

The Efficacy of Oral Magnesium in Reducing Headache Frequency and Intensity

Manhal Nabeel Yousseef*

(Received 20 / 2 / 2022. Accepted 5 / 6 / 2022)

□ ABSTRACT □

Primary headache is a common neurological disorder adversely affecting quality of life and productivity, underscoring the need for safe and effective preventive treatments. This randomized, single-blind, placebo-controlled clinical trial evaluated the efficacy of oral magnesium supplements at doses of 200, 400, and 600 mg in reducing headache frequency, intensity, and duration among 32 patients. The intervention lasted eight weeks following a two-week baseline period, during which analgesic use was prohibited. Results demonstrated a statistically significant reduction (~50%) in headache frequency in the 400 mg and 600 mg groups after four weeks, accompanied by notable improvements in pain severity and duration, with sustained effects through the study period. The 600 mg dose was associated with a slight increase in gastrointestinal side effects, while the 400 mg dose offered a more optimal balance of efficacy and tolerability. These findings suggest that daily oral magnesium supplementation at 400 mg is a safe and effective preventive option for primary headache, warranting further larger and longer-term studies to confirm these results.

Keywords : Traditional headache, Magnesium supplements, Dose-response, Headache, Clinical trial

* Assistant Professor, Faculty of Pharmacy, Al Andalus University, Tartus, Syria.

myousseef@yahoo.com

دراسة أهمية استخدام متممات المغنيزيوم في تخفيف الصداع التقليدي

الدكتور منهل نبيل يوسف*

(تاريخ الإيداع 20 / 2 / 2022. قُبِلَ للنشر في 5 / 6 / 2022)

□ ملخص □

يُعدّ الصداع التقليدي من المشكلات الصحية الشائعة التي تؤثر سلباً على جودة الحياة والإنتاجية، مما يستدعي البحث عن علاجات وقائية آمنة وفعالة. هدفت هذه الدراسة إلى تقييم تأثير المتممات الفموية من المغنيزيوم بجرعات مختلفة (200، 400، 600 مغ) في تقليل تكرار نوبات الصداع وشدتها ومدتها، مقارنةً بدواء وهمي، في تجربة سريرية عشوائية وحيدة التعمية شملت 32 مريضاً. استمرت الدراسة لمدة ثمانية أسابيع بعد فترة خط أساس مدتها أسبوعان، مع منع استخدام المسكنات طوال فترة المتابعة. أظهرت النتائج انخفاضاً ذا دلالة إحصائية في تكرار نوبات الصداع بنسبة تقارب 50% في مجموعتي 400 و 600 مغ بعد أربعة أسابيع، مع تحسن ملحوظ في شدة الألم ومدة النوبات واستمرار الفعالية حتى نهاية فترة المتابعة. ارتبطت جرعة 600 مغ بزيادة طفيفة في الأعراض الهضمية، بينما أظهر استخدام جرعة 400 مغ توازناً بين الفعالية والتحمل. تشير هذه النتائج إلى إمكانية اعتماد المتممات الفموية من المغنيزيوم بجرعة 400 مغ يومياً كخيار وقائي آمن وفعال للصداع التقليدي، مع الحاجة لدراسات أكبر وأطول مدة لتأكيد هذه النتائج.

الكلمات المفتاحية: الصداع التقليدي، متممات المغنيزيوم، الجرعة والاستجابة، الصداع، تجربة سريرية.

* مدرس ، كلية الصيدلة، جامعة الأندلس، طرطوس، سورية.

مقدمة:

