약물과용두통의 해독치료전략

최윤주[a]·이승한[b]
예수병원 신경과[a], 전남대학교 의과대학 신경과학교실[b]

Detoxification strategy in patients with medication-overuse headache

Yunju Choi[a], Seung-Han Lee[b]
[a]Department of Neurology, Presbyterian Medical Center, Jeonju, Korea
[b]Department of Neurology, Chonnam National University College of Medicine, Chonnam National University Hospital, Gwangju, Korea

Medication-overuse headache (MOH) is a debilitating condition caused by overuse of medication intended for acute or symptomatic headache treatment. The prevalence of MOH is low, 1-2%. But it is very disabling. Treatment of MOH consists of withdrawing acute pain medication and prophylactic therapy. The success rate of detoxification is 50-70%, but relapse rate is high. Therefore, multi-disciplinary approaches are needed for detoxification of MOH.

Key Words: Medication-overuse headache, Treatment, Detoxification

약물과용두통(medication-overuse headache)은 긴장형두통이나 편두통처럼 흔하지 않지만 다른 두통보다 일상생활 능력 장애가 심하고 치료가 어려운 두통 중 하나이다. 약물과용두통의 유병률, 가장 흔한 과용 약물 등의 인구학적 특성은 각 나라별 약물의 전문의약품 포함 여부와 같은 의료정책에 따라 다른 것으로 알려져 있다.[1] 예를 들면, 트립탄이 일반의약품으로 되어 있는 나라의 경우는 이와 관련된 약물과용두통이 많으며 우리나라와 같이 트립탄이 전문의약품으로 되어 있는 나라의 경우는 트립탄 보다는 비스테로이드성진통소염제(nonsteroidal anti-inflammatory drugs; NSAIDs)나 아세트아미노펜(acetaminophen), 아편양 진통제(opioids)의 남용이 더 흔한 것으로 알려져 있다.[2-4] 대부분 연구에서 남성보다는 여성에서 흔히 발생하는 것으로 알려져 있으나 소수의 연구에서는 남성이 약간 더 많은 경향을 보이기도 한다.[1,5] 일반적으로 유병률은 1-2% 정도로 알려져 있으며 우리나라 연구에서는 0.5%로 다른 나라에 비해 약물과용두통의 유병률이 낮은 것으로 보고되었다.[6-8]

약물과용두통의 치료는 약물 중단과 예방치료를 통한 해독요법(detoxification)으로 나눈다. 치료자에 따라 해독요법을 하지 않은 경우도 있으나 많은 경우 근본적인 두통의 진단명 및 동반이환질환에 따라 해독요법을 시행한다.[9] 저자들은 약물과용두통의 진단기준을 알아보고 치료전략에 대해 살펴보고자 한다.

약물과용두통의 진단

과거 반동두통, 약물에 기인한 두통, 약물의존두통, 약물남용두통 등 다양한 이름으로 불렸던 약물과용두통은 국제두통분류를 통해 약물과용두통으로 통일되었다. 국제두통분류에 따르면 약물과용두통은 다른 원인이 없는 경우를 다 배제하고 진단하는 진단명이 아니라 정해진 기간 이상 급성기 두통치료 약물 사용이 있을 경우 쉽게 진단할 수 있다. 예를 들면, 편두통 진단기준에 합당하면서 약물과용두통의 진단기준에 맞는 약물 사용이 있을 경우 환자의 진단은 편두통 및 약물과용두통으로 진단한다. 따라서 약물과용두통의 진단은 근본적

Yunju Choi, MD
Address: Department of Neurology, Presbyterian Medical Center, 365, Seowonro, Wansangu, Jeonju 54987, Korea
Tel: +82-63-227-7817 Fax: +82-63-227-7817
E-mail: neurologist16@gmail.com

인 두통에 대한 진단까지 병행해야 한다. 근본적인 두통의 진단은 향후 예방치료 약물 결정에 매우 중요하다.[10,11]

약물과용두통은 한달에 15일 이상 두통을 호소하며, 이러한 두통은 3개월 이상 지속되는 일반적인 만성두통의 진단기준을 만족해야 한다. 이 기간동안 약물의 종류에 따라 한달에 10일 이상, 혹은 15일 이상 규칙적으로 급성기 통증 조절 약물을 사용하였을 경우 진단할 수 있다. 아세트아미노펜이나 NSAIDs의 경우는 한달에 15일 이상, 그 외 트립탄, 에르고타민, 아편양 진통제, 복합 진통제 등의 경우는 한달에 10일 이상 사용하였을 경우 약물과용두통이라고 진단할 수 있다(Table 1).[10,11]

