

# اثر کتر استیوهای خوراکی بر شدت و عود حملات سردرد مبتلایان به سردرد میگرنی

دکتر احمد چیت‌ساز

استادیار گروه داخلی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان

مجله پزشکی هرمزگان سال یازدهم شماره سوم پاییز ۸۶ صفحات ۲۰۶-۲۰۱

## چکیده

**مقدمه:** میگرن یک اختلال عصبی-عروقی شایع است که با حملات شدید سردرد و علائم خودکار مشخص می‌شود. اوج شیوع میگرن در زنان در سنین باروری است یعنی همان سنی که خانمها از قرص‌های جلوگیری از حاملگی استفاده می‌کنند. از آنجا که مطالعات مختلف تأثیر قرص‌های جلوگیری از حاملگی بر سیر سردرد میگرن را متغیر ذکر می‌کنند، پژوهش حاضر به منظور بررسی اثرات قرص‌های پیشگیری از حاملگی بر شدت سردرد میگرن انجام گرفت.

**روش کار:** در این کارآزمایی بالینی، ۴۴ زن زیر ۴۰ سال که بر طبق معیارهای انجمن بین‌المللی سردرد (IHS) میگرن داشتند، انتخاب و شدت، مدت حملات و فراوانی عود حملات سردرد قبل و بعد از تجویز دو دوره قرص پیشگیری از حاملگی از نوع حاوی استروژن کم (LD) مقایسه گردید. داده‌ها با استفاده از آزمون کای اسکوئر، توسط نرم‌افزار SPSS مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت و  $P < 0/05$  معنی‌دار تلقی شد.

**نتایج:** در ۳۶/۳٪ موارد، شدت سردرد افزایش و در ۱۱/۴٪ موارد، کاهش یافت ( $P < 0/05$ ). در ۳۶/۸٪ موارد مدت زمان حملات افزایش و در ۱۵/۹٪ افراد کاهش نشان داد ( $P < 0/05$ ) ولی از نظر میزان عود یا فرکانس حملات سردرد این اختلاف معنی‌دار نبود.

**نتیجه‌گیری:** بنظر می‌رسد قرص‌های جلوگیری از حاملگی در بیش از یک سوم موارد باعث تشدید افزایش میگرن می‌شود.

**کلیدواژه‌ها:** ضدبارداریهای خوراکی - میگرن - سردرد

نویسنده مسئول:

دکتر احمد چیت‌ساز

بیمارستان الزهراء (س) -

دانشگاه علوم پزشکی اصفهان

اصفهان - ایران

تلفن: ۹۸۹۱۳۲۱۶۲۶۷+

پست الکترونیکی:

chitsaz@med.mui.ac.ir

دریافت مقاله: ۸۴/۶/۲۳ اصلاح نهایی: ۸۵/۵/۹ پذیرش مقاله: ۸۶/۳/۲۳

## مقدمه:

میگرن سردردی است دوره‌ای، با زمینه ارثی و فامیلی که هنگام کودکی، نوجوانی یا اوایل میانسالی شروع می‌شود و طی سالهای بعد با عودهای مکرر بروز می‌کند. میگرن شایع‌ترین نوع سردرد در تمام جوامع بشری است و ۱۵-۱۲٪ مردم جهان از میگرن رنج می‌برند (۱). سردرد میگرن معمولاً یک طرفه و ضربان‌دار است و با تهوع، استفراغ و گریز از روشنایی و صدا همراه می‌باشد (۲،۳). دو سندرم کلینیکی وابسته به میگرن وجود دارد که اولی میگرن همراه پیش درآمد یا Aura یا میگرن کلاسیک و دومی، میگرن بدون Aura

