

موضوع: میگرن

گردآوردگان: دکتر محسن ذبیحی، دکتر مجید دشتی، دکتر مریم دائی

آدرس: یزد - بلوار نواب صفوی - ساختمان شماره ۴ دانشگاه علوم پزشکی (معاونت غذا و دارو)

شماره تلفن: ۰۳۵۱ ۶۲۱۴۱۹۱

E.mail: ydpic@ssu.ac.ir

<http://www.ssu.ac.ir>

فهرست مطالب:

شماره صفحه

موضوع

۲----- میگرن

۲----- اتیولوژی میگرن

۴----- گزینه های درمان حاد

۶----- مشتقات ارگوت

۸----- تریپتانها

۹----- مخدرها

۱۰----- نورولپتیکها

۱۱----- درمانهای پیشگیرانه

۱۷----- سؤالات برگزیده

میگرن

۲۸ میلیون آمریکایی که حدود ۱۲-۱۰٪ جمعیت آمریکا را تشکیل می‌دهند از میگرن رنج می‌برند و قریب به ۹۱٪ آنها بعضی از انواع اختلالات عملکردی دارند. این ناتوانی نه تنها باعث از دست رفتن فرصتها در محل کار یا تحصیل میشود بلکه فعالیتهای خانوادگی و اجتماعی را نیز مختل می‌کند. اقتصاد آمریکا سالیانه حدود ۱۳ بلیون دلار بعلت عدم و یا کاهش بهره‌وری کارمندان مبتلا به میگرن، متضرر میشود. ولی درد و رنجی که بیمار در طی حملات متحمل می‌شود نیز اهمیت زیادی دارد. شیوع میگرن در طی دهه گذشته ثابت مانده است و شیوع سالیانه آن ۱۸/۲٪ در زنان و ۶/۴٪ در مردان می‌باشد و حداکثر شیوع میگرن در مردان و زنان بین سنین ۵۵-۲۵ سال است اگرچه این شیوع پس از دهه ۵ زندگی در هر دو جنس شروع به کاهش می‌کند ولی همچنان در زنان بیشتر از مردان است. عوامل هورمونی ممکن است در این اختلاف نقش داشته باشد ولی از آنجا که پس از یائسگی باز در زنان شیوع میگرن بالاتر از مردان است احتمالاً عوامل دیگری در ایجاد آن دخیل هستند.

اتیولوژی میگرن

تشخیص: میگرن در گروه سردرد های اولیه طبقه بندی میشود. برای اینکه سردردی میگرن تشخیص داده شود ابتدا باید علل ثانویه مثل تومور، سوانح عروق مغزی یا مننژیت رد شوند با وجود اینکه بیماران با بیماری عضوی که تنها علامتشان، سردرد باشد فوق العاده نادر هستند و معمولاً علائم متعدد دیگری نیز دارند ولی پزشکان باید تاریخچه کامل بیمار را بررسی کرده، معاینه کامل فیزیکی و چشمی و در صورت لزوم اسکنهای تشخیصی (مانند CT یا MRI) انجام داده و در صورت شک به مننژیت LP (Lumbar puncture) انجام دهند این نتایج همراه با نتایج حاصل از دیگر تستها (الگوی کامل متابولیک، CBC و TSH) به تشخیص افتراقی کمک میکنند. انجمن بین المللی سردرد (IHS)، میگرن را به عنوان یک حالت مزمن تعریف می‌کند که مشخصه آن سردردهای دوره ای متوسط تا شدید است که ۷۲-۴ ساعت طول کشیده و علائم ویژه آن سردرد یکطرفه متوسط تا شدید و ضرباندار است که با فعالیت عادی روزانه

بدتر شده و با تهوع و استفراغ، حساسیت به نور (photophobia) و صدا (phonophobia) همراه است سایر تحریکاتی که باعث شعله ور شدن حمله میگرنی میشوند شامل بوهای شدید یا خاص، حرکت، نورهای شدید و عوامل متعدد دیگری است که ممکن است بر اساس خصوصیات فردی و شدت میگرن متفاوت باشند. انواع میگرن شامل میگرن با اورا (aura) یا پیش آگهی (میگرن کلاسیک) و میگرن بدون پیش آگهی (میگرن شایع) است. پیش آگهی یک علامت فوکال عصبی است که معمولاً به صورت بینائی است بعنوان مثال جرقه های نورانی (flashing lights)، نقاط کور (blind spots) و دیگر اختلالات بینایی که تقریباً در ۲۰٪ حملات میگرن وجود دارد.

میگرن معمولاً با طی مراحل مختلفی پیشرفت میکند که در جدول شماره ۱ خلاصه شده است شدت سردرد در طول یک حمله میگرن میتواند از خفیف تا شدید متغیر باشد. سردردهای خفیف در توانایی انجام فعالیتهای بیمار ایجاد اختلال نمی کنند. اگرچه سردردهای متوسط باعث تداخل در فعالیتهای بیمار میشوند اما بیماران نیاز به استراحت در رختخواب نخواهند داشت ولی سردرد های شدید ناتوان کننده بوده و فرد مجبور به استراحت در رختخواب می شود.

