

Lieková bolesť hlavy (bolesť z nadmerného užívania liekov)

doc. MUDr. Peter Špalek, PhD.

Centrum pre neuromuskulárne ochorenia, Neurologická klinika SZU, FNŠP Bratislava – Ružinov

Lieková bolesť hlavy vzniká ako výsledok interakcie medzi expozíciou (abúzus liekov, analgetík, triptánov) a biologicky vnímavým jedincom (pacienti s migrénou). U pacientov s epizodickou migrénou, zriedka aj u pacientov s tenznou cefaleou, vedie liekový abúzus k chronickým denným bolestiam hlavy. Významný relevantný rizikový faktor predstavuje psychiatrická komorbidita, najmä anxiózne poruchy a/alebo depresia. Pri liečbe migrény nesmie používanie analgetík, triptánov presahovať viac ako 10 dní mesačne, v opačnom prípade hrozí vznik liekovej bolesti hlavy (transformovaná migréna). Prevencia liekovej bolesti hlavy spočíva v racionálnom používaní akútnej liečby migrény, ktorá nepresahuje 10 dní v mesiaci, a v používaní preventívnej liečby zameranej na zníženie frekvencie migrenózných záchvatov. Na klinikách pre bolesti hlavy v Európe a v USA tvoria pacienti s liekovou bolesťou hlavy 30 až 80 % klientely. U pacientov s rozvinutou liekovou bolesťou hlavy je nutná detoxifikácia, „premostujúca“ liečba počas detoxifikácie, energické farmakologické a nefarmakologické preventívne opatrenia, a potrebné sú aj edukačné programy pre zdravotníkov a širokú verejnosť.

Kľúčové slová: abúzus analgetík, triptánov, migréna, lieková bolesť hlavy, detoxifikácia, prevencia.

Drug induced headache (Medication overuse headache)

Medication overuse headache is considered to be the result of an interaction between an exposure (overuse of analgesics, triptans) and a biologically vulnerable individual (migraineur). In migraineurs, but not in individuals without migraine, medication overuse is a risk factor for chronic daily headaches. Additionally, psychiatric comorbidity (e.g. anxiety disorders and/or depression) represents a relevant risk factor. Therefore, medication overuse headache (transformed migraine) should be prevented. Potential strategies include limiting the use of acute medications to no more than 10 days per month and reducing headache frequency in migraineurs with preventive medication and nonpharmacological strategies, such as proper diet, weight loss, exercise, cognitive behavioral therapy, and education. In Europe and USA, 30 % – 80 % of the patients seen in a headache clinic have medication overuse headache. In individuals with established medication overuse headache treatment requires detoxification, „bridge therapy“ during detoxification, pharmacological and nonpharmacological preventive strategies, and education.

Key words: overuse of analgetics, triptans, migraine, medication overuse headache, detoxification, preventive strategies.

Via pract., 2009, 6 (7–8): 315–317

Úvod

Napriek tomu, že bolesť hlavy z nadmerného užívania liekov, resp. **lieková bolesť hlavy (LBH)** predstavuje závažnú medicínsku, psychosociálnu a ekonomickú problematiku, je o nej odborná a najmä laická verejnosť málo informovaná. Zmienka o LBH sa v odbornej literatúre prvýkrát objavuje v súvislosti s abúzom analgetík s obsahom fenacetínu (Švajčiarsko) a v súvislosti s abúzom ergotamínu (Nemecko) (1, 2). V 80. a 90. rokoch sa jednoznačne dokázala existencia LBH na základe klinických štúdií v súvislosti so sledovaním vedľajších účinkov analgetík. Dokázalo sa, že všetky **analgetické preparáty** (najmä kombinované, ale aj monosubstancie, napr. kyselina acetylsalicylová – ASA) môžu viesť **u pacientov s preexistujúcou epizodickou bolesťou hlavy** (najčastejšie migréna, zriedkavo tenzná cefalea) nenápadne v priebehu niekoľkých rokov **k vzniku LBH** (1, 2, 3, 4, 5, 6, 7). Pri užívaní analgetík sa LBH vyvíja súčasne so psychickou a somatickou závislosťou od lieku (1, 5, 8, 9, 10, 11, 12). LBH nie

je primárne ochorenie, ale predstavuje ďalšiu vývojovú fázu predchádzajúcej bolesti hlavy, na ktorú pacient trpel. **Ďalší závažný rizikový faktor** predstavuje **psychiatrická komorbidita** (anxiózne poruchy a/alebo depresia) **u pacientov s migrénou** (2, 4, 5, 7, 13).

