

# Tratamentul cefaleei de abuz medicamentos

S. Evers<sup>1</sup> și R. Jensen<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Univesitatea din Munster, Munster, Germania, <sup>2</sup> Spitalul Glostrup, Universitatea din Copenhaga, Danemarca

## Obiective

Aceste ghiduri urmăresc să ofere recomandări pentru tratamentul cefaleei de abuz medicamentos (CAM) după cum a fost clasificată de International Headache Society (IHS) [1]. Deși această cefalee este frecventă și este o problemă majoră în tratamentul pacienților cu cefalee cronică, studiile dublu-orb placebo-controlate sau slab-controlate, vizând un tratament specific al acestei afecțiuni sunt aproape complet absente. Aproximativ toate studiile publicate nu au suficientă putere statistică sau au un număr mare de pacienți ce au renunțat la studiu. Prin urmare, aceste ghiduri sunt bazate pe publicații cu nivel de evidență scăzut și pe consensul experților. O descriere clinică scurtă al acestui tip de cefalee potențial preventibilă și tratabilă este inclusă.

## Generalități

Clasificarea IHS oferă criterii diagnostice pentru cefaleea cronică ce este acompaniată de abuzul de medicamente pentru cefaleea acută cum sunt analgezicele, triptanii și opioidele (Tabelul 23.1). În prima ediție a IHS, această cefalee a fost definită ca cefalee indusă medicamentos, implicând consumul frecvent de medicamente ca fiind o cauză de cefalee [2]. În clasificarea prezentă, abuzul medicamentos cu toate implicațiile somatice și psihologice este considerat ca o asociere și posibil nu singura cauză de cefalee cronică [1]. Cu toate acestea, devine aparent că unele subtipuri lipseau și că trăsăturile cefaleei CAM nu pot fi definite în general. Așadar, o revizuire a acestor criterii a fost publicată în 2005 [3]. Aceste criterii rămân valide , deși o revizuire ulterioară pentru scopuri de cercetare a fost publicată în 2006. [4]

Scopul acestui capitol este să ofere recomandări pentru managementul specific al CAM incluzând tratamentul cefaleei de sevraj. Recomandările sunt bazate pe dovezile științifice din studiile clinice și consesnsul experților Grupului de Lucru al EFNS. Definiția nivelurilor de recomandare urmărește criteriile EFNS. [5]

## Strategia de cercetare

O căutare în literatură a fost efectuată utilizând bazele de date de referințe în Medline, Science Citation Index și Cochrane Library folosind cuvintele ‘headache’, împreună cu cuvintele ‘medication overuse’ sau ‘drug-induced’ (ultima căutare în Ianuarie 2011). Toate lucrările publicate în Engleză, Germană sau Franceză au fost luate în considerare când s-a descris un

studiu controlat sau un raport de caz sau serii de cazuri despre tratamentul uneia din aceste tulburări cefalalgice. Adicional, o carte revizuită a fost luată în considerare.

## Aspecte clinice

Dezvoltarea CAM a fost în principal raportată la pacienții cu un tulburare cefalalgică primară cum ar fi migrena și cefaleea de tip tensional, dar a fost de asemenea raportată într-o serie mică de sindroame cefalalgice secundare [7,8,9,10,11].

**Tabelul 23.1** Criteriile actuale de diagnostic ale International Headache Society pentru cefaleea de abuz medicamentos

### 8.2. Cefaleea de abuz medicamentos

#### *Criterii de diagnostic:*

- A. Cefalee<sup>1</sup> prezentă pentru  $\geq 15$  zile/lună care îndeplinește criteriile C și D
- B. Abuz regulat<sup>2</sup> pentru  $\geq 3$  luni de unul sau mai multe medicamente ce pot fi luate ca tratament acut și/sau simptomatic al cefaleei<sup>3</sup>
- C. Cefaleea s-a dezvoltat sau înrăutățit marcat în timpul abuzului medicamentos.
- D. Cefaleea se remite sau regresează la patternul anterior în 2 luni de la oprirea abuzului<sup>4</sup>.