یا میگرن شایع می‌باشد. در میگرن همراه با Aura، قبل از بروز حمله سردرد علائم عصبی گذرا اغلب به صورت علائم بینایی رخ می‌دهند و پس از چند دقیقه سردرد در یک نیمه سر یا سردرد منتشر ایجاد می‌شود که همه این علائم برای ساعت‌ها تا یک یا دو روز طول می‌کشد (۴،۵). در ارتباط با پاتوفیزیولوژی میگرن، احتمالاً یک افزایش حساسیت ژنتیکی عروقی عصب سه قلو وجود دارد (۶-۹). در بیش از ۸۰٪ موارد شروع میگرن قبل از ۳۰ سالگی است (۳). در زنان، میگرن سه برابر بیشتر از مردان است به طوری که ۱۸٪ زنان مبتلا به میگرن هستند و در سنین باروری شیوع میگرن در آنها به

## روش کار:

این پژوهش به صورت کارآزمایی بالینی بر روی ۴۴ خانم مبتلا به میگرن شایع (غیر کلاسیک) که زیر ۴۰ سال سن داشتند، در کلینیک‌های سردرد وابسته به دانشگاه علوم پزشکی در شهر اصفهان انجام شد.

خانم‌هایی وارد این مطالعه شدند که بر طبق معیارهای انجمن بین‌المللی سردرد (IHS) (۲) مبتلا به سردرد میگرن بودند و به طور مرتب جهت پیگیری و درمان به کلینیک سردرد مراجعه می‌کردند و همچنین قرص‌های جلوگیری از بارداری مصرف نمی‌کردند و هیچ منع مصرفی نیز برای قرص‌های جلوگیری از بارداری نداشتند و به علاوه عوامل خطر ایجادکننده سکتته، نظیر سن بالا، چاقی، افزایش فشارخون، دیابت، سابقه فامیلی و سیگار و... را نداشتند. جهت ورود به مطالعه از بیماران رضایت کتبی گرفته شد.

به وسیله پرسشنامه اطلاعات مربوط به توصیف و محل سردرد، کیفیت سردرد (نحوه شروع، مدت حملات، شدت سردرد و فرکانس حملات سردرد) و علائم همراه (تهوع، استفراغ، گریز از نور و صدا) ثبت گردید. سپس با رضایت خود بیماران از آنها خواسته شد که برای مدت دو دوره از قرص‌های کنتراسپتیو از نوع LD که حاوی ۳۰-۳۵ میکروگرم استروژن از نوع ethinyl estradiol می‌باشد، مصرف کنند (روش مصرف همانند روش مصرف جهت جلوگیری از حاملگی بود). قبل از شروع دوره دوم درمان با قرص‌های جلوگیری از بارداری از بیماران خواسته شد که در صورت افزایش شدت سردرد یا عدم تحمل قرص‌های جلوگیری از بارداری به کلینیک سردرد مراجعه نمایند که این افراد از مطالعه خارج شدند و موارد جدید جایگزین آنها گردیدند. بعد از اتمام دوره دوم تجویز قرص‌های جلوگیری از بارداری بیماران به کلینیک سردرد مراجعه نمودند و به قسمت دوم سؤالات پرسشنامه که برای بعد از مصرف قرص‌های جلوگیری از بارداری طراحی شده بود، پاسخ دادند. جهت به حداقل رساندن فاکتورهای مخدوش‌کننده تشدید سردرد میگرن از بیماران خواسته شد که در طی مصرف قرص‌های کنتراسپتیو از گرسنگی و بی‌خوابی

حداکثر می‌رسد (۴،۵). حملات سردرد در حدود ۱۵٪ زنان مبتلا به میگرن در حوالی دوران قاعدگی رخ می‌دهد (۱۲-۱۰). با این وجود سطح استروژن و پروژسترون خون در طی دوران قاعدگی در زنان دچار میگرن یکسان با افراد طبیعی می‌باشد (۳). بنابراین تغییرات هورمونی بر روی سیر میگرن اثراتی عمیق می‌گذارند (۱۴،۱۳). مثلاً میگرن در زنان پس از اولین قاعدگی سه برابر شایع‌تر بوده و حدود ۲۵٪ خانم‌ها در سنین باروری میگرن دارند (۱۵).

