

Evaluation of the Comparative Effectiveness of Three Therapeutic Drug Regimens in the Treatment of Medication Overuse Headache in the Patients with Headache

Afshin chehreghani¹, Davoud Vahabzadeh², Leila Hassani³, Rahim Baghei⁴, Arash Mosarrezaii Aghdam⁵

1. Neurology resident, Neurology department, Medical College, Urmia University of Medical Sciences, Urmia, Iran. ORCID ID: 0000-0003-0749-9716

2. Assistant Professor, Nutrition & Biochemistry Department, Medical Collage, Ilam University of Medical Sciences, Ilam, Iran. ORCID ID: 0000-0002-4598-6438

3. General Practitioner, Emam Khomei Hospital, Medical College, Urmia University of Medical Sciences, Urmia, Iran. ORCID ID: 0000-0001-9447-9080

4. Associate Professor of Nursing Management, Patient Safety Research Center, Urmia University of Medical Sciences, Urmia, Iran. ORCID ID: 0000-0002-8172-7994

5. Associate professor of neurological diseases, Patient Safety Research Center, Urmia University of Medical Sciences, Urmia, Iran., (Corresponding author), Tel+98443469931, E-mail: arashmosarrezaii@gmail.com, ORCID ID: 0000-0003-0805-2318

ABSTRACT

Background and Aim: Medication overuse headache (MOH) is the second leading cause of chronic headaches. This study aimed to compare the efficacy of three medication regimens in the treatment of MOH in the patients referring to the neurology clinic of Imam Khomeini Hospital in Urmia in 2018.

Materials and Methods: This was a randomized clinical trial. Participants in this study selected from MOH patients referring to neurology clinic of Imam Khomeini Hospital in Urmia from Feb to Aug 2018. Our study included 60 patients. Patients were randomly assigned to one of the following 3 groups; prednisolone, celecoxib or a combination of both medications. The duration of treatment was 15 days for all the patients. At the end of the study period, the patients provided the information in regard to the severity, duration, and the number of headache days.

Results: The mean duration of headache was 3.55 ± 1.58 months. Gender had no significant relationship with age and the duration of headache. The mean values for severity of headache were 8.2 ± 0.71 , 2.33 ± 0.84 and 2.3 ± 0.95 at the first, second and third visits respectively. The mean values for severity of headache at first visit were higher in the patients receiving celecoxib compared to those in the other two treatment groups. At the second and third visits, the mean values for severity of headache were lower in the patients receiving combination therapy. Difference between the scores of severity of headache at the first visit was higher than those at the second and third visits in the combination group which indicated greater effect of this treatment regimen on reducing the severity of the headache compared to the other treatment groups.

Conclusion: All three-treatment regimens were effective in reducing headaches, but the combination regimen was more effective. Both celecoxib and prednisolone had beneficial effects on reducing the severity of headache, but celecoxib was more effective.

Keywords: Celecoxib, Prednisolone, Medication overuse, Headache

Received: Aug 13, 2019

Accepted: Feb 4, 2020

How to cite the article: Chehreghani A, Vahabzadeh D, Hassani L, Baghei R, Mosarrezaii A. Evaluation the comparative effect of three therapeutic drug regimens for the treatment of medication overuse headache in patients with headache. SJKU. 2020;25 (3):106-117.

Copyright © 2018 the Author (s). Published by Kurdistan University of Medical Sciences. This is an open access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution-Non Commercial License 4.0 (CCBYNC), where it is permissible to download, share, remix, transform, and buildup the work provided it is properly cited. The work cannot be used commercially without permission from the journal

بررسی تاثیر سه رژیم دارویی در درمان سردرد ناشی از مصرف زیاد مسکن در بیماران دارای سردرد

افشین چهره قانی^۱، داود وهاب زاده^۲، لیلا حسنی^۳، رحیم بقایی^۴، آرش موسی الرضایی اقدام^۵

۱. رزیدنت داخلی اعصاب، گروه داخلی اعصاب، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی ارومیه، ارومیه، ایران. کد ارکید: ۰۰۰۰-۰۰۰۳-۰۷۴۹-۹۷۱۶
۲. استادیار تغذیه، گروه تغذیه و بیوشیمی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی ایلام، ایلام، ایران. کد ارکید: ۰۰۰۰-۰۰۰۲-۴۵۹۸-۶۴۳۸
۳. پزشک عمومی، بیمارستان امام خمینی ارومیه، دانشگاه علوم پزشکی ارومیه، ارومیه، ایران. کد ارکید: ۰۰۰۰-۰۰۰۱-۹۴۴۷-۹۰۸۰
۴. دانشیار مدیریت پرستاری، مرکز تحقیقات ایمنی بیمار، دانشگاه علوم پزشکی ارومیه، ارومیه، ایران. کد ارکید: ۰۰۰۰-۰۰۰۲-۸۱۷۲-۷۹۹۴
۵. دانشیار داخلی اعصاب، مرکز تحقیقات ایمنی بیمار، دانشگاه علوم پزشکی ارومیه، ارومیه، ایران (نویسنده مسئول)، تلفن: ۰۴۴۳۴۶۹۹۳۱، پست الکترونیک: Arashmosarrezaei@umsu.ac.ir، کد ارکید: ۰۰۰۰-۰۰۰۳-۰۸۰۵-۲۳۱۸

چکیده

زمینه و هدف: سردرد ناشی از مصرف بیش از اندازه داروی مسکن (Medication Overuse Headache) دومین علت سردردهای مزمن می‌باشد. این مطالعه با هدف بررسی مقایسه تاثیر سه رژیم دارویی در درمان سردرد ناشی از MOH در بیماران مراجعه کننده به درمانگاه نورولوژی بیمارستان امام خمینی ارومیه در سال ۱۳۹۷ انجام گرفت.

مواد و روش‌ها: این مطالعه به صورت کارآزمایی بالینی تصادفی اجرا شد. افراد شرکت کننده در مطالعه از میان بیماران MOH مراجعه کننده به درمانگاه نورولوژی بیمارستان امام خمینی ارومیه در سال ۱۳۹۷ واجد شرایط ورود به مطالعه انتخاب شدند. در این مطالعه ۶۰ بیمار مورد بررسی قرار گرفتند. بیماران به طور تصادفی در یکی از سه گروه درمان با پردنیزولون و سلکسیب (Celecoxib) یا ترکیبی از این دو قرار گرفتند. طول دوره درمانی برای بیماران ۱۵ روز بود، که در پایان زمان تعیین شده از تمام بیماران به صورت حضوری پرسشگری به عمل آمد و در مورد متغیرهای هدف شامل شدت، مدت و تعداد روزهای ابتلا به سردرد سوال شد.

