

Ból głowy z nadużywania leków

Maria Łukasik

Klinika Neurologii Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

STRESZCZENIE

Ból głowy z nadużywania leków (MOH, *medication overuse headache*) jest schorzeniem, które w znacznym stopniu upośledza codzienną aktywność. Warunkiem rozpoznania jest współistnienie przewlekłego bólu głowy u osoby predysponowanej z nadużywaniem doraźnych leków przeciwbólowych, zazwyczaj z powodu samoistnego bólu głowy. Nadużywane leki prowadzące do MOH to najczęściej środki przeciwbólowe (proste i złożone), tryptany, pochodne ergotaminy i opioidy. Mimo że szczegółowe mechanizmy nie są znane, to wiadomo, że patofizjologia MOH ma związek z dysfunkcją układów nagrody i nocyceptywnego powodującą, że nadużycie środków przeciwbólowych odwracalnie obniża próg bólu. Ze względu na niewielką liczbę wiarygodnych badań klinicznych podstawą zaleceń terapeutycznych w MOH są przede wszystkim opinie ekspertów. Kluczowe w leczeniu wydaje się poinformowanie chorego o istocie schorzenia, odstawienie nadużywanego leku (nagle lub stopniowo) oraz wdrożenie leczenia profilaktycznego, uwzględniającego rodzaj samoistnego bólu głowy, który spowodował nadużycie leków doraźnych. W przypadku wystąpienia objawów z odstawienia, w tym nasilenia bólu głowy, można rozważyć krótkotrwałą kortykosteroidoterapię. Wydaje się, że dla skuteczności terapii nie ma znaczenia, czy odstawianie leku przeciwbólowego prowadzi się w warunkach szpitalnych czy ambulatoryjnych oraz czy prowadzi je lekarz rodzinny czy neurolog. Sugeruje się jednak, aby na czas detoksykacji hospitalizować chorych nadużywających leków działających ośrodkowo i u których spodziewane są nasilone objawy z odstawienia. Podkreśla się potrzebę zakrojonych na szeroką skalę badań farmakoklinicznych, które pozwoliłyby ustalić najkorzystniejszy algorytm postępowanie w tej grupie chorych.

Polski Przegląd Neurologiczny 2017; 13 (1): 17–25

Słowa kluczowe: ból głowy z nadużywania leków, przewlekły ból głowy, leczenie, patofizjologia

Adres do korespondencji:

dr hab. n. med. Maria Łukasik

Klinika Neurologii

Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego

ul. Przybyszewskiego 49, 60-355 Poznań

tel. 61 869 15 35, faks 61 869 16 97

e-mail: mlukasik@ump.edu.pl

Polski Przegląd Neurologiczny 2017; 13 (1): 17–25

Wydawca: VM Media sp. z o.o. VM Group sp.k.

Copyright © 2017 Via Medica

Wprowadzenie

Samoistne bóle głowy, takie jak ból napięciowy (TTH, *tension type headache*) lub migrena, są jedną najczęstszych dolegliwości u ludzi. Inną przyczyną bólów głowy może być nadużywanie leków przeciwbólowych w ramach niewłaściwej terapii powszechnych bólów samoistnych. Nazewnictwo tego typu bólu, zarówno w polskim, jak i anglojęzycznym piśmiennictwie, jest bardzo różnorodne — można się spotkać z określeniami: „ból głowy z odbicia”, „polekowy ból głowy”, „ból głowy indukowany lekami” czy anglojęzycznymi: *'rebound headache'*, *'drug-induced headache'*, *'medication-misuse headache'*. W niniejszym opracowaniu użyto nazwy „ból głowy z nadużywania leków”, będącej tłumaczeniem na język polski określenia *'medication overuse headache'* (MOH), które występuje w obowiązującej Międzynarodowej Klasyfikacji Bólów Głowy 3 beta (ICHD-3 beta, *International Classification of Headache Disorders, 3rd edition (beta version)*) [1]. Nazwa ta może być myląca, gdyż sugeruje bóle głowy jako konsekwencję nadużycia dowolnego leku, natomiast wiąże się ona wyłącznie z nadużyciem leku(ów) stosowanego(ych) w doraźnej terapii przeciwbólowej.

Ból głowy z nadużywania leków po raz pierwszy opisali w 1950 roku Gustavus Peters i Bayard Horton [2] — badacze z *Mayo Clinic* (Rochester, Stany Zjednoczone) — i dotyczył ergotaminy. Zagadnienie to jednak rzadko przyciągało uwagę neurologów, aż do lat 90. ubiegłego wieku, kiedy problem ten narósł wraz z pojawieniem się na rynku tryptanów i większą dostępnością leków przeciwbólowych, zwłaszcza paracetamolu. Obecnie ten rodzaj bólu uważa się za jeden z najbardziej upośledzających codzienną aktywność, a z powodu absencji w pracy oraz strat w wymiarze społecznym i ekonomicznym stał się istotnym powszechnym problemem.

Kryteria diagnostyczne i obraz kliniczny

Według obowiązującej klasyfikacji ICHD-3 beta MOH zaszeregowano jako ból głowy objawowy (wtórny), ale — zważywszy na jego patomechanizm (*patrz niżej*) — można podawać w wątpliwość takie sklasyfikowanie i uznać go za ból głowy z pogranicza bólu samoistnego i objawowego. Ból głowy z nadużywania leków nie jest bólem głowy rozpoznawanym *de novo*, ponieważ dotyczy osób, które już wcześniej cierpiały z powodu bólu głowy, zazwyczaj samoistnego — migreny, TTH, klastrowego, nowego codziennego przetrwałego bólu głowy (NDPH, *new daily persistent headache*) czy, rzadziej, bólu objawowego, na przykład porażkowego. W tabeli 1 ujęto kryteria rozpoznania MOH [1]. Zmodyfikowano je w stosunku do wersji ICHD-2 z 2004 roku, w której 4. kryterium rozpoznania pewnego MOH było całkowite ustąpienie lub zmniejszenie bólu głowy po 2-miesięcznym okresie odstawienia leku. Jeżeli częstość bólu głowy nie zmniejszyła się, to rozpoznawano prawdopodobny MOH [4]. W najnowszej klasyfikacji odstąpiono od tego kryterium, tym samym brak poprawy po odstawieniu leku nie wyklucza rozpoznania.

