

Ergotaminem indukovaný koronární vasospasmus

Andrea Carbolová^{1,2}, Jan Novák^{2,3}

¹Nemocniční lékárna Fakultní nemocnice u sv. Anny v Brně

²II. interní klinika Fakultní nemocnice u sv. Anny v Brně

³Lékařská fakulta Masarykovy univerzity v Brně

Ergotamin je využíván v léčbě akutní migrény již mnoho let. Přestože je většinou dobře snášen, jeho užívání s sebou nese i riziko řady nežádoucích účinků (NÚ). Jedním ze závažných a méně častých NÚ je vyvolání spasmu koronárních tepen, který je asociován s typickými změnami na EKG a anginou pectoris.

V předkládané kazuistice popisujeme případ ženy, kterou zavedla nejasná diagnostika a léčba bolestí hlavy do bludného kruhu nadužívání ergotaminu ve formě magistraliter připravovaných čípků. To s vysokou pravděpodobností potencovalo vznik protrahovaného koronárního vasospasmu, který vyústil v těžký infarkt myokardu (IM).

Pro doplnění mozaiky předkládaných okolností jsou uvedeny informace přibližující fenomén tzv. ergotaminové bolesti hlavy a faktory predisponující ke vzniku koronárního vasospasmu.

Klíčová slova: ergotamin, migréna, koronární vasospasmus.

Ergotamine-induced coronary artery spasm

For many years, ergotamine has been used for the acute treatment of migraine. In most patients, ergotamine is well tolerated, but also has potential for many side effects. It has been reported, that ergot alkaloids can provoke coronary artery spasm, which is often associated with ischemic electrocardiography changes and angina pectoris.

In the present report, we describe a case involving woman with unclear diagnosed migraine who experienced acute coronary syndrome most probably because of therapy with ergotamine.

To add the knowledge to submitted report, an information about phenomenon of ergotamine overuse headache and about causes of coronary vasospasm are included.

Key words: ergotamine, migraine, coronary artery spasm.

Prezentace případu

51letá žena byla přivezena RZP na kardiologickou JIP pro krátkodobě trvající silnou bolest na hrudi, která vyzařovala do krku a vyvolávala pocit jeho sevření. Bolest se zhoršovala při nádechu, pacientka hyperventilovala a byla úzkostná. V RZP byl podán kaptopril p. o., diazepam a kys. acetylsalicylová i. v. Při příjmu na oddělení měla pacientka tlak 170/90 mmHg, puls 80/min a bolest na hrudi byla již spontánně na ústupu.

Pacientka je normostenička, nekuřačka, negovala abúzus alkoholu. Z osobní anamnézy vyplynulo, že ji dlouhodobě trápí migrenózní cefalea a lymfedémy dolních končetin. Pravidelně neužívala žádné léky, pouze podle potřeby antimigrenózní čípky s ergotaminem. Pacientka při příjmu neznala jejich sílu, ani přesné složení.

Objektivní nález se jevil lékaři bez patologie. Po fyzikálním vyšetření následovala řada

diagnosticko-zobrazovacích a laboratorních vyšetření. Výsledky rozboru krve nenasvědčovaly pro iontovou dysbalanci, anemizaci či zánětlivou aktivitu. Elevované však byly biomarkery svědčící pro poškození myokardu, a to troponin, kreatinkináza (CK) a kreatinkináza *muscle-brain* (CK-MB), nespecificky aspartátaminotransferáza (AST) a alaninaminotransferáza (ALT). Vývoj těchto hodnot během čtyřdenní hospitalizace pacientky sleduje Tab. 1.

