ГЛАВОБОЛИЕ ПРИ МЕДИКАМЕНТОЗНА ЗЛОУПОТРЕБА

РЕЗЮМЕ

ГЛАВОБОЛИЕ ПРИ МЕДИКАМЕНТОЗНА ЗЛОУПОТРЕБА

Тодоров, В.[1,2], Стоянова, В.[3,4], Миланов, И.[1,2], Богданова, Д.

[1.] УМБАЛНП „Свети Наум“ София
2. МУ София
[3.] УМБАЛ „Д-р Георги Странски“ Плевен
Клиника по Педиатрия
[4.] МУ Плевен

Честият прием на медикаменти за лечение на атаките при хора с първично главоболие води до постепенно увеличаване на броя на пристъпите и развитие на хронично главоболие – главоболие при медикаментозна злоупотреба (ГМЗ). То представлява едно от най-честите вторични главоболия и засяга 1-3% от общата популация. Почти всички симптоматични медикаменти могат да го причинят. Медикаментозната злоупотреба води до значително влошаване на качеството на живот на пациентите и до големи разходи на индивидуално и обществено ниво. Точната патофизиология е все още неизяснена. Състоянието е лечимо и предотвратимо, но е все още малко познато в общата популация и медицинската общност. Основните елементи на терапията са: информиране на пациентите за същността на заболяването; спиране на злоупотребявания медикамент; използване на bridging терапия за симптомите на отнемане; започване на профилактична терапия.

ABSTRACT

MEDICATION OVERUSE HEADACHE

Todorov, V.[1,2], Stoyanova, V.[3,4], Milanov, I.[1,2], Bogdanova, D.

[1.] UMHATNP „Sveti Naum“ Sofia
[2.] Medical University, Sofia
[3.] UMHAT „Dr. Georgi Stranski“ Pleven,
Pediatric clinic
[4.] Medical University, Pleven

In patients with primary headaches, the frequent intake of medications for attack treatment leads to gradual increase in number of headache days and development of chronic headache – medication overuse headache (MOH). It is one of the most frequent secondary headaches and affects 1-3% of the general population. Almost all symptomatic medications can cause MOH. Medication overuse is connected with significant impairment in patients' quality of life and large individual and societal expenses. The exact pathophysiology of the condition is not fully elucidated. Medication overuse headache is treatable and preventable but is still not widely known among general population and medical community. The main elements of therapy are: patient education, stopping the overused medication, bridging therapy for withdrawal symptoms, initiation of prophylactic therapy.

Key words: headache, medication, medications, overuse, secondary, symptomatic

Ключови думи: вторично, главоболие, злоупотреба, медикаменти, медикаментозна, симптоматични

Въведение

Честият прием на медикаменти за лечение на атаките при хора с първично главоболие води до постепенно увеличаване на броя на пристъпите и развитие на хронично главоболие. Означаваме това състояние като вторично главоболие – главоболие при медикаментозна злоупотреба (ГМЗ). Приемаме, че пациентът има и двете диагнози – съответното първично главоболие и ГМЗ (9).

Диагностични критерии

Необходимо е пациентите с главоболие да бъдат активно разпитвани за честотата (брой дни на месец) на прием на симптоматични медикаменти. Критериите на международното дружество по главоболие за диагностициране на ГМЗ са: a) главоболие в ≥ 15 дни/месец при пациент с вече съществуващо главоболие; b) регулярна злоупотреба за > 3 месеца с медикамент за остро/симптоматично лечение на главоболие; c) липса на друга диагноза, обясняваща главоболието (9).

Медикаменти, водещи до главоболие при медикаментозна злоупотреба

Почти всички симптоматични медикаменти могат да доведат до ГМЗ. Злоупотребата се дефинира като прием на медикамента за повече от 3 последователни месеца в ≥ 15 дни/месец (за paracetamol, ацетилсалицилова киселина, НСПВС) или в ≥ 10 дни/месец (за ergotamine, триптани, опиоидни аналгетици, комбинирани препарати, едновременно приемани различни класове медикаменти) (табл. 1) (9). След прекратяване на прекаления медикаментозен прием, честотата на дните с главоболие значително намалява. Все още няма достатъчно клинични данни дали дитаните (lasmiditan) могат да предизвикат ГМЗ, но съществуват индикации за такъв потенциал от предклинични проучвания при животни – прекалената експозиция към lasmiditan води до кожна алодиния и невропластични промени в тригемино-цервикалната система на експериментални мишки (17). Към момента се приема, че гепантите (rimegepant, ubrogepant) не водят до ГМЗ (17).

