



Glavobolja uzrokovana prekomjernom upotrebom lijekova

Medication-overuse headache

Zlatko Hucika¹, Damir Petravić²

¹ Odjel neurologije, Opća bolnica Zabok i bolnica hrvatskih veterana

² Odjel za glavobolje, neurogenu bol i spinalne poremećaje, Klinika za neurologiju, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, KBC Zagreb

Deskriptori

SEKUNDARNA GLAVOBOLJA – dijagnoza, kemijski izazvana, liječenje, patofiziologija, prevencija; ANALGETICI – neželjeni učinci, terapijska uporaba; TENZIJSKE GLAVOBOLJE – farmakoterapija; MIGRENA – farmakoterapija; KOMORBIDITET; PROGNOZA

Descriptors

HEADACHE DISORDERS, SECONDARY – chemically induced, diagnosis, physiopathology, prevention and control; ANALGESICS – adverse effects, therapeutic use; TENSION-TYPE HEADACHE – drug therapy; MIGRAINE DISORDERS – drug therapy; COMORBIDITY; PROGNOSIS

SAŽETAK. Glavobolja uzrokovana prekomjernom upotrebom lijekova (GUPUL) definira se kao sekundarna glavobolja u bolesnika s prethodnom primarnom glavoboljom, najčešće migrenom ili tenzijskom glavoboljom, koja se javlja u prosjeku 15 i više dana mjesečno kao posljedica redovite prekomjerne primjene akutne simptomatske terapije za glavobolju (10 i više ili 15 i više dana mjesečno, ovisno o lijeku koji se upotrebljava) tijekom više od 3 mjeseca. Temeljem radova nađenih pretraživanjem baze podataka *PubMed* u zadnjih 15 godina raspravljamo o definiciji, epidemiologiji, patofiziologiji, kliničkoj slici, dijagnostici, terapiji, prognozi i prevenciji GUPUL-a. Cilj ovog preglednog rada jest probuditi svijest među liječnicima da je GUPUL česta dijagnoza u bolesnika s primarnim glavoboljama koju treba adekvatno tretirati, a čiji je razvoj moguće prevenirati već na razini primarne zdravstvene zaštite.

SUMMARY. Medication-overuse headache (MOH) is defined as a secondary headache in patients with previous primary headache, mostly migraine or tension headache, present for 15 or more days *per* month due to the overuse of acute symptomatic therapy for headache (10 or more or 15 or more days *per* month, depending on the medication used) and persisting for more than 3 months. Based on the papers published in the past 15 years on the topic, identified by searching the PubMed database, definition, epidemiology, pathophysiology, clinical picture, diagnosis, therapy, prognosis and prevention of MOH are discussed. The aim of this review is to make physicians aware of the fact that MOH is a frequent diagnosis among patients with primary headaches, which needs to be treated appropriately but the development of which can be prevented at the primary healthcare level.

Definicija

Glavobolja uzrokovana prekomjernom upotrebom lijekova (GUPUL) prvi put je prepoznata još davne 1951. godine kao posljedica prekomjernog uzimanja ergotamina.¹ Osamdesetih godina prošlog stoljeća otkriveno je da i korištenje kombinacije analgetika doводи do tog stanja, a prekid njihovog uzimanja do smanjivanja frekvencije glavobolje.² Poremećaj je prvi put definiran 1988. godine kao lijekom uzrokovana glavobolja (engl. *drug-induced headache*).³ Kasnije je korišteno više od 30 sinonima, a najpoznatiji su povratna glavobolja (engl. *rebound headache*), lijekovima uzrokovana glavobolja (engl. *medication-induced headache*) i glavobolja zbog zloupotrebe lijekova (engl. *medication-misuse headache*).⁴ U sklopu drugog izdanja Međunarodne klasifikacije glavobolja (engl. *International Classification of Headache, 2nd edition – ICHD-2*) 2004. godine prvi put je definiran pojam GUPUL-a (engl. *medication-overuse headache*).⁵

Važeća klasifikacija glavobolja *The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition* (ICHD-3) iz 2018. godine definira GUPUL kao sekundarnu glavobolju u bolesnika s prethodnom prisutnom primarnom glavoboljom koja se javlja u prosjeku

≥ 15 dana mjesečno kao posljedica redovite prekomjerne primjene akutne simptomatske terapije za glavobolju, ≥ 10 ili ≥ 15 dana mjesečno ovisno o upotrebljavanom lijeku, tijekom > 3 mjeseca (Tablica 1).⁶ U klasifikaciji je iznesena preporuka da se istodobno navedu svi podtipovi GUPUL-a (Tablica 2) budući da bolesnici često koriste više od jedne vrste lijeka za simptomatsku terapiju glavobolje te prethodno prisutne primarne glavobolje kada su za to zadovoljeni kriteriji.

Epidemiologija i socioekonomski aspekti

U literaturi se jednogodišnja prevalencija GUPUL-a u općoj populaciji navodi u rasponu od 0,5 – 2,6%⁴ pa čak i do 7,2%⁸. Prevalencija u djece i osoba starijih od 65 godina niža je od gore navedenih i kreće se od 0,3% do 1,7%.^{4,10} Češća je u žena u odnosu na muškarce 3 do 4 puta.^{4,9} Najviša incidencija je u dobi od 40. do 50.

Adresa za dopisivanje:

Zlatko Hucika, dr. med.,
Odjel neurologije, Opća bolnica Zabok i bolnica hrvatskih veterana,
Bračak 8, 49210 Zabok, e-pošta: zlatko_hucika@yahoo.com

Primljeno 14. prosinca 2018., prihvaćeno 3. veljače 2020.

TABLICA 1. DIJAGNOSTIČKI KRITERIJI GUPUL-A* (ICHD-3)**
TABLE 1. DIAGNOSTIC CRITERIA OF MOH* (ICHD-3)**

A. Glavobolja prisutna ≥ 15 dana mjesečno u bolesnika s prethodno postojećom glavoboljom / Headache occurring on ≥ 15 days per month in a patient with a pre-existing headache disorder
B. Redovita prekomjerna upotreba jednog ili više lijekova koji se koriste > 3 mjeseca za akutno i/ili simptomatsko liječenje glavobolje / Regular overuse for > 3 months of one or more drugs that can be taken for acute and/or symptomatic treatment of headache
C. Ne postoji bolja dijagnoza prema ICHD-3 dijagnostičkim kriterijima / Not better accounted for by another ICHD-3 diagnosis

Legenda / Legend:

* Glavobolja uzrokovana prekomjernom upotrebom lijekova (GUPUL) / Medication overuse headache (MOH)

** Međunarodna klasifikacija glavobolja, 3. izdanje (ICHD-3) / The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition (ICHD-3)

godine života.^{4,10} U populaciji bolesnika s kroničnim primarnim glavoboljama postotak onih koji su razvili GUPUL kreće se od 11% do 70%.^{8,9,11} Većina bolesnika (70%) koristi više od jedne vrste lijeka za simptomatsku terapiju glavobolje (do najviše 7), a broj dnevno uzetih tableta kreće se od 1 do 30, u prosjeku 5.7 U Limmrothovoj studiji za razvoj GUPUL-a bilo je potrebno mjesečno uzimanje 18 pojedinačnih doza triptana (tijekom 1,7 godina), 107 pojedinačnih doza opioida (tijekom 2,2 godine), 34 pojedinačnih doza metamizola (tijekom 2,3 godine), 37 pojedinačnih doza ergotamina (tijekom 2,7 godina), 74 pojedinačnih doza NSPUL-a (tijekom 4,8 godina).¹²

