



## درمان و مدیریت سر درد میگرنی



دکتر یاسمن ساعی<sup>۱</sup>، دکتر نیایش محبی<sup>۲</sup>، دکتر خیراله غلامی<sup>۳</sup>

۱. داروساز

۲ و ۳. گروه داروسازی بالینی دانشکده داروسازی تهران

### ■ ارزیابی روش‌های درمانی

درمان میگرن شامل درمان حاد (سرکوب‌کننده) و پیش‌گیری‌کننده (پروفیلاکسی) است. بیماران با حملات مکرر معمولاً به هر دو درمان نیاز دارند. به‌طور کلی، اقداماتی در جهت کاهش محرک‌های میگرن نیز توصیه می‌شود.

هدف درمان حاد برگرداندن یا حداقل متوقف کردن پیشرفت سردردی می‌باشد که شروع شده است. در صورت عدم وجود سردرد نیز درمان پیش‌گیری‌کننده تجویز می‌شود. این درمان باعث کاهش تعداد و شدت حملات میگرنی، پاسخ بهتر بیمار به درمان سرکوب‌کننده در حمله حاد و بهبود کیفیت زندگی بیمار می‌شود. طرح کلی درمان میگرن در زیر نشان داده شده است:

تشخیص میگرن ← ارزیابی ناتوانی ← آموزش بیمار ← مدیریت فردی ← مراقبت طبقه بندی شده افراد مبتلا به میگرن باید برای عوامل خطر قلبی

عروقی غربال‌گری شوند که در صورت وجود عوامل خطر به‌طور جدی تحت درمان قرار گیرند. به افراد مبتلا به میگرن همراه با اورا باید مشاوره داده شود که سیگار کشیدن و استفاده از ضدبارداری خوراکی، خطر سکنه را افزایش می‌دهد.

متخصصانی در زمینه‌های مغز و اعصاب، اعصاب چشم و یا جراح مغز و اعصاب که از لحاظ بالینی دارای صلاحیت باشند، باید در درمان بیماران مبتلا به میگرن مورد مشاوره قرار گیرند.

### ■ ارزیابی‌های بخش اورژانس

کارمندان خدمات فوریت‌های پزشکی باید بیماران را به روشی منتقل کنند که تحریکات بینایی و شنوایی به حداقل رسانده شود. در بخش اورژانس تا وقتی که معاینه کامل اعصاب توسط پزشک مسؤول انجام گیرد، اکثر بیماران نباید مسکن‌های اوپیویدی دریافت کنند.

### ■ کاهش محرک‌های میگرن

بیماران باید از عوامل تسریع‌کننده حمله میگرنی (مثال: کم‌خوابی، خستگی، استرس، غذاهای خاص، استفاده از گشادکننده‌های عروقی) دوری کنند. بیماران باید به استفاده از یادداشت روزانه و ثبت سردردها تشویق شوند. این یک ابزار مؤثر و ارزان برای پی‌گیری دوره بیماری است.

ممکن است لازم باشد بیماران هر دارویی را که باعث بدتر شدن سردردشان می‌شود، قطع کنند. در صورتی که یک داروی ضدبارداری خوراکی، محرک شروع بیماری باشد به بیمار توصیه می‌شود که برای یک دوره آزمایشی استفاده از آن را تعدیل کند، تغییر دهد و یا متوقف سازد. به‌طور مشابه وقتی که این محرک، هورمون جایگزین درمانی باشد، در صورت امکان باید مقدار مصرف دارو کاهش داده شود. اگر سردردها ادامه پیدا کرد، قطع هورمون درمانی باید مورد بررسی قرار گیرد.

### ■ درمان غیر دارویی

بیوفیدبک، درمان شناختی رفتاری و آرامش درمانی غالباً در بهبود سردردهای میگرنی مؤثر هستند و ممکن است به‌عنوان درمان کمکی به همراه درمان‌های دارویی استفاده شوند. درمان با تحریک‌کننده‌های عصب پس‌سری ممکن است در بیمارانی مفید باشد که سردردهایشان به سایر روش‌های درمانی مقاوم است.

در دسامبر سال ۲۰۱۳، سازمان غذا و داروی آمریکا، Cerena TMS (تحریک قسمتی از مغز به وسیله عبور میدان مغناطیسی از جمجمه) را تأیید کرد. این اولین دستگاهی است که در بیماران ۱۸

ضمن این که پزشک اورژانس باید قادر به شناسایی علت سردرد شدید بیماران باشد، باید توجه داشت که بیش از ۹۰ درصد بیماران که به دلیل سردرد به اورژانس مراجعه می‌کنند، مبتلا به سردرد میگرنی، تنشی یا مختلط از نوع خوش‌خیم هستند. بنابراین، فراهم کردن تسکین علامتی باید در اولویت قرار گیرد. استراحت در اتاق تاریک و ساکت مفید بوده و برای بعضی از بیماران استفاده از کمپرس سرد در نواحی دردناک سودمند است. اگرچه برای بیماران میگرنی و بیماران مبتلا به سردرد که به بخش اورژانس مراجعه می‌کنند داروهای مخدر بیشترین داروهای تجویز شده هستند، شواهد نشان می‌دهند که آن‌ها بالقوه بی‌اثر بوده و استفاده از آن‌ها ممکن است به اقامت بیشتر در بخش اورژانس منجر شود.

فریدمن (Friedman) و همکارانش دریافتند که تقریباً سه‌چهارم بیماران مبتلا به میگرن یا سایر سردردهای اولیه در طول ۴۸ ساعت پس از مرخص شدن از اورژانس، عود سردرد را گزارش کردند. در این مطالعه، ناپروکسن ۵۰۰ میلی‌گرم و سوماتریپتان ۱۰۰ میلی‌گرم خوراکی، سبب جلوگیری از عود میگرن پس از مرخص شدن از بخش اورژانس گردید.

