



دانشتني‌هايي درباره ميگرن و داروهاي ضد ميگرن

دکتر مرتضی ثمينی

استاد فارماکولوژی

می‌شود. سردرد ميگرن در ۲۰ تا ۳۰ درصد بيماران با یک سری علايم نورولوژیکی موسوم به علايم پيش آگهي (aura) همراه است که شامل تهوع، افزايش حساسيت به نور (photophobia)، صدا (phonophobia)، بعضی اختلال‌های بينایی و پارستریا هستند. بقیه موارد ميگرن بدون aura است که migraine without aura نامیده می‌شود. لازم به ذکر است که در مقایسه با ميگرن، حدود ۷۰ درصد سردردها ناشی از فشار عصبی (Tension) می‌باشد.

حملات ميگرن در افراد مختلف از لحاظ فرکانس، طول زمان سردرد (معمولاً ۴ تا ۷۲

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

ساعت) و شدت سردرد می‌تواند متفاوت باشد. اغلب بیماران در بین حملات میگرن، بدون علائم 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 تحمیل می‌کند. در ایالات متحده آمریکا هزینه مستقیم آن حدود یک بلیون 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 بلیون دلار را تحمیل 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 ضددردهای نامناسب به صورت OTC خطر بروز سردردهای 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

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 صددرصد 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 ضد میگرن شامل سه گروه هستند. گروه اول داروهای Acute treatment، گروه دوم داروهای ضد تهوع (Anti-nausea) و گروه سوم داروهای پیشگیری کننده از بروز حملات (preventive medication) می‌باشد.

۶- داروهای گروه اول شامل استامینوفن، آسپیرین و سایر داروهای NSAID هستند که این داروها گاهی به صورت فرآورده‌های توام نیز مصرف می‌شوند. سایر داروهای ضد میگرن گروه اول شامل **تریپتان‌ها، آلکالوئیدهای ارگو** (دی‌هیدروارگو تامین و ارگو تامین) **اسپری نازال بوتورفانول** (برای درمان میگرن مقاوم به سایر داروهای یاد شده) و **کور تیکواستروئیدها** (دگزامتازون داخل وریدی) می‌باشند.

داروهای ضد تهوع مورد مصرف شامل متوکلوپرامید، دیفن‌هیدرامین و کلرپرورامازین می‌باشند.

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

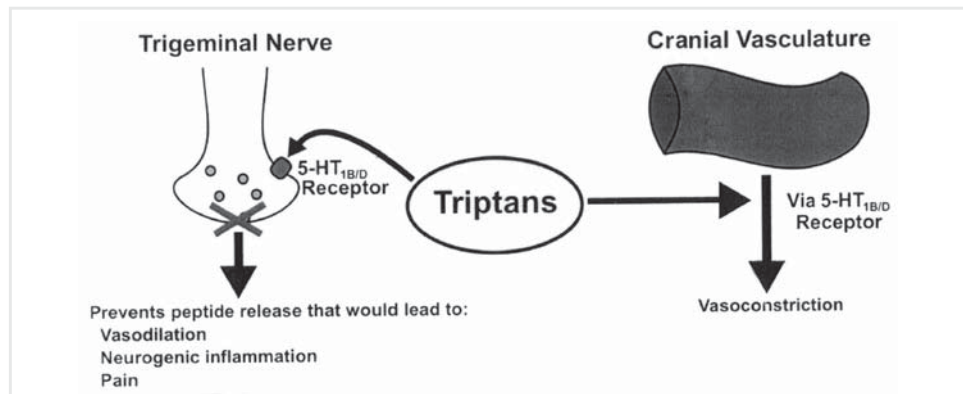
شناخته نشده ولی مشخص شده که سردرد میگرن مربوط به گشاد شدن عروق داخل جمجمه‌ای است. این باور با مؤثر بودن تریپتان‌ها در میگرن تقویت شده است زیرا این داروها از طریق تحریک زیرگروه‌های 1B و 1D گیرنده سروتونین باعث تنگ شدن رگ‌ها می‌شوند (شکل ۱).

