

Glavobolja uzrokovana prekomjernim uzimanjem lijekova

Medication Overuse Headache

KORALJKA BAČIĆ BARONICA

Klinika za neurologiju, KB Sveti Duh, Zagreb; Klinika za neurologiju i neurokirurgiju Medicinskog fakulteta Sveučilišta J. J. Strossmayera, Osijek

SAŽETAK _____ Glavobolja uzrokovana prekomjernim uzimanjem lijekova je sekundarna glavobolja kod bolesnika s prethodno prisutnom primarnom glavoboljom koja je prisutna 15 i više dana mjesečno, a nastaje kao posljedica prekomjerne redovite uporabe akutne i/ili simptomatske terapije za glavobolje 10 ili 15 dana na mjesec i više, ovisno o uzimanom lijeku tijekom više od tri mjeseca. Glavobolja uzrokovana prekomjernom uporabom lijekova predstavlja veliki medicinski problem s obzirom na to da je sve učestalija i predstavlja terapijski izazov, ali i socioekonomski problem jer narušava kvalitetu života bolesnika i prouzrokuje značajne troškove samom bolesniku, no i društvu u cjelini. U prevenciji nastanka važno je educirati bolesnike, ali i liječnike i ljekarnike o opasnosti prekomjernog uzimanja lijekova koje može dovesti do novonastale glavobolje, dok je u liječenju najvažnije reducirati ili potpuno prekinuti uzimanje lijeka koji je doveo do glavobolje, a često je važno i uvesti profilaktičku terapiju za primarnu glavobolju u podlozi. Nakon uspješnog liječenja važno je daljnje praćenje bolesnika radi prevencije recidiva.

KLJUČNE RIJEČI: glavobolja, prekomjerno uzimanje lijekova, kvaliteta života, edukacija bolesnika, praćenje bolesnika

SUMMARY _____ Medication overuse headache is a secondary headache occurring 15 or more days/month in a patient with a pre-existing primary headache and developing as a consequence of regular overuse of acute or symptomatic headache medication (10 to 15 or more days/month, depending on the medication) for more than 3 months. Medication overuse headache is a grave medical problem since it becomes more and more frequent, but it also represents a serious socioeconomic problem since it negatively affects patient quality of life and is a substantial financial burden not just for the patient but for the economy in general. Medication overuse headache can be prevented by education of patients as well as doctors and pharmacists about the headache as a consequence of medication overuse. The most important step in therapy is reduction or complete withdrawal of medication that caused the medication overuse headache. Introducing prophylactic therapy for primary headache is also very useful. Close follow-up of patients after therapy warrants prevention of relapses.

KEY WORDS: headache, medication overuse, quality of life, patient education, patient monitoring



U trećem izdanju Međunarodne klasifikacije glavobolja (engl. *The International Classification of Headache Disorders*, ICHD-3) koji izdaje Međunarodno društvo za glavobolje (engl. *The International Headache Society*) objavljenom 2018., glavobolja uzrokovana prekomjernom uporabom lijekova (GUPUL) definira se kao sekundarna glavobolja kod bolesnika s prethodno prisutnom primarnom glavoboljom koja je prisutna 15 i više dana mjesečno, a nastaje kao posljedica prekomjerne redovite uporabe akutne i/ili simptomatske terapije za glavobolje i to 10 ili 15 dana na mjesec i više, ovisno o uzimanom lijeku tijekom više od tri mjeseca (1).

U tablici 1. navedeni su ICHD kriteriji za dijagnozu GUPUL-a (1). Glavobolja uzrokovana prekomjernim uzimanjem lijekova predstavlja veliki medicinski problem s obzirom na to da se javlja sve učestalije, dijagnosticira se nedovoljno i predstavlja terapijski izazov. GUPUL predstavlja i veliki socioekonomski problem zbog značajno narušene kvalitete života bolesnika kao i zbog činjenice da predstavlja velik ekonomski teret za pojedinca, ali i društvo u cjelini (2 – 4). Troškovi

vezani uz GUPUL značajno su viši nego troškovi vezani za tenzijsku glavobolju i migrenu. Procijenjeni ukupni trošak GUPUL-a u Europskoj uniji za 2011. bio je 37 milijardi eura, u što je uračunat direktni trošak dijagnostike i liječenja koji čini samo oko 10 %, a indirektni troškovi uslijed izostanaka s posla i smanjene produktivnosti iznose 90 % navedenog iznosa (5, 6). Procjenjuje se da u svijetu ima 65 000 000 bolesnika s kroničnom glavoboljom i GUPUL-om. Kod bolesnika s kroničnom glavoboljom, primjerice, kroničnom migrenom prevalencija GUPUL-a je do 70 % (7). Ispitivanje u više europskih zemalja pokazalo je da je učinak GUPUL-a na osobu veći od učinka migrena i tenzijskih glavobolja. Bolesnici s GUPUL-om javili su veći učinak GUPUL-a na obrazovanje, karijeru i zaradu, kao i veći utjecaj na produktivnost, kućanske poslove i socijalne aktivnosti u odnosu na bolesnike s migrenom i tenzijskom glavoboljom (3, 4, 8).

Glavobolju uzrokovanu prekomjernom uporabom lijekova dijelimo na jednostavni i složeni oblik prema kriterijima navedenim u tablici 2. (9).

TABLICA 1. Kriteriji za dijagnozu GUPUL-a prema ICHD-3 (engl. *The International Classification of Headache Disorders*)

A. Glavobolja prisutna 15 i više dana mjesečno kod bolesnika s od ranije poznatom glavoboljom
B. Redovita prekomjerna uporaba duže od 3 mjeseca jednog ili više lijekova korištenih za akutno i/ili simptomatsko liječenje glavobolje: 10 i više dana: – triptani – opioidi – ergotamini – kombinirani analgetici 15 i više dana: – jednostavni analgetici (nesteroidni antireumatici, paracetamol, acetilsalicilna kiselina)
C. Ne postoji bolja dijagnoza prema ICHD-3 dijagnostičkim kriterijima

Prilagođeno prema ref. 1.

