

PROSPECTS

IN PHARMACEUTICAL SCIENCES

Prospects in Pharmaceutical Sciences, 21(3), 6-14
<https://prospects.wum.edu.pl/>

Review Article

MEDICATION OVERUSE HEADACHE AS A CONSEQUENCE OF TAKING PAINKILLERS - A REVIEW OF CURRENT LITERATURE

BÓL GŁOWY Z NADUŻYWANIA LEKÓW PRZECIWBÓLOWYCH - PRZEGLĄD AKTUALNEJ LITERATURY

Kinga Grużewska-Piotrowska¹, † Agnieszka Grużewska²

¹ Uniwersytecki Szpital Kliniczny im. Fryderyka Chopina w Rzeszowie, ul. Fryderyka Szopena 2, 35-055 Rzeszów, Polska

² Kolegium Nauk Medycznych, Uniwersytet Rzeszowski, al. mjr. W. Kopisto 2a, 35-959 Rzeszów, Polska

Mail do korespondencji: kinga.gruzewska@gmail.com

Received: 06.06.2023 / Accepted: 10.07.2023 / Published: 26.07.2023

ABSTRACT

Introduction: Many people use painkillers to stop a headache, not realizing that the misuse of these substances can cause this pain. Patients often use OTC drugs and do not treat these drugs as potentially dangerous. A pattern where a person with pain takes more and more pain-inducing drugs can lead to addiction. In the Polish literature, you can find terms such as “rebound headache” or “drug-induced headache”. The current International Classification of Headaches 3 beta uses the term ‘medication overuse headache’ (MOH). This name suggests the occurrence of headaches as a consequence of the abuse of any medical preparations, but according to the classification, it is associated only with the abuse of a drug or drugs used in acute pain therapy. Ból głowy z nadużywania leków przeciwbólowych - przegląd aktualnej literatury

The aim of the study: This study aims to gather and summarize current knowledge about etiology, epidemiology and treatment in MOH - medication overuse headache.

Materials and methods: This review was based on available data collected in the PubMed database and Google Scholar web search engine, using following terms: ‘Medication overuse headache’, ‘main risk factors for MOH’, ‘pathophysiology of drug-induced headaches’, ‘treatment of medication-misuse headache’.

Conclusion: Medication overuse headache is a worldwide problem. There are many risk factors responsible for the development of this disease. Some of them are modifiable, so physicians should educate patients and their families about the tolerance of the doses and possible addictions. Large-scale randomized clinical trials are needed to compare different treatment regimens and determine the best evidence-based approach. Until then, the focus should be on raising awareness of MOH in the general population. Treatment requires an individual approach to the patient. Regular check-ups after treatment are important to prevent recurrence of the disease.

Keywords: Drug-induced headache, Medication overuse headache, MOH, chronic headache, painkillers

STRESZCZENIE

Wprowadzenie: Wiele osób stosuje leki przeciwbólowe szczególnie w celu zatrzymania bólu głowy, nie zdając sobie sprawy z tego, że niewłaściwe stosowanie tych substancji może wywoływać ten ból. Chorzy często stosują leki OTC i nie traktują tych środków jako potencjalnie niebezpiecznych. Schemat,

w którym osoba z bólem przyjmuje coraz więcej leków, które wywołują ból może prowadzić do uzależnienia. W polskim piśmiennictwie można się spotkać z określeniami m.in.: „ból głowy z odbicia”, „polekowy ból głowy” „ból głowy indukowany lekami”. W obowiązującej Międzynarodowej Klasyfikacji Bólów Głowy 3 beta stosuje się określenie „medication overuse headache” (MOH), co można przetłumaczyć jako „ból głowy z nadużywania leków”. Nazwa ta sugeruje występowanie bólów głowy w konsekwencji nadużycia dowolnych preparatów medycznych, ale według klasyfikacji wiąże się ona wyłącznie z nadużyciem leku lub leków stosowanych w doraźnej terapii przeciwbólowej.

Cel pracy: Celem tego przeglądu jest zebranie i podsumowanie aktualnej wiedzy na temat etiologii, epidemiologii i sposobach leczenia w bólu głowy spowodowanym nadużywaniem leków.

Materiały i metody: Ten przegląd systemowy oparto na dostępnych danych zgromadzonych w bazie PubMed oraz wyszukiwarce internetowej Google Scholar przy użyciu następujących wyrażen: „ból głowy spowodowany nadużywaniem leków przeciwbólowych”, „główne czynniki ryzyka MOH”, „patofizjologia polekowych bólów głowy”, „leczenie bólu głowy spowodowanego nadużywaniem leków”.

Wnioski: Ból głowy z nadużywania leków przeciwbólowych jest problemem ogólnoswiatowym. Istnieje wiele czynników ryzyka odpowiedzialnych za rozwój tej choroby. Niektóre z nich są modyfikowalne, więc należy się na nich skupiać i edukować pacjentów i ich rodziny na temat tolerancji dawek przyjmowanych leków oraz możliwych uzależnień. Potrzebne są szeroko zakrojone randomizowane badania kliniczne, które pozwoliłyby porównać różne schematy leczenia i określić najlepsze podejście oparte na dowodach. Do tego czasu należy się skupiać na zwiększeniu świadomości o bólach głowy z nadużywania leków w populacji ogólnej. Leczenie MOH wymaga indywidualnego podejścia do pacjenta. Po zakończeniu leczenia ważne są regularne kontrole, by zapobiec nawrotom choroby.

SŁOWA KLUCZOWE: ból głowy indukowany lekami, ból głowy z nadużywania leków, przewlekły ból głowy, leki przeciwbólowe

Article is published under the CC BY license.