۹- لازمیدیتان (Lasmiditan) داروی ضد میگرن جدید در حال بررسی است که میل ترکیبی آن به گیرنده 5-HT_{1F} خیلی بیشتر از گیرنده‌های ایجادکننده تنگی در عروق (مثل 5-HT_{1B}) می‌باشد و نشان داده شده که از راه خوراکی در درمان سریع سردرد میگرن سالم‌تر و مؤثر می‌باشد. ساختار شیمیایی لازمیدیتان متفاوت از تریپتان‌ها است به طوری که لازمیدیتان فاقد ساختار ایندولی موجود در تریپتان‌ها است که شباهت به سروتونین دارند. در ساختار لازمیدیتان یک مجموعه Pyridinoyl-piperidine وجود دارد که سایر داروهای ضد میگرن فاقد آن هستند (شکل ۲). اثر

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

۷- تریپتان‌ها که از دهه ۱۹۹۰ وارد عرصه درمان میگرن شده‌اند، آگونیست‌های گیرنده‌های سروتونین 5-HT_{1B} و 5-HT_{1D} هستند، اثر سودمند خود را مدیون تحریک کردن این گیرنده‌ها در عروق خونی و پایانه‌های عصبی در مغز می‌باشند که هر دو نهایتاً منجر به انقباض عروق می‌شوند. تریپتان‌های مختلف مثل سوماتریپتان، آلموتریپتان، اله‌تریپتان، فروواتریپتان، ناراتریپتان، ریزاتریپتان، زولمی‌تریپتان از راه خوراکی قابل مصرف هستند. زولمی‌تریپتان در ضمن به صورت قرص‌های در دهان بازشونده (ODT) و اسپری نازال و سوماتریپتان به صورت فرم تزریقی برای تزریق زیرجلدی نیز در دسترس می‌باشند. تریپتان‌ها امروزه در اغلب موارد جایگزین مشتقات ارگو برای درمان سریع میگرن شده‌اند.

۸- پاتوفیز یولوژی میگرن هنوز به طور کامل



شکل ۱- پاتوفیز یولوژی میگرن و مکانیسم اثر تریپتان‌ها در درمان میگرن

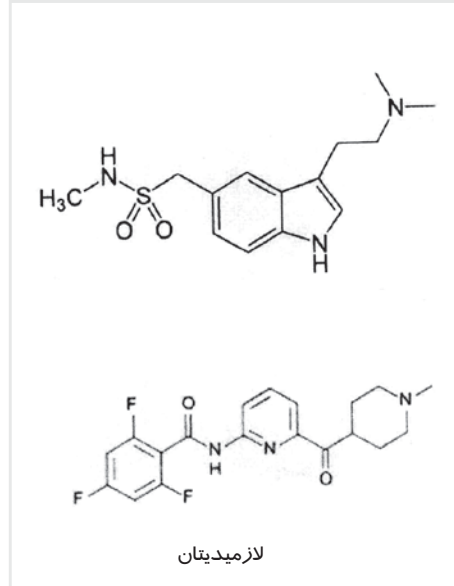
تنگ شدن رگ‌ها نداشته و فقط باعث ایجاد مهار عصبی در سیستم تری‌ژمینال می‌شوند به‌عنوان هدف ایده‌آل برای تولید داروهای ضد میگرن جدید مطرح و لازمیدیتان به‌عنوان آگونیست گیرنده‌های 5-HT_{1F} کشف شد که بدون داشتن اثر Vasoconstrictive تحریکات الکتریکی را در مسیر عصب تری‌ژمینال مهار می‌کند.

با توجه به این که تریپتان‌ها میل ترکیبی شدید به سه زیرگروه گیرنده 5-HT_1 یعنی 5-HT_{1D} ، 5-HT_{1B} و 5-HT_{1F} دارند ولی توزیع گیرنده‌های 5-HT_{1B} در عضله صاف و آندوتلیوم عروق خونی مغز می‌تواند با خاصیت تنگ‌کنندگی در عروق با ایجاد تنگی در عروق کورونر در بیماران مبتلا به آنژین صدری و نیز بیماران هیپرتانسیو مشکل ساز باشند. به این جهت لازمیدیتان که فعالیت تنگ‌کنندگی رگ چندانی ندارد می‌تواند انتخاب بهتری برای درمان حملات میگرن در این بیماران باشد.

۱۰ - درمان‌های آتی برای میگرن می‌تواند آنتاگونیست‌های گیرنده CGRP، آنتی‌بادی‌های 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 کارایی درمان استاندارد تلقی می‌شود. برنامه درمان سریع میگرن خفیف، متوسط و شدید در شکل (۳) نشان داده شده است.