یافته‌ها: میانگین مدت سردرد $1/58 \pm 3/55$ بود. ارتباط معنی داری بین جنسیت با سن و مدت سردرد وجود نداشت. میانگین شدت سردرد در ویزیت اول $8/71 \pm 0/71$ و در ویزیت دوم $2/33 \pm 0/84$ و در ویزیت سوم $2/30 \pm 0/95$ بود. میانگین شدت سردرد در ویزیت اول در بیمارانی که داروی سلکوکسیب دریافت کرده بودند به نسبت بالاتر از دو گروه درمانی دیگر بود، ولی در ویزیت دوم و سوم میانگین شدت سردرد در بیمارانی که داروی ترکیبی دریافت کرده بودند، از دو گروه درمانی پایین تر بود. اختلاف شدت سردرد ویزیت اول با ویزیت دوم و سوم در افرادی که داروی ترکیبی دریافت کرده بودند، از دو گروه درمانی دیگر بیشتر بود که نشان دهنده تاثیرگذاری بیشتر در کاهش شدت سردرد نسبت به دو گروه دیگر است.

نتیجه گیری: هر سه گروه درمانی در کاهش سردرد موثر هستند، ولی تاثیر داروی ترکیبی بیش تر از زمانی است که دو دارو به صورت جدا داده شود. بین دو داروی سلکوکسیب و پردنیزولون هر دو در کاهش شدت سردرد موثر هستند، ولی سلکوکسیب تاثیر بیشتری نسبت به پردنیزولون دارد.

کلمات کلیدی: سلکوکسیب، پردنیزولون، مصرف زیاد مسکن، سردرد

وصول مقاله: ۹۸/۵/۲۲ اصلاحیه نهایی: ۹۸/۱۱/۱۳ پذیرش: ۹۸/۱۱/۱۵

مقدمه

سردرد ناشی از سوء مصرف دارو (MOH: Medication Overuse Headache) که با نام دیگر سردردهای برگشتی ناشی از مسکن (Analgesic Rebound Headache) خوانده می‌شود، در حدود ۲-۱ درصد جمعیت کل بیماران و ۵۰ درصد بیماران دارای سردرد مراجعه کننده به کلینیک های درد دیده می‌شود (۱،۲). سردرد ناشی از مصرف بیش از حد داروها وضعیتی است که درمان خود سردرد علت آن است. وقتی یک شخص با سردرد به مصرف انواع مسکن به صورت مکرر رو می‌آورد، اینکار وی منجر به بدتر شدن سردرد و افزایش چرخه سردرد می‌شود. احتمال استفاده بیش از حد دارو به عنوان یک علت سردرد غالباً توسط بیماران و متخصصان سلامت نادیده گرفته می‌شود، که یک مشکل عمده سلامت می‌باشد. داده‌های اپیدمیولوژیک نشان می‌دهد که تا ۴٪ از مردم برای درمان بعضی سردردها مثل میگرن و سردردهای تنشی استفاده بیش از حد مسکن و داروهای دیگر می‌نمایند (۳). این نوع سردرد به سردردی اطلاق می‌شود که بیش از ۱۵ روز در ماه و برای حداقل سه ماه متوالی طول کشیده باشد و به دنبال مصرف هر نوع مسکنی که برای کاهش درد استفاده شده باشد، ایجاد گردد. از جمله راه‌های درمان آن قطع مصرف داروی و پردنیزولون یا توانبخشی مسکن مسبب سردرد توسط بیمار است (۴). از جمله راه‌های دیگر استفاده از داروهایی مثل سلکو کسب با نوروفیدبک تراپی است، بیماران در محدوده تعریف S بیشتر بیماران با میگرن یا سردرد تنشی راجعه و یا بیمارانی هستند که انواع مسکن را برای درمان بیماری‌های دیگر از جمله آرتریت استفاده می‌کنند. دسته دیگر بیماران در معرض خطر بیمارانی هستند که استعداد خانوادگی و ژنتیکی برای بروز سردرد دارند (۵،۶). تظاهرات بالینی در بیماران MOH ممکن است در طی گذشت زمان تغییر کند و اغلب در بین بیماران مختلف به صورت متفاوت ظاهر می‌شود (۷). هر چند فاکتورهای متعددی برای بروز آن گزارش شده است که شامل

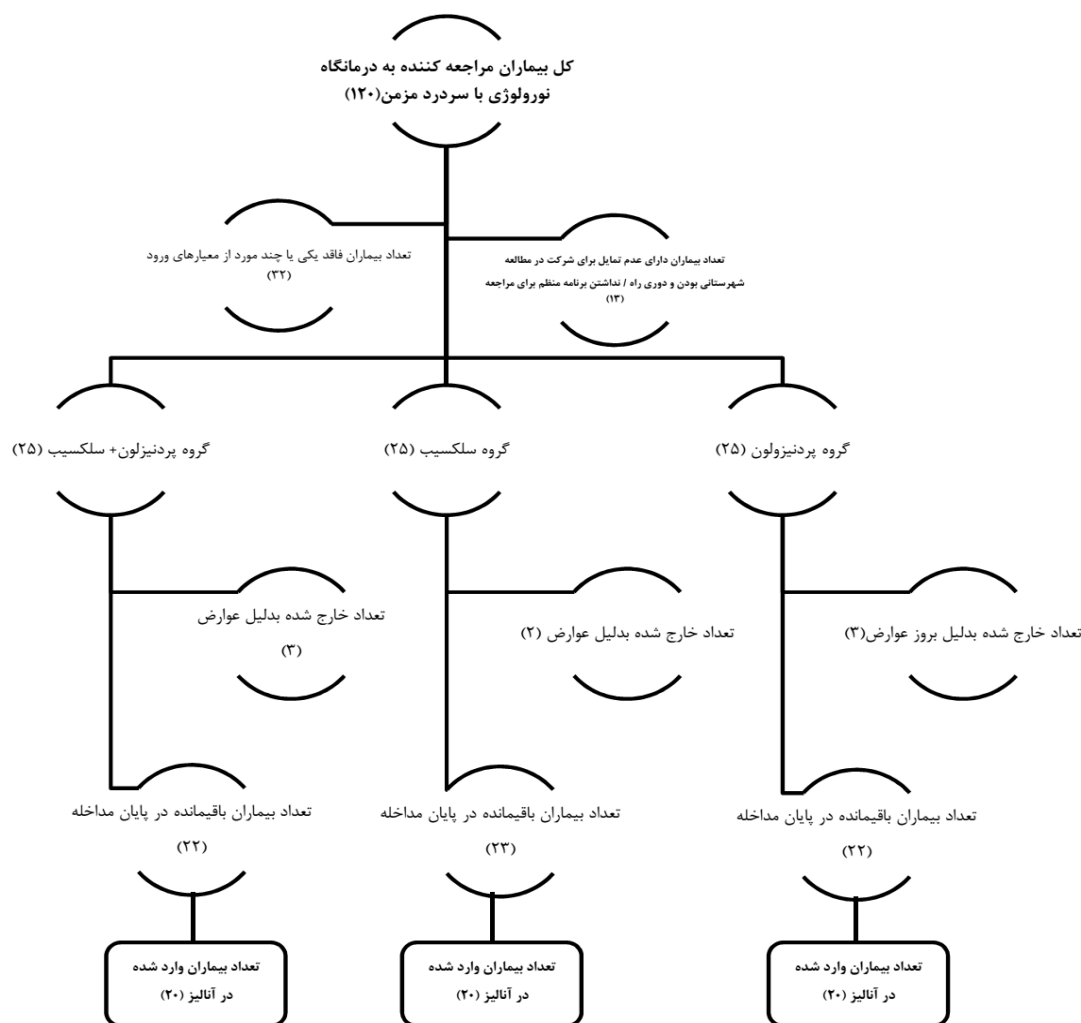
فاکتورهای ژنتیکی، حساسیت‌های سیستم عصبی مرکزی (Central sensitization) و فاکتورهای زیست رفتاری (Bio-behavioral) می‌باشند اما مکانیزم دقیق بروز MOH هنوز مشخص نیست (۵، ۸-۱۰).

