

Bóle głowy z nadużywania leków

dr hab. n. med. Jacek J. Rożniecki

Katedra i Klinika Neurologii, Uniwersytet Medyczny w Łodzi

Medycyna po Dyplomie 2011(20); 12(189): 31-33

Migrena, choroba uwarunkowana genetycznie, poligenowo, zazwyczaj występuje u doświadczających jej osób przez większą część dorosłego życia, od okresu młodzieńczego do klimakterium u kobiet i w porównywalnym okresie życia u mężczyzn. Najczęściej utrzymuje się na niezmiennym poziomie (ok. 84% przypadków), niekiedy ulega czasowej lub trwałej remisji (odpowiednio 10% i 3% przypadków), ale czasami (3% przypadków) wykazuje kliniczną progresję.¹ W praktyce oznacza to, że ten z natury rzeczy epizodyczny ból głowy ewoluuje do bólu przewlekłego. Taki codzienny lub niemal codzienny ból może być dwójakiej natury, a zarazem może być klasyfikowany na dwa sposoby ujęte w International Classification of Headache Disorders (ICHD) z poprawkami z 2006 r.² Pierwszy z nich to migrena przewlekła (CHM – *chronic migraine*), drugi – ból głowy z nadużywania leków (MOH – *medication overuse headache*), w dawnej nomenklaturze nazywany także bólem głowy z odbicia. Z klinicznego punktu widzenia praktycznie nie jesteśmy w stanie tylko na podstawie wywiadu rozgraniczyć tych dwóch form przewlekłego bólu głowy, w który ewoluowała epizodyczna wcześniej, typowa migrena. Wprawdzie do przeistoczenia się migreny epizodycznej w przewlekłą może usposabiać wiele czynników, jak np. zaburzenia hormonalne, urazy głowy, częste stresy, otyłość, a do drugiego typu opisywanych epizodów bólu głowy prowadzi nadużywanie leków, jednak w obu przypadkach przy dokładnie zebranych wywiadzie okazuje się, że pacjent niemal zawsze nadużywa leków przeciwbólowych.

Drugim, poza migreną epizodyczną, typem bólu głowy, który może ewoluować do MOH, jest epizodyczny ból głowy typu napięciowego (TTH – *tension type headache*). Pierwotnie ból taki występuje rzadko, ale może przejść w ból przewlekły. Jeśli przejście to ma ścisły związek z nadużywaniem leków przeciwbólowych, ból taki klasyfikujemy również jako MOH, a więc ból wtórny (objawowy), a nie jako pierwotny ból typu napięciowego w formie przewlekłej.

Mechanizmy ewoluowania bólu głowy z migreny i z epizodycznej postaci bólu głowy typu napięciowego do MOH są zbliżone. W powstawaniu migreny w większym stopniu uczestniczą takie struktury mózgu, jak jądro szwu, miejsce sinawe, okołowo-

dociągowa substancja szara oraz jądro pasma samotnego nerwu trójdzielnego, a w przypadku migreny z aurą przypuszczalnie także kora potyliczna. Jednak zarówno w przypadku migreny, jak i bólu głowy typu napięciowego w powstawaniu MOH zaangażowany jest układ neuronów dopaminergicznych, dopamina i glutaminiany, które współuczestniczą w zjawisku „nagrody i zapamiętywania”. Proces ten prawdopodobnie jest związany z płatami czołowymi.³

Kryteria diagnostyczne rozpoznania MOH ujęte w ICHD z poprawką z 2006 r. to:

- A. Bóle obecne ≥ 15 dni w miesiącu.
- B. Regularne nadużywanie przez > 3 miesiące jednego lub większej liczby leków stosowanych w doraźnym leczeniu bólów głowy, wymienionych poniżej:
 - Ergotamina, tryptany, opioidy LUB złożone leki przeciwbólowe – stosowane przez ≥ 10 dni w miesiącu regularnie przez > 3 miesiące.
 - Nieopiodowe leki przeciwbólowe/niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ) LUB jakiekolwiek skojarzenie leków: ergotaminy, tryptanów, nieopiodowych przeciwbólowych, opioidów – stosowanie przez ≥ 15 dni w miesiącu regularnie przez > 3 miesiące – ale bez nadużywania któregośkolwiek typu z tych leków oddzielnie.
- C. Bóle głowy rozwinęły się lub znacząco nasiliły w okresie nadużywania leków przeciwbólowych.