تصور می‌شود میگرن پیش از قاعدگی علاوه بر پروژسترون، با قطع استرادیول نیز ارتباط داشته باشد. در طی حاملگی در ۷۵-۸۰٪ موارد حملات میگرن متوقف می‌شود (۱۷،۱۶). اگرچه با افزایش سن معمولاً شدت و تکرار حملات میگرن کم می‌گردد، در بعضی زنان یائسه عملاً میگرن شدت می‌یابد (۱۸). درمان با استروژن ممکن است به طور متناقض بروز سردرد میگرن را کاهش یا افزایش دهد (۱۹).

مطالعات مختلف نشان داده‌اند که قرص‌های جلوگیری از حاملگی اثرات متفاوتی بر روی سیر میگرن دارند به طوری که پس از شروع مصرف قرص‌های جلوگیری از حاملگی ممکن است سردردهای میگرن شروع شود یا شدت و فراوانی آن میگرن بیشتر شود. از طرف دیگر ممکن است حملات میگرن پس از شروع مصرف قرص‌های جلوگیری از حاملگی کاهش یابد (۲۲-۲۰).

مصرف قرص‌های جلوگیری از حاملگی از نوع غالباً دوز زیاد استروژن غالباً فراوانی میگرن را افزایش می‌دهد. در حالی که دوز کم استروژن معمولاً روی سیر میگرن تأثیر نداشته و حتی ممکن است موجب بهبودی میگرن گردد (۵).

این مطالعه به منظور تعیین تأثیر مصرف قرص‌های جلوگیری از حاملگی بر شدت، مدت و فراوانی سردرد زنان مبتلا به سردرد میگرن و پاسخ به این سؤال که جهت کمک به درمان سردرد آیا نیاز به قطع قرص‌های جلوگیری از حاملگی وجود دارد یا خیر، طراحی گردید.

مصرف کنتراسپتیوهای خوراکی و افزایش شدت سردرد مشاهده گردید ( $P < 0/05$ ).

#### جدول شماره ۱- مقایسه شدت سردرد در زنان مبتلا به

سردرد میگرنی قبل و بعد از مصرف کنتراسپتیوهای خوراکی

شدت سردرد	زمان		قبل از مصرف قرصها		بعد از مصرف قرصها	
	تعداد	درصد	تعداد	درصد	تعداد	درصد
شدید	۲۰	۴۵/۵	۸	۱۸/۲		
متوسط	۱۸	۴۰/۹	۳۳	۷۵		
خفیف	۶	۱۳/۶	۳	۶/۸		
جمع	۴۴	۱۰۰	۴۴	۱۰۰		

در ارتباط با تفاوت مدت زمان سردرد قبل و پس از مصرف قرص‌های کنتراسپتیو (جدول شماره ۲)، در ۴۵/۵٪ بیماران مدت زمان حملات تغییر نداشت و در ۳۶/۸٪ موارد مدت زمان حملات افزایش یافته بود و در ۱۵/۹٪ افراد مدت زمان حملات سردرد کاهش نشان داد که تفاوت معنی‌دار بود ( $P < 0/05$ ).

#### جدول شماره ۲- مقایسه مدت حملات در زنان مبتلا به

سردرد میگرنی قبل و بعد از مصرف کنتراسپتیوهای خوراکی

مدت حملات	زمان		قبل از مصرف قرصها		بعد از مصرف قرصها	
	تعداد	درصد	تعداد	درصد	تعداد	درصد
چند دقیقه تا ساعت	۳	۶/۸	۲	۴/۵		
چند ساعت	۱۳	۲۹/۶	۲۴	۵۴/۵		
یک شبانه روز	۸	۱۸/۲	۱۰	۲۲/۸		
بیش از ۲۴ ساعت	۱۷	۳۸/۶	۵	۱۱/۴		
متغیر	۳	۶/۸	۳	۶/۸		
جمع	۴۴	۱۰۰	۴۴	۱۰۰		

پژوهش فوق نشان داد که مقایسه فراوانی حملات سردرد قبل و پس از مصرف قرص‌ها در ۵۰٪ موارد بدون تغییر، در ۳۴/۱٪ موارد افزایش و در ۱۵/۹٪ موارد کاهش یافته بود که اختلاف معنی‌دار نبود (جدول شماره ۳).

