

# دانستنی‌هایی درباره میگرن و داروهای ضد میگرن

دکتر مرتضی ثمینی

استاد فارماکولوژی

می‌شود. سردرد میگرن در ۲۰ تا ۳۰ درصد بیماران با یک سری عالیم نورولوژیکی موسوم به علایم پیش آگهی (aura) همراه است که شامل تهوع، افزایش حساسیت به نور (photophobia)، صدا (phonophobia)، بعضی اختلال‌های بینایی و aura پارستنریا هستند. بقیه موارد میگرن بدون aura migaine without aura نامیده است که سردرد شایعی از می‌شود. لازم به ذکر است که در مقایسه با میگرن، حدود ۷۰ درصد سردردها ناشی از فشار عصبی (Tension) می‌باشد.

حملات میگرن در افراد مختلف از لحاظ فرکانس، طول زمان سردرد (ممونلاً ۴ تا ۷۲

۱ - میگرن (migraine) سردرد شایعی از نوع عصبی عروقی (neurovascular)، متابوب و ناتوان‌کننده است که بیشتر در افراد جوان و میانسال (۲۵ تا ۵۰ سال) و بهویژه خانم‌ها دیده می‌شود. به طور متوسط تقریباً ۲۰ درصد خانم‌ها و ۶ درصد مردّها مبتلا به میگرن هستند. مبتلایان به میگرن از حملات سردرد مزمن با شدت متوسط تا خیلی شدید رنج می‌برند. این بیماری نوعاً یک طرفه (unilateral) و ضربان دار (Throbbing headache) است که در ۹۰ تا ۷۰ درصد موارد زمینه ارثی (family history) دارد و با فعالیت فیزیکی تشدید



موقعی به کار گرفته می‌شود که حمله میگرن اتفاق افتاده و برای همه بیماران لازم است. درمان پیشگیری برای متوقف کردن بروز حملات بوده و هر روز به کار گرفته می‌شود و برای بیمارانی است که حملات میگرن آن‌ها مکرر است. هیچ نوع درمان پیشگیری صدرصد مؤثر نیست و به همین علت است که درمان سریع باید همیشه برای بیمار فراهم باشد. برای هر دو نوع درمان، هم داروهای OTC (قابل دسترسی بدون نسخه) و هم داروهای POM (قابل دسترسی با نسخه) وجود دارند.

**۵- گروههای دارویی ضدمیگرن شامل سه گروه هستند. گروه اول داروهای Acute treatment ضد تهوع (Anti-nausea) و گروه سوم داروهای پیشگیری کننده از بروز حملات preventive medication) می‌باشد.**

**۶- داروهای گروه اول شامل استامینوفن، آسپرین و سایر داروهای NSAID هستند که این داروها گاهی به صورت فرآورده‌های توام نیز مصرف می‌شوند. سایر داروهای ضدمیگرن گروه اول شامل تربیتان‌ها، آلکالوئیدهای ارگو (دی‌هیدروارگوتامین وارگوتامین) اسبری نازال بوتوفانول (برای درمان میگرن مقاوم به سایر داروهای یاد شده) و کورتیکواستروئیدها (دگزاماتازون داخل وریدی) می‌باشند.**

داروهای ضد تهوع مورد مصرف شامل متوكلوبرامید، دیفن‌هیدرامین و کلرپرومازین می‌باشند.

داروهای گروه سوم که برای درمان پیشگیری میگرن به کار می‌روند (مثل پروپرانولول و

ساعت) و شدت سردرد می‌تواند متفاوت باشد. اغلب بیماران در بین حملات میگرن، بدون عالیم بیماری (Symptom-free) می‌باشند.

