

Boleť hlavy z nadmerného užívania liekov (medication overuse headache – MOH) a biologická liečba

Zoltán Goldenberg

Bolesti hlavy sú jedným z hlavných problémov verejného zdravia vzhľadom na veľké množstvo súvisiacich zdravotných postihnutí a finančných nákladov pre jednotlivcov aj pre spoločnosť. Nesprávne používanie symptomatických liekov na bolesti hlavy môže paradoxne viesť k bolesti hlavy z nadmerného užívania liekov (medication overuse headache - MOH). Migréna a bolesti hlavy tenzného typu majú vyšší potenciál pre rozvoj MOH ako iné primárne bolesti hlavy. Úspešnosť liečby je závislá na motivácii, predchádzajúcich zlyhaniach detoxikácie a komorbidných psychiatrických chorobách a vysokej miere predčasného ukončenia liečby. Predpokladá sa, že zvýšená expresia a uvoľňovanie CGRP hrá úlohu pri vývoji zvýšenej citlivosti na vnímanie bolesti, ktorá podporuje rozvoj MOH, a teda súčasné chápanie patofyziológie MOH podporuje úlohu monoklonálnych protilátok proti CGRP alebo CGRP receptora pri znižovaní MOH.

Kľúčové slová: Medication overuse headache (MOH), monoklonálne protilátky, CGRP

Medication overuse headache (MOH) and biological treatment

Headache is one of the main public health problems due to the large number of related disabilities and financial costs for individuals and society. Improper use of symptomatic headache medications can paradoxically lead to medication overuse headache (MOH). Migraine and tension-type headache have a higher potential for the development of MOH than other primary headaches. The success of the treatment depends on motivation, previous detoxification failures and comorbid psychiatric illnesses, and a high rate of early treatment discontinuation. Increased CGRP expression and release is expected to play a role in the development of increased sensitivity to pain perception that promotes MOH, and thus the current understanding of the pathophysiology of MOH supports the role of anti-CGRP or anti-CGRP receptor monoclonal antibodies in the prevention of MOH.

Keywords: Medication overuse headache (MOH), monoclonal antibody, CGRP

Neurologia 2021; 16 (2): 119-122

Úvod

Bolesti hlavy sú jedným z hlavných problémov verejného zdravia vzhľadom na veľké množstvo súvisiacich zdravotných problémov spôsobujúcich vysokú mieru zneschopenia, a tým aj zvýšené finančné náklady pre jednotlivcov aj pre spoločnosť. Pacienti s chronickou bolesťou hlavy predstavujú veľkú populáciu v rámci primárnej starostlivosti aj u špecialistov v oblasti neurológie. Boleť hlavy je často liečená analgetikami a je najčastejším dôvodom užívania analgetík vo všeobecnej populácii.

Nesprávne používanie symptomatických liekov na bolesti hlavy môže paradoxne viesť k bolesti hlavy z nadmerného užívania liekov (medication overuse headache - MOH). Ide o stav charakterizovaný bolesťou hlavy, ktorá sa vyskytuje 15 alebo viac dní mesačne u pacienta s už existujúcou primárnou bolesťou hlavy a vyvíjajú sa v dôsledku pravidelného nadmerného užívania akútneho alebo symptomatického lieku na bolesti hlavy (na 10 alebo viac alebo 15 alebo viac dní v závislosti od lieku) viac ako tri mesiace⁽¹⁾. Pacienti, ktorí používajú viac liekov na bolesti hlavy, môžu tak urobiť spôsobom, ktorý predstavuje nadmerné užívanie, aj keď samotné užívanie individuálneho lieku alebo liekovej skupiny nie je nadmerné.

