



الجمهورية العربية السورية

جامعة دمشق

كلية الطب البشري

قسم الأمراض الباطنة

**مقارنة بين الإعطاء العضلي للترامادول وإعطاء ديكلوفيناك
الصوديوم في تدبير الهجمات الحادة للشقيقة عند مرضى الإسعاف
(بحث علمي أعد لنيل درجة الماجستير في الأمراض الداخلية)**

إعداد الدكتور:

ريناس عثمان تمو

برئاسة الأستاذ الدكتور

حسام الدين الشبلي

إشراف الأستاذ الدكتور

ياسر الصالح

2014

تفويض

أنا (ريناس تمو)، أفوض كلية الطب البشري في جامعة دمشق
بتزويد المكتبات أو المؤسسات أو الهيئات أو الأشخاص بنسخٍ من
أطروحتي هذه عند الطلب.

الاسم : ريناس تمو

التوقيع:

التاريخ: / / 2014

قرار لجنة المناقشة

نحن أعضاء لجنة المناقشة نشهد أننا اطلعنا على الأطروحة الموسومة
 _____ (مقارنة بين الإعطاء العضلي للترامادول وإعطاء ديكلوفيناك
 الصوديوم في تدبير الهجمات الحادة للشقيقة عند مرضى الإسعاف)، وقد
 ناقشنا الطالب (ريناس تمو) في محتوياتها وفيما له علاقة بها، ونعتقد بأنها
 جديرة بالقبول لنيل درجة الماجستير في (الأمراض الباطنة) وأجيزت بتاريخ
 : / / 2014.

أعضاء لجنة المناقشة:

الاسم	جهة العمل	التوقيع
أ.الدكتورة هند داوود - عضواً	كلية الطب / جامعة دمشق	
أ.الدكتور غسان حمزة - عضواً	كلية الطب/ جامعة دمشق	
أ.الدكتور ياسر صالح - عضواً مشرفاً	كلية الطب/ جامعة دمشق	

إهداء....

إلى من زرع الثقة في نفسي، و علمني معنى الحياة.. و أمسك بيدي على دروبها،

أبي الغالي

إلى الوردة التي ذبلت قبل أوانها
إلى من تعجز الكلمات أن توفيقها حقها
إلى من ببركاتهما سرت في هذا الدرب وأسير
إلى من أبصرت بها نور العلم وجذوة الطموح والعطاء
إلى الروح التي لا تنتضب عن العطاء والشمعة التي تذوب لتتير
الدرب

إلى المربية الفاضلة والدتي

إلى من تبهج ضحكهم نفسي وتزيدها عطاء
إلى الرياحين اليافة والمتألقة حبا وحنانا وقد تقاسمت معهم هموم الدنيا
إلى من قضيت معهم أجمل الذكريات وكانوا ومازالوا خير سند في مسيرتي

إخوتي

الشكر والتقدير

بعد الشكر لله عز وجل أجد نفسي مديناً بالوفاء والعرفان لأستاذي الفاضل الذي تفضل بالإشراف على هذه الرسالة: الدكتور ياسر صالح الذي كانت توجيهاته الدقيقة وملاحظاته القيّمة مُرشداً لدراستي، فله مني عظيم التقدير والامتنان على وقته وجهده المبذولين في سبيل ذلك.

كما أتقدم بالشكر والتقدير للأساتذة الكرام و أعضاء لجنة الحكم على تفضلهم بمناقشة هذه الرسالة وإثرائها بالملاحظات والتوجيهات القيّمة.

قائمة المحتويات

الموضوع	رقم الصفحة
تفويض	ب
قرار لجنة المناقشة	ج
إهداء	د
شكر وتقدير	هـ
قائمة المحتويات	و
تابع قائمة المحتويات	ز
تابع قائمة المحتويات	ح
قائمة الجداول	ح
ملخص بالعربية	ط
الفصل الأول: الإطار النظري	1
المقدمة	2
تصاعد الأبخرة	3
أصل الأورة	5
مراحل الشقيقة الأربع	6
اختلافات	7
مسببات الأورة	9
دراسات علم الوراثة	9
أصل ألم الشقيقة	11
المحفزات	14
ماذا يحمل المستقبل	16
أليس في بلاد العجائب	18
مفاتيح حل لغز الشقيقة في الدراسات الجينية	18

20	مستويات الأديبونكتين النوبي في الشقيقة العرضية
22	تشخيص الشقيقة
22	العلاج
24	أهداف علاج الشقيقة
25	أسئلة يجب أن تسأل لمريض الصداع
26	تصنيف أدوية الشقيقة
27	العلاج المجهض اللانوعي للشقيقة
30	العلاج المجهض النوعي للشقيقة
31	التريبتانات
34	احتشاء العضلة القلبية بعد تناول زوميتريبتان
36	استطببات الوقاية
37	مبادئ العلاج الوقائي
38	الأدوية الوقائية
39	مضادات الصرع
40	مضادات الاكتئاب
40	مضادات الالتهاب اللاستيرويدية
43	الترامادول
46	ديكلوفيناك الصوديوم
42	الفصل الثاني: الإطار العملي
50	نمط الدراسة
51	مراحل العمل
52	الدراسة الإحصائية
53	النتائج المتوقعة
54	الموافقة المستنيرة
55	الأساليب الإحصائية المستخدمة

57	الإجابة عن أسئلة البحث
66	المناقشة
68	الخلاصة
69	المراجع
75	صفحة العنوان باللغة الانكليزية

قائمة الجداول

الصفحة	عنوان الجدول	رقم الجدول
56	فئات الاستجابة للحكم على فعالية الترامادول والديكلوفيناك	1
57	استجابات أفراد العينة عن الإعطاء العضلي للترامادول والديكلوفيناك بعد ساعتين	2
58	المتوسطات الحسابية والانحرافات المعيارية لاستجابات المرضى عن الإعطاء العضلي للترامادول	3
59	المتوسطات الحسابية والانحرافات المعيارية لاستجابات المرضى عن الإعطاء العضلي الديكلوفيناك	4
60	قيم (t-test) لدلالة الفرق بين لاستجابات المرضى حول الإعطاء العضلي للترامادول والإعطاء العضلي للديكلوفيناك	5
54	قيم اختبار مان ووييتي لدلالة الفرق بين المجموعتين	6
61	قيم اختبار مان ووييتي لدلالة الفرق بين المجموعتين	7
62	قيم اختبار مان ووييتي لدلالة الفرق بين المجموعتين	8
63	قيم اختبار مان ووييتي لدلالة الفرق بين المجموعتين	9
64	قيم اختبار مان ووييتي لدلالة الفرق بين المجموعتين	10

مقارنة بين الإعطاء العضلي للترامادول وإعطاء ديكلوفيناك الصوديوم في تدبير الهجمات الحادة للشقيقة عند مرضى الإسعاف

إعداد:

الدكتور ريناس تمو

إشراف:

الاستاذ الدكتور ياسر صالح

الفصل الأول

الإطار النظري

المقدمة:

لا يحتاج الـ 300 مليون شخص ممّن يعانون الشقيقة "الصداع النصفي"، ذلك الألم الشديد المعذب النابض الذي يميز صداع الشقيقة الموهن، إلى وصف لحالاتهم. أما أولئك الذين لا يعانون الشقيقة، فإنّ أقرب مثال لها هو داء المرتفعات الشديد Altitude Sickness الذي يتجلى بالغثيان والتحسس الحاد من الضياء، إضافة إلى الصداع المخيف الذي يستوجب التزام الفراش.

كتبت "Joan Didion" جوان ديديون" في مقالة لها عام 1979 بعنوان "في السرير" ضمن مجموعتها التي تحمل اسم "الألبوم الأبيض"، «يبدو للشخص الغارق في نوبة الشقيقة أن كونها لا تؤدي إلى الوفاة هو نعمة غير مؤكدة»⁹.

تشير السجلات التاريخية إلى أنّ هذا الداء الذي يمتدّ عمره نحو سبعة آلاف سنة على الأقل، لا يزال من أكثر الأمراض التي لا يُعرف عنها الكثير، كذلك لا تزال معالجته قاصرة⁴.

لا يطلب الكثيرون من مرضى الشقيقة العناية الطبية تخفيفاً لآلامهم لاعتقادهم السائد، أنّ الأطباء قلماً يفيدونهم، أو يتشكّل لديهم بأسلوب مباشر حالة من التشكك والعدوانية تجاههم. كتبت "ديديون" مقالتها "في السرير" قبل قرابة ثلاثة عقود، إلا أنّ الأطباء لا يزالون يهملون هذه الشكوى كما في السابق، "لما كنت غير مُصابة بورم في الدماغ، أو إجهاد في العين، أو ارتفاع في الضغط الشرياني، فإنّ كلّ شيء كان عندي على ما يرام. أشكو بكلّ بساطة من صداع الشقيقة، وصداع الشقيقة كما يعلم كلّ من لم يعانيه أمر تخيلي"¹³.

يعود الاهتمام الجزئي بالشقيقة، مؤخراً، إلى الدراسات الوبائية التي بينت مدى شيوع هذا النوع من الصداع، وما يسببه من عجز عن العمل، حيث صنّفت منظمة الصحة العالمية الشقيقة بين الأمراض المزمنة الأربعة الأكثر إحداثاً للعجز عن العمل¹².



JOAN-DIDION الكاتبة الأمريكية التي عانت من صدام الشقيقة

من الأسباب الأخرى لهذا الاهتمام الإدراك بأنّ الشقيقة وما يتلوها من آثار، تُكلف اقتصاد الولايات المتحدة الأمريكية نحو 17 بليون دولار سنوياً، تُنفق على خدمات الرعاية الصحية وتعويضات العجز عن العمل³.

يُعزى الاهتمام المتزايد بهذا الداء إلى الاكتشافات الحديثة في مجال علم الوراثة وتصوير الدماغ والبيولوجيا الجزيئية. على الرغم من اختلاف طبيعة هذه الاكتشافات، فإنّ كلّ منها يُعزّز الآخر، وتمنح الباحثين الأمل لمعرفة الأسباب العميقة للشقيقة، وتطوير معالجات أفضل للحيلولة دون حدوثها، أو وقف مساراتها¹⁶.

تصاعد الأبخرة :

لا بدّ أن يأخذ أي تفسير معقول للشقيقة في الحسبان مجموعة واسعة ومتباينة من الأعراض التي تختلف اختلافاً كبيراً من حيث تواترها ومدتها ومحفزاتها والمعاناة التي تسببها. يُصاب المرضى وسطياً بنوبة أو اثنتين شهرياً تمتدّ طوال اليوم، إلا أنّ 10 بالمئة منهم يصابون بنوبات أسبوعياً. كما أنّ 20 بالمئة من مرضى الشقيقة يعانون من

النوبة ليومين أو ثلاثة، فيما يُصاب حتى 14 بالمئة من المرضى بنوبات تزيد عن 15 يوماً من كل شهر¹¹.

يُصيب الصداع، في العادة، أحد جانبي الرأس لكنّ ليس بشكل دائم. تُثار نوبة الشقيقة عند الأشخاص المعرضين لها بمجموعة مختلفة من الأحداث التي لا يمكن تجنبها منها، الكحول، التجفاف، الإجهاد الفيزيائي، الطمث، الكرب العاطفي، تقلّبات الطقس، التبدّلات الفصلية والتظاهرات الأرجية. فضلاً عن الحرمان من النوم والجوع والأمكنة المرتفعة والأضواء المفلورة، وجميعها يُشار إليها كمحفّزات².

تحدث الشقيقة في كلّ الأعمار ولدى الأشخاص من الجنسين، لكنّها تُصيب بنسبة أكبر النساء اللاتي تتراوح أعمارهن بين 15 و 55 سنة؛ إذ إن ثلثي حالات الشقيقة تحدث في هذه الفئة من الأشخاص⁷.

قدّم الأطباء خلال السنوات الماضية تفسيرات عديدة لحدوث هذا الصداع. فـ"غالينوس" عزا هذا الصداع إلى تصاعد الأبخرة أو الأخلط من الكبد إلى الرأس. يُطلق في الواقع على وصف "غالينوس" للصداع النصفي Hemicrania - أي الألم الذي يصيب أحد شقي الرأس - في الوقت الراهن اسم الشقيقة Migraine حيث تحوّرت الكلمة القديمة Hemicrania وصارت Megrim لتصبح⁴⁴ Migraine.

حلّ جريان الدم في القرن السابع عشر محلّ الأخلط كمتهم في إحداث الشقيقة. استمرت هذه النظرية الوعائية في تحليل الشقيقة مُسيطرّة مع بعض الاستثناءات القليلة حتى الثمانينات من القرن العشرين. تستند هذه النظرية إلى ملاحظات واستنتاجات العديد من الأطباء، منهم "G.H. وولف" من مستشفى نيويورك المشيخي. ينشأ ألم الشقيقة، وفق النظرية، من توسع وتمطط الأوعية الدموية الدماغية الذي يؤدي إلى تفعيل العصبونات الناقلة للألم. اعتقد "ولف"، أنّ الألم يسبقه هبوط في الجريان الدموي ناجم عن انقباض الأوعية الدموية نفسها²³.

بدلت المراقبات الحديثة لتفاريص scans الدماغ المعلومات عن التبدلات الوعائية. حيث ثبت في نهاية الأمر، أنّ الألم لا يسبقه في كثير من الحالات نقص في الجريان الدموي، وإنما زيادة قد تصل إلى 300 في المئة. مع ذلك لا يزداد الجريان الدموي في مرحلة الصداع نفسها. في مرحلة الشقيقة يبدو الجريان الدموي سويّاً أو منخفضاً، وهذا لم يغيّر الفهم الشائع لجريان الدم في الدماغ فحسب، وإنما غيّر أيضاً النظرة السائدة للأسباب العميقة للشقيقة¹.

يُعتقد في الوقت الحاضر، أنّ الشقيقة تتجم عن اضطراب في الجملة العصبية، ومن المُحتمل أن يكون هذا الاضطراب في أقدم جزء من الجملة العصبية، ألا وهو جذع الدماغ stem brain¹⁴.

أصل الأورة (النسمة) :

ينبع هذا التبصر الأحدث للموضوع من دراسة مظهرين من مظاهر الشقيقة، وهما: الأورة aura التي تسبق حدوث الألم عند 30 بالمئة من المرضى والصداع نفسه. أستخدم مصطلح «أورة» نحو ألفي سنة تقريباً لوصف الأهلاس الحسية التي تسبق مباشرة نوبات الصرع. أستخدم المصطلح أيضاً لوصف مستهل كثير من حالات الشقيقة نحو 100 عام (قد يحدث الصرع عند المصابين بالشقيقة، والعكس بالعكس؛ أما الأسباب فلا تزال قيد الدراسة)⁸.

إن أكثر أشكال الأورة مصادفة، هو أحد الانخداعات البصرية visual illusion، ويأخذ شكل كواكب لماعة أو ومضات SPARKS، أو التماعات ضوئية، أو طلقات من البرق أو أشكال هندسية، عادة ما تتلوها بقع داكنة لها شكل الصور النيرة الأصلية نفسه⁶.



قد تتضمن الأورة عند بعض الأشخاص الشعور بالضعف أو بوخز خفيف أو بكليهما، في أحد جانبي الجسم؛ إضافة إلى اضطراب الكلام. تتقدّم الأورة عادة على الصداع، إلا أنها قد تحصل بعد بداية الألم وتستمر حتى نهايته²⁶.

مراحل الشقيقة الأربع:

خلافًا لمعظم أشكال الصداع، تمرّ الشقيقة بمراحل عديدة، علماً أنّ المصابين لا يمرون في جميع مراحلها، وهذه حقيقة محيرة في هذا الاعتلال.

60%	بؤادر صعوبة التركيز الذهني، التثاؤب، التعب، التحسس من الضياء والضجيج. المدة: من عدة ساعات إلى عدة أيام.
30%	أورة السمات النمطية: توهّمات بصرية على شكل ومضات spark أو أضواء، وكثيراً ما يتلوها بقع مظلمة أو داكنة لها الشكل نفسه كسابقتها من الأهلّاس النيرة. المدة: 20 إلى 60 دقيقة.
100%	صداع السمات النمطية: ألم بالغ الشدة يترافق بتحسس من الأضواء والأصوات، وغثيان، وقيء. يصيب الألم نصف الرأس أحياناً. المدة: تستمر 4 ساعات إلى 72 ساعة.
70%	خواتيم Postdrome السمات النمطية: استمرار التحسس من الأضواء والحركة، إضافة إلى الوبس lethargy والتعب وصعوبة التركيز. و يصف بعض المرضى هذه المرحلة بأنها مرحلة «الحي الميت» أو «انعدام الإرادة» zombie. المدة: تدوم عدة ساعات حتى عدة أيام.

