

مقایسه اثر درمانی سدیم والپرات و پروپرانولول به همراه ضدافسردگی های سه حلقه ای در پیشگیری میگرن با الکتروانسفالوگرام

مریم حیدری ورنوسفادرانی^۱ - دکتر کیوان قسامی^۲

چکیده :

مقدمه : میگرن^۳ یکی از بیماری های شایع جهان است که شیوع آن در زنان و مردان به ترتیب ۲۰ - ۱۵٪ و ۶٪ می باشد. حملات ناشی از میگرن می تواند از ضعیف تا بسیار شدید متغیر باشد و حتی باعث از کارافتادگی فرد میگرنی و عوارض خطرناک پایدار ناشی از آن مانند فلج نواحی مختلف بدن شود؛ بنابراین لازم است تحقیقات بیشتری در زمینه تشخیص و درمان های دارویی با موفقیت بهتر که از شروع حملات ناشی از میگرن جلوگیری می کنند صورت پذیرد.

روش کار : این مطالعه به صورت آزمایش کنترل شده تصادفی طی مدت شش ماه انجام شد. بیماران مورد مطالعه از طریق شرح حال، معاینه کامل، الکتروانسفالوگرام^۴، اسکن توموگرافی کامپیوتری^۵، آزمایش خون و کارکرد کلیه و کبد و شروع درمان پیشگیری از حملات میگرن مورد ارزیابی قرار گرفتند. پاسخ های درمانی موفقیت آمیز جهت کنترل حملات میگرن با استفاده از داروهای پیشگیری کننده سدیم والپرات^۶ و پروپرانولول^۷ با داروهای ضدافسردگی سه حلقه ای مورد بررسی قرار گرفت.

نتایج : از بین ۱۲۶ بیمار مورد بررسی (۳۱/۸٪ آقا و ۶۸/۲٪ خانم)، ۶۵/۱٪ الکتروانسفالوگرام طبیعی و ۳۴/۹٪ الکتروانسفالوگرام غیرطبیعی داشتند. بیماران استفاده کننده از سدیم والپرات با الکتروانسفالوگرام طبیعی و غیرطبیعی به ترتیب میزان بهبودی ۳۵٪ و ۹۵/۶٪ نشان دادند و بیماران استفاده کننده از پروپرانولول به همراه آمی تریپتیلین و یا نورتریپتیلین با الکتروانسفالوگرام طبیعی و غیرطبیعی به ترتیب میزان بهبودی ۶۱/۹٪ و ۲۸/۶٪ داشتند. این نتایج از نظر آماری معنی دار بودند ($p < 0/01$). اثرات متقابل دارو با جنس و جنس با نوع الکتروانسفالوگرام از نظر آماری معنی دار نبودند ($p > 0/05$). شایع ترین عارضه با درمان سدیم والپرات، سرگیجه و شایع ترین عارضه با درمان پروپرانولول به همراه آمی تریپتیلین و یا نورتریپتیلین، احساس خستگی بود. **نتیجه گیری :** نتایج این پژوهش نشان داد که بهترین درمان پیشگیری از حملات سردرد برای افراد میگرنی با الکتروانسفالوگرام غیرطبیعی، قرص سدیم والپرات و برای افراد میگرنی با الکتروانسفالوگرام طبیعی، قرص پروپرانولول به همراه آمی تریپتیلین و یا نورتریپتیلین می باشد. **واژگان کلیدی :** الکتروانسفالوگرام، سدیم والپرات، میگرن، پروپرانولول.

۱ - پزشک عمومی.

۲ - استادیار گروه مغز و اعصاب، دانشگاه علوم پزشکی اراک.