#### Subtipuri de cefalee de abuz medicamentos

##### 8.2.1 Cefaleea prin abuz de ergotamină

Consum regulat de ergotamină  $> 10$  zile/lună și  $> 3$  luni

##### 8.2.2 Cefaleea prin abuz de triptan

Consum regulat de triptan (în orice formulă) pentru  $\geq 10$  zile/lună și  $> 3$  luni

##### 8.2.3 Cefaleea prin abuz de analgezice

Consum regulat de analgezice simple de  $\geq 15$  zile/lună și  $> 3$  luni

##### 8.2.4 Cefaleea prin abuz de opioide

Consum regulat de opioide pentru  $\geq 10$  zile/lună și  $> 3$  luni

##### 8.2.5 Cefaleea prin abuz combinat de analgezice

Consum regulat<sup>1</sup> de combinații de analgezice pentru  $\geq 10$  zile/lună și  $> 3$  luni

##### 8.2.6 Cefaleea de abuz medicamentos atribuită combinațiilor de medicamente acute

Consum regulat de orice combinație de ergotamină, triptani, analgezice și/sau opioide pentru  $\geq 10$  zile/lună și  $> 3$  luni, fără abuzul unei singure clase<sup>1</sup>

##### 8.2.7 Cefaleea atribuită abuzului de alte medicamente

Consum regulat<sup>1</sup> de  $> 3$  luni a oricărui alt medicament decât cele descrise mai sus

##### 8.2.8 Cefalee probabil de abuz medicamentos

- A. Cefalee care îndeplinește criteriile A,C și D pentru 8.2 **Cefaleea de abuz medicamentos**
- B. Abuz medicamentos care îndeplinește criteriul B pentru oricare din subformele 8.2.1 – 8.2.7
- C. Unul din următoarele:
  - 1. medicamentul de abuz nu a fost încă întrerupt
  - 2. abuzul medicamentos s-a oprit în ultimele 2 luni dar cefaleea nu s-a remis sau nu a revenit la patternul anterior

<sup>1</sup>Cefaleea asociată cu abuzul medicamentos este variabilă și adesea are un pattern particular cu caracteristici schimbătoare, chiar și în aceeași zi, de la cefalee tip migrenă la cefalee de tip tensional.

<sup>2</sup>Abuzul este definit în termeni de durată și număr de zile de tratament pe săptămână. Ceea ce este crucial este că tratamentul să fie atât frecvent cât și regulat (de exemplu 2 zile/săptămână). Interpoziția de lungi perioade fără

medicație, practică de unii pacienți este mult mai puțin probabil să cauzeze cefalee de abuz medicamentos și nu îndeplinește criteriul B.

<sup>3</sup>CAM poate apărea la pacienții predispuși la cefalee când medicamentele acute sunt luate pentru alte indicații

<sup>4</sup>O perioadă de 2 luni după întreruperea abuzului este stipulată în care ameliorarea (rezoluția cefaleei sau reversia la patternul anterior) trebuie să se producă, dacă se vrea definirea diagnosticului de CAM. Anterior întreruperii, sau așteptând ameliorarea în primele 2 luni de întrerupere, diagnosticul de 8.2.8 **Cefalee probabil de abuz medicamentos** ar trebui aplicat. Dacă astfel de ameliorare nu apare în primele 2 luni, atunci trebuie renunțat la acest diagnostic

<sup>1</sup>În combinație sunt tipic implicate acele analgezice simple combinate cu opioide, butalbital și/sau cafeina.

<sup>1</sup>Subformele specifice 8.2.1 – 8.2.5 ar trebui diagnosticate dacă este îndeplinit criteriul B repetând oricare una sau mai multe clase din aceste medicamente

<sup>1</sup>Definiția abuzului în termen de zile de tratament pe săptămână tinde să varieze cu natura medicației

Pentru cefaleea de tip „cluster” („în ciorchine”) studiile publicate au arătat că acești pacienți pot de asemenea îndeplini criteriile pentru CAM [12, 13]. Cu toate acestea, majoritatea acestora au avut migrenă ca o cefalee comorbidă sau migrenă în istoricul familial, și mulți pacienți cu cefalee tip “ciorchine” iau analgezice, derivați de ergotamină sau triptani zilnic, fără CAM. Pacienții cu alte condiții dureroase, cum sunt bolile reumatice fără tulburări cefalalgice, nu dezvoltă cefalee cronică de novo în timpul administrării analgezicelor pentru afecțiunea dureroasă [14,15,16,17].

Prevalența populațională pe un an a CAM în diferite țări variază între 0.7% și 1.7%, cu o preponderență feminină între 62% și 92% [18]. Incidența CAM nu a fost studiată în studii populaționale specifice. Într-un studiu despre migrenele episodice, incidența pe un an a cefaleei cronice incluzând CAM a fost de 14% [19]. Dintre toți pacienții din clinicile sau centrele de îngrijiri terțiare pentru cefalee, pacienții cu CAM sunt unul din cele mai mari grupuri de pacienți. În Europa până la 30% și în SUA peste 50% din pacienții aflați în aceste centre se prezintă pentru CAM. În India, spre exemplu, doar 3.1% din pacienții dintr-o clinică de cefalee îndeplinesc criteriile pentru CAM.

