



الجمهورية العربية السورية

جامعة دمشق

كلية الطب البشري

قسم الأمراض الباطنة

دراسة فعالية الستاتين في الوقاية من هجمات الشقيقة

**A study of the efficacy of statins in the
prevention of migraine attacks**

بحث علمي أعد لنيل شهادة الدراسات العليا في الأمراض العصبية

إعداد طالب الدراسات العليا:

ابراهيم ميشال لباد

رئيس القسم

الأستاذ الدكتور

رائد أبو حرب

إشراف

المدرس الدكتور

ياسر أحمد صالح

الإهداء

- إلى أساتذتي الكرام وما قدّموه من جهود.
- إلى سندي وقوتي وملاذي بعد الله والديّ الحبيبين.
- إلى أصدقائي الذين زرعوا التفاؤل في نفسي وقدّموا لي النصيحة بكل حُبّ.

الفهرس

5	الملخص باللغة العربية
6	الدراسة النظرية
6	مقدمة
9	الشقيقة
10	تاريخ الشقيقة
11	هجمة صداع الشقيقة
11	المرحلة البادرية
12	مرحلة النسمة
13	مرحلة الألم
15	فترة ما بعد الصداع
16	الآلية المرضية
16	التثبيط القشري المنتشر
17	المعقد الوعائي مثلثي التوائم
18	دور السريوتونين و الببتيد المرتبط جينياً بالكالسيتونين
19	التشخيص
21	التصنيف
22	بعض التوضيحات
22	العلاج
23	علاج الهجمة الحادة

26	العلاج الوقائي
27	الشقيقة والاحتشاء
31	القسم العملي
31	الفرضية البحثية
31	السؤال البحثي
31	أهداف الدراسة
31	المواد وطرائق الدراسة
33	الدراسة الإحصائية
34	النتائج المتوقعة
34	الموافقة المستتيرة
35	الاستبيان
36	النتائج
74	المناقشة
79	التوصيات
80	المراجع
88	الملخص باللغة الإنكليزية

الملخص

خلفية البحث: تحظى علاقة الشقيقة بالحوادث الوعائية على اهتمام متزايد، حيث أثبتت الدراسات ترافق الشقيقة بمعدلات حدوث أعلى لكل من الحوادث الوعائية الدماغية، احتشاءات العضلة القلبية، واعتلال أوعية الشبكية خاصة بأعمار أقل من 45 سنة. قد يمنع العلاج الوقائي للشقيقة السكتات الدماغية المرتبطة بها، ومن الأدوية المنصوح بها للوقاية: الأميترابتلين، حاصرات بيتا، التوبرامات، فالبروات الصوديوم. أما الستاتينات فهي أدوية خافضة للكوليسترول تستخدم بالوقاية الأولية والثانوية من الحوادث الوعائية، كما أنها تحسن من وظيفة البطانة الوعائية وتقلل الوسائط الالتهابية، ومن هنا جاءت فكرة استخدام الستاتين كعلاج وقائي عند مرضى الشقيقة.

هدف البحث: تقييم فعالية الستاتين في تخفيف هجمات الشقيقة.

المواد والطرائق: أجريت دراسة تداخلية خلال سنة على 105 مريض، تم تقسيمهم عشوائياً إلى مجموعتين، مجموعة تلقت العلاج بالأميترابتلين بالجرعات الموصى بها لمدة 3 أشهر وعددهم 53 مريض (50.5%)، والمجموعة الثانية تلقت العلاج بالأميترابتلين بالجرعات الموصى بها بالإضافة للسيمفاستاتين (عيار 20مغ) لمدة 3 أشهر وعددهم 52 مريض (49.5%)، ثم تم تحليل الاختلافات بين المجموعتين وفقاً لعدد أيام الصداع ومشعر Migraine Disability Assessment Score (MIDAS) لتقييم شدة الصداع، وجرعة الأميترابتلين في كلا المجموعتين.

النتائج: بمقارنة المجموعتين تم ملاحظة انخفاض واضح في عدد أيام الصداع في مجموعة الأميترابتلين مع السيمفاستاتين (-4.6 يوم/الشهر)، أما في مجموعة الأميترابتلين بمفرده (-3 يوم/ الشهر). انخفض مشعر ميداس بمجموعة الأميترابتلين والسيمفاستاتين بمقدار 1.8 مقارنةً بمجموعة الأميترابتلين لوحده حيث انخفض بمقدار 1.2.

الاستنتاج: إضافة السيمفاستاتين لمرضى الشقيقة أدى إلى تخفيف تواتر الهجمات وشدها، وقلل جرعة الأميترابتلين المعطاة للمرضى.

الكلمات المفتاحية: الشقيقة، الستاتين، الأميترابتلين، الحوادث الوعائية، الشقيقة مع نسمة، الشقيقة دون نسمة.

القسم النظري

مقدمة

الصداع Headache هو تجربة ألمية عانى منها تقريباً كل الناس, وهو من الأعراض الأكثر شيوعاً في الممارسة الطبية, ويعتبر الصداع من الأسباب الأشيع التي تدفع المرضى لمراجعة العيادة العصبية.¹ يعتمد التشخيص والتدبير على معرفة متلازمات الصداع المختلفة والتميز بينها, ومعرفة الآلية المرضية والتدبير لكل منها. تصنف الجمعية العالمية للصداع الصداع إلى صداع بدئي وصداع ثانوي.² في الصداع البدئي Primary Headache يكون الصداع ومرافقاته هي المرض بحد ذاته (مثل الشقيقة, الصداع العنقودي, والصداع التوترى), بينما في الصداع الثانوي Secondary Headache يكون الصداع ثانوياً لأمراض أخرى عصبية أو جهازية.

(جدول 1)

Headaches			
Sinus: pain is usually behind the forehead and/or cheekbones	Cluster: pain is in and around one eye	Tension: pain is like a band squeezing the head	Migraine: pain, nausea and visual changes are typical of classic form
			

بالرغم من سلامة إنذار الصداع الأساسي عموماً إلا أنه يسبب عجزاً ملحوظاً للمريض ويسبب لنوعية حياته. (جدول 2)

<http://www.synergychiros.com/headaches-and-migraines.html>

جدول 1: تصنيف الصداع حسب الجمعية العالمية للصداع

متلازمات الصداع البدئي

- 1- الشقيقة وأنواعها الفرعية
- 2- الصداع التوترى وأنواعه الفرعية
- 3- ألم مثلث التوائم مع أعراض ذاتية

الصداع العنقودي

ألم نصف الرأس الانتيابي

هجمات الصداع أحادي الجهة قصير المدة

ألم نصف الرأس المستمر

- 4- اضطرابات الصداع الأولية الأخرى

صداع السعال الأساسي

الصداع المرافق للجهد

الصداع الأساسي المرتبط بالنشاط الجنسي

صداع قصف الرعد البدئي

الصداع المحفز بالبرودة

صداع الضغط الخارجي

الصداع الطاعن الأساسي

صداع دائري (NUMMULAR)

صداع نومي (HYPNIC)

صداع مستمر يومي جديد

متلازمات الصداع الثانوي

الصداع الثانوي لرض أو إصابة في الرأس و/أو الرقبة

الصداع الثانوي لاضطرابات وعائية قحفية أو رقبية

الصداع الثانوي لآفة داخل القحف غير وعائية
الصداع الثانوي لتعاطي مادة أو سحبها
الصداع الثانوي لإنتان
الصداع الذي يعزى لاضطراب في الجمجمة، الرقبة، العينين، الأذنين، الأنف، الجيوب
الأنفية، الأسنان، أو الفم
الصداع الثانوي لاضطراب النفسي

From The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition (beta version), 2013.

جدول 2:

الأسباب الشائعة للصداع			
الصداع الأولي		الصداع الثانوي	
النوع	%	النوع	%
الشقيقة	16	خمج جهازي	63
التوتري	69	أذية الرأس	4
العنقودي	0.1	اضطرابات وعائية	1
طاعن مجهول السبب	2	نزف تحت العنكبوت	<1
جهدي	1	ورم دماغ	0.1

المصدر : J Olesen et al: *The Headaches*. Philadelphia, Lippincott, Williams & Wilkins, 2005.

الشقيقة Migraine

الصداع النصفي أو كما يعرف بـ "الشقيقة"، هو اضطراب معقد يتميز بنوبات صداع متكررة غالباً ما تكون أحادية الجانب، يمكن أن تسبب ألماً شديداً يستمر لساعات وحتى لأيام، عادةً ما تكون مصحوبة بغثيان وقيء وحساسية شديدة للضوء والضجيج.³ التسمية الإنكليزية مشتقة من اللغة اليونانية (ήμικρανία) وتعني الألم في جانب واحد من الرأس، والتي أصلها ήμι- (هيمي-) وتعني نصف و κρανίον (كرانيون) وتعني جمجمة.⁴

تعتبر نسبة انتشار الشقيقة خلال عام واحد 12% بشكل عام، بما في ذلك 18% من النساء و6% من الرجال.⁵



تصيب الشقيقة كل من الفتيان والفتيات قبل سن البلوغ بنفس النسبة.⁵ أما في سن البلوغ، فتزداد نسبة الإصابة بشكل حاد في كل من الفتيان والفتيات، ولكن تزداد أكثر عند الفتيات.⁵ تكون ذروة الانتشار للذكور والإناث في العقد الرابع من العمر، خلال تلك الفترة ما يقرب من 24% من النساء و7% من الرجال يعانون من الصداع النصفي.⁵

تميل الشقيقة إلى التقلب بتواتر الهجمات طوال

حياة المريض، وتصبح أكثر اعتدالاً وأقل تكراراً مع تقدم المريض بالعمر.⁶ 2% من عامة السكان لديهم "شقيقة مزمنة"، وهذا يعني أن لديهم صداع في 15 يوم من الشهر على الأقل بما في ذلك 8 أيام لديهم أعراض كاملة لنوبة شقيقة وصفية.⁷

أثناء هجمة الشقيقة، فإن الغالبية العظمى من المرضى لديهم عجز وظيفي خفيف على الأقل وحوالي نصفهم يعانون من إعاقة شديدة عن أداء واجباتهم، وغالبًا ما تتطلب ذلك الراحة في غرفة مظلمة وهادئة.⁵

يُعتقد أن الصداع النصفي يحدث بسبب مزيج من العوامل البيئية والوراثية.⁸ هناك استعداد وراثي للشقيقة، بالمقارنة مع عامة السكان، فإن أقارب الدرجة الأولى لمرضى الشقيقة دون نسمة عرضة مرتين أكثر للإصابة بالشقيقة دون نسمة، بينما أقارب الدرجة الأولى لمرضى الشقيقة مع نسمة فهم عرضة أربع مرات أكثر للإصابة بالشقيقة مع نسمة.⁹

يستطيع حوالي ثلاثة أرباع مرضى الشقيقة من تحديد مسببات هجمات الصداع لديهم.¹⁰



يبدو أن حساسية المريض للمنبهات الخارجية تختلف من يوم إلى يوم، حيث سيجد المريض أن التعرض لمحفز ما يفعل نوب من الصداع في بعض الأيام ولا يفعل نوب مماثلة في أيام أخرى.¹⁰ وتعتبر أشيع المسببات هي التوتر، العاطفي، وتقلب الهرمونات الأنثوية، الجوع، عوامل الطقس، اضطرابات النوم، الروائح، بعض المحفزات البصرية، الكحول، التمرين والجهد الفيزيائي، والحرارة الزائدة.¹⁰

<http://www.stmichaelsfoundation.com/news/articles/is-your-headache-a-migraine.html>

تاريخ الشقيقة:

ورد وصف مبكر يتفق مع الصداع النصفي في بردية إيبيرس، كتبت حوالي عام 1200 قبل الميلاد في مصر القديمة.¹¹ وفي عام 200 قبل الميلاد، وصفت كتابات مدرسة أبقرط للطب



النسمة (Aura) البصرية التي يمكن أن تسبق الصداع وحدوث ارتياح جزئي بعد القيء.¹² أما جالينوس فاستخدم مصطلح "نصف الرأس"¹³ والذي استخدم لاحقاً لاشتقاق اسم المرض في عدة لغات، وافترض أيضاً أن الألم ينشأ من السحايا والأوعية الدموية في الرأس.¹² وفي عام 1887، قسم الكاتب الفرنسي لويس ياسينت توماس (Louis Hyacinthe Thomas)

الصداع النصفي إلى نوعين، وما يزال هذا التقسيم مستخدماً حتى الآن، وهما الصداع النصفي مع النسمة (migraine ophthalmique) والصداع النصفي بدون النسمة migraine (vulgaire).¹² وكان نقب الجمجمة، وهو حفر ثقوب في الجمجمة، يمارس كعلاج منذ زمن بعيد يصل إلى حوالي 7000 سنة ق.م.¹¹ رغم نجاة بعض الناس أحياناً بعد هذه الممارسة، إلا أن الكثير منهم لقوا حتفهم بسببه نظراً لحدوث إنتان.¹⁴ وكان يعتقد أنه ينفع عن طريق "السماح بهروب الأرواح الشريرة".¹⁵ وقد أوصى ويليام هارفي بالنقب علاجاً للصداع النصفي في القرن السابع عشر.¹⁶

رغم إجراء محاولات عديدة لعلاج الصداع النصفي، إلا إن التوصل إلى استعمال مادة ثبتت فعاليتها لم يتحقق قبل عام 1868.¹² هذه المادة كانت فطر الإرغوت الذي استخلص منه الإرغوتامين في عام 1918.¹⁷ وقد طور ميثيسيرجيد عام 1959، وأول أدوية التريبنتان (سوماتريبنتان) عام 1988.¹⁷ وفي القرن العشرين وبوجود دراسات أفضل تم التوصل إلى طرق وقائية فعالة ومثبتة.¹²

هجمة صداع الشقيقة:

تقسم الهجمة إلى عدة أطوار، هي:

المرحلة البادريّة Migraine Prodrome:

البادرة أو الأعراض المنذرة تحدث عند 60% من المصابين بالصداع النصفي.¹⁸ وتبدأ قبل مدة تتراوح بين ساعتين إلى يومين من بدء الألم أو بدء النسمة.¹⁹ هذه الأعراض قد تشمل مجموعة متنوعة من الظواهر وتضم:²⁰

- التعب والوهن العام.
- نقص تركيز معتدل.
- التهيج.
- آلام الرقبة.
- حساسية للضياء.
- عدم وضوح في الرؤية.
- التثاؤب المفرط.
- العطش الشديد.

وقد تحدث هذه المرحلة لدى المصابين بالصداع النصفي سواء كان مترافقاً أو غير مترافق مع النسمة.²¹

مرحلة النسمة Migraine Aura:

النسمة (Aura) هي ظاهرة عصبية بؤرية عابرة قد تحدث قبل أو أثناء الصداع.¹⁸ تظهر تدريجياً على مدى عدة دقائق، وعادة تكون أقل من 60 دقيقة.²² قد تكون الأعراض المشاركة ذات طبيعة بصرية أو حسية أو حركية ويعاني العديد من المرضى من تشارك أكثر من نوع من النسّمات.²³ النسمة البصرية هي الأكثر شيوعاً، وهي تحدث في ما يصل إلى 90% من الحالات.²³ كثيراً ما تتألف النسمة البصرية من عتمة وامضة (مساحة من التغيير الجزئي في مجال الرؤية تبدو على شكل وميض وتعرقل قدرة المصاب على القراءة والقيادة).¹⁸ وتبدأ هذه التغيرات عادة بالقرب من مركز الرؤية لتنتشر بعد ذلك إلى الأطراف بشكل خطوط متعرجة توصف بأنها تبدو كحصون أو

أسوار قلعة.²³ وعادة ما تكون هذه الخطوط بالأبيض والأسود ولكن بعض الناس يرون خطوطاً ملونةً أيضاً.²³ يفقد بعض الناس جزء من مجال رؤيتهم وهو ما يعرف باسم العمى الشقي في حين يعاني البعض الآخر من آخرين تشوش الرؤية.²³



الأورة الحسيّة هي ثاني أكثر الأشكال شيوعاً وتحدث لدى 30-40% من الناس الذين يصابون بالصداع النصفي المترافق بالنسمة.²³ كثيراً ما يبدأ الشعور بوخز الدبابيس والإبر في جانب واحد من اليد والذراع وينتشر إلى منطقة الفم والأنف من نفس الجانب.²³ ويحدث الخدر عادة بعد انتهاء الشعور بالوخز ويترافق بفقدان الإحساس.²³

الأعراض الأخرى لمرحلة النسمة قد تشمل: اضطراب الكلام أو اللغة والدوار والمشاكل الحركية بدرجة أقل شيوعاً.²³ تشير الأعراض الحركية إلى أن الصداع النصفي من النوع الفالجي وغالباً ما يستمر الضعف الحركي لأكثر من ساعة واحدة خلافاً لأشكال النسمة الأخرى.²³ نادراً ما تحدث النسمة دون أن يتبعها صداع،²³ وهي ما يعرف باسم الشقيقة الصامتة. وقد تحدث الهلوسة السمعية والذهيان أيضاً.²⁴

مرحلة الألم : Headache Phase

يتصف الصداع في الشقيقة بأنه صداع نابض وحيد الجانب تتراوح شدته بين المعتدلة والشديدة.²² عادةً ما يبدأ تدريجياً²² وتزداد شدته بفعل النشاط الجسدي.²⁵ من الممكن أن يكون الألم ثنائي الجانب، ومن المألوف أن يترافق بألم العنق.²⁶ ومن الشائع وجود الألم الثنائي الجانب بوجه خاص لدى الذين يعانون من الشقيقة غير المترافقة مع النسمة.¹⁸ قد يحدث الألم بدرجة أقل شيوعاً في الظهر أو قمة الرأس.¹⁸ يستمر الألم لمدة تتراوح بين 4 و 72 ساعة لدى البالغين،²²

ولكنه كثيراً ما لا يستمر لأكثر من ساعة واحدة لدى الأطفال.²⁷ يختلف معدل حدوث النوبات بين عدة مرات طيلة الحياة إلى عدة نوبات أسبوعياً، لكن معدل حدوثه عموماً مرة في الشهر.^{28,29} كثيراً ما يقترن الألم بالتقيؤ والغثيان، الحساسية للضوء والحساسية تجاه الضجيج والحساسية للروائح والتعب والهبوطية.¹⁸ يحدث الغثيان لدى ما يقرب من 90% من الناس، ويحدث القيء لدى حوالي الثلث.³⁰ يسعى الكثير من المصابين للركون في غرفة مظلمة وهادئة.³⁰ من الممكن أن تتضمن الأعراض الأخرى: تشوش الرؤية واحتقان الأنف والإسهال وكثرة التبول وشحوب وتعرق.³¹ من الممكن أن يحدث مضض في فروة الرأس كما قد يحدث تشنج في عضلات الرقبة.³¹ حدوث الأعراض المصاحبة أقل شيوعاً لدى كبار السن.³² (جدول 3)

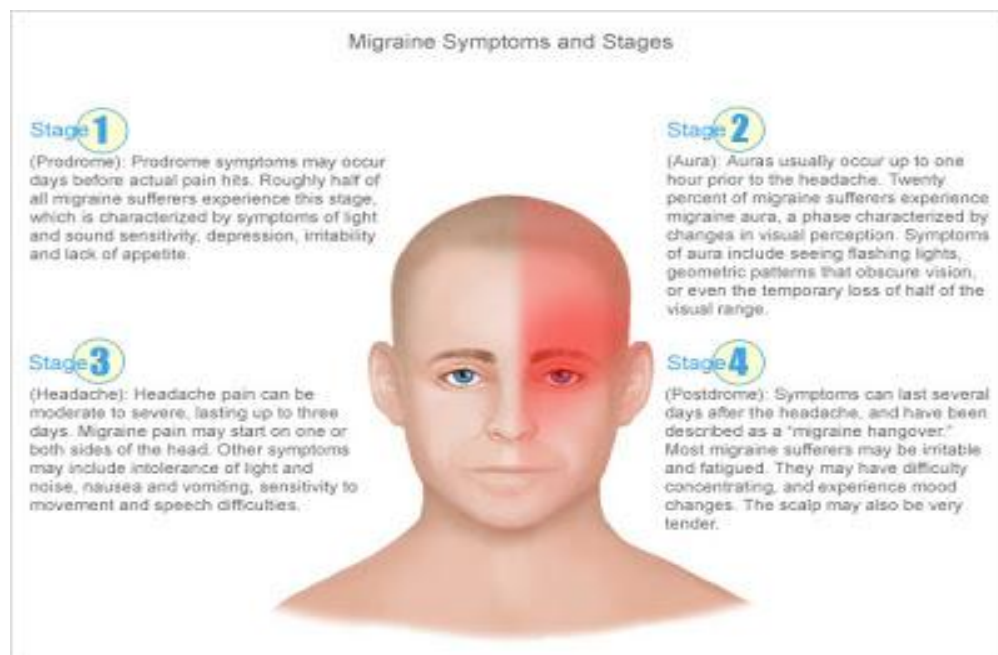
الجدول 3

الأعراض التي ترافق هجمات الشقيقة الحادة عند 500 مريض	
العرض	المرضى المصابون، %
الغثيان	87
الخوف من الضوء	82
خفة الرأس	72
مضض الفروة	65
الإقياء	56
الاضطرابات البصرية	36
رؤية أضواء	26
طيف السور	10
اختلال الحس	33
الدوار	33
تغير مستويات الوعي	18

غياب الوعي	10
النوب	4
حالة من التخليط	4
الاسهال	16

المصدر: بتصريف عن NH Raskin, Headache, 2nd ed. New York, Churchill Livingstone, 1988

نادراً ما تحدث النسمة دون صداع لاحق؛³³ وهذا ما يعرف باسم الصداع النصفي الصامت. ومع ذلك، فمن الصعب تقييم تواتر مثل هذه الحالات، لأن الناس الذين لا يعانون من أعراض حادة بما يكفي لتستوجب العلاج، قد لا يدركون أن شيء ما يحدث لهم.³³ أما الشقيقة القاعدية، وهي صداع نصفي ترافقه أعراض عصبية ذات صلة بجذع الدماغ أو أعراض عصبية على شقي الجسم،³⁴ تشمل الأعراض الأكثر شيوعاً: الشعور بدوران وخفة رأس والارتباك.¹⁸



فترة ما بعد الصداع Migraine Postdrome:

آثار الصداع النصفي قد تستمر لعدة أيام بعد انتهاء الصداع الرئيسي. يذكر الكثيرون شعورهم بالألم في المنطقة التي كانت متأثرة بالصداع النصفي، ويذكر البعض اضطراب التفكير لبضعة أيام بعد انتهاء الصداع. قد يشعر المريض بالتعب ويعاني من صعوبات في الإدراك وأعراض هضمية وتغيرات في المزاج وضعف.³⁵ ووفقاً لأحد المنشورات العلمية: "يشعر بعض المصابين بانزعاش أو بهجة غير عادية بعد نوبة الصداع النصفي، في حين يذكر الآخرون شعورهم بالاكنتاب والتوعك." ³⁶ أما لبعض المرضى الآخرين فالأعراض تختلف بين مرة وأخرى.

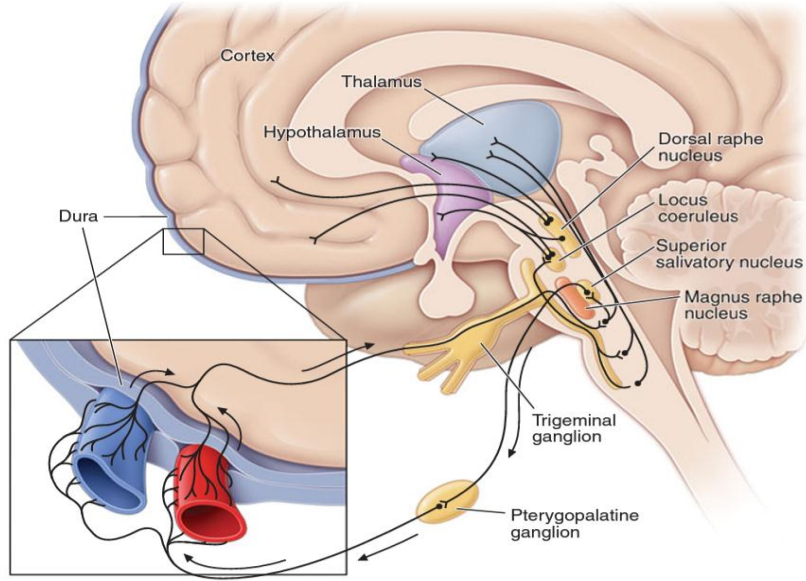
الآلية الإمراضية:

يعتقد أن حالات الشقيقة ناتجة عن اضطراب وعائي عصبي³⁷ مستندين لوجود الأدلة المؤيدة لآليات حدوثها التي تبدأ داخل الدماغ لتنتشر بعد ذلك إلى الأوعية الدموية.³⁸ يرى بعض الباحثين أن الآليات العصبية لها دور كبير³⁹، في حين يرى آخرون أن الأوعية الدموية تلعب الدور الرئيسي.⁴⁰ أما آخرون غيرهم فيرون أن كلاهما مهم جداً.⁴¹ كما يعتقد أن المستويات العالية من الناقل العصبي السيروتونين، والمعروف أيضاً باسم 5-هيدروكسي تريبتامين، له دور أيضاً.³⁸

• التثبيط القشري المنتشر Cortical spreading depression:

إن العلاقة السببية بين النسمة والصداع تدعمها أدلة على أن كليهما مرتبط بالظاهرة المعروفة باسم التثبيط القشري المنتشر الذي ذكره لياو leao.⁴² إن التثبيط المنتشر القشري عبارة عن موجة ذاتية الانتشار من زوال الاستقطاب العصبي والدبقي الذي ينتشر عبر القشرة الدماغية.⁴³ وهو مسؤول عن:

1. إحداث النسمة.⁴⁴
2. تفعيل السبل الواردة للعصب مثلث التوائم.⁴⁵
3. زيادة نفوذية الحاجز الوعائي الدماغية.⁴⁶

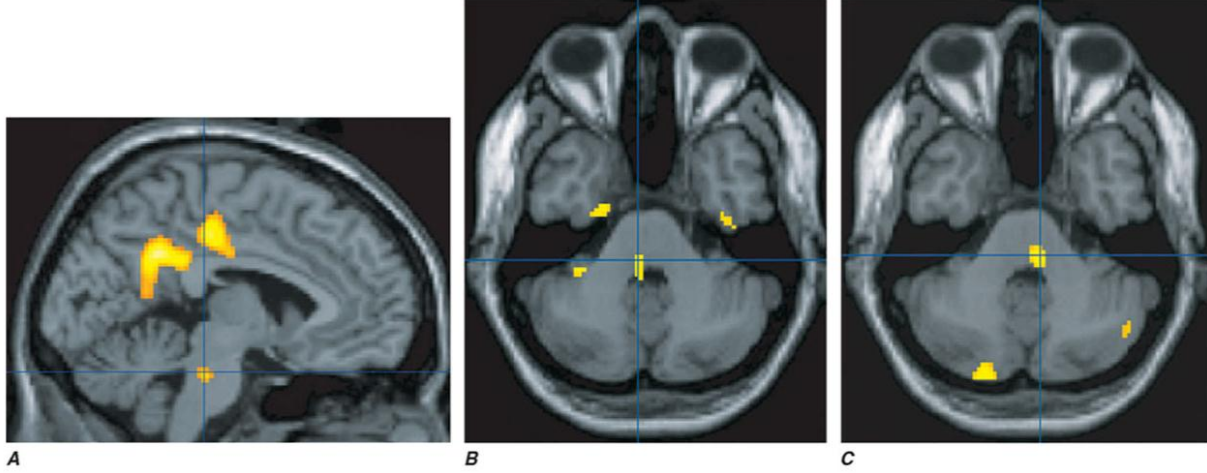


طرق جذع الدماغ التي تعدل المعلومات الحسية القادمة. السبيل الرئيس للألم في الشقيقة هو المعلومات الواردة عبر المركب الوعائي مثلثي التوائم القادم من الأوعية السحائية، والذي يمر عبر عقدة مثلث التوائم ويتشابك مع عصبونات الصف الثاني في المعقد الرقبي مثلثي التوائم. وهذه العصبونات بدورها تتبارز في السبيل المهادي المثلثي التوائم وتتشابك مع عصبونات المهاد بعد أن تتصلب في جذع الدماغ. ويتم تعديل هام لمعلومات الأذية الوعائية مثلثية التوائم في نواة الرفاء الظهرية، الموضع الأزرق، نواة الرفاء الكبرى.

