



# داروهای تازه در میگرن

دکتر عباس پوستی

گروه فارماکولوژی دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تهران

این طور به نظر می‌رسد که در طول یک حمله میگرن به تدریج حساسیتی در اعصاب مربوط با میزان‌های متفاوت ایجاد شده که ابتدا به محیط، اطراف عروق و پرده مغز منتشر و سرانجام به سیستم اعصاب مرکزی رسیده که احتمالاً بیشتر در هسته کودال عصب سه قلو متمرکز می‌گردد. مطالعات بیشتر بر روی تعصیب عروق مغزی توسط سه نوع مختلف اعصاب خارجی مغز (سمپاتیک، پاراسمپاتیک و اعصاب حساسه سه قلو) و برخی میانجی‌های مهم [که بیشتر مربوط به پپتید ژن کالسی‌تونین، (CGRP) و نیتریک اکساید (NO)] انجام گرفته است. عروق مغزی تحت تأثیر راه‌های داخلی مغز منشعب از سیستم سروتونرژیک آدرنرژیک، کولینرژیک، گلوتامینرژیک و سایر مراکز

میگرن یکی از شایع‌ترین و احتمالاً پرهزینه‌ترین اختلالات عصبی است. طبق آمار جهانی حدود ۱۱ درصد مردم دنیا به این بیماری دچار هستند اما تخصیص بودجه و منابع مالی سوای تحقیقات در این زمینه و درمان میگرن و یا به‌طور کلی سردردها نسبت به اهمیت اجتماعی آن‌ها متناسب نیست. در دو سه دهه اخیر پیشرفت‌های زیادی در بیولوژی پیچیده میگرن مشاهده می‌شود و داروهای جدیدی عرضه گردیده است. با وجودی که برخی از این داروها به‌طور تصادفی پیدا شده‌اند ولی تعدادی از آن‌ها بر مبنای پاتوفیزیولوژی بیماری توسعه یافته است که مکانیسمشان بر پایه اختلال عملکرد سیستم اعصاب مرکزی، محیطی و همچنین عروقی بنا شده است.



ساقه مغز قرار گرفته است.

فرضیه شایع در مورد ایجاد درد در بیماری میگرن را ناشی از کمبود سروتونین در سیستم تعدیل کننده درد پایین رو مغز می دانند. با این وجود مرحله مقدماتی درد میگرن (Aura) معلوم نیست که مستقیماً توسط وقایع ساقه مغز توجیه شود. میگرن یک بیماری ژنتیک است. اشکال شایع میگرن با کانال های یونی در مغز در رابطه است به گونه ای که احتمالاً عملکرد این کانال ها می تواند در ایجاد میگرن نقشی بازی کند. در این مقاله سعی شده است از کلیه داروهایی که تاکنون مصرف گردیده و حتی چندان هم موثر نبوده اند و داروهای جدیدی که مورد توجه قرار گرفته اند شرح مختصری ارائه گردد.

### ■ داروهای ضد تشنج

در افراد بالغ داروی والپروئیک اسید و توپیرامات به عنوان پروفیلاکسی در میگرن موثر هستند به طوری که در یک مطالعه والپروئیک اسید را ۵۰ درصد موثرتر از دارونما در جلوگیری از میگرن گزارش کرده اند. داروی دیگر توپیرامات است که احتمالاً بهترین داروی این گروه برای جلوگیری از حمله میگرن و همچنین در میگرن مزمن به حساب می آید و با وجود عوارضی مانند خستگی، سرگیجه کاهش وزن و اختلال حافظه ولی روی هم رفته داروی سالمی برای بزرگسالان است. داروی دیگر ضد تشنج گاباپنتین می باشد که با مقادیر زیاد تا اندازه ای موثر بوده است. از ترکیبات دیگر ضد تشنج می توان از تونابرسات (Tonabersat) نام برد که اثر ضد تشنجی آن در مدل حیوانی به اثبات رسیده

و در آزمایش های بر روی انسان مشاهده گردیده که این دارو با مقادیر زیاد در مرحله اورا و یا اورا به همراه میگرن تا اندازه ای موثر است ولی بر روی میگرن به تنهایی بی اثر بوده است. البته، داروهای دیگر مثل زونیساماید که در صرع پارشیال کاربرد دارد و لوتراستام در پیش گیری از میگرن مصرف داشته و کم و بیش مؤثر بوده اند ولی با عوارض همراه می باشند.