În principiu, toate medicamentele acute pentru tratamentul cefaleei au fost descrise că pot cauza CAM (ex.: derivați de ergotamină, barbiturice, triptani, analgezice – simple și în combinații – opioide, benzodiazepine, posibil de asemenea și cafeina). În prezent, analgezicele simple și triptanii sunt cele mai frecvente medicamente luate de pacienții cu CAM.

## Tratamentul de sevraj

Există dovezi, deși niciuna copleșitoare și nici unanim demonstrată în studiile prospective, că terapia de sevraj este cel mai bun tratament pentru CAM. Cu toate acestea toți experții și centrele pentru cefalee sunt de părere că pacienții cu CAM pot primi terapie de sevraj. Scopul este nu numai să detoxifice pacienții și să oprească cefaleea cronică ci și, probabil, să îmbunătățească răspunsul la medicamentele acute sau profilactice.

## Procedura de întrerupere

Procedurile recomandate pentru sevrajul medicamentos la pacienții cu CAM variază și nici un studiu nu a comparat întreruperea bruscă a medicației cu întreruperea gradată în studii randomizate prospective. Majoritatea specialiștilor în cefalee sunt în favoarea sevrajului brusc a medicației antialgice sub impresia că acesta este asociat cu rezoluția mai rapidă a comportamentului antialgic indus medicamentos [24]. Cu toate acestea, sevrajul medicamentos gradual este de recomandat pentru opioide, barbiturice și benzodiazepine. Principalele simptome ale sevrajului medicamentos sunt înrăutățirea cefaleei, greață, vărsături, hipotensiune arterială, tahicardie, tulburări ale somnului, neliniște, anxietate și nervozitate. Aceste simptome durează obișnuit 2-10 zile, dar pot persista până la 4 săptămâni. Cefaleea de sevraj a fost mai scurtă la pacienții care luau triptani (în medie 4.1 zile) decât la pacienții care luau derivați de ergotamină (în medie 6.7 zile) sau AINS (în medie 9.5 zile) [25].

Rezultatul terapiei de sevraj la pacienții cu CAM urmăriți de către un neurolog comparați cu cei urmăriți de către un medic de familie nu a diferit semnificativ pentru cefaleea medie calculată și îmbunătățirea zilelor cu cefalee [26]. Așadar, s-a sugerat că un medic de familie poate să urmărească acești pacienți după cura de detoxificare, care s-a desfășurat în acest studiu într-un spital, la fel de bine ca un neurolog sau specialist în durere.

Ținând cont de abordările non-farmacologice, psihoterapia psihodinamică combinată pe termen scurt și terapia farmacologică au ameliorat cefaleea în CAM, și combinația celor două a fost superioară terapiei farmacologice singure în reducerea recăderilor pe termen lung și reducerea calității vieții într-un studiu non randomizat [27]. Într-un alt studiu, 120 de pacienți cu CAM necomplicată au fost tratați în trei modalități diferite: 1) recomandare suținută să întrerupă medicația de abuz; 2) program de dezintoxicare ambulatorie (sevraj rapid al medicamentului de abuz plus prednisolon oral pentru 8 zile și medicamente profilactice personalizate); 3) tratament instituționalizat (sevraj rapid al medicamentului de abuz, plus prednisolon oral pentru 8 zile și medicamente profilactice personalizate cu fluide și antiemetice parenteral; supraveghere strictă timp de 8 zile). Pe o perioadă de urmărire de 60 zile, nu s-au observat diferențe între cele 3 grupuri în ceea ce privește procentajul de pacienți la care sevrajul s-a soldat cu succes, precum și în ceea ce privește frecvența cefaleelor [28].

O comparație directă între tratamentul intraspitalicesc al sevrajului și cel ambulatoriu a arătat că ambele metode au o scădere semnificativă a zilelor cu cefalee într-o lună după 12 luni și o reducere a scorurilor de dizabilitate a migrenei. Nici unul nu a fost superior [29]. Deși sevrajul ambulatoriu este mai puțin scump și la fel de eficient la un grup de pacienți motivați decât la pacienții instituționalizați, avantajele sevrajului instituționalizat sunt supravegherea strictă a administrării de medicamente și a stării clinice, suport psihologic profesional, tratamentul imediat al simptomelor de sevraj și dacă este necesar administrarea medicamentelor intravenos. Abuzul de opioide, barbiturice, benzodiazepine, problemele psihologice, comorbidități medicale severe, simptome severe ale sevrajului (ex: vărsături, status migrenos), sau insuccesul sevrajului medicamentelor anterioare sunt motive pentru tratamentul instituționalizat în conformitate cu consensul experților sau ghidurile naționale [30, 31, 32]. Cu toate acestea, recomandările nu sunt susținute de studiile prospective randomizate.