1. Wprowadzenie

Niewłaściwe używanie leków przeciwbólowych w celu zatrzymania bólu głowy paradoksalnie może ten ból wywoływać. Pacjenci często stosują leki OTC (over-the-counter - produkty lecznicze wydawane bez przepisu lekarza - zgodnie z ustawodawstwem europejskim) zbyt często i nie traktują tych substancji jako potencjalnie niebezpiecznych. Ponadto podczas wizyt u lekarza nie zgłaszają oni przyjmowania takich leków myśląc, że przyjmowanie ich nie wpływa na m.in. stosowane przewlekłe leczenie u pacjenta. Jedną z bardziej narażonych grup są osoby z migreną, które leczą się same. Często ci pacjenci nie zdają sobie sprawy, że istnieją leki na receptę, które są skuteczne w eliminowaniu bólu, więc przyjmują bardzo dużo leków bez recepty. Początkowo taka „terapia”, która polega na stosowaniu kilku - kilkunastu tabletek dziennie lub zażywaniu dawki maksymalnej jednorazowo, działa, jednak z czasem głowa zaczyna boleć coraz bardziej i coraz częściej, w końcu dochodzi do codziennych epizodów bólów. Pacjent zaczyna brać coraz więcej leków przeciwbólowych, a one z kolei wywołują ten ból, więc dana osoba zaczyna brać ich jeszcze więcej, ponadto pojawiają się dodatkowe objawy takie jak: bezsenność, drażliwość, nerwowość, brak chęci do życia, brak energii, anhedonia. Taki schemat może prowadzić do uzależnienia. Inną grupą narażonych osób z napięciowym bólem głowy (z ang. tension type headache - TTH, skrót polski - NBG). Wyniki badania Global Burden of Disease dowodzą, że jest to najczęstsza choroba neurologiczna na świecie,

dotykająca około 1,5 miliarda ludzi [1]. Międzynarodowa Klasyfikacja Bólów Głowy (ICHD, International Classification of Headache Disorders) w ostatniej wersji (wersja 3 beta) wyróżnia kilka zasadniczych podtypów napięciowych bólów głowy, różniących się częstością występowania dolegliwości (Tabela 1) [2]. Kolejną przyczyną bólów głowy może być nadużywanie leków przeciwbólowych w ramach niewłaściwej terapii powszechnych bólów samoistnych. Nazewnictwo tego typu bólu jest bardzo różnorodne. W polskim piśmiennictwie można się spotkać z określeniami m.in.: „ból głowy z odbicia”, „polekowy ból głowy” „ból głowy indukowany lekami”, a w angielskim takimi jak: „rebound headache”, „drug-induced headache”, „medication-misuse headache”. W obowiązującej Międzynarodowej Klasyfikacji Bólów Głowy 3 beta stosuje się określenie „medication overuse headache” (MOH), co można przetłumaczyć jako „ból głowy z nadużywania leków” [2]. Nazwa ta sugeruje występowanie bólów głowy w konsekwencji nadużycia dowolnych preparatów medycznych, ale według klasyfikacji wiąże się ona wyłącznie z nadużyciem leku lub leków stosowanych w doraźnej terapii przeciwbólowej.

Pierwsze przypadki MOH lekarze zaobserwowali już w latach 30. XX wieku, kiedy u pacjentów przedłużały się bóle głowy związane z nadużywaniem ergotaminy [3]. W latach 70. i 80. zaobserwowano związek bólów głowy z lekami przeciwbólowymi, takimi jak barbiturany, kodeina i kombinacje leków przeciwbólowych, a także zauważono zmniejszenie częstości bólu głowy po zaprzestaniu przyjmowania leków. Z początku to zjawisko nazwano migreną

Tabela 1. Podtypy napięciowych bólów głowy wraz z charakterystyką i porównanie do MOH [7].

Typ bólu głowy	Rzadki napięciowy ból głowy	Częsty napięciowy ból głowy	Przewlekły napięciowy ból głowy	Ból głowy z nadużywania leków przeciwbólowych
Częstość występowania bólu głowy	Ataki bólu pojawiające się rzadziej niż w jeden dzień w miesiącu	Przynajmniej 10 ataków bólu głowy, pojawiających się w 1-14 dni w miesiącu, co najmniej przez ponad 3 miesiące (między 12 a 180 dni z bólem głowy w roku)	Przynajmniej 10 ataków bólu głowy, pojawiających się w 1-14 dni w miesiącu, co najmniej przez ponad 3 miesiące (między 12 a 180 dni z bólem głowy w roku)	Ból głowy pojawiający się przez co najmniej 10-15 dni w miesiącu
Kryteria pomocne w rozpoznaniu	Przynajmniej 10 epizodów bólu głowy			Przyjmowanie tabletek przeciwbólowych częściej niż 10-15 dni w miesiącu, przez ponad 3 miesiące
Czas trwania bólu głowy	Ból trwający od 30 minut do 7 dni	Ból trwający od 30 minut do 7 dni	Ból trwający od kilku godzin do kilku dni lub ból ciągły	Ból początkowo sporadyczny przekształcił się w codzienny ból głowy
Lokalizacja bólu głowy	Ból obustronny, uciskający, niepulsujący	Ból obustronny, uciskający, niepulsujący	Ból obustronny, uciskający, niepulsujący	
Nasilenie bólu głowy	Nasilenie łagodne lub umiarkowane	Nasilenie łagodne lub umiarkowane	Nasilenie łagodne lub umiarkowane	Nasilenie łagodne lub umiarkowane
Sytuacje nasilające ból głowy	Ból nie nasila się przy zwykłej aktywności fizycznej	Ból nie nasila się przy zwykłej aktywności fizycznej	Ból nie nasila się przy zwykłej aktywności fizycznej	Próba odstawienia leków powoduje nasilenie bólu
Nudności i wymioty towarzyszące	Bez nudności i wymiotów	Bez nudności i wymiotów	Bez nasilonych nudności i wymiotów	Bez nasilonych nudności i wymiotów
Dodatkowe dolegliwości	Może występować fofofobia lub fonofobia	Może występować fofofobia lub fonofobia	Może występować jeden z następujących objawów: fofofobia, fonofobia lub łagodne nudności	Mogą towarzyszyć: uczucie niepokoju, drżenia rąk, problemy z koncentracją, zaburzenia nastroju i snu

transformowaną lub ewolucyjną [4]. W 1988 powstała pierwsza edycja Międzynarodowej Klasyfikacji Zaburzeń Bólu Głowy (ICHD) i tam po raz pierwszy zdefiniowano to zaburzenie, nazywając je bólem głowy wywołanym przez narkotyki, który był „bólem głowy wywołanym przewlekłym użyciem lub narażeniem na substancje” [5]. Druga edycja ICHD ukazała się w 2004 roku i tam po raz pierwszy został wprowadzony termin „bóle głowy z nadużywania leków” z wieloma podtypami zależnymi od nadużywania danych leków, na przykład ergotaminy, tryptanów, opioidów itd. [6].