يؤدي تفعيل السبل الواردة للعصب مثلث التوائم عن طريق التنشيط المنتشر القشري بدوره إلى إحداث تغييرات التهابية في السحايا الحساسة للألم والتي تولد صداع الشقيقة.⁴⁷ بعد هذه الموجة من النشاط ينخفض تدفق الدم إلى القشرة المخية في المنطقة المتأثرة لمدة 2-6 ساعات.⁴⁸

● المعقد الوعائي مثلثي التوائم Trigeminalovascular system:

تتضمن الفيزيولوجيا المرضية للصداع النصفي تفعيل المعقد الوعائي مثلثي التوائم، والذي يتكون من خلايا عصبية حسية صغيرة تنشأ من عقدة مثلث التوائم والجذور الرقمية العليا.⁴⁹ بدورها تقوم هذه الخلايا العصبية الحسية بتعصيب الأوعية الدماغية الكبيرة، والأوعية الدموية في الأم الجافية، والجيوب الوريدية الكبيرة.⁵⁰



الفعالية أثناء تصوير مقطعي ببث البوزيترون في وقت الشقيقة. في الهجمات العفوية لشقيقة نوبية (A)، يكون هنالك تفعيل للمنطقة الظهرية الوحشية للجسر (مكان تقاطع الخطين الزرقاوين الغامقين)؛ نموذج مشابه يمكن مشاهدته في الشقيقة المزمنة (غير ظاهر). و هذه المنطقة، التي تتضمن الموضع الأزرق النورأدرينرجي، أساسية للتعبير عن الشقيقة. لا بل أكثر من ذلك، يترافق توجه هذه التغيرات الوحشي في هذه المنطقة من جذع الدماغ مع التوجهات الوحشية للألم الرأس في الشقيقة النصفية؛ تعود الصور التي تظهر في النافذتين B و C لمريضين مصابين بالشقيقة في الجهة اليمنى و اليسرى، على الترتيب. (من S Afridi et al: Arch Neurol 62:1270, 2005; Brain 128:932, 2005).

• دور السيروتونين والببتيد المرتبط جينياً بالكالسيتونين CGRP:

ينتج عن تفعيل الخلايا في نواة مثلث التوائم إطلاق الببتيدات العصبية الفعالة وعائياً، وعلى الأخص الببتيد المرتبط جينياً بالكالسيتونين (CGRP)،⁵¹ في النهاية الوعائية للعصب مثلث التوائم. وحديثاً، فقد أظهرت ضادات الـ CGRP نتائج واعدة في علاج الشقيقة.⁵² مركزياً، تعبر عصبونات الصف الثاني لمثلث التوائم الخط الناصف لتتصل بالنواة الخلفية للمهاد والنواة القاعدية البطنية لتتم معالجة المعلومات الواردة. بالإضافة إلى ذلك، هنالك اتصالات مع الوطاء والمنطقة المحيطة بالمسال، والتي من خلالها تحقق السبل النازلة تأثيراتها المضادة لمستقبلات الأذية.⁵³ وتتضمن المناطق الأخرى لجذع الدماغ التي تتدخل في التعديل النازل للألم نواة الموضع الأزرق في الجسر والجزء الأنسي البطني المنقاري للنخاع.⁵³

وتشير البيانات الدوائية إلى تدخل الناقل العصبي 5-هيدروكسي التريبتامين (5-HT)؛ و الذي يعرف أيضاً بالسيروتونين) في حدثية الشقيقة.⁵⁴ ومنذ ما يقارب 50 عاماً مضت، وُجد أن

الميثيسرجيد يعاكس أفعال محيطية معينة لل HT-5 وقُدم في البداية كدواء قادر على منع هجمات الشقيقة. صُممت التريبتانات لثُحفز انتقائياً تحت أنواع من مستقبلات السيروتونين؛ حيث يوجد في جسم الإنسان 14 مستقبلاً مختلفاً للسيروتونين.⁵⁴



تفعيل المادة الرمادية الوطانية الخلفية على صورة الطبقي بيت البوزيترون (PET). من A May et al: Lancet (352:275, 1998)

التشخيص:

يستند تشخيص الشقيقة إلى العلامات والأعراض.³⁷ إن الفحوصات التصويرية غير ضرورية لتشخيص الشقيقة، لكنها تجرى أحياناً لاستبعاد الأسباب الأخرى للصداع.³⁷ ويعتقد أن هناك عدداً كبيراً من الأشخاص الذين يعانون من هذه الصداع النصفي ولا تشخص حالتهم.³⁷ يمكن وضع تشخيص الشقيقة دون نسمة وفقاً لجمعية الصداع الدولية استناداً إلى المعايير التالية:²⁴

1. خمس نوبات أو أكثر للصداع النصفي خلال الحياة.
2. تستمر بين أربعة ساعات و72 ساعة.

3. اثنان أو أكثر مما يلي:

- a. صداع نصفي **unilateral location**.
- b. صداع نابض **pulsating**.
- c. ألم معتدل أو شديد **moderate or severe intensity**.
- d. تفاقم الصداع بسبب النشاط البدني الروتيني.

4. واحد أو أكثر مما يلي:

- a. الغثيان أو القيء.
- b. الحساسية لكل من الضوء (رهاب الضياء) أو الضجيج على حد سواء.

أما لتشخيص الشقيقة مع نسمة فيجب تحقيق المعايير التالية:²⁴

• لا بد من حدوث هجمتين على الأقل تحقق المعيارين التاليين:

1- واحد من الأعراض النسمية أو أكثر تتراجع بصورة تامة (بصرية, حسية, حركية ...)

2- توفر ثلاثة من البنود الستة التالية:

a. لا بد لواحد على الأقل من الأعراض أن ينتشر تدريجياً من نقطة لأخرى لفترة 5 دقائق أو أكثر.

b. يحدث عرضين أو أكثر من الأعراض بصورة متعاقبة.

c. يستمر كل عرض لمدة تتراوح بين 5-60 دقائق.

d. يكون عرض واحد على الأقل وحيد الجانب (شقي).

e. واحد على الأقل من الأعراض إيجابي مثل الأطياف المضئية البصرية

scintillations أو حس وخز.

f. يرافق أعراض النسمة أو يتلوها خلال فترة 60 دقيقة صداع.

- لا يمكن للأعراض بأن تفسر بصورة أفضل بتشخيص آخر من ICHD-3.

في حال تشارك ثلاثة أعراض خلال مرحلة النسمة يمكن قبول كون الفترة القصوى للأعراض 3*60 دقيقة (أي 180 دقيقة)²⁴ وفي حالة الأعراض الحركية يمكن قبول فترة 72 ساعة كحد أقصى للأعراض الحركية كي تعتبر نسمة وإلا فإنها تصنف كعقائيل نقص تروية أو شقيقة مختلطة.²⁴

التصنيف:

أصدر أول تصنيف شامل للشقيقة في عام 1988.⁵⁵ وفي عام 2004، أصدرت جمعية الصداع الدولية آخر تحديث لتصنيفها للصداع:²⁴

BOX 103.2 Migraine

Migraine without aura
Migraine with aura
 Migraine with typical aura
 Migraine with brainstem aura
 Hemiplegic migraine
 Retinal migraine
Chronic migraine
Complications of migraine
 Status migrainosus
 Persistent aura without infarction
 Migrainous infarction
 Migraine aura-triggered seizure
Probable migraine
 Probable migraine without aura
 Probable migraine with aura
Episodic syndromes that may be associated with migraine
 Recurrent gastrointestinal disturbance
 Benign paroxysmal vertigo
 Benign paroxysmal torticollis

Adapted from Headache Classification Committee of the International Headache Society, 2013. International Classification of Headache Disorders, third edition beta (ICHD-3 beta). Cephalalgia 33(9), 629–808.

بعض التوضيحات:

الشقيقة غير المترافقة بالنسمة، أو "الشقيقة الشائعة"، وتشمل أنواع الصداع النصفي التي لا تسبقها نسمة.²⁴ الشقيقة المترافقة مع النسمة أو "الشقيقة الكلاسيكية"، وهي عادةً ما تعبر عن أنواع الصداع النصفي المصحوب بالنسمة.²⁴ وفي حالات أقل شيوعاً، يمكن أن تحدث النسمة دون حدوث الصداع. هناك نوعان آخران هما **الشقيقة الفالجية** العائلية والفرادية، حيث يعاني المصاب بها من صداع نصفي مترافق بنسمة على شكل ضعف حركي شقي تقلد الحادث الوعائي الدماغي.⁵⁶ إذا كان أحد الأقارب يعاني من نفس الحالة، أطلق عليها صفة "العائلية"، وإلا فهي "فرادية".⁵⁶ هناك صنف آخر من الشقيقة هو **الشقيقة القاعدية**، حيث يرافق الصداع نسمة فيها أعراض دوار أو طنين في الأذنين أو عدد من الأعراض الأخرى ذات الصلة بجذع الدماغ ولكن دون وجود ضعف حركي.²⁹ كان يعتقد أن هذا النوع يحدث بسبب تشنجات الشريان القاعدي، وهو الشريان الذي يغذي جذع الدماغ.²⁹ **النسمة المستمرة بدون احتشاء** فهي استمرار النسمة لأكثر من أسبوع واحد بعد النوبة مع تصوير دماغي طبيعي.²⁴ **الاحتشاء الشقيقي Migrainous Infarction** وهو حدوث واحد أو أكثر من أعراض النسمة مع آفة إقفارية بالدماغ في المنطقة المناسبة التي تظهر من خلال التصوير، مع ظهورها خلال هجمة الصداع النصفي النموذجية مع النسمة.²⁴

العلاج:

عندما يتم وضع الشقيقة كتشخيص لدى المريض، يكون من المهم تقييم شدة المرض ودرجة العجز لديه. يشكل (مقياس تقييم عجز الشقيقة MIDAS) أداة جيدة وسهلة الاستخدام في هذا المجال.

تساؤلات مقياس تقييم عجز الشقيقة MIDAS

تعليمات : الرجاء الإجابة عن الأسئلة التالية عن كل الصداعات التي أصبت بها خلال الأشهر الثلاثة الأخيرة. اكتب صفراً في حال لم تقم بالفعل خلال الأشهر الثلاثة الأخيرة.

1- في كم يوماً خلال الأشهر الثلاثة الأخيرة تغيبت عن المدرسة أو العمل بسبب الصداع الذي أصبت به؟ يوم

2- كم يوماً خلال الأشهر الثلاثة الماضية انخفضت إنتاجيتك في العمل أو المدرسة إلى النصف أو أكثر بسبب الصداع (لا تشمل الأيام التي أحصيتها في السؤال الأول حيث تغيبت عن العمل أو المدرسة) يوم

3- في كم يوماً خلال الأشهر الثلاثة الأخيرة لم تقم بواجباتك المنزلية بسبب الصداع؟ يوم

4- كم يوماً خلال الأشهر الثلاثة الماضية تناقصت إنتاجيتك من ناحية واجباتك المنزلية إلى النصف أو أكثر بسبب الصداع (لا تشمل الأيام التي أحصيتها في السؤال الثالث حيث لم تقم بواجباتك المنزلية)؟ يوم

5- على مدى كم يوماً خلال الأشهر الثلاثة الأخيرة تغيبت عن نشاطات عائلية، اجتماعية، أو في وقت الفراغ بسبب الصداع؟ يوم

A- في كم يوماً خلال الأشهر الثلاثة الأخيرة أصبت بالصداع؟ (إذا أصبت بصداع استمر أكثر من يوم واحد، احص كلاً منها يوماً) يوم

B- على مقياس من 0-10، كم كانت شدة الألم وسطياً في هذه الصداعات؟ (حيث 0 = لا ألم على الإطلاق، و 10 = الألم في أسوأ حال يمكن أن يكون بها) يوم
(الأسئلة من 1-5 تستخدم لتحديد مقياس تقييم العجز في الشقيقة MIDAS).

الدرجة I __ عجز نادر أو في أدنى حالاته: 0-5

الدرجة II __ عجز نادر أو خفيف: 6-10

الدرجة III __ عجز متوسط: 11-20

الدرجة IV __ عجز شديد: >20

من Innovative Medical Research 1997

علاج الهجمة الحادة: تكون الأدوية فعالة أكثر إذا استعملت في بداية نوبة الصداع

النصفي.³⁷ إن الاستعمال الدائم للأدوية قد يؤدي إلى صداع ناتج عن الاستعمال المفرط للأدوية والذي يكون فيه الصداع أكثر حدة وأكثر تواتراً،²⁴ وقد يحدث هذا مع التريبتانات والإرغوتامين والمسكنات وخاصة المسكنات الناركوتية.²⁴ الجدول 4 يشمل أهم الأدوية المستخدمة في علاج نوبة الصداع الحادة.

الجدول 4

علاج الشقيقة الحادة	
الدواء	الجرعة
أسيتامينوفين، أسبرين، كافئين	مسكنات الألم البسيطة مضغوطتان أو كبسولتان كل 6 ساعات (الحد الأقصى 8 باليوم)
NSAIDs	
نابروكسين	220-550 مغ فموياً مرتين/اليوم
أيبوبروفين	400 مغ فموياً كل 3-4 ساعات
شادات السيروتونين 5-HT ₁	
الفموية إرغوتامين	مضغوظة واحدة تحت اللسان 2 مغ عند البدء وكل نصف ساعة (3 /اليوم أعظمية، 5 /الأسبوع)
ناراتريبتان	مضغوظة 2.5 مغ عند البدء، قد تكرر مرة بعد 4 ساعات
ريزاتريبتان	مضغوظة 5-10 مغ عند البدء؛ قد تكرر بعد ساعتين (30 مغ/يوم أعظمية)
سوماتريبتان	مضغوظة 50-100 مغ؛ قد تكرر بعد ساعتين (200 مغ/يوم أعظمية)
فروفاتريبتان	مضغوظة 2.5 مغ عند البدء، قد تكرر بعد 2 سا (5مغ/يوم أعظمية)
ألموتريبтан	مضغوظة 12.5 مغ عند البدء، قد تكرر بعد 2 سا (25مغ/يوم أعظمية)
إيليتريبتان	40 أو 80 مغ

زولميتريبتان

مضغوطة 2.5 مغ عند البدء، قد
تكرر بعد 2 سا (10 مغ/يوم
أعظمية)

الأنفية

ديهيدروإرغوتامين

تطبق البخة الأولى (0.5 مغ)،
متبوعة بالبخة الثانية خلال 15
دقيقة

سوماتريبتان

20-5 مغ بخ داخل الأنف كأربع
بخات كل منها 5 مغ أو بخة وحيدة
20 مغ (قد تكرر مرة بعد
ساعتين، بحيث لا تتجاوز الجرعة
40 مغ/يوم)

الوريدية وتحت الجلد

ديهيدروإرغوتامين

1 مغ وريدياً، عضلياً، تحت الجلد
عند البدء ومرة كل ساعة (أعظمية)
3 مغ/يوم، 6 مغ/أسبوع)

سوماتريبتان

6 مغ تحت الجلد عند البدء (قد
تكرر مرة واحدة بعد 1 سا لتبلغ
بشكل أعظمي جرعتين خلال
24 سا)

ضادات الدوبامين

الفموية

ميتوكلوبراميد

5-10 مغ/يوم

بروكلوربيرازين

1-25 مغ/يوم

الوريدية

كلوربرومازين

0.1 مغ/كغ وريدياً بسرعة 2
مغ/د؛ 35 مغ/يوم أعظمية

ميتوكلوبراميد

10 مغ وريدياً

بروكلوربيرازين

10 مغ وريدياً

الأفيونات

بوتورفانول أنفي

1 مغ

ملاحظة: مضادات الغثيان (مثل، دومبيريدون 10 مغ أو أودانسترون) أو منشطات الوظيفة المعوية (مثل، ميتوكلوبراميد 10 مغ) تكون مساعدات مفيدة في بعض الأحيان.

NSAIDs: الأدوية المضادة للالتهاب غير الستيروئيدية، 5-HT: 5-هيدروكسي تريبتامين.
Data from Marmura MJ, et al, Headache,5 and Worthington I, et al, Can J Neurol Sci.6*

العلاج الوقائي: ينصح بالعلاج الوقائي لدى الأشخاص الذين يعانون من صداع مستمر لأكثر من يومين في الأسبوع أو أكثر من 7 نوب بالشهر، والأشخاص الذين لا يتحملون الأدوية التي تستعمل لمعالجة النوبات الحادة، وأولئك الذين يعانون من نوبات حادة يصعب السيطرة عليها.⁵⁷ إن الهدف من الوقاية هو إنقاص معدل حدوث الصداع وتخفيف حدة ألمه ومدة حدوثه وزيادة فعالية العلاج المجهض للمرض.⁵⁸

تعد الأدوية التي تقي من الشقيقة فعالة إذا قللت من تواتر وشدة نوبات الصداع بنسبة لا تقل عن 50%،⁵⁹ حيث أن كلاً من الأميتريبتيلين والتوبيرامات وفالبروات الصوديوم والبروبرانولول تمتلك أعلى معدلات الأدلة التي تشير إلى إمكانية استعمالها كخيارات أولى للعلاج الوقائي.⁶⁰ وقد تم اكتشاف فائدة لحقن البوتوكس في حالات الشقيقة المزمنة.⁶¹ إن الوسائل الطبية مثل التنبيه العصبي هي وسائل مفيدة للوقاية من الشقيقة، خاصة في الحالات التي يمنع فيها استعمال الأدوية الشائعة المضادة للصداع النصفي أو في حالات الاستعمال المفرط للأدوية.⁶² تستعمل طريقة التنبيه العصبي بواسطة المنبه القابل للزرع الذي يشبه الناظم القلبي، ويلجأ إلى هذه الطريقة

لعلاج الصداع النصفي المعند المزمن، وقد جاءت نتائج الحالات العسرة التي استعمل فيها هذا الجهاز مشجعة.⁶³ وقد حصل جهاز التحفيز العصبي الكهربائي عبر الجلد موافقة الاستخدام في الولايات المتحدة للوقاية من الشقيقة.⁶⁴



Dr Pierre Rigaux, the inventor of Cefaly, shows how it is worn.
ST PHOTO: BENJAMIN NG

<https://bipolarnews.org/?tag=neurostimulation>

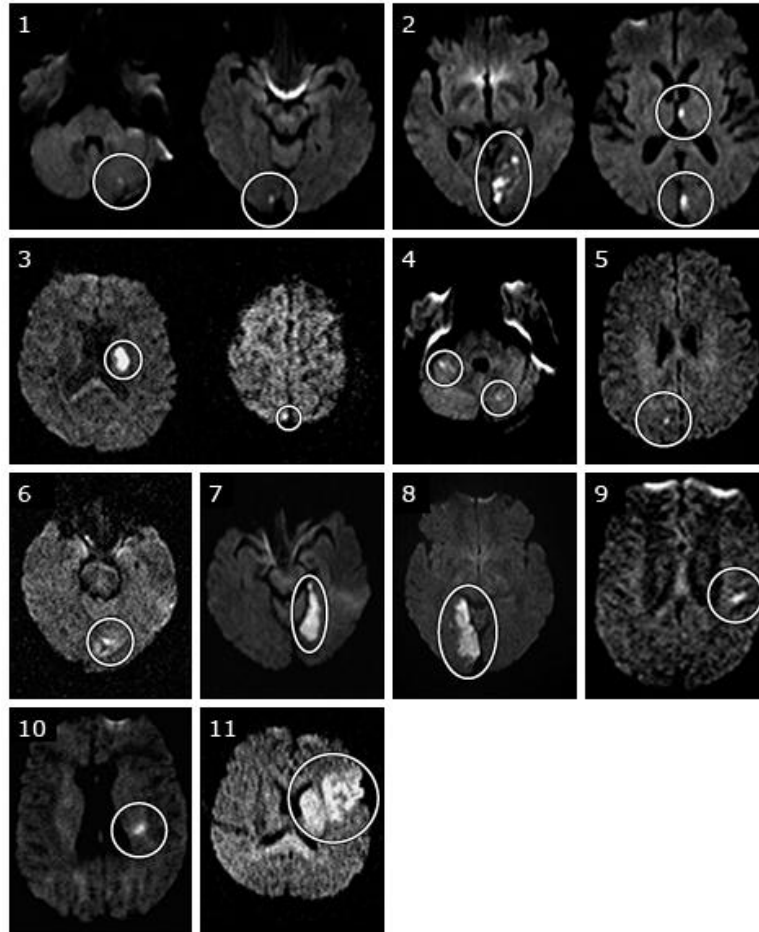
الشقيقة والاحتشاء:

أثبتت الدراسات أن الشقيقة تشكل أحد عوامل الخطورة للإصابة بالسكتة الدماغية ونقص التروية القلبية.⁶⁵ حيث أن الشقيقة المترافقة مع نسمة ضاعفت حدوث الاحتشاءات على حساب الدوران الخلفي 14 ضعف.⁶⁶ وتزداد الخطورة لدى الشابات البالغات اللواتي يستخدمن وسائل منع الحمل الهرمونية والمدخنات.⁶⁵ وقد يمنع العلاج الوقائي للشقيقة السكتات الدماغية المرتبطة بها.⁶⁷ وجد الباحثون في دراسة فرنسية أن نسبة شيوع الشقيقة عند مرضى الاحتشاءات الدماغية كان ضعف نسبة شيوعها عند عينة من الشواهد.⁶⁸ وفي دراسة أوروبية أخرى وجد أن نسبة شيوع الشقيقة كانت 25% عند مرضى النوبات بكافة أشكالها مقارنةً بـ 13% عند الشواهد.⁶⁹ توصلت دراسة أخرى إلى أن الاحتشاءات المحرصة بفعل الشقيقة *migrainous infarction* شكلت 13.7% من الاحتشاءات عند البالغين الصغار في السن.⁷⁰ جاءت الأدلة على أن الشقيقة عامل خطر مستقل للحوادث الوعائية من *meta-analysis* ضمت 25 دراسة تم نشرها في كانون الثاني 2009.⁷¹

كما أوجدت عدة دراسات، أكبرها الدراسة الألمانية **CAMERA** التي ضمت 161 مريض شقيقة مع نسمة و 134 مريض شقيقة دون نسمة و 140 شاهد، أن مرضى الشقيقة هم عرضة أكثر لحدوث بؤر شبيهة بالإقفار في تصوير الرنين المغناطيسي، وخاصةً على حساب الدوران الخلفي.⁷² أما عن الآلية المقترحة لحدوث النوبة الإقفارية عند مرضى الشقيقة فهناك عدة نقاط متهمة بذلك منها:

- التشنج الوعائي وتغيرات الإرواء الدماغية.⁷³
- التنشيط القشري المنتشر المطول.⁷⁴
- زيادة قابلية الصفائح للتجمع والتكدس.⁷⁵
- تغيرات في البطانة الوعائية.⁷⁶
- تحرير ببتيديات مقبضة للأوعية وعوامل ماقبل تخثرية.⁷⁷
- زيادة استثنائية العصبونات.⁷⁸

- حدوث رجفان أذيني نتيجة اضطراب الجملة الذاتية المرافق للشقيقة.⁷⁹
- طفرات جينية كطفرة ال **MTHFR C677T**, المنتشرة عند مرضى الشقيقة مع نسمة بشكل أكبر, تزيد من مستويات الهوموسستئين وبالتالي من خطر النشبات الإقفارية.⁸⁰



Diffusion-weighted imaging lesion patterns of 11 patients with migrainous infarction. Patients 1 through 4 have multiple small lesions, patients 5 through 8 have isolated lesions in the posterior circulation territory, and patients 9 through 11 have isolated lesions in the middle cerebral artery territory.

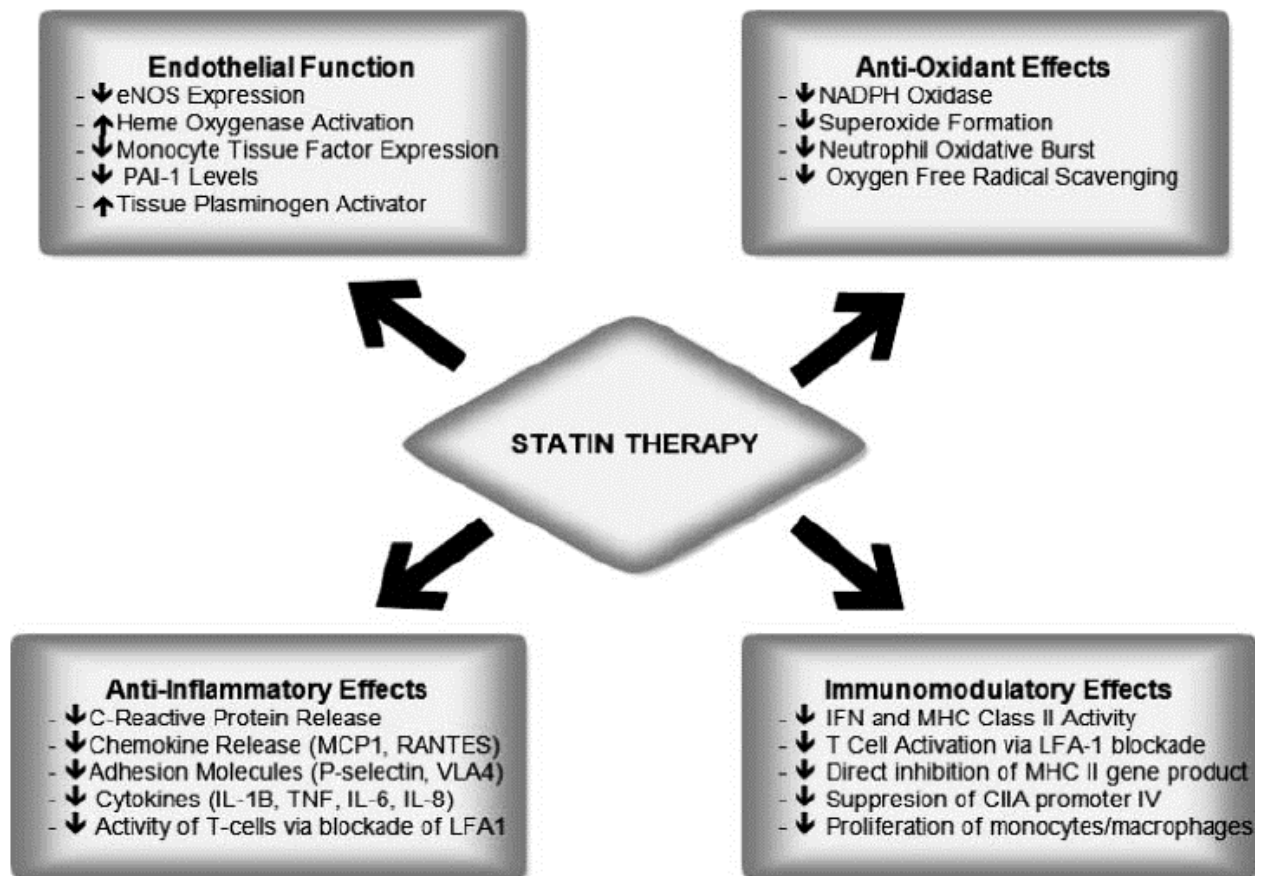
Reproduced with permission from: Wolf ME, Szabo K, Griebel M, et al. Clinical and MRI characteristics of acute migrainous infarction. *Neurology* 2011; 76:1911. Copyright © 2011 Lippincott Williams & Wilkins.

