

# Glavobolja uzrokovana prekomjernom upotrebom lijekova – pristup bolesniku

## *Treatment of Patients with Medication-overuse Headache*

**DAMIR PETRAVIĆ**

Odjel za glavobolje, neurogenu bol i spinalne poremećaje, Klinika za neurologiju Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu i Kliničkoga bolničkog centra Zagreb

**SAŽETAK** — Glavobolja uzrokovana prekomjernom upotrebom lijekova (GUPUL) kronična je sekundarna glavobolja uzrokovana prekomjernom i redovitim upotrebom bilo kojeg od lijekova za akutnu simptomatsku terapiju glavobolje u bolesnika s primarnom glavoboljom. Iako je prevalencija GUPUL-a u općoj populaciji do 1,7%, ona vrlo negativno utječe na kvalitetu života bolesnika i tako stvara ekonomski teret cijelom društvu. Treće izdanje Međunarodne klasifikacije glavobolja (*The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition – ICHD-3*) definira GUPUL i klasificira ga u 8 podtipova ovisno o vrsti prekomjerno upotrebljivanih lijekova. Kronična migrena i tenzijska glavobolja najčešće su primarne glavobolje uz koje se GUPUL javlja. Komorbiditeti GUPUL-a uključuju ponajprije afektivne poremećaje te je u tih bolesnika potreban interdisciplinarni terapijski pristup. Prekid uzimanja uzročnog lijeka – detoksikacija jest *condicio sine qua non* u liječenju GUPUL-a koji zatim često rekurira. Detoksikacija se može provesti postupno ili naglo, ambulantno ili hospitalno. Profilaktička terapija GUPUL-a temelji se na profilaksi primarne glavobolje u podlozi. Pravodobnim prepoznavanjem kronifikacije primarne glavobolje i započinjanjem profilaktičke terapije može se prevenirati razvoj GUPUL-a.

**KLJUČNE RIJEČI:** glavobolja uzrokovana prekomjernom upotrebom lijekova, migrena, tenzijska glavobolja

**SUMMARY** — Medication-overuse headache (MOH) is a type of chronic secondary headache caused by regular and excessive use of medications for acute symptomatic treatment of primary headache. Although the prevalence of MOH in the general population does not exceed 1.7%, it has a negative impact on the quality of life, thus creating an economic burden for the entire society. *The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition (ICHD-3)* defines MOH and classifies it into 8 subtypes depending on the type of overused medications. Primary headaches most commonly associated with MOH are chronic migraine and tension-type headache. MOH comorbidities primarily include affective disorders, which requires interdisciplinary treatment approach. The treatment of MOH, which is often recurring, requires withdrawal from the acute medication causing it, i.e. detoxification. Detoxification can either mean gradual reduction, or complete withdrawal from acute medication, and can be carried out through outpatient or inpatient programs. MOH prophylactic treatment is based on the prophylactics of the underlying primary headache. The development of medication-overuse headache can be prevented by timely identifying the chronification of primary headache and by starting prophylactic treatment.

**KEY WORDS:** medication-overuse headache, migraine, tension-type headache

### Uvod



Glavobolja uzrokovana prekomjernom upotrebom lijekova (GUPUL) kronična je sekundarna glavobolja uzrokovana prekomjernom i redovitim upotrebom bilo kojeg od lijekova za akutnu simptomatsku terapiju glavobolje u bolesnika s primarnom glavoboljom. U medicinskoj literaturi prvi je put opisana 1951. godine kao posljedica prekomjerne upotrebe ergotamina, nazvana tada ergotaminskom glavoboljom, u bolesnika s migrenom ili tenzijskom glavoboljom uz poboljšanje izostavljanjem lijeka (1). U

drugoj su studiji zapažanja potvrđena i proširena na prekomjerno uzimanje ergotamina u kombinaciji s barbituratima i opioidima (2). 1980-ih godina shvatilo se da prekomjerna i redovita upotreba gotovo svih lijekova za akutnu simptomatsku terapiju glavobolje može uzrokovati taj tip glavobolje, nazvane tada *medication-induced headache*, te je ona prepoznata kao problem u liječenju svih tipova primarnih glavobolja (3). Termin *medication-overuse headache* – GUPUL prvi je put upotrijebljen, tj. definiran 2004. godine u sklopu 2. izdanja Međunarodne klasifikacije glavobolja

(*The International Classification of Headache Disorders, 2<sup>nd</sup> edition* – ICHD-2) (4).