2. Etiologia i patofizjologia

Polekowe bóle głowy z odbicia w najnowszej wersji ICHD-3 beta z 2018 r. zaszeregowane są jako wtórne bóle głowy, czyli inaczej objawowe, lub zespół przewlekłego bólu głowy i definiowane jako przewlekły ból głowy wtórny do istniejącego wcześniej zespołu bólu głowy [8]. Biorąc pod uwagę patofizjologię, należy się zastanowić, czy ta klasyfikacja jest prawidłowa.

Dokładny mechanizm bólu głowy związanego z nadużywaniami leków jest niejasny. Istnieje kilka

teorii, jedną z nich jest, że centralna sensytyzacja odgrywa główną rolę w patomechanizmie, a ponieważ pacjenci z wcześniej zdiagnozowanymi napięciowymi bólami głowy lub migreną są bardziej podatni na rozwój MOH, wysnuto wnioski, że podobne mechanizmy fizjologiczne muszą być zaangażowane w ten proces. W badaniach u chorych wykazano zmiany zarówno funkcjonalne, jak i strukturalne w szarym obszarze okotowodociągowym hipokampa, wzgórzu tylnej kory zakrętu obręczy, mózdzku i korze oczodołowo-czołowej (OFC) oraz mezo-kortyko-limbicznym układzie nagrody. Zmiany w metabolizmie można było uwidocznić w badaniu pozytonowej tomografii emisyjnej, w większości ustępowały one po odstawieniu leków przeciwbólowych, z wyjątkiem hipometabolizmu obserwowanego w okolicy kory oczodołowo-czołowej. Wiadomym jest, że ten konkretny obszar jest zaangażowany w uzależnienie od narkotyków i przypuszcza się, że stanowi czynnik ryzyka późniejszego nawrotu nadużywania leków przeciwbólowych i nawracających bólów głowy związanych z nadużywaniem leków [9].

Badacze przypuszczają, że nadużywanie leków przeciwbólowych może prowadzić do wyczerpania stężenia serotoniny. To z kolei powoduje:

- nadpobudliwość neuronów w korze mózgowej, co z kolei może prowadzić do rozszerzającej się depresji korowej,
- nadpobudliwość układu trójdzielnego, a to powoduje uczulenie obwodowe i ośrodkowe, ponieważ spadek poziomu serotoniny prowadzi do zwiększonego uwalniania peptydu związanego z genem kalcytoniny (z ang. calcitonin gene-related peptide, CGRP) ze zwojów nerwu trójdzielnego. CGRP bierze następnie udział w sensytyzacji nocyceptywnych neuronów nerwu trójdzielnego [10].

Niektóre badania sugerują, że rozwój bólu głowy z nadużywania leków może mieć podłoże genetyczne. Sugerują, że układ renina-angiotensyna, a dokładniej polimorfizm insercji/delecji w genie kodującym enzym konwertujący angiotensynę (ACE), zwiększa podatność danej osoby na MOH [11]. ACE jest głównie znany jako czynnik regulujący ciśnienie krwi, ale w ośrodkowym układzie nerwowym oddziałuje on na monoaminergiczną transmisję synaptyczną, co wpływa na ryzyko uzależnień. Wykazano, że polimorfizmy ACE obserwowane u pacjentów z MOH wpływają na wzorce sensytyzacji i habituacji. Oprócz enzymu konwertującego angiotensynę inne potencjalne polimorfizmy to:

- neurotroficzny czynnik pochodzenia mózgowego (BDNF, z ang. brain-derived neurotrophic factor),
- katecholo-O-metylotransferaza (COMT, ang. catechol-O-methyltransferase) i
- transporter serotoniny (SERT) [12-14].

Wszystkie one mogą prowadzić do zaburzeń w standardowych szlakach mózgowych neuroprzekaźników, przez co pacjenci są bardziej podatni na uzależnienia, zaburzenia zachowania, nadużywanie substancji psychoaktywnych, zaburzenia bólowe oraz zaburzenia neuropsychiatryczne.

Badania na zwierzętach wykazały również, że same leki przeciwbólowe mogą zmieniać metabolizm neuroprzekaźników, zwłaszcza układu serotonergicznego i endokannabinoidowego [15]. Z kolei niektóre badania na ludziach wykazały nadwrażliwość i nadreaktywność kory mózgowej, a po stymulacji wszyscy pacjenci z MOH wykazywali zwiększoną amplitudę somatosensorycznego potencjału wywołanego oraz brak habituacji po dalszej stymulacji. Po odstawieniu leków przeciwbólowych u większości pacjentów obserwowano powolny powrót do normalnego przetwarzania sensorycznego w większości obszarów ośrodkowego układu nerwowego. Biorąc pod uwagę wszystkie dane nie wiadomo, czy opisywane zmiany czynnościowe i morfologiczne są przyczyną czy skutkiem bólu głowy z nadużywania leków. Z pewnością czynnikiem sprawczym jest nadużycie

tych substancji i przedłużona ekspozycja na te leki. Prospektywne badanie populacyjne wykazało, że u osób, które początkowo stosowały leki przeciwbólowe przynajmniej raz w tygodniu, po 11 latach obserwacji częściej diagnozowano bóle głowy z odbicia [16]. Wszystkie leki przeciwbólowe mogą powodować MOH (Tabela 2), ale niektóre klasy leków mogą powodować to szybciej lub przy krótszym czasie ich nadużywania.

Tabela 2. Leki, których nadużycie powoduje ból głowy z nadużywania leków [17, 18].