لذلك كانت توصيات منظمة الصحة العالمية لدى النساء المصابات بالشقيقة وخاصةً مع نسمة بالتوقف عن التدخين وضبط كافة عوامل الخطورة المؤهبة للاحتشاءات ومحاولة استخدام وسائل أخرى لتجنب الحمل بديلة عن المانعات الهرمونية.⁸¹

كما قام عدد من الباحثين من "جامعة جون هوبكينز" الأمريكية بمراجعة 21 دراسة مختلفة في هذا الصدد، شملت 622381 شخصاً من الجنسين، تراوحت أعمارهم بين سن 18 عاماً إلى 70 عاماً، في أوروبا وأمريكا الشمالية. وجد الفريق العلمي أن الأشخاص الذين يعانون من الشقيقة معرضون 2.3 مرة أكثر لخطر الإصابة بالسكتة الدماغية الإقفارية ischemic stroke، علماً أن النساء هن الأكثر عرضة للإصابة، حسب الدراسة التي تم طرحها في الاجتماع السنوي "الجمعية أمراض القلب الأمريكية".⁸²

وفي دراسة أخرى، شارك فيها باحثون من كل من الولايات المتحدة والدنمارك وألمانيا، راجعوا سجلات نحو 125 ألف مريض خضعوا لعمليات جراحية في مستشفى ماساتشوستس العام ومستشفين جامعيين آخرين ما بين عامي 2007 و2014. من بين هؤلاء المرضى، عانى 771 شخصاً، أو ما يوازي 0.6 في المئة، من سكتة دماغية خلال ثلاثين يوماً بعد إجراء العملية الجراحية، وكان 11.5% (89 مريض) من بين 771 الذين أصيبوا بسكتة دماغية لديهم تاريخ مرضي مع الشقيقة.⁸³ وتوصل الباحثون إلى أن خطر الإصابة بسكتة دماغية هو 2.4 من بين كل ألف شخص يخضع لعملية جراحية، بينما ارتفع ذلك الرقم إلى 4.3 من بين كل ألف شخص ممن يخضعون لعملية جراحية ولهم تاريخ مرضي مع الشقيقة، وكانت الخطورة أكبر بالنسبة لأولئك، الذين يعانون الصداع النصفي مع نسمة.⁸³

قامت 3 دراسات بتقييم فعالية استخدام الستاتينات عند مرضى الشقيقة بتخفيف الهجمات وتخفيف حدة الصداع، حيث يملك الستاتين (مثبط 8-هيدروكسي - 8-ميثيل غلوتاريل كوانزيم A ريدكتاز) تأثير خافض للكوليسترول ويستخدم بشكل واسع في الوقاية الأولية والثانوية من السكتة الدماغية والداء القلبي الإقفاري، بالإضافة لوجود تأثيرات أخرى قد تكون هي المسؤولة عن تخفيف هجمات الشقيقة. من هذه التأثيرات: تحسين وظيفة البطانة الوعائية، ومطاوعة الجدر الوعائية، كما أنه يقلل الوسائط الالتهابية وما ينجم عنها من تجمع للصفائح.⁸⁴



يوجد عدة تركيبات دوائية من الستاتينات منها الأتورفاستاتين، الـروزوفاستاتين، الـسيمفاستاتين، بيتافاستاتين، وبرافاستاتين.

في دراسة⁸⁴ Medeiros FL, et al التي تم فيها دراسة 54 مريضة شقيقة في البرازيل وجدوا أن الـسيمفاستاتين بجرعة 20مغ يومياً لم يكن أقل فعالية من البروبرانولول بجرعة 60 مغ في تخفيف هجمات الصداع خلال فترة الدراسة التي امتدت على 90 يوم.

وفي دراسة أجريت في جامعة هارفرد الأميركية⁸⁵ Buettner, et al عام 2015 وكانت دراسة مقطعية مستعرضة على 6000 مريض وجدوا أن مرضى الشقيقة الذين تناولوا الستاتين في مرحلة من مراحل حياتهم خفت هجمات الصداع لديهم، فقام نفس الفريق بإجراء دراسة تجريبية معشاة

ثنائية التعمية على 57 مريض، وجدوا أن استخدام الستاتين أنقص من عدد أيام الصداع ومن استخدام الأدوية المجهضة للنوبة.⁸⁶

وفي عام 2016 تم نشر مقالة على موقع **MEDSCAPE** العالمي، تم فيها اقتراح إجراء دراسات تجريبية أكثر عن فعالية الستاتين في الوقاية من هجمات الشقيقة، واقتراح إضافة الستاتين في حال فشل أدوية الخط الأول في ضبط الهجمات.⁸⁷



القسم العملي

الفرضية البحثية:

إضافة السيمفاستاتين لمرضى الشقيقة قد يؤدي إلى تخفيف تواتر الهجمات وشدها، وتقليل جرعة الأмитريبتلين المعطاة للمرضى.

السؤال البحثي:

في هذه الدراسة تمت الإجابة عن السؤال التالي: هل هناك فعالية للسيمفاستاتين عند إعطائه لمرضى الشقيقة في تخفيف تواتر الهجمات وشدها؟ وهل هناك علاقة بين وجود أعراض النسمة قبل حدوث الصداع بالاستجابة على السيمفاستاتين؟

أهداف الدراسة:

الهدف الأولي: دراسة فعالية الستاتينات كعلاج وقائي للشقيقة، يباعد بين الهجمات و يخفف من شدتها.

الأهداف الثانوية:

- 1- دراسة العلاقة بين وجود أعراض النسمة قبل حدوث الصداع أو عدم وجودها، مع الاستجابة على الستاتين.
- 2- مقارنة جرعة الأмитريبتلين المأخوذة بين المجموعة المضاف لها الستاتين والمجموعة التي لم يضاف لها الستاتين.
- 3- دراسة علاقة مشعر كتلة الجسم BMI مع الشقيقة، وشدها ووجود النسمة قبلها أو لا. وعلاقة BMI مع الاستجابة على الستاتين.

المواد وطرائق الدراسة:

نمط الدراسة: دراسة تداخلية Interventional study.

مكان الدراسة: مستشفى المواساة الجامعي ومستشفى الأسد الجامعي في دمشق.

زمن الدراسة: استمرت الدراسة لمدة سنة بين أيار 2018 وحتى نهاية شهر نيسان 2019.

معايير الاستبعاد:

- 1- المرضى الموضوعون سابقاً على الستاتين لسبب آخر.
- 2- المرضى الذي في سوابقهم أي أذية دماغية قد تكون سبب بحدوث الصداع وتعنيده على العلاج.
- 3- المرضى أصغر من 18 سنة.
- 4- المرضى الذي لديهم أي مضاد استطباب لتناول أحد أدوية الدراسة (الأم تريبتلين والستاتين).

معايير الاشتمال:

مرضى الشقيقة فوق عمر 18 سنة، مع أو بدون نسمة، من هم استطباب للعلاج الوقائي.

حجم العينة:

حسب إحصائيات المستشفيات لعدد المرضى المراجعين من أجل صداع الشقيقة، وبعد استخدام اختبارات بيرسون، تم أخذ عينة مؤلفة من 105 مريض بفاصلة ثقة 95% CI.

مراحل العمل:

تم أخذ كل المرضى الذين راجعو العيادة العصبية في مستشفى المواساة الجامعي والأسد الجامعي بشكاية صداع يتمشى مع صداع الشقيقة حسب معايير جمعية الصداع الدولية،² ومن هم استطباب للعلاج الوقائي.

تم استجوابهم عن وجود أعراض النسمة قبل الصداع وتصنيفهم إلى مرضى بدون نسمة ومرضى مع نسمة.

وتم جمع المعلومات التالية عن المرضى: العمر، السوابق المرضية، السوابق الدوائية بشكل مفصل.

تم توزيع المرضى عشوائياً إلى مجموعتين:

- أ. المجموعة الأولى: تلقت العلاج بالأميتريبتلين بالجرعة الموصى بها (10-100) مغ يومياً لمدة 90 يوم.
 - ب. المجموعة الثانية: تلقت العلاج بالأميتريبتلين بالجرعة الموصى بها (10-100) مغ يومياً مع سيمفاستاتين بجرعة 20 مغ يومياً لمدة 90 يوم.
- تم تقييم معدل شدة الصداع قبل و بعد العلاج حسب MIDAS Questionnaire:

- 1- كم يوم تغيبت على العمل خلال ال 3 أشهر السابقة بسبب الصداع؟
 - 2- كم يوم في الثلاثة أشهر الماضية انخفضت نسبة الإنتاجية في العمل أكثر من 50% بسبب الصداع؟
 - 3- كم يوم في الثلاثة أشهر الماضية لم تنجز الأعمال المنزلية بسبب الصداع؟
 - 4- كم يوم في الثلاثة أشهر الماضية انخفضت نسبة الإنتاجية في الأعمال المنزلية أكثر من 50% بسبب الصداع؟
 - 5- ما هو معدل الألم من 0-10 لنوبات الصداع الحاصلة خلال الثلاثة أشهر الماضية؟
- ثم يتم تصنيف المرضى إلى :

- درجة أولى : عجز وظيفي خفيف جداً عندما يأخذ المريض 0-5.
- درجة ثانية : عجز وظيفي خفيف عندما يأخذ المريض 6-10.
- درجة ثالثة : عجز وظيفي معتدل عندما يأخذ المريض 11-20.
- درجة رابعة : عجز وظيفي شديد عندما يأخذ المريض < 20.

الدراسة الإحصائية:

تمت الاستفادة من برنامج الحزمة الإحصائية للعلوم الاجتماعية SPSS-25 في تحليل البيانات التي جمعت وتم استخدام العديد من الأساليب الإحصائية:

1. الإحصاء الوصفي: يتمثل في دراسة استطلاعية وحساب النسب المئوية لمتغيرات الدراسة الوصفية وإضافة أشكال بيانية لإغناء النتائج.

2. الإحصاء التحليلي (الاستدلالي):

- اختبار الاستقلال Chi Square لدراسة فيما إذا وجدت علاقة بين متغيرين وصفيين وذلك من خلال تطبيق إحصائية كاي تربيع.
- اختبار t ستودينت (T - Student) للمقارنة بين متوسطي عينتين مستقلتين مسحوبتين من مجتمعين طبيعيين.
- معامل الارتباط بيرسون (pearson) لدراسة العلاقة بين متغيرين كميين.

النتائج المتوقعة:

من المتوقع تحديد مدى فعالية الستاتينات في الوقاية من هجمات الشقيقة، وعلاقة الاستجابة على الستاتين بوجود أعراض النسمة أو عدم وجودها.

الموافقة المستنيرة:

تم الحصول على موافقة مستنيرة من جميع المرضى الذين شاركوا بالدراسة، تم إرفاق صيغة الموافقة المستنيرة والاستبيان.

الموافقة المستتيرة

نحن بصدد إجراء بحث علمي لدراسة فعالية الستاتين في الوقاية من هجمات الشقيقة في مستشفى المواساة الجامعي ومستشفى الأسد الجامعي بدمشق.

ندعوكم للمشاركة في هذا البحث، ولكم مطلق الحرية في قبول أو رفض ذلك.

لكن قبل اتخاذ قراركم نرجو منكم قراءة المعلومات التالية:

- سيتم الاطلاع على معلومات من ملفكم الطبي من قبل الأطباء والباحثين المشاركين في هذه الدراسة وذلك بعلم إدارة المشفى.

- لن يتم نشر أية معلومات متعلقة بكم ذات طابع شخصي.

- في حال الموافقة على الدخول في الدراسة سيتم متابعة حالتكم واستخدام المعلومات الموجودة في الملف الطبي ضمن الدراسة أو سؤالكم عن بعض المعلومات إن لم تكون واردة في الملف.

- إن عدم الموافقة على الدخول في الدراسة لن يؤثر على تدبير المرض، وسيتم اعتماد الخطة العلاجية المتبعة تقليدياً في المشفى.

لقد قرأت المعلومات الواردة أعلاه وكانت لدي الفرصة لأطرح الأسئلة وحصلت على إجابات مقنعة لذلك أعلن موافقتي على الدخول في الدراسة.

الاستبيان

اسم المريض :

رقم السجل الطبي :

رقم الهاتف :

تاريخ الدخول :

صفات المريض

الجنس :

العمر :

BMI ؟

صفات الصداع

عدد هجمات الصداع في الشهر :

مشعر ميداس عند الزيارة الأولى :

هل يوجد أعراض النسمة قبل بدء الصداع؟

السوابق المرضية و الدوائية

التدخين ؟

إمراضيات أخرى ؟

أدوية حالية ليست لها علاقة بالشقيقة؟

أدوية حالية وقائية للشقيقة؟

أدوية مجهزة للنوبة؟ و عدد أيام التي يحتاج المريض لها في الشهر؟

أدوية سابقة وقائية للشقيقة؟

النتائج:

الجزء الأول: دراسة استطلاعية لمتغيرات الدراسة:

يهدف هذا الجزء من التحليل إلى عرض نتائج الدراسة من خلال تحديد النسب المئوية لكل

متغير وتم تلخيص النتائج فيما يلي:

تألفت العينة من 105 مرضى من مراجعي مشفى الأسد الجامعي والمواساة الجامعي بدمشق خلال الفترة بين أيار 2018 وحتى نيسان 2019، وقد تراوحت أعمارهم بين 18 سنة و 65 سنة. تم تقسيمهم على مجموعتين (مجموعة عولجت بالأمتربتلين ومجموعة عولجت بالأمتربتلين والسيمفاستاتين بعد التأكد من تحاليل مخبرية طبيعية لخمائر الكبد والكرياتين كيناز (CK) وكان توزع المرضى كما يلي:

1. توزع المرضى على مجموعتي الدراسة:

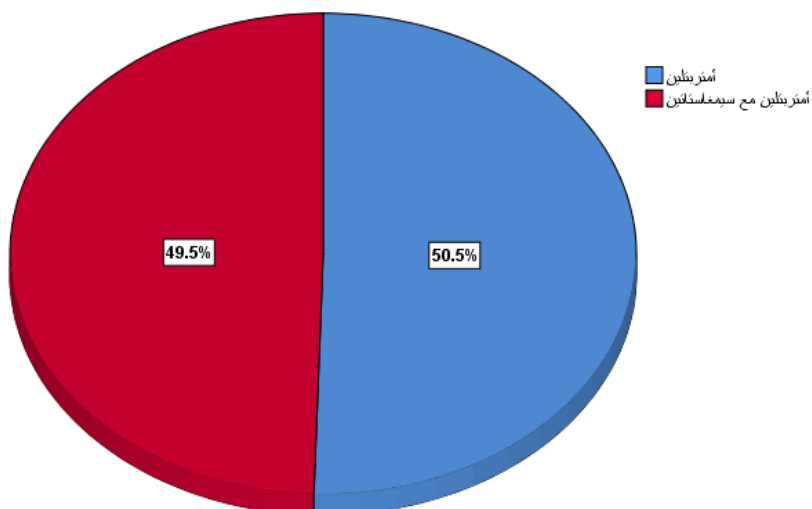
الجدول (1)

توزع المرضى على مجموعتي الدراسة

		N	%
المجموعة	أمتربتلين	53	50.5
	سيمفاستاتين مع أمتربتلين	52	49.5
	المجموع	105	100

الشكل (1)

الرسم البياني لتوزيع المرضى على مجموعتي الدراسة
مجموعي المرضى



2. توزيع عينة الدراسة حسب جنس المرضى:

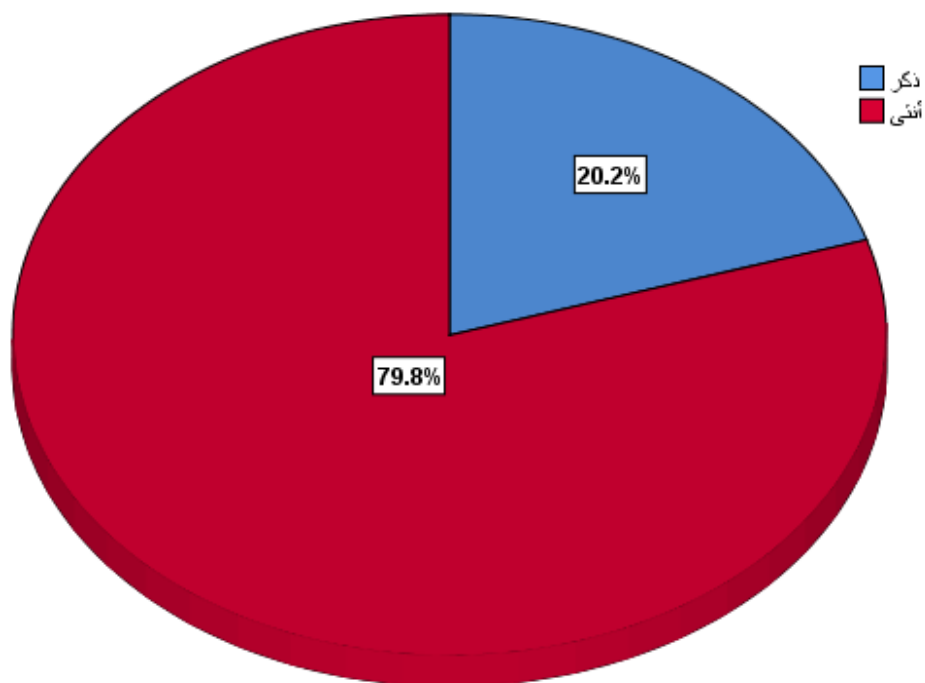
الجدول (2)

توزيع عينة الدراسة حسب الجنس

		N	%
الجنس	ذكر	22	21
	أنثى	83	79
	المجموع	105	100

الشكل (2)

الرسم البياني لتوزيع عينة الدراسة حسب الجنس



3. توزيع عينة الدراسة حسب الجنس في كل مجموعة:

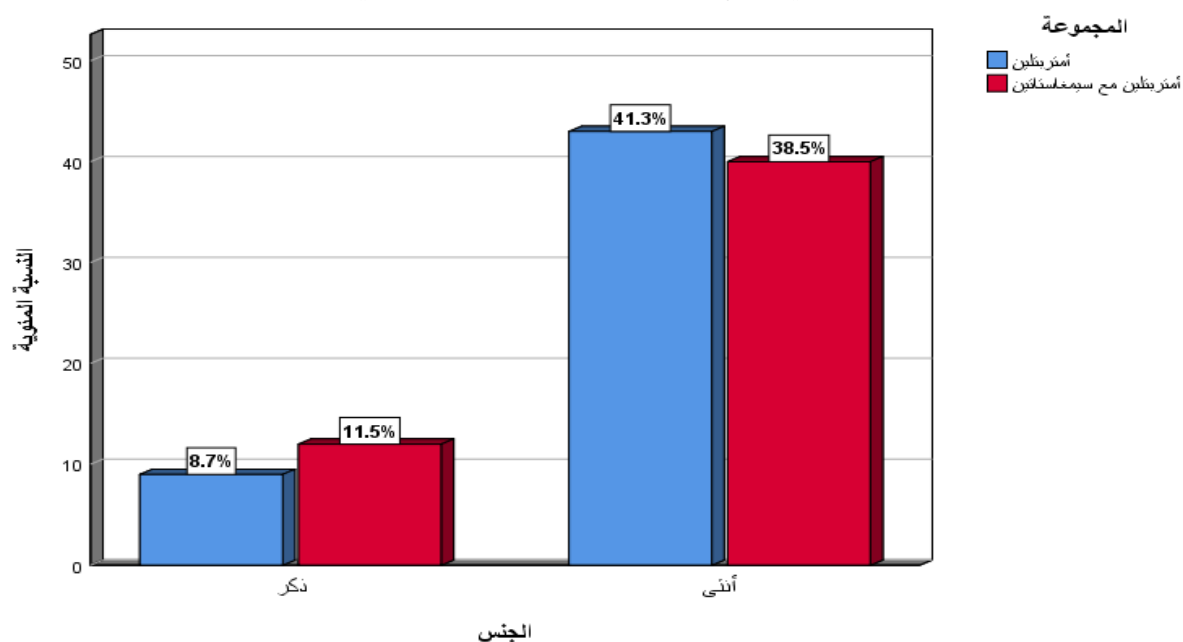
الجدول (3)

الجنس في كل مجموعة توزيع عينة الدراسة حسب

المجموعة * الجنس					
			المجموعة		المجموع
			أمتريتين	أمتريتين مع سيمفاستاتين	
الجنس	ذكر	N	10	12	22
		%	9.5%	11.5%	21 %
	أنثى	N	43	40	83
		%	41%	38%	79 %
المجموع		N	53	52	105
		%	49.5%	50.5%	100.0%

الشكل (3)

الرسم البياني لتوزيع عينة الدراسة حسب الجنس في كل مجموعة



4. الإحصاءات الوصفية لأعمار عينة الدراسة في مجموعة المرضى كاملة وفي كل مجموعة

(مرضى الأمتريبتلين ومرضى الأمتريبتلين مع السيمفاستاتين):

بلغ متوسط أعمار عينة المرضى كاملة 34 سنة وبانحراف معياري 9.7 سنة وتراوح أعمارهم بين 17 و 65 سنة وبقيمة وسطية قدرها 34 درجة، وهكذا يتم تفسير الإحصاءات الوصفية أعمار مجموعتي المرضى.

جدول (4)

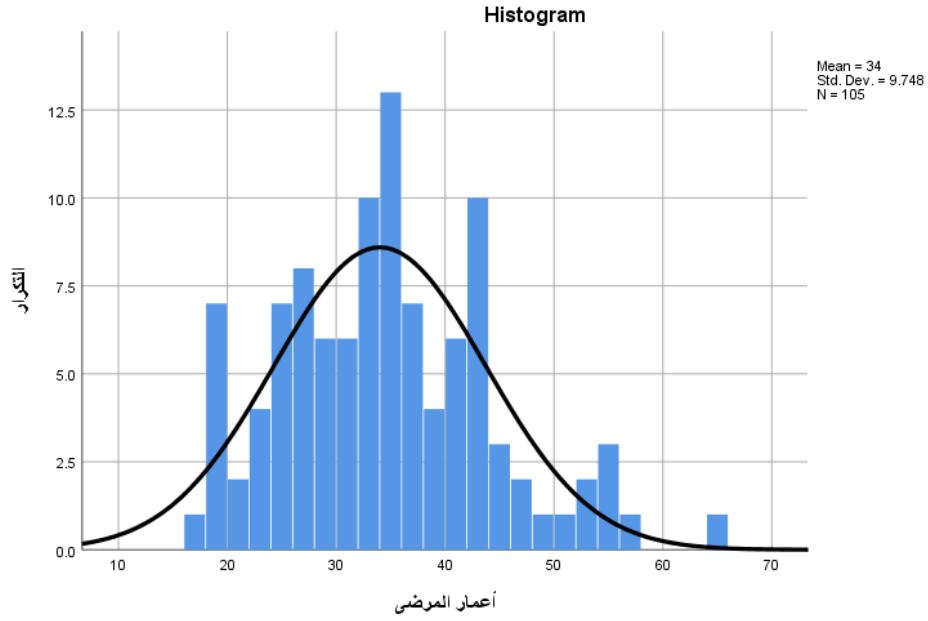
الإحصاءات الوصفية لأعمار مرضى عينة الدراسة

Statistics							
	N		Mean	Median	Std. Deviation	Minimum	Maximum
	Valid	Missing					
مجموعة مرضى الأمتريبتلين	53	0	31.9	32	10.5	17	57
مجموعة مرضى الأمتريبتلين مع السيمفاستاتين	52	0	36.1	35	8.5	18	65
مجموعة المرضى كاملة	105	0	34	34	9.7	17	65

الرسوم البيانية (المدرج التكراري) لتوزيع أعمار مرضى عينة الدراسة:

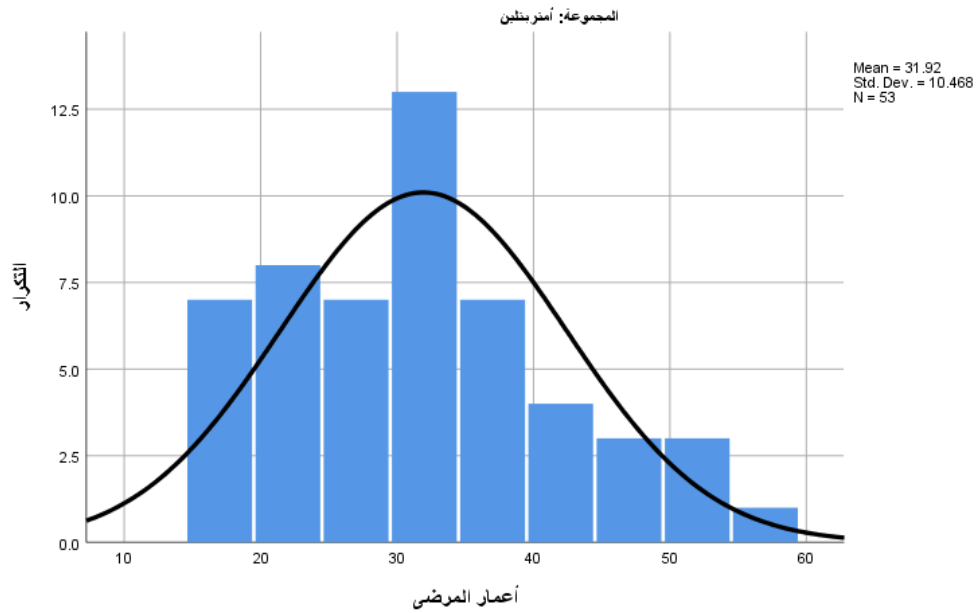
شكل (4)