### ■ داروهای ضد افزایش فشارخون

در بیشتر کشورهای جهان داروهای مسدود گیرنده های بتا آدرنرژیک به عنوان حامی اصلی جلوگیری کننده از بیماری میگرن به کار می روند. از بین این داروهای بتابلوکر دو داروی متوپرولول (۱۴۲/۵ میلی گرم) و نیبویلول (Nebivolol) با مقدار ۵ میلی گرم بیشتر مصرف شده و جا افتاده اند. این دو دارو که اثر قلبی انتخابی دارند، در چربی محلول بوده و از سد خونی مغز عبور می کنند و ضمناً از راه تحریک NO در اندوتلیال عروق باعث گشادی عروق نیز می شوند و کمتر فعالیت اتنرسک دارند و هر دو دارو حملات میگرن را کاهش می دهند ولی نیبویلول اثرات جانبی کمتری دارد. از داروهای مهار کننده آنزیم مبدل آنژیوتانسین (ACEI) می توان از لیزینوپریل نام برد که به عنوان پروفیلاکسی در میگرن مورد استفاده قرار گرفته و از داروهای مسدود گیرنده آلفا یک آنژیوتانسین II (ARB) داروی کاندسارتان (Candesartan) را بیشتر تایید کرده اند که در بسیاری از انواع میگرن به عنوان پروفیلاکسی کاربرد دارد. در مطالعات اپیدمیولوژیک نشان داده اند از وقتی که

این داروها به کار رفته‌اند مصرف داروهای تریپتان کاهش یافته است. مکانیسم اثر داروهای ACEI در میگرن روشن نیست ولی حتماً از راه پایین آوردن فشارخون نیست (۲).

### ■ داروهای ضدافسردگی

مطالعات قابل توجهی تایید می‌کنند که داروهای ضدافسردگی سه حلقه‌ای مانند آمی‌تریپتیلین به‌عنوان پروفیلاکسی میگرن به کار رفته‌اند ولی در یک مقاله مروری نتیجه گرفته‌اند که مهارکننده‌های بازجذب سروتونین (SSRI) در میگرن و یا سردردهای نوع فشاری میگرن بی‌اثر هستند ولی برخی مطالعات نشان می‌دهند که ضدافسردگی‌های مهارکننده بازجذب سروتونین و نورآدرنالین در جلوگیری از میگرن بی‌تأثیر نبوده‌اند.

### ■ مهارکننده‌های نیتروژن اکساید (NO)

تجویز انفوزیون وریدی دهنده‌های NO مثل گلیسرین تری نترات در تمام افراد باعث سردرد می‌شود اما در افراد مبتلا به میگرن علاوه بر سردرد اولیه شبه میگرن، دچار یک سردرد بیشتر با طبیعت نامعلوم نیز می‌شوند. جالب است که نوع سردرد با NO در افراد میگرنی بدون مرحله اورا رخ می‌دهد و تنها درد ایجاد می‌کنند. NO توسط NO سنتتاز (NOS) به ال - آرژینین متابولیزه می‌شود. NOS بر ۳ نوع است که نوع عصبی (nNOS) و اندوتلیال (eNOS) آن ممکن است هر دو باعث حساسیت اعصاب محیطی و همچنین راه‌های درد مرکزی شوند. nNOS هم اثرات عروقی خود را از راه فیبرهای پاراسمپاتیک عصب صورتی به عروق

مغزی واسطه‌گری کرده که در نتیجه بیشتر وریدها و شریان‌ها را گشاد می‌کند ولی روی آرتریول‌ها که پرفوربیون نسوج را تنظیم می‌کند تأثیری ندارد. بدین ترتیب این سیستم می‌تواند نقش مهمی در میگرن داشته باشد ولی با کمال تعجب مطالعات درمانی مختصری در روی مهارکننده‌های NOS انجام گرفته است. در یک مطالعه کوچک تجویز وریدی مهارکننده NOS بر روی ۱۵ بیمار میگرنی حدود ۶۷ درصد بیماران نسبت به دارونما (۱۵ درصد) جواب دادند. در مطالعه دیگری در همین زمینه عوارض نسبتاً قابل توجهی مانند افزایش فشارخون متوسط، برادیکاردی، گزگز آرنج، سردی دست‌ها رخ داده است.

