

**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU  
MEDICINSKI FAKULTET**

**Dora Katalenac**

**Glavobolja uzrokovana prekomjernim  
uzimanjem lijekova**

**DIPLOMSKI RAD**



**Zagreb, 2016.**

Ovaj diplomski rad izrađen je u Odjelu za glavobolje i neuropatsku bol Klinike za neurologiju Medicinskog fakulteta i KBC Zagreb pod vodstvom mentora doc. dr. sc. Darije Mahović Lakušić i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2015./ 2016.

## KRATICE

**5-HT** = serotonin

**BI** = brief intervention

**CGRP** = calcitonin gene-related peptide

**CSD** = cortical spreading depression

**DHE** = dihidroergotamin

**EFNS** = European Federation of Neurological Societies

**FDG-PET** = fluorodeoxyglucose-positron emission tomography

**GBD** = Global Burden of Disease

**ICDH-3 beta** = The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition

(beta version)

**IHS** = The International Headache Society

**MIDAS** = Migraine Disability Assessment

**MOH** = medication overuse headache

**NSAR** = nesteroidni anti-reumatski lijekovi

**SDS** = Severity of Dependence Scale

**TCC** = trigeminocervical complex

**VPMN** = ventral posteromedial nucleus

# SADRŽAJ

<b>1. SAŽETAK</b> .....	i.
<b>2. SUMMARY</b> .....	ii.
<b>3. UVOD</b> .....	1.
<b>4. KLASIFIKACIJA I DIJAGNOSTIČKI KRITERIJI</b> .....	2.
<b>5. EPIDEMIOLOGIJA</b> .....	5.
<b>6. RIZIČNI FAKTORI</b> .....	6.
<b>7. PATOFIZIOLOGIJA</b> .....	7.
<b>8. DIJAGNOSTIKA</b> .....	11.
<b>9. KLINIČKA SLIKA</b> .....	11.
<b>10. TERAPIJA</b> .....	14.
10.1.1.    Edukacija pacijenata .....	15.
10.1.2.    Ukidanje prekomjerno uzimanog lijeka .....	16.
10.1.3.    Prijelazna terapija .....	18.
10.1.4.    Preventivna terapija .....	19.
10.1.5.    Praćenje i prevencija povratka bolesti .....	20.
<b>11. PROGNOZA</b> .....	21.
<b>12. PREVENCIJA</b> .....	22.
<b>13. ZAKLJUČAK</b> .....	23.
<b>14. ZAHVALE</b> .....	25.
<b>15. LITERATURA</b> .....	26.
<b>16. ŽIVOTOPIS</b> .....	37.

# 1. SAŽETAK

## GLAVOBOLJA UZROKOVANA PREKOMJERNIM UZIMANJEM LIJEKOVA

Dora Katalenac

Glavobolja uzrokovana prekomjernim uzimanjem lijekova (engl. medication overuse headache – MOH) jedna je od najčešćih kroničnih glavobolja te se u svijetu pojavljuje s prevalencijom od 1-2% godišnje. Češće se pojavljuje u žena u četrdesetim godinama, niskog obrazovanja i socioekonomskog statusa.

MOH nastaje kao posljedica prekomjernog uzimanja analgetika koji se koriste u terapiji akutnih napadaja glavobolje. Prekomjerno uzimanje lijekova dovodi do kronifikacije glavobolje i povećanja frekvencije na 15 dana mjesečno ili pak više. Pacijenti s MOH-om obično se prezentiraju naglim pogoršanjem i promjenom obrasca glavobolje s povećanjem frekvencije. Svi analgetici mogu uzrokovati MOH, a najčešće su to kombinirani pripravci koji sadrže kodein ili kafetin i mogu se kupiti bez recepta te u razvijenim zemljama triptani. Terapija izbora za MOH ukidanje je prekomjerno uzimanog lijeka te ona kod većine pacijenata dovodi do povratka na prijašnji obrazac glavobolje.

U ovom će preglednom radu biti dan sažeti prikaz epidemiologije, patofiziologije, dijagnoze, kliničke slike, terapije te prognoze MOH-a. Budući da je ovo područje još uvijek nedovoljno istraženo i ne postoji zadovoljavajući broj pouzdanih studija, stručnjaci su podijeljeni po pitanju mehanizma nastanka MOH-a te najboljeg terapijskog pristupa pacijentu.

**KLJUČNE RIJEČI:** glavobolja uzrokovana prekomjernim uzimanjem lijekova, migrena, kronična glavobolja, analgetici, ovisnost

## 2. SUMMARY

### MEDICATION OVERUSE HEADACHE

Dora Katalenac

Medication overuse headache (MOH) is one of the most common chronic headache diseases in the world, with a yearly prevalence of 1-2%. It is more common in females in their forties, of low education and of lower socioeconomic status.

MOH develops as a result of the overuse of analgesics used in the treatment of acute attacks of headache. The overuse of medication leads to chronic headaches and to the increase of headache frequency, up to 15 or more days per month. MOH patients are usually presented with sudden worsening of headaches with change in the pattern of headaches and with an increase in frequency. All analgesics can cause MOH, but mostly it is caused by the analgesics containing codeine or caffeine purchased without prescription, and, in high developed countries, with triptans. Treatment of choice is a withdrawal of overused medication. In most patients, this treatment results in regress of the previous pattern of headaches.

In this study I am going to present the concise review of epidemiology, pathophysiology, diagnosis, clinical presentation, treatment and prognosis of MOH. Since this area is still insufficiently researched and there is no satisfactory amount of reliable clinical studies, the experts are divided on the issue of development of MOHs pathogenesis and the best therapeutic approach to the patient. In this study I shall present the latest findings related to MOH as well as the guidelines that are used in daily practice.

**KEY WORDS:** medication overuse headache, migraine, chronic headache, analgesics, dependance

### 3. UVOD

Glavobolje su jedan od najčešćih neuroloških bolnih poremećaja s godišnjom prevalencijom i do 77% (raspon između 29 i 77% ovisno o zemlji) [Stonver et al. 2006] te od njih povremeno pati gotovo svaka osoba na svijetu. Jaka glavobolja izrazito je onesposobljavajuća te su glavobolje zbog toga jedan od 10 najčešćih uzroka nesposobnosti u svijetu prema „Projektu o globalnom opterećenju bolešću“ (engl. Global Burden of Disease; GBD) iz 2013. godine [GBD Study 2013 Collaborators 2015]. Svojom visokom prevalencijom i stupnjem nesposobnosti te velikim ekonomskim opterećenjem, kako pojedinca tako i društva u cjelini, glavobolje predstavljaju ozbiljni javnozdravstveni problem [Kristoffersen & Lundqvist 2014a].

Obično se pojavljuju epizodično, no 3-5% opće populacije pati od kroničnog oblika glavobolje s pojavom 15 ili više glavobolja mjesečno, a ponekad i svakodnevno [Castilo et al. 1999; Grande et al. 2008]. Bigal i suradnici 2005. su godine proveli veliku studiju na više od 8 000 ispitanika praćenih tijekom jedne godine. Do kraja godine, 2.5% ispitanika koji su istraživanje započeli s epizodičnim glavoboljam, patilo je od kroničnih glavobolja [Bigal et al. 2008]. Učestale glavobolje dovode do velike potrošnje analgetika te su glavobolje najčešći uzrok upotrebe analgetika u općoj populaciji [Eggen 1993; Zwart et al. 2004]. Jedna je danska studija pokazala da čak 8% opće populacije koristi analgetike svakodnevno tijekom cijele godine [Hargreave et al. 2010].

Često i prekomjerno uzimanje lijekova za ublažavanje bolova može dovesti do učestalijih glavobolja te do nastanka „začaranog kruga“ koji nazivamo glavobolja uzrokovana prekomjernim uzimanjem lijekova (engl. medication overuse headache; MOH). MOH je novi pojam koji je prvi put predstavljen 2004. godine u drugom izdanju Internacionalne klasifikacije glavobolja (The International Classification of Headache Disorders, second edition; ICHD-2) [Kristoffersen & Lundqvist 2014a].

Iako se pojam nije koristio do 2004., MOH je poznat još od 1950-ih pod različitim imenima kao što su povratna glavobolja (engl. rebound), lijekovima uzrokovana glavobolja (engl. drug-induced) ili glavobolja uzrokovana pogrešnom upotrebom lijekova (engl. medication-misuse) [Allena et al. 2009; Headache Classification Committee of IHS, 2013]. Poremećaj su prvi put opisali Peters i Horton u Mayo klinici

1951. godine kod pacijenta koji je svakodnevno upotrebljavao znatne količine ergotaminskih pripravaka [Peters & Horton 1951]. Sljedećih godina poremećaj je opisan i kod pretjerane upotrebe drugih lijekova kao što su analgetici i opiodi te je 1980-ih dokazano da pretjerana upotreba lijekova može dovesti do prelaska iz epizodične u kroničnu glavobolju. Tada se uvodi pojam „lijekovima uzrokovana glavobolja“ (engl. drug-induced headache). Iako se može činiti da ne postoji razlika između ovoga pojma i današnjega naziva „glavobolja uzrokovana prekomjernim uzimanjem lijekova“, znatna razlika postoji upravo u riječi „prekomjerno“. Pojam „lijekovima uzrokovana glavobolja“ iz 1988. godine nije bio dovoljno precizan jer je obuhvaćao svaku glavobolju uzrokovanu lijekovima pa tako i na primjer, glavobolju uzrokovanu jednom dozom nitrata [Allena et al. 2009].

#### **4. KLASIFIKACIJA I DIJAGNOSTIČKI KRITERIJI**

MOH je klinički entitet koji se vrlo često propušta te je unatoč svojoj rastućoj prevalenciji izrazito pod-dijagnosticiran. Razlog je tome djelomično i činjenica da je glavobolja subjektivni simptom koji se ne može dokazati laboratorijskim ili drugim objektivnim pretragama, a djelomično činjenica da pacijenti u velikoj mjeri ne traže medicinsku pomoć, već se sami liječe raznim analgeticima koji su im dostupni u ljekarnama bez recepta [Mehuys et al. 2012; Kristoffersen & Lundqvist 2014a].

Kako bi olakšali dijagnozu MOH-a, Internacionalno udruženje za glavobolje (engl. International Headache Society; IHS) donijelo je smjernice i dijagnostičke kriterije. U drugom izdanju Internacionalne klasifikacije glavobolja (The International Classification of Headache Disorders, second edition) 2004. godine, prvi je put uveden naziv MOH. Od tada je klasifikacija prošla reviziju, te mi danas koristimo klasifikaciju iz 2013. – „The International Classification of Headache Disorders 3rd beta edition“ (ICHD-3 beta) [Headache Classification Committee of IHS, 2013].

MOH je glavobolja koja se pojavljuje 15 ili više dana mjesečno, a uzrokovana je redovnim uzimanjem lijekova za liječenje glavobolje više od tri uzastopna mjeseca. Ovisno o lijeku koji ju je izazvao, može se pojaviti i uz upotrebu 10 ili više dana mjesečno (Tablica 1). Prema kriterijima iz 2004. godine za postavljanje dijagnoze



bila je potrebna potvrda da će prestanak uzimanja analgetika dovesti do smanjenja učestalosti i jakosti glavobolje pa se dijagnoza mogla postaviti tek 2 mjeseca nakon prestanka uzimanja analgetika, a do tada se radilo o „vjerojatnom MOH-u“. Prema ICHD-3 beta, dijagnoza MOH-a može se postaviti odmah, neovisno o poboljšanju nakon prestanka uzimanja analgetika [Headache Classification Committee of IHS, 2013].

