

میگرن: یافته‌های جدید در پاتوفیزیولوژی و درمان

ترجمه: دکتر محسن آذرمینا: استاد- چشم‌پزشک- دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی- تهران- ایران

دکتر حمید صافی: فلوشیپ بیماری‌های شبکیه- چشم‌پزشک- دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی- تهران- ایران

* این مقاله ترجمه‌ای از مجموعه "Focal Point" مربوط به ماه February سال ۲۰۲۰ با عنوان "Update on Migraine: New Understanding of Pathophysiology and Treatments" می‌باشد.

مقدمه

میگرن یک اختلال سردرد شایع و ناتوان کننده می‌باشد که حدود ۲۰ درصد از زنان و ۱۰ درصد از مردان را درگیر می‌کند. اگرچه این بیماری دومین علتی است که موجب عدم کارایی در زندگی شده و مسئول ۳ درصد از مراجعات به بخش اورژانس در سال می‌باشد، همچنان کمتر مورد تشخیص و معالجه قرار می‌گیرد. از آنجا که شیوع میگرن بین سنین ۴۴-۱۸ سال شایع‌تر است، بیش‌تر افراد در سنین کار را متاثر می‌سازد. بیش از نیمی از افراد دارای میگرن، این بیماری را به شدت آسیب‌رسان توصیف کرده‌اند که استراحت مطلق در زمان سردرد را ناگزیر می‌سازد. میگرن با شمار گسترده‌ای از شکایات چشمی از جمله اختلال دید و درد چشم همراه است. این بیماری باعث کاهش کیفیت زندگی مرتبط با بینایی می‌شود. در شرایطی که علائم چشمی قابل ملاحظه نیستند، بسیار مهم است که متخصصین چشم به علائم گوناگون میگرن را توجه کنند تا بتوانند شرح‌حال دقیق همراه با درمان صحیح را اعمال کنند.

پاتوفیزیولوژی میگرن

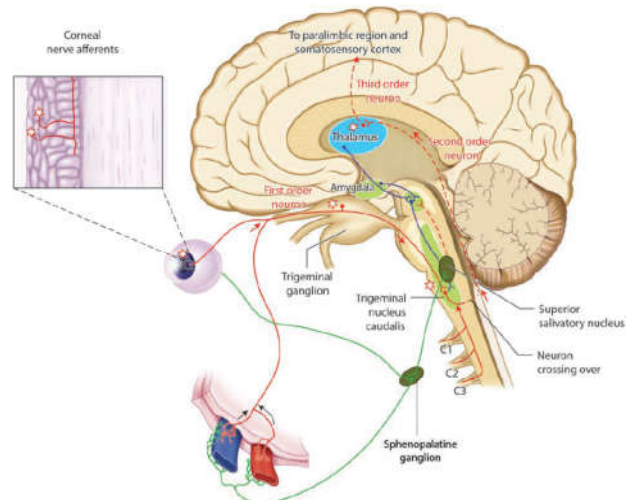
پاتوفیزیولوژی میگرن پیچیده است و درک ما از آن در حال پیشرفت است. سردرد تنها قسمتی از این اختلال پردازش حسی است. مرحله اولیه یا دوره مقدماتی (پرودرومال) ممکن است چندین روز قبل از سردرد آغاز گردد. علائم آن شامل تغییر خلق، خمیازه، تمایل شدید به غذا، افزایش ادرار و خستگی است. از آنجا که این علائم اختصاصی نیستند، بیش‌تر به وسیله بیماران تشخیص داده نمی‌شوند. مرحله او را یک ساعت طول می‌کشد و بلافاصله قبل از شروع مرحله سردرد است. سردرد ۴ تا ۷۲ ساعت به طول می‌انجامد و سپس وارد مرحله پس از مقدماتی (پست درومال) می‌شود که بین ۴۸ - ۲۴ ساعت ادامه می‌یابد. علائم پست درومال شامل خستگی، اختلالات شناختی و تغییر خلق می‌باشد. در طول این دوره‌ها، تحریک‌پذیری بیش از حد محیطی از جمله ترس از نور به طور دائمی وجود خواهد داشت.

ابتلا به میگرن زمینه‌های ژنتیکی دارد که با تغییرات کانال‌های یونی و گیرنده‌های نوروترنسمیتر متعدد همراه است. عامل آغازکننده سردرد همچنان مشخص نیست ولی احتمال دارد با درگیری هیپوتالاموس و ارتباط آن با هسته دمی تری‌ژمینال (Caudal Trigeminal Nucleus) مرتبط باشد. هر فردی یک آستانه برای شروع حمله دارد که می‌تواند به وسیله محرک‌های داخلی و عوامل محیطی تحت‌تاثیر قرار گیرد.

نظریه نورواسکولار در رابطه با پاتوفیزیولوژی میگرن نشان می‌دهد که علائم توسط سیستم تری‌ژمینواسکولار تنظیم می‌شود. همچنین عصب‌رسانی گسترده عصب تری‌ژمینال به ساختمان‌های اربیت و با توجه به شاخه بینایی (افتالمیک) عصب تری‌ژمینال که عروق بزرگ مغزی، مننژ و ساختمان‌های اربیت و همچنین رشته‌های پاراسمپاتیک را عصب‌دهی می‌کند توجیه می‌شود.

سیگنال‌های دردهای محیطی تری‌ژمینال، از عروق مننژ به طرف هسته تری‌ژمینال از جمله Caudal Nucleus حرکت می‌کنند. سردرد از طریق پروژکشن به تالاموس و کورتکس ایجاد می‌گردد. علاوه بر این، تحریک اعصاب گردنی، که در نزدیکی هسته‌های دمی در بخش فوقانی نخاع گردنی واقع هستند، منجر به درد پشت سر و گردن می‌شود. علائم اتونوم ناشی از هسته‌های بزاقی فوقانی و ارتباط آن با او را و چشم از طریق گانگلیون اسفنوپالاتین می‌باشد (تصویر ۱). عقده تری‌ژمینال (Trigeminal) گشادشدگی عروق و نشت پروتیین و ترشح نوروپپتید از جمله پپتید مرتبط با کلسیتونین Calcitonin Gene-related Peptide (CGRP) و پلی‌پپتید فعال‌کننده آدنیلات سیکلاز هیپوفیزی Pituitary Adenylate Cyclase-activating Polypeptide-۳۸ (PACAP) را تنظیم می‌کند. PACAP و CGRP عامل ایجادکننده میگرن می‌باشند. CGRP در جریان میگرن دیده شده بنابراین مهار فعالیت CGRP موجب جلوگیری از سردرد می‌شود. درک این یافته سبب می‌شود که درمان‌های جدیدی در زمینه درمان اختصاصی میگرن حاد و پیشگیری از آن به دست آید. مطالعاتی در حال اجرا

می‌باشند تا داروهای بی‌اثر را که هدف آن‌ها PACAP می‌باشند را تهیه نمایند.