U zemljama u razvoju najčešća je upotreba neopioidnih analgetika i ergotamina koji su dostupni, dok je u razvijenim zemljama Zapada najčešća prekomjerna upotreba triptana.¹⁰ Gledano socioekonomski, u bolesnika s GUPUL-om prevladavaju osobe nižeg obrazovanja i slabijeg imovinskog statusa koji imaju veći broj dana glavobolja mjesečno, rjeđe konzultiraju obiteljskog liječnika ili specijalista neurologa te rjeđe uzimaju profilaktičku terapiju.¹³ Analiza ukupnih troškova pojedinih glavobolja za 2011. godinu u Europskoj uniji uključujući direktne (dijagnostika i liječenje) i indirektne (izostanak s posla i smanjena produktivnost) pokazuje da se godišnji trošak GUPUL-a kreće do 37 milijardi eura.¹⁴

Patofiziologija, rizični čimbenici i genetika

Za sada, prema dostupnoj literaturi, nije u potpunosti razjašnjena patofiziologija GUPUL-a, međutim, jasno je vidljiva veza s predstojećom primarnom glavoboljom najčešće tipa migrene ili tenzijske glavobolje.¹⁵ GUPUL se rijetko javlja kod nove dnevno prisutne glavobolje te kronične *cluster* glavobolje, u pot-

njem slučaju prisutna je migrena u bolesnika ili u obitelji.^{6,16} Strikiatkachorn sa suradnicima predlaže hipotezu neuronalne hiperekscitabilnosti, što je u suštini osnova nastanka neuropatske boli.¹⁷ Ključnim korakom nastanka svih primarnih glavobolja smatra se aktivacija trigeminalnog sustava s patomehanizmom periferne i centralne senzitivacije koja aktivira više strukture u mozgu odgovorne za nocicepciju, ali i antinocicepciju, kao što su *nucleus raphae magnus* moždanog debla, retikularna formacija, periakveduktalna siva tvar, talamus, limbički sustav i korteks velikog mozga.¹⁷ U prilog tome govore studije koje su pokazale hiperekscitabilnost somatosenzornog i vidnog korteksa velikog mozga uz smanjenu habituaciju korištenjem tehnika nociceptivnih evociranih potencijala s CO₂ laserom¹⁸, somatosenzornim evociranim potencijalima^{19,20,26} te testom hladnoće²¹. Slikovna metoda magnetske rezonancije (MR) korištenjem *voxel-based* morfometrije mozga u bolesnika s GUPUL-om pokazuju povećanje volumena sive tvari određenih regija mozga (periakveduktalne sive tvari, frontalne regije, talamusa i striatuma) te njihovo smanjenje po izlječenju.^{22,23} Nadalje, odmah nakon ukidanja uzrokujućeg lijeka funkcijski MR pokazuje hipoaktivnost mozga u primarnom somatosenzornom korteksu, inferiornom parijetalnom dijelu režnja i supramarginalnom girusu desne strane mozga.²⁴ Pozitronska emisijska tomografija s kompjutoriziranom tomografijom (PET CT) pokazala je hipometabolizam glukoze u već navedenim regijama, ali i u prednjem cingularnom girusu te inzulini, koji nestaje po prestanku upotrebe analgetika, dok u orbitofrontalnoj (OF) regiji prezistira i dalje, pogotvo kod korištenja kombinacije analgetika.²⁵ Redukcija sive tvari mozga OF regije dokazana MR-om pokazala je potencijal za procjenu terapijskog odgovora u bolesnika s GUPUL-om.²³

U literaturi se navode razni čimbenici rizika za razvoj GUPUL-a. Primarna glavobolja tipa migrene najčešći je čimbenik rizika GUPUL-a. Do 80% pacijenata s GUPUL-om ima migrenu u podlozi, dok je kronična tenzijska glavobolja daleko manje prisutna, 15,9%.³⁴ U recentnim radovima Dienera i sur. (2014.) i Shanda i sur. (2015.) navode se pregledno i ostali najčešći rizični faktori: demografski (dob; stariji > 50 godina, ženski spol, niska razina edukacije), medicinski poremećaji (metabolički sindrom, anksioznost i/ili depresija, kronična bol muskuloskeletnog sustava, insomnija), stil života (pušenje, fizička neaktivnost, visok dnevni unos kofeina > 540 mg, stres) te lijekovi (opioidi, ibuprofen, aspirin, sedativi / anksiolitici).^{15,34,47} Vrlo važan faktor rizika jesu ranije spomenuti lijekovi za simptomatsku terapiju glavobolje, odnosno njihova prekomjerna ili produžena upotreba. Određene skupine lijekova pokazale su veći potencijal transformacije epizodične u kroničnu glavobolju, a time i GUPUL-a

TABLICA 2. KLINIČKI PODTIPOVI GUPUL-A* (ICHD-3)**/**

TABLE 2. CLINICAL SUBTYPES OF MOH* (ICHD-3)**/**

8.2.1. Glavobolja uzrokovana prekomjernom upotrebom ergotamina / Ergotamin-overuse headache Redovito uzimanje ergotamina ≥ 10 dana mjesečno tijekom > 3 mjeseca / Regular intake of ergotamine on ≥ 10 days per month for > 3 months
8.2.2. Glavobolja uzrokovana prekomjernom upotrebom triptana / Triptan-overuse headache Redovito uzimanje ≥ 1 triptana ≥ 10 dana mjesečno tijekom > 3 mjeseca / Regular intake of one or more triptans, in any formulation, on ≥ 10 days per month for > 3 months
8.2.3. Glavobolja uzrokovana prekomjernom upotrebom neopioidnih analgetika / Non-opioid analgesic-overuse headache 8.2.3.1. Redovito uzimanje paracetamola ≥ 15 dana mjesečno tijekom > 3 mjeseca / Regular intake of paracetamol on ≥ 15 days per month for > 3 months 8.2.3.2. Redovito uzimanje ≥ 1 drugih nesteroidnih protuupalnih lijekova (NSPUL) koji nisu acetilsalicilna kiselina ≥ 15 dana mjesečno tijekom > 3 mjeseca / Regular intake of one or more non-steroidal anti-inflammatory drug (NSAID) other than acetylsalicylic acid on ≥ 15 days per month for > 3 months 8.2.3.2.1. Redovito uzimanje acetilsalicilne kiseline ≥ 15 dana mjesečno tijekom > 3 mjeseca / Regular intake of acetylsalicylic acid on ≥ 15 days per month for > 3 months 8.2.3.3. Redovito uzimanje drugih neopioidnih analgetika koji nisu paracetamol ili NSPUL (uključujući i acetilsalicilnu kiselinu) ≥ 15 dana mjesečno tijekom > 3 mjeseca / Regular intake of a non-opioid analgesic other than paracetamol or NSAID (including acetylsalicylic acid) on ≥ 15 days/month for > 3 months
8.2.4. Glavobolja uzrokovana prekomjernom upotrebom opioida / Opioid-overuse headache Redovito uzimanje ≥ 1 opioida ≥ 10 dana mjesečno tijekom > 3 mjeseca / Regular intake of one or more opioids on ≥ 10 days per month for > 3 months
8.2.5. Glavobolja uzrokovana prekomjernom upotrebom kombiniranih analgetika / Combination-analgesic-overuse headache Redovito uzimanje ≥ 1 kombinacije analgetika ≥ 10 dana mjesečno tijekom > 3 mjeseca / Regular intake of one or more combination-analgesic medications on ≥ 10 days per month for > 3 months
8.2.6. Glavobolja uzrokovana prekomjernom upotrebom više različitih lijekova / Medication-overuse headache attributed to multiple drug classes not individually overused Redovito uzimanje bilo koje od kombinacija ergotamina, triptana, neopioidnih analgetika i/ili opioida ≥ 10 dana mjesečno tijekom > 3 mjeseca, bez prekomjerne upotrebe samo pojedinog lijeka ili pojedine klase lijeka / Regular intake of any combination of ergotamine, triptans, non-opioid analgesics and/or opioids on a total of ≥ 10 days per month for > 3 months without overuse of any single drug or drug class alone
8.2.7. Glavobolja uzrokovana neodređenom ili neverificiranom prekomjernom upotrebom različitih klasa lijekova / Medication-overuse headache attributed to unspecified or unverified overuse of multiple drug classes Redovito uzimanje bilo koje od kombinacija ergotamina, triptana, neopioidnih analgetika i/ili opioida ≥ 10 dana mjesečno tijekom > 3 mjeseca te vrsta, količina i/ili način upotrebe ili prekomjerne upotrebe navedenih klasa lijekova ne mogu biti sa sigurnošću ustanovljeni / Regular intake of any combination of ergotamine, triptans, non-opioid analgesics and/or opioids on ≥ 10 days per month for > 3 months and the identity, quantity and/or pattern of use or overuse of these classes of drug cannot be reliably established
8.2.8. Glavobolja uzrokovana prekomjernom upotrebom ostalih lijekova / Medication-overuse headache attributed to other medication Redovita prekomjerna upotreba jednog ili više lijekova koji se koriste za akutnu ili simptomatsku glavobolju (osim gore nabrojanih) ≥ 10 dana tijekom > 3 mjeseca / Regular overuse, on ≥ 10 days per month for > 3 months, of one or more medications other than those described above, taken for acute or symptomatic treatment of headache