Epidemiologija

Glavobolja uzrokovana prekomjernom uporabom lijekova čest je, no nedovoljno prepoznat entitet. Prevalencija u Europi u općoj populaciji je 1 – 2 % (10, 11). Češće se javlja u mlađoj i srednjoj odrasloj dobi i češće kod žena s omjerom žena i muškaraca 3,5 : 1 (10, 11). Incidencija je najviša u dobi od 40. do 50. godine života (12, 13). Ispitivanja pokazuju da od bolesnika s kroničnim primarnim glavoboljama 11 – 70 % razvije GUPUL (14, 15). Kod 80 % bolesnika s GUPUL-om osnovna glavobolja je migrena, dok su ostale primarne glavobolje poput tenzijske ili *cluster* glavobolje rjeđe (16). Najčešće razvoj GUPUL-a prolazi neprepoznat uslijed činjenice da se bolesnici često uopće ne javljaju liječniku, nego sami uzimaju bezreceptne lijekove. S vremenom ulaze u začarani krug uzimanja sve više lijekova i sve veće učestalosti glavobolja zbog kojih posljedično uzimaju još više lijekova. Važno je napomenuti da je GUPUL još uvijek i slabije dijagnosticiran na razini primarne, pa čak i sekundarne zdravstvene zaštite, dok na razini tercijarne zdravstvene zaštite u specijaliziranim ambulancama i centrima za glavobolje u Europi do 30 % bolesnika ima GUPUL, a u SAD-u čak do 50 %.

Etiologija

GUPUL mogu izazvati sve grupe lijekova koje se koriste kao simptomatska analgetska terapija u liječenju glavobolja. Čak do 70 % bolesnika koristi više od jedne vrste lijeka za simptomatsku terapiju glavobolje (do najviše 7), prosječni broj tableta dnevno je 5, a kreće se u rasponu od 1 do čak 30 tableta dnevno (17). Najčešće bolesnici koriste paracetamol ili kombinaciju paracetamola s kofeinom i kodeinom koju kupuju sami bez konzultacije s liječnikom. Navedena je kombinacija posebno opasna zbog kodeinske komponente koja može izazvati ovisnost. Relativno rijetko GUPUL uzrokuju nesteroidni protuupalni lijekovi. Iako se navedeni lijekovi često koriste, potrebno je dulje vrijeme prekomjerne uporabe kako bi se razvio GUPUL u odnosu, primjerice, na triptane (4,8 godina naspram 1,7 godina) (18). Danas su trip-

tani najčešći uzrok GUPUL-a u Europi, dok su to ranije bili ergotaminski preparati koji su se prestali koristiti zbog ozbiljnih nuspojava, no koriste se i danas u zemljama slabijega ekonomskog statusa u kojima su često uzrok GUPUL-a, kao i NSAR. U Sjedinjenim Američkim Državama čest uzrok je i prekomjerna uporaba barbiturata i opioida (12). Od predisponirajućih čimbenika najvažniji su prethodno prisutna primarna glavobolja u anamnezi i to najčešće migrena, a potom tenzijska glavobolja, rijetko *cluster* glavobolja. U čimbenike rizika za razvoj GUPUL-a ubrajaju se prisutnost drugih bolnih stanja, uporaba sedativa, psihijatrijski komorbiditeti, ženski spol, pušenje, neadekvatno liječenje i česte glavobolje, fizička neaktivnost, pretilost, sklonost ovisnosti i niži socioekonomski status (10).

Patofiziologija

Patofiziološki mehanizam nastanka glavobolje uzrokovane prekomjernom uporabom lijekova nije još u potpunosti razjašnjen. Dosadašnja ispitivanja ukazuju na promjene u sustavu procesuiranja boli i sustavu povezanom s nagrađivanjem (19). Prema današnjim saznanjima o patofiziologiji primarnih glavobolja ključni moment predstavlja aktivacija trigeminalnog sustava uz nastanak periferne i centralne senzitivacije (20, 21). Kod bolesnika s GUPUL-om nađene su promjene u percepciji boli u usporedbi sa zdravim ispitanicima što ukazuje na postojanje centralne senzitivacije. Dokazano je da su bolesnici s GUPUL-om osjetljiviji na bol uzrokovanu pritiskom u odnosu na bolesnike s migrenom i tenzijskom glavoboljom (22, 23). Ispitivanja na animalnim modelima upućuju na ulogu pojačane ekspresije 5HT-2A receptora u talamusu, pojačanu ekspresiju CGRP-a (engl. *calcitonin gene-related peptide*, peptida povezanog s kalcitoninskim genom), tvari P i sniženje nociceptivnog praga u trigeminalnom gangliju, kao i u spinalnoj jezgri trigeminalnog živca. Kod ljudi su dokazane strukturalne promjene u orbitofrontalnom korteksu kao i normalizacija snižene funkcionalne povezanosti nakon detoksikacije, odnosno prekida uzimanja lijeka koji je doveo do razvoja

TABLICA 2. Klinički kriteriji za definiciju jednostavnog i složenog GUPUL-a

JEDNOSTAVNI GUPUL	SLOŽENI GUPUL
1. bez značajne i komplicirane medicinske bolesti	1. prisutna značajna i komplicirana medicinska bolest
2. bez trenutnoga psihijatrijskoga komorbiditeta	2. trenutni psihijatrijski poremećaj
3. blagi/odsutni psihosocijalni i okolišni problemi	3. umjereni/teški psihosocijalni i okolišni problemi
4. relativno manje doze lijekova	4. svakodnevno ili gotovo svakodnevno uzimanje više doza simptomatskih lijekova ili uzimanje lijekova unaprijed/preuranjeno
5. bez prethodnoga detoksikacijskog liječenja	5. povijest relapsa bolesti
6. bez preuranjenog uzimanja simptomatske terapije	

GUPUL-a. Korištenjem neuroslikovnih metoda dokazano je da je GUPUL povezan s atipičnom strukturom i funkcijom područja mozga odgovornih za procesuiranje boli kao i dijelovima koji se vežu uz ovisnost. Ispitivanja su pokazala da nakon prekida uzimanja prekomjerno korištenog lijeka i regresije GUPUL-a dolazi do normalizacije strukture i funkcije područja povezanih s procesuiranjem boli, dok su neke od promjena u dijelovima povezanim s ovisnošću perzistirale, što može upućivati da neke značajke mozga mogu određene osobe predodrediti za razvoj prekomjernoga korištenja lijekova i razvoj GUPUL-a (24).

