

BOLEŠŤ HLAVY AKO NEŽIADUCI ÚČINOK LIEKU

Andrea Raganová, Ján Rajec, Milan Kriška

Farmakologický ústav LF UK, Bratislava

Bolešť hlavy je veľmi častý nežiaduci účinok lieku. V domácich aj zahraničných databázach zastáva popredné miesta hlásených nežiaducich účinkov a má stúpajúci trend. Vo farmakoterapii sa vyskytuje najčastejšie po použití vazodilatancií, chemoterapeutík, antibiotík a nesteroidných antiflogistík. Samostatným problémom je tzv. analgetická cefalea, ktorá niekedy môže vzniknúť po abúze liekov, ktoré by mali túto bolesť naopak odstrániť. Pri výskyte bolesti hlavy bez podkladu v patofyziológii má preto myslieť lekár na liekmi indukovanú bolesť hlavy a upozorniť na ňu pacienta.

Kľúčové slová: liekmi indukovaná bolesť hlavy, nežiaduci účinok lieku, analgetická cefalea.

HEADACHE AS AN ADVERSE DRUG EFFECT

Headache is a very frequent adverse drug effect. In both domestic and foreign databases headache belongs to one of the most often reported adverse drug reactions and it continues to have an increasing trend. The aim of this article is to report the incidence, discuss the mechanisms of origin, and outline the possible prevention of this drug-induced symptom. It occurs mainly after the use of vasodilators, chemotherapeutics, antibiotics and non-steroidal anti-inflammatory drugs. Of special concern is the analgesic headache which may be observed during an excessive treatment with drugs that should primarily relieve this pain. In case headache occurs without a pathophysiologic background, a physician should consider the possibility of drug-induced headache and inform the patient adequately.

Key words: drug-induced headache, adverse drug effect, analgesic headache.

Klin Farmakol Farm 2006; 20: 36–37

Úvod

Bolešť hlavy patrí medzi najčastejšie zdravotné ťažkosti. Každý človek ju pozná z vlastnej skúsenosti. Príčiny sú rôznorodé. Býva najčastejšie symptómom ochorenia lokalizovaného v oblasti hlavy, ale môže byť aj prejavom celkového ochorenia.

S narastajúcou spotrebou liekov a používania liekových kombinácií sa bolesť hlavy stáva častým nežiaducim účinkom viacerých skupín liekov (1). Príčiny liekmi navodenej cefalea zahŕňajú dva základné okruhy problémov. Na jednej strane je tu symptóm bolesti hlavy, ktorá sa zrazu vyskytne u ľudí, ktorí normálne nezvyknú takouto bolesťou trpieť. Cefalea je tu neželaným dôsledkom farmakologických prejavov užitého lieku vo farmakoterapii. Na druhej strane je analgetická cefalea veľký farmakologický problém najmä s ohľadom na diferenciálnu diagnostiku. Analgetiká sú predmetom častých analýz (2, 3, 4) z dôvodu ich dostupnosti, čoho dôsledkom je rastúce samoliečiteľstvo pacientov. V slovenskej literatúre sa im však venuje pomerne malá pozornosť. V tomto prípade je cefalea navodená počas liečby primárnej bolesti hlavy. Ide o paradoxnú cefaleu, nechcený následok užívania analgetík. Vzniká po podaní liekov, ktoré by mali naopak, danú bolesť odstraňovať.

Frekvencia výskytu

Bolešť hlavy je v databázach hlásených nežiaducich účinkov liekov na jednom z prvých miest u nás i v Európe. V databáze WHO v rámci medzinárodného monitorovacieho centra UMC (*Uppsala Monitoring Centre*), ktoré zhromažďuje údaje spontánneho hlá-

senia NÚL od roku 1965 a v súčasnosti obsahuje viac než tri milióny hlásení, sa vyskytuje na šiestom mieste v počte hlásení NÚL. Tvorí 3,8 % zo všetkých hlásení (tabuľka 1). Bolešť hlavy je podľa orgánových tried zaradovaná do neurologických prejavov nežiaducich účinkov liekov, ktoré sú vo frekvencií výskytu hneď za kožnými a gastrointestinálnymi (5).

