

BOLESTI HLAVY VYVOLANÉ FARMAKOLOGICKY ÚČINNÝMI LÁTKAMI NEBO JEJICH VYSAZENÍM

Jaroslav Opavský

Katedra fyzioterapie, Fakulta tělesné kultury Univerzity Palackého, Olomouc

Bolesti hlavy vyvolané léky představují časté obtíže v klinické praxi. Obecně přijatý přehled farmakologicky účinných látek vyvolávajících bolesti hlavy je zahrnut do revidované Mezinárodní klasifikace bolestí hlavy (ICHD-II). Ta je zdrojem aktuálního přehledu o lécích (a účinných látkách) rizikových pro vyvolání bolestí hlavy během jejich užívání nebo po jejich vysazení. Předložená práce seznamuje s klasifikací a charakteristikami bolestí hlavy po podání jednotlivých látek v ní uvedených. Spektrum a zastoupení těchto účinných látek se v průběhu doby mění, a proto je důležité registrovat bolesti hlavy, jako jeden z nežádoucích účinků, i u nově zaváděných léčiv do klinické praxe.

Klíčová slova: mezinárodní klasifikace bolestí hlavy, bolesti hlavy vyvolané léky, nežádoucí účinky léků.

HEADACHES INDUCED BY PHARMACOLOGICALLY ACTIVE SUBSTANCES OR THEIR WITHDRAWAL

Drug-induced headaches represent a common complaint in clinical practice. A generally accepted list of pharmacologically active substances inducing headache is included in the revised International Classification of Headache Disorders (ICHD-II). It presents an up-to-date overview of drugs (and other substances) with a risk of inducing headache during their administration or following their withdrawal. The presented paper provides information on the classification and features of headache following administration of individual drugs (or substances) involved. The spectrum of these pharmacologically active substances has been changing over the course of time, and therefore it is important to thoroughly register headache as a side effect of drugs being newly introduced into clinical practice.

Key words: international classification of headaches, drug-induced headache, side effects of drugs.

Klin Farmakol Farm 2006; 20: 30–35

Úvod

Bolesti hlavy se základně rozdělují na primární, u nichž není v individuálních případech jednoznačně zjištělá příčina jejich vzniku, a sekundární, u nichž je vyvolávající faktor zjištělný a prokazatelný. Toto dělení respektuje i současná mezinárodní klasifikace. Do okruhu sekundárních bolestí hlavy jsou jako samostatná skupina zařazeny cefalgie vyvolávané léky, resp. farmakologicky účinnými látkami, nebo jejich vysazením. V tomto okruhu patří mezi klinicky významné bolesti hlavy, jak pro vysokou prevalenci, tak v některých případech i pro jejich obtížné zvládnutí, zejména při abúzu léčiv.

Přestože po užití řady farmak byly již v minulosti opakovaně popisovány cefalgie různého charakteru, intenzity a trvání, je žádoucí, zejména při zavádění nových lékových skupin a jejich zástupců, zvýšení úrovně znalostí v této oblasti mezi lékaři a farmaceuty. Proto vyvstala potřeba vytvoření systematického přehledu látek s rizikem rozvoje bolestí hlavy. Jejich klasifikace, spolu s charakteristikami, je zahrnuta do revidované Mezinárodní klasifikace bolestí hlavy (ICHD-II) navržené a předložené Mezinárodní společností pro bolesti hlavy (IHS), která byla poprvé prezentována na 11. kongresu této organizace v Římě v září 2003. Úplná verze klasifikace byla publikována v časopisu *Cephalgia* (1) v roce 2004 a česká verze o rok později (2).

V monografiích věnovaných cefalgiím (3, 4, 5) jsou mezi látkami s nejčastěji popisovanou provokací bolestí tohoto typu uváděny – nitrity a nitráty,

histamin, některé blokátory kalciových kanálů a glutamat sodný. Z farmak, u nichž jsou tyto nežádoucí účinky méně známy, byly popsány např. po podání inhibitorů H_2 -receptorů (cimetidin a ranitidin), hypolipidemik bezafibrátu a simvastatinu (6).

Některé z farmakologicky účinných látek byly použity i pro modely migrény (7). Z nich na prvním místě glyceroltrinitrát (nitroglycerin), obdobné účinky pak byly popsány pro 5-isosorbidmononitrát, histamin a N-acetylcystein. Z inhibitorů fosfodiesterázy-5 používaných v kardiologii a neurologii byl rozvoj bolestí hlavy popsán, v souvislosti s vazodilatací mozkových tepen, po dipyridamolu.

Neméně důležitá je znalost léků, u nichž se s vysokou četností rozvíjejí cefalgie po jejich vysazení. V posledním desetiletí se změnilo spektrum léčiv, u nichž dochází častěji k abúzu, resp. k bolestem hlavy po přerušení jejich užívání. Jako příklad uvádíme úporné cefalgie migrenózního charakteru při abúzu triptanů a krátce po jejich rychlém vysazení.

Znalost léčiv s nežádoucím účinkem, jímž je rozvoj algického syndromu (bolestí hlavy), je potřebná nejen pro kliniky, ale i pro další odborníky. Proto je cílem této práce seznámení našich lékařů a farmaceutů s částí této recentně publikované klasifikace – věnované farmakologické problematice.

K získání přehledu o látkách s nežádoucím účinkem, jímž je bolest hlavy, uvádíme český překlad kapitoly (skupiny) 8 výše zmiňované revidované mezinárodní klasifikace.

