

Jak rozpoznat a léčit bolest hlavy na podkladě nadužívání medikace

MUDr. David Doležil, Ph.D.

Univerzita Karlova v Praze, 3. LF a FN Královské Vinohrady, Neurologická klinika, Praha

V roce 1988 byl zaveden termín léky indukovaná bolest hlavy, ale v roce 2004 byl nahrazen novým pojmem, bolest hlavy na podkladě nadužívání medikace. Bolest hlavy na podkladě nadužívání medikace je biobehaviorální onemocnění a může vznikat u pacientů s chronickou bolestí hlavy nebo k bolestem hlavy náchylných pacientů, u kterých nadužívání analgetické medikace může indukovat cefaleu. Přesná prevalence není známá, předpokládá se, že bolestmi hlavy na podkladě nadužívání medikace trpí 4–10 % pacientů léčících se pro primární bolesti hlavy. Okolo 1–2 % veškeré populace trpí chronickou denní bolestí hlavy z nadužívání analgetik. Vysazení akutní medikace může vést k abstinčním příznakům a k přechodnému zhoršení bolestí hlavy a teprve posléze k následnému zlepšení, které ale nemusí přijít vždy. V roce 2006 byla provedena revize kritérií pro bolest hlavy z nadužívání medikace.

Klíčová slova: bolest hlavy, nadužívání medikace, akutní léčba, profylaktické terapie.

How recognize and treat medication overuse headache

In 1988, it used term „drug-induced headache“, but the new term medication overuse headache was introduced in the 2004. Medication overuse headache is a biobehavioral disorder and may be response to both chronic pain or, in headache-prone patients, medication overuse, which can induce the headache. The accurate prevalence is uncertain, probably 4–10 % patients with headache had medication overuse headache, and about 1–2 % of the general population suffered from chronic daily headache associated with the overuse of analgesic. Stopping the acute medication may result in withdrawal symptoms and a period of increased headache, subsequent headache improvement occurs usually but not always. In 2006, a revision of diagnostic criteria was done for medication overused headache.

Key words: headache, medication overuse, acute treatment, prophylactic medication.

Neurol. pro praxi 2010; 11(5): 317–319

Seznam zkratk

ICHD-II – The International Classification of Headache Disorders, 2nd Edition; Mezinárodní klasifikace bolestí hlavy, druhé vydání

MOH – medication overuse headache; bolest hlavy z nadužívání léků

TTH – tension type headache; tenzní bolesti hlavy

Úvod

První popis bolesti hlavy z nadužívání medikace (medication overuse headache – MOH) pochází z roku 1951 (Peters, 1951). MOH je biobehaviorální onemocnění a může vznikat u pacientů s chronickou bolestí hlavy nebo k bolestem hlavy náchylných pacientů, u kterých nadužívání analgetik může indukovat cefaleu. Nadužívání medikace může vyvolat dokonce bolest hlavy refrakterní na profylaktickou medikaci. Termín MOH je používán od roku 2004, kdy bylo zveřejněno druhé vydání Mezinárodní klasifikace bolestí hlavy International Headache Society (ICHD-II) (Headache Classification Subcommittee of the International Headache Society 2004, Opavský et al., 2005; Doležil, 2009). Mezi léty 1988 až 2003 se používal termín léky indukovaná bolest hlavy (drug-induced headache) před zavedením první mezinárodní