المدرج التكراري لأعمار مرضى عينة الدراسة



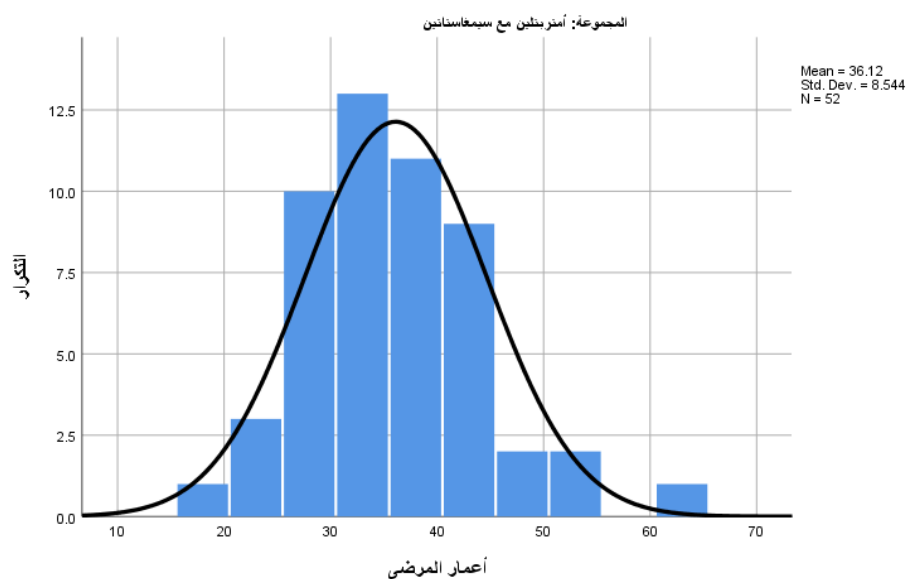
شكل (5)

المدرج التكراري لأعمار مجموعة مرضى الأمتريتين



شكل (6)

المدرج التكراري لأعمار مجموعة مرضى الأمتريتين مع السيمفاستاتين



5. توزيع عينة الدراسة حسب وجود قصة عائلية وتقسيمهم بكل مجموعة:

الجدول (5)

توزيع عينة الدراسة حسب ترافق قصة عائلية

		N	%
قصة عائلية	لا	54	51.4
	إيجابية	51	48.6
	المجموع	105	100

الجدول (6)

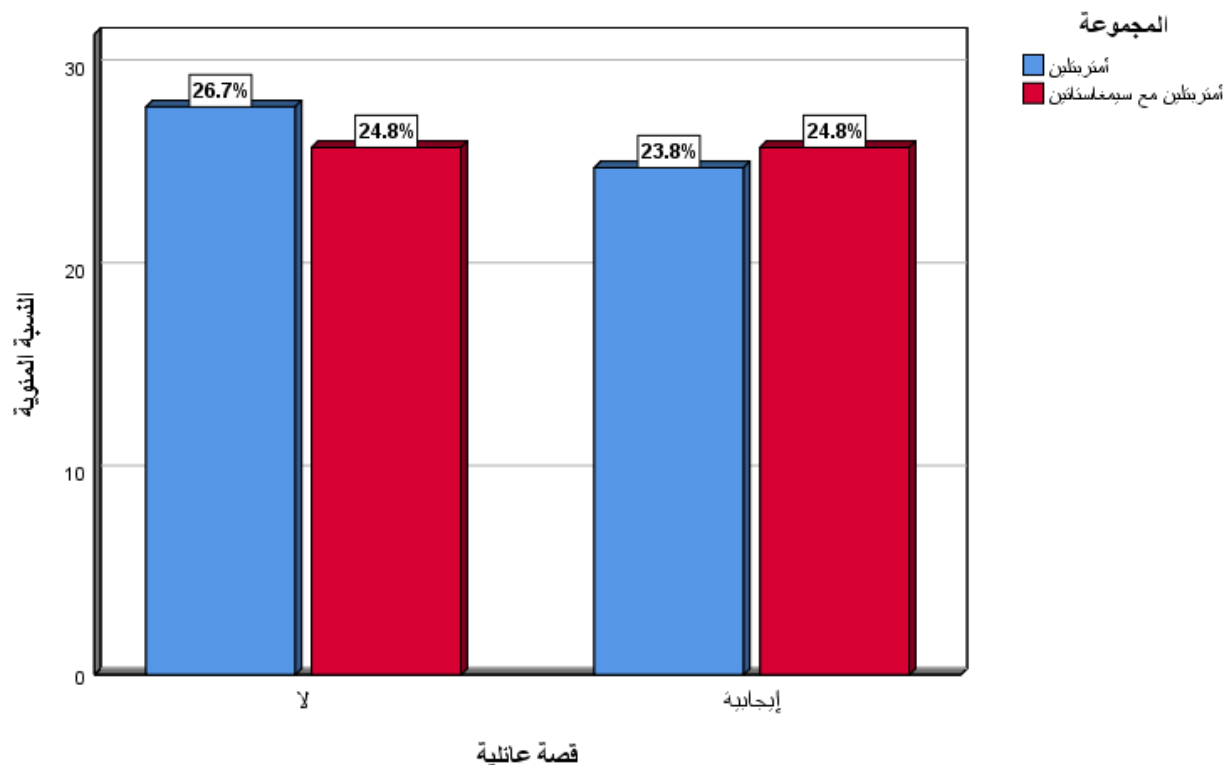
توزيع عينة الدراسة حسب ترافق قصة عائلية في كل مجموعة

قصة عائلية * المجموعة					
			المجموعة		المجموع
			أمتريتين	أمتريتين مع سيمفاستاتين	
قصة عائلية	لا	N	28	26	54
		%	26.7%	24.8%	51.4%
	إيجابية	N	25	26	51
		%	23.8%	24.8%	48.6%

المجموع	N	53	52	105
	%	50.5%	49.5%	100.0%

الشكل (7)

الرسم البياني لتوزيع عينة الدراسة حسب ترافق قصة عائلية في كل مجموعة



5. توزيع عينة الدراسة حسب وجود قصة تدخين وتقسيمهم في كل مجموعة:

الجدول (7)

توزيع عينة الدراسة حسب ترافق التدخين

		N	%
تدخين	لا	83	79
	نعم	22	21
	المجموع	105	100

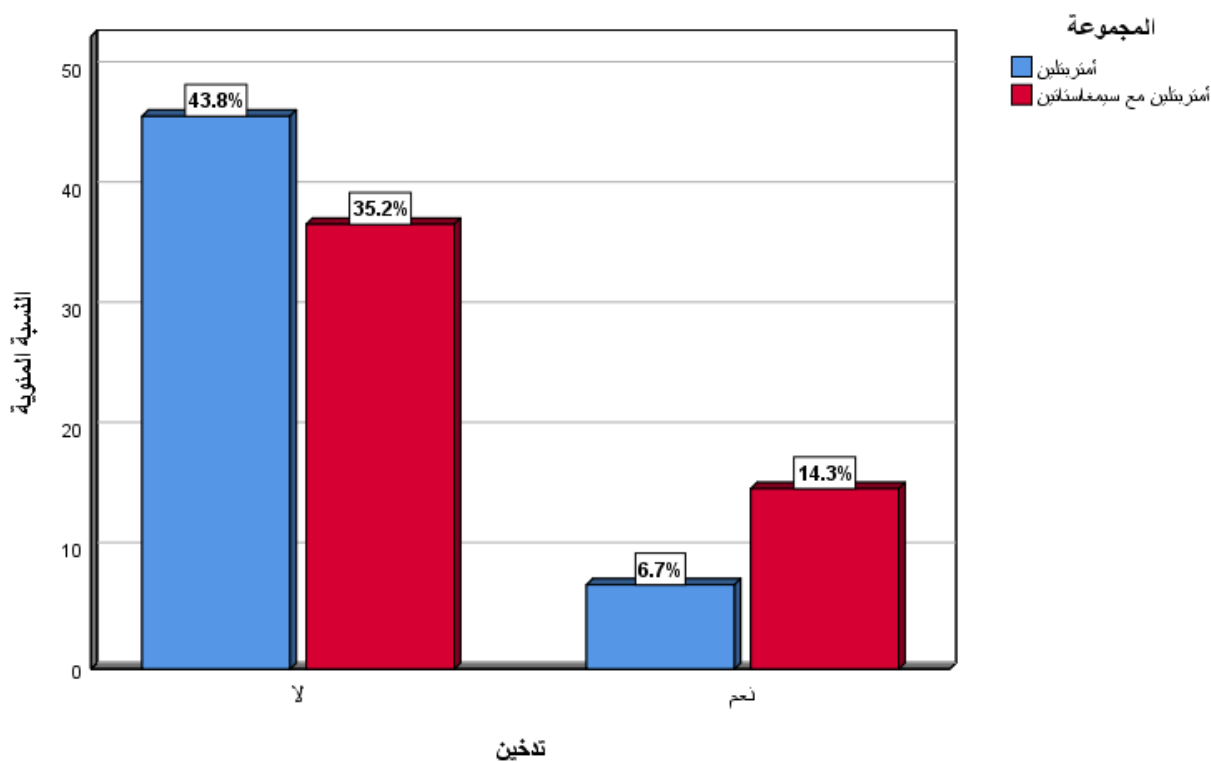
الجدول (8)

توزع عينة الدراسة حسب ترافق التدخين في كل مجموعة

تدخين * المجموعة					
			المجموعة		المجموع
			أمتريتلين مع سيمفاستاتين	أمتريتلين	
تدخين	لا	N	46	37	83
		%	43.8%	35.2%	79.0%
	نعم	N	7	15	22
		%	6.7%	14.3%	21.0%
المجموع		N	53	52	105
		%	50.5%	49.5%	100.0%

الشكل (8)

الرسم البياني لتوزع عينة الدراسة حسب ترافق التدخين في كل مجموعة



6. توزع عينة الدراسة حسب وجود أعراض النسمة وتوزيعهم على مجموعتي الدراسة:

الجدول (9)

توزع عينة الدراسة حسب وجود أعراض النسمة

		N	%
نسمة	لا	75	71.4
	نعم	30	28.6
	المجموع	105	100

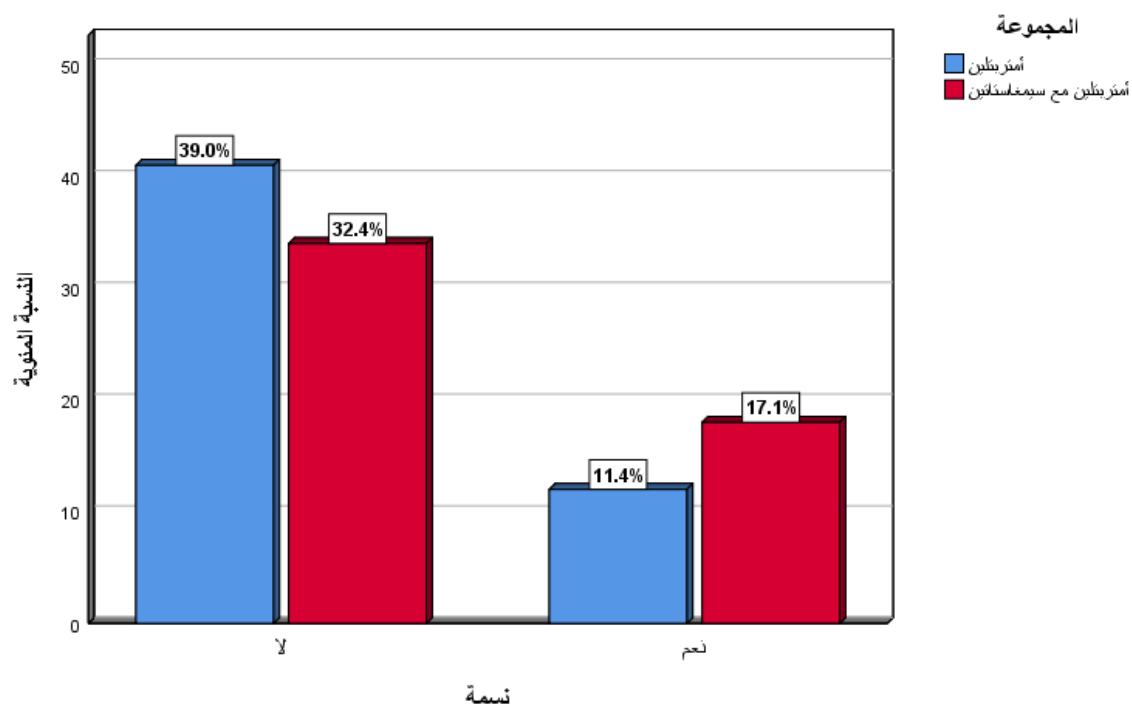
الجدول (10)

توزع عينة الدراسة حسب ترافق النسمة في كل مجموعة

المجموعة * نسمة					
			المجموعة		المجموع
			أمتريتين	أمتريتين مع سيمفاستاتين	
نسمة	لا	N	41	34	75
		%	39.0%	32.4%	71.4%
	نعم	N	12	18	30
		%	11.4%	17.1%	28.6%
المجموع		N	53	52	105
		%	50.5%	49.5%	100.0%

الشكل (9)

الرسم البياني لتوزيع عينة الدراسة حسب ترافق النسمة في كل مجموعة



7. توزيع عينة الدراسة حسب تصنيف مشعر كتلة الجسم BMI:

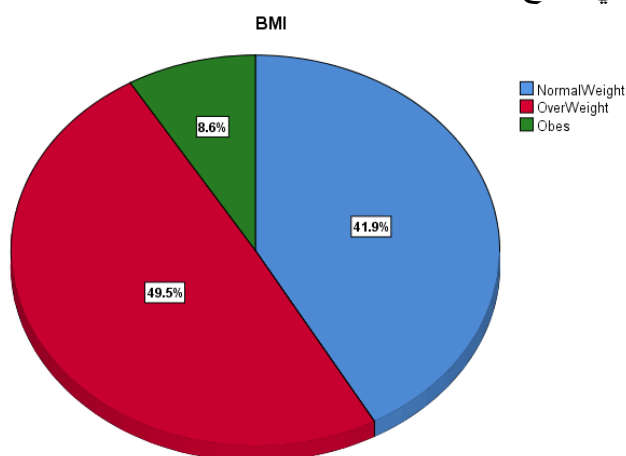
الجدول (11)

توزيع عينة الدراسة حسب تصنيف مشعر كتلة الجسم

		N	%
BMI	Normal Weight	44	41.9
	Over Weight	52	49.5
	Obesity	9	8.6
	المجموع	105	100

الشكل (10)

الرسم البياني لتوزيع عينة الدراسة حسب تصنيف مؤشر كتلة الجسم BMI



نرى من هذا الجدول أن نسبة انتشار الشقيقة لدى زائدي الوزن والبدنيين أكثر من ذوي الوزن الطبيعي في عينة الدراسة.

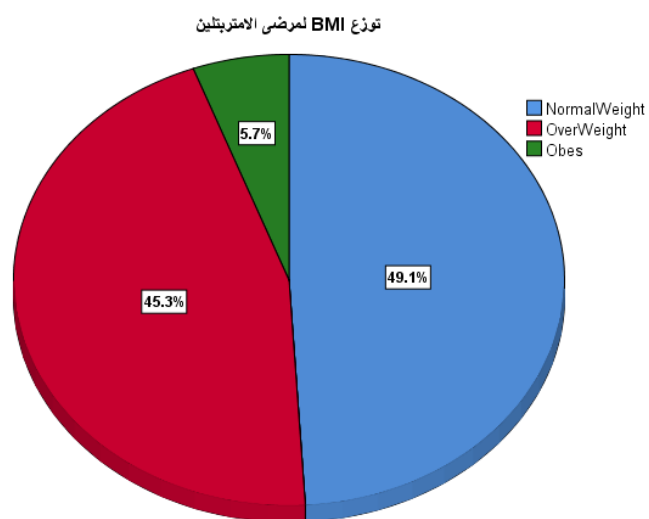
الجدول (12)

توزيع عينة الدراسة حسب تصنيف مؤشر كتلة الجسم BMI في مجموعتي الدراسة

	المجموعة	N	%
BMI	أمتربتلين	Normal Weight	26
		Over Weight	24
		Obes	3
		Total	53
	أمتربتلين مع سيمفاستاتين	Normal Weight	18
		Over Weight	28
		Obes	6
		Total	52

الشكل (11)

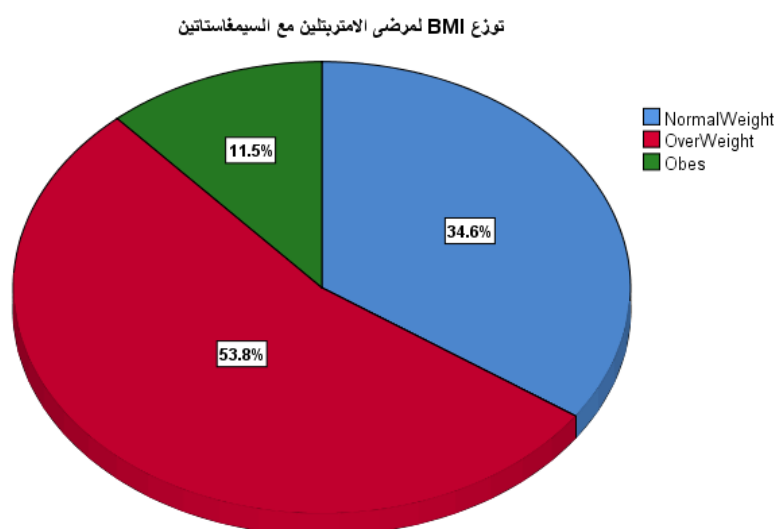
الرسم البياني لتوزيع عينة الدراسة حسب تصنيف مؤشر كتلة الجسم BMI في مجموعة مرضى الامتريبتلين



الشكل (12)

الرسم البياني لتوزيع عينة الدراسة حسب تصنيف مؤشر كتلة الجسم BMI في مجموعة مرضى الامتريبتلين

مع سيمفاستاتين



الجزء الثاني: دراسة العلاقات:

1- دراسة العلاقة بين تصنيف مشعر BMI ومشعر الميلاس قبل العلاج عند جميع مرضى عينة الدراسة:

لدراسة العلاقة السابقة تم استخدام اختبار كاي تربيع للاستقلال (Chi-Square) من خلال تطبيق إحصائية (Chi-Square) وتم حساب النسب المئوية المناسبة وكانت النتائج موضحة فيما يلي:

جدول (13)

جدول التقاطعات لتوزع المرضى حسب تصنيف BMI ومشعر الميلاس قبل العلاج

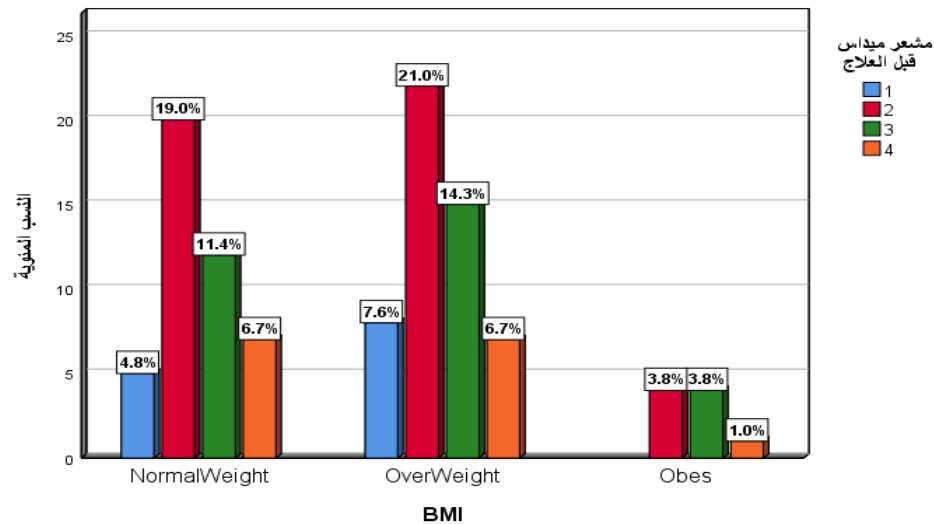
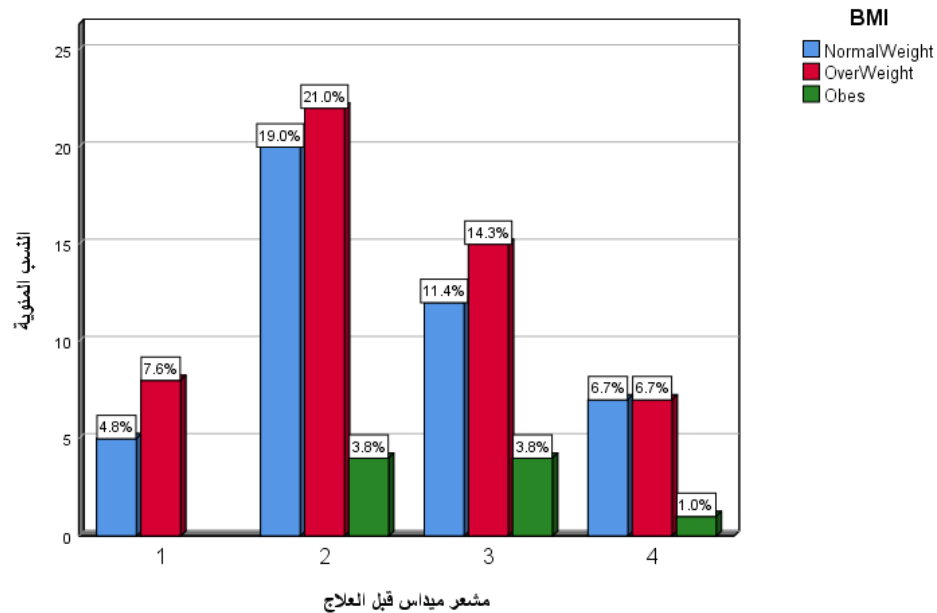
مشعر مிடاس قبل العلاج * BMI						
			BMI			المجموع
			Normal Weight	Over Weight	Obes	
مشعر مிடاس قبل العلاج	1	التكرار	5	8	0	13
		%من مشعر مிடاس قبل العلاج	38.5%	61.5%	0.0%	100.0%
		BMI من %	11.4%	15.4%	0.0%	12.4%
		% من المجموع	4.8%	7.6%	0.0%	12.4%
	2	التكرار	20	22	4	46
		%من مشعر مிடاس قبل العلاج	43.5%	47.8%	8.7%	100.0%
		BMI من %	45.5%	42.3%	44.4%	43.8%
		% من المجموع	19.0%	21.0%	3.8%	43.8%
	3	التكرار	12	15	4	31
		%من مشعر مிடاس قبل العلاج	38.7%	48.4%	12.9%	100.0%
		BMI من %	27.3%	28.8%	44.4%	29.5%
		% من المجموع	11.4%	14.3%	3.8%	29.5%
	4	التكرار	7	7	1	15
		%من مشعر مிடاس قبل العلاج	46.7%	46.7%	6.7%	100.0%
		BMI من %	15.9%	13.5%	11.1%	14.3%
		% من المجموع	6.7%	6.7%	1.0%	14.3%
المجموع		التكرار	44	52	9	105
		%من مشعر مிடاس قبل العلاج	41.9%	49.5%	8.6%	100.0%
		BMI من %	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%
		% من المجموع	41.9%	49.5%	8.6%	100.0%

*يوجد دلالة إحصائية عند مستوى ($p - value \leq 0.05$)

تبين من الجدول السابق أنه لا يوجد علاقة ذات دلالة إحصائية بين تصنيف BMI وقيمة مشعر الميلاس قبل العلاج حيث، والشكل التالي يوضح ماسبق:

الشكل (13)

الرسم البياني لتوزيع مرضى عينة الدراسة حسب تصنيف BMI وقيمة مشعر الميلاس قبل العلاج

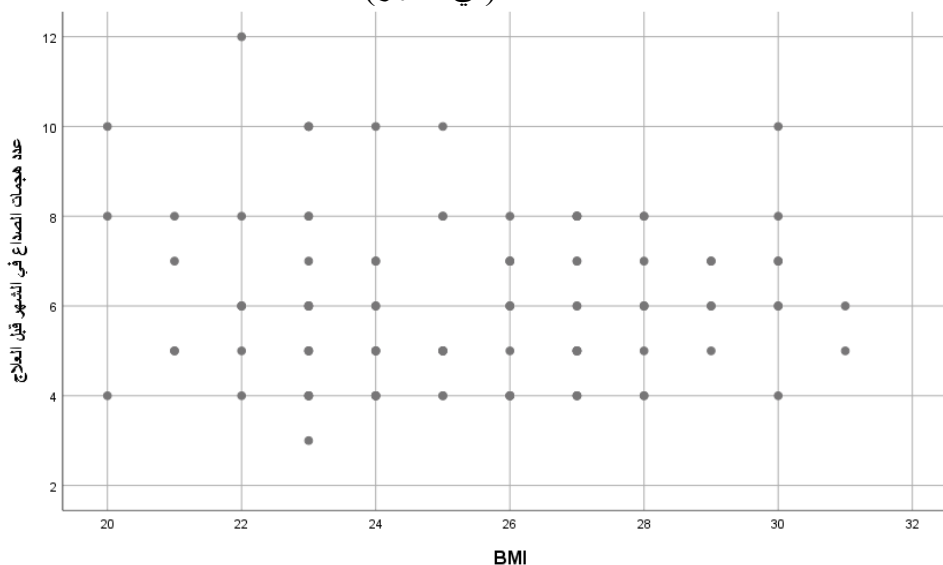


2- دراسة العلاقة بين مشعر BMI وعدد هجمات الشقيقة قبل العلاج عند جميع مرضى عينة الدراسة:

تم دراسة العلاقة السابقة باستخدام طريقتين بالتحليل:
أولاً تم حساب معامل ارتباط بيرسون (Pearson) واختبار معنويته لدراسة العلاقة بين المتغيرين الكميين (مشعر BMI وعدد هجمات الشقيقة بعد العلاج) وتبين ما يلي:
لا يوجد علاقة ذات دلالة إحصائية بين مشعر BMI وعدد هجمات الصداع في الشهر، والشكل التالي يبين المخطط التبعثري لانتشار نقاط عينة الدراسة حيث أن كل نقطة هي زوج من البيانات، (X) يدل على قيم المشعر BMI يقابله (Y) الذي يدل على قيم عدد هجمات الصداع في الشهر:

الشكل (14)

المخطط التبعثري لانتشار نقاط عينة الدراسة بإحداثيات مشعر BMI ومشعر عدد هجمات الصداع (في الشهر)



ثانياً تم تطبيق تحليل التباين الأحادي (One Way ANOVA) لدراسة الفروق الإحصائية لمتوسط عدد هجمات الشقيقة بين تصنيفات مشعر BMI (Normal Weight، Over Weight، Obes) وتبين ما يلي:

الجدول (14)

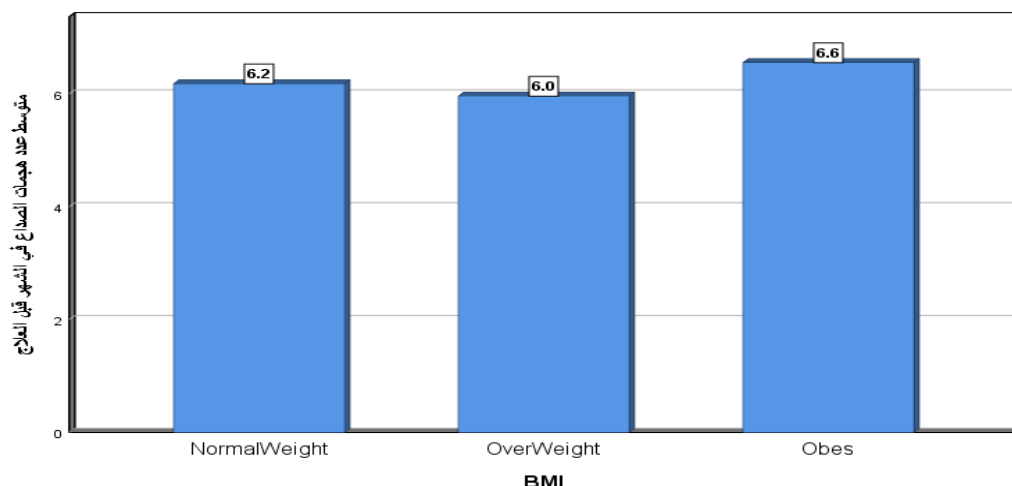
الإحصاءات الوصفية لعدد هجمات الصداع في الشهر عند مجموعات المرضى باختلاف تصنيفات BMI:

الإحصاءات الوصفية عدد هجمات الصداع في الشهر قبل العلاج								
	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error	95% Confidence Interval for Mean		Min	Max
					Lower Bound	Upper Bound		
Normal Weight	44	6.2	2.1	0.3	5.53	6.83	3	12
Over Weight	52	6	1.5	0.2	5.53	6.39	4	10
Obes	9	6.6	1.7	0.6	5.22	7.89	4	10
Total	105	6.1	1.8	0.2	5.75	6.46	3	12

عند تطبيق تحليل التباين الأحادي (One Way ANOVA) لدراسة فيما إذا وجدت هذه الفروق الإحصائية تبين أن $(F = 0.473, p = 0.625 > 0.05)$ وهذا يدل على عدم وجود فروق ذات دلالة إحصائية بين متوسط عدد هجمات الصداع باختلاف تصنيفات BMI ، أي أن عدد هجمات الصداع التي تصيب المريض لا تتأثر بمشعر كتلة الجسم لديه.

