

## مقایسه اثرات درمانی و عوارض دارویی والپروات سدیم و پروپرانولول در پیشگیری از سردردهای میگرنی کودکان

دکتر محمدمهدی تقدیری\*، دکتر زهرا رضوی\*

### چکیده:

سردرد میگرنی یکی از علل سردردهای عود کننده کودکان است. پیشگیری از حملات سردرد کیفیت زندگی را در کودکان مبتلا بهبود می بخشد. این مطالعه با هدف مقایسه اثرات درمانی و عوارض دارویی والپروات سدیم و پروپرانولول در پیشگیری از سردردهای میگرنی طراحی و انجام گردید. این مطالعه یک بررسی کارآزمایی بالینی کنترل شده تصادفی بود که بر روی ۵۲ کودک ۷-۱۵ ساله مبتلا به میگرن مراجعه کننده به درمانگاه اعصاب بیمارستان سینا و اکباتان همدان انجام شد. تمام کودکانی که معیارهای تشخیصی سردرد میگرنی را دارا بودند و حداقل ۶ ماه از ابتلا آنها به میگرن گذشته بود وارد مطالعه شدند. کسانی که قبل از مطالعه داروهای والپروات سدیم و پروپرانولول را مصرف کرده بودند از مطالعه حذف شدند. روش نمونه گیری Convenience Sampling بود و جمعیت مورد مطالعه بطور تصادفی به دو گروه ۲۶ نفری A (گروه پروپرانولول) و B (گروه والپروات سدیم) تقسیم شدند. هر دو گروه به مدت ۸ هفته به ترتیب تحت درمان با پروپرانولول و والپروات سدیم قرار گرفتند. چهار هفته بعد از درمان پاسخ درمانی ارزیابی شد. ۳۸/۵٪ نمونه ها پسر و ۶۱/۵٪ دختر بودند. قبل از درمان میانگین تعداد حملات در گروه درمان با پروپرانولول ۵/۶۱ و در گروه درمان با والپروات سدیم ۸/۷۳ بار در ماه بدست آمد. بعد از درمان تعداد حملات در ۲۱ مورد (۸۰/۸٪) در گروه درمان با پروپرانولول و ۱۹ مورد (۷۳/۱٪) در گروه درمان با والپروات سدیم کاهش یافت. شدت درد در گروه پروپرانولول ۱۸ مورد (۶۹/۲٪) و در گروه والپروات سدیم در ۱۵ مورد (۵۷/۷٪) کاهش یافت. سرگیجه در گروه پروپرانولول در ۳ نفر و در گروه والپروات سدیم در ۲ نفر بروز کرد. در گروه والپروات سدیم اختلال تستهای کبدی در ۱۱/۵٪ بیماران بروز کرد. ۲ نفر افراد در گروه والپروات سدیم CBC غیر طبیعی داشتند. والپروات سدیم و پروپرانولول در پیشگیری از حملات حاد میگرن در کودکان اثر و عوارض یکسان دارند و می توان در شرایطی که هریک از آنها منع مصرف دارد از دیگری استفاده نمود.

**کلید واژه ها:** پروپرانولول / میگرن - دارودرمانی / والپروات سدیم

### مقدمه:

کیفیت زندگی و فعالیتهای روزانه می گردد(۱). سردرد اغلب به علت کشش، جابجایی، التهاب و اسپاسم عروقی و اتساع ساختمانهای حساس به درد در سر یا گردن ایجاد می شود(۲،۳). یکی از علل نسبتاً شایع سردرد در کودکان سردرد میگرنی است که در ۸-۵٪

سردرد یکی از شکایات شایع در کودکان است. ۷۵٪ مشاوه ها با نورولوژیستهای کودکان به علت سردرد انجام می شود. تکرار حملات سردرد و عوارض آن باعث غیبت از مدرسه، کاهش ارتباطات فردی و تأثیر بر

\* استادیار گروه کودکان دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی همدان

است.

درجه شدید (III): علاوه بر عملکرد اجتماعی و تحصیلی، عملکرد روزمره نیز مختل می شود (۷).

درمان میگرن: دو رویکرد اصلی در مورد درمان سردرد میگرنی، درمان حمله حاد و پیشگیری از حملات آینده است. در کسانی که تعداد حملات میگرن طی یک ماه دو نوبت یا بیشتر باشد، شدت حملات بر روند فعالیت معمول بیمار تأثیر داشته باشد، زمان حمله طولانی باشد، بیمار از نظر روانی قادر به سازگاری با حملات سردرد نباشد و درمانهای استاندارد در فاز حاد حمله مؤثر نباشد درمان پیشگیری لازم است (۵).

والپروات سدیم تازه ترین داروی تصویب شده برای پیشگیری میگرن است که از سال ۱۹۸۸ به این منظور بکار می رود. مکانیسم آن به علت افزایش (GABA) Gama amino butyric acid، کاهش تخلیه نورونهای سروتونینرژیک و تحریک پذیری نورونها و کاهش ترشح پرولاکتین و افزایش اندوژن انکفالین ها در مغز می باشد. اثرات جانبی عمده آن تهوع، اختلالات گوارشی، سرگیجه، خواب آلودگی و مسمومیت کبدی است. پروپرانولول یک بلوک کننده گیرنده های بتا آدنرژیک غیر اختصاصی است که در ۸۰٪ بیماران میگرنی تعداد حملات را به نصف کاهش می دهد. احتمالاً مکانیسم آن اثرات مرکزی است. شایعترین عارضه جانبی آن افسردگی است.