Mezinárodní klasifikace bolestí hlavy (ICHD-II) – Kapitola 8

Bolest hlavy v souvislosti s užitím farmakologicky účinné látky nebo s jejím vysazením

8.1 Bolest hlavy vyvolaná akutním podáním látky, nebo akutním vystavením jejímu účinku

8.1.1 Bolest hlavy vyvolaná donory oxidu dusnatého

8.1.1.1 Bolest hlavy vyvolaná donory oxidu dusnatého okamžitě (resp. s krátkou latencí)

8.1.1.2 Bolest hlavy vyvolaná donory oxidu dusnatého s časovým odstupem

8.1.2 Bolest hlavy vyvolaná inhibitory fosfodiesterázy

8.1.3 Bolest hlavy vyvolaná oxidem uhelnatým

8.1.4 Bolest hlavy vyvolaná alkoholem

8.1.4.1 Bolest hlavy vyvolaná okamžitě po požití alkoholu (resp. s krátkou latencí)

8.1.4.2 Bolest hlavy vyvolaná s časovým odstupem po požití alkoholu

8.1.5 Bolest hlavy vyvolaná složkami potravy a potravinovými přísadami

8.1.5.1 Bolest hlavy vyvolaná glutamátem sodným

8.1.6 Bolest hlavy vyvolaná kokainem

8.1.7 Bolest hlavy vyvolaná účinnými látkami z *Cannabis sativa* (kannabinoidy)

8.1.8 Bolest hlavy vyvolaná histaminem

8.1.8.1 Bolest hlavy vyvolaná histaminem okamžitě (resp. s krátkou latencí)

8.1.8.2 Bolest hlavy vyvolaná histaminem s časovým odstupem

- 8.1.9 Bolest hlavy vyvolaná CGRP (calcitonin gene-related peptide)
- 8.1.9.1 Bolest hlavy vyvolaná CGRP okamžitě (resp. s krátkou latencí)
- 8.1.9.2 Bolest hlavy vyvolaná CGRP s časovým odstupem
- 8.1.10 Bolest hlavy vyvolaná jako nežádoucí účinek léčiv užívaných z jiných indikací než pro bolesti hlavy
- 8.1.11 Bolest hlavy vyvolaná akutním podáním nebo vystavením účinku jiných látek

8.2 Bolest hlavy z abúzu (nadužívání) léčiv

- 8.2.1 Bolest hlavy z abúzu ergotaminu
- 8.2.2 Bolest hlavy z abúzu triptanů
- 8.2.3 Bolest hlavy z abúzu analgetik¹
- 8.2.4 Bolest hlavy z abúzu opioidů
- 8.2.5 Bolest hlavy z abúzu kombinace léčiv
- 8.2.6 Bolest hlavy vztahující se k abúzu jiných léčiv
- 8.2.7 Pravděpodobně bolest hlavy z abúzu léčiv

Poznámka:

¹V anglickém jazyce uvedený termín „analgesic“ se v tomto kontextu vztahuje jak ke skupině analgetik-antipyretik, tak i ke skupině nesteroidních antirevmatik (antiflogistik).

8.3 Bolest hlavy jako nežádoucí účinek chronického užívání léčiv

- 8.3.1 Bolest hlavy vyvolaná podáváním hormonálně účinných přípravků

8.4 Bolest hlavy vyvolaná vysazením (odnětím) farmakologicky účinné látky

- 8.4.1 Bolest hlavy po vysazení kofeinu
- 8.4.2 Bolest hlavy po vysazení opioidů
- 8.4.3 Bolest hlavy po vysazení estrogenů (estrogenně účinných léčiv)
- 8.4.4 Bolest hlavy po vysazení chronického podávání jiných farmakologicky účinných látek

Charakteristiky jednotlivých typů bolestí hlavy v souvislosti s užitím nebo vysazením farmakologicky účinné látky

8.1.1 Bolest hlavy vyvolaná donory oxidu dusnatého

8.1.1.1 Bolest hlavy vyvolaná okamžitě (krátce) po podání donorů oxidu dusnatého

Dříve užívané označení: nitroglycerinové bolesti hlavy, dynamitové bolesti hlavy, anglicky též hot dog headache.

Diagnostická kritéria:

- A. Bolest splňuje nejméně jednu z následujících charakteristik a dále splňuje kritéria C a D:

1. oboustranná
 2. lokalizována frontotemporálně
 3. tepavého (pulzujícího) charakteru
 4. zesilována tělesnou činností.
- B. Po příjmu donoru oxidu dusnatého (NO).
- C. Rozvíjí se do 10 minut po příjmu (absorbování) donoru NO.
- D. Bolesti hlavy ustupují do jedné hodiny po skončení účinku donoru NO.

8.1.1.2 Bolest hlavy vyvolaná donory oxidu dusnatého s časovým odstupem

Diagnostická kritéria:

- A. Bolest u osoby trpící primární bolestí hlavy, s charakteristikami jejího typu primárních bolestí hlavy¹ a splňující kritéria C a D.
- B. Po příjmu donoru NO.
- C. Bolest hlavy se rozvíjí po vymizení donoru (resp. jeho metabolitů) z krve².
- D. Bolest hlavy ustupuje do 72 hodin po vystavení účinku donoru NO.

Poznámky:

¹U osob netrpících primárními bolestmi hlavy se po aplikaci donorů NO rozvinou bolesti hlavy jen zřídka, zatímco u migreniků se rozvíjí záchvat migrény bez aury, u pacientů s tenzním typem bolestí hlavy se rozvíjejí bolesti tohoto typu a u pacientů s cluster headache se rozvíjí jejich charakteristický záchvat.

²Migréna a tenzní bolesti hlavy se rozvíjejí průměrně za 5–6 hodin, cluster headache asi za 1–2 hodiny po aplikaci donorů NO.