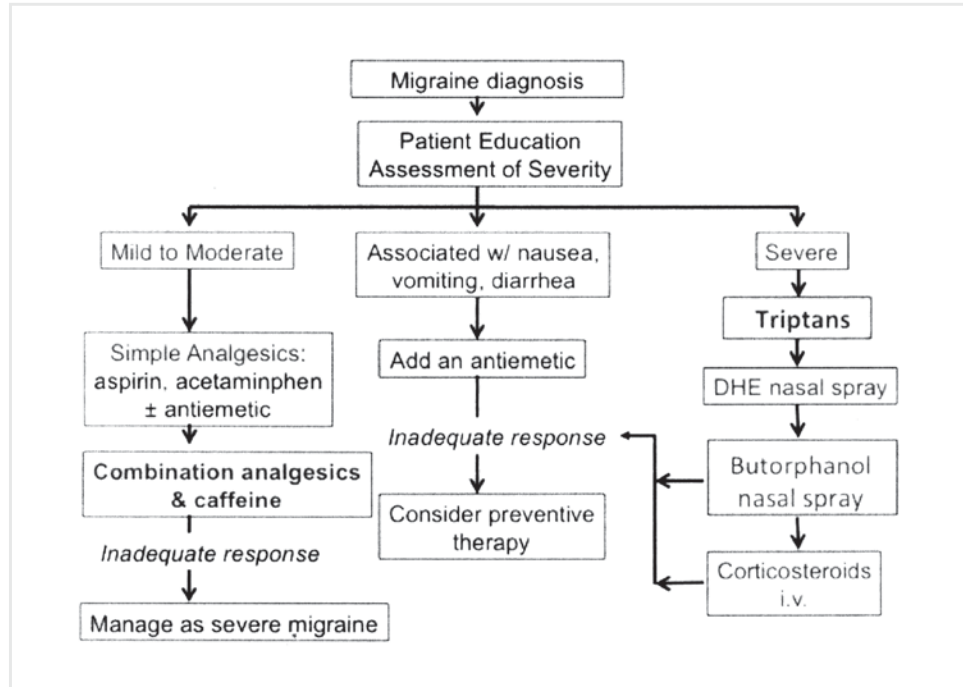
۱۲ - مزیت تریپتان‌های نسل دوم: سوماتریپتان (Imitrex®) اولین تریپتانی بود که



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 تنگ‌کنندگی 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 حادثه 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_{1F} 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 زولمی تریپتان، ناراتریپتان، ریزاتریپتان، آلموتریپتان، فروواتریپتان و الهتریپتان فارماکولوژی شبیه 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 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 ضد استفراغ دیگر، می‌توان از کلروپرومازین و پروکلرپرازین از راه وریدی یا عضلانی استفاده کرد که گاهی برای جلوگیری از ایجاد ناتوانی در نشستن (آکاتیزی یا) و اختلال در تنوس 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، بلاکرها کانال‌های کلسیم (CCBs) و داروهای ضدصرع مثل والپروات، گاباپنتین و توپیرامیت (به‌علت وجود نکات مشترک در پاتوژنز صرع و میگرن) می‌باشند. ضدافسردگی‌های سه حلقه‌ای که برداشت مجدد سروتونین و اپی‌نفرین را مهار می‌کنند از داروهای مؤثر در پیشگیری از حملات میگرن هستند ولی تعجب‌آور است که مهارکننده‌های 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 - بلاکرها، مهارکننده‌های ACE، ARBs و تیازیدها، در مقایسه با پلاسبو باعث کاهش قابل توجه در فرکانس وقوع حملات سردرد داشته‌اند.

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

سروتونین ($5-HT_{1A}$ ، $5-HT_{1B}$ ، $5-HT_{1D}$ ، $5-HT_{1F}$ و $5-HT_2$) و گیرنده‌های آدرنرژیک و دوپامینی دارند. فرآورده‌های ارگوت، اثرات تنگ‌کنندگی روی شریان و ورید دارند. اثر ضد میگرنی این‌ها مثل تریپتان‌ها مربوط به کاهش اثرات نوروپپتیدهای التهابی است. مشتقات ارگوت باید با احساس اولین نشانه‌های میگرن مصرف شوند، این داروها اگر پس از تثبیت درد میگرن با تأخیر مصرف شوند به‌ندرت مؤثر واقع می‌شوند. ارگوتامین به‌صورت فرآورده‌های خوراکی، زیرزبانی و رکتال وجود دارد که فرم زیرزبانی به‌علت 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 به‌احتمال زیاد این اثر سوء مربوط به اثر دوپامینرژیک آن‌ها در CTZ می‌باشد. آلکالوئیدهای ارگوت نباید هرگز به‌صورت روزانه برای پیشگیری از بروز سردرد میگرن مصرف شوند.

