الجمهورية العربية السورية
وزارة التعليم العالي والبحث العلمي
جـــامعة دمشق-كلـية الطــب البشري
قســـم الأمراض الباطنة-الشعبة العصبية

دراسة فعالية الميلاتونين في العلاج الوقائي للشقيقة بالمقارنة مع الأميتريبتيلين

رسالة مقدمة لنيل درجة الدراسات العليا التخصصية في الأمراض الباطنة العصبية

إعداد طالب الدراسات العليا:

غزوان ابراهيم حبوس

بإشراف:

أ.د غسان نايف حمزة

العام الدراسي

2025 م

لجنة الحكم وتوقيعات لجنة المناقشة

Apporval

السيد الأستاذ الدكتور عميد كلية الطب البشري في جامعة دمشق

بعد الاطلاع على النسخة المُعدَّلة المُقدَّمة من طالب الدراسات العليا: **غزوان ابراهيم حبوس**

تبين أنه تقيد بالملاحظات وأجرى التصويبات المطلوبة كلها.

أعضاء لجنة الحكم:

الدكتور:

الأستاذ الدكتور في .....، قسم .....، كلية الطب البشري، جامعة دمشق – مشرفاً.

الاسم : أ.د.

الدكتور:

الأستاذ الدكتور في .....، قسم .....، كلية الطب البشري، جامعة دمشق – عضواً.

الاسم : أ.د.

الدكتور:

المدرس الدكتور في .....، قسم .....، كلية الطب البشري، جامعة دمشق – عضواً.

الاسم : أ.د.

تصريح خطي

أنا الموقع أدناه أصرح بعلمي وقبولي:

1. أن كل ما ينتج عن البحث والأطروحة هو ملكية فكرية ومالية بالتشارك مع جامعة دمشق، وأنني ألتزم بأخذ موافقة الجامعة في حال رغبتي بنشر البحث أو الأطروحة أو جزء منها نصاً أو مضموناً خارج إطار الجامعة (من دور نشر أو مكتبات أو مواقع الكترونية وغيرها من وسائل النشر).

2. أنه لا يوجد أي جزء من هذه الأطروحة تم اقتباسه من عمل آخر أو أنجز للحصول على شهادة أخرى في جامعة دمشق أو أي جامعة أو معهد تعليمي داخل أو خارج الجمهورية العربية السورية.

الاسم والتوقيع

شكر وتقدير

أتوجه بالشكر والامتنان للأستاذ الدكتور غسان حمزة صاحب الفضل الكبير والذي لم يبخل بأي معلومة أو ملاحظة وكان سنداً وعوناً طيلة فترة اختصاصي، لك مني كل الاحترام والتقدير، مع تمنياتي بدوام الصحة والعافية والتألق.

كما أتوجه بالشكر لكافة أساتذتي ومشرفي وطلاب الدراسات العليا في مستشفى المواساة الجامعي والمستشفى الوطني الجامعي في جامعة دمشق.

إهداء

إلى بوصلة القلب وبداية الدرب، من بهما يشد كل أزر وتسرج كل عزيمة، من علماني أن الأعمال الكبيرة لا تتم إلا بالإصرار والعمل، إلى مهد الروح، إلى من كانا لي مصدر قوة وأتمنى أن أكون مصدر فخر لهما، أطال الله في عمرهما ورزقني برهما

والدَيّ الغاليين

إلى من لهم يهفو الفؤاد وبهم تحلو الحياة، إلى من شاركوني أيامي بحلوها ومرّها وكانوا لي السند في مختلف مراحل حياتي، من بهم تكتمل سعادتي وبقربهم تلين الصعاب، إلى مرآة الروح

أخوتي الأحباء

إلى من أضاؤوا عقلي بالعلم وفتحوا لي أبواب المعرفة، إلى من كانوا لي نبراساً في رحلة البحث والعلم وأوصلوني إلى بر الأمان، لكم مني كل الشكر والتقدير والامتنان

أساتذتي الأفاضل

إلى من شاركوني الرحلة بكل تفاصيلها وجعلوا منها تجربة لاتنسى، لقد كنتم لي عائلة أخرى في هذا المسار الأكاديمي، أشكركم على كل لحظة تعاون ودعم فأنتم جزء لا يتجزأ من هذه الذكريات الجميلة

زملائي الأعزاء

فهرس المحتويات

متن البحث: الإطار العام للبحث.....(1)

الجزء الأول: الدراسة النظرية:

الفصل الأول: مقدمة.....(8)

١-١ -أصل التسمية.....(8)

١-٢ -لمحة تاريخية.....(10)

الفصل الثاني: الانتشار.....(17)

٢-١ -مقدمة.....(17)

٢-٢ -الانتشار العالمي.....(18)

٢-٣ -الانتشار الإقليمي.....(18)

٢-٤ -الانتشار حسب العمر.....(19)

الفصل الثالث: الآلية الإمراضية.....(21)

3-١ -مقدمة.....(21)

3-٢ -العامل الوراثي.....(22)

3-٣ -آلية النسمة.....(25)

3-٤ -التحسس.....(30)

3-5-مركب مثلث التوائم والفروع الرقبية.....(31)

3-6 -المهاد.....(36)

3-7- المادة الرمادية حول المسال.....(37)

الفصل الرابع: مراحل الشقيقة.....(41)

4-١-محرضات الشقيقة.....(41)

4-٢ -مراحل الشقيقة.....(45)

الفصل الخامس: التشخيص.....(48)

5-١ -مقدمة.....(48)

5-٢ -أنواع الشقيقة.....(51)

5-٣ -القصة السريرية.....(62)

5-٤ -الاستقصاءات.....(63)

الفصل السادس: العلاج.....(69)

6-١ -مقدمة.....(69)

6-٢ -الأسيتامينوفين.....(72)

6-٣ -مضادات الالتهاب غير الستيروئيدية.....(72)

6-٤ -الميلاتونين.....(74)

6-5- التريبتان.....(76)

6-6 -تعديلات نمط الحياة.....(80)

6-7 -العلاجات الجراحية.....(81)

الجزء الثاني: الدراسة العملية:

الفصل الأول: المواد والطرائق.....(85)

الفصل الثاني: النتائج الإحصائية.....(89)

الفصل الثالث: مناقشة نتائج البحث.....(115)

الفصل الرابع: المقارنة مع الدراسات العالمية.....(119)

الفصل الخامس: الاستنتاجات والتوصيات.....(124)

- المراجع.....(125)
- الملاحق.....(142)

قائمة الرسوم والأشكال التوضيحية

الشكل	الصفحة
الشكل (1) أصل تسمية الشقيقة	(9)
الشكل (2) بردية إيبرس	(10)
الشكل (3) العالمGalen	(13)
الشكل (4) ثقب الجمجمةTrephination	(14)
الشكل (5) كتاب القانون في الطب	(15)
الشكل (6) الطبيبHarold Wolff	(16)
الشكل (7) الانتشار العالمي للشقيقة	(19)
الشكل (8) انتشار الشقيقة حسب العمر والجنس	(20)
الشكل (9) النواقل العصبية الأمينية	(21)
الشكل (10) متلازمةCADASIL	(23)
الشكل (11) طفرات الصداع النصفي العائلي الفالجي(FHM)	(25)
الشكل (12) موجة التثبيط القشري المنتشر (CSD)	(26)
الشكل (13) تبدلات تدفق الدم مع الشقيقة	(27)
الشكل (14) آلية عملTonabersat	(29)
الشكل (15) التحسس Sensitization وظاهرة Allodynia	(31)
الشكل (16) آليةtelcagepant	(32)

الشكل (17) مركب مثلث التوائم والفروع الرقبيةTrigeminocervical Complex	(34)
الشكل (18) مستقبلات السيروتونين	(35)
الشكل (19) مناطق المهاد	(37)
الشكل (20) المادة الرمادية حول المسال periaqueductal gray matter (PAG)	(38)
الشكل (21) محرضات الشقيقة	(42)
الشكل (22) مراحل الشقيقة	(47)
الشكل (23) معايير الشقيقة	(49)
الشكل (24) الصداع النصفي بدون نسمة	(51)
الشكل (25) النسمة البصرية	(52)
الشكل (26) الصداع النصفي الدهليزي	(54)
الشكل (27) الصداع النصفي الفالجي	(55)
الشكل (28) الصداع النصفي العيني	(56)
الشكل (29) الصداع النصفي مع نسمة جذع الدماغ	(57)
الشكل (30) الصداع النصفي المستمر	(58)
الشكل (31) الصداع النصفي المزمن	(60)
الشكل (32) أنواع الصداع النصفي النادرة	(61)
الشكل (33) الضمور البؤري	(64)
الشكل (34) تكلسات العقد القاعدية	(65)
الشكل (35) تضخم البطينات	(65)

الشكل (36) الكيسات الكوليسترولية بذروة الصخرة	(67)
الشكل (37) الأورام السحائية	(68)
الشكل (38) بعض أدوية الشقيقة	(71)
الشكل (39) أنواع أدوية التريبتان	(77)
الشكل (40) حصار العصب القذالي الأكبر	(81)
الشكل (41) التحفيز العميق للدماغ	(82)
الشكل (42) تحفيز العصب القذالي	(83)
الشكل (43) توزع المرضى حسب المجموعات	(90)
الشكل (44) توزع المرضى حسب الجنس	(92)
الشكل (45) توزع المرضى حسب السكن	(93)
الشكل (46) توزع المرضى حسب المهنة	(94)
الشكل (47) توزع المرضى حسب التدخين	(95)
الشكل (48) توزع المرضى حسب الكحول	(96)
الشكل (49) توزع المرضى حسب السوابق العائلية	(97)
الشكل (50) تغير عدد أيام الصداع شهرياً بعد العلاج	(101)
الشكل (51) تغير مدة هجمة الصداع بعد العلاج	(103)
الشكل (52) تغير شدة هجمة الصداع بعد العلاج	(105)
الشكل (53) تغير عدد المسكنات المستخدمة بعد العلاج	(107)
الشكل (54) تغير متوسط درجة PSQI بعد العلاج	(109)

الشكل (55) مشعر PSQI	(110)
الشكل (56) تغير متوسط درجة MIDAS بعد العلاج	(112)
الشكل (57) مشعر MIDAS	(113)

قائمة الجداول

الجدول	الصفحة
الجدول (1) توزع المرضى حسب العمر	(91)
الجدول (2) توزع المرضى حسب عمر بدء الشقيقة	(98)
الجدول (3) توزع المرضى حسب مدة الإصابة بالشقيقة	(99)
الجدول (4) عدد أيام الصداع شهرياً	(100)
الجدول (5) مدة هجمة الصداع	(102)
الجدول (6) شدة هجمة الصداع	(104)
الجدول (7) عدد المسكنات المستخدمة	(106)
الجدول (8) متوسط درجة PSQI	(108)
الجدول (9) متوسط درجة MIDAS	(111)
الجدول (10) التأثيرات الجانبية	(114)
الجدول (11) المقارنة مع الدراسات العالمية المشابهة	(122)

قائمة المصطلحات

ICHD	**International Classification of Headache Disorders**
VAS	**Visual Analogue Scale**
PSQI	**Pittsburgh Sleep Quality Index**
MIDAS	**Migraine Disability Assessment Score**
CT	**Computed Tomography**
MRI	**Magnetic Resonance Imaging**

-الملخص-

هدف البحث: تهدف هذه الدراسة لمعرفة فعالية وأمان الميلاتونين كعلاج وقائي في الصداع النصفي عند السوريين ومقارنته مع الأميتريبتيلين.

مواد البحث وطرائقه: دراسة تجريبية مستقبلية عشوائية غير معماة أجريت بين تموز 2022 وتموز 2023، وشملت ١٥٤ مريضاً مصاباً بالصداع النصفي. تم دراسة فعالية وأمان الميلاتونين والأميتريبتيلين، ثم تم جمع البيانات وتحليلها إحصائياً.

النتائج: كان عدد أيام الصداع شهرياً في مجموعة الميلاتونين قبل العلاج ٧.٢ يوم، وبعد ٣ أشهر من العلاج ٤.٩ يوم (P Value = 0.001)، وفي مجموعة الأميتريبتيلين قبل العلاج ٧.٣ يوم، وبعد ٣ أشهر من العلاج ٥.٢ يوم (P Value = 0.003)، وعند مقارنة بين المجموعتين كانت P Value = 0.07. كانت مدة هجمة الصداع بعد ٣ أشهر من العلاج في مجموعة الميلاتونين ٩.٦ ساعة، وفي مجموعة الأميتريبتيلين ٩.٨ ساعة (P Value = 0.06). كانت شدة هجمة الصداع بعد ٣ أشهر من العلاج في مجموعة الميلاتونين ٣.١، وفي مجموعة الأميتريبتيلين ٣.٢ (P Value = 0.09). كان عدد المسكنات المستخدمة بعد ٣ أشهر من العلاج في مجموعة الميلاتونين ٢.٨، وفي مجموعة الأميتريبتيلين ٢.٦ (P Value = 0.08). كان متوسط مشعر Pittsburgh لجودة النوم PSQI بعد ٣ أشهر من العلاج في مجموعة الميلاتونين ٤.٧، وفي مجموعة الأميتريبتيلين ٤.٩ (P Value = 0.09). كان متوسط درجة العجز المرتبط بالشقيقة MIDAS بعد ٣ أشهر من العلاج في مجموعة الميلاتونين ٨.٢، وفي مجموعة الأميتريبتيلين ٨.٤ (P Value = 0.21). كانت نسبة التأثيرات الجانبية في مجموعة الميلاتونين ١٨.٢٪ وفي مجموعة الأميتريبتيلين ٣٥.١٪ (P Value = 0.001).

الاستنتاجات: وجدنا أن الميلاتونين يعتبر علاجاً فعالاً في تقليل تواتر نوبات الشقيقة، ولم نجد فرقاً هاماً إحصائياً عن العلاج بالأميتريبتيلين عند مقارنة تواتر نوبات الشقيقة، ومدة النوبة، وشدة النوبة، ودرجة تقييم العجز الناجم عن الشقيقة، ومشعر PSQI. كما وجدنا أن تحمل الميلاتونين أفضل من الأميتريبتيلين.

الكلمات المفتاحية: الصداع النصفي، الميلاتونين، الأميتريبتيلين، تواتر نوبات الصداع.

متن البحث

الإطار العام للبحث

1.المقدمة:

الشقيقة مرض عصبي منهك مزمن يصيب 12–20% من سكان العالم[1]. العلاجات الوقائية متوفرة وتنقص عدد وشدة هجمات الصداع وتحسن النتائج الصحية وجودة الحياة ويبدي نصف المرضى انخفاضاً بنسبة 50% في تواتر الهجمات[2]. على الرغم أن الدلائل الإرشادية الخاصة بالوقاية من الشقيقة متاحة إلا أن 3–5% فقط من المرضى يتلقى العلاج الوقائي المناسب[3]. تشير الدراسات الاستقصائية العامة أن مرضى الشقيقة هم من بين أكثر المرضى غير الراضين عن علاجهم[4–5]. يتوقف حوالي نصف مرضى الشقيقة عن طلب الرعاية من أجل صداعهم يعود ذلك جزئياً إلى التأثيرات الجانبية للعلاج[6]. توصي معظم الدلائل الإرشادية بالتوبيرامات, فالبروات الصوديوم, بروبرانولول, ميتوبرولول على أنها تملك أعلى مستوى من الدليل[7]. إن الخيارات الأحدث الفعالة والمقبولة للوقاية من الشقيقة ضرورية لإنقاص هذه الفجوة وتحسين نوعية حياة المرضى. يتم دعم استخدام الميلاتونين في الوقاية من الشقيقة من خلال تأثيرات بيولوجية عديدة[8]. تكون مستويات الميلاتونين منخفضة عند مرضى الشقيقة؛ تمت دراسته للوقاية من الشقيقة مع نتائج متضاربة[9–11]. نهدف في دراستنا لدراسة فعالية الميلاتونين في الوقاية من الشقيقة بالمقارنة مع دواء مثبت الفعالية.

2.بعض الدراسات السابقة:

يوجد بعض الدراسات العالمية المشابهة لدراستنا مثل دراسة **<Alstadhaug et al>**[11] في مشفى Tromsø الجامعي في النرويج عام ٢٠١٠ على ٤٦ مريضاً. حيث تم إجراء دراسة عشوائية مزدوجة التعمية تناوبية مضبوطة بدواء غفل في مركزين. تم تجنيد الرجال والنساء من عامة السكان الذين تتراوح أعمارهم بين 18 و 65 عاماً المصابين بالشقيقة ولكنهم يتمتعون بصحة جيدة,ويعانون من 2–7 نوبات شهرياً. بعد 4 أسابيع في مرحلة ما قبل التعشية تم اختيار 48 مريضاً بشكل عشوائي لتلقي إما دواء غفل

أو ميلاتونين مديد التحرر بجرعة 2ملغ قبل النوم بساعة واحدة لمدة 8 أسابيع. كان الهدف الأولي هو معرفة فعالية الميلاتونين في إنقاص تواتر هجمات الشقيقة بالمقارنة مع الدواء الغفل. تم تقييم هدف ثانوي والذي كان معرفة فعالية الميلاتونين في تحسين جودة النوم عبر قياس مشعر جودة النوم لبيتسبرغ (PSQI) بالمقارنة مع الدواء الغفل. أكمل ستة وأربعون مريضاً الدراسة (96%). خلال مرحلة ما قبل التعشية كان متوسط تواتر هجمات الشقيقة 4,2(+/-1,2) شهرياً وخلال العلاج بالميلاتونين كان 2,8(+/-1,6). ومع ذلك كان الانخفاض في تواتر الهجمات أثناء العلاج بالدواء الغفل متساوياً تقريباً(p=0,479). كان تقليل الخطر المطلق 3%(فاصل ثقة 95%). تم إيجاد تأثير زمني كبير للغاية. لم يتحسن متوسط درجة PSQI العالمية أثناء العلاج(p=0,09).

كما أجرى **<Gonçalves et al>**[12] دراسة في São Paulo في البرازيل عام ٢٠١٦ على ١٧٨ مريضاً. حيث تم إجراء دراسة عشوائية مزدوجة التعمية مضبوطة بدواء غفل. تم تسجيل الرجال والنساء الذين تتراوح أعمارهم من 18 حتى 65 عاماً والذين يعانون من شقيقة مع أو بدون نسمة بمعدل 2-8 هجمات شهرياً. بعد 4 أسابيع في المرحلة الأساسية تم اختيار 196 مشاركاً بشكل عشوائي للعلاج بالدواء الغفل, الأميتريبتيلين 25ملغ أو الميلاتونين 3ملغ, تناول 178 منهم دواء الدراسة وتمت متابعتهم لمدة 3 أشهر(12 أسبوعاً). كان الهدف الأولي هو معرفة فعالية الميلاتونين في إنقاص عدد أيام صداع الشقيقة بالمقارنة مع الأميتريبتيلين والدواء الغفل. أما الأهداف الثانوية فهي مقارنة معدل المستجيبين, شدة ومدة الشقيقة والحاجة للمسكنات بين المجموعات الثلاثة. كما تمت مقارنة تحمل الدواء بين هذه المجموعات. كان متوسط إنقاص تواتر الصداع 2,7 يوماً من صداع الشقيقة في مجموعة الميلاتونين, 2,2 للأميتريبتيلين و 1,1 للدواء الغفل. أنقص الميلاتونين بشكل ملحوظ تواتر الصداع مقارنة بالدواء الغفل (p=0,009), ولكن ليس مقارنة بالأميتريبتيلين(p=0,19). تفوق الميلاتونين على الأميتريبتيلين في نسبة المرضى الذين حصل لديهم انخفاض بنسبة أكثر من 50% في تواتر الشقيقة. تم تحمل الميلاتونين بشكل أفضل من الأميتريبتيلين. تم إيجاد نقص وزن في مجموعة الميلاتونين, وزيادة طفيفة في الوزن في مجموعة الدواء الغفل وكسب وزن بشكل ملحوظ عند مستخدمي الأميتريبتيلين.

وأجرى أيضاً **<Ebrahimi-Monfared et al>**[13] دراسة في جامعة Arak في إيران عام ٢٠١٧ تضمنت هذه الدراسة العشوائية المزدوجة التعمية المضبوطة بدواء غفل مرضى شقيقة مزمنة تم تقسيمهم إلى ثلاث مجموعات متساوية الحجم, وتم استخدام النورتريبتيلين (10-25ملغ) والبروبرانولول (20-40ملغ) كعلاج قاعدي. تم علاج المرضى في المجموعات الثلاثة C,B,Aبشكل إضافي يومياً

باستخدام 3ملغ من الميلاتونين, 200 ملغ من فالبروات الصوديوم, والدواء الغفل على التوالي. خضع المرضى للعلاج لمدة شهرين وتمت المتابعة عند المستوى القاعدي,الشهر الأول والثاني. تمت مقارنة تواتر الهجمات, شدة الهجمات, درجة تقييم العجز الناجم عن الشقيقة (في غضون 3 أشهر على مرحلتين), تناول المسكنات, والتأثيرات الجانبية للأدوية بين المجموعات وأثناء المتابعة. انخفض متوسط تواتر الهجمات الشهري, ومدة الهجمة وشدتها بالإضافة إلى درجة تقييم العجز الناجم عن الشقيقة في مجموعات الميلاتونين وفالبروات الصوديوم ولكن ليس في مجموعة الدواء الغفل. تم تسجيل حدوث تأثيرات جانبية عند 11 مريضاً (10,47%):2(5,71%) أثناء العلاج بالميلاتونين, 8(22,85%) أثناء العلاج بالفالبروات, و1(2,85%) أثناء العلاج بالدواء الغفل.

3. مشكلة البحث:

تعتبر الشقيقة واحدة من أكثر الأمراض العصبية شيوعاً مع معدل وقوع تراكمي خلال الحياة يصل إلى 50% عند النساء و20% عند الرجال. إن معدل شيوعها وتواترها العالي عند الشباب في ذروة سنوات إنتاجهم يجعلها تحتل المرتبة السادسة للعجز في العالم. يعتبر العلاج الوقائي للشقيقة أمر حاسم في الحد من العجز ومنع تطورها إلى حالة مزمنة متقدمة. إلا أن التأثيرات الجانبية للكثير من الأدوية المتوفرة قد لا يتحملها بعض المرضى وقد يسهم ذلك مع معدل الفعالية الأقل مما هو مأمول لها أحياناً في انخفاض الامتثال للعلاج.

4.هدف البحث:

الهدف الأساسي: معرفة فعالية الميلاتونين في إنقاص تواتر هجمات صداع الشقيقة بالمقارنة مع الأميتريبتيلين.

الأهداف الثانوية: معرفة فعالية الميلاتونين في إنقاص شدة ومدة هجمات صداع الشقيقة والحاجة للمسكنات بالمقارنة مع الأميتريبتيلين بالإضافة لقياس معدل التحمل عند المرضى.

5.أهمية البحث:

تعد الشـــقيقة واحدة من أكثر اضـــطرابات الصـــداع البدئية شـــدة وإنهاكاً. حتى الآن تم إيجاد العديد من الأمراض المرتبطة بالميلاتونين بما في ذلك الشقيقة, لذلك فإن إمكانات الميلاتونين العلاجية للشقيقة تلفت الانتباه خاصة أن التأثيرات الجانبية لاستخدامه قليلة جداً إذا ما تمت مقارنتها مع باقي العلاجات المتوفرة.

6.مسوغات البحث:

- ← معرفة دور للميلاتونين في العلاج الوقائي للشقيقة
- ← معرفة مدى فعالية الميلاتونين في العلاج الوقائي للشقيقة
- ← معرفة الفرق بين فعالية الميلاتونين والأميتريبتيلين في العلاج الوقائي للشقيقة

7.محددات البحث:

إن صغر العينة المدروسة يعتبر من المحددات للوصول للمقياس المثالي

8.حدود البحث:

الحد البشري: مرضـى الشـقيقة المترافقة مع صـداع مع أو بدون نسـمة المشـخصـين وفقاً لمعايير التصـنيف العالمي لاضـطرابات الصـداع–النسـخة الثالثة (ICHD–3) والذين هم بحاجة لعلاج وقائي.

الحد الزماني: ستُجمع عينات الدراسة خلال عام واحد بدءاً من تاريخ الموافقة على البحث.

الحد المكاني: عيادة الأمراض العصبية في مستشفى المواساة الجامعي والمستشفى الوطني الجامعي في دمشق.

9.منهج البحث وأدواته:

سيتم إطلاع المرضى المشمولين بالدراسة وفق معايير الاشتمال على هدف البحث وإجراءاته وأخذ موافقة مستنيرة منهم ثم دراسة وجمع بيانات مرضى الشقيقة مع أو بدون نسمة المقبولين بعيادة الأمراض العصبية بمستشفى المواساة الجامعي والمستشفى الوطني الجامعي بدمشق بدءاً من تاريخ الموافقة على البحث ولمدة عام واحد بما في ذلك العوامل الديموغرافية: الاسم،العمر ،الجنس،التدخين،الكحول،السوابق المرضية،السوابق الدوائية، والسوابق العائلية والجراحية إن وجدت.

الفحص السريري والعصبي الدقيق عند القبول وعند كل تقييم جديد(بعد شهر, بعد شهرين, بعد ثلاثة أشهر).

سيتم اختيار 154 مريضاً وسيتم تقسيمهم إلى مجموعتين بشكل عشوائي وفق ترتيب القبول؛الرقم الفردي للمجموعة الأولى والرقم الزوجي للمجموعة الثانية.

المجموعة الأولى: 77 مريضاً سيتم تدبيرهم بالميلاتونين 2,5 ملغ جرعة وحيدة يومياً قبل النوم بساعة واحدة.

المجموعة الثانية: 77 مريضاً سيتم تدبيرهم بالأميتريبتيلين 25ملغ جرعة وحيدة يومياً قبل النوم بساعة واحدة.

سيتم تقييم المرضى عند القبول مع متابعتهم على ثلاث مراحل لمدة ثلاثة أشهر بفواصل شهرية وسيتم في كل تقييم إجراء فحص سريري عصبي كامل لهم مع استبعاد المرضى الذين يبدون تغير في مواصفات الصداع بما يتوافق مع أشكال صداع أخرى ثانوية أو تغير في الفحص العصبي عند كل تقييم من الدراسة مع متابعة حالتهم المرضية بإجراء الفحوص اللازمة حسب التوجه السريري كمرضى خارجيين أو مشفويين عند الضرورة.

كما سيتم سؤالهم بشكل دقيق عن عدد نوبات صداع الشقيقة التي عانوا منها خلال الأسابيع الأربعة الأخيرة التي سبقت الزيارة ومدتها والاستفسار عن مواصفاتها بشكل مفصل, بالإضافة إلى تقييم شدة الألم عند المرضى في المجموعتين وفق مقياس the Visual Analogue Scale (VAS) من عشر درجات وعدد الأيام التي استخدمت فيها المسكنات أثناء تلك الهجمات ونوع المسكن وعدد الجرعات المستخدمة ومعدل حدوث تأثيرات جانبية للعلاج.

يتحدث الجزء النظري عن الشقيقة من حيث تاريخها، وانتشارها، وآلية حدوثها، وعوامل الخطر المؤهبة لها، وأنواعها، وتشخيصها، وعلاجها، وطرق الوقاية.

بينما بالنسبة للجزء العملي من الدراسة قمنا بدراسة العينة، ثم مناقشة النتائج ومقارنتها مع الدراسات العالمية ووضع الاستنتاجات والتوصيات المناسبة.

الجزء الأول

الدراسة النظرية

الفصل الأول: مقدمة:

١-١ -أصل التسمية (Etymology):

كلمة الصداع النصفي "Migraine" مشتقة من الكلمة اليونانية "Hemikrania=ἡμικρᾱνίᾱ" حيث كلمة "Hemi = ἡμι" تعني نصف، وكلمة "Kranion = κρᾱνίον" تعني الجمجمة، والتي تم تحويلها لاحقًا إلى الكلمة اللاتينية "Hemigranea". ثم أتت الترجمة الفرنسية لهذا المصطلح لتصبح "Migraine".

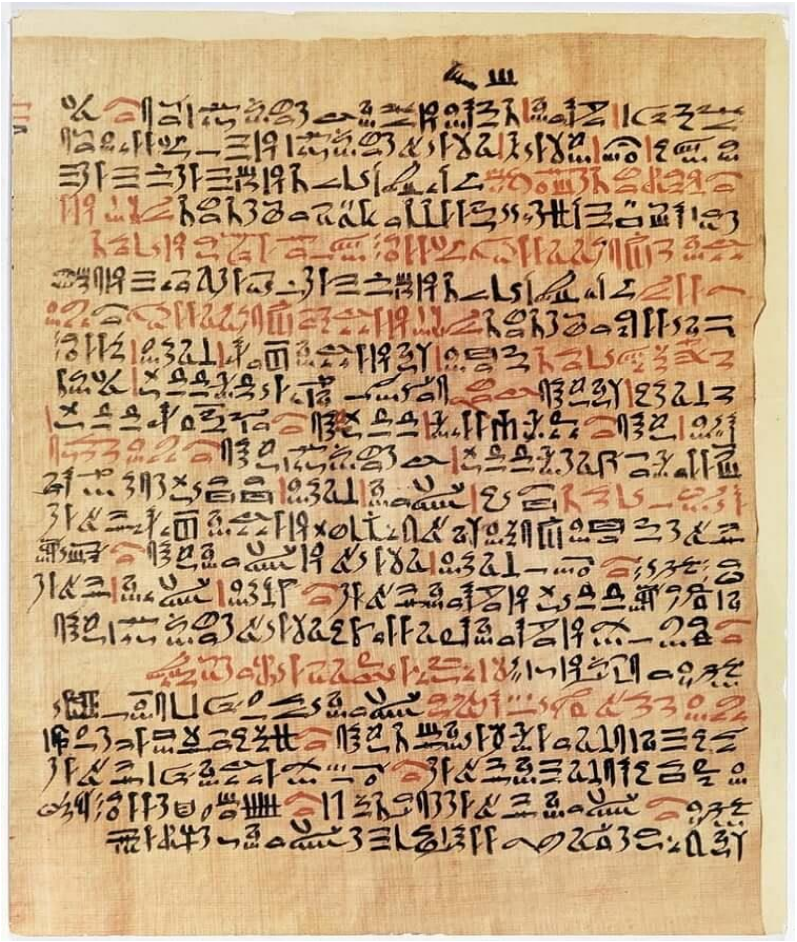
تطورت تهجئة Migraine عبر السنوات وفقط الحروف الأولية m و g و r بقيت ثابتة، ومن الأمثلة على طرق تطور التهجئة mygraine (1398), myegrym (1460), migrien (1579) megrim (1713) . ظهر المصطلح الحالي للصداع النصفي باللغة الإنجليزية Migraine من الفرنسية عام 1777 وهو الآن المصطلح القياسي .

بينما أتت التسمية العربية للصداع النصفي "الشقيقة" من كلمة "شق" وتعني نصف (١٤,١٥).

الشكل (١) أصل تسمية الشقيقة (١٥)

١-٢ -لمحة تاريخية (History):

تم تسجيل أول وصف للصداع الأحادي الجانب المصحوب بالقيء والشعور بالضيق الشديد منذ 3500 سنة مضت، في إحدى محاكم بلاط فرعون، حيث يمكن العثور على تقرير الحالة في بردية إيبرسEbers papyrus ، حيث وصف هذا الاضطراب بأنه "مرض نصف الرأس". في مصر القديمة، كان يعتبر الصداع عقوبة من الآلهة، كما تم استخدام التعويذات ضد المرافقات الأخرى للصداع النصفي، مثل فقدان الشهية والغثيان (١٦).



الشكل (٢) بردية إيبرس (١٦)

لم يتم تمييز مراحل الصداع النصفي بشكل دقيق حتى عهد اليونان القديمة، حيث كان أبقراط أول من ذكر أن هذا اضطراب حقيقي وليس عقاباً من الآلهة، كما كان أول من وصف العديد من السمات المعروفة للصداع النصفي، مثل النسمةAura ، وبداية الصداع بعد النسمة، وانتشار الصداع ليصبح معمماً، وترافقه مع الإقياء. ووصف أيضاً أبقراط أن هذه الاضطرابات تعتبر بنفس الجانب homonymous؛ حيث كان الصداع على نفس الجانب الذي حدثت فيه الاضطرابات البصرية. وفي أكثر من قسم من مؤلفات أبقراط أوصاف توحي بأنواع أخرى من الصداع بخلاف الصداع النصفي، على سبيل المثال. وكانت هذه النصوص القديمة مهتمة عادةً بالصرع والصداع المرافق للأمراض الخطيرة أكثر من الصداع مجهول السبب (١٧).

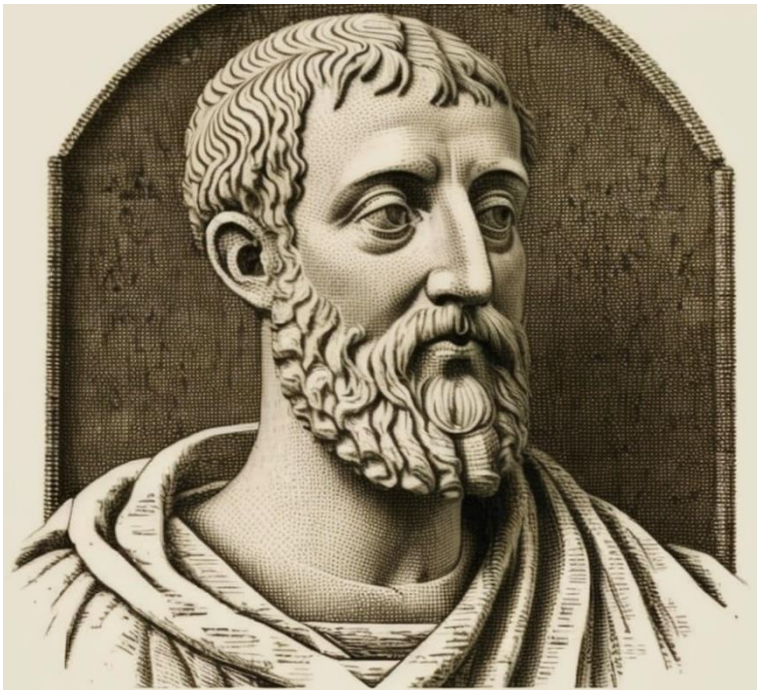
تم معرفة تفاصيل أكثر دقة عن الصداع في الفترة الرومانية حيث يُنسب عادةً أول وصف دقيق للصداع النصفي إلى Aretaeus of Cappadocia وذكر ثلاثة أنواع مختلفة من الصداع؛ النوع الأول هو الصداع الخفيف Cephalalgia كان خفيفاً، وقليل التواتر، يستمر عدة أيام، وكان صداعاً توترياً (بسبب تقلص العضلات). والنوع الثاني هو الصداع الشديد Cephalaea الذي يستمر لفترة أطول، وكان أكثر خطورة، ويصعب علاجه، وربما سببه بنيوي. بينما النوع الثالث هو الصداع النصفي Heterocrania الذي كان صداعاً أحادي الجانب، مع اضطرابات بصرية، وغثيان وإقياء، ورهاب الضياء. مثل العديد من الأطباء الآخرين المصابين بالصداع النصفي اهتم Aretaeus بشكل خاص بمرضه وقدم وصف سريري دقيق، يصف بمزيد من التفاصيل النسمة البصرية Aura بأنها ومضات من اللون الأرجواني على خلفية سوداء الألوان أو مظهر قوس قزح. وكان أيضًا أول من لاحظ رهاب الضياء و رهاب الصوت مع الصداع النصفي (١٨).

كان Celsus أول من أشار أن الصداع النصفي كان اضطرابًا غير مميت ويستمر مدى الحياة، كما ذكر وجود عوامل محفزة للصداع، وأنه يمكن أن يكون موضعيًا أو معممًا (١٩).

تدرب Soranus of Ephesus في مدرسة الإسكندرية وكان معروفاً بكتاباته عن التوليد، لكنه كان مهتماً أيضًا بالاضطرابات الحادة والمزمنة. لم يتم العثور على مؤلفاته اليونانية الأصلية، ولكن بقيت الترجمات اللاتينية لأعماله التي كتبها Coelius Aurelianus. اعتبر سورانوس أن العتمة Scotoma تعتبر مقدمة لنوبة صرع. على الرغم من أن مصطلح العتمة في الوقت الحاضر يشير إلى منطقة عمياء في الساحة البصرية، إلا أن سورانوس كان يعتقد أنه تحذير من نوبة صرع. كما وصف سورانوس الضبابية المفاجئة في الرؤية(nebula) ، والخطوط (tractus) التي تشبه عروق الرخام وأطلق عليها الإغريق اسم (marmarygae). كما أطلق على الصداع الصدغي المزمن اسم Crotophon (20).

يعتبر Galen في القرن الثاني الميلادي مؤلف مصطلح Hemikrania الذي اشتقت منه لاحقاً كلمة الصداع النصفي Migraine. تم تغيير الكلمة اليونانية Hemikrania من قبل الرومان إلى الكلمة اللاتينيةHemicranium ، وبعد ذلك تم تحويلها إلى Hemigranea. ظهر المصطلح الحالي للصداع النصفي باللغة الإنجليزية Migraine من الفرنسية عام 1777 وهو الآن المصطلح القياسي.

حاول Galen أن يشرح الإصابة أحادية الجانب في الشقيقة، واعتبر أن التفسير التشريحي هو منجل المخ falx cerebri الذي يبقي الصداع على جانب واحد (٢١).

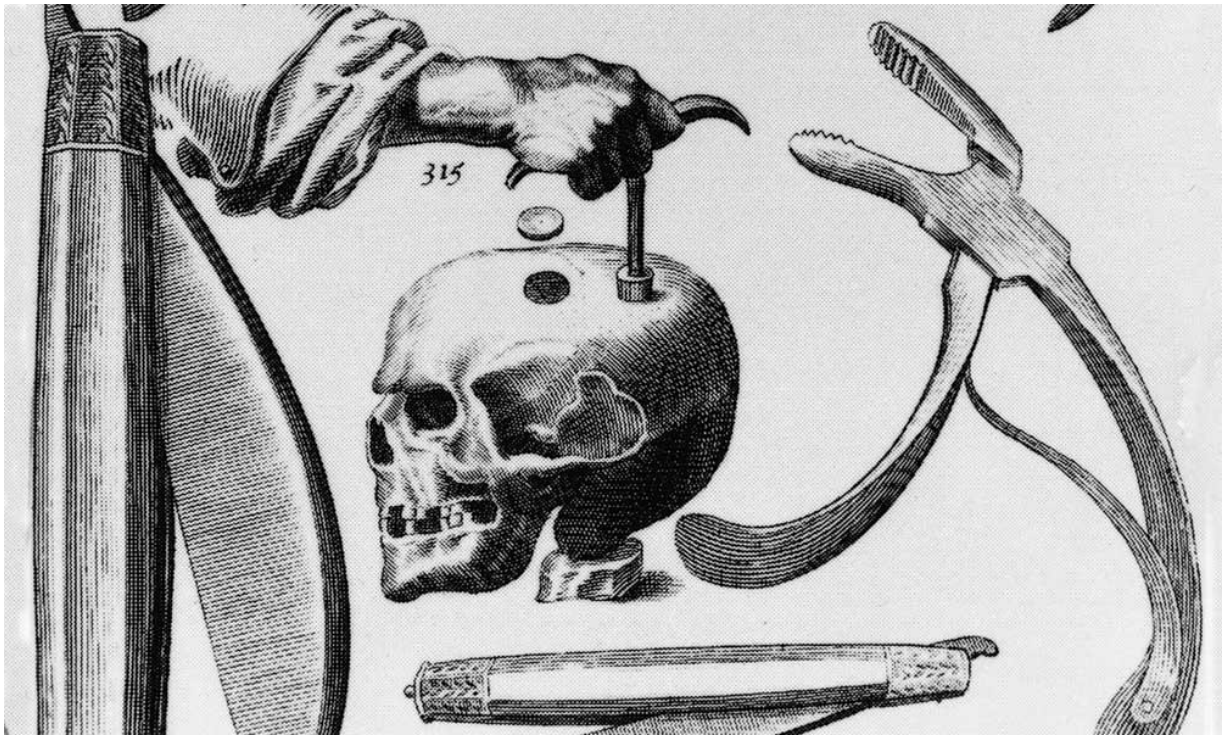


الشكل (٣) العالم Galen (٢١)

قام Alexander Trallianus بدراسة الطب في روما ونشر مؤلفاً مكونًا من 12 مجلدًا عن علم الأمراض والعلاج، وترجمت هذه المجلدات إلى اللاتينية والعربية، وبقيت تدرس حتى القرن السادس عشر، وتضمنت تفصيلاً للصداع النصفي hemicrania والصداع الشديد cephalea والصداع الخفيف cephalalgia (22).

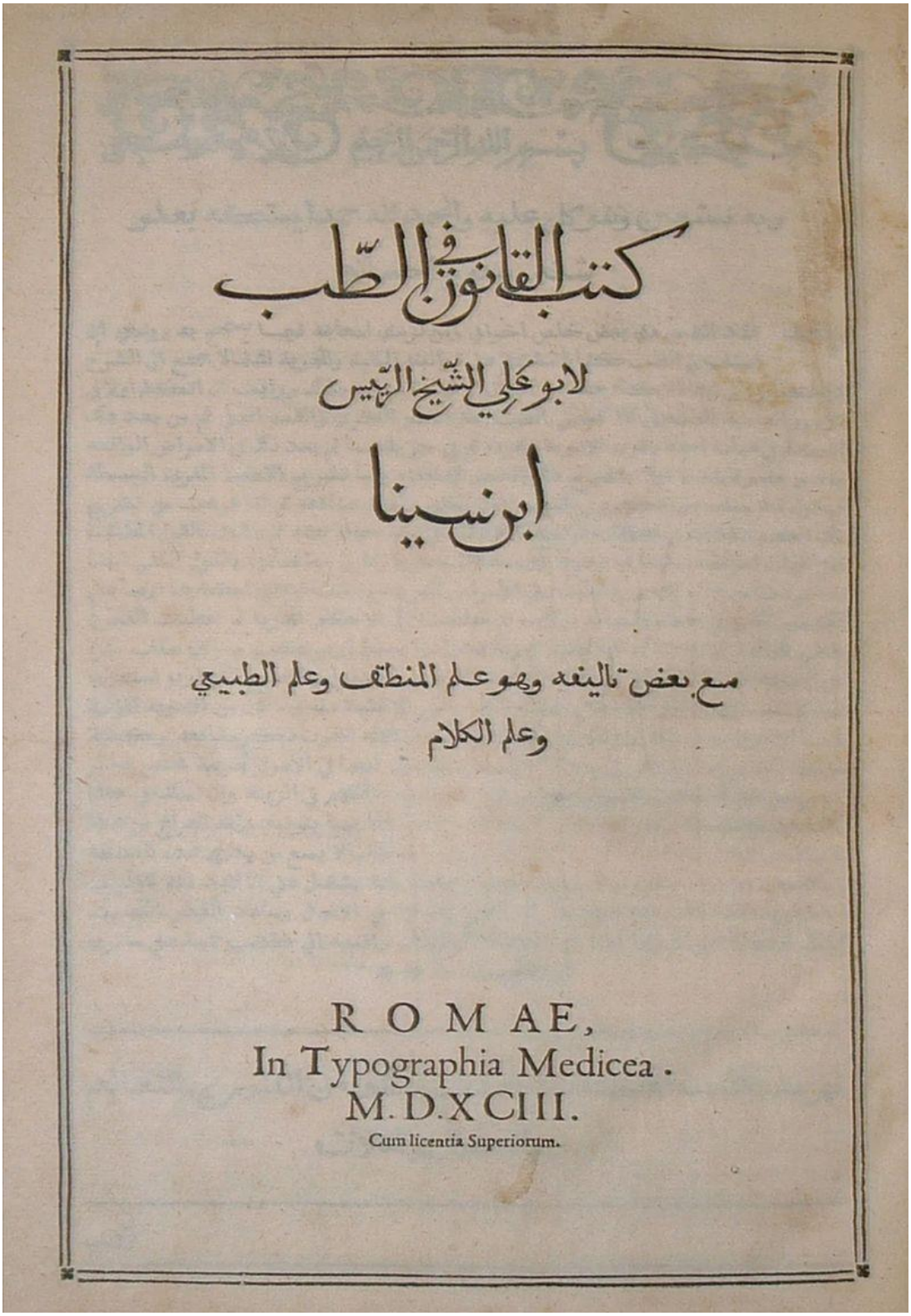
درس Paul of Aegina في الإسكندرية. قام بوصف عملية ثقب الجمجمةtrephination ، ودرس الصداع على نطاق واسع، وأضاف إلى العوامل المسببة للصداع النصفي: الضجيج، الضوء الساطع، شرب النبيذ، والروائح المخرشة. كما أكد أن بعض الحالات تنتشر لكامل الرأس، وبعضهم نصف

الرأس فقط. وكان آخر مؤلف للموسوعات الطبية اليونانية، حيث نشر أطروحة من سبعة مجلدات في ذلك الوقت، وقد أثر هذا بشكل كبير على الأطباء العرب الذين تبعوه، وخاصة الرازي وابن سينا (٢٣).