Pacienti s MOH, podobne ako aj s inými chronickými bolesťami hlavy pociťujú zníženú kvalitu života v porovnaní s osobami bez bolesti hlavy alebo len s epizodickou bolesťou hlavy. Prevalencia MOH vo všeobecnej populácii je 1-2%, pomer mužov

a žien je 1: 3-4, čo je čiastočne možné pripísať vyššej prevalencii migrény a tenznej bolesti hlavy u žien v porovnaní s mužmi⁽²⁾. Zatiaľ čo voľnopredajné lieky sú najčastejšie nadužívanými liekmi proti bolesti hlavy v primárnej starostlivosti, v sekundárnej a terciárnej starostlivosti z hľadiska nadmerného užívania výraznejšie zastúpené účinnejšie, centrálné pôsobiace lieky. V priemyselne vyspelých krajinách sú najčastejšie nadužívanými liekmi triptány, a to u pacientov s chronickou migrénou. Priemerné kritické trvanie nadužívania je najkratšie pre triptány (1,7 roka), dlhšie pre ergotamín (2,7 roka) a najdlhšie pre jednoduché analgetiká (4,8 roka)⁽³⁾.

Patofyziológia

Prakticky všetky lieky na akútne bolesti hlavy môžu spôsobiť MOH, a keďže rôzne lieky majú rôzne farmakologické účinky, je nepravdepodobné, že MOH je spôsobená špecifitou ktoréhokoľvek jednotlivého lieku. Mechanizmy rozvoja MOH sa môžu líšiť od jednej triedy nadmerne užívaného lieku k druhej. Migréna a bolesti hlavy tenzného typu majú vyšší potenciál pre rozvoj MOH ako iné primárne bolesti hlavy, ale môžu sa vyvinúť aj u **pacientov** s klastrovými bolesťami hlavy. MOH sa nevyvíja u osôb bez anamnézy bolesti hlavy, keď sa analgetiká pravidelne užívajú na iné stavy, ako je napr. artritída alebo zápalové ochorenie čriev. Zdá sa, že na vznik MOH je potrebná už existujúca bolesť hlavy⁽⁴⁾. Ústredným faktorom pri rozvoji chronickej

bolesti hlavy je asociácia medzi dráhami špecifickými pre bolesť hlavy a mechanizmami účinku liekov na bolesť hlavy. V patofyziológii MOH môže hrať úlohu zmena kortikálnej neuronálnej excitability, centrálna senzitivizácia zahŕňajúca trigeminálny nociceptívny systém a zmeny v serotonergných a dopaminergných dráhach vrátane endokanabinoidného systému. U MOH boli preukázané nízke hladiny serotonínu (5-HT) so znížením 5-HT v krvných doštičkách a zvýšenou reguláciou pronociceptívneho receptora 5-HT_{2A}⁽⁵⁾. Vyššia frekvencia kortikálnej šíriacej sa depresie (CSD) sa zistila u zvierat s nízkymi hladinami 5-HT, čo naznačuje súvislosť so senzibilizačnými procesmi⁽⁶⁾.

Ukázalo sa, že chronické užívanie opioidov a triptánov zvyšuje hladiny **CGRP (calcitonin gene related peptide)**, peptidu podieľajúceho sa na neurogénom zápale a bolesti hlavy⁽⁶⁾. Ďalším dôležitým javom súvisiacim s MOH je centrálna senzitivizácia, o ktorej sa už dlho predpokladá, že hrá dôležitú úlohu, a ktorá bola klinicky opísaná u pacientov s MOH s normalizáciou po vysadení nadmerne užívaného lieku⁽⁶⁾. Aj keď sa triptány a bežné analgetiká nepovažujú za psychotropné látky, niektoré charakteristiky pacientov s MOH sa podobajú charakteristikám pacientov so závislosťou. Endokanabinoidný systém sa podieľa na modulácii bolesti a hrá úlohu v spoločnom neurobiologickom systéme, ktorý je základom drogovej závislosti a systému odmeňovania. Cupini a kol hodnotili aktivitu membránového transportéra biologicky najaktívnejšieho endokanabinoidu anandamidu a jeho degradačného enzýmu v trombocytoch a zistili, že u pacientov s MOH a chronickou migrénou bola ich aktivita v porovnaní s kontrolami a s pacientmi s epizodickou migrénou znížená⁽⁸⁾.