W odróżnieniu od samoistnych bólów głowy, morfologia bólu w MOH nie ma znaczenia diagnostycznego, gdyż najczęściej jest on niespecyficzny lub ma cechy typowe dla bólu, który stanowi powód przyjmowania leków. Najistotniejszymi kryteriami w diagnostyce MOH są:

- 1) przewlekły charakter bólu — definiowany jako co najmniej 15 dni z bólem głowy w miesiącu;
- 2) nadużycie leków — wyrażone jako liczba dni (a nie dawka leku), w których stosowano leki przeciwbólowe (zależnie od leku lub kombinacji leków: ≥ 15 lub 10 dni w miesiącu; *patrz* tab. 1)

Tabela 1. Kryteria diagnostyczne bólu głowy z nadużycia leków na podstawie Międzynarodowej Klasyfikacji Bólów Głowy 3 beta (ICHD-3 beta) z 2013 roku (na podstawie [3])

Ból głowy występujący przez ≥ 15 dni w miesiącu u chorego z wcześniej występującym bólem głowy
Regularne nadużywanie* przez okres > 3 miesięcy jednego lub więcej leków stosowanych w celu leczenia doraźnego i/lub objawowego
Inne rozpoznanie ICHD-3 nie jest trafniejsze

*Nadużycie leków jest definiowane jako doraźne stosowanie leków przez ≥ 15 dni (paracetamol, NLPZ, kwas acetylosalicylowy) lub 10 dni w miesiącu (tryptany, pochodne ergotaminy, opioidy, złożone leki przeciwbólowe oraz inne leki, np. benzodiazepiny); ICHD-3 beta — *International Classification of Headache Disorders, 3rd edition (beta version)*; NLPZ — niesteroidowe leki przeciwzapalne

w trakcie 3-miesięcznego okresu obserwacji oraz

- 3) występowanie bólu głowy przed pojawieniem się MOH.

Przedziały czasowe ujęte w definicjach nadużycia leków określono arbitralnie i nie są oparte na formalnych dowodach naukowych.

W przypadku każdego przewlekłego bólu głowy należy ustalić, jakie leki i z jaką częstotliwością chory przyjmuje, zwłaszcza te dostępne bez recepty (OTC, *over-the-counter*). Często pacjenci samodzielnie o nich nie wspominają, nie postrzegają ich jako nadużywanych i uznają za nieznaczące dla oceny klinicznej. Tym samym współistnienie MOH z przewlekłą postacią bólu samoistnego może być przyczyną pomyłek diagnostycznych. Rozpoznanie bólu głowy poprzedzającego MOH jest bardzo istotnym kryterium, gdyż okazuje się, że codzienne przyjmowanie środków przeciwbólowych z innego powodu, na przykład przez osoby chorujące na reumatoidalne zapalenie stawów, chorobę nowotworową lub bóle kręgosłupa, nie powoduje przewlekłego bólu głowy [5].

Epidemiologia i czynniki ryzyka

Szacuje się, że z powodu MOH cierpi 1–2% populacji ogólnej i aż połowa chorych z przewlekłym bólem głowy [5–9]. Najwyższy odsetek chorych obserwowano w Rosji (7,2%) [10] i Zambii (7,1%) [11]. Liczba kobiet cierpiących z powodu MOH jest 3–4 razy większa niż mężczyzn, a średni wiek zachorowania przypada na 3.–4. dekadę życia i jest niższy niż w innych przewlekłych bólach głowy [12]. Niestety, brakuje danych epidemiologicznych z Polski, która od lat przoduje w sprzedaży leków przeciwbólowych OTC. Jak wskazują badania populacyjne i kliniczne, jest to najczęściej nadużywana przez osoby z MOH grupa farmaceutyków, choć — jak dotąd — nie udokumentowano zależności między liczbą nabywanych opakowań leku a ryzykiem wystąpienia tego typu bólu głowy [13].

Zapadalność na MOH wiąże się z uwarunkowaniami psychospołecznymi i socjoekonomicznymi, ale ze względu na przekrojowy charakter badań trudno określić, czy dany czynnik jest przyczyną, czy skutkiem. Wydaje się, że ból ten częściej występuje wśród osób zamieszkujących miasta, o niższym statusie ekonomicznym, gorzej wykształconych lub imigrantów [14, 15]. Wyjątkiem są badania w populacji duńskiej, zgodnie z którymi większa częstość dotyczy osób lepiej sytuowanych [16]. W grupie chorych z MOH

znacznie częściej można spotkać nałogowych pacjentów, osoby otyłe lub cierpiące na bezsenność [5]. Wyższe ryzyko choroby zaobserwowano u chorych ze zwiększonym poziomem lęku i depresją, skarżących się na nieprawidłowości ze strony układu mięśniowo-szkieletowego oraz ograniczoną aktywność ruchową, co jednak może bardziej odzwierciedlać trudną sytuację życiową niż być czynnikiem sprzyjającym schorzeniu [17, 18].

Patofizjologia

Patofizjologia MOH do dziś nie została w pełni wyjaśniona. Dotychczasowe badania wskazują, że u jego podłoża leży ośrodkowa dysfunkcja, zależnych od endokannabinoidów i stymulacji serotonergicznego, układu nocyceptywnego oraz układu nagrody [19]. Nadużywanie doraźnych leków przeciwbólowych u osób z zaburzoną ośrodkową modulacją bodźców bólowych powoduje odwracalne obniżenie progu bólu. Proces ten wiąże się ze zwiększonym uwalnianiem peptydu związanego z genem kalcytoniny (CGRP, *calcitonin gene-related peptide*), substancji P i syntetazy tlenu azotu w jądrach czuciowych nerwu trójdzielnego, nadwrażliwością nocyceptywnej części układu trójdzielnego na bodźce, zwiększoną pobudliwością neuronów korowych, a także zmianami w przewodnictwie dopa- i serotonergicznym, między innymi w układzie endokannabinoidowym [20–23]. Potwierdzają to wyniki funkcjonalnych badań neuroobrazowych wskazujące na ograniczony metabolizm w korze zakrętów oczodołowych oraz zmniejszoną aktywność w zależnym od dopaminy układzie mezikortykolimbicznym, który jest powiązany z układem nagrody [24, 25]. W mózgowiu chorych z MOH obserwowano zmiany morfologiczne, między innymi zmniejszoną grubość kory w lewej okolicy przedczołowej oraz jej większe pofałdowanie w przyśrodkowych częściach płatów skroniowych i w prawym biegunie potylicznym. Ta ostatnia lokalizacja wiązała się z częstszą nawrotowością MOH po odstawieniu leków [26]. Nie wiadomo jednak, czy opisywane morfologiczno-czynnościowe różnice są przyczyną czy skutkiem tego typu bólu.

Nadużycie środków przeciwbólowych jako czynnik sprawczy raczej nie budzi wątpliwości, tym bardziej że u 60–75% chorych dolegliwości ustępują lub zmniejszają się po odstawieniu leków. Jak wskazuje prospektywne badanie populacyjne, osoby, które w początkowym okresie stosowały leki przeciwbólne co najmniej raz

w tygodniu, po 11 latach obserwacji częściej cierpiały z powodu MOH [27]. Wiadomo, że przewlekłe stosowanie opioidów i tryptanów ma związek ze wzrostem w surowicy stężenia CGRP — neuropeptydu zaangażowanego w propagację neurogennego stanu zapalnego, który nasila ból głowy. Jednak MOH jest konsekwencją nadużycia leków z różnych grup, o zróżnicowanym oddziaływaniu, a to wyklucza istnienie pojedynczego, specyficznego czynnika. Z jednej strony dotychczas opisano mechanizmy predysponujące lub towarzyszące MOH. Niestety te, które u osób podatnych bezpośrednio prowadzą do schorzenia, pozostają nieznane. Z drugiej strony schorzenie to nie dotyczy wszystkich chorych z przewlekłym bólem głowy i nadużywających leków przeciwbólowych. Wiadomo, że większe predyspozycje do MOH mają osoby, u których najbliższych krewnych występował tego rodzaju ból lub problem uzależnień [17], ale ponieważ wpływ czynników genetycznych oceniano w bardzo małych grupach, wartość tych badań jest ograniczona.

