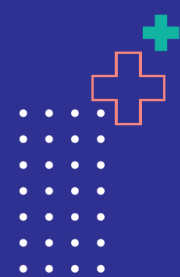


Medication-Overuse Headache (MOH)

"سر درد ناشی از مصرف بیش از حد دارو"

Fariborz Khorvash

*Professor of Neurology at
Isfahan university of medical sciences*



اولین دوره
پرستار متخصص
سر درد و دردهای صورت

The first nurse specialist
course on
headache and facial pain



TEHRAN UNIVERSITY
of
MEDICAL SCIENCES

iHA | IRANIAN
HEADACHE
ASSOCIATION
انجمن سردرد ایران

مقدمه و نگاه کلی

- **Medication-overuse headache** یا به اختصار **MOH** ، سردردی ثانویه میباشد که از ادیشن سوم بین المللی انجمن طبقه بندی سردرد (International Classification of Headache Disorders) معرفی شد.
- به طور کلی این سردرد ناشی از مصرف بیش از حد مسکن ها اطلاق میشود.
- طول مدت این سردرد به طور **کلی بیشتر از ۱۵ روز در ماه**، در بیماری که سابقه ی سردرد های مزمن قبلی داشته است میباشد.
- **MOH** در بیمارانی که سابقه ی مصرف داروهای مسکن به صورت **مزمن (تعریف: حداقل ۳ ماه به طور متوالی) که در هر ماه بیشتر از ۱۰ و یا ۱۵ روز** از ماه را مسکن مصرف میکنند (بر اساس نوع دارو متفاوت است) رخ میدهد.



اپیدمیولوژی

- به طور کلی میتوان گفت این نوع سردرد، یک سردرد شایع شناخته می شود و جزء شایع ترین انواع سردرد های ثانویه میباشد.
- شیوع کلی MOH در جمعیت عمومی، ۳٪ تخمین زده شده است به طوری که تخمین زده شده است در سراسر جهان ۸۰ میلیون نفر از این نوع سردرد رنج میبرند.
- به طور میانگین در مراکز تخصصی درمانی و بیمارستان ها (tertiary care centers)، ۵۰٪ از بیماران مبتلا به MOH هستند.

اپیدمیولوژی

- شیوع آن در خانم ها، ۲ الی ۵ برابر بیشتر از شیوع آن در مردان است.
- بیشترین میزان شیوع آن در سنین بین ۳۰ تا ۵۰ سالگی میباشد.
- با اینکه مطالعات اپیدمیولوژیک زیادی در گروه سنی اطفال انجام نشده است، مطالعات محدودی نشان میدهند که این نوع سردرد در سنین اطفال هم شیوع محدودی دارد.



اپیدمیولوژی

- شیوع این سردرد در بیمارانی که در مناطق شهری زندگی میکنند بیشتر از افرادی است که در حاشیه شهر ها زندگی میکنند) ۱۴,۵٪ در مقابل ۲,۱٪
- MOH در افرادی که وضعیت socioeconomic پایین تری دارند شایع تر است.
- شیوع آن در این گروه افراد بیشتر میباشد : افرادی که اخیرا بازنشسته شده اند (۷,۵٪)، افرادی که به هر دلیلی مکررا از محل کار خود مرخصی دریافت میکنند (۶٪)
- همچنین در افرادی که سابقه میگردن دارند شیوع بسیار بالایی دارد. (به طور ویژه با میگردن نوع Chronic)

ریسک فاکتور ها

- به طور کلی سابقه میگرن قوی ترین ریسک فاکتور ایجاد MOH میباشد.
- سایر ریسک فاکتور ها شامل :
 - استفاده همزمان از دارو های آرام بخش
 - وجود یک pain syndromes همزمان دیگر (به طور ویژه درد های موسکولواسکلتال)
 - وجود علائم و بیماری های گوارشی همزمان
 - سابقه افسردگی
 - سابقه اضطراب مزمن
 - عدم تحرک زیاد (لایف استایل بدون تحرک)
 - سیگار
 - تعداد روز سردرد بالاتر از ۱۰ روز در هر ماه
 - سن کمتر از ۵۰ سال
 - جنس مونث
 - سابقه فامیلی MOH
 - استفاده از substance abuse ها مثل الکل



