

UŽITÍ NESTEROIDNÍCH ANTIREVMATIK V LÉČBĚ BOLESTÍ HLAVY TENZNÍHO TYPU

Jiří Mastík

I. neurologická klinika LF MU a FN u sv. Anny v Brně

Tenzní bolesti hlavy (TTH z angl. Tension-Type Headache) řadíme mezi primární bolesti hlavy. Jsou nejčastějším typem bolestí hlavy vůbec. Rozeznáváme epizodickou, častou epizodickou a chronickou TTH. Zejména chronická TTH s frekvencí bolestí obden až denně bývá často farmakorezistentní. Léčba TTH je 1. profylaktická, kdy používáme jednak nejružnější nefarmakologické postupy, jednak antidepresiva, valproáty a clonazepam, a 2. akutní, kde vedle jednoduchých a kombinovaných analgetik často používáme nesteroidní antirevmatika (NSA). Přednost dáváme lékům s rychlým nástupem účinku a preparátům s relativně nižším výskytem nežádoucích účinků, z nichž k nejobávanejšímu patří gastropatie.

Klíčová slova: bolesti hlavy, tenzní typ, primární bolesti hlavy, nesteroidní antirevmatika, gastropatie.

NON-STEROIDAL ANTIINFLAMMATORY DRUGS IN THE TREATMENT OF THE TENSION-TYPE HEADACHE

Tension-type headache (TTH) belongs to so-called the primary headaches. It is the most common type of headache in general. We distinguish infrequent episodic, the frequent episodic and chronic TTH. Especially chronic TTH with episodes of pain occurring every other day or daily may often be pharmacoresistant. The treatment of TTH can be either prophylactic, when both various non-pharmacological procedures, antidepressants, valproates and clonazepam are used, or acute in which in addition to simple and composite analgesics non-steroidal antiinflammatory drugs (NSAIDs) are used. We prefer the drugs with fast onset of the analgesic effect and the drugs with relatively lower incidence of adverse effects, mainly gastropathies.

Key words: headache, tension-type, primary headache, non-steroidal antiinflammatory drugs, gastropathies.

Klin Farmakol Farm 2006; 20: 23–25

Charakteristika

Tenzní typ bolestí hlavy je nejčastějším typem bolesti hlavy vůbec. Odhaduje se, že jím trpí 20 až 30 % obyvatelstva, 78 % lidí ji mělo alespoň jednou v životě (1). Častěji jsou postiženy ženy. Podle Mezinárodní klasifikace bolestí hlavy rozlišujeme PRIMÁRNÍ BOLESTI HLAVY, kde pod kódem 2 a jeho subkódy jsou uvedeny:

2. Tenzní typ bolestí hlavy (TTH)

2.1 Epizodická tenzní bolest hlavy s nižší frekvencí než 1 x za měsíc

2.2 Častá epizodická tenzní bolest hlavy, objevující se 1–15 x za měsíc

2.3 Chronické bolesti hlavy tenzního typu s výskytem více než 15 dní v měsíci.

Všechny tyto typy se ještě dělí na bolesti provázené perikraniální bolestivostí svalstva šije a měkkých struktur a bez ní (2).

Bolest bývá oboustranná, difúzní, převážně na temeni, někdy je popisovaná jako „obruč“ nebo „těsná čepice“. Je tupého, tlakového charakteru, mírné nebo střední intenzity. U epizodické formy (2.1) je výskyt sporadický, u chronické (2.3) je vysoká frekvence bolestí, obden až denně. Často bývá doprovázena nervozitou, úzkostí, někdy depresemi. Nacházíme dále nespavost a zvýšené napětí šíjového svalstva. Obvyklý je plíživý, postupný rozvoj, často najdeme chronický psychosociální stres jako provokující faktor. Na rozdíl od migrény se tenzní bolest hlavy nezhoršuje fyzickou aktivitou, spíše naopak.

Chronická tenzní bolest hlavy (CTTH) patří mezi nejčastější chronické bolesti hlavy. Přesto stále víme jen velmi málo o etiologii a patogeneze této nemoci. Ashina (3) se domnívá, že zvýšená excitabilita center v mozковém kmeni, generovaná repetitivní perikraniální myofasciální nocicepcí, může být odpovědná za transformaci epizodické do chronické TTH. Předpokládá se, že je obdobně jako familiární hemiplegická migréna či migréna s auroou ovlivněna i genetickými faktory. Dánská studie z roku 1999 prokázala 3 x vyšší prevalenci CTTH u příbuzných pacientů prvního stupně než u ostatní populace (4).