**۲- در آمریکا به موجب بعضی گزارشات، ۱۳ درصد بزرگسالان از میگرن رنج می‌برند ولی به موجب بعضی گزارشات دیگر نزدیک به ۳۰ میلیون آمریکایی مبتلا به میگرن هستند. میگرن دو نوع هزینه مستقیم و غیرمستقیم بر جامعه تحصیل می‌کند. در ایالات متحده آمریکا هزینه مستقیم آن حدود یک بیلیون دلار در سال گزارش شده است. با توجه به این که میگرن کیفیت زندگی بیمار را تحت تأثیر قرار می‌دهد هزینه غیرمستقیم آن به مراتب بیشتر است به طوری که در آمریکا با توجه به روزهایی که بیماران سر کار یا سر کلاس حاضر نمی‌شوند هزینه‌ای برابر ۵/۶ تا ۱۷/۲ بیلیون دلار را تحصیل می‌کند.**

**۳- در نگاه کلی متأسفانه میگرن خوب درمان نمی‌شود به طوری که بسیاری از بیماران به پزشک مراجعه نکرده و اقدام به خوددرمانی می‌کنند و بیمارانی هم که به پزشک مراجعه می‌کنند، تشخیص نادرست under diagnosis) و درمان ناکافی (under-treatment) یک پدیده عادی است. اقدام به خود درمانی و استفاده از خوددرهای نامناسب به صورت OTC خطر بروز سردرهای ناشی از مصرف زیاد دارو (medication overuse headaches) را افزایش می‌دهد.**

**۴- درمان فارماکولوژیک میگرن شامل درمان سریع درد (acute treatment) یا abortive therapy و درمان پیشگیری (preventive therapy) است. درمان سریع**

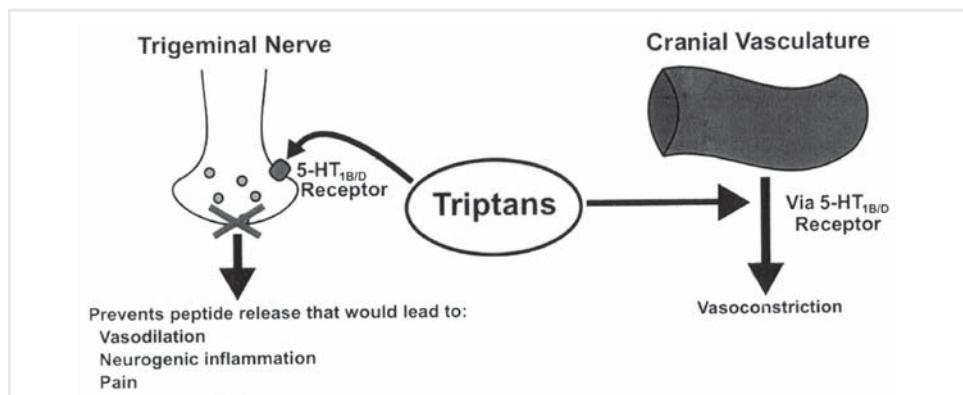
شناخته نشده ولی مشخص شده که سردرد میگرن مربوط به گشاد شدن عروق داخل جمجمه‌ای است. این باور با مؤثر بودن تریپیتان‌ها در میگرن تقویت شده است زیرا این داروها از طریق تحریک زیرگروه‌های 1B و 1D گیرنده سروتونین باعث تنگ شدن رگ‌ها می‌شوند (شکل ۱).

**۹- لازمیدیتان (Lasmiditan)** داروی ضدمیگرن جدید در حال بررسی است که میل ترکیبی آن به گیرنده  $5\text{-HT}_{1F}$  خیلی بیشتر از گیرنده‌های ایجاد‌کننده تنگی در عروق (مثل  $5\text{-HT}_{1B}$ ) می‌باشد و نشان داده شده که از راه خوارکی در درمان سریع سردرد میگرن سالمتر و مؤثر می‌باشد. ساختار شیمیایی لازمیدیتان متفاوت از تریپیتان‌ها است به طوری که لازمیدیتان قادر ساختار ایندولی موجود در تریپیتان‌ها است که شbahت به سروتونین دارد. در ساختار لازمیدیتان یک مجموعه دارند. در اغلب موارد جایگزین مشتقات ارگ برای داروهای ضدمیگرن قادر آن هستند (شکل ۲). اثر

آمی‌تریپتیلین و وراپامیل و نیومودیپین) در قسمت آخر مقاله توضیح داده شده‌اند.