نسبة المرضى الذين يذكرون أنهم مروا بهذه المرحلة.

تحدث الأورة جراء انتشار كبت قشرة الدماغ spreading cortical depression، وهو نوع من العاصفة الدماغية brainstorm، سبق توقعها بأنها السبب في حدوث الشقيقة، كما جاء في كتابات الطبيب "E. ليفينغ" في القرن التاسع عشر. مع أنّ البيولوجي "A. ليو Leão"، وصف هذه الظاهرة عند الحيوانات في عام 1944، فإنّ الربط بينها وبين الشقيقة تمّ تجريبياً منذ وقت قريب³³.

بمعنى آخر، أن انتشار الكبت عبر قشرة الدماغ هو موجة عنيفة من فاعلية الخلايا العصبية تجتاح منطقة واسعة من قشرة الدماغ، وهي الطبقة السطحية المتجعدة من الدماغ، ولا سيّما المناطق التي تتحكم في الرؤية. يتلو هذه المرحلة من فرط الاستثارة، موجة واسعة الانتشار وطويلة نسبياً من تثبيط للعصبونات (الخلايا العصبية). تكون العصبونات خلال مرحلة التثبيط هذه في حالة نشاط مُعلّق animation suspended لا يمكن خلالها أن تُستثار²⁸.

اختلافات :



يختلف تواتر النوبات التي يعانيتها الضحايا كما تختلف مدتها. يُصاب معظم الضحايا بالشقيقة يوماً أو يومين من كلّ شهر، إلا أنّ 10 بالمئة يصابون بالنوبة كلّ أسبوع. تستمر النوبة عند 14 بالمئة منهم أكثر من 15 يوماً شهرياً. يؤدي الإستروجين دوراً مهماً في هذا المرض، ذلك أن ثلث عدد المصابين بالشقيقة في العالم، والبالغ 300 مليون شخص، من النساء ممن تتراوح أعمارهن بين 15 و 55 سنة.

تُضبط فاعلية العصبونات عن طريق تدفق شوارد الصوديوم والبوتاسيوم والكالسيوم المترامن بدقة عبر الغشاء الخلوي، من خلال الأيونية والمضخات. فعندما تكون الخلايا

في حالة الراحة، فإنّ المضخات تحافظ على مستوى مرتفع من البوتاسيوم داخل الخلايا مقابل مستوى منخفض من الصوديوم والكالسيوم²⁵.

يقوم العصبون بالقذف firing مُحرراً نواقل عصبية neurotransmitter، عندما يتدفق الصوديوم والكالسيوم إلى داخل هذه الخلايا عبر الأنيون المفتوحة، ويزيل استقطاب الغشاء الخلوي أي عندما تصبح شحنة باطن الخلية إيجابية مقارنة بظاهاها. من الطبيعي أن يستغرق استقطاب الخلايا مدة وجيزة، فتصبح شحنة باطن الخلية سلبية بشدة مقارنة بظاهاها، وذلك بالسماح لشوارد البوتاسيوم بالاندفاع إلى خارج الخلية⁴³.

يؤدي فرط الاستقطاب إلى إغلاق أُنوية الصوديوم والكالسيوم، ويعيد العصبونات إلى حالة الراحة عقب القذف مباشرة، لكنّ العصبونات تبقى مفرطة الاستقطاب أو مثبّطة مدة طويلة في حالة التحريض الكثيف. إن مرحلتي فرط الاستثارة والتثبيط التي تتلوها، واللّتين تميزان الكبت المنتشر في قشرة الدماغ، ربما تفسران التبدلات في جريان الدم بالدماغ الذي ثبت أنّه يحدث قبيل ألم الشقيقة. فعندما تكون العصبونات فعالة وتقوم بالقذف، فإنها تحتاج مقادير كبيرة من الطاقة، ثم من الدم، وهو ما وجده الباحثون في تقريسات scans دماغ المرضى الذين تتابهم الأورة؛ أما في مرحلة التثبيط التي تلي ذلك، فإنّ العصبونات الساكنة تحتاج كميةً أقل من الدم.

يدعم الكثير من المشاهدات الفكرة القائلة: إن كبت قشرة الدماغ المنتشر يُشكل الأساس لحدوث الأورة. لما تُسجل موجة إزالة الاستقطاب باستعمال تقنيات التصوير المتقدمة، يتبين أن موعد هذه الموجة يتسق تقريباً مع أوصاف الأورة. تعبر الموجات الكهربائية قشرة الدماغ بسرعة 2 إلى 3 ملم في الدقيقة.

كما أن التوهّمات البصرية التي ترافق الأورة هي تماماً تلك التي تنتج عن التفعيل الذي ينتشر عبر القشرة الدماغية بهذه السرعة نفسها. حيث توحى مجموع الإحساسات التي يمكن أن تتضمنها الأورة، بصرية أو حسية أو حركية، بأنّ المناطق التي تقابلها

من قشرة الدماغ تصاب بالنتالي عندما تعبرها "العاصفة". إن البقع القاتمة التي يشعر بها المرضى بعد الأهلاس الوضاعة تتناسب مع تثبيط العصبونات في المناطق البصرية من قشرة الدماغ التي تعرضت للتو لفرط الاستثارة¹⁹.

مسببات الأورة:

العاصفة الدماغية:

تنشأ الأورة من كبت قشرة الدماغ المنتشر، وهو عبارة عن إرسال مفرط للإشارات عبر أرجاء واسعة من الدماغ يتلوها صمت غير عادي في الأرجاء التي كانت مفرطة الفعالية من قبل. يتحرك الانتشار عبر القشرة بسرعة 2 إلى 3 ملليمترات في الدقيقة وأمكن تسجيله حديثاً بتقنيات تصوير الدماغ¹⁵.

دراسات علم الوراثة:

أسهمت دراسات علم الوراثة في معرفة أسباب حدوث الكبت الدماغى المنتشر عند بعض المصابين بالشقيقة. حيث يُعتقد أن جميع أنواع الشقيقة تقريباً هي اضطراب معقد متعدد الجينات polygenetic، يشبه في ذلك الكثير من الأمراض، كالداء السكري والسرطان والتوحد autism وارتفاع الضغط الشرياني وغيرها حيث تنتشر مثل هذه الأمراض في بعض العائلات⁴⁰.

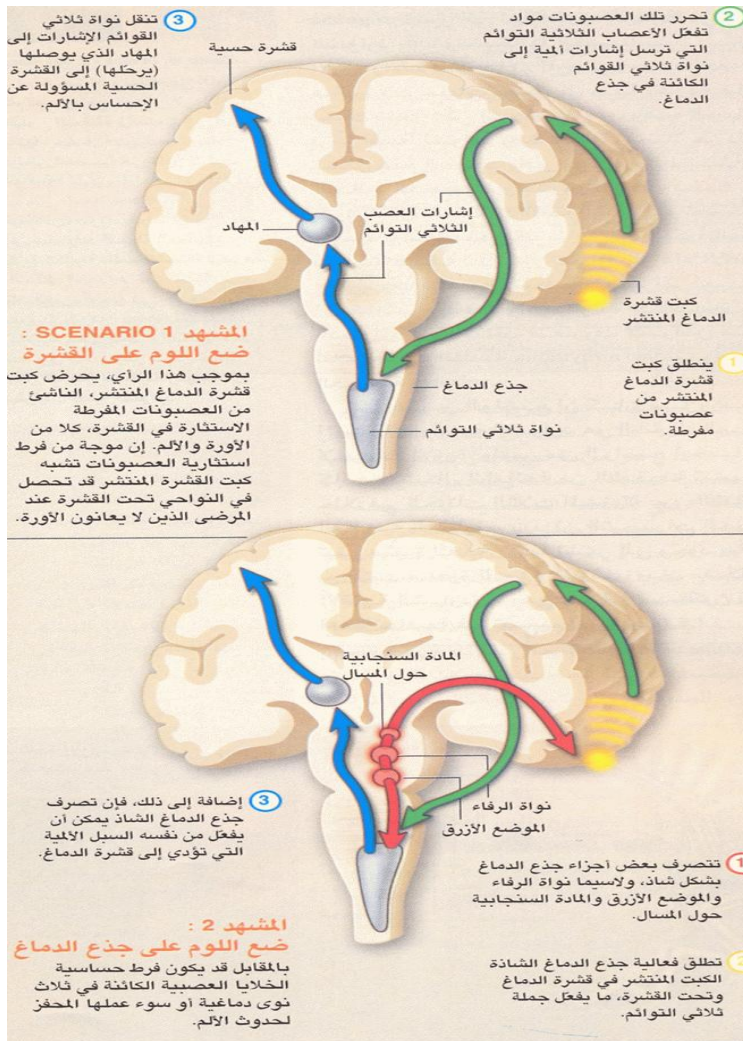
يتعرض التوأمان الوحيدا البيضة للإصابة بالشقيقة بنسبة تفوق كثيراً إصابة توأمين مزدوجي البيضة، ما يدلّ على تأثير جيني قوي، علماً أنّ الشقيقة لا تنتج من طفرة جينية واحدة. فالأصح أنّ الشخص يصبح معرضاً للإصابة عندما يرث طفرات في عدد من الجينات، ومن المحتمل أنّ يشارك كل واحد منها في إحداث المرض. قد تتفاعل أيضاً عوامل غير جينية، لأنّ التوائم الوحيدة البيضة قد لا تتساوى في الإصابة، أحياناً يُصاب أحد التوأمين بالشقيقة ولا يصاب الآخر²².

لا يعلم الباحثون الجينات التي تزيد من استعداد الأشخاص للإصابة بالشقيقة وأورثتها، إلا أن الدراسات التي تناولت الأشخاص المصابين بنوع نادر من الشقيقة يدعى الشقيقة الفالجية العائلية migraine hemiplegic familial تشير إلى أن العيوب الموجودة في أفضية الشوارد ions ومضخاتها العصبية تُسبب حدوث الأورة والألم عند هؤلاء المرضى. وقد تبين أن هناك ثلاث جينات تحمل كل منها طفرة فعالة، بحيث تقدر على إحداث المرض¹⁹.

ترمز هذه الجينات أفضية الشوارد ومضخاتها، فضلاً عن هذا فإنها تحمل طفرات تزيد من استثارية الخلايا العصبية، ويفترض أن ذلك يحدث عن طريق تبدل خاصيات أفضية

الشوارد والمضخات المرمزة. تدعم هذه المكتشفات بقوة الفكرة القائلة بأن الشقيقة قد تكون عبارة عن داء الأفضية channelopathy، وهو نمط من الأمراض حديث الاكتشاف، وينجم عن اضطراب في أجهزة نقل الشوارد، وهو سبب معروف لأمراض مثل اللانظميات القلبية arrhythmia cardiac والنوب الصرعية seizures.

لم يتضح بعد إن كان سوء عمل المضخات وأفضية الشوارد هو السبيل الوحيد لإحداث الأورة. كذلك ليس واضحاً إن كانت الأشكال الشائعة من الشقيقة تتضمن



خلاً في الجينات الثلاث المسؤولة عن "الشقيقة الفالجية العائلية"، بيد أن التبصرات الجينية تبقى مثيرة للغاية، لأنها تشير إلى وجود علاقة بين كبت قشرة الدماغ المنتشر ومشكلات الأفنية الشاردية، وهي علاقة قد تكون ذات أهمية حاسمة في تصميم أدوية جديدة.

أصل ألم الشقيقة:

هل ينشأ الصداع من جذع الدماغ، أم من قشرة الدماغ، أم من تحت القشرة ؟ تساؤل لا يزال قيد النقاش.

من الأورة إلى الألم :

في الوقت الذي كان الباحثون يحرزون تقدماً في فهم العلاقة بين الأورة، وكبت قشرة الدماغ المنتشر، كانوا يفتشون عن منشأ ألم الشقيقة. هذا الألم الذي يشعر به المرضى الذين يعانون الأورة، فضلاً عن هؤلاء الذين لا يعانون منها. إن السبب المباشر للألم بحد ذاته واضح. مع أن معظم أنحاء الدماغ لا تسجل إشارات الألم أو تنقلها، فإن شبكة الأعصاب التي تسمى جملة العصب الثلاثي التوائم system nerve trigeminal تقوم بذلك¹⁰.

تنقل هذه العصبونات إشارات الألم من الأغشية التي تحيط بالدماغ والتي تسمى "السحايا"، ومن الأوعية الدموية التي تروي هذه الأغشية meninges. يُنقل الألم عن طريق جملة العصب الثلاثي التوائم إلى منطقة تدعى نواة ثلاثي التوائم في جذع الدماغ، ثم إلى أعلى عن طريق المهاد thalamus إلى قشرة الدماغ الحسية المسؤولة عن الإدراك للألم وغيره من الأحاسيس. أما المسبب لتفعيل الأعصاب الثلاثية التوائم في الشقيقة، فلا يزال موضع الجدل، وهناك مدرستان رئيسيتان بهذا الخصوص⁵.

يؤكد بعض الباحثين، أن كبت قشرة الدماغ المنتشر ينبه مباشرة الأعصاب الثلاثية التوائم. فعندما تمرّ موجة فرط الاستثارة عبر قشرة الدماغ، فإنّها تؤدي إلى تحرير النواقل العصبية، مثل: الغلوتامات glutamate، وأكسيد النتريك oxide nitric، إضافة إلى الشوارد. حيث تقوم هذه المواد الكيميائية بعمل مراسيل messengers تحرض الأعصاب الثلاثية التوائم على نقل إشارات الألم. وقد لاحظ الباحثون عند الحيوان أن كبت الدماغ المنتشر يفعل في الواقع الأعصاب الثلاثية التوائم بهذه الطريقة¹¹.

يمكن أن تفسّر هذه الطريقة في حدوث الألم أيضاً ما يحدث عند المرضى الذين لا يعانون الأورة. فقد يحدث كبت قشرة الدماغ المنتشر في مناطق من القشرة لا يؤدي تفعيلها إلى إحداث أعراض قبل بدء الألم، أو أن الكبت قد يحدث عند بعض الأشخاص في مناطق واقعة تحت قشرة الدماغ وينبه الأعصاب الثلاثية التوائم⁶.

مع أن المرضى في هذه الحالة قد لا يشعرون بالأورة، فإنّ الفيزيولوجيا الأساسية لديهم هي نفسها عند أولئك الذين يشعرون بالأورة. ثمة بيانات قوية تدعم هذه الفرضية، إذ يمكن إحداث الكبت المنتشر في حيوانات المختبر في المناطق الواقعة تحت قشرة الدماغ. فضلاً عن ذلك، فإنّ التبدلات في جريان الدم في الدماغ والتي تعكس مراحل إثارة القشرة الدماغية وما يتلوها من تثبيط عند المصابين بالشقيقة المترافقة بالأورة، شوهدت أيضاً عند الأشخاص الذين يعانون الشقيقة غير المترافقة بالأورة. حيث يظهر لدى هؤلاء المرضى أيضاً زيادة كبيرة في جريان الدم، يتلوها عودة الجريان إلى الحد السوي أو أقل من ذلك¹³.

تشير هذه النتائج إلى احتمال أن يكون كبت قشرة الدماغ المنتشر أمراً أساسياً لحدوث الشقيقة، لكنه يحدث لدى بعض الأشخاص أعراضاً بصرية تدعى الأورة. وعوضاً عن ذلك، قد يسبب هذا الحدث أعراضاً أقل وضوحاً كالتعب أو صعوبة التركيز الذهني. قد

تفسر هذه النتائج السبب في أنّ كثيراً من الأشخاص الذين يعانون الأورة يصابون أحياناً بنوب الشقيقة من دون الأورة²⁸.