جدول ۱ فازهای میگرن

علائم	طول مدت	فاز
اضطراب، تحریک پذیری، اوفوری، خواب آلودگی، حساسیت به صدا، نور و یا بو	ساعتها تا روزها قبل از سردرد	علائم اولیه (prodrome)
اورای بینائی شایعترین نوع است که شامل خطوط زیگزاگ و تصاویر بارقه دار(جرقه دار)، مور مور شدن (paresthesia) و نقص میدان بینائی است	قبل از سردرد که ۲۰-۵ دقیقه و گاهی تا ۶۰ دقیقه طول می کشد	پیش آگهی (Aura)

درد یکطرفه اغلب همراه با تهوع، استفراغ، حساسیت به نور، بو و صدا که با فعالیت فیزیکی بدتر میشود.	۷۲-۴ ساعت status migrainosus => ۷۲ ساعت	سردرد (headache)
خستگی (فرسودگی) و حساسیت و تندرئس پوست سر (scalp tenderness)	بدنبال حمله شدید	Postdrome

درمان مؤثر بیمار مبتلا به میگرن بدلیل پیچیدگی پاتولوژی آن میتواند همراه با چالش بوده و پاسخ بیمار به درمان همیشه قابل پیش بینی نیست. اتحادیه سردرد ایالات متحده اهداف درمان طولانی مدت مبتلایان به میگرن را تعریف کرده است این اهداف شامل:

- ۱- کاهش دفعات و شدت حملات
 - ۲- کاهش ناتوانی فرد در طول یک حمله
 - ۳- بهبود کیفیت زندگی بیمار
 - ۴- پیشگیری از سردرد
 - ۵- خودداری از افزایش تدریجی داروهای ضد سردرد توسط بیمار
 - ۶- آموزش و توانمند سازی بیمار برای کنترل بیماری
- شناخت داروهای رایج مؤثر در درمان این بیماری ناتوان کننده و داشتن نقش فعال در آموزش بیمار و کنترل بیماری وی برای کادر پزشکی اهمیت دارد. مطالب ذیل یک مروری از درمان حاد و پیشگیرانه در بیماران مبتلا به میگرن است. تمام دوزهای توصیه شده مربوط به بزرگسالان است مگر اینکه توضیح داده شده باشد.

گزینه های درمان حاد:

درمان درست یک حمله حاد میگرن نیازمند یک الگوی درمانی مؤثر و پذیرفته شده توسط هر دو نفر بیمار و پزشک است. از آنجا که میگرن در تکرار، شدت و تداخل در کیفیت زندگی بسیار متنوع و متغییر است، اتحادیه سردرد آمریکا، شش هدف را در تلاش، جهت درمان موفقیت آمیز میگرن مشخص کرده است:

- ۱- درمان سریع و قطعی حملات بدون بروز عود

۲- حفظ عملکرد بیمار

۳- به حداقل رساندن نیاز بیمار به حمایت و پشتیبانی و مصرف دارو

۴- بهینه نمودن مراقبت فرد از خود و کاهش استفاده از کمک دیگران

۵- مقرون به صرفه بودن تمام اقدامات

۶- فقدان و یا به حداقل رساندن عوارض ناخواسته

وقتی که درمان مناسبی برای بیمار انتخاب می شود فرد درمان کننده باید فاکتورهایی مانند شدت سردرد، مشکلات همراه با آن مانند تهوع و استفراغ، سایر بیماریهای همراه و پاسخ بیمار به درمانهای قبلی را نیز در نظر بگیرد. درمان یک حمله حاد از مسکن ها و ترکیبات ضد التهاب ساده تا اشکال دارویی قویتر و نازکوتیکها متغیر است. درک این که در اغلب موارد رسیدن به اهداف فوق الذکر نیازمند طی مراحل سعی و خطا و صبر و شکیبایی است، واجد اهمیت است.

آنالژزیک های ساده و NSAIDs: بسیاری از بیمارانی که از سردرد خفیف رنج می برند از آنالژزیک های ساده ای مانند استامنیوفن یا NSAIDs مثل آسپرین یا ایبوپروفن استفاده می کنند. اما اکثر مبتلایان به میگرن درگیر سردردهای متوسط تا شدید هستند که نیازمند داروهای قویتر یا ترکیبی از داروهای مختلف برای برطرف نمودن درد و دیگر علائم آن هستند.

اگرچه استامنیوفن بطور وسیعی توسط بزرگسالان برای درمان علائم میگرن استفاده می شود، ولی تعداد کمی از مطالعات منتشر شده، آشکارا اثربخشی آن را بصورت مونوتراپی در میگرن حاد اثبات کرده اند. بیشترین بیمارانی که از استامنیوفن سود می برند آنهایی هستند که سردردشان به حدی نیست که باعث اختلال در کارشان شده و یا علائمی مانند استفراغ در آن ها ایجاد نمی شود. ممکن است بیشترین اثربخشی استامنیوفن زمانی باشد که همراه با دیگر داروها بصورت ترکیبی مصرف شود. ثابت شده است که ترکیب استامنیوفن، آسپرین و کافئین با همدیگر (بصورت قرص ACA در ایران) بطور مؤثری برای درمان درد میگرن و