Podľa dostupných údajov, ktoré sme mali k dispozícii, je situácia v SR mierne odlišná. Z analýzy databázy *Štátneho ústavu pre kontrolu liečiv* vyplýva, že bolesť hlavy je na Slovensku vysoko frekventovaný NÚL, v období rokov 2000 až 2004 sa nachádza približne na 10. mieste. V posledných piatich rokoch má značne stúpajúci trend, počet hlásení bolesti hlavy po liekoch sa zvýšil až na trojnásobok. Tvorí okolo dvoch percent z celkových hlásení NÚL (tabuľka 2). Prekvapujúce sú predovšetkým hlásenia bolesti hlavy po hypolipidémikách, konkrétne po simvastatíne a pravastatíne.

Tabuľka 1. Spracovaná na základe údajov monografie M. Lindquist. Vychádza z WHO databázy najčastejšie hlásených nežiaducich účinkov liekov v období do marca roku 2002 (spolu 2 791 906 hlásení)

Poradie	Prejav NÚL	Počet hlásení	% podiel
1.	Raš	173 341	6,2 %
2.	Horúčka	133 371	4,8 %
3.	Pruritus	123 935	4,4 %
4.	Nauzea	118 154	4,2 %
5.	Urtika	116 664	4,1 %
6.	Bolešť hlavy	106 689	3,8 %
7.	Vomitus	94 359	3,4 %

Vzhľadom na relatívne nízky počet hlásení nežiaducich účinkov, ktorý vo väčšine krajín je pod 1 % existujúcich nežiaducich účinkov, skutočnú frekvenciu nie je možné poznať.

Keďže zatiaľ nie sú známe štúdie ohľadom danej problematiky, pri vyhodnocovaní údajov sa opiera o dostupné monografie, z ktorých vyplývajú tieto poznatky: k liekom, ktoré môžu spôsobovať bolesť hlavy, patria hlavne atenolol, cimetidín, nitroglycerín, indometacín, izosorbid dinitrát, nifedipín, ranitidín, sulfametoxazol a trimetoprim (1). Ako vyplýva z toh-

Tabuľka 2. ŠÚKL databáza – bolesť hlavy ako NÚL v SR v rokoch 2000–2004

Rok	Počet hlásení	Liekové skupiny	% podiel
2000	10	Vazodilatanciá Nitráty Antiepileptiká	1,2 %
2001	10	Chemoterapeutiká Vazodilatanciá NSA	1,08 %
2002	12	Vazodilatanciá Anxiolytiká Nitráty Antihistaminiká ATB	1,03 %
2003	23	Hypolipidémiká Nitráty ACE-inhibitory Antihistaminiká	2,12 %
2004	33	Nitráty ATB ACE-inhibitory Vazodilatanciá Chemoterapeutiká	1,96 %

to zoznamu, ide o nehomogénnu skupinu liekov. Je pravdepodobné, že z hľadiska príčin vzniku bolesti hlavy ide o multifaktoriálnu záležitosť, i keď vazodilatátory tvoria najpočetnejšiu skupinu. Na základe údajov z literatúry celkovo možno konštatovať, že liekmi indukované bolesti hlavy sú najčastejšou príčinou chronických každodenných bolestí hlavy. Je prekvapujúce, že 50 až 86 % z nich sa pripisuje nadmernému užívaniu analgetík (6).

Mechanizmus vzniku poliekových bolestí hlavy

Z hľadiska mechanizmu účinku sa pravdepodobne uplatňuje vazodilatácia, ktorá ovplyvňuje cerebrálnu hemodynamiku. Príkladom je výskyt po nitrátoch, keď bolesť hlavy ako nežiaduci účinok je už učebnicový fakt (7). Pri liečbe nitrátmi vznikajú pulzujúce bolesti hlavy ako dôsledok dilatácie cerebrálnych ciev, predovšetkým u starších pacientov. Táto cefalea býva prechodným javom, najviac problémov sa vyskytuje v úvode terapie pri retardovaných formách, postupne sa znižuje intenzita bolestí a len približne v jednom percente prípadov núti k prerušeniu terapie nitrátmi (8).

Cefalea po intravenózných estrogénoch tiež môže byť, ako sa uvádza, spôsobená vazodilatáciou, ktorej mechanizmus vzniku nie je presne známy (1). Medzi najčastejšie uvádzanú skupinu látok patria orálne kontraceptíva, u ktorých sa ako nežiaduci účinok často uvádza migrenózna bolesť (9).