W Europie częstość występowania MOH wynosi 0,9-1,7%.⁴ Znakomitą większość (60-90%) pacjentów z MOH stanowią kobiety.

Najczęściej nadużywane są leki najłatwiej dostępne, czyli nieopiodowe leki przeciwbólowe,^{1,5,6,7,8} które można kupić bez recepty w aptece, a nawet w sklepach spożywczych czy na stacjach benzynowych. Leki te są względnie tanie, ale mają też stosunkowo słabe działanie. Biorąc pod uwagę oba te czynniki, można wyciągnąć wniosek nt. tego, jak łatwo może dojść do ich nadużywania. Aby jednak wytworzyły się bóle głowy z odbicia, tj. przy braku kolejnej, zwykle codziennej dawki leku, trzeba zażywać te leki przez co najmniej 15 dni w miesiącu przez ponad

3 miesiące. Częstość występowania bólu głowy rośnie powoli, co jest powodem sięgania po następne tabletki. Po ich zażyciu pacjent czuje się chwilowo lepiej, ale następnego ranka znowu budzi się z bólem głowy i przyjmuje kolejną dawkę leków. Czasem po przejściowej poprawie przyjmuje tego samego dnia następną dawkę leków przeciwbólowych. W ten sposób nakręca się spirala bólów głowy i leków przeciwbólowych, bo ich nieprzyjęcie nieodłącznie wiąże się z kolejnym uciążliwym bólem głowy.

Znacznie łatwiej wytworzyć to błędne koło bólów głowy i czasowo tylko łagodzących lub znoszących je leków przeciwbólowych przy użyciu leków, do których zakupu potrzebna jest jednak recepta. W takiej sytuacji do wytworzenia patologicznego mechanizmu generującego przewlekły ból głowy przyczynia się nie tylko pacjent, ale także lekarz.

Dawniej lekiem I rzutu w doraźnym zwalczaniu napadu migreny była ergotamina, a obecnie takimi lekami są tryptany. Okazało się jednak, że zarówno ta pochodna alkaloidów sporyszu, jak i wszystkie tryptany łatwo wywołują uzależnienie i wyzwalają mechanizm powstawania bólu głowy z odbicia.^{1,5,6,7,8} Wystarczy, że ergotamina albo tryptany są zażywane przez pacjenta przez 10 dni w miesiącu przez ponad 3 miesiące, by dotąd epizodyczne bóle głowy zaczęły występować codziennie lub prawie codziennie, zwykle zmieniając przy tym nieco charakter, upodabniając się do bólu typu napięciowego. Jeszcze łatwiej mechanizm ten powstaje podczas stosowania opioidowych leków przeciwbólowych, z których w ostatnich latach powszechnie stosowany jest tramadol. Ta sama sytuacja dotyczy złożonych leków przeciwbólowych, w tym głównie paracetamolu z kofeiną lub kodeiną, a także popularnego ostatnio ze względu na skuteczność połączenia paracetamolu z tramadolem. Leki te są cenione przez pacjentów i lekarzy, ale dobrze, jeśli są zażywane najwyżej kilka razy w miesiącu.

Interesujące jest przy tym, że jednoskładnikowe lub złożone leki przeciwbólowe, nawet jeśli są zażywane z dużą częstością, ale nie z powodu epizodów bólu głowy, lecz np. zespołów bólowych kręgosłupa lub bólu stawów, nie wywołują bólu głowy z nadużywania leków przeciwbólowych. Tak więc wcześniej istniejąca migrena lub epizodyczna postać bólu głowy typu napięciowego są warunkiem wytworzenia się MOH.