باتوجه به شیوع بالای سردردهای میگرنی در کودکان و عوارض جسمی، روحی و اجتماعی و تحمیل هزینه های اقتصادی آن بر سیستم درمانی و کمبود مطالعاتی که اثرات دو داروی والپروات سدیم و پروپرانولول را بررسی کرده باشد این مطالعه با هدف مقایسه اثرات درمانی دو داروی فوق بر کاهش حملات و شدت سردردهای میگرنی کودکان طراحی و انجام گردید تا مشخص شود که آیا در شرایط خاص و موارد منع مصرف می توان از داروی دیگر به جای داروی اول استفاده کرد یا خیر؟ ضمن اینکه در این مطالعه فراوانی عوارض جانبی هر دو دارو نیز مورد بررسی قرار گرفت.

### روش کار:

این مطالعه یک کارآزمایی بالینی کنترل شده تصادفی Randomized Controlled Clinical Trial بود که بر روی کودکان مبتلا به سردرد میگرنی مراجعه کننده

کودکان رخ می دهد. علائم بالینی شایع در میگرن عبارت است از حمله و عود دردهای شکمی، بی قراری، تغییرات شخصیتی ناگهانی و ویژگی آن سردرد راجعه با دوره های بدون علامتی است که حداقل همراه با سه تا از علامتهای زیر باشد:

درد شکمی، تهوع یا استفراغ، سردرد ضربان دار یکطرفه مرتبط با علائم پیش درآمد (Aura)، سابقه خانوادگی مثبت و برطرف شدن سردرد با خواب (۴).

میگرن شایعترین اختلال حمله ای است که بر مغز تأثیر می گذارد (۵). تخمین زده میشود که نیمی از بالغین اولین حمله میگرنی را در سنین کودکی تجربه می کنند. حتی کودکان ۲-۱ ساله نیز ممکن است دچار میگرن باشند که تشخیص آنها بسیار مشکل است (۶).

میگرن ممکن است با پتوز یا فلج کامل عصب ۳ همراه باشد ممکن است بصورت سوزن سوزن شدن بازو یا یک طرف بدن، همی پلژی، آفازی و اختلالات نوشتاری جلب توجه کند. در نوزادان و شیرخواران علائم رنگ پریدگی، حساسیت به نور، صدا یا بو، اختلالات خواب و استفراغ بدون علت ممکن است تظاهر میگرن باشند (۶).

تشخیص میگرن بالینی است، معیارهای تشخیصی انجمن بین المللی سردرد "IHS" که برای بزرگسالان به کار می رود در مورد بچه ها هم استفاده می شود (۵). الف) حداقل ۵ حمله با خصوصیات زیر وجود داشته باشد:

سردرد که ۴۸-۲ ساعت طول بکشد و حداقل دو تا از ویژگی های زیر را داشته باشد.

یکطرفه، ضربان دار، دارای شدت متوسط یا شدید باشد و با فعالیت های معمولی تشدید شود.

ب) طی حمله حداقل یکی از موارد زیر وجود داشته باشد:

تهوع و استفراغ، اجتناب از نور و سر و صدا (فوتوفوبی و فونوفونی)

از نظر شدت حملات، جهت Functional Grading سردرد به سه درجه تقسیم می شود: درجه خفیف (I): بیمار علیرغم سردرد، بدون محدودیت به فعالیت شخصی خود ادامه می دهد.

درجه متوسط (II): بیمار به فعالیت روزمره خود می پردازد اما عملکرد تحصیلی یا اجتماعی وی مختل

به مصرف دارو نبودند که البته هیچ یک از بیماران عارضه دارویی منجر به قطع آن بروز ندادند.

ضمن آموزشهای لازم فرم ثبت اطلاعات روزانه، مربوط به سردرد Headache Diary Sheet در اختیار بیماران قرار گرفت تا تعداد و شدت حملات و عوارض دارویی را در آن ثبت نمایند. به منظور پیگیری و پایش پاسخ درمانی و عوارض دارویی امکان تماس تلفنی با بیماران فراهم بود. پس از ۸ هفته درمان اثرات درمانی و عوارض دارویی با هم مقایسه شد. از آنجا که شکل، رنگ و بسته بندی داروها متفاوت بود امکان دو سوکور کردن مطالعه میسر نشد و از این جهت مطالعه بصورت یکسو کور انجام شد. از آنجا که قبلاً بیمار این دارو را مصرف نکرده بود برای وی اثر پلاسبو کمتر مطرح می شد.

معیار تأثیر درمان بر شدت حملات سردرد حداقل یک درجه کاهش در گرید سردرد و مبنای تأثیر درمان بر تعداد حملات سردرد ۵۰٪ یا بیشتر کاهش در تعداد حملات نسبت به قبل از درمان در نظر گرفته شد.

