

# Akútna liečba migrény na oddelení urgentnej medicíny

**MUDr. Zuzana Dean, MUDr. Andrea Petrovičová**

Neurologická klinika, Fakultná nemocnica Nitra

Migréna je časté ochorenie postihujúce dospelú i pediatrickú populáciu. V našich krajinách je pomerne často na oddelenie urgentnej medicíny privolaný neurológ s cieľom diferenciálnej diagnostiky bolestí hlavy i ordinácie terapie, na rozdiel od západných krajín, kde akútne ataky manažujú lekári urgentnej medicíny. Štandardný terapeutický postup chýba, každý neurológ má svoju zaužívanú terapiu. Článok sa pokúša načrtnúť terapeutické možnosti na základe medicíny dôkazov.

**Kľúčové slová:** migréna, primárna bolesť hlavy, akútna, liečba.

## Acute migraine therapy in the emergency room

Migraine is common in adult as well as pediatric population. In our countries a neurologist is often called to the emergency room for differential diagnosis of headache and its therapy management in contrast with western countries, where acute management of migraine is the premise of the emergency specialist. Local standard treatment protocols rarely exist. The current article reviews data on treatment of acute headache patients in the acute care setting.

**Key words:** migraine, primary headache, acute, treatment.

## Úvod

Migréna je častým dôvodom návštevy oddelenia urgentnej medicíny. Väčšinu migrenózných atakov zvládajú pacienti doma, do lekárskej pohotovostnej služby prichádzajú pacienti s atakmi, ktoré sú intenzívnejšie, refraktérne na liečbu a dlhšie trvajú. Obyčajne už pacient doma užil minimálne 1 liek na zvládnutie ataku. Čím dlhšie atak migrény trvá, tým refraktérnejší je na liečbu. Základné princípy efektívnej liečby sú:

- uistenie pacienta, že ide o migrénu (predpokladom je vylúčenie iných príčin bolestí hlavy),
- zabezpečenie adekvátnej hydratácie,
- kontrola bolestí hlavy,
- liečba pridružených symptómov – nauzey, vracania, prihliadnutie na foto – a fonofóbiu – podľa možností umiestnenie pacienta do tichšej a tmavšej miestnosti (Gelfand et Goadsby, 2012).

Nedávne systematické analýzy štúdií identifikovali 69 kontrolovaných klinických štúdií zahŕňajúcich liečivá z 9 rôznych terapeutických skupín. V štúdiách sa hodnotila aktívna liečba oproti placebo alebo aktívnemu komparátoru u pacientov prichádzajúcich s akútnym atakom migrény na oddelenie urgentného príjmu (Schellenberg et al., 2012; Orr et al., 2016).

## Intravenózne tekutiny

U pacienta s prolongovaným atakom migrény dochádza často k dehydratácii pri nauzei a vracaní. Pokiaľ to u pacienta nie je kontraindikované, intravenózne (IV) tekutiny sú pravdepodobne vhodné, zabraňujú prípadnej hypotenzii pri podávaní antagonistov dopamínových receptorov a môžu mať nefroprotektívny efekt pri podávaní nesteroidných antiflogistík (NSAIDs).

Z randomizovaných kontrolovaných štúdií (RCT – randomised controlled trial) však dote-

raz nemáme potvrdenú potrebu podávania IV tekutín pri všetkých atakoch migrény, niektorí autori odporúčajú ich podanie len v prípade dehydratácie (Naeem et al., 2018).

## Základné analgetiká

IV podanie paracetamolu (Perfalgan) v 1 RCT v liečbe akútnej migrény nebolo účinnejšie ako placebo. IV metamizol (Novalgin) bol signifikantne účinnejší než placebo v 2 RCT (Leinisch et al., 2005; Evers et al., 2009).

