

Bolesti z nadužívání analgetik – detoxikace?

Prevence, diagnostika a léčba bolesti hlavy z nadužívání léčiv

MUDr. Pavel Řehulka, Ph.D.

Centrum pro diagnostiku a léčbu bolestí hlavy, I. neurologická klinika LF MU a FN u sv. Anny v Brně

Úvod a definice

K rozvoji bolesti hlavy z nadužívání léčiv (Medication-Overuse Headache – MOH) dochází u predisponovaných pacientů s dlouhodobou excesivní spotřebou analgetik. MOH nasedá na jakoukoli preexistující bolest hlavy a dle definice se objevuje ≥ 15 dnů v měsíci. Nadužívání léčiv je specifikováno kritériem téměř denního (či denního) a alespoň tříměsíčního užívání analgetik. MOH patří mezi nejčastější sekundární bolesti hlavy. Obvykle je udávaná prevalence 1–2% v populaci, přičemž více než 50% pacientů s chronickou migrénou zároveň trpí MOH. Ze studií provedených v Evropě vyplývá, že nejčastěji je MOH postižena populace v produktivním věku (30–50 let), 2–5× častěji ženy. V rozvoji MOH hraje roli genetická predispozice, regulace exprese a senzitivizace receptorů na buněčné úrovni, dále též faktory psychologické a behaviorální. Jedná se o multifaktoriální onemocnění, které je preventabilní a léčitelné.

Diagnostika MOH

MOH je (při vyloučení jiné příčiny) charakterizována triádou:

- **Pacient s preexistující bolestí hlavy**, kterou rozumíme v zásadě jakoukoliv primární či sekundární bolest hlavy (nejčastěji migréna, tenzní typ bolesti hlavy či perzistující póurazová bolest hlavy).
- **Vysoká frekvence záchvatových dnů v měsíci**, tj. ≥ 15 dnů v měsíci, je rozhodujícím parametrem pro stanovení MOH. Do součtu dnů se počítají jak záchvaty preexistující bolesti hlavy, tak MOH. Pro ověření pacientových údajů o celkovém počtu dnů v měsíci s bolestí hlavy se v praxi často osvědčuje i negativní položení otázky (např. „Kolik dnů v měsíci nemáte žádnou bolest hlavy?“), protože při

denních potížích některý typ bolesti již nemusí být pacientem pokládán za relevantní.

- **Nadužívání léčiv** je zpravidla **dlouhodobé** (tj. > 3 měsíce trvající) a zároveň **pravidelné**. Nadužívání je definováno hranicí ≥ 10 dnů/měsíc (v případě ergotaminu, triptanů, opiátů, kombinovaných analgetik a kombinací analgetik) nebo ≥ 15 dnů/měsíc u jednoduchých analgetik (paracetamol, kyselina acetylsalicylová, nesteroidní antiflogistika). Dlouhodobé užívání jakýchkoliv analgetik pro chronickou (např. kloubní či vertebrogenní) bolest zpravidla nevede k rozvoji MOH. Pokud se však u pacienta s určitou preexistující bolestí hlavy rozvinou prakticky denní potíže, je nutno na MOH pomýšlet, ačkoliv analgetika užíval z jiného důvodu.

Charakteristiky MOH nejsou arbitrárně stanoveny; často se jedná o bolest přítomnou již ráno při probuzení a upomínající tenzní typ bolesti hlavy nebo migrénu.

V případě MOH vzniklé v terénu migrény by měly být pacientovi přiděleny souběžně obě diagnózy: chronická migréna a bolest hlavy z nadužívání analgetik (společným průsečíkem obou definic je preexistující migréna a frekvence bolestí hlavy ≥ 15 dnů v měsíci).

MOH je někdy rozdělována na dva podtypy: při poměrně krátce trvajícím nadužívání s relativně střídou spotřebou analgetik, bez anamnézy relapsu MOH po vysazení a minimální psychiatrickou zátěží pacienta (MOH typu I) nebo při roky trvajícím, robustním příjmu medikamentů u pacientů s mnohočetnými relapsy v anamnéze a významnou psychiatrickou komorbiditou (MOH typu II). Pacienti s MOH typu II mohou vykazovat některé rysy závislosti a mají horší prognózu stran úspěšnosti léčby.

Prevence MOH

Prevence MOH si zasluhuje zvláštní pozornosti nejen ze strany neurologů, ale i lékařů jiných odborností a případně i lékárníků. V rámci prevence MOH je třeba se vyvarovat dlouhodobého, pravidelného, nepatřičného užívání analgetik. Za bezpečnou spotřebu analgetik je považováno užívání (optimálně) maximálně deset dnů v měsíci, to je o něco málo více než dva dny v týdnu. Z pohledu rizika rozvoje MOH není tedy rozhodující počet aplikovaných tablet za den, ani kumulativní spotřeba za měsíc, ale právě počet dnů v měsíci s analgetiky.