علائم مرتبط با آن مؤثر هستند. اما مطالعات نشان داده است که این میزان اثر بخشی، بیمارانی را که اکثریت حملات آنها خیلی شدید و یا مکرر بوده و حداقل ۲۰٪ یا بیشتر از حملات آنها همراه با استفراغ باشد را شامل نمیشود که خود جزء بزرگی از بیماران را تشکیل میدهند. NSAIDs نقش مهمی در درمان میگرن با شدت متوسط دارند. در مطالعات صورت گرفته آسپرین، ایبوپروفن و ناپروکسن مؤثرتر از پلاسبو بوده اند. بیشتر مراجع NSAIDs را بعنوان خط اول درمان حملات خفیف تا متوسط میگرن توصیه کرده اند. بیماران مراجعه کننده به اورژانس با علائم تهوع و استفراغ ممکن است که از داروهای NSAID مانند ایندومتاسین رکتال یا کتورولاک (Ketorolac) عضلانی سود ببرند. قبل از تجویز هر نوع NSAIDs باید عوارض جانبی گوارشی دارو را به بیمار گوشزد نمود.

جدول ۲

آنالیزیک های ساده توصیه شده برای درمان حملات خفیف میگرنی		
دارو	دوزاژ	عارضه جانبی اصلی
استامنیوفن	۶۵۰ میلی گرم خوراکی، PRN q4h	سمیت کبدی
آسپرین	۶۵۰ میلی گرم خوراکی PRN q4h ۴۰۰ میلی گرم خوراکی PRN q4h	ناراحتی گوارشی
ایبوپروفن	۶۰۰-۴۰۰ میلی گرم خوراکی PRN q2h	ناراحتی گوارشی، گیجی، راش
ناپروکسن سدیم	۷۵۰-۵۵۰ میلی گرم خوراکی PRN q2h	ناراحتی گوارشی، خارش، بیوست
کتورولاک	q4 -6h 10mg PO ، 15 -60 mg IM (حداکثر ۱۲۰ میلی گرم در ۲۴ ساعت)	ادم- خواب آلودگی - ناراحتی گوارشی

این ترکیبات باید قبل از شروع درد میگرن استفاده شوند.

مشتقات ارگوت:

آکالوئید های ارگوت ترکیبات قارچی مشتق شده از گندم سیاه و دیگر حبوبات هستند که بیش از ۵۰ سال است که در درمان میگرن و سردردهای کلاستر استفاده شده اند. اعتقاد بر این است که الکالوئیدهای ارگوت در درمان میگرن اثر انقباض عروقی انتخابی بر بسترهای عروقی

شریانهای مجعده دارند. شایعترین آکالوئیدهای ارگوت مصرفی، ارگوتامین تارتارات و دی هیدروارگوتامین مزيلات هستند. ارگوتامین تارتارات یک مشتق نیمه صناعی ارگوتامین است که خصوصیات دوپامینرژیک و سرتونرژیک دارد و همچنین میتواند رسپتورهای آدرنرژیک را آنتاگونیزه کند اشکال دارویی آنها شامل قرصهای زیرزبانی و خوراکی و شیاف رکتال است. از آنجا که در مطالعات قدیمی تر از دوزهای متفاوت و نیز روشهای ارزیابی متفاوتی نسبت به حال استفاده می شده است شواهد تأیید کننده تجویز ارگوتامین تارتارات پراکنده و متناقض می باشند.

دی هیدروارگوتامین همچنین یک آکالوئید ارگوت نیمه سنتتیک است که خصوصیات فارماکولوژیک مشابه ارگوتامین تارتارات دارد. این دارو بصورت اسپری بینی یا آمپولهای تزریقی زیر جلدی، عضلانی یا وریدی استفاده میشود.

آکالوئیدهای ارگوت یک شروع اثر سریع و در حدود ۳۰ دقیقه داشته و اثرشان برای ۴-۳ ساعت طول میکشد. اغلب کافئین به قرصهای خوراکی ارگوتامین و شیاف آن اضافه میشود تا جذب دارو را افزایش دهد. شایعترین عوارض جانبی که باید بیمار را در جریان گذاشت، تهوع، استفراغ، دیسفوری، برافروختگی، بیقراری و اضطراب است که این عوارض بویژه در تجویز وریدی دارو شایعتر و برجسته تر می باشند. دی هیدروارگوتامین در مقایسه با ارگوتامین یک اثر انقباض عروقی انتخابی تر، استفراغ زایی کمتر و الگوی جذب بهتری دارد.

آکالوئیدهای ارگوت در بیماران با فشارخون یا افرادی که بدلیل اثرات انقباض عروقی بالقوه این داروها در خطر ایسکمی قلبی هستند مناسب نیستند. استفاده از آکالوئیدهای ارگوت باید محافظه کارانه باشد چرا که مصرف مکرر آن ها می تواند منجر به عادت، سردردهای راجعه و ارگوتیسم شود. ارگوتیسم یک حالت کشنده ای است که از انقباض عروق سیستمیک ناشی میشود. علائم آن شامل درد شکم و سینه، سردی، درد و سوزش انتهاها و نبض ضعیف است. ارگوتیسم می تواند تا ۱۸ ساعت بعد از اولین دوز دارو اتفاق بیفتد. قطع ارگوت، استفاده از وازودیلاتورها (مانند نیتروپروساید، فتولامین، کاپتوپریل) و یک ضد انعقاد مانند هپارین و یا

جراحی برای درمان این حالت استفاده شده است. با وجود غلظت های سرمی غیرقابل اندازه گیری، اثرات بیولوژیکی یک مشتق ارگوت می تواند برای روزها بطول انجامد.