Un studiu multicentric prospectiv recent a investigat trei grupuri relativ mici: 1) doar medicație preventivă personalizată din ziua 1 ( $n=17$ ); 2) sevraj brusc plus medicație de salvare ( $n=20$ ); 3) fără medicație de prevenție și fără recomandarea de a opri abuzul ( $n=19$ ) [33]. Obiectivul primar – schimbarea numărului de zile cu cefalee – nu a diferit semnificativ între cele trei grupuri. Din cauza reducerii mai pronunțate a indexului de cefalee al primului grup în comparație cu al doilea, ar putea fi un avantaj pentru medicația preventivă personalizată fără sevraj brusc. În alt studiu, numai instruirea pacienților singură a avut succes ca terapie de sevraj la aproape toți pacienții cu CAM simplă, dar semnificativ mai redusă la pacienții cu CAM complicată [34]. Mai mult, sunt necesare studii prospective mai mari.

Studii referitoare la o terapie preventivă specifică pentru CAM nu au fost întreprinse. Așadar, alegerea agentului preventiv în CAM ar trebui bazată pe cefaleea primară (ex: migrenă vs cefaleea tip tensiune), posibilele efecte secundare ale medicamentelor, comorbiditățile și preferința pacientului și experiența terapeutică anterioară. Câteva studii deschise au arătat efecte pozitive ale diferitelor substanțe cum ar fi acidul valproic și topiramatul în tratamentul profilactic al cefaleei cronice zilnice cu administrare medicamentoasă excesivă. Un studiu dublu-orb la pacienții cu diagnostic specific de migrenă cronică și abuz de medicamente a arătat o scădere semnificativă în numărul mediu al zilelor cu migrenă pe lună de către topiramat (cuprins între 50-200 mg pe zi), în comparație cu placebo ( $-3.5 \pm 6.3$  vs.  $-0.2 \pm 4.7$ ;  $P < 0.05$ ). Cu toate acestea, efectele secundare au fost raportate de 75% din pacienții din grupul cu topiramat, comparativ cu 37% la pacienții din grupul cu placebo [35]. Reducerea cefaleei nu a fost totuși suficient de mare ca să schimbe profilul clinic de la cefaleea cronică într-o formă episodică de cefalee. Într-un studiu similar asupra migrenei cronice, topiramatul a atins o reducere semnificativă a zilelor migrenoase pe lună cu 6.4 zile pe lună, comparativ cu placebo care a atins o reducere de 4.3 zile pe lună [36]. Într-un studiu pe scară largă pe 335 pacienți cu CAM din Danish Headache Centre, unde detoxifierea bruscă a fost inițiată, frecvența cefaleei a fost redusă cu 67% la pacienții cu migrenă și cu 37% la cei cu migrenă combinată cu cefalee tip tensiune după o perioadă de observație de 2 luni fără medicație profilactică [37]. Într-un proiect recent cu două grupuri mari referitor la eficacitatea onabotulin toxina A în tratamentul migrenei cronice, au fost de asemenea tratați și pacienți cu CAM. [38]. Deși nu este oferită nici o dată specifică despre eficacitatea onabotulin toxinei A în acest subgrup specific de pacienți (între 63 și 69% dintre toți pacienții din diferitele brațe ale studiului), studiile arată dovezi că onabotulin toxina A este eficace în reducerea zilelor cu migrenă la pacienții cu CAM. În concluzie, este sugerat că detoxifierea înainte de inițierea terapiei profilactice poate să nu fie necesară la toți pacienții cu CAM [39], pe când alte studii sprijină importanța detoxifierii inițiale [23 și 20].