Legenda / Legend:

* Glavobolja uzrokovana prekomjernom upotrebom lijekova (GUPUL) / Medication-overuse headache (MOH)

** Međunarodna klasifikacija glavobolja, 3. izdanje (ICHD-3) / The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition (ICHD-3)

*** Svaka od nabrojanih kliničkih podtipova glavobolja mora zadovoljiti kriterije GUPUL-a (Tablica 1.)

/ Each of the listed headache must fulfill the criteria for MOH (Table 1.)

kad je riječ o prekomjernoj upotrebi. Tako su, primjerice, opiodi i triptani potentniji nego ergotski pripravci, a NSPUL pojedinačno najmanje potentni.^{12,30,78} Recentna studija (meta-analiza 29 studija) pokazala je drugačiji odnos skupine lijekova kada se gleda rizik za GUPUL u osoba s migrenom; opiodi i klasični NPUL imali su veći rizik u odnosu na triptane i ergotamine s objašnjenjem da za njih nije potreban recept pa su dostupniji i uz napomenu da su za sada podatci u studiji limitirani.³³ Među najčešće upotrebljavane analgetike

u razvijenim zemljama vezane uz uzrok GUPUL-a ubrajaju se klasični NSPUL, triptani, opiodi, kombinacije opioida i paracetamola, odnosno kombinacije više supstanci koje sadrže kofein i/ili kodein.^{7,8,10} Većina klasičnih NSPUL-a (acetil-salicilna kiselina, diklofenak, ketoprofen, ibuprofen, indometacin, metami-zol, piroksikam, naproksen, propifenazon) po svojoj farmakodinamici sprječavaju biosintezu prostaglandina reverzibilno i neselektivno inhibirajući ciklo-oksigenazu (engl. *cyclooxygenase* – COX-1, COX-2) na

periferiji te tako ostvaruju svoj analgetski, protuupalni i antipiretski učinak. Paracetamol je iznimka među njima jer inhibira ciklooksigenazu samo u mozgu, dok je na periferiji vrlo slab njezin inhibitor te stoga i nema značajnih perifernih učinaka.^{77,80} Još uvijek se u potpunosti ne zna njegov analgetski mehanizam. Predložen je analgetski učinak preko serotoninskog, endokanabinoidnog sustava i kanabinoidnog tip 1 receptora (engl. *canabinoid receptor type 1* – CB 1).⁸¹ Njegova kronična upotreba na životinjskom modelu pokazala je da dovodi do hiperekscitabilnosti kortikalnih neurona i povećanja frekvencije kortikalne šireće depresije kao procesa koji može biti odgovoran za nastanak GUPUL-a.⁸² Vjeruje se da je sličan patomehanizam i kod gore navedenih klasičnih NSPUL-a.¹⁷ Iako su dostupni i vrlo često korišteni kombinirani pripravci s propifenazonom, nema selektivnih studija vezano za GUPUL uzrokovan samo propifenazonom.^{32,35,83} Metamizol, također, prema farmakodinamici pripada u klasične NSPUL-e gore opisanog mehanizma djelovanja. U brazilskoj studiji iz 2015. godine metamizol ili kombinirani pripravci s metamizolom bili su najčešće upotrebljavani analgetici u liječenju primarne glavobolje, ali i za liječenje sekundarne, odnosno GUPUL-a.⁸⁴ Triptani su agonisti serotoninskih presinaptičkih receptora 5-HT_{1B/1D} (5-hidroksi triptamin – 5-HT) u trigeminovaskularnom kompleksu i inhibiraju otpuštanje pronociceptivnih medijatora među kojima je najvažniji kalcitonin-gen povezani protein – KGPP (engl. *calcitonin gene-related peptide* – CGRP) i 5-HT_{1F} preko kojih ostvaruju vazokonstrikciju.⁷⁷ Njihova kronična upotreba na životinjskom modelu je pokazala da može dovesti do snižavanja koncentracije 5-HT u trombocitima i povećanja 5-HT_{2A} receptora u mozgu, pogotovo u području periakveduktalne sive tvari i *locus coeruleus*, a shodno tomu do pojačane latentne senzitivacije u trigeminovaskularnom kompleksu, što predstavlja promjenu neuralne adaptacije u smislu smanjivanja praga podražaja čimbenika koji potiču migrenu. Navedeno se smatra mogućim mehanizmom za transformaciju epizodične u kroničnu migrenu, ali i za indukciju GUPUL-a.³⁰ Opioidi ostvaruju svoje centralno analgetsko djelovanje preko opioidnih receptora μ , κ i δ koji se u najvećoj koncentraciji nalaze u stražnjim rogovima kralježnične moždine te se preko njih vrši neuromodulacija boli.⁷⁷ Međutim, kronična upotreba opioida preko navedenih receptora povećava koncentraciju supstancije P, protein kinaze C te KGPP molekule u neuronima dorzalnih ganglija i aktivaciju glija stanica stimulacijom TLR-4 receptora (engl. *toll-like receptor 4*), što uzrokuje hiperalgiziju i neurogenu inflamaciju, a posljedično tomu može inducirati i GUPUL.^{78,79} Ne mogu se zanemariti ni potencijalni genetski utjecaji. Do sada je testirano oko 50 polimorfizama u 33 gena koji su vezani za serotoninergičku, odnosno dopaminergičku transmisiju, ovisnost