Pri postavljanju dijagnoze MOH-a treba saznati o kojem se lijeku radi te prema tome odrediti podtip MOH-a (Tablica 2). Određivanje podtipa bitno je zato što nekim lijekovima treba duže, a nekim lijekovima kraće vrijeme da dovedu do pogoršanja glavobolje, odnosno razvoja MOH-a. Također o vrsti lijeka koji se prekomjerno uzima ovisit će i klinička prezentacija, terapija te prognoza liječenja.

Važno je naglasiti da klasifikacija ne uzima u obzir broj ili dozu lijeka, nego se bazira na broju dana u mjesecu za vrijeme kojih je pacijent uzimao lijekove. Za razvoj MOH-a nije potrebna svakodnevna upotreba lijekova pa je tako za ergotamine, triptane i opioide dovoljno uzimanje lijekova kroz 10 ili više dana mjesečno, a za paracetamol i NSAR 15 ili više dana mjesečno, odnosno svaki drugi dan. Također, klasifikacija ne uzima u obzir ni karakteristike ni intenzitet boli [Headache Classification Committee of IHS, 2013; Kristoffersen & Lundqvist 2014a].

Prema ICHD-3 beta klasifikaciji glavobolje su podijeljene na primarne i sekundarne. Primarne glavobolje, poput migrene ili tenzijske glavobolje, idiopatske su glavobolje koje nastaju bez poznatog uzroka, dok sekundarne glavobolje imaju poznati unutrašnji ili vanjski uzročni čimbenik [Kristoffersen & Lundqvist 2014b]. MOH je najčešći oblik sekundarne glavobolje [Mathew 1997; Bigal et al. 2002] te je vjerojatno 50% svih slučajeva kroničnih svakodnevnih glavobolja zabilježenih u neurološkim klinikama uzrokovano MOH-om [Castillo et al. 1999; Scher et al. 1998]. Iako je MOH klasificirana u skupinu sekundarnih glavobolja, pitanje je li ona primarna ili sekundarna glavobolja još uvijek je kontroverzno. Neki stručnjaci smatraju da se ne radi o sekundarnoj glavobolji, već o komplikaciji migrene [Sun-Edelstein et al 2009; Grazzi & Bussone 2012].

**Tablica 1.** ICHD-3 beta: Dijagnostički kriteriji za glavobolju uzrokovanu prekomjernim uzimanjem lijekova

## **8.2. GLAVOBOLJA UZROKOVANA PREKOMJERNIM UZIMANJEM LIJEKOVA**

- A.** Glavobolja prisutna  $\geq 15$  dana mjesečno u pacijenata koji imaju od prije poznatu glavobolju
- B.** Prekomjerno uzimanje jednog ili više lijekova koji se koriste za akutno ili simptomatsko liječenje  $> 3$  mjeseca
- C.** Ne postoji bolja dijagnoza prema ICHD-3 beta dijagnostičkim kriterijima

**Tablica 2.** ICHD-3 beta: Podtipovi glavobolje uzrokovane prekomjernim uzimanjem lijekova

### **8.2.1. Glavobolja uzrokovana prekomjernim uzimanjem ergotamina**

Prekomjerno uzimanje ergotamina  $\geq 10$  dana/mjesec redovito tijekom  $> 3$  mjeseca

### **8.2.2. Glavobolja uzrokovana prekomjernim uzimanjem triptana**

Prekomjerno uzimanje triptana  $\geq 10$  dana/mjesec redovito tijekom  $> 3$  mjeseca

### **8.2.3. Glavobolja uzrokovana prekomjernim uzimanjem analgetika**

Prekomjerno uzimanje analgetika  $\geq 15$  dana/mjesec redovito tijekom  $> 3$  mjeseca

#### **8.2.3.1. Glavobolja uzrokovana prekomjernim uzimanjem paracetamola**

#### **8.2.3.2. Glavobolja uzrokovana prekomjernim uzimanjem acetilsalicilne kiseline**

#### **8.2.3.3. Glavobolja uzrokovana prekomjernim uzimanjem drugih NSAR-a**

### **8.2.4. Glavobolja uzrokovana prekomjernim uzimanjem opioda**

Prekomjerno uzimanje opioda  $\geq 10$  dana/mjesec redovito tijekom  $> 3$  mjeseca

### **8.2.5. Glavobolja uzrokovana prekomjernim uzimanjem kombiniranih analgetika**

Prekomjerno uzimanje kombiniranih analgetika  $\geq 10$  dana/mjesec redovito tijekom  $> 3$  Mjeseca

### **8.2.6. Glavobolja uzrokovana prekomjernim uzimanjem više različitih lijekova**

Prekomjernim uzimanje bilo koje od kombinacija ergotamina, triptana, analgetika i/ili opioda  $\geq 10$  dana/mjesec redovito tijekom  $> 3$  mjeseca, bez prekomjernog uzimanja samo jednog od tih lijekova

### **8.2.7. Glavobolja uzrokovana prekomjernim uzimanjem nekog drugog lijeka**

Prekomjerno uzimanje nekog lijeka (osim gore nabrojenih)  $> 3$  mjeseca

## 5. EPIDEMIOLOGIJA

Glavobolja uzrokovana prekomjernim uzimanjem lijekova jest, nakon migrenske i tenzijske glavobolje, treći najčešći uzrok glavobolja [Jonsson et al. 2011]. Godišnja prevalencija MOHa u općoj populaciji iznosi 1-2% [Zwart et al. 2004; Aaseth et al. 2008; Grande et al. 2008], no nedavne studije iz 2014. godine su pokazale značajno odstupanje u različitim dijelovima svijeta s rasponom prevalencije od 0,5-7,2% [Westergaard et al. 2014]. MOH se puno češće javlja u žena, s omjerom žene:muškarci od 3-4:1 [Kristoffersen & Lundqvist 2014a]. Iako se može pojaviti u svim dobnim skupinama, najviša incidencija je zabilježena u dobi između 30 i 40 godina života [Jonsson et al. 2011]. Prevalencija bolesti smanjuje se s povećanjem životne dobi pa tako u starijih od 65 godina ona iznosi 1,0-1,5% [Wang et al. 2000, Prencipe et al. 2001]. Niža prevalencija MOH-a također je zabilježena u mlađim dobnim skupinama pa tako prevalencija u djece i adolescenata iznosi 0,3-0,5% [Dyb et al. 2006; Wang et al. 2006]. Iako ima nisku pojavnost u mlađim životnim skupinama, MOH se u usporedbi s drugim kroničnim glavoboljama pojavljuje u ranijoj životnoj dobi [Colas et al. 2004]. Prevalencija MOH-a u specijaliziranim kliničkim centrima puno je veća nego u općoj populaciji te MOH čini i do 70% pacijenata u Klinikama za glavobolje i neuropatske boli [Rapoport et al. 1996; Dowson 2003; Bigal et al. 2004].

Već je rečeno da svi analgetici mogu uzrokovati MOH, ali se najčešće radi o kombiniranim pripravcima, pogotovo onima koji se izdaju bez recepta. Na sekundarnoj i tercijarnoj razini zdravstvene zaštite zabilježeno je i prekomjerno uzimanje opioida i triptana [Kristoffersen & Lundqvist 2014b]. Profil lijekova koje pacijenti najčešće uzimaju mijenjao se tijekom godina [Meskunas et al 2006]. Tako su barbiturati i ergotamini nekoć bili veoma zastupljeni u pacijenata s MOH-om u zapadnoj Europi, a danas, zbog zabrane propisivanja ovih lijekova, njihovo mjesto zauzimaju triptani. S druge strane u Sjedinjenim Američkim Državama barbiturati još uvijek predstavljaju znatni problem [Tfelt-Hansen & Diener 2012]. U zemljama u razvoju, s nižim ekonomskim statusom, najčešće se prekomjerno uzimaju jednostavni analgetici poput NSAR-a i ergotamini [Kristoffersen & Lundqvist 2014a,b].

Smanjena kvaliteta života prati sve glavobolje, pogotovo one kronične. Smatra se da je razina nesposobnosti za vrijeme akutnog napada migrenske glavobolje jednaka onoj kod demencije, tetraplegije i akutne psihoze [Stonver et al. 2006]. Razina onesposobljenosti mjerena MIDAS upitnikom (engl. Migraine Disability Assessment) kod pacijenata je s MOH-om izrazito visoka [Lanteri-Minet et al. 2011]. Najnoviji rezultati „Projekta o globalnom opterećenju bolešću“ (GBD) iz 2013. godine smještaju migrensku glavobolju na 6., a MOH na 18. mjesto 25 najčešćih uzroka godina izgubljenih zbog onesposobljenosti (engl. years lived with disability; YLD) u svijetu. Zanimljivo je spomenuti da MOH, prema ovoj listi, uzrokuje jače onesposobljenje, nego alkoholizam ili Alzheimerova bolest [GBD Study 2013 Collaborators 2015].

## **6. RIZIČNI ČIMBENICI**

Ranije je u ovom radu rečeno da se MOH najčešće pojavljuje kod žena u dobi između 30 i 40 godina, no i mnogi se drugi čimbenici danas povezuju s povećanim rizikom razvoja MOH-a. Vjerojatno najvažniji predisponirajući čimbenik za MOH jest prethodno prisutna primarna glavobolja [Bahra et al. 2003; Colas et al. 2004]. MOH se najčešće pojavljuje kod pacijenata koji pate od migrenske glavobolje bez aure, zatim kod onih s migrenom s aurom te kroničnom ili epizodičnom tenzijskom glavoboljom [Bigal et al. 2004; Aaseth et al. 2008; Grande et al. 2008; Shand et al. 2015]. Osim već postojeće glavobolje, na razvoj MOH-a utječu i razni socioekonomski i psihološki čimbenici. Uočena je veća učestalost MOH-a kod pacijenata sa slabijim socioekonomskim statusom, nižim primanjima i nižom razinom obrazovanja [Hagen et al. 2002; Jonsson et al. 2012]. Također je opaženo da pacijenti s MOH-om obično imaju povećani indeks tjelesne težine, poremećaje spavanja, češće su pušači, prekomjerno konzumiraju kavu i čaj te se često radi o osobama koje žive bez partnera [Kristoffersen & Lundqvist 2014a; Shand et al. 2015]. Nedavno istraživanje na pacijentima iz Latinske Amerike dokazalo je izrazito veliku povezanost između česte izloženosti stresnim situacijama i kronifikacije boli [Shand et al. 2015].

MOH prate i razni, prvenstveno psihijatrijski, komorbiditeti. Vrlo česte pridružene dijagnoze u pacijenata s MOH-om su depresija i anksioznost [Zwart et al. 2003; Radat et al. 2005], a ponekad su prisutni i subkličički oblik opsesivno-kompulzivnog poremećaja te poremećaji raspoloženja [Cupini et al. 2009]. Od ostalih, nepsihijatrijskih, komorbiditeta česti su razni bolni sindromi [Shand et al. 2015].

Cevoli i suradnici u svojoj su studiji iz 2009. godine uočili povezanost između pozitivne obiteljske anamneze za glavobolje i druge poremećaje ovisnosti i razvoja MOH-a [Cevoli et al. 2009]. Rezultati ove studije otvaraju mogućnost postojanja genetske predispozicije za razvoj MOH-a, no samo na rezultatima ove jedne studije ne možemo sa sigurnošću zaključiti radi li se zaista o genetskoj podlozi razvoja MOH-a. Potrebne su dodatne studije i istraživanja kako bi se potvrdila hipoteza o ulozi genetskog nasljeđa u razvoju MOH-a.