Leki nadużywane w bólach głowy zwiększające ryzyko występowania MOH

Najczęściej nadużywanymi farmaceutykami są leki OTC, zwłaszcza najszerzej dostępny na świecie paracetamol (tab. 2). W odniesieniu do pozostałych leków przeciwbólowych, rekomendowanych w leczeniu ostrego bólu głowy, istnieją pewne regionalne preferencje. Pochodne ergotaminy są szeroko stosowane w krajach Ameryki Łacińskiej, natomiast w Europie i Ameryce Północnej ich stosowanie jako leków przerywających napad migreny niemal całkowicie zarzucono [28]. Z kolei opioidy i barbiturany pozostają popularnymi środkami stosowanymi w doraźnym leczeniu bólów głowy w Stanach Zjednoczonych. Choć na przełomie wieków znacznie ograniczono tam leczenie butalbitem, kwasem acetylosalicylowym czy paracetamolem, to jednak w pierwszej dekadzie XXI wieku obserwowano istotny wzrost wykorzystywania opioidów w przerywaniu napadów migrenowych, a ponadto częstsze stosowanie niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ) oraz tryptanów. Podobny trend dotyczący tryptanów opisano we Francji i krajach skandynawskich, zwłaszcza w Szwecji, w której po 2008 roku ta grupa leków znalazła się na liście środków OTC [29]. Nie wiadomo jednak, czy wpłynęło to na zwiększenie częstości MOH.

Jak wykazała metaanaliza przeprowadzona przez Thorlunda i wsp. [30], wśród chorych

Tabela 2. Leki, których nadużycie powoduje ból głowy z nadużywania leków (MOH, medication overuse headache) (na podstawie [30])

Leki, których nadużycie powoduje MOH	Procentowy udział w nadużywaniu leków przeciwbólowych
Proste leki przeciwbólowe: • paracetamol • kwas acetylosalicylowy • NLPZ	> 50%
Złożone leki przeciwbólowe	
Tryptany	10–40%
Opioidy	< 10%
Pochodne ergotaminy	3–13%
Inne: • benzodiazepiny • barbiturany • kofeina • kodeina	bd

NLPZ — niesteroidowe leki przeciwzapalne; bd — brak danych

z migreną leki przeciwbólowe i opioidy znacznie częściej niż tryptany czy pochodne ergotaminy powodują MOH. Ponieważ skuteczność opioidów w leczeniu napadu migreny czy TTH jest niewielka, a długotrwałe stosowanie sprzyja transformacji migreny epizodycznej w przewlekłą, to nie są one rekomendowane w terapii bólów głowy [31]. Ponadto leczenie MOH jako efektu nadużycia opioidów znacznie częściej niż w przypadku innych leków wymaga hospitalizacji i kończy się niepowodzeniem. Nie można wykluczyć, że u podłoża MOH z nadużycia opioidów leży ten sam mechanizm patofizjologiczny, co w indukowanej opioidami przeczulicy [32].

Odrębnym zagadnieniem jest współwystępowanie MOH i uzależnienia od leków przeciwbólowych. Uwagę zwracają patofizjologiczne podobieństwa między MOH a uzależnieniem, ponieważ w obu przypadkach dochodzi do zaburzenia funkcji układu nagrody. U niektórych chorych z MOH występują kliniczne cechy typowe dla zespołu zależności, a niemal 70% chorych spełnia kryteria klasyfikacji Amerykańskiego Towarzystwa Psychiatrycznego (DSM-IV, *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, fourth edition*) pod względem zależności lekowej [33], choć stosowanie tych kryteriów w MOH może zawyżać ilościową ocenę zjawiska [34]. Według norweskich badaczy instrumentarium stosowane w identyfi-

kacji zachowań zależnych (Skala Nasilenia Uzależnienia [SDS, *Severity of Dependence Scale*]) pozwala z wysoką czułością i specyficznością wytypować wśród chorych z przewlekłym bólem głowy subpopulację z MOH oraz przewidzieć skuteczność odstawienia leków [35–37]. Ze względu na profil farmakologiczny opioidów, kodeiny, kofeiny czy benzodiazepin chorzy z MOH nadużywający tych leków stanowią odrębną grupę, w której szczególnie często ból głowy współistnieje z zależnością lekową.

Leczenie

Sposób postępowania w terapii MOH nie jest oczywisty i stanowi temat burzliwej, nadal toczącej się debaty. Podstawą opublikowanych dotychczas rekomendacji są głównie opinie ekspertów, gdyż brakuje szeroko zakrojonych i metodologicznie wiarygodnych badań klinicznych, w których poddano by analizie różne schematy, uwzględniające zarówno typ samoistnego bólu leżącego u podstaw MOH, jak i różnice między nadużywanymi lekami [38].

Detoksykacja

Zmniejszenie ośrodkowej nadwrażliwości na bodźce bólowe po odstawieniu leków przeciwbólowych [39] sugeruje, że MOH może być chorobą uleczalną. Podstawowym krokiem powinno być zatem zaprzestanie przez chorego stosowania nadużywanych leków [40]. Wśród klinicystów nie ma jednak jednomyślności co do tego, czy odstawienie leku jest niezbędne, by uzyskać poprawę. W badaniach prowadzonych w grupie chorych z przewlekłą migreną i nadużywających leków przeciwbólowych, u których w ramach leczenia profilaktycznego zastosowano toksynę botulinową typu A [41, 42] lub topiramát [43–45], wykazano większą skuteczność leków w stosunku do placebo. W kolejnych badaniach udokumentowano jednak, że ich działanie nie było bardziej efektywne niż samo odstawienie nadużywanego leku przeciwbólowego [46, 47], co wydają się potwierdzać wyniki badania Grande i wsp. [48], w którym grupę 109 osób z MOH obserwowano przez 1,5 roku. Ponad 75% pacjentów zaprzestało nadużywania leków i w okresie obserwacji nie powróciło do niego tylko na podstawie informacji o naturze i konsekwencjach schorzenia, a u 42% chorych wzorec bólu głowy zmienił się na epizodyczny [48]. Dotychczas zgromadzono zbyt mało mocnych dowodów na poparcie skuteczności detoksykacji jako samodzielnej strategii leczeni-

czej. W większości badań skupiano się na ocenie łącznego efektu odstawienia leków przeciwbólowych i wdrożenia profilaktyki. Niestety, mimo zachęcających wyników wartość i tych projektów jest ograniczona, ponieważ w większości z nich nie uwzględniono grupy kontrolnej [49].