3. Migraine.
4. Electroencephalogram.
5. Computer tomography scan.
6. Valprovate sodium.
7. Propranolol.

مقدمه

میگرن، سردردهای تکرارشونده، ضربان‌دار یک‌طرفه یا دوطرفه ناحیه پیشانی - گیجگاهی^۱ است که می‌تواند با یا بدون اورا^۲ باشد. میگرن یکی از بیماری‌های شایع جهان است و شیوع آن در زنان و مردان به ترتیب ۲۰ - ۱۵٪ و ۶٪ می‌باشد (۱). حملات ناشی از میگرن می‌تواند از ضعیف تا بسیار شدید متغیر باشد و حتی باعث از کارافتادگی و عوارض خطرناکی مثل فلج نواحی مختلف مغز و یا اعضای بدن گردد. این حملات به‌خصوص زمانی آزاردهنده و خطرناک می‌شوند که دو یا بیش از دو حمله در ماه رخ دهند؛ بنابراین از سردردهای میگرنی با دو یا بیش از دو حمله در ماه باید پیشگیری کرد تا بتوان تعداد، شدت و مدت زمان حملات را کاهش داد (۲).

برای تشخیص قطعی میگرن از بیماری‌های دیگر مثل صرع و ضایعات مغزی باید به شرح حال دقیق سردرد از نظر کیفیت و کمیت توجه کرد و معاینه کامل انجام شود و همچنین از آزمون‌هایی مثل الکتروانسفالوگرافی، اسکن توموگرافی کامپیوتری و یا تصویربرداری انعکاسی مغناطیسی^۳ استفاده کرد (۳).

الکتروانسفالوگرافی امروزه کم‌خطرترین و آسان‌ترین آزمون پاراکلینیکی^۴ است ولی اسکن توموگرافی کامپیوتری روش مطمئن‌تری است که اشعه ایکس در آن کاربرد دارد؛ در نتیجه اگر الکتروانسفالوگرافی دارای امواج غیرطبیعی باشد می‌توان از اسکن توموگرافی کامپیوتری استفاده کرد (۴). عده‌ای معتقدند در هر صورت به علت نتایج دقیق‌تر اسکن توموگرافی کامپیوتری (بدون در نظر گرفتن نتایج الکتروانسفالوگرافی) باید از آن استفاده نمود (۵).

برای پیشگیری و درمان حملات میگرن تاکنون داروهای زیادی پیشنهاد و استفاده شده‌اند مثل پروپرانولول، ضدافسردگی‌ها، ارگوتامین و درحال حاضر نیز سعی محققین برای یافتن داروهایی با درصد موفقیت بیشتر و بهتر است (۶). در مطالعات مختلف، درصد موفقیت سدیم والپرات در مقایسه با سایر داروهای استفاده‌شده برای پیشگیری حملات میگرن به میزان ۷۵٪ (۴)، ۶۲٪ (۶) و ۵۰٪ (۷) گزارش شده است.

باتوجه به شیوع بالای میگرن در هر جامعه و این که میگرن یک علت شایع مراجعه بیماران به کلینیک‌های مغز و اعصاب می‌باشد، در این مطالعه ارتباط اثربخشی سدیم والپرات و پروپرانولول به همراه داروهای ضدافسردگی سه‌حلقه‌ای

آمی‌تریپتیلین یا نورتریپتیلین با نوع الکتروانسفالوگرام افراد میگرنی مورد بررسی قرار گرفت.

روش کار

این مطالعه به صورت کارآزمایی کنترل‌شده تصادفی یک مرحله‌ای و به مدت شش ماه انجام شد. در این پژوهش ۱۲۶ بیمار میگرنی (۴۰ آقا و ۸۶ خانم) با سن ده سال و بالاتر که به کلینیک تخصصی مغز و اعصاب ولیعصر (عج) اراک مراجعه نموده بودند، مورد بررسی قرار گرفتند. در فرم جمع‌آوری اطلاعات بیمار، نتایج معاینه کامل و آزمایش‌های الکتروانسفالوگرافی، اسکن توموگرافی کامپیوتری مغزی، آزمایش خون و کارکرد کلیه و کبد ثبت گردید.