يُعدّ الصداع من أكثر الأعراض العصبية شيوعاً عالمياً، حيث تشير البيانات الوبائية إلى أن نسبة كبيرة من البالغين يعانون من نوبات صداع متكررة سنوياً، مما ينعكس سلباً على الأداء الوظيفي وجودة الحياة، ويشكل عبئاً صحياً واقتصادياً ملموساً [1,2]. ينقسم الصداع إلى نوعين رئيسيين: صداع أولي، يشمل الصداع النصفي والصداع التوترى والصداع العنقودي، وصداع ثانوي يرتبط بأمراض أو اضطرابات أخرى [3]. ويطلق على ما يسمّى أحياناً بـ "الصداع التقليدي" في بعض المراجع، الصداع الأولي غير المعقد، الذي يعتبر النمط الأكثر شيوعاً من الصداع الأولي، ويشمل غالباً الصداع التوترى والصداع النصفي الخفيف أو المعتدل دون سمات معقدة. ويصنف هذا النوع من الصداع وفق التصنيف الدولي للأمراض العصبية الصداعية (ICDH-3) الصادر عن جمعية الصداع الدولية الذي يفرّق بدقة بين أنواع الصداع الأولي بناءً على معايير تشخيصية محددة، مع التركيز على الصداع التوترى والصداع النصفي البسيط. يتميز هذا النوع بحدوث نوبات متكررة تؤثر بشكل مباشر على النشاط اليومي، ويُقدّر أنه يمثل أكثر من 80% من حالات الصداع التي يراجع بسببها المرضى في الرعاية الأولية [4]. تشمل طرق العلاج التقليدية للصداع استخدام المسكنات غير الستيرويدية، مضادات الالتهاب، أدوية موجهة للنواقل العصبية مثل التريبتانات، بالإضافة إلى أدوية وقائية مثل حاصرات بيتا ومضادات الاكتئاب [5-9]. ومع ذلك، فإن هذه الخيارات قد تكون محدودة الفعالية لدى بعض المرضى، أو مصحوبة بآثار جانبية، بالإضافة إلى مخاطر الإفراط في استخدام المسكنات وغيرها من هذه الأدوية [10,11]. وقد أدى ذلك إلى زيادة الاهتمام بالأساليب التكميلية والوقائية، لا سيما المتممات الغذائية، نظراً لما تتمتع به من أمان نسبي وندرة في ظهور الآثار الجانبية مع الاستخدام طويل الأمد [12,13]. يُعدّ المغنيزيوم أحد المعادن الأساسية في الجسم، ويشارك في أكثر من 300 تفاعل إنزيمي، بما في ذلك إنتاج الطاقة، ونقل الإشارات العصبية، وتنظيم التوتر الوعائي الدماغي [14,15]. وقد ربطت عدة دراسات نقص المغنيزيوم بزيادة الاستثارة العصبية، وفرط تحفيز مستقبلات N-methyl-D-aspartate (NMDA)، واضطرابات في التنظيم الوعائي، بالإضافة إلى التهاب عصبي متزايد، وهي جميعها آليات يُعتقد أنها تسهم في نشوء نوبات الصداع [16-18]. وتشير بعض الدراسات السريرية إلى أن متممات المغنيزيوم، سواء عن طريق الفم أو بالتسريب الوريدي، قد تقلل من تكرار الصداع وشدته، خاصة في حالات الصداع النصفي [19,20]. غير أن البيانات المتعلقة بالجرعات الأمثل والفروق في الاستجابة تبعاً للجرعة ما تزال محدودة، لا سيما فيما يتعلق بالصداع التقليدي.

بناءً على ذلك، تهدف هذه الدراسة العشوائية، وحيدة التعمية، المضبوطة بالدواء الوهمي، إلى تقييم فعالية المغنيزيوم الفموي بجرعات مختلفة في تقليل تكرار الصداع التقليدي، شدته، ومدة النوبات، مع السعي لتحديد الجرعة الأكثر ملاءمة من حيث التوازن بين الفعالية والتحمل.

مواد البحث وطرقه

تصميم التجربة

أُجريت هذه الدراسة كتحربة سريرية عشوائية، وحيدة التعمية، مضبوطة بالعلاج الوهمي (Placebo-controlled)، بهدف تقييم فعالية متممات المغنيزيوم الفموية في تقليل تكرار شدة ومدة الصداع التقليدي، فضلاً عن دراسة العلاقة بين الجرعة والاستجابة العلاجية.

المشاركون

تكونت العينة النهائية من 32 مريضاً راجعوا عيادة أمراض داخلية وقلبية بشكوى صداع متكرر. تم استبعاد جميع المرضى الذين ظهرت لديهم دلالات على أسباب قلبية أو عضوية للصداع، بناءً على الفحوص السريرية والتصويرية الروتينية المعتمدة.

توزيع المجموعات والتدخل

تم توزيع المشاركين عشوائياً بالتساوي على أربع مجموعات: المجموعة (1) مكمل فموي من سترات المغنيزيوم بجرعة 200 مغ يومياً، المجموعة (2): جرعة 400 مغ يومياً، المجموعة (3): جرعة 600 مغ يومياً، المجموعة (4): دواء وهمي مطابق في اللون والشكل. تناول جميع المشاركين الجرعة مرة واحدة يومياً بعد الطعام، على مدار فترة الدراسة الفعلية التي استمرت 8 أسابيع، تلت فترة خط أساس مدتها أسبوعان.