Pozostaje również dylemat, czy leki przeciwbólowe należy odstawić natychmiast, czy stopniowo zmniejszając dawkę. Nagłe odstawienie leku może powodować przejściowe nasilenie bólów głowy oraz inne objawy z odstawienia, takie jak: nudności, wymioty, obniżenie ciśnienia tętniczego, tachykardię, zaburzenia snu, lęk, niepokój, drażliwość, obniżony nastrój. Czas trwania objawów niepożądanych zależy od rodzaju odstawianego leku i jest najkrótszy u chorych przyjmujących tryptany (ok. 4 dni), nieco dłuższy po odstawieniu pochodnych ergotaminy (ok. 1 tygodnia) i najdłuższy w przypadku NLPZ (ok. 10 dni) [50]. Na podstawie doświadczeń klinicznych eksperci sugerują, by proste leki przeciwbólowe oraz tryptany odstawiać w sposób nagły, a stopniowo jedynie te, które mogą powodować fizyczne uzależnienie [38, 40]. W Polsce najczęściej nadużywane leki to paracetamol i NLPZ, rzadziej tryptany. Bardzo rzadko w przerywaniu napadów bólu głowy są stosowane opioidy, benzodiazepiny, a zwłaszcza barbiturany, zatem problem stopniowego wycofania tych leków wydaje się marginalny. W przypadku wystąpienia objawów z odstawienia i nasilenia bólów głowy podejmowano próby krótkotrwałej terapii kortykosteroidami — prednizolonem (60–100 mg/d. w dawkach malejących przez 6 dni) lub deksametazonem (12 mg/d. przez 5–7 dni) — połączonej z lekami przeciwwymiotnymi (metoklopramid). Niestety, jak dotąd nie przeprowadzono na tyle metodologicznie rzetelnych badań klinicznych, by wykazać jednoznaczne korzyści z takiego postępowania i opracować najskuteczniejszy algorytm takiego leczenia. W swoich zaleceniach Europejska Federacja Towarzystw Neurologicznych (EFNS, *European Federation of Neurological Societies*) sugeruje jednak, by w nasileniu bólu głowy po odstawieniu nadużywanego leku nie stosować leków zazwyczaj przyjmowanych przez chorego w celu przerwania bólu głowy, a w szczególnych przypadkach ograniczyć się do zaledwie pojedynczego podania takiego leku w formie dożyłnej [38].

Przedmiotem dyskusji stały się również warunki przeprowadzenia procedury odstawienia leku przeciwbólowego — w szpitalu czy am-

bulatoryjnie? Racjonalne jest, aby w tym czasie hospitalizować osoby nadużywające leków działających ośrodkowo i u których z większym prawdopodobieństwem wystąpią poważne objawy z odstawienia, jak również chorych ze współwystępującymi schorzeniami ogólnoustrojowymi (cukrzycą, niewydolnością narządową), z zaburzeniami natury psychologicznej oraz tych, którzy po raz kolejny poddają się terapii. To pozwala na ściśle monitorowanie przyjmowanych leków oraz natychmiastowe leczenie objawów z odstawienia, również parenteralnie. Z kolei odstawianie ambulatoryjne na pewno jest tańsze i wydaje się korzystne u osób dobrze zmotywowanych. Interesujący jest fakt, że w bezpośrednim porównaniu obie metody okazały się jednakowo skuteczne [51]. Skuteczność leczenia MOH była podobna niezależnie od tego, czy prowadził ją lekarz pierwszego kontaktu czy specjalista neurolog. Jako że w modelu skandynawskim większość chorych z MOH (80%) pozostaje z tego powodu pod stałą opieką lekarza rodzinnego, według Kristoffersena i wsp. [52, 53] oraz Jonssona i wsp. [14] podstawowa opieka ambulatoryjna jest najodpowiedniejszą w profilaktyce MOH. Nie ulega wątpliwości, że również w warunkach polskich rola lekarza rodzinnego jest kluczowa, zwłaszcza w zakresie bacznej obserwacji chorych, którzy skarżą się na częste, choć już zdiagnozowane, bóle głowy. To lekarz rodzinny jest pierwszą osobą, która może zauważyć stopniowe kształtowanie się u chorego nieprawidłowego wzorca zachowań — „boli mnie głowa → biorę tabletkę” i w odpowiednim momencie zareagować, kierując chorego do specjalisty, tak by wdrożyć leczenie profilaktyczne zanim dojdzie do przewlekłego nadużycia leków przeciwbólowych. Niestety, świadomość istnienia tego rodzaju bólu nie jest zadowalająca ani wśród lekarzy pierwszego kontaktu, ani wśród farmaceutów, a przecież to te grupy zawodowe odgrywają istotną rolę w pierwotnej i wtórnej prewencji MOH [54].

Leczenie profilaktyczne

Kolejnym nierozstrzygniętym zagadnieniem pozostaje to, czy i kiedy rozpocząć leczenie profilaktyczne — przed odstawieniem leku, jednocześnie, czy dopiero wtedy, gdy odstawienie leku nie przyniesie spodziewanego efektu [55]? Wdrażając leczenie profilaktyczne, zawsze należy uwzględnić rodzaj bólu głowy, który spowodował nadużycie leków. Na podstawie najnowszych analiz u chorych z przewlekłą migreną i MOH

najbardziej korzystne jest zastosowanie toksyny botulinowej typu A lub topiramatu (100–200 mg/d.), skuteczna jest także akupunktura. Natomiast brakuje jednoznacznych dowodów na skuteczność kwasu walproinowego, pregabaliny czy blokady lub stymulacji nerwu potylicznego większego [56–58]. Zadowalające rezultaty osiągnęto również, stosując w prewencji trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne, takie jak amitryptylina (do 75 mg/d.) lub opipramol (do 100 mg/d.). Chiang i wsp. [49] porównali wyniki badań nad strategiami terapeutycznymi w MOH i według ich opinii samo odstawienie nadużywanego leku nie jest tak efektywne, jak odstawienie z dołączeniem leku profilaktycznego lub samo wdrożenie profilaktyki. Jednak z powodu niedostatecznej liczby badań kontrolowanych za pomocą placebo nie można jednoznacznie wskazać najskuteczniejszego schematu postępowania. Podobnie umiarkowane i zindywidualizowane stanowisko w sprawie detoksykacji i profilaktyki zajął Diener [59], który, powołując się na własne obserwacje i wnioski płynące z badań farmakoklinicznych, zalecał następujący algorytm postępowania. Każdego chorego z MOH informował o konsekwencjach nadużycia leków i zachęcał do zaniechania ich stosowania, zakładając uzyskanie poprawy u około 50% chorych. Wszystkim pacjentom zalecał zmianę trybu życia — zwiększenie aktywności ruchowej, wsparcie psychologiczne, a u większości z nich wdrożył leczenie profilaktyczne bólu głowy, który doprowadził do zbyt częstego przyjmowania leków przeciwbólowych. Autor przewidywał, że leczenie to spowoduje istotne zmniejszenie częstości bólów u co najmniej 50% chorych z przewlekłą migreną i MOH. Natomiast niewielkiej grupie, w której powyższe leczenie było nieskuteczne, Diener proponował wdrożenie rygorystycznego, 5-dniowego programu detoksykacji, obejmującego również terapię behawioralną i ćwiczenia fizyczne. Przed jego ukończeniem chorzy nie stosowali leków profilaktycznych [59]. W rekomendacjach EFNS z 2011 roku również podkreśla się indywidualne podejście i sugeruje, by profilaktykę wdrożyć przed lub w momencie odstawienia leku, z zastrzeżeniem, że chory w trakcie terapii MOH powinien pozostawać w systematycznym kontakcie z lekarzem [38, 60]. Z kolei według *Danish Headache Center* oraz niektórych badaczy profilaktykę należy wprowadzić dopiero po detoksykacji, co argumentują faktem, że ponad połowa chorych nie wymaga prewencji po odstawieniu nadużywanego leku przeciwbólowego [61, 62].