o lijekovima, metabolizam lijekova, oksidativni stres i KGPP vezano u bolesnika s migrenom.³⁶ Često su spominjani polimorfizmi gena za angiotenzin-konvertirajući enzim (engl. *angiotensin-converting enzyme* – ACE), neurotrofni moždani faktor (NMF; engl. *brain-derived neurotrophic factor* – BDNF), katekol-O-metiltransferazu (engl. *catechol-O-methyltransferase* – COMT) i serotoninski transporter, koji mogu povećavati rizik nastanka GUPUL-a.^{15,26–29} Polimorfizam gena za serotoninski transporter, označen kao SLC6A4, zanimljiv je jer se povezuje s povišenim rizikom neuspješne terapije GUPUL-a i povišenim rizikom od relapsa nakon uspješne terapije.²⁸ Polimorfizam gena za NMF sudjeluje u centralnoj senzitivaciji nocicepcijskog sustava⁷⁰, a serotoninski (5-HT) sustav zajedno s endokanabinoidnim sustavom utječe na smanjenje centralne senzitivacije nocicepcijskog sustava. Serotonin je nizak u trombocitima dok je istodobno povećan broj 5-HT_{2A} receptora na trombocitima kod GUPUL-a i kronične primarne glavobolje tipa migrene u odnosu na zdrave kontrole. Nadalje, reducirane su koncentracije i anandamida i 2-acilglicerola (predstavljaju 2 glavna endogena kanabinoida) u trombocitima bolesnika s GUPUL-om i kroničnom migrenom.³²

U bolesnika s kroničnom migrenom i GUPUL-om pronađena je povišena razina oreksina A i kortikotropin-oslobađajućeg hormona (KTOH; engl. *corticotropin-releasing hormone* – CRH) u likvoru.³⁵ Oreksin A i B, znani i kao hipokretin A i B, spadaju u neuropeptide koji se sintetiziraju u laterodorzalnom dijelu talamusa. Imaju ulogu u regulaciji spavanja, apetita, emocionalnog uzbuđenja, aktivnosti autonomnog živčanog sustava te centralne endokrine regulacije kao i neuromodulacije boli.³⁵ Za sada nije razjašnjeno je li povišena razina oreksina i KTOH u likvoru specifična za kroničnu migrenu i GUPUL.³⁵

Klinička slika

Glavobolja uzrokovana prekomjernom upotrebom lijekova klinički se različito prezentira, najčešće kao kronična glavobolja migrenskog ili tenzijskog tipa, što može ovisiti o vrsti prekomjerno korištenog lijeka.³⁸ Triptani su danas najčešći uzrok GUPUL-a i to brže i u nižoj dozi od ostalih lijekova te izazivaju migreni nalik glavobolju, dok nasuprot tomu neopioidni analgetici dovode do tenzijskog tipa glavobolje.^{37,49} Broj tableta lijeka uzetih u bolesnika s GUPUL-om kreće se od 10 do 180 mjesečno – prosječno 50.³⁸ Glavobolja može biti promjenjive lokacije, može se pojaviti rano ujutro ili se bolesnici već bude s njom, često je praćena depresijom ili anksioznošću te nesanicom koja se povezuje s povećanim unosom kofeina ili apstinencijskim sindromom posljedično neuzimanju lijeka noću.³⁹ Mogu se pojaviti lakrimacija, rinoreja i nazalna kongestija kao dio simptoma sindroma sustezanja, što diferencij-

TABLICA 3. KLINIČKI KRITERIJI ZA DEFINICIJU JEDNOSTAVNOG I SLOŽENOG GUPUL-A
 TABLE 3. CLINICAL CRITERIA FOR DEFINING SIMPLE AND COMPLICATED MOH

Jednostavni GUPUL / Simple MOH	Složeni GUPUL / Complicated MOH
1) bez značajne i komplicirane medicinske bolesti / no significant and complicating medical illness	1) značajna i komplicirana medicinska bolest* / coexistent significant and complicating medical illness*
2) bez trenutnog psihijatrijskog komorbiditeta / no current psychiatric comorbidity	2) trenutni psihijatrijski poremećaj** / a current psychiatric disorder**
3) mali/odsutni okolišni i psihosocijalni problemi / low/absent psycho-social and environmental problems	3) srednje teški/teški okolišni ili psiho-socijalni problemi / moderate/severe psycho-social and environmental problems
4) relativno manje doze lijekova / relatively modest doses of drugs	4) uzimanje višekratnih doza simptomatske terapije na gotovo svakodnevnoj ili dnevnoj bazi ili ranija upotreba lijekova*** / daily or almost daily use of multiple doses of symptomatic medication or anticipatory use of medication***
5) bez prethodnog detoksikacijskog liječenja / no previous detoxification treatment	5) povijest relapsa bolesti / history of relapse
6) bez ranijeg uzimanja simptomatske terapije / no anticipatory use of symptomatic medication	

Legenda/Legend:

Glavobolja uzrokovana prekomjernom upotrebom lijekova (GUPUL) / Medication overuse headache (MOH), * npr. kronični bolni sindrom, neuropatska bol, fibromijalgija / e.g. chronic pain syndrome, neuropathic pain, fibromyalgia; ** poremećaj raspoloženja, hranjenja, anksioznosti ili ovisnosti o nekoj supstanci u zadnjih mjesec dana prema strukturiranom kliničkom intervjuu za DSM-IV Axis I poremećaje/mood disorder, anxiety disorder, substance addiction disorder as assessed using the Structured Clinical Interview for DSM-IV Axis I Disorders; *** > 3 doze analgetika/dan ili > 2 doze triptana, ergota i akutne kombinacije analgetika/dan / >3 doses/day of analgesics or > 2 doses/day of triptans, ergots and combinations of acute medications

jalno dijagnostički može stvarati problem prema trigeminalnim autonomnim cefalalgijama.^{39,50} Radi što bolje evaluacije bolesnika s GUPUL-om predloženi su unaprijeđeni kriteriji koji razlikuju jednostavan od složenog oblika (Tablica 3).⁴⁰

Komorbiditeti i komplikacije

Postoji jasna veza GUPUL-a s određenim komorbiditetima. Najvažniji su psihijatrijski poremećaji u smislu anksioznosti i depresije koji su, prema recentnim radovima, značajno češći u bolesnika s kroničnim (40–64%) nego u onih s epizodičnim glavoboljama (17–41%).^{41,42} Navodi se i opsesivno-kompulzivni poremećaj koji se češće javlja u GUPUL-u (36%) nego u epizodičnoj (10%) odnosno kroničnoj migreni (25%).⁴⁶ Stoga se predlaže procjena psihološkog profila bolesnika s GUPUL-om što bi pomoglo u daljnjem tretmanu i praćenju.⁴⁵ Nadalje, postoji i povezanost s ostalim kroničnim bolnim sindromima kao što su kronična bol leđa, fibromijalgija, facijalna bol, temporo-mandibularna bol i muskuloskeletna bol.⁴⁴ Od ostalih komorbiditeta navodi se pojava insomnije (43,8%) i alkoholizma (17,5%).³⁴