klasifikace bolestí hlavy v roce 1988, se užívala celá řada jiných názvů pro tuto jednotku, např. chronická migréna, transformovaná migréna, na analgetických závislá bolest hlavy či bolest hlavy z nadužívání analgetik. Některé z těchto termínů jsou dnes vyhrazeny pro jiné, přesně definované typy bolestí hlavy dle klasifikace ICHD-II. Tato klasifikace kromě změny terminologie přinesla i změny v diagnostických kritériích MOH (tabulky 1, 2). Zásadní změna oproti předchozím diagnostickým kritériím je zahrnutí v nově navrženém dodatku pro MOH, která již neobsahuje nutnost zlepšení bolestí hlavy po vysazení nadužívané medikace (Sun-Edelstein 2009) (tabulka 3). Zásadním problémem se totiž ukázalo, že diagnózu MOH nebylo možno použít v době před vysazením medikace, v období 2 měsíců po vysazení nadužívaných léků, pokud současně nedošlo ke zlepšení klinického obrazu anebo pokud se ani po 2 měsících stav neupravil do původního klinického obrazu, anebo nezlepšil. Proto se rozhodl Výbor pro klasifikaci bolestí hlavy (The Headache Classification Committee) rozšířit a změnit kritéria pro diagnózu MOH, aby byl reflektován klinický obraz většiny populace pacientů s tímto onemocněním, kterou lékaři vidí v běžné klinické praxi.

Epidemiologie

Nadužívání analgetik je velmi častý jev v mnoha zemích. Epidemiologické studie ukazují, že bolestmi hlavy na podkladě nadužívání medikace trpí 4–10 % pacientů s cefaleou a okolo 1–2 % všeobecné populace trpí chronickou denní bolestí hlavy z nadužívání analgetik (Castillo, 1999; Colas, 2004; Lanteri-Minet, 2003; Lu, 2001; Prencipe, 2001; Scher, 1998; Wang, 2000). Podle německé studie (Schwarz, 1985) užívá denně analgetika 1–3 % populace a 7 % populace bere analgetika alespoň jednou denně. Norská studie (Hagen, 2002) ukazuje na fakt, že nižší socioekonomický status je spojen s rozvojem četných a chronických bolestí hlavy. Epidemiologické studie potvrdily, že MOH může postihnout i děti (Hering-Hanitsch, 2001). Ve studii The Head-HUNT-Youth Study zabývající se MOH u adolescentů (Dyb G, 2006), byla nalezena přímá souvislost mezi užíváním analgetik a frekvencí bolestí hlavy, s vyšším užíváním analgetik u dívek a u subjektů s diagnózou migrény.

Patofyziologie

Patofyziologie MOH je neznámá a zvažuje se uplatnění mnoha faktorů, především genetického, psychotropního efektu medikace, ovlivně-

Tabulka 1. ICHD-II klasifikace 8.2. Bolest hlavy z nadužívání medikace

Diagnostická kritéria
A. Bolest hlavy ¹ je přítomna v ≥ 15 dnů/měsíc a splňuje kritéria C a D
B. Pravidelná nadužívání ² jednoho nebo více léků užívaných pro akutní nebo symptomatickou terapii bolesti hlavy ³ po dobu více než 3 měsíců
C. Bolest hlavy se rozvíjí anebo výrazně zhoršuje během nadužívání medikace
D. Bolest hlavy se upraví nebo vrátí do původního stavu během 2 měsíců po vysazení nadužívané medikace ⁴
Poznámky
¹ Bolest hlavy spojená s nadužíváním medikace je variabilní a často má zvláštní, neobvyklý obraz s charakteristickou změnou, dokonce i během jednoho dne, z obrazu migréna-like bolestí hlavy do obrazu tenzní bolesti hlavy.
² Nadužívání je definováno podmínkou délky užívání medikace a počtem dnů za týden s užitím medikace. Důležitou podmínkou je četnost a pravidelnost užívání medikace, to znamená alespoň 2 a více dnů za týden s užitím medikace. Nakupení dnů s užitím medikace, ale s dlouhou periodou bez užití léků, praktikované některými pacienty, je mnohem méně příčinou MOH a nesplňuje ani kritérium B.
³ MOH může vznikat u pacientů náchylných k bolestem hlavy, pokud akutní analgetickou medikaci užívají z důvodu jiné indikace.
⁴ Období 2 měsíců po vysazení nadužívané medikace je doba, ve které musí dojít ke zlepšení (vymizení bolestí hlavy anebo k návratu do původního obrazu bolestí hlavy), jestliže diagnóza má být definitivní. Před vysazením, nebo až do doby zlepšení během 2 měsíců po vysazení medikace, by měla být použita diagnóza 8. 2. 8. Pravděpodobná diagnóza bolestí hlavy z nadužívání medikace. Jestliže se zlepšení nedostaví během 2 měsíců, tato diagnóza by měla být zrušena.