약물과용두통의 병태생리

약물과용두통의 병태생리는 명확하지 않다. 안지오텐신전환효소 다양성(angiotension-converting enzyme polymorphism), 세로토닌 이동체(serotonin transporter)의 다양성 등 유전적인 이상부터 신경세포 과흥분(neuronal hyperexcitability), 급성기 통증 조절 약물에 의한 신경전달물질의 상호작용 등 다양한 생화학적 병태생리에 대한 연구가 있다. 약물과용두통 환자에서 우울증, 불안 등이 많은 것을 볼 때 신경정신과적 병태생리도 관여하는 것으로 알려져 있다. 최근 영상학적 연구에서 약물과용두통에서 중뇌, 시상, 선조체의 회질 증가, 전두엽의 회질 감소 등이 있다는 보고도 있고 핵의학적 검사에서 시상, 전두엽, 섬엽, 두정엽 등에서 대사저하가 있다는 연구도 있다. 신경정신과적 문제가 이와 연관있을 것으로 판단되지만 약물과용두통과의 구체적인 관련성에 대한 연구가 필요하다.[12]

약물과용두통의 위험인자

많은 연구에서 불안이나 우울과 같은 신경정신과적 병력이 있는 환자에서 약물과용두통이 많이 발생하는 것으로 알려져 있다. 그 외에도 대사증후군, 일상 활동이 적은 경우, 흡연 등 역시 위험인자이다(Table 2).[13-15] 카페인 복용은 과도할 경우 약물과용두통의 위험인자로 작용하는 경향을 보이나 치료 경과 및 예후에서는 커피 복용량이 적은 환자가 오히려 좋지 않은 결과를 보였다.[16,17]

약물과용두통의 치료

약물과용두통의 치료는 과용하고 있는 약물의 중단과 예방치료를 통한 해독요법을 병행하거나, 예방치료 없이 과용 약

Table 2. Risk factors for medication-overuse headache, strong to weak.

Metabolic syndrome
Medications: Tranquillizers
Anxiety or depression
Physical inactivity
Medications: Opioids
Female
Low educational level
Chronic musculoskeletal complaints
Age (< 50 years)
Smoking
Gastrointestinal complaints

Table 1. Steps for diagnosis of medication-overuse headache

First step	Headache occurring on ≥ 15 days/month in a patient with a pre-existing headache disorder
Second step	Regular overuse for > 3 months of one or more drugs that can be taken for acute and/or symptomatic treatment of headache
Third step	Regular intake on ≥ 10 days/month Ergotamine-overuse headache Triptan-overuse headache Opioid-overuse headache Combination-analgesic-overuse headache Medication-overuse headache attributed to multiple drug classes not individually overused Medication-overuse headache attributed to unverified overuse of multiple drug classes
	Regular intake on ≥ 15 days/month Acetaminophen Aspirin Other NSAIDs

물 중단만 하는 경우로 나눌 수 있다. 과용 약물을 중단할 때는 서서히 중단하는 방법과 바로 중단하는 방법이 있는데 바로 중단하는 경우는 대증적 요법을 사용하거나 과용 약물이 아닌 통증 조절 약물을 사용할 수 있다. 예를 들면 트립탄에 의한 약물과용두통 환자의 경우는 나프록센과 같은 반감기가 긴 NSAIDs를 단기간 사용하여 가교치료(bridging therapy)를 할 수 있다. 다른 방법으로 스테로이드나 메토클로프라미드, 벤조디아제핀과 같은 약물을 1-2주간 사용해 볼 수 있다. 예방치료를 병행하는 경우에도 이러한 가교치료를 시도할 수 있다. 해독치료 중에는 환자에 대한 지지와 교육이 필요하며 급성기 통증 조절 약물을 주 2회이상 사용하지 않도록 한다. 필요에 따라 입원하여 해독치료를 시행해 볼 수 있다(Fig.).