## **7. PATOFIZIOLOGIJA**

Patogeneza glavobolje uzrokovane prekomjernim uzimanjem lijekova vrlo je kompleksna i danas je još uvijek većinom nepoznata. Na temelju brojnih kliničkih i predkliničkih studija pokušalo se otkriti o kojim se podležećim mehanizmima radi u razvoju MOH-a [De Felice et al. 2011; Meng et al. 2011].

Na temelju kliničkih istraživanja uočeno je da se MOH pojavljuje većinom u pacijenata koji već imaju neku primarnu glavobolju [Bahra et al. 2003; Colas et al. 2004]. Čini se da je pozitivna osobna ili obiteljska anamneza za glavobolje, pogotovo migrenskog tipa, ključni faktor za razvoj MOH-a. Dokaz ovoj tvrdnji iznijeli su u svom istraživanju Wilkinson i suradnici [Wilkinson et al. 2001]. Oni su uočili da su pacijenti koji su redovito uzimali opioide nakon kolektomije za kontrolu intestinalnog motiliteta razvili kroničnu glavobolju samo ako su prethodno patili od epizodičnih napada migrenske glavobolje. Ovim istraživanjem dokazano je ne samo da se MOH ne razvija kod pacijenata koji redovno uzimaju analgetike a nemaju glavobolje, nego i da se u pacijenata s anamnezom glavobolja MOH može razviti čak i ako analgetike uzimaju i za stanja koja nisu povezana s glavoboljom. Iz toga zaključujemo da

postoji jasna povezanost između prekomjernog uzimanja analgetika i podložnosti samog pacijenta.

Migrenska i tenzijska glavobolja su vrste primarne glavobolje koje obično prethode MOH-u i čija patogeneza, iako ne u potpunosti razjašnjena, vjerojatno ima zajedničko svojstvo pojačane ekscitabilnosti neurona središnjeg živčanog sustava. MOH se rijetko pojavljuje u bolesnika koji boluju od trigeminalnih autonomnih neurologija kao što su cluster glavobolje [Srikiatkachorn et al. 2014]. Kod nekih pacijenata s cluster glavoboljama može se razviti MOH, ali ti pacijenti većinom imaju komorbiditetnu migrensku glavobolju ili pozitivnu obiteljsku anamnezu migrene [Paemeleire et al. 2006]. Zapaženu razliku možemo objasniti različitim mehanizmima nastanka primarnih glavobolja. Za razliku od migrenske i tenzijske glavobolje kod kojih dolazi do hiperekscitabilnosti centralnih neurona, kod neuralgija dolazi do pojačane ekscitabilnosti perifernog živčanog sustava. Ova zapažanja dovode do zaključka da je mehanizam u podlozi nastanka MOH-a poremećaj središnjeg živčanog sustava i modulacije boli, a ne promjene u perifernim neuronima [Srikiatkachorn et al. 2014].

Već je rečeno da svi analgetici mogu dovesti do razvoja MOH-a ako se prečesto uzimaju. Ova činjenica dovodi do zaključka da je mala vjerojatnost da MOH uzrokuje jedan specifični čimbenik, budući da različiti lijekovi imaju različitu farmakodinamiku. Iako još nema pouzdanih dokaza, u podlozi MOH-a vjerojatno je mehanizam koji je zajednički svim, ili barem većini, analgetika [Kristoffersen & Lundqvist 2014a,b; Srikiatkachorn et al. 2014].

Danas najšire prihvaćen mehanizam nastanka MOH-a je hipoteza o neuronalnoj hiperekscitabilnosti [Srikiatkachorn et al. 2014]. U patogenezi glavobolje ključno mjesto imaju trigeminalni sustav i upalna reakcija moždanih krvnih žila i drugih struktura opskrbljenih nociceptorima. Aktivacijom trigeminalnih putova dolazi do otpuštanja vazoaktivnih neuropeptida i posljedične vazodilatacije krvnih žila mozga [Pietrobon & Striessnig 2003; Srikiatkachorn et al. 2014]. Aktivacijom trigeminalnih nociceptivnih završetaka dolazi do otpuštanja calcitonin gene-related peptida (CGRP). Ovaj neuropeptid uzrokuje neurogenu upalu moždanih krvnih žila i posljedičnu vazodilataciju. Ako se otpusti u području trigeminocervikalnog kompleksa (engl. trigeminocervical complex – TCC) može olakšati neurotransmisiju bolnih

podražaja vaskularnih nociceptora [Storer et al. 2004]. Studije su pokazale da kronična upotreba triptana i opioida može dovesti do povišenja koncentracije upravo ovog neuropeptida [Belanger et al. 2002; De Felice et al. 2010]. Kroničnim podraživanjem trigeminocervikalnog kompleksa dolazi do razvoja centralne senzibilizacije [Burstein 2001]. Senzibilizacija je pojačan odgovor na neki stimulus koji se javlja zbog ponavljane izloženosti tom stimulansu [Cupini & Calabresi 2005]. Neuronima iz TCC-a prenose informacije o boli do talamusa, odnosno njegove ventralne posteromedialne jezgre (VPMN). VPMN djeluje kao posrednik koji primljene informacije predaje višim kortikalnim centrima koji su zaduženi za interpretaciju bolnih podražaja [Srikiatkachorn et al. 2014]. Osim u talamusu trigeminalna vlakna završavaju i u kompleksnoj mreži endogenog puta za modulaciju boli, koja se sastoji od *nuceli raphe*, retkikularne formacije i periakveduktalne siive tvari. Imajući na umu sva dosadašnja otkrića, dolazimo do zaključka da promjene u bilo kojem dijelu trigeminalnog nociceptivnog puta mogu dovesti do povećane učestalosti glavobolja, odnosno kronifikacije, što zamjećujemo kod MOH-a [Srikiatkachorn et al. 2014].

Fumal i suradnici u svom istraživanju iz 2006. godine s pomoću funkcionalnih slikovnih metoda potvrdili su hipotezu o promijeni ekscitabilnosti mozga u patogenezi MOH-a [Fumal et al. 2006]. U svom istraživanju pratili su metabolizam glukoze u različitim područjima mozga pomoću FDG-PET-a. U pacijenata s MOH-om bilateralni talamus, orbitofrontalni kortekst, prednji cingularni girus, inzula i ventralni striatum te desni donji parijetalni režanj su pokazali znakove hipometabolizma. Nakon ukidanja lijeka koji je izazvao MOH u svim navedenim područjima normalizirao se metabolizam glukoze, osim u orbitofrontalnom korteksu. S druge strane, pronašli su povišenu razinu metabolizma u cerebelarnom vermisu, koja se također normalizirala nakon ukidanja lijeka. Promjene uočene u orbitofrontalnom korteksu i cerebelarnom vermisu su najvjerojatnije povezane s razvojem ovisnosti o lijeku u pacijenata s MOH-om.

Istraživanja su pokazala da u patogenezi MOH-a veliku ulogu igra i promjena u koncentraciji neurotransmitera serotonina (5-HT). Pacijenti koji boluju od MOH-a imaju snižene vrijednosti serotonina u trombocitima i posljedičnu „up-regulaciju“ serotoninskih 5-HT<sub>2A</sub> receptora [Srikiatkachorn & Anthony 1996a,b]. Ayzenberg i suradnici [Ayzenberg et al. 2008] su dokazali da pacijenti s MOH-om također imaju i

povećanu aktivnost serotoninskog transportera. Ovi nalazi upućuju na ulogu smanjenja koncentracije serotonina u razvoju kronične glavobolje i MOH-a. Istraživanja koja su proveli Supornsilpchai i suradnici [Supornsilpchai et al. 2006; Supornsilpchai et al. 2010a,b] pokazala su da u životinja s nižim koncentracijama serotonina postoji veća učestalost nastanka kortikalne šireće depresije (cortical spreading depression – CSD). Također su dokazali da u miševa kronična upotreba paracetamola dovodi do povećane frekvencije CSD-a te da antagonist serotoninskih 5-HT<sub>2A</sub> receptora blokira širenje kortikalne depresije. Fenomen nije primijećen s kratkotrajnom upotrebom paracetamola. Ova otkrića dovode do zaključak kako prekomjerna upotreba analgetika dovodi do povećane ekscitabilnosti neurona središnjeg živčanog sustava te pospješuje nastanak CSD-a.

Određenu ulogu u patofiziologiji MOH-a vjerojatno igra i genetika, budući da je rizik razvoja MOH-a veći u pojedinaca s pozitivnom obiteljskom anamnezom na glavobolje, pogotovo migrenske [Cevoil et al. 2009]. Postoje neke manje studije koje su otkrile molekularne genetske faktore za koje smatraju da su povezani s razvojem MOH-a [Cevoli et al. 2006; Di Lorenzo et al. 2007; Di Lorenzo et al. 2009; Cargnin et al. 2014]. Budući da se radi o malim studijama na odabranim skupinama ispitanika, potrebna su dodatna istraživanja kako bismo sa sigurnošću mogli tvrditi da upravo ti molekularni markeri imaju poveznicu s MOH-om.

Na kraju treba naglasiti da postoji značajna povezanost između MOH-a i sindroma ovisnosti. Fuh i suradnici su pokazali da veliki postotak pacijenata s MOH-om zadovoljavaju kriterije Dijagnostičkog i statističkog priručnika za mentalne poremećaje (DSM-IV) za poremećaj ovisnosti o supstancama [Fuh et al. 2005]. Također, prema kriterijima DSM-IV čak 66% pacijenata koji boluju od MOH-a su ovisni o lijeku koji prekomjerno uzimaju [Radat et al. 2008]. Ova istraživanja pokazuju da postoji povezanost između MOH-a i ovisnosti te da ova dva poremećaja vjerojatno dijele mehanizam nastanka, no o tome još uvijek nema dovoljno podataka pa su daljna istraživanja potrebna da bi se mogao dati siguran zaključak.



## 8. DIJAGNOSTIKA

Glavobolje uzrokovane prekomjernim uzimanje lijekova često su neprepoznate u kliničkoj praksi. Dijagnozu postavljaju specijalisti neurologije u specijaliziranim klinikama za glavobolje. U praksi pacijente pregleda u prosjeku čak pet specijalista (oftalmolog, otorinolaringolog, specijalist maksilofacijalne kirurgije, fizijatar i stomatolog) prije postavljanja točne dijagnoze MOH-a [Diener et al. 1989]. Ne postoje laboratorijski testovi koji bi potvrdili dijagnozu pa se ona postavlja isključivo na temelju detaljne anamneze, dnevnika glavobolje i neurološkog pregleda [Mahović Lakušić 2013].

Tipični pacijent s MOH-om već duže vrijeme boluje od primarne glavobolje (migrenske ili tenzijske glavobolje), a u posljednje je vrijeme primijetio da se glavobolje pojavljuju češće i da su jačega intenziteta. Takvog pacijenta treba detaljno ispitati o lijekovima koje uzima za smirenje svojih tegoba i koliko često ih uzima. U tome nam dnevnik glavobolje može znatno pomoći [Da Silva & Lake 2014]. Ovi pacijenti vrlo često uzimaju više od jedne vrste analgetika istovremeno [Diener & Limmroth 2004]. Vrlo često kod pacijenata koji boluju od MOH-a pojavljuje se bolnost vrata što treba imati u vidu kako se ne bi postavila kriva dijagnoza cervikogene glavobolje [Da Silva & Lake 2014].