Trenutačno vrijedeće, 3. izdanje Međunarodne klasifikacije glavobolja (*The International Classification of Headache Disorders, 3<sup>rd</sup> edition* – ICHD-3) iz 2018. godine defini- ra GUPUL kao sekundarnu glavobolju u bolesnika s prethodno prisutnom primarnom glavoboljom koja se javlja u prosjeku  $\geq 15$  dana na mjesec kao posljedica prekomjerne redovite primjene akutne simptomatske terapije za glavobolju,  $\geq 10$  ili  $\geq 15$  dana na mjesec ovisno o upotrebljavanom lijeku, tijekom  $> 3$  mjeseca (tablica 1.) (5). Preporučuje se navođenje svih podtipova GUPUL-a od 8 definiranih ovisno o vrsti prekomjerno upotrijebljenih lijekova (tablica 2.), kao i tipa prethodno prisutne primarne glavobolje kada su za to zadovoljeni kriteriji (5).

Jednogodišnja prevalencija GUPUL-a u općoj populaciji kreće se od 0,7 do 1,7% uz češću pojavu u žena – od 62 do 92% (6 – 9). Incidencija GUPUL-a nije istraživana u općoj populaciji. Istraživanje populacije bolesnika s epizodnom migrenom pokazalo je jednogodišnju incidenciju kronične glavobolje uključujući GUPUL od 14% (10). Među svim bolesnicima s glavoboljom u tercijarnim zdravstvenim ustanovama oni s GUPUL-om najveća su grupa. U Europi čine do 30% bolesnika, a u Sjedinjenim Američkim Državama i više od 50% (11, 12). GUPUL vrlo negativno utječe na kvalitetu života bolesnika i tako stvara ekonomski teret cijelom društvu (9, 13). Ukupni trošak GUPUL-a za 2011. godinu u Europskoj uniji procijenjen je na 37 milijarda eura: od toga direktni trošak (dijagnostika i liječenje) čini samo 10% tog iznosa, dok indirektni troškovi (izostanci s posla i smanjena produktivnost) čine ostalih 90% (14).

Svi lijekovi upotrijebljeni za standardnu akutnu simptomatsku terapiju glavobolja (uključujući paracetamol, acetylsalicilatnu kiselinu, nesteroidne protuupalne lijekove, ergotamine, triptane, opioide i barbiturate) mogu uzrokovati GUPUL (15, 16). Najčešće upotrebljavani lijekovi jesu paracetamol i kombinacija paracetamola ili acetylsalicilatne kiseline s kodeinom, zatim triptani i nesteroidni protuupalni lijekovi, dok se upotreba ergotamina i opioida znatno smanjila uvođenjem triptana 1990-ih godina (17). Navedeno, dakako, ovisi i o tržištu lijekova, odnosno njihovoj dostupnosti u pojedinim zemljama. Razvoj GUPUL-a ovisi o vrsti, trajanju i količini upotrijebljenog lijeka. Tako se GUPUL razvija nakon 1,7 godina uporabe triptana (18 pojedinačnih doza na mjesec), 2,2 godine uporabe opioida (107 pojedinačnih doza na mjesec), 2,7 godina uzimanja ergotamina (37 pojedinačnih doza na mjesec) te 4,8 godina primjene NSAID-a (74 pojedinačne doze na mjesec) (15). Većina bolesnika, njih 70%, uzima istodobno više od jedne vrste lijekova (do 7), a broj na dan uzetih tableta kreće se od 1 do 30, u prosjeku 7 (18).