Leki, których nadużycie powoduje MOH	Procentowy udział w nadużywaniu danych leków przeciwbólowych
Proste leki przeciwbólowe:	
<ul style="list-style-type: none"> • paracetamol • kwas acetylosalicylowy • niesteroidowe leki przeciwzapalne 	ponad 50%
Złożone leki przeciwbólowe:	
<ul style="list-style-type: none"> • tryptany • opioidy • pochodne ergotaminy 	10-40% mniej niż 10% 3-13%
Inne:	
<ul style="list-style-type: none"> • benzodiazepiny • barbiturany • kofeina • kodeina 	brak danych

Biorąc pod uwagę patofizjologię, można się zastanawiać, czy ból głowy z odbicia będzie wtórnym bólem głowy, czy jednak powinno się go klasyfikować jako ból głowy z pogranicza bólu samoistnego i objawowego. W zależności od stosowanego leku określa się specyficzny podtyp bólu głowy z nadużywania leków (MOH). W celu rozpoznania tego schorzenia zgodnie z najnowszymi kryteriami ICHD-3 beta należy spełnić następujące trzy punkty:

1. Ból głowy musi występować przez 15 dni w miesiącu lub więcej u pacjenta z istniejącym wcześniej bólem głowy;
2. Pacjent regularnie nadużywał przez ponad trzy miesiące jednego lub więcej leków, które mogą być przyjmowane w objawowym leczeniu bólu głowy (lub ostrym bólem głowy);
3. Bólu głowy nie można przypisać innemu schorzeniu związanemu z bólem głowy ICHD-3 beta [2].

MOH nie posiada charakterystycznych cech klinicznych, zwykle ból głowy przypomina wcześniej występujący pierwotny ból głowy. Wcześniej obowiązującymi kryteriami były ICHD-2 z 2004 roku, w których wyróżniał się jeszcze czwarty podpunkt, czyli całkowite ustąpienie lub zmniejszenie bólu głowy po odstawieniu leku na co najmniej 2 miesiące.

Spełnienie tego warunku wskazywało na pewny MOH, jeśli częstotliwość bólu głowy nie ulegała zmianie, rozpoznawano wtedy prawdopodobny MOH [6]. Obecnie brak poprawy po odstawieniu danej substancji nie wyklucza rozpoznania.

Najważniejszym czynnikiem ryzyka bólów głowy z odbicia jest przewlekłe nadużywanie leków, przy czym każda grupa leków przeciwbólowych niesie inne ryzyko (Tabela 3). Uważa się, że MOH występuje, gdy chorzy przyjmują proste środki przeciwbólowe, czyli paracetamol czy niesteroidowe leki przeciwzapalne, 15 dni w miesiącu lub więcej, a w przypadku ergotaminy, tryptanów, opioidów lub złożonych leków przeciwbólowych (tj. kombinacji butalbitalu, paracetamolu, kofeiny) wystarczy dziesięć lub więcej dni miesięcznie. Zgodnie z ICHD-3 beta do bólów głowy z odbicia mogą też prowadzić różne kombinacje leków przeciwbólowych, nawet jeśli poszczególne substancje nie są oddzielnie nadużywane.

Tabela 3. Ryzyko bólów głowy z nadużywania leków a grupa leków przeciwbólowych.

Ryzyko	Klasa leków przeciwbólowych
najwyższe	złożone leki przeciwbólowe zawierające opiaty lub barbiturany, kombinacje acetaminofenu, aspiryny i kofeiny
	tryptany, ergotamina
	pojedyncze leki przeciwbólowe (NLPZ, acetaminofen)
najniższe	antagoniści peptydowi powiązani z genem kalcytoniny

3. Epidemiologia i czynniki ryzyka

Prawdziwa częstość występowania bólu głowy związanego z nadużyciem leków przeciwbólowych nie jest znana, częściowo może to wynikać z faktu różnych kryteriów diagnostycznych, którymi posługują się lekarze, a częściowo także z nieświadomości pacjentów. Szacuje się, że z powodu MOH cierpi od 0,5 do 2,6% populacji ogólnej. Wyższe częstotliwości odnotowano m.in. w Rosji (7,6%), Zambii (7,1%) i Iranie (4,6%) [19]. Brak jest danych epidemiologicznych z Polski, mimo że sprzedaż leków przeciwbólowych OTC jest w tym kraju jedną z wyższych w skali światowej. Ból głowy indukowany lekami przeciwbólowymi częściej dotyka kobiet niż mężczyzn, jest to wartość 3-4 do 1. Średni wiek zachorowania to od 30. do 50. roku życia i jest niższy niż w innych przewlekłych bólach głowy. Uważa się, że MOH jest częstszy u osób o niskim statusie społeczno-ekonomicznym [20]. Niektóre badania w Europie wykazały zwiększoną częstość występowania MOH wśród migrantów w pierwszym pokoleniu i choć wydaje się, że potencjalne wyjaśnienie tego zjawiska jest wieloczynnikowe, to prawdopodobnie obejmuje klasę społeczno-ekonomiczną, predyspozycje genetyczne i przyczyny kulturowe [21]. Wyjątek stanowią badania w populacji

duńskiej, według których większa częstotliwość występowania bólu głowy z nadużywania leków dotyczy osób lepiej usytuowanych [22].

W niektórych badaniach przeprowadzonych w wyspecjalizowanych ośrodkach zajmujących się bólem głowy częstość występowania MOH u pacjentów z przewlekłymi codziennymi bólami głowy została zgłoszona od 11 do 70% - jest to znacznie więcej niż w populacji ogólnej. Pierwotnym bólem głowy u około 80% pacjentów z MOH jest migrena, przeważająca liczba pozostałych chorych ma bóle głowy typu napięciowego lub pourazowe.

Bóle głowy związane z nadużywaniem leków przeciwbólowych są problemem ogólnoswiatowym. W badaniu Global Burden of Disease (GBD) z 2015 r. oszacowano częstość występowania bólów głowy z odbicia na całym świecie na 1%, czyli około 58,5 mln osób, co jest wartością niższą w porównaniu z migreną czy napięciowymi bólami głowy. W tym samym badaniu wskazano, że bóle głowy spowodowane nadużywaniem leków przeciwbólowych należą do 20 najbardziej wyniszczających chorób. Z kolei w 2016 roku GBD wymienił migrenę jako drugą najczęstszą przyczynę niepełnosprawności [23].