ریسک فاکتور های روانپزشکی

- یکی از ریسک فاکتور های MOH ویژگی های سایکوسوشیال بیمار از جمله مشکلات روان پزشکی، شخصیت های خاص و وضعیت **socioeconomic** بیمار میباشد.
- شایع ترین مشکلات روان پزشکی در بیماران MOH : **Anxiety and depression**
- مطالعات روان پزشکی نشان میدهند بیماران مستعد MOH ، از نظر سایکولوژی توانایی کنترل سخت تری روی احساسات و رفتار خود دارند.
- شخصیت **Obsessive-compulsive** در MOH شایع تر است.
- رفتار های **addictive** در بیماران MOH شایع تر است.
- وجود رفتار های **addictive** در بیماران MOH نشان دهنده **poor** و **poor prognosis** بودن درمان MOH میباشد.



تاثیر بر کیفیت زندگی (بار بیماری)

- این سردرد یکی از عوامل مهم در کاهش زندگی شخصی افراد، فعالیت اجتماعی و کیفیت عمومی زندگی بیماران میباشد.
- به طوری که ۱۸ امین علت کاهش کیفیت زندگی در شاخص years of life with disability (YLDs) را در بین عواملی که باعث ناتوانی در طول زندگی افراد میشود را دارد.
- اثر منفی بر کیفیت زندگی این نوع سردرد، بسیار بیشتر از سردرد های نوع میگرن و تنش تایپ میباشد.
- مطالعات نشان داده اند این سردرد به طول معنای داری باعث کاهش شدید کیفیت تحصیلی، درآمد ماهیانه و فعالیت های اجتماعی افراد میشود.



تاثیر بر کیفیت زندگی (بار بیماری)

- بهترین روش برای جلوگیری از بار این بیماری که بر روی جامعه میگذارد، شناسایی بیماران دارای سردرد اولیه و یا ثانویه ای میباشد که برای ایجاد MOH ریسک فاکتور مشخصی دارند .
- با شناسایی ریسک فاکتور ها و تلاش در جهت حذف آنها میتوان بار بیماری را به طور موثری کاهش داد.
- به طور کلی هم هزینه و اثر کلینیکی پیشگیری از ایجاد این سردرد، بسیار موثر تر از درمان آن میباشد.