**TABLICA 1.** Dijagnostički kriteriji GUPUL-a (prema ICHD-3)

A. Glavobolja prisutna $\geq 15$ dana na mjesec u bolesnika s prethodno postojećom glavoboljom.
B. Redovita prekomjerna upotreba jednog ili više lijekova koji se rabe $> 3$ mjeseca za akutno i/ili simptomatsko liječenje glavobolje.
C. Ne postoji bolja dijagnoza prema dijagnostičkim kriterijima ICHD-3.

GUPUL se redovito razvija u bolesnika s primarnom glavoboljom, migrenom ili tenzijskom glavoboljom, rijetko i klasterskom (*cluster*) glavoboljom. Bitno je napomenuti da bolesnici s drugim bolnim stanjima kao što je to reumatoidni artritis, a bez glavobolja, ne obole od kronične glavobolje *de novo* uzimajući analgetike zbog osnovne bolesti (19, 20). Od komorbiditeta u bolesnika s GUPUL-om česti su afektivni poremećaji, i to anksioznost i depresija koji su znatno češći u bolesnika s kroničnim glavoboljama u odnosu prema onima s epizodnima (21, 22). To treba imati u vidu pri planiranju terapijskog pristupa.

GUPUL se kao kronična, često inkurabilna glavobolja prisutna  $> 15$  dana na mjesec klinički različito prezentira. Glavobolja varira prema tipu, intenzitetu, lokalizaciji, vremenu javljanja. Najčešće je migrenskog tipa ili tipa tenzijske glavobolje, što ovisi ne samo o tipu primarne glavobolje u bolesnika nego i o vrsti prekomjerno upotrebljavanog lijeka. Tako triptani izazivaju porast učestalosti migrenskih glavobolja, dok neopioidni analgetici izazivaju glavobolje tenzijskog tipa (23, 24). Glavobolja može biti prisutna već kod buđenja ili se postupno razvija tijekom ranog prijepodneva. Često je praćena anksioznošću i/ili depresijom te nesanicom. Nesanica se povezuje s prekomjernom uporabom kofeina odnosno apstinencijskim sindromom zbog neuzimanja lijekova noću. Pojave konjunktivalne injekcije, lakrimacije, nazalne kongestije i rinoreje kao dijela apstinencijskog sindroma mogu biti diferencijalnodijagnostički problem prema trigeminalnim autonomnim glavoboljama (25). Radi što bolje evaluacije bolesnika i planiranja terapijskog pristupa (prema potrebi interdisciplinarnoga) predloženi su klinički kriteriji za razlikovanje jednostavnog od složenoga GUPUL-a (tablica 3.) (26).

## Pristup bolesniku

U svakog bolesnika s kroničnom glavoboljom ( $\geq 15$  dana glavobolje na mjesec u tromjesečnom praćenju) u diferencijalnu dijagnozu treba uključiti i GUPUL. U kliničkoj praksi dijagnoza GUPUL-a temelji se na anamnestičkim podacima, po mogućnosti onima iz dnevnika glavobolje, zadovoljenju dijagnostičkih kriterija ICHD-3 (tablica 1.) i isključenju dru-