Komplikacije se mogu javiti u vidu nuspojava prekomjerno uzimanih lijekova. NSPUL najčešće uzrokuju gastrointestinalne komplikacije (ulkusna bolest, akutno gastrointestinalno krvarenje) te renalnu insuficijenciju i kardijalnu dekompenzaciju.^{60,61} Prekomjerna upotreba paracetamola može najčešće uzrokovati oštećenje jetre, a potencijalno i nefropatiju, rjeđe su zabilježeni pancitopenija, kožne reakcije i bronhospa-

zam.^{38,60,76,77} Najpoznatije su nuspojave vezane uz upotrebu metamizola: agranulocitoza, alergijske kutane reakcije, provokacija astmatskog napadaja te arterijska hipotenzija, a u većim dozama i gore opisane gastrointestinalne komplikacije.⁷⁷ Vezano uz ergotamine (ergotizam) javljaju se nuspojave kao što su promjene strukture stijenki krvnih žila u vidu produžene vazokonstrukcije ili čak i disekcije, senzorne neuropatije i psihomotorne usporenosti.^{38,60} Triptani mogu uzrokovati kardiovaskularne nuspojave (vazokonstrukciju koronarnih krvnih žila), mučninu i povraćanje, parestezije te serotoninški sindrom ako se uzimaju u kombinaciji sa selektivnim inhibitorima ponovne pohrane serotonina, selektivnim inhibitorima ponovne pohrane serotonina i noradrenalina, inhibitorima monoamino oksidaze, fentanilom, tramadolom te metoklopramidom.^{58,60} Opioidi mogu najčešće uzrokovati ovisnost i depresiju disanja, ali ponekad i retenciju urina, opstipaciju, posturalnu hipotenziju te povišeni intrakranijalni tlak.⁷⁷ Nadalje, komplikacije se mogu pojaviti kod naglog prekida uzimanja analgetika (najčešće opioida) u vidu sindroma ustezanja praćenog hipotenzijom, tahikardijom, rinorejom, lakrimacijom, nazalnom kongestijom, epiforom i insomnijom.³⁹

Dijagnostika

Glavobolja uzrokovana prekomjernom upotrebom lijekova kao sekundarna glavobolja često ostaje neprepoznata zbog preklapanja s kroničnom primarnom glavoboljom – migrenom ili tenzijskom glavoboljom.

U svakodnevnoj kliničkoj praksi dijagnoza GUPUL-a se temelji na anamnestičkim podacima (ne postoji specifična laboratorijska ili neuroradiološka obrada), posebno onima iz dnevnika glavobolje uz zadovoljavanje ICHD-3 dijagnostičkih kriterija (Tablica 1) i isključenje drugih dijagnoza. Bolesnikovo vođenje dnevnika glavobolje od posebne je važnosti zbog mogućnosti određivanja frekvencije primarne glavobolje te praćenja vrste i količine korištenih lijekova za simptomatsku terapiju, što je ključno u postavljanju dijagnoze podtipova GUPUL-a (Tablica 2).

Terapija

Prekid uzimanja uzrokujućeg lijeka osnova je liječenja GUPUL-a. Nema jasnih smjernica treba li lijek prekinuti naglo ili postupno.^{51,52} Recentna randomizirana kontrolirana studija dokazala je da je kod jednostavnog GUPUL-a najučinkovitiji tretman nagli prekid lijekova.⁵³ No, treba biti oprezan kod zlorabe benzodiazepina, barbiturata i opioida zbog većeg rizika razvoja sindroma ustezanja te se u tom slučaju preporučuje postupni prekid.⁵¹ Treba preferirati ambulantni način liječenja i praćenja, dok se bolničko liječenje indicira kod bolesnika s anamnezom prethodnoga neuspješnog ambulantnog liječenja, dugogodišnjeg trajanja GUPUL-a (više od 5 godina), uzimanja opioida i/ili barbiturata te prisutnoga psihijatrijskog komorbiditeta.¹⁵ U slučaju izraženog sindroma ustezanja indicirana je prijelazna terapija (engl. *bridging therapy*). Recentne metaanalize pokazale su da postoji niska razina dokaza da pojedinačno ordinirani glukokortikoidi (prednizon, metilprednizolon) ili celekoksib ublažavaju sindrom ustezanja.^{54–56} Međutim, pridoda li se metilprednizolonu i diazepam u 5-dnevnom bolničkom liječenju učinak je bolji, značajno pada frekvencija glavobolja i uzimanje analgetika u 3-mjesečnom intervalu ($\geq 50\%$ u odnosu na bolesnike kod kojih se primijeni samo nagli prekid lijeka) te se ostvaruje mogućnost ranijeg uvođenja preventivne terapije.⁵⁷ Kratkotrajno se mogu koristiti i druge skupine lijekova radi ublažavanja simptoma sindroma ustezanja (antiemetici, miorelaksansi, sedativi, narkoleptici).⁵⁹ U nastavku potrebne abortivne terapije primarnih glavobolja potrebno je po mogućnosti koristiti lijekove iz drugih farmakodinamskih skupina, a izbjeći one iz iste skupine zluopotrebljivanog lijeka.

Edukacija bolesnika iznimno je važna kako bi shvatili da mehanizam razvoja GUPUL-a uključuje i prekomjernu upotrebu lijekova za simptomatsko liječenje primarne glavobolje.⁵¹ Bolesnike je potrebno obavijestiti o cilju terapijskog postupka, a to je povratak u epizodički oblik prethodno prisutne primarne glavobolje.⁵¹ Bolesnike je potrebno educirati o čimbenicima rizika razvoja GUPUL-a te, ukoliko su prepoznati, korigirati ih u smislu promjene stila života.⁵¹ Uspješnost

liječenja GUPUL-a kreće se od 45% do 84% u praćenju 2 – 18 mjeseci, ovisno o tome je li se radilo o jednostavnom ili složenom podtipu GUPUL-a te načinu provođenja liječenja ambulantno ili hospitalno.^{62,63,65} Uspješnost liječenja veća je kod jednostavnog podtipa GUPUL-a te kod bolničkog liječenja.⁶²

Prevenција i prognoza

Preporučuje se individualizirani pristup kod planiranja prevencije GUPUL-a. Prevenciju je potrebno uvijek primijeniti kod bolesnika s primarnom glavoboljom i visokim rizikom razvoja GUPUL-a (vidi ranije navedene rizične čimbenike), uz obvezno praćenje kroz dnevnik glavobolje u vremenskim intervalima (svaka 3 – 4 mjeseca).¹⁵ Prevenciju bi trebali provoditi već i liječnici na razini primarne zdravstvene zaštite. Bolesnike s primarnim glavoboljama treba educirati te ih poticati na vođenje dnevnika glavobolje u cilju boljeg praćenja. Navedeno omogućava pravovremeno započinjanje profilaktičke terapije u primarne glavobolje u svakog pojedinog bolesnika, a u cilju prevencije razvoja kronične forme glavobolje odnosno GUPUL-a. Ako se problem ne može riješiti na razini primarne zdravstvene zaštite, tada treba konzultirati i specijalista neurologa s užim područjem bavljenja primarnim glavoboljama u sekundarnim odnosno tercijarnim zdravstvenim ustanovama.