V odbornej medicínskej literatúre sa pre LBH sa používajú pojmy *transformed migraine*, *medication overuse headache*, *medication misuse headache*, *drug abuse headache*, *drug induced headache*, *rebound headache* (1, 2, 3, 8, 9, 10, 11, 12). Najpoužívanejší termín *medication overuse headache* je najbližší slovenskému názvu LBH. Často sa používa aj pojem *transformed migraine* zdôrazňujúci preexistujúcu migrénu, ktorá sa pri abúze liekov (analgetiká, triptány) transformuje do LBH. Treba však zdôrazniť, že pojem transformovanej migrény sa používa aj ako synonymum pre chronickú migrénu s dennými bolesťami hlavy, ktorá môže vzniknúť (transformovať sa) z epizodickej migrény bez aur, aj bez nadmerného užívania liekov (1, 2, 4, 9, 10).

Klinický obraz

Hlavné determinujúce faktory, ktoré podmieňujú vývoj epizodickej bolesti hlavy do každodennej LBH sú (1, 2, 3, 4, 8, 10, 12):

- abúzus liekov – na vzniku LBH sa podieľa rozhodujúcou mierou;
- psychologické faktory a psychiatrická komorbidita – uplatňuje sa najmä chronický stres, anxiózne poruchy a depresia;
- primárna epizodická bolesť hlavy – u viac ako 90 % pacientov ide o migrénu, asi v 10 % o tenznú cefaleu.

Epidemiologické a demografické charakteristiky pacientov s LBH (1, 2, 3, 6, 11, 13): V Nemecku trpí na LBH 1,0 % populácie, v Španielsku 1,2 %, v USA 1,4 %, v Kanade 1,5 % a vo Švajčiarsku 2,3 % populácie. Ženy sú častejšie postihnuté ako muži (5:1). Priemerný vek pacientov pri vzniku sa pohybuje od 40 do 45 rokov. Priemerná anamnéza/trvanie preexistujúcej migrény je 20 – 25 rokov. Priemerné trvanie nadmerného užívania liekov do určenia diagnózy LBH je 5 rokov (2, 4, 12, 13). Najkratšia

Tabuľka 1. Klasifikácia hlavných typov bolesti hlavy podľa Medzinárodnej klasifikácie bolestí hlavy (16).

Primárne bolesti hlavy	
1. Migréna – migréna s aurou; migréna bez aury	
2. Tenzná bolesť hlavy – epizodická a chronická	
3. Cluster headache a ostatné vegetatívne trigeminové neuralgie	
4. Iné vzácne primárne bolesti hlavy – napr. benígna námahová bolesť hlavy	
Sekundárne bolesti hlavy	
5. Spôsobené traumou hlavy a/alebo krčnej chrbtice (epi-/subdurálny hematóm; atď.)	
6. Zapríčinené vaskulárnymi ochoreniami	
– akútne ischemické a hemoragické NCMP, subarachnoidálne krvácanie	
– neruptované vaskulárne formácie (AV malformácie, aneurizmy)	
– trombózy cerebrálnych vén; disekcie artérií; arteritídy	
7. Intrakraniálne nevaskulárne procesy (primárne tumory, metastázy, abscesy, atď.)	
8. Pri abúze chemických substancií (drogy, lieky)	
9. Pri intrakraniálnych (meningitídy, encefalitídy, abscesy) a systémových infekciách	
10. Spôsobené poruchami homeostázy – arteriálna hypertenzia, dialyzačná cefalea, atď.	
11. Spôsobené ochorením hlavy, tváre, šije, očí, uší, paranazálnych sínusov, zubov alebo iných hlavových či tvárových štruktúr	
12. Pri psychiatrických ochoreniach	
13. Kraniálne neuralgie a centrálné príčiny tvárovej bolesti	
14. Iné bolesti hlavy – ktoré nie sú inde klasifikované	

Tabuľka 2. Klasifikácia podtypov liekovej bolesti hlavy (LBH) podľa Medzinárodnej klasifikácie bolestí hlavy z roku 2004 (15, 16).

