



藥物過度使用性頭痛

翁怡莘¹ 湯先秦² 翁竣德³ 劉文信⁴



前言

藥物過度使用性頭痛(Medication-overdose headache, MOH)為慢性每日頭痛(chronic daily headache, CDH)的一種，因常使用治療急性頭痛藥品超過限度，例如止痛藥、翠普登(triptan)或其他頭痛治療藥物轉變來的^[1]。CDH在台灣的盛行率為3.2%，其中女性為4.3%；男性為1.9%^[2]。大部分MOH病人一開始的頭痛表現為偏頭痛，後因使用過量的止痛藥、翠普登或麻醉止痛藥物而造成，病患在使用頭痛藥物時，頭痛症狀會加劇^[3]，然而各種型態的頭痛皆可轉變成MOH。一般MOH之盛行率為0.7~1.7%，在台灣慢性每日頭痛的患者中34%有藥物過度使用的情況^[2]，研究顯示MOH病人有藥物依賴特性，CDH及MOH病人亦常有精神疾病共病性。目前病理機轉尚不明確，多項學說如心理機轉、內分泌以及神經生理的改變等等都被論及，近期由基因造成的藥物過度使用頭

痛也被提出。大部分治療MOH的個案由戒斷目前過度使用的治療頭痛藥物開始，接著使用預防性的治療藥物。目前尚無明顯證據指出戒斷治療是最有效的方式，MOH會嚴重影響病人的生活品質，然而如能適當治療頭痛，MOH是可預防的。MOH是值得治療的，如適當的治療加上病患配合，治療效果大多良好，因此早期介入治療是有必要的。

定義

國際頭痛學會(International Headache Society, IHS)在2013年發表MOH診斷基準之定義如下^[4]：病人以前有原發性頭痛病史，有藥物過度使用的情況而產生新型的頭痛或頭痛更嚴重，每月頭痛 ≥ 15 天，規則或過度服用一或多種可作為急性及/或症狀頭痛治療的藥物已超過3個月，且國際頭痛分類第三版(ICHD-3 II)上沒有更適合之診斷(表1)。新版已將以往需符合藥物過度使用期間頭痛發生或明顯惡化；以及停止過度使用的藥物後，頭痛在2個月內緩解或回復原來模式這項診斷基準移除^[5]。翠普登、麥角鹼或嗎啡造成的MOH，需每月服用至少10天且3個月以

1 嘉義基督教醫院家庭醫學科

2 嘉義基督教醫院家庭醫學科

3 嘉義基督教醫院神經內科

4 嘉義基督教醫院家庭醫學科

關鍵詞：medication overdoes, headache, ergotamine

通訊作者：劉文信



上。如普拿疼(acetaminophen)、阿斯匹靈(aspirin)及非類固醇消炎藥(NSAID)造成的MOH，需每月服用至少15天且3個月以上。如併用兩種以上的藥品，需每月服用至少10天且3個月以上。

表1 藥物過度使用性頭痛診斷準則(國際頭痛學會)

A.過去有頭痛疾患之病人每月頭痛 \geq 15天
B.規律或過度使用一種或一種以上頭痛急性治療藥物及/或症狀治療藥物超過3個月
C.沒有其他更合適的ICHD-3 II 診斷

資料來源：參考資料4

流行病學及危險因子

和偏頭痛一樣，MOH盛行率也是女性較男性多(74% vs. 26%)^[6]，平均年齡為40至45歲，通常是發生於頭痛超過20年且過量使用止痛藥物超過5年的病人。各國家的盛行率幾乎是差不多的，平均為1-2%^[2,7-9]。藥物過量導致的頭痛之危險因子包括女性、低教育程度、低收入、失業、已婚、糖尿病、停經、便秘、常使用醫療資源者、沒有使用口服避孕藥、在懷孕時期偏頭痛緩解者，及多重藥物使用的病人(尤其是使用高血壓藥物和鎮靜藥物者)^[10]。

臨床表現

症狀

MOH病人頭痛通常發生在早上，而頭痛的位置、強度及形態非常多變。

有趣的是，MOH通常發生在一開始即為頭痛症狀的病人身上，大部分是偏頭痛，緊縮型頭痛(Tension-type headache)或兩者皆有，少數為慢性叢發性頭痛或新發生之持續性每日頭痛。病人如為其他疼痛疾病，例如風濕性疾病或非頭痛疾患，使用止痛藥物或中樞作用性的藥物則不會演變為慢性頭痛。從開始時常使用頭痛藥物至發展成MOH時間最短的是使用triptan(1.7年)，ergotamine稍長一點(2.7年)，使用一般止痛藥約4.8年。相較之下，使用triptan在較短的時間內就可能造成MOH^[11]。

