

پیش‌گیری از سردرد میگرنی

ترجمه: دکتر پریسا گازرانی

مرکز تحقیقات علوم اعصاب دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

پیش‌گیری از سردرد، به ویژه سردرد میگرنی، یکی از اهداف مهم دارو درمانی به شمار می‌رود ولی تحقق این هدف نیاز به پذیرش بالای بیمار و همکاری با پزشک معالج دارد چرا که در درمان به صورت پیش‌گیری باید بیمار هر روز، حتی در صورت بروز عوارض جانبی پیش از بروز اثرات درمانی، دارو مصرف کند. داروهای ایده‌آل در پیش‌گیری از سردرد، داروهایی هستند که قادر باشند به نحو موثری سردرد را کاهش دهند، باعث جلوگیری از حملات سردرد گردند و نشانه‌های بیماری را برطرف کنند ولی متأسفانه داروهای اندکی با تاثیر بیش از ۵۰ درصد وجود دارند و هنوز هم بیمارانی هستند که نیاز به درمان پیدا می‌کنند.

موارد به‌کارگیری درمان پیش‌گیرانه میگرن

هر چند به‌کارگیری درمان پیش‌گیرانه میگرن همواره باید بر پایه شرایط فردی بیمار باشد ولی با این حال چند قانون عمومی وجود دارد که می‌توان در نظر گرفت. درمان پیش‌گیرانه میگرن باید زمانی آغاز گردد که:

- تعداد حمله‌ها در هر ماه، سه بار یا بیشتر باشد.
- مدت زمان هر حمله بیش از ۴۸ ساعت طول

بکشد.

■ شدت سردرد زیاد باشد.

■ رهایی مناسب از سردرد با دارو - درمانی وجود نداشته باشد.

■ حمله‌های میگرنی پس از یک حالت aura طولانی مدت ظاهر گردند.

■ درمان میگرن منجر به ایجاد عوارض جانبی ناخواسته غیر قابل تحمل گردند.

مشکلات درمان پیش‌گیرانه میگرن

نحوه اثر بیشتر داروهای مورد استفاده در درمان پیش‌گیرانه میگرن شناخته شده نیست و مدل‌های حیوانی مناسب برای به‌آزمون درآوردن داروهایی که در این نوع درمان به کار می‌روند، وجود ندارد. در درمان پیش‌گیرانه میگرن اثر دارونمای قوی مشاهده شده است به نحوی که قادر به کاهش تکرار حمله‌های میگرنی تا ۷۰ درصد در طول سه ماه گردد. بر طبق مطالعات انجام شده، اثر دارونما در کاهش تکرار و شدت حمله‌های میگرنی، از ۱۱ تا ۳۶ درصد برآورد گردیده و نشان داده شده است که این اثر پس از سه ماه کاهش پیدا می‌کند.

مشکل دیگر در افرادی که از بیماری میگرن رنج می‌برند، طیف وسیعی از اثرات ناخواسته

داروها است. مطالعات زیادی این نکته را به اثبات رسانیده‌اند که اثرات جانبی در بیماران مبتلا به میگرن نسبت به افراد دیگری که داروهای مشابهی را به دلایل دیگری دریافت می‌کنند بیشتر است. از طرفی پذیرش دارو - درمانی پیش‌گیرانه میگرن اندک است چرا که بیماران ابتدا دچار عوارض ناخواسته داروها می‌گردند و تنها پس از تحمل این اثرات به تاثیرات درمانی آنها دست می‌یابند.

داروهای مورد استفاده در درمان پیش‌گیرانه میگرن مسدودکننده‌های گیرنده B

تاثیر پیش‌گیرانه مسدودکننده‌های B در میگرن، به طور تصادفی، زمانی که بیماران مبتلا به بیماری از دیاد فشارخون و میگرن تحت درمان قرار داشتند مشخص گردید. پروپرانولول و متوپرولول هر دو اثر پیش‌گیری از میگرن را نشان داده‌اند. نحوه تجویز، اثرات جانبی ناخواسته و موارد منع مصرف این داروها در جدول ۱ آورده شده است. احتمال داده می‌شود که آتنولول، تیمولول، نادرولول، بیزوپرولول، B-بلوک‌هایی باشند که دارای اثر پیش‌گیری از میگرن باشند ولی در مورد acebutolol، آلپرنولول، اکسپرنولول و پیندولول، هیچ‌گونه اثر پیش‌گیری کننده از میگرن نشان داده نشده است.