Niektoré chemoterapeutiká a antibiotiká, ako je tetracyklín a trimetoprim-sulfametoxazol, môžu spôsobovať bolesti hlavy navodením benígnej intrakraniálnej hypertenzie. Je spôsobená cerebrálnym edémom. Symptomaticky sa prejavuje diplopiou a poruchami zrakového poľa. Uvedený syndróm je opísaný po použití kyseliny nalidixovej, kortikosteroidov, nitrofurantoinu a po anestetikách ketamíne a oxide dusnom, pri nadbytku alebo nedostatku vitamínu A (1).

Cefalea vznikajúca na podklade zmien objemu intrakraniálnej tekutiny sa vyskytuje napríklad po podaní osmoticky aktívnych látok. Týmto sa vysvetľuje i vývoj bolesti hlavy na začiatku liečby nesteroidnými antiflogistikami. Najčastejšie z NSA po indometacín, ktorý inhibičným pôsobením na cyklooxygenázu zasahuje do metabolismu prostaglandínov najmä v obličke, a tým spôsobuje zadržiavanie soli a vody. Považuje sa za látku s vyšším neurotoxickým potenciálom. Nesteroidné analgetiká môžu indukovať bolesti hlavy aj iným mechanizmom, ktorým je vznik aseptické meningitídy danej nárastom bielkovín a nízkym obsahom cukru v mozgovomiešnom moku. Dochádza k nej po užití naproxénu a ibuprofénu (1).

Analgetická cefalea

V literatúre sa vyskytuje termín *analgetická cefalea*. Vzhľadom na to, že najčastejšie sa používajú

analgetiká typu NSA, ktoré sú často aj voľnopredajné (ibuprofén, diklofenak, naproxén), mechanizmy účinkov môžu byť podobné tým, ktoré sme opísali vyššie.

Pri analgetickej cefalee sa frekvencia bolestí hlavy môže zvyšovať úmerne nárastu používania liekov, až sa vyvíja chronická takmer každodenná bolesť. Analgetickou cefaleou trpia predovšetkým migrenózní pacienti (10), pacienti s tenznou cefaleou, u ktorých síce prichádza s každou analgetickou dávkou dočasná úľava od bolesti, ale tá mizne po niekoľkých hodinách s príchodom novej epizódy. Pacient si zvyká na tento cyklus, užíva nadmerné dávky analgetík, čo naopak môže zhoršovať bolesti hlavy a následne viesť k tzv. analgetikami indukovanej bolesti hlavy často spojennej s depresiou (11). Môžu ju spôsobovať všetky lieky v súčasnosti používané na liečbu migrenózne bolesti a značné rozdiely medzi jednotlivými liekmi v tomto neexistujú (12).

Je veľmi pozoruhodné, že tie isté analgetiká nespôsobujú bolesti hlavy, prípadne ich spôsobujú len vzácne, pokiaľ sa užívajú na iné indikácie ako primárne bolesti hlavy, napríklad pri chronických bolestiach chrbta (13).

Náhle vysadenie drog, akými sú alkohol, kofeín a amfetamíny tiež môže spôsobovať bolesti hlavy.

Medzi hlavné klinické prejavy liekmi indukovanej cefalee patrí predovšetkým denná alebo skoro každodenná bolesť hlavy rôznej vážnosti, typu a lokalizácie, predvídateľné skoré ranné bolesti hlavy, nízky prah bolesti, sprievodná nauzea alebo iné gastrointestinálne symptómy, úzkosť, podráždenosť a poruchy kognitívnych funkcií, vývoj symptómov pri vynechaní liekov, spontánne zlepšenie bolesti hlavy pri pomalom vynechaní analgetík (14). Ak pacient užíva nadmerné množstvá liekov, len kompletne prerušenie farmakoterapie bolesti hlavy je jedinou možnosťou liečby.