Mezi donory NO patří například: amlinitrit, erythryl-tetranitrát, glyceroltrinitrát, isosorbidmononitrát, isosorbiddinitrát, nitroprusid sodný, pentaerythryltetranitrát.

8.1.2 Bolest hlavy vyvolaná inhibitory fosfodiesterázy

Diagnostická kritéria:

- A. Bolest splňuje nejméně jednu z následujících charakteristik a dále splňuje kritéria C a D:
1. oboustranná
 2. lokalizována frontotemporálně
 3. tepavého (pulzujícího) charakteru
 4. zesilována tělesnou činností.
- B. Po podání jednotlivé dávky inhibitoru fosfodiesterázy.
- C. Bolest se rozvíjí během 5 hodin po podání inhibitoru fosfodiesterázy.
- D. Bolest mizí během 72 hodin po podání látky z uvedené skupiny.

Komentář: Fosfodiesterázy (PDE) představují širokou skupinu enzymů, které odbourávají cyklické nukleotidy cGMP a cAMP. Při inhibici PDE se proto hladiny cGMP a/nebo cAMP zvyšují. Podrobně byly studovány inhibitory PDE-5 – sildenafil (přípravek Viagra) a dipyridamol (např. přípravek Curantyl N 75).

8.1.3 Bolest hlavy vyvolaná oxidem uhelnatým

Diagnostická kritéria:

- A. Oboustranná bolest hlavy, jejíž kvalita a intenzita je ve vztahu k závažnosti intoxikace oxidem uhelnatým, která splňuje kritéria C a D.
- B. Vystavení účinku oxidu uhelnatého (CO).
- C. Bolest hlavy se rozvíjí během 12 hodin po vystavení účinku CO.
- D. Bolest hlavy ustupuje během 72 hodin po eliminaci CO.

Poznámka:

Při koncentraci karboxylhemoglobinu 10–20% se typicky objevují mírné bolesti hlavy bez gastrointestinálních a neurologických příznaků. Při koncentraci 20–30% se objevují středně silné tepavé bolesti hlavy a zvýšená dráždivost. Silné bolesti hlavy, spojené s nevolností, zvracením a rozmazaným viděním bývají při koncentraci karboxylhemoglobinu 30–40%. Při jeho vyšších koncentracích nebývají v popředí bolesti hlavy, ale poruchy vědomí.

8.1.4 Bolest hlavy vyvolaná alkoholem

8.1.4.1 Bolest hlavy vyvolaná krátce po požití alkoholu

Dříve užívané označení v anglické terminologii: koktailové bolesti hlavy.

Diagnostická kritéria:

- A. Bolest hlavy splňuje nejméně jednu z následujících charakteristik a dále kritéria C a D:
1. oboustranná
 2. lokalizována frontotemporálně
 3. tepavého (pulzujícího) charakteru
 4. zesilována tělesnou činností.
- B. Požití alkoholického nápoje.
- C. Bolest hlavy se rozvíjí během 3 hodin po požití nápoje obsahujícího alkohol.
- D. Bolest ustupuje během 72 hodin.

8.1.4.2 Bolest vyvolaná s časovým odstupem po požití alkoholu

Běžně užívané označení: kocovina.

Diagnostická kritéria:

- A. Bolest hlavy splňuje nejméně jednu z následujících charakteristik a dále kritéria C a D:
1. oboustranná
 2. lokalizována frontotemporálně
 3. tepavého (pulzujícího) charakteru
 4. zesilována tělesnou činností.
- B. Požití malého množství nápoje obsahujícího alkohol migrenikem nebo intoxikace alkoholem osobou bez migrén v anamnéze.
- C. Bolest hlavy se rozvíjí v době, když hladina alkoholu v krvi klesá, nebo když alkohol z krve vymizel.
- D. Bolest hlavy ustupuje během 72 hodin.

8.1.5 Bolest hlavy vyvolaná složkami potravy a potravinovými přísadami

Diagnostická kritéria:

- A. Bolest hlavy splňuje nejméně jednu z následujících charakteristik a dále kritéria C a D:
 1. oboustranná
 2. lokalizována frontotemporálně
 3. tepavého (pulzujícího) charakteru
 4. zesilována tělesnou činností.
- B. Požití minimálního množství složky potravy nebo potravinové přísady¹.
- C. Bolest hlavy se rozvíjí do 12 hodin po požití výše uvedených součástí potravy.
- D. Bolest hlavy ustupuje během 72 hodin po jednorázovém požití uvedených součástí potravy.

Poznámka:

¹Fenylethylamin, tyramin a aspartam byly považovány za látky vyvolávající tento typ bolesti hlavy, avšak tento jejich účinek nebyl dostatečně spolehlivě prokázán.

8.1.5.1 Bolest hlavy vyvolaná glutamátem sodným

Dřívější často užívané neoficiální označení: syndrom čínské restaurace.

Diagnostická kritéria:

- A. Bolest hlavy splňuje nejméně jednu z následujících charakteristik a dále kritéria C a D:
 1. oboustranná
 2. lokalizována frontotemporálně
 3. zesilována tělesnou činností.
- B. Požití glutamátu sodného.
- C. Bolest hlavy se rozvíjí do 1 hodiny po požití glutamátu sodného.
- D. Bolest hlavy ustupuje během 72 hodin po jeho jednorázovém požití.

Komentář: Bolesti hlavy vyvolané glutamátem sodným jsou typicky tupého nebo pálivého charakteru, nebývají pulzující, ale tepavý charakter mohou mít u migreniků. Bývají často spojeny s dalšími příznaky, jako jsou tlak na hrudníku, na obličeji, pálivé pocity na hrudi, v šíji nebo ramenou, zarudnutí tváře, pocit závratí a břišní dyskomfort.