مسدودکننده‌های کانال کلسیم

فلوناریزین به عنوان یک کلسیم آنتاگونیست برای پیش‌گیری از میگرن بر پایه تئوری تاثیر پیش‌گیرانه آن در هیپوکسی مغزی، معرفی گردید.

این دارو دارای طیف وسیعی از عوارض جانبی آنتی دوپا منیرژیک (اثرات اکستراپیرامیدال)، ضد سروتونینی (خواب آلودگی، از دیادوزن) و آنتی نور آدرنرژیک (افسردگی) است.

آنتاگونیست‌های اختصاصی کانال کلسیم مانند وراپامیل یا فقط در کنار داروهای دیگر تاثیر گذارند و یا در مواردی مانند نیفیدپین و نیودیپسین، کاملاً بی‌اثرند.

Cyclandelate یک مسدودکننده کانال کلسیم دیگر می‌باشد که به تازگی جهت پیش‌گیری از میگرن، مورد بررسی قرار گرفته است. اگر چه این دارو دارای اثرات جانبی ناخواسته اندکی می‌باشد، ولی در بعضی آزمائش‌ها، تاثیر بیشتری از دارونما از خود نشان نداده است. مطالعات بالینی وسیع‌تری مورد نیاز است تا تاثیر بالینی این ماده آشکار گردد.

والپروئیک اسید

مطالعات اخیر نشان داده‌اند که والپروئیک اسید، دارای اثر پیش‌گیری کننده از میگرن است. والپروئیک اسید سبب کاهش تکرار حمله‌های میگرنی می‌گردد ولی روی شدت حمله‌ها و یا طول مدت آنها اثری ندارد. دوزهای اندک این دارو، تاثیری معادل دوزهای بالای آن نشان داده است.

دی هیدروارگوتامین (DHE)

DHE هم‌اکنون به عنوان یک داروی پیش‌گیری کننده از میگرن، در کشورهای اروپایی زیاد مورد استفاده قرار گرفته است در حالی که در مورد این دارو مطالعات بالینی اندکی انجام شده است. گزارش شده است که DHE به میزان قابل توجهی در کاهش بروز حمله‌های

جدول ۱

Substance	Dose/Day	Mechanism of Action /Remarks	Side Effects	Contraindications
FIRST CHOICE: Beta-receptor-blockers				
Metoprolol (A)	Initially 25-50 mg later 150-200 mg	beta-1-selective	Fatigue Hypotonia Sleep disturbances	AV-block Bradycardia, Asthma Diabetes
Propranolol (A)	initially 20-40 mg later 160 - 200 mg	non selective	Bronchospasm Bradycardia	
SECOND CHOICE: Calcium-antagonists, GABAergic drugs				
Flunarizine (A)	initially 5mg later 10 mg in man, 5 mg in women	Long half-life / Calcium channel -blocker	Fatigue Weight gain Depression Parkinsonism Tremor	Depression, Obesity Extrapyramidal disorder
Valproic acid (A)	400 - 600 mg (lower than for anti- convulsive therapy)	GABAergic	Tremor, Weight gain, Hair loss Prolonged bleeding time	Any type of impaired hepatic function, Thrombocytopenia Pregnancy
THIRD CHOICE: Serotonin-antagonists, dopamine-agonists, nonsteroidal antiinflammatory drugs				
Pizotifen (B)	3 x 0.5 mg	Serotonin (5-HT ₂) an- tagonist	Fatigue, Weight gain, Anticholinergic effects	Pregnancy Glaucoma
Lisuride (B)	3 x 0.025 mg	Dopamine-agonist	Headache Nausea, Muscle pain	CHD, PVD
Methysergide (B)	2 - 8 mg	not >6 months (retroperitoneal fibrosis) / Serotonin (5-HT ₂) an- tagonist	Dizziness Edema	Hypertension, Hepatic disease
Naproxen (B)	3 x 250 mg	Inhibitor of prostaglan- din synthesis	GI problems Neutropenia	GI ulcers Thrombocyto-penia
Acetylsalicylic acid (B)	300 mg	Inhibitor of prosta- glandine synthesis	GI problems, Asthma Tinnitus	Asthma Pregnancy
<p>A: Treatment recommendations are based on positive results in more than 3 prospective, randomized, placebo-or active controlled trials of sufficient sample size</p> <p>B: Treatment is based on less than 3 well designed trials, or more than 3 trials with poor design, or a metaanalysis</p>				

