

مقایسه اثر پروپرانول و نیمودپین در پیشگیری از سردرد های میگرنی

دکتر ناهید جیواد^۱، دکتر محمود رفیعیان^{۲*}

۱- استادیار، نورولوژیست، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شهر کرد.

۲- استادیار، فارماکولوژیست، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شهر کرد.

تاریخ دریافت ۸۴/۷/۱۲، تاریخ پذیرش ۸۴/۸/۲۵

چکیده

مقدمه: امروزه داروهای زیادی در پیشگیری از حملات میگرن مورد استفاده قرار می گیرند که در مورد تاثیر مثبت آنها در کاهش حملات اتفاق نظر وجود ندارد و ارجحیت یکی بر دیگری نیز مورد تردید است. این تحقیق به منظور مقایسه تاثیر دو داروی نیمودپین و پروپرانولول در پیشگیری از حملات میگرن بر روی بیماران مراجعه کننده به کلینیک تخصصی اعصاب در شهر کرد صورت گرفت.

روش کار: مطالعه حاضر یک مطالعه کارآزمایی بالینی یک سوکور بود که بر روی ۱۰۲ بیمار انجام شد. بیماران مورد مطالعه بطور تصادفی ساده به دو گروه تقسیم شدند. در گروه اول جهت درمان پروفیلاکتیک میگرن داروی نیمودپین و در گروه دوم از داروی پروپرانولول استفاده شد. درمان به مدت ۶ ماه پیگیری شد. هر بیمار موظف بود روزانه پرسش نامه مربوطه را پر کند. این پرسش نامه شامل اثر دارو بر شدت سر درد، مدت سردرد و تعداد دفعات سر درد در یک ماه بود. در نهایت تجزیه و تحلیل داده ها با استفاده از آزمون تی انجام پذیرفت.

نتایج: شدت و طول مدت حملات در گروه مصرف کننده پروپرانولول در مقایسه با گروه مصرف کننده نیمودپین کمتر بود ($p < 0.05$)، ولی از نظر تعداد حملات تفاوت معنی داری در بین دو گروه مشاهده نشد.

نتیجه گیری: به نظر می رسد مصرف پروپرانولول در مقایسه با نیمودپین در پیشگیری از حملات سردرد میگرنی مؤثرتر باشد. بنابر این مصرف این دارو در پیشگیری از حملات میگرن توصیه می شود.

واژگان کلیدی: سر درد، میگرن، پروپرانولول، نیمودپین.

* نویسنده مسئول: شهر کرد، رحمتیه، دانشگاه علوم پزشکی شهر کرد، دانشکده پزشکی، گروه فارماکولوژی تلفن: ۰۳۸۱-۳۳۰۰۶۲

Email: Rafieian@yahoo.com

مقدمه

میگرن یک بیماری مزمن است که به طور مکرر باعث ایجاد سردردهایی می شود که گاهی بسیار شدید بوده، ساعت‌ها طول می کشد و ممکن است باعث اختلال کار روزانه فرد شود. از نظر شیوع جنسی میگرن در جنس مونث شیوع بیشتری دارد، به طوری که دو سوم بیماران مبتلا به میگرن را خانم ها تشکیل می دهند. ۲۵ درصد شروع اولین حملات در دهه اول زندگی، ۵۵ درصد تا سن ۲۰ سالگی و ۹۰ درصد تا قبل از سن ۴۰ سالگی روی می دهد (۱، ۲).

سرردهای میگرن معمولاً مزمن، راجعه، ضربان دار، با یا بدون تهوع و استفراغ، و غالباً یک طرفه هستند. این حملات راجعه سردرد ممکن است تا حدود ۷۲ ساعت ادامه داشته باشد. به حملاتی که بیش از ۷۲ ساعت طول بکشد میگرن حمله ای^۱ گفته می شود (۳).

میگرن شامل دو نوع کلاسیک و عمومی است. در نوع کلاسیک، قبل از سردرد علائم پیش در آمد نظیر خستگی، افزایش گرسنگی و تغییرات خلقی وجود دارد که به دنبال اینها اورای سردرد به صورت علائم بینایی یا حسی ایجاد می شود. نوع عمومی^۲ فاقد اورا می باشد (۴).

میگرن به عنوان یک سردرد عروقی تقسیم بندی می شود. به طور رایج انقباض عروق داخل جمجمه ای مسئول ایجاد اورا و انبساط عروق خارج جمجمه مسئول سردرد می باشد. مشخص شده که حوادث عروقی، ثانویه به تغییرات نورژنیک می باشند. آزاد سازی مواد وازو اکتیو شامل سروتونین، کاتکول آمین، هیستامین، کینین ها، نروپپتیدها و

پروستاگلاندین ها، در این حملات نقش اتیولوژیک بازی می کنند. فاکتورهای تحریک کننده از جمله اضطراب، استرس هیجانی و فیزیکی، تغییر در وضعیت خواب، روشنایی محیط، گرسنگی، برخی غذاها و قاعدگی می باشند (۴). از سایر عوامل تشدید کننده می توان به داروهای خوراکی ضد حاملگی، استروژن ها و وازودیلاتورها، از جمله نیترات ها اشاره کرد (۱).