از جمله راه کارهای درمان آن قطع مصرف داروی مسکن عامل سردرد است. در دوره محرومیت بیمار از مصرف داروهای مسکن، پروتکل درمانی که برای درمان سردرد استفاده می‌شود، تحت عنوان درمان دوره محرومیت (Withdrawal treatment) خوانده می‌شود. این مدت زمان بر حسب داروی مسبب سردرد متفاوت است (۱۱). داروهای مورد استفاده در دوره محرومیت شامل کورتیکو-استروئیدها، دی هیدروارگوتامین، تریپتان ها می‌باشند و از آنجاییکه معمولاً سردردهای مکرر و یا مزمن موجب مصرف بیش از حد مسکن می‌شوند، شروع درمان پروفیلاکتیک برای سردرد مصرف بیش از حد دارو طی هفته اول پیشنهاد شده است. در اغلب مطالعات انجام شده در مورد داروهای موثر در دوره محرومیت، کورتیکواستروئیدها به عنوان پایه درمانی به صورت منفرد و یا در مقایسه با داروهای دیگر مورد بررسی قرار گرفته و اثر درمانی آن سنجیده شده است (۵، ۱۲). اخیراً مطالعات مصرف دو دسته داروی با عملکرد متفاوت را در کاهش سردرد مورد مطالعه قرار داده‌اند (۱۵-۱۳، ۱۱). این دو دارو سلوکسیب و پردنیزولون می‌باشند که مکانیزم پیشنهادی برای نقش آنها در کاهش درد به شرح زیر در مطالعات مختلف عنوان شده است. سلوکسیب یک مهارکننده آنزیم سیکلو اکسیژناز ۲ (COX2) می‌باشد که به خانواده NSAIDs تعلق دارد. آنزیم سیکلو اکسیژناز ۲ مسئول تولید پروستاگلاندین هایی است که عامل ایجاد درد می‌باشند. سلوکسیب به طور اختصاصی COX2 را مهار می‌کند، به طوریکه تأثیری روی COX1 ندارد. در صورتیکه سایر مسکن ها مانند آسپرین و بروفن هم COX1 و هم COX2 را مهار می‌کنند. مهار COX1 با عوارض جانبی مانند زخم و خونریزی دستگاه

مواد و روش‌ها

این مطالعه به صورت کارآزمایی بالینی تصادفی اجرا شد. افراد شرکت‌کننده در مطالعه از میان بیماران مراجعه‌کننده به یک درمانگاه نورولوژی بیمارستان امام خمینی ارومیه در سال که مبتلا به سردرد بودند انتخاب شدند. بیماران شناسایی شده تحت عنوان MOH با استفاده از پرسشنامه مربوطه براساس معیارهای ورود به مطالعه وارد مطالعه شد. معیارهای ورود به مطالعه شامل موارد زیر بود: سن ۵۰-۱۸ سال، بیماران با سردرد ≤ 15 روز در ماه، سابقه استفاده منظم از یک یا چند داروی درمان سمپتوماتیک بیشتر از سه ماه شامل ارگوتامین، ترکیب داروهای آنالژژیک (ساده و ترکیبی)، تریپتان‌ها و مخدرها (بیشتر از ۱۰ روز در ماه بیش از ۳ ماه منظم) یا داروهای آنالژژیک ساده مانند استامینوفن یا NSAIDs (۱۰ روز در هر ماه در سه ماه منظم)، سردردی که طی سوء مصرف خوسرانه دارو پیشرفت کند یا به صورت مشخص بدتر شود، نداشتن بیماری روحی-روانی، حامله نبودن، نداشتن سابقه یا بیماری قلبی شناسایی شده، عدم ابتلا به اختلالات پلاکتی، نداشتن دیابت و سکته‌ی قلبی (MI). بیماران در صورت عدم مراجعه جهت انجام پیگیری‌های تعیین شده و یا قطع خودسرانه دارو از مطالعه خارج شدند. تعیین حجم نمونه بر اساس مطالعات قلبی، بر اساس میانگین شدت سردرد گزارش شده در آن مطالعات و با در نظر گرفتن احتمال ریزش ۱۰ درصدی بیماران برای هر گروه ۲۵ نفر در نظر گرفته شد (۱۵، ۱۱). از آنجا که از همان ابتدای مطالعه در پروپوزال نیز تعریف شده که سعی شود در پایان دوره مداخله در هر گروه حتماً ۲۰ نفر باقی بماند و گروه‌ها با حجم یکسان مقایسه گردند، در پایان دوره مطالعه چک شد که حتماً برای هر گروه ۲۰ نفر وارد شده باشد. شکل شماره ۱ فرآیند اختصاص بیماران به گروه‌ها را نشان می‌دهد.