میگرنی، موثرتر از دارونما بوده است. نکته قابل توجه این است که مصرف طولانی مدت این دارو منجر به ایجاد سردرد مزمن روزانه خواهد شد.

آنتاگونیست‌های 5-HT₂ عمل می‌کنند. هر دو این داروها در پیش‌گیری از میگرن موثرند ولی در عین حال دارای عوارض جانبی زیادی هستند. متی سرژاید سبب ایجاد فیبروزهای پلورال و رتروپری توتال می‌گردد و بیش از ۶ ماه نباید استفاده شود. امروزه کاربرد این دارو به بیماران مبتلا به

پیروتیفن و متی سرژاید احتمالاً به عنوان

آنتاگونیست‌های 5HT

پیروتیفن و متی سرژاید احتمالاً به عنوان

سر دردهای خوشه‌ای محدود شده است.

استیل سالیسیلیک اسید (ASA) و داروهای ضد التهاب غیر استروئیدی (NSAIDs)

ASA و NSAIDs داروهای شناخته شده‌ای در درمان حمله‌های حاد میگرنی هستند و اثرات مفید ثابت شده‌ای نشان داده‌اند. در یک مطالعه اخیر که جهت مقایسه میان 300mg آسپیرین با 200mg متوپرولول در ۲۷۰ بیمار میگرنی انجام شده است، نشان داده شد که آسپیرین تاثیر کمتری در پیش‌گیری از میگرن از خود نشان داده است گرچه اثرات ناخواسته کمتری هم دارد.

ناپروکسن از داروهای ضد التهاب غیراستروئیدی است که بیشتر از بقیه جهت پیش‌گیری موثر شناخته شده است. مطالعات اخیر نشان داده‌اند که ناپروکسن به اندازه پیزوتیفن، موثر بوده و می‌تواند در میگرن قاعدگی (menstrual migraine) مورد استفاده قرار گیرد.

دیگر NSAIDها مانند کتوپروفن، مفنامیک اسید، تولفنامیک اسید و lornoxicam موثرند ولی تعداد مطالعات کنترل شده‌ای که در مورد این داروها انجام شده است، خیلی کمتر از تعداد مطالعاتی است که در مورد ناپروکسن صورت گرفته است.

بررسی‌های بالینی نشان داده‌اند که برخی از مبتلایان به میگرن، نمی‌توانند به مدت طولانی از این داروها استفاده کنند و این امر به دلیل عوارض جانبی گوارشی این دسته داروها می‌باشد.

داروهای دیگر

لیزوراید که در برخی کشورها برای

پیش‌گیری از میگرن مورد تایید قرار گرفته است، احتمالاً اثرات خود را از طریق گیرنده‌های دوپامینی و HT_2 - 5 اعمال می‌کند.

آمی تریپتالین که بیشتر در ایالات متحده آمریکا رایج می‌باشد، دارویی است که تحت مطالعات کنترل شده اندکی قرار گرفته است و کارآیی آن در پیش‌گیری از میگرن ناچیز می‌باشد. این دارو می‌تواند در بیمارانی که به طور هم زمان مبتلا به میگرن و سردرد کششی می‌باشند، و یا در بیمارانی که به صورت مکرر دچار حمله‌های میگرنی نمی‌گردند، مورد استفاده قرار گیرد.

مهارگران انتخابی بازبرداشت سروتونین، در پیش‌گیری از میگرن موثر نیستند.

