Bolesti z nadužívání analgetik – detoxikace?

Prevence, diagnostika a léčba bolesti hlavy z nadužívání léčiv

MUDr. Pavel Řehulka, Ph.D.1

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

Úvod a definice

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

Diagnostika MOH

MOH je (při vyloučení jiné příčiny) charakterizována triádou:

- **Pacient s preexistující bolestí hlavy**, kterou rozumíme v zásadě jakoukoliv primární či sekundární bolest hlavy (nejčastěji migréna, tenzní typ bolesti hlavy či perzistující podrázová bolest hlavy).
- **Vysoká frekvence záchvatových dnů v měsíci**, tj. ≥ 15 dnů v měsíci, je rozhodujícím parametrem pro stanovení MOH. Do součtu dnů se počítají jak záchvaty preexistující bolesti hlavy, tak MOH. Pro ověření pacientových údajů o celkovém počtu dnů v měsíci

s bolestí hlavy se v praxi často osvědčuje i negativní položení otázky (např. „Kolik dnů v měsíci nemáte žádnou bolest hlavy?“), protože při denních potížích některý typ bolesti již nemusí být pacientem pokládán za relevantní.

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

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

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

MOH je někdy rozdělována na dva podtypy: při poměrně krátce trvajícím nadužívání s relativně střídmou spotřebou analgetik, bez anamnézy relapsu MOH po vysazení a minimální psychia-

trickou zátěží pacienta (MOH typu I) nebo při roky trvajícím, robustním příjmu medikamentů u pacientů s mnohočetnými relapsy v anamnéze a významnou psychiatrickou komorbiditou (MOH typu II). Pacienti s MOH typu II mohou vykazovat některé rysy závislosti a mají horší prognózu stran úspěšnosti léčby.

Prevence MOH

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

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

Za zvláštní formu prevence MOH lze považovat i včasné zahájení profylaktické léčby

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA: MUDr. Pavel Řehulka, Ph.D., pavel.rehulka@fnusa.cz

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

Cit. zkr: Neurol. praxi 2020; 21(5): 406–409

u preexistující bolesti hlavy, protože sekundárně vede ke snížení spotřeby užívaných léčiv.

Léčba MOH

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

Různá evropská centra preferují odlišná terapeutická schémata, obvykle standardizovaná v rámci daného centra. Ta relativně náročnější a sofistikovanější přináší mírně vyšší úspěšnost. V našich podmínkách variabilita různých protokolů umožňuje přizpůsobit léčebný program individuálním potřebám pacienta.

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

Jednoduché doporučení

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

Alternativně lze použít jinou, mírnější, instrukci k postupné redukci počtu dnů v měsíci s analgetiky. Ačkoliv je toto doporučení obecně

považováno za méně účinné a pro pacienty snad hůře uskutečnitelné, části pacientů se tento požadavek zdá přijatelnější a reálnější.

Pokud pacient po prvním doporučení dosáhne pouze částečného úspěchu nebo preferuje ambulantní léčbu, lze při následující kontrole tento krok zopakovat a spojit jej přímo se zahájením profylaktické léčby. Jedná se o medicínsky nenáročnou a poměrně úspěšnou strategii.

Detoxikační léčba

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

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

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

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

gistika) a antiemetika (např. metoklopramid, dromperidon) dle potřeby, ostatní léčba je spíše fakultativní.

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

Profylaktická léčba

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

Volba profylaktika závisí na charakteristikách a komorbiditách pacienta, bezpečnostním profilu léčiva, případně jeho efektu v minulosti. V případě MOH s preexistujícím tenzním typem bolesti hlavy volíme v první řadě amitriptylin, případně venlafaxin nebo mirtazapin. U komplexu chronická migréna plus MOH se nabízí k výběru pestřejší paleta profylaktik: např. topiramát 50–100 mg/den, valproát 500–1 800 mg/den, metoprolol 50–100 mg/den, bisoprolol 5–10 mg/den, amitriptylin 25–50 mg/den nebo venlafaxin 75–150 mg/den, případně cinarizin nebo jiná. Ať zvolíme jakékoliv z klasických profylaktik, s ohledem na relativně vysoký výskyt nežádoucích účinků, se v klinické praxi osvědčuje začít nízkou úvodní dávkou, která je pacientem postupně navyšována dle rozpisu lékaře; v případě rozvoje nežádoucích účinků pacient dávku sníží na předchozí dobře tolerovanou. K posouzení efektu profylaktické léčby je účelná minimálně tříměsíční perzistence na daném preparátu (vysazení je vhodné zvážit obvykle po 3–6 měsících léčby).

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

piny pacientů s chronickou migrénou (s nebo bez MOH) se rekrutují i případní kandidáti léčby monoklonálními protilátky.