Wspomnianymi wyżej czynnikami ryzyka są płeć żeńska, wiek (trzecia i czwarta dekada życia) oraz niski status społeczno-ekonomiczny. Inne czynniki ryzyka związane z bólem głowy z nadużywania leków przeciwbólowych znajdują się w Tabeli 4.

Tabela 4. Główne czynniki ryzyka dla MOH z ilorazem szans [24-26].

Czynniki ryzyka	Iloraz szans
Demograficzne	
• Wiek (mniej niż 50 lat)	1,8
• Płeć żeńska	1,9
• Niski poziom wykształcenia	1,9
Skargi zgłaszane samodzielnie	
• Przewlekłe dolegliwości mięśniowo-szkieletowe	1,9
• Dolegliwości żołądkowo-jelitowe	1,6
• Lęk lub depresja	4,7
Styl życia	
• Palenie	1,8
• Brak aktywności fizycznej	2,7
• Zespół metaboliczny	5,3
• Wysokie dzienne spożycie kofeiny (więcej niż 540 mg porównane do mniej niż 240 mg)	1,4
Leki	
• Środki uspokajające	5,2
• Aspiryna	0,5
• Ibuprofen	0,7
• Opioidy	2,3

4. Leczenie i postępowanie

Postępowanie w bólu głowy z nadużywania leków obejmuje: edukację pacjenta i rodziny, która prowadzi do wykształcenia świadomości na temat uzależnienia, a przez to pomaga zapobiegać MOH, odstawienie nadużywanego leku przeciwbólowego, co można zrobić na różne sposoby, m.in. wprowadzając terapię zastępczą objawową, oraz regularne kontrole w celu zapobieżenia nawrotom.

Wielu ekspertów uważa, że bóle głowy z nadużywania leków przeciwbólowych są chorobą, której można zapobiegać, przede wszystkim właściwie edukując pacjenta jak prawidłowo stosować leki, jakie są skutki uboczne niewłaściwego ich stosowania oraz o potencjalnym rozwoju przewlekłych bólów głowy przez nadmierne stosowanie tychże leków [27]. Stworzono kilka badań klinicznych i programów, m.in. program HEAD, podczas których edukowano pacjentów, żeby zmniejszyć liczbę przypadków MOH [28]. W jednym z takich programów wykazano, że około 75% pacjentów przestało nadmiernie przyjmować leki [29]. Niestety bardzo mało chorych (około 8%) wie, że nawet nadużywanie OTC może prowadzić do rozwoju bólu głowy z nadużywania leków.

Istnieje kilka metod, które są pomocne w odstawieniu nadużywanych leków, a przez to zmniejszają MOH:

1. Zastąpienie nadużywanej substancji innym leczeniem objawowym.

Zaprzestaje się stosowania nadużywanego leku, a wprowadzana jest terapia zapobiegawcza, która polega na używaniu innego leku łagodzącego objawy maksymalnie 2 dni w tygodniu. Taka strategia jest pomocna u pacjentów, u których podejrzewa się większe ryzyko toksyczności nadużywanej substancji. Podejście to jest poparte dowodami, m. in. w badaniu MOTS [30]. Wytyczne Europejskiej Federacji Nauk Neurologicznych zalecają gwałtowne odstawienie nadużywanego leku, a zaraz przed tym lub równocześnie wprowadzenie leczenia profilaktycznego, do którego należy być pod regularną i ścisłą kontrolą lekarza. Gdy rozpoczyna się leczenie MOH, alternatywne leki powinno się podawać zaczynając od małych dawek, zwiększając je z czasem. Wybór terapii zależy od wcześniej stosowanych leków, preferencji pacjenta, rodzaju pierwotnego bólu głowy, chorób współistniejących i działań niepożądanych stosowanych leków [31]. Wśród leków stosowanych do takich terapii są: beta-blokery, blokery kanałów wapniowych, trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne oraz leki przeciwdrgawkowe [32]. Badane są również właściwości topiramatu czy toksyny botulinowej (badania PREEMPT),

ale bardziej pod kątem leczenia migreny aniżeli bólów głowy z nadużywania leków przeciwbólowych [33-37]. Wyniki badań wskazywały na zmniejszenie częstości i nasilenia bólu głowy. Z kolei w badaniu COMOESTAS wykazano, że połączenie detoksykacji i profilaktyki u chorych z MOH zmniejszyło ich niepełnosprawność fizyczną, lęk i depresję [38]. Następnie opracowano protokół postępowania u takich pacjentów [39]. Pod koniec badania 66% uczestników z MOH nie nadużywało leków, a u 47% przewlekłe bóle głowy stały się epizodyczne. W leczeniu można wybrać dwie opcje: programy stacjonarne, tj. szpitalne (leczenie zamknięte), a także ambulatoryjne (sesje terapeutyczne odbywające się poza oddziałem szpitalnym o określonych porach). Z reguły większy odsetek powodzenia leczenia wykazuje się w warunkach szpitalnych, z kolei w programach ambulatoryjnych odnotowuje się wyższy wskaźnik rezygnacji.

2. Kontynuowanie przyjmowania nadużywanej substancji podczas początkowej terapii.

To podejście jest korzystne dla pacjentów, którzy nie umieją przerwać przyjmowania danego leku, a sama substancja nie wnosi ryzyka toksyczności.