Niezależnie od podejścia do zagadnień detoksykacji i prewencji wszyscy klinicyści są zgodni, że podstawowym warunkiem skutecznej terapii MOH jest uświadomienie pacjentowi natury schorzenia i ostrzeżenie go przed konsekwencjami błędnego koła nadużycia leków. Większość chorych z MOH nie wiąże częstego przyjmowania leków przeciwbólowych z coraz częstszyimi epizodami bólu głowy. Taka informacja, nawet bez podejmowania innych kroków terapeutycznych, u około 40% chorych powoduje powrót do epizodycznego wzorca bólu głowy i przynosi bardzo dobry, chociaż raczej krótkoterminowy, efekt [48, 63–65]. Duże znaczenie ma również dołączenie metod pozafarmakologicznych, zwłaszcza w przypadku nadużywania leków z powodu TTH. Jako szczególnie skuteczne wymienia się identyfikację i eliminację źródeł przewlekłego stresu oraz wypracowanie mechanizmów radzenia sobie w sytuacjach trudnych, a jeśli jest to konieczne — stosowanie wsparcia psychoterapeutycznego. Podkreśla się także korzystny wpływ fizjoterapii, systematycznej aktywności ruchowej i opanowania technik relaksacyjnych [66, 67].

Rokowanie

W pierwszym półroczu po odstawieniu leku odsetek chorych, u których objawy ustąpiły, wynosi 66–100%, a z nawrotem MOH — 13–34%. Po roku obserwacji wartości te wynosiły, odpowiednio, 60–83% i 17–43%, a po 3–4 latach, odpowiednio, 58–66% oraz 24–45% [49]. Do nawrotu choroby najczęściej dochodzi w pierwszym roku od odstawienia (94% chorych) i to właśnie ten okres ma kluczowe znaczenie pod względem rokowniczym. W części badań uwzględniano również chorych, którzy stosowali profilaktykę, co jednak nie wydaje się istotnie wpływać na trend. Czynnikiem sprzyjającym nawrotom jest rodzaj samoistnego bólu głowy, który leży u podłoża MOH. Nawrót występuje rzadziej u osób z migreną (31,5%) w porównaniu z TTH (91%) czy mieszanym (migrena z TTH) bólem głowy (70%) [68]. Jednak nie we wszystkich badaniach potwierdza się ta zależność [69, 70]. Rokowanie jest najlepsze w przypadku nadużycia tryptanów, a najgorsze w odniesieniu do prostych leków przeciwbólowych — brak poprawy lub pogorszenie po 2 miesiącach od odstawienia występowało u ponad 60% chorych. Ze względu na rozbieżne wyniki badań stosowanie pochodnych ergotaminy oraz złożonych leków przeciwbólowych pozostaje kontrowersyjne [71–73]. Istotny jest przebieg kliniczny MOH; im dłużej trwał samoistny ból głowy poprzedzający

MOH i im częściej występowały epizody bólu, tym prognoza jest mniej korzystna. Znaczenie ma także specyficzny profil psychologiczny — leczenie jest trudniejsze u chorych z osobowością zależną, hipochondryczną, paranoiczną, chorych z lękiem i/lub depresją bądź skarżących się na złą jakość snu. Na mniejszą skuteczność terapii wpływają również czynniki socjoekonomiczne, takie jak stan wolny, brak zatrudnienia, palenie tytoniu, częste spożywanie alkoholu oraz rzadkie picie kawy [74].

Podsumowanie

Dotychczas nie przeprowadzono szeroko zakrojonych, prospektywnych, randomizowanych badań klinicznych, które pozwoliłyby w sposób wiarygodny porównać różne schematy leczenia. W większości publikacji opisuje się wyniki uzyskane w małych grupach, a zróżnicowana metodologia uniemożliwia przeprowadzenie metaanalizy badań. Trudno nie odnosić się krytycznie do wniosków płynących z systematycznych przeglądów badań, których kompetentne porównanie nie jest możliwe. W ostatniej takiej pracy de Goffau i wsp. [75] wskazują na brak silnych dowodów potwierdzających skuteczność jakichkolwiek interwencji terapeutycznych (odstawienia leków, profilaktyki, a także steroidoterapii) i wyraźnie sygnalizują problem braku badań o wysokiej jakości. Otwarte pozostają pytania: czy odstawienie nadużywanego leku należy przeprowadzić w sposób nagły czy stopniowo? W jakiej sekwencji powinno się stosować poszczególne elementy terapii MOH — czy leczenie profilaktyczne włączyć przed odstawieniem nadużywanego leku, czy tylko wtedy, gdy samo odstawienie nie przyniesie spodziewanego efektu? Czy puls steroidowy zastosować w każdym przypadku, czy tylko wtedy, gdy objawy odstawienia są znacznie nasilone? Niestety, mimo podejmowanych prób, pytania te pozostają bez odpowiedzi, zwłaszcza że równoległe z wynikami potwierdzającymi skuteczność rekomendowanych dotąd metod przybywa także prac podważających ją. Wyjaśnienie wątpliwości wymaga przeprowadzenia zaprojektowanych na dużą skalę, kontrolowanych za pomocą placebo badań klinicznych z randomizacją chorych. Leczenie MOH wymaga indywidualnego podejścia — z uwzględnieniem profilu psychologicznego chorego, jego statusu socjoekonomicznego oraz obrazu klinicznego samoistnego bólu poprzedzającego MOH. Leczenie tej grupy chorych jest najlepszym dowodem na to, że medycyna niezmiennie pozostaje sztuką wykraczającą poza ramy opartego na statystyce algorytmu.