Liečba

Pre odporúčenie jednoznačného alebo konkrétneho liečebného postupu chýbajú dôkazy z dostatočne výkonných randomizovaných klinických štúdií (RCT)⁽⁹⁾. Úspešnosť liečby je závislá na motivácii, predchádzajúcich zlyhaniach detoxikácie a komorbidných psychiatrických chorobách, a tiež na vysokej miere predčasného ukončenia. Ďalším dôležitým faktorom je heterogenita pacientov – môže sa jednať o osoby s migrénou bez komorbidity, ktorí nadmerne užívajú jeden liek, až po jedincov so zmiešanými typmi bolesti hlavy a nadmerným užívaním niekoľkých liekov. Štúdie ďalej naznačujú, že tieto rozdiely sú čiastočne kultúrne podmienené, a tiež ukazujú, že nadmerné užívanie liekov koreluje s dostupnosťou a nízkou cenou⁽⁹⁾.

Existujú tri možné prístupy k liečbe MOH: 1) informovanie pacienta o mechanizme MOH s cieľom znížiť príjem akútnych liekov na bolesť hlavy (na < 10 dní v mesiaci pre ergotamíny, triptány, opioidy a kombinované analgetiká a < 15 dní v mesiaci pre jednoduché analgetiká); 2) začatie farmakologickej a nefarmakologickej preventívnej liečby; a 3) detoxikácia s náhlym vysadením liekov používaných na liečbu akútnych bolestí hlavy s následnou okamžitou alebo oneskorenou preventívnou liečbou. V štúdií z Talianska⁽¹⁰⁾, ktorá porovnávala účinnosť odporúčaných týkajúcich sa MOH s účinnosťou ambulantného alebo ústavného vysadenia liekov, bolo samotné poradenstvo rovnako účinné ako ďalšie dva zásahy s mierou úspešnosti detoxikácie > 70% po 2 mesiacoch. V prospektívnej kohortovej štúdií⁽¹⁰⁾ autori zistili u 109 účastníkov s chronickými bolesťami hlavy (väčšinou tenznými bolesťami hlavy) a MOH, ktorí dostali krátke písomné informácie o novej úlohe nadmerného užívania liekov pri chronifikácii bolesti hlavy, že došlo k poklesu užívania liekov z 22 dní na 6 dní v mesiaci a 76% pacientov už nadmerne neužívalo lieky.

Z týchto výsledkov vyplýva, že samotné poradenstvo môže byť vhodným prístupom u pacientov, ktorí nadmerne užívajú triptány alebo jednoduché analgetiká a ktorí nemajú závažnú psychiatrickú komorbiditu, čo však nemusí platiť u pacientov, ktorí nadmerne užívajú triptány a opioidy, alebo u pacientov, ktorí okrem liekov na bolesť nadmerne užívajú anxiolytiká. Väčšina odborníkov v súčasnosti považuje odňatie nadmerne užívaného lieku za liečbu voľby, pretože často vedie k zlepšeniu bolesti hlavy⁽¹²⁾. Vo všeobecnosti sa uvádza, že asi 50% až 70% pacientov s MOH dobre reaguje na odňatie, pričom žiadny z terapeutických režimov sa nezdá byť nadradený inému⁽¹⁹⁾.

Prevenícia

Vzhľadom na vysokú prevalenciu migrény a tenznej bolesti hlavy a na skutočnosť, že prakticky každý s takouto poruchou môže byť vystavený riziku vzniku MOH, je počet rizikových osôb značný. Možnými preventívnymi postupmi sú vzdelávacie stratégie na zvýšenie povedomia medzi poskytovateľmi zdravotnej starostlivosti s cieľom identifikovať rizikových pacientov a informovať ich o rizikách a upraviť ich návyky pri zvládaní bolesti hlavy, informačné kampane na zvýšenie povedomia verejnosti a varovné štítky na voľnopredajných analgetikách. Pretože môžu existovať špecifické modifikovateľné rizikové faktory pre MOH, môžu byť účinné aj ďalšie opatrenia, ako napríklad obmedzenia používania trankvilizérov a tabaku a zvýšená fyzická aktivita⁽¹³⁾.