در این مطالعه پس از مصرف قرص‌ها تنها در یک بیمار پارستزی صورت و لب‌ها رخ داد که به عنوان پیش درآمد سردرد نوع کلاسیک تلقی گردید.

اجتناب ورزش، حتی‌الامکان فعالیت روزانه متعادل داشته باشند و از مصرف رژیم‌های غذایی حاوی تیرامین (شکلات‌های حاوی کاکائو، پنیر، پیاز خام، سوسیس، کالباس، پیتزا و...) پرهیز نمایند و در صورتی که در طی دو دوره مصرف قرص‌های کنتراسپتیو دچار استرس و اضطراب و یا افسردگی شدید شدند، در هنگام پاسخ به قسمت دوم سئوالات پرسشنامه اطلاع دهند. از آنجا که بیماران شدت سردرد را متفاوت بیان می‌کنند و شدت سردرد یک نشانه است و بسته به روحیات، شخصیت و مقاومت بیماران نسبت به درد متفاوت بیان می‌شود، برای رفع مشکل مخدوش شدن مطالعه، طبقه بندی شدت سردرد برای بیماران توضیح داده شد. شدت سردرد طبق تعریف و قرارداد به صورت زیر در پرسشنامه بررسی گردید:

الف - خفیف: مانع انجام فعالیت‌های روزانه نمی‌شود.

ب - متوسط: مانع انجام کار روزانه می‌شود ولی کارهای شخصی را انجام می‌دهد.

ج - شدید: شخص قادر به انجام هیچگونه فعالیتی نمی‌باشد.

مدت زمان سردرد در حملات، قبل و بعد از مصرف قرص‌های جلوگیری از بارداری در گزینه‌های چند دقیقه تا ساعت، چند ساعت، یک شبانه روز، بیش از ۲۴ ساعت و متغیر بررسی شد. میزان عود حملات در گزینه‌های بیش از یک بار در هفته، ۴-۱ بار در ماه، کمتر از یک بار، دو ماه و متغیر ارزیابی گردید. سپس شدت سردرد، مدت زمان و تعداد حملات سردرد قبل و بعد از مصرف قرص‌های کنتراسپتیو با یکدیگر مقایسه و اطلاعات به دست آمده توسط آزمون آماری مجذور کای و با نرم‌افزار SPSS مورد تجزیه و تحلیل آماری قرار گرفت.

#### نتایج:

در ۵۲/۳٪ موارد شدت سردرد تغییر نکرد، در ۳۶/۳٪ موارد شدت سردرد افزایش یافت و در ۱۱/۴٪ موارد شدت سردرد کاهش یافت (جدول شماره ۱) رابطه معنی‌داری بین

در پژوهش حاضر در بیش از نیمی از بیماران شدت سردرد تغییر نکرد و در موارد باقی‌مانده در بیش از سه چهارم موارد سردرد افزایش شدت پیدا نمود و در یک چهارم باقی مانده از شدت سردرد کاسته شد و با اختلاف اندکی مدت زمان حملات سردرد نیز تقریباً از همین الگو پیروی نمود ولی فراوانی حملات رابطه معنی‌داری را نشان نداد. Kudrow اثر کنتراسپتیوهای خوراکی را بر الگوی سردرد میگرن خانم‌ها غیرقابل پیش‌بینی ذکر کرده (۱۹) و نشان داد که در ۳۹٪ موارد سردرد میگرن شدیدتر می‌شود، در ۴٪ موارد بهبود می‌یابد، در ۳۹٪ موارد بدون تغییر می‌ماند و در ۱۸٪ موارد سردرد میگرن ابتدا در طول زمان مصرف قرص‌های جلوگیری از بارداری شروع شده است.