예방치료 약물은 기저 두통에 따라 다르다. 편두통의 경우는 보툴리늄독소, 토피라메이트(topiramate), 발프로산(valproic acid), 프로프라놀롤(propranolol) 등을 선호하며, 긴장형두통의 경우는 삼환계항우울제(tricyclic antidepressant)를 고려한다. 신경정신과적 문제가 있는 경우 세로토닌 선택 흡수억제제(selective serotonin reuptake inhibitor)를 사용하기도 한다.[9]

보툴리늄독소에 의한 예방치료는 다른 예방약물에 비해 월등히 급성기 통증 조절 약물 사용을 줄인 것으로 나타났다. 또한 두통일, 편두통일, 중등도/중증의 두통일 감소의 효과를 보인다.[18,19] 토피라메이트의 경우는 유럽연구에서는 75%(대조군 52%), 미국연구에서는 55.8%(대조군 55.2%)의 치료 효과를 보여 좀더 대단위 연구가 필요하다.[20,21]

약물 중단만 한 경우와 예방치료를 병행한 경우 모두 두통일 및 진통제 사용을 줄였으나 예방치료를 병행한 경우 두통 발생시 통증지속시간이 더 짧았다. 일반적으로 약물을 급격히 중단하고 가교치료와 예방치료를 병행하는 방법을 선호한다. 그러나 사용 약물 및 구체적인 해독치료 전략은 전문가마다 다르며 아직 정립된 지침은 없다(Table 3). 해독치료의 효과는 기저 두통이 편두통이거나 트립탄 과용두통인 경우 예후가 좋다. 반면 트립탄 과용두통이 아닌 경우와 우울 및 불안이 동반되는 경우는 해독치료 효과가 떨어지는 것으로 알려져 있다.

해독률은 57-100%까지 다양하며 예방치료에도 불구하고 0-45%의 재발률을 보이므로 약물과용두통은 의사, 간호사, 임상심리사 등 다양한 인력을 통한 다각적 접근이 필요하며 지속적인 관리가 필요하다.[9]

해독 치료 후 예후에 영향을 미치는 인자는 기저 두통의 종류, 과용한 약물의 종류, 신경정신과적 병력 동반 여부, 사회경제적 능력 등 다양한 요인이 있다. 긴장형두통에 비해 편두통이 기저 두통인 경우 예후가 좋다. 두통 병력이 오래되거나 잦은 빈도의 두통 등도 예후에 영향을 미친다. 트립탄 남용 두통의 경우 해독치료에 효과가 좋다. 건강염려증, 우울, 강박적 성격, 공포심이 동반된 경우 약물 중단이 어렵다. 또한 미혼, 무직, 커피 섭취가 적은 경우, 흡연, 과도한 음주 역시 재발의 위험인자이다. 수면의 질이 낮은 경우 역시 불량한 예후를 보인다(Table 4).[9,16]

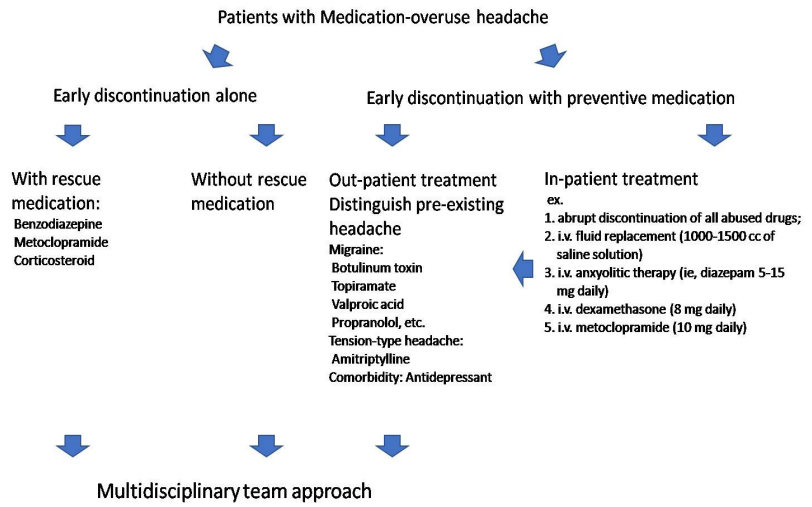

Figure. Detoxification strategy for medication-overuse headache[9,22]