الشكل (٤) ثقب الجمجمة Trephination (23)

وصف الفيلسوف الإسلامي الشهير ابن سينا الصداع النصفي في كتابه المدرسي عن الطب "القانون في الطب"، والذي يشير فيه إلى كيف أن الأكل والشرب والأصوات والضوء كلها عوامل تؤدي إلى تفاقم الألم الذي يشعر به أثناء الصداع النصفي. ووصف كيف كان هؤلاء المرضى يميلون إلى الراحة بمفردهم في غرفة مظلمة حتى تمر النوبة (٢٤).


كتاب القانون في الطب

لابو علي الشيخ الرئيس

ابن سينا

مع بعض تاليفه وهو علم المنطق وعلم الطبيعي

وعلم الكلام

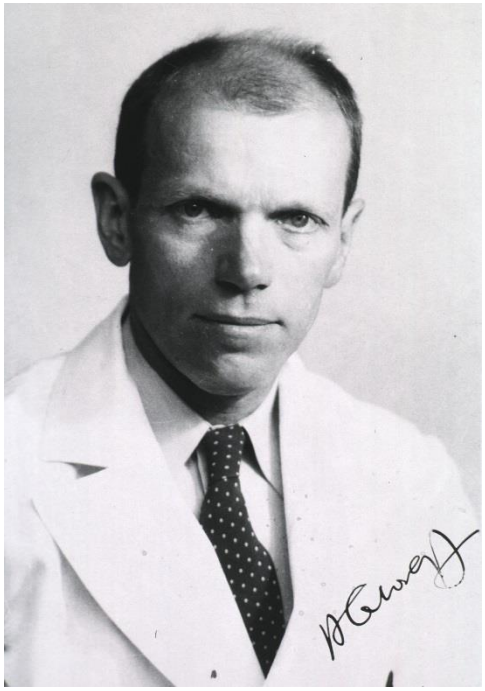
ROMAE,
In Typographia Medicea.
M.D.XCIII.
Cum licentia Superiorum.

الشكل (٥) كتاب القانون في الطب (٢٤)

كان أبو بكر محمد بن زكريا الرازي هو الذي أشار إلى وجود علاقة بين الصداع النصفي والهرمونات عندما أشار إلى كيفية حدوث هذا الصداع أثناء انقطاع الطمث أو بعد الولادة أو أثناء عسر الطمث (٢٥).

اقترح الطبيب الأندلسي المولد أبو القاسم أنه يمكن علاج الصداع أحادي الجانب عن طريق وضع مكاوي ساخنة على الرأس أو عن طريق وضع الثوم على الموقع عبر شق في الصدغ (٢٦).

في أواخر ثلاثينيات القرن العشرين، أفاد Graham و Wolff أن الإرغوتامين يمكن أن يخفف من الصداع النصفي. تم اكتشاف آلية الإرغوتامين في توفر الراحة للشقيقة؛ حيث يسبب الإرغوتامين تقبض الأوعية الدموية المتوسعة في الدماغ. في عام 1950 صمم Harold Wolff طريقة تجريبية لاستكشاف الدماغ، واقترح أن تشوهات الأوعية الدموية كانت مرتبطة بالصداع النصفي (٢٧).



الشكل (٦) الطبيب Harold Wolff (٢٧)

الفصل الثاني: الانتشار Prevealance:

٢-١ -مقدمة:

الصداع النصفي هو اضطراب عصبي متكرر ومنهك في كثير من الأحيان مصحوبًا بأعراض عصبية (بما في ذلك الغثيان والقيء وفرط الحساسية الحسية)، ويؤثر على ما يقدر بنحو 12٪ من السكان (٢٨-٣٠).

تُصنف الإصابة بنوبة الشقيقة ضمن أعلى الفئات المعيقة عن العمل بحسب منظمة الصحة العالمية(٣١)، وهو ما يمثل 5.6% من عبء المرض العالمي، وأكثر من جميع الاضطرابات العصبية الأخرى مجتمعة (٣٢,٣٣). والأسوأ من ذلك أن المرض يؤثر على الأفراد خلال الفترات الأكثر تكوينًا وإنتاجية في حياتهم (فترة إكمال التعليم، وتكوين الأسر، وتربية الأطفال، وبناء الحياة المهنية). بالإضافة إلى ذلك، يفرض الصداع النصفي عبئاً اقتصادياً إضافياً على المرضى وأسرهم. تقدر التكاليف الفردية المباشرة وغير المباشرة في الولايات المتحدة وحدها بحوالي 9000 دولار سنوياً لأولئك الذين يعانون من الصداع النصفي، وهو أعلى بكثير من الأشخاص المشابهين ديموغرافياً الذين لا يعانون من الصداع النصفي (٣٤).

على الرغم من هذه الحقائق، يظل الصداع النصفي أحد أكثر الحالات الطبية التي تعاني من نقص التمويل والاعتراف بها في جميع أنحاء العالم (٣٥). كانت هناك اختلافات كبيرة بين البلدان في عبء الصداع النصفي، وزاد العبء بشكل كبير من عام 1990 إلى عام 2019.

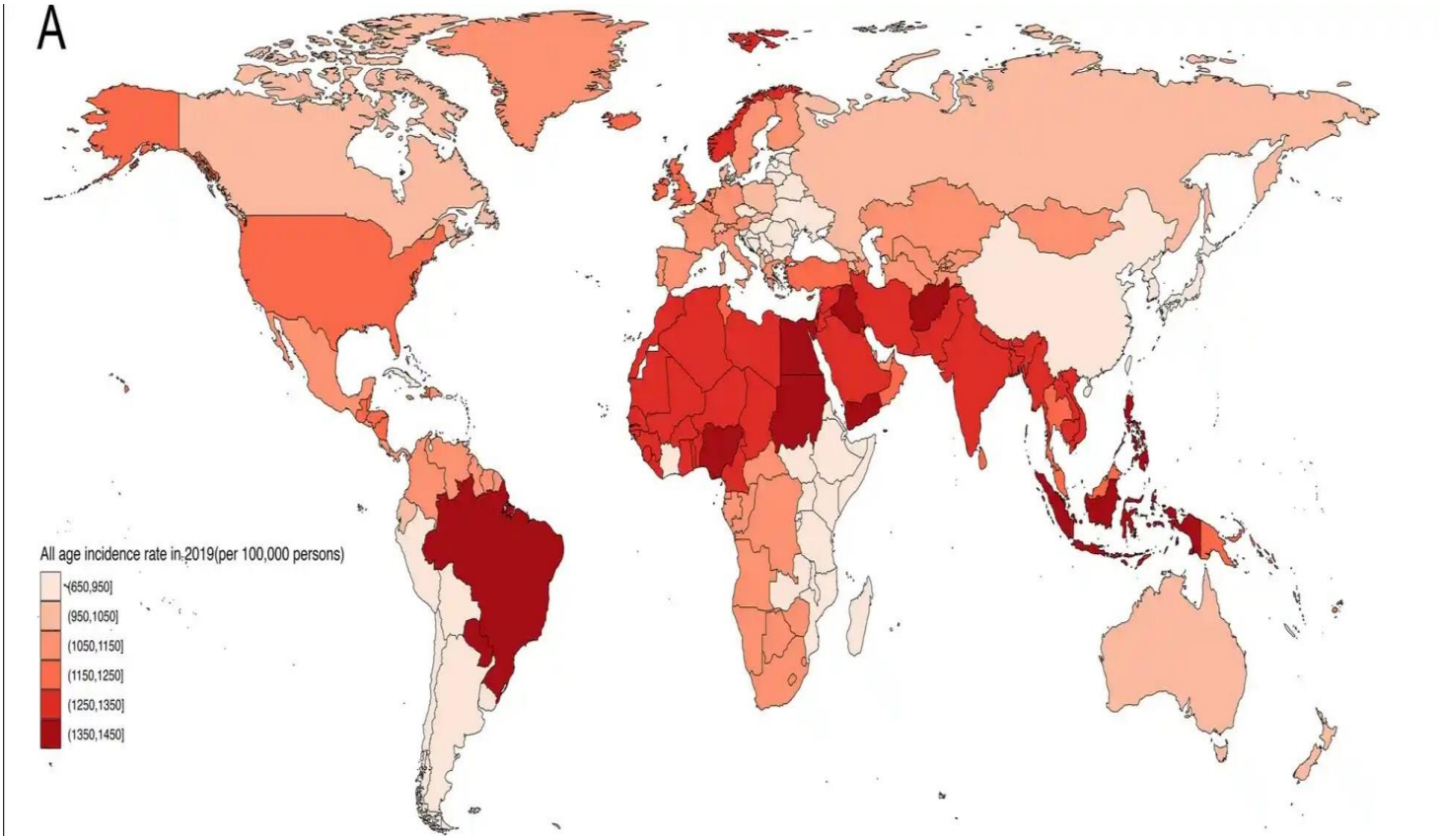
٢-٢ -الانتشار العالمي Global Prevealance:

ارتفع عدد حالات الصداع النصفي من 62.6 مليون في عام 1990 إلى 87.6 مليون في عام 2019، وكان معدل الإصابة الموحد حسب العمر 1142.54 لكل 100.000 نسمة. على الصعيد العالمي، قدّر نموذج الانحراف الصافي زيادة معدل الإصابة بالصداع النصفي بنسبة 0.089% من عام 1990 إلى عام 2019 (٣٦-٣٨).

٢-٣ -الانتشار الإقليمي Regional Prevealance:

على المستوى الإقليمي كان معدل الإصابة الموحد حسب العمر الأعلى في مناطق الدخل المرتفعة (1376.83 لكل 100.000 نسمة) والأدنى في مناطق الدخل المنخفضة (1191.58 لكل 100.000 نسمة).

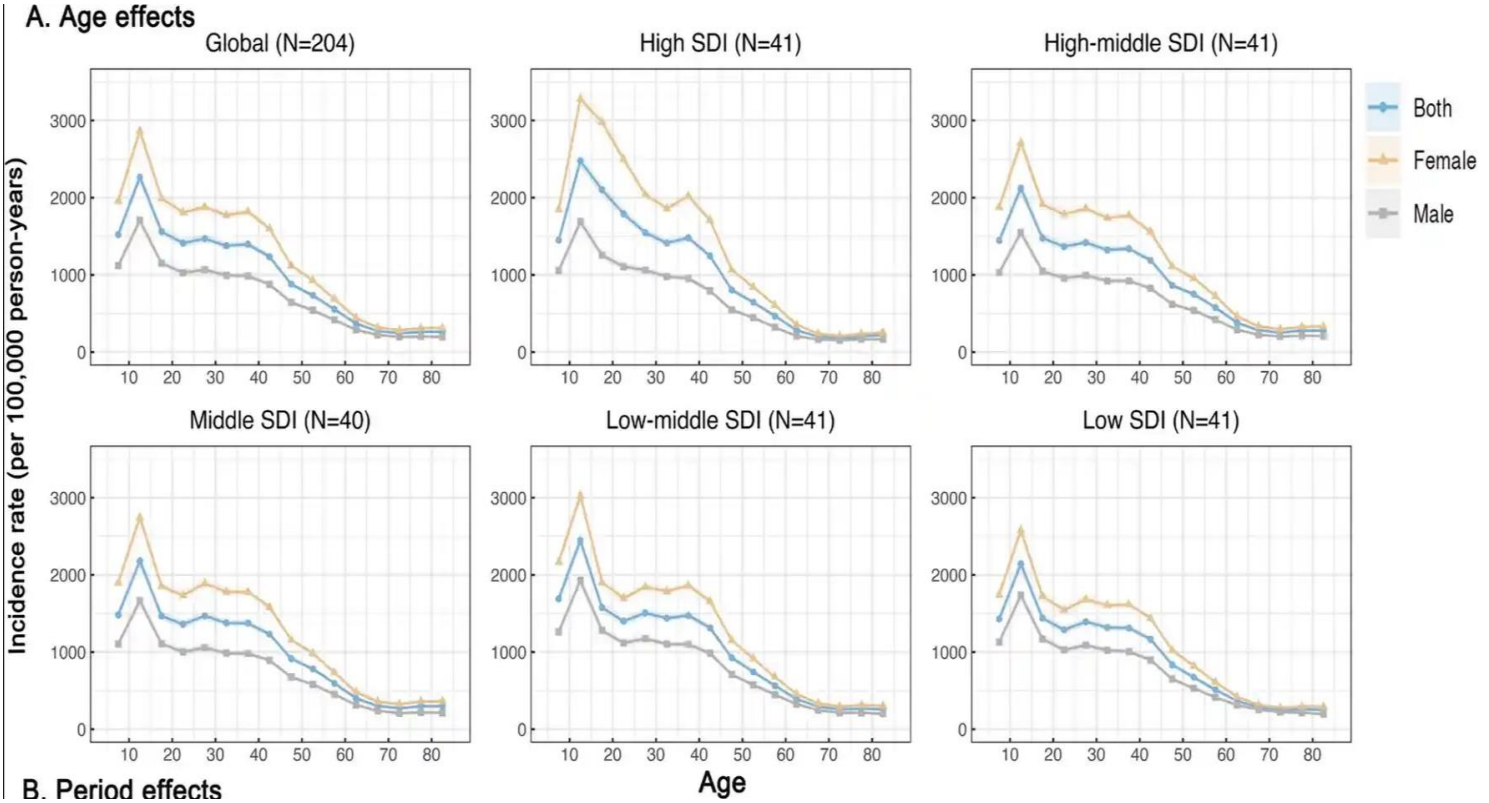
على المستوى الوطني كانت كل من الهند (17.9 مليون)، والصين (12.9 مليون)، والولايات المتحدة الأمريكية (3.8 مليون)، وإندونيسيا (3.5 مليون) الدول الأربعة الأوائل في عدد حوادث الصداع النصفي، وهو ما يمثل 43.6% من حوادث الصداع النصفي على مستوى العالم. في عام 2019 كان البلد الذي لديه أعلى معدل للإصابة هو باراجواي (1694.58 لكل 100.000 شخص) وكان البلد الذي لديه أقل معدل إصابة هو اليابان (727.36 لكل 100.000 شخص). وشهد حوالي ثلث الدول زيادة في معدل الإصابة بجميع الأعمار، وشهدت غينيا الاستوائية أكبر نسبة زيادة (٣٦-٣٨).



الشكل (٧) الانتشار العالمي للشقيقة (٢٨)

٢-٤ -الانتشار حسب العمر:

بشكل عام، لوحظت أنماط مماثلة من التأثيرات العمرية في جميع شرائح SDI. ولوحظ أعلى خطر في الفئة العمرية 10-14 عامًا، وانخفض الخطر مع تقدم العمر، مما يشير إلى حدوث أسوأ الحالات لدى المراهقين. أظهرت المناطق ذات المستويات العالية من SDI معدل حدوث أعلى بشكل عام في جميع الفئات العمرية مقارنة بمناطق SDI الأخرى. تم العثور على اختلاف الجنس في تأثيرات العمر على مستوى العالم (٣٦-٣٨).

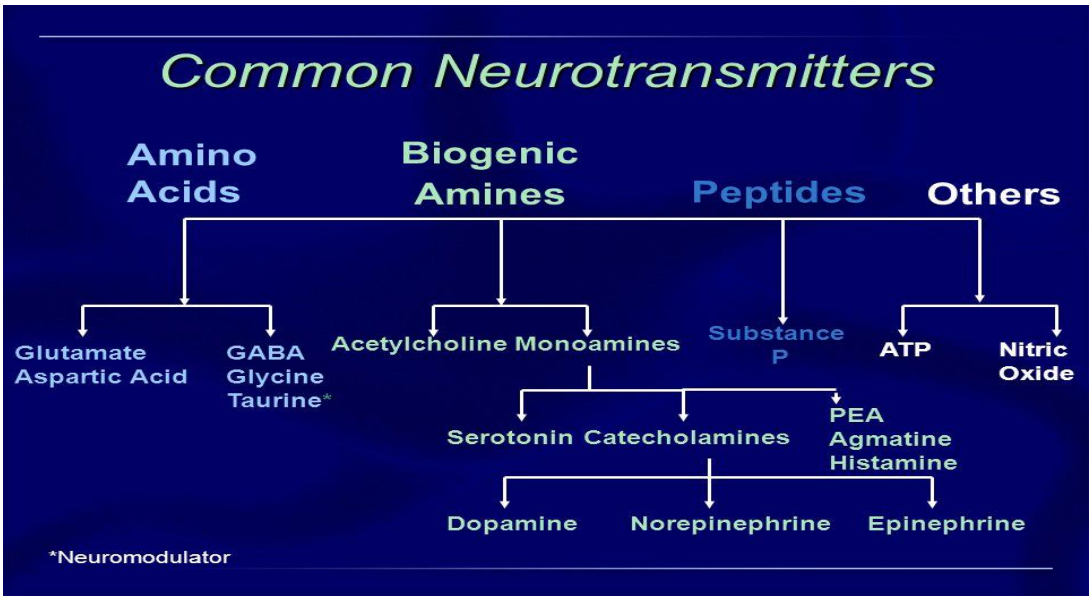


الشكل (٨) انتشار الشقيقة حسب العمر والجنس (٢٨)

الفصل الثالث: الآلية الإمراضية Pathophysiology:

٣-١ -مقدمة Introduction:

من المحتمل أن يكون الصداع النصفي اضطرابًا في الدماغ يشتمل على خلل في تنظيم السيالات العصبية الواردة للمراكز العصبية Afferent (٣٩). يجب أن يعتمد فهم الفيزيولوجيا المرضية للصداع النصفي على التشريح Anatomy وعلم وظائف الأعضاء Physiology للبنى المنتجة للألم في الجمجمة مع دراسة تعديل السيالة الواردة ضمن الجهاز العصبي المركزي(٤٠). تشير وجهات النظر الحالية بشأن الصداع النصفي أنه اضطراب في الدماغ في المنطقة تحت القشرية المسؤولة عن تعديل سيالة النواقل العصبية الأمينية aminergic (النورأدرينالين والدوبامين والسيروتونين والهيستامين)، بالإضافة إلى غيرها من بنى جذع الدماغ والمهاد والوطاء .



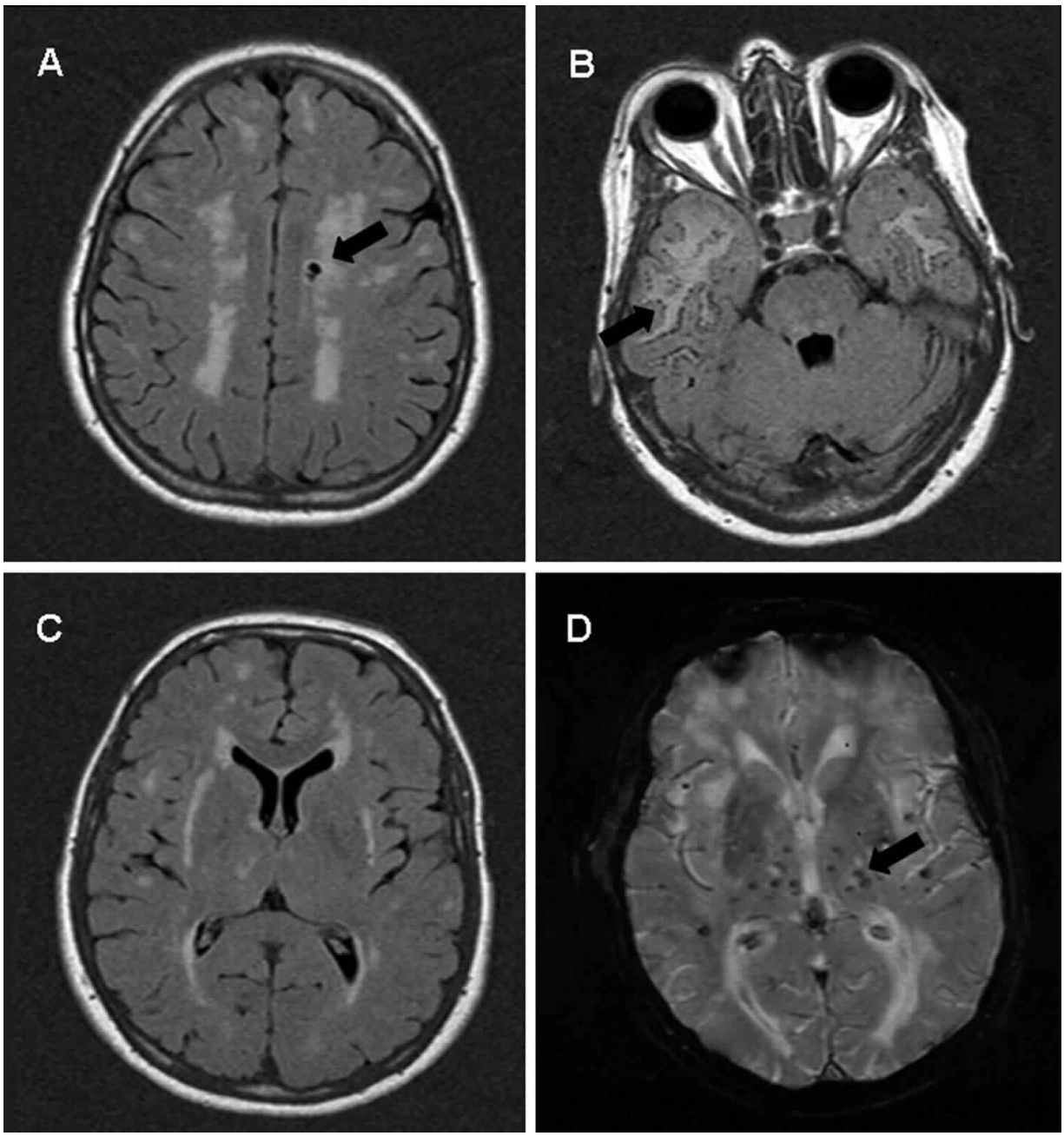
الشكل (٩) النواقل العصبية الأمينية (٤٠)

٣-٢ -العامل الوراثي Genetics:

تعتبر العوامل الجينية في الصداع النصفي واحدة من أهم جوانب الفيزيولوجيا المرضية له (٤١). يبدو الدور الوراثي واضحاً سريرياً عند العديد من أقارب المرضى من الدرجة الأولى الذين يعانون لاحقاً أيضًا من الصداع النصفي. تم الإبلاغ عن العامل الوراثي للصداع النصفي وانتقاله في العديد من الحالات من الآباء إلى الأطفال، والعديد من الدراسات المنشورة أبلغت عن تاريخ عائلي إيجابي.

تعتبر دراسات التوائم هي الطريقة الكلاسيكية للتحقق من الأهمية النسبية لكل من العوامل الوراثية والبيئية. شملت دراسة دنماركية 1013 حالة توءم حقيقي و 1,667 حالة من التوائم الكاذبة من نفس الجنس (٤٢). كان معدل الصداع النصفي أعلى بكثير في التوءم الحقيقي مقارنة مع التوءم الكاذب وكان هذا الفرق هاماً إحصائياً ($P < 0.05$). وقد حاولت العديد من الدراسات تحليل طريقة الوراثة المحتملة في عائلات الصداع النصفي، وتم الحصول على نتائج متضاربة. كل من دراسات التوائم والدراسات المسحية الوبائية تشير إلى أن الصداع النصفي بدون نسمة Aura هو اضطراب متعدد العوامل ناجم عن مزيج من العوامل الوراثية والبيئية. من الاضطرابات الجينية في الصداع النصفي مع نسمة هي الطفرة الجينية C677T المسؤولة عن الأنزيم المرجع لرباعي هيدروالفولات Methyltetrahydrofolate Reductase والتي يتم التعبير عنها بشكل مفرط عند مرضى الصداع النصفي مع نسمة (٤٣). يرتبط وجود النسمة في الحالات الوراثية النادرة مثل CADASIL اعتلال الشرايين الدماغية الجسدي السائد المترافق مع احتشاءات تحت قشرية و حثل المادة البيضاء Cerebral Autosomal Dominant Arteriopathy with Subcortical Infarcts and Leukoencephalopathy مع خلل في البروتينات البنيوية (٤٤)، وربما مع متلازمة جنينية تتضمن بقاء الثقبة البيضوية بالقلب patent

foramen ovale (45). مثل هذا الرأي يجعل خطر السكتة الدماغية الزائد عند مرضى الصداع النصفي الشباب ليس مفاجئاً (46).



الشكل (١٠) متلازمة CADASIL (44)

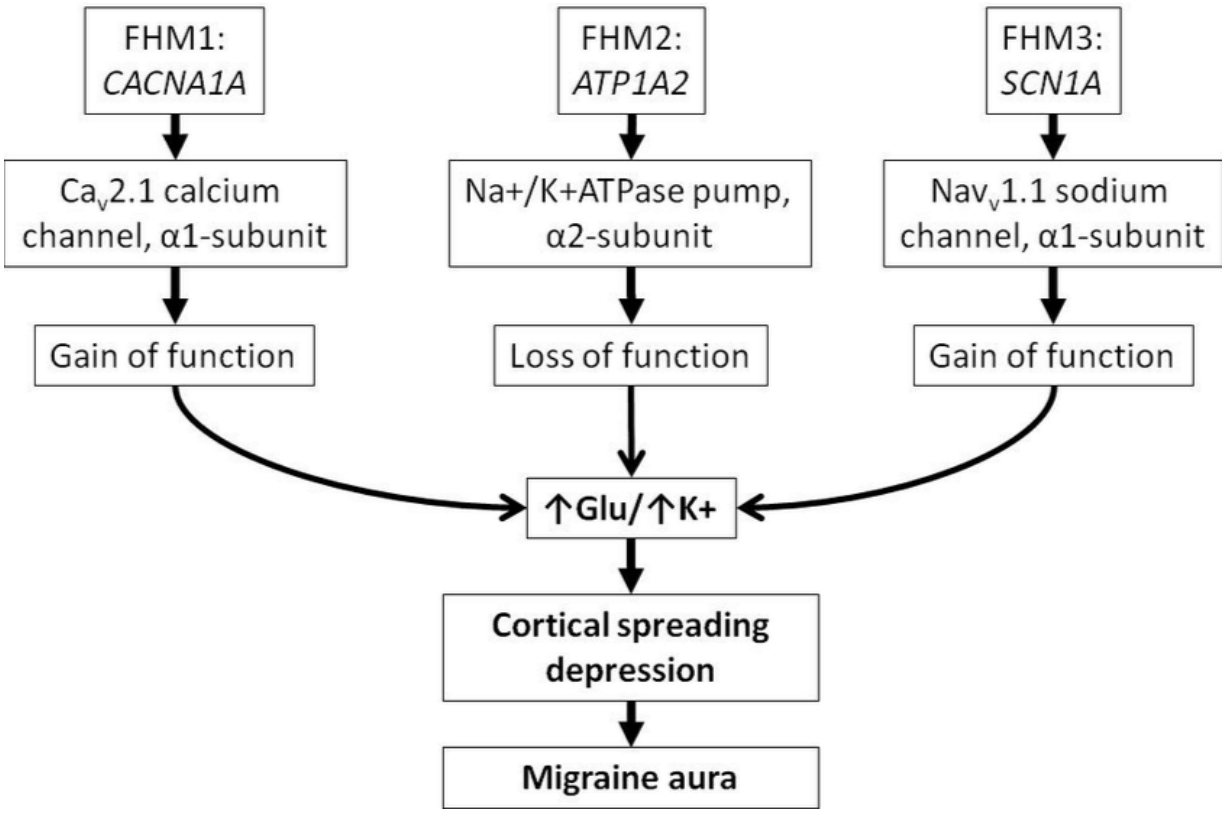
في ما يقرب من 50٪ من الصداع النصفي العائلي الفالجي Familial hemiplegic (FHM) migraine تم الكشف عن طفرات بالصبغي 19 (٤١). غالباً لا يرتبط النمط الظاهري السريري بشكل خاص مع الطفرات المعروفة، ولكن الاستثناء الأشيع هو الرنح المخيخي والذي يحدث في حوالي 50٪ من الحالات المرتبطة مع الصبغي 19، ولا يحدث في أي من الحالات غير المرتبطة بالصبغي ١٩. هناك اختلاف آخر وهو حقيقة أن الحالات المرتبطة بالصبغي 19 يتم تحريض هجمات الصداع فيها بصدمة طفيفة في الرأس (٤٧).

الأساس البيولوجي للارتباط بالصبغي 19 هو الطفرات التي تؤثر على بوابات الكالسيوم من النوع (P / Q) Cav2.1 عبر جين قناة الكالسيوم CACNA1A (48). يُعرف هذا الجين الآن باسم FHM-I والطفرة فيه مسؤولة عن حوالي 50٪ من حالات الصداع النصفي العائلي الفالجي (FHM) التي تم تحديدها. قد تكون إحدى نتائج هذه الطفرة هي تعزيز إطلاق الغلوتامات .

تم تحديد الطفرات في جين ATP1A2 ليكون مسؤولاً عن حوالي 20% من حالات الصداع النصفي العائلي الفالجي (FHM) ويسمى FHM-II (49). يرمز جين ATP1A2 لقنوات +Na+ /K ATPase وتسبب الطفرة فيه نقصان التدرج الكهروكيميائي لشوارد+Na ، مما يؤدي لتقليل أو تعطيل نشاط ناقلة الغلوتامات، والذي يؤدي إلى تراكم الغلوتامات في المشابك العصبية(٥٠). كما يوجد طفرة SCN1Aفي بعض حالات الصداع النصفي العائلي الفالجي (FHM) وتسمى FHM-III وتؤثر على بوابات الصوديوم من النمطNav1.1 .

تشير الطفرات السابقة المعروفة إلى أن الصداع النصفي يحدث بسبب اعتلال في الشوارد، حيث تحدث النسمة بسبب موجة التثبيط القشري المنتشر Cortical spreading depression (CSD)

(51). بالإضافة إلى ذلك أظهرت الدراسات زيادة التعبير عن بروتين fos في بعض النوى المهادية (٥٢).



الشكل (١١) طفرات الصداع النصفي العائلي الفالجي (FHM) (41)

٣-٣ -آلية النسمة Aura:

يتم تعريف نسمة الصداع النصفي على أنها اضطراب عصبي بؤري يظهر كأعراض بصرية أو حسية أو حركية. ويشاهد في حوالي 30٪ من المرضى، ومن الواضح أن آليته مرتبطة بالعصبونات.

تحدث النسمة بسبب موجة التثبيط القشري المنتشر Cortical spreading depression (CSD) (53).

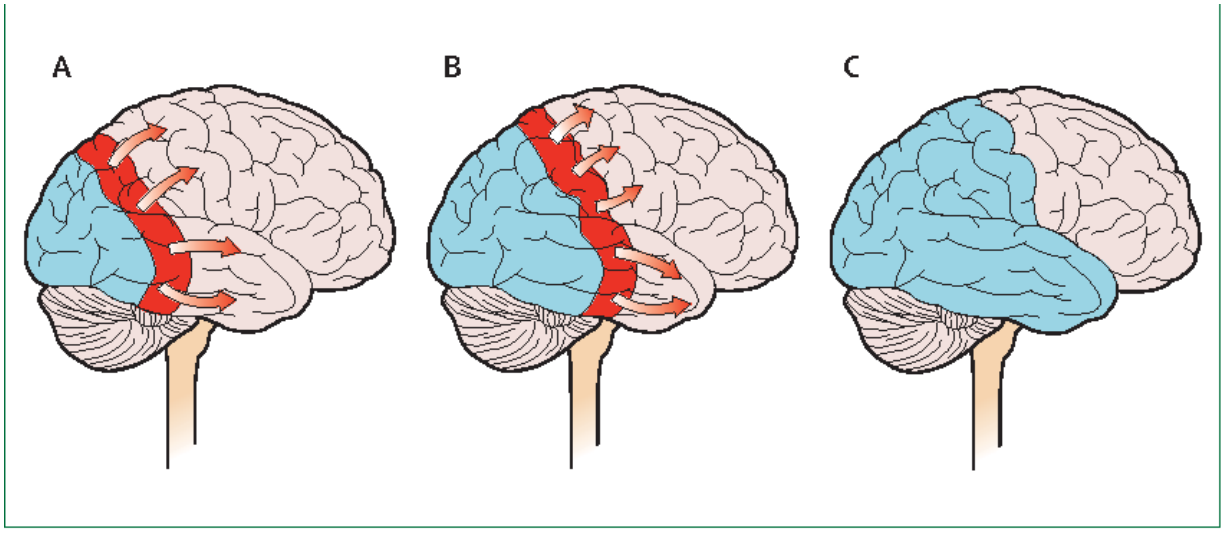
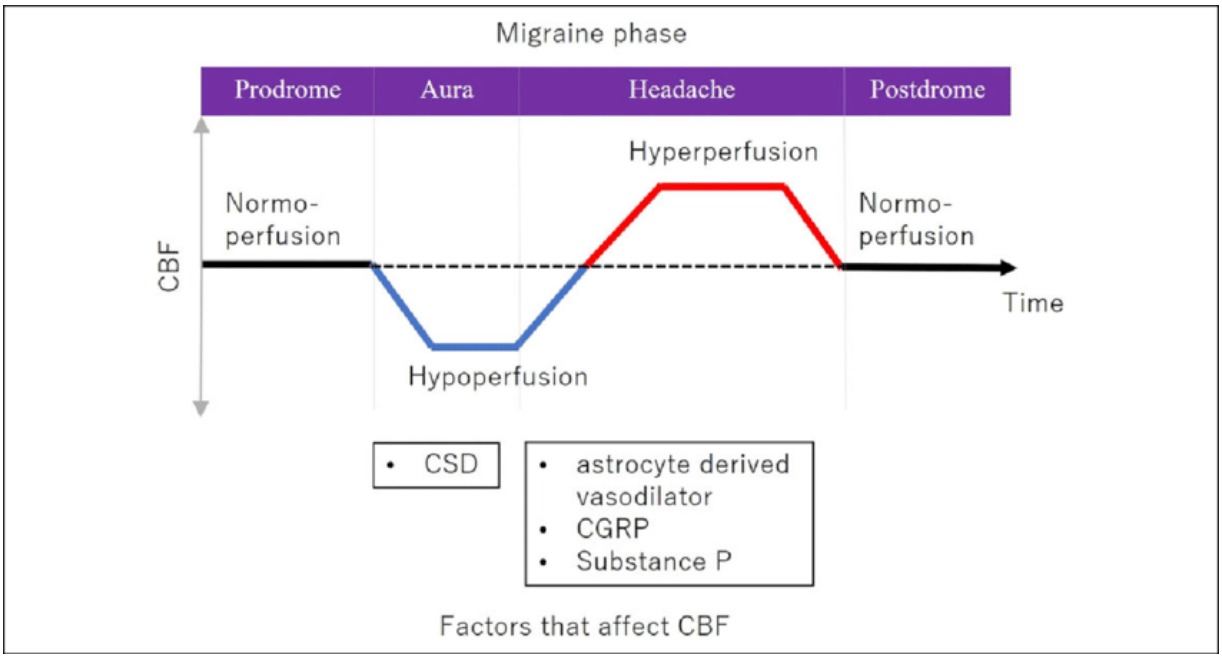


Figure 5: Schematic representation of cortical spreading depression
(A, B) Cortical spreading depression causes migraine aura and consists of a wave of depolarisation of all cortical elements that spreads at a rate of 2–6 mm per min (red). (C) Shortly after this, repolarisation takes place

الشكل (١٢) نزع استقطاب العصبونات القشرية المنتشر Cortical spreading depression (CSD) (53)

تم وصف النسمة البصرية بأنها تؤثر على المجال البصري، مما يوحي بأن مركز بدء الفعالية العصبية للنسمة هو القشر البصري، وتبدأ الفعالية العصبية عند مركز المجال البصري، ثم تنتشر إلى المحيط بسرعة 3 مم/دقيقة. وهذا مشابه جدًا لموجة التثبيط القشري المنتشر Cortical spreading depression (CSD) عند الأرانب (٥٤,٥٥).

وجدت الدراسات أن زيادة تدفق الدم البؤري تحدث قبل نقصان التروية المنتشر oligemia ، وهذا مشابه لموجة التثبيط القشري المنتشر Cortical spreading depression (CSD) عند الأرانب (٥٥). بعد نقصان التروية المنتشر تحدث الاستجابة الوعائية الدماغية لتخفيف فرط ثنائي أكسيد الكربون hypercapnia لدى المرضى (٥٦). مرة أخرى يتكرر هذا النمط مع موجة التثبيط القشري المنتشر Cortical spreading depression (CSD) عند الأرانب .



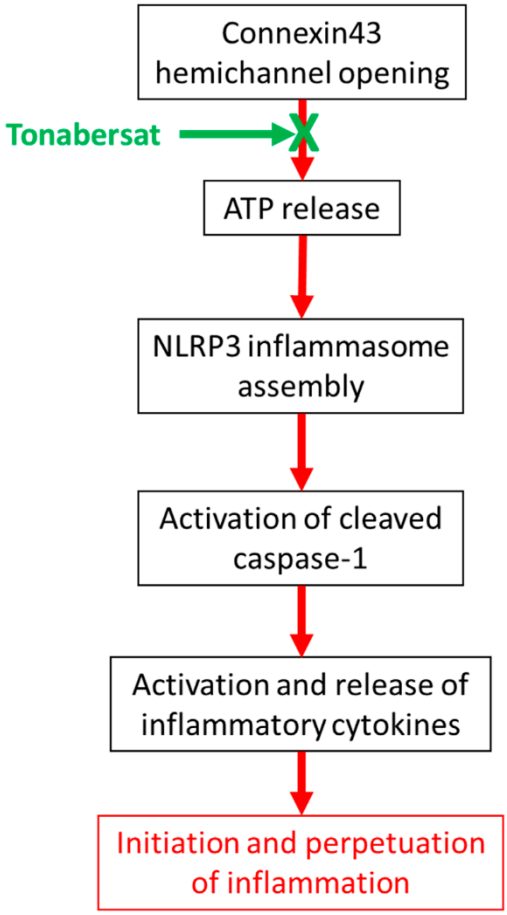
الشكل (١٣) تبدلات تدفق الدم مع الشقيقة (٥٥)

وجدت دراسات حديثة مثيرة للاهتمام أن إناث الفئران بشكل عام أكثر عرضة للإصابة بموجة التثبيط القشري المنتشر Cortical spreading depression (CSD) مقارنة مع الفئران الذكور (٥٧)، وهو ما قد يتوافق مع زيادة خطر الإصابة بالصداع النصفي لدى الإناث. وجدت بعض الدراسات البشرية

أن الكيتامين المعروف بمنعه حدوث موجة التثبيط القشري المنتشر Cortical spreading depression (CSD) عند الحيوانات يمكن أن يخفف النسمة الطويلة لدى المرضى (٥٨).

لا يزال الجدل قائماً حول ما إذا كانت النسمة هي التي تحفز حدوث بقية الشقيقة، وحول كون النسمة مؤلمة. تشير الدراسات الحالية في البشر ولا سيما ظاهرة النسمة بدون صداع إلى أن النسمة لوحدها غير مؤلمة.

يعتبر مركب Tonabersat مثبطاً لحدوث موجة التثبيط القشري المنتشر Cortical spreading depression (CSD)، وقد أكمل التجارب السريرية في الصداع النصفي. يمنع Tonabersat (SB-220453) ال ATPase وإطلاق أكسيد النيتريك (NO) الناجم عن CSD والذي يؤدي لتوسع الأوعية الدماغية (٥٩). لا يسبب Tonabersat تضيق الأوعية الدموية البشرية المعزولة، ولكنه يثبط التأثيرات القحفية الوعائية الناجمة عن CSD (60)، وقد ثبت أنه فعال في تقليل حدوث النسمة، ولكنه غير فعال في تخفيض نوبات الألم (٦١,٦٢).