PIŚMIENNICTWO

- 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](https://doi.org/10.1177/0333102413485658), indexed in Pubmed: [23771276](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23771276/).
- Peters GA, Horton BT. Headache; with special reference to the excessive use of ergotamine tartrate and dihydroergotamine. *J Lab Clin Med*. 1950; 36(6): 972–973, indexed in Pubmed: [14795057](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14795057/).
- Headache Classification Committee of the International Headache Society. The International Classification of Headache Disorders 2nd edition. *Cephalalgia*. 2004; 24(Suppl 1): 1–160.
- Bahra A, Walsh M, Menon S, et al. Does chronic daily headache arise de novo in association with regular use of analgesics? *Headache*. 2003; 43(3): 179–190, indexed in Pubmed: [12603636](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12603636/).
- Straube A, Pfaffenrath V, Ladwig KH, et al. Prevalence of chronic migraine and medication overuse headache in Germany — the German DMKG headache study. *Cephalalgia*. 2010; 30(2): 207–213, doi: [10.1111/j.1468-2982.2009.01906.x](https://doi.org/10.1111/j.1468-2982.2009.01906.x), indexed in Pubmed: [19489879](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19489879/).
- Kulkarni GB, Rao GN, Gururaj G, et al. Headache disorders and public ill-health in India: prevalence estimates in Karnataka State. *J Headache Pain*. 2015; 16: 67, doi: [10.1186/s10194-015-0549-x](https://doi.org/10.1186/s10194-015-0549-x), indexed in Pubmed: [26197976](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26197976/).
- Colás R, Muñoz P, Temprano R, et al. Chronic daily headache with analgesic overuse: epidemiology and impact on quality of life. *Neurology*. 2004; 62(8): 1338–1342, indexed in Pubmed: [15111671](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15111671/).
- Grande RB, Aaseth K, Gulbrandsen P, et al. Prevalence of primary chronic headache in a population-based sample of 30- to 44-year-old persons. The Akershus study of chronic headache. *Neuroepidemiology*. 2008; 30(2): 76–83, doi: [10.1159/000116244](https://doi.org/10.1159/000116244), indexed in Pubmed: [18277081](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18277081/).
- Aaseth K, Grande RB, Kvaerner KJ, et al. Prevalence of secondary chronic headaches in a population-based sample of 30-44-year-old persons. The Akershus study of chronic headache. *Cephalalgia*. 2008; 28(7): 705–713, doi: [10.1111/j.1468-2982.2008.01577.x](https://doi.org/10.1111/j.1468-2982.2008.01577.x), indexed in Pubmed: [18498398](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18498398/).
- Ayzenberg I, Obermann M, Nyhuis P, et al. Central sensitization of the trigeminal and somatic nociceptive systems in medication overuse headache mainly involves cerebral supraspinal structures. *Cephalalgia*. 2006; 26(9): 1106–1114, doi: [10.1111/j.1468-2982.2006.01183.x](https://doi.org/10.1111/j.1468-2982.2006.01183.x), indexed in Pubmed: [16919061](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16919061/).
- Mbewe E, Zairethiama P, Paul R, et al. The epidemiology of primary headache disorders in Zambia: a population-based door-to-door survey. *J Headache Pain*. 2015; 16: 515, doi: [10.1186/s10194-015-0515-7](https://doi.org/10.1186/s10194-015-0515-7), indexed in Pubmed: [25916334](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25916334/).
- Jonsson P, Hedenrud T, Linde M. Epidemiology of medication overuse headache in the general Swedish population. *Cephalalgia*. 2011; 31(9): 1015–1022, doi: [10.1177/0333102411410082](https://doi.org/10.1177/0333102411410082), indexed in Pubmed: [21628444](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21628444/).
- Kristoffersen ES, Lundqvist C. Medication-overuse headache: a review. *J Pain Res*. 2014; 7: 367–378, doi: [10.2147/JPR.S46071](https://doi.org/10.2147/JPR.S46071), indexed in Pubmed: [25061336](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25061336/).
- 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](https://doi.org/10.1007/s10194-012-0432-y), indexed in Pubmed: [22427000](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22427000/).
- Hagen K, Vatten L, Stovner LJ, et al. Low socio-economic status is associated with increased risk of frequent headache: a prospective study of 22718 adults in Norway. *Cephalalgia*. 2002; 22(8): 672–679, doi: [10.1046/j.1468-2982.2002.00413.x](https://doi.org/10.1046/j.1468-2982.2002.00413.x), indexed in Pubmed: [12383064](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12383064/).
- Westergaard ML, Glümer C, Hansen EH, 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](https://doi.org/10.1016/j.pain.2014.07.002), indexed in Pubmed: [25020001](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25020001/).
- Cevoli S, Sancisi E, Grimaldi D, et al. Family history for chronic headache and drug overuse as a risk factor for headache chronification. *Headache*. 2009; 49(3): 412–418, doi: [10.1111/j.1526-4610.2008.01257.x](https://doi.org/10.1111/j.1526-4610.2008.01257.x), indexed in Pubmed: [19267785](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19267785/).
- Hagen K, Linde M, Steiner TJ, et al. 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](https://doi.org/10.1016/j.pain.2011.08.018), indexed in Pubmed: [22018971](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22018971/).
- Westergaard ML, Munksgaard SB, Bendtsen L, et al. Medication-overuse headache: a perspective review. *Ther Adv Drug Saf*. 2016; 7(4): 147–158, doi: [10.1177/2042098616653390](https://doi.org/10.1177/2042098616653390), indexed in Pubmed: [27493718](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27493718/).