دلایل پذیرش بیماران میگرنی در بیمارستان به شرح زیر است:

- \* درمان تهوع و استفراغ شدید و کم‌آب شدن بدن
- \* درمان درد میگرن شدید و مقاوم (یعنی، میگرن پایدار)
- \* سم‌زدایی به‌دلیل استفاده بیش از حد ترکیب داروهای ضد درد، مشتقات ارگوت یا اوپیوئیدها

شواهد برای پیش‌گیری غیردارویی و دارویی محدود باقی مانده است. براساس یک کارآزمایی تصادفی و دارونما - شاهد، هالریود (Holryod) و همکارانش دریافتند که درمان ترکیبی مسدودکننده‌های گیرنده بتا و مدیریت رفتاری باعث بهبود نتایج در بیماران با میگرن‌های مکرر شد، در حالی که هیچ کدام از مداخله‌ها به تنهایی مؤثر نبود.

### ■ درمان سرکوب‌کننده

داروهای زیادی به‌عنوان درمان سرکوب‌کننده میگرن استفاده می‌شود. انتخاب دارو برای هر بیمار به شدت حملات، علایم مربوط به تهوع و استفراغ، مشکلات پزشکی همراه و پاسخ بیمار به درمان بستگی دارد. یک روش طبقه‌بندی شده براساس نیازهای درمانی بیماران به وجود آمده که دارای سبک پلکانی است (جدول ۱).

مسکن‌های ساده همراه با سایر ترکیبات، منجر به تسکین سردردهای متوسط، نسبتاً شدید و حتی گاهی شدید می‌شوند. بیشترین تأثیر درمان حاد وقتی است که دارو در ۱۵ دقیقه اول شروع درد استفاده شود و نیز در صورتی که درد خفیف باشد. ضددردهای مورد استفاده در میگرن شامل استامینوفن، ضدالتهاب‌های غیراستروئیدی و مسکن‌های مخدر (مثال: اکسی‌کدون و مورفین سولفات) است. اگرچه سابقاً پروپوکسی فن (Darvon) مورد استفاده قرار می‌گرفت، در سال ۲۰۱۰ فرآورده‌های پروپوکسی فن از بازار ایالات متحده آمریکا جمع‌آوری شد. این عامل می‌تواند در مقادیر مصرف درمانی باعث طولانی شدن فاصله PR، پهن شدن کمپلکس QRS و طولانی

ساله و بزرگ‌تر، سردرد میگرنی همراه با اورا را تسکین می‌دهد. کاربران، دستگاه را با دو دست پشت سرشان نگه می‌دارند و دکمه‌ای را فشار می‌دهند. فشار دادن این دکمه باعث آزاد شدن ضربان انرژی مغناطیسی می‌شود که قشر پس‌سری را تحریک می‌کند. این دستگاه نباید بیش از یک بار در طول ۲۴ ساعت مورد استفاده قرار گیرد.

دستگاه Cerena TMS براساس یک مطالعه تصادفی روی ۲۰۱ بیمار تأیید شد. این بیماران سردردهای متوسط تا شدید میگرنی داشتند. درد ۳۹ درصد بیماران دو ساعت بعد از استفاده از این دستگاه تسکین یافت، در مقایسه با ۲۲ درصد از بیماران شاهد (منفعت درمانی: ۱۷ درصد). در ۲۴ ساعت، حدوداً ۳۴ درصد از بیمارانی که با این دستگاه تحت درمان قرار گرفتند در مقایسه با ۱۰ درصد گروه شاهد، دردشان تسکین یافت.

موارد منع مصرف و احتیاط مربوط به استفاده از Cerena TMS شامل موارد زیر است:

\* برای بیمارانی که هرگونه قطعه فلزی در سر، گردن یا بالا تنه دارند که جذب آهن ربا می‌شود.  
\* برای بیمارانی که دستگاه پزشکی کار گذاشته شده فعال دارند (مثال: ضربان‌ساز، تحریک‌کننده عمیق مغزی).

\* برای بیماران مشکوک به صرع، بیمارانی که صرع در آن‌ها تشخیص داده شده است یا سابقه شخصی یا خانوادگی تشنج دارند.

در کارآزمایی‌ها، مدیریت غیردارویی، سبب کاهش متوسط میگرن در حدود ۴۰ تا ۵۰ درصد از بیماران شده است. نتایج تقریباً مشابهی از کارآزمایی‌های داروهای پیش‌گیری‌کننده به‌دست آمده، اگرچه

جدول ۱ - طبقه‌بندی درمان سرکوب‌کننده براساس شدت سردرد

بسیار شدید	شدید	متوسط
دی‌هیدروارگوتامین (وریدی) اوپیوئیدها آنتاگونیست‌های دوپامین	ناراتریپتان ریزاتریپتان سوماتریپتان (زیرجلدی، اسپری بینی) زولمیتریپتان آلموتریپتان فروواتریپتان التریپتان دی‌هیدروارگوتامین (عضلانی، اسپری بینی) ارگوتامین آنتاگونیست‌های دوپامین	ضدالتهاب‌های غیراستروئیدی ایزومتپن ارگوتامین ناراتریپتان ریزاتریپتان سوماتریپتان زولمیتریپتان آلموتریپتان فروواتریپتان التریپتان آنتاگونیست‌های دوپامین

بخش اورژانس است. کتورولاک مشابه مپریدین (با پتانسیل کمتر ایجاد وابستگی) باعث تسکین درد می‌شود و مؤثرتر از سوماتریپتان است، اگرچه احتمالاً به اندازه داروهای متوکلوپرامید یا فنوتیازین مؤثر نیست. عوارض جانبی کتورولاک و سایر این عوامل یکسان بود.

#### ■ تریپتان‌ها و سایر آکالوئیدهای ارگوت

دو دسته از داروهای خوراکی مخصوص میگرن، تریپتان‌ها و آکالوئیدهای ارگوت هستند. آکالوئیدهای ارگوت اختصاصی شامل ارگوتامین و دی‌هیدروارگوتامین هستند. تریپتان‌های اختصاصی شامل این موارد هستند:

- \* سوماتریپتان
- \* ریزاتریپتان
- \* زولمیتریپتان
- \* ناراتریپتان

شدن فاصله OR شود.