بیماران با الکتروانسفالوگرام طبیعی به صورت تصادفی به دو گروه تقسیم شدند: یک گروه، قرص ۲۰۰ میلی‌گرم سدیم والپرات با دوز درمانی ۱۵ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن (روزانه یک تا سه قرص) و گروه دیگر، قرص ۴۰ میلی‌گرم پروپرانولول (روزانه یک تا دو قرص) به همراه قرص ۵۰ میلی‌گرم آمی‌تریپتیلین^۵ و یا قرص ۲۵ میلی‌گرم نورتریپتیلین^۶ (روزانه یک تا دو قرص) دریافت کردند. برای بیماران با الکتروانسفالوگرافی غیرطبیعی نیز روند مشابهی تکرار شد.

از بین ۱۴۰ بیمار تحت بررسی، بیمارانی که تمایل به همکاری نداشتند یا اسکن توموگرافی کامپیوتری آن‌ها دارای ضایعه پاتولوژیک بود و یا به علت نتایج آزمایش خون و کارکرد کلیه و کبد مجاز به مصرف داروهای مورد مطالعه نبودند و همچنین بیمارانی که نوع درمان آن‌ها تغییر کرده بود از مطالعه حذف گردیدند. در نهایت ۱۲۶ نفر برای مطالعه انتخاب شدند.

در مدت مطالعه هر سه ماه یک بار بیماران از نظر آزمایش خون، کارکرد کلیه و کبد، اثر دارو بر کاهش تعداد، شدت و مدت حملات میگرن و وضعیت عوارض جانبی داروها از قبیل تهوع، استفراغ، سرگیجه، افسردگی و احساس خستگی مورد بررسی قرار

1. Frontotemporal.

2. Aura.

3. Magnetic Resonance Imaging (MRI).

4. Paraclinical.

5. Amitriptyline.

6. Nortriptyline.

میزان بهبودی در آقایان و خانم‌ها به ترتیب $54/6\%$ و $52/5\%$ بود که این نتیجه اختلاف آماری معنی‌داری را بین دو جنس نشان نداد. میزان بهبودی در افراد الکتروآنسفالوگرام طبیعی و غیرطبیعی به ترتیب $48/8\%$ و $63/6\%$ بود که اختلاف این دو گروه از نظر آماری معنی‌دار نبود. همچنین اثر متقابل جنسیت با نوع الکتروآنسفالوگرام، جنسیت با نوع درمان و جنسیت با نوع الکتروآنسفالوگرام و درمان معنی‌دار نبودند ($p > 0/05$).

جدول ۱، توزیع فراوانی افراد میگرنی مورد بررسی مراجعه کننده به کلینیک تخصصی ولیعصر (عج) اراک به تفکیک وضعیت بهبودی، وضعیت الکتروآنسفالوگرام و نوع درمان بیماران را نشان می‌دهد.

گرفتند و طبق نتایج بررسی‌ها دوز دارو و یا نوع درمان تغییر داده شد. از آنجا که شدت، مدت و تعداد حملات میگرن و تغییر دوز دارو بر روی چهار گروه تأثیر می‌گذارد، پس جزو عوامل مخدوش‌کننده محسوب نمی‌شوند.

تجزیه و تحلیل داده‌ها به وسیله نرم‌افزار آماری SPSS 10 صورت گرفت و مقدار $0/01$ به عنوان سطح معنی‌داری در نظر گرفته شد.

نتایج

بیماران مورد مطالعه شامل ۴۰ نفر آقا ($31/8\%$) و ۸۶ نفر خانم ($68/2\%$) بودند.