الشكل (15)

متوسطات عدد هجمات الصداع في الشهر عند العينات باختلاف تصنيفات BMI



3- دراسة العلاقة بين تصنيف BMI وترافق النسمة عند مرضى الدراسة:

لدراسة العلاقة السابقة تم استخدام اختبار كاي تربيع للاستقلال (Chi-Square) من خلال تطبيق إحصائية (Chi-Square) وتم حساب النسب المئوية المناسبة وكانت النتائج موضحة فيما يلي:

جدول (15)

جدول التقاطعات لتوزيع المرضى حسب تصنيف BMI وترافق النسمة

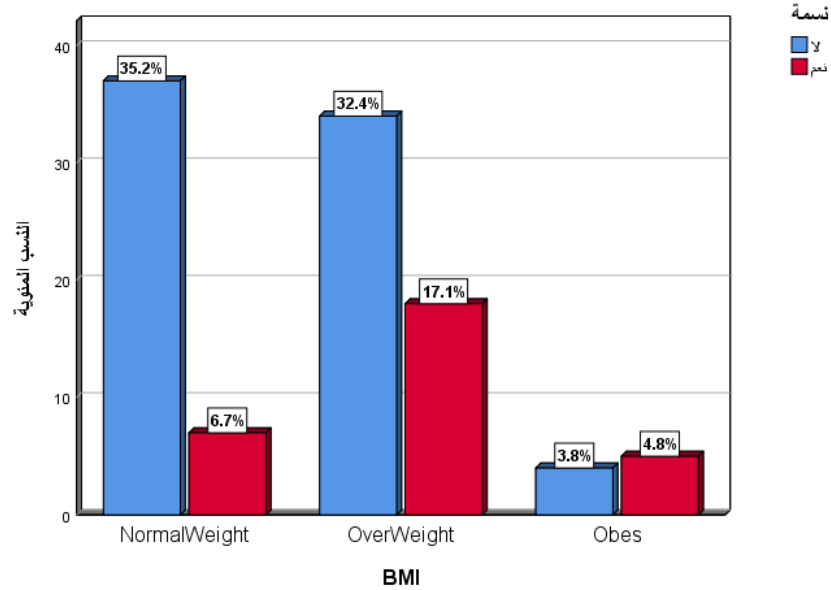
التقاطعات بين تصنيف BMI وترافق النسمة						اختبار Chi-Square	
			نسمة		المجموع	Chi-Square	p-value
			لا	نعم			
BMI	Normal Weight	التكرار	37	7	44	7.599	0.022*
		BMI من %	84.1%	15.9%	100.0%		
		% من النسمة	49.3%	23.3%	41.9%		
		% من المجموع	35.2%	6.7%	41.9%		
	Over Weight	التكرار	34	18	52		
		BMI من %	65.4%	34.6%	100.0%		
		% من النسمة	45.3%	60.0%	49.5%		
		% من المجموع	32.4%	17.1%	49.5%		
	Obes	التكرار	4	5	9		
		BMI من %	44.4%	55.6%	100.0%		
		% من النسمة	5.3%	16.7%	8.6%		
		% من المجموع	3.8%	4.8%	8.6%		
المجموع		التكرار	75	30	105		
		BMI من %	71.4%	28.6%	100		
		% من النسمة	100.0%	100.0%	100		
		% من المجموع	71.4%	28.6%	100		

*يوجد دلالة إحصائية عند مستوى ($p - value \leq 0.05$)

تبين من الجدول السابق أنه يوجد علاقة ذات دلالة إحصائية بين تصنيف BMI وترافق النسمة، والشكل التالي يوضح ماسبق:

الشكل (16)

الرسم البياني لتوزيع مرضى عينة الدراسة حسب تصنيف BMI وترافق النسمة



4- دراسة العلاقة بين التدخين ومشعر ميداس قبل العلاج وعدد هجمات الصداع قبل العلاج لجميع مرضى عينة الدراسة:

لدراسة هذه العلاقة تم دراسة التفاعل بين عامل الخطورة التدخين مع مستوى مشعر ميداس قبل العلاج على عدد هجمات الصداع التي تصيب المرضى قبل العلاج من خلال تطبيق اختبار تحليل التباين الثنائي (Tow way ANOVA) وكانت النتائج موضحة فيما يلي:

جدول (16)

الإحصاءات الوصفية لمجموعات المرضى الجزئية (المقسمة وفق عامل الخطورة التدخين مع مستوى مشعر ميداس)

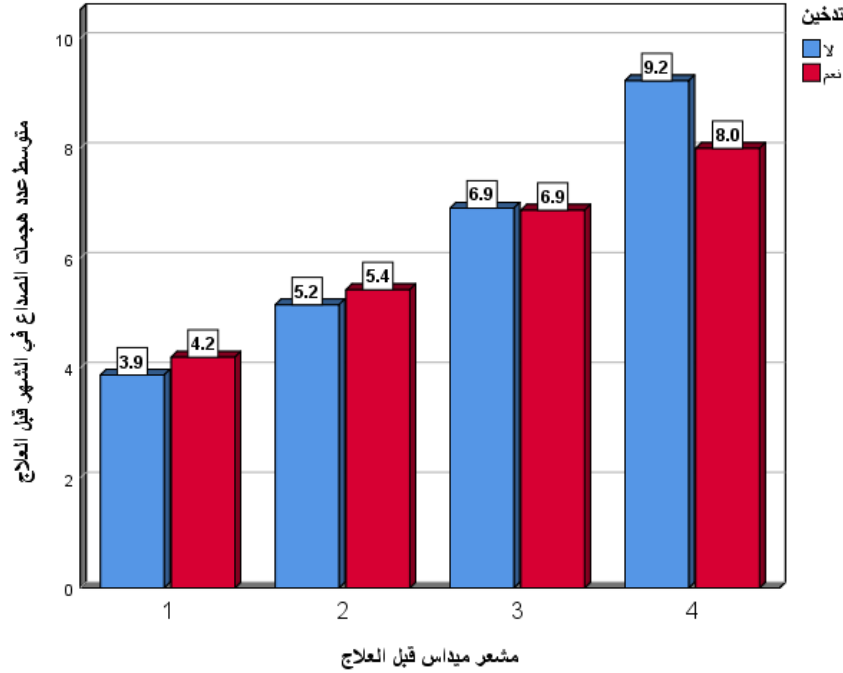
Descriptive Statistics				
عدد هجمات الصداع في الشهر قبل العلاج				
مشعر ميداس قبل العلاج	التدخين	Mean	Std. Deviation	N
1	لا	3.9	0.3	8
	نعم	4.2	0.4	5
	المجموع	4	0.4	13

2	لا	5.1	0.9	39
	نعم	5.4	0.8	7
	المجموع	5.2	0.9	46
3	لا	6.9	1.2	23
	نعم	6.9	1	8
	المجموع	6.9	1.1	31
4	لا	9.2	1.3	13
	نعم	8	0	2
	المجموع	9.1	1.3	15
المجموع	لا	6.2	1.9	83
	نعم	5.9	1.4	22
	المجموع	6.1	1.8	105

تم دراسة الفروق الإحصائية لمتوسط عدد هجمات الصداع قبل العلاج بين مجموعتي المرضى المدخنين وغير المدخنين وتبين أنه لا يوجد فروق إحصائية بين متوسط عدد هجمات الصداع قبل العلاج بين مجموعتي المرضى المدخنين وغير المدخنين (5.9 هجمة لمجموعة المرضى المدخنين مقابل 6.2 هجمة لغير المدخنين) أي أنه لا يوجد أثر للتدخين على زيادة أو نقصان عدد هجمات الصداع.

شكل (17)

متوسط عدد هجمات الصداع عند مجموعات المرضى باختلاف مستويات المتغيرين (التدخين ومشعر مبداس) قبل العلاج



5- دراسة العلاقة بين وجود أو عدم وجود قصة عائلية ومشعر مبداس قبل العلاج وعدد

هجمات الصداع قبل العلاج لجميع مرضى عينة الدراسة:

لدراسة هذه العلاقة تم دراسة التفاعل بين وجود أو عدم وجود قصة عائلية مع مستوى مشعر مبداس قبل العلاج على عدد هجمات الصداع التي تصيب المرضى قبل العلاج من خلال تطبيق اختبار تحليل التباين الثنائي (Tow way ANOVA) وكانت النتائج موضحة فيما يلي:

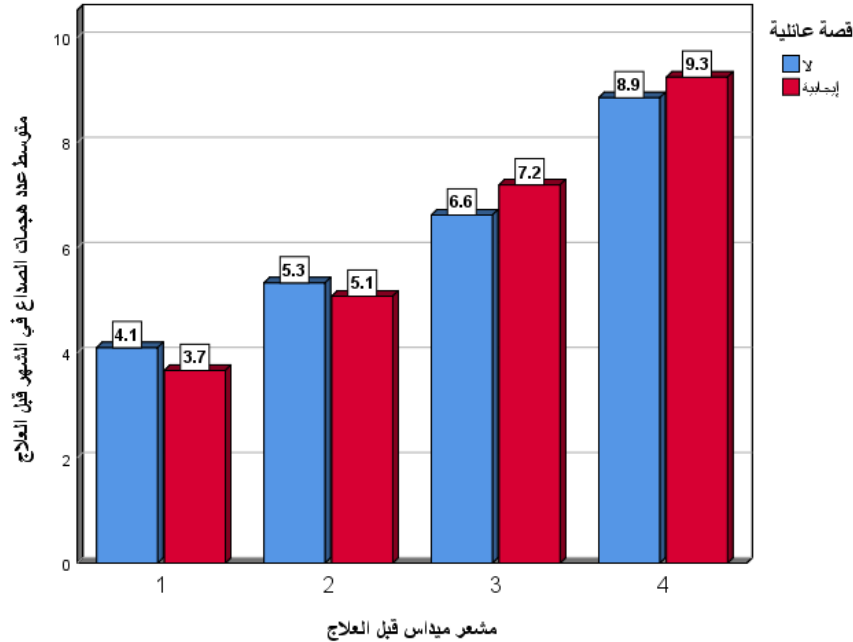
جدول (17)
الإحصاءات الوصفية لمجموعات المرضى الجزئية (المقسمة وفق وجود أو عدم وجود قصة عائلية مع مستوى مشعر ميداس)

Descriptive Statistics				
عدد هجمات الصداع في الشهر قبل العلاج				
مشعر ميداس قبل العلاج	قصة عائلية	Mean	Std. Deviation	N
1	لا	4.1	0.3	10
	إيجابية	3.7	0.6	3
	المجموع	4	0.4	13
2	لا	5.3	1	21
	إيجابية	5.1	0.7	25
	المجموع	5.2	0.9	46
3	لا	6.6	1.2	16
	إيجابية	7.2	0.9	15
	المجموع	6.9	1.1	31
4	لا	8.9	1.1	7
	إيجابية	9.2	1.5	8
	المجموع	9.1	1.3	15
المجموع	لا	5.9	1.7	54
	إيجابية	6.3	1.9	51
	المجموع	6.1	1.8	105

تم دراسة الفروق الإحصائية لمتوسط عدد هجمات الصداع قبل العلاج بين مجموعتي المرضى الذين لديهم والذين ليس لديهم قصة عائلية بغض النظر عن مستوى مشعر ميداس قبل العلاج وتبين أن لا يوجد فروق إحصائية بين متوسط عدد هجمات الصداع قبل العلاج بين مجموعتي المرضى الذين لديهم والذين ليس لديهم قصة عائلية (5.9 هجمة لمجموعة المرضى ليس لديهم قصة عائلية مقابل 6.3 هجمة للذين لديهم قصة عائلية) أي أنه لا يوجد أثر لوجود أو عدم وجود قصة عائلية لدى المريض على زيادة أو نقصان عدد هجمات الصداع عنده.

شكل (18)

متوسط عدد هجمات الصداع عند مجموعات المرضى باختلاف مستويات المتغيرين (وجود قصة عائلية ومشعر مידاس) قبل العلاج



دراسة الأهداف الأساسية للبحث

الهدف الأساسي الأول:

دراسة الفروق الإحصائية لمشعر المیداس بين قبل وبعد العلاج لمجموعتي المرضى (مرضى الأمتربتلين ومرضى الأمتربتلين مع السیمفاستاتین):

أولاً دراسة الفروق الإحصائية لمشعر المیداس بين قبل وبعد العلاج لمجموعة مرضى الأمتربتلين:

لدراسة فيما إذا وجدت فروق ذات دلالة إحصائية لمتوسط مشعر المیداس بين قبل وبعد العلاج تم استخدام اختبار t ستودينت لعینتین مرتبطتین (Paired Sample T Test) من خلال تطبيق إحصائية (T – Student) وكانت النتائج موضحة فيما يلي:

جدول (18)

جدول اختبار t للمقارنة بين متوسطي قيم مشعر الميلاس قبل العلاج وبعده

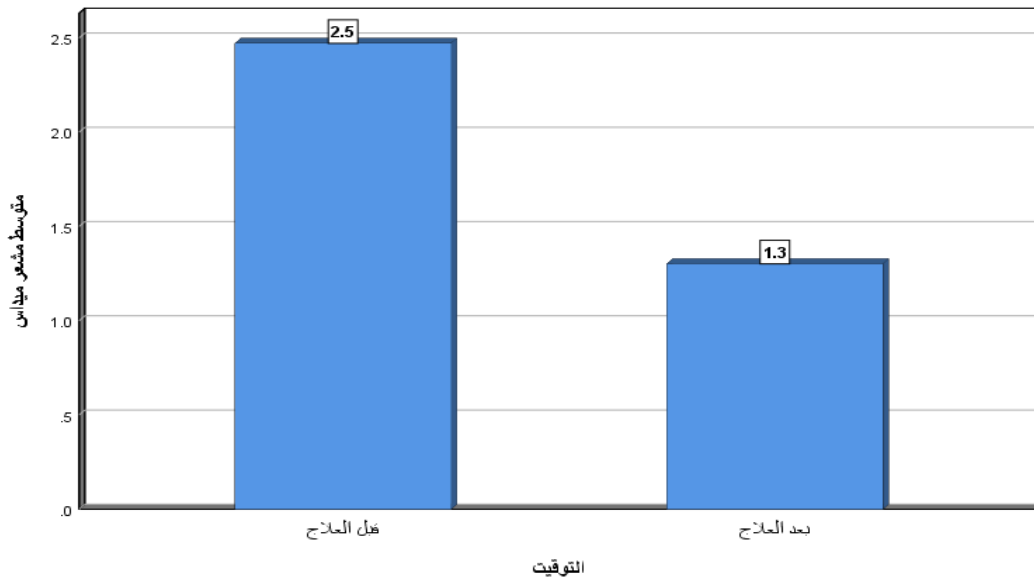
Group Statistics					T test		
	العلاج	N	Mean	Std. Deviation	Mean Difference	T test value	p-value
مشعر الميلاس	قبل العلاج	53	2.5	0.8	1.2	14.692	0.000*
	بعد العلاج	53	1.3	0.8			

* يوجد دلالة إحصائية عند مستوى ($p - value < 0.05$)

تبين من الجدول السابق أنه يوجد فروق ذات دلالة إحصائية في متوسط قيم مشعر الميلاس بين قبل العلاج وبعده، وهذا الفرق كان بقيمة 1.2 لصالح مشعر الميلاس قبل العلاج (2.5 مقابل 1.3) أي أن مشعر الميلاس قد انخفض بعد العلاج عند مجموعة مرضى الأمتريتلين، والشكل التالي يبين ما سبق:

الشكل (19)

التمثيل البياني لمتوسط قيم مشعر الميلاس قبل وبعد العلاج عند مجموعة مرضى الأمتريتلين



ثانياً دراسة الفروق الإحصائية لمشعر الميلاس بين قبل وبعد العلاج لمجموعة مرضى الأمتريتلين مع السيمفاستاتين:

لدراسة فيما إذا وجدت فروق ذات دلالة إحصائية لمتوسط مشعر الميلاس بين قبل وبعد العلاج تم استخدام اختبار t ستودينت لعينتين مرتبطتين (Paired Sample T Test) من خلال تطبيق إحصائية (T - Student) وكانت النتائج موضحة فيما يلي:

جدول (19)

جدول اختبار t وبعض الاحصاءات الوصفية للمقارنة بين متوسطي قيم مشعر الميلاس قبل العلاج وبعده

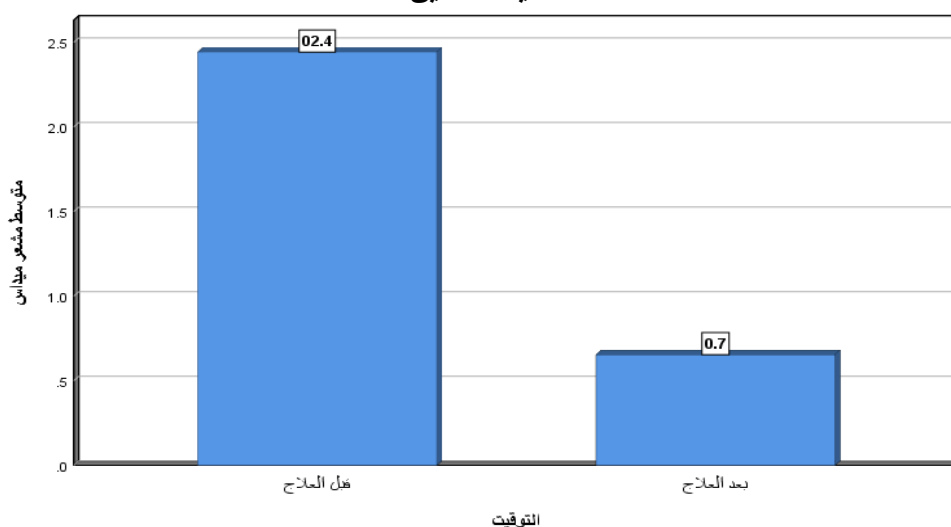
Group Statistics					T test		
	العلاج	N	Mean	Std. Deviation	Mean Difference	T test value	p-value
مشعر الميلاس	قبل العلاج	52	2.4	1	1.8	19.342	0.000*
	بعد العلاج	52	0.7	0.6			

* يوجد دلالة إحصائية عند مستوى $(p - value < 0.05)$

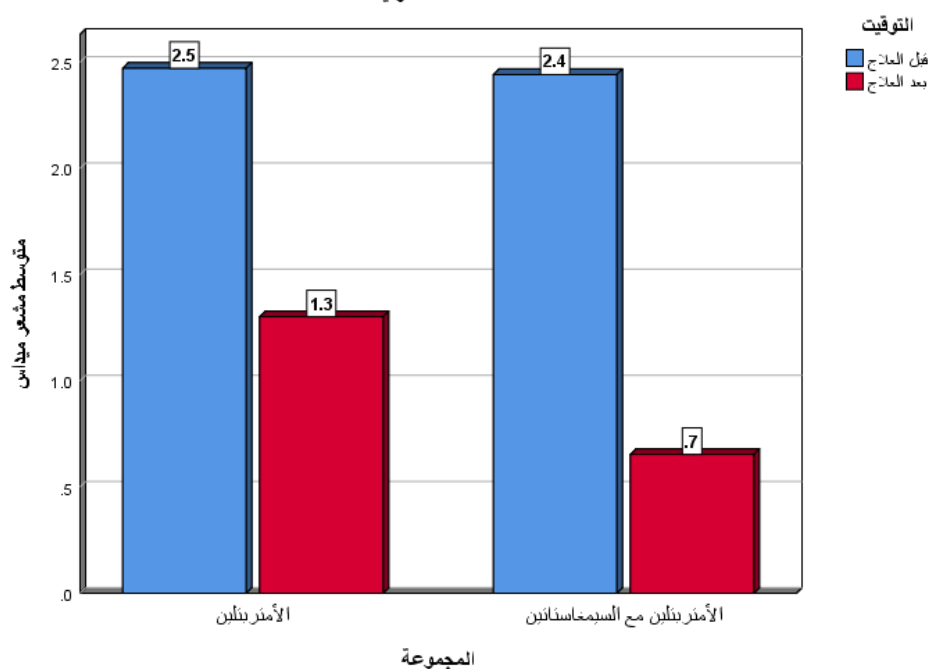
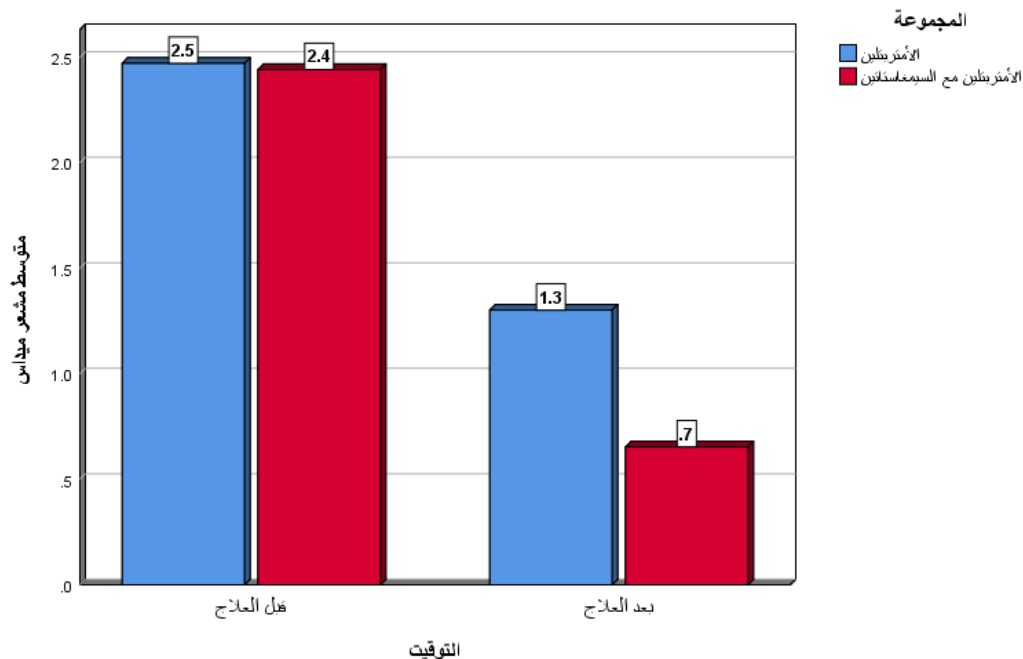
تبين من الجدول السابق أنه يوجد فروق ذات دلالة إحصائية في متوسط قيم مشعر الميلاس بين قبل العلاج وبعده، وهذا الفرق كان بقيمة 1.8 لصالح مشعر الميلاس قبل العلاج (2.4 مقابل 0.7) أي أن مشعر الميلاس قد انخفض بعد العلاج عند مجموعة مرضى الأمتريتلين مع السيمفاستاتين، والشكل التالي يبين ما سبق:

الشكل (20)

التمثيل البياني لمتوسط قيم مشعر الميلاس قبل وبعد العلاج عند مجموعة مرضى الأمتريتلين مع السيمفاستاتين



وبمقارنة مقدار الانخفاض بمشعر الميّداس (مشعر الميّداس قبل العلاج – مشعر الميّداس بعد العلاج) بين مجموعتي المرضى (مرضى الأمتريتلين ومرضى الأمتريتلين مع السيمفاستاتين) تبين أن هذا المشعر قد انخفض في مجموعة مرضى الأمتريتلين مع السيمفاستاتين بعد العلاج بمقدار وسطي 1.8 وهو أكبر من مقدار الانخفاض لهذا المشعر في مجموعة مرضى الأمتريتلين بعد العلاج الذي بلغ بمقدار وسطي 1.2. الشكل (21)



الهدف الأساسي الثاني:

دراسة الفروق الإحصائية لعدد هجمات الصداع (في الشهر) بين قبل وبعد العلاج لمجموعتي

المرضى (مرضى الأمتريبتلين ومرضى الأمتريبتلين مع السيمفاستاتين):

أولاً دراسة الفروق الإحصائية لعدد هجمات الصداع (في الشهر) بين قبل وبعد العلاج لمجموعة مرضى الأمتريبتلين:

لدراسة فيما إذا وجدت فروق ذات دلالة إحصائية لمتوسط عدد هجمات الصداع (في الشهر) بين قبل وبعد العلاج تم استخدام اختبار t ستودينت لعينتين مرتبطتين (Paired Sample T Test) من خلال تطبيق إحصائية (T – Student) وكانت النتائج موضحة فيما يلي:

جدول (20)

جدول اختبار t وبعض الإحصاءات الوصفية للمقارنة بين متوسطي عدد هجمات الصداع (في الشهر) قبل العلاج وبعده

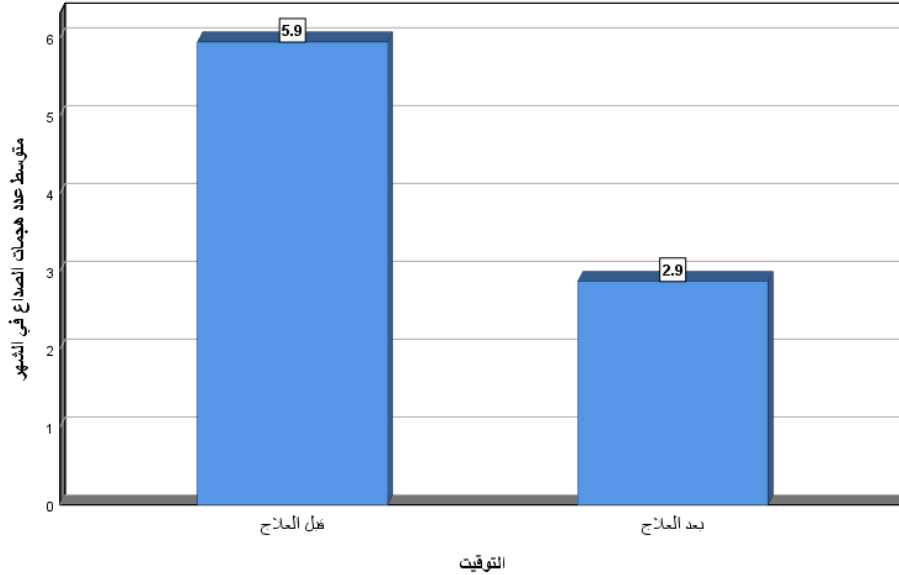
Group Statistics					T test		
	العلاج	N	Mean	Std. Deviation	Mean Difference	T test value	p-value
عدد هجمات الصداع (في الشهر)	قبل العلاج	53	5.9	1.6	3	22.033	0.000*
	بعد العلاج	53	2.9	1.4			