برای درد شدیدتر، آگونیست‌های ۵-HT<sub>1</sub> (تریپتان‌ها) و ضددردهای اوپیوئیدی به تنهایی یا در ترکیب با آنتاگونیست‌های دوپامین (مثال: پروکلروپرازین Compazine) استفاده می‌شوند. استفاده از داروهای سرکوب‌کننده باید به دو تا سه روز در هفته محدود شود تا از گسترش پدیده سردرد واگشتی جلوگیری شود.

متوکلوپرامید وریدی به‌عنوان یک درمان مفید برای میگرن حاد شناخته شده، اما مقدار مصرف بهینه آن معین نشده است. براساس مطالعه فریدمن و همکارانش مشخص شد که در درمان میگرن حاد اثر ۲۰ یا ۴۰ میلی‌گرم متوکلوپرامید بیشتر از ۱۰ میلی‌گرم آن نیست.

طبق مطالعه مروری سیستماتیک تاگارت (Taggart) و همکارانش، کتورولاک یک داروی جایگزین مؤثر برای تسکین سردرد حاد میگرن در

\* آلموتریپتان

\* التریپتان

\* فروواتریپتان

اگرچه تریپتان‌ها دارای مکانیسم عمل مشابهی هستند اما از لحاظ راه مصرف، شروع اثر و طول مدت اثر تفاوت دارند. راه‌های مصرف این دارو شامل خوراکی، داخل بینی، زیر جلدی و عضلانی است. به اثبات رسیده است که مشمع‌های فراپوستی برای دارورسانی سوماتریپتان مؤثر هستند و این فرآورده دارای تأییدیه از سازمان غذا و داروی آمریکا می‌باشد. در ژوئن سال ۲۰۱۳، سازمان غذا و داروی آمریکا سیستم فراپوستی آینتوفورتیک سوماتریپتان (عبور جریان الکتریسیته خفیف از پوست) را برای درمان حاد میگرن همراه یا بدون اورا در بزرگسالان تأیید کرد. مشمع یک‌بار مصرف هم‌چنین حالت تهوع ناشی از میگرن را درمان می‌کند. در کارآزمایی فاز سه که شامل ۸۰۰ بیمار بود، مشمع‌ها به‌طور ایمن و مؤثر درد میگرن، تهوع ناشی از میگرن، ترس از صدا و ترس از نور را طی دو ساعت پس از شروع تسکین دادند.

تریپتان‌ها زمانی بیشترین تأثیر را دارند که در ابتدای میگرن استفاده شوند و ممکن است در صورت نیاز دو ساعت بعد نیز با حداکثر مقدار مصرف روزانه تکرار شوند، در حالی که فرمولاسیون‌های مختلف از یک تریپتان به خصوص می‌تواند در یک دوره ۲۴ ساعته استفاده شود، اما فقط یک نوع تریپتان می‌تواند در طول این زمان مورد استفاده قرار گیرد.

تریپتان‌های با اثر طولانی‌تر (مثال: فروواتریپتان و ناراتریپتان) می‌توانند به‌طور مداوم برای چند روزی

(پیش‌گیری کوتاه‌مدت) در درمان میگرن قاعدگی استفاده شوند. تریپتان‌ها نباید بیش از سه روز در هفته استفاده شوند تا از میگرن تغییر یافته و سردرد ناشی از استفاده بیش از حد دارو اجتناب شود.

اثربخشی و قابلیت پذیرش تریپتان‌ها در میان مردم متفاوت است. عدم پاسخ به یک تریپتان و یا عوارض جانبی ناشی از آن، پاسخ‌دهی به تریپتان دیگر را تضمین نمی‌کند.

ایمنی تریپتان‌ها به‌خوبی اثبات شده و خطر اسپاسم عروق کرونر ناشی از تریپتان بسیار نادر است. بیماران مبتلا یا مشکوک به بیماری عروق کرونر نباید از تریپتان‌ها استفاده کنند، زیرا ممکن است باعث افزایش خطر ایسکمی عضله قلبی، سکنه و یا سایر حوادث مربوط به عروق قلبی یا مغزی بشوند.

در بیمارانی که پروپرانولول استفاده می‌کنند، داروی ریزاتریپتان باید به ۵ میلی‌گرم کاهش داده شود. سوماتریپتان، زولمیتریپتان و ریزاتریپتان در ابتدا توسط آنزیم منوآمین‌اکسیداز متابولیزه می‌شوند. بیماران مصرف کننده مهارکننده‌های منوآمین‌اکسیداز A نباید از این داروها استفاده کنند.

در سال ۲۰۰۸، ترکسیمت (Treximet) اولین فرآورده ترکیبی حاوی تریپتان و ضدالتهاب غیراستروئیدی توسط سازمان غذا و داروی آمریکا مورد تأیید قرار گرفت. ترکسیمت حاوی تریپتان و ناپروکسن سدیم است. در دو کارآزمایی تصادفی، دو سویه کور، چند مرکزی، با گروه موازی، به‌طور قابل توجهی درصد بیشتری از بیماران بعد از دریافت تک مقدار مصرف ترکسیمت (۲۵ درصد و ۲۳ درصد) نسبت به استفاده از دارونما (۸ درصد و ۷ درصد) یا سوماتریپتان (۱۶ درصد و ۱۴ درصد)

بیماران، به همراه ناتوانی قابل توجه شود که سه روز یا بیشتر طول بکشد.

\* داروی سرکوب کننده بیش از حد استفاده شود یا با شکست درمانی مواجه گردد.

\* درمان های علامتی منع مصرف داشته یا بی اثر باشند.

\* استفاده از داروهای سرکوب کننده بیش از دو بار در هفته باشد.

\* انواع میگرن مانند میگرن همی پلژیک یا حمله های نادر سردرد که باعث اختلال عمیق یا ریسک آسیب عصبی پایدار شوند.