در آزمایش دیگری ترکیب هیدروکسوکوبالامین (OH, B<sub>12</sub>) را که NO تولید می‌کند به مدت ۳ ماه از راه بینی در بیماران میگرن به کار بردند و نتیجه گرفتند که این ترکیب می‌تواند تعداد حملات میگرن را نسبت به دوره معمولی آن کاهش دهد.

### ■ داروهای موثر بر روی سیستم دوپامینرژیک

آنتاگونیست‌های گیرنده‌های D<sub>2</sub> دوپامین مانند متوکلوپرامید یا دمپریدون (Domperidone) باعث بهبود علائم تهوع ناراحت‌کننده میگرن و یا احتمالاً بر ضد میگرن عمل می‌کنند. اگرچه این داروها به علت عوارضی که دارند کمتر در درمان میگرن مورد توجه قرار گرفته‌اند، در حملات سخت میگرن که بیماران در بیمارستان بستری شده و داروهای خط اول قادر به کنترل آن‌ها نیستند این داروها ممکن است مفید باشند. طبق آزمایش‌های بالینی دیگری نشان دادند تجویز داروهایی از

برای بهبود میگرن گزارش گردید و حتی در انسان سالم این داروها بر روی سیستم قلبی عروقی هم تأثیری ندارند و به همین جهت ممکن است آن‌ها را برای بیماران مبتلا به میگرن حتی با اختلال‌های عروق کرونری نیز به کار برد. در یک بررسی که چند داروی ضد میگرن را با مقادیر مختلف مورد مقایسه قرار دادند مانند Rizatriptan، Telcagepant، یا سوماتریتان و بالاخره Zolmitriptan (با مقادیر ۳۰۰-۶۰۰ میلی گرم) در یک متآنالیز رابطه‌ای بین مقدار دارو و جواب آن‌ها وجود نداشت ولی به نظر می‌رسد عوارض آن‌ها گاهی کمتر بود. عده زیادی از بیماران به علت تأثیرپذیری محدود و عوارض نامطلوب یا موارد ممنوع تریتان‌ها از مصرف آن‌ها راضی نبودند و حتی برخی بیماران که تلکازپانت را به‌عنوان پروفیلاکسی در میگرن مصرف کرده بودند، دچار مسمومیت کبدی شدند. به همین جهت در آزمایش‌های مشترک برای مصرف داروهای ضد میگرن حاد عده کمی از بیماران این ترکیبات را مصرف می‌کنند. در حال حاضر موادی که میزان CGRP جریان خون وداجی را از راهی به غیر از انسداد گیرنده‌های آن‌ها کاهش می‌دهند تحت مطالعه هستند و این ممکن است یک راه جدیدی برای پیشگیری بیماری میگرن باشد (۳).

#### ■ آگونیست‌های انتخابی گیرنده‌های 5-HT<sub>1F</sub>

##### و 5-HT<sub>1D</sub>

تریتان‌ها بر روی گیرنده‌های 5-HT<sub>1D</sub> و 5-HT<sub>1B</sub> و همچنین برخی گیرنده‌های 5-HT<sub>1F</sub> عمل می‌کنند. گیرنده‌های 5-HT<sub>1B</sub> انقباض عروق را میانجی‌گری می‌کنند ولی معتقد هستند گیرنده‌های 5-HT<sub>1D</sub>

این گروه مانند هالوپریدول و کلرپرومازین از راه وریدی در سرویس‌های اورژانس بعد از یک ساعت موجب کاهش درد بیماران میگرنی شده‌اند ولی با عوارضی مانند اختلالات حرکتی، تسکینی و کاهش فشارخون وضعی و غیره همراه بوده‌اند یا دروپریدول را که برای القای بیهوشی عمومی از راه عضلانی به کار برده‌اند، به مدت ۲-۳ ساعت باعث بهبود سردرد میگرن شده است. داروی اولانزاپین (olanzapine) که یک مسدود آنتیپیکال دوپامین است در یک سری مطالعات به‌عنوان پروفیلاکسی در میگرن به کار رفته است و توانسته است بیماران را به‌طور مشخص از سردردهای روزانه و شدید نجات دهد ولی عوارض خارج هریمی دارو پابرجا بوده است.