گوارش مرتبط است (۱۳، ۱۱). داروی دوم پردنیزولون است. یکی از مکانیزم‌های پیشنهاد شده برای تاثیر پردنیزولون در کاهش درد اثر قوی ضد التهابی آن است. مکانیزم پیشنهادی دوم برای تاثیر آن در تسکین درد، تاثیر آن در تحریک سیستم اندوژنیک تولید شبه مخدرها (Opiates) است. مطالعات نشان داده‌اند که مصرف پردنیزولون با افزایش سطح پلاسمایی مت‌انکفالین‌ها در پلاسما و نوتروفیل‌ها همراه است. مکانیزم دیگری که برای تاثیر کورتیکواستروئیدها در کاهش درد پیشنهاد شده، کاهش سطح پلاسمایی هیستامین می‌باشد. هیستامین از مدت‌ها قبل به عنوان یکی از عوامل در پاتوژنز درد مطرح است، که سطح آن در سردردها بالا می‌رود. پیشنهاد شده داروهای کورتیکواستروئیدی ممکن است سطح هیستامین را با مهار فعالیت آنزیم هسیتیدین دکربوکسیلاز کاهش دهند. این آنزیم، آنزیم اساسی در سنتز هیستامین است (۱۴). استفاده از داروهای ایمن تر با کارآیی و اثربخشی مناسب به عنوان راهکارهای جایگزین برای درمان سردرد ناشی از مصرف بیش از حد داروی مسکن در این بیماران مدنظر است. از آنجایی که داروی سلکوکسیب هنوز به صورت گسترده‌ای به عنوان یک داروی مسکن در درمان سردرد مزمن توسط بیماران مورد مصرف بی رویه قرار نگرفته است، ممکن است سیستم عصبی نسبت به آن حساسیت داشته و پاسخ دهی سردرد فرد پس از مصرف این دارو مناسب باشد (۱۵). بنابراین مطالعه حاضر با هدف مقایسه تاثیر سه رژیم دارویی در درمان سردرد ناشی از مصرف زیاد مسکن در بیماران مراجعه‌کننده به درمانگاه نورولوژی بیمارستان امام خمینی ارومیه در سال ۱۳۹۷ نورولوژیک انجام شد.



شکل ۱. دیاگرام فرآیند ورود افراد به مطالعه

است. بیمار با توجه به شدت سردرد خود یکی از آنها را انتخاب می کرد، که معادل یکی از اعداد می بود. بیماران به طور تصادفی در یکی از سه گروه پردنیزولون و سلکوکسیب (Celecoxib) یا ترکیبی از این دو قرار گرفتند و در مطالعه ای ما ۶۰ بیمار با سردرد مزمن مورد بررسی قرار گرفت که به سه گروه تقسیم شدند. روش تصادفی سازی بدین شکل بود که برای هر گروه تعداد ۱۰ عدد شماره داخل یک پاکت برای مردان و ۱۰ عدد داخل پاکت دیگر برای زنان نزد منشی درمانگاه قرار گرفت (جمعاً ۲۰ پاکت برای هر گروه). منشی درمانگاه به ترتیب برای

بیماران پس از دریافت اطلاعات در خصوص نحوه استفاده از دارو، دوره درمانی، تکمیل رضایت نامه کتبی و آگاهانه وارد مطالعه شدند. ارزیابی شدت سردرد در هر مرحله با استفاده از مقیاس سنجش بینایی آنالوگ (VAS) صورت گرفت. در این ابزار که شدت درد از ۰ تا ۱۰ درجه بندی شده، بیمارانی که سواد بالاتر از ابتدایی داشتند و قادر به درجه بندی شدت سردرد خود با استفاده از اعداد بودند، در این فاصله عددی را برای ارزیابی شدت سردرد خود انتخاب می کردند. در این ابزار برای افراد کم سواد برای بیان شدت سردرد آنان تصاویری معادل درجات عددی طراحی شده

پردنیزولون برای ۴ روز اول، سلکو کسب ۱۰۰mg دو بار در روز + ۵۰mg پردنیزولون برای ۴ روز دوم، سلکو کسب ۱۰۰mg یک بار در روز + ۲۵mg پردنیزولون برای ۴ روز سوم، سلکو کسب ۱۰۰mg یک بار در روز + ۱۰mg پردنیزولون برای ۳ روز آخر) تجویز شد. طول دوره درمانی برای همه بیماران ۱۵ روز بود که در پایان زمان تعیین شده، از تمام بیماران به صورت حضوری پرسشگری به عمل آمد و در مورد متغیرهای هدف شامل شدت، مدت و تعداد روزهای ابتلا به سردرد از آنها سوال شد. در زمان ویزیت های بیماران از بروز عوارض سوال به عمل آمد و همچنین از بیمار خواسته شده بود تا چنانچه دارای علائم غیرطبیعی یا درد های غیر قابل منتظره‌ای باشند از طریق شماره تلفنی که به آنان اعلام شده بود، اطلاع دهند.

آنالیز آماری داده‌ها

اطلاعات به دست آمده وارد نرم افزار SPSS نسخه ۲۱ شد. شاخص‌های عددی نظیر میانگین، انحراف معیار برای صفات کمی، درصد و فراوانی برای صفات کیفی به منظور خلاصه‌سازی و توصیف متغیرها استفاده شد. داده‌ها ابتدا از نظر نرمال بودن یا غیر نرمال بودن با استفاده از آزمون کولموگروف اسمیرنوف بررسی شد و اختلاف متغیرهای مورد نظر در دو گروه بر حسب کمی یا کیفی بودن با استفاده از آزمون‌های ANOVA ی یکطرفه و Kruskal Wallis بین سه گروه مقایسه شد. از تست تعقیبی توکی برای بررسی و مقایسه تفاوت‌های بین گروه‌ها به دنبال آنالیز واریانس یک طرفه استفاده گردید. به علاوه اختلافات درون گروه‌ها قبل و بعد از اجرای مداخله با استفاده از آزمون تی زوجی مقایسه گردید. در این مطالعه P کمتر از ۰/۰۵ معنی‌دار در نظر گرفته شد.