## Nesteroidné antireumatiká

Nesteroidné antireumatiká (NSAIDs) sú efektívne oproti placebo v liečbe akútnej migrény. V RCT je ich efektivita porovnateľná s neuroleptikami, opiátmi, paracetamolom a triptánmi, ale nežiaduce účinky (NÚ) sú menej časté. Sú všeobecne bezpečné a dobre tolerované. Kontraindikáciou je aktívna vredová choroba

KORESPONDENČNÁ ADRESA AUTORA:

MUDr. Zuzana Dean

Neurologická klinika, Fakultná nemocnica Nitra, Špitálska 6, 950 01 Nitra

Cit. zkr: Neurol. praxi 2018; 19(5): 321–325

Článok prijat redakci: 4. 6. 2018

Článok prijat k publikaci: 27. 6. 2018

**Tab. 1.** Skupiny liečiv používané v liečbe akútneho ataku migrény

Liečivo	Generický názov	Firemný názov	Spôsob podania
NSAIDs	ketoprofén	Ketonal	IV, PO
	salicylan sodný	Natrium salicylicum	IV
	diclofenac	Almiral, Voltaren	IV, IM, PO
	k. acetylsalicylová	Aspirin	PO
Antiemetiká	metoclopramid	Degan	IV, PO
	tietylperazín	Torecan	IV, IM, PO, PR
Triptany	sumatriptan	Sumatriptan	SC
Erotamín. preparáty	dihydroergotamín*		
opiáty	tramadol	Tramal	IV, IM, PO
	morfín	Morphin	IM, SC, IV
	petidín	Dolsin	IM, SC, IV
Neuroleptiká	chlórpromazín	Plegomazin	IM
	haloperidol	Haloperidol	IM
	tietylperazín	Torecan	PO, IM, IV, PR
	droperidol	Xomolix	
Sedatíva	ketamín	Calypsol	IM, IV
	propofol	Propofol, Diprivan	IV
Antikonvulzíva	valproát	Depakine	IV
	magnesium sulfát	Magnesium sulfuricum	
Kortikoidy	hydrokortizón	Hydrocortisone	IV, IM
	dexametazón	Dexamed	IV, IM
	prednizón	Prednison	PO
	metyprednizolón	Solu-medrol	IV, IM

PO – perorálne; IM – intramuskulárne; IV – intravenózne; SC – subkutánne; PR – per rectum

gastroduodena, relatívnou kontraindikáciou ťažká renálna insuficiencia a astma. V tehotenstve sú kontraindikované v 1. a 3. trimestri.

Používajú sa salicyláty – natrium salicylicum (1 000 mg IV) je náhradou IV preparátu kyseliny acetylsalicylovej v našich krajinách. Ketoprofén (Ketonal inj 100 mg) alebo diklofenak (Almiral 75 mg).

## Antidopaminergické látky

Účinkujú i na bolesť hlavy, nielen na potlačenie nauzey. Patria sem fenotiazíny, butyrofenóny a metoklopramid. Okrem antidopaminergického účinku majú tieto liečivá i antihistamínový a anticholinergický efekt, čo môže viesť k spavosti ako NÚ. Fenotiazíny a butyrofenóny tiež môžu predĺžiť QT interval. Antidopaminergický účinok môže viesť k dystónii a akatízi.

## Metoklopramid

Má antidopaminergické účinky, je tiež antagonist serotonínových receptorov. Niekoľko randomizovaných štúdií potvrdilo efekt meto-

klopramidu oproti placebo na potlačenie bolesti hlavy i nauzey. V porovnávacích štúdiách účinku neuroleptík (chlórpromazín, prochlorperazín) verzus metoklopramidu bol trend a v metaanalýze i štatisticky významný rozdiel v efektívnosti v prospech neuroleptík. Najčastejšie používame metoklopramid v dávke 10 mg intramuskulárne (IM) alebo IV. Nežiaduce účinky ako spavosť, točenie hlavy a akatízia sú málo časté. Je bezpečný i v gravidite.

## Fenotiazíny

Chlórpromazín a prochlorperazín – významne redukujú bolesti hlavy, nauzeu a vracanie oproti placebo. Ich účinnosť všeobecne dosahuje až 80 % a vo väčšine štúdií sú efektívnejšie než opiáty, dihydroergotamín (DHE), s porovnateľným účinkom k subkutánnemu (SC) sumatriptánu.