اهداف درمان پیش گیری کننده شامل موارد زیر است:

\* کاهش تعداد حملات، شدت و یا طول مدت آن

\* بهبود پاسخ دهی به حمله های حاد

\* کاهش ناتوانی

در حال حاضر، داروهای پیش گیری کننده میگرن با یکی از مکانیسم های زیر عمل می کنند:

\* آنتاگونیست کردن 5-HT<sub>2</sub>: متی سرژید

\* تنظیم کانال های یونی وابسته به ولتاژ: مسدود کننده های کانال کلسیم

\* تعدیل کننده های انتقال دهنده های عصبی مرکزی: مسدود کننده های گیرنده بتا،

ضد افسردگی های سه حلقه ای

\* تقویت مهار سیستم گابا آرژیک: والپروئیک اسید، گاباپنتین

یک مکانیسم قابل توجه دیگر تغییر متابولیسم

اکسیداتیو سلول های عصبی به وسیله ریوفلاوین و کاهش فعالیت بیش از حد سلول های عصبی به وسیله جایگزینی منیزیم می باشد.

یا ناپروکسن به تنهایی (۱۰ درصد) برای ۲۴ ساعت بدون درد باقی ماندند.

بیماران با سردردهای شدید به فرمولاسیون های زیر جلدی، وریدی و خوراکی آکالوئیدهای ارگوت یا تریپتان احتیاج دارند. برای بیماران مبتلا به میگرن پیچیده، گشاد کننده های عروقی از جمله ارگوت ها یا تریپتان ها نباید تجویز شوند. برای درمان حمله های حاد آن ها باید از سایر داروهای موجود مانند ضد التهاب های غیر استروئیدی یا پروکلروپرازین استفاده شود.

### ■ درمان تهوع و استفراغ

داروهای ضد تهوع (مثال: کلروپرازین و پرومتازین) برای درمان تهوع و استفراغ ناشی از حمله های حاد میگرن استفاده می شوند. بیماران با تهوع و استفراغ شدید در شروع یک حمله ممکن است به پروکلروپرازین بهترین پاسخ را بدهند. این بیماران ممکن است آب از دست داده باشند و بنابراین، آبرسانی کافی ضرورت دارد.

ضد تهوع ها معمولاً در ترکیب با دیفن هیدرامین استفاده می شوند تا احتمال آکاتیزی به حداقل برسد. اگر این داروها به صورت وریدی برای بیماران در اورژانس تجویز شوند، نسبت به سوماتریپتان زیر جلدی تأثیر بیشتری دارد.

### ■ درمان پیش گیری کننده

در موارد زیر درمان پیش گیری کننده برای میگرن در نظر گرفته می شود:

\* تکرار حملات بیش از دو بار در ماه باشد.

\* مدت زمان حملات، طولانی تر از ۲۴ ساعت باشد.

\* سردردها باعث اختلال عمده در سبک زندگی

**جدول ۲ - داروهای پیش گیری کننده از میگرن**

خط اول	
اثر بخشی بالا	مسدودکننده‌های گیرنده بتا ضدافسردگی‌های سه حلقه‌ای دی‌والپروئکس توپیرامات
اثر بخشی کم	وراپامیل
خط دوم	
اثر بخشی بالا	متی سرژید فلوناریزین مهارکننده‌های منوآمین اکسیداز
اثر بخشی اثبات نشده	سیپروهپتادین گاباپنتین

همانند داروهای سرکوب کننده، انتخاب داروی پیش‌گیری کننده باید با توجه به بیماری‌های هم‌زمان و عوارض جانبی صورت گیرد (جدول ۲ و ۳). اکثر داروهای پیش‌گیری کننده تأثیر متوسطی داشته و در مقایسه با دارونما فواید درمانی کمتر از ۵۰ درصد دارند. فاصله بین شروع درمان و پاسخ

**جدول ۳ - درمان پیش‌گیری کننده برای بیماری‌های هم‌زمان**

بیماری هم‌زمان	درمان
پرفشاری خون	مسدودهای گیرنده بتا
آنژین	مسدودهای گیرنده بتا
اضطراب	مسدودهای گیرنده بتا
افسردگی	ضدافسردگی‌های سه حلقه‌ای، مهارکننده‌های انتخابی بازجذب سرتونین
اضافه وزن	توپیرامات، پروتریپتیلین
کمبود وزن	ضدافسردگی‌های سه حلقه‌ای (نورتریپتیلین و پروتریپتیلین)
صرع	والپروئیک اسید، توپیرامات
مانیا	والپروئیک اسید

میگرن در بیماران مقاوم به درمان‌های استاندارد (مثال: آتنولول، نورتریپتیلین و فلوناریزین) مؤثر است. محققان این مطالعه اظهار کردند که برای تأیید مشاهدات آن‌ها انجام مطالعات شاهددار نیاز است.

#### ■ گروه‌های داروهای پیش‌گیری کننده

سه گروه اصلی از داروهای مؤثر برای پیش‌گیری از میگرن به شرح زیر هستند:

\* داروهای ضدصرع

\* داروهای ضدافسردگی

\* داروهای ضدپرفشاری خون

تا زمانی که هر کدام از این داروهای پیش‌گیری کننده با بیشترین مقدار مصرف قابل تحمل به مدت سی روز استفاده نشوند، نتیجه درمان با شکست مواجه نخواهد شد.

#### □ داروهای ضدصرع

داروهای ضدصرع عموماً به خوبی تحمل می‌شوند. عوارض جانبی توپیرامات، کاهش وزن و اختلال‌های حسی است. والپروئیک اسید (Depakote) به‌عنوان داروی خط اول قابل استفاده است. این یک داروی تثبیت‌کننده خلق بوده و برای بیماران مبتلا به نوسان خلق مفید است. اگرچه می‌تواند باعث افزایش وزن، ریزش مو و بیماری تخمدان پلی‌کیستیک شود. بنابراین، دارو برای خانم‌های جوانی که مستعد افزایش وزن هستند، مناسب نیست.

والپروئیک اسید هم‌چنین با خطر قابل توجهی در بارداری به همراه است. برای خانم‌هایی که توپکومتومی کرده‌اند و کسانی که به دلیل سرگیجه قادر به تحمل

درمانی مثبت می‌تواند کاملاً طولانی باشد. به‌علاوه برای به‌کارگیری اکثر این درمان‌ها به پایه و اساس علمی نیازمندیم.