يعتقد باحثون آخرون أن جذور ألم الشقيقة لا تكمن في الكبت المنتشر الذي يجتاح قشرة الدماغ أو ما تحتها، وإنما تقع في جذع الدماغ، وهو محطة مركزية كبيرة للمعلومات التي تنتقل من الجسم إلى الدماغ وبالعكس؛ وهو أيضاً مركز المراقبة لليقظة alertness، وإدراك الضياء والضجيج، وجريان الدم الدماغي، والتنفس، ودورات النوم واليقظة، وعمل الجملة القلبية الدورانية، والإحساس بالألم كما ذكر سابقاً¹⁷.

لقد كشف التصوير المقطعي بالإصدار البوزيتروني emission positron tomography أن ثلاثة تجمعات من الخلايا، أو ما يسمى النوى nuclei، الكائنة في جذع الدماغ، وهي الموضع الأزرق coeruleus locus، ونواة الرفاء raphe nucleus، والمادة السنجابية حول المسال gray periaqueductal، تصبح فعالة أثناء نوبة الشقيقة وما بعدها. وفق هذه الفرضية، فإنّ الفعالية غير الطبيعية في هذه النوى قد تعرض الألم بإحدى طريقتين. تثبط النوى عادة العصبونات الثلاثية التوائم الكائنة في النواة الثلاثية التوائم قائلة لها باستمرار وبفعالية «توقفي عن القبح»¹².

كما أنّ سوء عمل هذه النوى قد يعطل هذه القدرة، ما يسمح للعصبونات الثلاثية التوائم بالقبح، حتى لو لم ترسل السحايا إشارات ألمية. في هذه الحالة تنقل النواة الثلاثية التوائم الرسائل الألمية إلى المنطقة الحسية في القشرة، ولو لم تردها إشارات ألمية من السحايا أو الأوعية الدموية. فمن الممكن أن تقدح هذه النوى الثلاث الكبت المنتشر⁹.

المحفزات:



يمكن لمسببات عديدة، لأسباب مجهولة، أن تحرّض نوبة الشقيقة، منها الكحول، العطور، التجفاف، التدريب الجسماني، الطمث والكروب وتقلبات الطقس، إضافة إلى التبدلات الفصلية، الأرج، عدم النوم، الأمكنة المرتفعة، الأضواء الوامضة والجوع. أبعد ما يمكن أن يقوله الخبراء: إن الشقيقة كانت موجودة باستمرار.

يصور المخطوط المزخرف (بالذهب والفضة) Scivias الذي يعود إلى القرن الثاني عشر، الرؤيا التي وصفتها رئيسة الدير والعالمة اللاهوتية "هيلدگار" من بينبن Hildegard of Bingen. يُعتقد أن هذه واحدة من أقدم الرسوم التي تمثل الأورة.

لاحظ الباحثون أنه إذا كان لأحد أن يحدث تغييراً في ناحية ما من جذع الدماغ كي يحدث أعراض الشقيقة بما فيها الأورة، فالمكان الصحيح لذلك هو تلك النوى الثلاث. إن إحدى أهم وظائف هذه النوى هي مراقبة تدفق المعلومات الحسية، مثل الضياء والضجيج والروائح والألم التي تصل إلى المنطقة الحسية من قشرة الدماغ. فأي خلل عارض في وظيفة هذه التجمعات الخلوية الثلاثة، يمكن أن يُفسر ما يشعر به المصابون بالشقيقة من حساسية زائدة تجاه الضياء والضجيج والروائح²³.

يُضاف إلى هذا، أن فاعلية هذه الخلايا تتعدل بحسب الحالة السلوكية والانفعالية للشخص، وهي عوامل يمكن أن تطلق نوبة الشقيقة. تتلقى هذه النواحي من جذع الدماغ المعلومات من ناحيتين فقط من قشرة الدماغ، وهما: الناحية الحوفية area limbic،

والناحية جنيب الحوفية area paralimbic وهما اللتان تنظمان حالات اليقظة arousal والانتباه والمزاج.

يستطيع القشر الحوفي عن طريق اتصالاته مع جذع الدماغ، أن يؤثر في عمل النواحي الأخرى من قشرة الدماغ، وهي حقيقة يمكن أن تُفسر كيف أن الكروب الانفعالية والنفسية أن تُحفز الشقيقة، ولماذا يتقلب المزاج أثناء نوبة الشقيقة، وتحدث علاقة بين الشقيقة وحالات القلق والاكتئاب، وكلاهما أكثر شيوعاً عند المصابين بالشقيقة مقارنة بغيرهم.

إن الفاعلية الذاتية الشبيهة بالناظمة pacemakerlike التي تبديها عصبونات نواة الرفاء، وهي نواة بالغة الأهمية في تنظيم مسالك الألم والنظم اليومي circadian rhythm ودورات النوم واليقظة، تعتمد على عمل أوعية الشوارد المتقن في عصبونات تلك الناحية، إضافة إلى قدح هذه العصبونات للناقلين العصبيين السيروتونين serotonin، والنورإيبفيرين norepinephrine داخل النواحي الأخرى من الدماغ. قد يكون هذا النقل العصبي آلية قديمة يمكن أن تضطرب عند الإصابة بالشقيقة⁴⁰.

بينت التجارب التي أجريت على الدودة المدورة toundworm المسماة elegans caenorhabditis، أن هناك جينتان شبيهتان بالجينات الطافرة للمصابين بالشقيقة الفالجية العائلية، تعملان كمنظمين حاسمين في قدح السيروتونين. تفتح هذه النتيجة المجال للقول: إنه من المحتمل أن تكون الطفرات الحاصلة في أوعية الشوارد هي السبب في الخلل الذي يطرأ على عمل هذه النواحي من جذع الدماغ، وقد يؤدي ذلك إلى زيادة استثارية نواحي قشرة الدماغ التي تسيطر عليها¹⁷.

يصبح السؤال عندئذ كالتالي: هل ينشأ الألم نمطياً من الفرط الجوهري لاستثارية عصبونات قشرة الدماغ الذي يؤدي إلى كبت قشرة الدماغ المنتشر، وتفعيل ألياف الألم في الشعب السحائية لثلاثي التوائم وما يتلوه من ألم، أم إن بعض الخلل في فعالية جذع

الدماغ هو الذي يحرض الألم عن طريق تفعيل عصبونات ثلاثي التوائم تلقائياً وبشكل مباشر، أو عن طريق تسهيل كبت قشرة الدماغ المنتشر أو بكلا الطريقتين.¹⁹

إن الرأي الآخر الأكثر إقناعاً من وجهة نظر بعض الباحثين، أن المراقبة البالغة الأهمية التي يقوم بها جذع الدماغ للنواحي المختلفة من نشاطات الإنسان تستطيع تفسير الأعراض المختلفة للشقيقة⁵.

ماذا يحمل المستقبل:

يتوافر في الوقت الحاضر القليل من الأدوية التي تقي من حدوث الشقيقة، طُورت جميعها لمعالجة أمراض أخرى منها فرط ضغط الدم والاكنتاب والصرع. لما كانت هذه الأدوية غير نوعية للشقيقة، فليس من المستغرب أن تعطي نتائج إيجابية في 50 بالمئة من المرضى، وفي 50 بالمئة فقط من مرات حدوث النوبات عند هذه الفئة من المرضى، وهي تحرض حدوث مجموعة من المضاعفات الجانبية، وبعضها يحتمل أن يكون خطيراً¹⁰.

بينت الأبحاث الحديثة التي تناولت آلية عمل هذه الأدوية المضادة للصرع والاكنتاب، وفرط ضغط الدم، أن أحد تأثيراتها هو تثبيط كبت قشرة الدماغ المنتشر. كذلك أن قدرة هذه الأدوية على الوقاية من حدوث الشقيقة، سواء ترافقت بالأورة أم لا، تدعم الرأي القائل بأن كبت قشرة الدماغ المنتشر يسهم في إحداث كلا النوعين من النوب³³.

استناداً إلى هذه الملاحظة كنقطة للانطلاق، اكتشف الباحثون أدوية جديدة نوعية تثبط كبت قشرة الدماغ المنتشر. حيث تُختبر في الوقت الحاضر هذه الأدوية عند المصابين بالشقيقة المترافقة بالأورة أو من دونها. تعمل هذه الأدوية عن طريق منع فجوة موصلات junction gap، وهي أحد أشكال أفنية الشوارد من الانفتاح، ما يؤدي إلى إيقاف جريان الكالسيوم بين خلايا الدماغ. أما الأدوية التي تستعمل لعلاج نوب الشقيقة، فلها مشكلاتها كذلك الأدوية التي استعملت للوقاية منها¹¹.

فالأدوية من صنف التريبتان Triptan تقبض الأوعية في جميع أنحاء الجسم بما فيها الشرايين الإكليلية، ما حدّ من مجال استخدامها إلى درجة كبيرة. طورت هذه الأدوية استناداً إلى الفكرة القائلة بأن توسع الأوعية الدموية، هو الذي يسبب الألم وأن انقباضها ضروري لتخفيفه.

من الواضح، أن مشتقات التريبتان تخفف ألم الشقيقة عن طريق منعها من تحرير مراسيل جزيئية molecules messengers، وبشكل خاص الببتيد ذو الصلة بجينة الكالسيتونين peptide related-gene calcitonin من الأعصاب الثلاثية التوائم التي تمد نواة ثلاثي التوائم بالإشارات. بهذه الطريقة تمنع الأعصاب الثلاثية التوائم من التواصل مع شبكة عصبونات جذع الدماغ التي تنقل الألم. من الممكن أيضاً أن مركبات التريبتان تمنع هذا التواصل بتأثيرها في المهاد والمادة السنجابية حول المسال gray periaqueductal¹⁹.

أليس في بلاد العجائب:



كان الكاتب "L. C. دودكسن" (المعروف أديباً Lewis Carroll) يشكو من نوب الشقيقة، وبعضهم مقتنع أن تحولات "أليس" الفيزيائية مستمدة من معاناة الكاتب، لأنّ الشعور بتشوّهات الحجم التي تدعى تقنياً الرؤية المصغرة micropsia والرؤية المضخمة macropsia، كثيراً ما يعانيتها مرضى الشقيقة¹⁶.

مفاتيح حل لغز الشقيقة من الدراسات الجينية:

ميّز العلماء في السنوات الأخيرة عدة طفرات جينية تشكل الأساس للشقيقة الفالجية العائلية، وهي شكل جيني نادر من الشقيقة. ومع أن الأبحاث الجينية ما تزال في مراحلها المبكرة، فقد أصبح من الواضح أن هذه الطفرات تعطل عمل أقمية الشوارد والمضخات التي تنظم عمل الخلايا العصبية²⁶.

أقنعت هذه المكتشفات الجينية الكثير من الباحثين، بأن الأشكال الشائعة من الشقيقة تنجم عن شذوذ في عمل الخلايا العصبية، وليس عن تبدلات في جريان الدم في الدماغ. تعزّز هذا الرأي بعد أن تبين أنّ ثلاث من «جينات الشقيقة» تحمل في الوقت نفسه طفرات تسبب الصرع الذي يعدّ من أوائل الأمراض الجينية التي تنجم عن شذوذ في

عمل أُنفة الشوارد. أُطلق على هذه الأمراض اسم "الاعتلالات القنوية channelopathies"، أما الجينات ذات الصلة بالاضطراب الجيني فهي:

- الجينة CACNA1A التي ترمز بروتيناً أساسياً ذا صلة بقناة الكالسيوم العصبونية التي تدعى القناة P/Q.
- الجينة ATP1A2 التي تحمل التعليمات لإنتاج بروتين يضخ شوارد الصوديوم والبوتاسيوم عبر أغشية الخلايا العصبية كي تحدث مدروجاً شاردياً ion gradient تستعمله أُنفة الشوارد.
- الجينة SCN1A، وهي أحدث جينات الشقيقة الفالجية العائلية اكتشافاً وتنشئ قناة للصوديوم في العصبونات²².

مستويات الأديبونكتين النوبي في الشقيقة العرضية:

Ictal Adiponectin Levels in Episodic Migraineurs: A

Randomized Pilot Trial:

تاريخ الدراسة : 1 آذار من عام 2014.

أثبتت عدّة أبحاث أنّ النسيج الشحمي يفرز عدة سيتوكينات، والتي تعدّل بدورها في الحالة الالتهابية، حيث يُعدّ Adiponectin (ADP) واحد من هذه السيتوكينات cytokines. إن مختلف الأبحاث أثبتت انخفاضه في حالة السمنة والنمط الأول من الداء السكري، كذلك ارتفاعه في الأمراض الالتهابية، كالداء المعوي الالتهابي.

أثبت في هذه الدراسة وجود علاقة بين مستويات الـ ADP، وشدة هجمات الشقيقة واستجابتها للعلاج، حيث يخضع الـ ADP إلى Oligomerization ويُفرز إلى الدوران بحسب ذلك:

- مثاليث Trimers : أديبونكتين منخفض الوزن الجزيئي LMW-ADP، ويعتبر مضاد التهاب.
- مساديس Hexamers : أديبونكتين متوسط الوزن الجزيئي MMW-ADP.
- Larger complexes : معقدات أكبر و تدعى أديبونكتين مرتفع الوزن الجزيئي HMW-ADP، و تعتبر بادئات التهابية proinflammatory.
- Globular Adiponectin (GADP) .

إنّ الـ MMW-ADP والـ HMW-ADP هي معظم الأشكال المتواجدة في الدوران كما تحرّض على إفراز الـ IL6 (Interleukin 6). أمّا الـ LMW-ADP والـ GADP فيتواجدان بمستويات منخفضة في الدوران، وذلك بسبب قصر نصف عمرها، كما أنّ LMW-ADP تخفض إفراز الـ IL6.

نتائج الدراسة:

- الأديبونكتين له تأثيرات مثيرة للالتهاب ومضادة للالتهاب تبعاً لـ Oligomers. حيث تمت دراسة مستويات الأديبونكتين النوبية في المصل وقسيماته، ومستوياته عند النساء المصابات بالشقيقة، خلال 4 ساعات من بدء نوبة الشقيقة المتوسطة والشديدة، وفي الدقائق 30 و 60 و 120 من البدء بالعلاج بـ Sumatriptan / Naproxen sodium إزاء الدواء الوهمي placebo.

تمّ التوصل إلى نتيجتين أساسيتين:

أولاً: إن المستويات المتزايدة من الـ LMW-ADP ترافقت مع انخفاض هام في شدة النوبة، وبالعكس، ترافق ارتفاع النسبة LMW-ADP : HMW-ADP مع ازدياد في شدة الألم.

ثانياً: ترافقت النوبات المستجيبة للعلاج مع مستويات منخفضة من T-ADP الأديبونكتين الكلي، وذلك في الدقيقة 30 حتى الدقيقة 120 بعد العلاج المجهض للنوبة بالـ Sumatriptan / Naproxen sodium ولم يترافق هذا مع غير المستجيبين.

إن عملية إفراز الأديبونكتين معقّدة للغاية، لكنّ بعد البلوغ يبدأ الاختلاف في تبدّلات الإفراز بين الجنسين، حيث لوحظ ارتفاع في مستويات الأديبونكتين مرتفع الوزن الجزيئي HMW-ADP (حيث تعتبر بادئات التهابية proinflammatory) عند النساء أكثر من الرجال، وانخفاض في الـ LMW-ADP الجزيئي (يعتبر مضاد التهاب) عند النساء. إنّ هذه الاختلافات تجعل النساء أكثر عرضة للإصابة بالشقيقة مقارنة بالرجال.

إن مدى ارتباط الـ ADP وقسيماته بالشقيقة أمر غير معروف، لكن المعروف أن الجملة الوعائية للدماغ والوطاء تتعرض لتغير في الشقيقة، وقد اكتشفت مستقبلات لـ ADP في الأوعية الدقيقة لأدمغة الفئران ووطاء الإنسان. كما يحرض ارتباط الـ ADP بمستقبلاتها عدداً لا متناهياً من التفاعلات منها تحريض سبيل الـ AMP activated protein kinase (AMPK)، والذي يحرض بدوره تبدلات في اصطناع أكسيد النتريك الـ Nitric Oxid (NO) من البطانة الوعائية.

تشخيص الشقيقة:

إن تشخيص مرض الشقيقة سريري بحت، ويعتمد على وجود خمس نوبات صداع تستمر كل نوبة من 4-72 ساعة (غير معالج أو عولج بشكل ناقص)، إضافة إلى أن يتسم الصداع بخاصيتين مما يلي:

- أحادي الجانب.
- نابض.
- متوسط أو شديد.
- يتفاقم بالنشاط الجسدي أو يمنع، (مشي، تسلق الدرج).