تصویر ۱- راه تریژمینوواسکولار در پاتوفیزیولوژی میگرن

اورا میگرن با دپرسیون منتشر کورتیکال Cortical Spreading Depression (CSD) تنظیم می‌شود. این مفهوم در مدل حیوانی نمایش داده شده و مرتبط با انتشار آهسته اورا است. CSD از مرکز لوب پس سری (اکسی پوت) شروع شده و می‌تواند موجب اختلال در بینایی گردد که از مرکز میدان دید به طرف محیط انتشار می‌یابد. گسترش CSD به لوب پیشانی (فرونتال و پاریتال) هم‌چنین مسئول دیگر علائم اورا شامل پارستزی و مشکل صحبت کردن می‌باشد. مطالعات بر روی جریان خون در انسان به صورت پرخونی اولیه و کم‌خونی این مطلب را تایید می‌کنند. برانگیختگی بعد از مهار جریان CSD، موجب رخداد علائم مثبت به دنبال علائم منفی می‌گردد. علائم اورا در ۳۰ درصد از بیماران با میگرن رخ می‌دهد، البته اورا در میگرن ممکن است بدون سردرد باشد. رابطه سیستم تری ژمینوواسکولار و CSD نامشخص است. اما هر دو در ایجاد میگرن و علائم آن به ویژه برخی از شکایات‌های بینایی نقش دارند.

تشخیص میگرن

طبقه‌بندی بین‌المللی اختلالات سردرد، استاندارد برای تشخیص اختلال سردرد میگرنی بوده و در حال حاضر در ویرایش سوم است. میگرن یک اختلال سردرد اولیه است، در مقابل سردرد ثانویه که با عامل ثانویه ایجاد می‌شود. دو نوع اصلی میگرن، میگرن با اورا و میگرن بدون اورا می‌باشند. میگرن بدون اورا،

حداقل پنج حمله را جهت تشخیص لازم دارد. انتظار می‌رود که سردرد بین ۴ تا ۷۲ ساعت رخ دهد. برای تشخیص، حداقل دو مورد از ویژگی‌های زیر لازم است: یک‌طرفه، ضربان‌دار، شدت متوسط تا شدید و عدم تحمل فعالیت فیزیکی. علائم همراه شامل حساسیت به محیط (فوتوبی و فنوفوبی) و یا ناراحتی‌های گوارشی (استفراغ و یا تهوع) است. درد به طور معمول در ناحیه فرونتوتمپورال احساس می‌شود.

میگرن با اورا همراه با علائم سیستم عصبی مرکزی تعریف می‌شود و حداقل دو حمله برای تشخیص لازم است. علائم اورا به طور کامل برگشت‌پذیر هستند. به طور کلی میگرن با اورا شامل علائم بینایی، حسی و یا تکلمی می‌باشد. اورا ساقه مغزی شامل علائم دیس‌آرتری، تهوع، وزوز گوش، کم‌شنوایی، دوبینی، آتاکسی و تغییر هوشیاری است. میگرن همی‌پلژیک، دربردارنده ضعف حرکتی علاوه بر علائم شایع و مشخص‌کننده (تیبیک) اورا می‌باشد؛ این علائم می‌تواند به صورت خانوادگی (فامیلیال) و یا تک‌گیر (اسپورادیک) رخ دهد. سه تیپ از خانواده میگرن همی‌پلژیک فامیلیال مرتبط با جهش ژنتیکی معین می‌باشند. نوع ۱ مرتبط با جهش CACN1A، نوع ۲ مرتبط با جهش ATP1A2 و نوع ۳ مرتبط با جهش SCN1A است. میگرن شبکیه‌ای شامل علائم تک‌چشمی مثبت و منفی بینایی است. جدول ۱ انواع میگرن و زیرگروه‌های آن را مقایسه می‌کند.

وقتی یک بیمار ۱۵ روز یا بیش‌تر در یک ماه برای مدت بیش از سه ماه سردرد داشته باشد و یا حداقل ۸ مورد از سردردهای در طول این مدت معیارهای میگرن را داشته باشند، این وضعیت میگرن مزمن در نظر گرفته می‌شود. بیماران با سردردهای میگرنی کم‌تر از ۸ روز میگرن اپیزودیک تلقی می‌شوند. علائم بیماران در طول زمان بین میگرن مزمن و اپیزودیک جابه‌جا می‌شوند. میگرن مزمن اختلال پیچیده‌تری است و بیش‌تر اوقات درمان آن مشکل می‌باشد.

در طول زمان، علائم میگرن خوش‌خیم و محدودشونده ممکن است شدید و مداوم باشد. Status Migrainosus نوع شدیدتر میگرن است و حمله سردرد بیش‌تر از ۷۲ ساعت طول می‌کشد. اورا مداوم بدون انفارکتوس در بیماران که علائم معمول اورا را بیش از یک هفته بدون علائم انفارکتوس داشته باشند تعریف می‌شود. با این حال، اگر علائم اورا بیش از ۶۰ دقیقه طول بکشد و در تصویربرداری ضایعه ایسکمیک وجود داشته باشد، این حالت نشان‌دهنده انفارکتوس میگرن می‌باشد.