پروپرانولول، تیمولول، متی‌سرژید، والپروئیک‌اسید و توپیرامات (Topamax) برای پیش‌گیری میگرن توسط سازمان غذا و داروی آمریکا مورد تأیید قرار گرفته‌اند. اگرچه بر اساس یک گزارش در سال ۲۰۰۹، استفاده طولانی مدت از توپیرامات در اطفال می‌تواند منجر به اسیدوز متابولیک و هیپوکالمی شود، این خطر خفیف اما از نظر آماری معنی‌دار تلقی شد.

میسرا (Misra) و همکارانش گزارش کردند که در بیماران میگرنی مبتلا به آلودینیا (تجربه دردناک ناشی از محرک‌های غیرمضر یا غیردردناک) درمان پیش‌گیری کننده با دی‌والپروئکس و آمی‌تریپتیلین به‌طور مساوی در تسکین آلودینیا مؤثر است. در بیماران مورد مطالعه، وقوع آلودینیا با مدت، شدت، دفعات میگرن و جنس مؤنث مرتبط بود.

هم‌چنین ضدالتهاب غیراستروئیدی ناپروکسن سدیم برای پیش‌گیری مورد استفاده قرار گرفته است. در کارآزمایی‌های بالینی شاهددار مشخص شده است که ناپروکسن سدیم تأثیر مشابه پروپرانولول و بهتر از دارونما داشته، اگرچه این دارو باید به مدت کوتاه (مانند میگرن قاعدگی) استفاده شود. هم‌چنین تولفنامیک اسید برای پیش‌گیری میگرن مورد آزمایش قرار گرفته است اما تأثیر بالینی آن به اندازه مسدودکننده‌های گیرنده بتا، والپرات یا متی‌سرژید نیست.

در نظر داشته باشید که براساس یک مطالعه باز در مقیاس کوچک، کوئتیاپین برای پیش‌گیری از



مسدودکننده‌های کانال کلسیمی نیستند، این دارو ممکن است مناسب‌ترین گزینه باشد. اطلاعات کافی در مورد استفاده از سایر داروهای ضدصرع (مثال: گاباپنتین، لاموتریژین و اکسکاربازپین) برای درمان میگرن در دسترس نیست.

در ایالات متحده آمریکا، استفاده از داروی توپیرامات برای پیش‌گیری از میگرن در بزرگسالان و نوجوانان ۱۲ ساله و بزرگ‌تر تأیید شده است. به‌علاوه، در یک کارآزمایی بالینی با ۱۰۳ شرکت‌کننده، ایمنی و اثربخشی توپیرامات در پیش‌گیری از سردردهای میگرنی تأیید شد. تعداد حملات میگرنی تقریباً در ۷۲ درصد بیماران درمان شده، در مقایسه با ۴۴ درصد شرکت‌کنندگان دریافت‌کننده دارونما، کاهش یافت.

#### □ داروهای ضدافسردگی

ضدافسردگی‌های سه حلقه‌ای به دلیل مشخصات عوارض جانبی و تأثیرگذاری آن‌ها، راه‌کارهای مناسب درمانی هستند. مقایسه سر به سر داروهای این گروه انجام نشده، اما به‌طور معمول آمی‌تریپتیلین و نورتریتیلین استفاده می‌شود.

اگرچه مهارکننده‌های انتخابی بازجذب سرتونین به‌طور گسترده مورد استفاده قرار می‌گیرند، اطلاعات کافی درباره اثربخشی آن‌ها در پیش‌گیری از میگرن وجود ندارد. در نتیجه، مهارکننده‌های انتخابی بازجذب سرتونین برای پیش‌گیری از میگرن توصیه نمی‌شوند. اگرچه اطلاعات محدودی استفاده از مهارکننده‌های بازجذب سرتونین/نوراپی‌نفرین مانند دولوکستین (Cymbalta) و ونلافاکسین (Effexor) را برای پیش‌گیری از میگرن تأیید می‌کند.

#### □ داروهای ضدپرفشاری خون

داروهای ضدپرفشاری خون مانند مسددهای گیرنده بتا برای بیماران جوان و اضطرابی مناسب است. به‌علاوه، ممکن است آن‌ها برای بیماران مسن، بیماران مبتلا به افسردگی، مشکلات تیروئید یا دیابت، انتخاب مناسبی نباشند. مسددهای کانال کلسیمی یکی دیگر از انتخاب‌های درمانی هستند. هم‌چنین به اثبات رسیده که مهارکننده‌های آنزیم مبدل آنژیوتانسین (لیزینوپریل) و مسددهای گیرنده آنژیوتانسین (کاندزارتان) برای پیش‌گیری از میگرن مؤثر هستند.

#### ■ سم بوتولینیوم

سم بوتولینیوم نوع A (سم آنابوتولینیوم A، BOTOX) ممکن است برای بیمارانی مفید باشد که میگرن مقاوم یا مزمن دارند و حداقل به سه درمان پیش‌گیری‌کننده متداول پاسخ نداده‌اند. دارو به پوست سر و گیجگاه تزریق می‌شود. تعداد و شدت حملات میگرنی ممکن است تا سه ماه پس از انجام تزریقات کاهش یابند.

تزریقات گران قیمت هستند و باید هر دو یا سه ماه برای حفظ اثربخشی تجویز شوند. مناسب‌ترین مدت درمان پیش‌گیری‌کننده تعیین نشده است. برای اکثر بیماران تحت درمان با داروهای پیش‌گیری‌کننده، درمان برای حداقل سه تا شش ماه باید ادامه یابد.

کارآزمایی‌های متعددی روی سم آنابوتولینیوم A برای پیش‌گیری از میگرن انجام شده و نتایج مختلفی به دست آمده است. بر اساس مطالعه مروری اسکالت - ماتلر (Schulte-Mattler) و

میگرن مقاوم (میگرن پایدار)، حمله‌ای است که بیش از ۷۲ ساعت طول می‌کشد. اگر سایر درمان‌ها در این حمله با شکست مواجه شوند بیمار باید به اورژانس یا مراقبت‌های فوری برده شود. در موارد نادر، ممکن است بیماران برای مدت کوتاهی احتیاج به بستری شدن در بیمارستان داشته باشند و یا ممکن است برای چند روزی نیاز به درمان با والپرات وریدی یا دی هیدروارگوتامین (وریدی، زیر جلدی یا عضلانی) داشته باشند.