* يوجد دلالة إحصائية عند مستوى ($p - value < 0.05$)

تبين من الجدول السابق أنه يوجد فروق ذات دلالة إحصائية في متوسط عدد هجمات الصداع في الشهر بين قبل العلاج وبعده حيث أن ($t = 22.033, p = 0.000 < 0.05$) ، وهذا الفرق كان بقيمة 3 لصالح عدد هجمات الصداع (في الشهر) قبل العلاج (5.9 مقابل 2.9) أي أن عدد هجمات الصداع (في الشهر) قد انخفض بعد العلاج عند مجموعة مرضى الأمتريبتلين، والشكل التالي يبين ما سبق:

الشكل (22)

التمثيل البياني لمتوسط عدد هجمات الصداع (في الشهر) قبل وبعد العلاج عند مجموعة مرضى الأمتريبتلين



ثانياً دراسة الفروق الإحصائية لعدد هجمات الصداع في الشهر بين قبل وبعد العلاج لمجموعة مرضى الأمتريبتلين مع السيمفاستاتين:

لدراسة فيما إذا وجدت فروق ذات دلالة إحصائية لمتوسط عدد هجمات الصداع في الشهر بين قبل وبعد العلاج تم استخدام اختبار t ستودينت لعينتين مرتبطتين (Paired Sample T Test) من خلال تطبيق إحصائية (T – Student) وكانت النتائج موضحة فيما يلي:

جدول (21)

جدول اختبار t وبعض الاحصاءات الوصفية للمقارنة بين متوسطي عدد هجمات الصداع (في الشهر) قبل العلاج وبعده

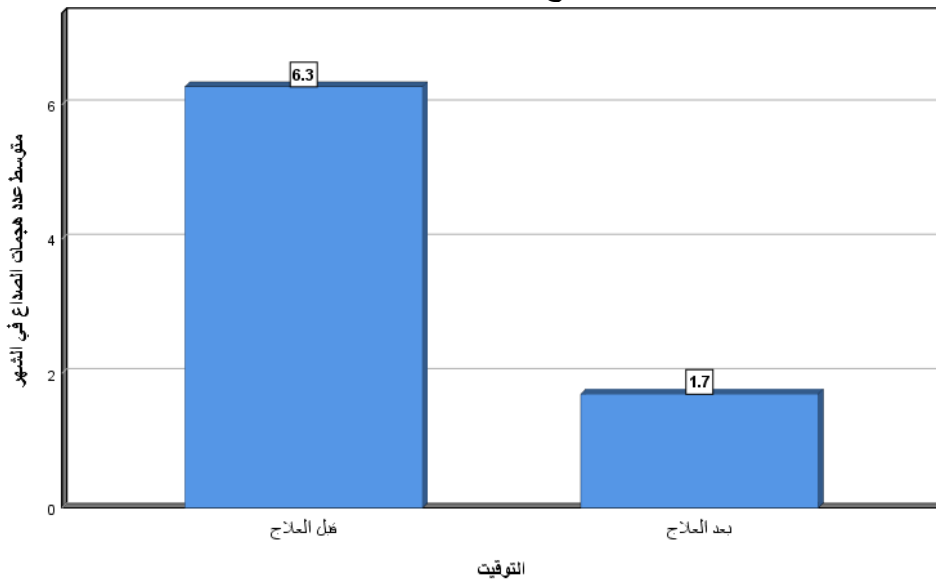
Group Statistics					T test		
	العلاج	N	Mean	Std. Deviation	Mean Difference	T test value	p-value
عدد هجمات الصداع (في الشهر)	قبل العلاج	52	6.3	2	4.6	24.482	0.000*
	بعد العلاج	52	1.7	1			

* يوجد دلالة إحصائية عند مستوى $(p - value < 0.05)$

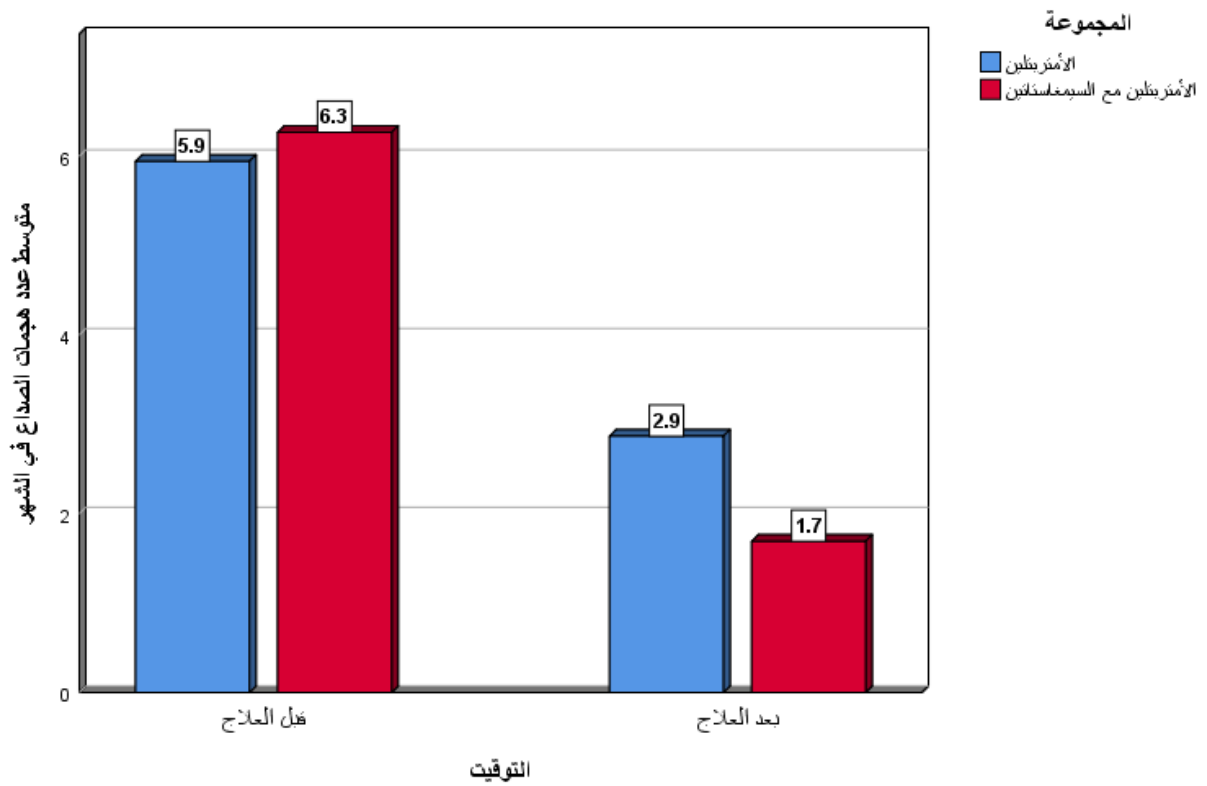
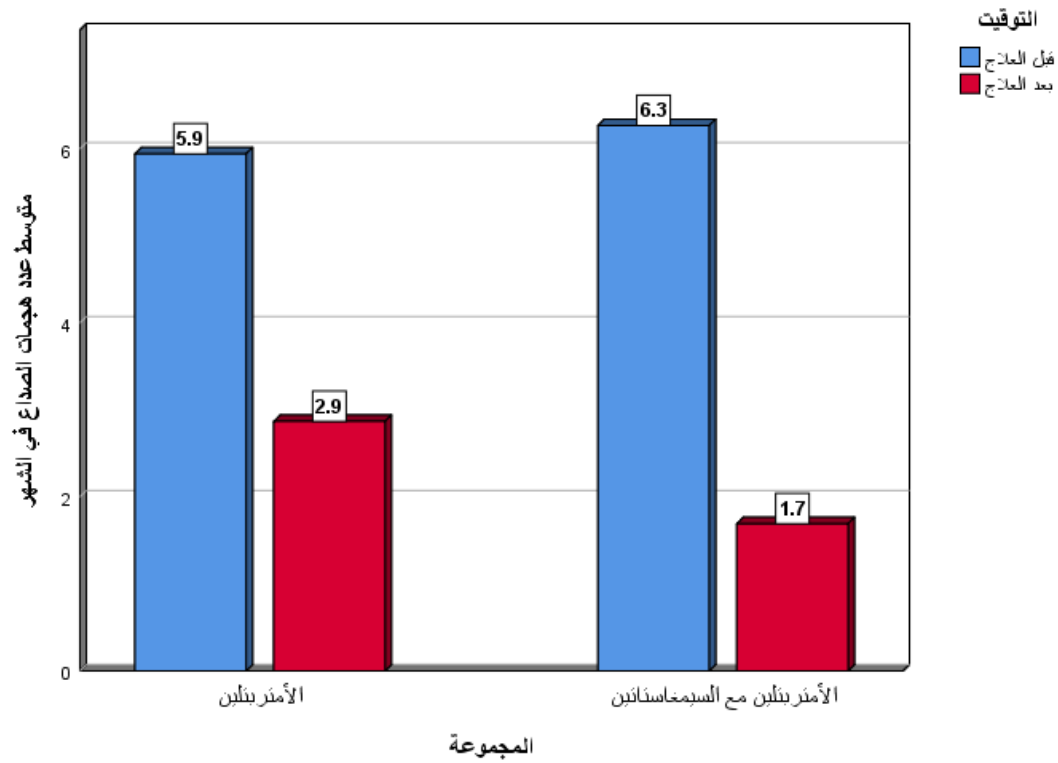
تبين من الجدول السابق أنه يوجد فروق ذات دلالة إحصائية في متوسط عدد هجمات الصداع في الشهر بين قبل العلاج وبعده حيث أن ($t = 24.482, p = 0.000 < 0.05$) ، وهذا الفرق كان بقيمة 4.6 لصالح عدد هجمات الصداع (في الشهر) قبل العلاج (6.3 مقابل 1.7) أي أن عدد هجمات الصداع (في الشهر) قد انخفض بعد العلاج عند مجموعة مرضى الأمتريبتلين مع السيمفاستاتين، والشكل التالي يبين ما سبق:

الشكل (23)

التمثيل البياني لمتوسط عدد هجمات الصداع (في الشهر) قبل وبعد العلاج عند مجموعة مرضى الأمتريبتلين مع السيمفاستاتين



وبمقارنة مقدار الانخفاض بعد هجمات الصداع في الشهر (عدد هجمات الصداع قبل العلاج - عدد هجمات الصداع بعد العلاج) بين مجموعتي المرضى تبين أن هذا العدد قد انخفض في مجموعة مرضى الأمتريبتلين مع السيمفاستاتين بعد العلاج بمقدار وسطي 4.6 هجمة وهو أكبر من مقدار الانخفاض لهذا العدد في مجموعة مرضى الأمتريبتلين بعد العلاج الذي بلغ بمقدار وسطي 3 هجمات. الشكل (24)



دراسة الأهداف الثانوية للبحث

1- دراسة الفروق في الجرعة التراكمية للأمتريبتلين بين المجموعتين:

في المجموعة الأولى التي عولجت بالأمتريبتلين بلغت جرعة الأمتريبتلين 3865 مغ وسطياً، بينما بلغت في المجموعة التي عولجت بالأمتريبتلين والسيمفاستاتين 2035 مغ، وتعني هذه الفروق أن إضافة السيمفاستاتين للعلاج أدت لتقليل جرعة الأمتريبتلين والتقليل من التأثيرات الجانبية الغير مرغوبة له من الغثيان والانزعاج الهضمي، جفاف الفم، العنانة، تبدلات سلوكية، نعاس، أو حس ألم صدري وخفقان بالصدر.

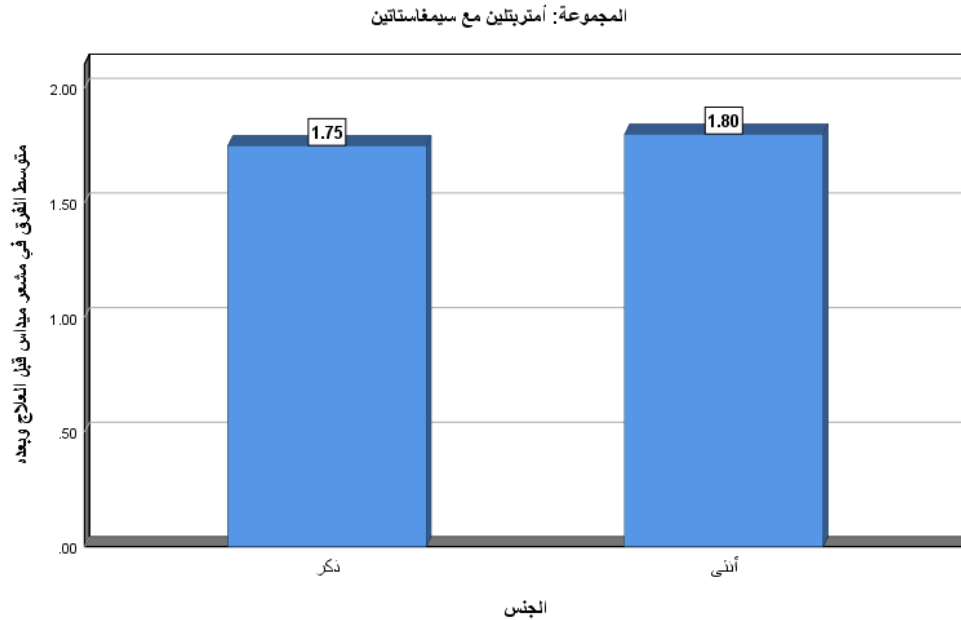
2- دراسة الفروق الإحصائية في متوسط مقدار الانخفاض بمشعر ميداس (قبل العلاج وبعده) بين الذكور والإناث عند عينة مرضى الأمتريبتلين مع السيمفاستاتين:

لمقارنة مقدار الانخفاض بمشعر الميداس بين الذكور والإناث عند عينة مرضى الأمتريبتلين مع السيمفاستاتين تم حساب متغير الفرق (مشعر الميداس قبل العلاج - مشعر الميداس بعد العلاج) لكلتي المجموعتين واستخدام اختبار t ستودينت لعينتين مستقلتين (Independent Sample T Test) من خلال تطبيق إحصائية (T - Student) للمقارنة بين متوسطي الفرق بين مجموعتي المرضى (الذكور والإناث) وكانت النتائج موضحة بالجدول التالي: جدول (23)

Group Statistics					T test		
	المجموعتان	N	Mean	Std. Deviation	Mean Difference	T test value	p-value
الفرق بين مشعر الميداس قبل العلاج وبعده (مشعر الميداس قبل العلاج - مشعر الميداس بعد العلاج)	الذكور	12	1.75	0.7	-0.05	-0.226	0.822
	الإناث	40	1.8	0.6			

تبيين من الجدول السابق ما يلي:

لا يوجد فروق ذات دلالة إحصائية في متوسط الفرق (بين قيم مشعر الميداس قبل العلاج وبعده) بين مجموعتي المرضى الذكور والإناث، وهذا يعني أن ليس للجنس أثر في تخفيض عدد قيم مشعر الميداس، والشكل التالي يبين ما سبق: الشكل (25)

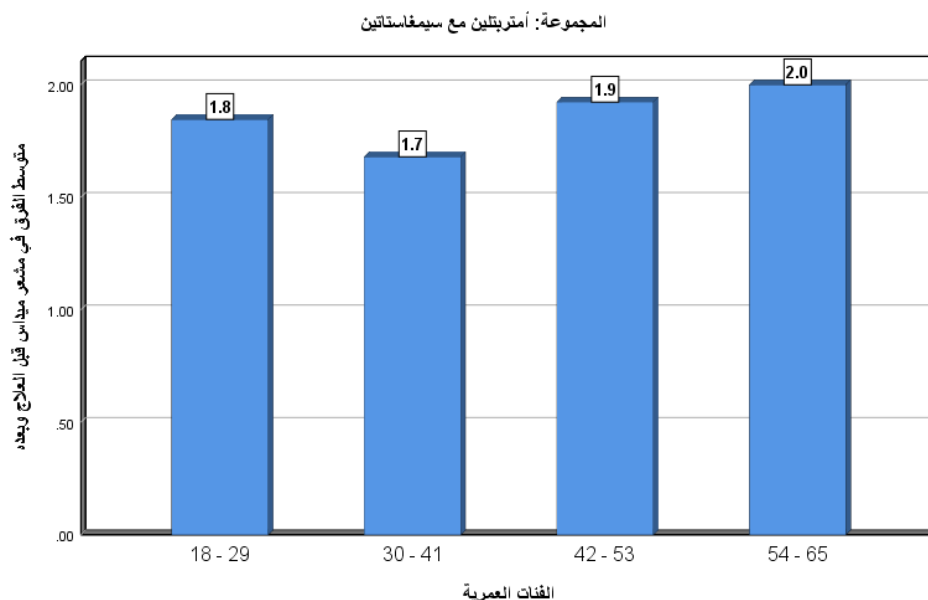


3- دراسة الفروق الإحصائية في متوسط مقدار الانخفاض بمشعر ميداس (قبل العلاج وبعده) بين الفئات العمرية عند عينة مرضى الأمتربتلين مع السيفمفاستاتين:

ولمقارنة مقدار الانخفاض بمشعر الميـداس بين مجموعات المرضى باختلاف فئاتها العمرية عند عينة مرضى الأمتربتلين مع السيفمفاستاتين تم حساب متغير الفرق (مشعر الميـداس قبل العلاج - مشعر الميـداس بعد العلاج) للمجموعات المقسمة وفقاً للفئات العمرية وتطبيق تحليل التباين الأحادي (One Way ANOVA) لدراسة هذه الفروق بين المجموعات وكانت النتائج موضحة بالجدول التالي: جدول (24)

الإحصاءات الوصفية لمقدار الانخفاض بمشعر ميداس (قبل العلاج وبعده)								
	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error	95% Confidence Interval for Mean		Min	Max
					Lower Bound	Upper Bound		
18 - 29	13	1.8	0.7	0.19102	1.4	2.3	1	3
30 - 41	25	1.7	0.6	0.12543	1.4	1.9	1	3
42 - 53	13	1.9	0.7	0.21066	1.5	2.4	1	3
54 - 65	1	2	.	.	.	.	2	2
Total	52	1.8	0.7	0.09246	1.6	2	1	3

عند تطبيق تحليل التباين الأحادي (One Way ANOVA) لدراسة فيما إذا وجدت هذه الفروق الإحصائية تبين أن وهذا يدل على عدم وجود فروق ذات دلالة إحصائية بين متوسط مقدار الانخفاض بمشعر ميداس (قبل العلاج وبعده) باختلاف الفئات العمرية للمرضى ، أي أن مقدار الانخفاض بمشعر ميداس الذي تم حسابه لكل مريض لا يتأثر بالفئة العمرية له. والشكل التالي يوضح متوسطات مقدار الانخفاض بمشعر ميداس عند المجموعات باختلاف الفئات العمرية للمرضى. الشكل (26)



4- دراسة الفروق الإحصائية لمشعر الميّداس بين قبل وبعد العلاج لمجموعتي مرضى النسمة ومرضى دون النسمة عند عينة مرضى الأمتريتلين مع السيمفاستاتين:

لدراسة فيما إذا وجدت فروق ذات دلالة إحصائية لمتوسط مشعر الميّداس بين قبل وبعد العلاج لمجموعتي مرضى النسمة ومرضى دون النسمة تم استخدام اختبار t ستودينت لعينتين مرتبطتين (Paired Sample T Test) من خلال تطبيق إحصائية (T - Student) وكانت النتائج موضحة فيما يلي:

جدول (25)

جدول اختبار t وبعض الاحصاءات الوصفية لمقارنة متوسطي مشعر ميّداس قبل العلاج وبعده بين مجموعتي المرضى

Group Statistics						T test		
		العلاج	N	Mean	Std. Deviation	Mean Difference	T test value	p-value
مشعر الميّداس	مرضى دون نسمة	قبل العلاج	34	2.3	1	1.7	15.812	0.000*
		بعد العلاج	34	0.6	0.7			
	مرضى النسمة	قبل العلاج	18	2.7	0.9	2	11.373	0.000*
		بعد العلاج	18	0.7	0.5			

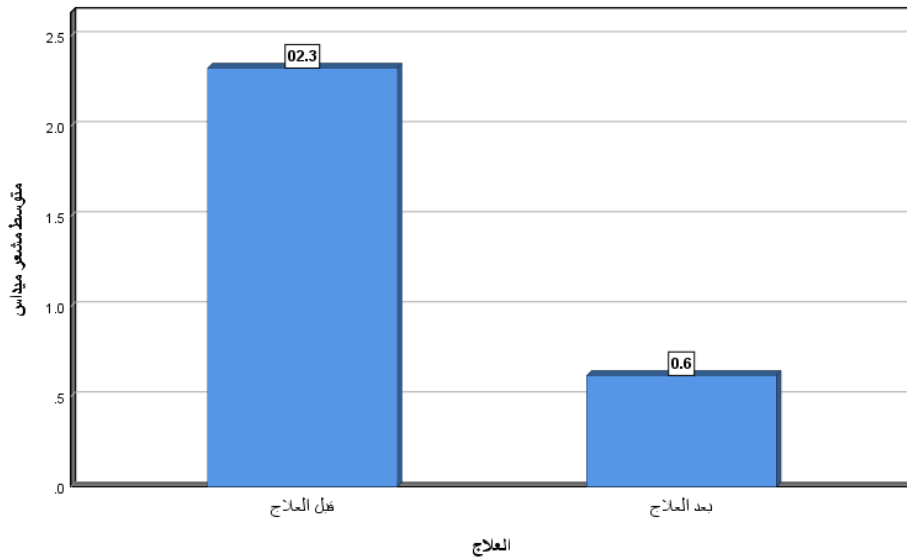
* يوجد دلالة إحصائية عند مستوى $(p - value < 0.05)$

تبين من الجدول السابق ما يلي:

- عند مجموعة مرضى دون نسمة: يوجد فروق ذات دلالة إحصائية في متوسط قيم مشعر الميّداس بين قبل العلاج وبعده حيث أن $(t = 15.812, p = 0.000 < 0.05)$ ، وهذا الفرق كان بقيمة 1.7 لصالح مشعر الميّداس قبل العلاج (2.3 مقابل 0.6) أي أن مشعر الميّداس قد انخفض بعد العلاج عند مجموعة مرضى دون نسمة ، والشكل التالي يبين ما سبق:

الشكل (27)

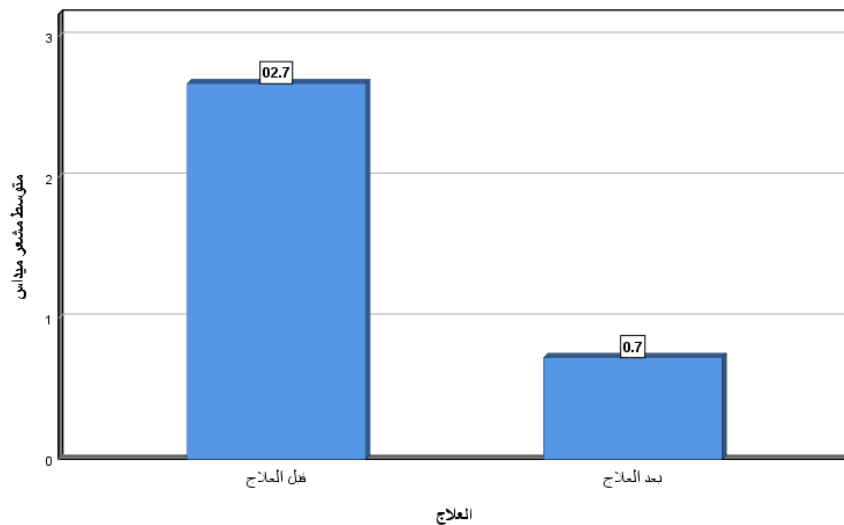
التمثيل البياني لمتوسط قيم مشعر الميلاس قبل وبعد العلاج عند مجموعة مرضى دون نسمة



- عند مجموعة مرضى النسمة: يوجد فروق ذات دلالة إحصائية في متوسط قيم مشعر الميلاس بين قبل العلاج وبعده، وهذا الفرق كان بقيمة 2 لصالح مشعر الميلاس قبل العلاج (2.7 مقابل 0.7) أي أن مشعر الميلاس قد انخفض بعد العلاج عند مجموعة مرضى النسمة، والشكل التالي يبين ما سبق:

الشكل (28)

التمثيل البياني لمتوسط قيم مشعر الميلاس قبل وبعد العلاج عند مجموعة مرضى النسمة

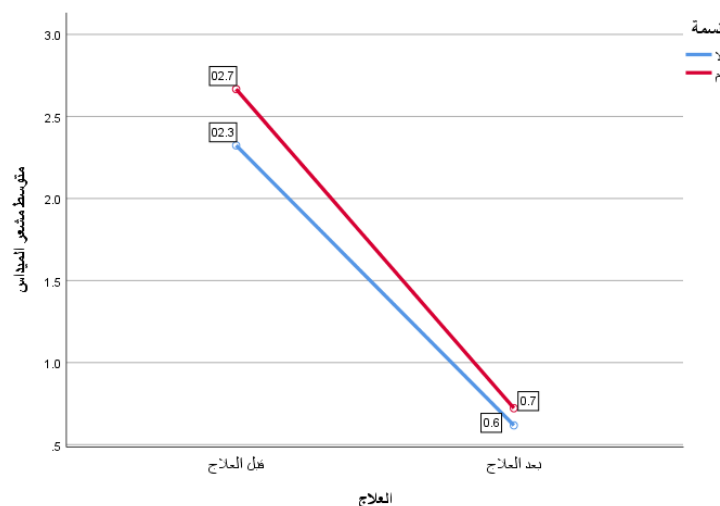


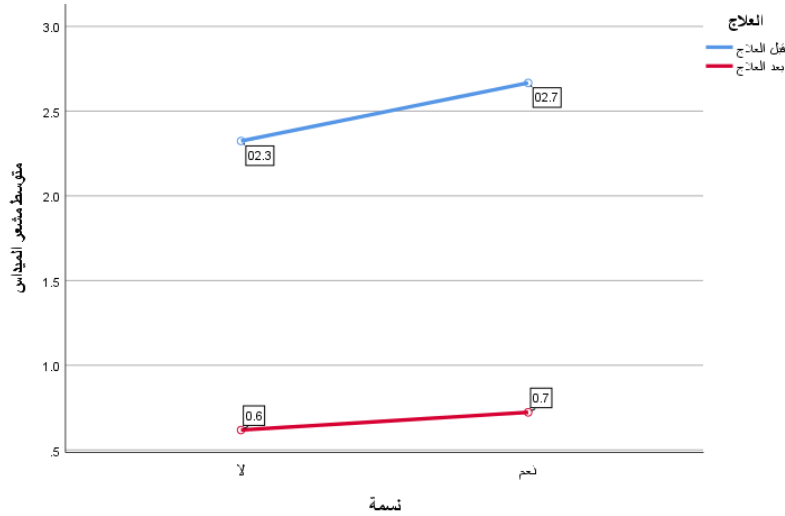
لمقارنة مقدار الانخفاض بمشعر الميّداس بين مجموعتي مرضى النسمة ومرضى دون النسمة عند عينة مرضى الأمتريثلين مع السيمفاستاتين تم حساب متغير الفرق (مشعر الميّداس قبل العلاج - مشعر الميّداس بعد العلاج) لكلى المجموعتين واستخدام اختبار t ستودينت لعينتين مستقلتين (Independent Sample T Test) من خلال تطبيق إحصائية (T - Student) للمقارنة بين متوسطي الفرق بين مجموعتي المرضى (الانسمة ودون النسمة) وكانت النتائج موضحة بالجدول التالي: جدول (26)