#### ■ مسدودهای گیرنده CGRP

پپتید وابسته به ژن کالسی‌تونین (CGRP) از نورون‌های حسی عصب سه قلو آزاد می‌شود. در سال ۱۹۹۰ وقتی که نشان داده شد که در طول حمله‌های سردرد میگرن مقدار این ماده در نمونه خون ورید ژوگولر افزایش می‌یابد و برخی مطالعات دیگر هم این یافته را تایید کردند. آزمایش‌های اولیه بعدی نشان داد که انفوزیون CGRP در برخی بیماران حمله میگرن را تشدید و از راه آزاد کردن هیستامین از ماست‌سل‌ها عروق را نیز گشاد می‌کند و تولید NO را نیز در سلول‌های گانگلیون افزایش می‌دهد. گیرنده‌های این ماده در اعصاب مرکزی و دیواره وریدها وجود دارد. بدین ترتیب، در سال ۱۹۰۴ مسدودهای CGRP از جمله Oicagepant از راه وریدی و سپس Telcagepant از راه خوراکی

و میزان خونی آن به اندازه راه وریدی به دست می‌آید. این دارو در بیماران دچار آسم نیز بی‌خطر است و حتی جدیداً نشان داده‌اند که استنشاق دی‌هیدروارگوتامین مسیلات پس از ۲ ساعت در ۷۲ درصد بیماران درد میگرن را بهبود می‌بخشد و این اثر حتی بیشتر از تریپتان‌های راه داخل بینی و یا خوراکی است و پس از ۱۰ دقیقه هم اثرش ظاهر می‌شود.

#### ■ مسددهای گیرنده گلوتامات

عقیده دارند که اثر تحریکی آمینو اسید گلوتامات نقش مهمی در دپرسیون منتشر کورتیکال مغز بازی می‌کند. در یک سری مطالعات محدود، تجویز کتامین که یک آنتاگونیست زیر واحد گیرنده‌های گلوتامات NMDA (N - متیل - D - آسپاراتات) است از راه داخل بینی باعث کاهش علائم او را شده است ولی بر روی سردرد میگرن تأثیری نداشته است. در آزمایش‌های جداگانه‌ای یکی دیگر از آنتاگونیست‌های گیرنده گلوتامات به نام Ly293558 به همراه کتامین را نسبت به سوماتریپتان تزریقی و دارونما در درمان میگرن مقایسه کردند، نتیجه نشان داد که تجویز Ly293558 از راه وریدی در بهبود درد و علائم میگرن موثر است. این اثر گاهی نسبت به تزریق سوماتریپتان کمتر می‌باشد ولی اثرات زیانبار آن خفیف‌تر است.

#### ■ مسددهای گیرنده Capsaicin

آنتاگونیست‌های ضدگیرنده‌های کاپسایسین را معمولاً به گیرنده‌های زودگذر زیرگروه وانیلوئید نسبت می‌دهند که در حال حاضر تحت مطالعه

در التهاب نوروزنیک سخت شامه دخالت دارند. آگونیست انتخابی  $5-HT_{1F}$  با مقادیر زیاد در میگرن موثر بوده است ولی عوارضی مانند سرگیجه خواب آلودگی، ضعف و اختلال حسی دربردارد. مکانیسم عمل آن ممکن است از راه بلوک التهاب نوروزنیک یا توسط انسداد اطلاعات حسی در هسته عصب سه قلو باشد. این ماده با مقدار موثر در میگرن اثر انقباض عروقی ندارد بنابراین می‌توان آن را در بیماران میگرنی با اختلال‌های عروقی هم مصرف کرد. از تریپتان‌ها علاوه بر سوماتریپتان ترکیبات متعدد دیگری مانند ناراتریپتان (Naratriptan) و ریزاتریپتان (Rizatriptane) و غیره را معرفی کرده‌اند که در کلینیک مصرف می‌شوند و در ۷۰ درصد موارد موثر هستند (۶).