دوزهای بالای منیزیم در پیش‌گیری از میگرن، نتایج ضد و نقیضی در برداشته است.

بر اساس مطالعاتی پیشنهاد شده است که ریبوفلاوین ($Vit B_2$) در دوزهای بالا، به شکل موثری قادر به کاهش تکرار حمله‌های میگرنی است، بدون آن که عوارض ناخواسته‌ای نشان دهد ولی لازم است که این‌گونه مشاهدات، مورد بررسی‌های وسیع‌تری قرار گیرند تا مشخص گردد که در چه دوزی از $Vit B_2$ اثرات جانبی طولانی مدت بروز خواهند کرد.

ترتیب کاربرد داروهای مورد استفاده در پیش‌گیری از میگرن

پیش از شروع درمان پیش‌گیرانه میگرن باید از تکرار حمله‌ها، طول مدت و شدت سردرد میگرنی در طول یک شبانه روز آگاهی یافت. میزان هر گونه دارویی به کار رفته برای پیش‌گیری از سردرد باید به آهستگی افزایش یابد.

لازم است که پزشک معالج، بیمار را از احتمال وجود عوارض جانبی ناخواسته آگاه کند. پیش‌گیری از میگرن باید ۱۲-۹ ماه ادامه یابد و از دوز مسدودکننده‌های β به تدریج کاسته گردد. اگر دارویی پس از ۵-۳ ماه موثر واقع نشود، گروه دیگری از داروها باید مورد بررسی قرار گیرد.

پیش‌گیری از میگرن باید با ترکیبی آغاز گردد که دارای کمترین احتمال عوارض ناخواسته و بیشترین میزان تاثیر باشد.

مسدودکننده‌های B خط اول داروهای مورد استفاده در پیش‌گیری از میگرن می‌باشند به‌ویژه در صورتی که از دیاد فشارخون شریانی و یا یک اختلال anxiety وجود داشته باشد، این دسته داروها از همه موثرترند. این داروها در بیمارانی که مبتلا به کاهش فشارخون ارتوستاتیک اولیه، اختلالات خواب و ناتوانی جنسی‌اند، نباید به کار برده شوند.

موارد منع مصرف این داروها عبارتند از: سکتة قلبی، بلوک AV، دیابت وابسته به انسولین و آسم ریوی.

فلوناریزین در بیماران مبتلا به بی‌اشتهایی و یا بی‌خوابی بهترین دارو می‌باشد. این دارو در موارد وجود بیماری چاقی و یا حالت خلقی افسردگی نباید مورد استفاده قرار گیرد. موارد منع مصرف این دارو عبارتند از: اختلالات اکسترا-پیرامیدال، لرزش و افسردگی.

والپروئیک اسید امروزه به عنوان یک داروی خط دوم در نظر گرفته می‌شود. عوارض ناخواسته آن مانند افزایش وزن، لرزش و از دست دادن موقتی موها باید مدنظر باشند. این دارو شدیداً تراتوژنیک است و در حاملگی منع

مصرف دارد.

آنتاگونیست‌های سروتونین، داروهای رده سوم می‌باشند. اگر چه این داروها بسیار موثرند ولی دارای عوارض جانبی زیادی نظیر خواب آلودگی، گیجی، افزایش وزن و افسردگی می‌باشند. موارد منع مصرف این داروها عبارتند از: حاملگی، بیماری کرونر قلب، بیماری قلبی محیطی، از دیاد فشارخون، بیماری بافت هم‌بند، چاقی، اختلالات کبدی یا کلیوی.

اشتباهات رایج در درمان پیش‌گیرانه میگرن

۱- تشخیص نادرست بیماری: در بعضی از بیماران ممکن است تشخیص بیماری نادرست باشد. سردرد کششی به مسدودکننده‌های B و یا فلوناریزین پاسخ نمی‌دهد. داروهای مورد استفاده در پیش‌گیری از میگرن در سردردهای ناشی از داروها موثر نمی‌باشد.

۲- استفاده از مواد و داروهایی با اثرات ثابت نشده: بعضی از بیماران با موادی بی‌اثر مانند کلونیدین، باربیتورات‌ها و یا کاربامازپین مورد درمان قرار می‌گیرند که بی‌نتیجه می‌باشد.