8.1.6 Bolest hlavy vyvolaná kokainem

Diagnostická kritéria:

- A. Bolest hlavy splňuje nejméně jednu z následujících charakteristik a dále kritéria C a D:
 1. oboustranná
 2. lokalizována frontotemporálně
 3. tepavého (pulzujícího) charakteru
 4. zesilována tělesnou činností.
- B. Užití kokainu.
- C. Bolest hlavy se rozvíjí do 1 hodiny po požití kokainu.

- D. Bolest ustupuje do 72 hodin po požití jedné dávky.

Komentář: Bolesti hlavy se popisují jako jeden z vedlejších příznaků užití této látky. Jsou časté, rozvíjejí se bezprostředně nebo během 1 hodiny po požití a nejsou spojeny s jinými příznaky, pokud nedojde ke vzniku tranzitorní ischemické ataky nebo jiné cévní mozkové příhody.

8.1.7 Bolest hlavy vyvolaná účinnými látkami z Cannabis sativa (kannabinoidy)

Diagnostická kritéria:

- A. Bolest hlavy splňuje nejméně jednu z následujících charakteristik a dále kritéria C a D:
 1. oboustranná
 2. bodavého nebo tepavého (pulzujícího) charakteru
 3. pocit tlaku v hlavě.
- B. Užití kannabinoidů (nejčastěji v marihuaně nebo hašiši).
- C. Bolest hlavy se rozvíjí během 12 hodin po užití kannabinoidů.
- D. Bolest hlavy ustupuje během 72 hodin po jednorázovém užití.

Komentář: Popisuje se, že bolest hlavy po užití kannabinoidů bývá spojena se suchostí v ústech, parestéziemi, pocitu tepla a s výrazným nastříknutím spojivek.

8.1.8 Bolest hlavy vyvolaná histaminem

Komentář: Krátce po podání histaminu se mohou rozvinout bolesti hlavy i u osob, které bolestmi hlavy netrpí. U migreniků se mohou rozvíjet tyto bolesti jak okamžitě, tak i s časovou latencí. Posledně uvedené potom odpovídají kritériím pro migrénu bez aury (kód 1.1).

K rozvoji bolestí hlavy dochází po různých způsobech aplikace histaminu – nitrožilním, subkutánním i inhalačním. Tento účinek je primárně zprostředkován H1 receptory, protože je téměř úplně zablokován antihistaminiky typu H1.

8.1.8.1 Bolest hlavy vyvolaná histaminem okamžitě (krátce po aplikaci)

Diagnostická kritéria:

- A. Bolest hlavy splňuje nejméně jednu z následujících charakteristik a dále kritéria C a D:
 1. oboustranná
 2. lokalizována frontotemporálně
 3. tepavého (pulzujícího) charakteru
 4. zesilována tělesnou činností.
- B. Vpravení histaminu do organismu.
- C. Bolest hlavy se rozvíjí během 10 minut po vstřebání histaminu.
- D. Bolest hlavy ustupuje během 1 hodiny po ukončení vpravování histaminu do organismu.

8.1.8.2 Bolest hlavy vyvolaná histaminem s časovým odstupem

Diagnostická kritéria:

- A. Bolest hlavy u osob trpících primárními bolestmi hlavy s charakteristickými příznaky jejich typu bolestí hlavy¹ a splňující kritéria C a D.
- B. Vpravení histaminu do organismu.
- C. Bolest hlavy se rozvíjí až v době, kdy histamin vymizel z krevního oběhu².
- D. Bolest hlavy ustupuje do 72 hodin po jednorázové aplikaci histaminu.

Poznámky:

¹U osob netrpících primárními bolestmi hlavy se s časovým odstupem po aplikaci histaminu rozvíjejí bolesti hlavy pouze vzácně, zatímco u migreniků se rozvíjejí ataky migrény bez aury, u pacientů s tenzním typem bolestí hlavy se rozvíjejí tenzní bolesti a u osob trpících cluster headache se rozvíjí jejich typický záchvat.

²Obraz migrény a tenzních bolestí hlavy se rozvíjí typicky po 5–6 hodinách, zatímco záchvat cluster headache již po 1–2 hodinách po aplikaci histaminu.

8.1.9 Bolest hlavy vyvolaná CGRP (calcitonin gene-related peptide)

Komentář: Schopnost vyvolat bolesti hlavy po CGRP byla studována pouze v jedné dvojité slepé studii. Bylo zjištěno, že CGRP vyvolává velmi rychle (bezprostředně po podání) bolesti hlavy. Záchvaty charakteru migrény s latencí po jeho podání se objevily u 3 z 10 osob. Nedávno bylo zjištěno, že antagonist CGRP je účinný v léčbě atak migrény.

8.1.9.1 Bolest hlavy vyvolaná CGRP okamžitě (krátce po aplikaci)

Diagnostická kritéria:

- A. Bolest hlavy splňuje nejméně jednu z následujících charakteristik a dále kritéria C a D:
 1. oboustranná
 2. lokalizována frontotemporálně
 3. tepavého (pulzujícího) charakteru
 4. zesilována tělesnou činností
- B. Aplikace CGRP do organismu a jeho absorpce.
- C. Bolest hlavy se rozvíjí během 10 minut po absorpci CGRP.
- D. Bolest hlavy ustupuje během 1 hodiny po ukončení aplikace CGRP do organismu.