**۷- تریپیتان‌ها** که از دهه ۱۹۹۰ وارد عرصه درمان میگرن شده‌اند، آگونیست‌های گیرنده‌های سروتونین  $5\text{-HT}_{1B}$  و  $5\text{-HT}_{1D}$  هستند، اثر سودمند خود را مدیون تحریک کردن این گیرنده‌ها در عروق خونی و پایانه‌های عصبی در مغز می‌باشد که هر دو نهایتاً منجر به انقباض عروق می‌شوند. تریپیتان‌های مختلف مثل سوماتریپیتان، آلموتریپیتان، الهتریپیتان، فروواتریپیتان، ناراتریپیتان، ریزاتریپیتان، زولمی‌تریپیتان از راه خوارکی قبل مصرف هستند. زولمی‌تریپیتان در ضمن به صورت قرص‌های در دهان بازشونده (ODT) و اسپری نازال و سوماتریپیتان به صورت فرم تزریقی برای تزریق زیرجلدی نیز در دسترس می‌باشند. تریپیتان‌ها امروزه در اغلب موارد جایگزین مشتقات ارگ برای درمان سریع میگرن شده‌اند.

**۸- پاتوفیزیولوژی میگرن هنوز به‌طور کامل**



شکل ۱- پاتوفیزیولوژی میگرن و مکانیسم اثر تریپیتان‌ها در درمان میگرن



تنگ شدن رگ‌ها نداشته و فقط باعث ایجاد مهار عصبی در سیستم تری‌ژمینال می‌شوند به عنوان هدف ایده‌آل برای تولید داروهای ضد میگرن جدید مطرح و لازمیدیتان به عنوان آگونیست گیرنده‌های 5-HT<sub>1F</sub> کشف شد که بدون داشتن اثر تحریکات الکتریکی را در مسیر عصب تری‌ژمینال مهار می‌کند.

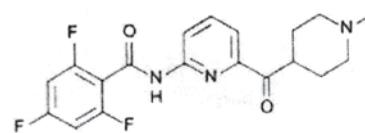
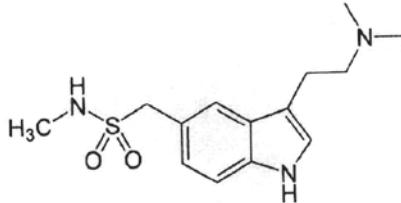
با توجه به این که تریپتان‌ها میل ترکیبی شدید به سه زیرگروه گیرنده، 5-HT<sub>1D</sub>, 5-HT<sub>1B</sub>, 5-HT<sub>1F</sub> و 5-HT<sub>1G</sub> دارند ولی توزیع گیرنده‌های 5-HT<sub>1B</sub> در عضله صاف و آندوتلیوم عروق خونی مغز می‌توانند با خاصیت تنگ کنندگی در عروق با ایجاد تنگی در عروق کورونر در بیماران مبتلا به آنژین صدری و نیز بیماران هیپرتانسیو مشکل‌ساز باشند. به این جهت لازمیدیتان که فعالیت تنگ کنندگی رگ چندانی ندارد می‌تواند انتخاب بهتری برای درمان حملات میگرن در این بیماران باشد.

**۱۰ - درمان‌های آتی برای میگرن می‌تواند آنتاگونیست‌های گیرنده CGRP, آتی‌بادی‌های منوکلونال علیه CGRP و گیرنده‌های CGRP و همچنین آنتاگونیست‌های گیرنده‌های مختلف گلوتامات باشند.**

**۱۱ - درمان سریع میگرن باید در عرض ۲ ساعت درد را تسکین داده و در عرض ۲۴ ساعت برگشت درد وجود نداشته باشد. در این صورت کارآیی درمان استاندارد تلقی می‌شود.**

برنامه درمان سریع میگرن خفیف، متوسط و شدید در شکل (۳) نشان داده شده است.