Prevence relapsu

Ačkoliv u cca 75 % pacientů lze detoxikační léčbu hodnotit jako úspěšnou, do jednoho roku po detoxikaci dochází k relapsu MOH u cca 30 % (14–40 %) pacientů, a to většinou

již během několika měsíců. Při následné interakci pacienta se zdravotnickým personálem (např. osobní či telefonická konzultace se zaškolenou zdravotní sestrou, komunikace s lékařem pomocí elektronického diáře) bylo nicméně prokázáno signifikantní snížení relapsů. V případě recidivy MOH je na místě zvážit opakování detoxikace a re-profylaxi jiným preparátem.

Závěr

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

LITERATURA

1. Alstadhaug KB, Ofte HK, Kristoffersen ES. Preventing and treating medication overuse headache. *Pain Rep.* 2017; 2: e612.
2. Evers S, Jensen R; European Federation of Neurological Societies. Treatment of medication overuse headache – guideline of the EFNS headache panel. *Eur J Neurol.* 2011; 18: 1115–21.

3. Negro A, Martelletti P. Chronic migraine plus medication overuse headache: two entities or not? *J Headache Pain.* 2011; 12: 593–601.
4. Tassorelli C, Jensen R, Allena M, De Icco R, Sances G, Katsarava Z, Lainez M, Leston J, Fadici R, Spadafora S, Pagani M, Nappi G; the COMOESTAS Consortium. A consensus proto-

- col for the management of medication-overuse headache: Evaluation in a multicentric, multinational study. *Cephalgia* 2014; 34: 645–655.
5. Westergaard ML, Munksgaard SB, Bendtsen L, Jensen RH. Medication-overuse headache: a perspective review. *Ther Adv Drug Saf.* 2016; 7: 147–148.

Bolesti hlavy z nadužívání analgetik a detoxikace jako metoda volby v léčbě

MUDr. Zbyšek Pavelek, Ph.D.

Neurologická klinika LF UK a FN Hradec Králové

Bolesti hlavy představují častou problematiku, se kterou se setkávají praktičtí lékaři nebo neurologové. Bolesti hlavy z nadužívání analgetik (MOH) pak představují její poměrně značnou část. Je prokázáno, že časté a pravidelné užívání analgetik, nesteroidních antirevmatik, triptanů, opioidů nebo kombinace těchto léků, může vést k léky indukované bolesti hlavy. Diagnostická kritéria pro MOH jsou znázorněna v tabulce 1. Z literárních údajů vyplývá, že 1–3 % populace užívá analgetika každodenně a 7 % populace užívá analgetika 1x týdně (Schwarz et al., 1985). Samotná prevalence MOH v Evropě a USA je 1–2 % (Castillo et al., 1999; Colas et al., 2004; Prencipe et al., 2001). Prevalence v centrech pro léčbu bolestí hlavy pak dosahuje až 10 % (Robinson, 1993). Nejčastějším typem bolestí hlavy, který je spojen s MOH, je chronická migréna a chronická tenzní cefalea. Ženy jsou postiženy 3,5x častěji než muži.

Přesný patogenetický mechanismus vzniku MOH není znám. Je zvažována role neurogen-

ního zánětu, periferní i centrální senzitivace a klesající facilitace (Meng et al., 2011). Chronická expozice triptanům vede k down regulaci serotoninových receptorů v ganglion trigeminale a následně ke zhoršení jejich funkce (Reuter et al., 2004). Tohyama et al. prokázali, že chronická expozice triptanům také vede ke snížení syntézy serotoninu v nucleus raphe dorsalis (Tohyama et al., 2002).

Chronická expozice triptanům a opioidům zvyšuje hladinu CGRP (Calcitonine Gene Related Peptide). Při použití zobrazovacích metod byly zjištěny patologické změny v orbitofrontálním kortexu (Fumal et al., 2006). Neopomenutelnou roli hrají psychologické faktory, tzn. „preventiv-

ní“ užívání triptanů či analgetik k zajištění pracovní schopnosti z důvodu obavy ze ztráty zaměstnání.

Nadužívání medikace vede u predisponovaných osob ke vzniku léky indukované bolesti hlavy, která vyvolává další a vyšší spotřebu akutní medikace, což ve výsledku vede k závislosti na symptomatické medikaci. Užívání analgetik více než deset dní v měsíci znamená až 20násobné zvýšení rizika MOH oproti pacientům užívajícím analgetika méně než pět dní v měsíci (Katsarava et al., 2004). Vyšší riziko mají pacienti s psychiatrickými komorbiditami. Jedná se o úzkost, depresi nebo panickou poruchu (Radat et al., 2005).