جدول ۱ - توزیع فراوانی افراد میگرنی مورد بررسی به تفکیک وضعیت بهبودی، وضعیت الکتروآنسفالوگرام و نوع درمان بیماران

p-value	وضعیت بیمار		نوع درمان	
	بهبودی کامل	عدم بهبودی		
	فراوانی مطلق (فراوانی نسبی)	فراوانی مطلق (فراوانی نسبی)		
$p < 0/01$	۱۴ (35%)	۲۶ (65%)	سدیم والپرات	الکتروآنسفالوگرام طبیعی
	۲۶ ($61/9\%$)	۱۶ ($38/1\%$)	پروپرانولول و ضدافسردگی	
$p < 0/01$	۲۲ ($95/6\%$)	۱ ($4/4\%$)	سدیم والپرات	الکتروآنسفالوگرام غیرطبیعی
	۶ ($28/6\%$)	۱۵ ($71/4\%$)	پروپرانولول و ضدافسردگی	

میزان بهبودی افرادی که سدیم والپرات مصرف کرده بودند، $57/1\%$ و افرادی که پروپرانولول به همراه آمی‌تریپتیلین یا نورتریپتیلین مصرف کرده بودند، $50/8\%$ بود که تفاوت این دو گروه از نظر آماری معنی‌دار بود ($p < 0/01$).

جدول ۲، توزیع فراوانی عوارض ایجاد شده در اثر مصرف قرص سدیم والپرات و قرص پروپرانولول به همراه داروی ضدافسردگی سه‌حلقه‌ای را نشان می‌دهد. همان‌طور که مشاهده می‌شود شایع‌ترین عارضه در درمان با سدیم والپرات، سرگیجه و در درمان با پروپرانولول به همراه آمی‌تریپتیلین یا نورتریپتیلین، احساس خستگی می‌باشد.

همان‌طور که در جدول ۱ مشاهده می‌شود از بین ۸۲ نفر ($65/1\%$) بیماران دارای آنسفالوگرام طبیعی، ۴۰ نفر ($48/8\%$) سدیم والپرات و ۴۲ نفر ($52/2\%$) پروپرانولول به همراه آمی‌تریپتیلین یا نورتریپتیلین مصرف کرده‌اند که اثربخشی موفق دو نوع درمان به ترتیب 35% و $61/9\%$ می‌باشد. اختلاف این دو نوع درمان از نظر آماری معنی‌دار بود ($p < 0/01$).
از میان ۴۴ نفر ($34/5\%$) افراد دارای آنسفالوگرام غیرطبیعی، ۲۳ نفر ($52/3\%$) سدیم والپرات و ۲۱ نفر ($47/7\%$) پروپرانولول به همراه آمی‌تریپتیلین یا نورتریپتیلین مصرف کرده بودند که اثربخشی موفق دو نوع درمان به ترتیب $95/6\%$ و $28/6\%$ بود و اختلاف این دو نوع درمان از نظر آماری معنی‌دار بود ($p < 0/01$).

ابتدا بهتر است نوع الکتروآنسفالوگرام افراد میگرنی تعیین شود. اگر امواج الکتروآنسفالوگرام امواج طبیعی باشد، درمان موفق تر و مؤثرتر پروپرانولول به همراه داروهای ضدافسردگی سه حلقه‌ای آمی تریپتیلین یا نورتریپتیلین است. در صورتی که الکتروآنسفالو-گرام امواج غیرطبیعی باشد، درمان موفق تر و مؤثرتر سدیم والپرات می‌باشد. در ضمن درمان موفق تر درمانی است که تعداد، شدت و مدت حملات میگرن را کاهش داده باشد.