### **Tratamentul cefaleei de sevraj**

Deoarece majoritatea medicamentelor pentru tratamentul cefaleei de sevraj pot cauza CAM, corticosteroizii au fost considerați ca o opțiune pentru tratamentul cefaleei de sevraj [40,41]. Singurul studiu controlat, randomizat dublu orb care a investigat prednisolonul oral în timpul primelor 6 zile după sevraj nu a arătat nici un efect pe obiectivul primar combinat. Dintr-un total

de 97 de pacienți, 49 au primit prednisolon (60 mg în zilele 1 și 2, 40 mg în zilele 3 și 4, și 20 mg în zilele 5 și 6) și 48 au primit placebo [42]. Invers, un studiu deschis efectuat pe pacienți cu cefalee zilnică cronică și abuz medicamentos a arătat că tratamentul cu 60 mg prednisolon pentru 2 zile scăzând gradat doza cu 20 mg la fiecare 2 zile au redus eficient cefaleea de rebound și simptomele de sevraj [43]. Recent într-un mic studiu dovadă-a-conceptului, nouă pacienți cu CAM au primit fie placebo fie 100 mg prednisolon timp de 5 zile [44]. Durata cefaleei de sevraj a fost semnificativ mai mică la grupul cu prednisolon prin comparație cu grupul placebo. Așadar corticosteroizii ar putea fi eficace în simptomele sevrajului la pacienții cu CAM, dar este nevoie de studii de înaltă calitate, placebo controlate.

Nu există alte studii controlate pentru tratamentul specific al cefaleei de sevraj sau al altor simptome în cursul terapiei de sevraj. Un studiu deschis sugerează combinația între hidratare intravenoasă, dexametazonă, metoclopramid și benzodiazepine pentru 7-10 zile [41]. Studii anterioare mai vechi, sugerează că administrarea subcutană de sumatriptan, naproxen (500mg) și amitriptilină (10-50mg) a fost eficace în atenuarea cefaleei de sevraj [40,45,46]. Totuși, nici unul din aceste studii nu a fost placebo-controlat. Așadar, prin consensul experților medicamentele pentru cefalee și analgezicele nu sunt recomandate pentru tratamentul cefaleei din terapia de sevraj, cu excepția administrării intravenoase unice în cazurile foarte severe.

### **Prognosticul terapiei de sevraj**

Rata de recădere a CAM este de aproximativ 30% (variază între 14-41%) la 1 an, indiferent dacă pacientul este tratat ambulatoriu, instituționalizat sau tratamentul a fost aplicat doar prin recomandări singure [18]. Mai departe, rata de recădere nu a diferit semnificativ când s-a utilizat o perioadă de urmărire scurtă sau lungă și majoritatea studiilor indică eventuala recădere ca apărând într-o fază precoce (ex. în câteva luni) după detoxifiere. Într-un studiu, de exemplu, rata de recădere a fost de 23% la 2 luni și la 1 an la același eșantion [47]; în alt exemplu, rata de recădere a fost de 41% la 1 an și de 44% la 4 ani [48]. Per total, detoxifierea este destul de eficace la majoritatea pacienților și toți pacienții cu CAM trebuie să fie informați și încurajați să renunțe la abuz. În populația generală, sfaturile simple cu privire la CAM au fost suficiente ca să rezulte într-un tratament cu succes al CAM la 73% din toți pacienții după 1.5 ani [49]

Într-un studiu italian pentru diferite terapii de sevraj, durata lungă a migrenei înainte de abuzul medicamentos, frecvența mai mare a migrenei după sevraj și un mare număr de tratamente preventive anterioare au fost asociate cu un risc mai mare de recădere a CAM [50]. În alte studii, predictorii recăderii au fost sexul masculin, consumul combinat de analgezice după sevraj, consumul de nicotină și alcool și reluarea abuzului după sevraj [51, 52]. Recent, folosirea medicamentelor ce conțin codeină, auto-raportarea calității scăzute a somnului și a durerii somatice crescute măsurate după instrumentul de măsurare a calității vieții SF-36 au fost predictorii unui prognostic prost [53]. În unele studii prognosticul a fost mai bun la pacienții cu migrenă ca cefalee primară, decât la pacienții cu cefalee de tip tensional, precum și la cei cu sevraj la ergotamină și triptani comparativ cu cei cu sevraj la analgezice [37,48]. Este probabil ca rezultatele acestor studii respectiv în ceea ce privește predictorii recăderii să fie datorate diferitelor designuri ale studiilor și diferitelor contexte populaționale.

## Tipuri specifice la copii și adolescenți

Mai multe studii au arătat că cefaleea de abuz medicamentos s-a observat la copii și adolescenți [18]. Studii epidemiologice populaționale au detectat o prevalență pe 1 an de 0.3-0.5% la adolescenți, toți abuzând de analgezice vândute fără rețetă (“over the counter”) (majoritatea combinații de analgezice) [54. 55].

Copii beneficiază de asemenea de terapie de sevraj [56]. Totuși, foarte puține date sunt disponibile referitor la cel mai bun tratament în acest grup de vârstă. La o lună după terapia de sevraj aproape 53% din toți copii aveau o reducere a frecvenței cefaleei de peste 90% indiferent dacă erau pe tratament preventiv sau nu; singurul predictor al unui prognostic prost după întrerupere a fost durata CAM peste 2 ani.