Léčba MOH se opírá o tři základní pilíře: 1. vysazení nadužívaného léčiva, 2. farmakolo-

Tab. 1. Diagnostická kritéria pro bolesti hlavy z nadužívání medikace

Bolest hlavy je přítomna 15 a více dní v měsíci
Pravidelné nadužívání jednoho nebo více léků určených k symptomatickému ovlivnění bolestí hlavy trvá déle než tři měsíce
Bolest hlavy vznikla nebo se podstatně zhoršila během nadužívání medikace
■ jednosložková analgetika nebo kombinace akutní medikace při užívání více než 15 dní v měsíci
■ ergotamin, triptany, opioidy nebo kombinovaná analgetika více než 10 dní v měsíci

KORRESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA:

MUDr. Zbyšek Pavelek, Ph.D., zbysekpavelek@email.cz

Neurologická klinika LF UK a FN, Sokolská 581, 500 05 Hradec Králové

gická a nefarmakologická podpora, 3. prevence relapsu.

K dosažení tohoto cíle je zapotřebí podrobná farmakologická anamnéza včetně zhodnocení předchozí profylaktické léčby. Během pohovoru s pacientem je nutné stanovení cíle: náhlé vs. pozvolné snižování nadužívané medikace, detoxikace ambulantně vs. za hospitalizace. Jako vhodnější se jeví náhlé vysazení léčiva, jelikož při pozvolném vysazování nadužívané medikace a rozvoji příznaků vyplývajících z odnětí léčiva (tachykardie, třes, neklid, poruchy spánku) je vyšší riziko, že si nemocný opět zvýší dávku už vysazované medikace.

Ambulantní léčba se volí u motivovaných pacientů. Krátká hospitalizace je vhodná, pokud MOH trvá déle než pět let, nemocný trpí depresí, nadužívanými léčivy jsou opiáty/opioidy, nebo pokud ambulantní léčba selže. Během hospitalizace je promptně přerušeno podávání nadužívané medikace. Nauzea či zvracení je tlumena antiemetiky (např. metoclopramid nebo domperidon). Při opakujícím se vomitu jsou susbtituovány tekutiny. K potlačení bolestí hlavy jsou vhodná nesteroidní antirevmatika

(např. naproxen 550 mg 2x denně nebo indometacin 100 mg ve formě čípku). Při nadužívání kombinovaných analgetik či nesteroidních antirevmatik je u pacientů s původní diagnózou migrény nejvhodnější nasadit triptany v redukované frekvenci užití. Účinné může být i podávání kortikoidů v postupně se snižující dávce (prednison 100 mg v úvodu s postupným snižováním o 20 mg v průběhu několika dní) (Krymchantowski et Barbosa, 2000). Pacienti potřebují podporu od lékařského i středního zdravotního personálu, rovněž od rodinných příslušníků.

Zcela nezbytné je následné nasazení profylaktické léčby. Topiramát je jeden z léků první volby (Diener et al., 2007). Pokud přetrvávají obtíže charakteru tachykardie, neklidu či tremor, pak jsou vhodné beta blokátory. Jiným účinným profylaktickým lékem je amitriptylin ve večerní dávce 25–50 mg (Hering et Steiner, 1991). Alternativní možností je i valproát (Coskun et al., 2007).

Za úspěšnou se považuje detoxikace, pokud je pacient bez bolestí hlavy nebo dojde ke snížení počtu dní s bolestmi hlavy o více

než 50 %. V hodnocení 17 studií (n = 1 101) při sledování pacientů po dobu 1–6 měsíců byla prokázána úspěšnost 72,4 %. Tři studie sledovaly pacienty po dobu 9–35 měsíců – úspěšnost léčby byla 60 %, 70 %, resp. 73 % (Diener et al., 1989; Grazi et al., 2002; Williams et Stark, 2003). Dlouhodobější klinická sledování, která monitorovala nemocné po dobu 4–6 let, prokázala 40–60 % úspěšnost léčby (Schnider et al., 1996; Pini et al., 2001; Tribl et al., 2001).

MOH představuje celosvětový problém. Detoxikace je metoda volby léčby, která je úspěšná až u dvou ze tří pacientů. Benefit vyplývající z úspěšné léčby je vysoký – individuální pro pacienta a sociálně-ekonomický pro společnost.

This article was partially supported by grants from the Ministry of Health of the Czech Republic (FN HK 00179906) and the Charles University in Prague, Czech Republic (PROGRES Q40) and by the project PERSONMED-Center for the Development of Personalized Medicine in Age-Related Diseases, Reg. Nr. CZ.02.1.01/0.0/0.0/0.0/17_048/0007441, co-financed by ERDF and the state budget of the Czech Republic.