Zbytečné riziko pro rozvoj MOH představuje užívání opioidů k léčbě primárních bolestí hlavy (včetně kombinovaných preparátů např. s paracetamolem), které v drtivé většině případů nemá žádný racionální důvod. V této souvislosti stojí za zvláštní zmínku i ergotové deriváty, jakožto první léčiva, u kterých byl popsán rozvoj MOH. Oproti modernějším triptanům vykazují nižší bezpečnost stran kardiovaskulárních a jiných nežádoucích účinků. V současnosti je nutno léčbu ergotovými deriváty, nejen kvůli častému následnému vzniku MOH, považovat za obsolentní a rizikovou.

Za zvláštní formu prevence MOH lze považovat i včasné zahájení profylaktické léčby u preexistující bolesti hlavy, protože sekundárně vede ke snížení spotřeby užívaných léčiv.

Léčba MOH

Ohledně strategie léčby MOH dosud nepanuje jednoznačná shoda. Hlavním záměrem je ale vždy přerušení nadužívání léčiv s cílem zastavit MOH, zlepšit rezpozivitu pacienta na akutní a profylaktickou léčbu a nastolit nový, účelný režim užívání analgetik.

Různá evropská centra preferují odlišná terapeutická schémata, obvykle

standardizovaná v rámci daného centra. Ta relativně náročnější a sofistikovanější přináší mírně vyšší úspěšnost. V našich podmínkách variabilita různých protokolů umožňuje přizpůsobit léčebný program individuálním potřebám pacienta.

Nehledě na detailní rozdíly v užívaných postupech lze jednotlivé fáze léčby definovat jako následující: 1) jednoduché doporučení, 2) detoxikační léčba, 3) profylaktická léčba, 4) prevence relapsu. Jednotlivé fáze léčebného protokolu jsou předcházeny a od sebe odděleny nejméně dvouměsíčním obdobím sledování a monitorací bolesti hlavy prostřednictvím diáře.

Jednoduché doporučení

Obvykle se jako první krok doporučuje jednoduchá instrukce – výzva k náhlému a úplnému vysazení všech analgetik užívaných k léčbě bolesti hlavy. Tento imperativ, nakolik se na první dojem pacientům často jeví překvapivý, je vhodné formulovat opatrně, až závěrem edukačního scénáře. Pacienta je třeba nejprve seznámit s fenoménem nadužívání a jeho negativním vlivem na účinnost farmak. Zároveň je vhodné zasadit rozvoj MOH do kontextu preexistující bolesti hlavy; u těžších forem onemocnění se jedná o poměrně častý a vcelku očekávatelný jev. Pro posílení motivace některých pacientů se zdá výhodné explicitně odlišit nadužívání od stavu psychické či fyzické závislosti a zdůraznit předpoklad zlepšení bolesti hlavy po významném snížení spotřeby léčiv. Důležité je též zmínit možnost přechodného zhoršení bolesti během 1.–2. týdne po vysazení, a proto ne zcela stoprocentní úspěšnost při prvním pokusu.

Alternativně lze použít jinou, mírnější, instrukci k postupné redukci počtu dnů v měsíci s analgetiky. Ačkoliv je toto doporučení obecně považováno za méně účinné a pro pacienty snad hůře uskutečnitelné, části pacientů se tento požadavek zdá přijatelnější a reálnější.

Pokud pacient po prvním doporučení dosáhne pouze částečného úspěchu nebo preferuje ambulantní léčbu, lze při následující kontrole tento krok zopakovat a spojit jej přímo se

zahájením profylaktické léčby. Jedná se o medicínsky nenáročnou a poměrně úspěšnou strategii.

Detoxikační léčba

Dle starší klasifikace se pod pojmem detoxikace rozumělo dvouměsíční období bez analgetik, které zároveň plnilo funkci diagnostického testu (k odlišení MOH od jiných typů bolesti hlavy). Tento koncept vycházel z předpokladu, že MOH je plně reverzibilní. Současné chápání MOH je komplexnější a aktuální klasifikace diagnostický test nepožaduje.

Význam detoxikace se tedy zúžil na proces vysazení analgetik a podpůrnou léčbu, a to obvykle za hospitalizace. Detoxikační léčba za hospitalizace je indikována zejména u pacientů, kteří ve vysoké míře nadužívají preparáty s obsahem barbiturátu a benzodiazepinu (tj. složené ergotaminové čípky), opiátů nebo kofeinu. Vzhledem k riziku rozvoje syndromu z odnětí (včetně možného akutního symptomatického záchvatu) je v těchto případech vhodná postupná redukce nadužívaných léčiv. Pokud pacient dlouhodobě nadužívá převážně opiáty, je opodstatněné, aby se obrátil primárně na psychiatrické pracoviště.

U pacientů nadužívajících jednoduchá analgetika a/nebo triptany je náhlé vysazení analgetik považováno za bezpečné a efektivnější než postupná redukce dnů s medikací.