**Tabelul 23.2** Recomandări de tratament pentru cefaleea de abuz medicamentos

Nivelul de recomandare este clasificat după cum urmează:

Nivelul A: stabilit ca eficient, ineficient sau dăunător după cel puțin un studiu convingător de clasă I sau două studii de clasă a II-a consistente și convingătoare.

Nivelul B: probabil eficient, ineficient sau dăunător după cel puțin un studiu convingător de clasă a II-a sau dovezi copleșitoare din studii de clasă a III-a

Nivelul C: posibil eficient, ineficient sau dăunător după cel puțin două studii de clasă a III-a

Recomandare de bună practică medicală: lipsa dovezilor dar consens al Grupului de Lucru

1. Pacienții cu cefalee de abuz medicamentos ar trebui sfătuiți și învățați să încurajeze terapia de sevraj (nivel B)
2. Nu există dovezi generale dacă întreruperea bruscă sau graduală este preferată. Pentru abuzul de analgezice, derivați de ergotamină sau triptani este recomandată întreruperea bruscă. Pentru abuzul de opioide, benzodiazepine sau barbiturice ar trebui efectuată întreruperea graduală (Recomandare de bună practică)
3. Tipul tratamentului de sevraj (instituționalizare, ambulatoriu, sfaturi singure) nu a avut nici o influență asupra succesului tratamentului și ratei de recădere (Nivel A)
4. La pacienții cu abuz de opioide, barbiturice sau benzodiazepine, cu comorbidități medicale sau psihiatrice severe, cu eșecul unui tratament ambulatoriu anterior, ar trebui oferit tratament instituționalizat (Recomandare de bună practică)
5. Medicația preventivă individualizată ar trebui începută în prima zi de tratament de sevraj sau mai devreme dacă este posibil (Nivel C)
6. Topiramat 100 mg (până la maxim 200 mg pe zi) poate fi eficient în tratamentul cefaleei prin abuz medicamentos. (Nivel B)
7. Corticosteroizi (cel puțin 60 mg prednison sau prednisolon) și amitriptilina (până la 50 mg) pot fi eficiente în tratamentul simptomelor de sevraj (Recomandare de bună practică)
8. După terapia de sevraj, pacienții ar trebui urmăriți în mod continuu pentru prevenirea recăderilor (Recomandare de bună practică)

## Concluzii

Cum s-a descris și mai sus, foarte puține studii controlate și/sau randomizate sunt disponibile ca să ofere recomandări bazate pe dovezi pentru tratamentul CAM. De aceea, concluziile acestui ghid sunt cu nivel scăzut de evidență sau sunt indicații de bună practică stabilite prin consensul experților. Un rezumat al acestor recomandări clinice este prezentat în Tabelul 23.2.