Innymi okolicznościami sprzyjającymi powstaniu MOH są: wcześniejsze inne jednostronne bóle głowy, wcześniejsze okresy uzależnienia od opioidów, zespoły objawów związane z odstawieniem substancji uzależniających w przeszłości oraz inne uzależnienie od substancji psychoaktywnych.⁹ Wytworzeniu się MOH sprzyja: przyjmowanie leków uspokajających i przeciwlękowych (najczęściej benzodiazepiny) lub innych substancji psychoaktywnych, palenie tytoniu oraz picie napojów zawierających pochodne ksantyny (m.in. kofeinę).⁹

Warunkiem bezwzględny w leczeniu MOH jest definitywne przerwanie przyjmowania leków przeciwbólowych.¹⁰ Jest to bardzo trudne, jeśli pacjent nie uświadamia sobie mechanizmu, w którym uprzednio rzadsze bóle głowy ewoluowały w codzien-

ny przewlekły ból głowy, i nie rozumie konieczności zaprzestania nadużywania leków przeciwbólowych. Nadużywany lek lub leki przeciwbólowe można odstawić nagle lub stopniowo zmniejszać ich dawki aż do całkowitego odstawienia.^{4,10,11,12,13,14} Nie wykazano przewagi jednego z tych sposobów nad drugim, ale wydaje się, że w przypadku uzależnienia i bólów głowy wytworzonych w związku z nadużywaniem jednoskładnikowych i złożonych leków przeciwbólowych (nie dotyczy to opioidowych leków przeciwbólowych), ergotaminy i tryptanów lepiej odstawić te leki z dnia na dzień, a w wypadku uzależnienia od opioidów – stopniowo. Czasem wystarczy rozmowa z lekarzem, aby przekonać pacjenta do odstawienia leków. Bywa jednak, że okres odstawiania jest długi i wymaga kilku wizyt ambulatoryjnych pacjenta. Czasami stosuje się odstawianie leków przeciwbólowych i detoksykację organizmu w warunkach szpitalnych.^{4,15} Główną korzyścią z takiego postępowania jest możliwość zmniejszenia objawów zespołu odstawienia. Dotyczy to przede wszystkim pacjentów uzależnionych od opioidów lub oprócz leków przeciwbólowych przyjmujących w nadmiarze także benzodiazepiny albo barbiturany.¹⁴

Dla okresu odstawiania nadużywanego leku (leków) oraz pierwszych dni po odstawieniu typowe jest nasilenie częstości i natężenia bólów głowy.^{11,14} Są to typowe bóle głowy z odstawienia (*withdrawal headache*). Najczęściej towarzyszą im także inne objawy, jak nudności, wymioty, bezsenność i rozdrażnienie. W dużym badaniu otwartym, w którym w okresie odstawiania nadużywanego leku zastosowano prednizon w dawce 60 mg/24 h przez 2 dni, a następnie co 2 dni zmniejszano dawkę o 20 mg, zauważono znaczącą poprawę w zakresie zarówno bólów głowy z odstawienia, jak i dodatkowych objawów abstynencyjnych.¹⁴ Podobne wyniki uzyskano, gdy zastosowano prednizon w dawce 100 mg/24 h przez 5 dni.¹⁴ Dodatkowo korzystne jest intensywne nawadnianie pacjenta, co wymaga krótkiego pobytu w szpitalu. Polecane jest także łączenie leków i metod, np. zastosowanie deksametazonu, metoklopramidu i benzodiazepin z nawadnianiem. Inne metody łagodzące bóle głowy z odbicia w pierwszych dniach detoksykacji organizmu to podskórne podawanie sumatriptanu, doustne stosowanie naproksenu (500 mg/24 h) lub amitriptyliny (50-100 mg/24 h).¹⁴