Léčba

Léčba není příliš specifická. Přesto, že tenzní bolesti bývají spíše mírné nebo střední intenzity, je léčba tenzní bolesti, zejména chronické bolesti tenzního typu, značně svízelná. Je vždy nutno vycházet z podrobné anamnézy a pečlivého vyšetření. Rozhovorem s pacientem se pokoušíme odhalit provokující faktory, snažíme se srozumitelně vysvětlit zjištěný stav a navrhnout další postup. Často vystačíme s běžným analgetikem, odstraněním stresu, klidovým režimem. Léčbu TTH dělíme na profylaktickou a akutní.

Profylaktická léčba

Má význam tehdy, když frekvence záchvatů je vysoká (chronická TTH nebo častá epizodická TTH) nebo je akutní léčba málo účinná či nedostatečně tolerovaná. Rozeznáváme nefarmakologické po-

stupy a medikamentózní léčbu. Kromě relaxačního cvičení, psychoterapie a řešení stresových situací se doporučuje soubor režimových opatření, označovaných jako duševní hygiena, podpůrné metody jako biofeedback, autogenní trénink, lokální aplikace tepla či výtažku mátového oleje v 90 % alkoholu a obstříky lokálním anestetikem (trimecain, lidocain, Marcaine) do bolestivých bodů (5), elektrostimulace, akupunktura. Akupunktura byla zkoušena v délce několika měsíců až 1 roku s výsledným poklesem intenzity a frekvence bolesti a snížením spotřeby analgetik, ale bez signifikantně významného rozdílu oproti placebo. U všech těchto metod je důležitá aktivní spolupráce a motivace pacienta.

Z farmak se doporučují zejména tricyklická antidepresiva, někdy v kombinaci s betablokátory (například amitriptylin 100–200 mg denně s propranololem 60 mg denně) (5). Antidepresiva skupiny SSRI (selektivní inhibitory zpětného vychytávání serotoninu) jsou v profylaxi TTH, podobně jako v profylaxi migrény, méně účinná než tricyklická antidepresiva (Moja et al., 2005), navíc při současném užívání SSRI v kombinaci s NSA se zvyšuje riziko vzniku krvácení z horní části GIT přibližně 10krát (6). V některých případech je velmi účinná profylaxe kyselinou valproovou či valproátem sodným v dávce 500 až 2 000 mg denně (7). Je popisován efekt botulotoxinu typu A aplikací 50 až 100 IU do 6 až 11 bodů v perikraniálních svalech. Osobně máme dobré zkušenosti s klonazepamem, který dáváme individuálně od 1 mg na noc až po 3 mg za den ve 3 denních dávkách.

Akutní léčba

Přestože to zní podivně, je léčba tenzní bolesti hlavy větší problém, než se na první pohled zdá. V podobě triptanů byla nalezena účinná zbraň proti migréně, nic tak specifického v léčbě TTH neplatí. Někdy stačí jednoduchá analgetika (paracetamol, kyselina acetylsalicylová) v dávce do 1 500–2 000 mg za den nebo kombinovaná analgetika s kofeinem nebo kodeinem, jindy analgetika kombinujeme s antiepileptiky či myorelaxanci. Myorelaxancia (např. guaifenesin, tizanidin) jsou vhodná zejména tam, kde nacházíme zvýšené napětí šíjového svalstva. Pokud je patrná zvýšená emoční labilita či anxieta, mává příznivý efekt alprazolam (Neurol) 0,5 až 1 mg.

Účinnější než předchozí léky mohou být **nesteroidní antirevmatika (NSA)**. Jde o rozsáhlou heterogenní skupinu léků s analgetickými, antiflogistickými a antipyretickými vlastnostmi. Patří k nim v zásadě i acetylsalicylová kyselina, deriváty octové kyseliny (diklofenak, indometacin), deriváty propionové kyseliny (ibuprofen, naproxen, ketoprofen a dexketoprofen), kyselina tolfenamová, flufenamová a mefenamová (8, 9).