تریپتان ها:

اولین آگونیست سروتونین (5-HT) به نام سوماتریپتان تزریقی توسط FDA در سال ۱۹۹۳ با اندیکاسون درمان حملات حاد میگرن با یا بدون اورا در بزرگسالان تأیید شد، معرفی آگونیست های انتخابی 5HT_{1B/1D} یا تریپتانها انقلابی در درک پاتوفیزیولوژی و فارماکولوژی سردرد میگرن ایجاد کرد.

این داروها زیرگروه های رسپتورهای 5HT_{1B/1D} عروق موجود در شریانهای مجمله، شریانهای بازیلار و عروق سخت شامه را فعال کرده و باعث انقباض آنها میشوند. اطلاعات تجربی نشان میدهند که تریپتان ها همچنین رسپتورهای 5HT₁ موجود در پایانه های محیطی عصب سه قلو که عروق خونی و مجمله را عصب دهی میکند را فعال میکنند. این اثر ممکن است مسئول خصوصیت ضد میگرن این دسته از داروها باشد. از آنجا که تریپتان ها باعث انقباض عروق خونی مغز میشوند، ممکن است باعث اثرات مشابهی بر روی شریانهای کرونر قلب شوند. درد سینه که شامل سفتی و فشار است یک عارضه جانبی بالقوه تمام تریپتانها است اما بیشترین شیوع آن با سوماتریپتان تزریقی گزارش شده است. به این دلیل تریپتانها در تمام بیماران با بیماری شریانی قلب منع مصرف دارند. علاوه بر این تریپتانها نباید تا ۲۴ ساعت پس از مصرف یک مشتق ارگوت استفاده شوند چرا که ممکن است باعث اثرات انقباض عروقی تجمعی و افزایش ریسک عوارض جانبی مرتبط با آن شوند.

شکست درمان با یک تریپتان و کنترل میگرن با تریپتان دیگر غیرمحمتمل نیست. بنابراین تا تمام تریپتانها در یک بیمار آزمایش نشده اند نباید شکست این گروه دارویی را در نظر گرفت و از آنجا که میگرن های مختلف به هریک از ترکیبات دارویی پاسخ متفاوتی می دهند متخصصین سردرد عموماً به بیماران توصیه میکنند که سه حمله میگرن را با یک تریپتان درمان کنند اگر تریپتان در دو حمله یا بیشتر مؤثر نبود باید شکست درمان در نظر گرفته شود و بیمار روی تریپتان دیگری گذاشته شود.

اخیراً یک متآنالیز شامل تمام تریپتانها به استثنای فروواتریپتان نشان داده است که تمایل بیماران به تریپتانها متفاوت بوده و از طریق سعی و خطا میتوان درمان ایده آل را مشخص کرد.

ثابت شده است که تمام تریپتانها اثر بخشی بیشتری از پلاسبو دارند. همچنین نشان داده شده که ۱۰ میلی گرم ریزاتریپتان (Rizatriptan) یک تسکین درد سریع و پایداری ایجاد میکند و ۴۰ میلی گرم ایلتریپتان (Eletriptan) در بیمارانی که مشتاق اثربخشی بالا و عود پائین همراه با تحمل پذیری بالایی هستند ارجح است. ۱۲/۵ میلی گرم آلموتریپتان (Almotriptan) نیز در بیمارانی که به دنبال تحمل پذیری بالا و اثربخشی خوب می باشند ترجیح داده میشود.

الگوی تداخلات دارویی و موارد منع مصرف هر تریپتان منحصر به فرد است چرا که مسیر متابولیک هر کدام از این داروها متفاوت است استفاده توأم تریپتان با یک مهارکننده انتخابی باز جذب سروتونین (SSRI) از نظر تئوری کتراندیکه است چرا که ممکن است باعث سندرم سروتونین شود. در بیماران با سندرم سروتونین تغییراتی در وضعیت مغزی، بیقراری، میوکلونوس، هایپررفلکسی، تعریق بیش از حد (diaphoresis)، لرز یا لرزش ایجاد میشود و باید بیمار فوراً تحت مراقبت پزشکی قرار گیرد.

خصوصیات فارماکوکینتیک سوماتریپتان:

حد اکثر دوزاژ	محدوده دوزاژ	زیست دستیابی	حداکثر اثر (دقیقه)	شروع اثر (دقیقه)	
۱۲mg	۶mg	۹۷٪	۱۲	۱۵	تزریق زیر جلدی وماتریپتان
۴۰mg	۵-۲۰mg	٪۱۷	۶۰-۹۰	۱۵-۲۰	اسپری بینی سوماتریپتان
۲۰۰mg	۲۵-۱۰۰mg	٪۱۵	۱۵۰	۳۰-۹۰	سوماتریپتان خوراکی

مخدرها:

اطلاعاتی که از استفاده داروهای اپیوئیدی در کنترل میگرن حمایت کنند محدود بوده و تفسیر آنها بدلیل تنوع دوزاژ و نوع آزمایشات مشکل است. تجویز آنالجزیک های نارکوتیک اصولاً