8.1.9.2 Bolest hlavy vyvolaná CGRP s časovým odstupem

Diagnostická kritéria:

- A. U osob trpících primárními bolestmi hlavy se rozvíjí jejich charakteristická bolest hlavy¹ a tato bolest dále splňuje kritéria C a D.
- B. Aplikace CGRP do organismu a jeho absorpce.
- C. Bolest hlavy se rozvíjí až v době, kdy CGRP vymizel z krevního oběhu².
- D. Bolest hlavy ustupuje během 72 hodin po infuzi CGRP.

Poznámky:

¹ U osob netrpících bolestmi hlavy se bolesti hlavy s latencí po aplikaci CGRP rozvíjejí jen zřídka, zatímco u migreniků se po jeho aplikaci rozvine ataka migrény bez aury, u pacientů s tenzním typem obraz tenzní bolesti hlavy a u pacientů s cluster headache jejich typický záchvat.

² Obraz migrény a tenzních bolestí hlavy se rozvíjí typicky po 5–6 hodinách, zatímco záchvat cluster headache již po 1–2 hodinách po aplikaci CGRP.

8.1.10 Bolest hlavy vyvolaná jako nežádoucí účinek léčiv užívaných z jiných indikací než pro bolesti hlavy

Diagnostická kritéria:

- Bolest hlavy splňuje kritéria C a D.
- Užití léčiv z jiné indikace, než pro bolesti hlavy.
- Bolest hlavy se rozvíjí během minut až hodin po užití daného léčiva.
- Bolest hlavy ustupuje během 72 hodin po ukončení užívání daného léčiva.

Komentář: Bolesti hlavy byly popsány po požití mnoha různých léčiv. Následující farmakologicky účinné látky se považují za nejčastější příčinu takto vyvolaných bolestí hlavy: atropin, digitalis, disulfiram, hydralazin, imipramin, nikotin, nifedipin, nimodipin.

Bolesti hlavy vyvolané uvedenými léčivy nejsou přesně definovány, ale ve většině případů bývají tupé, souvislé, difúzní a střední až vysoké intenzity.

8.1.11 Bolest hlavy vyvolaná akutním podáním nebo vystavením účinku jiných látek

Diagnostická kritéria:

- Bolest hlavy splňuje kritéria C a D.
- Akutní užití nebo akutní vystavení účinku jiné látky, než byly dosud popsány.
- Bolest hlavy se rozvíjí během 12 hodin po užití nebo vystavení účinku látky.
- Bolest hlavy ustupuje do 72 hodin po jednotlivé aplikaci nebo po jednorázovém vystavení účinku léčiva.

Komentář: Bolesti hlavy byly popsány po užití nebo vystavení účinku mnoha organických i anorganických látek. Následující uvedené se obecně považují za příčinu tohoto typu bolestí hlavy –

anorganické látky: sloučeniny arzenu, boru, bromu, chloru, mědi, jodu, olova, lithia, rtuti a tolazolin
organické látky: vyšší alkoholy, anilín, balzám (Balsamum peruvianum), kafr, sirouhlík, tetrachlormetan, EDTA, metylalkohol, metylbromid, metylchlorid, metyljodid, naftalen, dále organofosfáty, pyretriny a pyreroidy, chlordacon, heptachlor (= insekticidy a pesticidy), kerosin (letecké palivo).

Charakteristiky těchto bolestí hlavy nejsou přesně definovány, ale většinou jsou tupé, difúzní, souvislé a střední až vysoké intenzity.

8.2 Bolest hlavy z abúzu (nadužívání) léčiv

Dříve užívaná označení: bolest hlavy vyvolaná léky, bolest hlavy ze zneužívání léků.

Tento typ zahrnuje bolesti hlavy spojené s chronickým užíváním léčiv. Bolesti hlavy z abúzu představují interakci mezi nadměrným užíváním terapeuticky podávané látky a vnímavým pacientem. Typickým příkladem je abúzus analgetik u bolestí hlavy, které samy při zneužívání vyvolávají bolesti hlavy u vnímavého jedince.

Nejčastější obecnou příčinou bolestí hlavy podobných migréně, objevujících se 15 a více dnů v měsíci, a bolestí hlavy se smíšenými rysy připomínajícími migrénu a tenzní bolesti hlavy je abúzus antimigrenik a/nebo analgetik.

8.2.1 Bolest hlavy z abúzu ergotaminu

Diagnostická kritéria:

- Bolest hlavy se objevuje po více než 15 dnů v měsíci spolu s nejméně jednou z následujících charakteristik a splňuje kritéria C a D:
 - oboustranná
 - tlakového/svřavého charakteru
 - mírné nebo střední intenzity.
- Užívání ergotaminu po 10 a více dnů v měsíci, pravidelně po dobu 3 a více měsíců.
- Bolest hlavy se objevila nebo výrazně zhoršila během abúzu ergotaminu.
- Bolest ustupuje nebo se vrací ke svému původnímu charakteru během 2 měsíců po vysazení ergotaminu.

8.2.2 Bolest hlavy z abúzu triptanů

Diagnostická kritéria:

- Bolest hlavy se objevuje po více než 15 dnů v měsíci spolu s nejméně jednou z následujících charakteristik a splňuje kritéria C a D:
 - převážně jednostranná
 - tepavého (pulzujícího) charakteru
 - střední až vysoké intenzity
 - zesilující při tělesné činnosti, nebo vedoucí k vyhýbání se pohybové aktivitě (např. chůzi nebo chůzi po schodech)
 - spojena s nejméně s jedním z následujících:
 - nevolnost a/nebo zvracení
 - fotofobie a fonofobie.
- Užívání triptanů po 10 a více dnů v měsíci, pravidelně po 3 a více měsíců.
- Frekvence bolestí hlavy se výrazně zvýšila během abúzu triptanů.
- Bolest hlavy se vrací ke svému původnímu charakteru během 2 měsíců po vysazení triptanů.