جدول ۱- معیارهای تشخیص میگرن بدون اورا

میگرن بدون اورا	
حداقل ۵ حمله منطبق با معیارهای تشخیصی	
سردرد حمله‌ای به مدت ۴-۷۲ ساعت	
سردرد دو یا بیش‌تر از ویژگی‌های محل یک‌طرفه	
زیر را دارد	ضربان‌دار
	شدت درد متوسط تا شدید
	تشدید با فعالیت‌های فیزیکی موجب (با ایجاد اجتناب از فعالیت‌های فیزیکی)
حداقل یکی از این موارد حضور	تهوع و یا استفراغ
داشته باشد	فتوفوبی و فوتونوبی
میگرن با اورا	
حداقل ۲۵ حمله منطبق با معیارهای تشخیصی	
یک یا بیش‌تر از موارد	بینایی
	حسی
	تکلم و یا زبان
	حرکتی
	شبکیه‌ای
	ساقه مغزی
اورا حداقل ۳ مورد از این ویژگی	حداقل یکی از علائم اورا به تدریج گسترده شود
ها را دارا است	دو یا بیش‌تر علائم رخ دهد
	هر یک از علائم ۵-۶۰ دقیقه طول بکشد
	حداقل یکی از علائم یک‌طرفه باشد
	حداقل یکی از علائم مثبت است
	اورا همراه یا به دنبال ۶۰ دقیقه سردرد باشد
زیرگروه‌ها	
میگرن با اورا معمولی	احساس بینایی برگشت‌پذیر همراه اختلال تکلم بدون اختلال حرکتی (ساقه مغزی) و علائم شبکیه‌ای
اورا شایع (تیبیک) بدون سردرد	وجود معیارهای کامل اورا بدون همراهی سردرد یا به دنبال اورا در ۶۰ دقیقه
میگرن با اورا ساقه مغزی	حداقل دو تا علائم کامل پایه مغزی شامل دیس آرتری، سرگیجه، وزوز گوش، هیپوآکوزیس، دوبینی، آتاکسی، کاهش سطح هوشیاری
میگرن همی پلژیک (اسپورادیک)	بدون اختلال حرکتی، علائم شبکیه‌ای ضعف اختلال حرکتی برگشت‌پذیر
میگرن شبکیه‌ای	علائم بینایی، حسی، تکلمی برگشت‌پذیر وجود علائم تک‌چشمی، مثبت/منفی، برگشت‌پذیر که با معاینه میدان بینایی و شکایت بیمار تایید شود
	اختلالات بینایی حداقل دو تا از ویژگی‌های زیر را دارد:
	انتشار تدریجی در مدت بیش از ۵ دقیقه، ادامه به مدت ۶۰-۵ دقیقه همراه یا به دنبال یا سردرد طی ۶۰ دقیقه

تاریخچه سردرد

علائم خطر که می‌تواند نشانگری از سندرم ثانویه سردرد باشد شامل موارد زیر است:

- آیا سردرد به تازگی تغییر پیدا کرده است؟ اگر این چنین است، چه تفاوتی با تجربه‌های گذشته دارد؟
- آیا سردرد بعد از سن ۵۰ سالگی شروع شده است؟
- آیا از زمان بروز سردرد علائم مداوم بوده و یا به تدریج پیشرفت کرده و طی زمان شدت آن افزایش یافته است؟

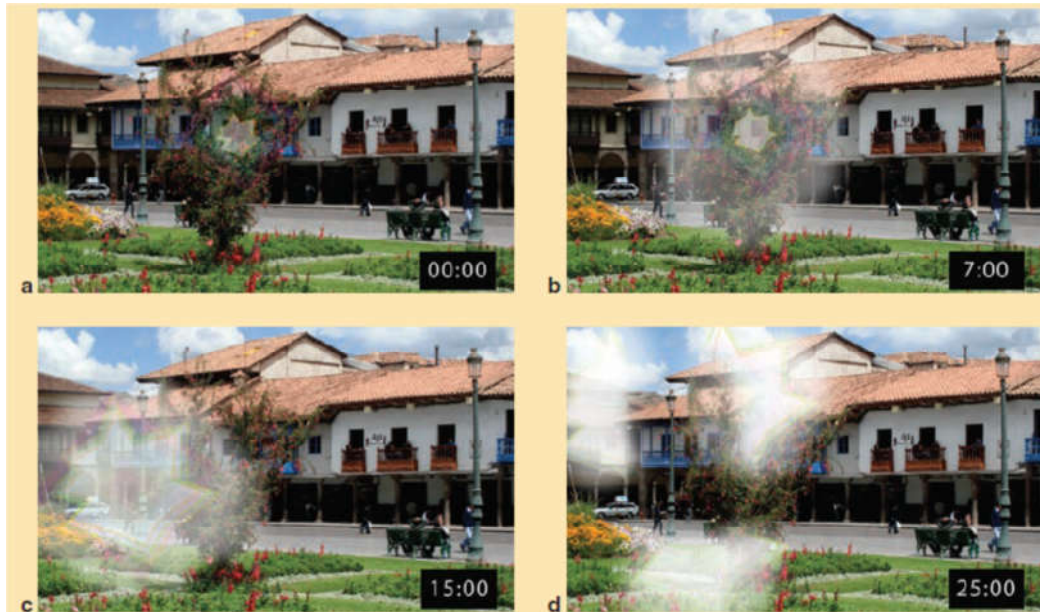
- آیا علائم سیستمیک همراه مانند تب، لرز، کاهش وزن و درد گردن وجود دارد؟
- آیا فشار خون بالا و کنترل نشده، تاریخچه‌ای از بدخیمی، ضعف ایمنی و یا شرح حال از بارداری وجود دارد؟
- آیا تغییر وضعیت یا فعالیت‌های مولد والسالوا شامل سرفه کردن، عطسه کردن و بلند کردن وزنه سنگین موجب تحریک سردرد می‌شود؟

علائم بینایی میگرن

اختلالات بینایی

بیماران میگرنی گزارش‌های مختلفی از اختلالات بینایی مطرح می‌کنند که ممکن است قبل، حین و یا جدا از سردرد رخ دهد. اورا بینایی تنها شکایت بینایی است که جز معیارهای تشخیصی میگرن می‌باشد و ۳۰ درصد از بیماران میگرنی آن را تجربه می‌کنند. اورا بینایی میگرن از یک تصویر کوچک، هلالی شکل در ناحیه پاراستنترال میدان بینایی شروع می‌شود. به تدریج اندازه آن بزرگ شده و به اطراف گسترش می‌یابد. تصویر مثبت اغلب موارد به صورت جرقه زدن و خطوط زیگزاگ توصیف می‌شود و ممکن است با کاهش دید همراهی داشته باشد (تصویر ۲). علائم بیمار به صورت دوطرفه و همونیموس می‌باشد و منشأ آن از لوب اکسی‌پوت است. با این حال، برای بیماران غیرعادی نیست که اورا تک‌چشمی را به علت نقص دید تمپورال که در بسیاری از بیماران آزاردهنده‌تر است گزارش دهند. انتظار می‌رود علائم بین ۶۰ - ۵ دقیقه طول بکشد، با این حال، ممکن است برای روزها و در موارد نادر برای سال‌ها پایدار بماند.