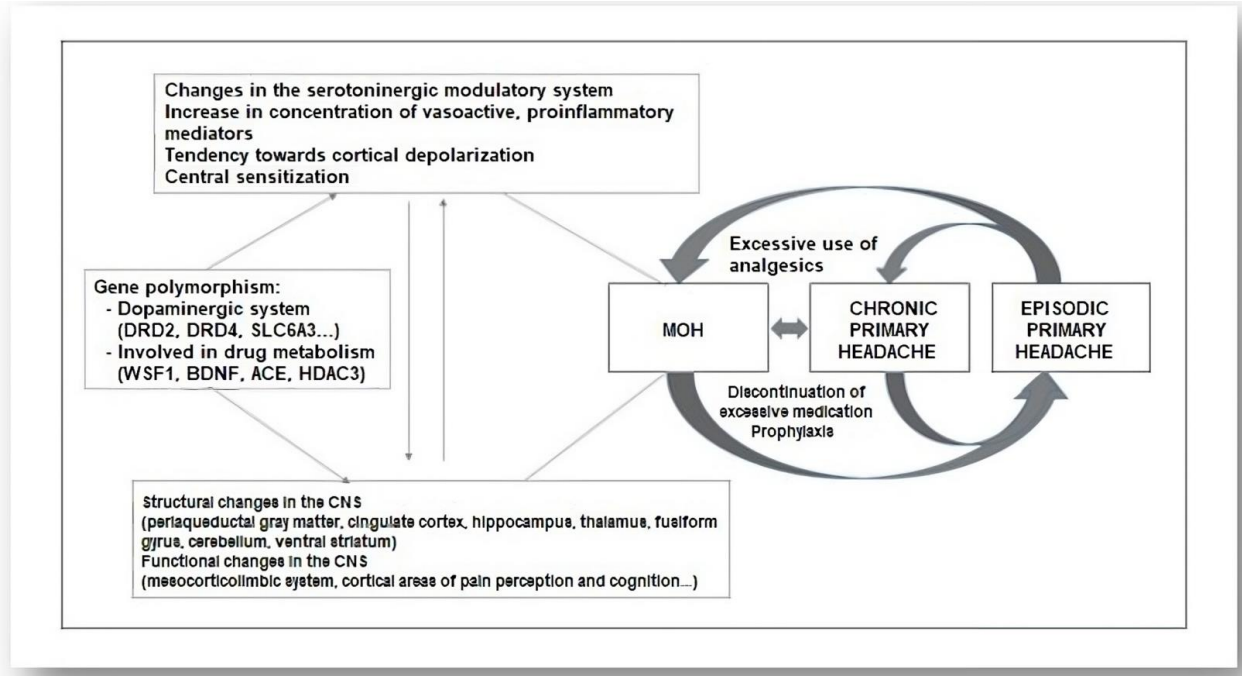


پاتوفیزیولوژی

- پلی مورفیسم های ژنتیکی در ژن های تنظیم کننده دوپامین (DRD4, DRD2, and SLC6A3) و همچنین ژن های دخیل در **addiction syndrome** (WSF1, BDNF, ACE, and HDAC3) نقش مهمی در ایجاد MOH دارند.
- در بیماران chronic migraine، Central sensitization نقش مهمی در ایجاد میگرن کرونیک دارد. مطالعات نشان داده اند سیستم عصب مرکزی در این بیماران cortical hyperexcitability بیشتری نسبت به افراد سالم و افرادی که episodic migraine دارند، وجود دارد. مطالعات نشان داده اند در بیماران کرونیک میگرن، با قطع مصرف مسکن هایی که طولانی مدت مصرف شده اند، **central sensitization** به طور معنا داری کاهش پیدا میکند.
- همچنین مطالعات افزایش بافت خاکستری مغز را در بیماران کرونیک میگرن در مناطق periaqueductal gray region, posterior cingulate cortex, hippocampus, thalamus, fusiform gyrus, cerebellum, and ventral striatum نسبت به افراد سالم نشان داده است. همچنین کاهش بافت خاکستری مغز را در مناطق orbitofrontal cortex, anterior cingulate cortex, occipital gyri, insula, and precuneus ، این مناطق ، مناطق بسیار کلیدی برای تنظیم درد، رفتار، شناخت ، مود و **addictive behavaiur** انسان ها دارد.



• به طور خلاصه پاتوفیزیولوژی های احتمالی MOH در این تصویر نشان داده شده است:



- به طور خلاصه باید گفت بسیاری از تغییراتی که در سیستم عصب مرکزی که با مصرف بیش از حد و طولانی مدت مسکن ها ایجاد میشود، برگشت پذیر میباشد .
- مطالعات نشان داده اند که حجم ماده خاکستری افزایش یافته با قطع مصرف مسکن ها به حالت بیس لاین برخواهد گشت. اما تغییرات ایجاد شده در midbrain dopaminergic structures به صورت طولانی مدت به مقدار بیس لاین بر نمیگردد.
- در مجموع، تمام مطالعات نشان میدهند MOH یک علت Neurobiological دارد و پاتولوژی آن فراتر از یک علت سایکولوژیکال است.