إجراءات الدراسة

لم يتلقَّ المشاركون خلال فترة خط الأساس أي علاج أو مسكنات، وذلك لضمان تسجيل بيانات مرجعية دقيقة وخالية من تأثير الأدوية. أيضاً، خلال فترة الدراسة كاملة، مُنِع استخدام أي مسكنات أو أدوية وقائية للصداع لتجنب التأثيرات المركبة على النتائج.

جرى تزويد جميع المشاركين بدفتر يومي لتسجيل معلومات تفصيلية عن كل نوبة صداع، والتي اشتملت على: وجود الصداع (نعم/لا)، عدد النوبات اليومية، مدة النوبة (بالدقائق أو الساعات)، وشدة الألم باستخدام مقياس رقمي من 1 (ألم خفيف جداً) إلى 10 (أشد ألم ممكن).

تم جمع دفاتر التسجيل أسبوعياً، مع إجراء مقابلات مختصرة للتحقق من دقة وتكامل البيانات، إضافة إلى رصد وتوثيق أي أعراض جانبية، خاصة المتعلقة بالجهاز الهضمي، مع تسجيل أسباب أي انسحاب من الدراسة. حافظت الدراسة على تعمية المشاركين فقط (تعمية أحادية)، في حين كان الباحثون على علم بالجرعات لأغراض المراقبة والمتابعة.

التحليل الإحصائي

تم إدخال البيانات وتحليلها باستخدام SPSS v.25. تم التعبير عن المتغيرات الكمية (مثل عدد النوبات، مدتها، شدتها) بالمتوسط الحسابي $\pm$ الانحراف المعياري، كما تم حساب التغير من خط الأساس لكل متغير إما كنسبة مئوية للتحسن (Change%) أو كفرق متوسط (Mean difference) بين القياسين قبل وبعد التدخل. عُبر عن المتغيرات النوعية (مثل وجود الصداع) بالتكرارات والنسب المئوية. للمقارنة بين القياسات قبل وبعد التدخل داخل كل مجموعة استخدم اختبار t للعينات المترابطة، وللمقارنة بين المجموعات استخدم تحليل التباين الأحادي (One-way ANOVA) متبوعاً باختبار Bonferroni للمقارنات البعدية لضبط مستوى الدلالة الإحصائية عند إجراء مقارنات متعددة. اعتُبر مستوى الدلالة الإحصائية $p < 0.05$ مؤشراً على وجود فرق معنوي.

النتائج والمناقشة:

النتائج:

خلال فترة خط الأساس التي سبقت التدخل، لم تُسجل فروق معنوية في متوسط تكرار نوبات الصداع بين المجموعات الأربع، إذ تراوح المتوسط بين 6.3 و 6.6 نوبات أسبوعياً ($p > 0.05$)، مما يؤكد تساوي المجموعات في بداية الدراسة. بعد مرور أربعة أسابيع من بدء التدخل، لوحظ انخفاض واضح وذو دلالة إحصائية في تكرار نوبات الصداع لدى المجموعتين اللتين تلقتا 400 مغ أو 600 مغ مغنزيوم، حيث انخفض المتوسط إلى نحو 3.4 و 3.7 نوبات أسبوعياً على التوالي (الجدول 1)، أي ما يعادل انخفاضاً يقارب 48-49% مقارنة بخط الأساس ($p < 0.05$) (الشكل 1). في المقابل، أظهرت مجموعة 200 مغ تحسناً طفيفاً إلى 5.5 نوبات أسبوعياً، ولكن الفرق لم يكن ذا دلالة إحصائية مقارنة بمجموعة الدواء الوهمي التي سجلت 6.0 نوبات أسبوعياً ($p > 0.05$). بالنسبة لشدة الصداع، أظهرت مجموعات المغنزيوم الثلاث انخفاضاً ملحوظاً في متوسط درجة الألم على المقياس العددي (النطاق 1-10)، حيث سجلت مجموعة 600 مغ أكبر انخفاض (من 6.6 إلى 4.8)، تلتها مجموعة 400 مغ (من 6.4 إلى 5.0)، مقارنة بتغير طفيف وغير معنوي في مجموعة الدواء الوهمي (من 7.0 إلى 6.9) (الجدول 2). تخفيض شدة الألم في جرعتي 400 و 600 مغ كان ذو دلالة إحصائية ($p < 0.05$). كما تراجعت مدة نوبات الصداع تدريجياً في مجموعات المغنزيوم، حيث انخفض متوسطها من حوالي 3.0 ساعات إلى 1.5 و 1.4 ساعة في مجموعتي 400 و 600 مغ على التوالي، مقارنة بزيادة طفيفة في مجموعة الدواء الوهمي (3.0 إلى 3.1 ساعات) (الجدول 2)، وهو اختلاف ذو دلالة إحصائية في المجموعتين الفعاليتين ($p < 0.05$). أظهر تحليل العلاقة بين الجرعة والاستجابة (Dose-response) أن الفعالية تبدأ بشكل واضح من جرعة 400 مغ يومياً، إذ كانت هذه الجرعة هي الحد الأدنى الذي حقق تحسناً ذا دلالة إحصائية مقارنة بالدواء الوهمي. في المقابل، لم تُسجل فوائد إضافية معنوية عند زيادة الجرعة إلى 600 مغ، رغم ميل المؤشرات إلى تحسن طفيف إضافي. خلال فترة المتابعة الممتدة من الأسبوع الخامس وحتى الأسبوع الثامن، استمر الانخفاض في تكرار نوبات الصداع لدى مجموعتي 400 و 600 مغ، حيث سجلت المتوسطات 3.2 و 3.1 نوبات أسبوعياً على التوالي، مع الحفاظ على مستويات منخفضة من شدة الألم ومدة النوبات، مما يشير إلى استمرارية التأثير العلاجي على المدى المتوسط. بالمقابل، لوحظ استقرار أو زيادة طفيفة في متوسط عدد النوبات وشدة الألم ومدة النوبات في مجموعتي 200 مغ والدواء الوهمي (الجدول 1).