결 론

우리나라 의료환경을 볼 때 마약류나 트립탄보다는 아세트아미노펜, NSAIDs, 복합제 등의 과도한 사용으로 발생한 약물과용두통이 많을 것으로 판단된다. 또한 이러한 약제 사용이 용이하므로 약물과용두통에 대한 해독요법을 시행할 때 실패하는 경우를 많이 경험한다. 따라서 약물과용두통을 치료할 때 예방적인 약물 치료뿐만 아니라 정서적 지지와 다른

Table 3. Examples of detoxification strategy from the Cleveland Clinic Manual[23]

Detoxification strategy
Four simple rules to prevent rebound • Use migraine-specific treatments (Triptans) in the absence of vascular disease for acute treatment of episodic migraine. NSAIDs can be added for synergy and will sometimes work in monotherapy • Keep acute treatment days to ≤ 2 days/week. • Add prophylactic mediation at 10 headache days/month or > 2 acute treatment days per week. Consider prevention when headache frequency appears to be climbing and is in the 6-10 day/month range • Do not use opioids as acute treatments for migraine. Neither occasionally nor repeatedly

Education of the patients with medication-overuse headache
• Differentiate overuse, abuse, dependence, and addiction, and reassure the patient (when appropriate) that they are not being accused of being a drug abuser or addict
• Manage expectations
  • Improvements require time
  • Treatment dose not eliminate migraine. Rather, it reduces daily headache, and may reduce frequency, severity, and duration of acute migraine attacks
  • Headaches may get worse for several weeks before they get better
• Explain importance of sticking to the program and long-term follow-up
• Arrange for follow-up visits
• Educate family and significant others to enhance support
• Insist on patient commitment to the program. Allow patients to leave and explore other alternatives if they are not fully invested
• There is no spontaneous remission from rebound

Treatment strategy example: Conventional outpatient slow wean with slow addition of preventive medications
• Slow taper of rebound medications and caffeine over about 4-6 weeks
• Begin onabotulinumtoxin A 155 unit q 3 months
• Add preventive medications slowly over the same 4-6 weeks
  • Tricyclic antidepressants (amitriptyline, nortriptyline)
  • Beta-blockers (propranolol)
  • Antiepileptics (topiramate, valproate)
• Set a quit date, generally in week 4. Following this date, the patient should no longer treat low-level headaches with the previously overused rebound medication or the newly provided acute migraine-specific medication
• Provide migraine-specific acute treatment for severe migraines, max. 2 days per week. Never use the same medication that is being weaned, and if possible, change classes of acute medication
• In difficult weans, a steroid course can put a patient over the hump

Treatment strategy example: Abrupt discontinuation with Bridge therapy
• Abrupt termination of acute rebound medications
• Initiate a therapeutic bridge therapy for 7-10 days
  • NSAIDs (not good options in patients in NSAIDs medication-overuse headache)
  • Nabumetone: 750 mg per day
  • Naproxen: 500 mg bid
  • Steroids
  • Dexamethasone 5 mg bid for 4 days, qd for 4 days
  • Prednisone: 80 mg qd(days 1 and 2), 60mg qd(days 3 and 4), 40 mg qd (days 5-7)
  • Triptans (not good options in triptan medication-overuse headache)
  • Sumatriptan 25 mg tid for 10 days or until the patient is 24 hour headache-free, whichever comes first
  • Naratriptan 2.5 mg bid for 1 week
• Prevention therapy: beginning on a day 1

Table 4. Negative prognostic factors after discontinuation therapy

Primary headache type: tension-type headache
Simple and combination analgesics overuse
Opioid overuse
Hypochodriasis, depression, paranoia, fears, anxiety
Unmarried, unemployed, less frequent consumption of coffee, smoking, alcohol
Baseline headache severity: long duration, higher frequency, severe intensity
Poorer self-reported sleep quality

전문가와 함께 다각적 접근이 필요하다.