TABLICA 2. Klinički podtipovi GUPUL-a (prema ICHD-3)\*

<b>8.2.1. Glavobolja uzrokovana prekomjernom upotrebom ergotamina</b>
Redovito uzimanje ergotamina $\geq 10$ dana/mjesec tijekom $> 3$ mjeseca.
<b>8.2.2. Glavobolja uzrokovana prekomjernom upotrebom triptana</b>
Redovito uzimanje $\geq 1$ triptana $\geq 10$ dana/mjesec tijekom $> 3$ mjeseca.
<b>8.2.3. Glavobolja uzrokovana prekomjernom upotrebom neopioidnih analgetika</b>
<b>8.2.3.1. Redovito uzimanje paracetamola <math>\geq 15</math> dana/mjesec tijekom <math>&gt; 3</math> mjeseca.</b>
<b>8.2.3.2. Redovito uzimanje <math>\geq 1</math> drugih nesteroidnih protuupalnih lijekova (NSAIL) koji nisu acetilsalicilatna kiselina <math>\geq 15</math> dana/mjesec tijekom <math>&gt; 3</math> mjeseca.</b>
<b>8.2.3.2.1. Redovito uzimanje acetilsalicilatne kiseline <math>\geq 15</math> dana/mjesec tijekom <math>&gt; 3</math> mjeseca.</b>
<b>8.2.3.3. Redovito uzimanje drugih neopioidnih analgetika koji nisu paracetamol ili NSAIL (uključujući i acetilsalicilatnu kiselinu) <math>\geq 15</math> dana/mjesec tijekom <math>&gt; 3</math> mjeseca.</b>
<b>8.2.4. Glavobolja uzrokovana prekomjernom upotrebom opioida</b>
Redovito uzimanje $\geq 1$ opioida $\geq 10$ dana/mjesec tijekom $> 3$ mjeseca.
<b>8.2.5. Glavobolja uzrokovana prekomjernom upotrebom kombiniranih analgetika</b>
Redovito uzimanje $\geq 1$ kombinacije analgetika $\geq 10$ dana/mjesec tijekom $> 3$ mjeseca.
<b>8.2.6. Glavobolja uzrokovana prekomjernom upotrebom više različitih lijekova</b>
Redovito uzimanje bilo koje od kombinacija ergotamina, triptana, neopioidnih analgetika i/ili opioida $\geq 10$ dana/mjesec tijekom $> 3$ mjeseca, bez prekomjerne upotrebe samo pojedinog lijeka ili pojedine klase lijekova.
<b>8.2.7. Glavobolja uzrokovana prekomjernom upotrebom neverificirane prekomjerne upotrebe različitih klasa lijekova</b>
Redovito uzimanje bilo koje od kombinacija ergotamina, triptana, neopioidnih analgetika i/ili opioida $\geq 10$ dana/mjesec tijekom $> 3$ mjeseca, a vrsta, količina i/ili način upotrebe ili prekomjerne upotrebe navedenih klasa lijekova ne mogu biti sa sigurnošću utvrđeni.
<b>8.2.8. Glavobolja uzrokovana prekomjernom upotrebom ostalih lijekova</b>
Redovita prekomjerna upotreba jednog ili više lijekova koji se rabe za akutnu ili simptomatsku glavobolju (osim gore nabrojanih) $\geq 10$ dana tijekom $> 3$ mjeseca.

\*Svaki od nabrojanih kliničkih podtipova glavobolja mora zadovoljiti dijagnostičke kriterije za GUPUL (tablica 1.).

TABLICA 3. Klinički kriteriji za definiciju jednostavnog i složenoga GUPUL-a

Jednostavni GUPUL	Složeni GUPUL
1) bez znatne i komplicirane medicinske bolesti	1) znatna i komplicirana medicinska bolest*
2) bez trenutnoga psihijatrijskog komorbiditeta	2) trenutni psihijatrijski poremećaj**
3) mali/odsutni okolišni i psihosocijalni problemi	3) srednje teški/teški okolišni ili psihosocijalni problemi
4) relativno niže doze lijekova	4) uzimanje višekratnih doza simptomatske terapije gotovo svakodnevno ili svakodnevno ili prijašnja upotreba lijekova***
5) bez prethodnoga detoksikacijskog liječenja	5) povijest relapsa GUPUL-a
6) bez prijašnjeg uzimanja simptomatske terapije	

\*Npr., kronični bolni sindrom, neuropatska bol, fibromialgija.

\*\*Poremećaji raspoloženja, hranjenja, anksioznosti ili ovisnosti o nekoj supstanciji u posljednjih mjesec dana prema strukturiranome kliničkom intervjuu, na temelju klasifikacije poremećaja DSM-IV, Axis I.