باید برای میگرنهای متوسط تا شدید در نظر گرفته شود و مصرف آن بدلیل احتمال عوارض جانبی و سوء مصرف باید محدود شود اما این ترکیبات از جمله داروهای مفید و رهایی بخش خانمهای مبتلا به میگرن قاعدگی ناتوان کننده و یا حامله و نیز بیماران مسن مبتلا به بیماری عروق مغزی هستند. اپیوئیدها بطور سنتی به عنوان درمان انتخابی حملات حاد میگرنی در اورژانس بکاربرده می شدند. در بیماران مراجعه کننده به اورژانس ممکن است که پریدین به تنهایی و یا همراه با ترکیبات تقویتی (potentiating) یا ضد استفراغ هایی مانند فنوتیازینها یا هیدروکسی زین استفاده شود. اگرچه خانمهای حامله نیز ممکن است از پریدین سود ببرند ولی کدئین به کرات با موفقیت در آنها استفاده شده و مشکلات ناشی از پریدین نیز در آنها ایجاد نشده است بوتورفانول (یک آگونیست - آنتاگونیست مخلوط μ)، بصورت عضلانی یا وریدی تجویز میشود و می تواند در درمان سردردهای میگرنی مؤثر باشد. نقش اصلی این دارو هنوز مشخص نشده است. فرم داخل بینی بوتورفانول در بیماران میگرنی که تهوع در آنها مصرف خوراکی مسکن ها را با مشکل مواجه می کند بویژه بصورت خود درمانی بکار میرود ولی عوارض جانبی این دارو برجسته بوده و خود شامل تهوع (۱۳٪) و خواب آلودگی (۴۳٪) می باشد. در ابتدا تصور می شد که این دارو سوء استفاده محدودی داشته باشد اما تجارب چند سال گذشته مؤید عادت به مصرف بارز آن بودند. علی رغم بحث و جدال پیرامون نارکوتیکها، بوتورفانول هنوز در صورت استفاده مناسب یک داروی رهایی بخش مهم است.

باربیتوراتهای خواب آور:

گاهی ممکن است ترکیبات حاوی بوتال بیتال (Butal bital) برای درمان سردردهای تنشی دوره ای استفاده شود اما هیچکدام از مراکز معتبر استفاده از این دارو را در درمان میگرن توصیه نکرده اند.

نورولپتیکها:

کلرپرومازین، پروکلرپرازین و پرومتازین به شکل شیاف یک نقش مهمی در درمان سرپایی تهوع و استفراغ شدید همراه با میگرن دارند نتایج مطالعات کنترل شده دوسوکور تصادفی و

همراه با پلاسبو نشان داده است که کلرپرومازین وریدی به میزان زیادی می تواند باعث کاهش شدت درد بیماران دچار میگرن مقاوم به داروهای خوراکی شود ولی شاید تزریق نرمال سالیین وریدی به منظور پیشگیری از هیپوتانسیون، ناشی از کلرپرومازین لازم باشد. مشخص نیست که آیا اثرات ضد میگرنی فنوتیازینها ناشی از خواص ضد استفراغی و یا سداتیوی آنها است و یا مکانیسم های دیگری در آن دخیل هستند. علیرغم اینکه نورولپتیک ها در درمان میگرن راجعه مؤثر هستند ولی استفاده مزمن از این داروها بدلیل احتمال بروز دیسکینزی-تأخیری چندان مورد قبول نیست دیگر عوارض بالقوه این داروها (بویژه در استفاده مزمن) شامل هیپوتانسیون، خواب آلودگی، سندرم اکستراپیرامیدال، دیسکرازی خونی و سمیت کبدی است.

درمانهای پیشگیرانه:

درمان پیشگیرانه زمانی برای یک بیمار در نظر گرفته میشود که سردردها منجر به ناتوانی فرد بیشتر از سه روز در ماه شده و یا کنترل حملات حاد مشکل باشد. اهداف درمان پیشگیرانه در کنسرسیون سردرد آمریکا طراحی شده و شامل موارد ذیل است:

۱- کاهش شدت، تکرار و طول حملات

۲- بهبود پاسخ به درمان در یک حمله حاد

۳- بهبود عملکرد و کاهش ناتوانی فرد

برای تصمیم گیری اینکه کدام درمان دارویی برای بیمار بهتر است عواملی مانند تکرار سردردها، موارد منع استفاده، شکست یا مصرف زیاد از حد یک درمان حاد، عوارض ناخواسته یک حمله حاد، قیمت و آنچه که بیمار ترجیح می دهد همگی باید در نظر گرفته شوند.

قبل از اینکه تصمیم به تغییر درمان گرفته شود باید بیمار برای ۶-۲ ماه بر روی درمان پیشگیری کننده بماند. تا اینکه حداکثر اثر درمانی آن ظاهر شود بهترین شکل درمان این است که درمان در ابتدا با یک دوز کم شروع شده و به تدریج تا مقدار مورد نیاز افزایش داده شود. و فقط زمانی که حملات میگرنی کاملاً کنترل شدند دارو را بر اساس تحمل بیمار به تدریج کاهش داد.