فضلاً عن هذا لا بد أن يترافق الصداع بأحد الأعراض الآتية:

- غثيان أو إقياء.
- رهاب الضوء أو الأصوات³¹.

العلاج:

إن الفهم الجديد لفاعلية التريبتانات فتح المجال أمام تطوير أدوية جديدة، ومنها تلك التي تركز على الببتيد ذي الصلة بجينة الكالسيونين. هناك عدة أدوية تحصر عمل هذا الناقل العصبي المسبب للألم وهي قيد التجارب السريرية، ويبدو أنها لا تقبض

الشرابين. فضلاً على ذلك، يعمل الباحثون على استنباط أدوية جديدة تستهدف نواقل عصبية أخرى للعصب الثلاثي التوائم، مثل الكلوتامات glutamate وأكسيد النتريك، ضمن جهد أكبر لقطع التواصل بين الأعصاب الثلاثية التوائم التي تعصّب السحايا وبين نواة ثلاثي التوائم الكائنة في جذع الدماغ. تُعدّ هذه المركبات من المركبات الأولى التي صُممت بشكل دقيق لتكافح الشقيقة أثناء النوبة باستهداف العصبونات من دون أن تقبض الأوعية الدموية⁴⁰.

لقد درس الباحثون أيضاً المقاربات غير الدوائية لعلاج الشقيقة، من أمثلة ذلك الجهاز الذي يمسك باليد ويقوم بنقل ذبذبات قصيرة من التنبيه المغناطيسي. إذ يجري حالياً تقييم دور هذا الجهاز في معالجة الشقيقة المترافقة بالأورة أو من دونها. تستند هذه التقنية التي تسمى "التنبيه المغناطيسي العابر للقحف stimulation magnetic transcranial (TMS)" إلى الفرضية القائلة : إنها قد توقف انتشار كبت قشرة الدماغ، ومن الممكن أن تقي من حدوث الألم أو تفاقمه.

تمثل هذه التطورات بالنسبة لملايين الأشخاص اختراقاً، ليس فقط فيما يتعلق بتخفيف الألم (إذا سارت كل الأمور على ما يرام)، وإنما فيما يخص الموقف من الشقيقة أيضاً. فقد نظر العلماء والأطباء أخيراً إلى الشقيقة باعتبارها حدثاً معقداً ومدهشاً من حيث ما هي عليه من الناحية البيولوجية، وإلى تعرف آثارها المضعفة بشدة، فالشقيقة لن تعود بعد الآن داءً تخيلياً⁴⁰.

بالرغم من نسبة الوقوع العالية وتوافر أساليب علاج متعدّدة، إلا أنها تبقى غالباً غير مشخصة وغير معالجة. فحوالي نصف المرضى يتوقّفون عن طلب العناية الطبيّة، بسبب استيائهم من العلاج الذي تلقوه سابقاً. وقد يلاقي الطبيب صعوبة في تحديد المرضى الذين يتطلّبون تصويراً للجهاز العصبي، لكن الأكاديمية الأميركية حدّدت ذلك بالمرضى الذين لديهم صداع غير وصفي، أو من لديهم علامات عصبية مرضية³⁸.

لا توصي جمعية الصداع في الولايات المتحدة **the U.S Headache Consortium** بإجراء التصوير العصبي طالما أنّ النتيجة لن تتغير في العلاج، أو أنّ صفات الصداع لا تختلف عما هو معروف و شائع.

العلامات الحمراء **Red flags** التي تقودنا إلى التصوير العصبي بحسب جمعية الصداع في الولايات المتحدة **the U.S Headache Consortium** :

- ✓ الصداع المتزايد في التواتر.
- ✓ علامات عصبية بؤرية.
- ✓ صداع غير حاد و موجودات غير مفسّرة بالفحص العصبي.
- ✓ بدء حديث للصداع عند مسن.
- ✓ صداع يزداد بمناورة فالسالف.
- ✓ الصداع الموقظ ليلاً.
- ✓ بدء مفاجئ للصداع.
- ✓ تغييرات مميزة لصفات الصداع.

إنّ تخطيط الدماغ غير مفيد في التقييم الروتيني للصداع، لكنّه قد يفيد لدى المرضى الذين يعانون من أعراض دالة على اختلاجات، نسمة شقيقة غير وصفية، أو نوبات فقدان الوعي²⁵.

أهداف علاج الشقيقة:

يعتمد علاج الشقيقة على المدة، تواتر النوبات، شدتها، درجة العجز والاستجابة المبدئية للعلاج. فقد يكون تدبير الشقيقة صعباً بسبب آلية الشقيقة المعقدة والمبهمة واختلاف الأعراض بين المرضى، وعند المريض نفسه كلّ مرة. ترافق الشقيقة بعض المشاكل الطبية مثل (النسبة، احتشاء العضلة القلبية، الصرع، الاضطرابات العاطفية، اضطراب القلق، إضافة إلى بعض آفات النسيج الضام). تقدّم هذه الظروف الفرصة

لإعطاء دواء واحد لعلاج كلا المرضين، لكن أحياناً يتعقد العلاج بسبب التداخلات الدوائية ومضادات الاستطباب، لذا فمن المهم جداً تثقيف المريض وإشراكه في العلاج. يجب أخذ العلاج الوقائي بعين الاعتبار في حال كان تواتر النوب أكثر من مرتين أسبوعياً¹³.

يمكن استعمال الأدوية النوعية وغير النوعية للشقيقة لإجهاض النوبة الحادة. ذلك أن حركية الأنبوب المعدي المعوي تتباطأ خلال النوبة مسببة بذلك نقص الامتصاص الدوائي. لذلك في حال فشل العلاج الفموي في إجهاض النوبة أو استحالة استعماله بسبب الغثيان، عندئذ يمكن إعطاء الدواء بباقي السبل (شرجي، أنفي، عضلي، تحت الجلد، أو وريدي).

أسئلة يجب أن تسأل لمريض الصداع:

- ✓ ما هو تواتر نوبات الصداع؟
- ✓ ما الوقت الذي يحدث فيه؟
- ✓ للنساء، هل يحدث الصداع خلال الطمث؟
- ✓ ما صفات الألم: كليل، نابض؟
- ✓ ما الأعراض المرافقة للصداع: غثيان، إقياء أو دوخة؟ تشنج عضلات الظهر أو العنق أو الرأس؟ هل الحسّ (لمس، رؤية، سمع) متأثر؟
- ✓ أين يتمركز الألم؟ في جهة واحدة أم في الجهتين؟ في مقمة الرأس أم في الخلف؟ خلف إحدى العينين؟
- ✓ كم يستمر الألم (دقائق، ساعات، أيام)؟
- ✓ هل تتناول أدوية بدون وصفة؟
- ✓ هل وصف لك باقي الأطباء أدوية؟ ما هي؟ هل استفدت منها؟ كم المدة؟ هل تتناول أدوية عشبية أو طبيعية؟

- ✓ أين كنت عندما بدأ الصداع، في المنزل، المكتب، تتسوق؟ ..الخ.
- ✓ هل حدث الصداع مرة ما خلال الجماع؟
- ✓ عندما تتعرض لنوبات صداع كهذه، هل تكون مكروباً حينها؟
- ✓ كيف حال الطقس عندما يحدث الصداع؟ هل تعرضت لعطورات، بارفان، مواد كيميائية، أو دخان عندما تعاني من الصداع؟.
- ✓ عند حدوث الصداع، هل تكون قد تناولت وجبة سريعة ؟ أو وجبة أساسية، أو تكون قد نسيت وجبة قبلها ؟ ما المأكولات التي تكون قد تناولتها (مشروبات روحية، شوكولا، جبنه، أو موز).
- ✓ ما هو نظام نومك وهل يوقظك الصداع من النوم؟
- ✓ هل توجد قصة صداع في عائلتك؟
- ✓ هل تم تقييمك مسبقاً من أجل هذا الصداع؟ إذا كان كذلك، ما النتائج؟

تصنيف أدوية الشقيقة:

- تصنف إلى:

1. مجهزة للنوبة.
2. وقائية.

أولاً: المجهزة:

يكون الغرض من إعطائها عكس الهجمة، أو على الأقل إيقاف تطورها، وفعاليتها أكثر ما تكون إذا أعطيت خلال 15 دقيقة من بدء الألم.

الأدوية المجهزة يمكن تتضمن ما يلي:

1. مقلدات مستقبلات السيروتونين (التريبتانات)، (5-hydroxytryptamine-5-HT1)
(or 5-HT1

2. ارغوت الكالويد (ارغوتامين ، ديهيدروارغوتامين).
3. المسكنات.
4. مضادات الالتهاب اللاستيرويدية.
5. مركبات مختلطة.
6. مضادات الإقياء.

ثانياً: الأدوية الوقائية:

1. مضادات الصرع.
2. حاصرات بيتا.
3. حاصرات قنوات الكالسيوم.
4. مضادات الإكتئاب ثلاثية الحلقة.
5. مثبطات إعادة التقاط السيروتونين.
6. مضادات الإلتهاب اللاستيرويدية.
7. مضادات السيروتونين.
8. ديفان المطثيات.

ويمكن الوقاية من الشقيقة بالسلوكيات التالية:

- خفض التعرض لمثيرات الهجمة (نقص النوم، التعب، الشدة، أطعمة محددة).
- الطب التكاملية integrative medicine (نباتات، ريبوفلافين، مغنيزيوم، كوانزيم Q10)⁴¹.

العلاج اللانوعي المجهض للصداع:

العلاج اللانوعي المستخدم لعلاج نوبات الشقيقة				
الدواء	التأثير	الجرعة	مضادات الاستطباب	التأثيرات الوخيمة
المسكنات: NSAIDs	3	100-650 ملغ كل 4-6 ساعات	اضطرابات النزف	تهيج معدي معوي،

Aspirin		الجرعة البدائية العظمى 1 غ الجرعة اليومية العظمى 4 غ	عوز G6PD	قد تسبب التحاميل تخريشاً شرجياً
Ibuprofen	3	400-800 ملغ كل 6 ساعات الجرعة البدئية العظمى 800 ملغ الجرعة اليومية العظمى 2400 ملغ	الربو المحرض بالأسبرين أو مضادات الالتهاب الستيروئيدية	دوخة طفح تهيج معدي معوي
Naproxen sodium	3	275-550 ملغ كل 6-2 ساعات الجرعة البدئية العظمى 825 ملغ تجنب إعطائه أكثر من 1500 ملغ يومياً	الربو المحرض بالأسبرين أو مضادات الالتهاب الستيروئيدية	دوخة طفح تهيج معدي معوي إمساك
Ketorolac	3	60 ملغ حقن عضلي كل 15-30 دقيقة. الجرعة العظمى 120 ملغ يومياً. يجب ألا يتجاوز العلاج خمسة أيام.	الربو المحرض بالأسبرين أو مضادات الالتهاب الستيروئيدية الحمل نزف دماغي وعائي.	وذمة، دوخة، نعاس، تخريش معدي معوي، ازدياد التعرق
المسكنات الأفيونية: Meperidine	3	50-150 ملغ عضلي أو وريدي تعاد 50-150 كل 3-4 ساعات	استعمال MAO خلال 15 يوماً الحمل الإرضاع	هبوط ضغط، تعب، نعاس، غثيان، إقياء، إمساك، ضعف عضلي، تحرر الهيستامين، وهط تنفسي
Butorphanol	4	بخة (1) ملغ في منخار واحد. أعد بعد ساعة عند الحاجة، الجرعات اليومية العظمى: 4 حدّد الاستخدام لمرتين أسبوعياً فقط.	يستخدم بحذر عند مرضى القصور الكليوي، والكبدية، والتنفسي، المسنين	نعاس
العلاجات الإضافية: Metochlopramide	2	10 ملغ وريدي أو 20 ملغ فموي قبل / أو مع المسكن (NSAID) أو مشتقات مهماز الشيلم (Ergot)	ورم القـوانـم، اختلاجات، نزف معدي معوي، انسداد معدي معوي	قلق، نعاس، إسهال، ضعف عضلي، خلل التوتر Dystonia
Prochlorperazine	4	25 ملغ فموي أو تحميلية شرجية الجرعة العظمى هي ثلاث بلعات خلال 24 ساعة.	استعمال حاصرات الأدرينـالين adrenergic blockers	هبوط ضغط، تسرع قلب، لأنزيمات، تعذر الجلوس، التململ، باركنسونية كاذبة، خلل الحركة المتأخر، خلل

التوتر، دوخة، جفاف الفم، إمساك، احتباس بولي، تغيم الوعي، اعتلال الشبكة الصباغي، احتقان أنفي.				
هبوط ضغط، دوخة، طفح.	قصور كبدي أو كلوي، سكري، ارتفاع توتر شرياني، الزرق، الكحولية، أمراض قلبية، استعمال الـ MAO خلال 14 يوماً.	الجرعة البدئية العظمى، كبسولتان. تعاد كبسولة كل ساعة حتى بلوغ الجرعة العظمى وهي 5 كبسولات كل خلال 12 ساعة، 20 خلال شهر، يحدّد الاستعمال بيومين أو أقلّ خلال الأسبوع.	3	Isometheptene ،acetaminophen Dichloralphenazone

للنوبات الخفيفة والمتوسطة: mild to moderate:

التأثير: الانطباع السريري عن فعالية الدواء على سلم من 1-4 درجات، حيث 4 هي الأكثر فعالية.

- لا بدّ أن يكون استعمال هذه المسكنات مراقباً، لأنّ فرط الاستعمال قد يؤدي إلى صداع ارتدادي. إضافة إلى هذا لم يبد الـ **Acetaminophen** لوحده أي فائدة في معالجة صداع الشقيقة، لكنّه مفيد عند إرفاقه مع الأسبرين والكافيين.

- الـ **Ketorolac**: عبارة عن مضاد التهاب لا ستيرويديّ، يعطى حقناً، يملك فعالية سريعة نسبياً، بمدة فعالية تدوم حوالي ست ساعات. يحتفظ به عادة لإجهاض النوبات الشديدة، ويكون الصداع الارتدادي قليل الاحتمال. قد نحتاج للمسكنات المورفينية لإجهاض النوبات الشديدة. فضلاً عن هذا لا بد من الابتعاد عن استعمال المخدرات في الصداع المزمن اليومي، كونها تؤدي إلى الاعتیاد، والصداع الارتدادي، وفي النهاية فقدان التأثير¹⁹.

تستعمل العلاجات الإضافية لعلاج الأعراض المرافقة، وتقدم تسكيناً تآزرياً. حيث يستعمل الـ **Metochlopramide** لعلاج الغثيان، الإقياء، سوء وعسر الحركة المعديّ خلال نوبات الشقيقة. كما يمكن للـ **Prochlorperazine** أن يريح من الصداع وبشكل فعال. فيما تتضمن بقية العلاجات الإضافية النوم والكافيين.

إن خلطة الـ **Acetaminophene، dichlorperazine، Isomethepten** يمكنها أن تشفي الصداع المتوسط الشدة، فيما المهدئات كالباربيتورات لها أهمية تاريخية فقط. أما باقي العلاجات اللانوعية المجهضة لنوبات الشقيقة تتضمن ارداد الليدوكاين عبر الأنف، واستعمال الستيروئيدات الجهازية.

بينما استعمال الليدوكاين غير مثبت بعد، حيث تعتبر الستيروئيدات الجهازية العلاج النوبي لإجهاض الحالة الشقيقة **Status Migrainousus**، وهي عبارة عن شقيقة مستمرة وشديدة قد تستمر أسبوعاً كاملاً، لكن لا توجد دراسات كافية تثبت فعاليتها الستيروئيدات في علاج النوبات الحادة من الشقيقة⁴⁰.

العلاج المجهض النوعي للشقيقة:

مركبات الإرغوتامين و مشتقاتها:

تاريخياً كان الإرغوتامين الشاد غير النوعي للـ **5-hydroxytryptamine(5-HT1)** العلاج الأساسي المجهض لنوبات الشقيقة. لكنه أصبح الآن محدود الاستعمال، لأنه يسبب حالات من الانسمام بلأرغوت، تسببه بزيادة تواتر النوبات، الصداع المتسبب بفرط استعمال الأدوية وتأثيره السلبي على العلاج الوقائي للشقيقة، إذ تعتمد فعاليتها الإرغوت على إعطائه في بداية النوبة.