علائم غیرطبیعی دیگری نیز ممکن است در رابطه با میگرن رخ دهد. اما در تعریف اورا آنچنان که در بالا توصیف گردید قرار نمی‌گیرند. بیماران ممکن است اعوجاج‌هایی نظیر پالینوپسی و احساس این که به داخل کالیدوسکوپ نگاه می‌کنند یا به داخل آب از ورای شیشه نگاه می‌کنند، دارند. آن‌ها هم‌چنین از متانورفوپسی از جمله بزرگ‌بینی (ماکروپسی)، کوچک‌بینی (میکروپسی)، نزدیک‌بینی (پلوپسی) یا دوربینی (تلوپسی) شاکی هستند (تصویر ۳). این علائم در سندرم آلیس در سرزمین عجایب نیز دیده می‌شود که بسیار مرتبط با میگرن می‌باشد. سندرم بینایی برف شامل اختلالات بینایی مداوم شبیه برفک در تمام میدان بینایی است. اگرچه این سندرم از اورا میگرن متفاوت است، ولی اکثر بیماران با این علائم دارای میگرن هستند و میگرن می‌تواند علائم سندرم بینایی برف را تشدید نماید.

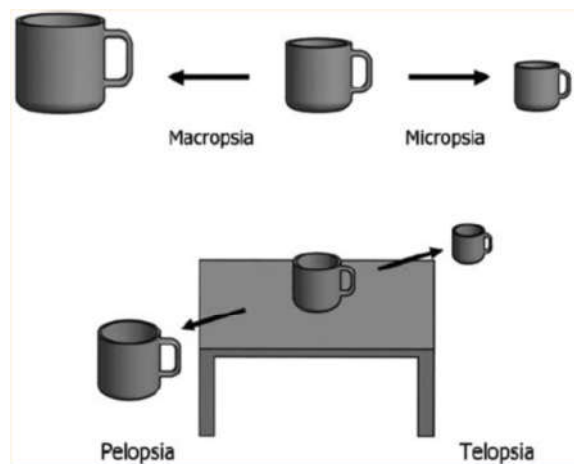


تصویر ۲- گسترش تیپیکال اورا بینایی میگرن

است رخ دهد. دید لوله تفنگی معمول‌ترین شکایت است. علایم مرتبط با میگرن کاملاً برگشت‌پذیر و به صورت الگوهای مشابه طی رخدادهای متعدد می‌باشند. بیماران در طول زمان تجربه‌های مشابهی را ذکر می‌کنند و به ندرت به اقدامی بیش از "اطمینان بخشی" نیاز دارند. اگر کاهش بینایی به صورت علایم شایع میگرن نباشد و یا اورا بیش از آن چیزی که انتظار آن می‌رود به طول انجامد، بررسی از نظر ایسکمی‌های مغزی و چشمی لازم است. علائم خطر ایسکمی کاهش ناگهانی دید و نقص سیستم عصبی مرکزی همان طرف می‌باشند. علایم اورا میگرن حداقل طی ۵ دقیقه و علایم سیستم عصبی مرکزی به دنبال آن ایجاد می‌شود. کاهش دید تک‌چشمی حاد می‌تواند مطرح‌کننده ایسکمی شریان افتالمیک یا جداشدگی شبکیه باشد.

دوبینی

بسیاری از بیماران دوبینی را به عنوان علایمی از میگرن گزارش کرده‌اند. تشخیص این موضوع که آیا وجود دوبینی تک‌چشمی است. از اهمیت ویژه‌ای برخوردار است. شکایت از دوبینی تک‌چشمی شایع بوده و ممکن است یک‌طرفه یا دوطرفه باشد. در بسیاری از موارد این علامت، با علایم خشکی چشم همراهی دارد. بیماران همچنین اختلال شناختی به صورت دید دوتایی را حین حمله میگرن تجربه می‌نمایند. شکایت از دوبینی دوچشمی کم‌تر از معمول بوده اما می‌تواند منعکس‌کننده اورا ساقه مغز و یا علل ثانویه مانند فلج عصب شش و افزایش فشار مغزی



تصویر ۳- متامورفوزی‌های که می‌توانند همراه میگرن رخ دهند

بیماران میگرنی هم‌چنین می‌توانند علایم بینایی منفی یا نوعی کاهش بینایی را گزارش کنند. این علایم می‌تواند به صورت حالتی از اورا رخ دهد که در بالا توصیف گردید. اما بیماران ممکن است از سایر الگوهای کاهش دید شکایت داشته باشند که در معیارهای تشخیصی اورا قرار نمی‌گیرند. در حالی که محل‌یابی برخی از علایم مشکل است، بسیاری از اختلالات، مطرح‌کننده اختلال پردازش حسی Higher Order می‌باشند. بیماران ممکن است تغییرات میدان بینایی از جمله کاهش دید محیطی (دید لوله تفنگی)، همونیموس همی آنوپیی، فرورفتگی، نقص Nasal Step و نقص Altitudinal را تجربه نمایند.

از دست دادن بینایی کامل تک‌چشمی یا دوچشمی نیز ممکن

ممکن است نیاز به تصویربرداری سیستم عصبی برای رد علل ثانویه باشد.

آنیزوکوریا

گشادشدگی مردمک می‌تواند با شکایات نورگیزی و تاری دید همراهی داشته باشد. وقتی که گشادشدگی مردمک یک‌طرفه است، بیماران ممکن است از آنیزوکوریا شکایت نمایند. سندرم خوش‌خیم یک‌طرفه گشادشدگی مردمک با میگرن بسیار مرتبط است. گشادی مردمک (میدیریازیس) یک‌طرفه می‌تواند در طول یا میان حملات بین دو چشم جابجا شود و برخی از بیماران، رخدادهای گشاد شدن مردمک را جدا از میگرن حاد تجربه می‌کنند. تنگی مردمک کم‌تر از معمول بوده اما ممکن است به صورت جدا یا همراه علائم اتونوم رخ دهد. همچنین آنیزوکوریا ممکن است همراه با سندرم هورنر و فلج عصب سوم روی دهد و به تصویربرداری عصبی برای بررسی ضایعات ساختمانی نیاز باشد.

بررسی‌های کمکی

جدول ۲، به بررسی‌های اصلی و کمکی اشاره می‌کند. تست‌ها و بررسی‌های آزمایشگاهی در اختلالات سردرد اولیه از جمله میگرن طبیعی هستند. بنابراین بررسی‌ها در ارزیابی علل ثانویه علائم درد کاربرد دارند. هنگامی که علائم غیرطبیعی وجود دارد و یا معاینات بالینی غیرطبیعی هستند باید آزمون‌های بیش‌تری مورد ملاحظه قرار گیرند. برای مثال درد شدید چشم ممکن است نشان‌دهنده نیاز به ارزیابی بیماری‌های التهابی باشد. هر نوع معاینه غیرطبیعی، نیازمند تصویربرداری سیستم عصبی و معمولاً با MRI است زیرا وضوح بالاتری نسبت به CT اسکن در بررسی جزئیات دارد. کشیدن و بررسی مایع مغزی نخاعی در بیمار با علائم سر عصب باید مورد ملاحظه قرار گیرد.