۳- مصرف نادرست: ترتیب نادرست به کاربردن داروهای پیش‌گیری از میگرن یک مشکل دیگر می‌باشد. درمان باید با مسدودکننده‌های B یا فلوناریزین آغاز گردد نه با متی‌سرتزاید.

۴- دوز مصرفی: بسیاری از بیماران، درمان پیش‌گیرانه خود را به خاطر بروز عوارض جانبی غیر قابل تحمل در آغاز دوره درمانی، قطع می‌کنند. پروفیلاکسی میگرن باید با دوزهای پایین (به‌عنوان مثال 25mg متوپرولول، 20mg

پروپرانولول) آغاز گردد. باید توجه داشت که بیماران مبتلا به میگرن، عوارض جانبی بیشتری نسبت به سایر بیمارانی که همان داروها را برای مقاصد پزشکی دیگر دریافت می‌کنند، بروز می‌دهند.

۵- دوره درمانی نامناسب: بعضی اوقات، دوره درمان توسط پزشک معالج و یا بیمار، پس از ۲ تا ۴ هفته درمان، متوقف می‌گردد. در حالی که حداقل زمان لازم برای تاثیر دارو-درمانی پیش‌گیرانه ۳ ماه می‌باشد.

۶- مصرف طولانی مدت دارو: در مواردی که دارو-درمانی پیش‌گیرانه موثر واقع می‌شود، بیماران سال‌ها به آن ادامه می‌دهند. در حالی که پروفیلاکسی میگرن باید پس از ۹ تا ۱۲ ماه متوقف گردد و بیمار دوباره تحت معاینه و بررسی قرار گیرد.

۷- توقع و انتظار بیماران از دارو-درمانی: گاهی اوقات بیماران انتظار معالجه از دارو-درمانی پیش‌گیری کننده میگرن دارند، ولی این هدف غیر قابل دسترسی است. درمان پیش‌گیرانه میگرن تنها باعث کاهش شدت و تکرار حمله‌های میگرنی می‌گردد.

۸- عوارض جانبی نامطلوب: بیماران باید از عوارض جانبی ناخواسته دارو-درمانی پیش‌گیری مطلع گردند. گاهی اثرات جانبی می‌تواند برای درمان اختلالات دیگر در بیماران مشابه به کار گرفته شود: مسدودکننده‌های B بهترین داروها در بیماران مبتلا به ازدیاد فشارخون و یا اختلالات اضطرابی می‌باشند فلوناریزین هم می‌تواند در بیماران مبتلا به بی‌خوابی و یا بی‌اشتهایی به کار برده شود. آسپیرین یک داروی مفید در بیمارانی است که

چندین عامل خطر رگی دارند.

۹- پیش‌گیری از میگرن دوران قاعدگی: پیش‌گیری از این نوع میگرن زمانی لازم می‌شود که حمله‌های حاد میگرنی در طول دوران قاعدگی به صورت موفقیت‌آمیز قابل درمان نباشد. در قدم اول، قرص‌های خوراکی ضد بارداری باید قطع گردند. به عنوان گام دوم، مسدودکننده‌های B و یا فلوناریزین می‌توانند به کار برده شوند. گاهی اوقات به منظور پیش‌گیری از میگرن قاعدگی، ۲ قرص ناپروکسن 250mg، ۴ روز پیش از قاعدگی تا سه روز پس از آن تجویز می‌گردد. درمان‌هایی که دیگر توصیه نمی‌شود و هم‌چنین مواد بی‌اثر در جدول ۲ آورده شده‌اند.

جدول ۲

Bromocriptine
Barbiturates
Carbamazepine
H2-blockers (cimetidine)
Diuretics
Ergotamine
Estrogens
indometacin
Lithium
Lamotrigine
Neuroleptics
Nifedipine
Phenytoin
Proxibarbal
Reserpine

منبع:

1. Diener HC, Limmroth V. Headache and orofacial pain. In: Max M. Pain 1999 - An Updated Review. US. IASP Press. 1999, pp: 173 - 176.