\*\*\*Više od 3 doze analgetika/dan ili više od 2 doze triptana, ergotamina i akutne kombinacije analgetika na dan.

gih dijagnoza. Bolesnikov dnevnik glavobolje iznimno je važan jer omogućava uvid u frekvenciju glavobolje te količinu i vrstu upotrijebljenih lijekova, što je ključno za postavljanje dijagnoze podtipa/podtipova GUPUL-a (tablica 2.).

Nadalje, potrebno je utvrditi/isključiti postojanje komorbiditeta u svakoga pojedinog bolesnika s GUPUL-om radi planiranja liječenja, prema potrebi interdisciplinarnoga (tablica 3.).

Prekid uzimanja uzročnog lijeka/lijekova – detoksikacija – osnova je liječenja GUPUL-a. Cilj tretmana nisu samo detoksikacija i konverzija iz kroničnog u epizodni oblik primarne glavobolje već i poboljšanje odgovora na akutnu i profilaktičku terapiju (27). Međutim, mišljenja oko načina provođenja prekida uzimanja uzročnog lijeka podijeljena su – naglo vs. postupno, ambulantno vs. u hospitalnim uvjetima. Detoksikacija i u ambulantnom i hospitalnom tretmanu jednako je učinkovita s obzirom na signifikantne redukcije frekvencije glavobolje (28). Prednost ambulantnog tretmana jest u nižoj cijeni, dok hospitalni tretman omogućuje bolje monitoriranje uzimanja lijekova i kliničkog statusa te, ako je potrebno, trenutačno započinjanje terapije apstinencijskog sindroma. Postupni prekid preporučuje se pri prekomjernoj upotrebi opioida, barbiturata ili benzodiazepina u kojih je čest razvoj apstinencijskog sindroma uključujući *status migrenosus*. Prekid u hospitalnim uvjetima preporučuje se kod prekomjerne upotrebe opioida, barbiturata ili benzodiazepina, afektivnog ili drugog medicinski važnog komorbiditeta, odnosno prethodno neuspjelog ambulantnog prekida (29).

Apstinencijski sindrom, koji se javlja nakon prekida uzimanja uzročnog lijeka, traje od 2 do 10 dana (katkad i do 4 tjedna) i uključuje prolazno pogoršanje glavobolje, mučninu i povraćanje, arterijsku hipotenziju, bradikardiju, insomniju, agitaciju i anksioznost. Glavobolja traje od 4 dana nakon prekida upotrebe triptana do 10 dana od prekida uzimanja NSAIL-a (30). Izvješća o učinkovitosti kortikosteroida u ublažavanju glavobolje (prednizolon u dozi od 60 mg/dan uz redukciju doze za 20 mg svaka 2 dana, prednizon u dozi od 100 mg/dan tijekom 5 dana, metilprednizolon 125 mg + diazepam 10 mg/dan *iv.* tijekom 5 dana) proturječna su (31 – 33). Specifična preventivna terapija GUPUL-a ne postoji. Izbor profilaktičke terapije temelji se na dijagnozi primarne glavobolje (migrena/tenzijska glavobolja), nuspojavama/kontraindikacijama lijeka odnosno komorbiditetu u pojedinog bolesnika (34, 35).

U dugotrajnom praćenju kombinacija kratkotrajne psihodinamske psihoterapije i farmakoterapije bolja je od samo farmakoterapije radi redukcije relapsa GUPUL-a (36).

Preporuke za tretman GUPUL-a koje je objavio EFNS (*European Federation of Neurological Societies*) jesu ove (definicije razine preporuka prema EFNS-u):

Bolesniku s GUPUL-om treba ponuditi savjet i edukaciju o prekidu uzimanja uzročnog lijeka – razina B.

Nagli prekid preporučuje se pri upotrebi neopioidnih analgetika, ergotamina ili triptana; postupni prekid preporučuje se pri upotrebi opioida, barbiturata ili benzodiazepina – dobra klinička praksa.