LITERATURA

6. Castillo J, Muñoz P, Guitera V, Pascual J, Kaplan Award 1998. Epidemiology of chronic daily headache in the general population. *Headache* 1999; 39(3): 190–196.
7. 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(8): 1338–1342.
8. Coskun O, Ucler S, Cavdar L, Inan LE. Effect of valproic acid on withdrawal therapy in patients with overuse of chronic daily headache medications. *J Clin Neurosci* 2007; 14(4): 334–339.
9. Diener HC, Bussone G, Van Oene JC, Lahaye M, Schwaben S, Goadsby PJ; TOPMAT-MIG-201(TOP-CHROME) Study Group. Topiramate reduces headache days in chronic migraine: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Cephalalgia* 2007; 27(7): 814–823.
10. Diener HC, Dichgans J, Scholz E, Geiselhart S, Gerber WD, Bille A. Analgesic-induced chronic headache: long-term results of withdrawal therapy. *J Neurol* 1989; 236(1): 9–14.
11. Fumal A, Laureys S, Di Clemente L, Boly M, Bohotin V, Vandenhede M, Coppola G, Salmon E, Kupers R, Schoenen J. Orbitofrontal cortex involvement in chronic analgesic-overuse headache evolving from episodic migraine. *Brain* 2006; 129(Pt 2): 543–550.
12. Grazi L, Andrasik F, D'Amico D, Leone M, Usai S, Kass SJ, Bussone G. Behavioral and pharmacologic treatment of transformed migraine with analgesic overuse: outcome at 3 years.

Headache 2002; 42(6): 483–490.

13. Hering R, Steiner TJ. Abrupt outpatient withdrawal of medication in analgesic-abusing migraineurs. *Lancet* 1991; 337(8755): 1442–1443.
14. Katsarava Z, Schneeweiss S, Kurth T, Kroener U, Fritsche G, Eikermann A, Diener HC, Limmroth V. Incidence and predictors for chronicity of headache in patients with episodic migraine. *Neurology* 2004; 62(5): 788–790.
15. Krymchantowski AV, Barbosa JS. Prednisone as initial treatment of analgesic-induced daily headache. *Cephalalgia* 2000; 20(2): 107–113.
16. Meng I, Dodick D, Ossipov MH, Porreca F. Pathophysiology of medication overuse headache: Insights and hypotheses from preclinical studies. *Cephalalgia* 2011; 3: 851–860.
17. Pini LA, Cicero AF, Sandrini M. Long-term follow-up of patients treated for chronic headache with analgesic overuse. *Cephalalgia* 2001; 21(9): 878–883.
18. Prencipe M, Casini AR, Ferretti C, Santini M, Pezzella F, Scaldaferrri N, Culasso F. Prevalence of headache in an elderly population: attack frequency, disability, and use of medication. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2001; 70(3): 377–381.
19. Radat F, Creac'h C, Swendsen JD, Lafittau M, Irachabal S, Doussset V, Henry P. Psychiatric comorbidity in the evolution from migraine to medication overuse headache. *Cephalalgia* 2005; 25(3): 165–178.

20. Reuter U, Salomone S, Ickenstein GW, Waeber C. Effects of chronic sumatriptan and zolmitriptan treatment on 5-HT receptor expression and function in rats. *Cephalalgia*. 2004; 24(5): 398–407.
21. Robinson RG. Pain relief for headaches. Is self-medication a problem? *Can Fam Physician*. 1993; 39: 867–868, 871–872.
22. Schnider P, Aull S, Baumgartner C, Marterer A, Wöber C, Zeiler K, Wessely P. Long-term outcome of patients with headache and drug abuse after inpatient withdrawal: five-year follow-up. *Cephalalgia* 1996; 16(7): 481–485.
23. Schwarz A, Faber U, Glaeske G, Keller F, Offermann G, Pommer W, Molzahn M. Analgesics consumption and analgesic-induced nephropathies in West Germany. *Offentl Gesundheitswes* 1985; 47(7): 298–300.
24. Tohyama Y, Yamane F, Fikre Merid M, Blier P, Diksic M. Effects of serotone receptors agonists, TFMPP and CGS12066B, on regional serotonin synthesis in the rat brain: an autoradiographic study. *J Neurochem*. 2002; 80(4): 697–705.
25. Tribl GG, Schnider P, Wöber C, Aull S, Auterith A, Zeiler K, Wessely P. Are there predictive factors for long-term outcome after withdrawal in drug-induced chronic daily headache? *Cephalalgia* 2001; 21(6): 691–696.
26. Williams DR, Stark RJ. Intravenous lignocaine (lidocaine) infusion for the treatment of chronic daily headache with substantial medication overuse. *Cephalalgia* 2003; 23(10): 963–971.