U nás najčastejšie používaný fenotiazín tietylperazín (Torecan) v dávke 6,5 mg IM alebo IV, preparát je dostupný aj vo forme tabliet a čapíkov.

Chlórpromazín sa môže podať IM alebo IV, efektívne dávky v RCT boli v rozmedzí 0,1 mg / kg do 37,5 mg IV. Obvyklá dávka je 12,5 mg IV. Môže spôsobiť už vyššie uvedené NÚ – sedáciu a posturálnu hypotenziu, udáva sa preto, že pacienti po jeho podaní majú ležať aspoň 2 hodiny. Dávka sa podľa potreby môže jedenkrát opakovať o 30 minút.

## Butyrofenóny

Droperidol a haloperidol sú podľa RCT pravdepodobne rovnako účinné ako fenotiazíny, avšak pre nežiaduce účinky by sa mali použiť len pri nedostupnej alternatíve. Oba predlžujú QT interval.

## Opiáty

Sú indikované vtedy, keď sú jednoduché analgetiká alebo nesteroidné antireumatiká neúčinné alebo je kontraindikovaná špecifická liečba triptánmi a/alebo ergotamínmi. Používajú sa aj v tehotenstve pri zlyhaní prvolíniovej liečby, keďže NSAID môžeme podať len v 2. trimestri a všeobecne sú ergotamínové preparáty a triptány kontraindikované. V RCT boli v redukcii bolesti hlavy porovnateľné s NSAID, metoklopramidom i DHE.

Americkí autori poukazujú na stále pretrvávajúci trend nadmerného používania opiátov v liečbe akútneho ataku na oddeleniach urgentnej medicíny, ktoré sú podané viac ako polovici pacientov (Friedman et al., 2014). Existuje riziko, že opiáty majú potenciál provokovať chronickú migrénu, medication overuse headache a syndróm závislosti.

U väčšiny pacientov je efektívne parenterálne podanie neopioidných analgetík, pacienti prvolíniovo liečení opiátmi zostávali v nemocnici dlhšie a dochádzalo u nich k častejšej rekurencii bolesti hlavy, ktoré si vyžadovali ďalšie ošetrenie v priebehu 7 dní (McCarthy et Cowan, 2015).

Tramadol v dávke 50–100 mg IV ideálne spolu s antiemetikom, petidín a morfín sa najčastejšie používajú intramuskulárne, IV podanie je výnimočné a vždy s antiemetikom.

## Dihydroergotamín

IV preparáty t. č. nie sú v Slovenskej republike alebo Českej republike registrované, v západných krajinách patrí liečba IV ergotamínom k liečbe status migrenosus, v RCT v akútnej liečbe migrény bol DHE porovnateľný s podaním diklofenaku, IV salicylátu alebo tramadolu.

U nás dostupné magistraliter vyrábané čípky obsahujúce DHE sa dnes pre ich nežiaduce vedľajšie účinky, spôsobené hlavne vazokonstrikciou, a riziko ergotamínových bolestí hlavy pri nadužívaní týchto preparátov, v liečbe migrény odborníkmi neodporúčajú.

## Triptány

Triptány sú špecifické antimigreniká účinkujúce ako antagonisti serotonínových receptorov (5HT<sub>1B</sub> a 1D).

V akútnom manažmente migrény sa pre rýchly nástup účinku používa sumatriptán SC v dávke 6 mg. Pri bolestiach hlavy trvajúcich menej ako 6 hodín jeho účinnosť dosahuje až 91 %, pri neskoršom podaní okolo 75 %. Sumatriptán je dostupný i ako intranazálny sprej.

Je kontraindikovaný pri kardiovaskulárnych ochoreniach, nekontrolovanej hypertenzii a všeobecne i v tehotenstve, aj keď v súčasnosti už neplatí absolútna kontraindikácia triptánov v gravidite. Najviac skúseností je so sumatriptánom. Pre vazokonstrikciu v uteroplacentárnom riečisku a uterotonický efekt je kontraindikované jeho podanie v 3. trimestri, hrozí odlúčenie placenty a predčasný pôrod. V 1. trimestri sa v udávanej štúdii riziko vrodených vývojových chýb (VVV) a spontánnych abortov nelíšilo u žien s migrénou užívajúcich a neužívajúcich triptány (Marchenko et al., 2015). Na základe týchto údajov neodporúčame podanie triptánov v 3. trimestri, v 1. trimestri je nutné zvážiť pomer benefitu a rizika, v 2. trimestri by podanie malo byť bezpečné.