Powszechnie zalecaną strategią, wspomagającą odstawianie leków przeciwbólowych i detoksykację organizmu, poprawiającą tolerancję objawów niepożądanych z odstawienia, a także przyspieszającą ustępowanie bólów głowy i zmniejszającą ryzyko ich rychłego nawrotu, jest wczesne włączenie leku profilaktycznego.^{10,14} Wprawdzie nie przeprowadzono badań klinicznych z randomizacją i kontrolą placebo dotyczących wczesnej profilaktyki MOH, ale istnieją dane o leczeniu profilaktycznym migreny przewlekłej, w której przypadku co najmniej 75% pacjentów nadużywa doraźnych leków przeciwbólowych. Zgodnie z tymi doniesieniami za przypuszczalnie pomocne w leczeniu MOH można uznać tylko dwa leki: topiramate (w dawce 100-200 mg/24 h)^{16,17} i toksynę botulinową (w dawce 150-200 jednostek

podaną we wstrzyknięciach w wystandaryzowane punkty na głowie i szyi).^{17,18} Jeden z tych leków powinien zostać włączony najpóźniej w pierwszym dniu odstawiania leku przeciwbólowego, od którego pacjent jest uzależniony, ale lepiej włączyć lek profilaktyczny na kilka dni przed odstawianiem leku powodującego MOH.¹⁴

Skuteczność leczenia odwykowego w odniesieniu do częstości i natężenia bólów głowy jest podobna po 3 miesiącach,¹² 6 miesiącach,¹³ 4 latach¹⁹ i 9 latach,¹⁹ i wynosi przeciętnie 60-87%. Niestety, część pacjentów po pewnym czasie znowu zaczyna nadużywać tych samych lub innych leków przeciwbólowych i bóle głowy z nadużywania leków powracają. Odsetek nawrotów wynosi według różnych badań 20-45%,¹⁹ dlatego zaleca się, by pacjenci pozostawali pod okresową ambulatoryjną obserwacją neurologiczną.¹⁴

Należy podkreślić konieczność bezwzględnego odstawienia nadużywanego leku wywołującego bóle głowy, czego warunkiem jest uświadomienie pacjentowi przyczyn bólu głowy występującego u niego i wyjaśnienie strategii, dzięki której można uzyskać ich ustąpienie. Zasady prowadzenia pacjenta z MOH zaproponowane w 2011 r. przez European Federation of Neurological Societies (EFNS),¹⁴ z uwzględnieniem klasy rekomendacji (w nawiasach), zostały przedstawione poniżej:

- Pacjentów z MOH powinno się poinformować o naturze oraz przyczynach MOH i zdecydowanie zalecić odstawienie leków przeciwbólowych (B)
- Nie ma dowodów naukowych przemawiających za przewagą natychmiastowego odstawienia leków nad ich stopniowym odstawianiem (*konsensus ekspertów*)
 - Jednostki i złożone leki przeciwbólowe, ergotamina, tryptany – odstawienie natychmiastowe (*konsensus ekspertów*)

Piśmiennictwo:

1. Bigal ME, Lipton RB. Migraine chronification. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2011;11:139-48
2. Headache Classification Committee, Olesen J, Boussier MG, Diener HC, et al. New appendix criteria open for a broader concept of chronic migraine. *Cephalalgia*. 2006 Jun;26(6):742-6
3. Calabresi P, Cupini LM. Medication-overuse headache: similarities with drug addiction. *Trends in Pharmacological Sciences* 2005;26:62-8
4. Evers S, Marziniak M. Clinical features, pathophysiology, and treatment of medication-overuse headache. *Lancet Neurol* 2010;9:391-401
5. Lauwerier E, Paemeleire K, Van Damme S, et al. Medication use in patients with migraine and medication-overuse headache: the role of problem-solving and attitudes about pain medication. *Pain* 2011;152:1334-9
6. Limmroth V, Katarava Z. Medication overuse headache. *Curr Opin Neurol* 2004;17:301-6
7. Radat F, Lanteri-Minet M. What is the role of dependence-related behavior in medication-overuse headache? *Headache* 2010;50:1597-611
8. Bigal ME, Serrano D, Buse D, et al. Acute migraine medications and evolution from episodic to chronic migraine: a longitudinal population-based study. *Headache* 2008;48:1157-68
9. Radat F, Creach C, Guegan-Massardier E, et al. Behavioral dependence in patients with medication overuse headache: a cross-sectional study in consulting patients using the DSM-IV criteria. *Headache* 2008
10. Rossi P, Jensen R, Nappi G, et al. A narrative review on the management of medication overuse headache: the steep road from experience to evidence. *J Headache Pain* 2009;10:407-17