تتوافر مركبات فموية وشرجية تجمع بين الإرغوتامين و الكافيين. حيث يعتبر الـ **DHE (Dihydroergotamine)** الشاد اللانوعي للـ 5-HT، العلاج المناسب لنوبات الشقيقة الشديدة، يتوافر كحقن و ارذاذ أنفي. لكن يجب عدم استعمالها بشكل مزمن، وذلك بسبب قدرتها على التسبب بتشنج وعائي محيطي²⁹.

Triptans التريبتانات:

هي شادات نوعية لمستقبلات الـ 5HT، تستخدم بشكل واسع جداً للنوبات المتوسطة والشديدة، أو النوبات الخفيفة والمتوسطة غير المستجيبة للمسكنات والـ NSAIDs. كصنف، التريبتانات جيدة التحمل. مضادات استعمالها تتضمن إقفار القلب، الداء الإكليلي التشنجي vasospastic coronary disease ارتفاع التوتر الشرياني غير المضبوط. تتشابه التريبتانات كثيراً، لكن توجد اختلافات هامة فيما بينها في الوقت اللازم لبلوغ قمة تركيزها في الدم ونصف عمرها.

– الـ Sumatriptan متوفر كحقن تحت الجلد، ويصل لذروة تركيزه في الدم خلال 15 دقيقة، وفعال في 70-82 من المرضى.

– الـ Rizatriptan فموي، يصل لذروة تركيزه في الدم خلال 60-90 دقيقة، مقارنة بساعتين لثلاث ساعات لباقي التريبتانات. أطول نصف عمر من بين التريبتانات هو Naratriptan، ويُقال بأن نصف العمر الطويل يساعد في الوقاية من نكس الصداع. بشكل عام، يحدث النكس مع التريبتانات خلال 8-12 ساعة، و يمكن تحسينه بجرعة أخرى من التريبتان²³.

إحدى فوائد التريبتانات توافرها بطرق إعطاء مختلفة، فعندما يطغى الإقياء والغثيان لدى المريض، يمكن إعطاؤها تحت الجلد Sumatriptan مثلاً.

يجب تجريب التريبتان ل 2-3 نوبات شقيقة حتى يقال عنها بأنها غير فعّالة.

يختلف تأثير التريبتانات فيما بينها عند نفس الشخص، أي قد يستجيب مريض لأحدها بنسبة أعلى مقارنة بباقي المرضى أقرانه، لذلك إذا فشل أحدها في الفعالية يجب تجريب آخر.

هناك استراتيجيتان للبدء بتدبير نوبات الشقيقة وهي :

1. **Step-care approach**: يبدأ العلاج بالدواء الأقل كلفة لعلاج النوبات

الشديدة ثم التدرج بدءاً من الأدوية غير النوعية الرخيصة وصولاً إلى التريبتانات المكلفة نسبياً.

2. **Stratified-care approach**: تعتمد على العلاج بحسب الشدة وتسببه

بالعجز، تستعمل الأدوية اللانوعية للنوبات الخفيفة، والأدوية النوعية للنوبات المتوسطة والشديدة، والمسببة للعجز، حيث تبين في تجربة معشاة أن الطريقة الأخيرة كانت أفضل.

التأثيرات السيئة	مضادات الاستطباب	الجرعة	التأثير	الدواء
ازدياد حدوث الشقيقة، صداع يومي، الانسمام بالارغوت، تسرع قلبي، تباطؤ القلب، تشنّج شرياني، وذمة موضعية، تتمل الأطراف، غثيان واقياء، إسهال، جفاف الفم.	استعمال التريبتانات، الحمل، والإرضاع	1-2 ملغ كل ساعة. الجرعة العظمى: ثلاث جرعات خلال 24 ساعة	3	مشتقات الإرغوتامين Ergotamine
احتشاء عضلة قلبية، تليف رئوي، إقفار وعائي تشنجي، دوخة، طفح.	استعمال التريبتان	الحبة تحتوي (100 ملغ كافيين، 1 ملغ ارغوتامين) حيث تستعمل حبتان في بدء النوبة ثم حبة كل نصف ساعة حتى بلوغ	3	Caffeine plus Ergotamine

		ست حَبَّات في النوبة كجرعة عظمية، وعشرة حَبَّات في الأسبوع. توجد منه تحاميل تحتوي كل منها (2 ملغ ارغوتامين و 100 ملغ كافيين). حيث تعطى تحميلة في البدء وواحدة بعد ساعة حسب الحاجة. الجرعة العظمى هي اثنتان خلال النوبة.		
Dihydroergotamine (DHE)	4	1 ملغ حقن عضلي أو تحت الجلد. الجرعة البدئية العظمى هي 0.5-1 ملغ يمكن إعادتها كل ساعة، حتى الوصول إلى جرعة عظمى 3 ملغ كحقن عضلي، أو 2 ملغ وريدي في اليوم، و 6 ملغ خلال أسبوع. ارذاذ أنفي: بخة 0.5 ملغ لكل منخار تعاد كل 15 دقيقة فيما بعد، الجرعة العظمى: 4 بخات (2 ملغ) في اليوم.	استعمال التريبتان، حاصرات بيتا، Methysergide ، Dopamine،SSRI ،Macrolides ،Nitrates خناق، الداء الشرياني الإكليلي، ارتفاع توتر شرياني، داء وعائي محيطي، الحمل، قصور كلوي، الإنتان، إرضاع، التحسس لمركبات الارغوت	الانسمام بالارغوت، تشنّج وعائي إكليلي، حوادث قلبية (احتشاء، خناق، تسرّع قلب بطين، رجفان بطيني، ارتفاع توتر شرياني، حوادث وعائية دماغية، وذمة موضعية، حكة، تسرع أو تباطؤ قلب جيبى، ضعف في الأطراف، غثيان، إقياء، إسهال، جفاف فم، تنميل.
Triptans Sumatriptan	4	6 ملغ تحت الجلد، و تعاد خلال ساعة، الجرعة العظمى هي 12 ملغ كل 24 ساعة. 100-25 ملغ فموي كل ساعتين، و الجرعة العظمى : 200 ملغ في	Ergotamine ،MAO استعمال تريبتان آخر خلال 24 ساعة، الشقيقة القاعدية أو الفالجية، الحمل، قصور كبدي، كعلاج	غثيان، شعور بالدفع، حرارة، إقياء، دوار، دعث، الصداع، ارتكاس مكان الحقن، تنميل.

		اليوم، ارذاذ أنفي: 5-10 ملغ، بخة أو بختان، في منخار واحد، يمكن إعادة الجرعة بعد ساعتين إلى جرعة عظمى 40 ملغ في اليوم.	وقائي، الداء الشرياني الإكليلي.	
Naratriptan	3	1-2.5 ملغ فموي كل أربع ساعات. الجرعة العظمى هي 5 ملغ في اليوم.	مركبات الارغوت، SSRI مضادات الحمل، التدخين، الداء الشرياني الإكليلي.	دوخة، نعاس، غثيان، إقياء، تعب، مذل.
Rizatriptan	4	5-20 ملغ فموي كل ساعتين حتى الوصول لجرعة عظمى 30 ملغ في اليوم.	مركبات الارغوت، SSRI ،Cimetidine ،Tryptans ،MAO propranolol.	تسرع قلبي، تباطؤ قلبي.
Zolmitriptan	4	2.5-5 ملغ فمويًا كل ساعتين حتى بلوغ الجرعة العظمى 10 ملغ خلال 24 ساعة.	مركبات الارغوت، SSRI ،Tryptans الداء الشرياني الإكليلي.	

احتشاء العضلة القلبية بعد تناول الـ Zolmitriptan:

ينتمي الـ Zolmitriptan إلى صنف من مضادات الشقيقة تستهدف مستقبلات 5-HT (5-hydroxytryptamine). عندما اكتشف هذا الصنف من الأدوية ظنّ العلماء أنّ مستقبلات الـ 5-HT تتواجد أساساً في الجملة الوعائية الدماغية فقط وتسبب انقباضها، نظراً لانتشار النظرية الوعائية للشقيقة آنذاك. كما اعتقد العلماء أنّ التريبتانات تؤثر على الشقيقة، إذ تسبب انقباضاً وعائياً. على أي حال، تمّ توثيق حالات

كثيرة من تشنّج الأوعية الإكليلية، سواء بالتأثير على مستقبلات الـ 5-HT أو مستقبلات وعائية أخرى¹⁷.

إن 15 بالمئة من المرضى المتناولين لـ Zolmitriptan عانوا من أعراض ضيق صدر، انقباض فيه وألم، لكنّ حالات الاحتشاء كانت نادرة جداً. الآلية تعتمد على الانقباض الشريانيّ الإكليليّ مترابط على داء إكليليّ مسبق.

تقرير عن حالة:

سيّدة بعمر 68 سنة، تعاني من شقيقة مع نسمة بصرية منذ أن كان عمرها 48 سنة. كانت تعاني من نوبة إلى نوبتين في الأسبوع، وهي تأخذ الـ Zolmitriptan منذ ستّة سنوات. كانت تتناول 5 ملغ في كل نوبة وتلقّى استجابة كافية، نادراً ما احتاجت لجرعة ثانية. لم تكن هناك مشكلة ارتفاع توتر شرياني، سكري، ارتفاع شحوم الدم، داء قلبي إقفاري، داء وعائي دماغي، تدخين، أو قصّة عائلية لداء تصلّب عصيدي مبكر، لم تعان أي ألم صدري قبل هذه النوبة.

في يوم القبول، عانت المريضة من نوبة شقيقة نموذجية في الساعة الحادية عشرة صباحاً، وأخذت 5 ملغ من الـ Zolmitriptane. بعد خمس ساعات عانت المريضة من ألم صدري بينما كانت مستلقية في السرير. وصفت الألم بحس ضغط يتوضع خلف القص، وانتشر إلى الذراع اليسرى. كان الألم شديداً وخفّ بعد ثلاث ساعات، حينها قامت بتناول جرعة أخرى 5 ملغ من أجل الصّداع، ثمّ نقلت إلى الإسعاف، حيث تبين أنّ العلامات الحيوية طبيعية، تخطيط القلب، الخمائر والتروبونين أيضاً كانت طبيعية. بعد أربع ساعات، تم سحب عيّنة من الخمائر و التروبونين مرّة أخرى فكان التروبونين $1 = 2.36$ نانو غرام/مل. حينها كانت المريضة لا تعاني أي ألم في الصدر و أخذت لإجراء القسطرة القلبية بعد 10 ساعات.

تبين بالقتطرة :

تضيقات في شرياني إكليليين لا تتجاوز 30-40 بالمئة. نقص حركية شديد في الحجاب بين البطينين، حيث وصلت مستويات التروبونين فيما بعد الى 7.99 نانو غرام/مل.

العلاج الوقائي

أهداف الوقاية من الشقيقة:

- تقليل تواتر الهجمات، شدتها، وقدرتها على العجز.
- تجنب الصداع الحاد المسبب بفرط استعمال.
- تحسين نوعية الحياة.
- تخفيض الكرب المتعلق بالصداع، والأعراض النفسية.

استطببات الوقاية:

قد تكون الوقاية إما اتقائية **preemptive**، قصيرة الأمد، أو مزمنة. المعالجة الاتقائية تطبق عندما يتواجد عاملٌ محرضٌ معروفٌ، كالتمرين، أو نزهةٍ إلى المرتفعات، أو اتصالٍ جنسي. بهذا يمكن نصح المريض بالعلاج الاتقائي قبل النشاط المحرض. فجرةٌ وحيدةٌ من الـ **Indomethasine** قد تكون كافيةً لإجهاض الشقيقة المحرّضة بالتمرين. الوقاية قصيرة الأمد تطبق عندما نتوقع التعرض للمحرّضات خلال مدةٍ محددةٍ، مثلاً فترة الحيض. الوقاية المزمنة عندما يتعرض المريض لنوباتٍ متكرّرةٍ و شديدةٍ كافيةٍ لتتداخل مع نشاطاتهم اليومية²⁹.

ركّزت التوصيات السابقة على تطبيق العلاج الوقائي للمرضى الذين يتعرضون لنوبتين أو أكثر في الشهر، دون أن تأبه بحاجة كل مريض على حدة، أو صفات نوبة الشقيقة نفسها. لهذا كانت توصيات الوقاية الأخيرة كما يلي:

- نوبات متكررة والتي برأي المريض، تتداخل بشكل هام مع نشاطاته اليومية، بالرغم من العلاج الحاد.
- وجود مضاد استطباب للعلاج الحاد، أو فشله، أو التعرّض لفرط العلاج بالأدوية.
- التكاليف الباهظة والمربكة للعلاج الحاد.
- أنواع محددة من الشقيقة، كالشقيقة الفالجية، والقاعدية، ذات النسمة طويلة الأمد، والمسببة للإقفار.

مبادئ العلاج الوقائي:

لابد من نصح المريض على حياة منتظمة، مع نوم، وجبات، و تمرينات كافية و منتظمة، وتدبير حالات الشدة، يجب تجنب المثيرات. إذا لم تكف هذه الإجراءات، يستطبّ العلاج الوقائي الدوائي:

A - العلاج: يتم البدء بالعلاج بالدواء الأكثر فعالية والمثبت بالطب المسند بالدليل.

- البدء بأقل جرعة من الدواء و تزداد الجرعة ببطء حتى تحقيق الفائدة السريرية وبدون تأثيرات جانبية سيئة.
- يجب أن تعطى فترة تجريبية كافية للدواء (2-3) أشهر، ومن ثم يتم التقييم (فعال أو غير فعال).
- إعطاء المستحضرات مديدة التأثير يمكن أن تحسّن المطاوعة.

- إذا كان العلاج وحيد الدواء غير فعال، يمكن أن تضاف أدوية أخرى من أدوية الخط الأول.

B - التقييم:

- يجب أن يتم مراقبة تواتر الصداع وشدته من خلال يوميات المريض.
- إعادة التقييم بعد 3-6 أشهر، و تنقص تدريجياً، أو توقف في حال تمت السيطرة بشكل جيد على الصداع.

C - الأمراض المرافقة:

يجب أخذ الأمراض المرافقة بالحسبان وعطاء الدواء الذي يعالج المريضين قدر الإمكان.

D - الحمل:

إن معظم الأدوية المثبت فعاليتها في الوقاية من نوبات الشقيقة، غير آمنة خلال الحمل. يجب أن يؤخذ بالحسبان شدة نوبات الشقيقة و تواترها، رأي المريض، مرحلة الحمل، والاستجابة للعلاج المجهض للنوبة. إذا كان استطباب العلاج الوقائي ضرورياً، عندها يجب استعمال الدواء الأقل تأثيراً على الجنين.

E - سحب الدواء:

بعد 6-12 شهر من العلاج الوقائي الفعال، يجب الأخذ بعين الاعتبار البدء التدريجي بسحب الدواء.

الأدوية الوقائية:

أولاً: حاصرات بيتا

- الـ Propranolol بجرعة 40 - 160 ملغ يومياً، يخفّض شدة ومدة وتواتر الصداع، ويمكن مقارنته بالـ flunarizine، amitriptyline، naproxen، methysergide، divalproex sodium. بقية حاصرات بيتا كـ metoprolol، atenolol، timolo، nadolol لها نفس التأثير. إن حاصرات بيتا ذات التأثير المحاكى للودي الداخلي كـ acebutalol، alprenolol، oxprenolol، pindolol، غير فعالة في الوقاية من الشقيقة²⁵.

عندما يوصف البروبرانولول لمريض يتناول الـ rizatriptan، فيجب إرشاده لتخفيض جرعة الريزاتريبتان إلى النصف، ويترك فجوة ساعتين بين تناول البروبرانول والريزاتريبتان. تتباين الآثار الجانبية المرافقة لحاصرات بيتا في التعب، الاكتئاب، الغثيان، النعاس، والدوخة، هذه الأعراض قابلة للتحمل بشكل جيد ونادراً ما تدعو إلى سحب الدواء¹⁶.