بتابلاکرها:

بتابلاکرها یک انتخاب ایده آل برای بیماران با یک اختلال پاتولوژیک زمینه ای مانند فشارخون یا بیماری کرونر می باشند. همچنین این داروها میتواند برای بیماران با اختلالات اضطرابی و یا لرزشهای اساسی (essential tremor) مفید باشند. قبل از شروع مصرف بتابلاکرها ابتدا باید موارد منع مصرف مرتبط با آنها بویژه دیابت، افسردگی، آسم، بیماری انسدادی ریوی مزمن، نارسایی قلبی یا پدیده رینود مدنظر قرار گیرد. راهنمای درمانی انجمن سردرد آمریکا پروپرانولول (propranolol) و تیمولول (timolol) را خط اول درمان با بتابلاکرها در نظر گرفته است و خط دوم بتابلاکرها شامل نادولول (Nadolol)، متوپرولول (metoprolol) و آتنولول (Atenolol) است. از استفاده بتابلاکرها با فعالیت سمپاتوسیمپتیکی ذاتی مانند اسبوتولول (Acebutolol) و پیندولول (pindolol) باید خودداری شود.

بیماران مصرف کننده ریزاتریپتان (rizatriptan) با مصرف همزمان پروپرانولول باید دوز ریزاتریپتان را کاهش داده و یا از یک داروی دیگری بجای آن استفاده کنند. دلیل تئوری این مسئله کاهش متابولیسم ریزاتریپتان و احتمال مسمومیت با آن است. قطع ناگهانی بتابلاکرها می تواند منجر به سردرد های راجعه و عوارض آدرنرژیک در بسیاری از بیماران شود در صورت شکست درمانی با یک بتابلاکر نمی توان پاسخ به دیگر داروهای این دسته را پیش بینی کرد، بطوریکه بیماران می توانند تلاش مستمری با داروهای مختلف این دسته داشته باشند. عوارض جانبی بالقوه این داروها شامل خستگی، افسردگی، عوارض گوارشی، کاهش تحمل ورزش و هیپوتانسیون را باید به بیماران یادآور شد.

بلوک کننده های کانالهای کلسیم:

بلوک کننده های کانالهای کلسیم بعنوان داروهای خط دوم در نظر گرفته میشوند و اعتقاد بر این است که اثربخشی آنها در درمان میگرن از طریق تنظیم نوروترانسمیترها صورت میگیرد. شروع درمان تدریجی بوده و حداکثر اثربخشی معمولاً بعد از چندین ماه از شروع درمان دیده می شود. موارد منع مصرف این داروها در حاملگی، سابقه هیپوتانسیون، نارسایی احتقانی قلب

و یا آریتمی های قلبی است همچنین در بیماری پارکینسون و یا افرادی که همزمان بتابلاکر مصرف می کنند باید با احتیاط تجویز شوند. وراپامیل بطور مکرر در درمان میگرن استفاده شده است. چرا که الگوی عوارض جانبی مناسبی دارد اما بیشترین کاربرد آن برای درمان سردردهای خوشه ای (cluster) مزمن و اپیزودیک بوده است.

ضد افسردگیها:

ضد افسردگیها بطور وسیعی در پیشگیری از میگرن و دیگر انواع سردرد مطالعه شده اند. بیشترین ضد افسردگیهایی که استفاده میشوند شامل ضد افسردگیهای سه حلقه ای (TCAs) و SSRIs هستند. اگرچه بوپروپیون، ونلافاکسین و میرتازاپین نیز ممکن است برای بیماران با دپرسیون همراه استفاده شوند اما اطلاعات بالینی و علمی موجود در مورد TCAs و SSRIs در مورد این ترکیبات در دسترس نیست.

وقتیکه دارویی از دسته ضد افسردگیها مدنظر است، TCAs بعنوان خط اول درمان مطرح هستند. مکانیسم عمل این دسته داروها ارتباطی با فعالیت ضد افسردگیشان ندارد. TCAs با مهار باز جذب مرکزی 5HT و نوراپی نفرین (NE)، کاهش تعداد رسپتورهای 5HT₂ (down regulating 5HT₂ receptors) دانسیته بتارسپتورها و افزایش مکانیسم های اپیوئیدی عمل میکنند آمی تریپتیلین (بصورت یک دوز در شب) یک داروی پیشگیری کننده مستند و موفقیت آمیزی برای میگرن است اما در مورد نورتریپتیلین و پروتریپتیلین در مقایسه با آمی تریپتیلین اطلاعات علمی زیادی برای پشتیبانی اثرشان در پیشگیری از میگرن وجود ندارند، ولی از نظر بالینی در اکثر بیماران مؤثر و با تحمل خوب در نظر گرفته میشود و توسط اکثر بیماران بهتر تحمل میشوند. بعضی از TCAs مانند پروتریپتیلین و نورتریپتیلین بالقوه محرک هستند و باید در طول روز استفاده شوند. تمام TCAs ها بدلیل اثرات آنتی کولینرژیکی باید در افراد مسن، بیماران مبتلا به گلوکوم، احتباس ادرار و یا هیپوتانسیون ارتوستاتیک با احتیاط استفاده شوند و باید به بیماران در رابطه با عوارض جانبی آنها شامل خواب آلودگی، افزایش وزن یا یبوست و دیگر علائم آنتی کولینرژیکی هشدار داده شود. شواهد برای استفاده از SSRIs در میگرن اندک