مطالعه Becker شروع کنتراسپتیوهای خوراکی در زنان مبتلا به سردرد میگرنی را احتمالی برای بدتر شدن میگرن و تغییر در الگوی حملات سردرد ذکر کرده است. در این مطالعه همچنین ذکر شده که بسیاری از زنان میگرنی مصرف‌کننده جلوگیری از قرص‌های بارداری هیچگونه تغییری در مشخصات میگرن خود را تجزیه نمی‌کنند و تعداد کمی هم بهبودی نشان می‌دهند (۲۵).

این که چرا در بعضی موارد با مصرف قرص‌های ضدبارداری خوراکی سردرد بدتر شده و در موارد کمتری بهبود می‌یابد شاید بتوان گفت یکی از علل آن افزایش حساسیت ژنتیکی مغز و مکانیسم عروقی - عصب سه‌قلوی trigemino-vascular به اثرات استروژن‌هاست، زیرا استروژن‌ها تمایل به افزایش تحریک‌پذیری مغز و ایجاد تغییر در خلق و خو دارند. احتمالاً این ارتباط بتواند توجیه‌کننده نتیجه تحقیقی که در آن در دوره ماهیانه به جای قرص‌های جلوگیری از حاملگی خوراکی از دارونما استفاده شد و نتیجه آن عدم تغییر در شدت میگرن بود، باشد. ولی این که چرا در حاملگی با وجود این که با افزایش بالایی در مقدار استروژن روبرو هستیم میگرن تا حدود زیادی بهبود می‌یابد و یا این که چرا بعد از یائسگی علی‌رغم این که با تأثیر دو گانه کمبود استروژن مواجه می‌باشیم در عضی

جدول شماره ۴ نشان‌دهنده ارتباط معنی‌دار بین سن شروع حملات میگرن با تغییر شدت سردرد است ( $P < 0.05$ ).

جدول شماره ۳- مقایسه فراوانی حملات سردرد در زنان مبتلا به سردرد میگرنی قبل و بعد از مصرف کنتراسپتیوهای خوراکی

فرکانس حملات	زمان		بعد از مصرف قرصها		قبل از مصرف قرصها	
	تعداد	درصد	تعداد	درصد	تعداد	درصد
بیش از یک بار در هفته	۲۸	۶۳/۶	۲۱	۴۷/۷		
۱-۴ بار در ماه	۷	۱۵/۹	۸	۱۸/۲		
کمتر از یکبار در ماه	۶	۱۳/۷	۱۲	۲۷/۳		
متغیر	۳	۶/۸	۳	۶/۸		
جمع	۴۴	۱۰۰	۴۴	۱۰۰		

جدول شماره ۴- درصد مقایسه‌ای تأثیر کنتراسپتیوهای خوراکی بر شدت سردرد زنان مبتلا به سردرد میگرنی بر اساس سن شروع حملات در بیماران

سن شروع اثر بر شدت سردرد	سن شروع		
	۱۰-۲۰	۲۱-۳۰	۳۱-۴۰
تأثیر نداشته	۵۰٪	۴۴٪	۲۳٪
تأثیر داشته	۵۰٪	۵۶٪	۶۷٪
جمع	۱۰۰٪	۱۰۰٪	۱۰۰٪

### بحث و نتیجه‌گیری:

پژوهش‌های متعدد حاکی از آن است که تأثیر کنتراسپتیوهای خوراکی بر سیر و مشخصات سردرد میگرن متفاوت و کاملاً متغیر است. یعنی میگرن ممکن است ابتدا متعاقب مصرف قرص‌های جلوگیری از حاملگی آغاز شود و پس از استفاده از قرص‌های جلوگیری از حاملگی فراوانی و شدت آن افزایش یا کاهش یابد و یا این که به همان شدت باقی بماند (۲۳، ۲۴).

Heleno Massiou نشان داد که با مصرف قرص‌های جلوگیری از حاملگی توسط خانم‌های مبتلا به میگرن در ۱۸ تا ۵۰٪ موارد افزایش فراوانی یا شدت سردرد رخ می‌دهد (۱۲) در حالی که مطالعه دیگری نشان داد که زنان مبتلا به میگرن با مصرف قرص‌های جلوگیری از بارداری سردردشان بهبود می‌یابد و یا هیچ تغییری در مشخصات سردردشان ایجاد نمی‌شود (۱۵).