Prekid u ambulantnom ili hospitalnom tretmanu ne utječe na uspjeh tretmana i učestalost rekuriranja – razina A.

Prekid u hospitalnim uvjetima preporučuje se kod upotrebe opioida, barbiturata, benzodiazepina u bolesnika sa znatnim psihijatrijskim ili drugim medicinskim komorbiditetom te pri neuspjehu prethodnog ambulantnog tretmana – dobra klinička praksa.

Individualiziranu profilaktičku terapiju primarne glavobolje valja započeti na dan prekida ili prije – razina C.

Kortikosteroidi (prednizon/prednizolon od 60 mg) i amitriptilin (do 50 mg) mogu djelovati pri tretmanu pogoršanja glavobolje u sklopu apstinencijskog sindroma – dobra klinička praksa.

Nakon uspješno provedene detoksikacije bolesniku treba osigurati psihodinamsku potporu i redovito ga ambulantno pratiti kako bi se prevenirao relaps GUPUL-a – dobra klinička praksa (37, 38).

U jednogodišnjem praćenju relaps GUPUL-a kreće se oko 30% (publicirano u rasponu od 14 do 41%), neovisno o ambulantnom ili hospitalnom tretmanu (11). Navješćivači (prediktori) relapsa u jednogodišnjem praćenju jesu uporaba lijekova, i to neopioidnih analgetika te glavobolje tenzijskog tipa (39). Prema studijama, stopa relapsa GUPUL-a ne razlikuje se znatno s obzirom na kraće ili dulje vrijeme praćenja bolesnika, što upućuje na pojavu relapsa u nekoliko mjeseci nakon provedene detoksikacije, kao i na potrebu potpore i redovitog praćenja bolesnika radi prevencije relapsa (39, 40).

## Zaključak

GUPUL je kronična sekundarna glavobolja od koje oboljevaju bolesnici s primarnom glavoboljom, najčešće migrenom ili tenzijskom glavoboljom, i to zbog prekomjerne i redovite uporabe lijekova za akutnu simptomatsku terapiju. Pravodobno prepoznavanje kronifikacije primarne glavobolje i započinjanje profilaktičke terapije mogu spriječiti prekomjernu upotrebu simptomatske terapije i prevenirati razvoj GUPUL-a.