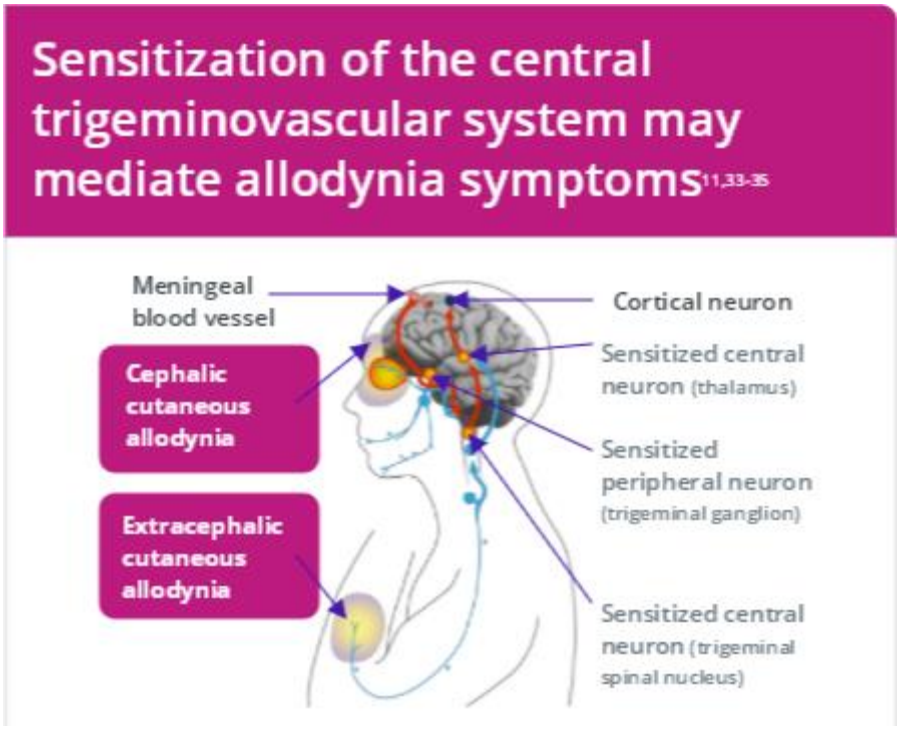
الشكل (١٤) آلية عمل Tonabersat (60)

ومن اللافت للنظر أن التوبيرامات المستخدم للوقاية من الصداع النصفي يثبط CSD لدى القطط والفئران (٦٣,٦٤)، ويستطيع أيضاً تثبيط تفعيل خلايا العصب مثلث التوائم التي يتم تنشيطها بواسطة السيالة الواردة المسببة للألم (٦٥,٦٦)، ولكن هذا التثبيط ليس من خلال تأثير موضعي على نوى مثلث التوائم (٦٦)، وبالتالي قد يكون تثبيط CSD هدفاً مستقبلياً لتطوير الأدوية الوقائية وخاصة لمنع النسمة عند الأشخاص الذين يعانون من النسمات الشديدة طويلة الأمد.

٣-٤ -التحسس Sensitization:

من الواضح أن شكلاً من أشكال التحسس Sensitization يحدث أثناء الصداع النصفي. يشكو حوالي ثلثي المرضى من الألم الناتج عن المنبهات غير الضارة nonnoxious stimuli أو ما يسمى Allodynia (الألم مع منبهات غير مؤلمة بالعادة) (٦٧). وتحدث هذه الظاهرة في الأطراف العلوية المماثلة والمقابلة لجهة الألم، مما يدل على مشاركة الخلايا العصبية من الدرجة الثالثة Third-order Neurons على الأقل مثل تحسس الخلايا العصبية المهادية ويؤكد أن الآلية الإمراضية تحدث داخل الجهاز العصبي المركزي (٦٨). قد يكون للتحسس في الصداع النصفي مكون محيطي مع الإطلاق الموضعي للوسائط الالتهابية والتي بدورها تفعل مستقبلات الألم لعصبونات مثلث التوائم trigeminal nociceptors(69). ومن المثير للاهتمام أن وجود Allodynia (الألم مع منبهات غير مؤلمة بالعادة) أو غيابه لا يتنبأ بنتيجة الحالة أو فعالية العلاج في التجارب السريرية (٧٠).

يمنع ثنائي هيدروأرغوتامين (DHE) تفعيل مستقبلات الألم لعصبونات مثلث التوائم trigeminal nociceptors (71)، كما يمكن له أيضاً أن يثبط فرط التحسس المركزي في الجهاز العصبي المركزي (٧٢).



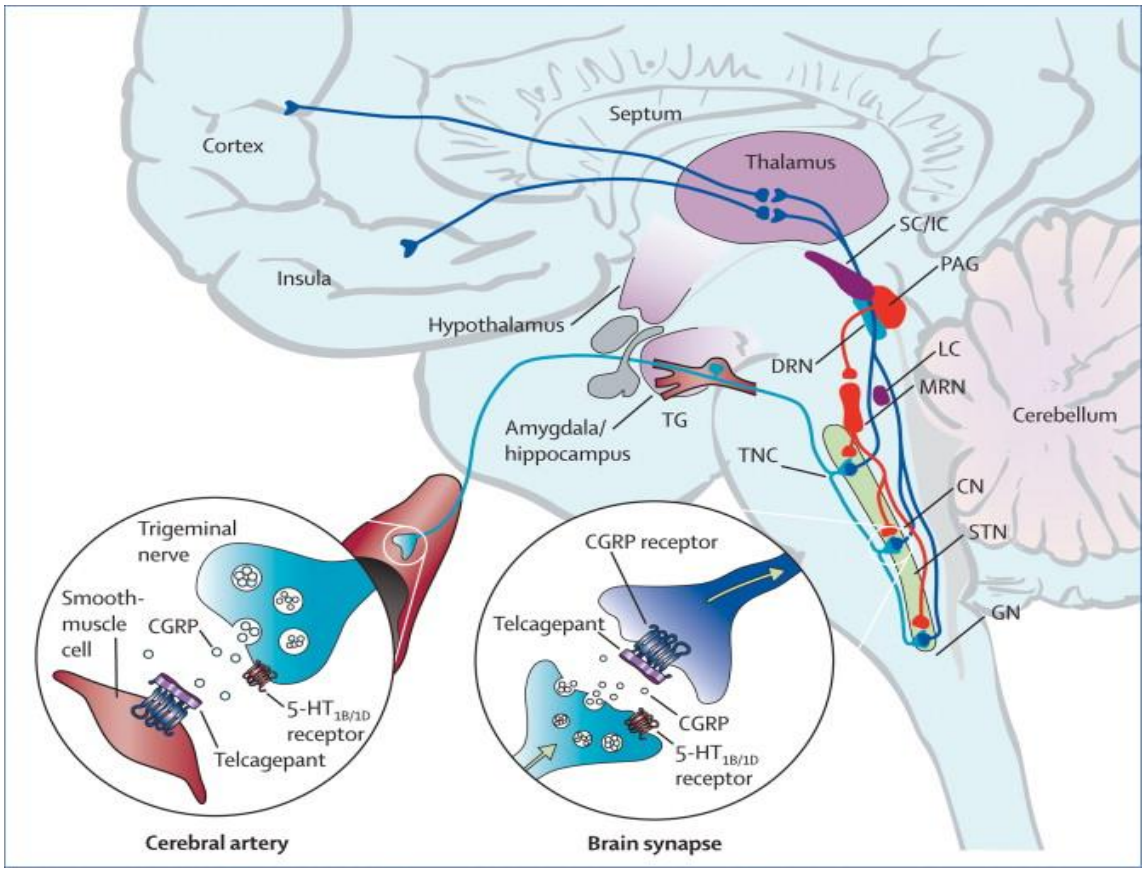
الشكل (١٥) التحسس Sensitization وظاهرة Allodynia (٦٧)

٣-٥ -مركب مثلث التوائم والفروع الرقبية Trigeminocervical Complex:

يؤدي التحفيز الكهربائي لعقدة مثلث التوائم الذيلية Caudal Trigeminal Ganglion في كل من البشر والقطط إلى زيادة في تدفق الدم وزيادة إفراز كل من calcitonin gene-related peptide (CGRP) و substance P (73). في القطط يؤدي تحفيز عقدة مثلث التوائم إلى زيادة تدفق الدم عن طريق الفرع الصخري للعصب الوجهي والذي يطلق مرة أخرى الببتيد الموسع للأوعية (VIP). ومن المثير

للاهتمام أن مستقبلات الـ VIP تتركز في الغالب بالأوعية الدماغية الأمامية وليس الخلفية، وهذا قد يساهم في ظهور النسمة في كثير من الأحيان في المناطق الخلفية.

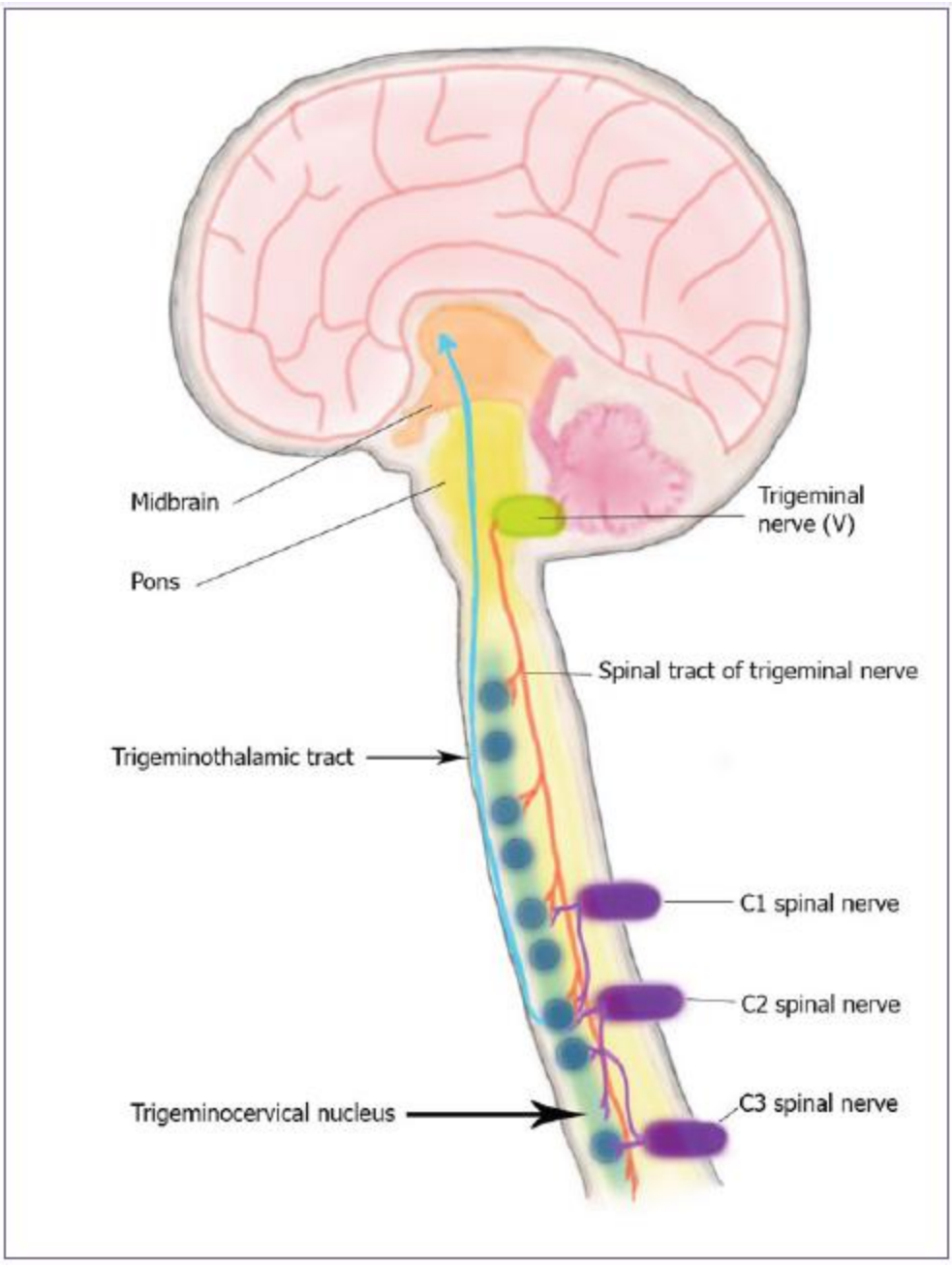
أظهرت الدراسات عند البشر ارتفاع مستوى CGRP في مرحلة الصداع من الصداع النصفي الشديد (٧٤)، وفي الصداع العنقودي و الصداع النصفي الانتيابي المزمن، مما يدعم الرأي القائل بأن تنشيط نظام الأوعية الدموية بعد تحفيز مثلث التوائم ليس ضرورياً لحدوث الألم (٧٥,٧٦). وبالتالي قد يكون تطوير مضادات مستقبلات CGRP علاجاً واعداً ومهمًا للصداع النصفي الحاد مثل دواء telcagepant (77).



الشكل (١٦) آلية telcagepant (77)

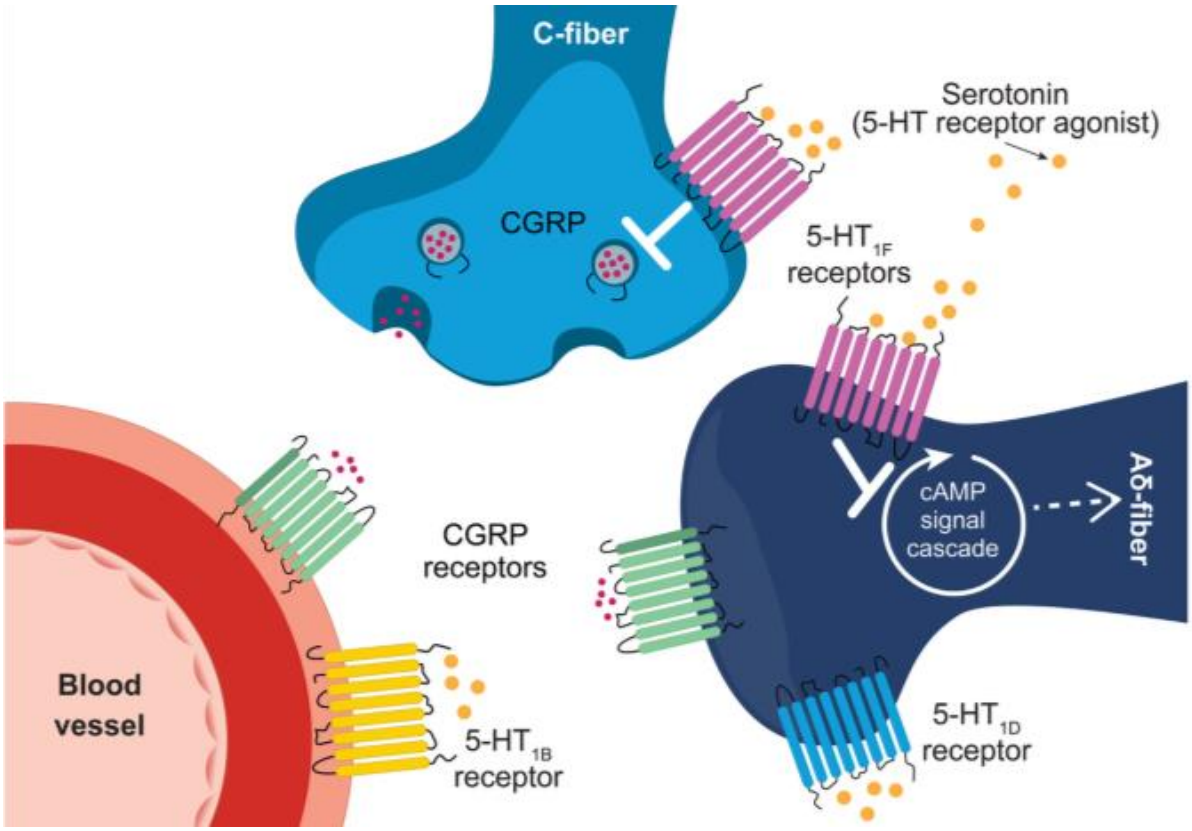
يتم إنتاج كميات كبيرة من بروتين Fos في نواة مثلث التوائم بعد تحريض السحايا بسبب الاحتقان الدموي، كما يحصل الأمر ذاته في نواة مثلث التوائم وفي القرن الظهري ل C1 و C2 بعد تحفيز الجيب السهمي العلوي في القط والقرد (٧٨). هذه النتائج الأخيرة تتوافق مع بيانات مماثلة باستخدام قياسات 2-deoxyglucoseبعد تحفيز الجيب السهمي العلوي (٧٩). من المرجح أن تؤدي زيادة بروتين Fos إلى الشعور بالألم.

وبالمثل فإن تحفيز العصب القذالي الأكبر وهو فرع من C2 يسبب تنشيط نفس المناطق السابقة؛ أي نواة مثلث التوائم الذيلية Caudal Trigeminal Ganglion والقرن الظهري للفروع C1/2. يؤدي تحفيز العصب القذالي الأكبر في التجارب على الحيوانات لمدة 5 دقائق إلى زيادات كبيرة في تنبيه الأم الجافية يمكن أن يستمر لأكثر من ذلك ساعة ونصف (٨٠). وعلى العكس من ذلك يؤدي تنبيه الأم الجافية حول الشريان السحائي الأوسط لتحفيز العضلات القذالية (٨١). تشير هذه البيانات إلى حدوث التقاء Convergence بالسيالة الواردة من الفروع الرقبية C1 C2 ومن فروع مثلث التوائم على مستوى العصبونات من الدرجة الثانية Second-Order (82).



الشكل (١٧) مركب مثلث التوائم والفروع الرقبية Trigeminocervical Complex (80)

بعض أدوية التريبتان تعتبر منبهات قوية لمستقبلات السيروتونين 1F ويبدو أن تنشيط مستقبلات 5-HT1F يمنع تفعيل نواة مثلث التوائم وإطلاق الخلايا العصبية النواقل المحرضة للألم رغم عدم تأثيره على الأوعية الدموية (٨٣). من الأدوية الحديثة lasmiditan (COL-144) الذي يعتبر مشابهاً لمستقبلات 5-HT1F وثبت أنه مضاد فعال للصداع النصفي الحاد في تجربة عشوائية رغم عدم تأثيراته على الأوعية الدموية (٨٤,٨٥). تعزز هذه الدراسات المفهوم القائل بأنّ آليات العلاج التي تستهدف الأوعية الدموية ليست ضرورية لعلاج الصداع النصفي الحاد.

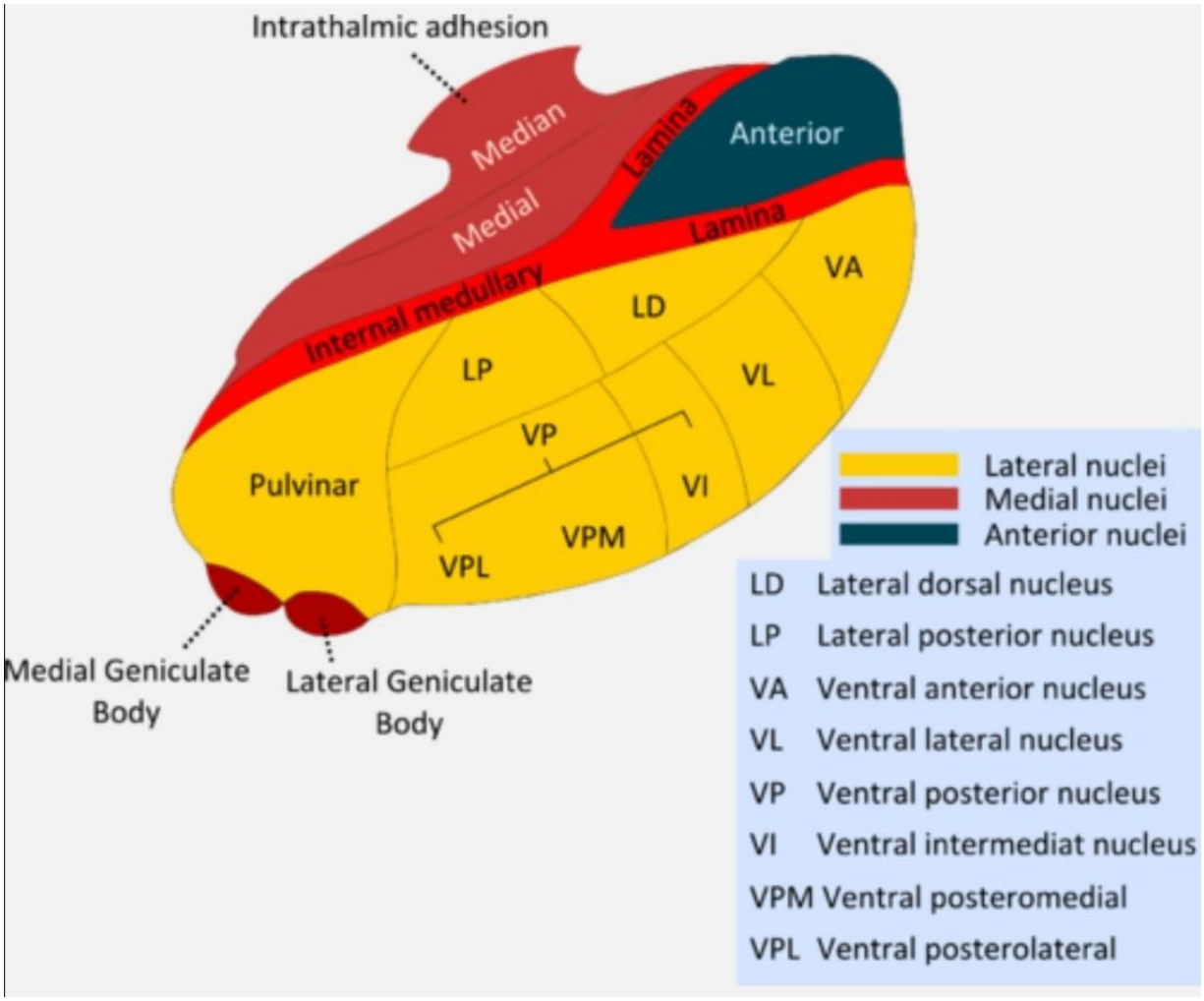


الشكل (١٨) مستقبلات السيروتونين (٨٣)

٣-٦ -المهاد Thalamus:

تحدث معالجة السيالات المحرضة للألم في المهاد وخاصة في منطقة المهاد البطني الخلفي الأنسي ventroposteromedial (VPM) ، وفي المهاد البيني intralaminar thalamus (86). يمكن تعديل عمل هذه الخلايا العصبية في منطقة VPM عن طريق تنشيط المستقبلات المثبطة GABAA وربما تكون ذات أهمية سريرية عند استعمال البروبرانولول من خلال آلية المستقبل الأدرينالي b1 (87). ومن اللافت للنظر أن أدوية التريبتان من خلال مستقبلات 5-HT يمكن أيضًا أن تمنع الخلايا العصبية في منطقة VPM، مما يوحي بوجود العديد من آليات العمل غير المدروسة بشكل كامل حتى الآن لأدوية التريبتان في الصداع النصفي الحاد.

أكدت دراسات التصوير البشري أن تفعيل المهاد في الجزء المقابل للألم الحاد يحدث في الصداع النصفي، والصداع العنقودي، وصداع SUNCT (الصداع أحادي الجانب قصير الأمد مع احتقان الملتحمة والدماع) والصداع الشقي المستمر hemicrania contniua.



الشكل (١٩) مناطق المهاد (٨٦)

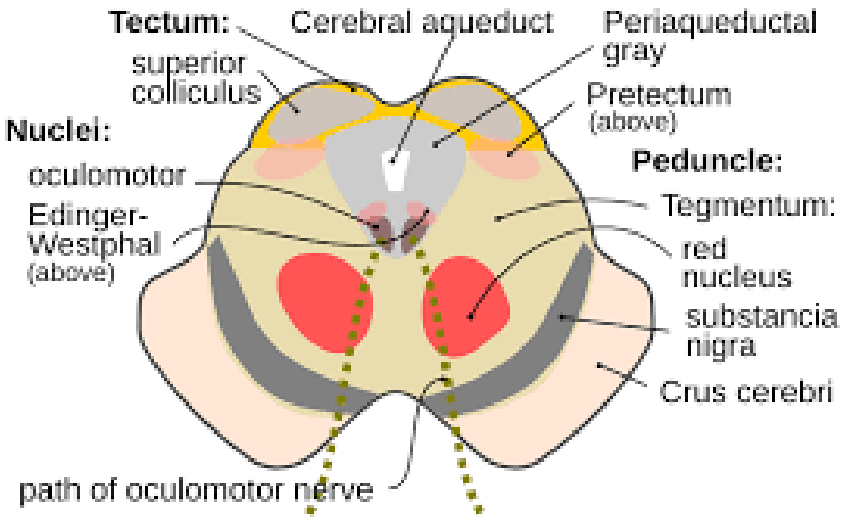
٣-٧ -المادة الرمادية حول المسال periaqueductal gray:

matter (PAG)

يؤدي تحفيز مستقبلات الألم في الجيب السهمي العلوي لدى القط إلى تنشيط الخلايا العصبية في المادة الرمادية حول المسال(periaqueductal gray matter (PAG ، يؤدي تنشيط PAG بدوره إلى

تثبيط معقد مثلث التوائم (٨٨). يتم إظهار تنشيط ال PAG بوضوح في دراسات التصوير المقطعي بإصدار البوزيترون (PET) عند مرضى الصداع النصفي، وربما تمتلك ال PAG دوراً مضاداً للألم.

وجدت الدراسات الحديثة أن هذا التأثير السلبي لل PAG على معقد مثلث التوائم قد يكون مسؤولاً عن بعض أعراض الصداع النصفي عندما يصاب باضطراب في تنظيمه.



الشكل (٢٠) المادة الرمادية حول المسال periaqueductal gray matter (PAG)

٨-٣ -النظرية الوعائية والعصبية Vascular and Neural Theory:

سيطر مفهوم الآلية الوعائية Vascular المسؤولة عن الصداع النصفي لمعظم القرن العشرين؛ وتم اقتراحه لأول مرة بواسطة Willis وتم توضيحه بشكل أفضل بواسطة Wolff. فسرت هذه النظرية

سبب ألم الصداع النصفي بأنه عبارة عن تمدد الأوعية الدموية في الجمجمة. ومع نهاية القرن العشرين تم توضيح النظرية العصبية Neural بشكل جيد من قبل Gowers (89).

من الواضح الآن أن "فرضية الأوعية الدموية" لا يمكن اعتبارها فرضية كافية لشرح الفيزيولوجيا المرضية للصداع النصفي، حيث أظهرت الدراسات أن استخدام الببتيد المعوي الموسع للأوعية (VIP) يسبب توسع الأوعية القحفية ولكنه لا يؤدي لحدوث الصداع النصفي على الإطلاق (٩٠)، لذلك ليس التمدد الوعائي هو المسؤول عن الألم؛ بل يحدث الألم بسبب تنشيط مستقبلات الألم Nociceptors ، ويمكن اعتبار توسع الأوعية ظاهرة ثانوية مرافقة وهي ليست كافية ولا ضرورية لحدوث الألم (٩١).

ومن الأمور الأخرى التي تناقض النظرية الوعائية لتفسير الصداع النصفي هو قطر الأوعية الدموية أثناء هجمة الصداع. فعلى الرغم أن الإرغوتامين يؤدي إلى تضيق الأوعية الدموية؛ ولكن عندما تم فحص الأوعية عن كثب أثناء الهجمة تبين أن التغيرات الوعائية لا علاقة لها بمرحلة الصداع، وفي الواقع يمكن أن ينخفض تدفق الدم أو حتى يصبح طبيعيًا خلال مرحلة الصداع .

كما تم مؤخرًا استخدام تصوير الأوعية بالرنين المغناطيسي عالي الدقة، وتبين أن الصداع النصفي الناجم عن النتروغليسرين يحدث دون أي تغيير مستمر في قطر الأوعية داخل الجمجمة أو بالسحايا (٩٢).

مما سبق نستنتج أن الآلية العصبية هي المسؤولة عن الصداع وليس الآلية الوعائية، وأصبح تطوير العلاج مستقبلاً يركز على الآلية العصبية .

تعتبر أدوية التريبتان مشابهات لمستقبلات السيروتونين 5-HT1B/1D، وهي علاجات فعالة للغاية وتم تطويرها في البداية باعتبارها مقبضات للأوعية القحفية، وتم لاحقاً اكتشاف تأثيراتها العصبية

المختلفة مثل تثبيط موجة التثبيط القشري المنتشر Cortical spreading depression (CSD) وتثبيط الخلايا العصبية في منطقة المهاد البطني الخلفي الأنسي (VPM) ومنع تفعيل نواة مثلث التوائم وتثبيط إطلاق الخلايا العصبية النواقل المحرضة للألم. تظهر أحدث الدراسات أن الببتيد المرتبط بجين الكالسيتونين (CGRP) يرتفع في الصداع النصفي الحاد والشديد ويعود لمستوياته الطبيعية مع العلاج. كما استطاعت بعض الأدوية مثل olcegepant و telcagepant علاج الصداع بشكل فعال وبدون تأثيرات على الأوعية الدموية. وبالمثل فإن دواء lasmiditan المشابه لمستقبلات 5-HT1F يعتبر علاجاً فعالاً رغم خلوه من أي تأثير مقبض للأوعية. وبالتالي تعتبر الأمثلة السابقة تأكيداً أن توسع الأوعية هو ظاهرة ثانوية مرافقة وهي ليست كافية ولا ضرورية لحدوث الألم (٩١).

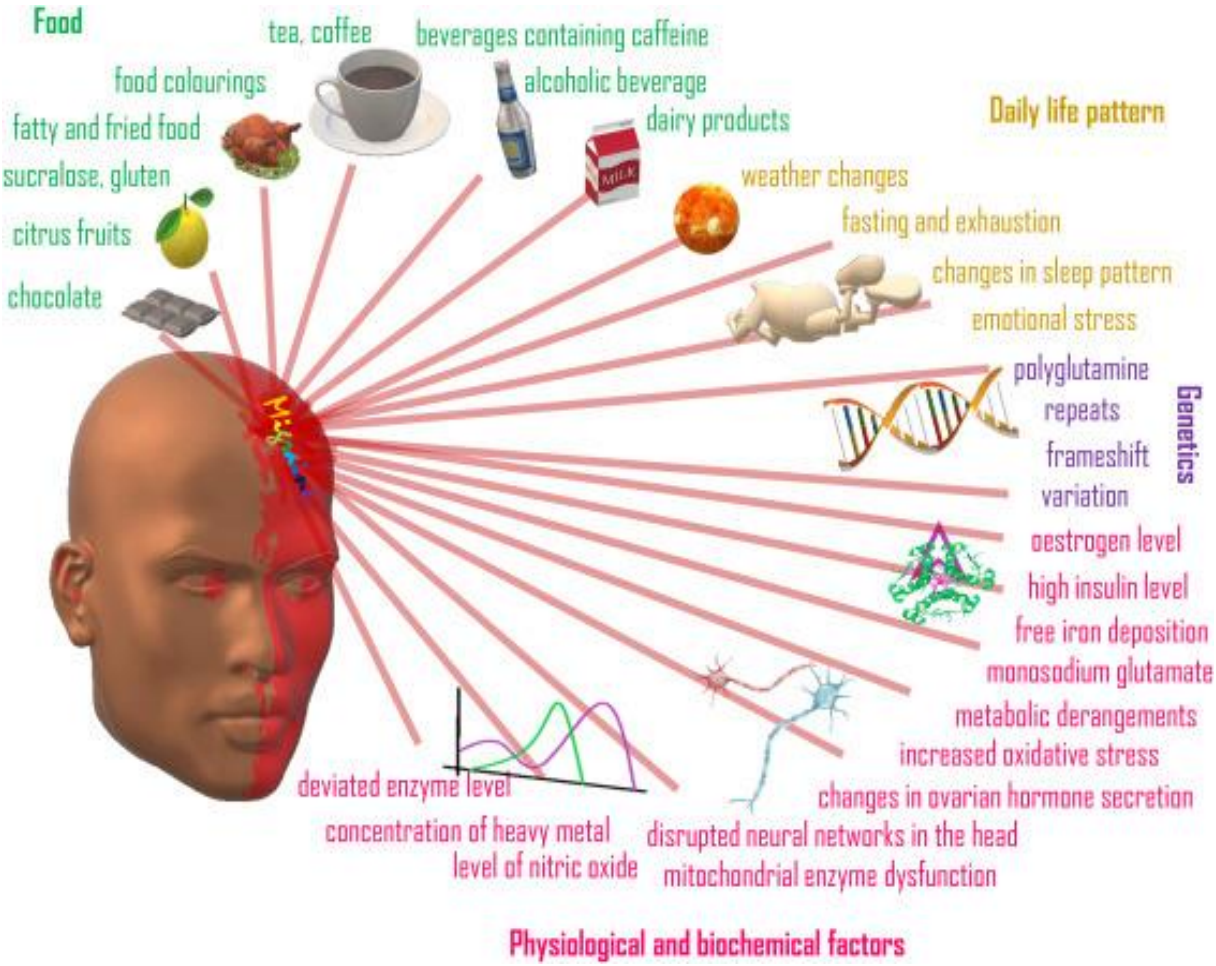
الفصل الرابع: مراحل الشقيقة Stages:

4-1- محرضات الشقيقة Triggers:

ترتبط معظم العوامل المسببة للصداع النصفي مع الاضطرابات الاستقلابية، ومن هذه العوامل المحرضة للشقيقة: الصيام، والتغييرات في نمط النوم، والتغيرات في إفراز هرمونات المبيض خاصة أثناء الحيض، والتمرين الجسدي، والكحول، وتغيرات الطقس حيث يمكن أن تؤدي إلى الصداع النصفي. تعمل أيضًا مجموعة أخرى من العوامل تسمى "العوامل الأولية "premonitory factors" "كعوامل محفزة. يتم الوصول إلى عتبة معينة عندما يجتمع عدد قليل من هذه العوامل المحفزة، مما يشير إلى أن بعض هذه العوامل المحفزة تعمل على مسارات مشتركة (٩٣).

يمكن اعتبار أي ضغوط نفسية أو فيزيولوجية عاملاً محفزاً. التغيرات الهرمونية هي قاسم استقلابي محتمل آخر (٩٤). كما وجدت الدراسات أن نقص الأكسجة يمكن أن يزيد من انتشار الصداع؛ حيث أن الأشخاص الذين يعيشون على ارتفاعات عالية يظهرون نسبة أعلى من الإصابة بالصداع النصفي (٩٥). تم إجراء دراسة عن مسببات الصداع النصفي على 182 مريضاً هندياً والتي وجدت أن 87.9% من المرضى لديهم عوامل محفزة، عانى معظم هؤلاء المرضى من الإجهاد العاطفي كعامل تحفيز رئيسي، يليه الصيام والإرهاق. كانت العوامل المحفزة المتعددة موجودة في 34.4% من المرضى (٩٦). ترتبط مستويات هرمون الاستروجين بالصداع النصفي لدى الإناث. ويرتبط هذا الهرمون بحساسية الأنسولين، وإفراز الأنسولين، وتوازن المغذيات. تشير هذه النتائج إلى أن مسببات الصداع النصفي ترتبط باستقلاب الطاقة والإجهاد التأكسدي (٩٧). إن الأطعمة الأكثر شيوعاً التي يتم الإبلاغ عنها لتكون بمثابة

عوامل محفزة هي الشوكولاتة والحمضيات ومنتجات الألبان والأطعمة الدهنية والمقلية والشاي والقهوة والمشروبات التي تحتوي على الكافيين والغلوتامات أحادية الصوديوم والسكرالوز والغلوتين والمشروبات الكحولية والملونات الغذائية الصنعية (٩٣-٩٧).



الشكل (٢١) محرضات الشقيقة (٩٤)

ترتبط أيضاً الشذوذات الاستقلابية مثل الإجهاد التأكسدي في الأنسجة المحيطية واستقلاب الجلوكوز واختلال وظائف الميتوكوندريا بالصداع النصفي. أظهرت الدراسات أن نشاط الميتوكوندريا

ينخفض لدى مرضى الصداع النصفي. تنخفض أنشطة هيدروجيناز السكسينات، ونازعة هيدروجين NADH، وإنزيمات الأكسدة الحلقية، وأكسيداز أحادي الأمين في الصفائح الدموية لدى مرضى الصداع النصفي (٩٨). يتأثر الحمض النووي للميتوكوندريا بشكل أكبر عندما يكون هناك إجهاد مؤكسد وتم الإبلاغ عن هذه الحالة أيضًا في الفيزيولوجيا المرضية للصداع النصفي. تم العثور على شذوذات الميتوكوندريا أيضًا في مرضى السكتة الدماغية (٩٩).

المرضى الذين يعانون من المتلازمة الاستقلابية Metabolic Syndrome لديهم معدل انتشار أعلى للصداع النصفي. تكون مستويات الأنسولين أعلى لدى مرضى الصداع النصفي، ويعاني ما يقرب من 11.1% من المرضى من مقاومة الأنسولين (١٠٠). إن العلاقة بين المتلازمة الاستقلابية ونوبة الصداع النصفي وشدتها تحتاج إلى مزيد من الأدلة لإثبات وجود علاقة ذات دلالة إحصائية. يمكن لمرضى الصداع النصفي الذين يعانون من زيادة الأكسدة أن يصابوا بآفات المادة البيضاء عالية الإشارة white–matter hyperintensities (WMHs). في إحدى الدراسات تم تقييم 32 مريضًا بالصداع النصفي و17 من الأصحاء. في مجموعة الصداع النصفي، كان 18 مريضًا مصابين بمتلازمة WMHs و14 مريضًا لا يعانون منها (101). تم فحص مستويات ديسموتاز الأكسيد الفائق(SOD) ، والجلوتاثيون بيروكسيداز، والكاتلاز (CAT) مع مستويات المالونديالدهيد (MDA). كشفت النتائج أن مستويات CAT انخفضت بشكل ملحوظ في عينات المصل لمرضى الصداع النصفي الذين يعانون من WMH مقارنة مع الضوابط أو المرضى الذين لا يعانون من WMH (101).

يعتمد دماغ الإنسان على الجلوكوز كمصدر رئيسي للطاقة حيث يتم تخزين القليل من الجليكوجين في الدماغ مما قد يعرض الدماغ لنقص السكر في الدم. العلاقة بين نقص السكر في الدم والصداع

النصفي معروفة منذ ما يقرب من قرن من الزمان. كما يشير التشابه في أعراض الحالات إلى وجود ارتباط بينهما. الأعراض مثل برودة اليدين والقدمين، وانخفاض ضغط الدم، والتعب، والرجفة، وشحوب الجلد، وتداخل الكلام شائعة في كل من مرضى نقص السكر في الدم والصداع النصفي. كل هذه الأعراض ناتجة عن نقص الجلوكوز في الدماغ الذي يطلق الكاتيكولامينات نتيجة لتنشيط الجهاز الودي (١٠٢).

تم الإبلاغ عن ظاهرة فرط الحساسية الجلدية والألم الجلدي مع منبه خفيف غير مؤلم Allodynia في بعض المرضى الذين يعانون من الصداع النصفي، وتكون نسبة حدوثه أكثر في الصداع النصفي المزمن. يتجلى في انخفاض العتبة المسببة للألم في الجلد مما يؤدي إلى إحساس مؤلم من المحفزات غير المؤلمة.

على الرغم من أن دراسات متعددة أظهرت ارتباط الألم الجلدي بالمنبه غير المؤلم مع الصداع النصفي المزمن على وجه التحديد، إلا أنه لم يتم إدراجه بعد في معايير الصداع النصفي المزمن في الإصدار الثالث للتصنيف الدولي لاضطرابات الصداع (ICHD-III Beta) (103).

إن مصفوفة البروتيناز المعدنية (MMPs) هي مجموعة من الإنزيمات المشاركة في تنظيم الوظائف الخلوية المتعددة مثل النمو الخلوي والتمايز والالتهاب. تم الإبلاغ مؤخراً عن أن بعض MMPs ترتبط بالصداع النصفي بغض النظر عن وجود النسمة Aura. بالإضافة إلى ذلك، في حالات الصداع النصفي هذه عكست MMPs ارتباطاً بالاضطرابات الاستقلابية أيضاً (١٠٤). يرتبط الدور المقترح لـ MMPs في الصداع النصفي بتأثيرها على مستقبلات الألم المحيطية وزيادة حساسية هذه المستقبلات للوسائط الالتهابية (١٠٥).

4-2- مراحل الشقيقة Phases:

4-٢-١- المرحلة الأولية Premonitory Phase:

تبدأ هذه المرحلة قبل الصداع النصفي النموذجي. تسبق الأعراض مرحلة الصداع بحوالي 72 ساعة. على الرغم من أن هذه الأعراض قد تم إدراجها في الأدبيات لسنوات عديدة، إلا أنها تم إهمالها في معظم الحالات. وتشمل الأعراض التهيج، والرغبة الشديدة في تناول الطعام، وتقلب المزاج، والتعب، وتيبس الرقبة، ورهاب الصوت (١٠٦). تستمر هذه الأعراض خلال النسمة وحتى أثناء مرحلة الصداع، وتشير إلى الارتباط مع المهاد وتحت المهاد. أفادت الدراسات التصويرية عن زيادة تدفق الدم في منطقة ما تحت المهاد في الدماغ، مما يشير إلى دور منطقة ما تحت المهاد في المراحل المبكرة من نوبة الصداع النصفي (١٠٦). يمكن أن يؤدي الجوع أو الضوء الساطع أو الحرمان من النوم إلى حدوث الصداع النصفي لدى المصابين بالصداع النصفي، والجدير بالذكر أن أوصاف العوامل المسببة تختلف بين الدراسات السريرية واستطلاعات الاستبيان والتي قد تكون بسبب المفاهيم الخاطئة لدى المرضى فيما يتعلق بالعوامل المسببة وارتباطها بنوبات الصداع النصفي (١٠٧).

4-٢-2- مرحلة النسمة Aura:

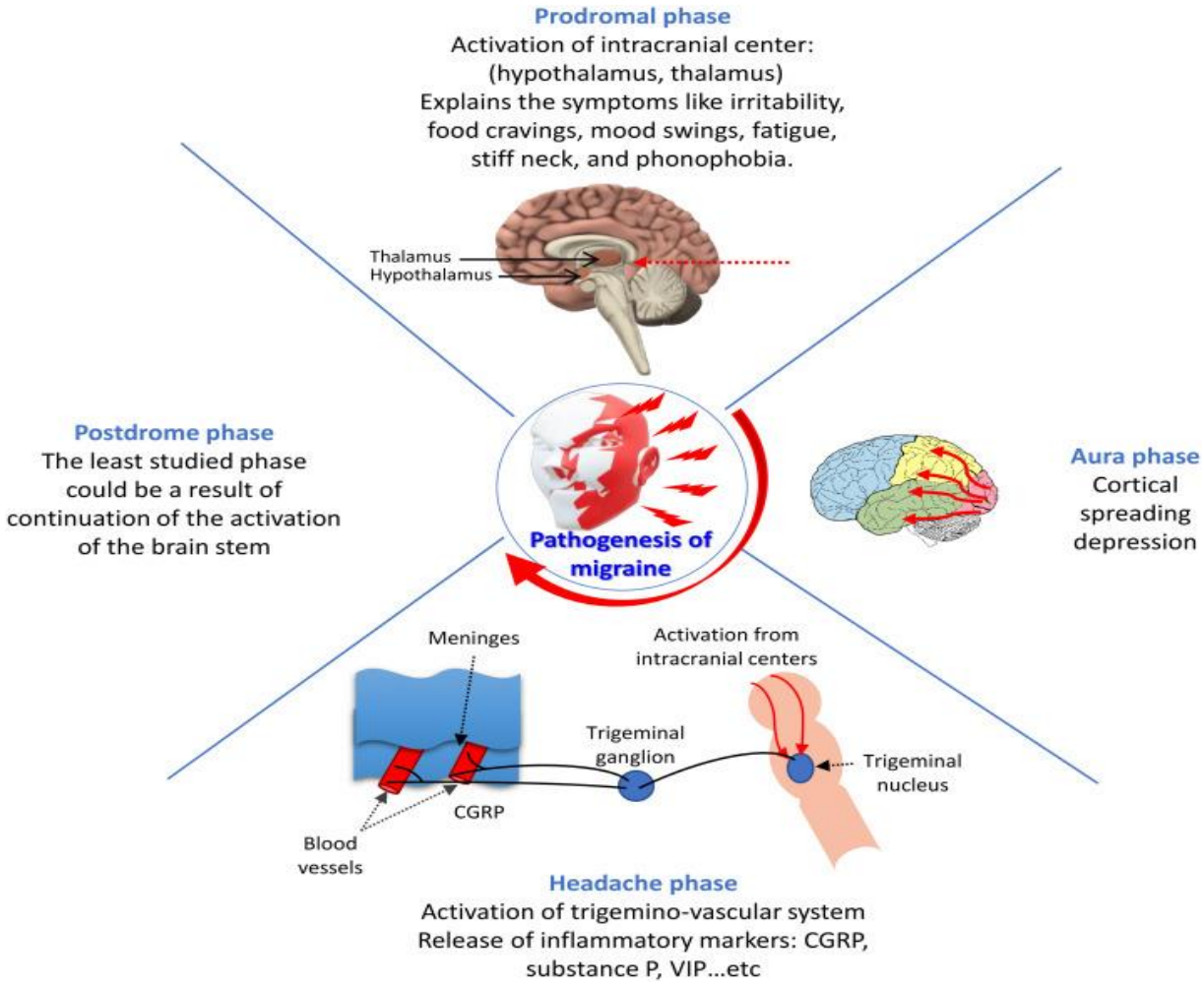
تظهر هذه المرحلة لدى ثلث مرضى الصداع النصفي. إزالة استقطاب القشر وإنشاء موجة عابرة هي الآليات المرضية الرئيسية المرتبطة بمرحلة النسمة، والتي تُعرف أيضًا باسم موجة التثبيط القشري المنتشر cortical spreading depression (CSD) (108). وقد أظهر الباحثون أن هذه الآلية هي العامل المساهم الرئيسي وراء مرحلة النسمة. يشير الانتشار الشبكي في القشر البصري إلى الدور المحتمل لـ CSD في الصداع النصفي. هذه هي السمة المميزة الرئيسية لمرحلة النسمة، كما تدعمها دراسات التصوير (١٠٩,١١٠).