References

1. Westergaard ML, Munksgaard SB, Bendtsen L, Jensen RH. Medication-overuse headache: a perspective review. *Ther Adv Drug Saf* 2016;7:147-158.
2. von Euler M, Keshani S, Baatz K, Wettermark B. Utilization of triptans in Sweden; analyses of over the counter and prescription sales. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2014;23:1288-1293.
3. Tfelt-Hansen P, Steiner TJ. Over-the-counter triptans for migraine : what are the implications? *CNS Drugs* 2007;21:877-883.
4. Meskunas CA, Tepper SJ, Rapoport AM, Sheftell FD, Bigal ME. Medications associated with probable medication overuse headache reported in a tertiary care headache center over a 15-year period. *Headache* 2006;46:766-772.
5. Shahbeigi S, Fereshtehnejad SM, Mohammadi N, Golmakani MM, Tadayyon S, Jalilzadeh G, et al. Epidemiology of headaches in Tehran urban area: a population-based cross-sectional study in district 8, year 2010. *Neurol Sci* 2013;34:1157-1166.
6. Castillo J, Muñoz P, Guitera V, Pascual J. Kaplan Award 1998. Epidemiology of chronic daily headache in the general population. *Headache* 1999;39:190-196.
7. Scher AI, Stewart WF, Liberman J, Lipton RB. Prevalence of frequent headache in a population sample. Headache 1998;38:497-506.
8. Park JW, Moon HS, Kim JM, Lee KS, Chu MK. Chronic daily headache in Korea: prevalence, clinical characteristics, medical consultation and management. *J Clin Neurol* 2014;10:236-243.
9. Chiang CC, Schwedt TJ, Wang SJ, Dodick DW. Treatment of medication-overuse headache: A systematic review. *Cephalalgia* 2016;36:371-386.
10. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS). The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition (beta version). *Cephalalgia* 2013;33:629-808.
11. Westergaard ML, Hansen EH, Glümer C, Olesen J, Jensen RH. Definitions of medication-overuse headache in population-based studies and their implications on prevalence estimates: a systematic review. *Cephalalgia* 2014;34:409-425.
12. Diener HC, Holle D, Solbach K, Gaul C. Medication-overuse headache: risk factors, pathophysiology and management. Nat Rev Neurol 2016;12:575-583.
13. Hagen K, Linde M, Steiner TJ, Stovner LJ, Zwart JA. Risk factors for medication-overuse headache: an 11-year follow-up study. The Nord-Trø ndelag Health Studies. Pain 2012;153:56-61.
14. Scher AI, Lipton RB, Stewart WF, Bigal M. Patterns of medication use by chronic and episodic headache sufferers in the general population: results from the frequent headache epidemiology study. *Cephalalgia* 2010;30:321-328.
15. He Z, Dong L, Zhang Y, Kong Q, Tan G, Zhou J. Metabolic syndrome in female migraine patients is associated with medication overuse headache: a clinic-based study in China. *Eur J Neurol* 2015;22:1228-1234.
16. Sances G, Galli F, Ghiotto N, Allena M, Guaschino E, Frustaci A, et al. Factors associated with a negative outcome of medication-overuse headache: a 3-year follow-up (the 'CARE' protocol). *Cephalalgia* 2013 ;33:431-443.
17. Sances G, Ghiotto N, Galli F, Guaschino E, Rezzani C, Guidetti V, et al. Risk factors in medication-overuse headache: a 1-year follow-up study (care II protocol). Cephalalgia 2010;30:329-336.
18. Rossi P, Di Lorenzo C, Faroni J, Cesarino F, Nappi G. 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;26:1097-1105.
19. Aurora SK[1], Winner P, Freeman MC, Spierings EL, Heiring JO, DeGryse RE, VanDenburgh AM, Nolan ME, Turkel CC. OnabotulinumtoxinA for treatment of chronic migraine: pooled analyses of the 56-week PREEMPT clinical program. *See comment in PubMed Commons belowHeadache* 2011;51:1358-1373.
20. Diener HC, Bussone G, Van Oene JC, Lahaye M, Schwalen 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* 2007l;27:814-823.
21. Silberstein SD, Lipton RB, Dodick DW, Freitag FG, Ramadan N, Mathew N, et al. Efficacy and safety of topiramate for the treatment of chronic migraine: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Headache* 2007;47:170-180.
22. Trucco M, Meineri P, Ruiz L, Gionco M; Gruppo Neurologico Ospedaliero Interregionale per lo Studio delle Cefalee (Neurological Hospital Interregional Group for the Study of Headaches). Medication overuse headache: withdrawal and prophylactic therapeutic regimen. *Headache*

2010;50:989-997.
23. Tepper SJ, Tepper DE. *The Cleveland Clinic Manual of Headache Therapy*. 2nd ed. Springer International Publishing Switzerland, 2014:197-211.