Přechodné zhoršení bolesti hlavy s doprovodnými příznaky (náuzea, zvracení, arteriální hypotenze, tachykardie, anxieta, neklid, poruchy spánku) lze očekávat mezi 2. a 10. dnem po vysazení, zejména v prvních třech dnech s následným postupným zmírňováním. Dle zvyklostí pracoviště je proto používána přemostující terapie (kortikoidy nebo benzodiazepiny v sestupné dávce – administrované perorálně nebo intravenózně) nebo aplikace léčiv dle potřeby (analgetika – typicky jiná než nadužívaná, antiemetika nebo promethazin). Obecně by pacient měl mít možnost užít analgetika (např. paracetamol, nesteroidní antiflogistika) a antiemetika (např. metoklopramid, dromperidon) dle potřeby, ostatní léčba je spíše fakultativní.

Po ukončení hospitalizace ideálně navazuje několik dnů s částečným omezením pracovních nebo jiných zatěžujících aktivit, v rámci prevence časného relapsu.

Profylaktická léčba

V principu může být profylaktická léčba zahájena první den detoxikace, během ní, nebo po jejím ukončení. Některá pracoviště zásadně preferují nejprve detoxikaci ve snaze o eliminaci nadbytečné léčby profylaktiky, jiná pragmaticky zahajují oba procesy současně. Odhlédneme-li však od problematiky MOH, i v případě prosté primární bolesti hlavy, jsou možnosti profylaktické léčby obecně využívány spíše nedostatečně – zejména u pacientů s migrénou.

Volba profylaktika závisí na charakteristikách a komorbiditách pacienta, bezpečnostním profilu léčiva, případně jeho efektu v minulosti. V případě MOH s preexistujícím tenzním typem bolesti hlavy volíme v první řadě amitriptylin, případně venlafaxin nebo mirtazapin. U komplexu chronická migréna plus MOH se nabízí k výběru pestřejší paleta profylaktik: např. topiramát 50–100 mg/den, valproát 500–1800 mg/den, metoprolol 50–100 mg/den, bisoprolol 5–10 mg/den, amitriptylin 25–50 mg/den nebo venlafaxin 75–150 mg/den, případně cinarizin nebo jiná. Ať zvolíme jakékoliv z klasických profylaktik, s ohledem na relativně vysoký výskyt nežádoucích účinků, se v klinické praxi osvědčuje začít nízkou úvodní dávkou, která je pacientem postupně navyšována dle rozpisu lékaře; v případě rozvoje nežádoucích účinků pacient dávku sníží na předchozí dobře tolerovanou. K posouzení efektu profylaktické léčby je účelná minimálně tříměsíční perzistence na daném preparátu (vysazení je vhodné zvážit obvykle po 3–6 měsících léčby).

U migreniků s opakovanými recidivami MOH je doporučována re-profylaxe preferenčně topiramátem nebo botulotoxinem A (155–195 IU). Výhodou botulotoxinu A je aplikace pouze jedenkrát za tři měsíce (dle standardizovaného protokolu), avšak nevýhodou použití v ČR je nutnost úhrady ze strany nemoc-

ného. Ze skupiny pacientů s chronickou migrénou (s nebo bez MOH) se rekrutují i případní kandidáti léčby monoklonálními protilátkami.

Prevence relapsu

Ačkoliv u cca 75 % pacientů lze detoxikační léčbu hodnotit jako úspěšnou, do jednoho roku po detoxikaci dochází k relapsu MOH u cca 30 % (14–40 %) pacientů, a to většinou již během několika měsíců. Při následné interakci pacienta se zdravotnickým personálem (např. osobní či telefonická konzultace se zaškolenou zdravotní sestrou, komunikace s lékařem pomocí elektronického diáře) bylo nicméně prokázáno signifikantní snížení relapsů. V případě recidivy MOH

je na místě zvážit opakování detoxikace a re-profylaxi jiným preparátem.

Závěr

MOH je multifaktoriální onemocnění nasedající na preexistující bolest hlavy. Léčba MOH spočívá v racionalizaci analgetické léčby, případně s využitím profylaktické léčby primární bolesti hlavy. U podstatné části nemocných s MOH vede komplexní soubor opatření k návratu nemocného k tělesné, duševní a pracovní výkonnosti.

Literatura

1. Alstadhaug KB, Ofte HK, Kristoffersen ES. Preventing and treating medication overuse headache. *Pain Rep.* 2017;2: e612.
2. 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: 1115–21.

3. Negro A, Martelletti P. Chronic migraine plus medication overuse headache: two entities or not? *J Headache Pain.* 2011; 12: 593–601.

4. Tassorelli C, Jensen R, Allena M, De Icco R, Sances G, Katsarava Z, Lainez M, Leston J, Fadic R, Spadafora S, Pagani M, Nappi G; the COMOESTAS Consortium. A consensus protocol for the management of medication-overuse headache: Evaluation in a multicentric, multinational study. *Cephalalgia* 2014; 34: 645–655.

5. Westergaard ML, Munksgaard SB, Bendtsen L, Jensen RH. Medication-overuse headache: a perspective review. *Ther Adv Drug Saf.* 2016; 7: 147–148.

Článek je převzatý z:
Neurol. praxi 2020; 21(5): 406–408

MUDr. Pavel Řehulka, Ph.D.

Centrum pro diagnostiku a léčbu bolestí hlavy, I. neurologická klinika LF MU a FN u sv. Anny v Brně
Pekařská 53, 656 91 Brno
pavel.rehulka@fnusa.cz