مضادات الصرع:

- الـ Topiramate :

يحصّر قنوات الصوديوم الحساسة للفولتاج، وقنوات الكالسيوم المنشّطة بالفولتاج، يثبّط تحرر الغلوتامات، ويزيد مستويات الـ GABA. حيث يخفّض التواتر الشهري للهجمات وذلك بجرعة يومية 50 - 100 ملغ يومياً. إن الذين يتناولون 200 ملغ يومياً، تزداد عندهم التأثيرات الجانبية الوخيمة، والتي تتضمن غالباً، مذل، يتلوّه التعب، انخفاض الوزن، نعاس، بطء حركي نفسي، مشاكل كلام، حصيات كلوية، و نادراً زرق مغلق الزاوية ثانوي. نبدأ بجرعة 25 ملغ قبل النوم، ثم تزداد تدريجياً بمقدار 12.5 - 25 ملغ أسبوعياً حتى الوصول للجرعة الهدف و التي هي 50 ملغ مرتان يومياً. يكون المذل عابراً غالباً وجيد التحمل. إذا بدأ المذل، فيجب تخفيض الجرعة إلى أخفض مقدار

يمكن تحمّله، و إذا تمّ إخبار المريض مسبقاً باحتمالية حدوث، فنادرًا ما يضطر إلى سحب الدواء. يماثل التوبرامات في فعاليته الـ Valproate، Propranolol.

:Divalproex/ sodium valproate

بجرعاته العالية، يثبط الفالبروات تخرب الـ GABA في الجسم المشبكي، مؤدياً إلى زيادة تركيزه فيه. كذلك يؤدي إلى يزيد حساسية خلف المشبك للـ GABA، ويزيد قدرة البوتاسيوم على التوصيل الكهربائي بجرعات أقل، وينتج حالة من فرط استقطاب الغشاء. الجرعة المنصوح بها هي 250 – 750 ملغ يومياً. يشابه من حيث الفعالية كل من الـ topiramate، flunarizine، propranolol. مضادات الصرع الباقية الـ Gabapentine، zonisamide، levetiracetam، and أقل فعالية للوقاية من الشقيقة. الـ Lamotrigine غير فعال في علاج الشقيقة²⁶.

مضادات الاكتئاب:

Amitriptyline

يُعدّ مضاد الاكتئاب الوحيد المثبت فعاليته في الوقاية من الشقيقة. جرعة الفعالة هي 10 – 75 ملغ يومياً. فعاليته أكبر من البروبرانولول عندما تكون الشقيقة مختلطة مع الصداع التوترية. إن مثبطات إعادة قبط السيروتونين ليس لها أي دور في الشقيقة.

مضادات قنوات الكالسيوم Calcium channel antagonists :

إن آليتها في الوقاية من الشقيقة غير محددة. الـ Flunarizine بجرعة 5- 10 ملغ يومياً يشابه في فعاليته الـ Topiramate، Valproic acid .. الـ Nimodipine، verapamil، nicardipin غير مدروسة كما الـ Flunarizine.

محاكيات ألفا - 2:

تبين بأن الـ Clonidine، quanafacine أفضل من الدواء الغفل، لكنها أقل فعالية من حاصرات بيتا.

مضادات الالتهاب اللاستيرويدية:

(Naproxen 750 – 150 mg.daily) : فعال جداً في الوقاية من الشقيقة المحرّضة بالطّمث خاصة. في الآونة الأخيرة تمّ تجريب الأسبرين بجرعة 75 – 150 ملغ خاصة للمرضى الذين هم بحاجة إلى تثبيط التصاق الصفيحات لظرفٍ لمرضى آخر.

علاجات أخرى:

— الـ Pizotifen، buspirone، acetazolamide، montelukast، والـ methysergide لها أهمية محدّدة جداً.

— الـ methysergide يسبّب تليف خلف البريتوان وتليف خلف الجنب، بعد العلاج طويل الأمد. — الـ (Feverfew (Tanacetum parthenium، riboflavin، magnesium.

— الـ Coenzyme Q 10 لم تثبت فعاليتها.

— الـ Lisinopril and candesartan أثبتت فعاليتها في تجارب منفردة، وتستطبّ لمرضى ارتفاع التوتر الشريانيّ.

ذيفان الوشيقيات Botulinum toxin A :

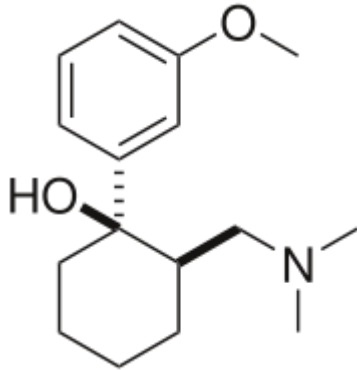
ذيفان الوشقيات نمط A عبارة عن بروتين ذو تأثيرٍ بؤري، بحيث يثبط تحرر
الأسيتيل كولين من ما قبل المشبك، و يحاصر تحرر وسائط الألم مثل المادة P
،glutamate، Calcium Gene Related Peptide (CGRP).

التأثير الحيويّ قابلٌ للعكس ويستمر من 3 إلى 6 أشهر، حيث أثبتت غالبية الدّراسات
بأن فعاليّته لا تختلف عن الدّواء الغفل، لذا فمن غير المنصوح باستعماله في الوقاية من
الشقيقة³⁰.

الأمراض المترافقة مع الشقيقة:

هناك العديد من الأمراض ترافق الشقيقة، في مقدّمها الاضطرابات النفسيّة (القلق،
الاكتئاب، اضطراب الذعر، الصرّع، الربو، والأمراض القلبية الوعائية). يجب أن
نعالج كلا المرضين بدواءٍ واحدٍ قدر الإمكان.

الترامادول:



الصيغة : C₁₆H₂₅NO₂

الكتلة الجزيئية: 263.4 g/mol

الحرائك الدوائية:

التوافر البيولوجي: 66 – 77 %.

الإرتباط البروتيني: 20 %

الاستقلاب دوائي: يخضع في الكبد إلى عملية demethylation و glucuronidation.

العمر النصفى: 5-7 ساعات

الاطراح: بولي

الحالة القانونية : لا يصرف إلا بوصفة طبية.

طريق الإعطاء: فموي، وريدي، عضلي، المستقيم، تحت لسانى، شدقي.

التصنيف العلاجي للدواء والجرعة الدوائية:

• الترامادول Tramadol هو من المنبّهات "المسكّنة" الأفيونيّة. opiate agonists.

• يُعطى الدّواء للبالغين عن طريق الفم بمقدار 50-100 ملغ كلّ 4-6 ساعات (الجرعة القصوى 400 ملغ/اليوم).

آلية عمل الدواء

يَعْمَلُ الترامادول عن طريق مُحاكاة عَمَلِ مواد كيميائية طَبِيعِيَّة، تُسَمَّى الإندورفينات، لتَقْلِيلِ الألم، حيث يوجد الإندورفين في الدِّمَاغِ والحبل الشوكي لتخفيف الألم عن طريق الارتباط مع المستقبلات الأفيونية.



يُحاكي الترامادول عمل الإندورفين الطَّبِيعِي، حيث يَرْتَبِط مع المستقبلات الأفيونية في الدِّمَاغِ والحبل الشوكي، وَيَمْنَعُ انتقالَ إشارات الألم التي ترسلُ بها الأعصابُ إلى الدِّمَاغِ.

• كما يَعْمَلُ الترامادول أيضاً عن طريق تَعْزِيزِ نَشَاطِ النِّوَاقِلِ العَصْبِيَّةِ في الدِّمَاغِ والحبل الشوكي، مثل مادة السيروتونين والنورأدرينالين العصبي، وهذا ما يُسَاعِدُ على تخفيف الألم أيضاً.

دواعي استعمال الدواء:

• يُسْتَخْدَمُ هذا الدَّواءُ لتخفيف شِدَّةِ الألم.

الطريقة المثلى لاستعمال الدواء:

• يمكن تناول هذا الدواء على معدة فارغة أو بعد تناول الطعام، ولكن يُفَضَّلُ تناوله بعد الطعام إذا كان يتسبب في تهيج أو اضطراب المعدة.

مضادات الإستطباب:

الصرع. لا ينصح بأخذ جرعات تفوق 400 ملغ في 24 ساعة. وصف الدواء يكون بحیطة كبيرة في حالة العلاج بواسطة مضادات الإكتئاب.

ديكلوفيناك الصوديوم:

الصيغة: $C_{14}H_{11}Cl_2NO_2$.

التوافر البيولوجي: 100%.

الإرتباط البروتيني: أكثر من 99%.

الإستقلاب الدوائي: كبدي، و لا توجد مستقبلات نشطة منه.

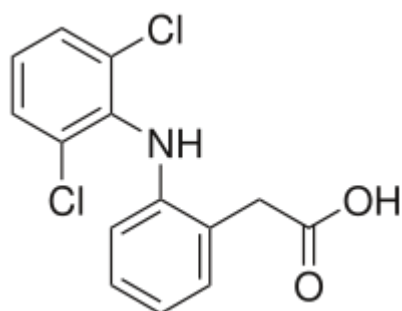
العمر النصفی: 1.2 – 2 ساعة.

الإطراح: صفراوي و فقط 1% بولي.

الديكلوفيناك هو مادة صيدلانية مصنفة ضمن مضادات الالتهاب اللاستيرويدية وهو منتشر في الصيدليات حول العالم تحت تسميات مختلفة. بدأ أول تداول له في المملكة المتحدة عام 1979.

استعمل بكثرة في الطب البيطري، وبدأ له مسؤولية في تراجع أعداد النسور. حيث استعمل بشكل واسع في علاج المواشي بآسيا الجنوبية خلال سنة 1990 م، وهدد استعماله أنواع عديدة من النسور بالانقراض، مما أدى إلى مشاكل صحية مثل انتشار الكلاب الضالة و داء الكلب، ومشاكل صحية بالهند نجم عنها انخفاض عدد النسور.

آلية عمل الدواء:



• يَعْمَلُ الدِّيكْلوفيناك عن طَرِيقِ إعاقَةِ عمل السيِّكلو أوكسيجيناز، حيث يُشارك السيِّكلو أوكسيجيناز في إنتاج مواد كيميائية مختلفة في الجسم، لاسيَّما البروستاغلاندين. ويجري إنتاجُ البروستاغلاندين استجابةً لإصابات وأمراض وحالات معينة، ويسبِّب الألم والتورُّم والالتهاب. ويؤدِّي الدِّيكْلوفيناك إلى وَقْفِ إنتاج البروستاغلاندين، وبذلك يكون فعَّالاً في الحدِّ من الالتهاب والألم والحمَّى.

الإستعمالات:



• يُستخدَم هذا الدَّواءُ لتخفيف شدَّة الآلام والالتهاب والحمَّى.

• يُستخدَم هذا الدَّواءُ للتَّخفيف من آلام الدورة الشهرية (الطَّمث).

• يُستخدَم هذا الدَّواءُ لعلاج التهاب المفاصل.

• يُستخدَم هذا الدَّواءُ لعلاج نوبات النُّقرس.

• يُستخدَم هذا الدَّواءُ لعلاج الصدُّاع النَّصفي.

• يُستخدَم هذا الدَّواءُ في مُعالجَةِ الالتهاب ما بعد نزع السَّاد "المياه البيضاء بالعين".

• يُستخدَم هذا الدَّواءُ في مُعالجَةِ الألم والتَّحسُّس للشمس في المرضى الذين أجروا جراحة في القرنية.

مضادات الإستطباب:

- النساء الحوامل من 5 أشهر فما فوق.
- خلفية الإصابة بالحساسية أو الربو عند اخذ الديكلوفيناك أو أحد المواد ذات التأثير المشابه، مضاد التهاب لاستيرويدي، الأسبرين.

- الحساسية المفرطة لأحد المسوغات.
- القرحة المعدية أو المعوية.
- القصور الكبدي الحاد.
- القصور الكلوي الحاد.
- الأزمة القلبية الحادة غير المنضبطة.
- اطفال أقل من 16 كغ.

الفصل الثاني

الإطار العملي

نمط الدراسة :

دراسة مستقبلية، معشاة، أحادية التعمية.

مكان الدراسة :

مستشفى الأسد الجامعي ومستشفى المواساة الجامعي في دمشق.

فترة الدراسة :

من كانون الثاني 2012 إلى كانون الثاني 2013.

معايير الاشتمال:

المرضى (من 18 إلى 65 سنة) الذين راجعوا قسم الإسعاف بهجمة شقيقة حادة
(حسب معايير الشقيقة بدون نسمة في الإصدار الثاني للجمعية العالمية للصداع (HIS)
).

معايير الاستبعاد:

- 1- المرضى الذين لديهم حساسية معروفة للترامادول أو الديكلوفيناك.
- 2- المرضى الذين يستخدمون المسكنات بشكل مفرط (أكثر من 10 مرات
بالشهر).
- 3- المرضى الذين كانوا يستخدمون مضادات الاكتئاب، أو مضادات الصرع بشكل
منتظم خلال الأشهر الثلاثة السابقة.
- 4- المرضى المدمنون على الكحول أو الأدوية.
- 5- المرضى الأكبر من 50 سنة مع بدء حديث للشقيقة.
- 6- الحوامل والمرضعات.

مراحل العمل:

- أجريت الدراسة على المرضى الذين راجعوا إسعاف مشفى الأسد الجامعي، أو إسعاف مشفى المواساة الجامعي والذين حققوا معايير الاشتمال بعد أخذ موافقة مستتيرة منهم.
- تمّ أخذ قصة مرضية مفصلة للمريض الصداع مع إجراء فحص سريري، وفحص عصبي كامل للمريض.
- تمّ تحديد خصائص الصداع لدى المريض مع تسجيل وجود أعراض مرافقة (غثيان، إقياء، رهاب الضياء، رهاب الأصوات).
- تمّ تحديد شدة الألم حسب سلم مكون من أربع درجات (0= لا ألم، 1= ألم خفيف، 2= ألم متوسط، 3= ألم شديد).
- بعد جمع البيانات الأساسية تم تقسيم المرضى بشكل عشوائي لكي يتلقى قسم منهم إما 100 ملغ من الترامادول، أو 75 ملغ من ديكلوفيناك الصوديوم.
- تم تحقيق التعشية من خلال برنامج حاسوبي للأرقام العشوائية.
- تمّ تحضير الحقنة وحقنها من قبل الطبيب، ولم يسمح للمريض معرفة محتواها حتى انتهاء التقييم.
- بعد أخذ الحقنة، قام المريض بتحديد شدة الألم حسب السلم المشار إليه سابقاً في الدقيقة 30 و 60 و 90 و 120 من وقت أخذ الحقنة.
- في نهاية مدة متابعة المريض (ساعتين) في الإسعاف، تم تسجيل زوال أو بقاء الأعراض المرافقة.

- تمّ تسجيل أي حدث سيء حدث للمريض خلال مدة متابعته سواء كان لها علاقة بالدواء أم لا.
- قام كل من الطبيب والمريض بتقييم فعالية الدواء من خلال سلم من خمس درجات (0 = غير فعال على الإطلاق، 1 = غير فعال، 2 = لا يمكن إعطاء رأي محدد، 3 = جيد، 4 = جيد جداً).
- بعد تجميع كل هذه البيانات تمّ إخطار المريض بمحتوى الحقنة التي أعطيت له، وعندها فإن المرضى الذي بقيت لديهم شدة الألم متوسطة أو شديدة تمّ استكمال تدبيرهم حسب بروتوكولات المشفى ورأي طبيب الإسعاف.
- تمّ متابعة المرضى هاتفياً بعد مرور 48 ساعة على مراجعتهم للإسعاف، حيث تم سؤالهم عن عودة الصداع، واستعمالهم لمسكنات إضافية خلال فترة الـ 48 ساعة، وعن كونهم طلبوا استشارة أخصائي أو لا.

الدراسة الإحصائية:

أجراها بها خبير إحصائي بعد تزويده بالبيانات اللازمة.

السؤال البحثي:

مقارنة الإعطاء العضلي للترامادول بالإعطاء للديكلوفيناك في تدبير الهجمات الحادة للشقيقة.

هدف الدراسة:

تهدف الدراسة إلى تقييم فعالية الإعطاء العضلي لـ 100 ملغ من الترامادول في قسم الإسعاف لتدبير مرضى الهجمة الحادة للشقيقة، ومقارنة ذلك بالإعطاء العضلي لـ 75 ملغ من الكلوفيناك (المعروف بفعاليته في تدبير الهجمات الحادة للشقيقة).