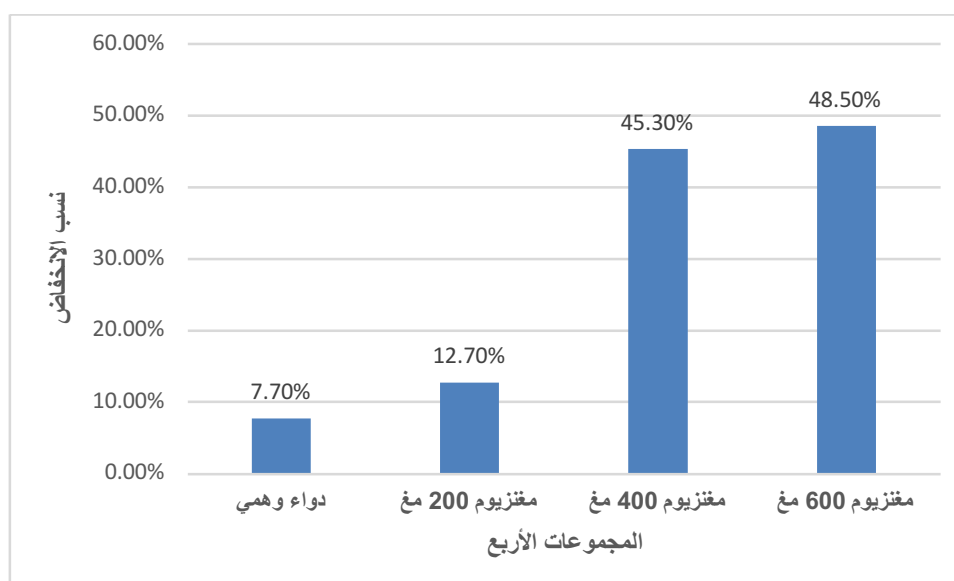
الجدول 1. تأثير تناول المغنيزيوم على عدد نوبات الصداع في المجموعات الأربعة

(مغنيزيوم 200، 400، 600 مغ، دواء وهمي) في الأسبوع الرابع وخلال الأسابيع من 5-8 (متوسط $\pm$ انحراف معياري)

المجموعة	نوبات صداع (خط الأساس)	نوبات صداع (الأسبوع 4)	نوبات صداع (الأسابيع 5-8)
دواء وهمي	6.5 ± 0.4	6.0 ± 0.5	6.2 ± 0.6
مغنيزيوم 200 مغ	6.3 ± 0.5	5.5 ± 0.6	5.6 ± 0.7
مغنيزيوم 400 مغ	6.4 ± 0.3	3.5 ± 0.4 *	3.2 ± 0.5 *
مغنيزيوم 600 مغ	6.6 ± 0.4	3.4 ± 0.3 *	3.1 ± 0.4 *