ملاحظات اخلاقی: این مطالعه برگرفته از پایان‌نامه دوره

رزیدنتی داخلی اعصاب با کد اخلاق

IR.UMSU.REC.1397.094 و کد کارآزمایی بالینی

IRCT20181014041334N در بانک کارآزمایی

بیماران مراجعه کننده واجد شرایط یکبار از پاکت مردان و یک بار از پاکت زنان به طور تصادفی یک شماره را از یک گروه برمی‌داشت و به بیمار تحویل می‌داد، تا زمان مراجعه نزد پزشک به وی تحویل دهد. برای گروه بعد نیز به همین شکل به صورت متوالی با گروه اول اینکار انجام می‌شد و برای گروه سوم نیز به همین ترتیب اینکار تکرار می‌شد. منشی در دفتری یادداشت می‌کرد که شماره فرد ارجاع داده شده به پزشک مربوط به کدام گروه بوده و آن را یادداشت می‌کرد. اما نه پزشک و نه خود بیمار نمی‌دانستند که بیمار داخل کدام گروه مطالعه قرار گرفته است. پزشک صرفاً با مشاهده برگه در دست بیمار یکبار پروتکل درمانی شماره یک، یکبار پروتکل درمانی شماره ۲ و یکبار پروتکل درمانی شماره ۳ را اجرا می‌کرد. وی برای ثبت پروتکل‌های تجویزی در هر جلسه روی برگه‌ای از پیش آماده شده، برای هر پروتکل داروی تجویز شده یک چوب خط می‌زد و در پایان ویزیت‌ها به منشی درمانگاه تحویل می‌داد. گروه اول دریافت‌کننده پردنیزولون، گروه دوم دریافت‌کننده سلکو کسب و گروه سوم ترکیب داروی سلکو کسب و پردنیزولون بودند. هر گروه ۲۰ نفر بود که ۱۰ نفر مرد و ۱۰ نفر زن انتخاب شدند. مطابق مطالعات قبلی (۱۵، ۱۱) و با اندکی تغییرات جزئی بیماران گروه یک تحت درمان با سلکو کسب (Cap Celecoxib, Daru Pars, (100mg, Iran, Tehran) به صورت ۱۰۰ mg سه بار در روز پنج روز اول، ۱۰۰ mg دو بار در روز (پنج روز بعد) و ۱۰۰ mg یک بار در روز (پنج روز بعد) قرار گرفتند. گروه دوم تحت درمان با قرص پردنیزولون خوراکی (Tab Prednisolone, Aburaihan Pharmaceutical Co, 5mg, 50 mg Iran, Tehran) به صورت ۷۵ mg (سه روز اول) ۵۰mg (سه روز بعد) ۳۰mg (سه روز بعد) ۲۵mg (سه روز بعد) و ۱۰mg (سه روز آخر) قرار گرفتند. در گروه سوم ترکیب داروی سلکو کسب و پردنیزولون به صورت (سلکو کسب ۱۰۰mg سه بار در روز + ۷۵mg

بالینی ایران می‌باشد. بیماران پس از توضیح نحوه درمان، رضایت‌نامه کتبی آگاهانه را تکمیل نمودند. هریک از بیماران برای خروج از مطالعه کاملاً آزاد بودند.

یافته‌ها

میانگین سنی کل بیماران $5/70 \pm 36/41$ سال بود. میانگین مدت سردرد $1/58 \pm 3/55$ سال بود. ارتباط معنی‌داری بین سن و مدت سردرد وجود نداشت. میانگین سن در مردها

$4/69 \pm 36$ سال و در زنان $7/01 \pm 37/03$ سال بود، که میانگین سنی بین دو جنس تفاوت معنی‌داری نداشت. میانگین مدت سردرد در مردها $1/47 \pm 3/7$ سال و در زن‌ها $1/69 \pm 3/41$ سال بود که تقریباً در مردها میانگین مدت سردرد بالاتر از زن‌ها بود، ولی ارتباط معنی‌داری بین جنسیت با مدت سردرد دیده نشد.

جدول ۱. مشخصات پایه بیماران با سردرد مزمن شرکت‌کننده در مطالعه به تفکیک گروه

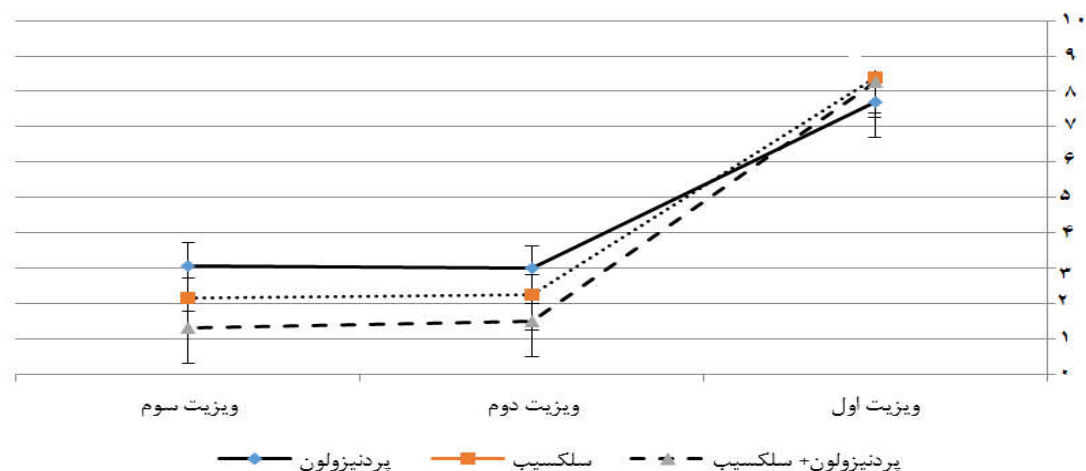
متغیر	گروه‌ها بر اساس نوع داروی تجویزی			P-value
	گروه پردنیزولون (میانگین $\pm$ انحراف معیار)	گروه سلکوسیب (میانگین $\pm$ انحراف معیار)	گروه ترکیبی (میانگین $\pm$ انحراف معیار)	
سن (سال)	$35/3 \pm 4/85$	$37/25 \pm 7/25$	$37 \pm 5/60$	۰/۵۳
میانگین مدت سردرد (سال)	$3/45 \pm 1/31$	$3/47 \pm 1/97$	$3/72 \pm 1/44$	۰/۸۳
طول مدت مصرف دارو (ماه)	$1/5 \pm 0/51$	$0/6 \pm 0/5$	$1/55 \pm 0/51$	۰/۸۲

همان‌طور که در جدول ۲ مشاهده می‌شود کل بیماران در سه نوبت ویزیت شدند، که میانگین شدت سردرد در ویزیت اول سه گروه به ترتیب برای گروه‌های پردنیزولون، سلکوسیب و گروه ترکیبی $7/73 \pm 0/7$ ، $8/4 \pm 0/59$ و $8/25 \pm 0/91$ بود، که شدت سردرد در ویزیت‌های دوم و سوم در کل بیماران کمتر شد. در نمودار ۱ نمایش داده

شده، که میانگین شدت سردرد در ویزیت اول در بیمارانی که داروی سلکوسیب دریافت کرده بودند، بالاتر از دو گروه درمانی دیگر بود. در ویزیت دوم و سوم میانگین شدت سردرد در بیمارانی که داروی ترکیبی دریافت کرده بودند، از دو گروه درمانی دیگر پایین‌تر بود.