Neuroslikovnim metodama pokazano je da su strukturalne promjene u talamusu, inzuli i drugim područjima reverzibilne, dok su neke, primjerice, u orbitofrontalnom korteksu ireverzibilne (20, 25, 26).

Provedeno je puno istraživanja o mogućim genetskim utjecajima te su ispitivani deseci genskih polimorfizama u 33 gena vezana za metabolizam lijekova, ovisnost o lijekovima, serotoninergičku i dopaminergičku transmisiju te CGRP (27). Ispitivanja su povezala polimorfizme gena za katekol-O-metiltransferazu (engl. *catechol-O-methyltransferase*, COMT), angiotenzin-konvertirajući enzim (engl. *angiotensin-converting enzyme*, ACE), neurotrofni moždani faktor (engl. *brain-derived neurotrophic factor*, BDNF) i serotoninški transporter s povećanim rizikom razvoja GUPUL-a (28 – 31). Dokazano je da se GUPUL javlja samo u onih bolesnika koji imaju prethodnu primarnu glavobolju u anamnezi i da kod njih može nastati i ako uzimaju analgetike za neko drugo bolno stanje, a ne nužno zbog glavobolje (32). Dakle, kod bolesnika koji nemaju glavobolju nije zabilježena pojava GUPUL-a usprkos učestalom uzimanju NSAR-a zbog drugih bolnih stanja. Također, poznato je da je više od polovice bolesnika ovisno o lijeku koji prekomjerno uzimaju, no točnu povezanost s poremećajem ovisnosti treba još detaljnije ispitati. Među komorbiditetima su česti

anksioznost i depresija koje su značajno češće kod osoba s kroničnim glavoboljama (32 – 34).

Klinička slika

Klinička slika GUPUL-a je heterogena. Najčešće se prezentira kao glavobolja migrenskog ili tenzijskog tipa ovisno o primarnoj glavobolji koja je u podlozi i ovisno o vrsti prekomjerno korištenog lijeka (35). Glavobolja može imati karakteristike migrene što je češće kod prekomjernog uzimanja triptana ili pak karakteristike tenzijske glavobolje češće kod korištenja NSAR-a i ergotaminskih preparata. GUPUL je prema definiciji sekundarna glavobolja kroničnog tipa, prisutna je svakodnevno ili gotovo svakodnevno. Za dijagnostiku je najvažniji anamnestički podatak o promjeni u frekvenciji, intenzitetu ili nekim drugim značajkama od ranije postojeće primarne glavobolje poput lokalizacije i kvalitete boli, što upućuje na važnost dobro uzete anamneze. Kod većine bolesnika glavobolju prati i poremećaj spavanja koji je moguće izazvan kofeinom iz kombiniranih pripravaka, no moguć je i u sklopu sustezanja zbog neuzimanja lijekova tijekom noći (36). Uz glavobolju su često prisutne anksioznost i depresija. Važno je naglasiti da bolesnici mogu imati i autonomne simptome koji se inače javljaju u nekim primarnim, ali i sekundarnim glavoboljama. Navedeni se autonomni simptomi kod GUPUL-a često javljaju u sklopu apstinencijskog sindroma (36).

Dijagnostika

Problem u dijagnostici GUPUL-a je što se veliki broj bolesnika ne javlja liječniku jer se liječe sami uglavnom bezreceptnim lijekovima i ulaze u već spomenuti začarani krug sve češćeg uzimanja lijekova koji samo pogoršavaju učestalost glavobolje. Bolesnici često „lutaju“ od jednog do drugog specijaliste i nerijetko budu upućivani na psihološku procjenu ili im se radi nepotrebna dijagnostička obrada. Ispitivanja

TABLICA 3. Podtipovi glavobolje uzrokovane prekomjernom uporabom lijekova

Uporaba \geq 10 dana mjesečno
glavobolja zbog prekomjernoga korištenja ergotamina
glavobolja zbog prekomjernoga korištenja triptana
glavobolja zbog prekomjernoga korištenja opioida
glavobolja zbog prekomjernoga korištenja kombiniranih analgetika
glavobolja zbog korištenja više vrsta lijekova koji se individualno ne koriste prekomjerno
glavobolja zbog nespecificiranoga ili neverificiranoga prekomjernoga korištenja više vrsta lijekova
glavobolja zbog drugih lijekova
Uporaba \geq 15 dana mjesečno
glavobolja zbog prekomjernoga korištenja neopioidnih analgetika (paracetamol, nesteroidni protuupalni lijekovi, acetilsalicilna kiselina...)

su pokazala da bolesnik s GUPUL-om prosječno posjeti 5,5 različitih specijalista koji propišu 8,6 različitih terapija. Najvažniji korak u dijagnostici GUPUL-a je upravo detaljna anamneza kojom se detektira promjena u karakteristikama od ranije postojeće glavobolje nakon koje je obavezno pitanje o korištenju lijekova. Važno je odrediti koje sve lijekove uzima bolesnik imajući na umu da većina uzima više od jednog lijeka, a najvažniji je podatak o učestalosti uzimanja lijekova, odnosno broju dana (broj dana mjesečno), dok je broj tableta, odnosno sama količina lijeka manje važna. Nužno je dakle svakog bolesnika s kroničnom glavoboljom, posebno onog s povećanjem frekvencije i/ili promjenom drugih karakteristika postojeće primarne glavobolje, ispitati o vrsti i učestalosti uzimanja lijekova. Iz kriterija za dijagnozu GUPUL-a vidljivo je da je pri korištenju jednostavnih analgetika i NSAR-a potrebno uzimanje 15 i više dana mjesečno, a za triptane, kombinirane analgetike i opioide, kao i za bilo koju kombinaciju navedenih lijekova 10 i više dana mjesečno (1). Kao što je već rečeno, vrijeme potrebno za razvoj GUPUL-a ovisi i o vrsti lijeka koji se prekomjerno koristi i najkraće je pri uporabi triptana, a najduže kod uporabe NSAR-a (18). Uz ispunjene ICHD-3 dijagnostičke kriterije nužno je da bolesnik nema ispada u neurološkom statusu koji mogu upućivati na neku drugu sekundarnu glavobolju. Dakle, dijagnoza se postavlja na temelju anamneze i kliničkog pregleda uz zadovoljavanje postojećih kriterija i uz isključenje drugih dijagnoza (1).