## 9. KLINIČKA SLIKA

Otprilike 90% pacijenata s MOH-om uzima više od jednog analgetika za liječenje glavobolje te se stoga ne može prema kliničkoj slici sa sigurnošću odrediti o kojem se lijeku radi [Evers & Marziniak 2010]. Neke manje razlike ipak postoje. Tako će se pacijenti koji prekomjerno uzimaju triptane češće prezentirati s migrenskim glavoboljama, odnosno povećanjem učestalosti pojavljivanja napada migrene; a pacijenti koji uzimaju ergotamine i NSAR češće će imati glavobolje po tipu tenzijske glavobolje [Limmroth et al. 2002]. Analgetici se razlikuju i po vremenu koje im je potrebno da prouzroče kronifikaciju glavobolje. Vrijeme razvoja MOH-a najkraće je

kod prekomjernog uzimanja triptana i prosječno iznosi 1,7 godina, za ergotamine je potrebno nešto duže, u prosjeku 2,7 godina. Za nesteroidne analgetike potrebno je najviše vremena, prosječno 4,8 godina. U isto studiji pokazali su da je za razvoj MOH-a potrebno mjesečno uzimanje 18 tableta triptana, odnosno 114 tableta NSAR-a [Limmroth et al 2002].

Klinička slika MOH-a vrlo je šarolika te se simptomi razlikuju po učestalosti, frekvenciji i lokalizaciji između pacijenata, a moguće su i različite kliničke slike i kod istog pacijenta [Tepper & Tepper 2010]. Ključni simptom u kliničkoj slici MOH-a promjena je u frekvenciji, intenzitetu i kvaliteti glavobolje. Glavobolja iz epizodične prelazi u kroničnu te se pojavljuje svakodnevno ili gotovo svakodnevno. Unatoč uzimanju simptomatskih lijekova za ublažavanje glavobolje, ona je sve češća i obično jačega intenziteta, a ponekad i promijenjenog karaktera [Tepper & Tepper 2010]. „Više je manje“ predstavlja veliki paradoks liječenja kroničnih glavobolja – što više dana uzimamo akutnu terapiju, glavobolja će biti manje kontrolirana [Bigal et al. 2008]. Lokalizacija boli može biti također promjenjiva, pa se jedan dan bol može očitovati samo jednostrano temporalno, a idući dan bitemporalno. Bol može zahvaćati frontalni ili zatiljni dio glave ili čak područje vrata. MOH se češće pojavljuje u jutarnjim satima, nakon što pacijent preko noći nije uzimao lijekove. Glavobolja može biti toliko jaka da probudi pacijenta iz sna [Tepper & Tepper 2010].

Glavobolja kod pacijenata s MOH-om obično je praćena psihijatrijskim komorbiditetima kao što su depresija i anksioznost. Iako je za ove poremećaje potrebno uzimati odgovarajuću terapiju, najviše se uspjeha postiže ukidanjem prekomjerno uzimanog lijeka, odnosno liječenjem MOH-a [Tepper & Tepper 2010]. I druga psihološka stanja mogu pratiti MOH. U poticanju i održavanju MOH-a veliku ulogu imaju strah od glavobolje (cephalgiaphobia), anksioznost zbog iščekivanja glavobolje, opsesivno uzimanje lijekova te ovisnost o lijekovima [Saper et al. 2005; Radat & Lanteri-Minet 2011].

Jedan od simptoma MOH-a jest i poremećaj spavanja, odnosno san bez odmora. Ovaj se poremećaj pojavljuje gotovo kod svih pacijenata i vjerojatno je posljedica kafeina koji se nalazi u većini kombiniranih pripravaka, ali može biti i posljedica neuzimanja lijekova preko noći, što uzrokuje sindrom ustezanja.

Poremećaje spavanja u ovih pacijenata može uzrokovati i prateća depresija [Tepper & Tepper 2010].

MOH mogu pratiti i različiti vazomotorni simptomi, pogotovo u pacijenata koji uzimaju opioide. Ove simptome treba imati na umu jer rinoreja, nazalna kongestija i lakrimacija prate i bolesti sinusa pa se lako može postaviti pogrešna dijagnoza sinusne glavobolje [Tepper & Tepper 2010].

Na temelju vlastita kliničkog iskustva Saper i Lake [Lake 2006; Saper & Lake 2006; Lake 2008] predložili su podjelu MOH-a u dvije kategorije, kako bi olakšali dijagnostiku i terapiju tih pacijenata te poboljšali rezultate (Tablica 3). Tip 1 ili jednostavni MOH odnosi se na blaže slučajeve s kratkim trajanjem MOH-a (3 mjeseca – 1 godina), manjim dnevnim dozama analgetika (do 2 triptana, odnosno 3 nesteroidna analgetika dnevno), maksimalno 1 ili 2 psihijatrijska komorbiditeta (s tim da ni jedan od njih nije poremećaj osobnosti) i bez prethodnog pokušaja ukidanja lijeka, odnosno bez relapsa MOH-a. S druge strane, tip 2 ili kompleksni MOH obuhvaća složenije i teže kliničke slučajeve. U tip 2 uključujemo pacijente s trajanjem MOH-a više od godinu dana, svakodnevnom upotrebom analgetika i to barbiturata i opioida te upotrebom više od jednog analgetika istovremeno, mnogostrukim psihijatrijskim komorbiditetima uključujući i poremećaj osobnosti te prethodno neuspješno provedenim liječenjem. Iako je u svakodnevnoj praksi tip 1 vjerojatno puno učestaliji, posebnu pažnju ipak treba posvetiti kompleksnom obliku (tip 2) jer upravo ovaj oblik predstavlja terapijski problem. Kako bi se lakše razlučilo o kojem od ova dva oblika se radi, a time i omogućilo učinkovitije liječenje, Rossi i suradnici su predložili 5 kriterija na temelju kojih se mogu razlikovati jednostavni i složeni oblici [Rossi et al. 2011]. Prema njima prisutnost barem jednog od sljedećih kriterija upućuje na dijagnozu tip 2 MOH-a: (a) komorbiditetna neka druga ozbiljna bolest; (b) trenutna dijagnoza poremećaja raspoloženja ili hranjenja, anksioznosti ili ovisnost o nekoj supstanci; (c) povratak bolesti nakon prethodnog uspješnog ukidanja lijeka; (d) značajni psihosocijalni i okolišni problemi te (e) svakodnevno uzimanje više različitih analgetika.

**Tablica 3** – Jednostavna i složena glavobolja uzrokovana prekomjernim uzimanjem lijekova [Rossi et al. 2009]

Jednostavna MOH	Složena MOH
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Kratko trajanje MOH-a (3-12 mjeseci)</li> <li>• Manje doze lijekova (max. 2 triptana/3 NSAR dnevno)</li> <li>• 1-2 psihijatrijska comorbiditeta (ne uključujući poremećaj osobnosti)</li> <li>• Bez povijesti poratka bolesti nakon liječenja</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Dugo trajanje MOH-a (&gt;12 mjeseci)</li> <li>• Svakodnevno uzimanje opioida ili kombinacije više lijekova istovremeno</li> <li>• Mnogostruki psihijatrijski komorbiditeta (uključujući poremećaj osobnosti)</li> <li>• Povratak bolesti nakon liječenje</li> </ul>

## 10. TERAPIJA

Europsko udruženje neuroloških društava (European Federation of Neurological Societies – EFNS) je 2011. godine objavilo smjernice za liječenje MOH-a. Budući da ne postoji dovoljni broj kontroliranih randomiziranih kliničkih studija, njihove su smjernice bazirane najvećim dijelom na konsenzusu stručnjaka [Evers & Jensen 2011]. Iako postoje brojne nesuglasice, svi se stručnjaci slažu da prvi korak u liječenju MOH-a treba biti ukidanje prekomjerno uzimanog lijeka [Abrams 2013]. Za vrijeme ukidanja lijeka često se javljaju jače ili slabije izraženi simptomi sindroma ustezanja. U svrhu olakšanja tih simptoma preporučljivo je dati neki oblik simptomatske, prijelazne (engl. bridge) terapije. Svrha prijelazne terapije jest olakšati pacijentu razdoblje ukidanja lijeka i time povećati vjerojatnost uspjeha terapijskog postupka. Prijelazna terapija može biti u obliku peroralnih ili intravenskih lijekova, ali može se raditi i o nefarmakološkim metodama. U liječenju MOH-a često se koristi i preventivna (profilaktička) terapija, no postoje brojne debate među stručnjacima o tome treba li se ona primijeniti prije, poslije ili za vrijeme ukidanja lijeka [Boes et al. 2006; Obermann & Katsarava 2007]. Kada govorimo o terapiji MOH-a pažnju treba posvetiti i edukaciji pacijenta. Studije su pokazale da kod velikog broja pacijenata

samo edukacija pacijenta o tome što je to pretjerano uzimanje analgetika, te savjet i čvrste upute u vezi s prestankom uzimanja lijeka koji je prouzrokovao MOH, mogu imati jednake rezultate kao i standardne kliničke procedure naglog ukidanja lijeka [Rossi et al 2006]. Budući da se većina pacijenata nakon uspješno provedenog ukidanja lijeka, vraća prethodnom uzroku epizodičnih glavobolja, važno je i nakon provedenog akutnog liječenja nastaviti pratiti pacijenta. Redovnim praćenjem možemo pomoći pacijentu da u budućnosti na kontroliran način liječi svoje glavobolje kako ne bi došlo do povratka MOH-a [Boes et al. 2013].

## 10.1. EDUKACIJA PACIJENATA

U pacijenata s MOH-om, pacijentovo poznavanje same bolesti može značajno utjecati na ishod liječenja. Zadatak je liječnika pravovremeno educirati pacijente kako prekomjerno uzimanje simptomatskih lijekova može prouzrokovati pogoršanje glavobolje i povećanje učestalosti napada glavobolje [Rossi et al. 2009]. Pacijente bi također trebalo upozoriti kako prekomjerno uzimanje simptomatske terapije može dovesti do smanjenja djelotvornosti preventivne terapije [Da Silva & Lake 2014].

Bolji rezultati liječenja mogu se postići i ako su pacijenti upoznati s ishodima i mogućnostima liječenja. Munksgaard i suradnici su proveli istraživanje među pacijentima u Danskoj, Italiji i Njemačkoj kako bi otkrili koja su očekivanja pacijenata na početku liječenja MOH-a te koje oblike informiranja smatraju najkorisnijima [Munksgaard et al. 2011]. Rezultati studije pokazali su da većina pacijenata ima visoka očekivanja od liječenja – više od 80% očekivalo je znatno smanjenje intenziteta i učestalosti glavobolja te učinkovitu prevenciju. Više od 50% ispitanika smatralo je bitnim da dobiju adekvatne informacije o MOH-u i tome što oni sami mogu napraviti u liječenju. Najpoželjniji način dobivanja informacija za većinu (75% ispitanika) bio je usmenim putem.

Rossi i suradnici u svom su istraživanju proučavali učinkovitost savjeta o prestanku uzimanja lijeka u usporedbi sa standardnim programima detoksifikacije [Rossi et al. 2006]. 120 pacijenata s jednostavnim oblikom MOH-a podjelili su u tri skupine: (a) isključivo savjet o prestanku uzimanja lijeka; (b) standardni program

detoksifikacije izvan bolnice; (c) standardni program detoksifikacije u bolnici. Nakon provedene detoksifikacije, ispitanici su praćeni 60 dana te na kraju tog perioda nije bilo značajnih razlika u uspješnosti liječenja.