درمان

درمان میگرن حاد

اولین اقدام در درمان، بهبود عادات سبک و شیوه زندگی است که عدم رعایت آن سبب افزایش خطر بروز سردرد می‌شوند. بیماران باید از خواب منظم، وعده غذایی و آب کافی بهره‌مند شده و از خوردن بیش از حد قهوه و الکل اجتناب نمایند. عامل شروع میگرن در هر بیمار متفاوت است، اما به طور معمول شامل استرس، غذاهای خاص، الکل، تغییرات در الگوی خواب و تغییرات آب و هوا می‌باشد. ثبت واقعه سردرد می‌تواند در شناخت عامل به

باشد. در گذشته، اعتقاد بر این بود که میگرن می‌تواند موجب اپیزودهای فلج اعصاب حرکتی خارج چشمی شود. این اختلال در گذشته میگرن افتالموپلژیک خوانده می‌شد که در واقع نوعی از نوروپاتی التهابی می‌باشد که اکنون به آن نوروپاتی افتالموپلژیک دردناک راجعه گفته می‌شود.

درد چشم و نورگیزی

میگرن یکی از علل عمده نورگیزی و هم‌چنین یکی از علل شایع درد چشم می‌باشد. نورگیزی توسط سیستم اتونوم تری‌ژمینال تنظیم می‌شود. نورگیزی می‌تواند در هر مرحله از میگرن رخ دهد و بسیاری از بیماران مبتلا به میگرن، نورگیزی مزمن را حتی در مرحله حاد (اینترایکتال) گزارش نموده‌اند. درد چشم ممکن است به علت نورگیزی و یا علائم همراه باشد. به علت عصب‌رسانی تری‌ژمینال به چشم و اوربیت، سردرد میگرنی به صورت شایع می‌تواند در ناحیه اوربیتال، پری اوربیتال و یا نواحی رتروبولبار حس شود.

هم‌چنین خشکی چشم می‌تواند علت درد باشد که در بیماران میگرنی شایع است. در این بیماران، خشکی چشم به علت اختلال در سیستم عصبی خودکار (اتونومیک) عصب تری‌ژمینال قرنیه شایع است. سندرم خشکی چشم درمان نشده می‌تواند علائم نورگیزی و اختلالات بینایی از جمله تاری و دوبینی ناشی از میگرن را تشدید کند.

درد عصب تروکلئار می‌تواند در منطقه پری‌اربیتال حس شود و علامت شایعی در بیماران میگرنی می‌باشد. بسیاری از بیماران درد ناحیه عصب اکسیپیتال را تجربه می‌کنند که به ناحیه رتروبولبار منتشر می‌شود. در حالی که تاریخچه بالینی میگرن اغلب نوید یک ماهیت خوش‌خیم از علائم نورگیزی و درد چشم می‌باشد، معاینه چشم‌پزشکی در ارزیابی اختلالات جدی مانند گلوکوم زاویه بسته یا بیماری التهابی چشمی مهم است.

علایم اتوماتیک

برخی از افراد علائم اتونومیک را در طول میگرن تجربه کرده‌اند. شاخه چشمی (افتالمیک) عصب تری‌ژمینال حامل رشته‌های اتونومیک به اوربیت بوده که علائم تورم پلک و ناحیه پره اوربیت، اشک‌ریزش، افتادگی پلک و تنگی مردمک (میوز) را تنظیم می‌کند. علائم اتونومیک میگرن ممکن است یک‌طرفه یا دوطرفه باشد. علائم می‌توانند در تومورهای هیپوفیز و سایر ضایعات ساختاری در طول راه‌های اتونومیک نیز رخ دهند، بنابراین

Eletriptan, Frovatriptan, Naratriptan, Rizatriptan, Sumatriptan, Zolmitriptan. این داروها در شروع، طول اثر و روش تجویزی متفاوت‌اند. انتخاب هر یک بستگی به آن دارد که به چه سرعت سردرد بیمار اوج می‌گیرد و با چه علایمی مانند تهوع و استفراغ مرتبط است که می‌تواند با درمان خوراکی تداخل پیدا نماید. اگر یک نوع از تری‌پتان موثر واقع نشود یا دارای اثرات جانبی غیر قابل تحمل باشد، بیمار ممکن است به نوع دیگر دارو پاسخ دهد. NSAIDs در سطح اول شامل آسپرین، دیکلوفناک، ایبوپروفن و ناپروکسن می‌باشند. یافته‌هایی در حمایت از استفاده از درمان ترکیبی Triptan-NSAID براساس شواهد درمان ترکیبی سوماتریپتان با ناپروکسن وجود دارد. داروهای در سطح B ممکن است موثر باشند که شامل کلرپرومازین، دروپریدول، متوکلوپرامید، پروکلرپرومازین، دی‌هیدروارگوتامین تزریقی، فلوربپیروفن، کتوپروفن، سولفات منیزیوم و ایزومتپتن می‌باشد. داروهای در سطح C ممکن است موثر باشند که شامل والپورات ورییدی، ارگوت، فنازین، دگزامتازون، بوتالیتال و لیدوکائین استنشاقی می‌باشد. داروهای دیگر نیز در صورتی که داروهای خط اول موثر و یا قابل تحمل نباشند، استفاده می‌شوند. به طور مثال، گزارشاتی از بیماران مبتلا به میگرن وجود دارد که به بتابلوکر موضعی به خوبی پاسخ می‌داده‌اند.

مطالعات بر روی درمان‌های جدید در حال انجام است. تری‌پتان‌ها به واسطه اثر روی گیرنده HTIB-5 موجب تنگی عروقی می‌شوند، بنابراین استفاده از آن‌ها در بیماری‌های عروقی و فشارخون ممنوع است. متأسفانه این بیماری‌ها به طور شایع در بیماران میگرنی وجود دارد. در کلاس جدید این دسته از داروها گیرنده HTIF-5 مورد هدف قرار می‌گیرد. این دسته از داروها موجب تنگی عروقی نمی‌شوند با این حال هنوز روی سیستم تری‌ژمینال اثر می‌گذارند. اولین دارو در این کلاس Lasmiditan می‌باشد. مرحله سوم نتایج این مطالعات، اثربخشی این داروها را نسبت به دارونما در درمان میگرن نشان می‌دهد و به خوبی توسط بیماران با عوامل خطر قلبی عروقی تحمل می‌گردد.