ní periferních a centrálních receptorů medikací a biobehaviorální vznik onemocnění. Vliv genetiky je zvažován proto, že MOH je pozorován převážně u pacientů s primárními bolestmi hlavy, zejména s migrénou a tenzními bolestmi hlavy (TTH) (Limmroth, 2004), výjimečně také s cluster headache (Peameleire, 2006). Naproti tomu, vznik MOH není popsán u pacientů nadužívajících analgetika z jiných důvodů (např. vertebrogenní onemocnění, revmatoidní artritidy atd.). Jedním z možných patofyziologických faktorů při vzniku MOH je ovlivnění serotoninových receptorů a syntézy serotoninu. Na zvířecím modelu bylo prokázáno, že chronická expozice triptany vede ke snížení funkce serotoninových receptorů (Reuter et al., 2004) a rovněž ke snížení syntézy serotoninu v dorzálním nucleus raphe mozkového kmene (Dobson et al., 2004). Jiná studie prokázala, že chronická aplikace analgetik vedla k signifikantnímu snížení počtu vazebních serotoninových míst 5-HT_{2A} a nárůstu serotoninových transportně-vazebních míst v centrálním nervovém systému (Srikiatkhachorn, 2000). Je tedy pravděpodobné, že chronická expozice serotoninových receptorů 5-HT_{1B/1D} agonisty může vést ke snížení počtu serotoninových receptorů a následně ke změnám inhibiční dráhy (Limmroth, 2004).

Klinický obraz a souvislosti

Klinický obraz je formálně determinován kritérii ICHD-II (tabulky 1, 2, 3). O MOH se jedná, pokud je bolest hlavy přítomna ≥ 15 dnů/měsíc a pacient pravidelně nadužívá jeden anebo více léků užívaných pro akutní anebo symptomatickou terapii bolesti hlavy po dobu více než 3 měsíců a jeho bolest hlavy se rozvíjí anebo výrazně zhoršuje během nadužívání medikace. Podle

Tabulka 2. ICHD-II klasifikace jednotlivých typů MOH

8.2.1	Bolest hlavy z nadužívání ergotamínu A. Bolest hlavy splňující kritéria A, C, D pro 8.2. MOH B. Užívání ergotamínu ≥ 10 dnů/měsíc pravidelně > 3 měsíce
8.2.2	Bolest hlavy z nadužívání triptanů A. Bolest hlavy splňující kritéria A, C, D pro 8.2. MOH B. Užívání triptanů (jakékoliv lékové formy) ≥ 10 dnů/měsíc pravidelně > 3 měsíce
8.2.3.	Bolest hlavy z nadužívání analgetik A. Bolest hlavy splňující kritéria A, C, D pro 8.2. MOH B. Užívání jednoduchých analgetik ≥ 15 dnů/měsíc pravidelně > 3 měsíce
8.2.4.	Bolest hlavy z nadužívání opioidů A. Bolest hlavy splňující kritéria A, C, D pro 8.2. MOH B. Užívání opioidů ≥ 10 dnů/měsíc pravidelně > 3 měsíce
8.2.5.	Bolest hlavy z nadužívání kombinovaných analgetik A. Bolest hlavy splňující kritéria A, C, D pro 8.2. MOH B. Užívání kombinovaných analgetik ≥ 10 dnů/měsíc pravidelně > 3 měsíce
8.2.6.	Bolest hlavy z nadužívání kombinované akutní medikace A. Bolest hlavy splňující kritéria A, C, D pro 8.2. MOH B. Užívání jakékoliv kombinace ergotamínu, triptanů, analgetik anebo opioidů ≥ 10 dnů/měsíc pravidelně > 3 měsíce bez nadužívání jenom jednotlivé skupiny léků
8.2.7.	Bolest hlavy z nadužívání jiné medikace A. Bolest hlavy splňující kritéria A, C, D pro 8.2. MOH B. Pravidelné nadužívání medikace, jiné než je zmíněno výše, po dobu > 3 měsíce
8.2.8.	Pravděpodobná diagnóza bolestí hlavy z nadužívání medikace A. Bolest hlavy splňující kritéria A, C, D pro 8.2. MOH B. Nadužívání medikace splňující kritérium B pro jakýkoliv typ klasifikovaný kódy 8.2.1 až 8.2.7 C. Přítomnost jednoho z následujících kritérií 1. nadužívaná medikace není vysazena 2. nadužívaná medikace je vysazena v posledních 2 měsících, ale bolest hlavy se zatím neupravila nebo se nevrátila do původního obrazu