Nesteroidní antirevmatika se obecně rychle vstřebávají. Maximální plazmatické koncentrace (t_{max}) bývá dosaženo do 2 hodin. Řada nesteroidních antirevmatik se vyznačuje krátkým biologickým poločasem kolem 2 hodin (ibuprofen, diklofenak). Indometacin se s 8–10 hodinami řadí do skupiny NSA se středně dlouhým biologickým poločasem (10). Naopak naproxen, piroxikam a meloxicam mají dlouhý biologický poločas a pro léčbu TTH jsou nevhodná, stejně tak koxiby.

Z bohaté palety neselektivních nesteroidních antirevmatik se hojně užívá u tenzní bolesti hlavy ibuprofen (Ibuprofen, Ibalgin, Apo-Ibuprofen, Brufen, Nurofen, Dolgit) v jednorázové dávce 400–600 mg, diklofenak (Diclofenac, Voltaren, Olfen, Veral, Flector, Almira, Rewodina, Monoflam) v dávce 50 až 100 mg p.o. nebo supp., naproxen (Napsyn) 250–500 mg, ketoprofen (Ketonal, Profenid) 25–100 mg, dexketoprofen (Dexoket) 25 mg. Dominantní mechanismus účinku „klasických“ NSA spočívá v blokádě produkce prostaglandinů inhibicí cyklooxygenázy (COX) na periferní i centrální spinální úrovni, v neselektivitě ke COX-1 / COX-2 a v možném ovlivnění NMDA receptorů.

Ketoprofen má rychlý nástup účinku a krátký biologický poločas (11). Byl prokazatelně účinnější než ibuprofen a piroxikam (12, 13). Berti et al. (2000) (14) prokázali větší efekt ketoprofenu v denní dávce 75 mg ve srovnání s 2 g paracetamolu. Podle Beavera (1988) (15) je ketoprofen účinnější než aspirin a aminofenazon. Hommeril et al. (1994) (16) dokonce potvrdili srovnatelnou účinnost ketoprofenu v dávce 200 mg s 4 mg morfinu. Několik stu-

dií si všímá efektu ketoprofenu v léčbě bolesti hlavy tenzního typu. Podle van Gervena et al. (1996) (17) byl ketoprofen v souboru 166 pacientů účinnější než ibuprofen jak v celkovém analgetickém účinku, tak především v rychlosti nástupu účinku. Lange a Lentz (1995) (18) demonstrovali srovnatelný efekt nízkých dávek ketoprofenu 12,5 a 25 mg u 345 pacientů s tenzní bolestí hlavy s ibuprofenem (200 mg) a naproxenem (275 mg). V jiné studii s více než 700 pacienty byl ketoprofen významně účinnější zejména v dávce 25 mg než paracetamol v dávce 1 000 mg a měl i rychlejší nástup analgetického účinku. Všechny uvedené studie se týkaly léčby epizodických TTH, nikoliv chronických. Peterová et al. (2000) (19) prokázala dobrou účinnost ketoprofenu v dávce 100 mg u 20 pacientů s migrénou bez aury a 12 pacientů s tenzní bolestí hlavy. Naše vlastní zkušenosti u 57 pacientů potvrdily dobrý terapeutický efekt 100 mg ketoprofenu v léčbě tenzní bolesti hlavy a chronické migrény. Zlepšení bylo prokázáno v 69% bolestivých epizod (20).

Velmi výhodné jsou preparáty s rychlým nástupem účinku. Mezi ně patří draselná sůl diklofenaku (Voltaren rapid, Flector EP Rapid) v dávce 50 mg p.o., dexketoprofen (Dexoket) v dávce 25 mg, tolfenamová kyselina (Migea Rapid) v dávce 200 mg.

Dexketoprofen patří mezi nové neselektivní inhibitory cyklooxygenázy (COX-1 i COX-2) s velmi silným inhibičním účinkem. Velmi rychlý nástup účinku souvisí s jeho chemickou formou. Dexketoprofen trometamol je ve vodě rozpustná sůl pravotočivého enantiomeru ketoprofenu, což podmiňuje jeho rychlejší absorpci (21). Po perorálním podání dosahuje maximální plazmatické koncentrace během 0,25 až 0,75 hod. Biologický poločas eliminace dexketoprofenu odpovídá 2 hodinám (22).