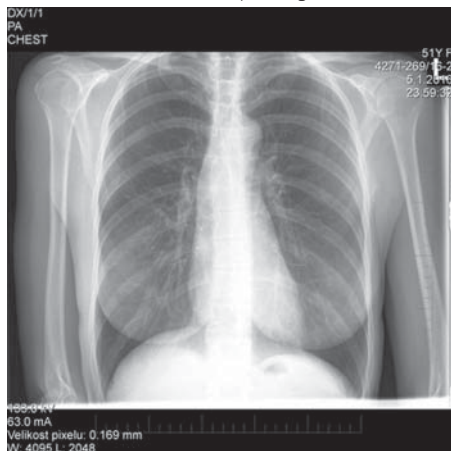


KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA: Mgr. Andrea Carbolová, andrea.carbolova@fnusa.cz
Nemocniční lékárna, FN u sv. Anny
Pekařská 53, 656 91 Brno

Cit. zkr: Prakt. lékař. 2017; 13(4): 166–168
Článek přijat redakcí: 20. 9. 2017
Článek přijat k publikaci: 7. 11. 2017

Provedený RTG hrudníku představoval fyziologický nález rozvinutých plic bez infiltrace, měštění a srdce normálního tvaru a velikosti (Obr. 1).

Obr. 1. RTG hrudníku bez patologického nálezu



Pro charakteristické bolesti bylo již v RZP natočeno EKG (Obr. 2), poté i na oddělení.

EKG na oddělení zobrazovalo deprese úseku ST. Nejde o zcela specifickou změnu, ale může odrážet probíhající či proběhlou ischemii myokardu. Rovněž byla provedena echokardiografie, kde v den přijetí nebyla popsána významná regionální porucha kinetiky.

S ohledem na vývoj EKG a kardiálních biomarkerů byla po domluvě s koronární jednotkou provedena urgentní selektivní koronarografie. Ta přinesla zásadní nález proběhlého IM na podkladě protrahovaného vasospasmu distální RIA (Obr. 3). Lumen arterie bylo zúženo až o 80% a spasmus nereagoval na i.v. podané nitráty. Současně byly všechny koronární tepny zhodnoceny jako hladkostěnné bez známek aterosklerózy. Ventrikulograficky byla popsána porucha kinetiky v oblasti hrotu.

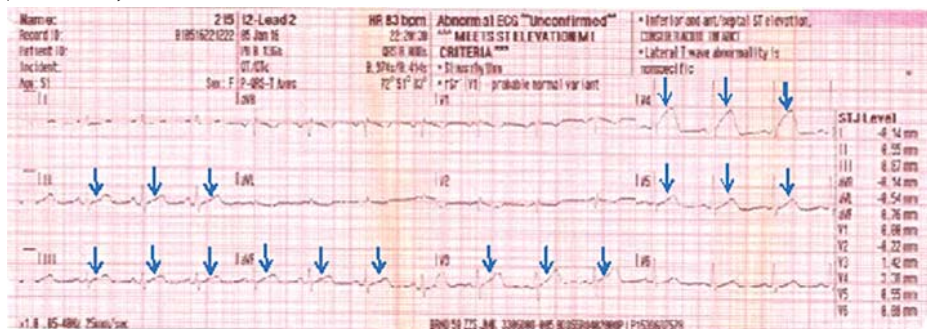
Obr. 3. Selektivní koronarografie s nálezem protrahovaného vasospasmu RIA (RC – ramus circumflexus; RMS – ramus marginalis sinister; RIA – ramus interventricularis anterior)



Tab. 1. Laboratorní výsledky

	1. den	2. den	3. den	4. den	Rozmezí
Troponin-T	150	627			0,0–14 ng/l
CK	1,94	3,22	1,71	0,74	0,0–2,85 µkat/l
CK-MB	0,30	0,48	0,34	0,22	0,0–0,42 µkat/l
AST	0,48	0,77			0,0–0,60 µkat/l
ALT	0,41	0,39			0,0–0,58 µkat/l

Obr. 2. Na EKG byla popsána pravidelná srdeční akce, sinusový rytmus a ascendentní elevace úseku ST svědčící pro infarkt myokardu (STEMI)



Koronární jednotkou byla doporučena následující medikace: blokátory kalciových kanálů (jako prevence koronárních spasmů), ACE inhibitory, dlouhodobě kyselina acetylsalicylová v dávce 50–100 mg denně a klopidogrel 75 mg denně po dobu jednoho měsíce. Součástí medikace by naopak neměly být betablokátory obecně, pro jejich možný potenciál zesílit koronární spasmus. Tato informace platí z dob, kdy se v praxi ještě využívaly neselektivní betablokátory, nicméně je potřeba přistupovat s opatrností i ke kardioselektivním, zvláště ve vyšších dávkách.