Kristoffersen i suradnici u Norveškoj su proveli randomizirani kontrolirani klinički pokus kako bi pokazali učinkovitost kratke intervencije (engl. brief intervention – BI), do tada korištene u liječenju alkoholizma i ovisnosti o raznim drogama, u liječenju MOH-a [Kristoffersen et al. 2015]. Liječnici obiteljske medicine su proveli evaluaciju sudionika pomoću SDS-ljestvice (engl. Severity of Dependence Scale). Svi sudionici su dobili osnovne informacije o MOH-u i o povezanosti prekomjernog uzimanja lijekova i kronifikacije glavobolja. Na osnovi rezultata SDS-testa ispitanicima je izračunat individualni rizik za razvoj MOH-a te su im dani individualni savjeti u skladu s osobnim rizikom. Cilj BI-a je da pacijenta kroz kratki razgovor (ne duže od 9 minuta) savjetujemo i usmjerimo kako bi on sam mogao donijeti odluku da smanji upotrebu analgetika. Pacijenti onda mogu u suradnji sa svojim doktorom obiteljske medicine osmisliti individualni plan smanjivanja i u konačnici prestanka uzimanja analgetika koji je prouzrokovao MOH. Rezultati istraživanja su pokazali značajno bolje rezultate nakon 3 mjeseca praćenja u pacijenata koji su prošli BI, nego u kontrolnoj skupini. Klinička značajnost ovog istraživanja je u tome što je pokazalo učinkovitost BI-a u liječenju MOH-a te time ukazalo na mogućnost rješavanja jednostavnih slučajeva MOH-a u ordinacijama obiteljske medicine, što bi uvelike rasteretilo specijalizirane klinike za glavobolju. Prednosti BI-a su jednostavnost, niska cijena, nepostojanje nuspojava te činjenica da se ne radi o farmakološkoj, nego bihevioralnoj terapiji.

## 10.2. UKIDANJE PREKOMJERNO UZIMANOG LIJEKA

Iako u liječenju MOH-a postoji mnogo nesuglasica među stručnjacima, svi se slažu da je ključ liječenja MOH-a detoksifikacija, odnosno ukidanje prekomjerno uzimanog lijeka [Abrams 2013]. Cilj ukidanja prekomjerno uzimanoga lijeka nije samo sprječavanje kronične glavobolje, nego i poboljšanje odgovora na preventivnu terapiju [Zeeberg et al. 2006]. Diener i Limmroth su u proveli meta-analizu 17

relevantnih radova (1101 pacijent) te su iznijeli rezultate o izvanrednoj uspješnosti ovoga načina liječenja [Diener & Limmroth 2004]. Prema rezultatima njihove studije, više od 70% pacijenata u razdoblju je između 1 i 6 mjeseci od detoksifikacije zabilježilo potpuni prestanak glavobolja ili smanjenje učestalosti glavobolja za više od 50%.

Postoje različiti protokoli za provođenje detoksifikacije. Iako ne postoje randomizirane kliničke studije za usporedbu nagloga i postepenog ukidanja lijeka, većina stručnjaka smatra da je nagli prestanak učinkovitiji [Obermann & Katsarava 2007]. Nagli prestanak vjerojatno dovodi do bržeg prestanka simptoma sindroma ustezanja te time do manje patnje bolesnika. S druge strane, ako je MOH uzrokovan opioidima, barbituratima ili benzodiazepinima, koji mogu dovesti do ozbiljnog sindroma ustezanja, sigurnije je provesti postepeno ukidanje lijeka, po mogućnosti u obliku bolničkog liječenja [Rossi et al. 2009].

Ukidanje lijekova dovodi do pojave simptoma sindroma ustezanja: pogoršanje glavobolje, mučnina, povraćanje, hipotenzija, tahikardija, poremećaji spavanja, nemir, anksioznost i nervoza. Simptomi u prosjeku traju 2 do 10 dana, ali u nekim slučajevima mogu trajati i do 2-4 tjedna [Evers & Jensen 2011]. Trajanje glavobolje uzrokovane ustezanjem različito je ovisno o lijeku, pa je tako za triptane najkraće (4,1 dana), za ergotamine nešto duže (6,7 dana), a za NSAR-e najduže (9,5 dana), pogotovo ako su kombinirani s kafeinom ili kodeinom [Katsarava et al. 2001]. Pogoršanje glavobolje kao posljedicu ukidanja lijeka treba imati na umu pri razgovoru s pacijentom. Pacijente moramo upozoriti da će se glavobolje prvo pogoršati, a tek za 1-2 tjedna mogu se primijetiti prvi znakovi poboljšanja. U većine pacijenata glavobolje se vrate uzorku koji su imale prije MOH-a za 6-12 tjedana [Lewis 2013].

Još je jedan aspekt liječenja MOH-a po pitanju kojega stručnjaci nisu ujedinjili: treba li se ukidanje lijeka provoditi u bolnici ili izvan bolnice? Već spomenuto istraživanje Rossia i suradnika [Rossi et al. 2006] pokazalo je da je učinkovitost savjetovanja pacijenta da prestane uzimati lijek jednaka kao ona klasične detoksifikacije. Istraživanje je također pokazalo da je učinkovitost jednaka neovisno o tome provodi li se u bolnici ili izvan nje. Ove rezultate potvrdilo je i istraživanje Grazzija i suradnika [Grazzi et al. 2008]. Pristup liječenju izvan bolnice, dolazak u

dnevnu ambulantu, preporučljiv je za izrazito motivirane pacijente koji ne uzimaju barbiturate ili sredstva za smirenje. Složenije slučajeve, kao što su pacijenti koji su uzimali opijate ili barbiturate, imaju znatne psihijatrijske ili druge komorbiditete ili su već prije neuspješno liječili MOH, sigurnije je primiti u bolnicu [Rossi et al. 2009]. Iako se većina pacijenata može liječiti izvan bolnice, jedan dio stručnjaka smatra da bi sigurnije bilo primiti sve pacijente u bolnicu, barem tijekom prvih nekoliko dana po ukidanju lijeka [Freitag et al. 2004]. Mnogi drugi čimbenici mogu utjecati na to hoćemo li ili ne primiti nekog bolesnika na bolničko ukidanje lijekova. Neki su od njih potpora obitelji i ukućana, motivacija pacijenta, druge komorbiditetne bolesti, s naglaskom na psihološke i psihijatrijske bolesti te nužnost nadgledanja pacijenta prilikom davanja moguće prijelazne terapije [Freitag et al. 2004].

### 10.3. PRIJELAZNA TERAPIJA

Prijelazna terapija (engl. bridge, transitional therapy) koristi se za ublažavanje simptoma ustezanja. To je nadomjesna terapija kojom se pokušava olakšati razdoblje tijekom kojeg se ukida prekomjerno uzimani lijek. Kao prijelazna terapija koriste se različite grupe lijekova – antiemetici, analgetici, triptani, sedativi, narkoleptici, miorelaksansi i kortikosteroidi [Rossi et al. 2009]. Ti lijekovi se obično uzimaju kratkotrajno, za vrijeme trajanja simptoma ustezanja – 2 do 10 dana, a mogu se uzimati na zahtjev, odnosno prema potrebi. Ako se daju analgetici potrebno je ograničiti dozu [Rossi et al. 2009].

Upravo zbog toga što ne pripada u skupinu analgetika, oralni prednizon je predložen kao lijek za prijelaznu terapiju. Krymachantowski i Barbosa su 2000. godine proveli veliko istraživanje učinkovitosti prednizona u liječenju MOH-a [Krymachantowski & Barbosa 2000]. Pokazali su da doza od 60 mg prednizona prva dva dana, a zatim smanjivanje doze svaki drugi dan za 20 mg uspješno smanjuje glavobolju i ostale simptome ustezanja. U izvanbolničkom programu liječenja najčešće se koriste oralni prednizon i NSAR-i ili dihidroergotamin (DHE) potkožno [Boes et al. 2006]. Novije randomizirano kliničko istraživanje Taghdirija i suradnika usporedilo je djelotvornost celekoksiba (NSAR) i prednizona [Taghdiri et al. 2015].



Pokazali su da oba lijeka u jednakoj mjeri smanjuju frekvenciju glavobolje i olakšavaju druge simptome, ali je celekoksib bio učinkovitiji u smanjivanju intenziteta glavobolje.

Pacijentima koji se liječe u bolnici se češće daju intravenski lijekovi kao što su DHE, metoklopramidom, proklorperazin, valproična kiselina i metilprednizolon. Dihidroergotamin se koristi kao intravenski pripravak i daje se u kombinaciji s metoklopramidom, koji smanjuje mučninu i povraćanje, a ujedno i sam djeluje protumigrenozno [Boes et al. 2006].

#### 10.4. PREVENTIVNA TERAPIJA

Ne postoji specifična preventivna terapija, odnosno profilaksa MOH-a, već se lijekovi propisuju prema smjernicama za podležeću primarnu glavobolju, uzimajući u obzir moguće nuspojave lijekova, komorbiditete i kontraindikacije te pacijentova prijašnja iskustva i želje [Evers & Jensen 2011]. Podvojena su mišljenja o njezinoj uspješnosti te o tome kada treba početi s primjenom lijekova. Prema Rossiu i suradnicima [Rossi et al. 2009] u liječenju jednostavnih oblika MOH-a nije nužno uvesti profilaksu istovremeno s ukidanjem lijeka, nego se s odlukom može pričekati 2-3 mjeseca. Prednost ovog pristupa, je u tome što u pacijenata može izazvati osjećaj postignuća i kontrole nad svojim stanjem. Također ovaj pristup omogućava veći razmak između ukidanja prekomjerno uzimanog lijeka i početka preventivne terapije pa time povećava vjerojatnost djelotvornosti profilakse. S druge strane, preventivnu terapiju možemo početi davati za vrijeme ili prije ukidanja lijeka. Na taj način ostvarujemo značajnije rezultate u smanjenju ovisnosti o simptomatskim lijekovima, a preventivna terapija također djeluje pozitivno i na simptome ustezanja.

Topiramata je jedan od lijekova koji su pokazali uspjeh u prevenciji kroničnih glavobolja i MOH-a. Diener i suradnici su proveli randomiziranu, dvostruko slijepu studiju u kojoj su usporedili učinak topiramata i placeba u prevenciji kronične migrene i MOH-a [Diener et al. 2007]. Njihovi rezultati su pokazali da topiramata dovodi do značajnog smanjenja u broju dana s glavoboljom u odnosu na placebo te da, prema MIDAS upitniku dovodi do unaprjeđenja kvalitete života ispitanika.

Novija istraživanja pokazala su učinkovitosti Onabotulinumtoksina A kao preventivne terapije MOH-a. Onabotulinumtoksin A značajno smanjuje učestalost glavobolje (mjereno brojem dana s glavoboljom/migrenom), te posljedično povećava frekvenciju dana bez glavobolje. Ovaj učinak je primjećen kod bolesnika s kroničnom glavoboljom i bez prekomjernog uzimanja lijekova [Ahmed et al. 2015].

#### 10.5. PRAĆENJE I PREVENCIJA POVRATKA BOLESTI

Budući da klinička praksa pokazuje da do povratka (relapsa) bolesti dolazi obično u prvih 6 mjeseci, a rijetko nakon prve godine, potrebno je uspostaviti dobar raspored praćenja pacijenata nakon uspješnog ukidanja lijeka [Evers & Jensen 2011].

Glavobolje će većine pacijenata nakon određenog vremena opet poprimiti epizodični oblik koji su imale prije razvoja MOH-a [Lewis 2013]. Za kontrolu tih glavobolja preporuča se uzimanje NSAR-a (naproksen ili ketoprofen). U slučaju da su glavobolje jačeg intenziteta, treba uzeti triptane, DHE ili neke druge lijekove specifične za liječenje migrene [Boes et al. 2006].