ICHD-II číslo	Diagnóza	Liek a doba jeho užívania
8.1	LBH pri abúze ergotamínu	Užívanie ergotamínu viac ako 10 dní v mesiaci; trvanie viac ako 3 mesiace
8.2	LBH pri abúze triptánu (akéhokoľvek)	Užívanie triptánu viac ako 10 dní v mesiaci; trvanie viac ako 3 mesiace
8.3	LBH pri abúze jednoduchého analgetika (monosubstancia)	Užívanie analgetika viac ako 15 dní v mesiaci; trvanie viac ako 3 mesiace
8.4	LBH pri abúze opiátov	Užívanie opiátu viac ako 10 dní v mesiaci; trvanie viac ako 3 mesiace
8.5	LBH pri abúze kombinovaných analgetík	Užívanie kombinovaných analgetík viac ako 10 dní v mesiaci; trvanie viac ako 3 mesiace
8.6	LBH pri užívaní kombinácií liekov používaných v liečbe akútnych bolestí hlavy	Užívanie akýchkoľvek kombinácií triptánu, ergotamínu, analgetík a/alebo opiátov viac ako 10 dní v mesiaci; trvanie viac ako 3 mesiace
8.7	LBH zapríčinené abúзом iných liekov	Pravidelný abúzus lieku po dobu viac ako 3 mesiace
8.8	Možná LBH	LBH sa v posledných 2 mesiacoch zmiernila alebo sa zmenila do pôvodného charakteru bolesti hlavy

doba iba 1 – 2 rokov je pri abúze triptánov (2, 4, 11, 14)

Klinické charakteristiky liekovej bolesti hlavy (1, 2, 3, 8, 10, 12): Trvalý tupý tlak v záhlaví, často s vyžarovaním vo forme „obruče“. U viac ako 50 % pacientov začína bolesť hlavy hneď ráno. Intenzita bolesti je obvykle stredná a s nízkym stupňom zneschopňovania. Jeden až niekoľko dní v mesiaci je však bolesť hlavy veľmi intenzívna, pulzujúca a zneschopňujúca, občas sa vyskytujú aj vegetatívne príznaky. Klinický obraz LBH nie je jednotný. Môže sa podobať migréne, tenznej bolesti hlavy alebo kombiná-

cii oboch. Nadmerne užívaný liek niekedy len zhoršuje preexistujúcu bolesť hlavy.

Farmaká vyvolávajúce LBH (1, 2, 4, 7, 8, 10, 12, 14): Ide o abúzus izolovaných farmák typu ASA, paracetamolu, ergotamínových preparátov, triptánov, ale najmä používanie rôznych kombinovaných analgetík. Nebezpečné sú najmä kombinované preparáty s obsahom opioidných a ďalších zložiek s psychofarmakologickým účinkom. LBH môže vyvolať aj nadmerné užívanie triptánov, ktoré sa začali používať v akútnej liečbe migrenózných záchvatov v 90. rokoch 20. storočia.

Pri prvej návšteve v centrách pre liečbu bolestí hlavy až 40 až 80 % pacientov udáva užívanie nadmerného množstva analgetík a diagnostikuje sa u nich LBH (10, 11, 12).

Najčastejšie sa vyskytuje LBH u migrenikov pri nadmernom užívaní kombinovaných analgetických preparátov (50 %), potom pri abúze triptánov (30 %) a napokon pri nadužívaní jednoduchých analgetík (20 %). Najčastejšie ide o kyselínu acetylsalicylovú, ergotamín, pyrazolóny, indometacín, kofeín, deriváty paraaminofenolu, barbituráty, kodeín, spazmolytiká, trankvilizéry/anxiolytiká, antihistaminiká a opiáty. V posledných rokoch k liekom vyvolávajúcim LBH pribudli aj triptány (2, 3, 4, 8, 9, 10). V jednotlivých krajinách sú určité rozdiely v preferencii jednotlivých farmák. Priemerný počet rôznych farmák u pacientov s LBH je 3,2 na deň a počet tabliet 5,2 na deň (1, 2, 3).

V tabuľke 2 je klasifikácia 1 je **klasifikácia podtypov LBH** podľa *International Classification of Headache Disorders* z roku 2004 (15, 16). V týchto diagnostických kritériách je zohľadnený druh farmaka, ktoré vyvoláva liekovú bolesť hlavy, počet dní v mesiaci a minimálny počet mesiacov nadmerného užívania určitého lieku, ktorý je tiež potrebným kritériom pre stanovenie diagnózy.