4-٢-3- مرحلة الصداع Headache Phase:

تتميز مرحلة الصداع بألم نابض وأحادي الجانب متوسط إلى شديد الدرجة (١١١). يمكن تفسير هذا الألم من خلال النظرية العصبية حيث تطلق عقدة مثلث التوائم وسطاء التهابات مثل الببتيد المرتبط بجينات الكالسيتونين(CGRP) ، والمادة P ، والببتيد المثبط للأوعية (VIP). تتشابك الألياف العصبية الواردة من عقدة مثلث التوائم والألياف العصبية الواردة من الجلد وعضلات الرقبة التي تعصبها الفروع c1 c2 مع عصبونات الدرجة الثانية Second-Order في مركب مثلث التوائم والجذور الرقبية trigeminal cervical complex (TCC) وهو ما يفسر ألم الرقبة العلوي. تحمل الألياف الصاعدة من TCC إشارات إلى مناطق قشرية متعددة بعد المرور بنوى العقد العصبية المهادية وتحت المهادية والقاعدية مما يؤدي إلى الإحساس بالألم (١١٢).

4-٢-4- مرحلة ما بعد الصداع Postdromal Phase:

هذه المرحلة هي الأقل دراسة في الأدبيات ويتم تجاهلها في الغالب. ومع ذلك فهي في بعض الأحيان مرحلة متميزة من المرض أو استمرار لنفس المرض. قد يبلغ المرضى عن أعراض مثل التعب وضعف العضلات وتغيرات المزاج وصعوبة التركيز وانخفاض الشهية. قد يكون التفسير المحتمل لمرحلة ما بعد الصداع هو التنشيط المستمر لجذع الدماغ والدماغ البيني أثناء وبعد معالجة محفزات الألم (١١٣).



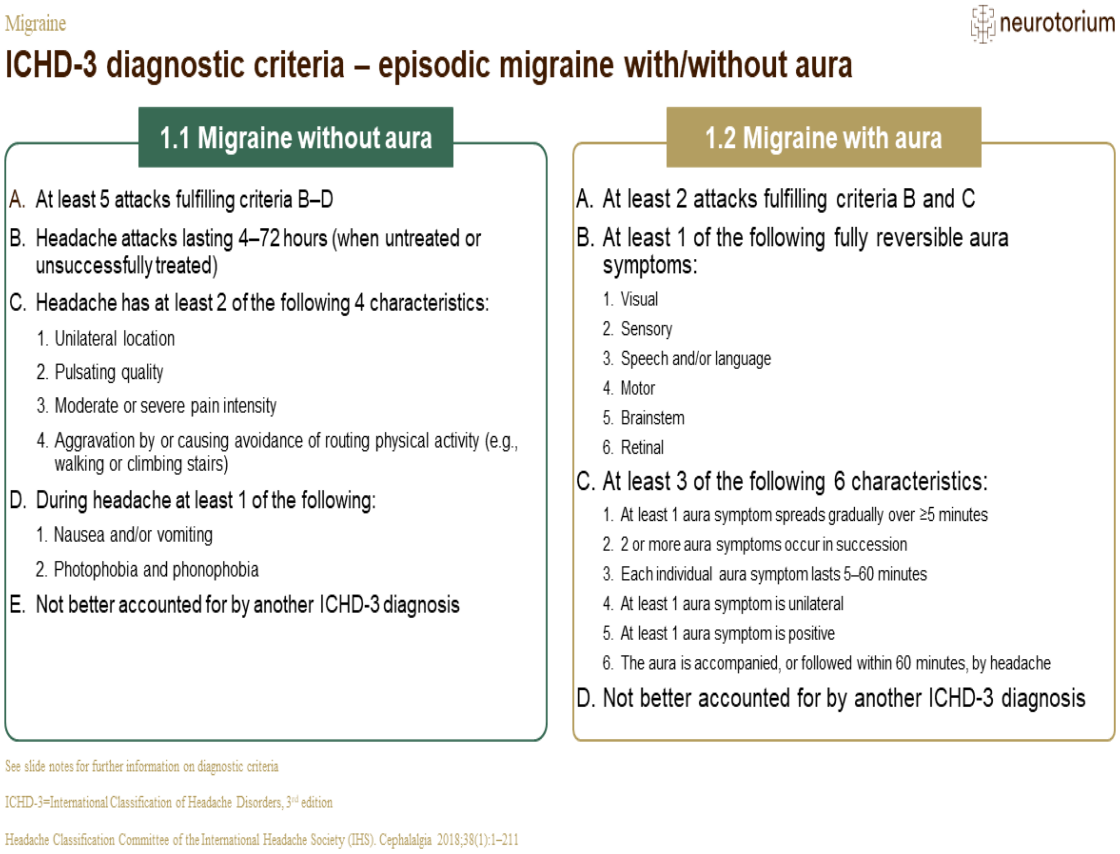
الشكل (٢٢) مراحل الشقيقة (١١٠)

الفصل الخامس: التشخيص Diagnosis:

5-1- مقدمة Introduction:

5-1-١- معايير الجمعية الدولية للصداع:

تمت صياغة المبادئ التوجيهية لتشخيص الصداع النصفي من قبل جمعية الصداع الدولية (١١١)، وتم تلخيصها في الجدول التالي أدناه. هناك اختلاف في معايير التشخيص للشقيقة مع نسمة أو بدون نسمة. تتضمن ميزات الشقيقة إما صداعاً نابضاً أو موقعاً أحادياً أو ألماً شديداً أو تفاقم الصداع مع الأنشطة الروتينية. ويصاحب هذه المظاهر القيء والغثيان ورهاب الصوت أو رهاب الضوء (١١١). والجدير بالذكر أنه لا ينبغي أن تعزى الأعراض والصداع إلى أمراض أخرى. تشمل السمات التشخيصية للصداع النصفي المصحوب بنسمة نموذجية ما لا يقل عن خمسة حالات صداع، من بينها نوبتان على الأقل يجب أن تكونا مصحوبتين بنسمة. يجب أن يبدأ الصداع أو يحدث خلال 60 دقيقة من النسمة. يجب أن تتكون النسمة من عسر كلام عكوس أو أعراض بصرية حسية أحادية أو متجانسة. ويجب أن يكون هناك عرض واحد على الأقل يزداد تدريجياً مع الوقت، حيث تتراوح مدة كل عرض من 5 إلى 60 دقيقة (١١١).



الشكل (٢٣) معايير الشقيقة (١١١)

5-1-2- تمييز النمط Pattern:

يتطلب التعرف على الأنماط تقييمًا لكيفية نشوء الصداع. تتضمن الأنماط إما أمراض الصداع الموجودة مسبقاً مع زيادة في تكرار النوبات، أو الصداع المفاجئ الذي يبدأ ولا يزول. يُطلق على الأول اسم الصداع النصفي المتحول، ويُعرف الأخير بالصداع اليومي المستمر (١١٤,١١٥). ومن المهم

التعرف على هذه الأنماط لأنها تسلط الضوء على السبب الكامن وراءها. يعد إنشاء النمط الظاهري الصحيح أمراً حيوياً للتشخيص الدقيق وكذلك للعلاج الناجح.

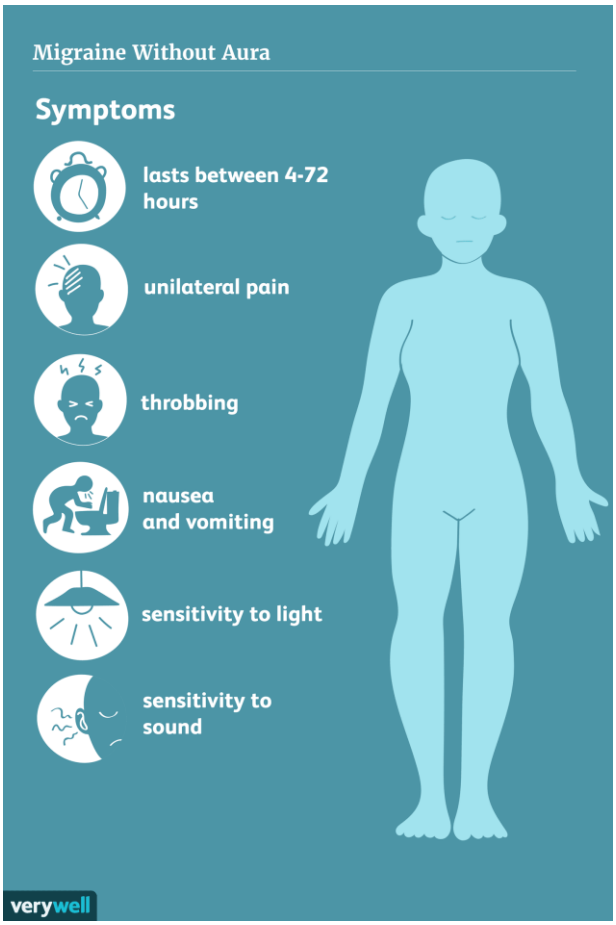
5-1-3- التعرف على مرحلة الصداع النصفي Phase:

السبب الأكثر شيوعًا للصداع المتكرر هو الصداع النصفي والذي يعاني منه 10% من الرجال و20% من النساء. على الرغم من وجود أساس وراثي للصداع النصفي إلا أن النوبات عادةً ما تنجم عن محفزات خارجية أو داخلية وتظهر أحيانًا دون سبب واضح. يعاني حوالي 30% من مرضى الصداع النصفي من النسمة. تتكون النسمة من مرئيات، مثل الظواهر السلبية (البقع العمياء الناتجة عن فقدان الرؤية) أو الظواهر الإيجابية (ومضات من الضوء، العوائم، الأنماط المتعرجة المتوسعة أو المتحركة). يعاني العديد من الأفراد أيضًا من الوخز أو التنميل باعتباره نسمة حسية تحدث على الذراعين والشفتين واللسان والوجه واليدين. تتم ملاحظة الأعراض الأولية بنسبة 10-20% من الأفراد لمدة 48 ساعة تقريباً قبل النوبة (١١٦). تشمل هذه الأعراض زيادة التثاؤب، وتيبس الرقبة، والتعب، والتبول المتكرر. تم تحديد المناطق النشطة في الدماغ خلال المرحلة الأولية (١١٧). كما تعاني معظم الحالات من مرحلة ما بعد الصدمة، بما في ذلك الشعور بكدمة في الرأس والصداع الخفيف المستمر والغثيان والتعب والحساسية للرائحة والضوضاء والضوء والحركة (١١٦).

5-2- أنواع الشقيقة Types:

5-2-١- الصداع النصفي بدون نسمة migraine without aura:

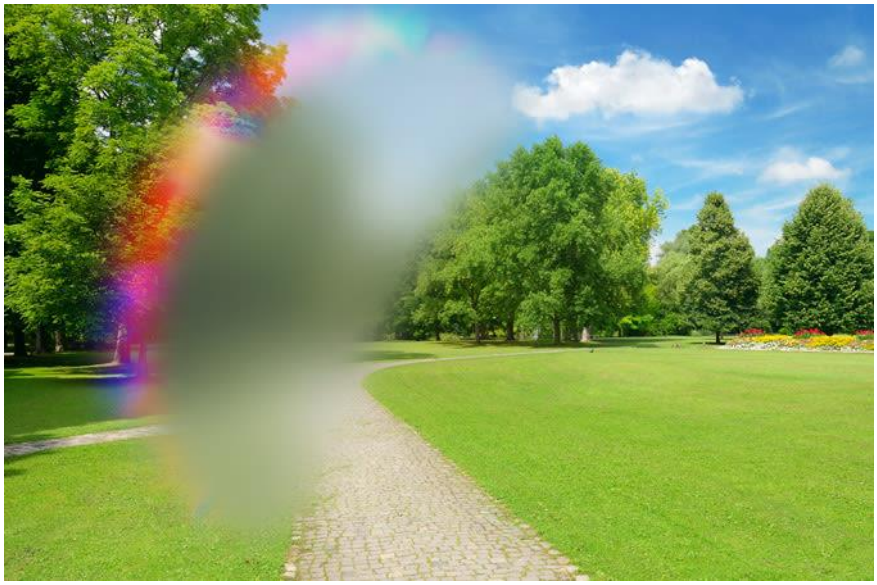
تسمى أيضاً الشقيقة الشائعة common migraine ، وتتضمن ٥ نوبات صداع خلال ٤-٧٢ ساعة، وتحقق إما صداعا نابضاً أو موقعاً أحادياً أو ألماً شديداً أو تفاقم الصداع مع الأنشطة الروتينية. ويصاحب هذه المظاهر القيء والغثيان ورهاب الصوت أو رهاب الضوء (١١١)، والجدير بالذكر أنه لا ينبغي أن تعزى الأعراض والصداع إلى أمراض أخرى (١١٨,١١٩).



الشكل (٢٤) الصداع النصفي بدون نسمة (١١٨)

5-2-2- الصداع النصفي مع نسمة migraine with aura:

تسمى الشقيقة التقليدية classic migraine وتتضمن ميزات الشقيقة المصحوبة بنسمة نموذجية ما لا يقل عن خمسة حالات صداع، من بينها نوبتان على الأقل يجب أن تكونا مصحوبتين بنسمة. يجب أن يبدأ الصداع أو يحدث خلال 60 دقيقة من النسمة. يجب أن تتكون النسمة من عسر كلام عكوس أو أعراض بصرية حسية أحادية أو متجانسة. ويجب أن يكون هناك عرض واحد على الأقل يزداد تدريجياً مع الوقت، حيث تتراوح مدة كل عرض من 5 إلى 60 دقيقة (١١١).



الشكل (٢٥) النسمة البصرية (١١٨)

5-2-3- الصداع النصفي أثناء الدورة الشهرية Menstrual migraine:

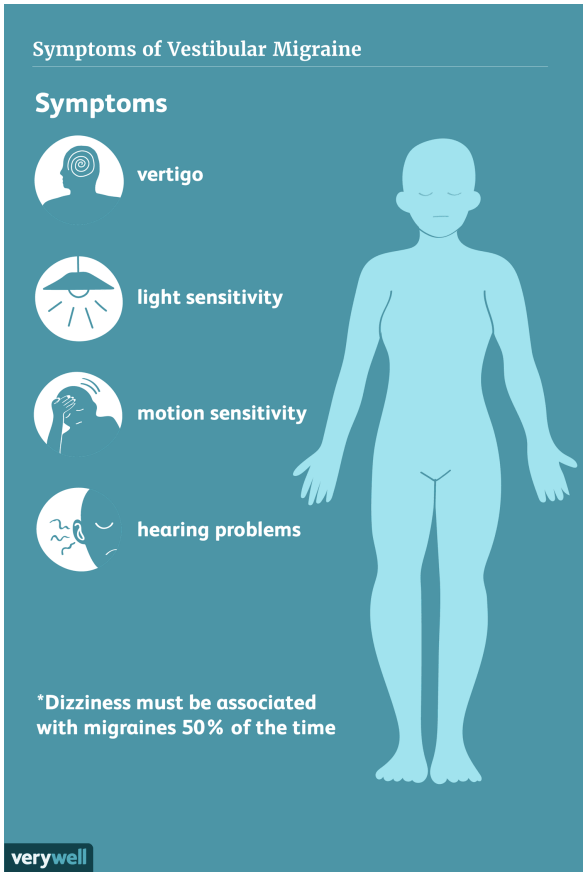
يرتبط هذا الصداع بالدورة الشهرية. يحدث عادةً قبل يومين من بدء الدورة الشهرية ويستمر لمدة 3 أيام بعدها. قد تعاني المريضات أيضًا من أنواع أخرى من الصداع النصفي في أوقات أخرى من الشهر، ولكن الصداع النصفي أثناء فترة الحيض عادة ما يكون بدون نسمة (١١٨,١١٩).

5-2-4- الصداع النصفي الصامت Silent migraine:

يُعرف هذا النوع أيضًا باسم الصداع النصفي بدون ألم acephalgic migraine. يعاني المرضى من أعراض النسمة دون صداع. عادة ما تكون النسمة هي العلامة الرئيسية لهذا النوع من الصداع النصفي، ولكن قد يعاني المرضى أيضاً من الغثيان وأعراض الصداع النصفي الأخرى. وعادة ما تستمر حوالي 20-30 دقيقة فقط (١١٨,١١٩).

5-2-5- الصداع النصفي الدهليزي Vestibular migraine:

يعاني المرضى من مشاكل في التوازن، والدوار، والغثيان، والقيء، مع أو بدون صداع. يحدث هذا النوع عادةً عند الأشخاص الذين لديهم تاريخ من دوار الحركة motion sickness (١١٨,١١٩).



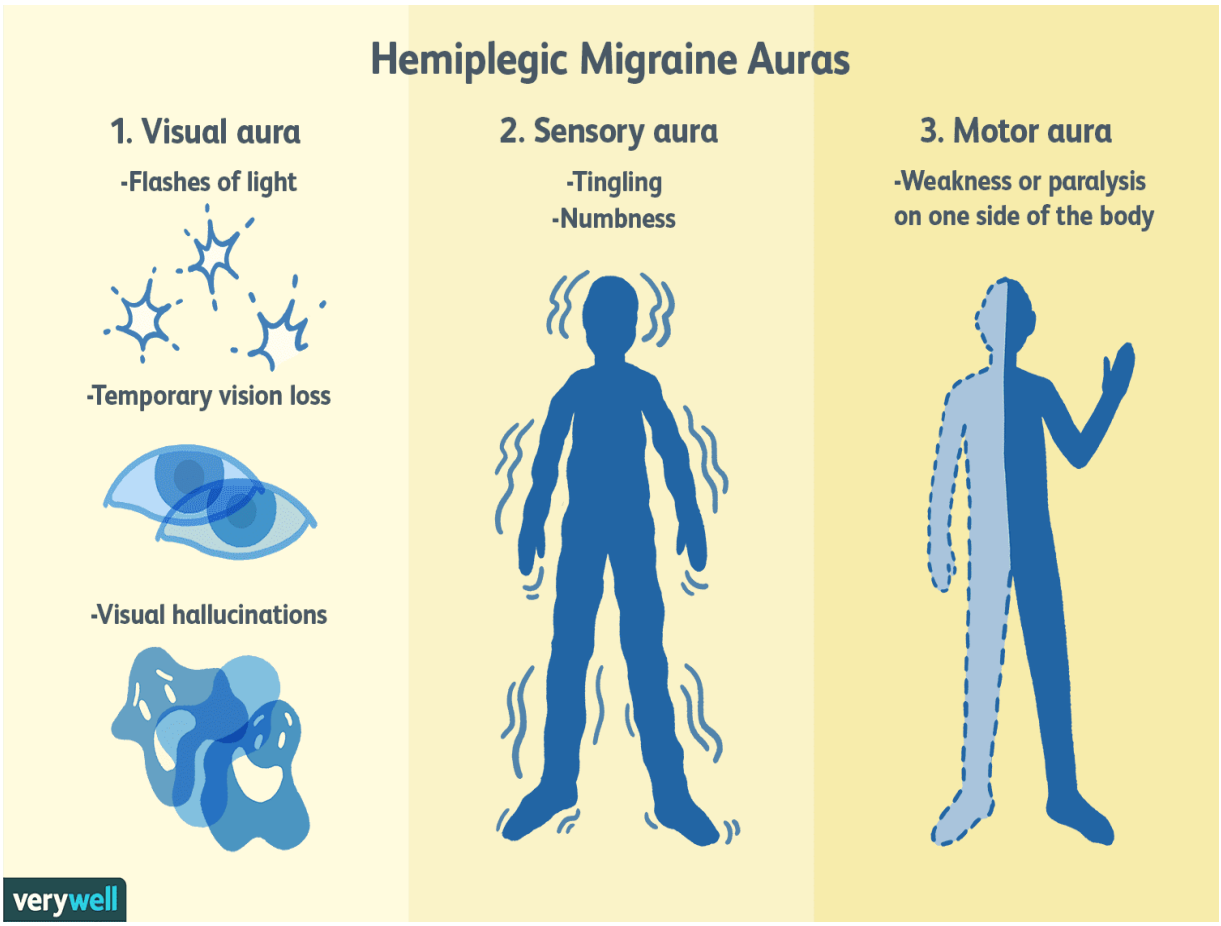
الشكل (٢٦) الصداع النصفي الدهليزي (١١٩)

5-2-6- الصداع النصفي البطني Abdominal migraine:

لا يعرف الخبراء الكثير عن هذا النوع. ويسبب آلاماً في المعدة والغثيان والإقياء. يحدث هذا غالباً عند الأطفال وقد يتحول إلى صداع نصفي كلاسيكي بمرور الوقت (١١٨,١١٩).

5-2-7- الصداع النصفي الفالجي Hemiplegic migraine:

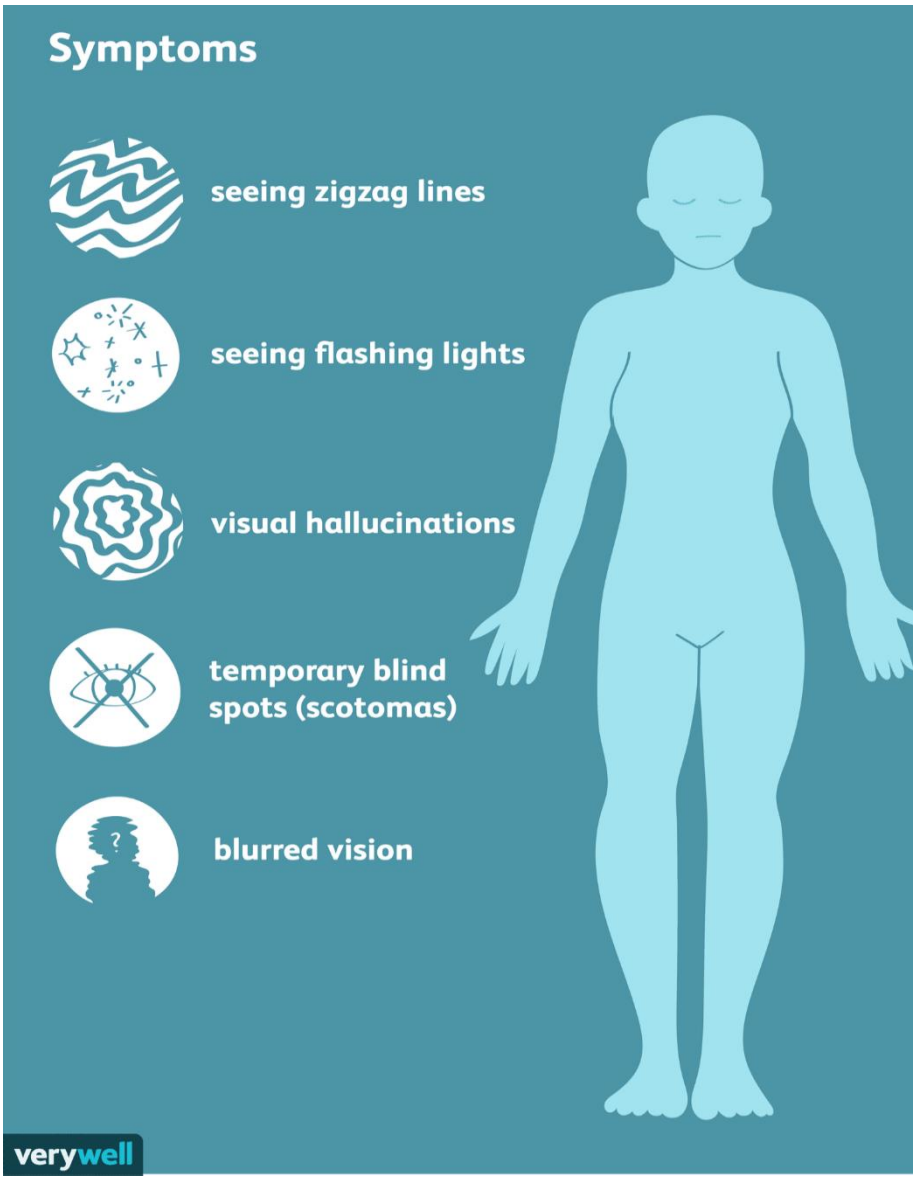
يعاني المرضى من فترة قصيرة من الشلل (الشلل النصفي) أو الضعف في أحد جانبي الجسم. قد يشعر المرضى أيضاً بالخدر أو الدوار أو تغيرات في الرؤية. يمكن أن تكون هذه الأعراض أيضاً علامات على الإصابة بسكتة دماغية، لذا فإن المساعدة الطبية ضرورية على الفور (١١٨,١١٩).



الشكل (٢٧) الصداع النصفي الفالجي (١١٨)

5-2-8- الصداع النصفي العيني Ocular migraine:

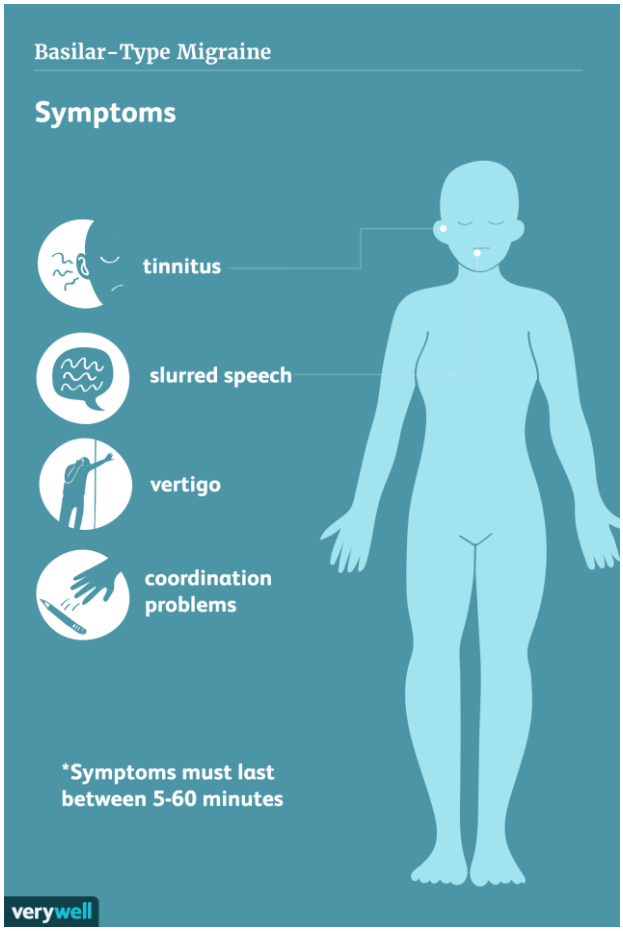
ويُعرف هذا أيضاً بالصداع النصفي الشبكي. ويتسبب في فقدان الرؤية لمدة قصيرة بشكل جزئي أو كلي في عين واحدة، بالإضافة إلى ألم خفيف خلف العين والذي قد ينتشر إلى بقية الرأس. المساعدة الطبية ضرورية على الفور إذا كان لدى المريض أي تغيرات مستمرة في الرؤية (١١٨,١١٩).



الشكل (٢٨) الصداع النصفي العيني (١١٩)

5-2-9- الصداع النصفي مع نسمة جذع الدماغ Migraine with brainstem aura:

يمكن أن يحدث الدوار أو فقدان التوازن قبل الصداع. قد يؤثر الألم على الجزء الخلفي من الرأس. عادة ما تبدأ هذه الأعراض فجأة ويمكن أن تصاحبها صعوبة في التحدث، وطنين في الأذنين، وإقياء. يرتبط هذا النوع من الصداع النصفي بالتغيرات الهرمونية ويؤثر بشكل رئيسي على النساء الشابات. هذه الأعراض تحتاج إلى فحصها من قبل الطبيب على الفور (١١٨,١١٩).



الشكل (٢٩) الصداع النصفي مع نسمة جذع الدماغ (١١٨)

5-2-10- الصداع النصفي المستمر Status migrainosus:

يمكن أن يستمر هذا النوع الشديد من الصداع النصفي لأكثر من 72 ساعة. يكون الألم والغثيان شديدين لدرجة أن المريض قد يحتاج للذهاب إلى المستشفى. في بعض الأحيان يمكن أن تسببها الأدوية أو سحب الأدوية (١١٨,١١٩).

STATUS MIGRAINOSUS	
A.	Occurs in person diagnosed with migraine/migraine with aura
B.	Typical of person's pior migraine attacks except for its duration and severity
C.	Is both unremitting for >72 hours[a] and has debilitating pain or associated symptoms[b]
D.	Not better accounted for by another ICHD-3 diagnosis
[a]Remission of up to 12 hours due to medication or sleep are accepted. [b]Milder cases in which pain is not debilitating is coded as probable migraine without aura	

الشكل (٣٠) الصداع النصفي المستمر (١١٩)

5-2-11- الصداع النصفي المرتبط بشلل العين Ophthalmoplegic migraine:

يسبب الألم حول العين بما في ذلك شلل العضلات المحيطة بها. تعتبر حالة طبية طارئة لأن الأعراض يمكن أن تنتج أيضاً عن الضغط على الأعصاب خلف العين أو عن تمدد الأوعية الدموية. تشمل الأعراض الأخرى تدلي الجفن أو الرؤية المزدوجة أو تغيرات أخرى في الرؤية (١١٨,١١٩).

5-2-12- الصداع النصفي المزمن Chronic migraine:

يصاب حوالي 12% من الأمريكيين بالصداع النصفي من وقت لآخر، لكن حوالي ثلث هؤلاء فقط يعانون من الصداع النصفي المزمن. الصداع النصفي المزمن يعني استمرار الصداع النصفي لأكثر من 15 يوماً في الشهر، وثمانية من تلك الأيام لها سمات الصداع النصفي مثل:

آلام الرأس المتوسطة إلى الشديدة

الألم على جانب الرأس (أحدهما أو كليهما)

نبضات أو خفقان في الألم

يزداد الألم سوءاً عند تحرك المريض

الغثيان أو القيء

حساسية للضوء والصوت (١١٨,١١٩).

ICHD-2R (2006)

A. Headache (tension-type and/or migraine) on ≥15 days per month for ≥3 months

B. Occurring in a patient who has had at least five attacks fulfilling criteria for 1.1 Migraine without aura

C. On ≥8 days per month for ≥3 months headache has fulfilled C.1 and/or C.2 below; that is, has fulfilled criteria for pain and associated symptoms of migraine without aura:

1. Has at least two of a–d:

   a. Unilateral location

   b. Pulsating quality

   c. Moderate or severe pain intensity

   d. Aggravation by or causing avoidance of routine physical activity (e.g., walking or climbing stairs)

And at least one of a or b below:

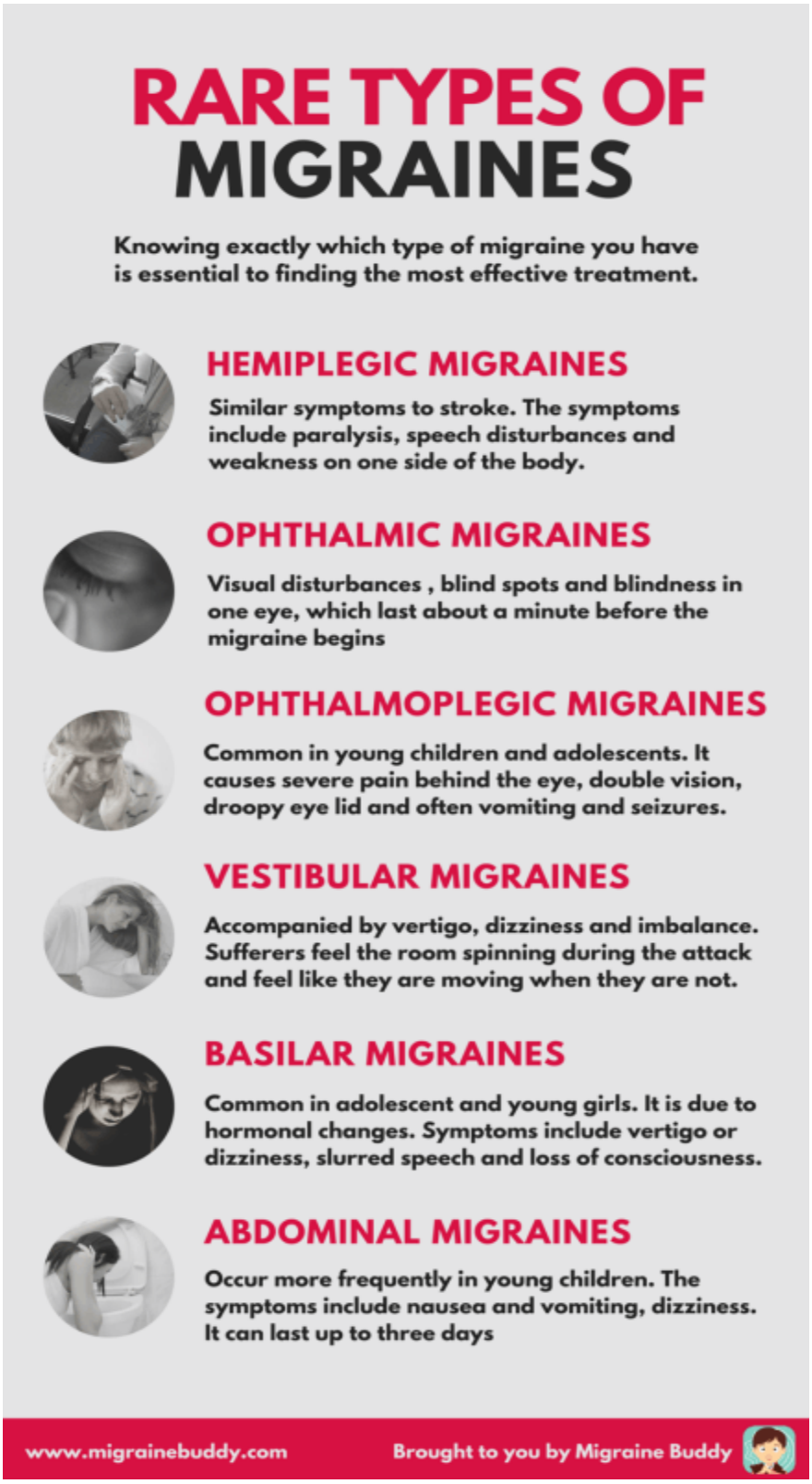
   a. Nausea and/or vomiting

   b. Photophobia and phonophobia

2. Treated and relieved by triptan(s) or ergot before the expected development of C.1 above

D. No medication overuse and not attributed to another causative disorder

الشكل (٣١) الصداع النصفي المزمن (١١٨)



الشكل (٣٢) أنواع الصداع النصفي النادرة (١١٩)

5-3- القصة السريرية Clinical History:

تتطلب عملية التشخيص تاريخاً دقيقاً ومفصلاً للمرض. يجب منح الأفراد وقتاً كافياً لشرح ووصف الأعراض ويجب تقديم التوضيح من خلال الأسئلة الهادفة. علاوة على ذلك، ينبغي إجراء الفحص البدني لتحديد الأمراض التي تؤدي إلى تفاقم ميل الفرد للصداع النصفي. يمكن إجراء الفحص وتنظير قعر العين وجس الرقبة والرأس جنبًا إلى جنب مع الفحص العصبي والقلب والأوعية الدموية. تهدف أسئلة الفحص إلى تسجيل نمط الألم، وبداية ونهاية الصداع، وطبيعة الصداع سواء كان عرضياً أو مستمرًا، ومدة الهجمة، وأي عوامل إثارة محتملة. ويتم التأكد من طبيعة الألم وموقعه وشدته. يجب تسجيل الأعراض المصاحبة للصداع على سبيل المثال: زيادة التثاؤب، التعب، التبول، الدوار، تصلب الرقبة، اضطرابات حسية أو بصرية. يجب أيضًا تسجيل الأعراض، مثل احتقان الملتحمة، أو دماع العين، أو انسدال الجفون، أو احتقان الأنف، أو تصلب الرقبة، أو وذمة الجفن، أو التهيج، أو التعرق، أو الحمى، أو الطفح الجلدي والتي يمكن أن تشكل أساساً لأنواع الصداع الأولية أو الثانوية. من المهم أيضاً معرفة التاريخ التفصيلي للعلاج الذي تم تناوله قبل وبعد بدء الصداع. يجب تسجيل قائمة بالأدوية المستخدمة سابقاً، بما في ذلك الجرعات، ومناقشة أسباب التوقف عن تناول أي دواء. يتم البحث عن العلاج التكميلي أو البديل بناءً على هذه المعلومات. يتم تسجيل أي تاريخ طبي للاكتئاب أو مشاكل النوم أو القلق.

يجب أن يتضمن السجل سوابق الحساسية، والأدوية الحالية لحالات أخرى، والوضع الاجتماعي، وتاريخ العائلة، والتدخين، والمهنة، واستهلاك الكافيين والكحول. ينبغي النظر في تاريخ آلام البطن المتكررة، والميل إلى حدوث صداع الكحول أو دوار الحركة (١٢٠).

5-4- الاستقصاءات Investigations:

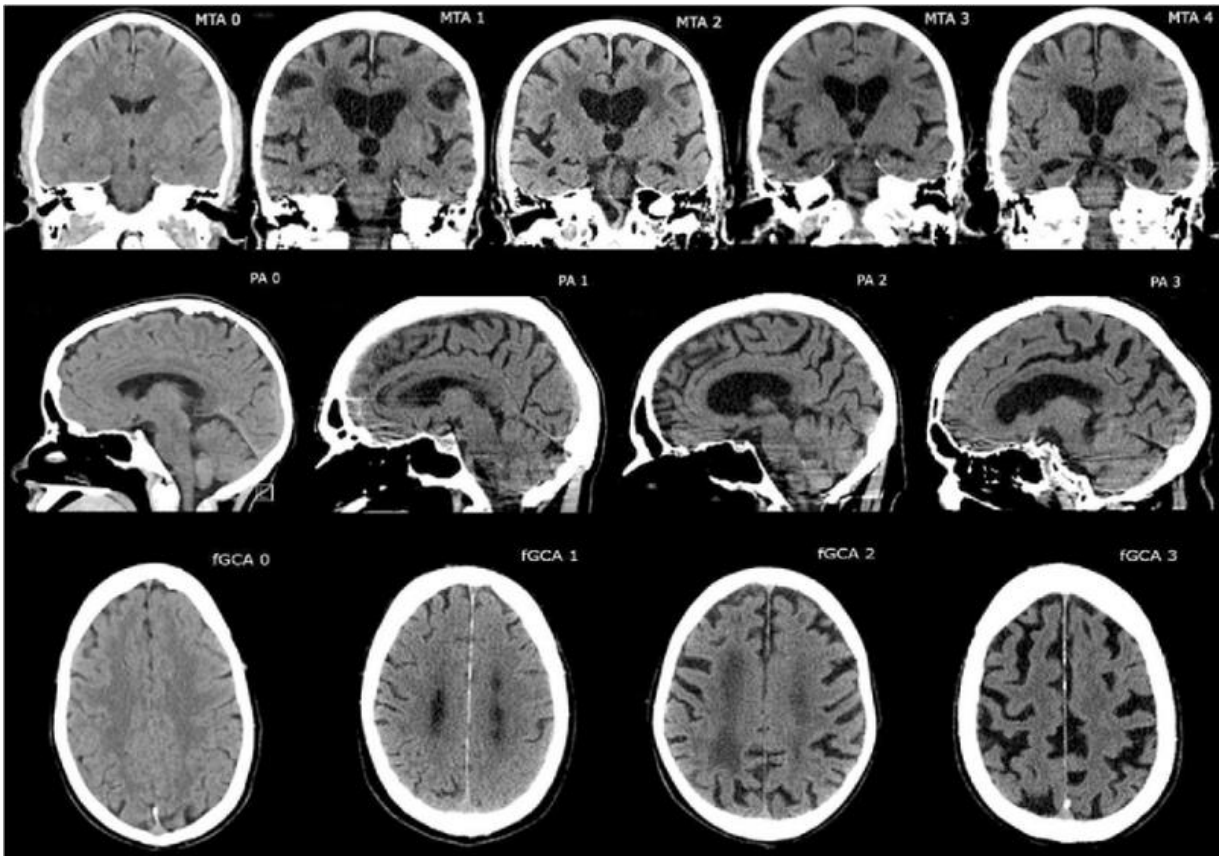
5-4-١- مقدمة:

لا توجد استقصاءات محددة مطلوبة لتشخيص الصداع النصفي. يتم تشخيص الصداع النصفي بشكل رئيسي عن طريق القصة السريرية، ومع ذلك يمكن إجراء تقنيات التصوير واختبارات الدم لاستبعاد الأسباب المحتملة الأخرى للصداع. على الرغم من أن الفحص السريري يمكن أن يكشف عن العديد من التشوهات والتشخيصات العصبية، إلا أنه يمكن استخدام التصوير المقطعي المحوسب (CT) والتصوير بالرنين المغناطيسي (MRI) للتأكيد.