در مورد درمان حملات میگرن از آنالژیک های غیر مخدر نظیر آسپرین و سایر داروهای ضد التهابی غیر استروئیدی یا پاراستامول استفاده می گردد. به علاوه ضد استفراغ هایی نظیر متوکلوپرامید اجزاء ترکیبی شایعی برای درمان حملات میگرن می باشند. آنالژیک های نظیر کدئین اغلب در اشکال دارویی مرکب برای درمان میگرن به کار برده می شوند. حملاتی که به آنالژیک های مخدر پاسخ نمی دهد ممکن است به ترکیبات ارگوت نظیر ارگوتامین و تارتارات پاسخ دهند. جایگزین دارویی برای ترکیبات ارگوت در حملات حاد، آگونست های انتخابی سروتونین مثل سوماتریپتان سوکسینات می باشند (۵).

درمان پروفیلاکتیک زمانی در نظر گرفته می شود که اقدامات درمانی در زمان حمله حاد غیر مؤثر بوده یا حملات میگرن مکرراً اتفاق می افتند. برخی مؤلفان درمان پیشگیری کننده را زمانی تجویز می کنند که حملات بیش از یک یا دو بار در ماه رخ دهند. به طور خلاصه باید گفت به دنبال هر یک از موارد زیر پروفیلاکسی صورت می گیرد (۱):

- ۱- وقتی تعداد حملات بین ۸-۲ مرتبه در ماه باشد.
- ۲- وقتی شدت حملات آنقدر باشد که اختلال در فعالیت طبیعی و کیفیت زندگی ایجاد کند.
- ۳- وقتی بیمار از نظر فیزیولوژی در مقابله با میگرن ناتوان باشد.

1 - Status migrainous.
2- Common.

۴- وقتی که درمان های میگرن باشکست روبرو شود یا بیمار ناتوان از تحمل عوارض داروها باشد.

داروهای پیشنهاد شده برای پیشگیری از بیماری از نظر عملکرد طیف وسیعی دارند. از جمله این داروها می توان به بتابلو کرها نظیر پروپرانولول و آنتولول، پیزوتیفن، داروهای ضد افسردگی سه حلقه ای (TCA)، داروهای مهار کننده منوآمینو اکسیداز (MAOI)، متی سرجید (آنتا گونیست سروتونین)، کلسیم بلو کرها مثل نیمودپین و آنتا گونیست های سروتونین مثل سیروهپتادین اشاره کرد (۶).

تأثیر مثبت این داروها در پیشگیری از حملات میگرن کم و بیش مورد تأیید قرار گرفته است. هدف از این تحقیق مقایسه تأثیر دو داروی پروپرانولول و نیمودپین بر مدت، شدت و تعداد حملات میگرن بوده که در ۱۰۲ نفر بیمار مبتلا به میگرن مراجعه کننده به کلینیک تخصصی اعصاب در شهر کرد انجام شده است.

روش کار

مطالعه حاضر یک مطالعه کار آزمایی بالینی یک سوکور بود که در مرکز کلینیک تخصصی کاشانی بر روی ۱۰۲ نفر بیمار انجام شد. این بیماران به علت مشکل میگرن به این کلینیک مراجعه کرده بودند. در این بررسی معیارهای ورود به مطالعه شامل رضایت کامل بیمار، داشتن حداقل ۵ حمله میگرن به طول ۲ تا ۴۸ ساعت و وجود حداقل دو مورد از علائم سردرد یک طرفه، درد ضربان دار متوسط یا شدید که با فعالیت فیزیکی تشدید یابد، تهوع و استفراغ، فتوفوبی و فونوفوبی، بودند (۷). هم چنین حداقل طول ابتلا به سر درد یک سال بود و حداقل می بایستی دو سر درد میگرنی در یک ماه اخیر اتفاق افتاده باشد. معیارهای

خروج نیز عوارض خطرناک دارو مثل افت فشار خون، بلوک قلبی دهلیزی، برونکواسپاسم و برادی کاردی در مورد پروپرانولول و در مورد نیمودپین عوارض آزار دهنده گوارشی و افت فشار خون بود. بیماران با سردردهای ثانویه و بیماری های نورولوژیک نیز از مطالعه حذف شدند.

