické migrény).

Následuje bolest různého trvání, 4–72 hodin, obvykle jednostranná, pulzující, zhoršující se pohybem, spojená s fonofobií, fotofobií, nauzeou a vomitem, nebo difúzní, poloviny hlavy se mohou během záchvatu střídát.

Postdromální fáze nastupuje po ukončení záchvatu, obvykle únava, pocit vyčerpání, úleva.

Vyvolávajícími faktory jsou geneticky dané predispozice, zevní a vnitřní stimuly, stres, atmosférické vlivy, nedostatek spánku, kouření, alkohol, hormonální změny.

Stanovení diagnózy je založeno na detailní anamnéze (se zaměřením na familiární výskyt, vyvolávající faktory apod.), objektivní neurologické vyšetření a výsledky pomocných vyšetření musejí být normální. Při první atace migrény v životě, zejména spojené s aurou, je nutno diferenciatně diagnosticky uvažovat o možné cévní příčině (tranzitorní ischemická atacka, subarachnoidální krvácení). Pak musíme využít pomocná vyšetření – ultrazvukové vyšetření magistralních tepen mozkových, CT nebo lépe MRI a MR angiografii, lumbální punkci.

Terapie akutního záchvatu (3, 5, 6)

Základem úspěchu je podat lék co nejdříve od vzniku obtíží a v dostatečné dávce. Pokud je bolest spojená s nauzeou nebo zvracením, je vhodné na úvod podat antiemetikum (thietylperazin – Torecan inj., supp., 6,5 mg v jedné dávce, maximálně 3x za 24 hodin, nebo prokinetikum (metoklopramid – Degan 10 mg inj. i. m).

Léčba nespecifická – je vhodná u lehkých forem migrény:

- **analgetika jednoduchá**, zejména u slabších záchvatů: kyselina acetylosalicylová (Acylypyrin) 500–1 000 mg per os v nárazové dávce, kterou lze při nedostatečném efektu zhruba po dvou hodinách zopakovat, paracetamol (Paralen) 500–1 000 mg per os nebo čípek.
- **analgetika spazmolytická kompozitní**: metamizol + pitofenon + fempiverin (Algifen kapky, 40 kapek per os pro dávku, maximálně 4x40 kapek za 24 hod.)
- **nesteroidní antiflogistika**: deriváty kyseliny octové – indometacin (Indometacin čípek 50–100 mg), diklofenak (Voltaren rapid tbl. 25 mg 1–2 per os, Veral, Diclofenac tbl. nebo inj. im.), deriváty kyseliny propionové – ibuprofen (Ibalgín, Brufen, Nurofen 400–800 mg per os v jedné dávce).

Výhodné je podávání rozpustných forem nebo forem s rychlým nástupem účinku, aby bylo rychle dosaženo účinné plazmatické hladiny.

Pozor na všeobecné kontraindikace – alergické reakce v anamnéze, gastrointestinální nesnášenlivost, užívání léků proti srážlivosti krevní, hematologické poruchy.

Léčba specifická – triptany: znamená zásadní posun v terapii akutního migrenózního záchvatu zejména u nemocných se středně těžkými a těžkými záchvaty. Nemocní s lehkými záchvaty často triptany k potlačení bolesti nepotřebují. Pokud však není dostatečná úleva při užití výše uvedených medikamentů, je možno použít triptany i v tomto případě.

Triptan je silný a selektivní antagonist 5-HT_{1B} a 5-HT_{1D} receptorů, účinný u různých forem migrény i v rozběhnutém záchvatu. Způsobuje selektivní vazokonstrikci kranálních cév, má rychlou resorpci po per os podání, lineární farmakokinetiku; mírnou nevýhodou je poměrně krátký biologický poločas, který často vede k nutnosti opakování dávky léku.

Mezi nejčastější uváděné vedlejší účinky patří nauzea, závratě, pocit slabosti, ospalost, parestezie, pocit tepla, pocit tíhy ve svalech, pocit svírání nebo píchání na hrudi, popisovaný jako „chest syndrom“.