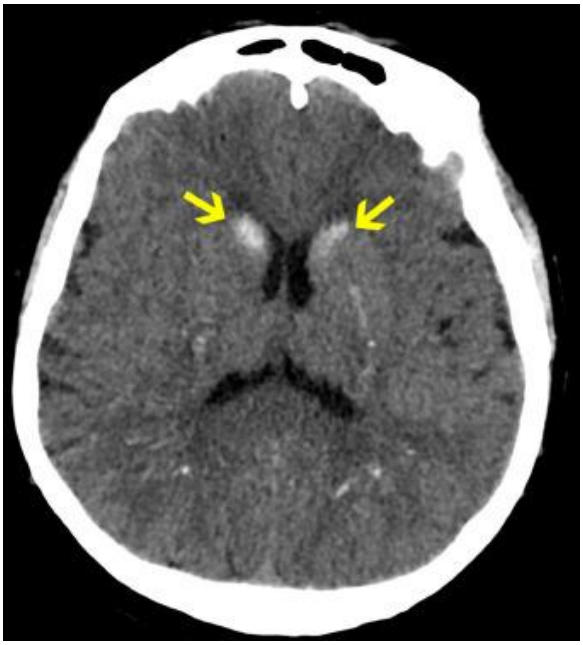
5-4-2- التصوير المقطعيCT:

أجريت دراسات التصوير المقطعي المحوسب على المرضى الذين يعانون من الصداع النصفي. وقد سلطت الدراسات الضوء على وجود شذوذات في نسبة معينة من حالات الصداع النصفي. أبرزت إحدى الدراسات التي أجريت على 94 شخصاً وجود ورم دبقي glioma في مريضين، واحتشاءات دماغية cerebral infarcts في ستة مرضى، ووذمة حول البطينات periventricular edema في ستة مرضى (١٢١,١٢٢). وفي دراسة أخرى، أظهرت 25 من 53 حالة ضموراً بؤرياً focal atrophy وضموراً معمماً generalized atrophy وتشوهات أخرى (١٢٣). تم اكتشاف ورم الضفيرة المشيمية الحليمي choroid plexus papilloma في واحدة من 453 حالة من حالات الصداع النصفي. تم تحديد تضخم البطين Ventricular enlargement ووجود المناطق منخفضة الكثافة low-density

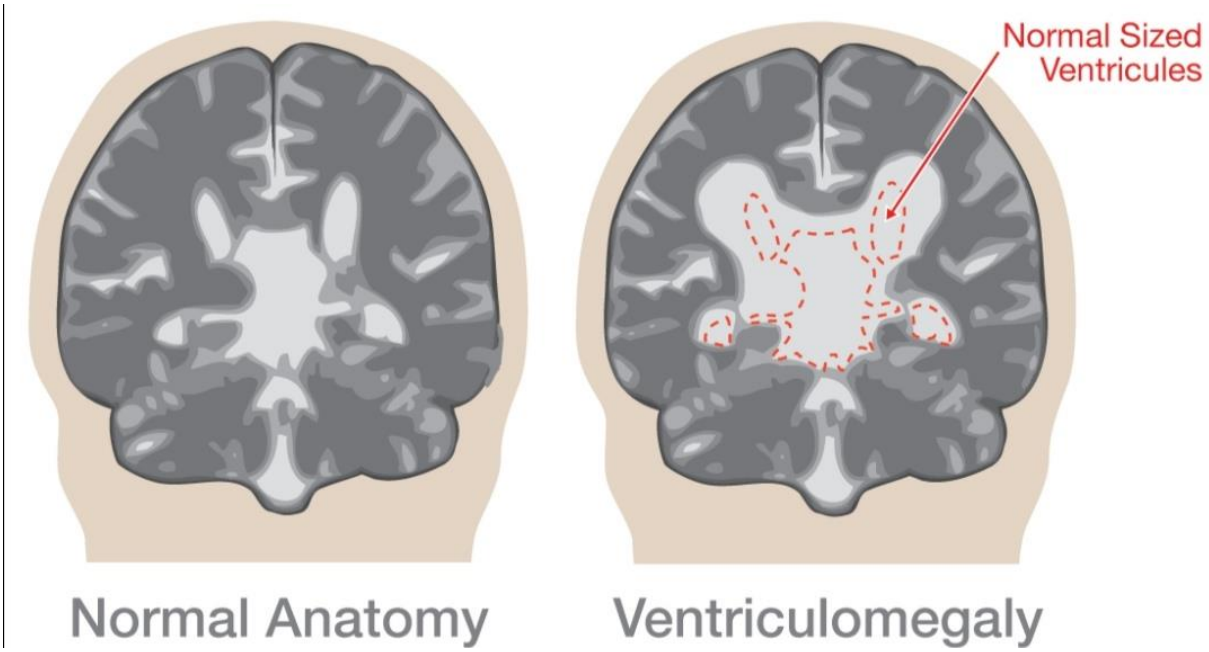
areas في الحالات التي يتم إدخالها إلى المستشفى (١٢٤). وقد لوحظ أيضًا في بعض الدراسات احتشاء حاد Acute infarction ونزيف تحت العنكبوت subarachnoid hemorrhage وأورام منتشرة وأورام أولية واستسقاء الرأس hydrocephalus وورم دموي تحت الجافية subdural hematoma (١٢٥). يعد الضمور البؤري منتشراً بشكل كبير لدى كبار السن (١٢٦). تشمل التشوهات التي يتم ملاحظتها بشكل متكرر نقص التروية والضمور البؤري والتكلسات في العقد القاعدية calcifications in basal ganglia وتضخم البطين. عادة ما يعكس الضمور الشيخوخة (١٢٧).



الشكل (٣٣) الضمور البؤري (١٢٦)



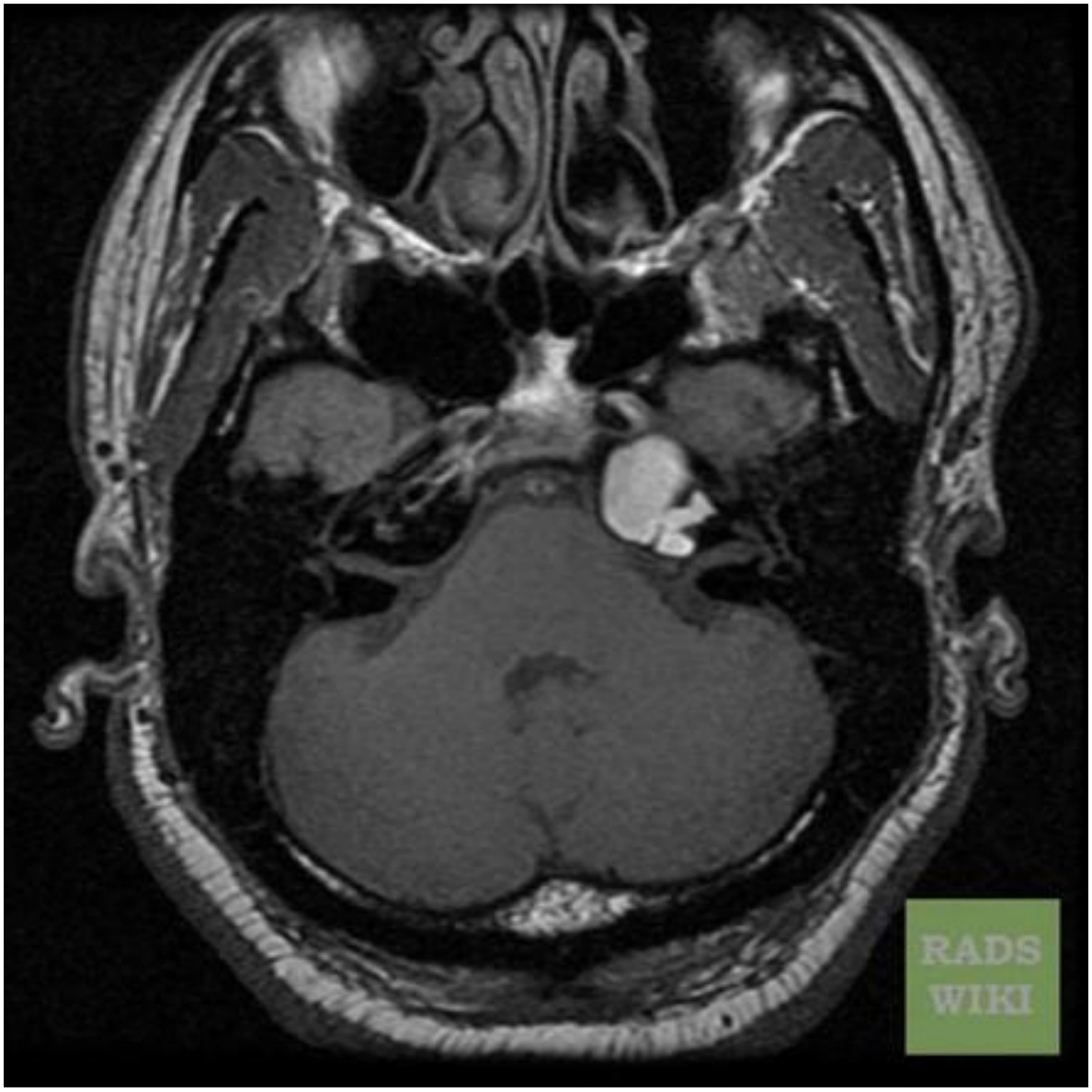
الشكل (٣٤) تكلسات العقد القاعدية (١٢٦)



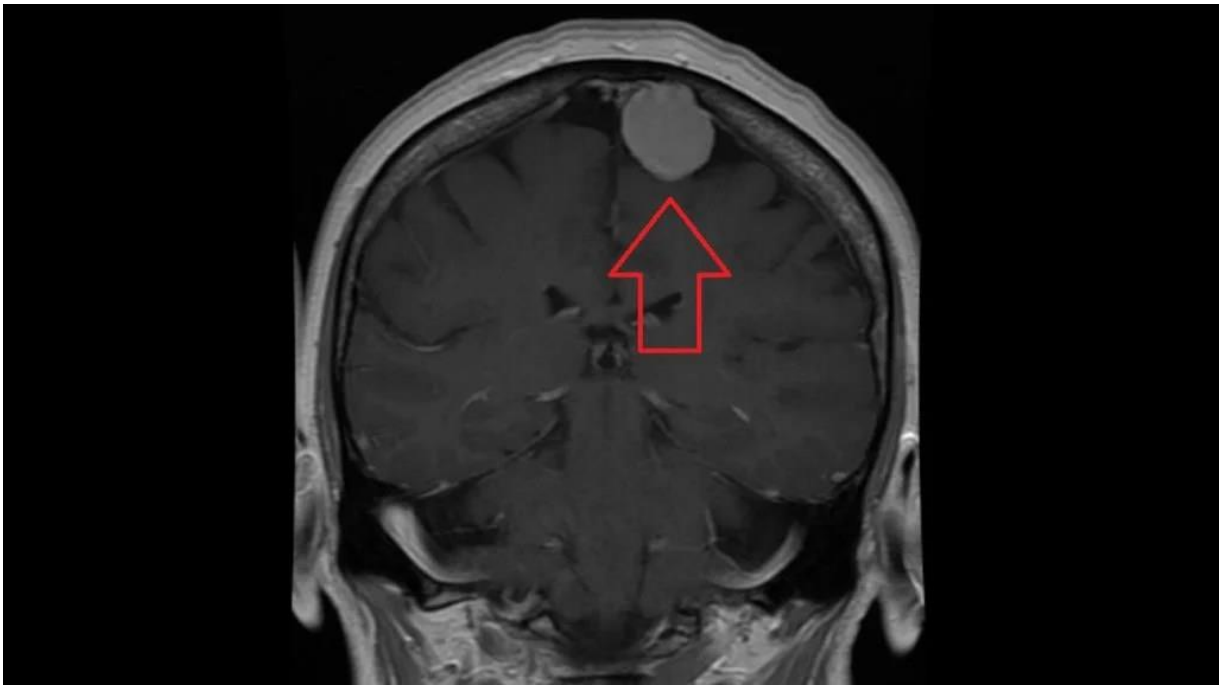
الشكل (٣٥) تضخم البطينات (١٢٥)

5-4-3- التصوير بالرنين المغناطيسي MRI:

سلطت دراسات التصوير بالرنين المغناطيسي الضوء على آفات المادة البيضاء التي كانت مرتبطة بالمظاهر السريرية والتركيبة السكانية الفردية للمرضى الذين يعانون من الصداع النصفي. إن المرضى الذين يعانون من أمراض القلب أو ارتفاع ضغط الدم أو مرض السكري لديهم معدل انتشار أعلى لتشوهات المادة البيضاء (١٢٨). المرضى الذين يعانون من الشقيقة مع نسمة لديهم بؤر متكررة بشكل ملحوظ في المادة البيضاء مقارنة بالمرضى الذين يعانون من الشقيقة بدون نسمة (١٢٩). وتشمل الصور المشاهدة ضمور المناطق الأمامية الجدارية والقشرية. كما أن المرضى الذين يعانون من الصداع لديهم تشوهات داخل الجمجمة أكثر تواتراً من الأفراد الذين لا يعانون من الصداع. تظهر أيضاً على بعض الأفراد الأصغر سناً المصابين بالصداع النصفي آفات في المادة البيضاء (١٣٠)، بالإضافة إلى ذلك أظهرت الدراسات تشوهات قشرية (١٣١)، وكيسات كوليسترول بذروة الصخرة petrous apex cholesterol cysts (132)، وأورام سحائية meningiomas (133) لدى بعض مرضى الصداع النصفي. كشفت دراسات التصوير بالرنين المغناطيسي أيضاً عن تشوهات في الغدة النخامية وعن بقع عالية الكثافة بالمادة البيضاء WMHs White matter hyperintensities .



الشكل (٣٦) الكيسات الكوليسترولية بذروة الصخرة (١٣٢)



الشكل (٣٧) الأورام السحائية (١٣٣)

الفصل السادس: العلاج Treatment:

6-1- مقدمة:

الهدف الرئيسي من علاج الصداع النصفي هو تقليل شدته ومدة نوبة الصداع النصفي (١٣٤). وتشمل الأهداف الأخرى استعادة القدرة على الأداء، والحد من استخدام الأدوية وتعزيز السيطزة عليه مع عدم وجود آثار جانبية أو الحد الأدنى منها (١٣٥).

تشمل العلاجات الحالية للصداع النصفي الأسيتامينوفين (١٣٦,١٣٧)، وأدوية التريبتان (سوماتريبتان، إليتريبتان، ريزاتريبتان، ألموتريبتان، فروفاتريبتان، ناراتريبتان وزولميتريبتان) (١٣٨,١٣٩)، الأدوية المضادة للالتهابات غير الستيرويدية (NSAIDs) (نابروكسين الصوديوم، حمض أسيتيل الساليسيليك (ASA) ، إيبوبروفين، وديكلوفيناك البوتاسيوم) (١٤٠-١٤٣)، ثنائي هيدروأرغوتامين (١٤٤)، المسكنات غير الأفيونية (ASA، أسيتامينوفين، والكافيين) (١٤٥)، الأدوية المركبة التي تشمل مضادات الالتهاب غير الستيروئيدية والتريبتان معاً (١٤٦) ومضادات الإقياء (كلوربرومازين، ميتوكلوبراميد و بروكلوربيرازين) (١٤٧-١٤٩). تظهر أدوية مثل أسيتامينوفين، بوتورفانول وترامادول بعض الفعالية؛ ومع ذلك، فإن مساوئها على المدى الطويل تفوق فوائدها، وبالتالي يوصى باستخدامها بشكل أقل (١٥٠). وينبغي تجنب المواد الأفيونية بسبب خطر إدمانها. يمكن أن تقلل المواد الأفيونية من فعالية أدوية التريبتان وتعزز التحسس للأدوية (١٥١,١٥٢).

يحتاج مرضى الصداع النصفي المزمن دائماً إلى علاج وقائي، في حين يمكن إدارة مرضى الصداع النصفي الذين يعانون من انخفاض تواتر الأعراض من خلال علاج الهجمات الحادة الفعالة.

تمت الموافقة على الأونابوتولينومتوكسين A لعلاج الصداع النصفي المزمن في الاتحاد الأوروبي، حيث كان قيد الاستخدام في دول مثل إيطاليا (١٥٣). تم الإبلاغ عن مضادات مستقبلات CGRP لتقليل تكرار الصداع النصفي (١٥٤). ينبغي النظر في المخاطر الأكثر أهمية الناجمة عن الإفراط في استخدام أدوية الصداع النصفي .

أحد المكونات الرئيسية لعلاج الصداع النصفي يشمل الأدوية التي لا تستلزم وصفة طبية، والتي تعتبر علاج الخط الأول لمعظم الأشخاص الذين يعانون من الصداع النصفي. تشكل الأدوية مثل النابروكسين والإيبوبروفين والأسيتامينوفين والأسبرين الخط الأول لعلاج نوبة الصداع النصفي. هذه الأدوية لها آثار جانبية أقل وطريق تناول مناسب، بالإضافة إلى التكلفة المنخفضة والفعالية العالية (١٥٥).

TABLE 2. ACUTE MEDICATIONS WITH LEVEL A EVIDENCE		
Class	**Drug**	**Dose**
Analgesic	Acetaminophen	1,000 mg PO (for non-incapacitating attacks)
Ergots	Dihydroergot-amine	2 mg NS 1 mg pulmonary inhaler
NSAIDs	Aspirin	500 mg PO
	Diclofenac	50 mg or 100 mg PO
	Ibuprofen	200 mg or 400 mg PO
	Naproxen	500 mg or 550 mg PO
Opioids	Butorphanol	1 mg NS
Triptans	Almotriptan	12.5 mg PO
	Eletriptan	20 mg, 40 mg, or 80 mg PO
	Frovatriptan	2.5 mg PO
	Naratriptan	1 mg or 2.5 mg PO
	Rizatriptan	5 mg or 10 mg PO
	Sumatriptan	25 mg, 50 mg, or 100 mg PO 10 mg or 20 mg NS 4 mg or 6 mg SC
	Zolmitriptan	2.5 mg or 5 mg PO or NS
Combinations	Acetaminophen /aspirin/caffeine	500 mg /500 mg/130 mg PO
	Sumatriptan/ naproxen	85 mg/500 mg PO
Abbreviations: NS, nasal spray; NSAIDS, nonsteroidal anti-inflam-mtory drugs; PO, oral medication; SC, subcutaneous injection.		

الشكل (٣٨) بعض أدوية الشقيقة (١٣٥)

6-2- الأسيتامينوفين:

الاسم الشائع للأسيتامينوفين هو الباراسيتامول. وهو مسكن غير أفيوني وخافض للحرارة يخفف الألم ويعالج الحمى. يتم استخدامه لعلاج الأشكال الخفيفة والمتوسطة من الصداع النصفي. آلية العمل ليست مفهومة تماماً، ولكن من المتوقع أن يعمل الأسيتامينوفين عن طريق تثبيط إنزيمات الأكسدة الحلقية (COX) التي تثبط البروستاغلاندينات حيث تلعب البروستاغلاندينات دوراً هاماً في التوسط في الاستجابة الالتهابية بشكل كبير. يثبط الأسيتامينوفين مسار COX حصرياً في الجهاز العصبي المركزي (١٥٦). الآثار الجانبية هي الأرق والصداع والإقياء والغثيان والحكة والإمساك. تعتبر أمراض الكبد الشديدة وفرط الحساسية للأسيتامينوفين من موانع الاستعمال.

6-3- مضادات الالتهاب غير الستيروئيدية:

6-3-1- النابروكسين:

يستخدم النابروكسين لعلاج الالتهاب والألم والحمى (١٥٧). يتوفر الدواء على شكل ملح صوديوم وحمض حر. يتم امتصاصه بسرعة عن طريق الجهاز الهضمي. ويفضل استخدام النابروكسين كمسكن للألم. يظهر الدواء تأثيره خلال ساعة واحدة من الاستهلاك ويستمر لمدة 8-12 ساعة. عمر النصف للدواء هو 15 ساعة، وهو أطول بكثير من الإيبوبروفين. الآثار الجانبية هي الصداع، والدوخة، وحرقة المعدة، والكدمات، ونزيف الجهاز الهضمي وقرحة المعدة (١٥٨). يستخدم العلاج بالنابروكسين

في العلاج المبكر للصداع النصفي. تشمل موانع استخدام النابروكسين فرط الحساسية لمضادات الالتهاب غير الستيروئيدية أو الأسبرين وقرحات المعدة.

6-3-2- الايبوبروفين :

ايبوبروفين له تأثيرات مسكنة وخافضة للحرارة ومضادة للالتهاب لعلاج الصداع النصفي (١٥٩). يثبط هذا الدواء COX-1 و COX-2 اللذين يلعبان أدواراً مهمة في تخليق البروستاغلاندين. عمر النصف هو 2-4 ساعات ويبلغ تركيز المصل ذروته عند 1-2 ساعة بعد تناوله (١٦٠). وتشمل الآثار الجانبية قرحة المعدة، وعدم الراحة في المعدة، والطفح الجلدي، والغثيان، وحرقة المعدة والقيء.

6-3-3- الأسبرين:

يستخدم الأسبرين لعلاج الصداع المزمن، سواء لوحده أو مع دواء آخر. يثبط الأسبرين إنزيمات COX (١٦١) مما يعيق تخليق الثرومبوكسان. يستخدم الأسبرين أيضاً كعلاج مضاد لتجمع الصفيحات، مما يسبب خطر النزيف. يمكن إعطاء الأسبرين عن طريق الفم أو الوريد.

6-3-4- مركب الأسيتامينوفين والأسبرين والكافيين:

يُستخدم الأسيتامينوفين والأسبرين والكافيين معاً على شكل ثلاثي لعلاج الصداع النصفي المزمن. إن التأثير المشترك مسكن وقد لوحظ في العديد من الدراسات. فعالية الجمع بين هذه الأدوية هي أكثر من فعالية الدواء الفردي (١٦٢).

6-4- الميلاتونين:

الميلاتونين هو هرمون يشارك في تنظيم إيقاعات الساعة البيولوجية التي تنطلق من الغدة الصنوبرية. يعمل الميلاتونين على مستقبلات تحت المهاد لتعزيز النوم (١٦٣). يتم استخدامه كعلاج قصير الأمد للأرق، وأيضا للوقاية من الصداع النصفي (١٦٤).

يمكن للميلاتونين حماية الدماغ من أضرار الجزيئات السامة المباشرة والمساعدة في الحفاظ على سلامة الدماغ الهيكلية والوظيفية من خلال إزالة الجذور الحرة وتثبيط إطلاق العوامل الالتهابية، والعمل كعامل استقرار الغشاء (١٦٥-١٦٨). يمكن أن يفيد الميلاتونين في الصداع النصفي من خلال تنظيمه الناقلات العصبية والمسارات العصبية، على سبيل المثال كبح تخليق أكسيد النيتريك، وتثبيط إطلاق الدوبامين، وتثبيط الغلوتامات (١٦٩-١٧٢).

الببتيد المرتبط بجينات الكالسيتونين (CGRP) يزداد إطلاقه بشكل كبير خلال نوبات الصداع النصفي مما يؤدي إلى توسع الأوعية الدموية في الدماغ. يمكن للميلاتونين تثبيط إطلاقCGRP ، وبالتالي تنظيم تدفق الدم إلى الدماغ (١٧٣).

بالإضافة إلى ذلك، يُنظر إلى الميلاتونين على أنه مسكن قوي يؤدي إلى تأثير قوي في تسكين الألم. تعتبر آلية التسكين في الميلاتونين مرتبطة بزيادة إطلاق الإندورفين، وتنشيط مستقبلات الميلاتونين، وتعزيز نظام (GABAergic) في الدماغ (١٦٧). علاوة على ذلك قد يكون للميلاتونين تأثير مسكن يشبه الإندوميتاسين من خلال تثبيط البروستاغلاندين والمواد المسببة للألم (١٦٧). يمكن لخصائص الميلاتونين المزيلة للقلق والمضادة للاكتئاب أن تساعد أيضاً في تخفيف مشاعر الألم لدى مرضى الصداع النصفي والتي تتحقق من خلال تأثيرها علىGABA ، و5-هيدروكسي تريبتامين 5-HT، ومستقبلات N-ميثيل-د-أسبارتات، وإل-أرجينين/أكسيد النيتريك (١٧٤-١٧٧). تم العثور على مستوى منخفض من 6-سولفاتوكسيميلاتونين (aMT6s) وهو مستقلب الميلاتونين الذي يفرز في البول لدى مرضى الصداع النصفي (١٧٨,١٧٩). إن التحمل الممتاز للميلاتونين يجعله مرشحاً مناسباً محتملاً للوقاية من الصداع النصفي. الأحداث السلبية عادة ما تكون قليلة ومعتدلة، وقد تم الإبلاغ عن أنه حتى عند تناول جرعات عالية جداً كان الميلاتونين آمناً بشكل رائع ولا يسبب أي آثار ضارة خطيرة، ومن الآثار الجانبية الشائعة تشنجات البطن والنعاس والدوار. تعتبر الرضاعة الطبيعية والحمل موانع لاستخدام الميلاتونين (١٨٠-١٨٢).

6-5- التريبتان:

6-5-1- مقدمة:

تستخدم في النوبات الحادة من الصداع النصفي المعتدل إلى الشديد (مع أو بدون نسمة)، أدوية التريبتان هي " الخط الأول بالعلاج" الأكثر كفاءة وخاصة في المرضى الذين لم يتم تخفيف آلامهم عن طريق المسكنات / مضادات الالتهاب غير الستيروئيدية (١٨٣-١٨٥). أدوية التريبتان هي منبهات السيروتونين الانتقائية. يؤدي ارتباط التريبتان بمستقبلات السيروتونين 5-HT1B في الأوعية داخل الجمجمة (التي تتوسع أثناء نوبة الصداع النصفي) إلى تضيق الأوعية الدموية. يمنع ارتباط التريبتان بمستقبلات السيروتونين العصبية والمركزية 5-HT1D إطلاق المادة P و CGRP ويحجب إشارات الألم إلى الدماغ عن طريق تثبيط مستقبلات الألم (١٨٥,١٨٦). بهذه الطريقة يمكن لأدوية التريبتان عكس الخطوات المختلفة لتنشيط الأوعية الدموية الثلاثية التوائم في الصداع النصفي. بالمقارنة مع الإرغوت التي تعتبر منبهات السيروتونين غير الانتقائية فإن أدوية التريبتان لديها مخاطر أقل (١٨٧). هناك سبعة أدوية تريبتان متاحة تجارياً. على الرغم من أن أدوية التريبتان متشابهة جداً إلا أن استجابات المرضى الفردية يمكن أن تختلف بشكل ملحوظ بالنسبة لأدوية التريبتان المختلفة بسبب دور العوامل الوراثية في الصداع النصفي (١٨٨). الفعالية النسبية لأحد أدوية التريبتان مقارنة مع باقي الأدوية الأخرى غير معروفة، ويرجع ذلك إلى حد كبير إلى أنه في غالبية الدراسات تتم مقارنة أدوية التريبتان مع الدواء الوهمي (١٨٩,١٩٠).

Triptan	Formulation	Comments
Sumatriptan	Tablets 50 and 100 mg Nasal spray 10 and 20 mg Suppositories 25 mg Subcutaneous injection 6 mg	
Zolmitriptan	Tablets 2.5 and 5 mg	
Naratriptan	Tablets 2.5 mg	Less effective than sumatriptan
Rizatriptan	Tablets 10 mg	5 mg when used in conjunction with propranolol treatment
Almotriptan	Tablets 12.5 mg	Possibly less side effects than sumatriptan
Eletriptan	Tablets 40	80 mg allowed if 40 mg is ineffective
Frovatriptan	Tablets 2.5 mg	Possibly less effective, fewer side effects and a longer duration of effect than sumatriptan

الشكل (٣٩) أنواع أدوية التريبتان (١٨٥)

6-5-2-السوماتريبتان:

السوماتريبتان هو أول تريبتان تم تقديمه في عام 1991 (١٩١). إنه التريبتان الأكثر دراسة على نطاق واسع ويعتبر "المعيار الذهبي" حتى اليوم (١٩٢,١٩٣). وهو متوفر في مجموعة متنوعة من أشكال الجرعات (أقراص، رذاذ الأنف، والحقن تحت الجلد). تتميز التركيبة تحت الجلد بأسرع بداية؛ ولذلك يفضل عند المرضى الذين يعانون من الصداع الشديد. أيضاً لدى المرضى الذين لا يستطيعون تحمل الأقراص الفموية بسبب الغثيان/الإقياء المفرط، فإن الاستخدام تحت الجلد هو الطريق المفضل.

بسبب انتقائيته للأوعية الدموية في الجمجمة فإنه ينتج الحد الأدنى من الآثار الضارة على القلب والأوعية الدموية (١٩٤). نظراً لانخفاض امتصاصه عن طريق الفم ونصف عمره القصير (١٩٥) تمت صياغة أدوية التريبتان من "الجيل الثاني" (فروفاتريبتان، زولميتريبتان، إليتريبتان، ألموتريبتان، ناراتريبتان، ريزاتريبتان) التي تتمتع بحرائك دوائية أفضل (١٩٦,١٩٧).

6-5-3- الزولميتريبتان:

يتوفر زولميتريبتان على شكل أقراص، وبخاخ للأنف، وأقراص متحللة عن طريق الفم. يمكن استخدام رذاذ الأنف زولميتريبتان بأمان عند الأطفال بعمر 12 عاماً أو أكثر (١٩٨,١٩٩).

6-5-4- الألموتريبتان:

يتوفر ألموتريبتان على شكل أقراص فموية ذات عمر نصف يبلغ 3 ساعات. تمت الموافقة على استخدام عقار الموتريبتان لدى المراهقين الذين يعانون من الصداع النصفي لمدة لا تقل عن 4 ساعات (٢٠٠).

6-5-5- الفروفاتريبتان والناراتريبتان:

متوفرة كأقراص عن طريق الفم. يتمتع فروفاتريبتان بأطول نصف عمر (26 ساعة) وهو مناسب لمرضى الصداع النصفي الذين يستمر الصداع لديهم لفترة أطول. يتميز فروفاتريبتان بخصوصية الجهاز الوعائي الدماغي مع نشاط مضيق للأوعية محدود. يتمتع ناراتريبتان أيضاً بنصف عمر أطول وتوافر حيوي أعلى من السوماتريبتان. يستخدم فروفاتريبتان وناراتريبتان للوقاية من الصداع النصفي الناتج عن الدورة الشهرية أيضاً (٢٠١).

6-5-6- الإليتريبتان والريزاتريبتان:

يتوفر إليتريبتان وريزاتريبتان على شكل أقراص تؤخذ عن طريق الفم ولها عمر نصف متغير: 4 ساعات و2 ساعة، على التوالي. ريزاتريبتان متاح أيضاً على شكل أقراص متحللة عن طريق الفم (٢٠٢).

6-5-7- موانع الاستخدام:

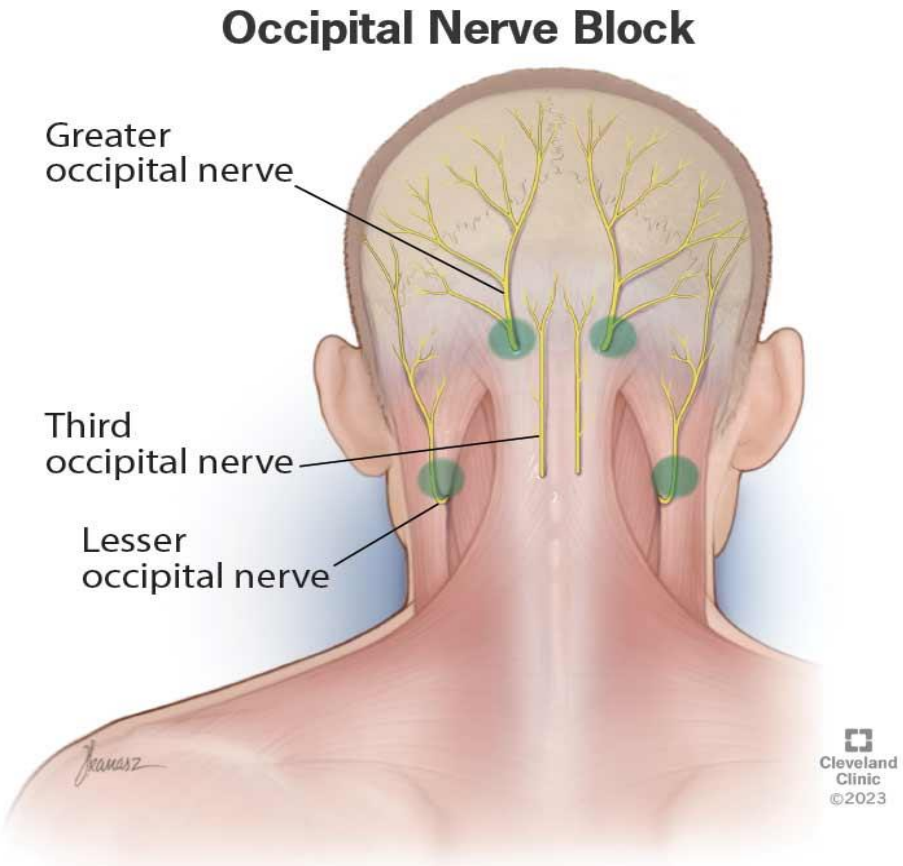
موانع استخدام أدوية التريبتان تشمل ارتفاع ضغط الدم الذي لا يمكن التحكم فيه جيداً، والصداع النصفي الفالجي، والقصور الكبدي والكلوي الشديد، والصداع النصفي القاعدي، ومرض الشريان التاجي. قد يسبب الاستخدام طويل الأمد لأدوية التريبتان (أكثر من عشرة أيام شهرياً) "صداع الإفراط في استخدام التريبتان" (٢٠٢).

6-6- تعديلات نمط الحياة:

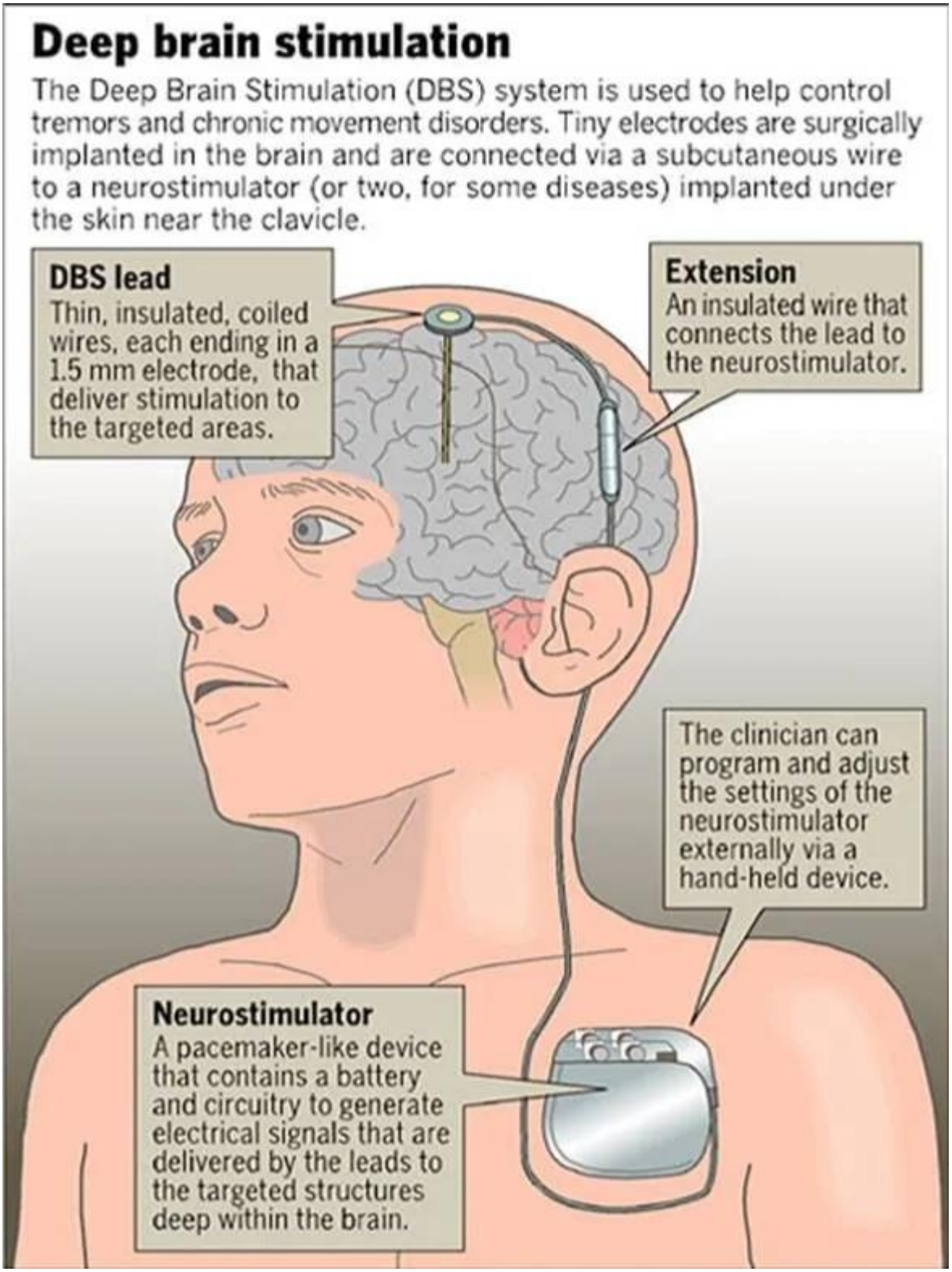
قد يكون من الصعب تحديد العوامل المؤهبة للصداع الشديد. الروتين المنتظم للسوائل والطعام وتخفيف التوتر والنوم الكافي مفيدة في تقليل الصداع النصفي. على الرغم من أن إدراك أهمية هذه العوامل أمر سهل، إلا أن الحياة المزدحمة والبيئة تجعل هذه التعديلات أكثر صعوبة. يعاني العديد من مرضى الصداع النصفي من أمراض أخرى تفاقم الصداع بما في ذلك القلق والاكتئاب ومتلازمات الألم مثل آلام الرقبة والرأس، والألم العضلي الليفي وانقطاع التنفس أثناء النوم. ومن الضروري علاج هذه الأمراض بشكل صحيح للوصول لأفضل نتائج علاج للصداع النصفي. يعد التعرف على الإفراط في استخدام الأدوية وعلاجه أمراً مهماً للغاية حيث يمكن أن يصبح العلاج الوقائي غير فعال (١٨٣).

6-7- العلاجات الجراحية:

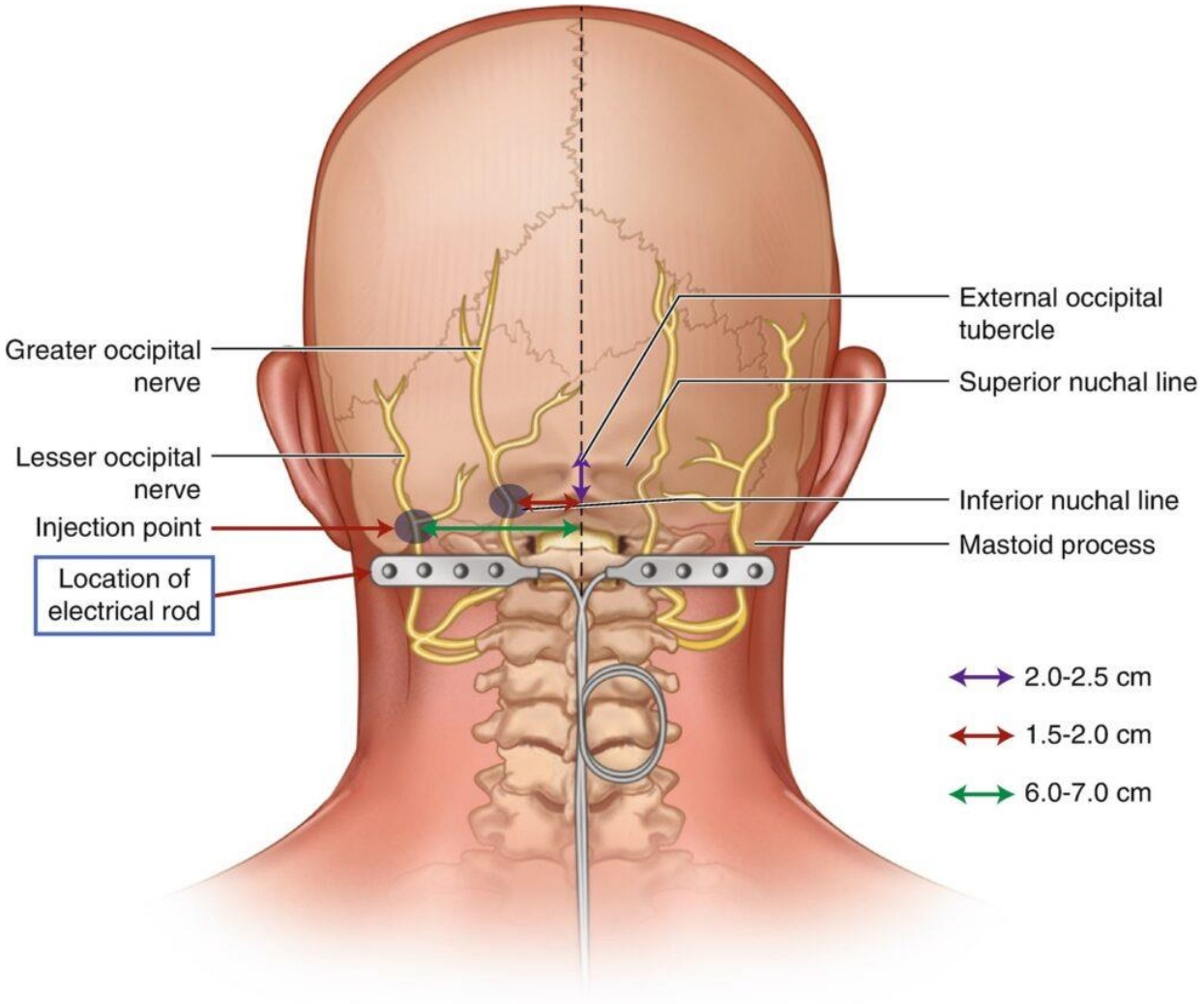
يجب إعادة تقييم المرضى الذين يعانون من الصداع النصفي من قبل المتخصصين إذا فشلت علاجات الخط الأول والثاني. وينبغي النظر في الخيارات غير الدوائية مثل حصار العصب القذالي الأكبر greater occipital nerve block ، وفي هذه الحالات تقلل هذه التقنيات الألم لدى 50% من المرضى (٢٠٣). وهكذا يتم استخدام طرق جراحة الأعصاب مثل التحفيز العميق للدماغ deep brain stimulation أو تحفيز العصب القذالي occipital nerve stimulation لعلاج الحالات الصعبة النادرة (٢٠٤).



الشكل (٤٠) حصار العصب القذالي الأكبر (٢٠٣)



الشكل (٤١) التحفيز العميق للدماغ (٢٠٤)



الشكل (٤٢) تحفيز العصب القذالي (٢٠٤)

الجزء الثاني

الدراسة العملية

الفصل الأول

المواد والطرائق

Materials and Methods

تصميم الدراسة:

دراسة تجريبية مستقبلية عشوائية غير معماة " Experimental prospective randomized non blinded study".