Patogenéza

Patogenéza LBH predstavuje veľmi zložitú problematiku. K vzniku LBH sú predisponovaní jedinci s migrénou, najmä ženy. LBH nikdy nevzniká u jedincov s abúsom analgetík pri reumatických ochoreniach a vertebrogénnych ochoreniach, ktorí užívajú analgetiká pre bolesti kĺbov, bolesti chrbtice, ale netrpia na bolesti hlavy (5). Rôzne hypotézy vysvetľujú prechod pôvodnej bolesti hlavy k LBH pri dlhodobom užívaní analgetík. Nespochybniteľná je účasť psychologických faktorov, rizikovými faktormi pre vznik LBH sú najmä anxiózne poruchy a tiež depresia (2, 3, 4, 9, 10, 11, 12). Dôležitým psychologickým aspektom je tiež skúsenosť, že analgetiká prinášajú úľavu pri bolestivých stavoch. Jedinci trpiaci na epizodické bolesti hlavy užívajú analgetiká, antimigreniká profylakticky aj preto, aby nevyneškali prácu, významnú spoločenskú udalosť. S abúsom analgetík vzniká paralelne s LBH aj závislosť – jej pomerne charakteristickým príznakom je utajovanie abúzu analgetík pred okolím a pred zdravotníkmi (2, 4, 8, 11).

Liečba

Rozhodujúci je dobrý kontakt, spolupráca medzi lekárom a pacientom. Pacienti s LBH musia akceptovať, že príčinou ich dennej bolesti

hlavy je chronické užívanie nadmerného množstva liekov, a musia tiež akceptovať, že nadmerné užívanie analgetík zabraňuje účinku liekov, ktoré sa používajú v preventívnej liečbe ich pôvodných bolestí hlavy (2, 3, 8, 9, 10, 11).

Liečba LBH má štyri štádiá:

- **detoxifikácia** (2, 3, 8, 11, 17) – nadmerne užívané farmaká sa obvykle vysadzujú náhle. Pre riziko závažných abstinenčných príznakov (napr. epileptické paroxyzmy) je vhodné barbituráty, benzodiazepíny a opiáty vysadzovať postupne. V období 24 – 72 hod. od vysadenia liekov sa objavia príznaky abstinenčného syndrómu, preto je pri detoxifikácii spravidla potrebná hospitalizácia. Niektorí autori odporúčajú v tomto období premostujúcu liečbu (*bridge therapy*) prednizónom a naratriptánom (alebo iným triptánom) za účelom redukcie abstinenčných príznakov (2, 8, 9, 10, 11, 18). Iní autori ako premostujúcu liečbu používajú amitriptylín v kombinácii s dexametazónom alebo kyselínou valproátovou (1, 2, 3, 19). K zreteľnému ústupu príznakov LBH dochádza do 2 mesiacov od vysadenia nadmerne používaného lieku, čo má aj diagnostickú hodnotu;
- **psychoterapia** – musí prebiehať súčasne s detoxifikáciou. Nutné je mať na zreteli možnosť komorbiditu s anxióznymi poruchami a depresiou. Pacientov je potrebné oboznamovať so všetkými sprievodnými aspektmi liečby a detoxifikácie;
- **profylaktická liečba pôvodnej bolesti hlavy** – začína sa na konci detoxifikačnej fázy, so zameraním na typ bolesti hlavy, na ktorú pacient trpel pred vznikom LBH. Ak pacient trpel na bolesť typu migrény aplikujú sa antagonisti kalciových kanálov, valproát alebo beta-blokátory, pri tenznej bolesti hlavy antidepressíva (1, 2, 11). Pri komorbidite migrény a tenznej cefaleje je indikovaná kombinácia oboch preventívnych medikácií;
- **liečba pôvodnej primárnej bolesti hlavy** – ide najmä o správne indikovanú a kontrolovanú liečbu migrény triptánmi (2, 4, 14).

Prognóza

Po zvládnutí abstinenčného obdobia nastupuje niekoľko týždňové obdobie zlepšenia až úpravy stavu (2, 3, 10, 11). Približne 50 % pacientov po tomto období recidivuje a dlhodobé štúdie poukazujú, že aj ostatných 50 % pacientov je potenciálne ohrozených a index úspešnosti s časom klesá (20). Najlepšiu prognózu majú pacienti s pôvodnou bolesťou typu migrény, ktorí boli len abúzermi triptánov a nemali prejavy komorbiditu anxiózneho poruchy alebo depresie. Najhoršiu prognózu majú pacienti s migrénou, u ktorých vznikla LBH v dôsledku abúzu kombinovaných analgetických preparátov a ktorí majú komorbiditu psychiatrických porúch (2, 4, 8).