جدول ۲. مقایسه میانگین شدت سردرد در بیماران با سردرد مزمن در سه گروه درمانی

نوبت ویزیت	گروه پردنیزولون	گروه سلکوسیب	گروه پردنیزولون + سلکوسیب	P-value
ویزیت اول	$7/73 \pm 0/7$	$8/4 \pm 0/59$	$8/25 \pm 0/91$	۰/۰۱
ویزیت دوم	$3 \pm 0/64$	$2/25 \pm 0/55$	$1/5 \pm 0/51$	< ۰/۰۰۱
ویزیت سوم	$3/05 \pm 0/68$	$2/15 \pm 0/58$	$1/3 \pm 0/47$	< ۰/۰۰۱
p-value	< ۰/۰۰۱	< ۰/۰۰۱	< ۰/۰۰۱	



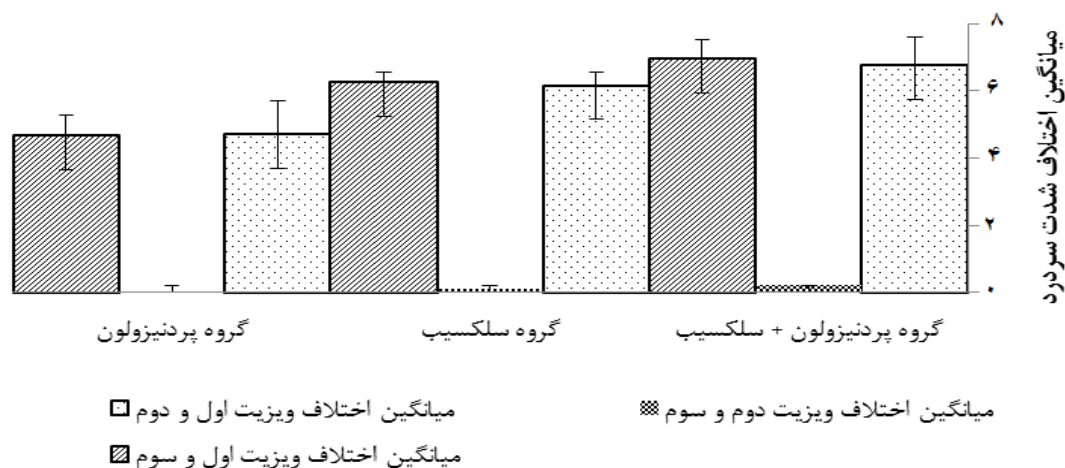
نمودار ۱. میانگین شدت سر درد در بیماران با سر درد مزمن در سه گروه درمانی

تاثیرگذاری بیشتر در کاهش شدت سردرد نسبت به دو گروه دیگر است. البته هر سه گروه درمانی در کاهش سردرد موثر هستند، ولی تاثیر داروی ترکیبی بیش تر از زمانی است که دو دارو به صورت جدا داده شود. بین دو داروی سلکوکسیب و پردنیزولون هر دو در کاهش شدت سردرد موثر هستند ولی سلکوکسیب تاثیر بیشتری نسبت به پردنیزولون دارد.

برای مقایسه تاثیر سه گروه درمانی اختلاف شدت سردرد در ویزیت اول با ویزیت دوم و سوم اندازه گیری شد که این اختلاف در جدول شماره ۳ گزارش شده است. بر اساس آنالیز آماری ارتباط معنی داری بین سه گروه درمانی با کاهش شدت سردرد وجود داشت. همان طور که در نمودار شماره ۲ مشاهده می کنید اختلاف شدت سردرد ویزیت اول با ویزیت دوم و سوم در افرادی که داروی ترکیبی دریافت کرده بودند از دو گروه درمانی دیگر بیشتر بود که به معنی

جدول ۳. میانگین اختلاف شدت سر درد در بیماران با سر درد مزمن در سه گروه درمانی در ویزیت های اول تا سوم

گروه دارویی	میانگین اختلاف ویزیت اول و دوم	میانگین اختلاف ویزیت اول و سوم	P-value
گروه پردنیزولون + سلکوکسیب	۶/۷۵±۰/۸۵	۶/۹۵±۰/۹۹	۰/۰۴
گروه سلکوکسیب	۶/۱۵±۰/۵۸	۶/۲۵±۰/۶۳	۰/۱۶
گروه پردنیزولون	۴/۷±۱/۰۳	۴/۶۵±۰/۹۸	۰/۳۳
P-value	<۰/۰۰۱	<۰/۰۰۱	



نمودار ۲. مقایسه اختلاف میانگین شدت سردرد در بیماران با سردرد مزمن در سه گروه درمانی در سه نوبت ویزیت

بحث

سردرد ناشی از سوء مصرف دارو (MOH) که پیش از این با نام های سردرد برگشتی (Rebound Headache) و سردرد ناشی از دارو (Drug-induced headache) شناخته می شد، یک زیر مجموعه از سردرد مزمن روزانه است (CDH)، که بیش از ۱۵ روز در ماه، بیش از ۴ ساعت در روز و برای بیش از سه ماه رخ می دهد. در این نوع سردرد فرد بدنبال مصرف خودسرانه و بی رویه مسکن ها دچار یک نوع سردرد مزمن تحت عنوان MOH می گردد (۱۶). در این مطالعه ۶۰ بیمار با سردرد مزمن مورد بررسی قرار گرفتند. میانگین سنی کل بیماران $5/70 \pm$ ۳۶/۴۱ بود. در مطالعه ای که در سال ۲۰۱۷ در لیتونی انجام شده، میانگین سنی بیماران $43/78 \pm 14/23$ بوده است (۱۷). تفاوت در میانگین سن بروز یکی از موضوعات مطرح می باشد، که به همین دلیل اجرای مطالعات در رابطه با شیوع مصرف بی رویه داروهای مسکن و محدوده سنی رایج مصرف آنها ضروری دیده می شود. در مطالعه حاضر میانگین سن در مرد مبتلا به MOH نسبت به زنان بالاتر ولی با تفاوت غیر معنی دار بود. این در حالی است که در برخی مطالعات قبلی که با هدف بررسی اپیدمیولوژی MOH از