## Kortikosteroidy

Kortikoidy sa odporúčajú v prevencii návratu bolestí hlavy po štandardnej liečbe antimigrenikami. Po použití kortikoidu súčasne so štandardnou akútnou liečbou alebo po nej sa z dôvodu recidivujúcich bolestí hlavy vracia menej pacientov. Najčastejšie sa v štúdiách použil IV dexametazón v dávke 4–10 mg. Použitie kortikoidu je vhodné v manažovaní rezistentných, prolongovaných migrenózných atakov, nemalo by sa však pravdepodobne stať paušálnou liečbou každého ataku v nemocničnom prostredí. Podľa klinických skúseností z niektorých praco-

vísk pomáhajú pri prolongovaných záchvatoch trvajúcich dlhšie ako 24 hodín a pri status migrenosus (Woldeamanuel et al., 2015).

## Magnesium sulfát

IV podanie pri akútnej migréne sa v niekoľkých RCT potvrdilo ako účinné.

## Valproát

Je zaužívaným liekom v profylaxii migrén. V liečbe akútneho ataku je jeho efekt sporný, v liečbe status migrenosus sa používa IV Depakine v dávkach od 400 do 1 200 mg. Kontraindikovaný je v gravidite. Podľa odporúčania EMA sa neodporúča podávať valproát ženám vo fertilnom veku.

## Nové možnosti liečby akútnej migrény

Intranazálny lidokaín – lokálne podané anestetikum, pôsobí na ganglion sphenopalatinum (GSP), ktoré je lokalizované tesne posteriórne za strednou conchou pod nazálnou sliznicou. Predpokladá sa, že zmeny cerebrálnej perfúzie, ktoré sú vyvolávané trigeminálnou stimuláciou, sprostredkuje GSP, ktoré obsahuje početné bunky s aktivitou NO syntetázy. Napriek existencii nových RCT je úloha intranazálneho podania lidokaínu v liečbe akútnej migrény sporná (Naeem, 2018).

Inhalácia kyslíka – patofyziologicky vedie inhalácia vzduchu s vysokým percentom kyslíka k vazokonstrikcii cieľových orgánov, terapia kyslíkom však doteraz nebola vedecky dokázaná v RCT.

## Algoritmus liečby podľa EFNS (European Federation of Neurological Societies)

Autori tohto dokumentu odporúčajú ako liečbu 1. voľby IV aplikáciu kyseliny acetylsalicylovej (ASA – acetylsalicylic acid) +/- metoklopramid, ako alternatívu použitie 6 mg SC sumatriptánu. Druholíniové podanie IV dexametazónu 10 mg alebo 50–100 mg perorálne (PO) podanie prednizónu, alebo DHE 2 mg intranazálne alebo vo forme čípka (Evers, 2009).

Na našom pracovisku je už niekoľko rokov s úspechom používaná kombinácia IV podania natrium salicylicum 1 000 mg, metoklopramid 10 mg s magnesium sulfuricum 10 %, 2. líniu predstavujú lieky Torecan, Novalgin a Tramal IV.

## Pri prepustení pacienta

Ak pacient nemá bolesti, žiadna iná liečba už nie je potrebná. Pacientovi je potrebné poskytnúť lieky pre prípad, že sa bolesť hlavy vráti v priebehu nasledujúcich 24 hodín alebo neskôr. Sumatriptán PO 100 mg je efektívny a môže byť užitý opakovane, maximálne však len 2-krát v priebehu 24 hodín. NSAID (ibuprofen 400 mg, naproxen – Nalgesin Forte 550 mg) majú tiež efekt pri recidíve bolestí, ešte väčší účinok má užitie spolu so sumatriptánom. Ak bola problémom nauzea, predpis metoklopramid alebo tietylperazínu PO, respektíve vo forme supp. (Torecan).