Prema ICHD-u preporučeno je navesti i podtip GUPUL-a ovisno o vrsti prekomjerno korištenog lijeka (tablica 3.) (1).

Liječenje

Prije svega važno je naglasiti da se GUPUL može i treba prevenirati. U tu svrhu potrebno je povećanje svijesti javnosti,

ali i ljekarnika i liječnika o opasnosti prekomjernog uzimanja analgetika i mogućnosti razvoja GUPUL-a. Liječnici bi također trebali identificirati bolesnike s rizikom razvoja GUPUL-a koje je potrebno dodatno savjetovati o mogućem riziku. Europska neurološka akademija savjetuje praćenje bolesnika koji imaju rizik nastanka GUPUL-a kod liječnika obiteljske medicine ili neurologa, idealno svakih 3 – 6 mjeseci (10).

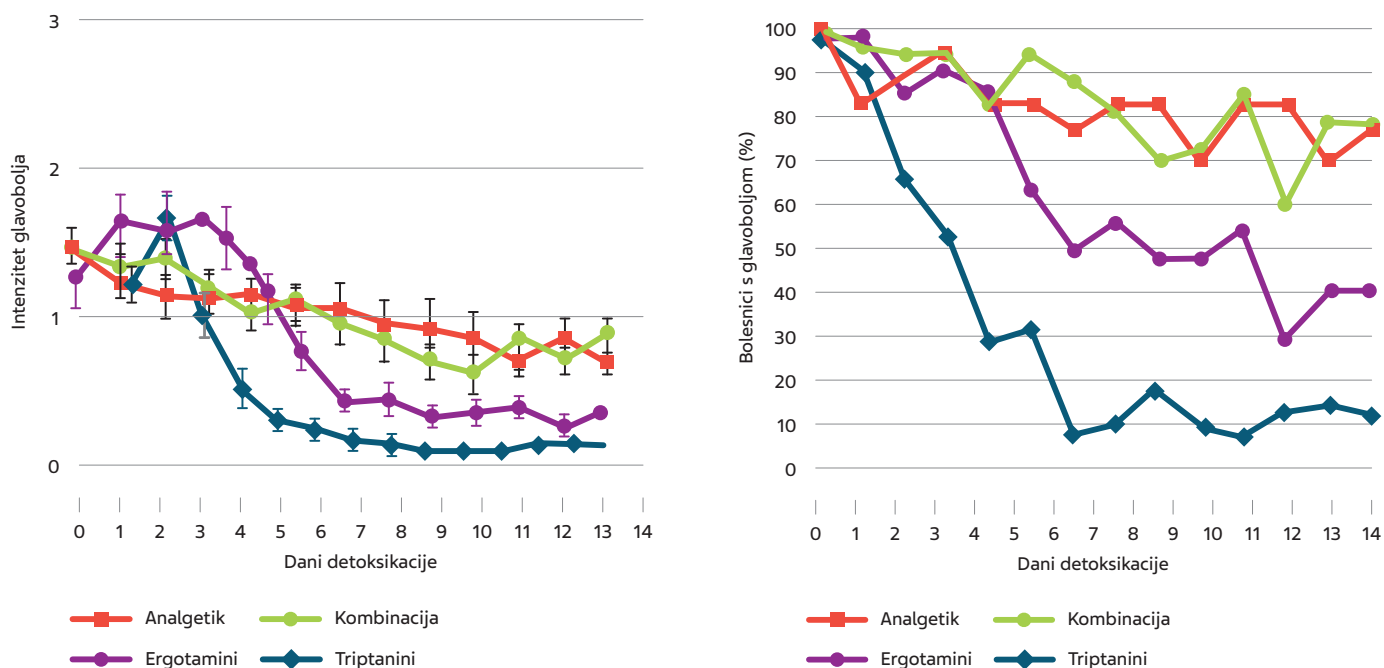
Prema Smjernicama Europske neurološke akademije pristup liječenju bolesnika s GUPUL-om treba biti multidisciplinarni. U liječenju bi trebao sudjelovati tim sastavljen od neurologa ili specijalista u liječenju boli i bihevioralnog psihologa (10). Neki specijalizirani centri u svijetu imaju i radnog terapeuta te specijalno educiranu medicinsku sestru. Cilj terapije GUPUL-a je nestanak glavobolje ili redukcija u frekvenciji glavobolje za više od 50 %.

U liječenju GUPUL-a postoji nekoliko ključnih koraka koji su važni za uspješno liječenje kao i za prevenciju recidiva:

1. edukacija bolesnika o načinu nastanka GUPUL-a i važnosti prestanka uzimanja uzročnog lijeka
2. nagli ili postupni prekid uzimanja uzročnog lijeka (detoksikacija)
3. primjena simptomatske terapije tijekom detoksikacije po potrebi (engl. *bridging*)
4. uspostava novog režima liječenja – profilaktička terapija i simptomatska terapija primarne glavobolje
5. praćenje i ponovna procjena glavobolje kako bi se osigurala prevencija recidiva.