Табл. 1. Критерии за медикаментозна злоупотреба за различните класове медикаменти.

клас симптоматичен медикамент	медикаментозна злоупотреба
парацетамол	прием за >3 месеца в ≥ 15 дни/месец
НСПВС	прием за >3 месеца в ≥ 15 дни/месец
триптани	прием за >3 месеца в ≥ 10 дни/месец
комбинирани препарати	прием за >3 месеца в ≥ 10 дни/месец
опиоидни аналгетици	прием за >3 месеца в ≥ 10 дни/месец
ерготамин	прием за >3 месеца в ≥ 10 дни/месец
едновременен прием на отделни представители на различни класове	прием за >3 месеца в ≥ 10 дни/месец

Анализ от реалната клинична практика на пациенти от специализиран център по главоболие показва, че ГМЗ се получава за най-кратък период и при най-малък среден брой приеми на месец при злоупотреба с триптани, в сравнение с ерготамин, прости аналгетици и НСПВС (14). Докладваните средни интервали на злоупотреба до поява на ГМЗ са: 1,7 години за триптани; 2,7 години за ерготамин; 4,8 години за прости аналгетици/НСПВС. Докладваният среден брой приеми/месец са: 18 за триптани;

37 за ерготамин; 114 за прости аналгетици/НСПВС (14). Смята се, че в сравнение с прости аналгетици и НСПВС прекаленият прием на комбинирани аналгетици, опиоидни аналгетици и препарати с барбитурати също е свързан с по-къс период за развитие на ГМЗ и по-трудна детоксификация (1,9).

Епидемиология

Главоболието, предизвикано от медикаментозна злоупотреба е едно от най-честите вторични главоболия. Неговата честота в общата популация е 1-3%, среща се 3-4 пъти по-често при жени и е най-разпространено във възрастта около 40 г. (1,5,7,8,12). Среща се и в детска възраст, като честотата при деца и юноши е около 0,3 – 0,5% (1,12). Докладвано е, че 30-70% от пациентите на специализираните центрове по главоболие имат и ГМЗ (5,7,8). Около 50% от хората с хронично главоболие (≥15 дни/месец) имат и медикаментозна злоупотреба (8,9).

Най-често ГМЗ се развива при хора, страдащи от мигрена – 60-80% от случаите (1,21). В 10-30% подлежащото първично главоболие е хронично тензионно главоболие, а в <5-10% се развива при хора с други главоболия – кластърно, новопоявило се всекидневно персистиращо главоболие, посттравматично главоболие (1,21).

Като рискови фактори за развитие на ГМЗ се разглеждат: нисък социоикономически статус; наднормено тегло; тютюнопушене; нарушения на съня; съпровождащи други хронични болкови състояния; тревожност; депресия; определени личностови черти – невротизъм, импулсивност, склонност към зависимости, обсесивно-компулсивни черти; фамилна анамнеза за злоупотреба с медикаменти или наркотици (1,16).

Тежест на заболяването на индивидуално и обществено ниво

В сравнение с пациенти с главоболие без медикаментозна злоупотреба, тези с ГМЗ са с по-голяма честота на депресия и тревожност, с по-високо ниво на интериктално бреме, по-висока инвалидизация, свързвана с главоболието, по-голям брой консултации в спешните отделения (22). Тоталните годишни разходи в Европейския съюз, свързани с ГМЗ за 2011 г. са изчислени на 37 милиарда евро, като 92% от тях се дължат на загубена продуктивност (15). Главоболието при медикаментозна злоупотреба е сравнително широко разпространено и е свързано със значителна обществена тежест, но в същото време е предотвратимо и зависимо от редица модифицируеми рискови фактори. Така то е очевидна потенциална цел за провеждане на насочени здравни политики за предотвратяване и по-добро лечение, които не биха изисквали големи средства, но биха донесли големи здравни обществени ползи (1).