تشخیص

- MOH به صورت سردرد مزمنی (بیشتر از ۱۵ روز از ماه) که متعاقب مصرف طولانی مدت یک/گروهی از مسکن ها (۱۰ یا ۱۵ روز بر اساس نوع مسکن) که برای حداقل ۳ ماه متوالی مصرف شده باشد تعریف میشود.
- بیمارانی که به علت درد اندامی به جز سر (مثلا درد اندام های تحتانی) به صورت مزمن مسکن مصرف میکنند، دچار MOH نمیشوند مگر اینکه قبلا سابقه ای از سردرد های مزمن را داشته باشند (به ویژه سابقه ی کرونیک میگرن)

انواع ساب تایپ های MOH

- Headache due to excessive use of **ergotamines**:

با توجه به فراهمی زیستی متغیر فرآورده های ارگوت، تعیین حداقل دوز یا تعداد روزهای این درمان که باید برای تشخیص این سردرد رعایت شود، دشوار است.

- Headache due to excessive use of **triptans**.

استفاده بیش از حد از تریپتان ها می تواند فرکانس سردرد میگرن را افزایش داده و منجر به مزمن شدن آنها شود

- Headache due to excessive use of **non-opioid analgesics**.

- Headache due to excessive use of **paracetamol (acetaminophen)**.

- Headache due to excessive use of **acetylsalicylic acid**.

- Headache due to excessive use of **nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs)**.

- Headache due to excessive use of **opioids**.

بیمارانی که بیش از حد از مواد افیونی استفاده می کنند، بالاترین **درجه عود سردرد** را پس از درمان سم زدایی داشتند.

- Headache due to excessive use of **combination analgesics**.

اصطلاح "مسکن ترکیبی" برای فرمولاسیون خاصی استفاده می شود که دو یا چند دسته از داروها را ترکیب می کند که هر کدام دارای خواص ضد درد هستند یا به عنوان یک کمکی عمل می کنند. مسکن های ترکیبی زیادی وجود دارند که به طور گسترده در بین بیماران مورد استفاده قرار می گیرند و اغلب بیش از حد از آنها استفاده می شود. رایج ترین مسکن های ترکیبی که بیش از حد استفاده می شوند، مسکن های رایج را با مواد افیونی، بابتورات و/یا کافئین ترکیب می کنند.

- Headache due to excessive use of medication is attributed to **multiple drug classes rather than individual excessive use**.

مصرف بیش از حد فردی برآورده شدن معیارها بدون استفاده بیش از حد از هر دارو یا کلاس دارویی مشخص می کند که معیار B برای هیچ یک از انواع سردردهای مصرف بیش از حد دارو (ارگوتامین ها، تریپتان ها، مسکن های رایج، مواد افیونی و مسکن های ترکیبی) که قبلاً ذکر شد، برآورده نمی شود.

- Headache due to excessive use of medication attributed to unverified **excessive use of different drug classes**.

بیمارانی که از چندین دارو برای درمان سردرد حاد یا علامت دار بیش از حد استفاده می کنند، اما نمی توانند اطلاعات دقیقی در مورد زمان مصرف دارو ها و مقدار مصرف دارو ها بیان کنند، در بالین رایج هستند است. نظارت/ضبط روزانه برای چند هفته اهمیت ویژه ای دارد، اما در صورت رعایت معیارهای تشخیصی نباید درمان MOH را به تعویق بیندازد.

- Headache due to excessive use attributed to **other medications**

- مصرف مزمن مسکن ها علاوه بر ریسک ایجاد MOH، با ریسک ایجاد سایر عوارض از جمله cardiovascular و renal, and gastrointestinal همراهی دارد.
- همچنین قطع مصرف مسکن ها به طور ناگهانی و بدون نظارت پزشک عوارضی از جمله عوارض withdrawal را به همراه دارد.