النتائج المتوقعة:

- 1- الترامادول العضلي لا يقل فائدة عن الديكلوفيناك في معالجة الهجمات الحادة للشقيقة.
- 2- الترامادول يماثل الديكلوفيناك في تخفيفه للأعراض المرافقة، وتقليله من عودة الصداع خلال الـ 48 ساعة الآتية لتدبير الهجمة.

الموافقة المستنيرة:

نحن بصدد إجراء بحث علمي عن المقارنة بين الترامادول والديكلوفيناك في تدبير الهجمات الحادة للشقيقة، و ندعوك للمشاركة في هذا البحث، و لك مطلق الحرية في قبول أو رفض ذلك، لكنّ قبل أن تتخذ قرارك، نرجو منك أن تقرأ بعناية المعلومات التالية:

- في حال موافقتك على الاشتراك في هذه الدراسة، سيتم إعطاؤك أحد الدوائين (الترامادول أو الديكلوفيناك) عضلياً.
- لكلا الدوائين فعالية مثبتة في إجهاض الهجمات الحادة للشقيقة.
- إن المعلومات الواردة في ملفك الطبي لن يطلع عليها سوى الأطباء المشاركون في الدراسة و بعلم من إدارة المشفى.
- سيتم الإطلاع على المعلومات من ملفك الطبي من قبل الأطباء، والباحثين المشاركين في هذه الدراسة، وذلك بعلم من إدارة المشفى.
- لن يتم نشر أية معلومات ذات طابع شخصي متعلقة بك.
- أخيراً يجب أن تعلم أن عدم موافقتك على الاشتراك في هذه الدراسة، لن تؤثر على تدبير مرضك، وسيتم اعتماد الخطة المتبعة تقليدياً في المشفى.

في حال موافقتك على الاشتراك يرجى التوقيع أدنى هذه الورقة.

لقد قرأت المعلومات الواردة أعلاه، وكانت لدي الفرصة لطرح الأسئلة وحصلت على إجابات مقنعة، لذلك أعلن موافقتي على الاشتراك في الدراسة.

اسم المشارك :

توقيع المشارك :

تم قبول 50 مريضاً في الدراسة، من المراجعين لمستشفى الأسد والمواساة الجامعيين في الفترة الزمنية بين كانون الثاني 2012 إلى كانون الثاني 2013.

حيث تم تقسيمهم عشوائياً إلى مجموعتين متساويتين كل منهما 25 مريضاً، وتم تسجيل الأعراض المرافقة لكل مريض كما في الجدول التالي:

	Tramadol عدد المرضى مع النسبة المئوية	Diclofenac عدد المرضى مع النسبة المئوية
الغثيان	22/25 (90)	18/25 (75)
الإقياء	15/25 (35)	15/25 (35)
رهاب الضوء	21/25 (85)	22/25(90)
رهاب الأصوات	20/25 (80)	22/25 (90)

الأساليب الإحصائية المستخدمة:

- قام الباحث بتحليل نتائج أفراد العينة باستخدام البرنامج الإحصائي (SPSS) Statistical Package of Social Sciences.

- اختبار (ت) t-test للعينتين المستقلتين (independent samples test) لتحليل الفروق بين متوسطي استجابات أفراد العينة حول الإعطاء العضلي للترامادول، وإعطاء الديكلوفيناك في تدبير الهجمات الحادة للشقيقة.

- النسب المئوية لاستجابات أفراد العينة.

- المتوسطات الحسابية والانحرافات المعيارية لاستجابات أفراد العينة للحكم على فعالية الترامادول والديكلوفيناك.

من أجل حساب متوسط الوزن النسبي لتحديد درجة استجابة أفراد العينة حسب فئات تدرج المقياس الخماسي فيها، تمّ حساب طول الفئة فأعطيت كل درجة من درجات الفعالية قيمةً متدرجة وفقاً لمقياس "ليكرت"، وذلك للحكم على فعالية الترامادول والديكلوفيناك مستخدماً القانون الآتي:

$$\text{طول الفئة} = \frac{\text{أعلى درجة للاستجابة} - \text{أدنى درجة للاستجابة}}{\text{عدد فئات تدرج الاستجابة}}$$

عدد فئات تدرج الاستجابة

$$0.8 = \frac{0 - 4}{5} = \text{طول الفئة}$$

- يبين الجدول الآتي فئات الاستجابة للحكم على فعالية الترامادول والديكلوفيناك:

جدول (1) فئات الاستجابة للحكم على فعالية الترامادول والديكلوفيناك

درجة الفعالية	القيمة المعطاة وفق مقياس ليكرت	فئات قيم المتوسط الحسابي لكل درجة
غير فعالة إطلاقاً	0	من 0 - 0.8
غير فعال	1	0.81 - 1.60
لا يمكن إعطاء رأي محدد	2	1.61 - 2.40
جيد	3	2.41 - 3.20
جيد جداً	4	3.21 - 4

الإجابة عن أسئلة البحث:

جدول (2) استجابات أفراد العينة عن الإعطاء العضلي للترامادول والديكلوفيناك بعد ساعتين

الديكلوفيناك		الترامادول	
الرقم	استجابة	الرقم	استجابة
1	3	1	3
2	4	2	2
3	4	3	3
4	3	4	4
5	3	5	5
6	4	6	6
7	3	7	7
8	3	8	8
9	4	9	9
10	3	10	10
11	0	11	4
12	1	12	3
13	3	13	4
14	2	14	1
15	2	15	3
16	2	16	3
17	3	17	3
18	2	18	3
19	3	19	2
20	3	20	0
21	3	21	3
22	2	22	3
23	3	23	2
24	2	24	3
25	4	25	3

1- ما درجة فعالية الترامادول في تدبير الهجمات الحادة للشقيقة؟

- للإجابة عن هذا السؤال قام الباحث بحساب المتوسطات الحسابية والانحرافات المعيارية والنسب المئوية لاستجابات المرضى من أفراد العينة حول الإعطاء العضلي للترامادول، فجاءت النتائج كما هي موضحة في الجدول الآتي:

جدول (3) المتوسطات الحسابية والانحرافات المعيارية لاستجابات المرضى عند الإعطاء العضلي للترامادول

الانحراف المعياري	المتوسط الحسابي	النسب المئوية	التكرار	فئات الاستجابة
0.600	2.76	4.0	1	غير فعالة إطلاقاً
		4.0	1	غير فعال
		24.0	6	لا يمكن إعطاء رأي محدد
فعال بدرجة جيدة		48.0	12	جيد
		20.0	5	جيد جداً
		100.0	25	المجموع

يتبين من الجدول، أن المتوسط الحسابي لاستجابات المرضى حول الإعطاء العضلي للترامادول قد بلغ (2.76) وبالعودة إلى الجدول (1) يتبين أن هذا الرقم يدخل ضمن فئة (جيدة) حسب المقياس الخماسي، لذا فالترامادول فعال بدرجة جيدة في تدبير الهجمات الحادة للشقيقة.

وبالنظر لتكرارات فئات الاستجابة والنسب المئوية، يتبين أن فئة فعال بدرجة جيدة قد حقق أعلى نسبة مئوية من استجابات المرضى حيث أكد 19 مريضاً فعالية الترامادول وبنسبة (47.5%).

2- ما درجة فعالية الديكلوفيناك في تدبير الهجمات الحادة للشقيقة؟

- للإجابة عن هذا السؤال قام الباحث بحساب المتوسطات الحسابية والانحرافات المعيارية والنسب المئوية لاستجابات المرضى من أفراد العينة حول الإعطاء العضلي الديكلوفيناك، فجاءت النتائج كما هي موضحة في الجدول الآتي:

جدول (4) المتوسطات الحسابية والانحرافات المعيارية لاستجابات المرضى عند الإعطاء العضلي الديكلوفيناك

الانحراف المعياري	المتوسط الحسابي	النسب المئوية	التكرار	فئات الاستجابة
0.79	2.88	4.0	1	غير فعالة إطلاقاً
		12.0	3	غير فعال
		8	2	لا يمكن إعطاء رأي محدد
فعال بدرجة جيدة		76.0	19	جيد
		4	1	جيد جداً
		100.0	25	المجموع

يتضح من الجدول أعلاه، أن المتوسط الحسابي لاستجابات المرضى حول الإعطاء العضلي الديكلوفيناك قد بلغ (2.88) وبالعودة إلى الجدول (1) يتبين أن هذا الرقم يدخل ضمن فئة (جيدة) حسب المقياس الخماسي، لذا فالديكلوفيناك فعال بدرجة جيدة في تدبير الهجمات الحادة للشقيقة.

وبالنظر لتكرارات فئات الاستجابة والنسب المئوية يتبين أن فئة فعال بدرجة جيدة قد حقق أعلى نسبة مئوية من استجابات المرضى حيث أكد 29 مريضاً فعالية الديكلوفيناك وبنسبة (72.5%). أما بالنسبة للسؤال البحثي الرئيس حول مقارنة الإعطاء العضلي للترامادول بالإعطاء العضلي للديكلوفيناك في تدبير الهجمات الحادة للشقيقة، فقد أجاب

الباحث عن هذا السؤال من خلال التحقق من صحة الفرضية الآتية عند مستوى الدلالة (0.05) :

لا يوجد فرق ذو دلالة إحصائية بين استجابات أفراد العينة حول الإعطاء العضلي للترامادول والإعطاء العضلي للديكلوفيناك في تدبير الهجمات الحادة للشقيقة بعد مرور ساعتين.

للتحقق من صحة هذه الفرضية، تم استخراج المتوسطات الحسابية والانحرافات المعيارية لاستجابات المرضى حول الإعطاء العضلي للترامادول والإعطاء العضلي للديكلوفيناك، وحساب قيمة (ت) لدلالة الفرق للعينتين المستقلتين، فجاءت نتائج اختبار الفرضية على النحو الموضح بالجدول الآتي:

جدول (5) قيم (t-test) لدلالة الفرق بين لاستجابات المرضى حول الإعطاء العضلي للترامادول والإعطاء العضلي للديكلوفيناك.

المجموعة	العدد	المتوسط الحسابي	الانحراف المعياري	قيمة ت	درجات الحرية	قيمة الدلالة	القرار
الديكلوفيناك	25	2.88	.600	0.526	48	0.601	غير دال
الترامادول	25	2.76	.970				

يُظهر الجدول السابق، أن قيمة (t-test) لدلالة الفرق بين استجابات المرضى حول الإعطاء العضلي للترامادول والديكلوفيناك قد بلغت (0.526) عند درجات الحرية (48). كما تبين أن قيمة الدلالة قد بلغت (0.601) وهي أكبر من (0.05) لذلك فالفرق غير دال إحصائياً، مما يدعو لقبول الفرضية الصفرية التي تنص أنه لا يوجد فرق ذو دلالة إحصائية بين استجابات أفراد العينة حول الإعطاء العضلي للترامادول

والإعطاء العضلي للديكلوفيناك في تدبير الهجمات الحادة للشقيقة. ما يستوجب القول :
إن الإعطاء العضلي للترامادول يتمثل في الفعالية مع الإعطاء العضلي للديكلوفيناك.

بعد نصف ساعة:

الإعطاء العضلي للديكلوفيناك		الإعطاء العضلي للترامادول	
الاستجابة	التكرار	الاستجابة	التكرار
1	7	1	3
0	1	0	0
3	11	3	12
2	11	2	10

استخدم الباحث اختبار "مان وويتني" Man-Whitney " لاختبار دلالة الفرق بين المجموعتين اللتين لا تتبعان التوزيع الطبيعي. يبين الجدول الآتي قيم اختبار مان وويتني لحساب الفرق الإحصائي بين مجموعة الترامادول ومجموعة الديكلوفيناك:

جدول (6) قيم اختبار مان وويتني لدلالة الفرق بين المجموعتين

المجموعة	العدد	متوسط الرتب	مجموع الرتب	قيمة z	قيمة الدلالة	القرار
الترامادول	25	29.64	741.00	-	0.031	دال
الديكلوفيناك	25	21.36	534.00	-2.163		

تبين من الجدول أعلاه، أن هناك فروق ذات دلالة إحصائية بين المجموعتين، لأن قيمة الدلالة قد بلغت (0.031) وهي قيمة أصغر من (0.05). هذا يدل أن هناك فروق دالة إحصائية بين الإعطاء العضلي للترامادول والإعطاء العضلي للديكلوفيناك بعد مرور نصف ساعة.

بعد ساعة:

الإعطاء العضلي للديكلوفيناك		الإعطاء العضلي للترامادول	
الاستجابة	التكرار	الاستجابة	التكرار
1	14	1	12
0	6	0	3
3	3	3	6
2	2	2	4

استخدم الباحث اختبار مان ويتني Man-Whitney لاختبار دلالة الفرق بين المجموعتين اللتين لا تتبعان التوزيع الطبيعي، والجدول الآتي يبين قيم اختبار مان وويتني لحساب الفرق الإحصائي بين مجموعة الترامادول ومجموعة الديكلوفيناك:

جدول (7) قيم اختبار مان وويتني لدلالة الفرق بين المجموعتين

المجموعة	العدد	متوسط الرتب	مجموع الرتب	قيمة z	قيمة الدلالة	القرار
الترامادول	25	27.06	676.50	-.825-	0.409	غير
الديكلوفيناك	25	23.94	598.50			دال

تبين من الجدول أنه ليس هناك فروق ذات دلالة إحصائية بين المجموعتين وذلك لأن قيمة الدلالة قد بلغت (0.409) وهي قيمة أكبر من (0.05) وهذا يدل أنه ليس هناك فروق دالة إحصائية بين الإعطاء العضلي للترامادول والإعطاء العضلي للديكلوفيناك بعد مرور ساعة.

بعد ساعة ونصف:

الإعطاء العضلي للديكلوفيناك		الإعطاء العضلي للترامادول	
الاستجابة	التكرار	الاستجابة	التكرار
1	10	1	12
0	7	0	4
3	3	3	3
2	5	2	6

استخدم الباحث اختبار مان ويتني Man-Whitney لاختبار دلالة الفرق بين المجموعتين اللتين لا تتبعان التوزيع الطبيعي، والجدول الآتي يبين قيم اختبار مان وويتني لحساب الفرق الاحصائي بين مجموعة الترامادول ومجموعة الديكلوفيناك:

جدول (8) قيم اختبار مان وويتني لدلالة الفرق بين المجموعتين

المجموعة	العدد	متوسط الرتب	مجموع الرتب	قيمة z	قيمة الدلالة	القرار
الترامادول	25	25.80	645.00	-0.154	0.878	غير
الديكلوفيناك	25	25.20	630.00	-		دال

يتضح من الجدول، أنه ليس هناك فروق ذات دلالة إحصائية بين المجموعتين، لأن قيمة الدلالة قد بلغت (0.878) وهي قيمة أكبر من (0.05). هذا يدل أنه ليس هناك فروق دالة إحصائية بين الإعطاء العضلي للترامادول والإعطاء العضلي للديكلوفيناك بعد مرور ساعة ونصف.

بعد ساعتين:

الإعطاء العضلي للديكلوفيناك		الإعطاء العضلي للترامادول	
الاستجابة	التكرار	الاستجابة	التكرار
1	12	1	12
0	7	0	5
3	2	3	2
2	4	2	6

استخدم الباحث اختبار مان ويتني Man-Whitney لاختبار دلالة الفرق بين المجموعتين اللتين لا تتبعان التوزيع الطبيعي، والجدول الآتي يبين قيم اختبار مان وويتني لحساب الفرق الاحصائي بين مجموعة الترامادول ومجموعة الديكلوفيناك:

جدول (9) قيم اختبار مان وويتني لدلالة الفرق بين المجموعتين

المجموعة	العدد	متوسط الرتب	مجموع الرتب	قيمة z	قيمة الدلالة	القرار
الترامادول	25	26.66	666.50	-0.604	.546	غير
الديكلوفيناك	25	24.34	608.50	-		دال

يُظهر الجدول، أنه ليس هناك فروق ذات دلالة إحصائية بين المجموعتين، وذلك لأن قيمة الدلالة قد بلغت (0.546) وهي قيمة أكبر من (0.05). هذا يدل أنه ليس هناك فروق دالة إحصائية بين الإعطاء العضلي للترامادول والإعطاء العضلي للديكلوفيناك بعد مرور ساعتين.
بعد 48 ساعة:

الإعطاء العضلي للديكلوفيناك		الإعطاء العضلي للترامادول	
الاستجابة	التكرار	الاستجابة	التكرار
1	6	1	8
0	7	0	6
3	3	3	3
2	9	2	8

استخدم الباحث اختبار مان وويتني Man-Whitney لاختبار دلالة الفرق بين المجموعتين اللتين لا تتبعان التوزيع الطبيعي، والجدول الآتي يبين قيم اختبار مان وويتني لحساب الفرق الإحصائي بين مجموعة الترامادول ومجموعة الديكلوفيناك:

جدول (10) قيم اختبار مان وويتني لدلالة الفرق بين المجموعتين

المجموعة	العدد	متوسط الرتب	مجموع الرتب	قيمة z	قيمة الدلالة	القرار
الترامادول	25	26.64	666.00	-0.572	.567	غير
الديكلوفيناك	25	24.36	609.00			دال

تبين من الجدول أنه ليس هناك فروق ذات دلالة إحصائية بين المجموعتين وذلك لأن قيمة الدلالة قد بلغت (0.567) وهي قيمة أكبر من (0.05). هذا يدل أنه ليس هناك فروق دالة إحصائية بين الإعطاء العضلي للترامادول والإعطاء العضلي للديكلوفيناك بعد مرور 48 ساعة.