Komentář: Nadužívání triptanů může zvýšit frekvenci záchvatů migrény až do obrazu chronické migrény. Dostupné údaje nasvědčují, že se tato situace může rozvinout rychleji při nadužívání triptanů než ergotaminu.

8.2.3 Bolest hlavy z abúzu analgetik

Diagnostická kritéria:

- Bolest hlavy je přítomna po více než 15 dnů v měsíci a je spojena s nejméně s jednou z následujících charakteristik a splňuje kritéria C a D:
 - oboustranná
 - tlakového/svřavého charakteru (nebývají tepavé-pulzující bolesti hlavy)
 - mírné nebo střední intenzity.
- Užívání běžných analgetik (poznámka překladatele – a velmi pravděpodobně i nesteroidních antirevmatik) po 15 a více dnů v měsíci, po dobu delší než 3 měsíce.
- Bolest hlavy se objevila nebo výrazně zhoršila během abúzu analgetik.
- Bolest hlavy ustupuje nebo se vrací ke svému původnímu charakteru během 2 měsíců po vysazení analgetik.

8.2.4 Bolest hlavy z abúzu opioidů

Diagnostická kritéria:

- Bolest hlavy je přítomna po více než 15 dnů a splňuje kritéria C a D.
- Užívání opioidů po 10 a více dnů v měsíci po dobu více než 3 měsíce.
- Bolest hlavy se objevila nebo výrazně zhoršila během užívání opioidů.
- Bolest hlavy ustupuje nebo se vrací ke svému původnímu charakteru během 2 měsíců po vysazení opioidů.

8.2.5 Bolest hlavy z abúzu kombinace léčiv (nebo kombinovaných léčiv)

Diagnostická kritéria:

- Bolest je přítomna po více než 15 dnů v měsíci a je spojena s nejméně s jednou z následujících charakteristik a splňuje kritéria C a D:
 - oboustranná
 - tlakového/svřavého charakteru (nebývají tepavé-pulzující bolesti hlavy)
 - mírné nebo střední intenzity.
- Užívání kombinace léčiv (nebo kombinovaných léčiv)¹ po 10 a více dnů v měsíci po více než 3 měsíce.
- Bolest hlavy se objevila nebo výrazně zhoršila během abúzu kombinace léčiv (nebo kombinovaných léčiv).
- Bolest hlavy ustupuje nebo se vrací ke svému původnímu charakteru během 2 měsíců po vysazení kombinace léčiv (nebo kombinovaných léčiv).

Poznámka:

¹Typickým příkladem kombinovaných léčiv jsou přípravky obsahující běžná analgetika spolu s opioidy, barbituráty (v zahraničí uváděn nejčastěji butalbital) a/nebo s kofeinem.

8.2.6 Bolest hlavy v souvislosti s abúzem (nadužíváním) jiných léčiv

Diagnostická kritéria:

- Bolest je přítomna po více než 15 dnů v měsíci a splňuje kritéria C a D.
- Pravidelné nadužívání po dobu delší než 3 měsíce jiného léčiva (jiných léčiv) než bylo dosud uvedeno.
- Bolest hlavy se objevila nebo výrazně zhoršila během nadužívání sem spadajících léčiv.
- Bolest hlavy ustupuje nebo se vrací ke svému původnímu charakteru během 2 měsíců po vysazení nadužívaných léčiv.

8.2.7 Pravděpodobně bolest hlavy z abúzu (nadužívání) léčiv

Diagnostická kritéria:

- Bolest hlavy splňuje kritéria A-C pro podtypy 8.2.1 až 8.2.6 uvedené výše.
- Jedno z následujících:
 - nadužívaná medikace nebyla dosud vysazena (odhata)
 - nadužívaná léčiva byla vysazena v posledních 2 měsících, avšak bolesti hlavy dosud neustoupily, nebo se nevrátily ke svému původnímu charakteru

8.3 Bolest hlavy jako nežádoucí účinek chronického (dlouhodobého) užívání léčiv

Diagnostická kritéria:

- Bolest hlavy je přítomna po více než 15 dnů v měsíci a splňuje kritéria C a D.
- Chronické (dlouhodobé) užívání léků pro určenou diagnózu.
- Bolest hlavy se rozvíjí během užívání léků.
- Bolest hlavy ustupuje po vysazení medikace.

8.3.1 Bolest hlavy vyvolaná podáváním hormonálně účinných přípravků

Diagnostická kritéria:

- Bolest hlavy nebo migréna splňuje kritéria C a D.
- Pravidelné užívání hormonálních přípravků.
- Bolest hlavy nebo migréna se rozvíjí nebo výrazně zhoršuje během 3 měsíců od zahájení aplikace hormonálních přípravků.
- Bolest hlavy nebo migréna ustupují nebo se vrací ke svému původnímu charakteru, po vysa-

zení hormonálních (homonálně účinných) přípravků.

Komentář: Pravidelné užívání hormonálních přípravků, typické pro perorální antikoncepci nebo hormonální substituční terapii, může být spojeno se zvýšením frekvence nebo objevením se bolestí hlavy nebo migrén.

8.4 Bolesti hlavy v souvislosti s vysazením (odnětím) farmakologicky účinné látky

8.4.1 Bolest hlavy po vysazení kofeinu

Diagnostická kritéria:

- Oboustranná a/nebo tepavá (pulzující) bolest hlavy splňuje kritéria C a D.
- Dávka kofeinu rovná nebo vyšší než 200 mg za den po dobu delší než 2 týdnů a následné přerušení nebo zpoždění podání (podání s delší časovou latencí) této látky.
- Bolest hlavy se rozvíjí během 24 hodin po posledním podání kofeinu a ustupuje během 1 hodiny po 100 mg kofeinu.
- Bolest hlavy ustupuje během 7 dnů po úplném vysazení kofeinu.