Prvi je korak edukacija bolesnika o načinu nastanka GUPUL-a i nužnosti redukcije uporabe simptomatskih lijekova. Prema Smjernicama Europske neurološke akademije samo savjet je dovoljan kod bolesnika koji prekomjerno uzi-

SLIKA 1. Redukcija glavobolja uslijed prekida uzimanja simptomatske terapije za glavobolju



Prilagođeno prema ref. 2.

maju triptane ili jednostavne analgetike i koji nemaju psihijatrijskih komorbiditeta. Kod bolesnika koji prekomjerno uzimaju opijate, trankvilizatore ili barbiturate ili onih koji su imali relapse, savjet nije dovoljan i takve bolesnike treba uputiti liječniku specijaliziranom za liječenje glavobolja (10). Drugi i najvažniji korak u liječenju je prestanak uzimanja uzročnog lijeka koji nazivamo detoksikacija. Iako nedostaje randomiziranih kliničkih ispitivanja, opći konsenzus je da je prekid uzimanja lijekova učinkovit i vrlo važan. Jedni zagovaraju nagli potpuni prekid nakon čega je dopušteno uzimati drugi analgetik najviše dva dana u tjednu, dok su drugi skloniji postepenom prekidu gdje se postupno smanjuje doza uzročnog lijeka uz uvođenje drugog tijekom najviše dva dana u tjednu (37). Jedna je randomizirana kontrolirana studija dokazala da je upravo nagli prekid uzimanja lijekova najučinkovitiji kod jednostavnog GUPUL-a (38). Nagli prestanak ili redukcija uzimanja prekomjerno korištenog lijeka moguć je kod bolesnika koji su koristili jednostavne analgetike, ergotske preparate ili triptane. Kod bolesnika s dugotrajnim prekomjernim uzimanjem opioida, barbiturata ili benzodiazepina preporuča se postepeno snižavanje doze zbog moguće pojave simptoma sustezanja. Kod takvih bolesnika savjetuje se prema Smjernicama Europske neurološke akademije postupno smanjenje doze do potpunog ukidanja uz istovremeno uvođenje drugog lijeka (10). U sklopu sindroma sustezanja može se javiti pogoršanje glavobolje, nemir, agitiranost, mučnina i povraćanje te tahikardija i hipotenzija uz poremećaje spavanja. Epileptički napadi i halucinacije javljaju se jako rijetko, najčešće kod bolesnika koji koriste

preparate s kofeinom i barbiturate. Kao terapija spasa (engl. *rescue medication*) za liječenje glavobolje u slučaju prekomjerne uporabe triptana koriste se analgetici i obrnuto. Trajanje simptoma sustezanja je ovisno o lijeku i najkraće je za triptane (oko 4 dana), a najduže za nesteroidne protuupalne lijekove (oko 9,5 dana), obično traje 2 – 10 (prosječno 3,5) dana, no ponekad može trajati i do 4 tjedna (10). Simptome sustezanja može se olakšati primjenom takozvane prijelazne terapije (engl. *bridging*). U terapiji se primjenjuju antiemetici, kortikosteroidi, anksiolitici, antipsihotici i miorelaksansi ovisno o izraženim simptomima (39, 40). Kod sustezanja od opioida, barbiturata i benzodiazepina ponekad je potreban monitoring metaboličkih parametara, krvnog tlaka i replasman tekućine uz primjenu navedenih lijekova (10). Objavljena ispitivanja uz nisku razinu dokaza ukazuju da primjena kortikosteroida (prednizon, metilprednizolon) ili celekoksiba ublažava sindrom sustezanja (41 – 43). Kvaliteta dokaza i razina preporuke za primjenu navedenih raznih skupina lijekova u svrhu olakšanja, odnosno kao prijelazne terapije je niska s obzirom na to da nisu provedena adekvatna ispitivanja. Vrijeme potrebno za smanjenje intenziteta i/ili prestanka glavobolja nakon prekida uzimanja uzročnog lijeka varira ovisno o vrsti lijeka (slika 1.) (2).

Detoksikacija se može provesti ambulantno ili u hospitalnim uvjetima. Pod uvjetom da se dobro procijeni koji je bolesnik pogodan za ambulantnu, a koji za hospitalnu detoksikaciju, ispitivanja su pokazala da su oba načina podjednako učinkovita. Kod većine se detoksikacija odvija ambulantno. Kod kompleksnijih slučajeva potrebno je pro-

vesti detoksikaciju u bolničkim uvjetima zbog očekivanih izraženih simptoma sustezanja, u slučaju nedovoljne motiviranosti bolesnika, nedostatka socijalne potpore ili pridruženih psihijatrijskih komorbiditeta. Bolnička detoksikacija savjetuje se bolesnicima s prekomjernom uporabom opioida, anksiolitika i barbiturata, kao i onima s prethodno neuspješnom ambulantom detoksikacijom (44, 45). Prestanak uzimanja prekomjerno korištenog lijeka je učinkovit kod velikog broja bolesnika i povezan je s poboljšanjem kvalitete života, redukcijom depresije i anksioznosti (10). Također, kod velikog postotka bolesnika prestanak uzimanja lijeka dovodi do transformacije kronične glavobolje u epizodnu. Cilj profilaktičke terapije je smanjenje frekvencije i intenziteta primarne glavobolje. Mišljenja se o najboljem vremenu uvođenja profilaktičke terapije razlikuju (10). Jedni zastupaju uvođenje profilaktičkog lijeka odmah ili čak prije detoksikacije, dok drugi zagovaraju samo detoksikaciju i uvođenje profilakse nakon dva mjeseca ako za to postoji indikacija uz argument da ona kod dijela bolesnika nije potrebna zbog značajne redukcije broja glavobolja nakon provedene detoksikacije (45). U tijeku je randomizirano ispitivanje kojim se uspoređuje učinak rane ili kasne profilaktičke terapije (46). Odabir profilaktičkog lijeka ovisi o vrsti primarne glavobolje, kao i o komorbiditetima i kontraindikacijama kod pojedinog bolesnika. U profilaksi se kod bolesnika s kroničnom migrenom i prekomjernim uzimanjem lijekova kao učinkoviti preporučuju topiramata, onabotulinum toksin A ili monoklonska protutijela na CGRP ili CGRP receptor. Ipak, prije nego što bolesnici počnu koristiti navedene lijekove, treba ih savjetovati da prekinu prekomjerno uzimanje lijekova osim u slučaju korištenja monoklonskih protutijela kod kojih nije nužna prethodna detoksikacija. Ostali profilaktički lijekovi poput betablokatora, flunarizina i amitriptilina također se mogu koristiti, no njihova učinkovitost nije dokazana u randomiziranim placebo kontroliranim ispitivanjima (10). Osim detoksikacije i uvođenja profilaktičke terapije neizmerno je važno dobro educirati i potom pratiti bolesnika kako bi se smanjila mogućnost recidiva GUPUL-a koja je najčešća tijekom prvih godinu dana od detoksikacije. Najčešći su recidivi kod uporabe opioida, kombiniranih pripravaka i barbiturata, a najrjeđi kod uporabe triptana (47). Također, značajno veći broj recidiva je zabilježen kod bolesnika s tenzijskom glavoboljom u odnosu na one s migrenom. Relativno visoka stopa recidiva nakon uspješne detoksikacije i prestanka GUPUL-a ukazuje na nužnost određivanja čimbenika rizika