Triptany jsou kontraindikovány u nemocných s nedostatečně léčenou hypertenzí, po infarktu myokardu, při angině pectoris, po cévní mozkové příhodě, při těžší poruše funkce jater a ledvin, při současné léčbě inhibitory monoaminooxidázy, blokátory zpětného vychytávání serotoninu, lithiem, tramadolem.

K dispozici na trhu v současné době jsou:

- **sumatriptan** (Imigran tbl. 50, 100 mg, Imigran inj. autoinjektor 100 mg v jedné dávce, Rosemig, Rosemig sprintab tbl. 50, 100 mg, Rosemig nosní spray, Sumatriptan Actavis tbl. 50, 100 mg, Sumigra, Cinie a řada jiných generik sumatriptanu), obvyklá úvodní dávka je 50–100 mg per os, maximální denní dávka je 300 mg/24 hod. Sérový poločas je 2 hodiny.
- **naratriptan** (Naramig tbl. 2,5 mg), obvyklá úvodní dávka je 2,5–5 mg p.o., sérový poločas je 4 hodiny, má pomalejší nástup účinku (4–6 hod.). Je určen na slabší, ale protrahované migrény a na migrénu asociovanou s menstruační nebo menstruační.
- **zolmitriptan** (Zomig tbl. 2,5, 5 mg), s nástupem účinku do 3 hod., sérový poločas je 3 hod. Úvodní dávka je 2,5–5 mg p.o., max. denní dávka je 10–15 mg.
- **eletriptan** (Relpax tbl. 20, 40, 80 mg), maximální denní dávka 80 mg. Je vhodný i na velmi silné záchvaty, sérový poločas je 4 hod., maximální plazmatické koncentrace dosahuje za 2 hod.
- **frovatriptan** (Fromen tbl. 2,5 mg) má uváděn dlouhý sérový poločas, až 26 hod., pro který

by mohl být vhodný u protrahovaných záchvatů. Max. denní dávka je 5 mg. Jeho účinnost ve srovnání s předchozími, zejména eletriptanem, je nižší.

Užití triptanů u dětí: do 12 let věku není lék registrován. U adolescentů nad 12 let věku nebyly zjištěny žádné změny v základních parametrech (hematologie, TK, TF, EKG), byl dobře tolerován, vedlejší účinky byly stejné jako u dospělých. V dětství a adolescenci obvykle záchvaty nejsou tak časté a silné, aby vyžadovaly léčbu triptany. Lze je však u adolescentů použít, pokud není bolest dostatečně tlumena běžnými analgetiky.

Užití triptanů u gravidních žen (7): dle literatury zhruba 50 % gravidit je neplánovaných, neúmyslná expozice plodu lékům je tedy pravděpodobná. Obvykle 60–70 % gravidních udává zlepšení frekvence migrény, zvláště v 2.–3. trimestru, u 8 % žen dojde ke zhoršení, spíše u migrén s aurou. Bolesti hlavy se po porodu vracejí téměř ihned, nejpozději po ukončení laktace.

Akutní léčba migrény v graviditě povoluje paracetamol, ibuprofen, a to pouze v 1.–2. trimestru, výjimečně triptany.

Pozn. Triptany jsou zařazeny z hlediska bezpečnosti léků v graviditě pro plod do kategorie C, bezpečnost nebyla dosud definitivně stanovena. Nejsou zatím podány jednoznačné důkazy o bezpečnosti nebo o teratogenním účinku, počet sledovaných případů je však omezený.

Při **protrahovaném záchvatu (migrenózní status)**, kdy není dostatečný efekt medikace, bolest trvá více jak 72 hodin a nemocný bývá významně schvácený, užíváme zásadně parenterální léčbu. Dle dominujících symptomů podáváme antiemetika – Torecan, antiedémové a analgeticky působící medikamenty, kupř. Manitol v infuzi (250 ml 15 %), Hydrocortison v infuzi (100 mg), Indometacin supp., Algifen inj. i. v.

Terapie chronická – profylaxe

Je indikována, má-li nemocný více než 4 záchvaty za měsíc, protrahované, s nedostatečnou odezvou na používanou akutní medikaci.

Podávání musí být déleodobé, řadu měsíců, u významně profitujících nemocných třeba rok. Při krátkodobém, několik týdnů trvajícím podávání nelze efekt spolehlivě posoudit.