المناقشة:

الشقيقة شكاوى شائعة في الإسعاف، علماً أنه ليس هناك علاج متفق عليه حتى الآن. فبالرغم من وجود العديد من المركبات النوعية المجهضة لنوبات صداع الشقيقة مثل (مركبات الإرغوت والتريبتانات)، ومركبات أخرى غير نوعية مثل (مضادات الالتهاب اللاستيرويدية والمسكنات المورفينية .. الخ)، إلا أنّ نجاحها في إجهاض النوبات يكون بدرجات متفاوتة. إن واحدة من العلاجات الأكثر شيوعاً لإجهاض نوبات الصداع في الولايات المتحدة، هي المورفينات.

تمّت في هذه الدراسة مقارنة الـ ترامادول مع ديكلوفيناك الصوديوم في إجهاض نوبات صداع الشقيقة الحادة. حيث تبين أن الإستجابة لكل من الـ ترامادول والديكلوفيناك بعد ساعتين من الإعطاء كانت 80%، ومع نسبة إزالة الألم بشكل كامل بعد ساعتين 35 % للـ ترامادول، و 45% لديكلوفيناك الصوديوم. علماً أن الاستجابة وفق الدراسات العالمية التي أجريت في هذا الإطار تراوحت بشكل عام بين (45 - 88 %).

فيما كانت استجابة الألم بعد 48 ساعة من الإعطاء 65% للـ ترامادول و 60% لصالح ديكلوفيناك الصوديوم. إن هذه النسب قريبة جداً من النسب التي تمّ الحصول عليها بعد دراسة العديد من المركبات الأخرى التي تجهض نوبات الشقيقة، كما أنها مقبولة سريرياً. فقد كان العلاج الإنقاذي (اللجوء الى دواء آخر بعد التأكد من عدم الإستجابة لأدوية الدراسة) فقط لـ 10 مرضى (20%)، 5 مرضى للترامادول و 5 مرضى لديكلوفيناك الصوديوم، وهذا متقارب مع بقية المركبات التي تحتاج لعلاج إنقاذي بنسب تتراوح بين (11-33%).

لقد نكس الصداع بعد 48 ساعة عند 3 مرضى عولجوا بالترامادول و 4 مرضى عولجوا بديكلوفيناك الصوديوم، علماً أنه تتراوح نسبة النكس بعد 48 ساعة في باقي المركبات بين (8-50%). كلا الدوائين كانا جيدي التحمل حيث فضل 18 مريض عولج بالترامادول، و 20 مريضاً عولج بديكلوفيناك الصوديوم، أن يتم معالجته بنفس الدواء في حال تكررت الهجمة مرّة أخرى.

لطالما كان الترامادول مركباً مورفينياً ضعيفاً، فمن المتوقع أن يسبب الغثيان والإقياء بنسبة تتراوح بين (0 - 16.5%)، لم يتبين ذلك في هذه الدراسة. لكن بما أن عينة البحث كانت صغيرة، فهي لا تعكس التأثيرات الجانبية الحقيقية للترامادول، إذ أجري البحث على مريض واحد ولنوبة واحدة. لذا لا يمكن التنبؤ فيما إذا كان الدواء سيحقق الفعالية المرجوة في النوبات المستقبلية عند نفس المريض، وفي حال رافقه علاج وقائي، أو إذا أعطي الدواء بطريق آخر غير العضلي أو تمّ تبديل الجرعة. بما أنه ليس أخلاقياً إجراء دراسة على استجابة الألم لكل من الترامادول والدواء الغفل (Placebo)، لذلك لا يمكن تقدير النسبة التي يمكن إرجاعها إلى الـ Placebo.

تواجه الدراسات التي أجريت على مرضى الشقيقة تحديات جمة، كون تشخيصها سريري بحث وانتقاء المرضى ليس بالأمر السهل. لقد بينت إحدى الدراسات أن 56% فقط من المرضى المخرجين من الإسعاف، والمشخصين كمرضى شقيقة، يحققون معايير (International Headache Society) IHS لتشخيص الشقيقة. تم انتقاء المرضى بصرامة في هذه الدراسة وفق معايير IHS II.

رغم عدم إدراج المورفينات في الخط الأول للعلاج، إلا أنها تستعمل في الولايات المتحدة بشكل شائع في اجهاض الصداع السليم. رغم أن الباحث أثبت فعالية الـ ترامادول في علاج نوبات الشقيقة الحادة، لكن لا يُنصح به كخط أول للعلاج. يمكن الاحتفاظ به لبعض الحالات، مثل عدم الإستجابة على أدوية الخط الأول، أو وجود مضاد استطباب لمضادات الإلتهاب اللاستيرويدية أو التريبتانات.

التوصيات:

- إجراء دراسات أخرى للمقارنة بين فعالية الترامادول و مضادات التهاب لاستيررويدية أخرى.
- إجراء دراسات لمقارنة الإعطاء الخلاي (عضلي أو وريدي) لمضادات الإلتهاب اللاستيررويدية مع التريبتانات سواء منها البخاخ, أو تحت الجلد, أو شدياً.
- إجراء دراسات أخرى للمقارنة بين الترامادول و التريبتانات.

الخلاصة:

الترامادول 100 ملغ عضلياً علاج بديل فعال، ويمكن الإعتماد عليه في نوبات الشقيقة الحادة.

References

1. Del Bene E, Poggioni M, Garagiola U et al (1987) Intramuscular treatment of migraine attacks using diclofenac sodium: a crossover clinical trial. J Int Med Res 15:44-48.
2. Karachalios GN, Fotiadou A, Chrisikos N et al (1992) Treatment of acute migraine attack with diclofenac sodium: a double-blind study. Headache 32:98-100.
3. Bigal ME, Bordini CA, Speciali JG (2002) Intramuscular diclofenac in the acute treatment of migraine: a doubleblind placebo controlled study. Arq Neuropsiquiatr 60:410-415.
4. Peroutka SJ, Lyon JA, Swabrcik J et al (2004) Efficacy of diclofenac sodium softgel 100 mg with or without caffeine 100 mg in migraine without aura: a randomized, double-blind, crossover study. Headache 44:136-141.
5. Larkin GL, Prescott JE (1992) A randomized double-blind, comparative study of the efficacy of ketorolac tromethamine versus meperidine in the treatment of severe migraine. Ann Emerg Med 21:919-924.
6. Tek DS, McClellan DS, Olshaker JS et al (1990) A prospective, double-blind study of metoclopramide hydrochloride for the control of migraine in the emergency department. Ann Emerg Med 19:1083-1087
7. Coppolla M, Yeally DM, Leibold RA (1995) Randomized, placebo-controlled evaluation of prochlorperazine versus metoclopramide for emergency department treatment of migraine headache. Ann Emerg Med 26:541-546.
8. Carleton SC, Shesser RF, Pietrzak MP et al (1998) Double-blind, multicenter trial to compare the efficacy of intramuscular dihydroergotamine plus hydroxyzine versus intramuscular

meperidine plus hydroxyzine for the emergency department treatment of acute migraine headache. *Ann Emerg Med* 32:129–138.

9. Diener HC, Hansen PT, Beukelaar F et al (2001) Efficacy and safety of SC alniditan versus SC sumatriptan in the acute treatment of migraine: a randomized 'double-blind' placebo controlled trial. *Cephalalgia* 21:672–679 10. Vinson DR (2002) Treatment patterns of isolated benign headache in US emergency departments. *Ann Emerg Med* 39:215–222.

11. Dayer P, Desmeules J, Collart L (1997) Pharmacology of tramadol. *Drugs* 53[Suppl 2]:18–24 (Abstract).

12. Bloch MB, Dyer RA, Heijke SA, James MF (2002) Tramadol infusion for postthoracotomy pain relief: a placebo-controlled comparison with epidural morphine. *Anesth Analg* 94:523–528.

13. Wilder-Smith CH, Hill L, Dyer RA et al (2003) Postoperative sensitization and pain after caesarean delivery and the effects of single IM doses of tramadol and diclofenac alone and in combination. *Anesth Analg* 97:526–533.

14. Turturro MA, Paris PM, Larkin GL (1998) Tramadol versus hydrocodoneacetaminophen in acute musculoskeletal pain: a randomized, double-blind clinical trial. *Ann Emerg Med* 32:139–143.

15. Ruoff GE, Rosenthal N, Jordan D et al (2003) Tramadol/acetaminophen combination tablets for the treatment of chronic lower back pain: a multicenter, randomized, double-blind, placebocontrolled outpatient study. *Clin Ther* 25:1123–1141

16. Eray O, Cete Y, Oktay C et al (2002) Intravenous single-dose tramadol versus meperidine for pain relief in renal colic. *Eur J*

- Anaesthesiol 19:368–37017. Cicero TJ, Adams EH, Geller A et al (1999) A postmarketing surveillance program to monitor ultram (tramadol hydrochloride) abuse in the United States. Drug Alcohol Depend 57:7–22 .
18. Robbins L (2004) Tramadol for tension type headache. Headache 44:192–193 (Letter).
19. International Headache Society Clinical Trials Subcommittee (2000) Guidelines for controlled trials of drugs in migraine, 2nd edn. Cephalalgia 20:765–786 .
20. Headache Classification Subcommittee of the International Headache Society (2004) The international classification of headache disorders, 2nd edn. Cephalalgia 24[Suppl 1]:8–160.
21. Fiesseller FW, Kec R, Mandell M et al (2002) Do ED patients with migraine headaches meet internationally accepted criteria? Am J Emerg Med 20:618–623 .
22. World Health Organization (1990) Cancer pain relief and palliative care. WHO, Geneva, pp 1–75 Migraine Oliver Sacks . Vintage , 1999.
23. Migraine – New Molecular Mechanisms . Daniela Pietrobon in Neutocientist , Vol 11, NO 4 pages 373 – 386 ; 2005.
24. Receptor , Transporter , and Ion Channel Diseases . J . Jay Gargus in Encyclopedia of Molecular Cell Biology and Molecular Medicine . Edit – ed by Robert A. Myers . Wiley , 2005.
25. Chronic Daily Headache . David W. Dodick in New England Journal of Medicine , Vol . 354 NO 2, Pages 158-165 January 12-2006.

26.Recent Advances in Understand – ing Migraine Mechanisms
‘Mole – cules and Therapeutics . Peter J. Goadsby in Trands in
Molecular Midi – cine Vol 13 No 1 pages 39-44; Januray 2007.

27.Frishberg BM, Rosenberg JH, Matchar DB, McCrory DC,
Pietrzak MP, Rozen TD, et al. U.S. Headache Consortium.
Evidence-based guidelines in the primary care setting:
neuroimaging in patients with nonacute headache. Retrieved
April 2002, from: www.aan.com/public/practiceguidelines/02.pdf

28. Matchar DB, Young WB, Rosenberg JH, Pietrzak MP,
Silberstein SD, Lipton RB, et al. Evidence-based guidelines for
migraine headachein the primary care setting: pharmacological
management of acute attacks. U.S. Headache Consortium.
Retrieved April 2002, from:

www.aan.com/public/practiceguidelines/03.pdf.

29 .Silberstein SD. Practice parameter: evidence-based
guidelines for migraine headache (an evidence-based review):
report of the Quality Standards Subcommittee of the American
Academy of Neurology. Neurology 2000;55:754-62.

30 .Adapted with permission from Classification and diagnostic
criteria for headache disorders, cranial neuralgias and facial
pain. Headache. Classification Committee of the International
Headache Society. Cephalalgia 1988;8 Suppl 7:1-96.

31. 1Ramadan NM, Silberstein SD, Freitag FG, Gilbert TT,
Frishberg BM. Evidence-based guidelines for migraine headache
in the primary care setting: pharmacological management for
prevention of migraine. U.S. Headache Consortium. Retrieved
April 2002, from:

www.aan.com/public/practiceguidelines/05.pdf.

- 32.Dooley M, Faulds D. Rizatriptan: a review of its efficacy in the management of migraine. *Drugs* 1999;58:699-723.
- 33.Mathew NT, Kailasam J, Gentry P, Chernyshev O. Treatment of nonresponders to oral sumatriptan with zolmitriptan and rizatriptan: a comparative open trial. *Headache* 2000;40:464-5.
- 34.Tfelt-Hansen P, Saxena PR, Dahlof C, Pascual J, Lainez M, Henry P, et al. Ergotamine in the acute treatment of migraine: a review and European consensus. *Brain* 2000;123(pt 1):9-18.
- 35.Ramadan NM, Silberstein SD, Freitag FG, Gilbert TT, Frishberg BM. Evidence-based guidelines for migraine headache in the primary care setting: pharmacological management for prevention of migraine. U.S. Headache Consortium. Retrieved April 2002, from:
www.aan.com/public/practiceguidelines/05.pdf.
36. Dooley M, Faulds D. Rizatriptan: a review of its efficacy in the management of migraine. *Drugs* 1999;58:699-723.
- 37.Tfelt-Hansen P, Saxena PR, Dahlof C, Pascual J, Lainez M, Henry P, et al. Ergotamine in the acute treatment of migraine: a review and European consensus. *Brain* 2000;123(pt 1):9-18.
- 38.Ramadan NM, Silberstein SD, Freitag FG, Gilbert TT, Frishberg BM. Evidence-based guidelines for migraine headache in the primary care setting: pharmacological management for prevention of migraine. U.S. Headache Consortium. Retrieved April 2002, from:
www.aan.com/public/practiceguidelines/05.pdf.
- 39.Dooley M, Faulds D. Rizatriptan: a review of its efficacy in the management of migraine. *Drugs* 1999;58:699-723.

40. Mathew NT, Kailasam J, Gentry P, Chernyshev O. Treatment of nonresponders to oral sumatriptan with zolmitriptan and rizatriptan:

a comparative open trial. Headache 2000;40:464-5.

41. Tfelt-Hansen P, Saxena PR, Dahlof C, Pascual J, Lainez M, Henry P, et al. Ergotamine in the acute treatment of migraine: a review and European consensus. Brain 2000;123(pt 1):9-18.

42. Hillis WS and MacIntyre PD. Sumatriptan and chest pain. Lancet 1993;341:1564-5.

43. Ishida T, Hirata K, Sakoda T, Kanazawa K, Kawashima S, Akita H, and Yokoyama M. 5-HT sub 1D beta receptor mediates the supersensitivity of isolated coronary artery to serotonin in variant angina. Chest 1998;113:243-4.

44. Maassen VanDenBrink A, Reekers M, Bax WA, Ferrari M, and Saxena P. Coronary side-effect potential of current and prospective antimigraine drugs. Circulation 1998.

Syrian Arab Republic

Damascus University

Faculty of Medicine



Intramuscular tramadol vs. diclofenac sodium for the treatment of acute migraine attacks in emergency department

(A dissertation submitted in partial fulfillment of the requirements of
Damascus University for the master degree of internal medicine)

Prepared by:
Dr. Renas Tamo

Supervisor
Dr. Yaser Saleh

مقارنة بين الإعطاء العضلي للترامادول وإعطاء ديكلوفيناك الصوديوم في تدبير الهجمات الحادة الشقيقة عند مرضى
الإسعاف