* $p < 0.05$ مقارنة بمجموعة الدواء الوهمي (One-way ANOVA مع مقارنات Bonferroni)

من ناحية الأمان والتحمل، ارتبطت جرعة 600 مغ بنسبة أعلى من الأعراض الجانبية، خصوصاً الاضطرابات الهضمية مثل الإسهال والغثيان، حيث أبلغ 3 من أصل 8 مشاركين في هذه المجموعة عن أعراض وانسحبوا من الدراسة بعد الأسبوع السادس. لم تُسجل انسحابات في المجموعات الأخرى، وكانت الأعراض الهضمية فيها خفيفة ولم تؤثر على الالتزام بالعلاج.



الشكل 1. النسبة المئوية لانخفاض عدد نوبات الصداع في المجموعات الأربعة (مغنيزيوم 200، 400، 600 مغ، دواء وهمي)

الجدول 2. تأثير تناول المغنيزيوم على شدة الألم ومدة النوبة في المجموعات الأربعة (مغنيزيوم 200، 400، 600 مغ، دواء وهمي) (متوسط $\pm$ انحراف معياري)

المجموعة	شدة الألم (1-10)	مدة النوبة (ساعات)
دواء وهمي	7.0 ± 0.8	3.0 ± 0.3
مغنيزيوم 200 مغ	6.5 ± 0.7	2.8 ± 0.4
مغنيزيوم 400 مغ	$5.0 \pm 0.6^*$	$1.5 \pm 0.3^*$
مغنيزيوم 600 مغ	$4.8 \pm 0.5^*$	$1.4 \pm 0.2^*$

المناقشة:

تُظهر نتائج هذه التجربة العشوائية وحيدة التعمية والمضبوطة بدواء وهمي أن المغنيزيوم الفموي يُحدث تحسناً ذا دلالة إحصائية في مؤشرات الصداع، بما في ذلك التكرار، الشدة، والمدة، بدءاً من جرعة 400 مغ يومياً، مع استمرار التأثير الإيجابي حتى الأسبوع الثامن في مجموعتي 400 و 600 مغ. تتوافق هذه المعطيات مع الفرضيات البيولوجية التي تربط نقص المغنيزيوم بفرط الاستثارة العصبية، وتنشيط مستقبلات NMDA، والاختلال الوظيفي للتروية الدماغية، بالإضافة إلى التهاب العصب، وجميعها آليات يعتقد أنها تلعب دوراً رئيسياً في الفيزيولوجيا المرضية للصداع الأولي، خاصة الصداع النصفي والصداع التوترى [3,9,16,18]. تتسق نتائج هذه الدراسة مع الأدلة السريرية المتراكمة التي أثبتت فاعلية المغنيزيوم، سواء عن طريق الوريد في الهجمات الحادة، أو عن طريق الفم كعلاج وقائي، في خفض معدل النوبات وشدتها [17,19-21]. على سبيل المثال، أظهرت دراسة سابقة أن المغنيزيوم الفموي يقلل بشكل ملحوظ تواتر نوبات الصداع النصفي ضمن تصميم مزدوج التعمية ومضبوط بالدواء الوهمي (20). وبالمثل، أثبتت دراسة أخرى انخفاضاً ذا دلالة إحصائية في تكرار نوبات الصداع النصفي لدى المرضى الذين عولجوا بالمغنيزيوم [17,21]. وتدعم هذه النتائج تحليل تلوي أظهر أثراً مفيداً لكلتا طريقتي الإعطاء (الوردي والفموي) في خفض شدة وتواتر الصداع، مع التنويه لتباين المنهجيات بين الدراسات المشمولة [15]. في حين كانت غالبية الأدلة تركز على الصداع النصفي، فإن نتائجنا تعزز إمكانية تعميم الفائدة لتشمل «الصداع التقليدي» (الأولي غير المعقد) موحية بأن تأثير المغنيزيوم ليس حكراً على نمط سريري واحد، بل يرتبط بآليات مشتركة في فرط الاستثارة العصبية واعتلال التروية الدماغية الدقيقة [9,16,18,22]. أما فيما يخص علاقة الجرعة-الاستجابة، تُظهر بيانات الدراسة أن التحسن يصبح واضحاً بدءاً من 400 مغ يومياً، فيما لا تقدم زيادة الجرعة إلى 600 مغ فوائد معنوية إضافية تُذكر، رغم ميل المؤشرات نحو تحسن طفيف. يمكن تفسير ذلك بوصول التأثير البيولوجي للمغنيزيوم إلى مستوى التشبع عند الجرعة 400 مغ، مما يقلل من احتمالية زيادة الفائدة مع رفع الجرعة، فضلاً عن احتمالية زيادة الإطراح الكلوي للمغنيزيوم عند الجرعات الأعلى، مما يحد من تراكمه الفعلي في الأنسجة المستهدفة [23,24]. هذه الملاحظة متسقة مع ما ورد في أدبيات أقدم أشارت إلى وجود «هضبة» تأثير عند مقادير متوسطة، مقابل ارتفاع نسبي في الأعراض الهضمية مع الجرعات الأعلى [13,20,25,26]. الاستمرار في انخفاض تكرار نوبات الصداع خلال الأسابيع 5-8 في مجموعتي 400 و 600 مغ