## Bibliografie

1. Headache Classification Subcommittee. The international classification of headache disorders. *Cephalalgia* 2004;24(Suppl. 1):1-160.
2. Headache Classification Committee. Classification and diagnostic criteria for headache disorders, cranial neuralgias and facial pain. *Cephalalgia* 1988; 8(Suppl. 7):1-96.
3. Silberstein, SD, Olesen, J, Bousser, MG, *et al.* International Headache Society. The International Classification of Headache Disorders, 2nd edition (ICHD-II)- revision of criteria for 8.2 Medication-overuse headache. *Cephalalgia* 2005; 25:460-5.
4. Headache Classification Committee. New appendix criteria open for a broader concept of chronic migraine. *Cephalalgia* 2006; 26:74
5. Brainin, M, Barnes, M, Baron, JC, *et al.* Guidance for the preparation of neurological management guidelines by EFNS scientific task forces - revised recommendations 2004. *Eur J Neurol* 2004; 11:577-81..
6. Olesen, J, Goadsby, PJ, Ramadan, NM, *et al.* (eds). *The Headaches*, 3rd edn, 2006; Lippincott, Williams & Wilkins, Philadelphia.
7. Bauer, B, Evers, S, Lindorfer, HW, *et al.* Headache caused by a sphenoid mucocoele but presenting as an ergotamine-induced headache. *Headache* 1997; 37:460-2.
8. Baandrup, L, Jensen, R. Chronic post-traumatic headache - a clinical analysis in relation to the International Headache Classification 2nd edition. *Cephalalgia* 2005; 25: 132-8.
9. Wolfe, S, Van Stavern, G. Characteristics of patients presenting with ocular pain. *Can J Ophthalmol* 2008; 43:432-4.
10. Cady, RK, Schreiber, CP. Sinus problems as a cause of headache refractoriness and migraine chronification. *Curr Pain Headache Rep* 2009; 13:319-25.
11. Willer, L, Jensen, R, Hillier, M. Medication overuse as a cause of chronic headache in shunted hydrocephalus patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2010; **81:1261-4**.
12. Evers, S, Bauer, B, Suhr, S. Ergotamine-induced headache associated with cluster headache. *Neurology* 1996; 46: 291.
13. Paemeleire, K, Bahra, A, Evers, S, *et al.* Medication-overuse headache in patients with cluster headache. *Neurology* 2006; 67:109-13.
14. Lance, F, Parkes, C, Wilkinson, M. Does analgesic abuse cause headaches de novo? *Headache* 1988; 28:61-2.
15. Wilkinson, SM, Becker, WI, Heine, JA. Opiate use to control bowel motility may induce chronic daily headache in patients with migraine. *Headache* 2001; 41:303-9.
16. Bahra, A, Walsh, M, Menon, S, Goadsby, PJ. Does chronic daily headache arise de novo in association with regular use of analgesics? *Headache* 2003; 43:179-90 .
17. Zwart, JA, Dyb, G, Hagen, K, *et al.* Analgesic overuse among subjects with headache, neck, and low-back pain. *Neurology* 2004; 62:1540-4.
18. Evers, S, Marziniak, M. Clinical features, pathophysiology, and treatment of medication-overuse headache. *Lancet Neural* 2010; 9:391-401.



19. Katsarava, Z, Schneeweiss, S, Kurth, T, *et al.* Incidence and predictors for chronicity of headache in patients with episodic migraine. *Neurology* 2004; 62:788-90.
20. Jensen, R, Zeeberg, P, Dehlendorff, C, Olesen, J. Predictors of outcome of the treatment programme in a multidisciplinary headache centre. *Cephalalgia* 2010; 30:1214-24.
21. Ravishankar, K. Medication overuse headache in India. *Cephalalgia* 2008; 28:1223-6.
22. Bigal, ME, Serrano, D, Buse, D, *et al.* Acute migraine medications and evolution from episodic to chronic migraine: a longitudinal population-based study. *Headache* 2008; 48: 1157-68.
23. Zeeberg, P, Olesen, J, Jensen, R. Discontinuation of medication overuse in headache patients: recovery of therapeutic responsiveness. *Cephalalgia* 2006; 26:1192-8.
24. Rossi, P, Jensen, R, Nappi, G, *et al.* A narrative review on the management of medication overuse headache: the steep road from experience to evidence. *J Headache Pain* 2009; 10:407-17.
25. Katsarava, Z, Fritsche, G, Muessig, M, *et al.* Clinical features of withdrawal headache following overuse of triptans and other headache drugs. *Neurology* 2001; 57:1694-8.
26. Bøe, MG, Salvesen, R, Mygland, A. Chronic daily headache with medication overuse: predictors of outcome 1 year after withdrawal therapy. *Eur J Neural* 2009; 16:705-12.
27. Altieri, M, Di Giambattista, R, Di Clemente, L, *et al.* Combined pharmacological and short-term psychodynamic psychotherapy for probable medication overuse headache: a pilot study. *Cephalalgia* 2009; 29:293-9.
28. Rossi, P, Di Lorenzo, C, Faroni, J, *et al.* Advice alone vs. structured detoxification programmes for medication overuse headache: a prospective, randomized, open-label trial in transformed migraine patients with low medical needs. *Cephalalgia* 2006; 26:1097-105.
29. Grazi, L, Andrasik, F, Usai, S, Bussone, G. In-patient vs. day-hospital withdrawal treatment for chronic migraine with medication overuse and disability assessment: results at one-year follow-up. *Neurol Sci* 2008; 29(Suppl. 1): 161-3.
30. Paemelaire, K, Crevitis, L, Goadsby, PH, Kaube, H. Practical management of medication overuse headache. *Acta Neurol Belg* 2006; 106:43-51.
31. Obermann, M, Katsarava, Z. Management of medication overuse headache. *Expert Rev Neurother* 2007; 7:1145-55.
32. Straube, A, May, A, Kropp, P, *et al.* Therapie primärer chronischer Kopfschmerzen: Chronische Migräne, chronischer Kopfschmerz vom Spannungstyp und andere chronische tagliche Kopfschmerzen. *Nervenheilkunde* 2007; 26:186-99.
33. Hagen, K, Albrechtsen, C, Vilming, ST, *et al.* Management of medication overuse headache: 1-year randomized multicentre open-label trial. *Cephalalgia* 2009; 29:221-32.
34. 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; 18:396-401.
35. Diener, HC, Bussone, G, Van Oene, JC, *et al.* Topiramate reduces headache days in chronic migraine: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Cephalalgia* 2007; 27:814-23.
36. Silberstein, SD, Lipton, RB, Dodick, DW, *et al.* Efficacy and safety of topiramate for the treatment of chronic migraine: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Headache* 2007; 47:170-80.
37. Zeeberg, P, Olesen, J, Jensen, R. Probable medication-overuse headache: the effect of a 2-month drug-free period. *Neurology* 2006; 66:1894-8.
38. Dodick, UN, Turkel, CC, DeGryse, RE, *et al.* Onabotulinumtoxin A for treatment of chronic migraine: pooled results from the double-blind, randomized, placebo-controlled phases of the PREEMPT clinical program. *Headache* 2010; 50:921-36.
39. Diener, HC, Dodick, DW, Goadsby, PJ, *et al.* Utility of topiramate for the treatment of patients with chronic migraine in the presence or absence of acute medication overuse. *Cephalalgia* 2009; 29:1021-7.
40. Bonuccelli, U, Nuti, A, Lucetti, C, *et al.* Amitriptyline and dexamethasone combined treatment in drug-induced headache. *Cephalalgia* 1996; 16:198-200.
41. Trucco, M, Meineri, P, Ruiz, L, *et al.* Medication overuse headache: withdrawal and prophylactic therapeutic regimen. *Headache* 2010; 50:989-97.
42. Bøe, MG, Mygland, A, Salvesen, R. Prednisolone does not reduce withdrawal headache: a randomized, double-blind study. *Neurology* 2007; 69:26-31.