موارد میگرن شدیدتر می‌شود سئوالاتی هستند که ردکننده نظریه فوق می‌باشند.

## References

## منابع

1. Neil H. Migraine and other headaches. In: Lewis P. Rowland Lp. Merritt's Neurology. 11<sup>th</sup> ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2005:983-985.
2. Boos CH, David K. Headache and other craniofacial pain. In: Bradly WG. Neurology in clinical practice. 4<sup>th</sup> ed. Philadelphia: Butterworth Heinemann; 2004:2072-2090.
3. Allan H. Headache and other craniofacial pains. In: Maurice V, Allan H. Principles of Neurology. 7<sup>th</sup> ed. New York: McGraw-Hill; 2001:176-185.
4. Jesolesen. The migraine. In: Kesoleson PT. The headaches. 2<sup>nd</sup> ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2004:338-457.
5. Ninan TM. Migraine. In: Evans RW, Ninan TM. Handbook of Headache. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2000:23-25.
6. Silbersteins SD, Lipton R, Dalessio D. Wolff's Headache. 7<sup>th</sup> ed. Oxford, UK: Oxford University Press; 2001.
7. Pietroban D. Striessing J. Neurological disease: Neurobiology of migraine. *Nat Rev Neurosci*. 2003; 4:386-398.
8. Silberstein SD. Migraine. *Lancet*. 2004, 363:381-391.
9. Silberstein SD, Lipton RD, Goads PJ. Headache in clinical practice. 2<sup>nd</sup> ed. London: Taylor & Francies, 2002.
10. MacGregor EA. Menstrual migraine: Towards definition. *Cephalgia*. 1996;16:11-26.
11. Mannix LK, Calhoun AH. Menstrual migraine: Curr Treat options. *Neurology*. 1998;50:1428-1432.
12. Silberstein SD. Hormone-related headache. *Med Clin North Am*. 2001;85:1017-1035.
13. Moope KL. Headache associated with hormonal fluctuation. In: Gilman, Goldstein GW, Waxman SG. Neurobase. San Diego: Arbr; 2000.
14. De Lignieres B, Vinceens M, Mauvais-Jarvisp. Prevention of menstrual migraine by precutaneous estradiol. *Med J*. 1986;293:154.
15. Mc Gregor EA. Menstruation, Sex hormones and migraine. *Neurol Clin*. 1997;15:125-141.
16. Sances G, Granella F, Wappl RE. Course of migraine during pregnancy and postpartum: a prospective study. *Cephalgia*. 2003;23:197-205.
17. Scharff L, Marcus D, Turk DC. Headache during pregnancy and in the postpartum: a prospective study. *Headache*. 1997;37:203-221.
18. Silberstein SD, Merriam GR. Sex hormones and headache. In: Goadsby PJ, Silberstein SD. Headache. Boston: Butter worth-Heineman; 1997:143-176.
19. Kudrow L. The relationship of headache frequency to hormone use in migraine. *Headache*. 1997;15:35-40.
20. Welch KM, Darnley D, Simkins RT. The role of estrogen in migraine: A review and hypothesis. *Cephalgic*. 1984;4:227-236.
21. Petitti DB. Ischemic stroke and use of estrogen and estrogen/progestogen as hormone replacement therapy. *Stroke*. 1998;29:23-28.
22. Becker WJ. Migraine and oral contraceptives. *Can J Neurol Sci*. 1997;24:16-21.

23. Becker WK. Use of oral contraceptives in patients with migraine. *Neurology*. 1999;53:19-25.
24. Silberstein SD, Merriam GR. Estrogens, Progestin and headache. *Neurology*. 1991;41:786-793.
25. Becker WJ. Migraine and oral contraceptives. *Can J Neurology*. 1997;27(1):16-21.