共病性

MOH的共病較陣發性頭痛(episodic headache)多，但過敏與甲狀腺疾患較常發生在陣發性頭痛病人身上。研究顯示，焦慮、心理疾病、睡眠障礙和輕度強迫症等發生在MOH的比例較陣發性頭痛高^[12]。台灣的研究顯示有三分之一MOH的病人符合DSM-IV的藥物成癮(substance abuse disorder)標準^[13]。此外，MOH病人吸菸之比率和身體質量指數(BMI)也較一般人高。MOH病人的睡眠品質較差，可能與憂鬱症、使用咖啡因或是藥物戒斷症狀有關。

藥物過度使用頭痛的分類

治療急性頭痛的藥物都可能導



致MOH(如ergotamine derivatives, barbiturate, triptan, simple and combined analgesics, opioids, benzodiazepines and caffeine)，其中triptan以及ergotamine derivatives較其他止痛藥物發生MOH的機會較高。而ergotamine derivative發生MOH頭痛的嚴重程度較triptan高。目前尚未有研究指出使用複合的抗頭痛藥物比使用單一藥物易增加MOH的盛行率。但合併使用triptan及其它止痛藥物引起之MOH較單一使用triptan會有較頻繁且強度較強的頭痛^[14]。病人使用過量的ergotamine和其它止痛藥物導致的MOH之頭痛形態較像緊縮型頭痛；而triptan造成的MOH之頭痛：病人通常描述為像偏頭痛或是偏頭痛的頻率增加。超過90%MOH的病人在急性頭痛發作時會使用兩種以上的藥物。

MOH的併發症

MOH可能會有多種併發症，大多數來自於藥物使用過量的副作用，尤其是來自過度使用ergotamine，其副作用包含感覺神經異常，中樞認知傳導變慢，以及支配腦部的動脈結構改變及血管的擴張性降低。此外精神功能也會受影響，情緒困擾(distress)也與ergotamine過量有關。

病理機轉

神經生理學

MOH跟腦部結構性與功能性變化有

關，包括灰質減少，有些區域代謝速率降低或有些區域代謝速率增加。在都卜勒超音波下，過量使用ergotamine導致頭痛病人其平均血流速度較單純性頭痛病人和健康的人要來的增加，且這可能與ergotamine的藥理機轉有關。功能性磁振照影顯示偏頭痛反覆發作會導致自由基(free radical)形成及鐵沉積在基底核及腦幹^[15]。

基因

有MOH以及物質濫用家族史的病人其得到MOH的機會為一般人的3倍。近來分子基因因素逐漸成為MOH病理學的焦點。腦源神經滋養因子(Brain-derived neurotrophic factor) Val66Met基因與物質濫用以及行為障礙有關，而這些疾患又與MOH病人增加止痛藥物使用有關。這些結果暗示MOH或多或少與物質濫用有關而不只是原發性頭痛的併發症而已。多巴胺轉運子基因的第10等位基因(SLC6A3, 也稱DAT1)在MOH病人表現較陣發性偏頭痛病患來的明顯。但目前所有對於MOH的分子基因之研究採樣數小且對於不同的種族仍需更多不同的研究^[16]。

內分泌及神經傳導功能

MOH以及少數的慢性偏頭痛病人被偵測到orexin A和corticotrophin-releasing factor在腦脊髓液的濃度會增加，而濃度增加與藥物使用成正相關。腦脊髓液的Glutamine濃度在MOH的病人過度使用



triptan會較沒有過度使用triptan的病患來的低；但濃度還是較正常人有顯著的升高。在內分泌刺激試驗中，MOH的病人生長激素(Growth hormone)以及促甲狀腺激素(Thyroid-stimulating hormone, TSH)反應會減少，而促腎上腺素皮質醇(Adrenocorticotrophic hormone, ACTH)以及皮質醇的濃度會增加^[17-18]。