Važno je ograničiti dozu simptomatskih lijekova koje pacijent uzima te nadzirati njihovu potrošnju pri svakom susretu kako se ne bi ponovno razvila MOH. Uzimanje triptana i kombiniranih analgetika trebalo bi biti ograničeno na maksimalno 9 dana mjesečno, barbiturati na 3 ili manje dana, a nesteroidni analgetici na 15 ili manje dana mjesečno, dok bi opioide trebalo u potpunosti izbjegavati [Garza & Swanson 2006].

## 11. PROGNOZA

Uspješno provedenom terapijom MOH-a smatramo potpuno nestajanje glavobolje ili smanjenje njezine frekvencije za više od 50%. Dugoročni rezultati terapije ovise o vrsti lijeka koji se prekomjerno uzimao te o tipu primarne glavobolje koja je prethodila MOH-u. Meta analiza 17 kliničkih studija pokazala je da je prosječna uspješnost terapije ukidanja lijeka nakon 1-6 mjeseci 72% [Diener & Limmroth 2004].

Katsarava i suradnici proučavali su učestalost relapsa MOH-a u pacijenata 1 i 4 godine nakon ukidanja lijeka. Stope relapsa za pacijente nakon 6 mjeseci praćenja iznosile su 31%, nakon godinu dana 41%, a nakon 4 godine 45%. Ovi su rezultati pokazali da se u 20-40% pacijenata MOH ponovno javi unutar prve godine nakon ukidanja lijeka, dok je relaps nakon 12 mjeseci puno rjeđi [Katsarava et al. 2003; Katsarava et al. 2005]. Svojim istraživanjem Katsarava i suradnici također su pokazali da je povratak bolesti češći u pacijenata s podležećom primarnom tenzijskom glavoboljom, nego migrenom.

Postoje određeni rizični čimbenici koji se povezuju s lošijom prognozom MOH-a, odnosno s većom vjerojatnošću povratka bolesti. Rossi i suradnici su u svojoj studiji iz 2008. godine primjetili da su s povišenim rizikom relapsa povezani dugo trajanje migrene prije razvoja MOH-a, pogoršanje frekvencije migrene nakon ukidanja prekomjerno uzimanog lijeka, te veći broj prethodno uzimanih preventivnih lijekova [Rossi et al. 2008]. Druge studije su pokazale da povećani rizik imaju i muškarci, pacijenti koji su nakon ukidanja lijeka uzimali kombinirane pripravke, pušači, osobe koje piju alkohol te osobe koje su nakon prethodnog ukidanja prekomjerno uzimanog lijeka, ponovno počeli uzimati taj isti lijek [Suht et al. 1999; Sances et al. 2010]. U studiji iz 2009. godine, Boe i suradnici su otkrili da na povećani rizik povratka MOH-a utječe i uzimanje lijekova koji sadrže kodein, zatim poremećaji spavanja te izražen subjektivni osjet boli [Boe et al. 2009].

Rizik povratka MOH-a također ovisi i o vrsti lijeka koji je izazvao prvotni MOH. Liječenje MOH-a uzrokovanog ergotaminima ima najmanji rizik povratka bolesti. Rizik nakon ukidanja triptana iznosi 21% i značajno je niži od rizika nakon NSAR-a

(71%), kombiniranih pripravaka i barbiturata [Da Silva & Lake 2014]. Lijekovi s najvišim rizikom za povratak bolesti su opiodi [Rossi et al. 2008].

Iako studije pokazuju kako je povratak MOH-a relativno čest, on se može adekvatno liječiti ukoliko pacijent ne napusti liječenje i zadrži pozitivan stav [Lake 2008]. Stručnjaci smatraju da samo pravilna kombinacija preventivnih lijekova, edukacije, praćenja i psihološke potpore može smanjiti rizik od povratka bolesti i poboljšati dugoročnu prognozu [Abrams 2013].

## **12. PREVENCIJA**

Vjerojatno najbolja prevencija MOH-a jest adekvatna edukacija, kako pacijenata, tako i zdravstvenog osoblja o tome što je MOH, koji lijekovi i u kojim količinama mogu dovesti do njega te kako se liječi.

Klinička studija provedena u Londonu pokazala je da je znanje ispitanika, onih koji pate od glavobolje i onih koji nemaju glavobolje, o MOH-u nedovoljno te da nisu bili svjesni rizika koji predstavlja prekomjerno uzimanje analgetika [Lai et al. 2014]. U prethodnom istraživanju Bekkelund i Salvesen pokazali su da većina pacijenata također nije svjesna povezanosti između prekomjernog uzimanja lijekova i kronifikacije glavobolje [Bekkelund & Salvesen 2002]. Fritsche i suradnici su dokazali da informiranje pacijenta, čak i u obliku jednostavnog letka, može sprječiti razvoj MOH-a u pacijenata s migrenom koji uzimaju prekomjerne količine lijekova [Fritsche et al. 2010].

Hedenrud i suradnici proveli su ispitivanje među farmaceutskim osobljem u Švedskoj kako bi saznali koliko je njihovo znanje o MOH-u [Hedenrud et al. 2014]. Ispitivanje se sastojalo od jednostavnog upitnika koji su farmaceuti iz 44 različite ljekarne anonimno ispunili. Upitnik se sastojao od dva seta pitanja – onih koji su se odnosili na znanje o MOH-u (definicija, rizični čimbenici, terapija, lijekove koji ga uzrokuju) te onih koji su se odnosili na subjektivno mišljenje o vlastitu znanju o MOH-u te tome gdje su ga stekli. Istraživanje je pokazalo da su korisnici pitali za savjet o glavoboljama svakodnevno 48% ispitanika, a minimalno dva puta tjedno 80%. Na

pitanje o razini vlastitog znanja, njih 90,6% je odgovorilo da smatraju da imaju zadovoljavajuće ili veće znanje o MOH-u. Iako je većina ljekarnika smatrala da imaju zadovoljavajuće znanje, manje od 10% ispitanika točno je prepoznalo sve lijekove koji uzrokuju MOH. Nešto malo više od pola znalo je da je rizik veći kod žena srednje životne dobi, ali samo je njih trećina znala da je i niski socioekonomski status također rizični čimbenik. Samo 40% ispitanika znalo je da se MOH liječi ukidanjem lijeka. Na temelju ovih rezultata, Hedenrud i suradnici zaključili su da je znanje farmaceuta o MOH-u nezadovoljavajuće te da bi adekvatna edukacija farmaceuta uvelike pridonijela prevenciji MOH-a, pogotovo ako se prisjetimo da su među najčešće prekomjerno uzimanim lijekovima kombinirani pripravci analgetika s kafetinom ili kodeinom koji se u većini zemalja mogu dobiti bez recepta.

### **13. ZAKLJUČAK**

Glavobolja uzrokovana prekomjernim uzimanjem lijekova danas je veliki dijagnostički problem te često ostaje neprepoznata, unatoč svojoj relativno visokoj prevalenciji. Na dijagnozu MOH-a uvijek trebamo posumnjati ako se pacijent prezentira s naglim pogoršanjem frekvencije ili intenziteta glavobolje unatoč uzimanju analgetika i/ili preventivne terapije. Svi analgetici mogu dovesti do kronifikacije glavobolje i razvoja MOH-a. Posebno treba paziti na kombinirane pripravke koji se mogu kupiti u ljekarnama bez recepta i koji su zbog toga među najčešće prekomjerno uzimanim lijekovima. Pri obradi pacijenta važno je uzeti detaljnu anamnezu te pri tom obratiti pažnju na svaku promjenu obrasca glavobolja (pogotovo naglu) te na lijekove koje pacijent uzima i u kojim količinama. Vrlo često pacijenti s MOH-om istovremeno uzimaju više simptomatskih lijekova, koji svaki posebno ne zadovoljavaju dijagnostičke kriterije za dijagnozu MOH-a prema dan upotrebe/mjesec, ali skupno dovode do razvoja MOH-a. Iako postoje brojne nesuglasice po pitanju pravilnog protokola u liječenju MOH-a, svi se stručnjaci slažu da je najvažniji korak ukidanje prekomjerno uzimanog lijeka. Ukidanje lijeka uzrokuje jače ili slabije izražene simptome ustezanja pa se pacijentima kao pomoć mogu dati prijelazni lijekovi. Nakon uspješno provedenog ukidanja lijekova, bitno je redovno pratiti pacijenta, pogotovo u prvoj godini jer je tada najveća učestalost povratka

bolesti. Kombinacija preventivnih lijekova, edukacije, praćenja i psihološke potpore može smanjiti rizik od povratka bolesti i poboljšati dugoročnu prognozu. Za bolje razumijevanje mehanizma nastanka MOH-a i terapijskih mogućnosti, potrebno je provesti dodatna istraživanja.

## **14. ZAHVALE**

Zahvaljujem mentorici, doc. dr. sc. Dariji Mahović Lakušić, na uloženom trudu i vremenu te na korisnim i stručnim savjetima koji su mi pomogli u pisanju ovoga diplomskog rada.

Zahvaljujem se svim profesorima, doktorima, sestrama i ostalom osoblju koji su sudjelovali i pomagali mi tijekom mojeg studija na Medicinskom fakultetu.

## 15. LITERATURA

- Aaseth K, Grande RB, Kvaerner KJ, Gulbrandsen P, Lundqvist C, Russell MB (2008) Prevalence of secondary headaches in a population-based sample of 30-44-year-old persons. The Akershus study of chronic headache. *Cephalalgia* 28(7): 705-713.
- Abrams BM (2013) Medication overuse headache. *Med Clin North Am* 97(2):337-352
- Ahmed F, Zafar HW, Buture A, Khalil M (2015) Does analgesic overuse matter? Response to OnabotulinumtoxinA in patients with chronic migraine with or without medication overuse. *SpringerPlus* 4: 589-596
- Allena M, Katsarava Z, Nappi G. The COMOESTAT Consortium (2009). From drug-induced headache to medication overuse headache. A short epidemiological review, with a focus on Latin American countries. *J Headache Pain* 10(6): 71-76.
- Ayzenberg I, Oberman M, Leineweber K, Franke L, Yoon M-S, Diener H-S, Katsarava (2008) Increased activity of serotonin uptake in platelets in medication overuse headache following regular intake of analgesics and triptans. *J Headache Pain* 9: 109-112
- Bahra A, Walsh M, Menon S, Goadsby PJ (2003) Does chronic daily headache arise de novo in association with regular use of analgesics? *Headache* 43(3): 179-190
- Bekkelund SI, Salvesen R (2002) Drug-associated headache is unrecognized in patients treated at a neurological centre. *Acta Neurol Scand* 105(2): 120-123
- Belanger S, Ma W, Chabot J, Quirion R (2002) Expression of calcitonin gene-related peptide, substance P and protein kinase C in cultured dorsal root ganglion neurons following chronic exposure to mu, delta and kappa opiates. *Neuroscience* 115: 441-453
- Bigal ME, Rapoport AM, Sheftell FD, Tepper Sj, Lipton RB (2004) Transformed migraine and medication overuse in a tertiary headache centre – clinical characteristics and treatment outcomes. *Cephalalgia* 24(6): 483-490



- Bigal ME, Serrano D, Buse D, Scher A, Stewart WF, Lipton RB (2008) Acute migraine medications and evolution from episodic to chronic migraine: a longitudinal population-based study. *Headache* 48: 1157-1168.
- Bigal ME, Sheftell FD, Rapoport AM, Tepper SJ, Lipton RB (2002) Chronic daily headache: identification of factors associated with induction and transformation. *Headache* 42: 575-581.
- Boe MG, Salvesen R, Mygland A (2009) Chronic daily headache with medication overuse: a randomized follow-up by neurologist or PCP. *Cephalalgia* 29: 855-863
- Boes CJ, Black DF, Dodick DW (2006) Pathophysiology and management of transformed migraine and medication overuse headache. *Semin Neurol* 26(2):232-241
- Burstein R (2001) Deconstructing migraine headache into peripheral and central sensitization. *Pain* 89: 107-110
- Cargnin S, Viana M, Ghiotto N, Bianchi M, Sances G, Tassorelli C, Nappi G, Canonico PL, Genazzani AA, Terrazzino S (2014) Functional polymorphisms in COMT and SLC6A4 genes influence the prognosis of patients with medication overuse headache after withdrawal therapy. *Eur J Neurol* 21(7): 989-995
- Castillo J, Munoz P, Guitera V, Pascual J (1999) Kaplan Award 1998. Epidemiology of chronic daily headache in the general population. *Headache* 39(3): 190-196.
- Cevoli S, Mochi M, Scapoli C, Marzocchi N, Pierangeli G, Pini LA, Cortelli P, Montagna P (2006) A genetic association study of dopamine metabolism-related genes and chronic headache with drug abuse. *Eur J Neurol* 13(9): 1009-1013.
- Cevoli S, Sancisi E, Grimaldi D, Pierangeli G, Zanigni S, Nicodemo M, Cortelli P, Montagna P (2009) Family history for chronic headache and drug overuse as a risk factor for headache chronification. *Headache* 49(3): 412-418
- Colas R, Munoz P, Temprano R, Gomez C, Pascual J (2004) Chronic daily headache with analgesic overuse: epidemiology and impact on quality of life. *Neurology* 62(8): 1338-1342.