Патофизиология

Точната патофизиология на заболяването е все още неизяснена. Информация за възможните механизми е получена от изследване на промените, които се наблюдават в нервните структури при пациенти с ГМЗ при специализирани образни и неврофизиологични изследвания и сравнение с пациенти с главоболие без медикаментозна злоупотреба или здрави контроли. Изглежда, че едно от необходимите условия е наличието на първично главоболие, защото хора, които приемат често аналгетици заради други състояния (напр. артрит) и нямат история за главоболие не развиват ГМЗ (12). При хроничен прекален прием на симптоматични медикаменти се наблюдават структурни и метаболитни изменения в: 1) структури, участващи в модулацията на възприемането на количествените и емоционалните аспекти на болката (хипокампус, периакведуктално сиво вещество, цингуларна кора, орбитофронтална кора) и 2) структури, свързани с развитието на зависимости към субстанции (мезо-кортико-лимбична система) (1). Описани са още нарушения в десцендиращите

пътища, които модулират болката (18), намалена концентрация на опиоидни рецептори (18), повишена продукция на CGRP, субстанция P, NO (3), нарушения в ендоканабиноидната система (1). Всичко това води до персистираща периферна и централна сенситизация, повишена кортикална възбудимост и понижен праг за развитие на кортикална разпространяваща се депресия (1). След детоксификация, част от описаните промени претърпяват обратно развитие (1).

Клинична картина

По дефиниция, при ГМЗ честотата на дните с главоболие е ≥15 дни/месец (9). Фенотипно то се проявява с характеристиките на първичното главоболие, но с по-голяма честота и тежест на пристъпите или се наблюдава трансформиране на първичното главоболие в неспецифично двустранно главоболие без ясни асоциирани симптоми (7,14). Възможно е фенотипната характеристика да се влияе от вида на ексцесивно използвания медикамент – при злоупотреба с триптани, ГМЗ има по-често мигренни характеристики; при злоупотреба с аналгетици и НСПВС, ГМЗ има по-често неспецифичен двустранно-пристягащ характер (14).

Понякога биха могли да се наблюдават и системни прояви от прекаления медикаментозен прием – чернодробно увреждане от парацетамол; гастроинтестинално, бъбречно или сърдечно-съдово увреждане от НСПВС; гадене, замайване, гръдна болка и парестезии в крайниците от триптани; гадене, повръщане, периферна артериална недостатъчност, халюцинации и епилептични припадъци от ерготамин; седация и развитие на зависимост от опиоидни аналгетици; седация, развитие на зависимост и когнитивни нарушения от бензодиазепини и барбитурати (16).

След спиране на злоупотребявания медикамент (детоксификация) се наблюдават преходни симптоми на отнемането – временно засилване на главоболието, гадене и повръщане, тахикардия, промени в АН, тревожност, нарушения на съня (5,7). Обикновено продължителността на тази фаза е от 2 до 10 дни (5,7). Халюцинациите и епилептичните припадъци са рядкост, дори при пациенти, злоупотребявали с комбинирани препарати с барбитурати (5). При злоупотреба с триптани симптомите на отнемане продължават средно 4 дни; при злоупотреба с ерготамин – 7 дни; при злоупотреба с аналгетици/НСПВС/опиоидни – 10 дни (5). Когато са приемани противоболкови в комбинация с барбитурати или бензодиазепини е възможен и по-дълъг период на отнемане (7).

Лечение

Лечението на ГМЗ има 4 основни насоки: обучение на пациентите за същността на заболяването; спиране на злоупотребявания медикамент; лечение на симптомите на отнемането (bridging терапия); започване на профилактична терапия.