برای مثال :

- مصرف مزمن استامینوفن باعث ایجاد liver damage میشود.
- مصرف مزمن اپیوئید ها: withdrawal syndrome میشود. همچنین قطع ناگهانی آنها باعث autonomic phenomena
- قطع مصرف ناگهانی باربیتورات ها باعث ایجاد تشنج میشود
- مصرف مزمن benzodiazepines ها باعث ایجاد مشکلات شناختی و سدیشن میشود

به همین منظور قطع مصرف اینگونه از داروها باید به تدریج و طبق و تحت نظارت پزشک باشد.

اصول درمان

- درمان ایده آل برای سردرد ناشی MOHS موضوع بحث های متعدد است.
- از آنجایی که طیف متنوعی از تظاهرات بالینی و تفاوت های بین فردی در بین بیماران وجود دارد، درمان ایده آل برای MOH باید به صورت جداگانه تنظیم شود.
- درمان MOH باید در محیط سرپایی، با آموزش بیمار، قطع داروها برای استفاده بیش از حد، و شروع درمان پیشگیرانه گذرا یا طولانی مدت آغاز شود.
- این روش ممکن است در دو سوم بیماران موثر باشد، در حالی که در بقیه بیماران، ناموفق است.



- نتیجه درمانی مطلوب برای MOH در بیمارانی که آموزش مختصری در مورد MOH و درمان آن در مراقبت‌های بهداشتی اولیه دریافت کردند، اثبات شده است. پس از ۶ ماه، نتایج رضایت بخشی در دو سوم بیماران به دست آمد.
- آموزش های کوتاه مدت اثر طولانی مدت مطلوبی را نشان داده اند، با نرخ عود زیر ۱۰٪.
- نتایج درمانی بهتر و نرخ عود کمتر در قطع مصرف بیش از حد دارو در مراکز سرپایی در مقایسه با محیط های بیمارستانی در برخی از مطالعات آینده نگر مشاهده شده است.
- این رویکرد برای MOH بدون عارضه منطقی است، زیرا مقرون به صرفه است و ممکن است برای بیمار و محیط اطرافش راحت تر باشد. تصمیم برای انتخاب درمان سرپایی و یا بستری بیماران مبتنی بر ارزیابی انطباق بیمار است.

- اگرچه قطع ناگهانی و تدریجی مصرف بیش از حد دارو منجر به کاهش ناتوانی و بهبود کیفیت زندگی می‌شود، اما قطع ناگهانی دارو مؤثرتر بوده است. قطع مصرف مسکن‌ها سنگ بنای رویکرد درمانی برای بیماران مبتلا به MOH است.
- قطع مصرف مسکن‌های مصرفی مؤثرتر از سایر درمان‌های پیشگیرانه ("prevention therapy") در نظر گرفته می‌شود.
- با قطع ناگهانی، می‌توان انتظار بدتر شدن سردرد را داشت.
- MOH معمولاً ۴ روز پس از قطع تریپتان، ۷ روز پس از قطع ارگوتامین و تا ۱۰ روز پس از قطع سایر مسکن‌ها طول می‌کشد.
- سندرم محرومیت از باربیتورات‌ها و مواد افیونی می‌تواند تا ۱۰ روز (با میانگین مدت زمان ۳,۵ روز) طول بکشد و معمولاً علائمی مانند تهوع، استفراغ، سردرد، اضطراب، بی‌قراری، اختلالات خواب و افزایش ضربان قلب را شامل می‌شود.

- قطع ناگهانی مصرف بیش از حد دارو استراتژی بهتری برای استفاده بیش از حد از مسکن های غیرافیونی مانند تریپتان ها و ارگوتامین است. قطع تدریجی مصرف برای مصرف بیش از حد باربیتورات ها، بنزودیازپین ها و مواد افیونی به دلیل احتمال سندرم ترک مرتبط با این مواد توصیه می شود
- دسترسی به مراقبت های بهداشتی و خدمات مشاوره در پیشگیری از عود MOH پس از دستیابی به اثرات رضایت بخش فوری قطع دارو بسیار مهم است.
- نظارت بر پارامترهای متابولیک، فشار خون، تجویز درمان تزریقی، آرام بخش و سایر درمان های علامتی توصیه می شود.
- در صورت مصرف بیش از حد دارو با باربیتورات ها، بنزودیازپین ها و مواد افیونی، وجود بیماری های روانپزشکی همراه، و تلاش های ناموفق قبلی برای قطع، توصیه می شود که درمان MOH در بیمارستان انجام شود



Bridging Therapy

این روش درمانی از بروز MOH جلوگیری می کند.