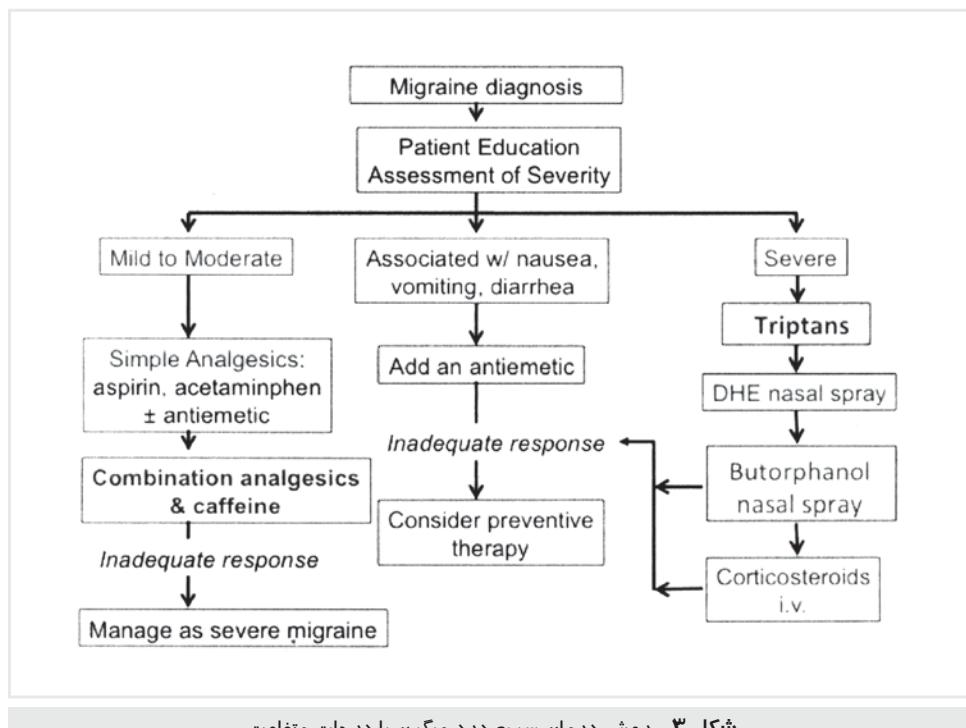
**۱۲ - مزیت تریپتان‌های نسل دوم:** سوماتریپتان (Imitrex<sup>®</sup>) اولین تریپتانی بود که



لازمیدیتان

شکل ۲ - ساختار شیمیایی سوماتریپتان و لازمیدیتان

ضدمیگرن لازمیدیتان از طریق مکانیسم عصبی اعمال می‌شود در حالی که اثر تریپتان‌ها بیشتر از طریق خاصیت تنگ کنندگی رگ اعمال می‌شود. با این که نقش سیستم Trigeminovascular در میگرن به خوبی مطالعه شده ولی معلوم نیست که گشاد شدن رگ‌ها قدم اول باشد و بنابراین، فرضیه neurogenic نیز مطرح شده که به موجب آن گشاد شدن رگ‌های مغز یک حداثه ثانویه در پاتوفیزیولوژی میگرن بوده و تصور می‌شود که علت اصلی، حساس شدن سیستم عصبی تری‌ژمینال یعنی افزایش انتقال حس درد از این مسیر می‌باشد. با توجه به این فرضیه، امکان تسکین درد میگرنی از طریق ایجاد مهار عصبی سیستم تری‌ژمینال وجود دارد. با این نگرش گیرنده‌های 5-HT<sub>1F</sub> که نقشی در



شکل ۳ - روش درمان سریع درد میگرن با درجات متفاوت

معدی (کاهش سرعت تخلیه معده) و تأخیر در جذب دارو دیرتر شروع شود. تریپتان‌های نسل دوم مثل زولمی‌تریپتان، ناراتریپتان، ریزاتریپتان، آلموتریپتان، فروواتریپتان و ال‌هتریپتان فارماکولوژی شیبیه به سوماتریپتان دارند ولی بهره‌دهی بیولوژیک آن‌ها در مقایسه با سوماتریپتان خوراکی (۱۴ درصد) بیشتر می‌باشد.

۱۳- فرآورده‌های مختلفی از ارگوتامین و سایر مشتقات ارگوت (مثل دی‌هیدروارگوتامین) به تنهایی یا همراه با کافئین و سایر ضددردها، برای تسکین سریع درد میگرن وجود دارند. این داروها اثرات مختلف آگونیستی روی گیرنده‌های مختلف