神經影像學檢查

在一篇研究對於有MOH的病人在治療前以及治療停止3週後使用fluorine-18-labelled-fluorodeoxy-glucose(18 FDG)正子掃描，與健康的控制組相比較。在MOH病人開始治療前，可發現到雙側視丘(thalamus)，前扣帶迴(anterior cingulate gyrus)，紋狀體(striatum)以及右下頂葉會有葡萄糖代謝率低的現象(hypometabolism)，而此低代謝率在使用停藥治療後會恢復正常；而左眼框額葉皮質(orbitofrontal cortex)的低代謝率在治療後則不會改變。這些結果與其他藥物成癮的結果相吻合，也再次顯示MOH可能是物質濫用的結果^[19-20]。

精神機制

在早期研究認為MOH是一個截然不同的病，精神研究著重在學習以及行為理論。依照操作制約理論(operant conditioning theory)，對於MOH病患，藥物使用被描述成對於減少疼痛有負面的效果，而某些藥物的精神作用則有正面增

強作用。此外，MOH病人不喜歡使用這些止痛藥，可是他們相信自己不能沒有這些藥。因為MOH被視為藥物成癮的次分類，然而目前仍沒有證據顯示是否為真的對triptan或是單純的止痛藥成癮。此外和非MOH病患相比，MOH病患有高比率的藥物依賴情況，及有較高的憂鬱和焦慮發生率^[13]。

治療

治療MOH病患的方法要包括教育病患有關疾病本質、危險因子，以及治療的選擇^[21]。頭痛專家同意MOH病人停止頭痛急性治療藥物，目標除使病人減少慢性頭痛外，也希望增進病人對於急性藥物以及預防性用藥的反應。

停止治療程序

目前沒有研究比較突然停止頭痛急性治療用藥以及慢慢減藥的優缺點，大部分頭痛專家較偏好立即停止使用止痛藥，因為研究顯示在有使用預防性藥物的情況下，有停止使用藥物的病患較沒有停止使用藥物的病患效果要來的好(表2)。然而如果是長期使用鴉片，巴比妥以及BZD類的藥物則建議慢慢減藥以減少戒斷產生的副作用。主要的戒斷症狀有頭痛程度增加、噁心嘔吐、低血壓、心搏過速、睡眠障礙、焦慮以及緊張等，這些症狀通常會持續2至10天，但也有可能持續至4週。使用triptan(平均4.1天)較使



用ergotamine(平均6.7天)或NSAIDs(平均9.5天)其症狀持續的時間較短。對於病人來說，非藥物治療可幫助他們學習對於疼痛的認知，以及忍受生理不舒服和心理壓力。因此合併短期的心理治療和藥物治療能改善MOH，對於長期復發及改善生活品質來說，合併治療較單獨使用藥物治療的效果要來的好。

表2 藥物過度使用頭痛治療步驟

1.完全(100%)停止過量使用的藥物
2.建立預防用藥物以及行為或非藥物預防策略
3.提供急性藥物來限制過量使用藥物
4.教育病人及家屬

資料來源：參考資料10

戒斷性頭痛的治療

預防MOH的病患因藥物戒斷產生的頭痛，預防藥物的選擇需根據原始頭痛的類型、藥物的副作用、共病症、病患的喜好及以往治療經驗。有些研究顯示某些藥物如valproic acid以及topiramate對慢性頭痛有預防效果。一項雙盲研究指出在MOH合併有慢性頭痛的病人，和使用安慰劑的對照組比較，給予目標每天100mg的topiramate(平均50-200mg/per day)有顯著減少頭痛的天數，但是副作用在topiramate組較對照組來得多(75% v.s 37%)^[22]。

戒斷治療的預後

MOH的預後通常與是否使用適合的戒斷治療有關，一年內復發率約為30%。大部份研究指出復發率與觀察時間長短通常無顯著的關係，有一研究顯示，觀察兩個月及一年，復發率皆為23%。另一研究顯示一年復發率為41%，4年復發率為44%^[23]。在一個多變項分析的研究指出，患者初次頭痛的頻率、ergotamine是否使用過量以及偏頭痛失能評估問卷分數(Migraine Disability Assessment, MIDAS)是可作為一年治療效果追蹤的預測因子。

行為治療

因為在藥物依賴的病患MOH的盛行率高達68%；而MOH病患也有高達78.8%的患者有藥物依賴性，因此MOH為一種依賴性行為，類似強迫症，病人無法控制他們想使用藥品的行為，因此治療MOH的病人除了使用藥物治療外，行為治療也是必要的^[13]。