U väčšiny pacientov s MOH v centrách pre bolesť hlavy zlyhala preventívna liečba betablokátormi, flunarizínom alebo amitriptylínom. Randomizované štúdie poskytli vedecké dôkazy o účinnej preventívnej liečbe pacientov s MOH iba pre topiramát a onabotulinumtoxín A. Topiramát⁽¹⁴⁾ sa titroval z 25 mg týždenne na cieľovú dávku 100 mg denne, čo umožnilo flexibilitu dávkovania od 50 mg do 200 mg denne, pričom došlo k poklesu dní s migrénou za mesiac len u topiramátu (o 3,5 dňa). V dvoch hlavných štúdiách porovnávajúcich onabotulinumtoxín A s injekciami placebo u pacientov s chronickou migrénou bolo v skupine liečenej onabotulinumtoxínom A pozorované väčšie zníženie počtu dní bolesti hlavy za mesiac ako v skupine liečenej placebo, a takisto aj frekvencie záchvatov migrény, počtu dní so stredne silnými až silnými bolesťami hlavy, kumulatívnych hodín bolesti hlavy v dňoch bolesti hlavy, počtu epizód bolesti hlavy a počtu epizód migrény⁽¹⁵⁾. Systematický prehľad⁽¹⁶⁾ sumarizuje mieru remisie a relapsu po ukončení liečby v 22 štúdiách s celkovou dobou sledovania 2–60 mesiacov, pričom miera relapsu sa pohybovala medzi 0% a 45%. Pacienti s migrénou ako primárnou bolesťou hlavy, ako aj pacienti, ktorí nadmerne užívali triptány, mali menej relapsov, zatiaľ čo chronické bolesti hlavy tenzného typu, nadmerné užívanie opioidov a komorbidné psychiatrické poruchy boli spojené so zvýšeným rizikom relapsu.

Pozícia protilátok proti CGRP

Erenumab

Erenumab je humánna monoklonálna protilátka proti receptoru pre CGRP, schválená na prevenciu migrény. Výsledky plánovanej podskupinovej analýzy ťažko liečiteľnej populácie pacientov s nadmerným užívaním liekov alebo bez nich s využitím údajov z pivothnej štúdie prevencie erenumabom u pacientov s chronickou migrénou⁽¹⁷⁾ ukázali, že liečba erenumabom viedla v podskupinách s nadmerným užívaním aj v podskupinách bez nadmerného užívania liečby k významnej klinickej odpo-

vedi s väčším znížením počtu dní s bolesťou hlavy za mesiac, dní liečby liekom špecifickým pre akútnu migrénu a väčšie percento pacientov dosiahlo mieru odpovede $\geq 50\%$ v porovnaní s placebo, pričom táto hranica je všeobecne akceptovaná ako významné zlepšenie. Okrem toho $\approx 50\%$ až 60% pacientov dosiahlo klinicky významné zmeny pri reportovaní vlastných príznakov, a teda zníženie závažnosti migrény môže stačiť na zlepšenie kvality života pacientov, čo sa nemusí nevyhnutne prejaviť v údajoch o miere 50% rezpozitivity. Celkovo tieto výsledky ukazujú, že erenumab je účinný u pacientov s chronickou migrénou a nadmerným užívaním liekov s klinickým zlepšením pri znižovaní frekvencie migrén a so zlepšením sociálnych a psychologických dopadov a zdravotného postihnutia u pacientov.