Betablokátory: metoprolol (Betaloc 50–200 mg denně), pozor na hypotenzi a bradykardii, kontraindikací jsou atriioventrikulární blokády, astma, chronická obstrukční choroba bronchopulmonální;

blokátoři kalciových kanálů: flunarizin (Sibelium 5–10 mg 1x denně;

antagonisté serotoninu: pizotifen (Sandomigran 1 500 mg denně, ve třech denních dávkách), cyproheptadin (Peritol 4–8 mg denně, spíše u dětí), oba přípravky vedou k přírůstku na váze;

antidepresiva: tricyklická (Amitriptilin 25–100 mg denně);

antikonvulziva: valproát (Orfiril, Depakine, Convulex a generika, 600–1 000 mg denně), gabapentin (Neurontin a generika 600–1 200 mg denně), topiramát (Topamax a generika obvykle 100 mg denně).

V současné době jsou upřednostňována antikonvulziva a betablokátory, ale z praxe vyplývá, že pro každého nemocného je třeba „najít“ vyhovující profylaxi.

Součástí léčby migrény by měla být i úprava životosprávy a minimalizace vyvolávajících příčin, je-li to možné.

Jiné primární bolesti hlavy

Cluster headache – nakupené bolesti, typicky se vyskytují u mužů, ataka bývá 1–2× ročně, typicky na jaře a na podzim, silné šlehavé bolesti jsou kolem jednoho oka, je nastříknutá spojivka a slzení, někdy míoza a ptóza víčka. Trvání ataky je 30 minut až dvě hodiny, ataky se objevují typicky v určitou denní dobu, často v noci.

Terapie akutní: triptany, indometacin, inhalace kyslíku;

profylaktická: metylprednizolon 60 mg denně v klesajícím dávkování, valproáty.

Tenzní cefalea – bolest s vysokým výskytem, až 80 % populace má občasné tenzní bolesti. Vyvolávajícím momentem je nejčastěji stres, komorbiditou bývá deprese.

Podle frekvence je dělena na typ **epizodický** (bolest méně než 15 dní v měsíci) a **chronický** (bolest více než 15 dní v měsíci). Bolest trvá hodiny, je difúzní, spíše tupá, mírné intenzity, bez vegetativního doprovodu.

Terapie: obvyklé je nadužívání analgetik všeho druhu, bez trvalého efektu, výhodnější jsou antidepresiva trikyklická (Amitriptilin), nebo blokátoři zpětného vychytávání serotoninu, psychoterapie, úprava životosprávy.

Sekundární bolesti hlavy (4, 5)

Jsou vždy symptomem, doprovázejícím jiné onemocnění. Pozornost je nutno věnovat zejména léčbě primární choroby, léčba bolesti hlavy je symptomatická. S vyléčením základního onemocnění cefalgie obvykle vymizí.

Je to skupina velmi různorodá, zahrnující širokou škálu vyvolávajících příčin.

Bolest hlavy spojená s úrazem: **akutní** vzniká v krátkém čase souvisejícím s úrazem, **chronická** – objeví se po týdnu od úrazu. Příčiny: komoce mozku, potraumatický cervikokraniální a cervikobrachiální syndrom, s typickým nálezem v oblasti krční páteře. Diferenciálně diagnosticky je nutno pomyslet na závažnější potraumatické komplikace (subdurální, epidurální hematom...).

Bolest hlavy spojená s cévním onemocněním: cévní mozkové příhody, intracerebrální hematom, subarachnoidální krvácení, trombóza žil a splavů. Často je spojená s edémem mozku a dekompenzovanou hypertenzí.

Bolest hlavy při zánětech: celková onemocnění virová, bakteriální, septické febrilní stavy, záněty nervového systému (meningitidy, encefalitidy).

Bolest hlavy při nádorovém onemocnění: bolesti hlavy nejsou typickým příznakem, obvykle jde o projev syndromu nitrolební hypertenze.