za relaps, kao i na nužnost redovitog praćenja bolesnika. Kao prediktori relapsa smatraju se vrsta glavobolje (rjeđe kod same migrene nego kod migrene kombinirane s drugom glavoboljom), vrsta prekomjerno korištenog lijeka (češće kod analgetika nego kod triptana) (47), česte glavobolje prije i poslije detoksikacije (48), prestanak uzimanja lijekova zbog prekomjernoga korištenja u zadnje 3 godine, konzumacija alkohola i pušenje (49), frekvencija glavobolja i visoki rezultat na upitniku za depresiju (engl. *Beck Depression Inventory*) (50). Vođenje dnevnika glavobolje uz bilježenje uporabe lijekova vjerojatno je korisno, a moguće je da razne vrste psihoterapije nakon detoksikacije mogu sniziti stopu ranog ili kasnog recidiva. Ispitivanja su pokazala da trajni tretman onabotulinum toksinom tipa A može biti učinkovit u prevenciji relapsa (51, 52). Prema EAN Smjernicama kod bolesnika s rizikom relapsa GUPUL-a preporučuje se nadzor nad korištenjem lijekova, različite vrste kratkotrajne psihoterapije i trajni tretman onabotulinum toksinom tipa A koji mogu prevenirati relaps (10). Nadalje, korisno je liječiti pridruženu anksioznost i depresiju (53). Uspješno liječenje provodi se ovisno o kompleksnosti slučaja edukacijom bolesnika, provođenjem detoksikacije, ograničenjem budućega korištenja lijekova za akutno simptomatsko liječenje i uvođenjem profilaktičke terapije. U smanjenju korištenja simptomatske terapije od koristi mogu biti i mjere za smanjenje stresa i promjena životnog stila, a nužno je liječiti i eventualno pridruženu anksioznost i depresiju. Nakon uspješno provedene detoksikacije iznimno je važno praćenje i potpora bolesnicima u vidu edukacije i motivacije za promjenu čimbenika rizika na koje je moguće utjecati kako bi se spriječio recidiv.

Zaključno, GUPUL je važno prepoznati i liječiti, no najvažnije ga je prevenirati pravodobnom edukacijom bolesnika, ali i liječnika i ljekarnika. Nužno je osvijestiti liječnicima obiteljske medicine važnost identificiranja bolesnika s čestom primarnom glavoboljom kao i s drugim čimbenicima rizika za razvoj GUPUL-a kako bi ih pravovremeno uputili specijalistu za liječenje glavobolja radi uvođenja profilaktičke terapije kojom se izbjegava kronifikacija primarne glavobolje i mogući razvoj glavobolje uzrokovane prekomjernom uporabom lijekova. Bolesnike s glavoboljom uzrokovanom prekomjernom uporabom lijekova potrebno je uputiti specijalistu za liječenje glavobolja koji će odrediti pristup liječenja svakom pojedinom bolesniku, uzevši u obzir sve potrebne parametre navedene u ranijem tekstu, kako bi se postigla bolja učinkovitost liječenja kao i prevencija recidiva.