Tabulka 3. Revidovaná kritéria pro 8.2. Bolest hlavy z nadužívání medikace

Diagnostická kritéria
A. Bolest hlavy je přítomna v ≥ 15 dnů/měsíc a splňuje kritéria C a D
B. Pravidelné nadužívání jednoho nebo více léků užívaných pro akutní anebo symptomatickou terapii bolesti hlavy, jak je definováno pro jednotlivé typy klasifikované kódy 8.2.1 až 8.2.7 po dobu více než 3 měsíců 1. Užívání ergotamínu, triptanů, opioidů anebo kombinovaných analgetik ≥ 10 dnů/měsíc pravidelně > 3 měsíce 2. Užívání jednoduchých analgetik nebo jakékoliv kombinace ergotamínu, triptanů, analgetik anebo opioidů ≥ 15 dnů/měsíc pravidelně > 3 měsíce bez nadužívání jenom jednotlivé skupiny léků
C. Bolest hlavy se rozvíjí anebo výrazně zhoršuje během nadužívání medikace

nových kritérií již není nutné zlepšení bolesti hlavy po vysazení nadužívané medikace. Bolest hlavy je obvykle několika hodinová tupá cefalea bez stranové lokalizace se vznikem během dne, často brzy po probuzení. Nejsou přítomny noční bolesti hlavy a pacient obvykle není tímto typem bolestí hlavy v noci buzen. MOH obvykle není doprovázena žádnými vegetativními doprovodnými příznaky s výjimkou nauzei. Často jsou však přítomny jiné příznaky a to podrážděnost, zapomnětlivost, potíže se soustředěností, neklid a anxieta (Mathew, 1990). Dle studie Dienera (Diener, 1999) mají k MOH větší sklon ženy než muži (poměr ženy:muži je 3,5:1), zhruba dvě třetiny pacientů uvádějí jako primární bolest hlavy migrénu, zhruba třetina pacientů pak trpí primárně TTH. Průměrná délka trvání primární bolesti hlavy před vznikem MOH byla, dle výsledků pozorování Dienera, více než 20 let. Podle americké studie (Meskunas et al., 2006), která srovnávala nadužívané léky v patnáctileté periodě mezi roky 1990 až 2005, se změnila nadužívané léky, jež vedou ke vzniku MOH. Poklesl podíl ergotaminových preparátů, ale stoupl podíl triptanů, jednoduchých i kombinovaných analgetik.

Terapie

Základem terapie MOH je vysazení nadužívané medikace a případné nasazení profylaktické medikace a ke zvládnutí abstinenčních příznaků krátkodobé podávání prednisonu. Ve studii z roku 2006 (Rossi P et al., 2006) byly porovnány tři skupiny pacientů s MOH a vysazení bylo prováděno tak, že skupina A měla jen edukaci, skupina B měla standardní ambulantní program vysazení medikace (edukaci o vysazení medikace + prednison + profylaktickou medikaci) a skupina C měla standardní program vysazení medikace za hospitalizace (jako sk. B + antiemetika a doplňování tekutin). Výsledky neukázaly signifikantní rozdíl mezi těmito skupinami. Vysazení medikace prováděné ambulantně za pomoci dokonalého poučení pacientů ve skupině A bylo stejně úspěšné jako metody ve skupině B a C. Jinými slovy lze říci, že kvalitní edukace je velmi důležitým prvkem pro výsledek léčby. Naproti tomu Pageler ve své studii (Pageler L et al., 2008) uvádí, že krátkodobé podávání prednisonu, k ovlivnění abstinenčních příznaků u vysazování nadužívané medikace u pacientů s MOH, je velmi důležité. Dle výsledků této studie, prednison v dávce 100 mg po dobu pěti dnů, snižuje délku silné a střední bolesti hlavy po vysazení nadužívané medikace. Z norských zkušeností z randomizované studie (Hagen K et al., 2009) vyplývá,