در سال ۱۹۹۳ برای درمان سریع سردرد میگرن مصرف شد. این دارو فرم‌های دارویی متنوع Injection pen برای تزریق زیرجلدی، قرص‌های خوراکی و نازال اسپری دارد. انتخاب فرم دارویی بستگی به شدت سردرد و وجود یا عدم وجود تهوع شدید دارد. در صورت وجود تهوع شدید فرم‌های دارویی غیرخوراکی ارجحیت دارند. پس از تزریق زیرجلدی معمولاً در عرض ۱۰ دقیقه شدت درد کاهش می‌یابد ولی در صورت استفاده از اسپری نازال و قرص خوراکی به ترتیب ۱۵ و ۳۰ دقیقه طول می‌کشد تا شدت درد کم شود. اثر دارو پس از مصرف خوراکی ممکن است به علت وجود استاز

می‌تواند سرعت تخلیه معده را که در طول حملات میگرن کم می‌شود، افزایش داده و از تأخیر در رسیدن دارو به محل جذبش در روده جلوگیری می‌کند. از داروهای ضداستفراغ دیگر، می‌توان از کلروپرومازین و پروکلرپرازین از راه وریدی یا عضلانی استفاده کرد که گاهی برای جلوگیری از ایجاد ناتوانی در نشستن (آکاتیزیا) و اخلال در تنفس عضلانی (dystoni reaction) توسط این داروهای ضدسایکوز همراه با دیفن‌هیدرامین داخل وریدی استفاده می‌شوند.

**۱۵ - درمان پیشگیری برای میگرن شامل ضدافسردگی‌های سه حلقه‌ای مثل آمی‌تریپتیلین، بتابلاکرها مثل پروپرانولول و تیمولول، بلاکرهای کانال‌های کلسیم (CCBs) و داروهای ضدصرع مثل والپرات، گاباپنتین و توپیرامیت (به علت وجود نکات مشترک در پاتوتئز صرع و میگرن) می‌باشند. ضدافسردگی‌های سه حلقه‌ای که برداشت مجدد سروتونین و اپی‌نفرين را مهار می‌کنند از داروهای مؤثر در پیشگیری از حملات میگرن هستند ولی تعجب‌آور است که مهار کننده‌های اختصاصی برداشت سروتونین (SSRIs) در پیشگیری از میگرن مؤثر نمی‌باشند.**

مطالعات بالینی نشان داده که در بیماران مبتلا به میگرن، که فشارخون بالا دارند بتا-بلاکرهای، مهار کننده‌های ACE، ARBs و تیازیدها، در مقایسه با پلاسیبو باعث کاهش قابل توجه در فرکانس وقوع حملات سردد در داشته‌اند.

**۱۶ - درمان پیشگیری میگرن:** کاربرد این نوع درمان شامل موارد زیر است:  
الف - وقوع دو یا چند حمله در میگرنی در ماه

سروتونین (5-HT<sub>1F</sub>، 5-HT<sub>1B</sub>، 5-HT<sub>1D</sub> و 5-HT<sub>2</sub>) و گیرنده‌های آدرنرژیک و دوپامینی دارند. فرآورده‌های ارگوت، اثرات تنگ‌کنندگی روی شریان و ورید دارند. اثر ضدمیگرنی این‌ها مثل تریپتان‌ها مربوط به کاهش اثرات نوروپیتیدهای التهابی است. مشتقان ارگوت باید با احساس اولین نشانه‌های میگرن مصرف شوند، این داروها اگر پس از تشییت درد میگرن با تأخیر مصرف شوند به‌ندرت مؤثر واقع می‌شوند. ارگوتامین به صورت فرآورده‌های خوراکی، زیرزبانی و رکتال وجود دارد که فرم زیرزبانی به علت راحتی مصرف و آغاز سریع اثر غالباً به راه خوراکی ارجحیت دارد، زیرا در میگرن جذب از دستگاه گوارش همراه با تأخیر است. مصرف آلکالوئیدهای ارگوت همچنین ایجاد تهوع و استفراغ وابسته به دوز می‌کنند که با احتمال زیاد این اثر سوء مربوط به اثر دوپامینرژیک آن‌ها در CTZ می‌باشد. آلکالوئیدهای ارگوت نباید هرگز به صورت روزانه برای پیشگیری از بروز سرددرد میگرن مصرف شوند.