結論

MOH需要有效的預防策略以及即早給予預防頭痛藥物和行為治療，同時戒斷藥品以及使用預防用藥可達到最好的效果。大部分病患門診治療即可，少部分需住院治療。目前仍然沒有證據指出何種藥物較適合MOH病人，仍需要更多不同預防性用藥的前瞻性研究，對於藥物及非藥物治療也需要更進一步研究。更重要的是治療醫師要有MOH病患有藥物依賴性及



類似強迫症的觀念，給予適當治療。民眾需要有警覺，初步的預防措施是不要過度使用急性頭痛時的用藥。

參考資料

1. Silberstein SD, Lipton RB, Sliwinski M: Classification of daily and near-daily headaches: field trial of revised IHS criteria. *Neurology* 1996; 47:871-5.
2. Lu SR, Fuh JL, Chen WT, Juang KD: Wang SJ. Chronic daily headache in Taipei, Taiwan: prevalence, follow-up and outcome predictors. *Cephalalgia*. 2001; 21:980-6.
3. Headache classification committee, Olesen J, Bousser MG et al: New appendix criteria open for a broader concept of chronic migraine.. *Cephalalgia* 2006; 26:742-6.
4. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS): The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition (beta version). *Cephalalgia* 2013; 33:629-808.
5. Stewart JT: Medication-overuse headache. *Continuum: Continuum (Minneapolis)*. 2012;18:807-22.
6. Straube A, Pfaffenrath V, Ladwig KH et al: Prevalence of chronic migraine and medication overuse headache in Germany-the German DMKG headache study. *Cephalalgia* 2010; 30:207-13.
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; 62:1540-4.
8. Aaseth K, Grande RB, Kvaener KJ, Gulbrandsen P, Lundqvist C, Russell MB: Prevalence of secondary chronic headaches in a population-based sample of 20-44 year-old persons. The Akershus study of chronic headache. *Cephalalgia* 2008; 28:705-13.
9. Wang SJ, Fuh JL, Lu SR et al: Chronic daily headache in Chinese elderly: prevalence, risk factors, and biannual follow-up. *Neurology* 2000; 54:314-9.
10. Evers S, Marziniak M: Clinical features, pathophysiology, and treatment of medication-overuse headache. *Lancet neurol* 2010; 9:391-401.
11. Katsarva Z, Diener HC, Limmroth V: Medication overuse headache. *Drug saf* 2001; 24:921-7.
12. Cupini LM, De Murtas M, Costa C et al: Obsessive-compulsive disorder and migraine with medication overuse headache. *Headache* 2009; 49:1005-13.
13. Fuh JL, Wang SJ, Lu SR, Juang KD: Does medication overuse headache represent a behavior of dependence? *Pain* 2005; 119:49-55.
14. Limmroth V, Katsarava Z, Fritsche G, Przywara S, Diener HC. Features of medication overuse headache following overuse of different acute headache drugs. *Neurology* 2002; 59:1011-4.
15. Savrun F, Goksan B, Savrun M, Sahin R, Sahin S: Cerebral blood flow changes in patients with probable medication-overuse headache. *Funct Neurol* 2008; 23:83-6.
16. Cevoli S, Mochi M, Scapoli C et al: A genetic association study of dopamine metabolism-related genes and chronic headache with drug abuse. *Eur J Neurol* 2006; 13: 1009-13.
17. Sarchielli P, Rainero I, Coppola F et al: Involvement of corticotrophin-releasing factor and orexin-A in chronic migraine and medication-overuse headache: findings from cerebrospinal fluid. *Cephalalgia* 2008; 28:714-22.
18. Vieira DS, Naffah-Mazzacoratti Mda G, Zukerman E, Senne Soares CA, Cavalheiro EA, Peres MF: Glutamate levels in cerebrospinal fluid and triptans overuse in chronic migraine. *Headache* 2007; 47: 842-7.



19. Fumal A, Laureys S, Di Clemente L et al: Orbitofrontal cortex involvement in chronic analgesic-overuse headache evolving from episodic migraine. *Brain* 2006; 129:543-50.
20. Schmidt-Wilcke T, Leinisch E, Straube A et al: Gray matter decrease in patients with chronic tension type headache. *Neurology* 2005; 65:1483-6.
21. Katsarava Z, Obermann M: Medication overuse headache. *Topics in pain management* 2013; 29:1-7.
22. 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.
23. Katsarava Z, Muessig M, Dzagnidze A, Limmoroth V, Diener HC, Limmoroth V: Medication overuse headache: rate and predictors for relapse in a 4 years prospective study. *Cephalalgia* 2005; 25:12-15.