#### ■ دی‌هیدرو ارگوتامین استنشاقی

در بسیاری از کشورها از زمانی که تریپتان‌ها معرفی شدند، مصرف ارگوتامین به‌طور فاحشی کاهش یافت زیرا عوارض این داروها بیشتر بود. اگرچه اخیراً نقش دی‌هیدروارگوتامین را پررنگ‌تر جلوه می‌دهند و علت آن را هم شروع عمل سریع‌تر و همچنین اثر آن را به‌خصوص در حملات شدید طولانی‌تر می‌دانند. این آلکالوئید نیمه صناعی بر روی گیرنده‌های آدرنژیک ( $\alpha$  و  $\beta$ )، دوپامینرژیک و سروتونی نرژیک ( $5-HT_{1B}$  و  $5-HT_{1D}$ ) تأثیر می‌گذارد. توجه مجدد به این ترکیب احتمالاً ممکن است آگاهی از اثر استنشاقی آن باشد که اجازه می‌دهد دارو از راه یک سد بسیار نازک و وسیع ریه جذب شود. این راه غیرعادی دسترسی به دارو برای درمان میگرن به خوبی تحمل شده

برای میگرن هستند. این نوع گیرنده حساس به کاپسایسین موجب سوزش حس چشایی به فلفل قرمز گشته و حساسیت به گرما را زیاد می‌کند و در حقیقت مبین درگیر بودن هر دو نورون‌های محیطی و مرکزی عصب سه قلو می‌باشد که به نظر می‌رسد شامل التهاب نورون‌نیک و حساس کردن آن به یک هدف برای داروهای ضد میگرن است. با این وجود انجام آزمایش‌های دیگری با یک آنتاگونیست دیگر از این گروه با نتایج مایوس کننده همراه بوده و به همین جهت این تجربیات را کنار گذاشته‌اند.

#### ■ داروهای موثر بر روی سیستم پروستانوئید

داروهای ضد میگرن بر روی سیستم پروستانوئید تأثیرگذار هستند مانند آسپیرین و کلیه داروهای ضدالتهاب غیراستروئیدی (NSAIDs) که بیشترین مصرف را در میگرن دارند. تمام این داروها از راه مهار سیکلواکسیژناز (COX) و جلوگیری از تشکیل پروستاگلاندین  $H_2$  که پیش‌تاز پروستانوئیدها است عمل می‌کنند و پروستانوئیدها یک میانجی مهم واکنش‌های التهابی هستند و دو نوع COX وجود دارد: ۱ - COX1 که در ساختار آنزیم در ماست سل‌ها شرکت دارد و ۲ - COX2 که در واکنش‌های التهابی در ماکروفاژها و سایر سلول‌های التهابی دخالت می‌کند. مهارکننده‌های کلاسیک، هر دو COX1 و COX2 را مهار می‌کنند و بیشتر موجب عوارض گوارشی (اغلب زخم معده) می‌شوند، در حالی که مهارکننده‌های انتخابی COX2 خطرات قلبی عروقی را افزایش می‌دهند. آزمایش‌های زیادی نشان داده‌اند که تجویز ۲ دوز متفاوت مهارکننده COX2 به نام Rofecoxib

(۲۵ و ۵۰ میلی‌گرم) در یک حمله میگرن موثر است و عوارض آن خفیف یا متوسط است ولی با دوز زیاد عوارض شدیدتر است. در بررسی‌های وسیع دیگری داروی Valdecoxib (۲۰-۴۰ میلی‌گرم) با دارونما و سوماتریپتان (۵۰ میلی‌گرم) در حمله میگرن مقایسه شده است و نتایج نشان داده است که اثر آن از دارونما بهتر و شبیه سوماتریپتان است ولی عوارض خفیف بوده است. در مطالعه دیگر یک مهارکننده دیگر COX2 به نام Celecoxib (۴۰۰ میلی‌گرم) با یک داروی NSAID (ناپروکسن به مقدار ۵۵۰ میلی‌گرم) در یک حمله میگرن مقایسه شده و نشان داده‌اند که هر دو دارو مشابه عمل می‌کنند ولی درد ای‌گاستر به‌طور مشخص با سلکوکسیب کمتر بوده است. دیکلوفناک، هم با فرمولاسیون متفاوت در میگرن موثر بوده ولی همراه با کافئین بیشتر مفید می‌باشد.