20. van der Stelt M, Di Marzo V. The endocannabinoid system in the basal ganglia and in the mesolimbic reward system: implications for neurological and psychiatric disorders. *Eur J Pharmacol.* 2003; 480(1-3): 133–150, indexed in Pubmed: [14623357](#).
21. le Grand SM, Supornsilpchai W, Saengjaroenatham C, et al. Serotonin depletion leads to cortical hyperexcitability and trigeminal nociceptive facilitation via the nitric oxide pathway. *Headache.* 2011; 51(7): 1152–1160, doi: [10.1111/j.1526-4610.2011.01931.x](#), indexed in Pubmed: [21649655](#).
22. Coppola G, Currà A, Di Lorenzo C, et al. Abnormal cortical responses to somatosensory stimulation in medication-overuse headache. *BMC Neurol.* 2010; 10: 126, doi: [10.1186/1471-2377-10-126](#), indexed in Pubmed: [21192822](#).
23. Munksgaard SB, Bendtsen L, Jensen RH. Modulation of central sensitisation by detoxification in MOH: results of a 12-month detoxification study. *Cephalalgia.* 2013; 33(7): 444–453, doi: [10.1177/0333102412475235](#), indexed in Pubmed: [23431023](#).
24. Fumal A, Laureys S, Di Clemente L, et al. Orbitofrontal cortex involvement in chronic analgesic-overuse headache evolving from episodic migraine. *Brain.* 2006; 129(Pt 2): 543–550, doi: [10.1093/brain/awh691](#), indexed in Pubmed: [16330505](#).
25. Ferraro S, Grazi L, Muffatti R, et al. In medication-overuse headache, fMRI shows long-lasting dysfunction in midbrain areas. *Headache.* 2012; 52(10): 1520–1534, doi: [10.1111/j.1526-4610.2012.02276.x](#), indexed in Pubmed: [23094707](#).
26. Riederer F, Schaer M, Gantenbein AR, et al. Cortical Alterations in Medication-Overuse Headache. *Headache.* 2017; 57(2): 255–265, doi: [10.1111/head.12993](#), indexed in Pubmed: [28028803](#).
27. 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, indexed in Pubmed: [12874392](#).
28. Shand B, Goicochea MT, Valenzuela R, et al. COMOESTAS CONSORTIUM. Clinical and Demographical Characteristics of Patients with Medication Overuse Headache in Argentina and Chile: Analysis of the Latin American Section of COMOESTAS Project. *J Headache Pain.* 2015; 16: 83, doi: [10.1186/s10194-015-0561-1](#), indexed in Pubmed: [26382855](#).
29. von Euler M, Keshani S, Baatz K, et al. Utilization of triptans in Sweden; analyses of over the counter and prescription sales. *Pharmacoeconom Drug Saf.* 2014; 23(12): 1288–1293, doi: [10.1002/pds.3681](#), indexed in Pubmed: [25044442](#).
30. Thorlund K, Sun-Edelstein C, Druyts E, et al. 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](#), indexed in Pubmed: [27882516](#).
31. 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(8): 1157–1168, doi: [10.1111/j.1526-4610.2008.01217.x](#), indexed in Pubmed: [18808500](#).
32. Johnson JL, Hutchinson MR, Williams DB, et al. Medication-overuse headache and opioid-induced hyperalgesia: A review of mechanisms, a neuroimmune hypothesis and a novel approach to treatment. *Cephalalgia.* 2013; 33(1): 52–64, doi: [10.1177/0333102412467512](#), indexed in Pubmed: [23144180](#).
33. Radat F, Creac'h 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; 48(7): 1026–1036, doi: [10.1111/j.1526-4610.2007.00999.x](#), indexed in Pubmed: [18081820](#).
34. 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(6): 1334–1339, doi: [10.1016/j.pain.2011.02.014](#), indexed in Pubmed: [21396772](#).
35. Lundqvist C, Aaseth K, Grande RB, et al. The severity of dependence score correlates with medication overuse in persons with secondary chronic headaches. The Akershus study of chronic headache. *Pain.* 2010; 148(3): 487–491, doi: [10.1016/j.pain.2009.12.010](#), indexed in Pubmed: [20071079](#).
36. Lundqvist C, Benth JS, Grande RB, et al. An adapted Severity of Dependence Scale is valid for the detection of medication overuse: the Akershus study of chronic headache. *Eur J Neurol.* 2011; 18(3): 512–518, doi: [10.1111/j.1468-1331.2010.03202.x](#), indexed in Pubmed: [20825471](#).
37. Lundqvist C, Grande RB, Aaseth K, et al. Dependence scores predict prognosis of medication overuse headache: a prospective cohort from the Akershus study of chronic headache. *Pain.* 2012; 153(3): 682–686, doi: [10.1016/j.pain.2011.12.008](#), indexed in Pubmed: [22281099](#).
38. Evers S, Jensen R. European Federation of Neurological Societies. Treatment of medication overuse headache — guideline of the EFNS headache panel. *Eur J Neurol.* 2011; 18(9): 1115–1121, doi: [10.1111/j.1468-1331.2011.03497.x](#), indexed in Pubmed: [21834901](#).
39. Perrotta A, Arce-Leal N, Tassorelli C, et al. Acute reduction of anandamide-hydrolase (FAAH) activity is coupled with a reduction of nociceptive pathways facilitation in medication-overuse headache subjects after withdrawal treatment. *Headache.* 2012; 52(9): 1350–1361, doi: [10.1111/j.1526-4610.2012.02170.x](#), indexed in Pubmed: [22670561](#).
40. Kristoffersen ES, Lundqvist C. Medication-overuse headache: epidemiology, diagnosis and treatment. *Ther Adv Drug Saf.* 2014; 5(2): 87–99, doi: [10.1177/2042098614522683](#), indexed in Pubmed: [25083264](#).
41. Aurora SK, Dodick DW, Turkel CK, et al. PREEMPT 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](#), indexed in Pubmed: [20647170](#).
42. Diener HC, Dodick DW, Aurora SK, et al. 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): 804–814, doi: [10.1177/0333102410364677](#), indexed in Pubmed: [20647171](#).
43. Diener HC, Bussone G, Van Oene JC, et al. TOPMAT-MIG-201 (TOP-CHROME) Study Group. Topiramate reduces headache days in chronic migraine: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Cephalalgia.* 2007; 27(7): 814–823, doi: [10.1111/j.1468-2982.2007.01326.x](#), indexed in Pubmed: [17441971](#).
44. Silberstein SD, Lipton RB, Dodick DW, et al. Topiramate Chronic Migraine Study Group. Efficacy and safety of topiramate for the treatment of chronic migraine: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Headache.* 2007; 47(2): 170–180, doi: [10.1111/j.1526-4610.2006.00684.x](#), indexed in Pubmed: [17300356](#).
45. Diener HC, Dodick DW, Goadsby PJ, et al. Utility of topiramate for the treatment of patients with chronic migraine in the presence or absence of acute medication overuse. *Cephalalgia.* 2009; 29(10): 1021–1027, doi: [10.1111/j.1468-2982.2009.01859.x](#), indexed in Pubmed: [19735529](#).
46. Munksgaard SB, Bendtsen L, Jensen RH. Detoxification of medication-overuse headache by a multidisciplinary treatment programme is highly effective: a comparison of two consecutive treatment methods in an open-label design. *Cephalalgia.* 2012; 32(11): 834–844, doi: [10.1177/0333102412451363](#), indexed in Pubmed: [22751965](#).
47. Rossi P, Faroni JV, Nappi G. Short-term effectiveness of simple advice as a withdrawal strategy in simple and complicated medication overuse headache. *Eur J Neurol.* 2011; 18(3): 396–401, doi: [10.1111/j.1468-1331.2010.03157.x](#), indexed in Pubmed: [20629723](#).
48. Grande RB, Aaseth K, Benth JS, et al. Reduction in medication-overuse headache after short information. The Akershus study of chronic headache. *Eur J Neurol.* 2011; 18(1): 129–137, doi: [10.1111/j.1468-1331.2010.03094.x](#), indexed in Pubmed: [20528911](#).
49. Chiang CC, Schwedt TJ, Wang SJ, et al. Treatment of medication-overuse headache: A systematic review. *Cephalalgia.* 2016; 36(4): 371–386, doi: [10.1177/0333102415593088](#), indexed in Pubmed: [26122645](#).
50. Limmroth V, Katsarava Z, Fritsche G, et al. Clinical features of withdrawal headache following overuse of triptans and other headache drugs. *Neurology.* 2001; 57(9): 1694–1698, indexed in Pubmed: [11706113](#).
51. Grazi L, Andrasik F, Usai S, et al. In-patient vs. day-hospital withdrawal treatment for chronic migraine with medication overuse and disability assessment: results at one-year follow-up. *Neurol Sci.* 2008; 29(Suppl 1): S161–S163, doi: [10.1007/s10072-008-0913-6](#), indexed in Pubmed: [18545923](#).
52. Kristoffersen ES, Straand J, Benth JS, et al. Study protocol: brief intervention for medication overuse headache — a double-blinded cluster randomised parallel controlled trial in primary care. *BMC Neurol.* 2012; 12: 70, doi: [10.1186/1471-2377-12-70](#), indexed in Pubmed: [22883540](#).
53. Kristoffersen ES, Aaseth K, Grande RB, et al. Management of secondary chronic headache in the general population: the Akershus study of chronic headache. *J Headache Pain.* 2013; 14: 5, doi: [10.1186/1129-2377-14-5](#), indexed in Pubmed: [23565808](#).
54. Hedenrud T, Babic N, Jonsson P. Medication overuse headache: self-perceived and actual knowledge among pharmacy staff. *Headache.* 2014; 54(6): 1019–1025, doi: [10.1111/head.12350](#), indexed in Pubmed: [24766349](#).
55. Landy SH, Baker JD. Divalproex ER prophylaxis in migraineurs with probable chronic migraine and probable medication-overuse headache: a case series. *Pain Pract.* 2004; 4(4): 292–294, doi: [10.1111/j.1533-2500.2004.04404.x](#), indexed in Pubmed: [17173610](#).