است و هنوز باید به عنوان جانشین در بیمارانی که نمی توانند TCAs را تحمل کنند و یا افرادی که بطور همزمان دچار اختلالات افسردگی و اضطراب هستند در نظر گرفته شوند. اعتقاد بر این است که این داروها با افزایش سطوح 5HT و کاهش حساسیت به نوسانات آن در غشاء بعد سیناپسی از میگرن پیشگیری میکنند. در متون علمی از استفاده از فلوکستین برای سردردهای روزانه مزمن حمایت شده است اما اثربخشی آن روی میگرن کمتر واضح است. بدلیل امکان بروز سندرم سروتونین مصرف همزمان SSRIs با یک تریپتان باید با احتیاط صورت گیرد.

باید تمام رژیمهای دارویی بیماران را از نظر احتمال تداخلات دارویی ارزیابی نمود چرا که بعضی SSRIs متابولیسم ترکیباتی مانند بتابلاکرها، فنی توئین و وارفارین را کاهش میدهند.

ضد تشنج ها: ضد تشنجهای امروزه بطور فزاینده ای برای پیشگیری از میگرن توصیه شده اند و تصور میشود که مکانیسم عمل شان مسدود کنندگی کانالهای یونی وابسته به سدیم یا کلسیم باشد.

همچنین ضد تشنجهای یک توانایی در افزایش گابا در رسپتورهای GABA_A دارند. سه داروی ضد تشنج اصلی که برای پیشگیری از میگرن استفاده می شوند عبارتند از divalproex، گاباپنتین (Gabapentin) و توپیرامات (topiramate). دیوالپروکس تنها ضد تشنجی است که در این مورد توسط FDA تأیید شده است. گاباپنتین بطور وسیعی در مطالعات بالینی و اغلب برای دردهای نوروپاتی و پیشگیری از میگرن استفاده شده است. مکانیسم دقیق آن مشخص نیست اما این دارو در ابتدا به منظور ایجاد یک اثر آگونیستی GABA طراحی شد. مولکول گاباپنتین حلالیت بالایی در چربی دارد که اجازه می دهد این دارو به میزان بالایی بداخل CNS نفوذ کند. گاباپنتین توسط کبد متابولیزه نمی شود، اتصال پروتئینی نداشته و تداخلات دارویی نسبتاً اندکی دارد. بطور کلی گاباپنتین خوب تحمل می شود و تهوع، استفراغ و خواب آلودگی شایعترین عوارض جانبی آن است. هایپرکینزی، لرزش و گرفتگی فک (jaw clenching) ممکن است با دوزهای بالاتر اتفاق بیفتد اما می توان با تیتراسیون آهسته از آن جلوگیری کرد.

توپیرامات: دارویی است که معمولاً برای اختلالات دو قطبی کاربرد دارد و امروزه در عرصه پیشگیری از میگرن استفاده می شود. این دارو از نظر ساختمانی وابسته به فروکتوز او ۶ دی فسفات است و سریعاً و تقریباً بطور کامل جذب میشود (۸۰٪) و همراه با عوارضی مانند کاهش وزن، اختلال عملکرد شناختی، خواب آلودگی، خستگی، گیجی، پاراستزی و اسهال است. برای جلوگیری از ایجاد سنگهای ادراری بیماران باید همزمان مایعات زیادی مصرف کنند افرادی که توپیرامات مصرف میکنند چنانچه دچار درد چشم یا تاری دید شوند باید فوراً تحت بررسی و مراقبت قرار گیرند زیرا ممکن است علائمی از نزدیک بینی شدید و گلوکوم زاویه بسته ثانویه باشند. محدوده دوزاژ و اندازه این دارو برای پیشگیری از سردرد ۲۰۰-۵۰ میلی گرم در روز در دو دوز منقسم است و باید در بیماران با نارسایی کلیوی تنظیم دوزاژ صورت گیرد.

جدول شماره ۴ دیگر داروهای مورد استفاده در میگرن را نشان میدهد:

جدول شماره ۴

گزینه های درمانی برای حملات میگرن		
دارو	دوزاژ	عوارض جانبی اصلی
لیدوکائین داخل بینی برای درمان حاد	۵ میلی لیتر از محلول ۴٪	طعم تلخ، تحریک بینی، بی حسی گلو
ویتامین B ₂ (ریبوفلاوین) برای پیشگیری	۴۰۰mg/day ۱۵-۹۰mg/day	تغییر رنگ ادرار
فنلزمین برای پیشگیری	۱۵-۹۰mg/day	هیپوتانسیون ارتوستاتیک، بیخوابی، ادم، افزایش وزن
منیزیوم برای پیشگیری	۶۰۰mg/day	ناراحتی گوارشی، اسهال
Feverfew (نوعی گاو چشم یا گل مینا) برای پیشگیری	متنوع بر اساس فرمولاسیون	تاکی کاردی، تهوع، اسهال، اگرما
داروهای ترکیبی		
exedrin -Migraine ۶۵ + ASA ۲۵۰ mg + APAP ۲۵۰ mg mg کافئین	۲ قرص در شروع سردرد و سپس هر ۶ ساعت	ناراحتی گوارشی، تحریک پذیری، تاکی کاردی، سمیت کبدی
Fiorinal	۱-۲ قرص یا کپسول در	خواب آلودگی، گیجی، تهوع، استفراغ، سردرد