مسددهای گیرنده‌های پروستاگلاندین  $E_2$  اکنون برای میگرن تحت بررسی است زیرا یک میانجی التهابی می‌باشد همچنین یک نورومدولاتوری است که احتمالاً قابلیت تحریک نورونی و عبور سیناپتیک را تغییر می‌دهد (۵).

#### ■ کورتیکواستروئیدها

این داروها اغلب برای درمان حملات پشت سر هم میگرن به کار رفته‌اند ولی شواهد علمی در این باره ضعیف است. در بررسی‌های مختلفی که در میگرن شدید، دگزامتازون را از راه عضلانی و وریدی به مقدار ۱۰-۲۴ میلی‌گرم به مدت ۱-۳ روز به صورت داروی کمکی نسبت به دارونما مقایسه کردند، نتیجه کلی مطالعه این بود که دگزامتازون

به‌عنوان پروفیلاکسی حملات میگرن مورد مطالعه قرار گرفته است که در هر ۲ مورد موثر بوده ولی عوارض خفیفی را به همراه داشته است.

#### ■ سم بوتولینوم

بر مبنای پاتوفیزیولوژی میگرن این طور فکر می‌شود که احتمال دارد ماده‌ای مانند سم بوتولینوم بتواند آزاد شدن استیل‌کولین را در سلول‌های عضلانی و غدد عرق مسدود کند. در مراحل درد این سم موثر است که به نظر می‌رسد به علت کاهش اسپاسم عضلانی می‌باشد که درد را باعث می‌شوند. به هر حال، در مورد این سم آزمایش‌های زیادی در جهت پروفیلاکسی و درد میگرن انجام شد و سرانجام به این نتیجه رسیدند که در حال حاضر شواهدی دال بر تأثیر سم بوتولینوم در میگرن وجود ندارد ولی ممکن است در آینده با فناوری‌های جدید و اندازه‌گیری‌های معین دریچه‌ای باز شود (۶).

#### ■ تجویز توأم داروها در میگرن

وقتی تریپتان‌ها معرفی شدند در بسیاری از کشورها تک درمانی با این داروها جای تجویز توأم ترکیبات ارگو، کافئین، آرام‌بخش‌ها یا ضداسترغراغ‌ها را گرفت که دلیل آن را قسمتی مربوط به پلی‌فارماسی و مصرف زیاد آن‌ها می‌دانستند ولی از آنجایی که پاتوفیزیولوژی میگرن پیچیده و چند هدف دخالت فارماکولوژیک را می‌طلبد به همین جهت امروزه هم تجویز توأم داروها را بر تک درمانی ترجیح می‌دهند، زیرا اثرات اضافی را تولید می‌کنند مانند تجویز توأم سوماتریپتان (۵۰ میلی‌گرم) و ناپروکسن (۵۰۰ میلی‌گرم) که اثرات

خطر عود بیماری را به‌طور مشخص حدود ۲۶ درصد کاهش می‌دهد و این دارو از راه خوراکی به مقدار ۸ میلی‌گرم همراه فنوتیازین‌ها در میگرن حاد تأثیر مشخصی نداشته است ولی توأم با گروهی که استروئید دریافت کرده بودند، حدود ۱۲ درصد کاهش نشان داده است.

#### ■ پاراستامول

برخی بیماران گاه گاهی برای درمان حملات میگرن خود از داروهای OTC (بدون نیاز به نسخه) مانند استامینوفن (پاراستامول) استفاده می‌کنند. یکی از آزمایش‌های بالینی دوسوکور نشان می‌دهد که مقدار ۱۰۰۰ میلی‌گرم استامینوفن در حمله میگرن به‌طور مشخص نسبت به دارونما موثرتر است و اثرات جانبی آن با دارونما فرقی ندارد.