## LITERATURA

- Peters GA, Horton BT. Headache: with special references to the excessive use of ergotamine preparations and withdrawal effects. *Proc Staff Meet Mayo Clin* 1951;26:153–61.
- Horton BT, Peters GA. Clinical manifestations of excessive use of ergotamine preparations and management of withdrawal effect: report of 52 cases. *Headache* 1963;2:214–27.
- Headache Classification Committee of the International Headache Society. Classification and diagnostic criteria for headache disorders, cranial neuralgias and facial pain. *Cephalalgia* 1988;8:1–96.
- Headache Classification Subcommittee of the International Headache Society. The international classification of headache disorders. 2. izd. *Cephalalgia* 2004;24:9–160.
- Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS). The International Classification of Headache Disorders. 3. izd. *Cephalalgia* 2018;38:1–211. DOI: 10.1177/0333102417738202.
- Wiendels NJ, Knuistingh Neven A, Rosendaal FR i sur. Chronic frequent headache in the general population: prevalence and associated factors. *Cephalalgia* 2006;26:1434–42. DOI: 10.1111/j.1468-2982.2006.01210.x.
- Anseth K, Grande RB, Kvaerner KJ, Gulbrandsen P, Lundquist C, Russell MB. Prevalence of secondary chronic headaches in a population-based sample of 30–44-year-old persons. The Akershus study of chronic headache. *Cephalalgia* 2008;28:705–13. DOI: 10.1111/j.1468-2982.2008.01577.x.
- Lu SR, Fuh JL, Chen WT, Juang KD, Wang SJ. Chronic daily headache in Taipei, Taiwan: prevalence, follow-up and outcome predictors. *Cephalalgia* 2001;21:980–6. DOI: 10.1046/j.1468-2982.2001.00294.x.
- Colás R, Muñoz P, Temprano R, Gómez C, Pascual J. Chronic daily headache with analgesic overuse: epidemiology and impact on quality of life. *Neurology* 2004;62:1338–42.
- Katsarava Z, Schneeweiss S, Kurth T i sur. Incidence and predictors for chronicity of headache in patients with episodic migraine. *Neurology* 2004;62:788–90.
- Evers S, Marziniak M. Clinical features, pathophysiology, and treatment of medication-overuse headache. *Lancet* 2010;9:391–401. DOI: 10.1016/S1474-4422(10)70008-9.
- Jansen R, Zeeberg P, Delendorff C, Olesen J. Predictors of outcome of the treatment programme in a multidisciplinary headache centre. *Cephalalgia* 2010;30:1214–24. DOI: 10.1177/0333102410361403.
- Wiendels NJ, van Haegstret A, Knuistingh NA i sur. Chronic frequent headache in the general population: comorbidity and quality of life. *Cephalalgia* 2006;26:1443–50. DOI: 10.1111/j.1468-2982.2006.01211.x.
- Linde M, Gustavsson A, Stovner LJ i sur. The cost of headache disorders in Europe: The Eurolight project. *Eur J Neurol* 2012;19:703–11. DOI: 10.1111/j.1468-1331.2011.03612.x.
- Limmroth V, Katsarava Z, Fritsche G, Przywara Z, Diener HC. Features of medication overuse headache following overuse different acute headache drugs. *Neurology* 2002;59:1011–14.
- Goadsby PJ. Is the medication-overuse headache a distinct biological entity? *Nat Clin Pract Neurol* 2006;2:401. DOI: 10.1038/ncpneuro0236.
- Jensen R, Bendtsen I. Medication overuse headache in Scandinavia. *Cephalalgia* 2008;28:1237–9. DOI: 10.1111/j.1468-2982.2008.01742.x.
- Bigal ME, Rapoport AM, Sheftell FD, Tepper SJ, Lipton RB. Transformed migraine and medication overuse in a tertiary headache centre – clinical characteristics and treatment outcomes. *Cephalalgia* 2004;24:483–90. DOI: 10.1111/j.1468-2982.2004.00691.x.
- Lance F, Parkes C, Wilkinson M. Does analgesic abuse cause headaches de novo? *Headache* 1988;28:61–2.
- Bahra A, Walsh M, Menon S, Goadsby PJ. Does chronic daily headache arise de novo in association with regular use of analgesic? *Headache* 2003;43:179–90.
- Buse DC, Silberstein SD, Manack AN, Papapetropoulos S, Lipton RB. Psychiatric comorbidities of episodic and chronic migraine. *J Neurol* 2013;260:1960–9. DOI: 10.1007/s00415-012-6725-x.
- Zebenholzer K, Lechner A, Broessner G i sur. Impact of depression and anxiety on burden and management of episodic and chronic headaches – a cross-sectional multicentre study in eight Austrian headache centres. *J Headache Pain* 2016;17:15. DOI: 10.1186/s10194-016-0603-3.
- Bigal ME, Serrano D, Buse D, Sher A, Stewart WF, Lipton RB. Acute migraine medications and evolution from episodic to chronic migraine: a longitudinal population-based study. *Headache* 2008;48:1157–68. DOI: 10.1111/j.1526-4610.2008.01217.x.
- De Felice M, Ossipov HM, Porreca F. Update on medication-overuse headache. *Curr Pain Headache Rep* 2011;15:79–83. DOI: 10.1007/s11916-010-0155-1.
- Da Silva AN, Lake AE 3rd. Clinical aspects of medication overuse headaches. *Headache* 2014;54:211–7. DOI: 10.1111/head.12223.
- Rossi P, Faraoni JV, Nappi G. Short-term effectiveness of simple advice as a withdrawal strategy in simple and complicated medication overuse headache. *Eur J Neurol* 2011;18:396–401. DOI: 10.1111/j.1468-1331.2010.03157.x.
- Zeeberg P, Olesen J, Jensen R. Discontinuation of medication overuse in headache patients: recovery of therapeutic responsiveness. *Cephalalgia* 2006;26:1192–8. DOI: 10.1111/j.1468-2982.2006.01190.x.
- Grazzi L, Andrasik F, Usai S, Bussone G. In-patient vs. day-hospital withdrawal treatment for chronic migraine with medication overuse and disability assessment: results at one-year follow-up. *Neurol Sci* 2008;29:161–3. DOI: 10.1007/s10072-008-0913-6.
- Obermann M, Katsarava Z. Management of medication-overuse headache. *Expert Rev Neurother* 2007;7:1145–55. DOI: 10.1586/14737175.7.9.1145.
- Katsarava Z, Fritsche G, Muessig M, Diener HC, Limmroth V. Clinical features of withdrawal headache following overuse of triptans and other headache drugs. *Neurology* 2001;57:1694–8.
- Bøe MG, Mygland A, Salvesen R. Prednisolone does not reduce withdrawal headache: a randomized, double-blind study. *Neurology* 2007;69:26–31. DOI: 10.1212/01.wnl.0000263652.46222.e8.
- Pageger L, Katsarava Z, Diener HC, Limmroth V. Prednisone vs. placebo in withdrawal therapy following medication overuse headache. *Cephalalgia* 2008;28:152–6. DOI: 10.1111/j.1468-2982.2007.01488.x.