Záver pre prevenciu

Pre prevenciu LBH sú potrebné a dôležité:

- **postgraduálne edukačné programy** pre lekárov, ktorí najčastejšie prichádzajú do kontaktu s pacientmi trpiacimi na epizodické bolesti hlavy typu migrény (praktickí lekári a neurológovia), ako aj pre lekárov (**praktickí lekári, neurológovia, psychiatri**), ktorí prichádzajú do kontaktu s pacientami, u ktorých už došlo k vzniku LBH pre nadmerné užívanie liekov;
- **poskytovanie informácií laickej verejnosti** o zdravotných rizikách spojených s nadmerným užívaním analgetík a liekov, a konkrétne u pacientov s migrénou o rizikách vzniku LBH.

Literatúra

1. Špalek P. Lieková bolesť hlavy. *Neurológia* 2008; 3: 11–13.
2. Sheftell FD, Bigal ME. Medication overuse headache. *Continuum Headache* 2006; 12: 153–169.
3. Katsarava Z, Holle D, Diener HC. Medication overuse headache. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2009; 9: 115–119.
4. 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: 1157–1168.
5. Zwart JA, Dyb G, Hagen K et al. Analgesic overuse among subjects with headaches, neck, and low-back pain. *Neurology* 2004; 62: 1540–1544.

6. Allena M, Katsarava Z, Nappi G. From drug-induced headache to medication overuse headache. A short epidemiological review, with focus on Latin American countries. *J Headache Pain* 2009; 10: 71–76.

7. Špalek P. Bolesti hlavy. *Via pract* 2008; 5 (Supl 4): 24–28.

8. Dodick DW, Silberstein SD. How clinicians can detect, prevent and treat medication overuse headache. *Cephalalgia* 2008; 28: 1207–1217.

9. Boes CJ, Black DF, Dodick DW. Pathophysiology and management of transformed migraine and medication overuse headache. *Semin Neurol* 2006; 26: 232–241.

10. Bigal ME, Rapoport AM, Sheftell FD et al. Transformed migraine and medication overuse in a tertiary headache centre – clinical characteristics and treatment outcomes. *Cephalalgia* 2004; 24: 483–490.

11. Dowson AJ, Dodick DW, Limmroth V. Medication overuse headache in patients with primary headache disorders: epidemiology, management and pathogenesis. *CNS Drugs* 2005; 19: 483–497.

12. Silberstein SD, Lipton RB. Chronic daily headache, including transformed migraine, chronic tension-type headache, and medication overuse. In: Silberstein SD, Lipton RB, Dalesio DJ. *Wolff's headache and other head pain*. Oxford: University Press 2001: 247–282.

13. Scher AI, Midgette LA, Lipton RB. Risk factors for headache chronification. *Headache* 2008; 48: 16–25.

14. Špalek P. Akútna liečba migrény. *Via pract* 2009; 6 (4): 167–170.

15. Silberstein SD, Olesen J, Bousser MG et al. The International Classification of Headache Disorders, 2nd Edition (ICHD-II) – revision of criteria for 8.2 Medication-overuse headache. *Cephalalgia* 2005; 25: 460–465.

16. Headache Classification Subcommittee of the International Headache Society. Classification and diagnostic criteria for headache disorders, cranial neuralgias, and facial pain. 2nd edition. *Cephalalgia* 2004; 24 (Suppl 1): 9–160.

17. Krymchantonowski AV, Moreira PF. Out-patient detoxification in chronic migraine: comparison of strategies. *Cephalalgia* 2003; 23: 982–993.

18. Sheftell FD, Rapoport AM, Coddon DR. Naratriptan in the prophylaxis of transformed migraine. *Headache* 1999; 39: 506–510.

19. Coskun O, Ucler S, Cavdar L, Inan LE. Effect of valproic acid on withdrawal therapy in patients with overuse of chronic daily headache medications. *J Clin Neurosci* 2007; 14: 334–339.

20. Katsarava Z, Muessig M, Dzagnidze A et al. Medication overuse headache: rates and predictors for relapse in 4-year prospective study. *Cephalalgia* 2005; 25: 12–15.

doc. MUDr. Peter Špalek, PhD.

Centrum pre neuromuskulárne ochorenia, Neurologická klinika SZU, FNsP Bratislava – Ružinov
Ružinovská 6, 826 06 Bratislava
peter.spalek@seznam.cz



Viac informácií nájdete na

www.solen.sk