Budući da nema specifične profilakse za GUPUL, ona se bazira na pravovremenom započinjanju profilaktičke terapije primarne glavobolje prisutne u pojedinog bolesnika.⁷¹ Prema preporukama Europske federacije neuroloških društava (engl. *European Federation of Neurological Societies – EFNS*) iz 2009. godine indikacije za započinjanje profilaktičke terapije u bolesnika s migrenskom glavoboljom su sljedeće: ≥ 2 atake migrene mjesečno, bez terapijskog odgovora na akutno liječenje migrene, česta, vrlo duga ili neugodna pojava atake te kada je teško narušeno ispunjavanje svakodnevnih obveza ili kvaliteta života.⁶⁰ Prema preporukama EFNS-a profilaktička terapija migrene uključuje lijekove prvog izbora: beta-blokatore (propranolol i metoprolol), blokatore kalcijevih kanala (flunarazin) i antiepileptike (valproati i topiramati) te lijekove drugog izbora: amitriptilin, venlafaksin, naproksen, bisoprolol.⁶⁰ Prema preporukama EFNS-a iz 2010. godine indikacije za započinjanje profilaktičke terapije u bolesnika s tenzijskom glavoboljom postoje kada su zadovoljeni dijagnostički kriteriji za čestu epizodičku ili kroničnu tenzijsku glavobolju.⁶¹ Prema preporukama EFNS-a za profilaktičku terapiju tenzijske glavobolje lijek prvog izbora je amitriptilin, dok su lijekovi drugog izbora mirtazapin i venlafaksin.⁶¹

Prognoza. Najviše relapsa GUPUL-a nastaje unutar 1 god. nakon uspješne terapije.^{66,74} Jednogodišnja stopa relapsa kreće se od 16,7% do 41%.^{38,73–75} Stope relapsa

jako variraju (0 – 49%, najčešće od 25% do 35%) između različitih studija zbog različite duljine perioda praćenja (od 1 mjeseca do čak 9 godina) te različitih tretmana provedenih hospitalno ili ambulantno.³⁸ Gledajući vrstu lijekova, najmanji rizik za relaps imaju ergotamini (2–5,9%) i triptani (21–35%), a najveći rizik je kod neopioidnih analgetika (29,5–71%) u jednogodišnjem periodu praćenja.^{72,74} Stope relapsa za pojedinu vrstu lijekova ne razlikuju se značajno niti nakon četvorogodišnjeg perioda praćenja.⁷⁴ Jedan od važnih prediktora za relaps unutar godine dana jest i vrsta predležće primarne glavobolje; kod migrene je najniža stopa relapsa, dok je kod tenzijske glavobolje najviša.⁷⁴ Može se očekivati da će rizik relapsa GUPUL-a biti veći što je veći broj čimbenika rizika prisutan. Neki od njih predstavljaju nezavisni rizik, kao npr. broj dana glavobolja prije i nakon prekida lijeka te trajanje primarne glavobolje.⁶⁷ Najvažniji prediktori dugoročne remisije su manji broj dana glavobolja u bolesnika s GUPUL-om te uspješan prekid korištenja uzrokujućeg lijeka.⁶⁶

Zaključak

Glavobolja uzrokovana prekomjernom upotrebom lijekova jest kronična sekundarna glavobolja koja se razvija u bolesnika s primarnom glavoboljom, najčešće migrenom ili tenzijskom, posljedično prekomjernoj upotrebi lijekova za simptomatsku terapiju glavobolje. Važno je istaknuti da svi analgetici uz prekomjernu upotrebu nose rizik za kronifikaciju primarnih glavobolja te razvoja GUPUL-a, pogotovo kad je riječ o opioidima i kombiniranim preparatima. GUPUL se premalo prepoznaje u kliničkom radu liječnika. Cilj ovoga preglednog rada jest probuditi svijest među liječnicima da je to vrlo česta dijagnoza u bolesnika s migrenom odnosno tenzijskom glavoboljom koja se može uspješno spriječiti već na razini primarne zdravstvene zaštite. Za postavljanje dijagnoze GUPUL-a potrebna je detaljna anamneza s ciljanim pitanjima i podacima iz bolesnikovog dnevnika glavobolje o frekvenciji glavobolje te vrsti i količini korištenih lijekova. U liječenju bolesnika s GUPUL-om prekidanje uzimanja uzrokujućeg lijeka je *conditio sine qua non*.⁶⁴ Za sada nema jedinstvenog stava treba li se to provesti postupno ili naglo, ambulantno ili hospitalno. Treba preferirati ambulantni način liječenja i praćenja, dok bi bolničko liječenje trebalo preferirati kod bolesnika s anamnezom prethodnoga neuspješnog ambulantnog liječenja, dugogodišnjeg trajanja GUPUL-a (više od 5 godina), uzimanja opioida i/ili barbiturata te prisutnoga psihijatrijskog komorbiditeta.¹⁵ Također, ne manje važno, potrebno je organizirati daljnje praćenje bolesnika te kroz njegovu osobnu edukaciju, motivaciju i promjenu stila života (uključujući i fizičku aktivnost) pokušati spriječiti relaps GUPUL-a. Ako dođe do relapsa potrebno je bolesnika

referirati neurologu s užim područjem bavljenja glavoboljama koji će odlučiti o daljnjim modalitetima liječenja. Pravodobnim prepoznavanjem kronifikacije epizodičke glavobolje te započinjanjem profilaktičke terapije sprječavamo prekomjernu upotrebu simptomatske terapije i razvoj GUPUL-a te mnoge posljedice kako za pojedinca (npr. strukturalne promjene mozga, loša kvaliteta života) tako i za društvo (negativni socioekonomski utjecaj – češće bolovanje). Ukoliko nema rezultata za 2–3 mjeseca, a pacijent ima i dalje kroničnu primarnu glavobolju i GUPUL, potrebno je uputiti bolesnika u tercijarni centar za glavobolje gdje će se odlučiti o postupku liječenja koji ponekad zahtijeva i uključivanje multidisciplinarnog tima.^{15,69}

LITERATURA

1. Peters GA, Horton BT. Headache: with special reference to the excessive use of ergotamine preparations and withdrawal effects. Proc Staff Meet Mayo Clin 1951;26:153–61.
2. Dichgans J, Diener HC, Gerber WD i sur. Analgetika-induzierter Dauerkopfschmerz. Dtsch Med Wochenschr 1984;109:369–73.
3. Diener HC, Wilkinson MS. Drug induced headache. 1. izd. Berlin: Springer-Verlag Berlin Heidelberg; 1988, str. 1–173.
4. Westergaard ML, Hansen EH, Glumer C i sur. Definitions of medication-overuse headache in population-based studies and their implications on prevalence estimates: a systematic review. Cephalalgia 2014;34:409–25.
5. Headache Classification Subcommittee of the International Headache Society. The International Classification of Headache Disorders. 2. izd. Cephalalgia 2004;24(Suppl.1):9–160.
6. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS). The International Classification of Headache Disorders. 3. izd. Cephalalgia 2018;38:1–211.
7. 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.
8. Ayzenberg I, Katsarava Z, Sborowski A i sur. The prevalence of primary headache disorders in Russia: a countrywide survey. Cephalalgia 2012;32:373–81.
9. Katsarava Z, Dzagnidze A, Kukava M i sur. Primary headache disorders in the Republic of Georgia: prevalence and risk factors. Neurology 2009;73:1796–803.
10. Kristoffersen ES, Lundqvist C. Medication-overuse headache: epidemiology, diagnosis and treatment. Ther Adv Drug Saf 2014;5(2):87–99.
11. Shahbeigi S, Fereshtehnejad SM, Mohammadi N i sur. Epidemiology of headaches in Tehran urban area: A population-based cross-sectional study in district 8, year 2010. Neurol Sci 2013;34:1157–66.
12. Limmroth V, Katsarava Z, Fritsche G, Przywara S, Diener HC. Features of medication overuse headache following overuse of different acute headache drugs. Neurology 2002;59(7):1011–4.
13. Jonsson P, Linde M, Hensing G, Hedenrud T. Sociodemographic differences in medication use, health-care contacts and sickness absence among individuals with medication-overuse headache. J Headache Pain 2012;13(4):281–90.