33. Paolucci M, Altamura C, Brunelli N i sur. Methylprednisolone plus diazepam iv as a bridge therapy for medication overuse headache. *Neurol Sci* 2017;38:2025–9. DOI: 10.1007/s10072-017-3098-z.
34. Evers S, Afra J, Frese A i sur. EFNS guideline on the drug treatment of migraine – revised report of an EFNS task force. *Eur J Neurol* 2009;16:968–81. DOI: 10.1111/j.1468-1331.2009.02748.x.
35. Bandsten L, Evers S, Linde M, Mitsikostas DD, Sandrini G, Schoenen J; EFNS. EFNS guideline on the treatment of tension-type headache - report of an EFNS task force. *Eur J Neurol* 2010;17:1318–25. DOI: 10.1111/j.1468-1331.2010.03070.x.
36. Altieri M, Di Giambattista R, Di Clemente L i sur. Combined pharmacological and short-term psychodynamic psychotherapy for probable medication overuse headache: a pilot study. *Cephalalgia* 2009;29:293–9. DOI: 10.1111/j.1468-2982.2008.01717.x.
37. 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. DOI: 10.1111/j.1468-1331.2011.03497.x.
38. Brainin M, Barnes M, Baron JC i sur; Guideline Standards Subcommittee of the EFNS Scientific Committee. Guidance for the preparation of neurological management guidelines by EFNS scientific task forces – revised recommendations 2004. *Eur J Neurol* 2004;11:577–81. DOI: 10.1111/j.1468-1331.2004.00867.x.
39. Katsarava Z, Limmroth V, Finke M, Diener HC, Fritsche G. Rates and predictors for relapse in medication overuse headache: a 1-year prospective study. *Neurology* 2003;60:1682–3.
40. Katsarava Z, Muessig M, Dzagnidze A, Fritsche G, Diener HC, Limmroth V. Medication overuse headache: rates and predictors for relapse in a 4-year prospective study. *Cephalalgia* 2005;25:12–5. DOI: 10.1111/j.1468-2982.2004.00789.x.

**ADRESA ZA DOPISIVANJE:**

Prof. dr. sc. Damir Petraović, dr. med.  
Klinika za neurologiju  
KBC Rebro  
Kišpatićeva 12, 10000 Zagreb  
e-mail: damir5pet@yahoo.com

**PRIMLJENO/RECEIVED:**

26. 9. 2018./September 26, 2018

**PRIHVAĆENO/ACCEPTED:**

22. 10. 2018./October 22, 2018