جمله در سوئد صورت گرفته، میانگین سنی مردان به طور معنی داری بیشتر از زنان بوده است (۱۸). در این مطالعه میانگین مدت سردرد $1/58 \pm 3/55$ سال بود. ارتباط معنی داری بین سن و مدت سردرد وجود نداشت. میانگین مدت سردرد در مردها $1/47 \pm 7/3$ سال و در زن ها $1/69 \pm 3/41$ سال بود. در مطالعه ای که Chen و همکاران (۲۰۱۸) انجام دادند، میانگین مدت سردرد در دو گروه فرکانس کم (۱۰ تا ۲۰ روز سردرد در ماه) و فرکانس بالا (۲۱ تا ۳۰ روز سردرد در ماه) را به ترتیب $1/39 \pm 3/25$ سال و $5/98 \pm 5/44$ گزارش کردند (۱۹). در مطالعه مذکور ارتباط مدت سردرد با جنسیت بررسی نشده، اما در مطالعه ما مدت سردرد به تفکیک جنسیت بررسی شده و البته ارتباط معنی داری بین سن و مدت سردرد دیده نشد. در مطالعه ای ما کل بیماران پس از شروع درمان دارویی در سه نوبت ویزیت شدند که میانگین شدت سردرد در ویزیت اول $0/71 \pm 8/2$ و در ویزیت دوم $0/84 \pm 2/33$ و در ویزیت سوم $0/95 \pm 2/30$ بود. شدت سردرد در ویزیت های دوم و سوم در کل بیماران کمتر شد. میانگین شدت سردرد در ویزیت اول در بیماران تحت درمان با سلکوکسیب $0/59 \pm 8/40$ در بیماران گروه پردنیزولون $0/73 \pm 7/7$ و در گروه درمان ترکیبی $0/91 \pm 8/25$ بود،

پاراستامول در درمان سردرد در بیماران MOH انجام شده است. آنان در بیمارانی که با سردرد MOH شناسایی شده بودند و داروهای مسکن استفاده می‌کردند، داروهای مسکن را بلافاصله قطع کردند و به سه گروه تقسیم کردند. به یک گروه متیل پردنیزولون تزریقی ۵۰۰ میلی‌گرم و یک گروه پاراستامول تزریقی، ۴ گرم و گروه دیگر پلاسبو را برای ۵ روز متوالی تزریق کردند. نتایج مطالعه آنان نشان داد که متیل پردنیزولون و پاراستامول در مقایسه با پلاسبو تفاوت معنی‌داری را در سمیت زدایی نشان ندادند (۲۵)، که این مطالعه نتایجی مخالف مطالعه حاضر نشان داده است، از آنجا که در مطالعه حاضر بیماران دریافت‌کننده پردنیزولون کاهش معنی‌داری را در شدت سردرد تجربه کردند.

در مطالعه‌ی تقدیری و همکاران (۱۳۹۴) نیز شدت سردرد در بیماران گروه سلکوکسیب کمتر از گروه درمانی پردنیزولون بود ولی تعداد دفعات سردرد و نیاز به دارو در دو گروه تفاوتی نداشت (۱۵)، که این نتایج نیز مشابه مطالعه‌ی ما بود اما در این مطالعه نیز تاثیر ترکیب این دو دارو بررسی نشده بود. در این مطالعه که تاثیر ترکیبی دو دارو مورد بررسی قرار گرفت، نتایج نشان‌دهنده تاثیر بیشتر استفاده ترکیبی دو دارو در مقایسه با استفاده مجزای از هریک بود. از این نظر که هر سه دسته رژیم دارویی توانسته بودند کاهشی در شدت سردرد ایجاد کنند، نتایج مطالعه ما را می‌توان از این نظر مشابه با مطالعه‌ی آن‌ها در نظر گرفت.

نتیجه‌گیری

در این مطالعه ما به این نتیجه رسیدیم که در کل داروی سلکوکسیب تاثیر بیشتری نسبت به پردنیزولون دارد. این نتیجه مشابه نتیجه حاصله از مطالعات قبلی می‌باشد و نشانگر نیاز کمتر به داروهای آرام‌بخش، اثربخشی بیشتر و عوارض جانبی کمتر در گروه درمانی سلکوکسیب می‌باشد. از محدودیت‌های این مطالعه می‌توان به این نکته اشاره کرد که با توجه به کم‌بودن تعداد نمونه ما و بررسی در سطح فقط یک درمانگاه توصیه می‌شود، برای نتایج بهتر و جامع‌تر

که در گروه تحت درمان با پردنیزولون شدت سردرد کمتر از دو گروه دیگر بود و بر طبق آنالیز آماری این تفاوت معنی‌دار بود. در ویزیت دوم میانگین شدت سردرد در گروه سلکوکسیب $0/55 \pm 2/25$ ، در گروه پردنیزولون $0/68 \pm 3/05$ و در گروه ترکیبی $0/51 \pm 1/5$ بود که نشان‌دهنده تاثیر بیشتر ترکیب دو دارو نسبت به تجویز سلکوکسیب و پردنیزولون به تنهایی بود. در میان دو داروی پردنیزولون و سلکوکسیب هم مشاهده شد که سلکوکسیب تاثیر بیشتری نسبت به پردنیزولون دارد. نتایج ویزیت سوم با تفاوت نسبتاً اندکی تقریباً مشابه ویزیت دوم بود. نتایج مشابهی قبلاً در مطالعه تقا و همکاران (۱۳۹۳) بدست آمده بود (۲۰).

در ایتالیا در مطالعه‌ای با هدف بررسی اثربخشی متیل پردنیزولون و دیاپام در درمان بیماران با سردرد MOH نتایج نشان داد که کاهش وابستگی به مسکن در گروه متیل پردنیزولون و دیاپام در مقایسه با گروه کنترل بسیار بالاتر است. در این مطالعه نیز ترکیب دو دارو در کاهش سردرد موثرتر بود (۲۱)، که از این نظر می‌توان نتایج این مطالعه را مشابه مطالعه‌ی آن‌ها دانست.