3. Stosowanie terapii pomostowej (leków doraźnych).

Terapię pomostową zaleca się pacjentom z ciężkimi lub częstymi bólami głowy, u których odstawienie leku i jednoczesne rozpoczęcie terapii objawowej spowoduje bóle głowy. Niektóre leki wykazały skuteczność w minimalizowaniu objawów odstawiennych i zwiększeniu komfortu pacjenta. Do tej pory przebadano i potwierdzono skuteczność niektórych niesteroidowych leków przeciwzapalnych, m. in. naproksenu, indometacyny i ketorolaku, a jako ich uzupełnienie - stosowanie tyzanidyny [34, 40]. Potwierdzono również skuteczność niektórych leków przeciwwymiotnych i neuroleptyków: prochlorperazyna, difenhydramina, prometazyna, metoklopramid i chlorpromazyna. W bardziej złożonych przypadkach mogą być konieczne infuzje z dihydroergotaminą (DHE). W jednym z badań klinicznych porównywano podawanie DHE i metoklopramidu z diazepamem i wykazano, że u osób z MOH, którym podawano dihydroergotaminę podczas fazy detoksykacji w ciągu 48 godzin nie pojawił się ból głowy, a u 71% nie wystąpił on nawet w ciągu 16 miesięcy, jednak lek ten jest przeciwwskazany u pacjentów z chorobami

naczyniowymi [41]. U takich chorych mogą być pomocne wlewy lidokainy [42]. W tej terapii pomocne będą również: NLPZ, leki przeciwwymiotne, nawodnienie dożylne i magnez [43]. Można również stosować leczenie niefarma-ceutyczne, czyli na przykład: terapię poznawczo-behawioralną, biofeedback, treningi relaksacyjne, modyfikację stylu życia, która będzie polegała na unikaniu rzeczy i sytuacji wywołujących ból głowy.

4. Odstawienie nadużywanej substancji przed rozpoczęciem leczenia profilaktycznego.

Jest to alternatywna metoda i polega na odstawieniu nadużywanego leku na dwa miesiące przed rozpoczęciem leczenia zapobiegawczego. Pacjenci jednak mogą nie tolerować takiej terapii i zwykle nie jest ona zalecana.

Bardzo ważna jest również edukacja zarówno pacjenta, jak i jego rodziny na temat skutków ograniczenia nadużywanych leków. W ciągu pierwszych kilku dni po odstawieniu lub zmniejszeniu dawki bardzo częste jest nasilenie bólu głowy. Objawy odstawienne zwykle trwają do 10 dni, po czym następuje poprawa w przypadku bólu głowy związanego z nadużywaniem leków. Nawet jeśli proces detoksykacji przebiegł pomyślnie i chory przestał nadużywać leków przeciwbólowych, zwykle po pięciu latach około połowa pacjentów z powrotem zaczyna nadużywać leków ponownie, dlatego bardzo ważne są regularne kontrole. Podczas nich należy pytać o ból głowy i przyjmowane leki, a gdy ból ustąpi, można rozważyć zmniejszenie dawki leku doraźnego lub terapii objawowej. Nie ma dokładnych wytycznych i schematów leczenia, niektórzy sugerują stopniowe zmniejszanie dawek leków objawowych po około roku [44].

5. Wnioski

Ból głowy z nadużywania leków przeciwbólowych jest problemem ogólnoswiatowym, dotyczy około 1,5 miliarda ludzi oraz dotyka od 11 do 70% chorych z przewlekłymi codziennymi bólami głowy. Wiele leków przyjmowanych na co dzień przez chorych niesie ryzyko rozwoju MOH oraz istnieje wiele czynników ryzyka odpowiedzialnych za rozwój tej choroby. Niektóre z nich są modyfikowalne, więc należy się na nich skupiać i edukować pacjentów i ich rodziny na temat tolerancji dawek przyjmowanych leków oraz możliwych uzależnień. Bardzo potrzebne są szeroko zakrojone randomizowane badania kliniczne, które pozwoliłyby porównać różne schematy leczenia i określić najlepsze podejście oparte na dowodach. Do tego czasu należy się skupiać na zwiększeniu świadomości o bólach głowy z nadużywania leków w populacji ogólnej oraz profilaktyce pierwotnej dla pacjentów. Leczenie MOH wymaga indywidualnego podejścia do każdego z osobna – należy określić profil psychologiczny danej

osoby, rodzaj bólu głowy, który poprzedzał ten z nadużywania leków oraz styl życia. Nie należy zapominać o regularnych kontrolach, gdyż one mogą być pomocne, by choroba nie nawróciła, co jest możliwe nawet po kilku - kilkunastu latach.

Author Contributions: Conceptualization, A.G. and K.GP.; methodology, A.G. and K.GP.; validation, A.G. and K.GP.; investigation, A.G. and K.GP.; resources, A.G. and K.GP.; data curation, A.G. and K.GP.; writing—original draft preparation, A.G. and K.GP.; writing—review and editing, A.G. and K.GP.; visualization, A.G. and K.GP.; project administration, A.G. and K.GP.; All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

Financial support: No financial support was received.

Conflict of interest: The authors declare no conflict of interest.

Piśmiennictwo

1. GBD 2015 Neurological Disorders Collaborator Group. Global, regional, and national burden of neurological disorders during 1990-2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet Neurol.* **2017**, *16(11)*, 877-897, doi: 10.1016/S1474-4422(17)30299-5.
2. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS). The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition (beta version). *Cephalalgia* **2013**, *33(9)*, 629-808, doi: 10.1177/0333102413485658.
3. Boes, CJ; Capobianco, DJ. Chronic migraine and medication-overuse headache through the ages. *Cephalalgia* **2005**, *25(5)*, 378-90. DOI: 10.1111/j.1468-2982.2005.00868.x
4. Mathew, NT.; Reuveni, U.; Perez, F. Transformed or evolutive migraine. *Headache* **1987**, *27(2)*, 102-6. <https://doi.org/10.1111/j.1526-4610.1987.hed2702102.x>
5. Classification and diagnostic criteria for headache disorders, cranial neuralgias and facial pain. Headache Classification Committee of the International Headache Society. *Cephalalgia* **1988**, *8 Suppl 7*, 1-96.
6. Headache Classification Subcommittee of the International Headache Society. The International Classification of Headache Disorders: 2nd edition. *Cephalalgia* **2004**, *24 Suppl 1*, 9-160. DOI: 10.1111/j.1468-2982.2003.00824.x
7. Sieminski, M. Tension-type headache in primary care. *Forum Med. Rodz.* **2017**, *11(6)*, 255-262.
8. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS) The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. *Cephalalgia* **2018**, *38(1)*, 1-211. DOI: 10.1177/0333102417738202