مجموعة الدراسة:

تضمنت العينة المدروسة 154 مريضاً من مرضى الشقيقة المترافقة مع صداع مع أو بدون نسمة المشخصين وفقاً لمعايير التصنيف العالمي لاضطرابات الصداع–النسخة الثالثة (ICHD–3) والذين هم بحاجة لعلاج وقائي في مستشفى المواساة الجامعي والمستشفى الوطني الجامعي بدمشق.

مكان الدراسة:

مستشفى المواساة الجامعي والمستشفى الوطني الجامعي بدمشق.

الفترة الزمنية:

الفترة الممتدة بين 2022/7/1 و 2023/7/1.

أهداف الدراسة:

الهدف الأساسي: معرفة فعالية الميلاتونين في إنقاص تواتر هجمات صداع الشقيقة.

الأهداف الثانوية: معرفة فعالية الميلاتونين في إنقاص شـــدة ومدة هجمات صـــداع الشـــقيقة والحاجة للمسكنات بالإضافة لقياس معدل التحمل عند المرضى.

معايير الاشتمال في الدراسة:

- ✓ العمر من 14 حتى 65 سنة.
- ✓ المرضى الذين يحققون معايير صداع الشقيقة مع أو بدون نسمة حسب معايير التصنيف العالمي لاضطرابات الصداع–النسخة الثالثة(ICHD–3).
- ✓ المرضى الذين هم بحاجة لعلاج وقائي (أربع نوبات شهرياً أو نوبتين شديدتين أو مسببتين للعجز شهرياً, العلاج الحاد غير فعال أو هناك مضاد استطباب لاستخدامه, وجود صداع فرط مسكنات, نوبات شقيقة مسببة للعجز بشكل كبير مثل الشقيقة الفالجية أو الشقيقة مع نسمة جذع الدماغ, رغبة المريض).
- ✓ المرضى غير الموضوعين على علاج وقائي.
- ✓ المرضى الموضوعين على علاج وقائي ولم يبدوا تحسناً أو لم يتحملوا التأثيرات الجانبية للعلاج.

معايير الاستبعاد من الدراسة:

- عدم موافقة المريض على الدخول في الدراسة.
- مرضى الصداع لأسباب أخرى غير الشقيقة.
- الأنماط الفرعية للشقيقة التي لا يعاني فيها المريض من صداع.
- المرضى الذين أثبت لديهم وجود سبب بنبوي أو استقلابي لأعراض الشقيقة.
- المرضى الموضوعين على علاج وقائي مع تحسن وتحمل جيد.
- المرضى الموضوعين مسبقاً على ميلاتونين أو أميتريبتيلين.
- المرضى الذين لديهم فرط حساسية أو مضاد استطباب لتلقي أحد العلاجين.
- النساء الحوامل أو المرضعات.

خطة البحث:

سيتم إطلاع المرضى المشمولين بالدراسة وفق معايير الاشتمال على هدف البحث وإجراءاته وأخذ موافقة مستنيرة منهم ثم دراسة وجمع بيانات مرضى الشقيقة مع أو بدون نسمة المقبولين بعيادة الأمراض العصبية بمستشفى المواساة الجامعي والمستشفى الوطني الجامعي بدمشق بدءاً من تاريخ الموافقة على البحث ولمدة عام واحد بما في ذلك العوامل الديموغرافية: الاسم،العمر ،الجنس،التدخين،الكحول،السوابق المرضية،السوابق الدوائية، والسوابق العائلية والجراحية إن وجدت.

الفحص السريري والعصبي الدقيق عند القبول وعند كل تقييم جديد (بعد شهر, بعد شهرين, بعد ثلاثة أشهر).

سيتم اختيار 154 مريضاً وسيتم تقسيمهم إلى مجموعتين بشكل عشوائي وفق ترتيب القبول؛الرقم الفردي للمجموعة الأولى والرقم الزوجي للمجموعة الثانية.

المجموعة الأولى: 77 مريضاً سيتم تدبيرهم بالميلاتونين 2,5 ملغ جرعة وحيدة يومياً قبل النوم بساعة واحدة.

المجموعة الثانية: 77 مريضاً سيتم تدبيرهم بالأميتريبتيلين 25ملغ جرعة وحيدة يومياً قبل النوم بساعة واحدة.

سيتم تقييم المرضى عند القبول مع متابعتهم على ثلاث مراحل لمدة ثلاثة أشهر بفواصل شهرية وسيتم في كل تقييم إجراء فحص سريري عصبي كامل لهم مع استبعاد المرضى الذين يبدون تغير في مواصفات الصداع بما يتوافق مع أشكال صداع أخرى ثانوية أو تغير في الفحص العصبي عند كل تقييم من الدراسة مع متابعة حالتهم المرضية بإجراء الفحوص اللازمة حسب التوجه السريري كمرضى خارجيين أو مشفويين عند الضرورة.

كما سيتم سؤالهم بشكل دقيق عن عدد نوبات صداع الشقيقة التي عانوا منها خلال الأسابيع الأربعة الأخيرة التي سبقت الزيارة ومدتها والاستفسار عن مواصفاتها بشكل مفصل, بالإضافة إلى تقييم شدة الألم عند المرضى في المجموعتين وفق مقياس the Visual Analogue Scale (VAS) من عشر درجات وعدد الأيام التي استخدمت فيها المسكنات أثناء تلك الهجمات ونوع المسكن وعدد الجرعات المستخدمة ومعدل حدوث تأثيرات جانبية للعلاج.

الفصل الثاني

النتائج الإحصائية

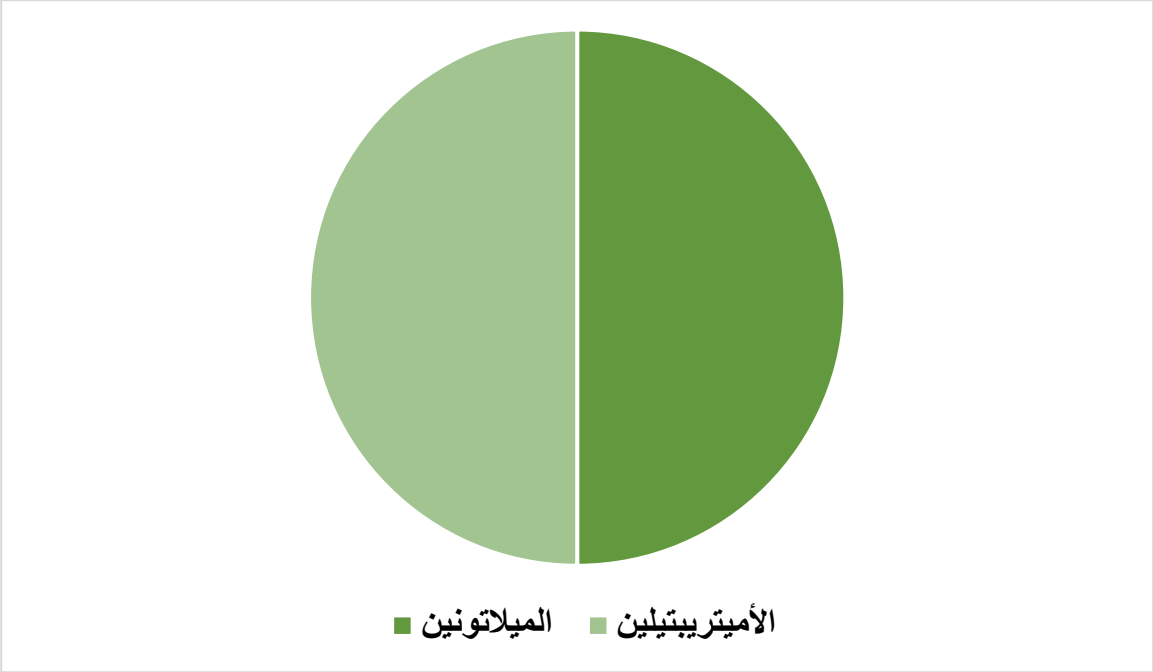
التحليل الإحصائي للبيانات:

- ✓ سيتم تدوين جميع البيانات ومعالجتها وتصنيفها في مجموعات وجداول ومخططات بيانية تعكس الدراسة بوساطة برنامج IBM® SPSS® Statistics v24.
- ✓ ثم اختبار الفرضيات من خلال الاختبارات الإحصائية المناسبة.
- ✓ ثم إجراء التحليل الإحصائي باستخدام الاختبارات المناسبة واعتبار قيمة مستوى الدلالة ذات أهمية عند $P \leq 0.05$.
- ✓ وستُقارَن النتائج التي حصلنا عليها مع الدراسات العالمية.

1-المجموعات:

شملت العينة ١٥٤ مريضاً، وتم تقسيمها لمجموعتين:

- **مجموعة الميلاتونين:** شملت ٧٧ مريضاً بنسبة ٥٠٪
- **مجموعة الأميتريبتيلين:** شملت ٧٧ مريضاً بنسبة ٥٠٪



الشكل (43) توزع المرضى حسب المجموعات

2-العمر:

كان متوسط العمر ٣٨.٧ سنة، والانحراف المعياري ٧.٤، وتراوحت القيم من ١٤ حتى ٦٥ سنة، وكان التوزع في المجموعات كالتالي:

- **مجموعة الميلاتونين:** متوسط العمر ٣٨.٥ سنة، والانحراف المعياري ٧.١، وتراوحت القيم بين ١٤ حتى ٦٤ سنة
- **مجموعة الأميتريبتيلين:** متوسط العمر ٣٨.٩ سنة، والانحراف المعياري ٧.٣، وتراوحت القيم بين ١٥ حتى ٦٥ سنة

وعند إجراء الاختبارات الإحصائية لم نجد فرقاً هاماً إحصائياً بين الميلاتونين والأميتريبتيلين عند مقارنة العمر حيث كانت قيمة (0.05<) P Value = 0.12

الجدول (1) توزع المرضى حسب العمر

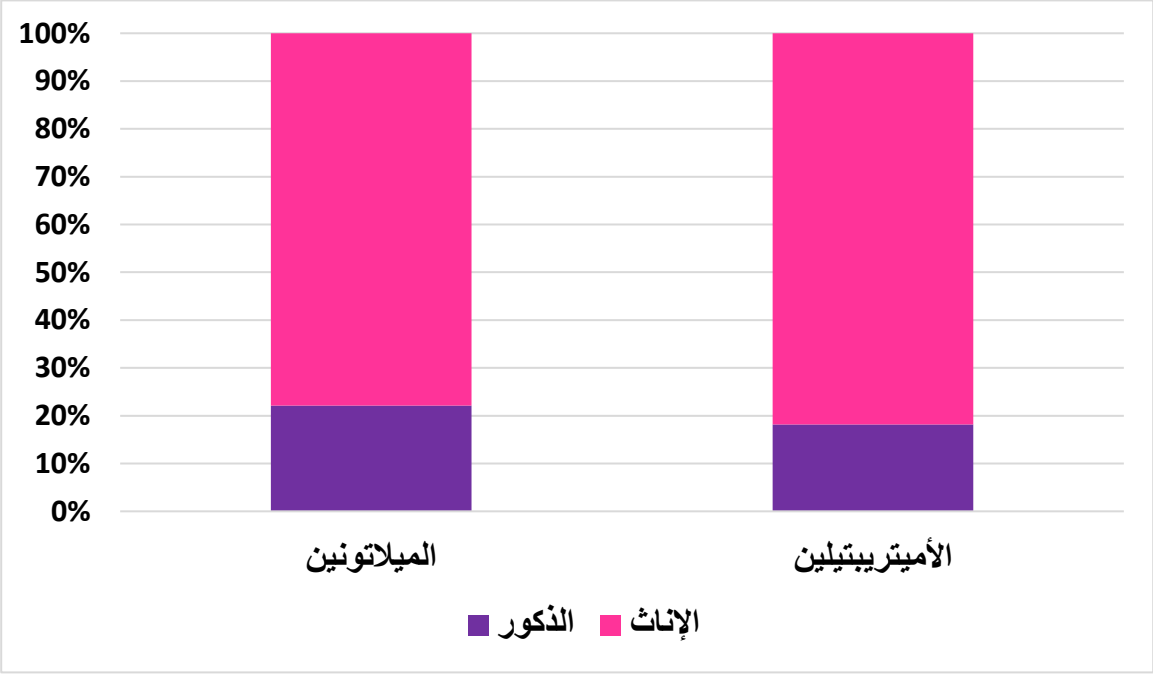
	المتوسط (سنة)	الانحراف المعياري	المدى (سنة)
العينة	38.7	7.4	65 - 14
الميلاتونين	38.5	7.1	64 - 14
الأميتريبتيلين	38.9	7.3	65 - 15
P Value	0.12		

3- الجنس:

شملت العينة ١٥٤ مريضاً منهم ٣١ ذكراً بنسبة ٢٠.١٪، و١٢٣ أنثى بنسبة ٧٩.٩٪، وكان التوزع في المجموعات كالتالي:

- **مجموعة الميلاتونين:** شملت ٧٧ مريضاً منهم ١٧ ذكراً بنسبة ٢٢.١٪، و٦٠ أنثى بنسبة ٧٧.٩٪
- **مجموعة الأميتريبتيلين:** شملت ٧٧ مريضاً منهم ١٤ ذكراً بنسبة ١٨.٢٪، و٦٣ أنثى بنسبة ٨١.٨٪

وعند إجراء الاختبارات الإحصائية لم نجد فرقاً هاماً إحصائياً بين الميلاتونين والأميتريبتيلين عند مقارنة الجنس حيث كانت قيمة P Value = 0.23 (>0.05)

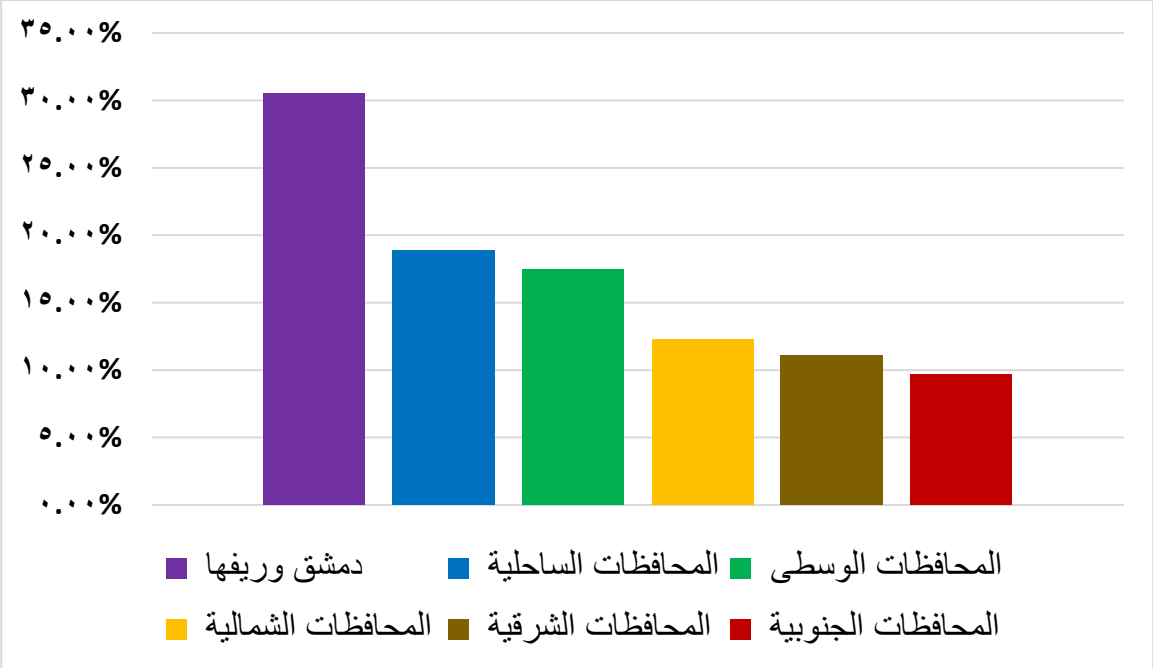


الشكل (44) توزع المرضى حسب الجنس

4- السكن:

شملت العينة ١٥٤ مريضاً، وكان توزع السكن كالتالي:

- **دمشق وريفها:** ٤٧ مريضاً بنسبة ٣٠.٥٪
- **المحافظات الساحلية (اللاذقية وطرطوس):** ٢٩ مريضاً بنسبة ١٨.٩٪
- **المحافظات الوسطى (حمص وتدمر):** ٢٧ مريضاً بنسبة ١٧.٥٪
- **المحافظات الشمالية (حلب وإدلب):** ١٩ مريضاً بنسبة ١٢.٣٪
- **المحافظات الشرقية (دير الزور والرقة والقامشلي):** ١٧ مريضاً بنسبة ١١.١٪
- **المحافظات الجنوبية (درعا والسويداء والقنيطرة):** ١٥ مريضاً بنسبة ٩.٧٪

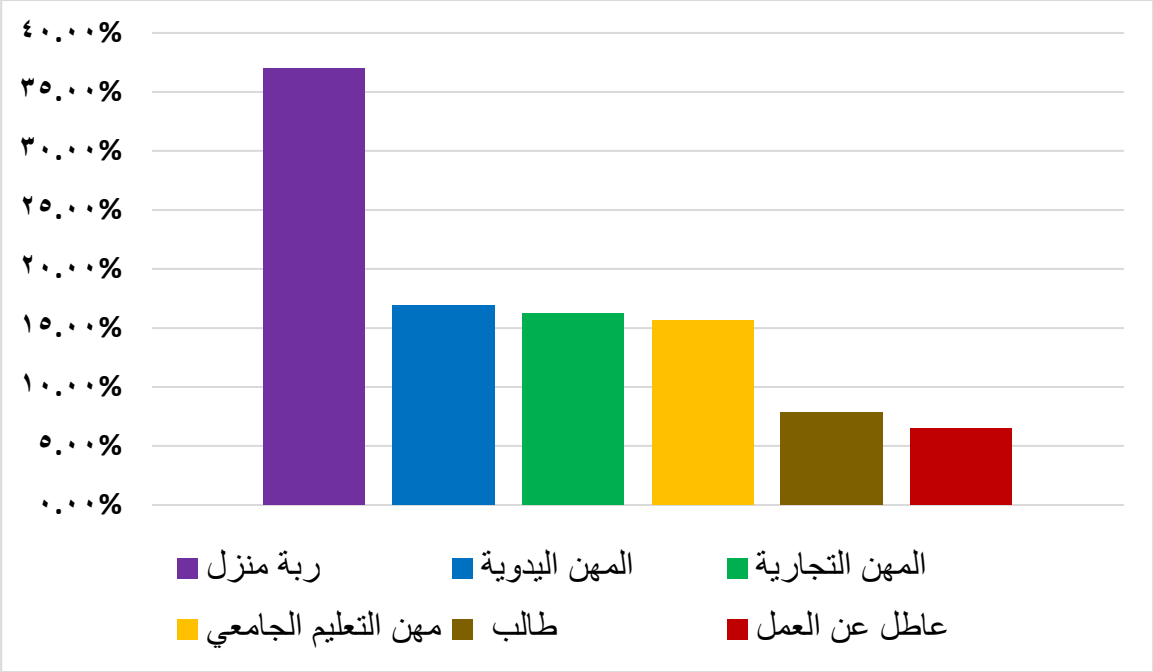


الشكل (45) توزع المرضى حسب السكن

5- المهنة:

شملت العينة ١٥٤ مريضاً، وكان توزع المهن كالتالي:

- **ربة منزل:** ٥٧ مريضاً بنسبة ٣٧٪
- **المهن اليدوية:** ٢٦ مريضاً بنسبة ١٦.٩٪
- **المهن التجارية:** ٢٥ مريضاً بنسبة ١٦.٢٪
- **مهن التعليم الجامعي:** ٢٤ مريضاً بنسبة ١٥.٦٪
- **طالب:** ١٢ مريضاً بنسبة ٧.٨٪
- **عاطل عن العمل:** ١٠ مرضى بنسبة ٦.٥٪



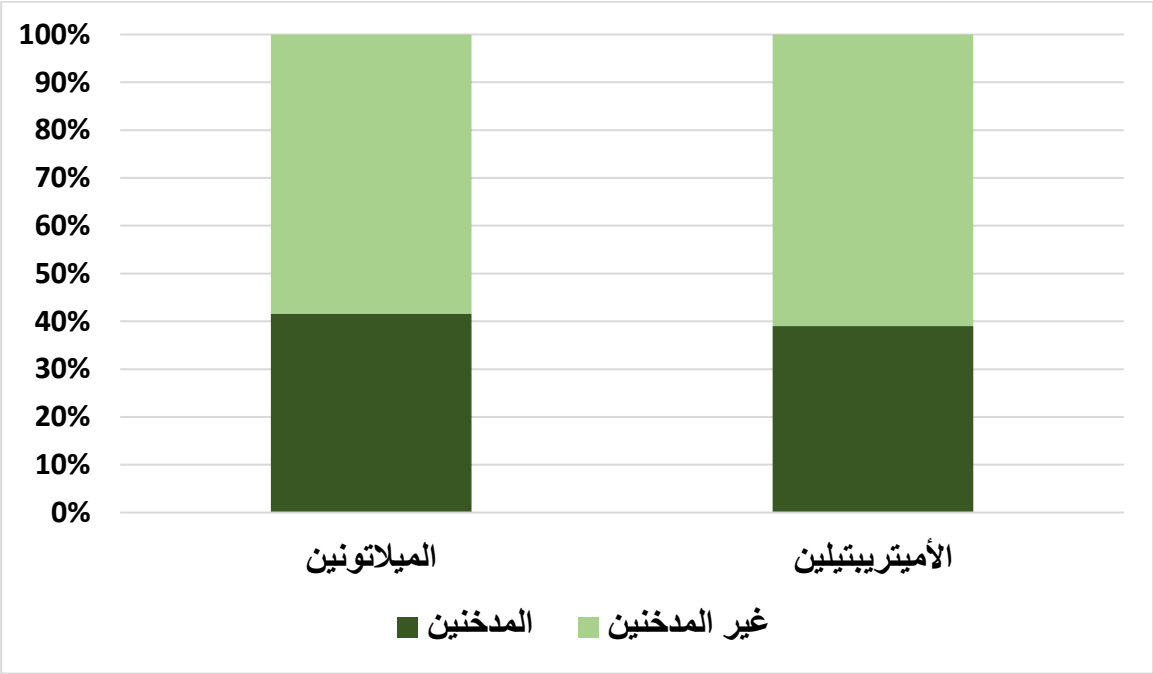
الشكل (46) توزع المرضى حسب المهنة

6- التدخين:

شملت العينة ١٥٤ مريضاً، وكان عدد المدخنين ٦٢ مريضاً بنسبة ٤٠.٣٪، وكان التوزع في المجموعات كالتالي:

- **مجموعة الميلاتونين:** ٧٧ مريضاً منهم ٣٢ مدخناً بنسبة ٤١.٦٪، ٤٥ غير مدخن بنسبة ٥٨.٤٪
- **مجموعة الأميتريبتيلين:** ٧٧ مريضاً منهم ٣٠ مدخناً بنسبة ٣٩٪، ٤٧ غير مدخن بنسبة ٦١٪

وعند إجراء الاختبارات الإحصائية لم نجد فرقاً هاماً إحصائياً بين الميلاتونين والأميتريبتيلين عند مقارنة التدخين حيث كانت قيمة P Value = 0.17 (>0.05)



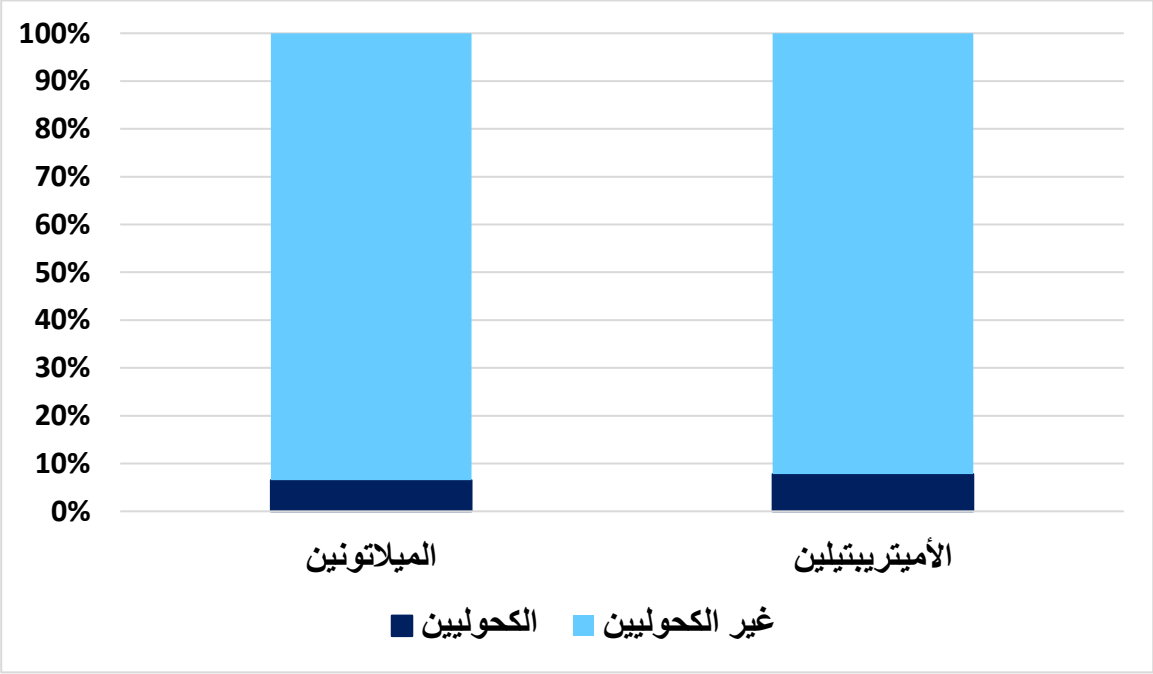
الشكل (47) توزع المرضى حسب التدخين

7- الكحول:

شملت العينة ١٥٤ مريضاً، وكان عدد الكحوليين ١١ مريضاً بنسبة ٧.١٪، وكان التوزع في المجموعات كالتالي:

- **مجموعة الميلاتونين:** ٧٧ مريضاً منهم ٥ كحوليين بنسبة ٦.٥٪، ٧٢ غير كحولي بنسبة ٩٣.٥٪
- **مجموعة الأميتريبتيلين:** ٧٧ مريضاً منهم ٦ كحوليين بنسبة ٧.٨٪، ٧١ غير كحولي بنسبة ٩٢.٢٪

وعند إجراء الاختبارات الإحصائية لم نجد فرقاً هاماً إحصائياً بين الميلاتونين والأميتريبتيلين عند مقارنة تعاطي الكحول حيث كانت قيمة P Value = 0.22 (>0.05)



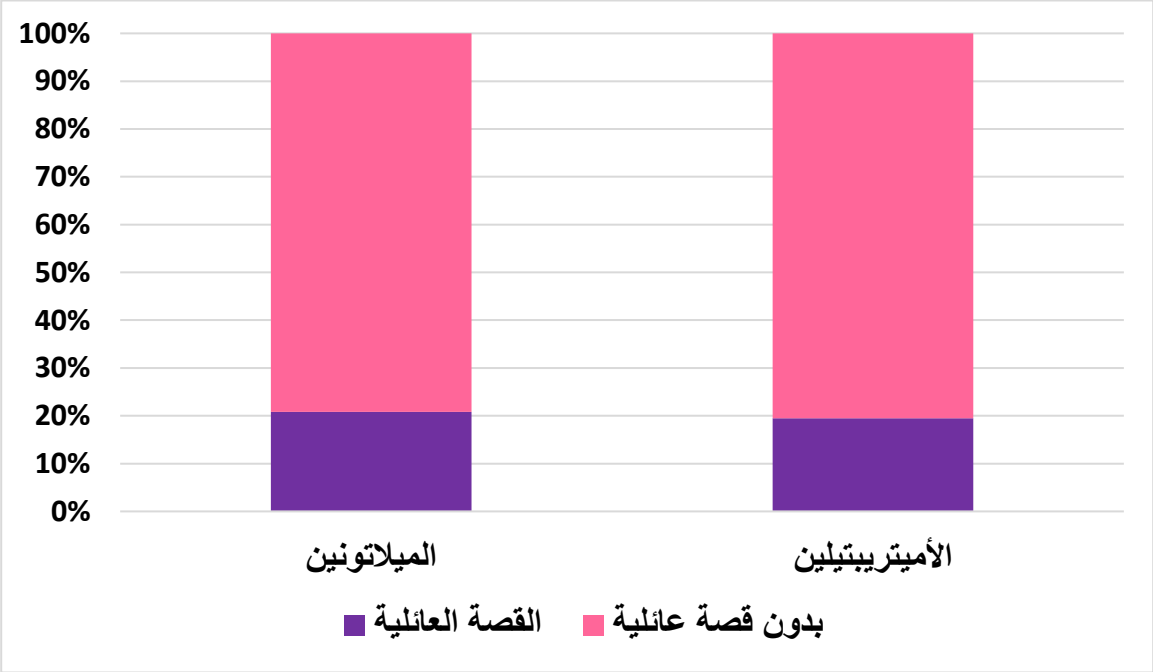
الشكل (48) توزع المرضى حسب الكحول

8- السوابق العائلية:

شـملت العينة ١٥٤ مريضـاً، وكان عدد السـوابق العائلية ٣١ مريضـاً بنسـبة ٢٠.٢٪، وكان التوزع في المجموعات كالتالي:

- **مجموعة الميلاتونين:** ٧٧ مريضاً منهم ١٦ لديهم سوابق عائلية بنسبة ٢٠.٨٪، ٦١ بدون سوابق عائلية بنسبة ٧٩.٢٪
- **مجموعة الأميتريبتيلين:** ٧٧ مريضـاً منهم ١٥ لديهم سـوابق عائلية بنسـبة ١٩.٥٪، ٦٢ غير مدخن بنسبة ٨٠.٥٪

وعند إجراء الاختبارات الإحصـائية لم نجد فرقاً هاماً إحصـائياً بين الميلاتونين والأميتريبتيلين عند مقارنة السوابق العائلية حيث كانت قيمة P Value = 0.19 (>0.05)



الشكل (49) توزع المرضى حسب السوابق العائلية

9- عمر بدء الشقيقة:

كان متوسط عمر بدء الشقيقة: ٢١.٩ سنة، والانحراف المعياري ٧.٣، وتراوحت القيم بين ١٤-٢٧ سنة، وكان توزع القيم ضمن المجموعات كالتالي:

- **مجموعة الميلاتونين:** متوسط عمر بدء الشقيقة ٢٢.٣ سنة، والانحراف المعياري ٧.١، وتراوحت القيم بين ١٤ حتى ٢٦ سنة
- **مجموعة الأميتريبتيلين:** متوسط عمر بدء الشقيقة ٢١.٥ سنة، والانحراف المعياري ٧.٤، وتراوحت القيم بين ١٥ حتى ٢٧ سنة

وعند إجراء الاختبارات الإحصائية لم نجد فرقاً هاماً إحصائياً بين الميلاتونين والأميتريبتيلين عند مقارنة عمر بدء الشقيقة حيث كانت قيمة (0.05<) P Value = 0.11

الجدول (2) توزع المرضى حسب عمر بدء الشقيقة

	المتوسط (سنة)	الانحراف المعياري	المدى (سنة)
العينة	21.9	7.3	27 - 14
الميلاتونين	22.3	7.1	26 - 14
الأميتريبتيلين	21.5	7.4	27 - 15
P Value	0.11		

10- مدة الإصابة بالشقيقة:

كان متوسط مدة الإصابة بالشقيقة: ٧.٦ سنة، والانحراف المعياري ٢.١، وتراوحت القيم بين ٥-٣١ سنة، وكان توزع القيم ضمن المجموعات كالتالي:

- **مجموعة الميلاتونين:** متوسط مدة الإصابة بالشقيقة ٧.٥ سنة، والانحراف المعياري ٢.٣، وتراوحت القيم بين ٦ حتى ٣١ سنة
- **مجموعة الأميتريبتيلين:** متوسط مدة الإصابة بالشقيقة ٧.٧ سنة، والانحراف المعياري ١.٨، وتراوحت القيم بين ٥ حتى ٣٠ سنة

وعند إجراء الاختبارات الإحصائية لم نجد فرقاً هاماً إحصائياً بين الميلاتونين والأميتريبتيلين عند مقارنة مدة الإصابة الشقيقة حيث كانت قيمة (0.05<) P Value = 0.19

الجدول (3) توزع المرضى حسب مدة الإصابة بالشقيقة

	المتوسط (سنة)	الانحراف المعياري	المدى (سنة)
العينة	7.6	2.1	31 - 5
الميلاتونين	7.5	2.3	31 - 6
الأميتريبتيلين	7.7	1.8	30 - 5
P Value	0.19		

11- عدد أيام الصداع شهرياً:

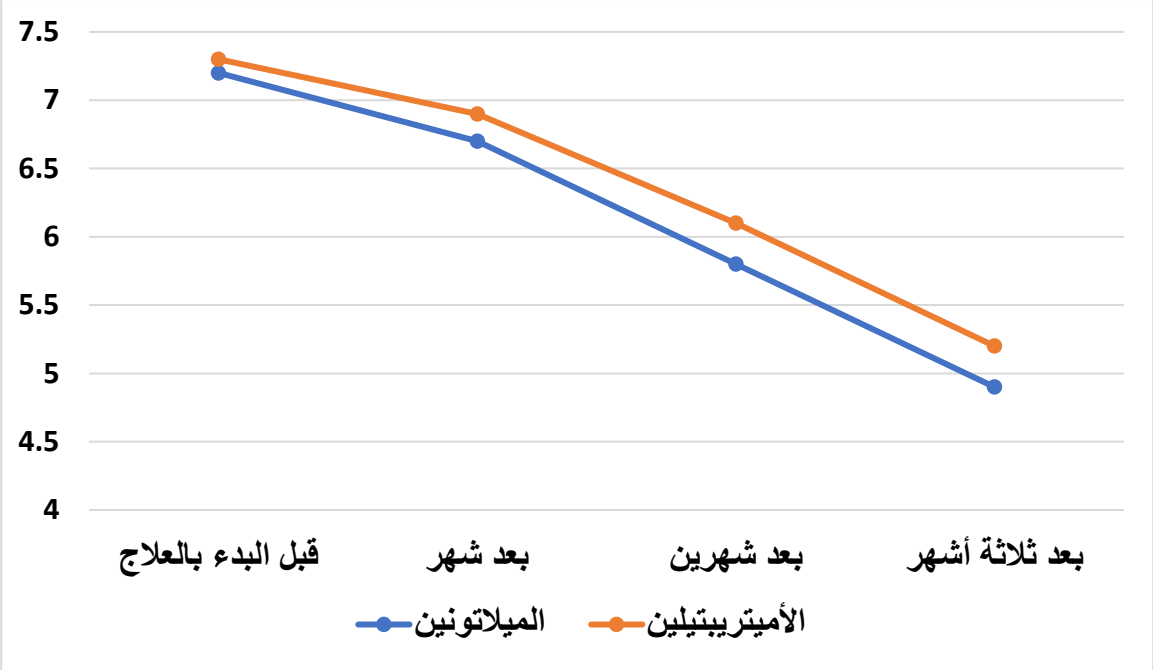
كان عدد أيام الصداع في مجموعة الميلاتونين قبل العلاج ٧.٢ يوم، وبعد ٣ أشهر من العلاج ٤.٩ يوم. وكان هذا الفرق هاماً إحصائياً حيث كانت قيمة (0.05>) P Value = 0.001

كان عدد أيام الصداع في مجموعة الأميتريبتيلين قبل العلاج ٧.٣ يوم، وبعد ٣ أشهر من العلاج ٥.٢ يوم. وكان هذا الفرق هاماً إحصائياً حيث كانت قيمة (0.05>) P Value = 0.003

عند مقارنة عدد أيام الصداع بعد ٣ أشهر من العلاج بين مجموعة الميلاتونين ومجموعة الأميتريبتيلين لم نجد فرقاً هاماً إحصائياً بينهما حيث كانت قيمة (0.05>) P Value = 0.07

الجدول (4) عدد أيام الصداع شهرياً

عدد أيام الصداع شهرياً (يوم/شهر)	الميلاتونين	الأميتريبتيلين	P Value
قبل البدء بالعلاج	7.2	7.3	0.17
بعد شهر	6.7	6.9	0.12
بعد شهرين	5.8	6.1	0.09
بعد ثلاثة أشهر	4.9	5.2	0.07
P Value بين قبل البدء وبعد ثلاثة أشهر	0.001	0.003	-



الشكل (50) تغير عدد أيام الصداع شهرياً بعد العلاج

12- مدة هجمة الصداع:

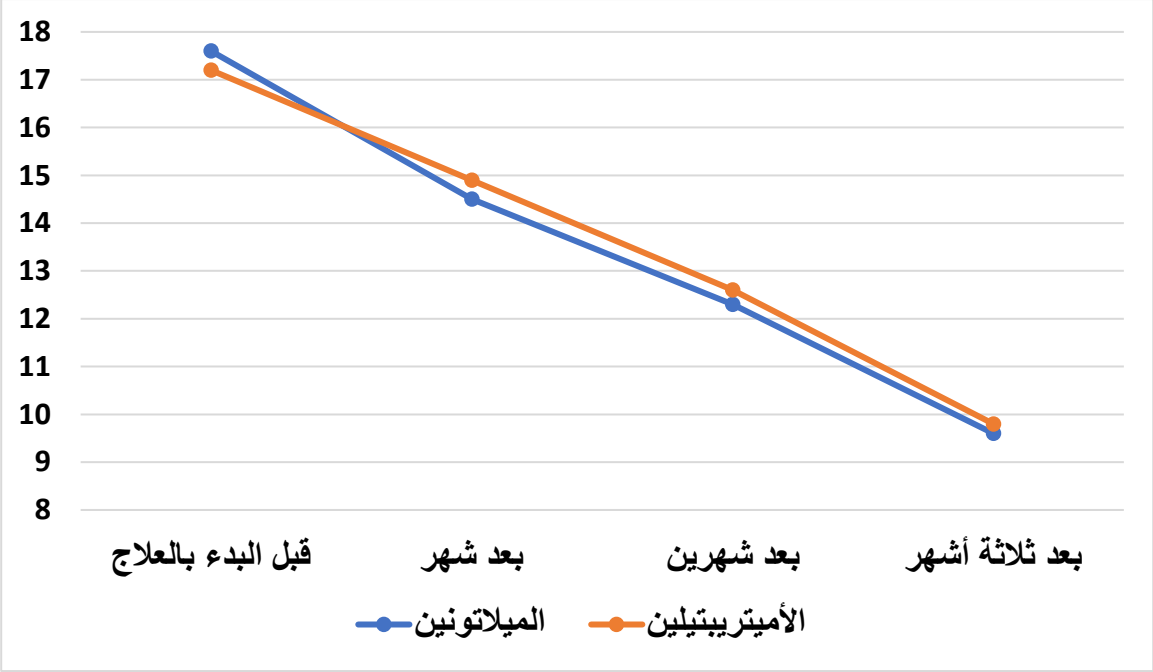
كانت مدة هجمة الصداع في مجموعة الميلاتونين قبل العلاج ١٧.٦ ساعة، وبعد ٣ أشهر من العلاج ٩.٦ ساعة. وكان هذا الفرق هاماً إحصائياً حيث كانت قيمة (0.05>) P Value = 0.001

كانت مدة هجمة الصداع في مجموعة الأميتريبتيلين قبل العلاج ١٧.٢ ساعة، وبعد ٣ أشهر من العلاج ٩.٨ ساعة. وكان هذا الفرق هاماً إحصائياً حيث كانت قيمة (0.05>) P Value = 0.002

عند مقارنة مدة هجمة الصداع بعد ٣ أشهر من العلاج بين مجموعة الميلاتونين ومجموعة الأميتريبتيلين لم نجد فرقاً هاماً إحصائياً بينهما حيث كانت قيمة (0.05>) P Value = 0.06

الجدول (5) مدة هجمة الصداع

مدة هجمة الصداع (ساعة)	الميلاتونين	الأميتريبتيلين	P Value
قبل البدء بالعلاج	17.6	17.2	0.23
بعد شهر	14.5	14.9	0.11
بعد شهرين	12.3	12.6	0.08
بعد ثلاثة أشهر	9.6	9.8	0.06
P Value بين قبل البدء وبعد ثلاثة أشهر	0.001	0.002	-



الشكل (51) تغير مدة هجمة الصداع بعد العلاج

13- شدة هجمة الصداع:

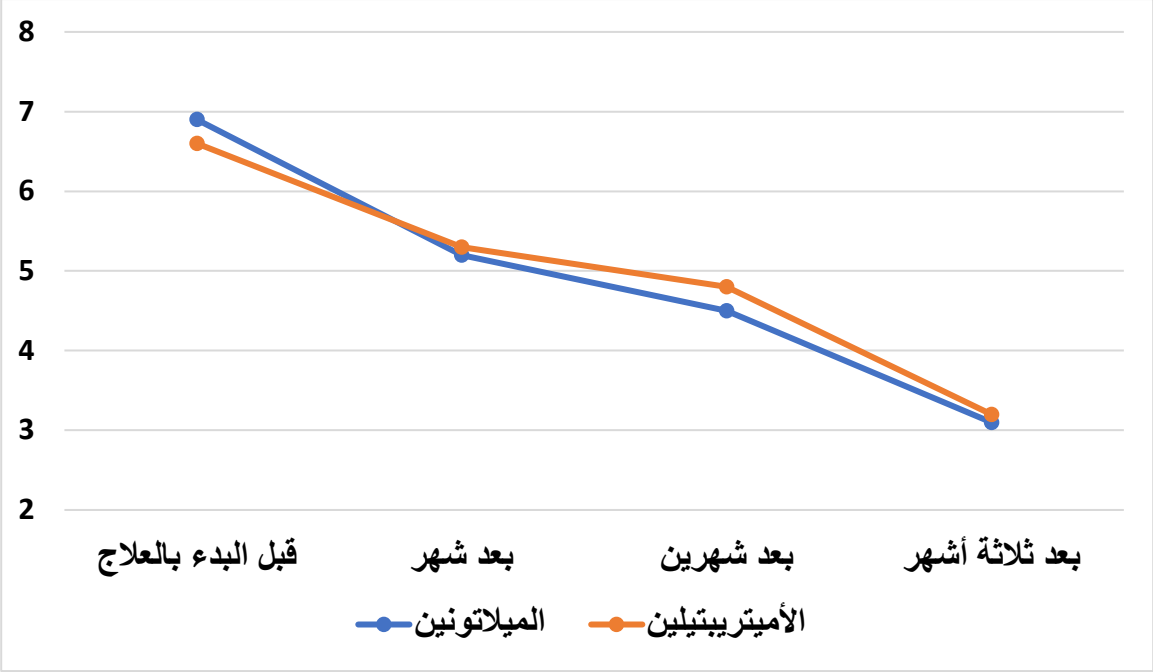
كانت شدة هجمة الصداع في مجموعة الميلاتونين قبل العلاج ٦.٩، وبعد ٣ أشهر من العلاج ٣.١.
وكان هذا الفرق هاماً إحصائياً حيث كانت قيمة (0.05>) P Value = 0.002