Literatúra

1. Davies DM. Davies s Textbook of Adverse Drug Reactions. Fifth Edition. Chapman & Hall Medical 1998; 594–596.
2. Tisoňová J, a kol. Problémy vnímania liekového rizika v skupine monokomponentných analgetických prípravkov vo vzťahu k ich spotrebe v SR. Klin Farmakol Farm, 1/2005: 8.
3. Bowler I. The association between analgesic abuse and headache – coincidental or causal? Headache 28. 1988, 494.
4. Zwart JA, Dyb G. Analgesic use: a predictor of chronic pain and medication overuse headache: the Head-HUND study. Neurology 2003; 61: 160–164.
5. Lindquist M. Seeing and Observing in International Pharmacovigilance. Uppsala Monitoring Centre, jún 2003.
6. Silberstein SD. Practical parameter: evidence-based guidelines for migraine headache: report of the quality standards subcommittee of the American Academy of Neurology. Neurology, 2000; 754–762.
7. Katzung BG. Základná a klinická farmakológia. H & H, 1994: 169.
8. Kriška M. Riziko liekov v medicínskej praxi. Slovak academic press, 2000: 178.
9. Larsson-Cohn U, Lundberg PO. Headache and treatment with oral contraceptives. Acta Neurol Scand. 1972; 46: 267.
10. Young WB, Hopkins MM. Profile and outcome of chronic migraine patients: a prospective study. Headache, 2002; 42: 436.
11. Dodick DV. Chronic Daily Headache. N Engl J Med, 2006; 354: 158–165.
12. Mathew NT. Handbook of Headache. Philadelphia, 2000.
13. Colaz R, Munoz P, Temprano R, Gomez C, Pascual J. Chronic daily headache with analgesic overuse, epidemiology and impact on quality of life. Neurology 2004; 62: 1338–1342.
14. Mathew NT. Transformation of episodic migraine into daily headache: Analysis of factors. Headache. 1982; 22: 66.
15. Freitag FG, Lake A, Lipton R. Inpatient treatment of headache: an evidence-based assessment. Headache 2004; 44: 342–360.
16. Welch KM, Goadsby PJ. Chronic daily headache: nosology and pathophysiology. Curr Opin Neurology 2002; 15: 287–295.
17. Guitera V, Munoz P, Castillo J, Pascual J. Quality of life in chronic daily headache: a study in a general population. Neurology 2002; 58: 1062–1065.

Faktory ovplyvňujúce vznik analgetickej bolesti hlavy

Napriek tomu, že nepoznáme presný mechanizmus vzniku, k primárnym faktorom, ktoré podporujú bolesť hlavy, patrí typ molekuly analgetika, ako je to v prípade indometacínu, ktorý patrí medzi najsilnejšie inhibítory cyklooxygenázy. Ženy sú vo všeobecnosti postihnuté analgetickou bolesťou päťkrát častejšie ako muži (15). Zatiaľ nie je úplne známe, do akej miery hrá úlohu veľkosť dávky používaného analgetika (16).

Záver

Pacienti užívajúci analgetiká ich zvyknú podceňovať z hľadiska účinnosti a rizika, používajú viaceré typy liekov súčasne (17). Ich často nekontrolovaná spotreba vyplýva zo širokej dostupnosti. Málo sú oboznámení s rizikom možných nežiaducich účinkov analgetickej liečby, vzhľadom na chýbajúcu informovanosť o liekoch v SR, ktorá bola najmä v minulosti kritická. Najjednoduchšou prevenciou je zníženie neracionálnej nadmernej spotreby analgetík.

Ako vyplýva z dostupnej literatúry, medzinárodných a domácich databáz, bolesť hlavy je frekventovaným fenoménom v medicíne. Frekvencia výskytu, zdá sa, má stúpajúci trend, čo je dané čoraz častejším používaním liekov a ich kombinácií, z ktorých sú mnohé iracionálne. Pri prevencii je preto dôležitá racionalizácia farmakoterapie pri liekoch s najčastejším výskytom (vazodilatanciá, NSA) do racionálnych schém. Lekár pri výskyte bolesti hlavy bez podkladu v patofyziológii má myslieť na liekmi indukovanú bolesť hlavy a adekvátne informovať pacienta.

Publikácia vznikla za podpory grantu VEGA č. 1/2292/05.

MUDr. Andrea Raganová
Farmakologický ústav LF UK
Sasinkova 4, 813 72 Bratislava
e-mail: andrea.raganova@fmed.uniba.sk