ناپروکسن: که در مقایسه با سایر NSAIDها دارای مدت اثر نسبتاً طولانی است، برای درمان سردرد در طول فرآیند ترک مصرف بیش از حد دارو مفید است

دوزهای پایین تیزانیدین (۲ میلی گرم)، آگونیست گیرنده آلفا-۲ آدرنرژیک مرکزی، در ترکیب با NSAIDها هیچ برتری ثابت شده ای از متیل پردنیزولون یا پاراستامول داخل وریدی در مقایسه با دارونما در کنترل سردردهای قطع مصرف وجود ندارد.

کلرپرومازین و پروکلروپرازین: به دلیل اثر ضد دوپامینرژیک قابل توجه آنها در کنترل درد مفید میباشند با این حال، استفاده از این داروها به دلیل عوارض جانبی احتمالی مانند آرامبخشی، علائم اکتراپیرامیدال و علائم قلبی عروقی باید به محیط های بیمارستانی محدود شود.

تجویز تزریقی دی هیدروارگوتامین

تجویز تزریقی والپروئیک اسید اثربخشی محدودی دارد.

استفاده از آسپرین

تزریق داخل وریدی لیدوکائین: به طور قابل توجهی از شروع سردرد جلوگیری می کند و اثرات مفید طولانی مدت دارد اما نیاز به مراقبت و مانیتور کامل قلب دارد

درمان های جدید

- سم **Onabotulinum A** تحمل و اثربخشی خوبی را در یک مطالعه ۱۲ ماهه روی بیماران مبتلا به میگرن مزمن تبدیل شده به MOH نشان داد.
- **آنتی بادی های مونوکلونال:** اثربخشی این درمان در بیماران مبتلا به میگرن مزمن و MOH بدون نیاز به ترک مسکن ها نشان داده شده است. (به ویژه برای erenumab و fremanezumab)



- مطالعاتی برای ارزیابی اثربخشی کانابینوئیدها، پره گابالین، تحریک عصب اکسیپیتال و طب سوزنی در درمان MOH وجود دارد. با این حال، نتایج این یافته ها اهمیت بالینی ندارد.
- اگرچه **آمی تریپتیلین** برای پیشگیری از میگرن مزمن استفاده می شود، اما شواهد واضحی مبنی بر برتری آن در درمان MOH وجود ندارد. با توجه به شیوع افسردگی در MOH، آمی تریپتیلین می تواند به ویژه به عنوان یک داروی ضد افسردگی در بیماران منتخب مبتلا به MOH مفید باشد.
- روش های غیردارویی مانند تکنیک های **“relaxation”** می توانند اثربخشی درمان های دارویی را افزایش دهد.

ادامه درمان پس از سم زدایی:

- بهترین راهبرد برای پیشگیری و درمان، آموزش برای هر بیمار مبتلا به سردرد است، زیرا تاکنون هیچ عامل کاملاً مشخصی برای تبدیل سردرد اپیزودیک به MOH شناسایی نشده است.
- بیماران مبتلا به سردردهای اپیزودیک در معرض خطر ابتلا به MOH باید به طور منظم توسط پزشکان مراقبت های اولیه و متخصصان مغز و اعصاب (هر ۳ تا ۶ ماه یکبار) تحت نظر قرار گیرند .
- در واقع، آموزش برای پیشگیری از MOH، به تنهایی منجر به تبدیل MOH به شکل سردرد اپیزودیک در ۴۰ درصد از میشود.
- در دسترس بودن درمان ضد درد یک عامل خطر اضافی برای ایجاد MOH است.