Fremazenumab

Fremanezumab, humanizovaná monoklonálna protilátka (IgG2A) proti CGRP, je schválená na preventívnu liečbu migrény u dospelých. V podskupinovej analýze štúdie HALO CM⁽¹⁸⁾ sa skúmal vplyv subkutánneho podávania fremanezumabu u pacientov s chronickou migrénou s MOH aj bez nej na redukcii bolesti hlavy a dní s migrénou a akútne použitie liekov proti bolesti hlavy. Tieto post hoc analýzy preukázali, že fremanezumab v porovnaní s placebo významne znížil mesačný priemerný počet dní bolesti hlavy minimálne strednej závažnosti a viedol k významne väčšiemu podielu pacientov, ktorí mali klinicky významnú mieru odpovede $\geq 50\%$, nezávisle od prítomnosti MOH. V porovnaní s placebo skupinou bolo po ukončení štúdie signifikantne viac pacientov liečených fremazenumabom bez MOH. V tejto štúdii zaznamenali pacienti s MOH zlepšenie nameraných výsledkov bez absolvovania abstinenčnej liečby alebo takzvanej detoxikácie.

Galkanezumab

Galkanezumab je humanizovaná monoklonálna protilátka proti CGRP, určená na prevenciu migrény. V podskupinovej ana-

lyze študíí EVOLVE-1, EVOLVE-2 a REGAIN⁽¹⁹⁾ boli hodnotené priemerné zmeny v počte dní migrenózneho bolesti hlavy pri oboch liečebných režimoch u pacientov s nadmerným užívaním akútnej liečby. Obe dávky galkanezumabu znížili priemernú mesačnú mieru nadmerného užívania liekov v porovnaní s placebo ($p < 0,001$) u pacientov, ktorí na začiatku liečby nadmerne užívali lieky.

Záver

Liečba MOH by sa mala organizovať princípom postupných krokov. Pacienti s MOH, ktorí užívajú triptány alebo jednoduché analgetiká a nemajú psychiatrickú komorbiditu, by mali absolvovať poradenstvo o patofyziológii MOH. Ak tento prístup nie je úspešný v priebehu 2-3 mesiacov, a pacient má chronickú migrénu a MOH, je potrebné pristúpiť okrem behaviorálnej terapie, riadenia stresu a pravidelného cvičenia k preventívnej liečbe topiramátom alebo onabotulinumtoxinom A. Ak tento prístup nie je úspešný, alebo pacient má anamnézu závislosti od liekov alebo psychotropných látok a detoxikácia zlyhala, mal by podstúpiť detoxikáciu s preventívnou farmakologickou a nefarmakologickou liečbou. Títo pacienti by mali byť sledovaní špecialistom na bolesť hlavy alebo v centrách. Súčasné chápanie patofyziológie MOH tiež podporuje úlohu monoklonálnych protilátok proti CGRP alebo CGRP receptoru pri znižovaní MOH. Predpokladá sa, že zvýšená expresia a uvoľňovanie CGRP hrá úlohu pri vývoji zvýšenej citlivosti na vnímanie bolesti, ktorá podporuje rozvoj MOH⁽²⁰⁾. Túto senzibilizáciu je možné zvrátiť blokovaním CGRP.

Adresa pre korešpondenciu:

MUDr. Zoltán Goldenberg, PhD.
I. neurologická klinika LFUK a UNB, Nemocnica Staré Mesto
Mickiewiczova 13, 813 69 Bratislava
e-mail: zoltan.goldenberg@gmail.com