#### ■ درمان میگرن قاعدگی

درمان سرکوب‌کننده برای میگرن قاعدگی مشابه درمان میگرن غیروابسته به قاعدگی است. استفاده کوتاه‌مدت از داروهای پیش‌گیری‌کننده (فروواتریپتان) قبل از قاعدگی برای بیماران مبتلا به حملات مکرر و شدید، مفید خواهد بود. در بیماران مبتلا به میگرن قاعدگی و میگرن غیروابسته به قاعدگی که به‌طور مداوم تحت درمان پیش‌گیری‌کننده هستند و در قاعدگی دچار سردردهای میگرنی می‌شوند، افزایش مقدار مصرف درمانی قبل از شروع قاعدگی سودمند است.

برای بیمارانی که به اقدامات پیش‌گیری‌کننده استاندارد پاسخ نمی‌دهند، هورمون درمانی مفید خواهند بود. درمان تکمیلی با استروژن پیش از قاعدگی می‌تواند سودمند باشد (استرادیول خوراکی ۰/۵ میلی‌گرم دو بار در روز یا یک میلی‌گرم شمع فراپوستی). دو لئو (De Leo) و همکارانش مطالعه‌ای در مورد استفاده از ضدبارداری خوراکی بر روی خانم‌های مبتلا به میگرن قاعدگی و بدون اورا

مارتینز - کاستریلو (Martinez-Castrillo) شواهدی مبنی بر اثرات سودمند سم بوتولینیوم وجود ندارد. این محققان برای درمان سردردها استفاده از سم بوتولینیوم را به‌طور گسترده توصیه نمی‌کنند. اخیراً دو کارآزمایی فاز سه، چند مرکزی و دارونما - شاهد برای ارزیابی درمان پیش‌گیری‌کننده از میگرن انجام شده است. براساس این مطالعات، سم آنابوتولینیوم A می‌تواند برای پیش‌گیری از سردردها در بزرگسالان مبتلا به میگرن مزمن، مؤثر باشد. مزیت دوم این روش درمانی، کاهش قابل توجه ناتوانی ناشی از سردرد، بهبود عملکرد، انرژی و کیفیت زندگی فرد است.

در مارس سال ۲۰۱۴، سازمان غذا و داروی آمریکا اولین دستگاه پیش‌گیری‌کننده از سردردهای میگرنی بزرگسالان را تأیید کرد. دستگاه TENS تحریک‌کننده الکتریکی اعصاب از طریق زیر جلدی است که برای مدت بیست دقیقه در روز مورد استفاده قرار می‌گیرد. این دستگاه سر تا سر پیشانی و بالای گوش‌ها ثابت می‌شود و با الکترودی در مرکز پیشانی، عصب سه قلو را تحریک می‌کند. این تأییدیه بر اساس مطالعه بر روی ۶۷ بیمار مبتلا به میگرن بود که در آن دستگاه باعث کاهش تعداد روزهای ابتلا به میگرن در ماه و نیز کاهش استفاده از دارو شد. همچنین این تأییدیه بر اساس مطالعه بر روی ۲۳۱۳ کاربر استوار بود که بیش از ۵۳ درصد آن‌ها از استفاده دستگاه راضی بودند.

#### ■ درمان میگرن پایدار

تقریباً ۴۰ درصد از همه حملات میگرنی به تریپتان‌ها یا سایر داروها جواب نمی‌دهند. حمله

انجام دادند. آن‌ها دریافتند که رژیم درمانی، شامل ۲۴ قرص حاوی اتینیل استرادیول و دروسپیرنون و ۴ قرص بی‌اثر نسبت به رژیم درمانی شامل ۲۱ قرص فعال و ۷ قرص بی‌اثر بهتر است.

### ■ درمان‌های مکمل و جایگزین

بیماران مبتلا به سردرد به استفاده از داروهای مکمل و جایگزین تمایل زیادی دارند. بر اساس مطالعه‌ای در سال ۲۰۰۲، بیش از ۸۵ درصد بیماران مبتلا به سردرد از درمان‌های مکمل و جایگزین استفاده می‌کنند. این روش درمانی برای ۶۰ درصد بیماران تا حدودی درد را تسکین می‌دهد. به‌طور کلی، بیش از ۷۰ درصد بیماران، پزشکان را در مورد استفاده از داروهای مکمل و جایگزین مطلع نمی‌سازند.

در مورد سودمندی بعضی از روش‌های درمانی مکمل و جایگزین، مستندات علمی موجود است و براساس مطالعات، تأثیر آن‌ها در پیش‌گیری از میگرن به اثبات رسیده است. برای بیماران که سخت به میگرن مبتلا هستند، بیوفیدبک و رفتاردرمانی باید به‌عنوان بخشی از مراقبت‌های درمانی قرار بگیرد.

طبق مطالعات، اثر بخشی گیاه بارتربور (*Petasites hybridus*) در پیش‌گیری از میگرن ثابت شده است. بر اساس راهنمایی آکادمی عصب‌شناسی آمریکا و انجمن سردرد آمریکا توصیه می‌شود که گیاه بارتربور برای بیماران مبتلا به میگرن جهت کاهش تعداد و شدت حملات استفاده شود. بیماران مصرف‌کننده بارتربور نیاز به پایش آنزیم‌های کبدی دارند.

آکادمی عصب‌شناسی و انجمن سردرد آمریکا شواهد متوسطی در مورد اثر بخشی ریوفلاوین (ویتامین B2)، منیزیم و بابونه گاوی یافتند. یک کارآزمایی سه‌ماهه، تصادفی و شاهد دار با مقدار مصرف بالای ریوفلاوین (۴۰۰ میلی‌گرم) انجام گرفت. مشخص شد که استفاده از ریوفلاوین نسبت به دارونما در کاهش تعداد حملات و روزهای ابتلا به سردرد نتیجه بهتری دارد.