8.4.2 Bolest hlavy po vysazení opioidů

Diagnostická kritéria:

- Oboustranná a/nebo tepavá (pulzující) bolest hlavy splňuje kritéria C a D.
- Užívání opioidů denně po dobu delší než 3 měsíce a nástup bolestí po přerušení jejich podávání.
- Bolest hlavy se rozvíjí během 24 hodin po poslední aplikaci opioidů,
- Bolest hlavy ustupuje během 7 dnů po úplném vysazení opioidů,

8.4.3 Bolest hlavy po vysazení estrogenů (estrogenně účinných léčiv)

Diagnostická kritéria:

- Bolest hlavy nebo migréna splňuje kritéria C a D.
- Denní podávání estrogenů po dobu delší než 3 týdny, kdy k rozvoji obtíží dojde po přerušení jejich podávání.
- Bolest hlavy nebo migréna se rozvíjejí během 5 dnů po posledním užití estrogenů.
- Bolest hlavy nebo migréna ustupují během 3 dnů.

Komentář: Pokles hladiny estrogenů po vysazení přípravků s estrogenními účinky u perorální antikoncepce nebo v průběhu hormonální substituční terapie může vyvolat bolesti hlavy nebo migrénu.

8.4.4 Bolest hlavy po vysazení chronického (dlouhodobého) podávání jiných farmakologicky účinných látek

Diagnostická kritéria:

- Oboustranná a/nebo tepavá (pulzující) bolest hlavy splňuje kritéria C a D.
- Denní užívání jiných farmakologicky účinných látek, než byly uvedeny v předchozích kódech, po dobu delší než 3 měsíce s rozvojem obtíží po přerušení jejich podávání.
- Bolest hlavy se rozvíjí v těsné časové závislosti na vysazení těchto látek.
- Bolest hlavy ustupuje během 3 měsíců po jejich vysazení.

Komentář: Obecně se předpokládá, že vysazení léčiv z následujících lékových skupin může vyvolat bolesti hlavy: kortikosteroidy, tricyklická antidepresiva, SSRI (selektivní inhibitory zpětného vstřebávání serotoninu), nesteroidní antirevmatika.

Předložená klasifikace podává pouze výčet a charakteristiky projevů farmakologicky účinných látek, u nichž došlo ke konsenzuální shodě odborníků IHS, že jsou prokázány jejich souvislosti s rozvojem bolestí hlavy. Nevypovídá o míře rizika a o četnosti cefalgii po jejich aplikaci, resp. vysazení. V následující pasáži proto budou uvedeny doplňující údaje z prací zaměřených na tento typ algii.

Je potřebné zásadně rozlišovat, zda se bolesti hlavy objevují již po jednorázovém podání, nebo zda se objevují až po opakované aplikaci léčiv. V prvé z uvedených situací se lze ve většině případů již po jedné negativní zkušenosti farmaku vyhybat, zatímco chronické užívání léčiv s sebou nese závažná rizika a alterace biologické, psychologické a sociální, s následky dlouhodobými, někdy i trvalými.

Časté chronické užívání, resp. abúzus léčiv, s následným rozvojem bolestí hlavy byl opakovaně popsán s nejvyšší četností výskytu pro analgetika-antipyretika (simple analgesics), kombinovaná analgetika (s často uváděnými složkami – kofein, barbituráty), ergotamin (nebo ergotamin v kombinacích, opět často s kofeinem) (8, 9, 10). V posledních letech byl zjištěn abúzus triptanů s těmito nežádoucími účinky. Byly pozorovány rozdíly v latenci nástupu denních bolestí hlavy po pravidelném častém užívání analgetik, resp. antimigrenik. Nejrychleji nastupovaly sekundární farmakogenně vyvolané denní bolesti hlavy po triptanech, o něco pomaleji po ergotaminu a s nejdelší latencí po běžných analgetikách (11). V zahraničních studiích byla popsána překvapivě vysoká četnost cefalgii po opakovaném užívání paracetamolu (12).

Lze pozorovat postupnou změnu spektra a poměrného zastoupení léčiv vyvolávajících bolesti hlavy. Na konci osmdesátých let minulého století patřily v Evropě mezi nejčastěji uváděná farmaka (resp. jako složka kompozitního přípravku) v tomto kontextu – barbituráty, kofein, spasmolytika, pyrazolonové deriváty a paracetamol (13).

Přestože současná klasifikace zahrnuje široké spektrum farmakologicky účinných látek, objevují se údaje i o dalších léčivech, tam explicitně nezařazených, po jejichž aplikaci se rovněž objevují bolesti hlavy. Byla popsána vyšší četnost cefalgii po aplikacích interferonu-alfa (14) i interferonu-beta (15). Z nově ve světě zaváděných antiarytmik byl obdobný nežádoucí účinek popsán po podání azimilidu (16). Ze skupiny psychostimulancií bylo upozorněno na rozvoj bolestí hlavy po modafinilu (např. přípravek Vigil) (17). Cefalgie jsou společným velmi častým nežádoucím účinkem zástupců skupiny inhibitorů fosfodiesterázy-5, (vedle sildenafilu, např. i vardenafil a tadalafil) používaným k ovlivnění erektilní dysfunkce (18). Rovněž po pilokarpinu (19) a chlorochinu (20) bylo upozorněno na tyto algické syndromy.

Dosud málo registrovanou skutečností je věkově závislý vznik bolestí hlavy po užití farmak, kdy např. po podání citalopramu byla zachycena vyšší četnost těchto obtíží u starších osob (21).