– Opioidowe leki przeciwbólowe – odstawianie stopniowe (*konsensus ekspertów*)

- Skuteczność różnych sposobów odstawiania leków (wizyty ambulatoryjne, hospitalizacja, porada/edukacja) jest podobna (A)
- W przypadku pacjentów uzależnionych od opioidów, a dodatkowo benzodiazepin lub barbituranów, u których wcześniejsze podejmowane ambulatoryjnie próby odstawienia leków były nieskuteczne, zaleca się detoksykację w warunkach szpitalnych (*konsensus ekspertów*)
- Leczenie profilaktyczne powinno się rozpocząć w pierwszym dniu odstawiania leku powodującego MOH lub nawet wcześniej (C)
- Topiramate w dawce 100 mg/24 h (maks. 200 mg/24 h) jest prawdopodobnie skutecznym lekiem profilaktycznym w MOH (B)
- [Toksyna botulinowa (B)] (*nieujęte jeszcze w rekomendacjach EFNS*)
- Glikokortykosteroidy (minimum 60 mg/24 h prednizonu lub prednizolonu) oraz amitryptylina (do 50 mg/24 h) są prawdopodobnie skutecznymi lekami przy bólu głowy (i objawach) z odstawienia (*konsensus ekspertów*)
- Pacjenci po odstawieniu leku powodującego MOH powinni pozostać pod opieką lekarską w celu zapobieżenia nawrotowi MOH (*konsensus ekspertów*).

Adres do korespondencji: dr hab. n. med. Jacek J. Roźniecki, Katedra i Klinika Neurologii, Uniwersytet Medyczny w Łodzi, ul. Kopcińskiego 22, 90-153 Łódź. tel. 426 77 66 78, faks 426 78 68 33

© Copyright 2011 Medical Tribune Polska Sp. z o.o.

11. Diener H-C, Limmroth V. Medication-overuse headache: a worldwide problem. *Lancet Neurol* 2004;3:475-93
12. Trucco M, Meineri P, Ruiz L. Preliminary results of a withdrawal and detoxification therapeutic regimen in patients with probable chronic migraine and probable medication overuse headache. *J Headache Pain* 2005;6:334-7
13. Truco M, Meineri P, Ruiz L, et al. Medication overuse Headache: withdrawal and prophylactic therapeutic regimen. *Headache* 2010;50:989-97
14. Evers S, Jensen R. Treatment of medication overuse headache – guideline of the EFNS headache panel. *Europ J Neurol* 2011;18:1115-21
15. Grazi L, Andrasik F, Usai S, et al. Headache with medication overuse: treatment strategies and proposals of relapse prevention. *Neurol Sci* 2008;29:93-8
16. Diener HC, Bussone G, Van Oene JC, et al. Topiramate reduces headache days in chronic migraine: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Cephalalgia* 2007;27:814-823
17. Mathew NT, Jaffri SF. A double-blind comparison of onabotulinumtoxinA (BOTOX) and topiramate (TOPAMAX) for the prophylactic treatment of chronic migraine: a pilot study. *Headache* 2009;49:1466-78
18. Dodick DW, Turkel CC, DeGryse RE, Aurora SK et al. OnabotulinumtoxinA for treatment of chronic migraine: pooled results from the double-blind, randomized, placebo-controlled phases of the PREEMPT clinical program. *Headache* 2010;50:921-36
19. Hagen K, Albrechtsen C, Vilming ST et al. A 4-year follow-up of patients with medication-overuse headache previously included in a randomized multicentre study. *J Headache Pain* 2011;12:315-22