že byl pozorován větší léčebný úspěch u pacientů s včasným nasazením profylaktické terapie oproti skupině pacientů s ambulantním detoxifikačním programem bez nasazení profylaxe. Jako profylaxe byly užity, dle typu primární bolesti hlavy, blokátory angiotensinu II, beta-blokátory, valproát, tricyklická antidepresiva a gabapentin. Diskutovanou otázkou je rychlost vysazování nadužívaných léků, zda medikaci vysazovat pozvolna anebo najednou a také je důležité poskytnout pacientům tzv. záchrannou medikaci nutnosti (obvykle jednoduché analgetikum typu paracetamolu, nebo triptany, vždy však odlišné léky, než byly nadužívané).

Závěr

Problematika MOH je velmi závažný medicínský problém. Prakticky všechny léky, které využíváme k akutní terapii primárních bolestí hlavy mohou způsobit MOH, jak vyplývá ze zahraničních i domácích zkušeností. Podle těchto dat se zvyšuje podíl triptanů na vzniku MOH. Abychom mohli naše pacienty chránit před vznikem MOH, je potřeba znát tato rizika a případnou diagnózu včas stanovit a rozpoznat. V terapii považují za nejdůležitější dokonalé a opakované vysvětlení problému, protože z vlastní klinické zkušenosti víme, že informace o tom, že analgetika vyvolávají obraz MOH mnoho pacientů v první chvíli nevěří. Za důležité považují rovněž doporučení tzv. záchranné medikace a nasazení vhodné profylaktické léčby, kterou obvykle vybíráme ze skupiny antikonvulziv a antidepresiv. Osobně dávám přednost postupnému vysazení nadužívané medikace v řádech několika (4–6) týdnů a nasazení profylaktické terapie současně se zahájením vysazování nadužívané medikace.

Literatura

1. Castillo J, Munoz P, Guitera V, Pascual J. Epidemiology of chronic daily headache in the general population. *Headache* 1999; 39: 190–196.
2. Colas 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.
3. Diener HC, Dahlöf CGH. Headache associated with chronic use of substances. In: Olesen J, Tfelt-Hansen P, Welch KMA, editors. *The headaches*, 2nd ed. Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins; 1999. pp. 871–878.
4. Dobson CF, Tohyama Y, DiKsic M, Hamel E. Effects of acute or chronic administration of antimigraine drugs sumatriptan and zolmitriptan on serotonin synthesis in the rat brain. *Cephalalgia* 2004; 24: 2–11.
5. Doležal D. Překlad appendixu Mezinárodní klasifikace bolestí hlavy (ICHD-II) zahrnující primární bolesti hlavy *Cesk Slov Neurol N*. 2009; 72/105(2): 155–158.
6. Dyb G, Holmen TL, Zwart J-A. Analgesic overuse among adolescents with headache. *Neurology* 2006; 66: 198–201.
7. Hagen K, Albrechtsen C, Vilming ST, Salvesen R, Grønning M, Helde G, Gravdahl G, Zwart J-A, Stovner LJ. Management of medication overuse headache: 1-year randomized multicentre open-label trial. *Cephalalgia* 2009; 29: 221–232.