۱۴ - داروهای ضدتهوع در میگرن: برای اطمینان از جذب دارو و آغاز اثر سریع آن، در بیماران که تهوع و استفراغ دارند داروهای ضد میگرن باید از راه تزریقی استفاده شوند. این توصیه داروی ضد استفراغ را نیز شامل می‌شود. این داروها محدود به بیماران نمی‌شود که حمله سردرد آن‌ها همراه با استفراغ است، زیرا تهوع نیز یکی از علائم ناتوان‌کننده سردرد میگرن می‌باشد. متوکلوپرامید داخل وریدی بهترین دارو برای درمان تهوع و استفراغ در بخش‌های اورژانس است. مزیت این دارو داشتن اثر پروکایتیک 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 مچ پا) را افزایش می‌دهند.

۱۸ - مکانیسم اثر احتمالی بتابلاکرها در درمان پیشگیری میگرن: بلاک کردن گیرنده‌های بتا ۲ آدرنرژیک و تحت تأثیر قرار دادن تحریک‌پذیری قشر بینایی (visual cortex) می‌باشد. تحریک گیرنده‌های بتا-۲ در شریان‌ها باعث گشاد شدن عروق خونی می‌شود و بنابراین، بالتبع 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 فلونازیزین (بلاک‌کننده انتخابی ورود کلسیم)، آمی‌تریپتیلین، ناپروکسن سدیم، دی‌والپروکس سدیم می‌باشد. بتابلاکرها (دیگر مثل متوپرولول، آتنولول، تیمولول و نادولول نیز اثرات سودمند مشابه پروپرانولول دارند. بتا - بلاکرها با خاصیت پارشیال آگونیستی (آسه‌بوتولول، آل‌پره‌نولول، اوکسی‌پره‌نولول و پیندولول) در پیشگیری از میگرن بی‌اثر هستند. وقتی پروپرانولول در بیمار تحت درمان با ریزاترپیتان

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.

د - در صورت وجود میگرن غیرعادی مثل میگرن همی‌پلژیک یا میگرن با Aura طولانی‌مدت. در میگرن همی‌پلژیک ضعف شدید عضلانی وجود دارد به طوری که باعث می‌شود که یک طرف بدن به‌طور 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 برعکس به‌عنوان 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 برعکس، در بیمار مبتلا به افسردگی، آنژین وازواسپاستیک و آسم، می‌تواند مشکل‌ساز باشد و بنابراین در این بیماران نباید مصرف شود.

۱۷ - داروهای بلاک‌کننده کانال‌های کلسیم یا CCBS مثل وراپامیل و نیمودیین به‌عنوان درمان پیشگیری میگرن، دو نوع اثر متفاوت متضاد

وازودایلاتورها 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 و غیره می باشند.

۲۲- اثر سولفات منیزیم خوراکی و دخل وریدی در میگرن: منیزیم خوراکی 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 ریزاتریپتان نصف شده و دو دارو با فاصله دو ساعت مصرف شوند.

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

داروهای ضد تشنج مثل والپروات سدیم، گاباپنتین و توپیرامیت در کم کردن فرکانس حملات میگرنی تا حد ۵۰ درصد مؤثر بوده اند. اگر یک دارو قادر به کم کردن مطلوب حمله های میگرن نباشد از چند دارو باید استفاده شود.

۲۰- بوتاکسین بوتولینوم (Botox) در پیشگیری از میگرن: نشان داده شده که بوتوکس درمان پیشگیری سالم و مؤثری برای میگرن است ولی گزارش ها 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. به موجب یک گزارش دیگر اثری در میگرن نداشته است. اثر ضد میگرنی بوتوکس می تواند مربوط به کم کردن حساسیت گیرنده های درد در عضلات، مهار آزاد شدن SP و CGRP از اعصاب حسی تری ژمینال فعال شده باشد.

۲۱- عواملی که می توانند ماشه آغاز سردرد میگرن را دستکاری کنند شامل بعضی از غذاها مثل غذاهای حاوی تایرامین، الکل، منوسدیم گلوتامات، نیتروگلیسیرین و سایر نیترات ها، نیتريت ها و سایر