9. Dripps, I.J.; Bertels, Z.; Moye, L.S.; Tipton, A.F.; Siegersma, K.; Baca, S.M.; Kieffer, B.L.; Pradhan, A.A. Forebrain delta opioid receptors regulate the response of delta agonist in models of migraine and opioid-induced hyperalgesia. *Sci. Rep.* **2020**, *10*(1), 17629. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41598-020-74605-9>
10. Aleksenko, D.; Maini, K.; Sánchez-Manso, J.C. Medication Overuse Induced Headache. [Updated 2022 Jul 11]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; **2023**. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470171/>
11. Di Lorenzo, C.; Coppola, G.; Currà, A.; Grieco, G.; Santorelli, FM.; Lepre, C.; Porretta, E.; Pascale, E.; Pierelli, F. Cortical response to somatosensory stimulation in medication overuse headache patients is influenced by angiotensin converting enzyme (ACE) I/D genetic polymorphism. *Cephalalgia* **2012**, *32*(16), 1189-97. DOI: 10.1177/0333102412461890
12. Binder, D.K.; Scharfman, H.E. Brain-derived neurotrophic factor. *Growth Factors* **2004**, *22*(3), 123-31. DOI: 10.1080/08977190410001723308
13. Andersen, S.; Skorpen, F. Variation in the COMT gene: implications for pain perception and pain treatment. *Pharmacogenomics* **2009**, *10*(4), 669-84. DOI: 10.1080/08977190410001723308
14. Serretti, A.; Calati, R.; Mandelli, L.; De Ronchi, D. Serotonin transporter gene variants and behavior: a comprehensive review. *Curr. Drug Targets* **2006**, *7*(12), 1659-69. DOI: 10.2174/138945006779025419
15. De Felice, M.; Ossipov, M.H.; Wang, R.; Lai, J.; Chichorro, J.; Meng, I.; Dodick, DW.; Vanderah, T.W.; Dussor, G.; Porreca, F. Triptan-induced latent sensitization: a possible basis for medication overuse headache. *Ann. Neurol.* **2010**, *67*(3), 325-37. DOI: 10.1002/ana.21897
16. Zwart, JA.; Dyb, G.; Hagen, K. et al. Analgesic use: a predictor of chronic pain and medication overuse headache: the Head-HUNT Study. *Neurology* **2003**, *61*(2), 160-164. DOI: 10.1212/01.wnl.0000069924.69078.8d
17. Thorlund, K.; Sun-Edelstein, C.; Druyts, E.; Kanters, S.; Ebrahim, S.; Bhambri, R.; Ramos, E.; Mills, E.J.; Lanteri-Minet, M.; Tepper, S. Risk of medication overuse headache across classes of treatments for acute migraine. *J. Headache Pain* **2016**, *17*(1), 107. DOI: 10.1186/s10194-016-0696-8.
18. Łukasik, M. Ból głowy z nadużywania leków. *Polski Przegląd Neurologiczny* **2017**, *13*(1).
19. Shahbeigi, S.; Fereshtehnejad, S.M.; Mohammadi, N.; Golmakani, MM.; Tadayyon, S.; Jalilzadeh, G.; Pakdaman, H. Epidemiology of headaches in Tehran urban area: a population-based cross-sectional study in district 8, year 2010. *Neurol. Sci.* **2013**, *34*(7), 1157-66. DOI: 10.1007/s10072-012-1200-0
20. Kulkarni, G.B.; Mathew, T.; Mailankody, P. Medication Overuse Headache. *Neurol India* **2021**, *69*(Supplement), 576-582. DOI: 10.4103/0028-3886.315981
21. Jonsson, P.; Linde, M.; Hensing, G. et al. Sociodemographic differences in medication use, health-care contacts and sickness absence among individuals with medication-overuse headache. *J. Headache Pain* **2012**, *13*(4), 281-290. DOI: 10.1007/s10194-012-0432-y.
22. Westergaard, M.L.; Glümer C.; Hansen, E.H. et al. Prevalence of chronic headache with and without medication overuse: associations with socioeconomic position and physical and mental health status. *Pain* **2014**, *155*(10), 2005-2013, doi: 10.1016/j.pain.2014.07.002.
23. GBD 2016 Risk Factors Collaborators. Global, regional, and national comparative risk assessment of 84 behavioural, environmental and occupational, and metabolic risks or clusters of risks, 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet* **2017**, *390*(10100), 1345-1422. DOI: 10.1016/S0140-6736(17)32366-8
24. Hagen, K.; Linde, M.; Steiner, T.J.; Stovner, L.J.; Zwart, J.A. Risk factors for medication-overuse headache: an 11-year follow-up study. The Nord-Trøndelag Health Studies. *Pain* **2012**, *153*(1), 56-61. DOI: 10.1016/j.pain.2011.08.018
25. Scher, A.I.; Lipton, R.B.; Stewart, W.F.; Bigal, M. Patterns of medication use by chronic and episodic headache sufferers in the general population: results from the frequent headache epidemiology study. *Cephalalgia* **2010**, *30*(3), 321-8. DOI: 10.1111/j.1468-2982.2009.01913.x
26. He, Z.; Dong, L.; Zhang, Y.; Kong, Q.; Tan, G.; Zhou, J. Metabolic syndrome in female migraine patients is associated with medication overuse headache: a clinic-based study in China. *Eur. J. Neurol.* **2015**, *22*(8), 1228-34. DOI: 10.1111/ene.12732
27. Rapoport, A.M. Medication overuse headache: awareness, detection and treatment. *CNS Drugs* **2008**, *22*(12), 995-1004. DOI: 10.2165/0023210-200822120-00003
28. Lagman-Bartolome, A.M.; Lawler, V.; Lay, C. Headache Education Active-Waiting Directive: A Program to Enhance Well-Being During Long Referral Wait Times. *Headache* **2018**, *58*(1), 109-117. DOI: 10.1111/head.13194
29. 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*(9), 1097-105. DOI: 10.1111/j.1468-2982.2006.01175.x
30. Schwedt, T.J.; Hentz, J.G.; Sahai-Srivastava, S.; Murinova, N.; Spare, N.M.; Treppendahl, C.; Martin, V.T.; Birlea, M.; Digre, K.; Watson, D.; Leonard, M.; Robert, T.; Dodick, D.W.; MOTS Investigators. Patient-Centered Treatment of Chronic Migraine With Medication Overuse: A Prospective, Randomized, Pragmatic Clinical