Nimesulid (Aulin, Coxtral, Mesulid a Nimesil) patří mezi preferenční inhibitory COX-2. Jedná se o účinná NSA s relativně nízkým výskytem nežádoucích účinků s přijatelně rychlým nástupem analgetického účinku. Jsou hojně užívány v léčbě vertebrogenních a kloubních bolestivých syndromů. Lze je s výhodou použít rovněž v léčbě TTH.

Nežádoucí účinky NSA postihují zejména GIT (bolest žaludku, nauzea, zvracení, zácpa, průjem, vředy a krvácení), méně často kůže (exantém, alergické reakce), CNS (bolesti hlavy, únava, závratě, zmatenost), ledviny (otoky) a krvetvorbu (leukopenie a trombocytopenie).

Mezi nejzávažnější nežádoucí účinky NSA patří riziko krvácení do gastrointestinálního traktu jako důsledek inhibice COX-1 (11). Při krátkodobé aplikaci je poškození žaludeční sliznice velmi mírné a významně nižší než kyselinou acetylsalicylovou (23). Přesto však je nutno na riziko gastropatie indukované nesteroidními antirevmatiky myslet (24),

a to zejména při opakovaném podávání těchto léků a zvažovat „benefit“ léčby v porovnání s možností nepříjemných komplikací.

Nesteroidní antirevmatika jsou kontraindikována u pacientů s dalšími rizikovými faktory pro krvácení do GIT jako anamnéza peptického vředu, užívání kortikosteroidů a antikoagulantů.

Za nevhodné v léčbě TTH lze považovat indometacin a piroxikam pro široké spektrum nežádoucích účinků, které není adekvátní obvyklé intenzitě tenzních bolestí, a také meloxicam pro pomalý nástup účinku. Léky ze skupiny specifických inhibitorů COX-2 (koxiby) pro recentně popsané kardiovaskulární komplikace a vliv na renální funkce v léčbě TTH nedoporučujeme.

Závěr

Bolesti hlavy tenzního typu (TTH) jsou nejčastějšími bolestmi hlavy vůbec. Bývají mírné až střední intenzity a v akutní léčbě často vystačíme s jednoduchými či kombinovanými analgetiky. Někdy je vhodné přidat centrální myorelaxancia, krátkodobě se osvědčují i anxiolytika. U epizodických bolestí střední intenzity se ale u nás stále nejvíce používají nesteroidní antirevmatika.

Větším problémem se stává léčba chronické TTH, kdy zkoušíme snížit frekvenci epizod bolesti profylaktickou léčbou. Používáme jednak nejrozumnější nefarmakologické postupy, jednak antidepresiva zejména tricyklická, dále betablokátory, kyselinu valproovou a valproát sodný, klonazepam. Pokud není profylaxe dostatečně účinná, není dlouhodobá konzumace větších dávek NSA žádoucí, neboť zvyšuje riziko nežádoucích účinků zejména z oblasti GIT. Při nasazení NSA platí několik zásad: zvážit nutnost indikace, vytipovat tzv. rizikové skupiny pacientů (s vředovou anamnézou, léčené kortikoidy nebo antikoagulanty), kombinovat „optimální“ dávku NSA s paracetamolem nebo vyměnit lék zejména při delším podávání za jiný. Osobně máme dobré zkušenosti s ketoprofenem a jeho stereoizomerem dexketoprofenem p.o., především pro rychlost nástupu analgetického účinku. Někdy je vhodné podat NSA v jiné lékové formě, např. v rozpustných granulích (Flector EP Rapid, Aulin, Nimesil). V léčbě CTTH je vhodnější použít NSA spíše krátkodobě k razantnímu překlenutí stadia dekompenzace a po zlepšení dát přednost paracetamolu s nízkým rizikem návyku a minimálními nežádoucími účinky při denní dávce až 3 000 mg.

Podpořeno výzkumným záměrem
MŠ ČR 0021622404.