#### ■ عصاره‌های گیاهی

در این مورد هم بسیاری از مردم برای بهبود حملات میگرن خود از عصاره‌های گیاهی استفاده می‌کنند از جمله گیاه بابونه گاوی (Feverfew) و سایبان بابا آدم جنگلی (Butterbur) که به‌طور سنتی به‌طور وسیع در درمان میگرن به کار می‌برند. بابونه گاوی باعث مهار پروستاگلاندین و ترشح سروتونین می‌شود و بر روی عروق مغزی اثر انقباضی دارد و در آزمایش‌های جدیدتری نشان دادند که تجویز ۳ بار در روز عصاره به مدت سه ماه می‌تواند به‌عنوان پروفیلاکسی در وفور حملات میگرن موثر باشد و عوارض آن در حد دارونما بوده است. سایبان بابا آدم جنگلی هم که دارای خاصیت ضدالتهابی است در ۲ آزمایش بالینی

توأم آن‌ها بیش از اثر هر یک به تنهایی آشکار شده است و عوارض آن‌ها هم از نظر گوارشی خفیف و اثرات جانبی سوماتریپتان هم مشخص بوده است و یا تجویز شیاف توأم پروکلرپرازین (آنتاگونیست گیرنده  $D_2$  دوپامین) با ایندومتاسین و کافئین بر شیاف سوماتریپتان به تنهایی برتر بوده است. همچنین در مقایسه اثر تجویز توأم استامینوفن اسپیرین و کافئین نیز بهتر بوده است.

#### نتیجه

در چند سال گذشته داروهای جدید نسبتاً کمی برای درمان میگرن به بازار آمد تا این که بالاخره در سال ۱۹۹۰ تریپتان‌ها معرفی شدند. سپس بر مبنای پاتوفیزیولوژی میگرن مهارکننده‌های پپتیدی وابسته به ژن کالسی‌تونین (CGRP) تنها ترکیباتی هستند که ممکن است به زودی به‌عنوان داروهای جدید برای درمان میگرن وارد بازار شوند. از طرف دیگر، برخی داروهای دیگر که اغلب برای سایر بیماری‌ها طراحی و مصرف شده‌اند مانند داروهای ضدتشنج از جمله Topiramate و داروهای ضدافزایش فشارخون (ARBs، ACEIs و نسل سوم مسددهای بتا) در میگرن به کار رفته‌اند. برخی مستندات نشان می‌دهد که تعدادی از داروهای ضددرد و ضدالتهاب (استامینوفن، NSAID و مهارکننده‌های COX2) و حتی برخی عصاره‌های گیاهی را بسیاری از بیماران مصرف می‌کنند. از طرفی در حملات بسیار سخت میگرن داروهای مثل کورتیکواستروئیدها و بعضی آگونیست‌های دوپامین در اتاق اورژانس کاربرد دارند و موثر می‌باشند. به

علاوه، مصرف پلی‌فارماسی و تجویز توأم داروهای ضد میگرن جایگاه خود را دارند که پیشرفت درمان میگرن را نوید می‌دهند. گاهی اوقات در توسعه مواد جدید برخی تشویش‌ها وجود دارد مانند مهارکننده‌های نیترژن اکساید سنتاز (NOS) و مسددهای  $5-HT_{1F}$  که در مرحله فاز II، فارماکولوژی بالینی هستند. بر مبنای علوم پایه در پاتوفیزیولوژی میگرن امید است که با کمک بخش‌های تحقیقاتی دانشگاه‌ها و کمک کارخانجات دارویی ترکیبات جدیدی پیدا شوند که بتوانند از رنج بیماران دچار میگرن بکاهند. البته، ناگفته نماند امروزه پیدایش یک داروی جدید توسط این دو گروه هزینه بسیار زیادی را می‌طلبد.

#### منابع

1. Ashtari F. Shayganejad V. Akbari M. A double-blind Randomized controlled trial of topiramate vs propranolol in migraine prophylaxis. *Acta Neurol Scand* 2008; 118: 301-305.
2. Schum-Hofer S. Flach U. Misel A. Efficacy of Lisinopril in migraine prophylaxis-an open label Study. *Eur J Neurol* 2007; 14: 701-703.
3. Ho TW. Mannix LK. Fan X. Randomized Controlled trial of an oral CGRP receptor antagonist; *Neurology* 2008; 70: 1304-1312.
4. Ramadan NM. Skljarevski V. Phebus LA. 5-HT receptor agonist in acute migraine treatment: A hypothesis. *Cephalalgia* 2003; 23: 776-785.
5. Maubach KA. Davis RJ. Clark D. A novel Potent and selective prostanoid EP receptor antagonist: a putative new treatment for migraine Headach. *Br J Pharmacol* 2009; 156: 316-327.
6. Stovner L J. Tronvik K. Hagen K. New drugs For migraine. *J Headach Pain* 2009; 10: 309-406.