Vzhledem k tomu, že pacientka neměla klasické kardiovaskulární rizikové faktory, nebyl zcela zřejmý důvod pro takto závažný stav. V rámci diferenciální diagnostiky nebyla příliš věnována pozornost farmakologické anamnéze a možnému vasospastickému efektu ergotaminu. Bylo proto na místě revidovat osobní a farmakologickou anamnézu. Pacientka udala, že ji bolesti hlavy trápí několik let. Řešila je užitím paracetamolu, zřídkakdy ibuprofenem, oboje bez většího efektu. Poslední rok byly bolesti intenzivnější, nesnesitelné. Pacientka je dávala do souvislosti se zvýšenou stresovou zátěží v práci. Navštívila proto praktickou lékařku, která bolesti hlavy zhodnotila jako migrénu a předepsala osvědčené antimigrenózní čípky, tedy kombinaci ergotaminu (1 mg v jednotlivé dávce), diazepam, kofeinu, aminofenazonu a fenobarbitalu, a doporučila je užívat dle potřeby při bolestech hlavy. Pacientka kladně

hodnotila jejich léčebný efekt, jiná analgetika či antimigrenika neužívala.

Na cílený dotaz na četnost užívání čípků odpověděla, že poslední dva měsíce je to takřka ob den! Poslední užíla v den ataky bolesti na hrudi. Čípky si navykla užívat v podstatě preventivně, z obavy z bolesti hlavy během dne. Bohužel nebyla obeznámena s omezeními při užívání tohoto léčivého přípravku, což usnadnilo rozvoj návyku a pravděpodobně vedlo k toleranci k terapeutickému účinku, jak vyplynulo z hovoru.

Po doplnění anamnestických údajů byl označen ergotamin jako nejpravděpodobnější příčina vzniklého protrahovaného koronárního vasospasmu a sekundárně se vyjevil problém nadužívání analgetické medikace.

Pacientka byla propouštěna s doporučením zcela vysadit ergotaminové čípky a podstoupit neurologické vyšetření pro diagnostiku bolestí hlavy a nastavení vhodné medikace. Vzhledem k proběhlému IM není pro pacientku do budoucna vhodné užívat specifická antimigrenika (ergotamin, triptany). Jako minimální záchranná akutní analgetická medikace byly předepsány indometacinové čípky.

Ergotamin

Ergotamin se využívá jako první specifické, neselektivní antimigrenikum od 30. let 20. století. Od 90. let minulého století je postupně vytlačován selektivními agonisty se-

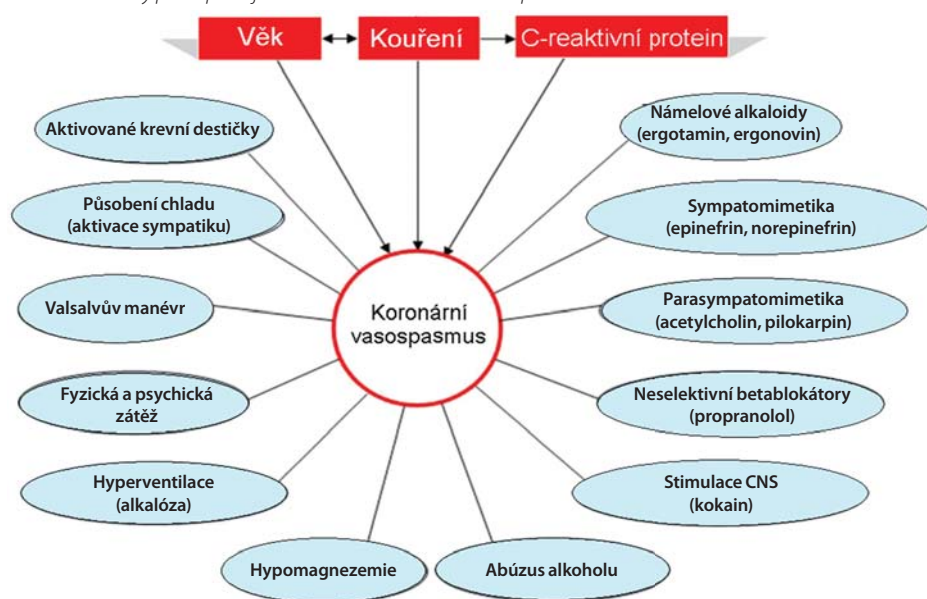
Tab. 2. Klasifikace ICHD-III beta – bolest z nadužívání léčiv