56. Rizzato B, Leone G, Misaggi G, et al. Efficacy and tolerability of pregabalin versus topiramate in the prophylaxis of chronic daily headache with analgesic overuse: an open-label prospective study. *Clin Neuropharmacol*. 2011; 34(2): 74–78, doi: [10.1097/WNF.0b013e318210ecc9](https://doi.org/10.1097/WNF.0b013e318210ecc9), indexed in Pubmed: [21412201](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21412201/).
57. Serra G, Marchioretto F. Occipital nerve stimulation for chronic migraine: a randomized trial. *Pain Physician*. 2012; 15(3): 245–253, indexed in Pubmed: [22622909](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22622909/).
58. Tobin JA, Flitman SS. Occipital nerve blocks: effect of symptomatic medication: overuse and headache type on failure rate. *Headache*. 2009; 49(10): 1479–1485, doi: [10.1111/j.1526-4610.2009.01549.x](https://doi.org/10.1111/j.1526-4610.2009.01549.x), indexed in Pubmed: [19912347](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19912347/).
59. Diener HC. Detoxification for medication overuse headache is not necessary. *Cephalalgia*. 2012; 32(5): 423–427, doi: [10.1177/0333102411425867](https://doi.org/10.1177/0333102411425867), indexed in Pubmed: [22127226](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22127226/).
60. Tepper SJ. Medication-overuse headache. *Neurology*. 2012; 81: e1–e2.
61. Munksgaard SB, Jensen RH. Medication overuse headache. *Headache*. 2014; 54(7): 1251–1257, doi: [10.1111/head.12408](https://doi.org/10.1111/head.12408), indexed in Pubmed: [24990298](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24990298/).
62. Rossi P, Jensen R, Nappi G, et al. COMOESTAS Consortium. A narrative review on the management of medication overuse headache: the steep road from experience to evidence. *J Headache Pain*. 2009; 10(6): 407–417, doi: [10.1007/s10194-009-0159-6](https://doi.org/10.1007/s10194-009-0159-6), indexed in Pubmed: [19802522](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19802522/).
63. Krymchantowski AV, Moreira PF. Out-patient detoxification in chronic migraine: comparison of strategies. *Cephalalgia*. 2003; 23(10): 982–993, doi: [10.1046/j.1468-2982.2003.00648.x](https://doi.org/10.1046/j.1468-2982.2003.00648.x), indexed in Pubmed: [14984232](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14984232/).
64. Rossi P, Di Lorenzo C, Faroni J, et al. 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): 1097–1105, doi: [10.1111/j.1468-2982.2006.01175.x](https://doi.org/10.1111/j.1468-2982.2006.01175.x), indexed in Pubmed: [16919060](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16919060/).
65. Kristoffersen ES, Straand J, Vetvik KG, et al. Brief intervention by general practitioners for medication-overuse headache, follow-up after 6 months: a pragmatic cluster-randomised controlled trial. *J Neurol*. 2016; 263(2): 344–353, doi: [10.1007/s00415-015-7975-1](https://doi.org/10.1007/s00415-015-7975-1), indexed in Pubmed: [26645391](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26645391/).
66. Luedtke K, Allers A, Schulte LH, et al. Efficacy of interventions used by physiotherapists for patients with headache and migraine-systematic review and meta-analysis. *Cephalalgia*. 2016; 36(5): 474–492, doi: [10.1177/0333102415597889](https://doi.org/10.1177/0333102415597889), indexed in Pubmed: [26229071](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26229071/).
67. Kaiser RS, Mooreville M, Kannan K. Psychological Interventions for the Management of Chronic Pain: a Review of Current Evidence. *Curr Pain Headache Rep*. 2015; 19(9): 43, doi: [10.1007/s11916-015-0517-9](https://doi.org/10.1007/s11916-015-0517-9), indexed in Pubmed: [26209170](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26209170/).
68. Katsarava Z, Muessig M, Dzagnidze A, et al. Medication overuse headache: rates and predictors for relapse in a 4-year prospective study. *Cephalalgia*. 2005; 25(1): 12–15, doi: [10.1111/j.1468-2982.2004.00789.x](https://doi.org/10.1111/j.1468-2982.2004.00789.x), indexed in Pubmed: [15606564](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15606564/).
69. Hagen K, Albretsen C, Vilming ST, et al. Management of medication overuse headache: 1-year randomized multicentre open-label trial. *Cephalalgia*. 2009; 29(2): 221–232, doi: [10.1111/j.1468-2982.2008.01711.x](https://doi.org/10.1111/j.1468-2982.2008.01711.x), indexed in Pubmed: [18823363](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18823363/).
70. Sances G, Ghiotto N, Galli F, et al. Risk factors in medication-overuse headache: a 1-year follow-up study (care II protocol). *Cephalalgia*. 2010; 30(3): 329–336, doi: [10.1111/j.1468-2982.2009.01934.x](https://doi.org/10.1111/j.1468-2982.2009.01934.x), indexed in Pubmed: [19614697](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19614697/).
71. Zidverc-Trajkovic J, Pekmezovic T, Jovanovic Z, et al. Medication overuse headache: clinical features predicting treatment outcome at 1-year follow-up. *Cephalalgia*. 2007; 27(11): 1219–1225, doi: [10.1111/j.1468-2982.2007.01432.x](https://doi.org/10.1111/j.1468-2982.2007.01432.x), indexed in Pubmed: [17888081](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17888081/).
72. Fontanillas N, Colás R, Muñoz P, et al. Long-term evolution of chronic daily headache with medication overuse in the general population. *Headache*. 2010; 50(6): 981–988, doi: [10.1111/j.1526-4610.2010.01629.x](https://doi.org/10.1111/j.1526-4610.2010.01629.x), indexed in Pubmed: [20236336](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20236336/).
73. Sances G, Ghiotto N, Galli F, et al. Risk factors in medication-overuse headache: a 1-year follow-up study (care II protocol). *Cephalalgia*. 2010; 30(3): 329–336, doi: [10.1111/j.1468-2982.2009.01934.x](https://doi.org/10.1111/j.1468-2982.2009.01934.x), indexed in Pubmed: [19614697](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19614697/).
74. Sances G, Galli F, Ghiotto N, et al. Factors associated with a negative outcome of medication-overuse headache: a 3-year follow-up (the 'CARE' protocol). *Cephalalgia*. 2013; 33: 431–443.
75. de Goffau MJ, Klaver ARE, Willemsen MG, et al. The effectiveness of treatments for patients with medication overuse headache: a systematic review and meta-analysis. *J Pain*. 2016 [Epub ahead of print], doi: [10.1016/j.jpain.2016.12.005](https://doi.org/10.1016/j.jpain.2016.12.005), indexed in Pubmed: [28007591](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28007591/).