14. Linde M, Gustavsson A, Stovner L *i sur.* The Cost of headache disorders in Europe: The EuroLight Project. *Eur J Neurol* 2012;19:703–11.
15. Diener HC, Holle D, Solbach K, Gaul C. Medication-overuse headache: risk factors, pathophysiology and management. *Nat Rev Neurol* 2016;12(10):575–83.
16. Paemeleire K, Bahra A, Evers S, Matharu MS, Goadsby PJ. Medication-overuse headache in patients with cluster headache. *Neurology* 2006;67:109–13.
17. Srikiatkachorn A, Maneesri le Grand S, Supornsilpchai W, Storer RA. Pathophysiology of medication overuse headache – an update. *Headache* 2014;54(1):204–10.
18. Ferraro D, Vollono C, Miliucci R *i sur.* Habituation to pain in “medication overuse headache”: a CO₂ laser-evoked potential study. *Headache* 2012;52:792–807.
19. Coppola G, Curra A, Di Lorenzo C *i sur.* Abnormal cortical responses to somatosensory stimulation in medication-overuse headache. *BMC Neurol* 2010;30;10:126.
20. Ayzenberg, Obermann IM, Nyhuis P *i sur.* Central sensitization of the trigeminal and somatic nociceptive systems in medication overuse headache mainly involves cerebral supraspinal structures. *Cephalalgia* 2006;26:1106–14.
21. Perrotta A, Serrao M, Sandrini G *i sur.* Sensitisation of spinal cord pain processing in medication overuse headache involves supraspinal pain control. *Cephalalgia* 2010;30:272–84.
22. Riederer F, Marti M, Luechinger R *i sur.* Grey matter changes associated with medication-overuse headache: correlations with disease related disability and anxiety. *World J Biol Psychiatry* 2012;13:517–25.
23. Lai TH, Chou KH, Fuh JL *i sur.* Gray matter changes related to medication overuse in patients with chronic migraine. *Cephalalgia* 2016;36(14):1324–33.
24. Ferraro S, Grazi L, Mandelli ML *i sur.* Pain processing in medication overuse headache: a functional magnetic resonance imaging (fMRI) study. *Pain Med* 2012;13:255–62.
25. Fumal A, Laureys S, Di Clemente L *i sur.* Orbitofrontal cortex involvement in chronic analgesic-overuse headache evolving from episodic migraine. *Brain* 2006;129:543–50.
26. Di Lorenzo C, Coppola G, Curra A *i sur.* Cortical response to somatosensory stimulation in medication overuse headache patients is influenced by angiotensin converting enzyme (ACE) I/D genetic polymorphism. *Cephalalgia* 2012;32:1189–97.
27. Di Lorenzo C, Di Lorenzo G, Sances G *i sur.* Drug consumption in medication overuse headache is influenced by brain-derived neurotrophic factor Val66Met polymorphism. *J Headache Pain* 2009;10:349–55.
28. Cargnin S, Viana M, Ghiotto N *i sur.* Functional polymorphisms in COMT and SLC6A4 genes influence the prognosis of patients with medication overuse headache after withdrawal therapy. *Eur J Neurol* 2014;21:989–95.
29. Kumar S, Ranjan P, Mittal B, Ghoshal UC. Serotonin transporter gene (SLC6A4) polymorphism in patients with irritable bowel syndrome and healthy controls. *J Gastrointest Liver Dis* 2012;21:31–8.
30. De Felice M, Ossipov MH, Wang R *i sur.* Triptan-induced latent sensitization: a possible basis for medication overuse headache. *Ann Neurol* 2010;67:325–37.
31. Supornsilpchai W, le Grand SM, Srikiatkachorn A. Involvement of pro-nociceptive 5-HT_{2A} receptor in the pathogenesis of medication-overuse headache. *Headache* 2010;50:185–97.
32. Rossi C, Pini LA, Cupini ML, Calabresi P, Sarchielli P. Endocannabinoids in platelets of chronic migraine patients and medication-overuse headache patients: relation with serotonin levels. *Eur J Clin Pharmacol* 2008;64:1–8.
33. Thorlund K, Sun-Edelstein C, Druyts E *i sur.* Risk of medication overuse headache across classes of treatments for acute migraine. *J Headache Pain* 2016;17:107.
34. Shand B, Goicochea MT, Valenzuela R *i sur.* Clinical and demographical characteristics of patients with medication overuse headache in Argentina and Chile: Analysis of the Latin American section of COMOESTAS project. *J Headache Pain* 2015;16:83.
35. Sarchielli P, Rainero I, Coppola F *i sur.* Involvement of corticotrophin-releasing factor and orexin-A in chronic migraine and medication-overuse headache: findings from cerebrospinal fluid. *Cephalalgia* 2008;28:714–22.
36. Cargnin S, Viana M, Sances G, Tassorelli C, Terrazzino S. A systematic review and critical appraisal of gene polymorphism association studies in medication-overuse headache. *Cephalalgia* 2018;38(7):1361–73.
37. Bigal ME, Serrano D, Buse D, Scher 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.
38. Evers S, Marziniak M. Clinical features, pathophysiology, and treatment of medication-overuse headache. *Lancet Neurol* 2010;9:391–401.
39. Tepper SJ, Tepper DE. Breaking the cycle of medication overuse headache. *Cleve Clin J Med* 2010;77(4):236–42.
40. Rossi P, Faroni JV, Nappi G. Short-term effectiveness of simple advice as a withdrawal strategy in simple and complicated medication overuse headache. *Eur J Neurol* 2011;18:296–401.
41. Buse DC, Silberstein SD, Manack AN, Papapetropoulos S, Lipton RB. Psychiatric comorbidities of episodic and chronic migraine. *J Neurol* 2013;260:1960–9.
42. 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.
43. Yoon MS, Manack A, Schramm S *i sur.* Chronic migraine and chronic tension-type headache are associated with concomitant low back pain: results of the German Headache Consortium (GHC) study. *Pain* 2013;154:484–92.
44. Katsarava Z, Obermann M. Medication-overuse headache. *Curr Opin Neurol* 2013;26:276–81.
45. Sarchielli P, Corbelli I, Messina P *i sur.* Psychopathological comorbidities in medication-overuse headache: a multicentre clinical study. *Eur J Neurol* 2016;23(1):85–91.
46. Cupini LM, De Murtas M, Costa C *i sur.* Obsessive-compulsive disorder and migraine with medication-overuse headache. *Headache* 2009;49:1005–13.
47. Radat F, Creac’h C, Guegan-Massardier E *i sur.* Behavioral dependence in patients with medication overuse headache: a cross-sectional study in consulting patients using the DSM-IV criteria. *Headache* 2008;48:1026–36.
48. Lauwerier E, Paemeleire K, Van Damme S, Goubert L, Crombez G. Medication use in patients with migraine and medication-overuse headache: the role of problem-solving and attitudes about pain medication. *Pain* 2011;152:1334–9.
49. De Felice M, Ossipov MH, Porreca F. Update on medication overuse headache. *Curr Pain Headache Rep* 2011;15:79–83.