- Trial. *Neurology* **2022**, *98*(14), e1409-e1421. DOI: 10.1212/WNL.000000000000200117
31. Cheung, V.; Amoozegar, F.; Dilli, E. Medication overuse headache. *Curr. Neurol. Neurosci. Rep.* **2015**, *15*(1), 509. DOI: 10.1007/s11910-014-0509-x
 32. Saper, J.R.; Da Silva, A.N. Medication overuse headache: history, features, prevention and management strategies. *CNS Drugs* **2013**, *27*(11), 867-77. DOI: 10.1007/s40263-013-0081-y
 33. Diener, H.C.; Dodick, D.W.; Goadsby, P.J.; Bigal, M.E.; Bussone, G.; Silberstein, S.D.; Mathew, N.; Ascher, S.; Morein, J.; Hulihan, J.F.; Biondi, D.M.; Greenberg, S.J. Utility of topiramate for the treatment of patients with chronic migraine in the presence or absence of acute medication overuse. *Cephalalgia* **2009**, *29*(10), 1021-7. DOI: 10.1111/j.1468-2982.2009.01859.x
 34. Russell, M.B.; Lundqvist, C. Prevention and management of medication overuse headache. *Curr. Opin. Neurol.* **2012**, *25*(3), 290-5. DOI: 10.1097/WCO.0b013e328352c431
 35. Aurora, S.K.; Dodick, D.W.; Turkel, C.C.; DeGryse, R.E.; Silberstein, S.D.; Lipton, R.B.; Diener, H.C.; Brin, M.F.; PREEMPT 1 Chronic Migraine Study Group. OnabotulinumtoxinA for treatment of chronic migraine: results from the double-blind, randomized, placebo-controlled phase of the PREEMPT 1 trial. *Cephalalgia* **2010**, *30*(7), 793-803. DOI: 10.1177/0333102410364676
 36. Diener, H.C.; Dodick, D.W.; Aurora, S.K.; Turkel, C.C.; DeGryse, R.E.; Lipton, R.B.; Silberstein, S.D.; Brin, M.F. PREEMPT 2 Chronic Migraine Study Group. OnabotulinumtoxinA for treatment of chronic migraine: results from the double-blind, randomized, placebo-controlled phase of the PREEMPT 2 trial. *Cephalalgia* **2010**, *30*(7), 804-14. DOI: 10.1177/0333102410364677
 37. Silberstein, S.D.; Blumenfeld, A.M.; Cady, R.K.; Turner, I.M.; Lipton, R.B.; Diener, H.C.; Aurora, S.K.; Sirimanne, M.; DeGryse, R.E.; Turkel, C.C.; Dodick, D.W. OnabotulinumtoxinA for treatment of chronic migraine: PREEMPT 24-week pooled subgroup analysis of patients who had acute headache medication overuse at baseline. *J. Neurol. Sci.* **2013**, *331*(1-2), 48-56. DOI: 10.1016/j.jns.2013.05.003
 38. Bendtsen, L.; Munksgaard, S.; Tassorelli, C.; Nappi, G.; Katsarava, Z.; Lainez, M.; Leston, J.; Fadic, R.; Spadafora, S.; Stoppini, A.; Jensen, R.; COMOESTAS Consortium. Disability, anxiety and depression associated with medication-overuse headache can be considerably reduced by detoxification and prophylactic treatment. Results from a multicentre, multinational study (COMOESTAS project). *Cephalalgia*. **2014**, *34*(6), 426-33. DOI: 10.1177/0333102413515338
 39. Tassorelli, C.; Jensen, R.; Allena, M.; De Icco, R.; Sances, G.; Katsarava, Z.; Lainez, M.; Leston, J.; Fadic, R.; Spadafora, S.; Pagani, M.; Nappi, G.; the COMOESTAS Consortium. A consensus protocol for the management of medication-overuse headache: Evaluation in a multicentric, multinational study. *Cephalalgia* **2014**, *34*(9), 645-655. DOI: 10.1177/0333102414521508
 40. Pascual, J.; Berciano, J. [Daily chronic headache in patients with migraine induced by abuse of ergotamine-analgesics: response due to a protocol of outpatient treatment]. *Neurologia* **1993**, *8*(7), 212-5.
 41. Tepper, D. Medication Overuse Headache. *Headache* **2017**, *57*(5), 845-846. <https://doi.org/10.1111/head.13034>
 42. Williams, DR.; Stark, RJ. Intravenous lignocaine (lidocaine) infusion for the treatment of chronic daily headache with substantial medication overuse. *Cephalalgia* **2003**, *23*(10), 963-71. doi: 10.1046/j.1468-2982.2003.00623.x
 43. Trucco, M.; Meineri, P.; Ruiz, L.; Gionco, M.; Gruppo Neurologico Ospedaliero Interregionale per lo Studio delle Cefalee (Neurological Hospital Interregional Group for the Study of Headaches). Medication overuse headache: withdrawal and prophylactic therapeutic regimen. *Headache* **2010**, *50*(6), 989-97. DOI: 10.1111/j.1526-4610.2010.01631.x
 44. Bottiroli, S.; Galli, F.; Viana, M.; De Icco, R.; Bitetto, V.; Allena, M.; Pazzi, S.; Sances, G.; Tassorelli, C. Negative Short-Term Outcome of Detoxification Therapy in Chronic Migraine With Medication Overuse Headache: Role for Early Life Traumatic Experiences and Recent Stressful Events. *Front. Neurol.* **2019**, *10*, 173. DOI: 10.3389/fneur.2019.00173