مولکول‌های کوچک آنتاگونیست گیرنده CGRP یا Gepants در کارآزمایی‌های بالینی برای درمان حاد میگرن به کار رفته‌اند. Ubrogapan و Rimegepant نتایج خوبی از نظر کارایی در مرحله‌های ۲ و ۳ نشان داده‌اند و توسط افراد مبتلا به بیماری‌های قلبی، تحمل می‌گردند. Atogepant هم‌چنین در کارآزمایی‌های بالینی برای درمان حاد میگرن به کار می‌رود. Gepants منجر به ایجاد سردردهای دارویی نمی‌گردد. هم‌چنین اثر این داروها،

بیمار کمک کند و تا آنجا که امکان دارد باید از عامل سردرد اجتناب شود. اگرچه این روش‌ها، باعث کنترل بهتر سردرد می‌شوند، ولی هیچ کدام نمی‌تواند به طور کامل از بروز سردرد پیش‌گیری کنند.

جدول ۲- ارزیابی سردرد، ارزیابی‌های مورد ملاحظه بر پایه

تاریخچه بالینی و معاینه

سطح ارجاع از نظر حاد بودن	سرپایی نورولوژی
	- نورولوژی عمومی یا متخصص سردرد
	نوروفتالمولوژی
	دیپارتمان اورژانس
تصویربرداری	CT و MRI اربیت و مغز، با و بدون ماده حاجب، بر پایه محل ضایعه
	CT آنژیوگرام (CTA)، MR آنژیوگرام در صورت شک به علل عروقی سردرد
	MRV اگر نگرانی از افزایش فشار داخل مغزی وجود داشته باشد (مثل ترومبوز وریدی دورا)
ارزیابی‌های آزمایشگاهی	آزمایش سرم از جهت التهاب، عفونت، بدخیمی، بی‌تعادلی در هورمون‌ها، کمبود ویتامین‌ها و کم‌خونی
	آزمایش‌های مایع نخاعی از جهت عفونت، التهاب و بدخیمی
کشیدن مایع مغزی نخاعی	ارزیابی فشار اولیه خروجی جهت ارزیابی فشار غیرطبیعی مغزی
تست‌های الکتروفیزیولوژیک	الکتروانسفالوگرام برای ارزیابی فعالیت‌های تشنجی

به علت سردرد شدید و علایم مرتبط با آن، بیماران میگرنی معمولاً دارای یک یا بیش از یک گزینه برای درمان سردرد حاد هستند. بیماران معمولاً به درمان علایم زودرس به محض شروع سردرد برای حداکثر اثر درمان تشویق می‌شوند. در رویکرد مراقبت‌های طبقه‌بندی شده، درمان بیماران بر پایه شدت حمله، علایم مرتبط و عدم کارایی صورت می‌پذیرد. برای مثال یک سردرد با شدت کم‌تر ممکن است با استامینوفن یا عوامل ضدالتهاب غیراستروئیدی (NSAIDs) و سردرد شدید ممکن است با Triptan تریپتان درمان گردد. مراقبت‌های طبقه‌بندی شده ارجح است زیرا به بیمار امکان درمان هدفمند سردرد را می‌دهد. درمان‌های بیش از حد در مرحله حاد ممکن است به سردرد دارویی منجر شود، بنابراین مهم است به بیمار جهت پیدا کردن یک استراتژی درمانی جهت محدود کردن داروها در مرحله حاد کمک شود. آکادمی اعصاب آمریکا (AAN) و جامعه سردرد آمریکا (AHS)، راهنمای درمانی را توصیه کرده‌اند که برپایه شواهد اثربخشی است و آخرین بار در سال ۲۰۱۵ توسط AHS به روز شده است. داروهایی که در سطح اول می‌توانند در میگرن حاد به کار روند شامل استامینوفن، دی‌هیدروارگوتامین، تری‌پتان‌ها، NSAID، بوتورفانول‌ها و داروهای ترکیبی است. در حال حاضر، هفت نوع تری‌پتان در دسترس می‌باشند: Almotriptan,

پیش‌گیری از میگرن مورد مطالعه قرار گرفته‌اند.

دستگاه‌های متعددی مورد تایید FDA نیز برای درمان حاد میگرن در دسترس می‌باشند. این دستگاه‌ها می‌توانند به عنوان گزینه خوب برای بیمارانی که منع مصرف یا تجربه قطع دارو به علت عوارض را دارند، در درمان نوع حاد مطرح شوند. این درمان‌ها با خطر اندک سردردهای دارویی همراه بوده‌اند. گزینه‌ها شامل

تحریک عصبی پوستی سوپرااوربیتال (STNS) Supraorbital Transcutaneous Neurostimulation و تحریک غیرتهاجمی عصب واگ (nVNS) Noninvasive Vagal Nerve Stimulation و تحریک مغناطیسی تک پالس مغزی Single-Pulse Transcranial Magnetic Stimulation (sTMS) و نورومدولاسیون الکتریکی از راه دور می‌باشند (جدول ۳).

جدول ۳- وسایل‌های تاییدشده جهت درمان میگرن

نوع دستگاه	دستگاه موجود و درمان موضعی	اندیکاسیون در میگرن مورد تایید FDA	مکانیسم عمل فرضی	عوارض و موارد منع مصرف
تحریک غیرتهاجمی عصب واگ (nVNS)	gammaCore Sapphire بر روی عصب واگ	درمان میگرن حاد	قطع ارتباط عصب واگ با سیستم تریژمینال و قسمت‌های پایین تر	پارستزی، سنکوپ وازوواگال، به صورت کاشتنی اندیکاسیون ندارد
تحریک مغناطیسی ترنس کرانیال single pulse	eNeura sTMS mini بر روی ناحیه پس‌سری	درمان میگرن حاد، جلوگیری از میگرن	قطع انتشار کورتیکال	خستگی و سبکی سر خفیف گذرا، به صورت کاشتنی اندیکاسیون ندارد
تحریک عصبی پوستی سوپرا اوربیتال (STNS)	Cafely بر روی عصب سوپرااوربیتال	درمان میگرن حاد، جلوگیری از میگرن	تحریک رشته‌های A-beta برای ماسکه کردن رشته‌های C پریفر	پارستزی، در خراشیدگی پوست پیشانی اندیکاسیون ندارد
نورومدولاسیون الکتریکی از راه دور (REN)	Nerivio Migra بر روی بازو	درمان میگرن حاد	تنظیم راه درد	احساس حرارت، بی حسی انگشتان دست و پا

در حالی که درمان سردرد میگرنی می‌تواند منجر به بهبود علائم همراه شود، برخی از بیماران ممکن است نیاز به درمان برای تهوع و استفراغ و نورگریزی داشته باشند. دسته‌ای از داروهای ضدتهوع (کلرپرومازین، متوکلوپرامید، پروکلرپرومازین) می‌توانند با سردرد مقابله کنند. نورگریزی می‌تواند از طریق لنزهای فیلتری FL-۴۱ درمان شود. درمان‌های مرحله حاد، او را را درمان نمی‌کنند. تجربه او را ممکن است علامت خطری باشد که درمان زودتر سردرد را توجیه کند.