Group Statistics					T test		
	المجموعتان	N	Mean	Std. Deviation	Mean Difference	T test value	p-value
الفرق بين مشعر الميّداس قبل العلاج وبعده (مشعر الميّداس قبل العلاج - مشعر الميّداس بعد العلاج)	المرضى غير النسمة	34	1.7	0.6	-0.238	-1.234	0.233
	مرضى النسمة	18	1.9	0.7			

تبين من الجدول السابق ما يلي:

لا يوجد فروق ذات دلالة إحصائية في متوسط الفرق (بين قيم مشعر الميّداس قبل العلاج وبعده) بين مجموعتي مرضى النسمة وغير النسمة، وهذا يعني أن ليس لوجود النسمة أثر في تخفيض عدد قيم مشعر الميّداس، والشكل التالي يبين ما سبق: الشكل (29)





5- دراسة الفروق الإحصائية لمشعر الميڊاس بين قبل وبعد العلاج لمجموعتي المرضى

المدخنين والمرضى غير المدخنين عند عينة مرضى الأمتريتين مع السيمفاستاتين:

لدراسة فيما إذا وجدت فروق ذات دلالة إحصائية لمتوسط مشعر الميڊاس بين قبل وبعد العلاج لمجموعتي المرضى المدخنين والمرضى غير المدخنين تم استخدام اختبار t ستودينت لعينتين مرتبطتين (Paired Sample T Test) من خلال تطبيق إحصائية (T - Student) وكانت النتائج موضحة فيما يلي:

جدول (27)

جدول اختبار t وبعض الإحصاءات الوصفية لمقارنة متوسط مشعر ميڊاس قبل العلاج وبعده بين مجموعتي المرضى

Group Statistics						T test		
		العلاج	N	Mean	Std. Deviation	Mean Difference	T test value	p-value
مشعر الميڊاس	المرضى غير المدخنين	قبل العلاج	37	2.5	1	1.8	16.14	0.000*
		بعد العلاج	37	0.7	0.6			
	مرضى المدخنين	قبل العلاج	15	2.4	1	1.8	10.311	0.000*
		بعد العلاج	15	0.6	0.5			

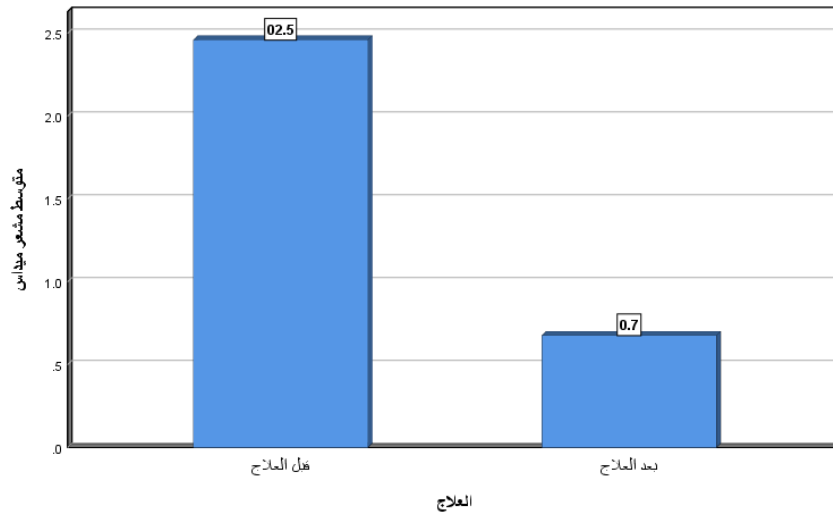
* يوجد دلالة إحصائية عند مستوى ($p - value < 0.05$)

تبين من الجدول السابق ما يلي:

- عند مجموعة مرضى غير المدخنين: يوجد فروق ذات دلالة إحصائية في متوسط قيم مشعر الميلاس بين قبل العلاج وبعده ($t = 16.14, p = 0.000 < 0.05$) ، وهذا الفرق كان بقيمة 1.8 لصالح مشعر الميلاس قبل العلاج (2.5 مقابل 0.7) أي أن مشعر الميلاس قد انخفض بعد العلاج عند مجموعة المرضى غير المدخنين، والشكل التالي يبين ما سبق:

الشكل (30)

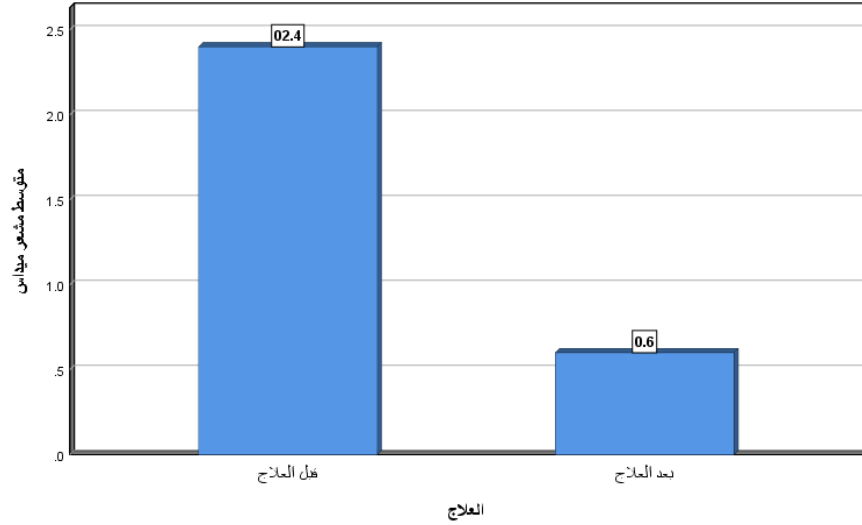
التمثيل البياني لمتوسط قيم مشعر الميلاس قبل وبعد العلاج عند مجموعة مرضى غير المدخنين



- عند مجموعة مرضى المدخنين: يوجد فروق ذات دلالة إحصائية في متوسط قيم مشعر الميلاس بين قبل العلاج وبعده ($t = 10.311, p = 0.000 < 0.05$) ، وهذا الفرق كان بقيمة 1.8 لصالح مشعر الميلاس قبل العلاج (2.4 مقابل 0.6) أي أن مشعر الميلاس قد انخفض بعد العلاج عند مجموعة المرضى المدخنين ، والشكل التالي يبين ما سبق:

الشكل (31)

التمثيل البياني لمتوسط قيم مشعر الميلاس قبل وبعد العلاج عند مجموعة المرضى المدخنين

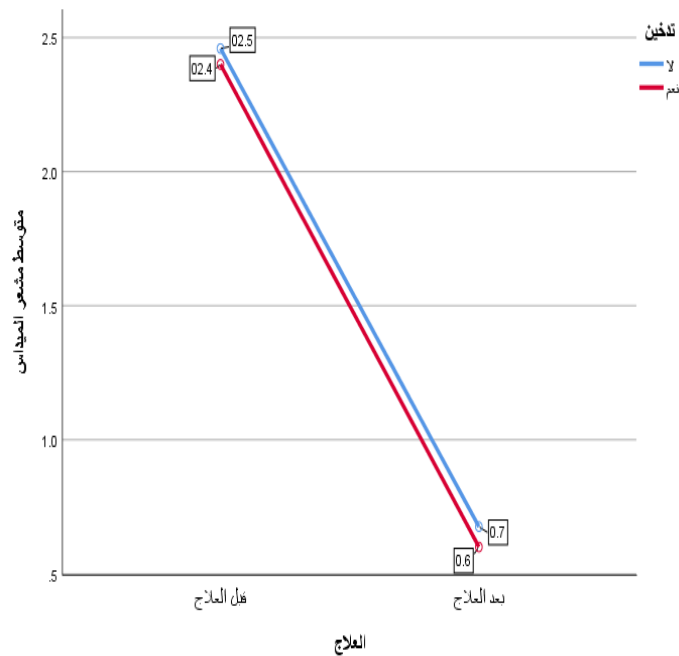
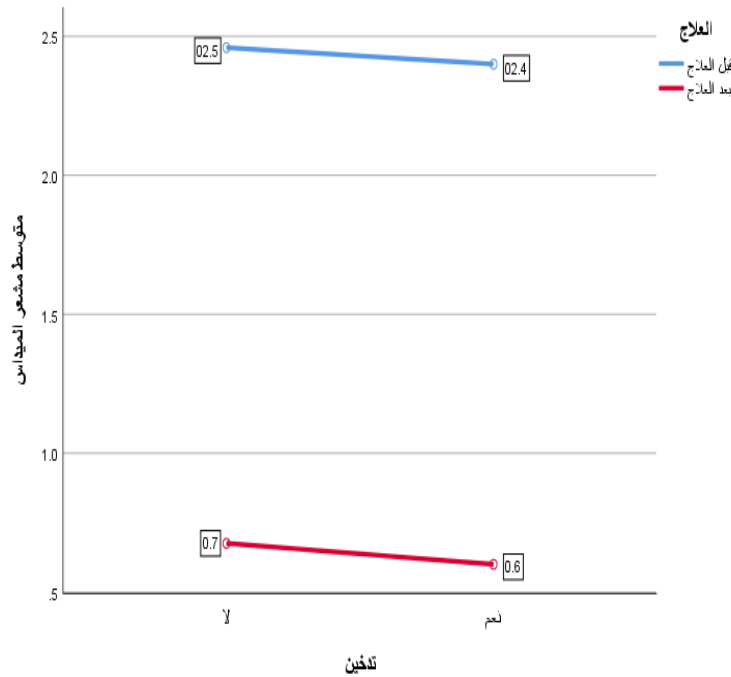


ولمقارنة مقدار الانخفاض بمشعر الميلاس بين مجموعتي المرضى المدخنين والمرضى غير المدخنين عند عينة مرضى الأمتريتين مع السيمفاستاتين تم حساب متغير الفرق (مشعر الميلاس قبل العلاج - مشعر الميلاس بعد العلاج) لكلتي المجموعتين واستخدام اختبار t ستودينت لعينتين مستقلتين (Independent Sample T Test) من خلال تطبيق إحصائية (T - Student) للمقارنة بين متوسطي الفرق بين مجموعتي المرضى (المدخنين وغير المدخنين) وكانت النتائج موضحة بالجدول التالي: جدول (28)

Group Statistics					T test		
	المجموعتان	N	Mean	Std. Deviation	Mean Difference	T test value	p-value
الفرق بين مشعر الميلاس قبل العلاج وبعده (مشعر الميلاس قبل العلاج - مشعر الميلاس بعد العلاج)	المرضى غير المدخنين	37	1.78	0.67	-0.016	-0.079	0.938
	مرضى المدخنين	15	1.80	0.68			

تبين من الجدول السابق ما يلي:

لا يوجد فروق ذات دلالة إحصائية في متوسط الفرق (بين قيم مشعر الميلاس قبل العلاج وبعده) بين مجموعتي مرضى المدخنين وغير المدخنين ، وهذا يعني أن ليس للتدخين أثر في تخفيض عدد قيم مشعر الميلاس، والشكل التالي يبين ما سبق: الشكل (32)



6- دراسة الفروق الإحصائية لمشعر الميلاس بين قبل وبعد العلاج لمجموعتي المرضى طبيعبي الوزن والمرضى البدينين عند عينة مرضى الأمتريتين مع السيمفاساتين: لدراسة فيما إذا وجدت فروق ذات دلالة إحصائية لمتوسط مشعر الميلاس بين قبل وبعد العلاج لمجموعتي المرضى الطبيعيين والمرضى البدينين تم استخدام اختبار t ستودينت لعينتين مرتبطتين (Paired Sample T Test) من خلال تطبيق إحصائية (T - Student) وكانت النتائج موضحة فيما يلي:

جدول (29)
جدول اختبار t وبعض الاحصاءات الوصفية لمقارنة متوسطي مشعر ميلاس قبل العلاج وبعده بين مجموعتي المرضى

Group Statistics						T test		
		العلاج	N	Mean	Std. Deviation	Mean Difference	T test value	p-value
مشعر الميلاس	المرضى الطبيعيين	قبل العلاج	18	2.4	1.1	1.7	10.92	0.000*
		بعد العلاج	18	0.7	0.7			
	المرضى البدينين	قبل العلاج	34	2.4	0.9	1.8	15.802	0.000*
		بعد العلاج	34	0.6	0.5			

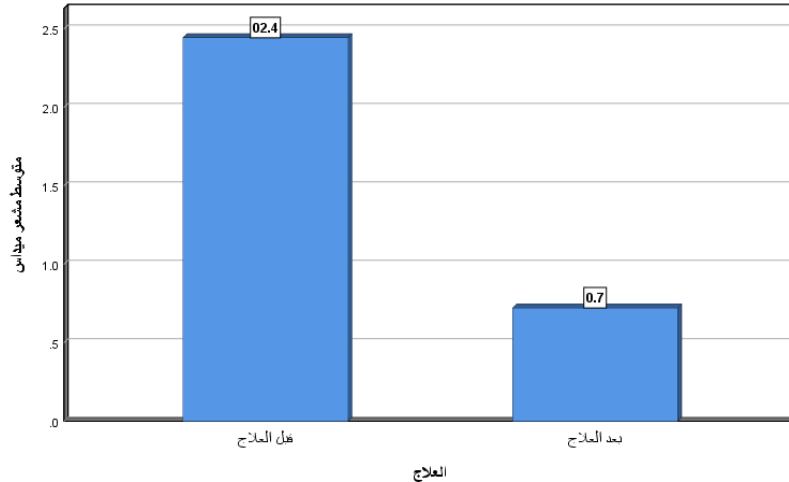
* يوجد دلالة إحصائية عند مستوى ($p - value < 0.05$)

تبين من الجدول السابق ما يلي:

- عند مجموعة مرضى طبيعبي الوزن: يوجد فروق ذات دلالة إحصائية في متوسط قيم مشعر الميلاس بين قبل العلاج وبعده حيث أن ($t = 10.92, p = 0.000 < 0.05$) ، وهذا الفرق كان بقيمة 1.7 لصالح مشعر الميلاس قبل العلاج (2.4 مقابل 0.7) أي أن مشعر الميلاس قد انخفض بعد العلاج عند مجموعة المرضى طبيعبي الوزن، والشكل التالي يبين ما سبق:

الشكل (33)

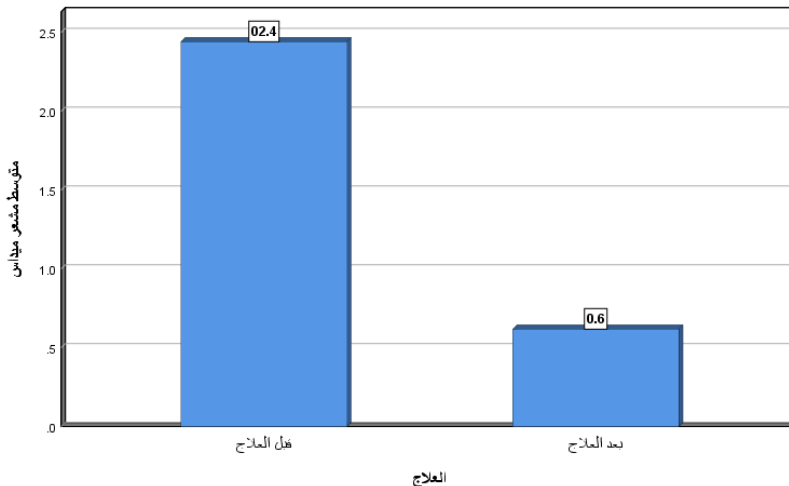
التمثيل البياني لمتوسط قيم مشعر الميلاس قبل وبعد العلاج عند مجموعة مرضى طبيعيي الوزن
مجموعة المرضى الطبيعيين



- عند مجموعة مرضى البدينين: يوجد فروق ذات دلالة إحصائية في متوسط قيم مشعر الميلاس بين قبل العلاج وبعده حيث أن $(t = 15.802, p = 0.000 < 0.05)$ ، وهذا الفرق كان بقيمة 1.8 لصالح مشعر الميلاس قبل العلاج (2.4 مقابل 0.6) أي أن مشعر الميلاس قد انخفض بعد العلاج عند مجموعة المرضى البدينين ، والشكل التالي يبين ما سبق:

الشكل (34)

التمثيل البياني لمتوسط قيم مشعر الميلاس قبل وبعد العلاج عند مجموعة المرضى البدينين
مجموعة المرضى البدينين

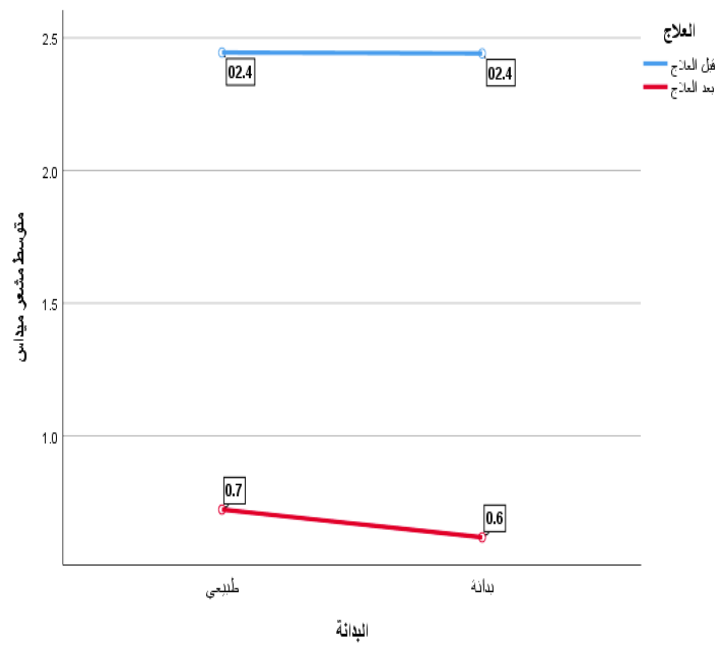
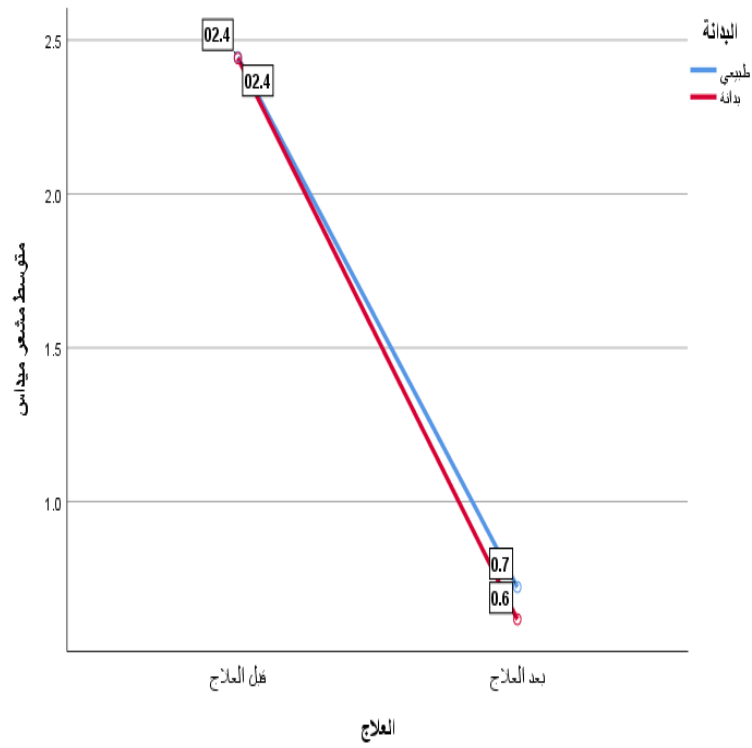


ولمقارنة مقدار الانخفاض بمشعر الميداس بين مجموعتي المرضى الطبيعي والوزن والمرضى البدنيين عند عينة مرضى الأمتريتين مع السيمفاستاتين تم حساب متغير الفرق (مشعر الميداس قبل العلاج - مشعر الميداس بعد العلاج) لكلا المجموعتين واستخدام اختبار t ستودينت لعينتين مستقلتين (Independent Sample T Test) من خلال تطبيق إحصائية (T - Student) للمقارنة بين متوسطي الفرق بين مجموعتي المرضى (الطبيين والبدنيين) وكانت النتائج موضحة بالجدول التالي: جدول (30)

Group Statistics					T test		
	المجموعتان	N	Mean	Std. Deviation	Mean Difference	T test value	p-value
الفرق بين مشعر الميداس قبل العلاج وبعده (مشعر الميداس قبل العلاج - مشعر الميداس بعد العلاج)	المرضى الطبيعيين	18	1.7222	.66911	-0.1013	-0.517	0.607
	مرضى البدنيين	34	1.8235	.67288			

تبين من الجدول السابق ما يلي:

لا يوجد فروق ذات دلالة إحصائية في متوسط الفرق (بين قيم مشعر الميداس قبل العلاج وبعده) بين مجموعتي مرضى طبيعي الوزن والبدنيين حيث أن $(t = -0.517, p = 0.607 > 0.05)$ ، وهذا يعني أن ليس للبدانة أثر في تخفيض قيم مشعر الميداس، والشكل التالي يبين ما سبق: الشكل (35)



المناقشة:

اشتمل البحث الحالي على تحديد احتمال وجود فعالية للاستاتينات في الوقاية من هجمات الشقيقة عند 105 مريض لديهم استطباب للعلاج الوقائي بين الهجمات، تراوحت أعمارهم بين 18 سنة و65 سنة وكان متوسط العمر 34 سنة وكان المتوسط مقارب بالمجموعتين، وهو مجال عمري أوسع من الدراسة البرازيلية ⁸⁴Medeiros FL, et al التي شملت 54 مريضة تراوحت أعمارهم بين 18 و45 سنة، أما الدراسة الأميركية ⁸⁶Buettner, et al. شملت 57 مريضة تراوحت أعمارهم بين 21 و46 سنة. بلغت نسبة الإناث في دراستنا 79%، بينما نسبة الذكور 21% وبذلك تكون أول دراسة تجريبية تشمل مرضى ذكور فقد شملت الدراسة البرازيلية Medeiros ⁸⁴FL, et al والدراسة الأميركية ⁸⁶Buettner, et al على مرضى إناث فقط.

شملت دراستنا على أهداف فرعية متعددة بالإضافة لدراسة الهدف الأساسي للبحث، منها دراسة علاقة مشعر كتلة الجسم مع وجود الشقيقة وشدها وترافقها مع النسمة، أيضاً دراسة الاستجابة على الستاتينات مع متغيرات متعددة (وجود النسمة، التدخين، مشعر كتلة الجسم)، بالإضافة إلى دراسة توصيفية لعينة من مرضى الشقيقة في الجمهورية العربية السورية.

وجدت القصة العائلية للشقيقة عند 48.6% من مرضى دراستنا، بينما في دراسة أميركية عام 2015 شملت 921 مريض شقيقة كانت نسبة المرضى الذين لديهم قصة عائلية إيجابية للشقيقة 38.6%.⁸⁸ بينما أظهر دراسة ⁸⁹Ottman et al أن نسبة القصة العائلية 44% ودراسة Russell وزملائه⁹⁰ توصلت إلى أن 49% من مرضى الدراسة لديهم قصة عائلية للشقيقة. وبينت دراسة هولندية نشرت عام 2019 شملت 2829 مريض أن وجود قصة عائلية للشقيقة ترافقت مع زيادة عدد أيام الشهر صداع في الشهر عند الذكور فقط وليس عند الإناث،⁹¹ بينما في دراستنا لم يكن للقصة العائلية أثر بزيادة عدد هجمات الصداع بالشهر أو ارتفاع مشعر ميداس. كما أظهرت أن وجود القصة العائلية ساهم أكثر بوجود النسمة وبدء الصداع بأعمار مبكرة أكثر من الذين ليس في عائلتهم مرضى شقيقة.⁹¹

كان نسبة المدخنين في دراستنا 21% من المرضى، بالمقارنة مع دراسة تركية⁹² نشرت عام 2016 والتي شملت 82 مريض ومريضة فقد كانت نسبة المدخنين 35.3% وكانت شدة الشقيقة وعدد أيام الصداع أكثر عند المدخنين وخاصةً الإناث، بينما في دراستنا لم يؤثر وجود قصة التدخين على عدد هجمات الشقيقة في الشهر أو على مشعر ميداس. ونشرت دراسة إسبانية⁹³ عام 2009 شملت 361 طالب جامعي، أظهرت أن تدخين 5 سجائر يومياً يحرض هجمات الشقيقة وزيادة عدد أيام الصداع.