- Cupini LM, Calabresi P (2005) Medication-overuse headache: pathophysiological insights. *J Headache Pain* 6:199-202
- Cupini LM, De Murtas M, Costa C, Mancini M, Eusebi P, Sarchielli P, Calabresi P (2009) Obsessive-compulsive disorder and migraine with medication-overuse headache. *Headache* 49(7): 1005-1013
- Da Silva AN, Lake AE 3<sup>rd</sup> (2014) Clinical Aspects of medication overuse headache. *Headache* 54(1):211-7
- De Felice M, Ossipov MH, Porreca F (2011) Update on medication-overuse headache. *Curr Pain Headache Rep* 15(1): 79-83
- De Felice M, Ossipov MH, Wang R, Lai J, Chichorro J, Meng I, Dodick DW, Vanderah TW, Dussor G, Porreca F (2010) Triptan-induced latent sensitization: a possible basis for medication overuse headache. *Ann Neurol*. 67(3): 325-337
- Demarin V, Vuković V (2005) Migrena - patogeneza, dijagnostika, klinička slika. *Medix* 11 (59): 52-57
- Di Lorenzo C, Di Lorenzo G, Sances G, Ghiotto N, Guaschino E, Grieco GS, Santorelli FM, Casali C, Troisi A, Siracusano A, Pierelli F (2009) Drug consumption in medication overuse headache is influenced by brain-derived neurotrophic factor Val66Met polymorphism. *J Headache Pain* 10(5): 349-355
- Di Lorenzo C, Sances G, Di Lorenzo G, Rengo C, Ghiotto N, Guaschino E, Perrotta A, Santorelli FM, Grieco GS, Troisi A, Siracusano A, Pierelli F, Nappi G, Casali C (2007) The wolframin His611Arg polymorphism influences medication overuse headache. *Neurosci Lett* 424(3): 179-184
- Diener HC, Bussone G, Van Oene JC, Lahaye M, Schwalen S, Goadsby PJ; TOPMAT-MIG-201(TOP-CHROME) Study Group (2007). Topiramate reduces headache days in chronic migraine: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Cephalalgia* 27(7): 814-823.
- Diener HC, Dichgans J, Sholtz E, Geiselhart S, Gerber WD, Bille A (1989) Analgesic-induced chronic headache: long term results of withdrawal therapy. *J Neurol* 269: 9-14
- Diener HC, Limmroth V (2004) Medication-overuse headache: a worldwide problem. *Lancet Neurol* 3(8): 475-483

- Dowson AJ (2003) Analysis of the patients attending a specialist UK headache clinic over a 3-year period. *Headache* 43 (1):14-18
- Dyb G, Holmen TL, Zwart JA (2006). Analgesic overuse among adolescents with headache: the Head-HUNT-Youth Study. *Neurology* 66(2): 198-210.
- Eggen AE (1993) The Tromso Study: frequency and predicting factors of analgesic drug use in a free-living population (12-56 years). *J Clin Epidemiol* 46(11): 1297-1304.
- Evers S, Jensen R (2011) Treatment of medication overuse headache – guideline of the EFNS headache panel. *Eur J Neurol* 18: 1115-1121
- Evers S, Marziniak M (2010) Clinical features, pathophysiology, and treatment of medication-overuse headache. *Lancet Neurol* 9: 391-401
- Freitag FG, Lake A 3rd, Lipton R, Cady R, Diamond S, Silberstein S; US Headache Guidelines Consortium, Section on Inpatient Treatment Chairpersons (2004) Inpatient treatment of headache: an evidence-based assessment. *Headache* 44(4): 342-360
- Fritsche G, Frettlöh J, Hüppe M, Dlugaj M, Matatko N, Gaul C, Diener HC (2010) Prevention of medication overuse in patients with migraine. *Pain* 151(2): 404-413
- Fuh JL, Wang SJ, Lu SR, Juang KD (2005) Does medication overuse headache represent a behavior of dependence? *Pain* 119: 49–55.
- Fumal A, Laureys S, Di Clemente L, boly M, Bohotin V, Vandenheede M, Coppola G, salmon E, Kupers R, Schoenen J (2006) Orbitofrontal cortex involvement in chronic analgesic-overuse headache evolving from episodic migraine. *Brain* 129: 543-550
- Garza I, Swanson JW (2006) Answers to frequently asked questions about migraine. *Mayo Clin Proc* 81(10):1387-1391
- Global Burden of Disease Study 2013 Collaborators (2015) 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* 386(9995): 743–800.
- Grande RB, Aaseth K, Gulbrandsen P, Lundqvist C, Russel M.B. (2008) Prevalence of primary chronic headache in a population-based sample of 30-

40-year-old persons. The Akershus study of chronic headache. *Neuroepidemiology* 30(2): 76-83.

- Grazzi L, Andrasik F, USai S, Bussone G (2008) In-patient vs. day-hospital withdrawal treatment for chronic migraine with medication overuse and disability assessment: results at one-year follow-up. *Neurol Sci* 29 (Suppl 1): 161-163
- Grazzi L, Bussone G (2012) Medication overuse headache (MOH): complication of migraine or secondary headache? *Neurol Sci* 33 suppl 1: S27-28.
- Hagen K, Vatten L, Stovner LJ, Zwart JA, Krokstad S, Bovim G (2002) Low socio-economic status is associated with increased risk of frequent headache: a prospective study of 22718 adults in Norway. *Cephalalgia* 22(8): 672-679
- Hargreave M, Andersen TV, Nielsen A, Munk C, Liaw KL, Kjaer SK (2010) Factors associated with continuous regular analgesic use – a population-based study of more than 45,000 Danish women and men 18-45 years of age. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 19(1): 65-74
- Headache Classification Committee of the International Headache Society (2013). The International Classification of Headache Disorders, 3rd Edition (beta version). *Cephalalgia* 33(9): 629.-808.
- Hedenrud T, Babic N, Jonsson P (2014) Medication overuse headache: self-perceived and actual knowledge among pharmacy staff. *Headache* 54(6): 1019-1025
- Jonsson P, Hedenrud T, Linde M (2011) Epidemiology of medication overuse headache in the general Swedish population. *Cephalalgia* 31(9): 1015-22
- Jonsson P, Linde M, Hensing G, Hedenrud T (2012) Sociodemographic differences in medication use, health-care contacts and sickness absence among individuals with medication-overuse headache. *J Headache Pain* 13(4): 281-290
- Katsarava Z, Fritsche G, Muessig M, Diener HC, Limmroth V (2001) Clinical features of withdrawal headache following overuse of triptans and other headache drugs. *Neurology* 57: 1694-1698

- Katsarava Z, Limmroth V, Finke M, Diener HC, Fritsche G (2003) Rates and predictors for relapse in medication overuse headache: a 1-year prospective study. *Neurology* 60(10): 1682-1683
- Katsarava Z, Muessig M, Dzagnidze A, Fritsche G, Diener HC, Limmroth V (2005) Medication overuse headache: rates and predictors for relapse in a 4-year prospective study. *Cephalalgia* 25(1): 12-15
- Kristoffersen ES, Lundqvist C (2014a) Medication-overuse headache: a review. *J Pain Res* 7: 367-378.
- Kristoffersen ES, Lundqvist C (2014b) Medication-overuse headache: epidemiology, diagnosis and treatment. *Ther Adv Drug Saf* 5(2): 87-99.
- Kristoffersen ES, Straand J, Vetvik KG, Benth JS, Russel MB, Lundqvist C (2015) Brief intervention for medication-overuse headache in primary care. The BIOMH study: a double-blind pragmatic cluster randomised parallel controlled trial. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 86: 505-512
- Krymachantowski AV, Barbosa JS (2000) Prednisone as initial treatment of analgesic-induced daily headache. *Cephalalgia* 20: 107-113
- Lai JT, Dereix JD, Ganepola RP, Nightingale PG, Markey KA, Aveyard PN, Sinclair AJ (2014) Should we educate about the risks of medication overuse headache? *J Headache Pain* 15(1): 10-14
- Lake AE 3<sup>rd</sup> (2006) Medication overuse headache: biobehavioral issues and solutions. *Headache* 46 (Suppl 3): S88-S97
- Lake AE 3<sup>rd</sup> (2008) Screening and behavioural management: medication overuse headache – the complex case. *Headache* 48: 26-31
- Lanteri-Minet M, Duru G, Mudge M, Cotterell S (2011) Quality of life impairment, disability and economic burden associated with chronic daily headache, focusing on chronic migraine with or without medication overuse: a systematic review. *Cephalalgia* 31(7): 837-850
- Lewis M (2013) Recognition and treatment of medication overuse headache. *Prescriber* 24(8): 39-43
- Limmroth V, Katsarava Z, Fritsche G, Przywara S, Diener HC (2002) Features of medication overuse headache following overuse of different acute headache drugs. *Neurology* 59 (7): 1011-1014

- Mahović Lakušić D (2013) Glavobolje uzrokovane prekomjernim uzimanjem lijekova – često neprepoznata dijagnoza u kliničkoj praksi. *Liječ Vjesn* 135: 221-222
- Mathew NT (1997) Transformed migraine, analgesic rebound, and other chronic daily headaches. *Neurol Clin* 15:167-186
- Mehuys E, Paemeleire K, Van Hees T, Christiaens T, Van Bortel L, Van Tongelen I, Philippe G, Prévôt ML, Evrard B, Piette M, De Bolle L, Remon JP, Boussey K (2012) Self-medication of regular headache: a community pharmacy-based study. *Eur J Neurol*. 19(8): 1093-1099.
- Meng ID, Dodick D, Ossipov MH, Porreca F (2011) Pathophysiology of medication-overuse headache: Insights and hypotheses from preclinical studies. *Cephalalgia* 31(7): 851-860
- Meskunas C, Tepper S, Rapoport A, Sheftell F, Bigal m (2006) Medications associated with probable medication overuse headache reported in a tertiary care headache centre over a 15-year period. *Headache* 46: 766-772
- Munksgaard SB, Allena M, Tassorelli C, Rossi P, Katsarava Z, Bendtsen L, Nappi G, Jensen R, The COMESTAS Consortium (2010) what do the patients with medication overuse headache expect from treatment and what are the preferred sources of information? *J Headache Pain* 12: 91-96
- Obermann M, Katsarava Z (2007) Management of medication overuse headache. *Expert Rev Neurother* 7(9):1145-1155
- Paemeleire K, Bahra A, Evers S, Matharu MS, Goadsby PJ (2006) Medication-overuse headache in patients with cluster headache. *Neurology* 67(1): 109-113
- Peters GA, Horton BT (1951) Headache: with special reference to the excessive use of ergotamine preparations and withdrawal effects. *Mayo Clinic Pro* 26: 153-161.
- Pietrobon D, Striessnig J (2003) Neurobiology of migraine. *Nat Rev Neurosci* 4(5):386-398.
- Prencipe M, Casini A, Ferretti C, Santini M, Pezzella F, Scaldaferrri N, Culasso F (2001) Prevalence of headache in an elderly population: attack frequency, disability, and use of medication. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 70(3): 377-381.