Závěr

Znalost sekundárních bolestí hlavy vyvolaných podáváním nebo vysazením farmakologicky účinných látek je důležitá jak v lékařské, tak ve farmaceutické praxi. Spektrum léčiv s tímto nežádoucím účinkem se postupně mění a rozšiřuje. Jejich systematický přehled, který je uveden v současné mezinárodní klasifikaci bolestí hlavy, umožňuje zlep-

šení orientace v této složité oblasti a měl by sloužit k optimalizaci volby léčiv, tam kde se farmakogenetně vyvolané cefalgie objevují. Důsledné monitorování výskytu tímto způsobem vyvolávaných bolestí hlavy může přispět k racionálnímu ovlivnění farmakoterapie, s cílem omezit tyto nežádoucí účinn-

ky, v souladu se zásadami medicíny založené na důkazech.

prof. MUDr. Jaroslav Opavský, CSc.

Katedra fyzioterapie FTK UP,
třída Míru 115, 771 11 Olomouc
e-mail: opavsky@ftknw.upol.cz

Literatura

1. Headache Classification Subcommittee of the International Headache Society. The International Classification of Headache Disorders, 2nd edition. Cephalgia 2004; 24 (Suppl 1): 1–160.
2. Opavský J, Keller O, Kotas R, Mastík J, Marková J, Rejda J, Waberžinek G. Česká verze revidované Mezinárodní klasifikace bolesti hlavy (ICHD-II) navržené a předložené Mezinárodní společností pro bolesti hlavy. Čes a slov Neurol Neurochir 2005; 68/101: 133–138.
3. Lance JW, Goadsby PJ. Mechanism and Management of Headache, 6th ed. Oxford: Butterworth-Heinemann, 1998: 206–225.
4. Newman LC, Salomon S. Infectious, toxic, and metabolic headache. In: Silberstein SD, Lipton RB, Dalessio DJ, eds. Wolff's Headache, 7th ed. Oxford – New York, Oxford Univ Press, 2001: 434–446.
5. Silberstein SD, Saper JR, Freitag FG. Migraine: diagnosis and treatment. In: Silberstein SD, Lipton RB, Dalessio DJ, eds. Wolff's Headache, 7th ed. Oxford – New York, Oxford Univ Press, 2001: 121–237.
6. Mata P, Alonso R, Badimon J. Benefits and risks of simvastatin in patients with familial hypercholesterolaemia. Drug Saf 2003; 26: 769–786.
7. Iversen HK. Human migraine models. Cephalgia 2001; 21: 781–785.
8. Fritzsche G, Eberl A, Katsarava Z, Limmroth V, Diener HC. Drug-induced headache: long-term follow-up of withdrawal therapy and persistence of drug misuse. Eur Neurol 2001; 45: 229–235.
9. Limmroth V, Katsarava Z, Fritzsche G, Pezywara S, Diener HC. Features of medication overuse of different acute headache drugs. Neurology 2002; 59: 1011–1014.
10. Relja G, Granato A, Maria Antonello R, Zorzon M. Headache induced by chronic substance use: analysis of medication overused and minimum dose required to induce headache. Headache 2004; 44: 148–153.
11. Katsarava Z, Diener HC, Limmroth V. Medication overuse headache: a focus on analgesics, ergot alkaloids and triptans. Drug Saf 2001; 24: 921–927.
12. Evers S, Suhr B, Bauer B, Grottemeyer KH, Husstedt IW. A retrospective long-term analysis of the epidemiology and features of drug-induced headache. J Neurol 1999; 246: 802–809.
13. Diener HC, Dichgans J, Scholz E, Geiselhart S, Gerber WD, Bille A. Analgesic-induced headache: long-term results of withdrawal therapy. J Neurol 1989; 236: 9–14.
14. Van Zonneveld M, Flink HJ, Verhey E, Senturk H, Zeuzem S, Akarca US, et al. The safety of pegylated interferon alpha-2b in the treatment of chronic hepatitis B: predictive factors for dose reduction and treatment discontinuation. Aliment Pharmacol Ther 2005; 21: 1163–1171.
15. Khromov A, Segal M, Nissinoff J, Fast A. Migraines linked to interferon-beta treatment of multiple sclerosis. Am J Phys Med Rehabil 2005; 84: 644–647.
16. Ver Nooy RA, Mangrum JM. Azimilide, a novel oral class III antiarrhythmic for both supraventricular and ventricular arrhythmias. Curr Drug Targets Cardiovasc Haematol Disord 2005; 5: 75–84.
17. Rabkin JG, Mc Elhiney MC, Rabkin R, Ferrando SJ. Modafinil treatment for fatigue in HIV+ patients: a pilot study. J Clin Psychiatry 2004; 65: 1688–1695.
18. Seftel AD. Phosphodiesterase type 5 inhibitor differentiation based on selectivity, pharmacokinetic, and efficacy profiles. Clin Cardiol 2004; 27 (Suppl 1): I 14–I 19.
19. Tsifetaki N, Kitsos G, Paschides CA, Alamanos J, Eftaxias V, Voulgari PV, et al. Oral pilocarpine for the treatment of ocular symptoms in patients with Sjogren's syndrome: a randomised 12 week controlled study. Ann Rheum Dis 2003; 62: 1204–1207.
20. Albright TA, Binns HJ, Katz BZ. Side effects and compliance with malaric prophylaxis in children. J Travel Med 2002; 9: 289–292.
21. Barak Y, Swartz M, Levy D, Weizman R. Age-related differences in the side effects profile of citalopram. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry 2003; 27: 545–548.