LITERATURA

- Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS) The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. *Cephalalgia* 2018;1–211. DOI: 10.1177/0333102417738202.
- Diener HC, Limmroth V. Medication-overuse headache: a worldwide problem. *Lancet Neurol.* 2004;3(8):475–83. DOI: 10.1016/S1474-4422(04)00824-5.
- Colás R, Muñoz P, Temprano R, Gómez C, Pascual J. Chronic daily headache with analgesic overuse: epidemiology and impact on quality of life. *Neurology* 2004;62(8):1338–42. DOI: 10.1212/01.wnl.0000120545.45443.93.
- D'Amico D, Usai S, Grazzi L i sur. Quality of life and disability in primary chronic daily headaches. *Neurol Sci* 2003;24 Suppl 2:S97–100. DOI: 10.1007/s100720300052.
- Linde M, Gustavsson A, Stovner LJ i sur. The cost of headache disorders in Europe: the Eurolight project. *Eur J Neurol* 2012;19(5):703–11. DOI: 10.1111/j.1468-1331.2011.03612.x.
- Steiner TJ, Stovner LJ, Katsarava Z i sur. The impact of headache in Europe: principal results of the Eurolight project. *J Headache Pain* 2014;15(1):31. DOI: 10.1186/1129-2377-15-31.
- Straube A, Pfaffenrath V, Ladwig KH i sur. Prevalence of chronic migraine and medication overuse headache in Germany—the German DMKG headache study. *Cephalalgia* 2010;30(2):207–13. DOI: 10.1111/j.1468-2982.2009.01906.x.
- Global Burden of Disease Study 2013 Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 301 acute and chronic diseases and injuries in 188 countries, 1990–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet* 2015;386(9995):743–800. DOI: 10.1016/S0140-6736(15)60692-4.
- 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. PMID: 20629723.
- Diener HC, Antonaci F, Braschinsky M i sur. European Academy of Neurology guideline on the management of medication-overuse headache. *Eur J Neurol* 2020;27(7):1102–16. DOI: 10.1111/ene.14268.
- Aaseth K, Grande RB, Kvaerner KJ, Gulbrandsen P, Lundqvist C, Russell MB. 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):705–13. DOI: 10.1111/j.1468-2982.2008.01577.x.
- Kristoffersen ES, Lundqvist C. Medication-overuse headache: epidemiology, diagnosis and treatment. *Ther Adv Drug Saf* 2014;5(2):87–99. DOI: 10.1177/2042098614522683.
- Westergaard ML, Hansen EH, Glümer C, Olesen J, Jensen RH. Definitions of medication-overuse headache in population-based studies and their implications on prevalence estimates: a systematic review. *Cephalalgia* 2014;34(6):409–25. DOI: 10.1177/0333102413512033.
- Katsarava Z, Dzagnidze A, Kukava M i sur; Lifting The Burden: The Global Campaign to Reduce the Burden of Headache Worldwide and the Russian Linguistic Subcommittee of the International Headache Society. Primary headache disorders in the Republic of Georgia: prevalence and risk factors. *Neurology* 2009;73(21):1796–803. DOI: 10.1212/WNL.0b013e318c34abb.
- Ayzenberg I, Katsarava Z, Sborowski A i sur; Lifting the Burden. The prevalence of primary headache disorders in Russia: a countrywide survey. *Cephalalgia* 2012;32(5):373–81. DOI: 10.1177/0333102412438977.
- Find NL, Terlizzi R, Munksgaard SB i sur; COMOESTAS Consortium. Medication overuse headache in Europe and Latin America: general demographic and clinical characteristics, referral pathways and national distribution of painkillers in a descriptive, multinational, multicenter study. *J Headache Pain* 2015;17:20. DOI: 10.1186/s10194-016-0612-2.
- Bigal ME, Rapoport AM, Sheftell FD, Tepper SJ, Lipton RB. Transformed migraine and medication overuse in a tertiary headache centre—clinical characteristics and treatment outcomes. *Cephalalgia* 2004;24(6):483–90. DOI: 10.1111/j.1468-2982.2004.00691.x.
- Limmroth V, Katsarava Z, Fritsche G, Przywara S, Diener HC. Features of medication overuse headache following overuse of different acute headache drugs. *Neurology* 2002;59(7):1011–4. DOI: 10.1212/wnl.59.7.1011.
- Evers S, Marziniak M. Clinical features, pathophysiology, and treatment of medication-overuse headache. *Lancet Neurol* 2010;9(4):391–401. DOI: 10.1016/S1474-4422(10)70008-9.
- Ayzenberg I, Obermann M, Nyhuis P i sur. Central sensitization of the trigeminal and somatic nociceptive systems in medication overuse headache mainly involves cerebral supraspinal structures. *Cephalalgia* 2006 ;26(9):1106–14. DOI: 10.1111/j.1468-2982.2006.01183.x.
- Perrotta A, Serrao M, Sandrini G i sur. Sensitisation of spinal cord pain processing in medication overuse headache involves supraspinal pain control. *Cephalalgia* 2010;30(3):272–84. DOI: 10.1111/j.1468-2982.2009.01914.x.

22. Zappaterra M, Guerzoni S, Cainazzo MM, Ferrari A, Pini LA. Basal cutaneous pain threshold in headache patients. *J Headache Pain* 2011;12(3):303–10. DOI: 10.1007/s10194-011-0313-9.
23. Srikiatkachorn A, le Grand SM, Supornsilpchai W, Storer RJ. Pathophysiology of medication overuse headache—an update. *Headache* 2014;54(1):204–10. DOI: 10.1111/head.12224.
24. Schwedt TJ, Chong CD. Medication Overuse Headache: Pathophysiological Insights from Structural and Functional Brain MRI Research. *Headache* 2017;57(7):1173–8. DOI: 10.1111/head.13037.
25. Riederer F, Marti M, Luechinger R i sur. Grey matter changes associated with medication-overuse headache: correlations with disease related disability and anxiety. *World J Biol Psychiatry* 2012;13(7):517–25. DOI: 10.3109/15622975.2012.665175.
26. Lai TH, Chou KH, Fuh JL i sur. Gray matter changes related to medication overuse in patients with chronic migraine. *Cephalalgia* 2016;36(14):1324–33. DOI: 10.1177/0333102416630593.
27. Cargnin S, Viana M, Sances G, Tassorelli C, Terrazzino S. A systematic review and critical appraisal of gene polymorphism association studies in medication-overuse headache. *Cephalalgia* 2018;38(7):1361–73. DOI: 10.1177/0333102417728244.
28. Cargnin S, Viana M, Ghiotto N i sur. Functional polymorphisms in COMT and SLC6A4 genes influence the prognosis of patients with medication overuse headache after withdrawal therapy. *Eur J Neurol* 2014;21(7):989–95. DOI: 10.1111/ene.12424.
29. Di Lorenzo C, Coppola G, Currà A i sur. Cortical response to somatosensory stimulation in medication overuse headache patients is influenced by angiotensin converting enzyme (ACE) I/D genetic polymorphism. *Cephalalgia* 2012;32(16):1189–97. DOI: 10.1177/0333102412461890.
30. Di Lorenzo C, Di Lorenzo G, Sances G i sur. Drug consumption in medication overuse headache is influenced by brain-derived neurotrophic factor Val66Met polymorphism. *J Headache Pain* 2009;10(5):349–55. DOI: 10.1007/s10194-009-0136-0.
31. Kumar S, Ranjan P, Mittal B, Ghoshal UC. Serotonin transporter gene (SLC6A4) polymorphism in patients with irritable bowel syndrome and healthy controls. *J Gastrointest Liver Dis* 2012;21(1):31–8.
32. Diener HC, Holle D, Solbach K, Gaul C. Medication-overuse headache: risk factors, pathophysiology and management. *Nat Rev Neurol* 2016;12(10):575–83. DOI: 10.1038/nrneurol.2016.124.
33. Buse DC, Silberstein SD, Manack AN, Papapetropoulos S, Lipton RB. Psychiatric comorbidities of episodic and chronic migraine. *J Neurol* 2013;260(8):1960–9. DOI: 10.1007/s00415-012-6725-x.
34. Atasoy HT, Atasoy N, Unal AE, Emre U, Sumer M. Psychiatric comorbidity in medication overuse headache patients with pre-existing headache type of episodic tension-type headache. *Eur J Pain* 2005;9(3):285–91. DOI: 10.1016/j.ejpain.2004.07.006.
35. Da Silva AN, Lake AE 3rd. Clinical aspects of medication overuse headaches. *Headache*. 2014;54(1):211–7. DOI: 10.1111/head.12223.
36. Tepper SJ, Tepper DE. Breaking the cycle of medication overuse headache. *Cleve Clin J Med* 2010;77(4):236–42. DOI: 10.3949/ccjm.77a.09147.
37. Zeeberg P, Olesen J, Jensen R. Efficacy of multidisciplinary treatment in a tertiary referral headache centre. *Cephalalgia* 2005;25(12):1159–67. DOI: 10.1111/j.1468-2982.2005.00980.x. PMID: 16305604.
38. Carlsen LN, Munksgaard SB, Jensen RH, Bendtsen L. Complete detoxification is the most effective treatment of medication-overuse headache: A randomized controlled open-label trial. *Cephalalgia* 2018;38(2):225–36. DOI: 10.1177/0333102417737779.
39. Rossi P, Jensen R, Nappi G, Allena M; 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):407–17. DOI: 10.1007/s10194-009-0159-6. Erratum in: *J Headache Pain* 2010;11(1):85.
40. Russell MB, Lundqvist C. Prevention and management of medication overuse headache. *Curr Opin Neurol* 2012;25(3):290–5. DOI: 10.1097/WCO.0b013e328352c431.
41. Cevoli S, Giannini G, Favoni V i sur. Treatment of withdrawal headache in patients with medication overuse headache: a pilot study. *J Headache Pain* 2017;18(1):56. DOI: 10.1186/s10194-017-0763-9.
42. Rabe K, Pageler L, Gaul C i sur. Prednisone for the treatment of withdrawal headache in patients with medication overuse headache: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Cephalalgia* 2013;33(3):202–7. DOI: 10.1177/0333102412462638.