درمان‌های پیش‌گیرانه میگرن

پیش‌گیری یک قسمت مهم از درمان میگرن است، اما ممکن است به آسانی هنگام تلاش برای یافتن درمان موثر در نوع حاد، نادیده گرفته شود. تقریباً ۴۰ درصد از بیماران مبتلا به میگرن نیاز به درمان پیش‌گیری دارند، اما فقط ۱۳ درصد از بیماران از داروهای پیش‌گیری‌کننده استفاده می‌کنند. درمان پیش‌گیرانه باید برای هر بیمار که حداقل سه نوبت سردرد طی یک ماه را داشته، مورد ملاحظه قرار گیرد. هدف درمان کاهش شدت سردرد، مدت و فرکانس آن است. این درمان باید موجب پیش‌گیری یا کاهش او را و سایر علائم مرتبط شود. علاوه بر این، درمان پیش‌گیرانه موثر موجب کاهش وابستگی و ایجاد سردرد دارویی می‌شود. درمان‌های متنوعی برای پیش‌گیری از میگرن به صورت off-label به کار گرفته شده‌اند اما به تازگی درمان‌های اختصاصی

میگرن در دسترس قرار گرفته است. انتخاب داروی پیش‌گیری‌کننده به مقدار زیاد تحت تاثیر شرح‌حال بیمار و عوارض همراه آن است. پزشکان ممکن است قادر باشند سایر حالات سلامتی را به طور هم‌زمان هدف قرار داده و یا اثرات جانبی آن را برای حفظ منافع بیمار به کار گیرند. درمان موفق، درمانی است که حملات میگرن را تا ۵۰ درصد در طول ۳ ماه کاهش دهد. بعضی از بیماران ممکن است به بیش از یک عامل پیش‌گیری‌کننده برای کنترل کافی سردرد نیاز داشته باشند. به بیماران توصیه می‌شود تا یک دارو را در مقدار درمانی برای زمان کافی قبل از تغییر یا اضافه کردن داروی دیگر به کار گیرند. از آنجا که حمله‌های میگرن متغیر بوده و درمان ۶-۲ ماه طول می‌کشد تا به بیش‌ترین مقدار کارآیی برسد، دوره پیشنهادی درمانی به طور معمول بین ۳-۲ ماه است. در حالی که ممکن است بیماران از منافع درمان زودتر بهره‌مند شوند، باید به آن‌ها در مورد انتظارات واقعی پاسخ درمان مشاوره داده شود.

به تازگی بیش‌تر مطالعات در زمینه پیش‌گیری میگرن روی رخدادهای میگرن متمرکز می‌باشد. راهنماهای بالینی ۲۰۱۲ AAN AHS برای پیش‌گیری از رخدادهای میگرن مستنداتی را که بر پایه طبقه‌بندی داروهای پیش‌گیرانه است، فراهم می‌آورد. سطح A درمان شامل چندین داروی ضدتهوع و بتابلوکر و هم‌چنین تریپتان می‌باشد. درمان آنتی‌آپی‌لپتیک با کارآیی ثابت‌شده شامل Sodium Valproate، Divalproex Sodium، و Topiramate است.

درمان ضد CGRP، جز اولین درمان‌های اختصاصی میگرن می‌باشد که تاییدیه برای درمان با میگرن مزمن و دوره‌ای را دریافت نموده است. این تاییدیه اهمیت زیادی در مراقبت‌های میگرن دارد. Erenumab اولین داروی تایید شده توسط FDA است. این دارو یک آنتی‌بادی مونوکلونال است که بر روی گیرنده CGRP اثر می‌کند. Fremanezumab و Galcanezumab در پیش‌گیری از میگرن تایید شده‌اند. این ۳ دارو کاهش قابل‌ملاحظه‌ای را در بروز میگرن نشان داده‌اند و با کاربرد آن‌ها بسیاری از بیماران مبتلا به میگرن تا ۵۰ درصد کاهش سردرد داشته‌اند. این درمان‌ها به خوبی قابل تحمل هستند. واکنش تزریق در محل و واکنش‌های با حساسیت‌های بالا، شایع‌ترین اثرات جانبی آن‌ها می‌باشند. این دسته از داروها از سد خونی مغزی عبور نمی‌کنند اما به جای آن روی فعالیت CGRP سایر نقاط اثرگذارند. آن‌ها به صورت تزریق زیر پوستی هر ماه یک بار استفاده می‌شوند ولی Fremanezumab می‌تواند هر ۳ ماه تجویز گردد. داروی دیگر Eptinezumab است که هنوز در کارآزمایی‌های بالینی قرار دارد، این دارو به صورت وریدی تزریق می‌شود و باعث انسداد گیرنده CGRP می‌گردد.

درمان‌های اضافی دیگری که در درمان میگرن به کار برده می‌شوند روان‌درمانی مانند درمان شناختی رفتاری و بیوفیدیک می‌باشند. مدارکی وجود دارد که استفاده از مکمل‌های مانند منیزیم، ریبوفلاوین و کوآنزیم Q10 را تایید می‌نمایند. گل سرخ هم مورد استفاده قرار گرفته است اما به علت مسمومیت‌های کبدی کم‌تر توصیه می‌گردد. انسداد عصبی عصب اکسیپیتال، شاخه سطحی تری‌ژمینال و گانگلیون اسفنوپالاتین می‌تواند موجب تسکین درد حاد و پیش‌گیری کوتاه‌مدت سردرد گردد.

انتخاب درمان برپایه شواهد و تجارب بالینی، علایم و عوارض بیمار و سازوکار عمل دارو و عوارض جانبی آن می‌باشد. وقتی که علایم او شایع‌ترین یافته اختلال میگرن باشد، درمانگر باید استفاده از ضد تهوع و یا STMS را برای پیش‌گیری مورد ملاحظه قرار دهد. اگر درمان پیش‌گیرانه اول به اندازه کافی در کنترل بیماری موثر نباشد، درمانگر باید موضوع تغییر درمان و یا اضافه کردن داروی جدید را در نظر گیرد تا در نهایت یک رژیم درمانی موثر و قابل تحمل حاصل شود.