كانت شدة هجمة الصداع في مجموعة الأميتريبتيلين قبل العلاج ٦.٦، وبعد ٣ أشهر من العلاج ٣.٢.
وكان هذا الفرق هاماً إحصائياً حيث كانت قيمة (0.05>) P Value = 0.001

عند مقارنة شدة هجمة الصداع بعد ٣ أشهر من العلاج بين مجموعة الميلاتونين ومجموعة الأميتريبتيلين
لم نجد فرقاً هاماً إحصائياً بينهما حيث كانت قيمة (0.05>) P Value = 0.09

الجدول (6) شدة هجمة الصداع

شدة هجمة الصداع (VAS حسب 10-0)	الميلاتونين	الأميتريبتيلين	P Value
قبل البدء بالعلاج	6.9	6.6	0.12
بعد شهر	5.2	5.3	0.08
بعد شهرين	4.5	4.8	0.11
بعد ثلاثة أشهر	3.1	3.2	0.09
P Value بين قبل البدء وبعد ثلاثة أشهر	0.002	0.001	-



الشكل (52) تغير شدة هجمة الصداع بعد العلاج

14- عدد المسكنات المستخدمة:

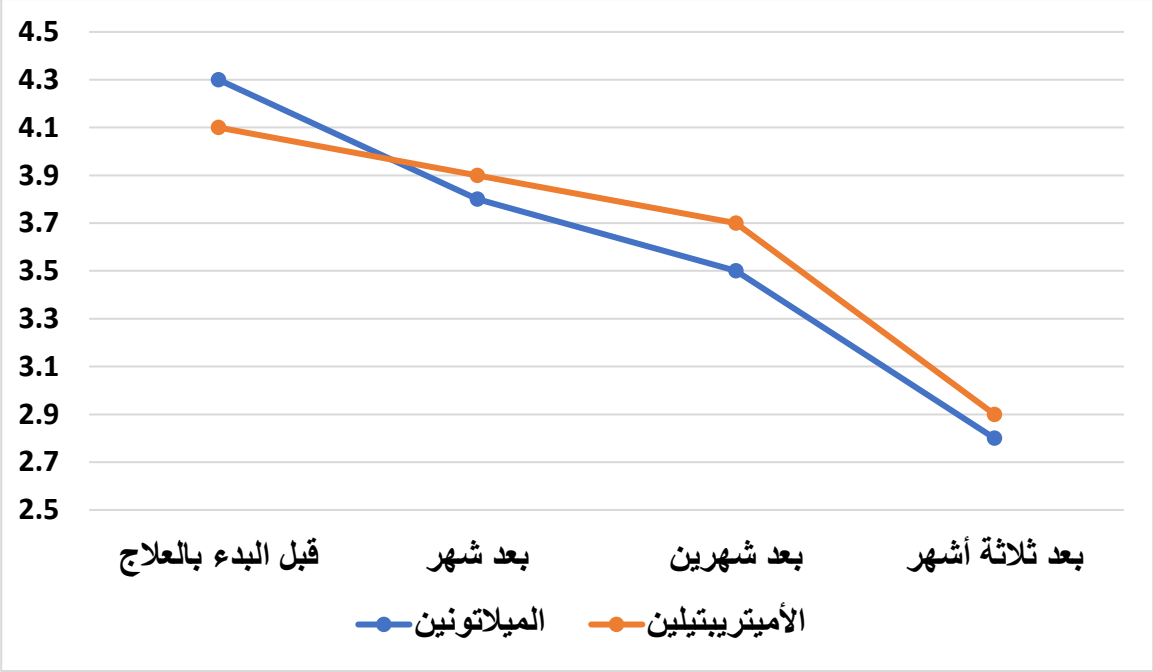
كان عدد المسكنات المستخدمة في مجموعة الميلاتونين قبل العلاج ٤.٣، وبعد ٣ أشهر من العلاج ٢.٨. وكان هذا الفرق هاماً إحصائياً حيث كانت قيمة (0.05>) P Value = 0.005

كان عدد المسكنات المستخدمة في مجموعة الأميتريبتيلين قبل العلاج ٤.١، وبعد ٣ أشهر من العلاج 2.9. وكان هذا الفرق هاماً إحصائياً حيث كانت قيمة (0.05>) P Value = 0.003

عند مقارنة عدد المسكنات المستخدمة بعد ٣ أشهر من العلاج بين مجموعة الميلاتونين ومجموعة الأميتريبتيلين لم نجد فرقاً هاماً إحصائياً بينهما حيث كانت قيمة (0.05>) P Value = 0.08

الجدول (7) عدد المسكنات المستخدمة

عدد المسكنات المستخدمة	الميلاتونين	الأميتريبتيلين	P Value
قبل البدء بالعلاج	4.3	4.1	0.11
بعد شهر	3.8	3.9	0.09
بعد شهرين	3.5	3.7	0.13
بعد ثلاثة أشهر	2.8	2.9	0.08
P Value بين قبل البدء وبعد ثلاثة أشهر	0.005	0.003	-



الشكل (53) تغير عدد المسكنات المستخدمة بعد العلاج

15- متوسط مشعر Pittsburgh لجودة النوم (PSQI):

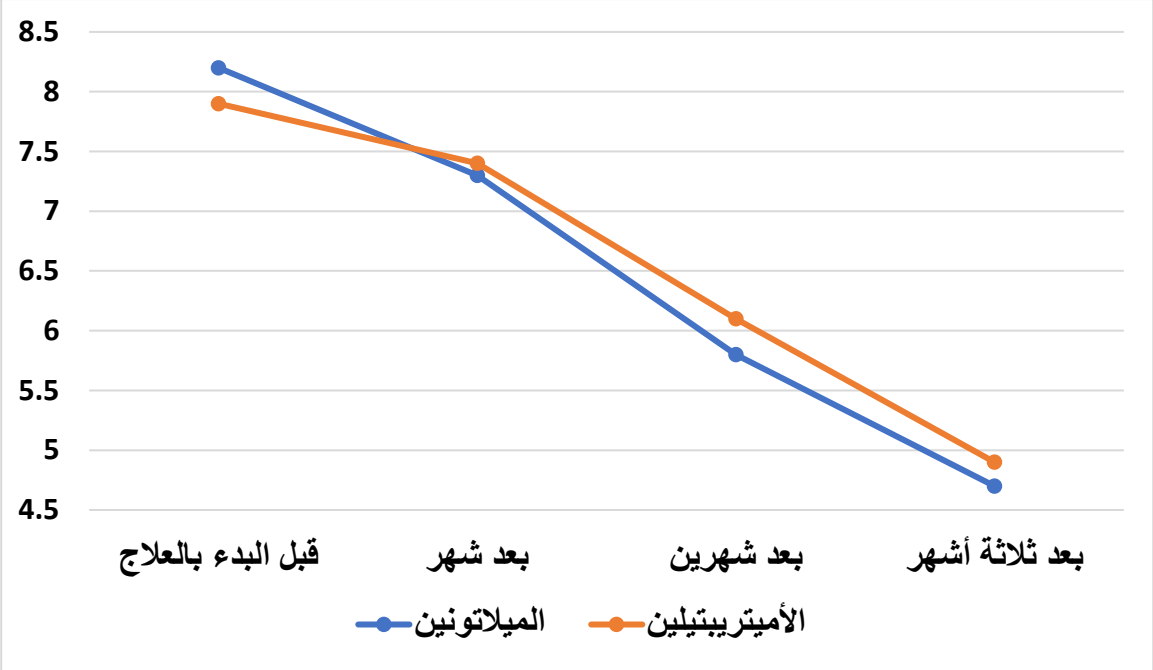
كان متوسط درجة PSQI في مجموعة الميلاتونين قبل العلاج ٨.٢، وبعد ٣ أشهر من العلاج ٤.٧، وكان هذا الفرق هاماً إحصائياً حيث كانت قيمة (0.05>) P Value = 0.003

كان متوسط درجة PSQI في مجموعة الأميتريبتيلين قبل العلاج ٧.٩، وبعد ٣ أشهر من العلاج ٤.٩. وكان هذا الفرق هاماً إحصائياً حيث كانت قيمة (0.05>) P Value = 0.002

عند مقارنة متوسط درجة PSQI بعد ٣ أشهر من العلاج بين مجموعة الميلاتونين ومجموعة الأميتريبتيلين لم نجد فرقاً هاماً إحصائياً بينهما حيث كانت قيمة (0.05>) P Value = 0.09

الجدول (8) متوسط درجة PSQI

متوسط درجة PSQI	الميلاتونين	الأميتريبتيلين	P Value
قبل البدء بالعلاج	8.2	7.9	0.07
بعد شهر	7.3	7.4	0.08
بعد شهرين	5.8	6.1	0.11
بعد ثلاثة أشهر	4.7	4.9	0.09
P Value بين قبل البدء وبعد ثلاثة أشهر	0.003	0.002	-



الشكل (54) تغير متوسط درجة PSQI بعد العلاج

The Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI)

Instructions: The following questions relate to your usual sleep habits during the past month only. Your answers should indicate the most accurate reply for the majority of days and nights in the past month. Please answer all questions. During the past month,

1. When have you usually gone to bed? _____
2. How long (in minutes) has it taken you to fall asleep each night? _____
3. When have you usually gotten up in the morning? _____
4. How many hours of actual sleep do you get at night? (This may be different than the number of hours you spend in bed) _____

5. During the past month, how often have you had trouble sleeping because you…	Not during the past month (0)	Less than once a week (1)	Once or twice a week (2)	Three or more times week (3)
a. Cannot get to sleep within 30 minutes				
b. Wake up in the middle of the night or early morning				
c. Have to get up to use the bathroom				
d. Cannot breathe comfortably				
e. Cough or snore loudly				
f. Feel too cold				
g. Feel too hot				
h. Have bad dreams				
i. Have pain				
j. Other reason(s), please describe, including how often you have had trouble sleeping because of this reason(s):				
6. During the past month, how often have you taken medicine (prescribed or "over the counter") to help you sleep?				
7. During the past month, how often have you had trouble staying awake while driving, eating meals, or engaging in social activity?				
8. During the past month, how much of a problem has it been for you to keep up enthusiasm to get things done?				
	Very good (0)	Fairly good (1)	Fairly bad (2)	Very bad (3)
9. During the past month, how would you rate your sleep quality overall?				

Component 1	#9 Score	C1_____
Component 2	#2 Score (≤15min=0; 16-30 min=1; 31-60 min=2, >60 min=3) + #5a Score (if sum is equal 0=0; 1-2=1; 3-4=2; 5-6=3)	C2_____
Component 3	#4 Score (>7=0; 6-7=1; 5-6=2; <5=3)	C3_____
Component 4	(total # of hours asleep)/(total # of hours in bed) x 100 >85%=0, 75%-84%=1, 65%-74%=2, <65%=3	C4_____
Component 5	Sum of Scores #5b to #5j (0=0; 1-9=1; 10-18=2; 19-27=3)	C5_____
Component 6	#6 Score	C6_____
Component 7	#7 Score + #8 Score (0=0; 1-2=1; 3-4=2; 5-6=3)	C7_____

Add the seven component scores together _____ **Global PSQI Score** _____

Buysse, D.J., Reynolds III, C.F., Monk, T.H., Berman, S.R., & Kupfer, D.J. (1989). The Pittsburgh Sleep Quality Index: A new instrument for psychiatric practice and research. *Journal of Psychiatric Research, 28*(2), 193-213.

Reprinted with permission from copyright holder for educational purposes per the University of Pittsburgh, Sleep Medicine Institute, Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI) website at http://www.sleep.pitt.edu/content.asp?id=1484&subid=2316.

الشكل (55) مشعر PSQI

16- متوسط درجة الإعاقة الناجمة عن الشقيقة (MIDAS) (Migraine Disability Assessment):

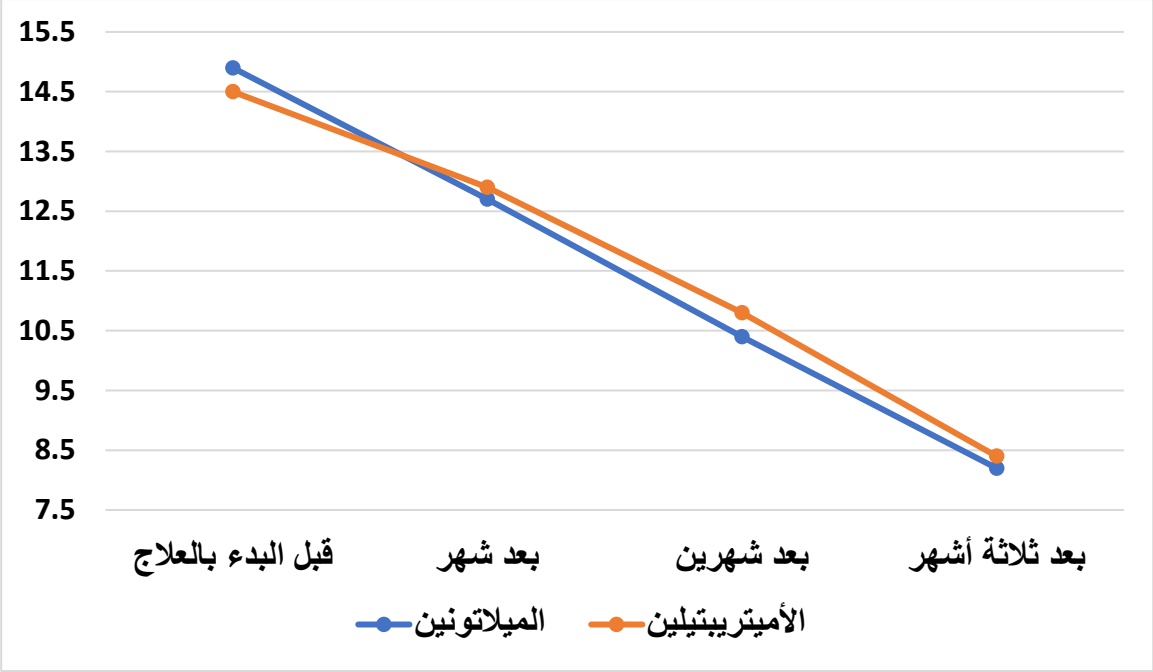
كان متوسط درجة MIDAS في مجموعة الميلاتونين قبل العلاج ١٤.٩، وبعد ٣ أشهر من العلاج ٨.٢، وكان هذا الفرق هاماً إحصائياً حيث كانت قيمة (0.05>) P Value = 0.004

كان متوسط درجة MIDAS في مجموعة الأميتريبتيلين قبل العلاج ١٤.٥، وبعد ٣ أشهر من العلاج ٨.٤. وكان هذا الفرق هاماً إحصائياً حيث كانت قيمة (0.05>) P Value = 0.005

عند مقارنة متوسط درجة MIDAS بعد ٣ أشهر من العلاج بين مجموعة الميلاتونين ومجموعة الأميتريبتيلين لم نجد فرقاً هاماً إحصائياً بينهما حيث كانت قيمة (0.05>) P Value = 0.21

الجدول (9) متوسط درجة MIDAS

متوسط درجة MIDAS	الميلاتونين	الأميتريبتيلين	P Value
قبل البدء بالعلاج	14.9	14.5	0.17
بعد شهر	12.7	12.9	0.08
بعد شهرين	10.4	10.8	0.13
بعد ثلاثة أشهر	8.2	8.4	0.21
P Value بين قبل البدء وبعد ثلاثة أشهر	0.004	0.005	-



الشكل (56) تغير متوسط درجة MIDAS بعد العلاج

The Migraine Disability Assessment Test

The **MIDAS** (Migraine Disability Assessment) questionnaire was put together to help you measure the impact your headaches have on your life. The information on this questionnaire is also helpful for your primary care provider to determine the level of pain and disability caused by your headaches and to find the best treatment for you.

INSTRUCTIONS

Please answer the following questions about ALL of the headaches you have had over the last 3 months. Select your answer in the box next to each question. Select zero if you did not have the activity in the last 3 months. Please take the completed form to your healthcare professional.

_____ 1. On how many days in the last 3 months did you miss work or school because of your headaches?

_____ 2. How many days in the last 3 months was your productivity at work or school reduced by half or more because of your headaches? (Do not include days you counted in question 1 where you missed work or school.)

_____ 3. On how many days in the last 3 months did you not do household work (such as housework, home repairs and maintenance, shopping, caring for children and relatives) because of your headaches?

_____ 4. How many days in the last 3 months was your productivity in household work reduced by half of more because of your headaches? (Do not include days you counted in question 3 where you did not do household work.)

_____ 5. On how many days in the last 3 months did you miss family, social or leisure activities because of your headaches?

_____ Total (Questions 1-5)

What your Physician will need to know about your headache:

_____ A. On how many days in the last 3 months did you have a headache? (If a headache lasted more than 1 day, count each day.)

_____ B. On a scale of 0 - 10, on average how painful were these headaches? (where 0=no pain at all, and 10= pain as bad as it can be.)

Scoring: After you have filled out this questionnaire, add the total number of days from questions 1-5 (ignore A and B).

MIDAS Grade	Definition	MIDAS Score
I	Little or No Disability	0-5
II	Mild Disability	6-10
III	Moderate Disability	11-20
IV	Severe Disability	21+

If Your MIDAS Score is 6 or more, please discuss this with your doctor.

© Innovative Medical Research, 1997
© 2007, AstraZeneca Pharmaceuticals, L.P. All Rights reserved.

الشكل (57) مشعر MIDAS

17- التأثيرات الجانبية:

ظهرت التأثيرات الجانبية عند ٤١ مريضاً بنسبة ٢٦.٦٪، وكان التوزع ضمن المجموعات كالتالي:

- **مجموعة الميلاتونين:** ظهرت التأثيرات الجانبية عند ١٤ مريضاً بنسبة ١٨.٢٪
- **مجموعة الأميتريبتيلين:** ظهرت التأثيرات الجانبية عند ٢٧ مريضاً بنسبة ٣٥.١٪

وعند إجراء الاختبارات الإحصائية وجدنا فرقاً هاماً إحصائياً بين الميلاتونين والأميتريبتيلين عند مقارنة التأثيرات الجانبية حيث كانت قيمة (0.05>) P Value = 0.001

الجدول (10) التأثيرات الجانبية

التأثيرات الجانبية	الميلاتونين	الأميتريبتيلين
النعاس	٧ مرضى (٩.١٪)	١٤ مريضاً (١٨.٢٪)
الدوار	-	٤ مرضى (٥.٢٪)
زيادة الوزن	-	٣ مرضى (٣.٩٪)
الإمساك	٤ مرضى (٥.٢٪)	٣ مرضى (٣.٩٪)
جفاف الفم	مريضين (٢.٦٪)	مريضين (٢.٦٪)
الأرق	مريض واحد (١.٣٪)	مريض واحد (١.٣٪)
مجموع التأثيرات الجانبية	١٤ مريضاً (١٨.٢٪)	٢٧ مريضاً (٣٥.١٪)
P Value	0.001	

الفصل الثالث

مناقشة نتائج البحث

إن تناول 3 ملغ من الميلاتونين فعال بشكل كبير في تقليل تواتر هجمات الصداع وشدة الصداع ومدته وعدد المسكنات المتناولة والإعاقة الناجمة عن الصداع. ولم يتم ملاحظة هذا الانخفاض الكبير في مجموعة الدواء الوهمي.

إن التأثيرات الفيزيولوجية للميلاتونين في الجسم تثبت أنه مرشح فعال في الوقاية من الصداع المزمن مثل الصداع النصفي والصداع العنقودي (٢٠٥-٢١١).

قام Karadus وآخرون (٢٠٧) بفحص 29 رجلاً لديهم تاريخ لا يقل عن 2.5 سنة من الصداع الليلي، كان متوسط مستوى الميلاتونين الليلي لدى هؤلاء المرضى (28 بيكوغرام / مل) وهو أقل من المعدل الطبيعي. تم إعطاء هؤلاء المرضى 6 ملغ / يوم من الميلاتونين، ولوحظ تحسن بنسبة 70٪ في تواتر الصداع والأعراض المرتبطة به .

في أول دراسة سريرية تهدف إلى استخدام الميلاتونين لعلاج الصداع النصفي قام Claustrat وآخرون (٢١٠) بدراسة 15 امرأة منهن 6 مصابات بالصداع النصفي و9 أصحاء في الدراسة. تناقص مستوى الميلاتونين في المصل من الساعة 9 مساءً إلى الساعة 1 صباحاً لدى أربع من النساء الست المصابات بالصداع النصفي. أظهر التسريب الليلي بـ 20 ملغ من الميلاتونين انخفاضاً كبيراً في الصداع لدى النساء.

قام Peres وآخرون (٢٠٩) عام 2013 بمقارنة 179 مريضاً يعاني من الصداع النصفي المزمن مع أو بدون نسمة لمدة 3 أشهر باستخدام 3 ملغ من الميلاتونين، و25 ملغ من أميتريبتيلين، ودواء وهمي. كان نقصان تواتر هجمات الصداع في مجموعة الميلاتونين والأميتريبتيلين والوهمي كالتالي: 2.7، 2.18، و 1.18، على التوالي، ووجد أن الميلاتونين كان أكثر فعالية بشكل ملحوظ من العلاج الوهمي في الحد من تواتر هجمات الصداع($p = 0.009$) ؛ ولم يكن هذا الاختلاف كبيرا مع الأميتريبتيلين ($p = 0.19$) ومع ذلك كان التحمل للميلاتونين أعلى من أميتريبتيلين. في الختام كان الميلاتونين طبياً أكثر كفاءة من العلاج الوهمي وكان مفضلاً على الأميتريبتيلين من حيث الآثار الجانبية والتحمل لدى المرضى .

قام Peres وآخرون (٢٠٨) عام 2004 بإجراء دراسة أخرى لعلاج 32 مريضاً يعاني من الصداع النصفي باستخدام جرعة من الميلاتونين 3 ملغ/يوم لمدة 3 أشهر، وفحص استجابتهم السريرية في ثلاث حالات (قبل العلاج، الشهر الأول، والشهر الثالث). وجدت فرقاً هاماً عند مقارنة متوسط تواتر هجمات الصداع($P <0.001$) ، وشدة الصداع($P <0.001$) ، ومدة الهجمة ($P <0.001$) بعد العلاج. وبالإضافة إلى ذلك، لوحظ انخفاض كبير في عدد تناول المسكنات خلال فترة المتابعة ($P <0.001$).

عالج Fallah وآخرون (٢١١) 60 طفلاً مصاباًً بالصداع النصفي في إيران، بجرعة واحدة قدرها 0.3 ملغم / كغم لمدة 3 أشهر. انخفض متوسط تواتر هجمات الصداع وشدة الصداع ومدته ومشعر MIDAS بشكل ملحوظ في نهاية فترة العلاج .($P <0.05$) وفقا لهذه الدراسة، أثبت

الميلاتونين أنه مرشح فعال، مع عدم وجود مضاعفات تهدد الحياة، للعلاج الوقائي للصداع النصفي لدى الأطفال.

والجدير بالذكر أن التجارب السريرية السابقة (Fallah وآخرون، Karadus وآخرون، Claustrat وآخرون، Peres وآخرون عام 2013، وPeres وآخرون عام 2004) توصلت إلى نتائج مماثلة مع دراستنا؛ (٢٠٧-٢١١) في حين أن دراسة Alstadhaug وآخرون (١١) ذكرت نتائج مختلفة. في دراسة Alstadhaug وآخرون (١١) تم تقسيم 46 مريضاً مصاباً بالصداع النصفي تتراوح أعمارهم بين 18-65 عاماً إلى مجموعتين، وهما الميلاتونين والعلاج الوهمي. لقد تلقوا 2 ملغ من الميلاتونين يومياً وعلاجاً وهمياً لمدة 8 أسابيع، وتم فحص تواتر هجمات الصداع وجودة النوم لديهم باستخدام مقياس بيتسبرغ لجودة النو (PSQI) خلال مرحلة المتابعة. وكان متوسط تواتر هجمات الصداع 4.2 ± 1.2 قبل العلاج، و 2.8 ± 1.6 في الميلاتونين و 2.9 ± 1.4 في الدواء الوهمي في نهاية العلاج. وعلى الرغم من انخفاض تواتر هجمات الصداع في نهاية الدراسة، إلا أن الفرق بين مجموعتي الميلاتونين والعلاج الوهمي لم يكن مهماً إحصائياً. وكان هذا ينطبق أيضًا على .PSQI قد يكون الفرق بين دراسة Alstadhaug وآخرون (١١) والدراسات الأخرى بسبب اختلاف جرعة الميلاتونين 2 ملغ في دراسة Alstadhaug وآخرون (١١) مقابل 3 ملغ في الدراسات الأخرى. في دراستنا استخدمنا 2.5 ملغ من الميلاتونين وتوصلنا لنفس نتائج الدراسات التي استخدمت جرعة 3 ملغ. كما قد يكون الاختلاف في تواتر الاستجابة السريرية للميلاتونين بسبب مقاومة الميلاتونين الناتجة عن عدة أسباب بما في ذلك سوابق تناول الميلاتونين والعلاج الوقائي للصداع النصفي. في دراستنا تم استبعاد المرضى الذين تناولوا علاجاً وقائياً بالميلاتونين.

فيما يتعلق بالتأثيرات الجانبية اتفقت الدراسات العالمية أن الميلاتونين يعتبر علاجاً آمناً ويخلو من التأثيرات الجانبية الخطيرة. في دراستنا أصيب سبعة مرضى (٩.١٪) بالنعاس الناجم عن الميلاتونين. وجدت دراسة Alstadhaug (١١) حدوث النعاس في ثلاثة مرضى (6.52٪)، كآثار جانبية لتناول الميلاتونين 2 ملغ / يوم. أبلغ أيضاً Peres وآخرون (٢٠٨) عن حدوث النعاس لدى مريضين (6.25٪)، كمضاعفات تناول الميلاتونين 3 ملغ / يوم.

مما سبق نستنتج أن الميلاتونين يعتبر علاجاً فعالاً في تقليل تواتر نوبات الشقيقة، كما وجدنا أن تحمل الميلاتونين أفضل من الأميتريبتيلين، ولم نجد فرقاً هاماً إحصائياً عن العلاج بالأميتريبتيلين عند مقارنة تواتر نوبات الشقيقة، ومدة النوبة، وشدة النوبة، ودرجة تقييم العجز الناجم عن الشقيقة، ومشعر PSQI.

الفصل الرابع

المقارنة مع الدراسات العالمية

يوجد بعض الدراسات العالمية المشابهة لدراستنا مثل دراسة **<Alstadhaug et al>**[11] في مشفى Tromsø الجامعي في النرويج عام ٢٠١٠ على ٤٦ مريضاً. حيث تم إجراء دراسة عشوائية مزدوجة التعمية تناوبية مضبوطة بدواء غفل في مركزين. تم تجنيد الرجال والنساء من عامة السكان الذين تتراوح أعمارهم بين 18 و 65 عاماً المصابين بالشقيقة ولكنهم يتمتعون بصحة جيدة,ويعانون من 2–7 نوبات شهرياً. بعد 4 أسابيع في مرحلة ما قبل التعشية تم اختيار 48 مريضاً بشكل عشوائي لتلقي إما دواء غفل أو ميلاتونين مديد التحرر بجرعة 2ملغ قبل النوم بساعة واحدة لمدة 8 أسابيع. كانت النتيجة الأولية هي تواتر هجمات الشقيقة. تم تقييم هدف ثانوي والذي كان جودة النوم بواسطة مشعر جودة النوم لبيتسبرغ (PSQI). أكمل ستة وأربعون مريضاً الدراسة (96%). خلال مرحلة ما قبل التعشية كان متوسط تواتر هجمات الشقيقة 4,2(+/–1,2) شهرياً وخلال العلاج بالميلاتونين كان 2,8(+/–1,6). ومع ذلك كان الانخفاض في تواتر الهجمات أثناء العلاج بالدواء الغفل متساوياً تقريباً(p=0,479). كان تقليل الخطر المطلق 3%(فاصل ثقة 95%). تم إيجاد تأثير زمني كبير للغاية. لم يتحسن متوسط درجة PSQI العالمية أثناء العلاج(p=0,09).

كما أجرى **<Gonçalves et al>**[12] دراسة في São Paulo في البرازيل عام ٢٠١٦ على ١٧٨ مريضاً. حيث تم إجراء دراسة عشوائية مزدوجة التعمية مضبوطة بدواء غفل. تم تسجيل الرجال والنساء الذين تتراوح أعمارهم من 18 حتى 65 عاماً والذين يعانون من شقيقة مع أو بدون نسمة بمعدل 2–8 هجمات شهرياً. بعد 4 أسابيع في المرحلة الأساسية تم اختيار 196 مشاركاً بشكل عشوائي للعلاج بالدواء الغفل, الأميتريبتيلين 25ملغ أو الميلاتونين 3ملغ, تناول 178 منهم دواء الدراسة وتمت متابعتهم لمدة 3 أشهر(12 أسبوعاً). كانت النتيجة الأولية هي عدد أيام صداع الشقيقة شهرياً بشكل قاعدي مقابل الشهر الماضي. كانت الأهداف الثانوية هي معدل المستجيبين, شدة ومدة الشقيقة والحاجة للمسكنات. كما تمت

مقارنة تحمل الدواء بين المجموعات. كان متوسط إنقاص تواتر الصداع 2,7 يوماً من صداع الشقيقة في مجموعة الميلاتونين, 2,2 للأميتريبتيلين و 1,1 للدواء الغفل. أنقص الميلاتونين بشكل ملحوظ تواتر الصداع مقارنة بالدواء الغفل (p=0,009), ولكن ليس مقارنة بالأميتريبتيلين (p=0,19). تفوق الميلاتونين على الأميتريبتيلين في نسبة المرضى الذين حصل لديهم انخفاض بنسبة أكثر من 50% في تواتر الشقيقة. تم تحمل الميلاتونين بشكل أفضل من الأميتريبتيلين. تم إيجاد نقص وزن في مجموعة الميلاتونين, وزيادة طفيفة في الوزن في مجموعة الدواء الغفل وكسب وزن بشكل ملحوظ عند مستخدمي الأميتريبتيلين.

وأجرى أيضاً **<Ebrahimi–Monfared et al>**[13] دراسة في جامعة Arak في إيران عام ٢٠١٧ تضمنت هذه الدراسة العشوائية المزدوجة التعمية المضبوطة بدواء غفل مرضى شقيقة مزمنة تم تقسيمهم إلى ثلاث مجموعات متساوية الحجم, وتم استخدام النورتريبتيلين (10–25ملغ) والبروبرانولول (20–40ملغ) كعلاج قاعدي. تم علاج المرضى في المجموعات الثلاثة C,B,A بشكل إضافي يومياً باستخدام 3ملغ من الميلاتونين, 200 ملغ من فالبروات الصوديوم, والدواء الغفل على التوالي. خضع المرضى للعلاج لمدة شهرين وتمت المتابعة عند المستوى القاعدي,الشهر الأول والثاني. تمت مقارنة تواتر الهجمات, شدة الهجمات, درجة تقييم العجز الناجم عن الشقيقة (في غضون 3 أشهر على مرحلتين), تناول المسكنات, والتأثيرات الجانبية للأدوية بين المجموعات وأثناء المتابعة. انخفض متوسط تواتر الهجمات الشهري, ومدة الهجمة وشدتها بالإضافة إلى درجة تقييم العجز الناجم عن الشقيقة في مجموعات الميلاتونين وفالبروات الصوديوم ولكن ليس في مجموعات الدواء الغفل. تم الإبلاغ عن الأحداث الضارة عند 11 مريضاً (10,47%):2(5,71%) أثناء العلاج بالميلاتونين, 8(22,85%) أثناء العلاج بالفالبروات, و1(2,85%) أثناء العلاج بالدواء الغفل.

وجدت دراستنا أن الميلاتونين يعتبر علاجاً فعالاً في تقليل تواتر نوبات الشقيقة ولم تجد فرقاً هاماً إحصائياً عن العلاج بالأميتريبتيلين، واتفقت دراستنا مع دراسة **<Gonçalves et al>**[12] التي وجدت أن الميلاتونين له نفي فعالية الأميتريبتيلين في تقليل تواتر نوبات الشقيقة، كما وجدت دراسة **<Ebrahimi–Monfared et al>**[13] أن الميلاتونين له نفس فعالية فالبروات الصوديوم في تقليل تواتر نوبات الشقيقة، بينما لم تجد دراسة **<Alstadhaug et al>**[11] فرقاً هاماً إحصائياً بين مجموعة الميلاتونين ومجموعة الدواء الغفل. وقد يكون سبب الاختلاف بين الدراسات السابقة هو اختلاف جرعة الميلاتونين؛ حيث في دراسة **<Gonçalves et al>**[12] ودراسة **<Ebrahimi–Monfared et al>**[13] تم استخدام جرعة

٣ ملغ، وفي دراستنا تم استخدام جرعة ٢.٥ ملغ؛ بينما في دراسة **<Alstadhaug et al>**[11]تم استخدام جرعة ٢ ملم

بالنسبة لمقارنة مشعر PSQI لم تجد دراستنا فرقاً هاماً إحصائياً بين مجموعة الميلاتونين ومجموعة الأميتريبتيلين، ولم تجد دراسة **<Alstadhaug et al>**[11] فرقاً هاماً إحصائياً بين مجموعة الميلاتونين ومجموعة الدواء الغفل.

عند دراسة تحمل الميلاتونين وجدت دراستنا أن الميلاتونين أكثر تحملاً من الأميتريبتيلين، وهو ما يتفق مع دراسة **<Gonçalves et al>**[12] التي وجدت أن الميلاتونين أقل تأثيرات جانبية من الأميتريبتيلين، كما وجدت دراسة **<Ebrahimi-Monfared et al>**[13] أن الميلاتونين أفضل تحملاً من فالبروات الصوديوم.

فيم يتعلق بمقارنة مدة نوبة الشقيقة لم تجد دراستنا فرقاً هاماً إحصائياً بين الميلاتونين والأميتريبتيلين، ولم تجد أيضاً دراسة **<Ebrahimi-Monfared et al>**[13] فرقاً هاماً إحصائياً بين الميلاتونين وفالبروات الصوديوم فيم يتعلق بمدة نوبة الشقيقة.

عند دراسة شدة نوبة الشقيقة لم تجد دراستنا فرقاً هاماً إحصائياً بين الميلاتونين والأميتريبتيلين، ولم تجد أيضاً دراسة **<Ebrahimi-Monfared et al>**[13] فرقاً هاماً إحصائياً بين الميلاتونين وفالبروات الصوديوم فيم يتعلق بشدة نوبة الشقيقة.

لم تجد دراستنا فرقاً هاماً إحصائياً بين الميلاتونين والأميتريبتيلين عند مقارنة درجة تقييم العجز الناجم عن الشقيقة (MIDAS)، ولم تجد أيضاً دراسة **<Ebrahimi-Monfared et al>**[13] فرقاً هاماً إحصائياً بين الميلاتونين وفالبروات الصوديوم فيم يتعلق بدرجة تقييم العجز الناجم عن الشقيقة.

تتمثل العوائق الرئيسية لمقارنة نتائج الدراسات الأخرى مع دراستنا في اختلاف شدة الشقيقة، وتواتر الهجمات، وطريقة العلاج، ومتوسط العمر، ونسبة الذكور والإناث، والأمراض المرافقة، والأعراق؛ وهذه العوامل كلها تؤثر على موثوقية المقارنة وتتطلب أخذها بالحسبان.

الجدول (11) المقارنة مع الدراسات العالمية المشابهة

المقارنة		دراستنا	Alstadhaug> [11]< et al	Gonçalves> [12]< et al	Ebrahimi> –Monfared [13]<et al
صفات الدراسة	المكان	سوريا	النرويج	البرازيل	إيران
	الزمان	2023	2010	2016	2017
صفات العينة	العدد الكلي	154	46	178	84
	المجموعات	الميلاتونين الأميتريبتيلين	الغفل الميلاتونين	الميلاتونين الأميتريبتيلين	الغفل الميلاتونين فالبروات الصوديوم
	العمر	65 – 14	65 – 18	65 – 18	–
فعالية الميلاتونين		فعال	نفس الغفل	فعال	فعال
الفرق بين المجموعات	تواتر نوبات الشقيقة	غير هام	غير هام	غير هام	فرق هام عن الغفل
	مشعر	غير هام	غير هام	–	–

	PSQI				
	التحمل	فرق هام	–	فرق هام	فرق هام
	مدة نوبة الشقيقة	غير هام	–	–	غير هام
	شدة نوبة الشقيقة	غير هام	–	–	غير هام
	درجة تقييم العجز الناجم عن الشقيقة (MIDAS)	غير هام	–	–	غير هام

الفصل الخامس

الاستنتاجات والتوصيات

الاستنتاجات:

وجدنا أن الميلاتونين يعتبر علاجاً فعالاً في تقليل تواتر نوبات الشـقيقة، ولم نجد فرقاً هاماً إحصـائياً عن العلاج بالأميتريبتيلين عند مقارنة تواتر نوبات الشـقيقة، ومدة النوبة، وشـدة النوبة، ودرجة تقييم العجز الناجم عن الشقيقة، ومشعر PSQI، كما وجدنا أن تحمل الميلاتونين أفضل من الأميتريبتيلين.

التوصيات:

من واقع النتائج التي خلصت إليها دراستنا ننصح بالآتي:

- إجراء دراسة أوسع تشمل عدد عينة أكبر
- إجراء الدراسة بجرعات مختلفة من الميلاتونين
- إجراء دراسة لمقارنة أدوية أخرى في علاج الشقيقة
- إجراء دراسة تشمل أنواع الشقيقة بدون صداع

المراجع

1. Buse DC, Manack A, Serrano D, et al. Sociodemographic and comorbidity profiles of chronic migraine and episodic migraine sufferers. J Neurol Neurosurg Psychiatr 2010;81:428–32.
2. Silberstein SD, Holland S, Freitag F, et al. Evidence based guideline update: pharmacologic treatment for episodic migraine prevention in adults: report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Headache Society. Neurology 2012;78:1337–45.
3. Stewart WF, Shechter A, Lipton RB. Migraine heterogeneity. Disability, pain intensity, and attack frequency and duration. Neurology 1994;44(6 Suppl 4): S24–39.
4. Pascual J, Sanchez del Rio M, Jimenez MD, et al. [Satisfaction of the migraine patient attending neurology clinics: results of CIEN-mig project (II)]. Rev Neurol 2010;50:641–5.
5. Davies GM, Santanello N, Lipton R. Determinants of patient satisfaction with migraine therapy. Cephalalgia 2000;20:554–60.
6. Lipton RB, Stewart WF, Simon D. Medical consultation for migraine: results from the American Migraine Study. Headache 1998;38:87–96.
7. Loder E, Burch R, Rizzoli P. The 2012 AHS/AAN guidelines for prevention of episodic migraine: a summary and comparison with other recent clinical practice guidelines. Headache 2012;52:930–45.
8. Peres MF, Masruha MR, Zukerman E, et al. Potential therapeutic use of melatonin in migraine and other headache disorders. Expert Opin Investig Drugs 2006;15:367–75.
9. Peres MF, Zukerman E, da Cunha Tanuri F, et al. Melatonin, 3 mg, is effective for migraine prevention. Neurology 2004;63:757.
10. Peres MF. Melatonin for migraine prevention. Curr Pain Headache Rep 2011;15:334–5.
11. Alstadhaug, K. B., Odeh, F., Salvesen, R., & Bekkelund, S. I. (2010). Prophylaxis of migraine with melatonin: a randomized controlled trial. Neurology, 75(17), 1527–1532

12. Gonçalves, A. L., Martini Ferreira, A., Ribeiro, R. T., Zukerman, E., Cipolla-Neto, J., & Peres, M. F. (2016). Randomised clinical trial comparing melatonin 3 mg, amitriptyline 25 mg and placebo for migraine prevention. Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry, 87(10), 1127–1132.
13. Ebrahimi-Monfared, M., Sharafkhah, M., Abdolrazaghnejad, A., Mohammadbeigi, A., & Faraji, F. (2017). Use of melatonin versus valproic acid in prophylaxis of migraine patients: A double-blind randomized clinical trial. Restorative neurology and neuroscience, 35(4), 385–393.
14. Rose F. C. (2006). The history of the migraine trust. The journal of headache and pain, 7(2), 109–115.
15. Tfelt-Hansen, P. C., & Koehler, P. J. (2011). One hundred years of migraine research: major clinical and scientific observations from 1910 to 2010. Headache, 51(5), 752–778.
16. Popko L. (2018). Some Notes on Papyrus Ebers, Ancient Egyptian Treatments of Migraine, and a Crocodile on the Patient's Head. Bulletin of the history of medicine, 92(2), 352–366.
17. Hoppe C. (2019). Citing Hippocrates on depression in epilepsy. Epilepsy & behavior : E&B, 90, 31–36.
18. García-Albea Ristol E. (2009). Areteo de Capadocia (siglo II d. C.) y las primeras descripciones neurológicas [Aretaeus of Cappadocia (2nd century AD) and the earliest neurological descriptions]. Revista de neurologia, 48(6), 322–327.
19. Koehler, P. J., & van de Wiel, T. W. (2001). Aretaeus on migraine and headache. Journal of the history of the neurosciences, 10(3), 253–261
20. Blau J. N. 2000. Soranus of Ephesus on migraine. Lancet (London, England), 353(9153), 678.
21. Guerrero-Peral, A. L., de Frutos González, V., & Pedraza-Hueso, M. I. (2014). Galeata: chronic migraine independently considered in a medieval headache classification. The journal of headache and pain, 15(1), 16.
22. Panagiota, K., & Dimitrios, F. (2019). On the Work of Alexander of Tralles. Acta medico-historica adriatica : AMHA, 17(2), 295–304.
23. Markatos, K., Korres, D., Kaseta, M. K., Karamanou, M., & Androutsos, G. (2018). Paul of Aegina (625-690): His Work and His Contribution to Neurologic Surgery: Trephinations and Laminectomies in the Dark Ages. World neurosurgery, 109, 338–341.
24. Sadeghi, S., Ghaffari, F., Heydarirad, G., & Alizadeh, M. (2020). Galen's place in Avicenna's The Canon of Medicine: Respect, confirmation and criticism. Journal of integrative medicine, 18(1), 21–25.