در مطالعه‌ی دوسوکوری که Paleger و همکاران (۲۰۰۸) انجام دادند، ساعات سردرد شدید یا متوسط طی ساعات اولیه درمان بطور معنی‌داری در گروه پردنیزولون کاهش یافته بود (۲۲)، که این نتایج مشابه نتایج مطالعه‌ی ما بود. البته در برخی مطالعات بین تاثیر پلاسبو و پردنیزولون در کاهش سردرد بیماران MOH تفاوت معنی‌داری مشاهده نشده است که این برخلاف مطالعه‌ی ما می‌باشد. دلیل این عدم تاثیر را می‌توان به دوز تجویزی پردنیزولون در مطالعه مذکور ارتباط داد (۲۳، ۲۴). در این مطالعه ۹۶ بیمار با سردرد ناشی از سوء‌مصرف مسکن به صورت تصادفی با پردنیزولون ۱۰۰ میلی‌گرم و پلاسبو در پنج روز درمان شدند.

از جمله دیگر مطالعاتی که در زمینه اثربخشی داروها جهت کاهش سردرد ناشی از مصرف زیاد دارو انجام شده، میتوان به مطالعه Sabin Cevoli و همکاران (۲۰۱۷) اشاره کرد که در ایتالیا با هدف ارزیابی اثر متیل پردنیزولون و

بررسی در حجم نمونه بزرگتر و همچنین با سایر داروها از جمله پاراستامول تکرار گردد.

بدینوسیله محققین از تمامی بیماران، اینترن‌ها، کارشناسان و مسئولین درمانگاه نورولوژی بیمارستان امام خمینی ارومیه که ما را در اجرای این طرح همکاری کردند، صمیمانه تشکر و قدردانی می‌کنند.

تشکر و قدردانی

این مقاله برگرفته از پایان‌نامه دوره رزیدنتی داخلی اعصاب تصویب شده در دانشگاه علوم پزشکی ارومیه می‌باشد.

منابع

1. Munksgaard SB, Jensen RH. Medication overuse headache. *Headache*. 2014;54(7):1251-7.
2. Alstadhaug KB, Ofte HK, Kristoffersen ES. Preventing and treating medication overuse headache. *Pain Rep*. 2017;2(4):e612.
3. Diener HC SS. Medication overuse headache. In: Olesen J GP, Ramadan NR et al., eds, editor. *The headaches*. 3rd edit ed. Philadelphia, PA: Lippincott Williams and Wilkins; 2006. p. 976-7.
4. De Goffau MJ, Klaver AR, Willemsen 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(6):615-27.
5. Couch JR, Lenaerts ME. Medication overuse headache: clinical features, pathogenesis and management. *Drug Dev Res*. 2007;68(7):449-60.
6. Sarchielli P. Medication-overuse headache: an update. *J Headache Pain*. 2015;16(S1):A46.
7. Tepper SJ. Medication-overuse headache. *Continuum (Minneapolis)*. 2012;18(4):807-22.
8. Ayzenberg I, Obermann M, Nyhuis P, Gastpar M, Limmroth V, Diener H, et al. Central sensitization of the trigeminal and somatic nociceptive systems in medication overuse headache mainly involves cerebral supraspinal structures. *Cephalalgia*. 2006;26(9):1106-14.
9. Bongsebandhu-Phubhakdi S, Srikiatkachorn A. Pathophysiology of medication-overuse headache: implications from animal studies. *Curr Pain Headache Rep*. 2012;16(1):110-5.
10. Lake AE. Medication overuse headache: biobehavioral issues and solutions. *Headache*. 2006;46(s3).
11. Chitsaz Ahmad, Najafi Mohammadreza, Shirmardi Maryam, Roshanak M. Celecoxib or Prednisolone for Treatment of Medication Overuse Headache: A Randomized, DoubleBlind Clinical Trial in Migrainous Patients. *Caspian J Neurol Sci*. 2018;4(1):13-7.
12. Benz T, Nüssle A, Lehmann S, Gantenbein AR, Sándor PS, Elfering A, et al. Health and quality of life in patients with medication overuse headache syndrome after standardized inpatient rehabilitation: A cross-sectional pilot study. *Medicine*. 2017;96(47).
13. Cheung R, Krishnaswami S, Kowalski K. Analgesic efficacy of celecoxib in postoperative oral surgery pain: a single-dose, two-center, randomized, double-blind, active-and placebo-controlled study. *Clin Ther*. 2007;29(11):2498-510.
14. Shapiro RE. Corticosteroid treatment in cluster headache: evidence, rationale, and practice. *Curr Pain Headache Rep*. 2005;9(2):126-31.
15. Taghdiri F, Togha M, Razeghi Jahromi S, Paknejad SMH. Celecoxib vs Prednisone for the Treatment of Withdrawal Headache in Patients With Medication Overuse Headache: A Randomized, Double-Blind Clinical Trial. *Headache*. 2015;55(1):128-35.
16. Da Silva AN, Lake III AE. Clinical aspects of medication overuse headaches. *Headache*. 2014;54(1):211-7.
17. Kluonaitis K, Petrauskienė E, Ryliskienė K. Clinical characteristics and overuse patterns of medication overuse headache: retrospective case-series study. *Clin Neurol Neurosurg*. 2017;163:124-7.

18. Jonsson P, Hedenrud T, Linde M. Epidemiology of medication overuse headache in the general Swedish population. *Cephalalgia*. 2011;31(9):1015-22.
19. Chen X, Chen Z, Dong Z, Liu M, Yu S. Morphometric changes over the whole brain in caffeine-containing combination-analgesic-overuse headache. *Mol Pain*. 2018;14:1744806918778641.
20. Toghae M, Ghini MR, Pak-nejad SMH, Taghvaii Zahmat Kesh E, Ramim T. Celecoxib versus prednisolone in medication overuse headache withdrawal treatment: double blind randomized clinical trial. *Tehran Univ Med J*. 2014;71(12):780-6.
21. Paolucci M, Altavilla R, Gambale G, Altamura C, Vernieri F. IV methylprednisolone plus diazepam in medication-overuse headache. *J Headache Pain*. 2015;16(1):A103.
22. Pageler L, Katsarava Z, Diener H, Limmroth V. Prednisone vs. placebo in withdrawal therapy following medication overuse headache. *Cephalalgia*. 2008;28(2):152-6.
23. Rabe K, Pageler L, Gaul C, Lampl C, Kraya T, Foerderreuther S, et al. Prednisone for the treatment of withdrawal headache in patients with medication overuse headache: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Cephalalgia*. 2013;33(3):202-7.
24. Bøe MG, Mygland Å, Salvesen R. Prednisolone does not reduce withdrawal headache: a randomized, double-blind study. *Neurology*. 2007;69(1):26-31.
25. Cevoli S, Giannini G, Favoni V, Terlizzi R, Sancisi E, Nicodemo M, et al. Treatment of withdrawal headache in patients with medication overuse headache: a pilot study. *J Headache Pain*. 2017;18(1):56.