يقترح أثراً وقائياً ممتداً قصير الأمد حتى بعد الأسابيع الأولى من العلاج، وهو ما يدعم فكرة المغنيزيوم كخيار وقائي آمن وفعال مقارنةً بخيارات دوائية تقليدية قد تصاحبها آثار جانبية أو مخاطر الإفراط الدوائي [10-12,26]. أما بخصوص السلامة والتحمل، فقد تركزت الأعراض الجانبية، وغالبها هضمي، في مجموعة 600 مع، حيث انسحب 3 مشاركين بسبب هذه الأعراض، مما يتوافق مع الدراسات السابقة التي أشارت إلى ارتباط الأعراض بملح سترات المغنيزيوم وجرعة المغنيزيوم العنصري ووقت تناوله [13,14,17,25]. بالتالي، تعزز هذه الملاحظات توصية عملية ببدء الوقاية بجرعة 400 مغ يومياً لتحقيق توازن مثالي بين الفعالية والتحمل، مع إمكانية تعديل الجرعة لاحقاً حسب الاستجابة وتحمل المريض. تتناسب نتائج هذه الدراسة أيضاً مع بيانات وبائية تربط نقص المغنيزيوم بزيادة عبء الصداع على مستوى السكان، مما يدعم أهمية التدخلات الوقائية التغذوية للفئات المعرضة [1,2,25,27]. وتجدر الإشارة إلى أن هذه الدراسة استخدمت سترات المغنيزيوم، وهي ملح يتميز بامتصاص أفضل نسبياً مقارنةً بأملاح أخرى مثل أكسيد المغنيزيوم، مما قد يفسر بعض التباين في النتائج عند مقارنتها بدراسات استخدمت أملاحاً مختلفة [22-24].

تتمثل نقاط القوة في تصميم الدراسة في العشوائية، الاستخدام المضبوط للدواء الوهمي، والحظر الكامل للمسكنات أثناء فترة المتابعة، بالإضافة إلى التسجيل اليومي المفصل لدورات الصداع، مما ساعد في تقليل التحيزات المتعلقة بالذاكرة. على الرغم من ذلك، هناك عدة محددات تشوب الدراسة: حجم العينة المتوسط الذي قد يحد من قدرة التحليل الفرعي حسب الجنس، العمر، أو نمط الصداع، فترة متابعة قصيرة لا تسمح بتقييم الاستمرارية طويلة الأمد للتأثير، واعتماد التصميم وحيد التعمية الذي قد يترك مجالاً لانحياز الباحثين. بالإضافة إلى ذلك، الاكتفاء بالسجلات الذاتية للصداع يعرض البيانات لخطر تحيز الاستدعاء، رغم الحد منه باستخدام التسجيل اليومي والمتابعة الأسبوعية. عملياً، تشير النتائج إلى أن المغنيزيوم الفموي بجرعة 400 مغ/يوم يمكن أن يُعد خياراً وقائياً معقولاً للبالغين ذوي نوبات صداع متكررة، خاصةً لدى من يفضلون المقاربات التغذوية أو لديهم موانع تجاه بعض العلاجات الدوائية التقليدية. وتظل الحاجة قائمة لإجراء دراسات مستقبلية واسعة النطاق ذات تصميم مزدوج التعمية، تشمل مقارنة بين أملاح مختلفة من المغنيزيوم، وتحليل طبقي حسب نوع الصداع والحالة الغذائية الأساسية، مع إدماج مؤشرات حيوية مثل تركيز المغنيزيوم داخل الكريات الحمراء لتعميق فهم علاقة الجرعة بالاستجابة العلاجية.