25. Tibi S. (2006). Al-Razi and Islamic medicine in the 9th century. Journal of the Royal Society of Medicine, 99(4), 206–207
26. Hoptioncann E. (2022). Surgical and Medical Accomplishments of Albucasis: Influence of the Ancient Romans and Byzantines. Annals of vascular surgery, 79, e6.
27. Tfelt-Hansen, P. C., & Koehler, P. J. (2008). History of the use of ergotamine and dihydroergotamine in migraine from 1906 and onward. Cephalalgia : an international journal of headache, 28(8), 877–886.
28. Fan, L., Wu, Y., Wei, J. et al. Global, regional, and national time trends in incidence for migraine, from 1990 to 2019: an age-period-cohort analysis for the GBD 2019. J Headache Pain 24, 79 (2023).
29. Burch RC, Buse DC, Lipton RB (2019) Migraine: Epidemiology, Burden, and Comorbidity. Neurol Clin 37(4):631–649
30. (IHS), H.C.C.o.t.I.H.S (2013) The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition (beta version). Cephalalgia 33(9):629–808
31. Salomon JA et al (2012) Common values in assessing health outcomes from disease and injury: disability weights measurement study for the Global Burden of Disease Study 2010. Lancet 380(9859):2129–2143
32. Salomon JA et al (2012) Common values in assessing health outcomes from disease and injury: disability weights measurement study for the Global Burden of Disease Study 2010. Lancet 380(9859):2129–2143
33. GBD 2016 headache collaborators (2018) Global, regional, and national burden of migraine and tension-type headache, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. Lancet Neurol 17(11):954–976
34. Messali A et al (2016) Direct and Indirect Costs of Chronic and Episodic Migraine in the United States: A Web-Based Survey. Headache 56(2):306–322
35. Wijeratne T et al (2019) World Brain Day 2019: migraine, the painful truth. Lancet Neurol 18(10):914
36. Collaborators, G.C.o.D (2018) Global, regional, and national age-sex-specific mortality for 282 causes of death in 195 countries and territories, 1980–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. Lancet 392(10159):1736–1788
37. Collaborators, G.D.a.I. (2020) Global burden of 369 diseases and injuries in 204 countries and territories, 1990–2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. Lancet 396(10258):1204–1222

38. Collaborators GRF (2020) Global burden of 87 risk factors in 204 countries and territories, 1990–2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. Lancet 396(10258):1223–1249
39. Goadsby PJ, Lipton RB, Ferrari MD. Migraine‐ current understanding and treatment. N Engl J Med 2002;346:257‐70.
40. Goadsby PJ, Charbit AR, Andreou AP, Akerman S, Holland PR. Neurobiology of migraine. Neuroscience 2009;161:327‐41.
41. van den Maagdenberg AM, Haan J, Terwindt GM, Ferrari MD. Migraine: Gene mutations and functional consequences. Curr Opin Neurol 2007;20:299‐305.
42. Russell MB, Iselius L, Olesen J. Investigation of the inheritance of migraine by complex segregation analysis. Hum Genet 1995;96:726‐30.
43. Scher AI, Terwindt GM, Verschuren WM, Kruit MC, Blom HJ, Kowa H, et al. Migraine and MTHFR C677T genotype in a population‐based sample. Ann Neurol 2006;59:372‐5
44. Joutel A, Corpechot C, Ducros A, Vahedi K, Chabriat H, Mouton P, et al. Notch3 mutations in CADASIL, a hereditary adult‐onset condition causing stroke and dementia. Nature 1996;383:707‐10.
45. Diener HC, Kurth T, Dodick D. Patent foramen ovale and migraine. Curr Pain Headache Rep 2007;11:236‐40.
46. Schurks M, Rist PM, Bigal ME, Buring JE, Lipton RB, Kurth T. Migraine and cardiovascular disease: Systematic review and meta‐analysis. Br Med J 2009;339:b3914.
47. Kors EE, Terwindt GM, Vermeulen FL, Fitzsimons RB, Jardine PE, Heywood P, et al. Delayed cerebral edema and fatal coma after minor head trauma: Role of CACNA1A calcium channel subunit gene and relationship with familial hemiplegic migraine. Ann Neurol 2001;49:753‐60.
48. Ophoff RA, Terwindt GM, Vergouwe MN, van Eijk R, Oefner PJ, Hoffman SM, et al. Familial hemiplegic migraine and episodic ataxia type‐2 are caused by mutations in the Ca2+ channel gene CACNL1A4. Cell 1996;87:543‐52.
49. De Fusco M, Marconi R, Silvestri L, Atorino L, Rampoldi L, Morgante L, et al. Haploinsufficiency of ATP1A2 encoding the Na+/ K+ pump a2 subunit associated with familial hemiplegic migraine type 2. Nat Genet 2003;33:192‐6.
50. Dichgans M, Freilinger T, Eckstein G, Babini E, Lorenz‐DepiereuxB, Biskup S, et al. Mutation in the neuronal voltage‐gated

sodium channel SCN1A causes familial hemiplegic migraine. Lancet 2005;366:371-7.

51. van den Maagdenberg AM, Pietrobon D, Pizzorusso T, Kaja S, Broos LA, Cesetti T, et al. A Cacna1a knock-in migraine mouse model with increased susceptibility to cortical spreading depression. Neuron 2004;41:701-10.
52. Park JW, Moon HS, Akerman S, Holland PR, Lasalandra M, Andreou AP, et al. Blunted trigeminovascular nociceptive responses in mice with the CACNA1A mutation. Headache 2010;50(Suppl 1):61.
53. Lauritzen M. Pathophysiology of the migraine aura. The spreading depression theory. Brain 1994;117:199-210.
54. Harriott, A. M., Takizawa, T., Chung, D. Y., & Chen, S. P. (2019). Spreading depression as a preclinical model of migraine. The journal of headache and pain, 20(1), 45.
55. Cui, Y., Kataoka, Y., & Watanabe, Y. (2014). Role of cortical spreading depression in the pathophysiology of migraine. Neuroscience bulletin, 30(5), 812–822.
56. Olesen J. Cerebral and extracranial circulatory disturbances in migraine: Pathophysiological implications. Cerebrovasc Brain Metab Rev 1991;3:1-28.
57. Eikermann-Haerter K, Dilekoz E, Kudo C, Savitz SI, Waeber C, Baum MJ, et al. Genetic and hormonal factors modulate spreading depression and transient hemiparesis in mouse models of familial hemiplegic migraine type 1. J Clin Invest 2009;119:99-109.
58. Goadsby PJ, Giffin N, Kaube H, Afridi S. Ketamine reduces the severity of prolonged migraine aura: Support for the glutamate hypothesis of aura. Neurology 2011;76(Suppl 4): A443.
59. Smith MI, Read SJ, Chan WN, Thompson M, Hunter AJ, Upton N, et al. Repetitive cortical spreading depression in a gyrencephalic feline brain: Inhibition by the novel benzoylamino-benzopyran SB-220453. Cephalalgia 2000;20:546-53.
60. Read SJ, Smith MI, Hunter AJ, Upton N, Parsons AA. SB-220453, a potential novel antimigraine compound, inhibits nitric oxide release following induction of cortical spreading depression in the anaesthetized cat. Cephalalgia 1999;20:92-9.
61. Goadsby PJ, Ferrari MD, Csanyi A, Olesen J, Mills JG. Randomized double blind, placebo-controlled proof-of-concept study of the cortical

spreading depression inhibiting agent tonabersat in migraine prophylaxis. Cephalalgia 2009;29:742‐50.
62. Hauge AW, Asghar MS, Schytz HW, Christensen K, Olesen J. Effects of tonabersat on migraine with aura: A randomised, double‐blind, placebo‐controlled crossover study. Lancet Neurol 2009;8:718‐23.
63. Akerman S, Goadsby PJ. Topiramate inhibits cortical spreading depression in rat and cat: Impact in migraine aura. Neuro Report 2005;16:1383‐7.
64. Ayata C, Jin H, Kudo C, Dalkara T, Moskowitz MA. Suppression of cortical spreading depression in migraine prophylaxis. Ann Neurol 2006;59:652‐61.
65. Storer RJ, Goadsby PJ. Topiramate inhibits trigeminovascular neurons in the cat. Cephalalgia 2004;24:1049‐56.
66. Andreou AP, Goadsby PJ. Topiramate in the treatment of migraine: A kainate (glutamate) receptor antagonist within the trigeminothalamic pathway. Cephalalgia 2011;31:1343-1358.
67. Polk, A. N., Protti, T. A., & Smitherman, T. A. (2020). Allodynia and Disability in Migraine: The Mediating Role of Stress. Headache, 60(10), 2281–2290.
68. Burstein R, Cutrer MF, Yarnitsky D. The development of cutaneous allodynia during a migraine attack. Brain 2000;123:1703‐9.
69. Strassman AM, Raymond SA, Burstein R. Sensitization of meningeal sensory neurons and the origin of headaches. Nature 1996;384:560‐3.
70. Diaz Insa S, Goadsby PJ, Fortea J, Falques M, Zanchin G, Vila C. Allodynia does not affect the efficacy of almotriptan when given early in migraine: Data from the ‘Act when Mild’ study. Int J Neurosci 2011;121:655-661.
71. Hoskin KL, Kaube H, Goadsby PJ. Central activation of the trigeminovascular pathway in the cat is inhibited by dihydroergotamine. A c‐Fos and electrophysiology study. Brain 1996;119:249‐56.
72. Goadsby PJ, Gundlach AL. Localization of [3H]‐dihydroergotamine binding sites in the cat central nervous system: Relevance to migraine. Ann Neurol 1991;29:91‐
73. Goadsby, P. J., & Edvinsson, L. (1993). The trigeminovascular system and migraine: studies characterizing cerebrovascular and neuropeptide changes seen in humans and cats. Annals of neurology, 33(1), 48–56.

74. Goadsby PJ, Edvinsson L, Ekman R. Vasoactive peptide release in the extracerebral circulation of humans during migraine headache. Ann Neurol 1990;28:183-7.
75. Edvinsson L, Ekman R, Goadsby PJ. Measurement of vasoactive neuropeptides in biological materials: Problems and pitfalls from 30 years of experience and novel future approaches. Cephalalgia 2010;30:761-6.
76. Goadsby PJ, Edvinsson L. The trigeminovascular system and migraine: Studies characterizing cerebrovascular and neuropeptide changes seen in humans and cats. Ann Neurol 1993;33:48-56.
77. Ho TW, Edvinsson L, Goadsby PJ. CGRP and its receptors provide new insights into migraine pathophysiology. Nat Rev Neurol 2010;6:761-6.
78. Goadsby PJ, Hoskin KL. The distribution of trigeminovascular afferents in the nonhuman primate brain Macaca nemestrina: A c-fos immunocytochemical study. J Anat 1997;190:367-75.
79. Goadsby PJ, Zagami AS. Stimulation of the superior sagittal sinus increases metabolic activity and blood flow in certain regions of the brainstem and upper cervical spinal cord of the cat. Brain 1991;114:1001-11.
80. Bartsch T, Goadsby PJ. Stimulation of the greater occipital nerve induces increased central excitability of dural afferent input. Brain 2002;125:1496-509.
81. Bartsch T, Goadsby PJ. Increased responses in trigeminocervical nociceptive neurones to cervical input after stimulation of the dura mater. Brain 2003;126:1801-13.
82. Bartsch T, Goadsby PJ. Anatomy and physiology of pain referral in primary and cervicogenic headache disorders. Headache Curr 2005;2:42-8
83. Shepheard S, Edvinsson L, Cumberbatch M, Williamson D, Mason G, Webb J, et al. Possible antimigraine mechanisms of action of the 5HT1F receptor agonist LY334370. Cephalalgia 1999;19:851-8.
84. Ferrari MD, Farkkila M, Reuter U, Pilgrim A, Davis C, Krauss M, et al. Acute treatment of migraine with the selective 5-HT1F receptor agonist lasmiditan - A randomised proof-of-concept trial. Cephalalgia 2010;30:1170-8.
85. Farkkila M, Diener H-C, Lainez JM, Schoenen J, Pilgrim AJ. Lasmiditan (COL-144), a selective 5HT1F agonist, is a rapid and effective oral treatment for acute migraine. J Headache Pain 2010;11(Suupl 1):209

86. Zagami AS, Lambert GA. Stimulation of cranial vessels excites nociceptive neurones in several thalamic nuclei of the cat. Exp Brain Res 1990;81:552‑66.
87. Shields KG, Goadsby PJ. Propranolol modulates trigeminovascular responses in thalamic ventroposteromedial nucleus: A role in migraine? Brain 2005;128:86‑97.
88. Knight YE, Bartsch T, Kaube H, Goadsby PJ. P/Q‑type calcium channel blockade in the PAG facilitates trigeminal nociception: A functional genetic link for migraine? J Neurosci 2002;22(RC213):1‑6.
89. Weatherall M. W. (2012). The migraine theories of Liveing and Latham: a reappraisal. Brain : a journal of neurology, 135(Pt 8), 2560–2568.
90. Rahmann A, Wienecke T, Hansen JM, Fahrenkrug J, Olesen J, Ashina M. Vasoactive intestinal peptide causes marked cephalic vasodilatation but does not induce migraine. Cephalalgia 2008;28:226‑36.
91. Goadsby PJ. The Vascular Theory of Migraine‑a great story wrecked by the facts. Brain 2009;132:6‑7.
92. Schoonman GG, van der Grond J, Kortmann C, van der Geest RJ, Terwindt GM, Ferrari MD. Migraine headache is not associated with cerebral or meningeal vasodilatation–a 3T magnetic resonance angiography study. Brain 2008;131:2192‑200
93. L. Kelman, The triggers or precipitants of the acute migraine attack, Cephalalgia 27 (2007) 394–402.
94. A. Pingitore, G.P.P. Lima, F. Mastorci, A. Quinones, G. Iervasi, C. Vassalle, Exercise and oxidative stress: potential effects of antioxidant dietary strategies in sports, Nutrition 31 (2015) 916–922.
95. A. Arregui, J. Cabrera, F. Leon-Velarde, S. Paredes, D. Viscarra, D. Arbaiza, High prevalence of migraine in a high-altitude population, Neurology 41 (1991) 1668 (1668–1668).
96. R.K. Yadav, J. Kalita, U.K. Misra, A study of triggers of migraine in India, Pain Med. 11 (2010) 44–47.
97. F. Mauvais-Jarvis, D.J. Clegg, A.L. Hevener, The role of estrogens in control of energy balance and glucose homeostasis, Endocr. Rev. 34 (2013) 309–338.
98. S. Sangiorgi, M. Mochi, R. Riva, P. Cortelli, L. Monari, G. Pierangeli, P. Montagna, Abnormal platelet mitochondrial function in patients affected by migraine with and without aura, Cephalalgia 14 (1994) 21–23.
99. P. Montagna, T. Sacquegna, P. Martinelli, P. Cortelli, N. Bresolin, M. Moggio, A. Baldrati, R. Riva, E. Lugaresi, Mitochondrial abnormalities in

migraine. Preliminary findings, Headache J. Head Face Pain 28 (1988) 477–480.
100. C. Cavestro, A. Rosatello, G. Micca, M. Ravotto, M. Pia Marino, G. Asteggiano, E. Beghi, Insulin metabolism is altered in migraineurs: a new pathogenic mechanism for migraine? Headache J. Head Face Pain 47 (2007) 1436–1442.
101. B. Aytaç, ¨O. Cos¸kun, B. Alio˘glu, Z.E. Durak, S. Büber, E. Tapçi, R. ¨Ocal, L.E. ˙Inan, I. ˙ Durak, T.K. Yoldas¸, Decreased antioxidant status in migraine patients with brain white matter hyperintensities, Neurol. Sci. 35 (2014) 1925–1929.
102. H.J. Roberts, Migraine and related vascular headaches due to diabetogenic hyperinsulinism: observations on pathogenesis and rational treatment in 421 patients, Headache J. Head Face Pain 7 (1967) 41–62.
103. P. Mathew, F.M. Cutrer, I. Garza, A touchy subject: an assessment of cutaneous allodynia in a chronic migraine population, J. Pain Res. 9 (2016) 101–104.
104. C. Bernecker, S. Pailer, P. Kieslinger, R. Horejsi, R. M¨oller, A. Lechner, M. Wallner-Blazek, S. Weiss, F. Fazekas, M. Truschnig-Wilders, H.J. Gruber, Increased matrix metalloproteinase activity is associated with migraine and migraine-related metabolic dysfunctions, Eur. J. Neurol. 18 (2011) 571–576.
105. E. Shaheen, et al., Matrix metalloproteinases in neuropathic pain and migraine: friends, enemies, and therapeutic targets, Pain. Res. Treat. 952906 (2012).
106. N.J. Giffin, L. Ruggiero, R.B. Lipton, S.D. Silberstein, J.F. Tvedskov, J. Olesen, J. Altman, P.J. Goadsby, A. Macrae, Premonitory symptoms in migraine: an electronic diary study, Neurology 60 (2003) 935–940.
107. Hoffmann, A. Recober, Migraine and triggers: post hoc ergo propter hoc? Curr. Pain. Headache Rep. 17 (2013) 370.
108. A. Charles, Migraine: a brain state, Curr. Opin. Neurol. 26 (2013) 235–239.
109. M. Lauritzen, J.P. Dreier, M. Fabricius, J.A. Hartings, R. Graf, A.J. Strong, Clinical relevance of cortical spreading depression in neurological disorders: migraine, malignant stroke, subarachnoid and intracranial hemorrhage, and traumatic brain injury, J. Cereb. Blood Flow Metab. Off. J. Int. Soc. Cereb. Blood Flow Metab. 31 (2011) 17–35.
110. J. Olesen, B. Larsen, M. Lauritzen, Focal hyperemia followed by spreading oligemia and impaired activation of rCBF in classic migraine, Ann. Neurol. 9 (1981) 344–352.

111. J. Olesen, Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS) The International Classification of Headache Disorders third ed., 38, Cephalalgia, 2018, pp. 1–211.
112. D.W. Dodick, A phase-by-phase review of migraine pathophysiology, Headache 58 (Suppl 1) (2018) 4–16.
113. J.M. Pavlovic, D.C. Buse, C.M. Sollars, S. Haut, R.B. Lipton, Trigger factors and premonitory features of migraine attacks: summary of studies, Headache J. Head Face Pain 54 (2014) 1670–1679.
114. S.D. Silberstein, R.B. Lipton, M. Sliwinski, Classification of daily and near-daily headaches: field trial of revised IHS criteria, Neurology 47 (1996) 871–875.
115. A. Tyagi, New daily persistent headache, Ann. Indian Acad. Neurol. 15 (2012) 62–65.
116. N.J. Giffin, R.B. Lipton, S.D. Silberstein, J. Olesen, P.J. Goadsby, The migraine postdrome: an electronic diary study, Neurology 87 (3) (2016) 309–313.
117. F.H. Maniyar, T. Sprenger, T. Monteith, C. Schankin, P.J. Goadsby, Brain activations in the premonitory phase of nitroglycerin-triggered migraine attacks, Brain 137 (2014) 232–241.
118. Pescador Ruschel MA, De Jesus O. Migraine Headache. 2023 Aug 23. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan
119. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS) The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. Cephalalgia. 2018 Jan;38(1):1-211.
120. M.W. Weatherall, The diagnosis and treatment of chronic migraine, Ther. Adv. Chronic Dis. 6 (2015) 115–123.
121. L.A. Cala, F.L. Mastaglia, Computerized axial tomography findings in a group of patients with migrainous headaches, Proc. Aust. Assoc. Neurol. 13 (1976) 35–41.
122. L.A. Cala, F.L. Mastaglia, Computerized axial tomography in the detection of brain damage. 2. Epilepsy, migraine, and general medical disorders, Med. J. Aust. 2 (1980) 616–620.
123. G.D. Hungerford, G.H. Du Boulay, K.J. Zilkha, Computerised axial tomography in patients with severe migraine: a preliminary report, J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry 39 (1976) 990–994.
124. N.T. Mathew, J.S. Meyer, K.M. Welsch, C.R. Neblett, Abnormal CT-scans in migraine, Headache 16 (1977) 272–279.

125. C.E. Kahn, et al., Computed tomography for nontraumatic headache: current utilization and cost-effectiveness, Can. Assoc. Radiol. J. 44 (1993) 189–193.
126. J.D. Sargent, R.C. Lawson, P. Solbach, L. Coyne, Use of CT scans in an out-patient headache population: an evaluation, Headache J. Head Face Pain 19 (1979) 388–390.
127. S. Takeda, T. Matsuzawa, Brain atrophy during aging: a quantitative study using computed tomography, J. Am. Geriatr. Soc. 32 (1984) 520–524.
128. B.S. Cooney, R.I. Grossman, R.E. Farber, J.E. Goin, S.L. Galetta, Frequency of magnetic resonance imaging abnormalities in patients with migraine, Headache 36 (1996) 616–621.
129. E. Gozke, O. Ore, N. Dortcan, Z. Unal, M. Cetinkaya, Cranial magnetic resonance imaging findings in patients with migraine, Headache 44 (2004) 166–169.
130. R.E. Osborn, D.C. Alder, C.S. Mitchell, MR imaging of the brain in patients with migraine headaches, Am. J. Neuroradiol. 12 (1991) 521–524.
131. Prager J, Rosenblum J. MR imaging of migraine. AJNR Am J Neuroradiol. 1991 Nov-Dec;12(6):1268. PMID: 1763767
132. H.Z. Wang, T.M. Simonson, W.R. Greco, W.T.C. Yuh, Brain MR imaging in the evaluation of chronic headache in patients without other neurologic symptoms, Acad. Radiol. 8 (2001) 405–408.
133. W.J. Mullally, K.E. Hall, Value of patient-directed brain magnetic resonance imaging scan with a diagnosis of migraine, Am. J. Med. 131 (2018) 438–441.
134. M.J. Marmura, S.D. Silberstein, T.J. Schwedt, The acute treatment of migraine in adults: the american headache society evidence assessment of migraine pharmacotherapies, Headache 55 (2015) 3–20.
135. S.D. Silberstein, W. Edlund, Practice parameter: evidence-based guidelines for migraine headache (an evidence-based review): report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology, Neurology 55 (2000) 754–762.
136. R.B. Lipton, J.S. Baggish, W.F. Stewart, J.R. Codispoti, M. Fu, Efficacy and safety of acetaminophen in the treatment of migraine: results of a randomized, doubleblind, placebo-controlled, population-based study, Arch. Intern. Med. 160 (2000) 3486–3492.
137. M.J. Prior, J.R. Codispoti, M. Fu, A randomized, placebo-controlled trial of acetaminophen for treatment of migraine headache, Headache 50 (2010) 819–833.

138. M.D. Ferrari, K.I. Roon, R.B. Lipton, P.J. Goadsby, Oral triptans (serotonin 5HT1B/1D agonists) in acute migraine treatment: a meta-analysis of 53 trials, Lancet 358 (2001) 1668–1675.
139. K. Thorlund, E.J. Mills, P. Wu, E. Ramos, A. Chatterjee, E. Druyts, P.J. Goadsby, Comparative efficacy of triptans for the abortive treatment of migraine: a multiple treatment comparison meta-analysis, Cephalalgia 34 (2014) 258–267.
140. C. Suthisisang, N. Poolsup, W. Kittikulsuth, P. Pudchakan, P. Wiwatpanich, Efficacy of low-dose ibuprofen in acute migraine treatment: systematic review and meta-analysis, Ann. Pharmacother. 41 (2007) 1782–1791.
141. V. Kirthi, S. Derry, R.A. Moore, Aspirin with or without an antiemetic for acute migraine headaches in adults, Cochrane Database Syst. Rev. 4 (2013) (CD008041).
142. C.C. Suthisisang, N. Poolsup, N. Suksomboon, V. Lertpipopmetha, B. Tepwitukgid, Meta-analysis of the efficacy and safety of naproxen sodium in the acute treatment of migraine, Headache 50 (2010) 808–818.
143. S. Derry, R. Rabbie, R.A. Moore, Diclofenac with or without an antiemetic for acute migraine headaches in adults, Cochrane Database Syst. Rev. 2 (2012) (CD008783).
144. A.J. Nagy, S. Gandhi, R. Bhola, P.J. Goadsby, Intravenous dihydroergotamine for inpatient management of refractory primary headaches, Neurology 77 (2011) 1827–1832.
145. H.C. Diener, V. Pfaffenrath, L. Pageler, H. Peil, B. Aicher, The fixed combination of acetylsalicylic acid, paracetamol and caffeine is more effective than single substances and dual combination for the treatment of headache: a multicentre, randomized, double-blind, single-dose, placebo-controlled parallel group st, Cephalalgia 25 (2005) 776–787.
146. J.L. Brandes, D. Kudrow, S.R. Stark, C.P. O'Carroll, J.U. Adelman, F.J. O'Donnell, W.J. Alexander, S.E. Spruill, P.S. Barrett, S.E. Lener, Sumatriptan-naproxen for acute treatment of migraine: a randomized trial, J. Am. Med. Assoc. 297 (2007) 1443–1454.
147. I. Colman, M.D. Brown, G.D. Innes, E. Grafstein, T.E. Roberts, B.H. Rowe, Parenteral metoclopramide for acute migraine: meta-analysis of randomised controlled trials, Br. Med. J. 329 (2004) 1369–1372
148. M.E. Bigal, C.A. Bordini, J.G. Speciali, Intravenous chlorpromazine in the emergency department treatment of migraines: a randomized controlled trial, J. Emerg. Med. 23 (2002) 141–148J. Jones, D. Sklar, J. Dougherty, W. White,

149. Randomized double-blind trial of intravenous prochlorperazine for the treatment of acute headache, JAMA J. Am. Med. Assoc. 261 (1989) 1174–1176.
150. M.L. Westergaard, E.H. Hansen, C. Glümer, R.H. Jensen, Prescription pain medications and chronic headache in Denmark: implications for preventing medication overuse, Eur. J. Clin. Pharmacol. 71 (2015) 851–860.
151. M.E. Bigal, R.B. Lipton, Excessive opioid use and the development of chronic migraine, Pain 142 (2009) 179–182.
152. M.E. Bigal, R.B. Lipton, Excessive acute migraine medication use and migraine progression, Neurology 71 (2008) 1821–1828.
153. P. Sarchielli, F. Granella, M.P. Prudenzano, L.A. Pini, V. Guidetti, G. Bono, L. Pinessi, M. Alessandri, F. Antonaci, M. Fanciullacci, A. Ferrari, M. Guazzelli, G. Nappi, G. Sances, G. Sandrini, L. Savi, C. Tassorelli, G. Zanchin, Italian guidelines for primary headaches: 2012 revised version, J. Headache Pain 13 (2012) S31–S70.
154. J. Bucklan, Z. Ahmed, CGRP antagonists for decreasing migraine frequency: new options, long overdue, Clevel. Clin. J. Med. 87 (2020) 211–218.
155. L. Mayans, A. Walling, Acute migraine headache: treatment strategies, Am. Fam. Physician 97 (2018) 243–251.
156. G.G. Graham, K.F. Scott, Mechanisms of action of paracetamol and related analgesics, Inflammopharmacology 11 (2003) 401–413.
157. S. Akerman, P.R. Holland, P.J. Goadsby, Diencephalic and brainstem mechanisms in migraine, Nat. Rev. Neurosci. 12 (2011) 570–584.
158. S. Moyer, Pharmacokinetics of naproxen sodium, Cephalalgia 6 (1986) 76–80.
159. N.R. Srinivas, Xenobiotica the fate of foreign compounds in biological systems, Xenobiotica 46 (2016) 1366–5928.
160. R. Bushra, N. Aslam, An overview of clinical pharmacology of ibuprofen, Oman Med. J. 25 (2010) 155–161.
161. I. Altabakhi, P. Zito, Acetaminophen/Aspirin/Caffeine, Definitions (2020), https://doi.org/10.32388/dm80t5.
162. A. Rubin, L. Winter, A double-blind randomized study of an aspirin/caffeine combination versus acetaminophen/aspirin combination versus acetaminophen versus placebo in patients with moderate to severe post-partum pain, J. Int. Med. Res. 12 (1984) 338–345.
163. M.F.P. Peres, M.R. Masruha, E. Zukerman, C.A. Moreira-Filho, E.A. Cavalheiro, Potential therapeutic use of melatonin in migraine and

other headache disorders, Expert Opin. Investig. Drugs 15 (2006) 367–375.
164. V. Srinivasan, S.R. Pandi-Perumal, I. Trahkt, D.W. Spence, B. Poeggeler, R. Hardeland, D.P. Cardinali, Melatonin and melatonergic drugs on sleep: possible mechanisms of action, Int. J. Neurosci. 119 (2009) 821–846.
165. Reiter RJ, Calvo JR, Karbownik M, et al. Melatonin and its relation to the immune system and inflammation. Ann N Y Acad Sci 2000;917:376–86.
166. Chuang JI, Mohan N, Meltz ML, et al. Effect of melatonin on NFkappa-B DNA-binding activity in the rat spleen. Cell Biol Int 1996;20:687–92.
167. Danilov A, Kurganova J. Melatonin in chronic pain syndromes. Pain Ther 2016;5:1–7.
168. Peroutka SJ. Dopamine and migraine. Neurology 1997;49:650–6.
169. Bettahi I, Pozo D, Osuna C, et al. Melatonin reduces nitric oxide synthase activity in rat hypothalamus. J Pineal Res 1996;20:205–10.
170. Zisapel N. Melatonin-dopamine interactions: from basic neurochemistry to a clinical setting. Cell Mol Neurobiol 2001;21:605–16.
171. Ramadan NM. The link between glutamate and migraine. CNS Spectr 2003;8:446–9.
172. Peres MF, Masruha MR, Zukerman E, et al. Potential therapeutic use of melatonin in migraine and other headache disorders. Expert Opin Investig Drugs 2006;15:367–75.
173. Vogler B, Rapoport AM, Tepper SJ, et al. Role of melatonin in the pathophysiology of migraine: implications for treatment. CNS Drugs 2006;20:343–50.
174. Eison AS, Freeman RP, Guss VB, et al. Melatonin agonists modulate 5-HT2A receptor-mediated neurotransmission: behavioral and biochemical studies in the rat. J Pharmacol Exp Ther 1995;273:304–8.
175. Raghavendra V, Kaur G, Kulkarni SK. Anti-depressant action of melatonin in chronic forced swimming-induced behavioral despair in mice, role of peripheral benzodiazepine receptor modulation. Eur Neuropsychopharmacol 2000;10:473–81.
176. Hill MN, Brotto LA, Lee TT, et al. Corticosterone attenuates the antidepressant-like effects elicited by melatonin in the forced swim test in both male and female rats. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry 2003;27:905–11.
177. Mantovani M, Pértile R, Calixto JB, et al. Melatonin exerts an antidepressant-like effect in the tail suspension test in mice: evidence for

involvement of N-methyl-D-aspartate receptors and the L-arginine-nitric oxide pathway. Neurosci Lett 2003;343:1‑4.

178. Masruha MR, Lin J, de Souza Vieira DS, et al. Urinary 6-sulphatoxymelatonin levels are depressed in chronic migraine and several comorbidities. Headache 2010;50:413–9.

179. Masruha MR, de Souza Vieira DS, Minett TS, et al. Low urinary 6-sulphatoxymelatonin concentrations in acute migraine. J Headache Pain 2008;9:221–4.

180. Gitto E, Aversa S, Salpietro CD, et al. Pain in neonatal intensive care: role of melatonin as an analgesic antioxidant. J Pineal Res 2012;52:291–5.

181. Galley HF, Lowes DA, Allen L, et al. Melatonin as a potential therapy for sepsis: a phase I dose escalation study and an ex vivo whole blood model under conditions of sepsis. J Pineal Res 2014;56:427–38.

182. Gonzalez R, Sanchez A, Ferguson JA, et al. Melatonin therapy of advanced human malignant melanoma. Melanoma Res 1991;1:237–43.

183. R.B. Lipton, S.D. Silberstein, J.R. Saper, M.E. Bigal, P.J. Goadsby, Why headache treatment fails, Neurology 60 (2003) 1064–1070.

184. A. Negro, A. Koverech, P. Martelletti, Serotonin receptor agonists in the acute treatment of migraine: a review on their therapeutic potential, J. Pain. Res. 11 (2018) 515–526.

185. S.J. Tepper, A.M. Rapoport, F.D. Sheftell, Mechanisms of action of the 5-HT1B/1D receptor agonists, Arch. Neurol. 59 (2002) 1084–1088.

186. E. Rubio Beltran, H. Kristian, A. Labastida, et al., Lasmiditan and sumatriptan: comparison of in vivo vascular constriction in the dog and in vitro contraction of human arteries, Cephalalgia 36 (2016) 104–105.

187. P. Geppetti, E. Del Bianco, P. Santicioli, C.A. Maggi, M. Tramontana, F. Sicuteri, The pharmacology of the novel 5-HT1-like receptor agonist, GR43175, Cephalalgia 9 (1989) 23–33.

188. W.J. Becker, Acute migraine treatment, Continuum 21 (2015) 953–972.

189. R. Cady, A. Elkind, J. Goldstein, C. Keywood, placebo-controlled comparison of early use of frovatriptan in a migraine attack versus dosing after the headache has become moderate or severe, Curr. Med. Res. Opin. 20 (2004) 1465–1472 (13).

190. R. Cady, V. Martin, A. Mauskop, A. Rodgers, C.M. Hustad, K.E. Ramsey, F. Skobieranda, Efficacy of rizatriptan 10 mg administered early in a migraine attack, Headache 46 (2006) 914–924.

191. P.A. Fowler, L.F. Lacey, M. Thomas, O.N. Keene, R.J.N. Tanner, N.S. Baber, The clinical pharmacology, pharmacokinetics and metabolism of sumatriptan, Eur. Neurol. 31 (1991) 291–294.
192. P. Winner, S. Landy, M. Richardson, M. Ames, Early intervention in migraine with sumatriptan tablets 50 mg versus 100 mg: a pooled analysis of data from six clinical trials, Clin. Ther. 27 (2005) 85–1794.
193. D.C. McCrory, R.N. Gray, Oral sumatriptan for acute migraine, Cochrane Database Syst. Rev. 3 (2003) (CD002915).
194. Z. Razzaque, J.D. Pickard, Q.P. Ma, D. Shaw, K. Morrison, T. Wang, J. Longmore, 5-HT1B-receptors and vascular reactivity in human isolated blood vessels: assessment of the potential craniovascular selectivity of sumatriptan, Br. J. Clin. Pharm. 53 (2002) 266–274.
195. T. Nilsson, J. Longmore, D. Shaw, I.J. Olesen, L. Edvinsson, Contractile 5-HT1B receptors in human cerebral arteries: pharmacological characterization and localization with immunocytochemistry, Br. J. Pharm. 128 (1999) 1133–1140.
196. R.W. van den Broek, P. Bhalla, A.M. VanDenBrink, R. de Vries, H.S. Sharma, P. R. Saxena, Characterization of sumatriptan-induced contractions in human isolated blood vessels using selective 5-HT(1B) and 5-HT(1D) receptor antagonists and in situ hybridization, Cephalalgia 22 (2002) 83–93.
197. P. Tfelt-Hansen, P. De Vries, P.R. Saxena, Triptans in migraine: a comparative review of pharmacology, pharmacokinetics and efficacy, Drugs 60 (2000) 1259–1287.
198. L.S. Eiland, M.O. Hunt, The use of triptans for pediatric migraines, Paediatr. Drugs 12 (6) (2010) 379–389.
199. K. McKeage, Zolmitriptan nasal spray: a review in acute migraine in pediatric patients 12 years of age or older, Paediatr. Drugs 18 (1) (2016) 75–81.
200. R. Belvís, J. Pagonabarraga, J. Kulisevsky, Individual triptan selection in migraine attack therapy, Recent Pat. CNS Drug Discov. 4 (1) (2009) 70–81.
201. F. Antonaci, N. Ghiotto, S. Wu, E. Pucci, A. Costa, Recent advances in migraine therapy, Springerplus 5 (5) (2016) 637.
202. A.J. Sinclair, A. Sturrock, B. Davies, M. Matharu, Headache management: pharmacological approaches, Pract. Neurol. 15 (6) (2015) 411–423.
203. S.K. Afridi, K.G. Shields, R. Bhola, P.J. Goadsby, Greater occipital nerve injection in primary headache syndromes - prolonged effects from a single injection, Pain 122 (2006) 126–129.

204. D. Magis, J. Schoenen, Advances and challenges in neurostimulation for headaches, Lancet Neurol. 11 (2012) 708–719.
205. Afshari, D., Rafizadeh, S., & Rezaei, M. (2012). A comparative study of the effects of low-dose topiramate versus sodium valproate in migraine prophylaxis. International Journal of Neuroscience, 122, 60-68.
206. Bruera, O., Sances, G., Leston, J., Cristina, S., Medina, C., & Nappi, G. (2008). Plasma melatonin pattern in chronic and episodic headaches. Evaluation during sleep and waking. Functional Neurology, 23, 77.
207. Karadas¸, O.,¨ ˙Ipekdal, ˙I.H., Ulas¸, U.H.,¨ & Odabas¸i, Z. (2012). Nocturnal headache associated with melatonin deficiency due to a pineal gland cyst. Journal of Clinical Neuroscience, 19, 330-332.
208. Peres, M.F., Zukerman, E., da Cunha Tanuri, F., Moreira, F., & Cipolla-Neto, J. (2004). Melatonin, 3mg, is effective for migraine prevention. Neurology, 63, 757-757.
209. Peres, M., & Gonc¸alves, A. (2013). Double-blind, placebo controlled, randomized clinical trial comparing melatonin 3mg, amitriptyline 25mgand placebo for migraine prevention (S40. 005). Neurology, 80, S40. 005-S040. 005.
210. Claustrat, B., Brun, J., Geoffriau, M., Zaidan, R., Mallo, C., & Chazot, G. (1997). Nocturnal plasma melatonin profile and melatonin kinetics during infusion in status migrainosus. Cephalalgia, 17, 511-517
211. Fallah, R.,FShoroki,F.,&Ferdosian,F. (2015). Safety and efficacy of melatonin in pediatric migraine prophylaxis. Current Drug Safety, 10, 132-135

الملاحق

الجمهورية العربية السورية
جامعــة دمشـــق
كلّيّــة الطب البشــري

Syrian Arab Republic
Damascus University
Faculty of Medicine

الموافقة المستنيرة على المشاركة بالبحث الذي عنوانه

دراسة فعالية الميلاتونين في العلاج الوقائي للشقيقة بالمقارنة مع الأميتريبتيلين

أنا الطبيب غزوان ابراهيم حبوس الدراسات العليا (ماجستير) في اختصاص الداخلية العصبية في كلّيّة الطب البشري – جامعة دمشق، أنفذ هذا البحث الذي يهدف إلى دراسة فعالية الميلاتونين في العلاج الوقائي للشقيقة بالمقارنة مع الأميتريبتيلين.

ويتضمن هذا البحث إجراء الاستقصاءات التالية: سيتم تجميع كافة المعلومات عن المرضى الذين راجعوا مشافي جامعة دمشق والمصابين بالصداع النصفي وسيتم ترتيب المعلومات ضمن استبيان خاص لكل مريض.

إن موافقتكم على الاشتراك في بحثنا هذا يعني تزويدنا بالمعلومات المتعلقة بمرضكم لملء استبيان خاص بالبحث، علماً بأن هذه المعلومات ضرورية لمتابعة حالتكم الصحية، وأودّ أن أؤكد أن هذه المعلومات ستبقى سرية ولا يمكن لأحد الاطلاع عليها، كما سيتم ترميز المشاركين (إعطاؤهم أرقام دونَ ذكر أسماء)، وكذلك أتعهد بعدم إجراء أي استقصاء غير ضروري لحالة المريض وعدم إعطاء أي دواء تجريبي أو أي تداخل دوائي أو استقصائي من شأنه أن يؤذي المريض بقصد أو بغير قصد.

كما أود أن أشير إلى أن المشارك (المريض / الشاهد) لن يحصل على أية تعويضات أو أي مقابل مادي، كما أن رفض المشاركة ليس له أية تبعات وسينال حقه من العناية الطبية اللازمة. وعليه فإن المشاركة ليست إلزامية ولك الحرية الكاملة في اختيار المشاركة من عدمها ولك حق الانسحاب متى شئت، فمن يرغب المشاركة فليسجل اسمه مع التوقيع أسفل هذه الاستمارة.

المخاطر والفوائد:

- لا توجد أي مخاطر للفحوص المجراة لدى المرضى المشاركين في البحث.
- الفوائد هي معرفة دراسة فعالية الميلاتونين في العلاج الوقائي للشقيقة بالمقارنة مع الأميتريبتيلين.

الموافقة على المشاركة:

لقد اطلعت وأدركت محتوى الموافقة المستنيرة وأوافق طوعاً على أن أكون مشاركاً في هذا البحث، وأدرك أنني أملك فرصة الاستفسار عن أيّ أمر مع ضرورة الإجابة كما وأملك الحق في الانسحاب في أيّ وقت أشاء ودونَ أن يعرضني ذلك لأي ضرر وعليه أوقع.

الرقم المتسلسل للمشارك ( )

التوقيع .....

التاريخ / / .

ملاحظة

بالنسبة للأشخاص الذين لا يجيدون القراءة والكتابة، تم شرح هدف البحث لهم وأخذت موافقتهم الشفهية بحضور فرد من عائلته.

دمشق في / / .

د. غزوان ابراهيم حبوس 0958974120

البريد الالكتروني ghazwanhbous999@gmail.com

-Abstract-

Study on the Efficacy of Melatonin in Migraine Prophylaxis in Comparison with Amitriptyline

Aim: This study aims to determine the effectiveness and safety of melatonin as a preventive treatment for migraine in Syrians.

Materials and Methods: A prospective, randomized, non-blinded study conducted between July 2022 and July 2023, including 154 patients with migraine. The effectiveness and safety of melatonin and amitriptyline were studied, then the data was collected and statistically analyzed.

Results: The number of headache days per month in the melatonin group before treatment was 7.2 days, and 4.9 days after 3 months of treatment (P Value = 0.001), in the amitriptyline group before treatment was 7.3 days, and 5.2 days after 3 months of treatment. (P Value = 0.003). When comparing the two groups, the P Value = 0.07. The duration of a headache attack after 3 months of treatment in the melatonin group was 9.6 hours, and in the amitriptyline group was 9.8 hours (P value = 0.06). The severity of headache attacks after 3 months of treatment in the melatonin group was 3.1, and in the amitriptyline group was 3.2 (P Value = 0.09). The number of analgesics used after 3 months of treatment in the melatonin group was 2.8, and in the amitriptyline group was 2.6 (P value = 0.08). The mean Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI) after 3 months of treatment in the melatonin group was 4.7, and in the amitriptyline group was 4.9 (P value = 0.09). The mean migraine-related disability score (MIDAS) after 3 months of treatment in the melatonin group was 8.2, and in the amitriptyline group 8.4 (P value = 0.21). The rate of side effects in the melatonin group was 18.2% and in the amitriptyline group was 35.1% (P Value = 0.001).

Conclusions: We found that melatonin is an effective treatment in reducing the frequency of migraine attacks, and we did not find a statistically significant difference from treatment with amitriptyline when comparing the frequency of migraine attacks, attack duration, attack severity, migraine disability assessment score, and the PSQI. We found that melatonin is better tolerated than amitriptyline.

Keywords: Migraine, Melatonin, Amitriptyline, Frequency of Migraine Attacks.

Syrian Arab Republic
Ministry of Higher Education and Scientific Research
Damascus University
Faculty of Medicine

Study on the Efficacy of Melatonin in Migraine Prophylaxis in Comparison with Amitriptyline

Scientefic research prepared for obtaining master degree in Neurology

By:

Dr. Ghazwan Hbous

Supervised:

Prof. Dr. Ghassan Hamzah

Academic year:

2025