Първа стъпка е обучението на пациентите. Основни пунктове, с които трябва да бъде запознат пациентът са: вредите от медикаментозната злоупотреба и важността на нейното прекратяване; вероятността главоболието да се засили и да се появят другите симптоми на отнемане при спиране на медикамента, като трябва да се наблегне на преходния характер на тези оплаквания (1). Информирането на пациента е важен етап от лечението, обикновено не отнема твърде много време и не бива да се пропуска. То води до ангажиране на страдащия като партньор, повишава мотивацията за лечение и въздейства върху поведенческите аспекти на честото прибягване към медикаменти (1). Rossi и съав. докладват, че при пациенти с „неусложнена“ медикаментозна злоупотреба (пациенти със злоупотреба само с триптан или аналгетик или НСПВС и без психиатрична коморбидност), прилагането само на съвет/обучение води резултати, съизмерими с резултатите от прилагането на съвет/обучение + структурирана медицинска програма за детоксификация (20). Самостоятелното обучение без

други интервенции води до успешно прекъсване на медикаментозната злоупотреба при 77,5% от изследваната група, докато обучението + курс с кортикостероид, превантивен медикамент, антиеметик и и.в. солеви разтвори при 76,9% (20). В следваща публикация същия авторски екип показва, че при пациенти с „усложнена“ медикаментозна злоупотреба (хора с коморбидности, предходна неуспешна детоксификация, злоупотреба с различни класове медикаменти) само обучението вече отстъпва на комплексния медицински подход (19). При тази група пациенти самостоятелното обучение води до успешно прекъсване на медикаментозната злоупотреба при 60 %, докато обучението + лекарствена интервенция при 89% (19).

Съществуват различни стратегии за прекратяване на злоупотребявания медикамент като той може да се спре рязко или постепенно. Смята се, че се постигат по-добри резултати ако приемът на триптани, парацетамол, НСПВС и комбинирани аналгетици се прекрати рязко, докато за опиоидни аналгетици, комбинирани препарати с барбитурати и бензодиазепини се препоръчва постепенно спиране (1). Детоксификацията може да се осъществи в амбулаторни условия или в клиника. Индикации за стационарна детоксификация са: злоупотреба с опиоидни аналгетици, комбинирани препарати с барбитурати и бензодиазепини, едновременна злоупотреба с различни класове медикаменти, изразена психиатрична коморбидност, предишни неуспешни опити за амбулаторна детоксификация (1).

Bridging терапията се прилага за период от 7-10 дни. Към момента не съществува общоприет консенсус за конкретен протокол. Има данни за ефективност от: хидратация с водно-солеви разтвори; магнезий; кортикостероиди (преднизон 60 – 100 мг/ден пер ос; метилпреднизолон 500 мг/ден и.в. за няколко дни); дихидроерготамин и.в.; кеторолак; напроксен; антиеметици (метоклопрамид) (1,5). При изразени симпатикотонични реакции от опиоидно отнемане се прилага клонидин (1). Ако в този период пациентът получи силен пристъп от главоболие, инцидентно може да се използва спасителна терапия с клас медикамент, различен от злоупотребявания – напр. триптан при злоупотреба с аналгетик и обратно (1,5).

Изследвани са различни времеви точки за започване на профилактична терапия при пациенти с ГМЗ – веднага (в първите дни на спиране на злоупотребата), след детоксификация (7-10 дни след спиране на злоупотребата), без спиране на злоупотребявания медикамент. Данните сочат за най-добри резултати при включване на профилактиката веднага (1). Изборът на профилактичен медикамент се прави според фенотипа на първичното главоболие. Може да се приложи всеки клас профилактика, като до момента най-много доказателства за ефективност при мигрена с медикаментозна злоупотреба има за: топирамат, валпроева киселина, ботулинов токсин и анти-CGRP моноклонални антитела (1). Съществуват отделни проучвания, които разкриват потенциална допълнителна полза от приложение на невромодулаторни методи – окципитална блокада, транскраниална стимулация с постоянен ток (tDCS), еднопулсова TMC (spTMS), супраорбитална транскутанна невростимулация, неинвазивна стимулация на n. vagus (1,11).

Прогноза

При успешна детоксификация може да се очаква редуциране на честотата на пристъпите с ≥50% (7). Наблюдава се намаляване на директните медицински разходи на отделния пациент със средно 24% (23). След 1 г. около 60-80% от пациентите са без нова злоупотреба (4,7,8). При проследяване за 5 г., 20-40% отново са с ексцесивен прием на симптоматичен медикамент (4,7,8).