الخاتمة :

تُبرز نتائج هذه الدراسة أن المكملات الفموية من المغنيزيوم، وبجرعة 400 ملغ يومياً، توفر خياراً وقائياً آمناً وفعالاً لخفض تكرار وشدة ومدة نوبات الصداع التقليدي (الأولي غير المعقد) لدى البالغين، مع توازن جيد بين الفعالية والتحمل مقارنة بجرعات أعلى. يُظهر التأثير الإيجابي استمرارية ملحوظة على مدى ثمانية أسابيع، مما يدعم دور المغنيزيوم كمكمل يُمكن الاعتماد عليه ضمن الاستراتيجيات الوقائية للصداع. ومع ذلك، يظل من الضروري إجراء دراسات مستقبلية أكبر حجماً، ذات تصميم مزدوج التعمية، وفترات متابعة أطول، لمزيد من التحقق من الاستدامة العلاجية، وتحديد الجرعة المثلى بدقة، وكذلك للمقارنة بين مختلف أملاح المغنيزيوم وآليات الامتصاص. إضافةً إلى ذلك، يقترح دمج تقييم مؤشرات حيوية لعنصر المغنيزيوم في الجسم لتعزيز فهم علاقة الجرعة بالاستجابة العلاجية، وتحليل التداخل مع الأنماط السريرية المختلفة للصداع. تفتح هذه النتائج الباب أمام تطوير بدائل علاجية طبيعية آمنة، تساهم في

تخفيف العبء الصحي والاجتماعي المرتبط بالصداع، لا سيما بالنسبة للأشخاص الذين يعانون من قيود على استخدام العلاجات الدوائية التقليدية.

المراجع:

1. Stovner LJ, Nichols E, Steiner TJ, Abd-Allah F, Abdelalim A, Al-Raddadi RM, et al. 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*. 2018;17(11):954-976. Elsevier.
2. Burch RC, Buse DC, Lipton RB. Migraine: Epidemiology, burden, and comorbidity. *Neurol Clin*. 2019;37(4):631-649. Elsevier.
3. Olesen J. The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. *Cephalalgia*. 2018;38(1):1-211. Sage Publications.
4. Jensen R, Stovner LJ. Epidemiology and comorbidity of headache. *Lancet Neurol*. 2008;7(4):354-361. Elsevier.
5. Bendtsen L, Evers S, Linde M, Mitsikostas DD, Sandrini G, Schoenen J. EFNS guideline on the treatment of tension-type headache – Report of an EFNS task force. *Eur J Neurol*. 2010;17(11):1318-1325. Wiley-Blackwell.
6. Silberstein SD. Preventive migraine treatment. *Continuum (Minneapolis)*. 2015;21(4 Headache):973-989. Wolters Kluwer.
7. 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(1):3-20. Wiley-Blackwell.
8. Charles A. Migraine. *N Engl J Med*. 2017;377(6):553-561. Massachusetts Medical Society.
9. Diener HC, Holle D, Solbach K, Gaul C. Medication-overuse headache: Risk factors, pathophysiology and management. *Nat Rev Neurol*. 2016;12(10):575-583. Nature Publishing Group.
10. May A, Schulte LH. Chronic migraine: Risk factors, mechanisms and treatment. *Nat Rev Neurol*. 2016;12(8):455-464. Nature Publishing Group.
11. Sun-Edelstein C, Mauskop A. Complementary and alternative approaches to the treatment of tension-type headache. *Curr Pain Headache Rep*. 2011;15(6):439-446. Springer.
12. Russo A. Dietary nutraceuticals for migraine prophylaxis: current evidence and future directions. *Neurol Sci*. 2015;36(Suppl 1):S17-S20. Springer.
13. Gröber U, Schmidt J, Kisters K. Magnesium in prevention and therapy. *Nutrients*. 2015;7(9):8199-8226. MDPI.
14. Volpe SL. Magnesium in disease prevention and overall health. *Adv Nutr*. 2013;4(3):378-383. Oxford University Press.
15. Mauskop A, Varughese J. Why all migraine patients should be treated with magnesium. *J Neural Transm*. 2012;119(5):575-579. Springer.
16. Chiu HY, Yeh TH, Huang YC, Chen PY. Effects of intravenous and oral magnesium on reducing migraine: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Pain Physician*. 2016;19(1):E97-E112. ABIPP.