**۱۴ - داروهای ضدتهوع در میگرن:** برای اطمینان از جذب دارو و آغاز اثر سریع آن، در بیمارانی که تهوع و استفراغ دارند داروهای ضدمیگرن باید از راه تزریقی استفاده شوند. این توصیه داروی ضداستفراغ را نیز شامل می‌شود. این داروها محدود به بیمارانی نمی‌شود که حمله سردد آن‌ها همراه با استفراغ است، زیرا تهوع نیز یکی از علایم ناتوان کننده سردد میگرن می‌باشد. متوكلوبپرامید داخل وریدی بهترین دارو برای درمان تهوع و استفراغ در بخش‌های اورژانس است. مزیت این دارو داشتن اثر پروکائینتیک است که

دارند. با دوزهای کم باعث کاهش وقوع حملات میگرن می‌شوند (از طریق کم کردن فشارخون سیستماتیک) ولی با دوزهای بزرگ، این داروها باعث افزایش وقوع سردرد می‌شوند (با ایجاد گشادی عروق خونی در CNS). دوزهای بزرگ CCBs همچنین وقوع اثرات جانبی ناشی از گشادی رگ‌ها (مثل فلاشینگ یا برافروختگی و ادم در مج پا) را افزایش می‌دهند.

**۱۸- مکانیسم اثر احتمالی بتابلاکرهای در درمان پیشگیری میگرن:** بلاک کردن گیرنده‌های بتا ۲ آدرنرژیک و تحت تأثیر قرار دادن تحريك‌پذیری قشر بینایی (visual cortex) می‌باشد. تحريك گیرنده‌های بتا-۲ در شریان‌ها باعث گشاد شدن عروق خونی می‌شود و بنابراین، بالتبغ بلاک شدن این گیرنده‌ها باعث جلوگیری از گشاد شدن شریان‌ها می‌شود. قشر بینایی قسمتی از قشر مغز است که اطلاعات بینایی رسیده از چشم را پردازش (processing) می‌کند.

**۴۰** تا ۱۶۰ میلی‌گرم پروپرانولول در روز باعث کاهش فرکانس میگرن و کاهش شدت سردرد و طول مدت سردرد می‌شود. پروپرانولول از لحاظ کارآیی قابل مقایسه با فلوراربیزن (بلاک کننده انتخابی ورود کلسيم)، آمی‌تریپ‌تیلين، ناپروکسن‌سدیم، دی‌والپروکس سدیم می‌باشد. بتابلاکرهای دیگر مثل متیپرانولول، آتنولول، تیمولول و نادولول نیز اثرات سودمند مشابه پروپرانولول دارند. بتا-بلاکرهای با خاصیت پارشیال آگونیستی (آسه‌بوتلولول، آل‌پرنهولول، اوکسی‌پرنهولول و پیندولول) در پیشگیری از میگرن بی‌اثر هستند. وقتی پروپرانولول در بیمار تحت درمان با ریزاتریپتان

که موجب ناتوانی بیمار به مدت ۳ تا چند روز در ماه شود.

**ب - مؤثر نبودن درمان‌های سریع اثرکننده یا وجود منع مصرف برای آن‌ها**

**ج - مواردی که بیش از دو بار در هفته نیاز به درمان باشد.**

**۵- در صورت وجود میگرن غیرعادی مثل میگرن همی‌پلزیک یا میگرن با Aura طولانی مدت.** در میگرن همی‌پلزیک ضعف شدید عضلانی وجود دارد به طوری که باعث می‌شود که یک طرف بدن به طور موقت فلج شود.

اهداف اصلی درمان پیشگیری، کم کردن فرکانس، شدت و طول مدت حملات، اصلاح پاسخ‌دهی به درمان سریع حملات و کم کردن میزان ناتوانی بیمار در زمان وقوع سردرد می‌باشد. در صورت وجود هم‌زمان میگرن و یک بیماری دیگر باید در انتخاب دارو برای پیشگیری میگرن، بیماری هم‌زمان در مدنظر باشد. امکان دارد درمان پیشگیری، ضمن سودمند بودن در میگرن، برای بیماری هم‌زمان نیز سودمند باشد و بر عکس به عنوان مثال، انتخاب پروپرانولول برای پیشگیری از حملات میگرن در بیماری که هیپرتانسیو یا مبتلا به آنژین صدری پایدار، برای این بیماری‌های هم‌زمان نیز سودمند خواهد بود ولی بر عکس، در بیمار مبتلا به افسردگی، آنژین وازواسپاستیک و آسم، می‌تواند مشکل ساز باشد و بنابراین در این بیماران نباید مصرف شود.