Bolest hlavy v souvislosti s užitím farmakologicky účinných látek nebo jejich vynecháním: může jít o nežádoucí účinek léku (vazodilatancia, nitráty, hypolipidemika, cytotostatika), nebo z nadužívání léků (analgetika, ergotamin, triptany, opioidy) nebo jiných látek (alkohol, glutamát sodný – „syndrom čínské kuchyně“, kanabis). Bolest bývá difúzní, tupá, po vysazení nadužívaných látek vymizí během jednoho dvou měsíců. Léčba je obtížná, závisí na motivaci a spolupráci nemocného. Základem je vynechání přípravku, případná podpůrná psychoterapie.

Bolesti hlavy v souvislosti s poruchami homeostázy: hypoxie, hyperkapnie, hypertenze, u dialyzovaných, při hypotyreóze, hladovění, při metabolickém rozvratu. Bolest je symptomatická a po úpravě vnitřního prostředí odeznívá.

Bolest hlavy při neúrazových afekcích v oblasti lebky, krku, očí, dutin apod. zahrnuje různorodé vyvolávající faktory: cervikogenní bolest při afekci v oblasti krční páteře, bolest při zánětech dutin, při glaukomu, očních vadách, zánětech zubních apod. Terapie je symptomatická, důraz klademe na léčbu vyvolávající příčiny.

Pokud se u nemocného změnil charakter bolesti, její frekvence, průběh, vymizí efekt dosud užívané medikace, je nutno přehodnotit diagnózu a uvažovat o tom, že se k původnímu typu bolesti hlavy přidružil jiný typ cefalgií. Pacienta musíme znovu důkladně vyšetřit, rozlišit typy bolestí a náležitě léčit. Jeden člověk totiž může mít několik různých typů bolesti hlavy.

K varovným známkám patří tzv. red flags, tj. náhle vzniklá bolest hlavy při fyzické aktivitě, bolest navazující na úraz hlavy, výskyt nového typu bolesti přetrvávající přes analgetickou léčbu, nový typ bolesti u člověka nad 50 let, bolest hlavy u pacienta s nádorovou anamnézou, progresivně narůstající bolest hlavy, bolesti hlavy a nález ložiskových příznaků neurologických, bolest hlavy a současné psychické poruchy, febrilie nebo známky meningeální iritace.

Závěr

Bolest hlavy je častý a jen zdánlivě banální problém. Je třeba mu věnovat náležitou pozornost, pečlivým vyšetřením odlišit bolesti hlavy sekundárního původu a primární, zvolit přínosná vyšetření a vhodnou léčbu. Při nedostatečném efektu opakovaně revidovat diagnózu a zvážit, zda nemocný nemá kupř. různé druhy bolestí, vyžadující jiné terapeutické postupy. Stejně tak je nutno sledovat, zda se u nemocného nevyvíjí nadužívání a závislost na lécích.

Literatura

1. Headache Classification Subcommittee of the International Headache Society. The International Classification of Headache Disorders, 2nd edition. Cephalalgia 2004; 24(Suppl. 1): 1–160.
2. Opavský J, Keller O, et al. Česká verze revidované Mezinárodní klasifikace bolesti hlavy navržené a předložené mezinárodní společnosti pro bolesti hlavy. Česk Slov Neurol N. 2005; 68/101: 133–138.
3. Kotas R, a kol. Migrena, patofyziologie a léčba. Praha, Maxdorf, 2001.
4. Bednařík J, Ambler Z, Růžička E, a kol. Klinická neurologie, část speciální, Triton, Praha, 2010.
5. Silberstein SD, Liptron RB, Goadsby PJ. Headache in clinical Practice. ISSIS Medical Media 1998; 219.
6. Medová E. Léčba používaná v terapii migrény. REMEDIA 3/2003: 223–228.
7. Marková J, Linhartová A. Léčba migrény během gravidity a kojení. Neurol. pro praxi 2010; 11(5): 300–303.

Článek přijat redakcí: 7. 1. 2013

Článek přijat k publikaci: 6. 3. 2013

MUDr. Irena Novotná

1. neurologická klinika Lékařské fakulty Masarykovy univerzity, Fakultní nemocnice u sv. Anny v Brně, Pekařská 53, 656 91 Brno
irena.novotna@fnusa.cz