MUDr. Jiří Mastík

I. neurologická klinika LF MU a FN u sv. Anny v Brně
Pekařská 53, 656 91 Brno
e-mail: jiri.mastik@fnusa.cz

Literatura

1. Rasmussen BK, Jensen R, Schroll M, Olesen J. Epidemiology of headache in a general population – a prevalence study. *J Clin Epidemiol* 1991; 44: 1147–1157.
2. Opavský J, Keller O, Kotas R, Mastík J, Marková J, Rejda J, Waberžinek G. Česká verze revizované Mezinárodní klasifikace bolestí hlavy (ICHD-II) navržené a předložené Mezinárodní společnosti pro bolesti hlavy. *Čes a slov Neurol Neurochir* 2005; 2: 133–138.
3. Ashina S, Babenko L, Jensen R, et al. Increased muscular and cutaneous pain sensitivity in cephalic region in patients with chronic tension-type headache. *Eur J Neurol* 2005; 12: 543–549.
4. Russell MB, Ostergaard S, Bendtsen L, Olesen J. Familial occurrence of chronic tension-type headache. *Cephalalgia* 1999; 19: 207–210.
5. Keller O. Tenzní bolesti hlavy. *Neurol pro praxi* 2003; 2: 69–71.
6. Procházková M. Lékové interakce selektivních inhibitorů zpětného vychytávání serotoninu a nesteroidních antirevmatik. *Farmakoterapie* 2005; 3: 303–304.
7. Mathew NA, Ali S. Valproate in the treatment of persistent chronic daily headache. An open label study. *Headache* 1991; 46: 1226–1230.
8. Kotas R, Záhlava J, Kastner J. Migréna. *Patofyziologie a léčba*. Maxdorf, 2001: 195.
9. Johnson ES, Tfelt-Hansen P. Nonsteroidal antiinflammatory drugs. In: Olesen J, Tfelt-Hansen P, Welch KMA, eds. *The Headaches*. New York: Raven Press, 1999: 391–395.
10. Pfaffenrath V, Scherzer S. Analgesics and NSAIDs in the treatment of the acute migraine attack. *Cephalalgia* 1995; 15: 14–20.
11. Doležal T. Ketoprofen v terapii bolesti. *Bolest* 2002; 1: 28–32.
12. Moore RA, Tramer MR, Carroll D, Wiffen PJ, McQuay HJ. Quantitative systematic review of topically applied non-steroidal anti-inflammatory drugs. *BMJ* 1998; 316: 333–338.
13. Arnold JD. Ketoprofen, ibuprofen and placebo in the relief of postoperative pain. *Adv Ther* 1990; 7: 264–275.
14. Berti M, Albertin A, Casati A, Palmisano S, Municino G, Malcher M, De Ponti A. A prospective, randomized comparison of dexketoprofen, ketoprofen or paracetamol for postoperative analgesia after outpatient knee arthroscopy. *Minerva Anesthesiol* 2000; 66: 549–554.
15. Beaver WT. Ketoprofen: A new nonsteroidal anti-inflammatory analgesic. *J Clin Pharmacol* 1988; 28: 1.
16. Hommeril JL, Bernard JM, Goujot F, Pinaud M. Ketoprofen for pain after hip and knee arthroplasty. *Br J Anaesth* 1994; 72: 383–387.
17. Van Gerven JM, Schoemaker RC, Jacobs LD, Reints A, Ouwerslootvan der Meij MJ, Hoedemakers HG, Cohen AF. Self-medication of a single headache episode with ketoprofen, ibuprofen or placebo, home-monitored with an electronic patient diary. *Br J Clin Pharmacol* 1996; 42: 475–481.
18. Lange R, Lentz R. Comparison ketoprofen, ibuprofen and naproxen sodium in the treatment of tension-type headache. *Drugs Exp Clin Res* 1995; 21: 89–96.
19. Peterová V, Seidl Z, Obenberger J. Ketoprofen v léčbě bolesti hlavy. *Prakt. Léč.* 80, 2000; 1: 35–36.
20. Mastík J, Novotná I, Fasouli S. Ketoprofen v léčbě tenzní bolesti hlavy a transformované migrény. *Bolest* 2003; 4: 233–236.
21. Allais G, De Lorenzo C, Airola G, Peano S, Benedetto C. Il dexketoprofene trometamolo nel trattamento dell'attacco acuto di emicrania. *Minerva Med* 2000; 91: 153–159.
22. Doležal T. Dexketoprofen. *Remedia* 2002; 12: 356–358.
23. Bergmann JF, Chassany O, Geneve J, Abiteboul M, Paulin C, Segrestaa JM. Endoscopic evaluation of the effect of ketoprofen, ibuprofen and aspirin on the gastroduodenal mucosa. *Eur J Clin Pharmacol* 1992; 42: 685–687.
24. Dítě P, Novotný I. Gastropatie z nesteroidních antirevmatik. *Vnitř.lék.* 48, 2002; 11: 1–5.