- Radat F, Creac'h C, Guegan-Massardier E, Mick G, Guy N, Fabre N, Giraud P, Nachit-Ouinekh F, Lantéri-Minet M (2008) Behavioral dependence in patients with medication overuse headache: a cross-sectional study in consulting patients using the DSM-IV criteria. *Headache* 48:1026–1036.
- Radat F, Creac'h C, Swendsen JD, Lafittau M, Irachabal S, Dousset V, Henry P (2005) Psychiatric comorbidity in the evolution from migraine to medication overuse headache. *Cephalalgia* 25(7): 519-522
- Radat F, Lantéri-Minet M (2011) Addictive behaviour in medication overuse headache: a review of recent data. *Rev Neurol (Paris)* 167: 568-578
- Rapoport A, Stang P, Gutterman DL, Cady R, Markley H, Weeks R, Saiers J, Fox AW (1996) Analgesic rebound headache in clinical practice: data from a physician survey. *Headache* 36 (1): 14-19
- Rossi PM, Di Lorenzo C, Faroni J, Cesarino F, Nappi G (2006) 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* 26(9):1097-1105
- Rossi P, Faroni JV, Nappi G (2008) Medication overuse headache: predictors and rates of relapse in migraine patients with low medical needs. A 1-year prospective study. *Cephalalgia* 28: 1196-1200
- Rossi P, Faroni JV, Nappi G (2011) Short-term effectiveness of simple advice as a withdrawal strategy in simple and complicated medication overuse headache. *Eur J Neurol* 18: 296-401
- Rossi P, Jensen R, Nappi G, Allena M (2009) A narrative review on the management of medication overuse headache: the steep road from experience to evidence. *J Headache Pain* 10: 407-417
- Sances G, Ghiotto N, Galli F, Guaschino E, Rezzani C, Guidetti V, Nappi G (2010) Risk factors in medication-overuse headache: A 1-year follow-up study (care II protocol). *Cephalalgia* 30: 329-336
- Saper JR, Hamel RL, Lake AE 3<sup>rd</sup> (2005) Medication overuse headache (MOH) is a behavioural disorder. *Cephalalgia* 25: 545-546
- Saper JR, Lake AE 3<sup>rd</sup> (2006): Medication overuse headache: type I and type II. *Cephalalgia* 26(10): 1262

- Scher AI, Stewart WF, Liberman J, Lipton RB (1988) Prevalence of frequent headache in population sample. *Headache* 38: 497-506
- Shand B., Goicochea MT, Valenzuela R, Fadic R, Jensen R, Tassorelli C, Nappi G, the COMESTAS Consortium (2015) Clinical and demographical characteristics of patients with medication overuse headache in Argentina and Chile: analysis of the Latin American section of COMESTAS project. *J Headache Pain* 16:83
- Srikiatkachorn A, Anthony M (1996a) Platelet serotonin in patients with analgesic induced headache. *Cephalalgia* 16: 423-426
- Srikiatkachorn A, Anthony M (1996b) Serotonin receptor adaptation in patients with analgesic induced headache. *Cephalalgia* 16: 419-422
- Srikiatkachorn A, le Grand SA, Supornsilpchai W, Storer RA (2014) Pathophysiology of medication overuse headache – an update. *Headache* 54(1): 204-210
- Stoner LJ, Zwart J-A, Hagen K, Terwindt GM, Pascual J (2006) Epidemiology of headache in Europe. *European Journal of Neurology* 13(4):333-345.
- Storer RJ, Akerman S, Goadsby PJ (2004) Calcitonin gene-related peptide (CGRP) modulates nociceptive trigeminovascular transmission in the cat. *Br J Pharmacol* 142: 1171-1181
- Suhr B, Evers S, Bauer B, Gralow I, Grottemeyer KH, Husstedt IW (1999) Drug-induced headache: long term results of stationary versus ambulatory withdrawal therapy. *Cephalalgia* 19: 44-49
- Supornsilpchai W, Le Grand S, Srikiatkachorn A (2010a) Cortical hyperexcitability and mechanism of medication-overuse headache. *Cephalalgia* 30(9): 1101-1109
- Supornsilpchai W, Le Grand S, Srikiatkachorn A (2010b) Involvement of pronociceptive 5-HT<sub>2A</sub> receptors in the pathogenesis of medication-overuse headache. *Headache* 50(2):185-197
- Supornsilpchai W, Sanguanrangsirikul S, Maneesri S, Srikiatkachorn A (2006) Serotonin depletion, cortical spreading depression, and trigeminal nociception. *Headache* 46: 34-39



- Sun-Edelstein C, Bigal M, Rapoport A (2009) Chronic migraine and medication overuse headache: clarifying the current International Headache Society classification criteria. *Cephalalgia* 29: 445-452.
- Taghdiri F, Togha M, Razeghi Jahromi SR, Paknejad SM (2015) Celecoxib vs prednisone for the treatment of withdrawal headache in patients with medication overuse headache: a randomized, double-blind clinical trial. *Headache* 55(1):128-135
- Tepper SJ, Tepper DE (2010) Breaking the cycle of medication overuse headache. *Cleve Clin J Med* 77(4): 236-242
- Tfelt-Hansen PC, Diener HC (2012) Why should American headache and migraine patients still be treated with butalbital-containing medicine? *Headache* 52(4): 672-674
- Wang SJ, Fuh JL, Lu SR, Juang KF (2006) Chronic daily headache in adolescents: prevalence, impact, and medication overuse. *Neurology* 66(2): 193-197.
- Wang SJ, Fuh JL, Lu SR, Liu CY, Hsu LC, Wang PN, Liu HC (2000) Chronic daily headache in Chinese elderly: prevalence, risk factors, and biannual follow-up. *Neurology* 54(2): 314-319
- Westergaard ML, Hansen EH, Glümer C, Olesen J, Jensen RH (2014) Definitions of medication-overuse headache in population-based studies and their implications on prevalence estimates: a systematic review. *Cephalalgia* 34(6): 409-425.
- Wilkinson SM, Becker WJ, Heine JA (2001) Opiate use to control bowel motility may induce chronic daily headache in patients with migraine. *Headache* 41(3): 303-309
- Zeeberg P, Olsen J, Jensen R (2006) Discontinuation of medication overuse in headache patients: recovery of therapeutic responsiveness. *Cephalalgia* 26: 1192-1198
- Zwart JA1, Dyb G, Hagen K, Ødegård KJ, Dahl AA, Bovim G, Stovner LJ (2003) Depression and anxiety disorders associated with headache frequency. The Nord-Trøndelag Health Study. *Eur J Neurol* 10(2): 147-152

- Zwart JA, Dyb G, Hagen K, Svebak S, Stovner LJ, Holmen J (2004) Analgesic overuse among subjects with headache, neck, and low-back pain. *Neurology*. 62(9): 1540-1544.

## 16. ŽIVOTOPIS

Rođena sam 13. veljače 1992. godine u Osijeku.

Od 1998. sam godine pohađala osnovnu školu „Antun Mihanović“ u Osijeku. Tijekom osnovne škole sudjelovala sam na brojnim natjecanjima iz biologije, zemljopisa i hrvatskoga jezika te sam bila urednica školskog lista i radijske emisije. Već sam od osnovnoškolskog doba pokazivala interes za prirodne predmete te sam znala da želim upisati medicinski fakultet.

Po završetku osnovne škole, 2006. godine, upisala sam „Isusovačku klasičnu gimnaziju s pravom javnosti u Osijeku“, vjerujući kako će me upravo ta gimnazija najbolje pripremiti za upis na medicinski fakultet. I za vrijeme srednjoškolskoga obrazovanja sudjelovala sam na županijskim natjecanjima, više se orijentirajući prema prirodnim predmetima kao što su kemija i biologija. Maturirala sam 2010. godine s odličnim uspjehom te sam iste godine upisala Medicinski fakultet Sveučilišta J.J. Strossmayera u Osijeku, kao treća na listi.

Od samoga početka studija bila sam aktivna u studentskim udrugama, CroMSIC-u i EMSA-i. 2010. godine u sklopu projekta za „Svjetski dan borbe protiv AIDS-a“ držala sam predavanja na temu spolno prenosivih bolesti u srednjim školama te sam sudjelovala u projektu „Bolnica za medvjediće“. 2011. godine preuzela sam vodstvo projekta „Pedijatrija – obitelj za blagdan“ te sam unaprijedila svoje praktične vještine sudjelujući u projektu „Znanje i vještine“. Za vrijeme druge godine studija bila sam student mentor kolegicama s niže godine te sam preko Studentskog servisa radila kao biljeterka u HNK Osijek.

2012. godine preselila sam se u Zagreb te sam upisala treću godinu studija na Medicinskom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu. Tijekom studija u Zagrebu nastavila sam sudjelovati u projektu „Bolnice za medvjediće“ te u raznim projektima studentske udruge CroMSIC (Međunarodni dan dijabetesa, Dan ružičaste vrpce, Dan donora organa). Također sam sudjelovala u projektu studentske razmijene u organizaciji IFMSA-e. Tijekom svih 6 godina studija bila sam domaćinom stranim studentima, kako u Osijeku tako i u Zagrebu, a 2015. godine i sama sam bila na

razmijeni u Turskoj. U Turskoj sam radila u sveučilišnoj bolnici „Bezmialem Vakif“ na odjelu neurologije pod vodstvom prof. dr. sc. Gülsen Babacan-Yildiz.

Za vrijeme studija razvila sam interes za neuroznanost te sam postala članom Studentske sekcije za neuroznanost. U sklopu sekcije sudjelovala sam na simpozijima „Moderne ovisnosti“ 2014. godine i „Zajedno možemo više – 10 godina SSZN“ 2015. godine. Članica sam i redakcije studentskoga časopisa „Gyrus“ te sam objavila nekoliko radova, među njima „Depresija u oboljelih od shizofrenije – predikcija“, „Ketogenic diet – the newest approach in treating epilepsy“ te „Hipnoza u liječenju depresije“.

U akademskoj godini 2015./2016. bila sam demonstrator na Katedri za pedijatriju.

Aktivno sam sudjelovala na CROSS-12 (Croatian Student Summit) s poster prezentacijom na temu „Epidemiology of road traffic deaths in Croatia“.

Tečno se služim engleskim jezikom te se mogu na osnovnoj razini sporazumiti i na njemačkom jeziku.

Budući da se tijekom godina moj interes za neuroznanost samo povećavao, ne čudi izbor diplomskog upravo u tom području. Po završetku fakulteta voljela bih specijalizirati na području neurologije ili psihijatrije.