بر اساس یک کارآزمایی تصادفی و شاهددار بر کوآنزیم O<sub>10</sub> ثابت شد که این ماده برای پیش‌گیری از میگرن مؤثر است و به خوبی تحمل می‌شود. با توجه به نتایج کارآزمایی، پیش‌گیری با کوآنزیم O<sub>10</sub> در کودکان و بزرگسالان ممکن است نسبت به دارونما باعث بهبود سریع‌تر شدت سردرد شود، اما در طولانی‌مدت هیچ تفاوتی در نتایج سردردها بین کوآنزیم O<sub>10</sub> و گروه دارونما وجود نداشت.

ملاتونین نیز برای پیش‌گیری از میگرن مورد استفاده قرار گرفته است. الستاهاگ (-Alstad hug) و همکارانش یک کارآزمایی شاهددار به مدت ۸ هفته درباره اثر ملاتونین طولانی رهش (۲ میلی‌گرم یک ساعت قبل از خواب)، روی بزرگسالان با تجربه ۲ تا ۷ حمله در ماه انجام دادند. اگرچه محققان دریافتند که در گروه دریافت‌کننده ملاتونین تعداد حملات از ۴/۲ به ۲/۸ در ماه کاهش یافت، این کاهش از لحاظ آماری نسبت به دارونما معنی‌دار نبود.

تعداد زیادی از روش‌های درمان مکمل و جایگزین بر پایه اطلاعات علمی محکمی استوار نیستند، اما ممکن است برای بیماران مفید باشند.

### ■ مراقبت‌های جراحی

درمان میگرن با روش‌های جراحی بسیار بحث‌برانگیز است. دیرن برگر (Dirnberger) و بکر (Becker) مطالعه‌ای روی ۶۰ بیمار انجام دادند. بریدن عضله کروگاتور باعث رهایی کامل از میگرن در ۲۸/۳ درصد و بهبود ۴۰ درصد از بیماران گردید. در ۳۱/۷ درصد بیماران تغییری اندک و یا هیچ تغییری ایجاد نشد. هر چه شدت میگرن بیماران بیشتر بود بهبود کمتری را تجربه می‌کردند. علاوه بر این، ۱۱ نفر از بیمارانی که برای مدت کوتاهی پاسخ بسیار مطلوبی به درمان نشان دادند، به تدریج طی ۴ هفته پس از جراحی، سردردی به شدت سردردهای قبل از عمل را تجربه کردند.

### ■ رژیم غذایی

اهمیت رژیم غذایی به‌عنوان عامل تحریک‌کننده میگرن بحث‌برانگیز است. با این وجود اغلب هر بیمار می‌تواند این محرک‌ها را شناسایی کند. مواد غذایی که به‌طور متداول سبب تحریک می‌شوند شامل موارد زیر هستند:

- \* الکل: به‌خصوص شراب و آبجو
- \* مصرف بیش از حد کافئین یا ترک کافئین
- \* شکلات
- \* آسپارتام
- \* منو سدیم گلوتامات: ممکن است در غذاهای آسیایی، سوپ کنسرو شده، غذاهای یخ زده، فرآیند شده و طعم‌دهنده غذا موجود باشد.
- \* میوه: مرکبات، موز، آواکادو و خشکبار
- \* آجیل: بادام زمینی، دانه سویا و سس سویا
- تیرامین یک آمین بیوترنیک است که در غذاهای

روش‌هایی که بعضی از بیماران برای تسکین سردرد استفاده می‌کنند شامل موارد زیر است:

- \* اعمال بدنی: کایروپراکتیک، ماساژ و درمان جمجمه‌ای خاچی
- \* مکمل‌های تغذیه‌ای و یا گیاهی: ویتامین‌ها و گیاهان
- \* یوگا
- \* طب فشاری و طب سوزنی
- \* بیوفیدبک

به‌طور کلی، شواهد علمی درباره اثر بخشی این روش‌ها کافی نیست و تا حدودی به دلیل طراحی ضعیف و کیفیت پایین مطالعاتی می‌باشد که تا به امروز انجام شده است.

کاهش اضطراب بر اساس تمرکز حواس و مراقبه در خانه به‌عنوان روش کاهش درد و بهبود کیفیت زندگی در بیماران با سندروم درد مزمن مورد مطالعه قرار گرفته است. در حالی که ثابت شده که این روش برای کاهش درد مزمن در بیماران مبتلا به آرتریت مؤثر است، اما برای بیماران مبتلا به سردرد مزمن، میگرن یا فیبرومیالژیا تأثیری ندارد. درمان مکمل و جایگزین عوارض جانبی ندارد. متخصصان این روش درمانی اغلب زمان زیادی را صرف بیمارانشان می‌کنند و این خود سبب می‌شود بیماران احساس کنند درمان آن‌ها با دقت انجام شده است.

استاندارد نبودن تجویز و اجرای درمان‌ها و روش‌ها از مضررات درمان مکمل و جایگزین است. به‌علاوه برای اطمینان از این که متخصصان در مورد روش‌های مورد استفاده به‌طور مناسب آموزش دیده‌اند هیچ قالب استاندارد وجود ندارد.

کهنه تجمع می‌یابد و ممکن است میگرن را تحریک کند. منابع آن شامل موارد زیر است:

- \* لبنیات: پنیر کهنه
- \* گوشت: بیکن (گوشت خوک دودی و نمک سود شده)، سوسیس، کالباس، ژامبون، پیرونی و گوشت دودی یا فرآوری شده
- \* ترشی
- \* نان‌های به شدت تخمیر شده: نان تولید شده با خمیر ترش
- \* سرکه‌ها: به‌خصوص سرکه شراب
- \* بعضی از انواع لوبیاهای
- ثابت شده است که غذا داروهای فوق از جمله ویتامین B2، کوآنزیم O<sub>10</sub>، منیزیم و بارتربور در کارآزمایی‌های بالینی تصادفی مؤثر بوده‌اند.