17. Altura BM, Altura BT. Magnesium and vascular tone and reactivity. *Blood Vessels*. 1978;15(1-3):5-16. Karger Publishers.
18. Demirkaya S, Dora B, Topcuoglu MA, Ulas UH, Vural O. Efficacy of magnesium prophylaxis in migraine without aura: A randomized controlled trial. *Cephalalgia*. 2001;21(2):193-197. Sage Publications.
19. Peikert A, Wilimzig C, Köhne-Volland R. Prophylaxis of migraine with oral magnesium: Results from a prospective, multi-center, placebo-controlled and double-blind randomized study. *Cephalalgia*. 1996;16(4):257-263. Sage Publications.
20. Wang F, Van Den Eeden SK, Ackerson LM, Salk SE, Reince RH, Elin RJ. Oral magnesium oxide prophylaxis of frequent migrainous headache in children: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Headache*. 2003;43(6):601-610. Wiley-Blackwell.
21. Sarchielli P, Coata G, Firenze C, Morucci P, Abbritti G, Gallai V. Serum and salivary magnesium levels in migraine and tension-type headache. *Cephalalgia*. 1992;12(1):21-27. Sage Publications.
22. Jahnen-Dechent W, Ketteler M. Magnesium basics. *Clin Kidney J*. 2012;5(Suppl 1):i3-i14. Oxford University Press.
23. Firoz M, Graber M. Bioavailability of US commercial magnesium preparations. *Magnes Res*. 2001;14(4):257-262. John Libbey Eurotext.
24. Walker AF, Marakis G, Christie S, Byng M. Mg citrate found more bioavailable than other Mg preparations in a randomized, double-blind study. *Magnes Res*. 2003;16(3):183-191. John Libbey Eurotext.
25. Mauskop A, Altura BT, Altura BM. Serum ionized magnesium levels and serum ionized calcium/ionized magnesium ratios in women with menstrual migraine. *Headache*. 2002;42(4):242-248. Wiley-Blackwell.
26. Barbagallo M, Dominguez LJ. Magnesium and aging. *Curr Pharm Des*. 2010;16(7):832-839. Bentham Science Publishers.
27. Kisters K, Barbagallo M, Spieker C, Zidek W. Magnesium deficiency and 'functional' magnesium deficiency: diagnostic and therapeutic approaches. *Magnes Res*. 2000;13(3):157-162. John Libbey Eurotext.
28. Peikert A, Wilimzig C, Köhne-Volland R. Prophylaxis of migraine with oral magnesium: Results from a prospective, multi-center, placebo-controlled and double-blind randomized study. *Cephalalgia*. 1996;16(4):257-263. Sage Publications.
29. Wang F, Van Den Eeden SK, Ackerson LM, Salk SE, Reince RH, Elin RJ. Oral magnesium oxide prophylaxis of frequent migrainous headache in children: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Headache*. 2003;43(6):601-610. Wiley-Blackwell.
30. Sarchielli P, Coata G, Firenze C, Morucci P, Abbritti G, Gallai V. Serum and salivary magnesium levels in migraine and tension-type headache. *Cephalalgia*. 1992;12(1):21-27. Sage Publications.
31. Jahnen-Dechent W, Ketteler M. Magnesium basics. *Clin Kidney J*. 2012;5(Suppl 1):i3-i14. Oxford University Press.
32. Firoz M, Graber M. Bioavailability of US commercial magnesium preparations. *Magnes Res*. 2001;14(4):257-262. John Libbey Eurotext.
33. Walker AF, Marakis G, Christie S, Byng M. Mg citrate found more bioavailable than other Mg preparations in a randomised, double-blind study. *Magnes Res*. 2003;16(3):183-191. John Libbey Eurotext.

34. Mauskop A, Altura BT, Altura BM. Serum ionized magnesium levels and serum ionized calcium/ionized magnesium ratios in women with menstrual migraine. *Headache*. 2002;42(4):242-248. Wiley-Blackwell.
35. Barbagallo M, Dominguez LJ. Magnesium and aging. *Curr Pharm Des*. 2010;16(7):832-839. Bentham Science Publishers.
36. Kisters K, Barbagallo M, Spieker C, Zidek W. Magnesium deficiency and 'functional' magnesium deficiency: diagnostic and therapeutic approaches. *Magnes Res*. 2000;13(3):157-162. John Libbey Eurotext.