نتیجه‌گیری

میگرن یک اختلال پیچیده و ناتوان‌کننده است که کم‌تر مورد تشخیص و درمان قرار می‌گیرد. چشم‌پزشکان باید از شکایت‌های بینایی که با علایم سردرد رخ می‌دهد آگاه باشند. چشم‌پزشکان

بتابلاکرها با بهترین شواهد اثربخشی عبارتند از Metoprolol، Propranolol، و Timolol. داروهایی با سطح B که به طور قابل ملاحظه‌ای موثر هستند شامل Venlafaxine، Amitriptyline، Atenolol و Nadolol می‌باشند. داروهای موثر سطح C درمان عبارتند از Lisinopril، Pindolol، Nebivolol، Carbamazepine، Clonidine، Guanfacine، و Cyproheptadine. برای افرادی که میگرن آن‌ها در هنگام قاعدگی رخ می‌دهد، Triptan می‌تواند برای چندین روز قبل از دوره قاعدگی برای پیش‌گیری به کار برده شود. گزینه‌های درمانی شامل Frovatriptan، Naratriptan، و Zolmitriptan می‌باشند.

از زمانی که راهنماهای بالینی منتشر شده‌اند، مطالعات نشانگر کارایی Candesartan، Memantine، Enalapril برای پیش‌گیری از میگرن می‌باشند. بسیاری از موادی که به طور معمول استفاده می‌شوند شواهد سطح بالایی ندارند و کاربرد آن‌ها بر پایه تجربه بالینی خواهد بود. حتی مواردی با شواهد خوب خلاف کارایی آن‌ها، ممکن است نقش موثری در درمان داشته باشند. برای مثال Lamotrigine داروی سطح A است که اثربخشی در میگرن بدون اورا نشان نمی‌دهد، اما استفاده از آن در میگرن با اورا موثر می‌باشد. راهنماهای بالینی، کارآزمایی‌های بالینی تصادفی اخیر برای درمان میگرن اختصاصی جدید را شامل نمی‌شود. آنتی‌بادی مونوکلونال ضد CGRP، به دنبال اثبات کارایی آن‌ها در پیش‌گیری ضایعات میگرنی توسط FDA تایید واقع شده‌اند. FDA دستگاه‌هایی را برای پیش‌گیری از میگرن دوره‌ای شامل آن‌هایی که از STNS، STMS استفاده می‌کنند، تایید کرده است. دستگاه‌های اضافی در کارآزمایی‌های بالینی ممکن است در آینده در دسترس باشند.

اگرچه درمان‌های کم‌تری برای اختلالات پیچیده‌تر میگرن مزمن مورد مطالعه و تایید قرار گرفته‌اند، این نوع سردردها نیاز به درمان پیش‌گیرانه دارند. پزشکان از درمان‌های به کار گرفته شده در میگرن دوره‌ای استفاده می‌کنند. در سال ۲۰۱۰، OnabotulinumtoxinA اولین درمان تایید شده برای پیش‌گیری از میگرن مزمن معرفی شد ولی این درمان فایده‌ای در میگرن‌های دوره‌ای نشان نداد. Atogepant یک Gepant می‌باشد که در کارآزمایی‌های بالینی برای پیش‌گیری از میگرن به کار برده شده است. از دستگاه‌های قابل استفاده در سردرد، STMS در درمان میگرن مزمن موثر بوده است. STNS و nVNS نیز در کارآزمایی‌های Open-label اثربخش بوده‌اند، با این حال مطالعات بیشتری در این زمینه لازم است.

گزینه‌های درمانی موجود آگاه نباشند و برای درمان مراجعه نکنند. بنابراین مهم است کادر پزشکی نسبت به درمان‌های اخیر میگرن آگاه باشند تا بیماران بهترین مراقبت‌های لازم را دریافت کنند.

می‌توانند نقش اساسی در تشخیص و ارجاع جهت درمان داشته باشند. هم‌چنان که دانش پاتوفیزیولوژی افزایش می‌یابد، درمان‌های اختصاصی میگرن توصیه می‌گردند تا بار ناتوانی این اختلال شایع را بکاهند. ممکن است بیماران نسبت به بسیاری از

منابع

- Burch R, Rizzoli P, Loder E. The prevalence and impact of migraine and severe headache in the United States: figures and trends from government health studies. *Headache* 2018;58:496-505.
- Dach F, Éckeli ÁL, Ferreira Kdos S, et al. Nerve block for the treatment of headaches and cranial neuralgias-a practical approach. *Headache* 2015;55(Suppl 1):59-71.
- Digre KB. More than meets the eye: the eye and migraine-what you need to know. *J Neuroophthalmol* 2018;38:237-243.
- Digre KB. What's new in the treatment of migraine. *J Neuroophthalmol* 2019;39:352-359.
- GBD 2016 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 328 diseases and injuries for 195 countries, 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet* 2017;390:1211-1259.
- Goadsby PJ. Pathophysiology of migraine. *Ann Indian Acad Neurol* 2012;15(Suppl 1):S15-S22.
- Halker Singh RB, Ailani J, Robbins MS. Neuromodulation for the acute and preventive therapy of migraine and cluster headache. *Headache* 2019;59(Suppl 2):33-49.
- Hanson LL, Ahmed Z, Katz BJ, et al. Patients with migraine have substantial reductions in measures of visual quality of life. *Headache* 2018;58:1007-1013.
- Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS). The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. *Cephalalgia* 2018;38:1-211.
- Iyengar S, Johnson KW, Ossipov MH, et al. CGRP and the trigeminal system in migraine. *Headache* 2019;59:659-681.
- Lipton RB, Bigal ME, Diamond M, et al. AMPP Advisory Group. Migraine prevalence, disease burden, and the need for preventive therapy. *Neurology* 2007;68:343-349.
- Marmura MJ, Silberstein SD, Schwedt TJ. The acute treatment of migraine in adults: the American Headache Society evidence assessment of migraine pharmacotherapies. *Headache* 2015;55:3-20.
- Moreno-Ajona D, Chan C, Villar-Martinez MD, et al. Targeting CGRP and 5-HT_{1F} receptors for the acute therapy of migraine: a literature. *Headache* 2019;59(Suppl 2):3-19.
- Rau JC, Dodick DW. Other preventive anti-migraine treatments: ACE inhibitors, ARBs, calcium channel blockers, serotonin antagonists, and NMDA receptor antagonists. *Curr Treat Options Neurol* 2019;21:17.
- Silberstein SD. Preventive migraine treatment. *Continuum* 2015;21(4 Headache):973-989.
- Silberstein SD, Holland S, Freitag F, et al. Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Headache Society. 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;78:1337-1345.
- Smith SV. Neuro-ophthalmic symptoms of primary headache disorders: why the patient with headache may present to neuro-ophthalmology. *J Neuroophthalmol* 2019;39:200-207.