8.2. Medication overuse headache (MOH)
8.2.1. bolesti hlavy z nadužívání ergotaminu
8.2.2. bolesti hlavy z nadužívání triptanů
8.2.3. bolesti hlavy z nadužívání jednoduchých analgetik
8.2.4. bolesti hlavy z nadužívání opioidů
8.2.5. bolesti hlavy z nadměrného užívání kombinace analgetik

Tab. 3. Kritéria hodnocení nadužívání analgetické medikace dle ICHD-III beta

Nadužívání akutní medikace trvá déle než 3 měsíce
Jednoduchá analgetika a NSA pacient nadužívá 15 a více dní v měsíci
Kombinovaná analgetika, triptany, opiody, ergotamin pacient nadužívá 10 a více dní v měsíci

Obr. 4. Faktory predisponující ke vzniku koronárního vasospasmu



rotoninových 5HT1B-D receptorů – triptany. V terapii akutních záchvatů migrény je v ČR stále poměrně rozšířen ergotamin tartrát, připravovaný v kombinaci s dalšími složkami ve formě čípků. Tuto lékovou formu si oblíbili zejména praktičtí lékaři vzhledem k velmi slušnému terapeutickému efektu a příznivé ceně. Dle práce Markové et al. z r. 2011 byly ergotaminové čípky, po sumatriptanu, ibuprofenu a eletriptanu, 4. nejvíce nadužívaným farmakem v léčbě migrény v ČR. Málokdo si však všiml častého vzniku emoční i fyzické závislosti a rozvoje sekundární bolesti hlavy z nadužívání, tzv. ergotaminové bolesti hlavy (zahrnuta v klasifikaci *Medication overuse headache*, MOH). Tyto bolesti jsou pak většinou tupého charakteru, difúzní, trvají nezářídka celý den a často se s nimi nemocní již budí. Kromě bolesti hlavy mohou být přítomny poruchy soustředění, paměti, nespavost či usínání během dne. Vytváří se emoční i fyzická závislost na léku. Pacienti pak často hned po probuzení

použijí první čípek z obavy před dalším zhoršením stavu (1, 2).

MOH je případem interakce mezi excesivně užívanou akutní analgetickou medikací a predisponovaným typem pacienta. Patofyziologie tohoto typu bolesti není známá. Zajímavý je však poznatek, že MOH se vyvine jen u pacientů s migrénou či jiným typem primární bolesti hlavy, a nikoliv u pacientů, kteří pravidelně užívají např. NSAID pro revmatické, či vertebrogenní onemocnění (3).

Mezinárodní klasifikace bolestí hlavy (ICHD-III beta) navrhnutá Mezinárodní společností pro bolesti hlavy (*International Headache Society*, IHS) definuje MOH jako bolesti hlavy migrenózního, tenzního nebo smíšeného typu u pacienta s preexistující primární bolestí hlavy. Uvedená klasifikace zahrnuje přehled farmakologicky účinných látek vyvolávajících MOH (Tab. 2) a rovněž přibližuje kritéria hodnocení nadužívání analgetické medikace (Tab. 3) (4, 5).

Při chronickém nadužívání ergotaminu mohou vznikat závažné poruchy cirkulace, způsobené vasokonstrikcí. Těžký periferní vasospasmus postihuje především dolní končetiny, ale k vasokonstrikci může dojít i v oblasti koronárních arterií, ledvin, očí i mozku. Je dokumentována řada případů, kdy námelové alkaloidy vyprovokovaly koronární vasospasmus (6, 7). Tento NÚ je mimo jiné vysvětlován snížením průtoku mikrocirkulací koronárního řečiště. K jeho projevům dochází častěji u mladých žen bez prokázaného aterosklerotického poškození tepen, pacientů s asymptomatickou vasospastickou poruchou a pacientů s nestabilní anginou pectoris (8, 9, 10). Vyvolávající příčiny nejsou zcela shodné s klasickými rizikovými faktory ischemické choroby srdeční (ICHS) a mimo farmakologická agens je jich celá řada (Obr. 4) (11).