43. Taghdiri F, Togha M, Razeghi Jahromi S, Paknejad SM. Celecoxib vs prednisone for the treatment of withdrawal headache in patients with medication overuse headache: a randomized, double-blind clinical trial. *Headache* 2015;55(1):128–35. DOI: 10.1111/head.12487.
44. Rossi P, Di Lorenzo C, Faroni J, Cesarino F, Nappi G. Advice alone vs. structured detoxification programmes for medication overuse headache: a prospective, randomized, open-label trial in transformed migraine patients with low medical needs. *Cephalalgia* 2006;26(9):1097–105. DOI: 10.1111/j.1468-2982.2006.01175.x.
45. Zeeberg P, Olesen J, Jensen R. Probable medication-overuse headache: the effect of a 2-month drug-free period. *Neurology* 2006;66(12):1894–8. DOI: 10.1212/01.wnl.0000217914.30994.bd.
46. Is Detoxification Needed in Medication-overuse Headache? (DEFINE3) Clinical Trials. Gov. Dostupno na: <https://clinicaltrials.gov/show/NCT02993289>. Datum pristupa: 1. 11. 2020.
47. Katsarava Z, Limmroth V, Finke M, Diener HC, Fritsche G. Rates and predictors for relapse in medication overuse headache: a 1-year prospective study. *Neurology* 2003;60(10):1682–3. DOI: 10.1212/01.wnl.0000063322.14078.90.
48. Rossi P, Faroni JV, Nappi G. Medication overuse headache: predictors and rates of relapse in migraine patients with low medical needs. A 1-year prospective study. *Cephalalgia* 2008;28(11):1196–200. DOI: 10.1111/j.1468-2982.2008.01659.x.
49. Sances G, Ghiotto N, Galli F i sur. Risk factors in medication-overuse headache: a 1-year follow-up study (care II protocol). *Cephalalgia* 2010;30(3):329–36. DOI: 10.1111/j.1468-2982.2009.01934.x.
50. Raggi A, Giovannetti AM, Leonardi M i sur. Predictors of 12-Months Relapse After Withdrawal Treatment in Hospitalized Patients With Chronic Migraine Associated With Medication Overuse: A Longitudinal Observational Study. *Headache* 2017;57(1):60–70. DOI: 10.1111/head.12979.
51. Guerzoni S, Pellesi L, Baraldi C i sur. Long-term Treatment Benefits and Prolonged Efficacy of OnabotulinumtoxinA in Patients Affected by Chronic Migraine and Medication Overuse Headache over 3 Years of Therapy. *Front Neurol* 2017;8:586. DOI: 10.3389/fneur.2017.00586.
52. Negro A, D'Alonzo L, Lala N, Martelletti P. OO68. A 2 years prospective evaluation study on onabotulinumtoxinA 195 U in chronic migraine. *J Headache Pain* 2015;16(Suppl 1):A177. DOI: 10.1186/1129-2377-16-S1-A177.
53. Bendtsen L, Munksgaard S, Tassorelli C i sur; COMOESTAS Consortium. Disability, anxiety and depression associated with medication-overuse headache can be considerably reduced by detoxification and prophylactic treatment. Results from a multi-centre, multinational study (COMOESTAS project). *Cephalalgia* 2014;34(6):426–33. DOI: 10.1177/0333102413515338.

**ADRESA ZA DOPISIVANJE:**

dr. sc. Koraljka Bačić Baronica, dr. med.
Klinika za neurologiju, KB „Sveti Duh”
Ulica Sveti Duh 64, 10 000 Zagreb
e-mail: koraljka7@yahoo.com

PRIMLJENO/RECEIVED:

12. studenoga 2020./November 12, 2020

PRIHVAĆENO/ACCEPTED:

11. siječnja 2021./January 11, 2021