**۱۷- داروهای بلاک کننده کانال‌های کلسيم یا CCBs** مثل وراپامیل و نیمودیپین به عنوان درمان پیشگیری میگرن، دو نوع اثر متفاوت متضاد

وازو دایلاتورها هستند. غیر از این عوامل شیمیایی، عوامل دیگر دستکاری کننده ماشه سردرد میگرن شامل استرس، بی خوابی، عوامل هورمونی (پریود ماهانه)، سرما و گرمای زیاد، خستگی زیاد وغیره می باشند.

**۲۲- اثر سولفات منیزیم خوارکی و دخل وریدی در میگرن:** منیزیم خوارکی فرکانس و شدت میگرن را کاهش داده و منیزیم وریدی حملات حاد میگرن را تسکین می دهد. منیزیم برای عملکرد صحیح عصب ضروری است. نشان داده که مقدار آن در حین حملات میگرن در مغز کم است.

#### منابع

1. Capi M. et al. Lasmiditan for the treatment of migraine. Expert opinion on investigational Drugs, 2017; 26(2): 227-234.
2. Chiu Hy. et al. Effect of intravenous and oral magnesium on reducing migraine: A meta-analysis of randomized controlled trials. Pain physician. 2016; 19: E97-E112.
3. Demaagd G. Migraine headache: The pharmacist and the role of OTC medications. Pharmacy Times,, 2017; March 01: 1-13.
4. Dowson AJ. Treatment options for acute migraine. European Neurological disease, 2006: 28-32.
5. Garza I. et al. Prophylaxis of migraine. Neuropsychiatr Dis treat. 2006; 2(3): 281-291.
6. Gernig M. et al. Beta-blocker migraine prophylaxis affects the excitability of the visual cortex as revealed by transcranial magnetic stimulation: J headache pain. 2012; 13(1): 83-89.
7. Shukla R. et al. Prophylactic treatment. Supplement of J Api, 2010; 50: 26-29.
8. Tusom (Tulan University, school of medicine). Migraine Headache in adults. 2018: 1-12.

تجویز شود باید دوز ریز اتریپتان نصف شده و دو دارو با فاصله دو ساعت مصرف شوند.

**۱۹- داروهای ضدافسردگی و ضدصرع برای درمان پیشگیری میگرن:** داروهای ضدافسردگی سه حلقه‌ای مثل آمی تریپتیلین در جلوگیری از بروز حملات میگرن مؤثر است. به علت داشتن اثر سداتیو، این دارو بهتر است موقع خواب مورد استفاده قرار گرفته و درمان با مقادیر کوچک شروع شود. وللافاکسین نیز برای پروفیلاکسی از میگرن مؤثر بوده است.

داروهای ضدتشنج مثل والپروات‌سدیم، گاباپنتین و توپیرامیت در کم کردن فرکانس حملات میگرنی تا حد ۵۰ درصد مؤثر بوده‌اند. اگر یک دارو قادر به کم کردن مطلوب حمله‌های میگرن نباشد از چند دارو باید استفاده شود.

**۲۰- توکسین بوتولینیوم (Botox) در پیشگیری از میگرن:** نشان داده شده که بوتوکس درمان پیشگیری سالم و مؤثری برای میگرن است ولی گزارش‌ها متناقض هستند. به موجب دو گزارش تزریق آن به طول قابل توجهی فرکانس و شدت درد و استفراغ را به مدت سه ماه کاهش داده است. اثربخشی بوتوکس می‌تواند مربوط به کم کردن حساسیت گیرنده‌های درد در عضلات، مهار آزاد شدن SP و CGRP از اعصاب حسی تری‌زمینال فعل شده باشد.

**۲۱- عواملی که می‌توانند ماشه آغاز سردرد میگرن را دستکاری کنند شامل بعضی از غذاها مثل غذاهای حاوی تایرامین، الکل، منوسدیم گلوتامات، نیتروگلیسیرین و سایر نیترات‌ها، نیتریت‌ها و سایر**