Превенция на ГМЗ

Главоболието при медикаментозна злоупотреба е слабо познато, както сред общата популация,

така и в медицинската общност. Трябва да се има предвид, че за хората извън медицинските среди това състояние е контраинтуитивно – медикаменти, използвани за лечението на главоболие, всъщност могат да доведат до неговото влошаване. Проучване от Великобритания разкрива, че 77% от 485 анкетирани не знаят, че честият прием на аналгетици може да доведе до влошаване на главоболието (13). След обучение за ГМЗ, 80% заявяват, че ще намалят консумацията на аналгетици и ще потърсят лекарски съвет в случай на нужда от чест прием на медикаменти (13). Данни от датско проучване показват, че 70% от общата популация не е запозната с ГМЗ (2). Проучване сред фармацевти в Швеция разкрива, че повечето смятат, че са добре образовани по въпроса с медикаментозната злоупотреба, но над 90% не са запознати, че всички стандартни класове симптоматични медикаменти могат да доведат до ГМЗ (10).

Главоболието при медикаментозна злоупотреба е предотвратимо, като най-важната част от превенцията е запознаване на обществото с опасностите от прекаления прием на симптоматични лекарства. Необходимо е и по-задълбочено изучаване на състоянието от здравните кадри. Възможно е да се имплементират широкомащабни национални обучителни кампании, които да използват всякакви възможни канали за комуникация – социални медии, онлайн видеа, вестници, списания, телевизия, радио, кратки принтирани материали, работа с пациентски организации, мрежи от здравни специалисти, мрежи от фармацевти (1,2). Обучението на медицинските професионалисти би могло да включва: провеждане на специализирани научни срещи и конференции, статии в специализирани научни списания, по-широко застъпване на темата за главоболието в общомедицинската програма на обучение. По искване на FDA, в листовката на редица противоболкови медикаменти, които се дават без рецепта фигурира предупреждение за опасността от ГМЗ (6).

На индивидуално ниво – навременното започване на профилактична терапия при пациент с първично главоболие намалява вероятността от трансформация във високочестотно или хронично главоболие и оттам нуждата от чест прием на симптоматичен медикамент (1,5).

Заключения

Главоболието при медикаментозна злоупотреба е едно от най-честите вторични главоболия. То води до значително влошаване на качеството на живот на пациентите и до големи разходи на индивидуално и обществено ниво. Състоянието е лечимо и предотвратимо, но е все още малко познато в общата популация и медицинската общност. Не бива да се пропуска пациентите с първични главоболия да бъдат активно разпитвани за честотата на прием на симптоматични медикаменти. Основните елементи на терапията са: информиране на пациентите за същността на състоянието; спиране на злоупотребата; използване на bridging терапия; започване на профилактична терапия.

Литература

1. Ashina, S., Terwindt, G.M., Steiner, T.J., Lee, M.J., Porreca, F., Tassorelli, C., Schwedt, T.J., Jensen, R.H., Diener, H.C., Lipton, R.B. Medication overuse headache. Nat Rev Dis Primers. 2023, 9, 1, 5.
2. Carlsen, L.N., Westergaard, M.L., Bisgaard, M., Schytz, J.B., Jensen, R.H. National awareness campaign to prevent medication-overuse headache in Denmark. Cephalalgia. 2018, 38, 7, 1316-1325.
3. Chanraud, S., Di Scala, G., Dilharreguy, B., Schoenen, J., Allard, M., Radat, F. Brain functional connectivity and morphology changes in medication-overuse headache: Clue for dependence-related processes? Cephalalgia, 2014, 34, 605–615.
4. Chiang, C. C., Schwedt, T. J., Wang, S. J., Dodick, D. W. Treatment of medication-overuse headache: a systematic review. Cephalalgia, 2016, 36, 371–386.