50. *Da Silva AN, Lake AE III.* Clinical Aspects of medication overuse headache. *Headache* 2014;54(1):211–7.
51. *Negro A, Martelletti P.* Chronic migraine plus medication overuse headache: two entities or not? *J Headache Pain* 2011; 12:593–601.
52. *Chiang CC, Schwedt TJ, Wang SJ, Dodick DW.* Treatment of medication-overuse headache: a systematic review. *Cephalalgia* 2016;36:371–86.
53. *Carlsen LN, Munksgaard SB, Jensen RH, Bendtsen L.* Complete detoxification is the most effective treatment of medication-overuse headache: A randomized controlled open-label trial. *Cephalalgia* 2018;38(2):225–36.
54. *Rabe K, Pageler L, Gaul C i sur.* Prednisone for the treatment of withdrawal headache in patients with medication overuse headache: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Cephalalgia* 2013;33:202–7.
55. *Taghdiri F, Togha M, Jahromi SR, Paknejad SMH.* Celecoxib vs prednisone for the treatment of withdrawal headache in patients with medication overuse headache: a randomized, double-blind clinical trial. *Headache* 2015;55:128–35.
56. *Cevoli S, Giannini G, Favoni V i sur.* Treatment of withdrawal headache in patients with medication over-use headache: a pilot study. *J Headache Pain* 2017;18(1):56.
57. *Paolucci M, Altamura C, Brunelli N i sur.* Methylprednisolone plus diazepam i.v. as bridge therapy for medication overuse headache. *Neurol Sci* 2017;38(11):2025–9.
58. *González-Hernández A, Marichal-Cancino BA, MaassenVanDenBrink A, Villalón CM.* Side effects associated with current and prospective antimigraine pharmacotherapies. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 2018;14(1):25–41.
59. *Rossi P, Jensen R, Nappi G, Allena M.* A narrative review on the management of medication overuse headache: the steep road from experience to evidence. *J Headache Pain* 2009; 10:407–17.
60. *Evers S, Afra J, Frese A i sur.* EFNS guidelines on the drug treatment of migraine—revised report of an EFNS task force. *Eur J Neurol* 2009;16(9):968–81.
61. *Bendtsen L, Evers S, Linde M, Mitsikostas DD, Sandrini G, Schoenen J.* EFNS guideline on the treatment of tension-type headache – report of an EFNS task force. *Eur J Neurol* 2010; 17:1318–25.
62. *Rossi P, Faroni JV, Tassorelli C, Nappi G.* Advice alone versus structured detoxification programmes for complicated medication overuse headache (MOH): a prospective, randomized, open-label trial. *J Headache Pain* 2013;14(1):10.
63. *Grande RB, Aaseth K, Benth JS, Lundqvist C, Russell MB.* Reduction in medication-overuse headache after short information. The Akershus study of chronic headache. *Eur J Neurol* 2011;18:129–37.
64. *Negro A, Curto M, Lionetto L, Guerzoni S, Pini LA, Martelletti P.* A Critical Evaluation on MOH Current Treatments. *Curr Treat Options Neurol* 2017;15:19:32.
65. *Zeeberg P, Olesen J, Jensen R.* Probable medication-overuse headache: the effect of a 2 month drug-free period. *Neurology* 2006;66:1894–8.
66. *Zidverc-Trajkovic JJ, Pekmezovic T, Jovanovic Z i sur.* Long-term predictors of remission in patients treated for medication-overuse headache at a specialized headache center: A prospective cohort study. *Cephalalgia* 2018;38:265–73.
67. *Yan Z, Chen Y, Chen C, Li C, Diao X.* Analysis of risk factors for medication-overuse headache relapse: a clinic-based study in China. *BMC Neurol* 2015;15:168.
68. *Gaul C, Bromstrup J, Fritsche G, Diener HC, Katsarava Z.* Evaluating integrated headache care: a one-year follow-up observational study in patients treated at the Essen headache centre. *BMC Neurol* 2011;11:124.
69. *Gaul C, Liesering-Latta E, Schäfer B, Fritsche G, Holle D.* Integrated multidisciplinary care of headache disorders: A narrative review. *Cephalalgia* 2016;36:1181–91.
70. *Gratacòs M, González JR, Mercader JM, de Cid R, Urretavizcaya M, Estivill X.* Brain-derived neurotrophic factor Val-66Met and psychiatric disorders: meta-analysis of case-control studies confirm association to substance-related disorders, eating disorders and schizophrenia. *Biol Psychiatry* 2007;61:911–22.
71. *Evers S, Jensen R.* Treatment of medication overuse headache – guideline of the EFNS headache panel. *Eur J Neurol* 2011;18:1115–21.
72. *Rossi P, Faroni JV, Nappi G.* Medication overuse headache: predictors and rates of relapse in migraine patients with low medical needs. A 1-year prospective study. *Cephalalgia* 2008; 28:1196–200.
73. *Katsarava Z, Limmroth V, Finke M, Diener H, Fritsche G.* Rates and predictors for relapse in medication overuse headache: a 1-year prospective Study. *Neurology* 2003;60:1682–3.
74. *Katsarava Z, Muessig M, Dzagnidze A, Fritsche G, Diener H, Limmroth V.* Medication overuse headache: rates and predictors for relapse in a 4-year prospective study. *Cephalalgia* 2005;25:12–5.
75. *Ghiotto N, Sances G, Galli F i sur.* Medication overuse headache and applicability of the ichd-ii diagnostic criteria: 1-year follow-up study (Care I Protocol). *Cephalalgia* 2009;29: 233–43.
76. *Brune K, Renner B, Tiegs G.* Acetaminophen/paracetamol: A history of errors, failures and false decisions. *Eur J Pain* 2015; 19(7):953–65.
77. *Katzung BG, Masters SB, Trevor AJ.* Temeljna i klinička farmakologija. 11. izd. Zagreb: Medicinska naklada; 2011.
78. *Johnson JL, Hutchinson MR, Williams DB, Rolan P.* Medication overuse headache and opioid-induced hyperalgesia: A review of mechanisms, a neuroimmune hypothesis and a novel approach to treatment. *Cephalalgia* 2013;33:52–64.
79. *Belanger S, Ma W, Chabot J, Quirion, R.* 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* 2002; 115:441–53.
80. *Ćoso V, Rajić Z, Zorc B.* Inhibitori ciklooksigenaze i lipooksigenaze kao lijekovi. *Farm Glas* 2009;65:499–512.
81. *Mallet C, Daulhac L, Bonnefont J i sur.* Endocannabinoid and serotonergic systems are needed for acetaminophen-induced analgesia. *Pain* 2008;139:190–200.
82. *Supornsilpchai W, Le Grand S, Srikiatkachorn A.* Cortical hyperexcitability and mechanism of medication-overuse headache. *Cephalalgia* 2010;30:1101–9.
83. *Ferrari A, Tiraferri I, Palazzoli F i sur.* Hair analysis to monitor abuse of analgesic combinations containing butalbital and propyphenazone. *J Pharm Biomed Anal* 2015;115:576–9.
84. *Chagas OF, Éckeli FD, Bigal ME, Silva MO, Speciali JG.* Study of the use of analgesics by patients with headache at a specialized outpatient clinic (ACEF). *Arq Neuropsiquiatr* 2015;73 (7):586–92.