- بیماران مبتلا به سردرد ناشی MOH مشکلات سایکولوژیکی دارند که فراتر از خود سردرد است. **حمایت روانی** در طول قطع مصرف بیش از حد دارو در بیمارستان با نرخ عود کمتر و اثربخشی بیشتر در قطع مصرف بیش از حد دارو همراه بوده است .
- کار و روان درمانی، روانپزشکی و فیزیوتراپی اثربخشی بسیار مشخصی را ثابت کرده اند.
- "مدیریت چند رشته ای" حتی در بیمارانی که تلاش های ناموفق قبلی برای قطع مصرف داشته اند نیز موثر است.
- تمرین های **relaxation** ، تمرین توجه، ورزش بدنی، تغییر سبک زندگی و رژیم غذایی، مدیریت استرس و بیوفیدبک روش های مفیدی در درمان MOH هستند .

پروگنوز بیماری و نحوه پیگیری بیماران

- دوره پیگیری مورد نیاز برای ارزیابی : از ۶ ماه تا ۹ سال متغیر است.
- میزان عود : از ۲۱٪ تا ۴۵٪ متغیر می باشد.
- عودها اغلب در عرض یک سال پس از قطع رخ می دهد.
- عوامل زیر با افزایش دفعات عود مرتبط هستند:
 - نوع سردرد (عودهای مکرر در موارد هم وجود میگرن و سردرد تنشی در مقایسه با میگرن به تنهایی)،
 - نوع درمان MOH مورد استفاده (عودهای نادرتر در مصرف تریپتان ها نسبت به داروهای دیگر)
 - مزیان عود سردرد های میگرنی هم قبل و بعد از MOH
 - استفاده از چندین درمان پیشگیرانه قبلی
 - تلاش های ناموفق درمان MOH در سه سال گذشته،
 - افسردگی
 - سیگار کشیدن و مصرف الکل

خلاصه و نتیجه گیری

- MOH یک اختلال سردرد ثانویه است، که یکی از شایع ترین از شایع ترین سردردهای ثانویه است.
- MOH یک فیزیولوپاتولوژی پیچیده با جنبه های زیستی، روانی و اجتماعی و ژنتیکی دارد.
- ارزیابی عوامل خطر برای وقوع MOH و موفقیت درمان برای پیشگیری اولیه و ثانویه این نوع سردرد بسیار مهم است.
- تشخیص MOH بالینی است و درمان آن بر اساس هر فرد جداگانه تصمیم گیری میشود .
- برای درمان نیاز به یک به رویکرد تیمی چند رشته ای (نورولوژیست، متخصص طب درد، روانپزشک، روانشناس رفتاری و غیره) میباشد.
- قطع مصرف مسکن باید به طور ناگهانی برای بیمارانی که MOH آنها به علت مصرف بیش از حد مسکن های ساده و ارگوت ها و تریپتان ها است، انجام شود.
- بر حسب شرایط بیمار، میتوان از **bridging therapy** برای کنترل درد بیمار در هنگام قطع مصرف مسکن ها استفاده کرد.
- برای استفاده بیش از حد از مواد افیونی، باربیتورات ها و آرام بخش ها، قطع تدریجی دارو و ترجیحا با نظارت مستقیم پزشک توصیه می شود.
- می توان قطع مصرف مسکن ها را به صورت سرپایی یا در بیمارستان انجام داد (اثر بخشی در تمام شرایط ذکر شده مشابه است). با وجود این، نوع MOH عامل مهمی در انتخاب محل و روش قطع مصرف بیش از حد دارو است.

*Thank You
For Your Attention*



The first nurse specialist course on headache and facial pain

اولین دوره پرستار متخصص سردرد و دردهای صورت