بیماران مورد مطالعه به طور تصادفی ساده به دو گروه تقسیم شدند. در گروه اول جهت درمان پروفیلاکتیک میگرن از نیمودپین (۳۰ میلی گرم روزانه) و در گروه دوم از پروپرانولول (۴۰ میلی گرم روزانه) استفاده شد. بیماران از نوع داروی مصرفی اطلاع نداشتند.

درمان به مدت ۶ ماه پیگیری شد. هر بیمار موظف بود روزانه پرسش نامه مربوطه را پر کند. این پرسش نامه روزانه شامل شدت سر درد، مدت سر درد و تعداد دفعات سر درد و عوارض داروها از قبیل ناراحتی گوارشی، افت فشار خون، تنگی تنفس و لتارژی در مورد پروپرانولول و درد معده و افت فشار خون در مورد نیمودپین بود. برای نشان دادن شدت درد از یک معیار کمی صفر الی ۵ استفاده شد که صفر نشان دهنده بدون درد و ۵ نشان دهنده درد بسیار شدید بود (۸).

لازم به ذکر است که ملاحظات اخلاقی در کلیه مراحل طرح در نظر گرفته شد، به طوری که بیماران با رضایت خود مصرف داروها را قبول کرده و در ضمن با اختیار خود پرسش نامه را روزانه تکمیل میکردند. در نهایت تجزیه و تحلیل داده ها با استفاده از آزمون تی انجام پذیرفت. $P < 0/05$ به عنوان سطح معنی دار در نظر گرفته شد.

نتایج

میزان بیشتری کاهش می دهد، ولی تأثیر دو دارو در کاهش تعداد دفعات حمله تفاوت چندانی نداشت. مطالعات زیادی تأثیر مثبت پروپرانولول را در پیشگیری از حملات میگرن گزارش کرده اند (۹-۱۱). در مقابل، عدم تأثیر این دارو در پیشگیری از حملات میگرن نیز گزارش شده است (۱۲). البته در تحقیق مذکور دوز پروپرانولول نصف دوز مصرفی در تحقیق حاضر است. بنابراین دوز کمتر پروپرانولول ممکن است در پیشگیری از حملات میگرن مؤثر نباشد.

نتایج حاصل از مطالعه داینر نشان می دهد که پروپرانولول ۱۶۰ میلی گرم روزانه و توپیرامات به طور مشابه باعث کاهش دفعات، شدت و مدت حملات میگرن می شوند (۱۰). مطالعه ای دیگر پروپرانولول را در کاهش دفعات حمله میگرن مشابه پیزوتیفن نشان می دهد (۱۱). در مطالعه انجام شده توسط اندرسون که به بررسی بتابلو کرها و کلسیم بلو کرها در پیشگیری از میگرن پرداخته است نشان داده شده که بتا بلو کرهایی نظیر پروپرانولول و متوپرولول باعث کاهش تعداد حملات میگرن شده که این اثر با درمان حداقل ۴ هفته ای مشخص می شود و با افزایش طول مدت درمان این تأثیر بیشتر خواهد شد. در ضمن کلسیم بلو کرها از جمله فلوناریزین نیز باعث کاهش تعداد حملات می شود ولی تأثیر این داروها در کاهش شدت و مدت سر درد هنوز مبهم مانده است (۹).

برخی مطالعات که به بررسی تأثیر نیمودپین در پروفیلاکسی حملات میگرن پرداخته اند به این نکته اشاره دارند که تأثیر نیمودپین در پروفیلاکسی میگرن کوتاه مدت می باشد و با قطع نیمودپین اثرات آن پایداری چندانی نخواهد داشت (۱۳). در مورد پروپرانولول ممکن است با قطع مصرف دارو اثر آن تا حدودی باقی بماند (۱۴).

میانگین سنی بیماران مورد پژوهش ۳۱ سال بود. ۸/۸۳ درصد از بیماران مورد مطالعه را زنان تشکیل می دادند. متوسط ساعات سر درد در کل بیماران حدود ۱۵ ساعت بود. ۸/۷۸ درصد افراد سر دردشان همراه با تهوع و استفراغ و ۲/۲۱ درصد موارد بدون تهوع و استفراغ بود. تعداد حملات در ماه در این بیماران به طور متوسط ۷ بار بود. عوارض پروپرانولول به صورت افت فشار خون، بلوک قلبی دهلیزی، برونکواسپاسم و برادی کاردی در ۱۵ درصد موارد و عوارض همراه با نیمودپین به صورت عوارض آزار دهنده گوارشی و افت فشار خون در ۱۷ درصد موارد دیده شد.