8. Hagen K, Vatten L, Stovner LJ, Zwart JA, Kronstad S, Bovim G. Low socio-economic status is associated with increased risk of frequent headache: a prospective study of 22 718 adults in Norway. *Cephalalgia* 2002; 22: 672–679.
9. Headache Classification Subcommittee of the international Headache Society. The international classification of headache disorders: 2nd edition. *Cephalalgia* 2004; 24(Suppl 1): 9–160.
10. Lanteri-Minet M, Auray JP, El Hasnaoui A, et al. Prevalence and description of chronic daily headache in the general population in France. *Pain* 2003; 102: 143–149.
11. Limmroth V, Katsarava Z. Medication overuse headache. *Current Opinion in Neurology* 2004; 17: 301–306.
12. Lu SR, Fuh JL, Chen WT, Juang KD, Wang SJ. Chronic daily headache in Taipei, Taiwan: prevalence, follow-up and outcome predictors. *Cephalalgia* 2001; 21: 980–986.
13. Mathew NT, Kurman R, Perez F. Drug induced refractory headache—clinical features and management. *Headache* 1990; 30: 634–638.
14. Meskunas CA, Tepper SJ, Rapoport AM, Sheftell FD, Bigal ME. Medications associated with Probable Medication Overuse Headache Reported in a Tertiary Care Headache Center Over a 15-Year Period. *Headache* 2006; 46: 766–772.
15. Opavský J, Keller O, Kotas R, Mastík J, Marková J, Rejda J et al. Česká verze revidované Mezinárodní klasifikace bolestí hlavy (ICHD-II) navržené a předložené Mezinárodní společnosti pro bolesti hlavy. *Cesk Slov Neurol N* 2005; 68/101(2): 133–138.
16. Pageler L, Katsarava Z, Diener HC, Limmroth V. Prednison vs. placebo in withdrawal therapy following medication overuse headache. *Cephalalgia* 2008; 28: 152–156.
17. Paemeleire K, Bahra A, Evers S, Goadsby. Medication-overuse headache in patients with cluster headache. *Neurology* 2006; 67: 109–113.
18. Principe M, Casini AR, Ferretti C, Santini M, Pezzella F, Scaldaferrè N, Culasso F. Prevalence of headache in an elderly population: attack frequency, disability, and use of medication. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2001; 70: 377–381.
19. Reuter U, Salomone S, Ickenstein GW, Waeber C. Effects of chronic sumatriptan and zolmitriptan treatment on 5-HT receptor expression and function in rats. *Cephalalgia* 2004; 24: 398–407.
20. Rossi P, Di Lorenzo C, Faroni J, Cesarino F, Nappi G. Advice alone vs. Structured detoxification programmes for medication overuse headache: a prospective, randomized, open-label trial in transformed migraine patients with low medical needs. *Cephalalgia* 2006; 26: 1097–1105.
21. Scher AI, Stewart WF, Liberman J, Lipton RB. Prevalence of frequent headache in a population sample. *Headache* 1998; 38: 497–506.
22. Schwarz A, Farber U, Glaeske G. Daten zu Analgetikakonsum und Analgetikanephropathie in der Bundesrepublik [in German]. *Öffentliches Gesundheitswesen* 1985; 47: 298.
23. Srikiatkachorn A, Tarasub N, Govitrapong P. Effect of chronic analgesic exposure on the central serotonin system: a possible mechanism of analgesic abuse headache. *Headache* 2000; 40: 343–350.
24. Sun-Edelstein C, Bigal ME, Rapoport AM. Chronic migraine and medication overuse headache: clarifying the current International Headache Society classification criteria. *Cephalalgia* 2009; 29: 445–452.
25. Wang SJ, Fuh JL, Lu SR, Liu CY, Hsu LC, Wang PN, Liu HC. Chronic daily headache in Chinese elderly: prevalence, risk factors, and biannual follow-up. *Neurology* 2000; 54: 314–319.

MUDr. David Doležil, Ph.D.

UK v Praze, 3. LF a FN Královské Vinohrady
Neurologická klinika
Šrobárova 50, 100 34 Praha 10
dolezil@fnkv.cz