بوتال پیتال ۳۲۵mg ASA + ۴۰mg کافئین + ۵۰mg	شروع سردرد حداکثر ۶ عدد	راجعه، عادت
Fioricet ۴۰mg + APAP ۳۵۰ mg + کافئین + ۵۰mg بوتالپیتال	۱-۲ قرص یا کپسول در شروع سردرد حداکثر ۶ عدد	گیجی، خواب آلودگی، تهوع، استفراغ، سردرد راجعه، عادت
Fiorinal with codeine ۴۰Mg+ ASA ۳۲۵mg + کافئین + ۵۰mg بوتالپیتال + ۳۰mg کدئین	۱-۲ قرص یا کپسول در شروع سردرد حداکثر ۶ عدد	خواب آلودگی، گیجی، بی‌وست، تهوع، استفراغ، سردرد راجعه، عادت
Midrin + isometheptene ۶۵ mg + APA ۳۲۵mg + dichloralphenazon ۱۰۰mg	۲ کپسول در شروع سردرد حداکثر ۶ عدد	هیپرتانسیون، گیجی، راش، عادت

جدول ۵

ریسک فاکتورهای مرتبط با میگرن
عوارض همراه با میگرن مزمن: سابقه فامیلی، جنس، صرع، افسردگی، نیتروگلیسرین، وضعیت اجتماعی یا اقتصادی پایین
عوارض همراه با حملات حاد میگرن: تغییرات آب و هوا، آلرژیها، الکلی، شکلات، پنیر، اسپارتام، مونوسدیم گلوتامات، ترک مصرف کافئین، تغییرات الگوی خواب یا غذا، قاعدگی، حاملگی، استرس

سردردهای با شروع خیلی سریع و ناگهانی سردردهای پیشرونده، سردرد در طول مدت چند هفته، سردردهای همراه با خواب آلودگی، از خود بیخود شدن (disorientation) یا اغتشاش شعور و گیجی و سردردهای همراه با تب، بالقوه خطرناک بوده و نیاز به توجه ویژه پزشکی دارند.

سؤالات برگزیده:

- ۱- شایعترین نوع اورا در میگرن کدام است؟
 الف) گوارشی ب) بینائی ج) شنوایی د) سردرد
- ۲- کدامیک از اهداف درمان طولانی مدت میگرن نیست؟
 الف) کاهش دفعات و شدت حملات
 ب) پیشگیری از سردرد
 ج) امکان افزایش تدریجی داروهای ضد سردرد توسط بیمار
 د) کاهش ناتوانی فرد در طول مدت یک حمله
- ۳- جایگاه NSAIDs در درمان میگرن کدام است؟
 الف) سردرد های شدید
 ب) سردرد های خفیف
 ج) بیمارانیکه حداقل ۲۰٪ یا بیشتر حملاتشان همراه با استفراغ است
 د) در میگرن اندیکاسون ندارند
- ۴- علت اضافه نمودن کافئین به دارو های حاوی ارگوتامین چیست؟
 الف) افزایش جذب ارگوتامین ب) کاهش جذب ارگوتامین
 ج) افزایش متابولیسم ارگوتامین د) کاهش متابولیسم ارگوتامین
 ۵- کدام یک صحیح است؟
 الف) ارگوتیسم می تواند تا ۱۸ ساعت بعد از اولین دوز مشتقات ارگوت بیفتند
 ب) وازودیلاتورها در درمان ارگوتیسم کاربرد دارند
 ج) الکلویدهای ارگوت در بیماران مبتلا به فشارخون و یا در خطر ایسکمی قلبی دارو های مناسبی هستند
 د) سردردهای راجعه از عوارض مصرف مکرر آلکالوئید های آرگوت است

- ۶- اندیکاسیون مصرف تریپتانها کدام است؟
 الف) حملات حاد میگرن با یا بدون اورا در تمام سنین
 ب) حملات حاد میگرن با یا بدون اورا در بزرگسالان
 ج) پیشگیری از میگرن
 د) تمام موارد
- ۷- استفاده توأم تریپتان با کدامیک از داروهای ذیل کنترااندیکه است؟
 الف) آسپرین ب) فلوکستین ج) کافئین د) نورتریپتیلین
 ۸- کدامیک بعنوان درمان پیشگیرانه میگرن کاربرد دارند؟
 الف) پروپرانولول ب) اسبوتولول ج) آنتولول د) موارد الف و ج
- ۹- کدامیک از دستجات دارویی ذیل در پیشگیری از میگرن مناسب نیستند؟
 الف) آکالوئیدهای ارگوت ب) ضد افسردگیها د) بتابلاکرها د) ضد تشنجها
- ۱۰- کدامیک از مزایای دی هیدروارگوتامین نسبت به ارگوتامین است؟
 الف) استفراغ زایی کمتر ب) انقباض عروق انتخابی تر
 ج) الگوی جذب بهتر د) تمام موارد