Ak u pacienta ešte pretrvávajú mierne bolesti hlavy, je dôležité uistiť pacienta, že jeho bolesti s veľkou pravdepodobnosťou ustúpia a odporučiť spánok v domácom prostredí. Hospitalizácia pacientov s migrénou sa všeobecne neodporúča, hlavne z dôvodu neprirodzeného prostredia so zlou kvalitou spánku a negatívnym vplyvom na priebeh migrény.

## Záver

V liečbe akútneho ataku migrény je oproti placebo efektívnych mnoho liečiv. Z klinických štúdií sa najefektívnejšími javia neuroleptiká alebo kombinácia ergotamínového preparátu s neuroleptikom. Napriek tomu odporúčame iniciovať liečbu parenterálnym podaním NSAID v kombinácii s metoklopramidom a magnéziom pre ich zriedkavé nežiaduce účinky, pri dostupnosti triptánu jeho SC podanie. K druholíniovým liekom patria neuroleptiká, opiáty a ergotamínové preparáty. Podanie valproátu a kortikoidu nemá miesto v manažmente akútnej migrény, avšak jednorazové podanie kortikoidu v špeciálnych prípadoch je pravdepodobne účinné v prevencii recidívy bolestí hlavy.

## LITERATÚRA

1. Bigal ME, Bordini CA, Speciali JG. Intravenous metamizol (Dipyrone) in acute migraine treatment and in episodic tension-type headache – a placebo-controlled study. Cephalalgia 2001; 21(2): 90–95.

2. Evers S, A'frab J, Frese A, Goadsby PJ, Lindef M, Mayg AP, Sa'ndorh S. EFNS guideline on the drug treatment of migraine – revised report of an EFNS task force. European Journal of Neurology 2009; 16: 968–981.

3. Friedman BW, West J, Vinson DR, Minen MT, Restivo A, Gallagher EJ. Current management of migraine in U.S. Emergency Departments. An analysis of NHAMCS. Cephalgia 2014.

4. Gelfand A, Goadsby PJ. A Neurologist's guide to acute

migraine therapy in the emergency room. *Neurohospitalist* 2012; 2(2): 51–59.

5. Leinisch E, Evers S, Kaempfe N, Kraemer C, Sostak P, Jürgens T, Straube A, May A. Evaluation of the efficacy of intravenous acetaminophen in the treatment of acute migraine attacks: a double-blind, placebo-controlled parallel group multicenter study. *Pain*. 2005; 117(3): 396–400.

6. Marchenko A, Etwel F, Olutunfese O, Nickel C, Koren G, Nulman I. Pregnancy outcome following prenatal exposure to triptan medications: a meta-analysis. *Headache* 2015; 55: 490.

7. McCarthy LH, Cowan RP. Comparison of parente-

ral treatments of acute primary headache in a large academic emergency department cohort. *Cephalalgia* 2015; 35: 807.

8. Naeem F, Schramm Ch, Friedman BW. Emergent management of primary headache: a review of current literature. *Curr Opin Neurol*. 2018, 31: 286–290.

9. Orr SL, Friedman BW, Christie S, Minen MT, Bamford C, Kelley NE, Tepper D. Management of adults with acute migraine in the emergency department: The American Headache Society Evidence Assessment of Parenteral Pharmacotherapies. *Headache* 2016; 56: 911–940.

10. Sumamo Schellenberg E, Dryden DM, Pasichnyk D, Ha Ch, Vandermeer B, Friedman BW, Colman I, Rowe BH. Acute migraine treatment in emergency settings. Comparative Effectiveness Review No. 84. (Prepared by the University of Alberta Evidence-Based Practice Center under Contract No. 290-2007-10021-1.) AHRQ Publication No. 12(13)-EHC142-EF. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2012.

11. Woldeamanuel YW, Rapoport AM, Cowan RP. The place of corticosteroids in migraine attack management: A 65-year systematic review with pooled analysis and critical appraisal. *Cephalalgia* 2015; 35(11): 996–1024.