Literatúra

- Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS). The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition (beta version). *Cephalalgia*. 2013 Jul; 33(9): 629-808
- Kristoffersen ES, Lundqvist C. Medication-overuse headache: epidemiology, diagnosis and treatment. *Ther Adv Drug Saf*. 2014; 5(2): 87-99.
- Limmroth V, Katsarava Z, Fritsche G, Przywara S, Diener HC. Features of medication overuse headache following overuse of different acute headache drugs. *Neurology*. 2002 Oct 8; 59(7): 1011-4.
- Bahra A, Walsh M, Menon S, Goadsby PJ. Does chronic daily headache arise de novo in association with regular use of analgesics? *Headache*. 2003 Mar; 43(3): 179-90. doi: 10.1046/j.1526-4610.2003.03041.x. PMID: 12603636.
- Supornsilpchai W, Sanguanrangsirokul S, Maneesri S, Srikiatkachorn A. Serotonin depletion, cortical spreading depression, and trigeminal nociception. *Headache*. 2006 Jan; 46(1): 34-9.
- Zhang J, Hanig JP, De Felice AF. Biomarkers of endothelial cell activation: candidate markers for drug-induced vasculitis in patients or drug-induced vascular injury in animals. *Vascul Pharmacol*. 2012 Jan-Feb; 56(1-2): 14-25.
- Munksgaard SB, Bendtsen L, Jensen RH. Modulation of central sensitisation by detoxification in MOH: results of a 12-month detoxification study. *Cephalalgia*. 2013 May; 33(7): 444-53.
- Cupini LM, Costa C, Sarchielli P, Bari M, Battista N, Eusebi P, Calabresi P, MacCarrone M. Degradation of endocannabinoids in chronic migraine and medication overuse headache. *Neurobiol Dis*. 2008 May; 30(2): 186-9.
- de Goffau MJ, Klaver AR, Willemssen MG, Bindels PJ, Verhagen AP. The effectiveness of treatments for patients with medication overuse headache: a systematic review and meta-analysis. *J Pain* 2017; 18: 615-27.
- Rossi P, Di Lorenzo C, Faroni J, Cesarino F, Nappi G. Advice alone versus structured detoxification programmes for medication overuse headache: a prospective, randomized, open-label trial in transformed migraine patients with low medical needs. *Cephalalgia* 26, 1097-1105 (2006).
- 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*. 18, 129-137 (2011).
- Chiang CC, Schwedt TJ, Wang SJ, Dodick DW. Treatment of medication-overuse headache: a systematic review. *Cephalalgia* 2016; 36: 371-86.
- Hagen K, Linde M, Steiner TJ, Stovner LJ, Zwart JA. Risk factors for medication-overuse headache: an 11-year follow-up study. *The Nord-Trøndelag Health Studies*. *Pain*. 2012 Jan; 153(1): 56-61.
- Diener H-C, Bussone G, Oene JV, Lahaye M, Schwalen S, Goadsby P. Topiramate reduces headache days in chronic migraine: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Cephalalgia* 27, 814-823 (2007).
- Silberstein SD, Blumenfeld AM, Cady RK, Turner IM, Lipton RB, Diener HC, Aurora SK, Sirimanne M, DeGryse RE, Turkel CC, Dodick DW. OnabotulinumtoxinA for treatment of chronic migraine: PREEMPT 24-week pooled subgroup analysis of patients who had acute headache medication overuse at baseline. *J. Neurol. Sci*. 331, 48-56 (2013).
- Chiang CC, Schwedt TJ, Wang SJ, Dodick DW. Treatment of medication-overuse headache: a systematic review. *Cephalalgia* 36, 371-386 (2015).
- Tepper SJ, Diener H-C, Ashina M, Brandes JL, Friedman DI, Reuter U, Cheng S, Nilsen J, Leonardi DK, Lenz RA, Mikol DD. Erenumab in chronic migraine with medication overuse: Subgroup analysis of a randomized trial. *Neurology*, 92(20), e2309-e2320 (2019).
- Silberstein SD, Cohen JM, Seminerio MJ, Yang R, Ashina S, Katsarava Z. The impact of fremanezumab on medication overuse in patients with chronic migraine: subgroup analysis of the HALO CM study. *The Journal of Headache and Pain*, 21(1), 114 (2020).
- Dodick DW, Doty EG, Aurora SK, Ruff DD, Stauffer VL, Jedynak J, Dong Y, Pearlman EM. Medication overuse in a subgroup analysis of phase 3 placebo-controlled studies of galkanezumab in the prevention of episodic and chronic migraine. *Cephalalgia*. 2021 Mar; 41(3): 340-352.
- Diener H-C, Holle D, Solbach K, Gaul C. Medication-overuse headache: risk factors, pathophysiology and management. *Nat Rev Neurol*. 2016 Oct; 12(10): 575-83.