وجدت أعراض النسمة قبل الصداع عند 28.6% من المرضى بينما 71.4% لم يسبق لديهم الصداع أي أعراض تتماشى مع الأورة، وهي مقاربة للنسب المذكورة في المراجع العلمية حيث يذكر أن الأورة تحدث لدى ثلث المرضى.⁹⁴ في الدراسة التركية المذكورة سابقاً⁹² فكانت النسمة موجودة عند 46.3%، لكن نتائج دراستنا كانت مشابهة لدراسة برازيلية شملت 166 مريضة حيث 71.7% من المرضى لم يكن لديهم أعراض نسمة و 28.3% كانت لديهم أعراض النسمة.⁹⁵

بالنسبة لمشعر كتلة الجسم BMI فأظهرت دراستنا أن النسبة من المرضى كانوا زائدي الوزن 49.5% وبدينين 8.6% أما طبيعيني الوزن فكانوا 41.9%، لكن مشعر كتلة الجسم لم يكن له علاقة مع شدة الصداع وعدد أيام الصداع شهرياً في دراستنا، وتبين بالتحليل الإحصائي أن مشعر كتلة الجسم كان له علاقة بوجود أعراض النسمة قبل الصداع، أي أن زائدي الوزن والبدنيين كانت لديهم النسمة أشيع من طبيعيني الوزن، بمقارنة دراستنا مع الدراسة البرازيلية⁹⁵ المنشورة سنة 2013 فكانت النتائج مقاربة حيث كان لديهم 60% من المرضى زائدي الوزن ولم يكن لل BMI ارتباط بعدد الهجمات شهرياً وتبين أن البدانة زادت نسبة وجود أعراض النسمة قبل الصداع. أظهرت دراسة واسعة تم نشرها في عام 2010 شملت 9195 مريضة شقيقة أن مشعر كتلة الجسم لديهم كان أكبر من مشعر كتلة الجسم لدى عينة الشواهد.⁹⁶ كما تبين في هذه الدراسة أن ترافق عدد الهجمات شهرياً مع مشعر كتلة الجسم كان إيجابياً فقط عند من لديهم BMI أكبر أو يساوي 35، لكن لم تظهر هذه الدراسة ترافق بين BMI ووجود النسمة. أما الدراسة الإيرانية المنشورة عام 2018 شملت 102 مريض شقيقة مع نسمة (77.9% منهم إناث) تبين لديهم أن

زيادة الوزن والبدانة رفعت نسبة حدوث الشقيقة مع نسمة 2.9 مرة أكثر من طبيعي الوزن، أيضاً تبين لديهم أن البدانة لم تزيد عدد أيام الصداع شهرياً.⁹⁷ وأخيراً في دراسة صينية نشرت عام 2018 شملت 300 مريض شقيقة أيضاً كان هناك ترافق بين مشعر كتلة الجسم والشقيقة أي أن الشقيقة كانت أشيع لدى زائدي الوزن والبدنيين، وكان تواتر الهجمات أكبر عند المرضى البدنيين في هذه الدراسة لكن لم تؤثر البدانة على شدة الهجمة ومدتها.⁹⁸

بالنسبة للهدف الأساسي من البحث وهو تقييم فعالية الستاتين في الوقاية من هجمات الشقيقة فقد كانت نتائج دراستنا مشابهة للدراسات العالمية، بمقارنة المجموعتين في دراستنا تم ملاحظة انخفاض أكبر في مشعر ميداس بعد العلاج في مجموعة الأمتريبتلين والسيمفاستاتين بمقدار وسطي 1.8 وهو أكبر من مقدار الانخفاض لهذا المشعر في مجموعة مرضى الأمتريبتلين بعد العلاج الذي بلغ بمقدار وسطي 1.2. أما عدد أيام الصداع في مجموعة الأمتريبتلين مع السيمفاستاتين فانخفض (-4.6 يوم/الشهر) مقارنةً بمجموعة الأمتريبتلين بمفرده (-3- يوم/الشهر)، وكانت جرعة الأمتريبتلين التراكمية أكبر في المجموعة التي لم يستخدم فيها السيمفاستاتين مما أدى إلى ظهور تأثيرات جانبية أكبر له (نعاس، جفاف فم، غثيان) ففي المجموعة الأولى التي عولجت بالأمتريبتلين بلغت جرعة الأمتريبتلين 3865 مغ وسطياً، بينما بلغت في المجموعة التي عولجت بالأمتريبتلين والسيمفاستاتين 2035 مغ.

وجدت الدراسة البرازيلية ⁸⁴Medeiros FL, et al أن السيمفاستاتين بجرعة 20 مغ يومياً لم يكن أقل فعالية من البروبرانولول بجرعة 60 مغ في تخفيف هجمات الصداع خلال فترة الدراسة التي امتدت على 90 يوم، حيث تناقصت هجمات الصداع أكثر من 50% عند 83% من مستخدمي السيمفاستاتين لوحده. قارنت الدراسة الأميركية التي أجريت في جامعة هارفرد بسنة 2015 ⁸⁶Buettner, et al، بين إعطاء السيمفاستاتين لمجموعة وإعطاء الدواء الغفل placebo لمجموعة أخرى، فوجدوا انخفاض واضح بمعدل هجمات الصداع وانخفاض بمعدل تناول الأدوية المجهضة للنوبة. جدول (31)

جدول (31) مقارنة نتائج دراستنا بالدراسة الأميركية.

دراستنا	الدراسة الأميركية	
105	57	عدد المرضى
- 4.6	- 8	عدد أيام الصداع بعد استخدام السيماغاستاتين
- 3 (Amitriptyline alone)	+ 1 (Placebo)	عدد أيام الصداع في المجموعة الثانية

تفسر الفروق بين الدراستين الظاهرة في الجدول (31) من حيث انخفاض عدد أيام الصداع بأنه في دراستنا تم إعطاء الأمتريبتلين بالجرعات العلاجية للمجموعتين أخلاقياً لمعالجة جميع المرضى ولم يتم وضع دواء غفل placebo.

لم يلاحظ فروق بين الذكور والإناث أو بين الفئات العمرية المختلفة في الاستجابة على الدواء, كما لم يؤثر وجود النسمة أو عدمها في الاستجابة للسيتاتين, وكذلك وجود قصة للتدخين أو لمشعر كتلة الجسم المرتفع, فالسيتاتينات أثرت بشكل إيجابي على جميع المجموعات الفرعية subgroups بشكل متساوي, وهذا مشابه تماماً لدراسة جامعة هارفرد الأميركية, لم تناقش الدراسة البرازيلية المشابهة لدراستنا هذه الفروق بين المجموعات الفرعية.

لم يلاحظ تأثيرات جانبية مهمة في دراستنا للسيتاتينات وهذا مشابه للدراسات العالمية (Buettner, Medeiros) التي استخدمت جميعها السيماغاستاتين من بين جميع السيتاتينات.

الخلاصة :conclusion

- الشقيقة اضطراب شائع حيث يعاني 14% من البالغين من صداع الشقيقة.
- 38% منهم بحاجة إلى استخدام دواء وقائي بين الهجمات.
- أثبتت الدراسات أن الشقيقة عامل خطورة للحوادث الوعائية الدماغية بالخاصة، وتحديدًا الشقيقة المترافقة مع نسمة.
- بدأت ملاحظة فعالية الستاتين في الشقيقة بعام 2006. بعدها تم إجراء عدد قليل من الدراسات من بينها دراستنا التي أظهرت وجود قدرة للستاتين على تخفيف هجمات الصداع عند مرضى الشقيقة، كما كان جيد التحمل من قبل المرضى، يمكن أيضاً من خلاله الحد من زيادة خطر الإصابة بالأمراض الوعائية.
- تتدرج دراستنا ضمن الدراسات المفيدة للبحث العلمي التي لم يسبق إجراء دراسة مشابهة لها في الوطن العربي، و تعتبر أكبر دراسة تجريبية مجرة حتى الآن من حيث عدد المرضى المشمولين بالدراسة على مستوى العالم ككل.
- قد يكون دور الستاتين الجيد ناجم عن تحسين وظيفة البطانة الوعائية، ومقوية الأوعية بالإضافة لتخفيف الوسائط الالتهابية وما ينجم عنها من تجمع صفيحات وخثار.

محددات الدراسة:

- حجم العينة متوسط وكان من الممكن جمع عدد أكبر من المرضى في حال كانت مدة الدراسة أطول وشمولية عدد مراكز أكثر.
- عدم إجراء تقييم مخبري واسع لمعرفة باقي المتغيرات المؤثرة على استجابة المرضى على الستاتين.

المقترحات والتوصيات:

- بناءً على المعلومات التي حصلنا عليها من خلال هذا البحث يجب التوصية بما يلي:
- عند عدم استجابة المريض على الأدوية الوقائية من الخط الأول، يمكن استخدام الستاتين بناءً على وجود دليل على فائدته من الدراسات المذكورة سابقاً، ومن بينها دراستنا.

- عند إضافة الستاتين لسبب ما, عند مريض يعاني من الشقيقة يمكننا مراقبة تواتر الهجمات وسؤال المريض عن وجود أي تحسن بهجمات الصداع.
- كل الدراسات المجراة كانت على السيمفاستاتين, فنحن بحاجة إلى دراسات على باقي أصناف الستاتينات (أتورفاستاتين, روزوفاستاتين وغيرها) ودورها في الشقيقة.
- ومن المفيد أيضاً إجراء دراسات على عدد مرضى أكبر لدراسة هذه العلاقة ودراسة السببية بشكل معمق.
- إجراء دراسات تتضمن تقييم مخبري واسع لمعرفة المتغيرات التي قد تكون لها علاقة بالاستجابة على الستاتين.
- إجراء دراسة عن شيوع تاريخ مرضي للشقيقة عند مرضى الحوادث الوعائية الدماغية في الجمهورية العربية السورية.
- استخدام مشعر ميداس على نطاق أوسع لتقييم شدة الصداع عند مرضى الصداع النصفي وتحديد حاجتهم للعلاج الدوائي واستجابتهم على العلاج أيضاً.

- 1- Robbins, M.S., Lipton, R.B., 2010. The epidemiology of primary headache disorders. *Semin. Neurol.* 30, 107–119.
- 2- Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS), 2013. The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition (beta version). *Cephalalgia* 33, 629–808.
- 3- Kelman, L., 2004. The premonitory symptoms (prodrome): a tertiary care study of 893 migraineurs. *Headache* 44, 865–872.
- 4- Kelman, L., 2005. Migraine pain location: a tertiary care study of 1283 migraineurs. *Headache* 45, 1038–1047.
- 5- Lipton, R.B., Bigal, M.E., Diamond, M., et al., 2007. Migraine prevalence, disease burden, and the need for preventive therapy. *Neurology* 68, 343–349.
- 6- Launer, L.J., Terwindt, G.M., Ferrari, M.D., 1999. The prevalence and characteristics of migraine in a population-based cohort: the GEM study. *Neurology* 53, 537–542.
- 7- Natoli, J.L., Manack, A., Dean, B., et al., 2010. Global prevalence of chronic migraine: a systematic review. *Cephalalgia* 30, 599–609.
- 8- Piane M (December 2007). "Genetics of migraine and pharmacogenomics: some considerations". *The journal of headache and pain.* 8 (6): 334–9.
- 9- Russell, M.B., Olesen, J., 1995. Increased familial risk and evidence of genetic factor in migraine. *BMJ* 311, 541–544.
- 10- Kelman, L., 2007. The triggers or precipitants of the acute migraine attack. *Cephalalgia* 27, 394–402.
- 11- Miller Neil (2005). *Walsh and Hoyt's clinical neuro-ophthalmology*. (6th الطبعة). Philadelphia, Pa.: Lippincott Williams & Wilkins. 1275 صفحة. ISBN 9780781748117.
- 12- Borsook David (2012). *The migraine brain : imaging, structure, and function*. New York: Oxford University Press. 11–3 صفحات. ISBN 9780199754564.
- 13- Waldman [edited by] Steven D. (2011). *Pain management* (2th الطبعة). Philadelphia, PA: Elsevier/Saunders. 2124–2122 صفحات. ISBN 9781437736038.

- 14- Mays ،eds. Margaret Cox, Simon (2002). Human osteology : in archaeology and forensic science (الطبعة Repr.). Cambridge [etc.]: Cambridge University Press. 345 صفحة. ISBN 9780521691468.
- 15- Colen ،Chaim (2008). Neurosurgery. Colen Publishing. 1 صفحة. ISBN 9781935345039.
- 16- Daniel ،Britt Talley (2010). Migraine. Bloomington, IN: AuthorHouse. 101 صفحة. ISBN 9781449069629.
- 17- Tfelt-Hansen ،PC (2011 May). "One hundred years of migraine research: major clinical and scientific observations from 1910 to 2010.". Headache. 51 (5): 752–78. PMID 21521208.
- 18- Aminoff ،Roger P. Simon, David A. Greenberg, Michael J. (2009). Clinical neurology (7 الطبعةth ed.). New York, N.Y: Lange Medical Books/McGraw-Hill. 88–85 صفحات. ISBN 9780071664332.
- 19- Buzzi ،MG (2005 Oct-Dec). "Prodromes and the early phase of the migraine attack: therapeutic relevance.". Functional neurology. 20 (4): 179–83.
- 20- Rossi ،P (2005 Oct-Dec). "Prodromes and predictors of migraine attack.". Functional neurology. 20 (4): 185–91.
- 21- Samuels ،Allan H. Ropper, Martin A. (2009). Adams and Victor's principles of neurology (9 الطبعةth ed.). New York: McGraw-Hill Medical. صفحات Chapter 10.
- 22- Tintinalli, Judith E. (2010). Emergency Medicine: A Comprehensive Study Guide (Emergency Medicine (Tintinalli)). New York: McGraw-Hill Companies. 1117–1116 صفحات. ISBN 0-07-148480-9.
- 23- Slap ،[edited by] Gail B. (2008). Adolescent medicine. Philadelphia, PA: Mosby/Elsevier. 105 صفحة. ISBN 9780323040730.
- 24- Headache Classification Subcommittee of the International Headache Society (2004). "The International Classification of Headache Disorders: 2nd edition". Cephalalgia. 24 (Suppl 1): 9–160.
- 25- Tepper ،edited by Stewart J. Tepper, Deborah E. The Cleveland Clinic manual of headache therapy. New York: Springer. 6 صفحة. ISBN 9781461401780.
- 26- Bigal ،ME (2010 Jul). "Migraine in the pediatric population--evolving concepts.". Headache. 50 (7): 1130–43.

- 27- al.] ،ed. Jes Olesen,... [et (2006). The headaches. (3 الطبعة). Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins. 238 صفحة. ISBN 9780781754002.
- 28- Dalessio ،edited by Stephen D. Silberstein, Richard B. Lipton, Donald J. (2001). Wolff's headache and other head pain (7 الطبعة). Oxford: Oxford University Press. 122 صفحة. ISBN 9780195135183.
- 29- Kaniecki ،RG (2009 Jun). "Basilar-type migraine.". Current pain and headache reports. 13 (3): 217–20. PMID 19457282.
- 30- Walton ،edited by Robert P. Lisak... [et al.] ; foreword by John (2009). International neurology : a clinical approach. Chichester, UK: Wiley-Blackwell. 670 صفحة. ISBN 9781405157384.
- 31- contributors ،edited by Joel S. Glaser ; with 20 (1999). Neuro-ophthalmology (3 الطبعةrd ed.). Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins. 555 صفحة. ISBN 9780781717298.
- 32- Malamut ،edited by Joseph I. Sirven, Barbara L. (2008). Clinical neurology of the older adult (2 الطبعةnd ed.). Philadelphia: Wolters Kluwer Health/Lippincott Williams & Wilkins. 197 صفحة. ISBN 9780781769471.
- 33- The Headaches, pp.407–19.
- 34- The Headaches Pg.407-419.
- 35- Kelman L (2006). "The postdrome of the acute migraine attack". Cephalalgia. 26 (2): 214–20. PMID 16426278.
- 36- Halpern, Audrey L.; Silberstein, Stephen D. (2005). "Ch. 9: The Migraine Attack—A Clinical Description". In Kaplan PW, Fisher RS. Imitators of Epilepsy (2 الطبعةnd). New York: Demos Medical. ISBN 1-888799-83-8. NBK7326.
- 37- Bartleson JD, Cutrer FM (May 2010). "Migraine update. Diagnosis and treatment". Minn Med. 93 (5): 36–41. PMID 20572569.
- 38- The Headaches Chp. 29, Pg. 276
- 39- Goadsby ،PJ (January 2009). "The vascular theory of migraine – a great story wrecked by the facts". Brain : a journal of neurology. 132 (Pt 1): 6–7. PMID 19098031.
- 40- Brennan ،KC؛ Charles, A (June 2010). "An update on the blood vessel in migraine". Current Opinion in Neurology. 23 (3): 266–74. PMID 20216215.
- 41- Dodick ،DW (April 2008). "Examining the essence of migraine – is it the blood vessel or the brain? A debate". Headache. 48 (4): 661–7. PMID 18377395.

- 42- Leão AA. Spreading depression of activity in the cerebral cortex. *J Neurophysiol* 1944; 7:359.
- 43- Charles A. Advances in the basic and clinical science of migraine. *Ann Neurol* 2009; 65:491.
- 44- Hadjikhani N, Sanchez Del Rio M, Wu O, et al. Mechanisms of migraine aura revealed by functional MRI in human visual cortex. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2001; 98:4687.
- 45- Karatas H, Erdener SE, Gursoy-Ozdemir Y, et al. Spreading depression triggers headache by activating neuronal Panx1 channels. *Science* 2013; 339:1092.
- 46- Gursoy-Ozdemir Y, Qiu J, Matsuoka N, et al. Cortical spreading depression activates and upregulates MMP-9. *J Clin Invest* 2004; 113:1447.
- 47- Bolay H, Reuter U, Dunn AK, et al. Intrinsic brain activity triggers trigeminal meningeal afferents in a migraine model. *Nat Med* 2002; 8:136.
- 48- The Headaches, Chp. 28, pp. 269–72.
- 49- Arbab MA, Wiklund L, Svendgaard NA. Origin and distribution of cerebral vascular innervation from superior cervical, trigeminal and spinal ganglia investigated with retrograde and anterograde WGA-HRP tracing in the rat. *Neuroscience* 1986; 19:695.
- 50- Bartsch T, Goadsby PJ. Stimulation of the greater occipital nerve induces increased central excitability of dural afferent input. *Brain* 2002; 125:1496.
- 51- Goadsby PJ, Edvinsson L, Ekman R. Release of vasoactive peptides in the extracerebral circulation of humans and the cat during activation of the trigeminovascular system. *Ann Neurol* 1988; 23:193.
- 52- Benarroch EE. CGRP: sensory neuropeptide with multiple neurologic implications. *Neurology* 2011; 77:281.
- 53- Lassen LH, Haderslev PA, Jacobsen VB, et al. CGRP may play a causative role in migraine. *Cephalalgia* 2002; 22:54.
- 54- Deen M, Christensen CE, Hougaard A, et al. Serotonergic mechanisms in the migraine brain - a systematic review. *Cephalalgia* 2017; 37:251.
- 55- The Headaches, Pg 232-233
- 56- Russell MB, Ducros A. Sporadic and familial hemiplegic migraine: pathophysiological mechanisms, clinical characteristics, diagnosis, and management. *Lancet Neurol* 2011; 10:457.

- 57- Gilmore B (2011-02-01). "Treatment of acute migraine headache.". American family physician. 83 (3): 271–80.
- 58- Modi S, Lowder DM (January 2006). "Medications for migraine prophylaxis". American Family Physician. 73 (1): 72–8.
- 59- Kaniecki R, Lucas S. (2004). "Treatment of primary headache: preventive treatment of migraine". Standards of care for headache diagnosis and treatment. Chicago: National Headache Foundation.
- 60- Loder E (2012 Jun). "The 2012 AHS/AAN guidelines for prevention of episodic migraine: a summary and comparison with other recent clinical practice guidelines.". Headache. 52 (6): 930–45.
- 61- Jackson JL, Kuriyama A, Hayashino Y (2012). "Botulinum toxin A for prophylactic treatment of migraine and tension headaches in adults: a meta-analysis". JAMA. 307 (16): 1736–45.
- 62- Nestoriuc Yvonne, Martin Alexandra (2007). "Efficacy of biofeedback for migraine: A meta-analysis". Pain. 128 (1–2): 111–27.
- 63- Schoenen J, Allena M, Magis D (2010). "Neurostimulation therapy in intractable headaches". Handbook of clinical neurology / edited by P.J. Vinken and G.W. Bruyn. Handbook of Clinical Neurology. 97: 443–50.
- 64- FDA allows marketing of first medical device to prevent migraine headaches". Mar 11, 2014.
- 65- Schürks M (2009-10-27). "Migraine and cardiovascular disease: systematic review and meta-analysis.". BMJ (Clinical research ed.). 339: b3914.
- 66- Kruit MC, van Buchem MA, Hofman PA, Bakkers JT, Terwindt GM, Ferrari MD, Launer LJ. JAMA. 2004 Jan 28; 291(4):427-34.
- 67- Weinberger J (2007 Mar). "Stroke and migraine.". Current cardiology reports. 9 (1):13–9.
- 68- Tzourio C, Tehindrazanarivelo A, Iglésias S, et al. Case-control study of migraine and risk of ischaemic stroke in young women. BMJ 1995; 310:830.
- 69- Chang CL, Donaghy M, Poulter N. Migraine and stroke in young women: case-control study. The World Health Organisation Collaborative Study of Cardiovascular Disease and Steroid Hormone Contraception. BMJ 1999; 318:13.

- 70- Arboix A, Massons J, García-Eroles L, et al. Migrainous cerebral infarction in the Sagrat Cor Hospital of Barcelona stroke registry. *Cephalalgia* 2003; 23:389.
- 71- Schürks M, Rist PM, Bigal ME, et al. Migraine and cardiovascular disease: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2009; 339:b3914.
- 72- Kruit MC, van Buchem MA, Hofman PA, et al. Migraine as a risk factor for subclinical brain lesions. *JAMA* 2004; 291:427.
- 73- Diener HC, Welch KMA, Mohr JP. Migraine and stroke. In: *Stroke: pathophysiology, diagnosis, and management*, Mohr JP, Choi DW, Grotta JC, et al. (Eds), Churchill Livingstone, Philadelphia 2004. p.629
- 74- Kurth T, Chabriat H, Bousser MG. Migraine and stroke: a complex association with clinical implications. *Lancet Neurol* 2012; 11:92.
- 75- Zeller JA, Frahm K, Baron R, et al. Platelet-leukocyte interaction and platelet activation in migraine: a link to ischemic stroke? *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004; 75:984.
- 76- Mawet J, Kurth T, Ayata C. Migraine and stroke: in search of shared mechanisms. *Cephalalgia* 2015; 35:165.
- 77- Waeber C, Moskowitz MA. Migraine as an inflammatory disorder. *Neurology* 2005; 64:S9.
- 78- Mawet J, Kurth T, Ayata C. Migraine and stroke: in search of shared mechanisms. *Cephalalgia* 2015; 35:165.
- 79- Shechter A, Stewart WF, Silberstein SD, Lipton RB. Migraine and autonomic nervous system function: a population-based, case-control study. *Neurology* 2002; 58:422.
- 80- Scher AI, Terwindt GM, Verschuren WM, et al. Migraine and MTHFR C677T genotype in a population-based sample. *Ann Neurol* 2006; 59:372.
- 81- ACOG Committee on Practice Bulletins-Gynecology. ACOG practice bulletin. No. 73: Use of hormonal contraception in women with coexisting medical conditions. *Obstet Gynecol* 2006; 107:1453.
- 82- Schurks M, Rist PM, Bigal ME, Buring JE, Lipton RB, Kurth T. Migraine and cardiovascular disease: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2009;
- 83- Spector JT, Kahn SR, Jones MR, Jayakumar M, Dalal D, Nazarian S. Migraine headache and ischemic stroke risk: an updated meta-analysis. *Am J Med*. 2010;

- 84- Medeiros FL, Medeiros PL, Valenca MM, Dodick D. Simvastatin for migraine prevention. *Headache*. 2007;47:855-856.
- 85- Buettner C, Burstein R. Association of statin use and risk for severe headache or migraine by serum vitamin D status: a cross-sectional population-based study. *Cephalalgia* 2015;35:757–766.
- 86- Buettner C, Nir RR, Bertisch SM, Bernstein C, Schain A, Mittleman MA, Burstein R. Simvastatin and vitamin D for migraine prevention: A randomized, controlled trial. *Ann Neurol*. 2015 Dec; 78(6):970-81.
- 87- Andrea G. Scott, PharmD. Statins for Migraine Prevention. *Medscape*. 2016.
- 88- Taranuum M Lateef, Linhong Cui, Erin Nakamura, Jaclyn Dozier, Kathleen Merikangas. Accuracy of family history reports of migraine in a community based family study of migraine. *Headache* 2015;55(3):407-412.
- 89- Ottman R, Hong S, Lipton RB. Validity of family history data on severe headache and migraine. *Neurology*. 1993 Oct;43(10):1954-1960.
- 90- Russell MB, Fenger K, Olesen J. The family history of migraine. Direct versus indirect information. *Cephalgia: an international journal of headache*. 1996 May; 16(3):156-160.
- 91- Nadine Plezer, Mark A Louter, Erik W Van Zwet, Dale R Nyhlot. Linking migraine frequency with family history of migraine. *Cephalgia* 2019;39(2):229-236.
- 92- Yeşim Guzey Aras, Belma Doğan Güngen, Dilcan Kotan, Adil Can Güngen. Effect of Smoking on Migraine Attack Frequency in Patients with Migraines. *ACU Sağlık Bil Derg* 2016(2):75-78.
- 93- Lopez-Mesonero et al. Smoking as a precipitating factor for migraine: a survey in medical student. *The journal of Headache and Pain*, 2009;10(2):101.
- 94- Cutrer, F.M., Huerter, K., 2007. Migraine aura. *Neurologist* 13, 118–125.
- 95- Vanessa Rossoni de Oliveira, Fernanda Camboim Rockett, Kamila Castro, Alexandre da Silveira Perla, Márcia Lorena Fagundes Chaves, Ingrid D. Schweigert Perry. *Nutr Hosp*. 2013;28(3):1115-1120.
- 96- Anke C Winter, Klaus Berger, Julie E Buring, Tobias Kurth. Body mass index, migraine, migraine frequency, and migraine features in women. *Cephalgia*. 2009 Feb;29(2): 269-278.

- 97- Ali Miri, Morteza Nasiri, Sahar Zonoori, Fatemeh Yarahmad, Arasb Dabbagh-Moghadam, Gholamreza Askari, Omid Sadeghi, Masoumeh Asadi. The association between obesity and migraine in a population of Iranian adults: a case-control study. *Diabetes Metab Syndr*. 2018 Sep;12(5):733-736.
- 98- Qingqing Huang, Xiping Liang, Shiagiang Wang, Xiaosong Mu. Association between body mass index and migraine: A survey of adult population in China. *Behav Neurol*. 2018;2018: 6585734.

A study of the efficacy of statins in the prevention of migraine attacks

-Abstract-

Background: Migraine relationship with vascular events is of constant interest. Studies have found that migraine was associated with higher incidence rates with cerebrovascular events, myocardial infarction, and retinal vessel disease, especially under the age of 45 years. Preventive treatment of migraine may prevent associated strokes and recommended medications are amitriptyline, beta blockers, topiramate, and sodium valproate . Statins are cholesterol-lowering drugs used in primary and secondary prevention of vascular accidents, improve vascular endothelial function, and reduce inflammatory media. Thus, statins were used in migraine patients as prophylactic therapy.

OBJECTIVE:. To assess the efficacy of statins in the prevention of migraine attacks.

Materials and Methods: An interventional study was conducted at Al-Assad University Hospital of Damascus within a year on 105 migraine patients who were randomly assigned to two groups, 53 patients (50.5%) received Amitriptyline treatment at the recommended doses for 3 months, and 52 patients (49.5%) received Amitriptyline plus Simvastatin (20 mg) for 3 months. Differences between the two groups were analyzed according to headache days, The Migraine Disability Assessment Score (MIDAS), and cumulative amitriptyline dose.

Results: A significant reduction in the number of headache days in the amitriptyline with simvastatin group (-4.6 days / month) was observed compared to the amitriptyline group (-3 days / month). MIDAS was reduced 1.8 in the amitriptyline with simvastatin group whereas it reduced 1.2 in the amitriptyline group.

Conclusions: The addition of simvastatin to migraine sufferers reduced the frequency and severity of attacks and reduced the cumulative amitriptyline dose given to patients.

Key words: migraine, statin, amitriptyline, vascular disease.

Syrian Arab Republic
Ministry Of High Education
Damascus University
Faculty of Medicine
Internal Medicine Department



A study of the efficacy of statins in the prevention of migraine attacks

Scientific Research for Master Degree in Neurology

**Prepared by
Ibrahim Labbad**

Presidency of
Raed Abou Harb M.D PhD
Internal Medicine Department

Supervised by
Yaser A. Saleh M.D
Neurology Department