جدول ۲. توزیع فراوانی عوارض ایجاد شده در اثر مصرف قرص سدیم والپرات و قرص پروپرانولول به همراه داروی ضدافسردگی سه حلقه‌ای

نوع دارو	عوارض				
	احساس خستگی	افسردگی	استفراغ	تهوع	سرگیجه
سدیم والپرات	۹	۶	۴	۴	۱۷
پروپرانولول به همراه ضدافسردگی سه حلقه‌ای	۶	۵	۲	۳	۲

بحث

در این مطالعه به مدت شش ماه، ۱۲۶ نفر بیمار با تشخیص سردرد میگرنی از نظر الکتروآنسفالوگرافی، اسکن توموگرافی کامپیوتری و شروع درمان پیشگیری از حملات میگرن مورد بررسی قرار گرفتند. برای تمام این افراد الکتروآنسفالوگرافی به عمل آمد که ۶۵٪ الکتروآنسفالوگرام طبیعی و ۳۵٪ الکتروآنسفالوگرام غیرطبیعی داشتند. سپس برای هر دو دسته اسکن توموگرافی کامپیوتری انجام شد که هیچ ضایعه پاتولوژیکی مشاهده نشد؛ بنابراین الکتروآنسفالوگرافی می‌تواند به عنوان یک آزمون تشخیصی میگرن در نظر گرفته شود (۴ و ۳).

میزان بهبودی برای بیمارانی که سدیم والپرات دریافت کرده بودند با الکتروآنسفالوگرام طبیعی و غیرطبیعی به ترتیب ۳۵٪ و ۹۵/۶٪ بود و برای بیمارانی که پروپرانولول به همراه داروی ضدافسردگی سه حلقه‌ای دریافت کرده بودند با الکتروآنسفالوگرام طبیعی و غیرطبیعی به ترتیب ۶۱/۹٪ و ۲۸/۶٪ بود که این نتایج از نظر آماری به شدت معنی دار بودند.

مقایسه میزان بهبودی دو داروی سدیم والپرات (۵۷/۱٪) و پروپرانولول به همراه آمی تریپتیلین (۵۰/۸٪) همانند نتایج سایر پژوهش‌ها از نظر آماری معنی دار بود (۴، ۶).

در بیمارانی که سدیم والپرات مصرف کرده بودند، شایع ترین عارضه «سرگیجه» و در بیمارانی که پروپرانولول به همراه ضدافسردگی سه حلقه‌ای دریافت کرده بودند، شایع ترین عارضه «احساس خستگی» بود که رضایی (۷) نیز نتایج مشابهی را گزارش کرده است.

میگرن یکی از علل نسبتاً شایع مراجعه بیماران به کلینیک‌های تخصصی اعصاب است و با توجه به مطالب فوق

منابع

- Campbell JK, Penzien D, Wall EM . Evidence-based guidelines for migraine headache: behavioral and physical treatment, Neurology [serial on line]. Available at: <http://www.neurology.org>. Accessed: April 25, 2000.
- Matcher C . Toward evidence-based management of migraine. JAMA 2000; 284: 640-41.
- Headache classification committee of the international headache society: classification and diagnostic criteria for headache disorders, cranial neurologica, and facial pains. Cephalgia 1988; 8(suppl 7): 1-96.
- American Academy of neurology, Practice parameter: the electroencephalogram in the evaluation of headache (summary statement), Report of the quality standards subcommittee of the American Academy of Neurology Neurology 1995; 45: 1411-13.
- Silberstein SD, Rosenberg J . Multispecialty consensus on diagnosis and treatment of headache. Neurology 2000; 54: 1553.
- Remadan NM, Silberstein SD, Freitag FU, et al. Evidence-based guidelines for migraine headache in the primary care setting: pharmacological Management for prevention of migraine, Neurological [serial on line]. Available at: <http://www.neurology.org>. Accessed: April 25, 2001.
- رضایی ع . مقایسه اثر درمانی سدیم والپرات و پروپرانولول در افراد میگرنی مراجعه کننده به دو کلینیک تخصصی اعصاب شهر اصفهان . پایان نامه جهت دریافت دکترای پزشکی دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، ۱۳۷۹-۱۳۷۸.
- Stephan D, Silberstein SD . Divalpron sodium in headache: literature review and clinical midiline headache. Available at <http://www.aan.com>. Accessed: May 29, 2001.