43. Krymchantowski, AV, Barbosa, JS. Prednisone as initial treatment of analgesic-induced daily headache. *Cephalalgia* 2000; 20:107-13.
44. Pageler, L, Katsarava, Z, Diener, HC, Litrunroth, V. Prednisone vs. placebo in withdrawal therapy following medication overuse headache. *Cephalalgia* 2008; 28: 152-6.
45. Diener, HC, Haab, J, Peters, C, *et al.* Subcutaneous sumatriptan in the treatment of headache during withdrawal from drug-induced headache. *Headache* 1991; 31: 205-9.
46. Hering, R, Steiner, TJ. Abrupt outpatient withdrawal of medication in analgesic-abusing migraineurs. *Lancet* 1991; 337:1442-3.
47. Ghiotto, N, Sances, G, Galli, F, *et al.* Medication overuse headache and applicability of the ICHD-II diagnostic criteria: 1-year follow-up study (CARE I protocol). *Cephalalgia* 2009; 29:233-43.
48. Katsarava, Z, Muessig, M, Dzagnidze, A, *et al.* Medication overuse headache: rates and predictors for relapse in a 4-year prospective study. *Cephalalgia* 2005; 25:12-15.
49. Grande, RB, Aaseth, K, Benth, JS, *et al.* Reduction in medication-overuse headache after short information. The Akershus study of chronic headache. *Eur J Neurol* 2011; 18: 129-37.
50. 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.
51. Suhr, B, Evers, S, Bauer, B, *et al.* Drug-induced headache: long-term results of stationary versus ambulatory withdrawal therapy. *Cephalalgia* 1999; 19:44-9.
52. Sances, G, Ghiotto, N, Galli, F, *et al.* Risk factors in medication-overuse headache: a 1-year follow-up study (care II protocol). *Cephalalgia* 2010; 30:329-36.
53. Boe, MG, Salvesen, R, Mygland, A. Chronic daily headache with medication overuse: a randomized follow-up by neurologist or PCP. *Cephalalgia* 2009; 29:855-63.
54. Wang, SJ, Fuh, JL, Lu, SR, Juang, KD. Chronic daily headache in adolescents: prevalence, impact, and medication overuse. *Neurology* 2006; 66:193-7.
55. Dyb, G, Holmen, TL, Zwart, JA. Analgesic overuse among adolescents with headache: the Head-HUNT-Youth Study. *Neurology* 2006; 66:198-201.
56. Hershey, AD Chronic daily headache in children. *Expert Opin Pharmacother* 2003; 4:485-91.
57. Kossoff, EH, Mankad, DN. Medication-overuse headache in children: is initial preventive therapy necessary? *J Child Neurol* 2006; 21:45-8.