در مورد مقایسه تأثیر درمانی دو داروی نیمودپین با دوز ۳۰ میلی گرم و پروپرانولول با دوز ۴۰ میلی گرم روزانه نتایج زیر حاصل شد: مدت و شدت حملات در گروه مصرف کننده پروپرانولول در مقایسه با گروه مصرف کننده نیمودپین کمتر بود ($p < 0.05$)، ولی از نظر تعداد حملات تفاوت معنی داری دیده نشد (جدول ۱).

جدول ۱. مقایسه تعداد، شدت و مدت حملات میگرن در دو گروه با مصرف پروپرانولول و نیمودپین

ویژگی حملات	تعداد	مدت (ساعت)	شدت (صفر تا پنج)
گروه دارویی			
پروپرانولول	۷/۰۳±۲/۴	۱۳±۲/۷*	۱/۵±۲/۱**
نیمودپین	۷/۱۱±۲/۴	۱۷±۲/۶*	۲/۶±۲/۳***
	$p < 0.05^*$		
	$p < 0.05^{***}$		

بحث

نتایج این تحقیق نشان داد که پروپرانولول نسبت به نیمودپین، مدت و شدت حملات میگرن را به

7. Headache Classification Committee of International Headache Society. Pharmacological approaches to migraine. J Neural Transm 1998;64:35-63.
8. Patric D, Ronald M. Pain score questionnaire. In: Ronald M, editor. Textbook of pain. USA:Williams & Wilkins Company; 1998. p. 17 (273).
9. Andersson K, Ving E. Beta-adrenoceptor and calcium antagonist in the prophylaxis and treatment of migraine. J Eur Clin 1991;41(1):69-71.
10. Diener H, Tifelt-hanson P. Topiramate and Propranolol in migraine prophylaxis J of Neurology 2004; 24(12):1076-87.
11. Bmes N, Millmom GD. Pizotifen or propranolol reduce the frequency of migraine headache. Arch Dis Child 2004;69(4):56-9.
12. Firidis A, Kaube H. Prophylactic therapy for migraine. Cur Treat Option Neurol 2003; 5:431-40.
13. Nutia A, Lucetti C. Longterm follow-up after nimodipine discontinuation. J Neurology 1996; 16 (5):43-7.
14. Rafieian-Kopaei M, Mehvari J, Shirzadeh H. Different profile of propranolol and amitriptyline effects on migraine prophylaxis. Int J Pharmacol 2005;1(4):366-68.

نتیجه گیری

با توجه به مطالب فوق به نظر می رسد که پروپرانولول نسبت به نیمودپین داروی مؤثرتری در پیشگیری از حملات میگرن می باشد.

منابع

1. Aminoff J, David A. Migrain. In: Olesen J, editor. Textbook of clinical neurology. Stanford, USA: Lange Company; 1998.p.93-5.
2. Campl C, Bozoth A, Baumhackl V, Klinger D. One-year prevalence of migraine in Australia: a nation-wide survey. Cephalgia 2003. 23(4): 280-6.
3. Olesn J, Edvinsson L. A research field matured for the basic neuroscience. Trends Neurosci 1991;14:3-5.
4. Raimond D, Ademse V. Migrian Headache. In: Raimond D, editor. Principles of neurology. Philadelphia:Saunders Company;1995.p.152-4.
5. Katzung BG. Basic & Clinical Pharmacology. San Francisco: University of California Publisher; 2002.p. 45-8.
6. Sean C, Sweetman. Migraine Treatment. In: Martindale, editor. The Complete Drug Reference. USA:Saunders Company. 2002. p. 945-80.

The comparison of prophylactic effects of Propranolol and Nimodipine on migraine headache

Jivad N³, Rafiean M⁴

Abstract

Introduction: Different groups of drugs are used for prevention of migraine headaches. However, there are controversy about the efficacy of these drugs. Furthermore, the priority of one to other group is not clear. This study was designed therefore, to compare the effects of Propranolol and Nimodipine on severity, duration and frequency of migraine headache.

Materials and Methods: In a clinical trial study, 102 patients with migraine headache referred to neurology clinic were chosen. Patients were divided into two drug groups. Group one received 40 mg Propranolol per day and group two received 30 mg Nimodipine. Data was collected by a questionnaire. Patients were asked to record the severity, duration and frequency of their migraine attacks. Data was analysed using t-test. $p < 0.05$ was considered significant.

Results: The duration and severity of migraine attacks in Propranolol group were less compared to Nimodipine group ($p < 0.05$). However, there was no statistical differences in the frequency of migraine of these two groups.

Conclusion: Propranolol seems to be more effective than Nimodipine in prevention of migraine headaches.

Keywords: Headache, migraine, Nimodipine, Propranolol.

3 - Associate professor, neurologist, Shahrekord university of medical sciences.

4 - Associate professor, pharmacologist, Shahrekord university of medical sciences.