Závěr

Před vlastním zahájením léčby specifickými antimigreniky je vždy nutné stanovení správného diagnostického plánu s přihlédnutím k preferencím pacienta a jeho komorbiditám. Ze závěru tzv. Evropského konsenzu publikovaného předními světovými migrenology vyplývá, že triptany mají v léčbě migrény nahrazovat ergotamin. Ergotamin doporučují ponechat pro sporadický výskyt protrahovaných záchvatů migrény silné intenzity a jejich aplikace by měla být zcela výjimečná. Ve všech ostatních indikacích je vhodnější podání triptanů (12).

Lékaři by měli být obeznámeni s potenciálním rizikem koronárního vasospastického efektu nejen při léčbě ergotaminem, ale i triptany. Při jejich nasazování je nutné respektovat kontraindikace: přítomnost ICHS, všechny poruchy periferního prokrvení, nekorigovaná hypertenze, tyreotoxikóza, stavy po cévní mozkové příhodě. Pro klinickou praxi je identifikace přítomnosti koronárního vasospasmu a jeho etiologie důležitá k určení vhodné léčebné strategie, jak přibližuje doporučení z kazuistiky. Řešením stavu MOH je vynechání nadměrně užívaného přípravku, detoxifikace, nasazení adekvátní profylaxe i vhodné akutní léčby. Důležitou úlohu má již na počátku léčby preventivní přístup, kdy by měl být pacient informován o vedlejších účincích vyplývajících z nadužívání medikace a spotřebovaná farmakoterapie by měla být důsledně kontrolována.

LITERATURA

1. Mastík J. Specifická léčba migrény. *Interní medicína pro praxi* 2007; 4: 188–191.
2. Marková J, et al. Nadužívání léků pacienty s chronickou denní bolestí hlavy v České Republice. *Česk Slov Neurol N* 2011; 74/107(1): 67–71.
3. Marková J. Bolesti hlavy při nadužívání akutní analgetické medikace. *Neurológia pre prax* 2012; 13 (1): 15–17.
4. Headache classification subcommittee of the International Headache Society. The international classification of headache disorders. 3rd edition (beta version). *Cephalgia* 2013; 33(9): 629–808.
5. Opavský J. Bolesti hlavy vyvolané farmakologicky účinnými látkami nebo jejich vysazením. *Klin Farmal Farm* 2006; 20: 30–35.
6. Okutucu S, Karakulak UN, Kabakci G, et al. An unusual cause of chest pain: acute coronary syndrome following administration of ergotamine tartrate. *Exp Clin Cardiol* 2012; 17(1): 43–44.
7. Yasue H, Omote S, Takizawa A, et al. Acute myocardial infarction induced by ergotamine tartrate: possible role of coronary arterial spasm. *Angiology* 1981; 32(6): 414–418.
8. Galer BS, Lipton RB, Solomon S, et al. Myocardial ischemia related to ergot alkaloids. *Headache* 1991; 31(7): 446–450.
9. Gnechi-Ruscone T, Lorenzoni R, Anderson D, et al: Effects of ergotamine on myocardial blood flow in migraineurs without evidence of AS coronary artery disease. *Am J cardiol* 1998; 81(9): 65–68.
10. Wayne VS. A possible relationship between migraine and coronary artery spasm. *Aust N Z J Med* 1986; 16(5): 708–710.
11. Hung MJ, Hu P, Hung MY. Coronary artery spasm: Review and update. *Int J Med Sci.* 2014; 11: 1161–1171.
12. Tfelt-Hansen P, Saxena PR, Dahlof C, et al. Ergotamine in the acute treatment of migraine. A review and European consensus. *Brain* 2000; 123: 9–18.