5. Diener, H. C., Antonaci, F., Braschinsky, M., Evers, S., Jensen, R., Lainez, M., Kristoffersen, E. S., Tassorelli, C., Ryliskiene, K., Petersen, J. A. European Academy of Neurology guideline on the management of medication-overuse headache. Eur J Neurol. 2020, 27, 7, 1102-1116.
6. FDA. Treating migraines: more ways to fight the pain. FDA https://www.fda.gov/consumers/consumer-updates/treating-migraines-more-ways-fight-pain. 2017.
7. Fischer, M. A., Jan, A. Medication-Overuse Headache. [Updated 2023 Aug 22]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan-.
8. Gosalia, H., Moreno-Ajona, D., Goadsby, P.J. Medication-overuse headache: a narrative review. J Headache Pain 2024, 25, 89.
9. 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.
10. Hedenrud, T., Babic, N., Jonsson, P. Medication Overuse Headache: Self-Perceived and Actual Knowledge Among Pharmacy Staff. Headache: The Journal of Head and Face Pain, 2014, 54, 1019-1025.
11. Karadas, O., Ozon, A. O., Ozcelik, F., Ozge, A. Greater occipital nerve block in the treatment of triptan-overuse headache: a randomized comparative study. Acta Neurol. Scand., 2017, 135, 426–433.
12. Kristoffersen, E. S., Lundqvist, C. Medication-overuse headache: epidemiology, diagnosis and treatment. Ther Adv Drug Saf., 2014, 5, 2, 87-99.
13. Lai, J. T., Dereix, J. D., Ganepola, R. P., Nightingale, P. G., Markey, K. A., Aveyard, P. N., Sinclair, A. J. Should we educate about the risks of medication overuse headache? J Headache Pain, 2014, 15, 1, 10.
14. Limmroth, V., Katsarava, Z., Fritsche, G., Przywara, S., Diener, H. C. Features of medication overuse headache following overuse of different acute headache drugs. Neurology, 2002, 59, 7, 1011-1014.
15. Linde, M., Gustavsson, A., Stovner, L. J., Steiner, T. J., Barré, J., Katsarava, Z., Lainez, J. M., Lampl, C., Lantéri-Minet, M., Rastenyte, D., Ruiz de la Torre, E., Tassorelli, C., Andrée, C. The cost of headache disorders in Europe: the Eurolight project. Eur J Neurol. 2012, 19, 5, 703-11.
16. Ljubisavljevic, S., Ljubisavljevic, M., Damjanovic, R., Kalinic, S. A Descriptive Review of Medication-Overuse Headache: From Pathophysiology to the Comorbidities. Brain Sci, 2023, 13, 10, 1408.
17. Lo Castro, F., Guerzoni, S., Pellesi, L. Safety and Risk of Medication Overuse Headache in Lasmiditan and Second-Generation Gepants: A Rapid Review. Drug Healthc Patient Saf, 2021, 13, 233-240.
18. Michels, L., Christidi, F., Steiger, V.R., Sandor, P.S., Gantenbein, A.R., Landmann, G., Schreglmann, S.R., Kollias, S., Riederer, F. Pain modulation is affected differently in medication-overuse headache and chronic myofascial pain—A multimodal MRI study. Cephalalgia, 2017, 37, 8, 764-779.
19. Rossi, P., Faroni, J.V., Tassorelli, C., Nappi, G. Advice alone versus structured detoxification programmes for complicated medication overuse headache (MOH): a prospective, randomized, open-label trial. J Headache Pain. 2013, 14, 1, 10.
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. Salhofer-Polanyi, S., Zebenholzer, K., Berndl, T., et al. Medication overuse headache in 787 patients admitted for inpatient treatment over a period of 32 years. Cephalalgia, 2020, 40, 8, 808-817.
22. Schwedt, T.J., Buse, D.C., Argoff, C.E., Reed, M. L., Fanning, K.M., Hussar, C.R., Adams, A.M., Lipton, R.B. Medication Overuse and Headache Burden: Results From the CaMEO Study. Neurol Clin Pract, 2021, 11, 3, 216-226.
23. Shah, A.M., Bendtsen, L., Zeeberg, P., Jensen, R.H. Reduction of medication costs after detoxification for medication-overuse headache. Headache, 2013, 53, 4, 665-672.

Адрес за кореспонденция:
Д-р Васил Петров Тодоров, дм
МБАЛНП „Свети Наум“ София
v_todorov_1986@abv.bg
тел: 02/9702 181

Address for correspondence:
Dr. Vasil Petrov Todorov, phd
MHATNP „Sveti Naum“ Sofia
v_todorov_1986@abv.bg
tel: 02/9702 181