#### ■ فعالیت

یک مطالعه در مورد اثر فعالیت بدنی (۴۰ دقیقه سه بار در هفته برای مدت سه ماه) در پیش‌گیری از میگرن انجام گرفت. در پایان ماه آخر درمان، میانگین کاهش حملات ۰/۹۳ بود. این مقدار از کاهش‌های که در گروه‌های شاهد تحت درمان با توپیرامات و آرامش‌درمانی اتفاق افتاد به‌طور قابل توجهی متفاوت نبود. اگرچه بر اساس اکثر مطالعات، انجام ورزش‌های هوازی در بیماران میگرنی حملات و مدت سردردها را به‌طور قابل ملاحظه‌ای کاهش نمی‌دهد، اثبات شده که ورزش منظم شدت درد را در بسیاری از بیماران کاهش می‌دهد.

#### ■ درمان‌های جدید و داروهای آینده

تونابرسات (Tonabersat)، یک ترکیب بنزوپیرانی

جدید است که به‌طور قابل توجهی سرکوب منتشره در قشر مغز و حوادث مربوط به آن را کاهش می‌دهد. در سرکوب منتشره در قشر مغز، موجی کل مغز را در بر می‌گیرد، باعث دیپلاریزاسیون کامل سلول‌های مغزی شده و منجر به سرکوب موقتی فعالیت سلول‌های عصبی می‌شود. مکانیسم عمل آن مهار ارتباطات (از طریق اتصالات منفذدار) بین نورون‌ها و سلول‌های گلیال ماهواره‌ای در گانگلیون عصب سه قلو است. در یک کارآزمایی تصادفی، دوسویه کور، دارونما - شاهد و متقاطع درمان پیش‌گیری‌کننده با تونابرسات مورد بررسی قرار گرفت. این دارو تعداد حملات او را، همراه یا بدون سردرد را کاهش داد اما برای حملات بدون او اثر بخشی نداشت.

ترکیباتی که در آینده برای درمان سردردهای حاد میگرن استفاده می‌شوند هم‌چنین شامل موارد زیر است:

- \* آنتاگونیست‌های گیرنده TRPV1 (گیرنده گذرای بالقوه وانیلوئید، به‌طور معمول به آن گیرنده کپسایسین یا گیرنده فلفل می‌گویند)
  - \* آنتاگونیست‌های گیرنده پروستاگلاندین E4
  - \* آگونیست‌های زیر واحد F گیرنده 5-HT1
  - \* مهارکننده نیتریک اکساید سنتتاز
- در آینده نزدیک درمان پیش‌گیری‌کننده از سردردهای میگرنی احتمالاً شامل آنتاگونیست‌های گیرنده N - متیل D - آسپارتیک اسید (NMDA) گلوتامات و مسدودکننده‌های اتصالات منفذدار است.

#### ■ خلاصه دارو درمانی

عوامل فارماکولوژیک استفاده شده برای درمان

درمان‌های پیش‌گیری‌کننده شامل موارد زیر است:

- \* داروهای ضدصرع
- \* مسددهای گیرنده بتا
- \* ضدافسردگی‌های سه حلقه‌ای
- \* مسددهای کانال کلسیم
- \* مهارکننده‌های انتخابی بازجذب سرتونین
- \* ضدالتهاب‌های غیراستروئیدی
- \* آنتاگونیست‌های سرتونین
- \* سم بوتولینوم

میگرن به دو دسته سرکوب‌کننده (تسکین فاز حاد) و پروفیلاکتیک (پیش‌گیری‌کننده) تقسیم می‌شوند. درمان‌های سرکوب‌کننده شامل موارد زیر است:

- \* آگونیست‌های انتخابی گیرنده سرتونین (5-HT<sub>1</sub>)، تریپتان‌ها
- \* آکالوئیدهای ارگوت
- \* ضددردها
- \* ضدالتهاب‌های غیراستروئیدی
- \* فرآورده‌های ترکیبی
- \* ضدتهوع‌ها

#### منابع

1. Sahai-Srivastava S. Desai P. Zheng L. Analysis of headache management in a busy emergency room in the United States. *Headache* 2008; 48(6):931-938.
2. Tornabene SV. Deutsch R. Davis DP. Chan TC. Vilke GM. Evaluating the use and timing of opioids for the treatment of migraine headaches in the emergency department. *J Emerg Med* 2009; 36(4):333-337.
3. Friedman BW. Solorzano C. Esses D. Xia S. Hochberg M. Dua N. Treating headache recurrence after emergency department discharge: a randomized controlled trial of naproxen versus sumatriptan. *Ann Emerg Med* 2010; 56(1):7-17.
4. Kelman L. Women's issues of migraine in tertiary care. *Headache* 2004; 44(1):2-7.
5. US Food and Drug Administration. FDA allows marketing of first device to relieve migraine headache pain [press release]. December 13, 2013.
6. Jeffrey S. FDA approves first device to treat migraine pain. *Medscape Medical News*. December 13, 2013.
7. Lipton RB. Dodick DW. Silberstein SD. Single-pulse transcranial magnetic stimulation for acute treatment of migraine with aura: a randomised, double-blind, parallel-group, sham-controlled trial. *Lancet Neurol* 2010; 9(4):373-380.
8. eNeura Therapeutics. Clinical trials – study: migraine with aura. Available at [http://www.eneura.com/clinical\\_trials.html](http://www.eneura.com/clinical_trials.html). Accessed: January 28, 2014.
9. Holroyd KA. Cottrell CK. O'Donnell FJ. Cordingley GE. Drew JB. Carlson BW. Effect of preventive (beta blocker) treatment, behavioural migraine management, or their combination on outcomes of optimised acute treatment in frequent migraine: randomised controlled trial. *Br Med J* 2010; 29: c4871.
10. Derry S. Moore RA. McQuay HJ. Paracetamol (acetaminophen) with or without an antiemetic for acute migraine headaches in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2010; 10. CD008040.

**تذکر:** در نگارش این مقاله از ۲۳ منبع استفاده شده، علاقه‌مندان به استفاده از تمام منابع این مطلب می‌توانند با دفتر نشریه رازی تماس بگیرند.