### نتایج:

میانگین سنی بیماران ۱۱/۳ سال بود و فراوانی سنی آنان در جدول ۱ نشان داده شده است.

جدول ۱: فراوانی بیماران گروههای درمانی والپروات سدیم و پروپرانولول بر حسب سن

سن (سال)	تعداد	درصد	درصد تجمعی
۷	۱	۱/۹	۱/۹
۸	۸	۱۵/۴	۱۷/۳
۹	۳	۵/۸	۲۳/۱
۱۰	۱۲	۲۳/۱	۴۶/۲
۱۱	۴	۷/۷	۵۳/۸
۱۲	۵	۹/۶	۶۳/۵
۱۳	۵	۹/۶	۷۳/۱
۱۴	۵	۹/۶	۸۲/۷
۱۵	۹	۱۷/۳	۱۰۰

۲۰ نفر (۳۸/۵٪) نمونه‌ها پسر و ۳۲ نفر (۶۱/۵٪) نمونه‌ها دختر بودند.

تعداد حملات میگرن در جمعیت مورد مطالعه ۲ تا ۳۰ بار در ماه بود و میانگین در گروه درمان پروپرانولول (گروه A) ۵/۶۱ بار و در گروه درمان با والپروات سدیم

به درمانگاه اعصاب اطفال بیمارستان سینا و اکباتان همدان در سال ۱۳۸۰ انجام شد. تمام کودکان ۱۵-۷ سال که با معیارهای IHS سردرد آنها میگرن تشخیص داده شد و به شرط دارا بودن شرایط زیر وارد مطالعه شدند.

- حداقل ۶ ماه از ابتلا آنها به میگرن گذشته بود.

- قبلاً هیچ یک از داروهای مورد مطالعه را مصرف نکرده بودند.

- طی یک ماه قبل از مطالعه هیچ دارویی برای پیشگیری از میگرن استفاده نکرده بودند.

- طی یک ماه حداقل ۲ حمله سردرد میگرنی را تجربه کرده بودند.

کودکانی که با وجود تشخیص میگرن مبتلا به بیماریهای زمینه‌ای مانند اختلالات خونی، بیماریهای کبدی و صرع و اختلالات حرکتی بودند از مطالعه حذف شدند.

در کل ۵۲ بیمار حائز شرایط مطالعه، بررسی شدند. ۲۰ نفر پسر و ۳۲ نفر دختر به طور تصادفی در دو گروه ۲۶ نفری A و B تقسیم شدند. در ابتدا آزمایشات کبدی SGOT و SGPT و شمارش گلبولهای خون محیطی و پلاکت‌ها انجام شد. به گروه شاهد A روزانه ۱-۵ mg/kg پروپرانولول دوبار در روز و به بیماران گروه تجربی B به مدت ۸ هفته والپروات سدیم ۲۰ mg/kg دوبار در روز از راه خوراکی تجویز شد. در ابتدا حداقل مقدار دارو شروع شد و در صورت عدم پاسخ دهی، هر هفته مقدار دارو اضافه شد. در صورت نیاز در گروه والپروات سدیم هر هفته ۵-۱۰ mg/kg/day حداکثر تا ۶۰ mg/kg/day و در گروه پروپرانولول هر هفته ۰/۵ mg/kg/day حداکثر تا ۱۲۰ mg/day اضافه شد.

والپروات سدیم به صورت قرص ۲۰۰ mg با نام تجاری Orlept ساخت انگلستان و پروپرانولول به صورت قرص ۱۰ mg در اختیار بیماران قرار گرفت. در طی هفته چهارم درمان بیماران از نظر پاسخ به درمان مورد مطالعه قرار گرفتند. طی مدت مطالعه، بیماران مجاز به استفاده از سایر داروهای پیشگیری کننده سردرد نبودند، اما در فاز حاد حملات منعی برای استفاده از مسکن‌هایی مانند استامینوفن کدئین وجود نداشت. در صورت بروز هر گونه عارضه دارویی حاد در طی مطالعه بیماران مجاز

از نظر عوارض دارویی: در گروه A ۳ مورد (۱۱/۵٪) و در گروه B ۲ مورد (۷/۷٪) دچار عارضه سرگیجه شدند. عوارض کبدی در گروه A مشاهده نشده ولی گروه B، ۳ مورد (۱۱/۵٪) دچار اختلال تستهای کبدی شدند. در گروه A عارضه گوارشی مشاهده نشد ولی در گروه B، ۳ مورد (۱۱/۵٪) دچار عوارض گوارشی شدند. اختلال در Complete blood count (CBC) در گروه A مشاهده نشد اما در گروه B ۲ نفر (۷/۷٪) CBC غیر طبیعی داشتند.

### بحث:

در مطالعه ای که برای اولین بار در مورد اثرات والپروات سدیم در پیشگیری از میگرن انجام شد تأثیر آن در ۶۰٪ بیماران مشاهده گردید. در سال ۱۹۹۱ اثرات قابل توجه والپروات سدیم در کاهش تعداد حملات سردرد و شدت آن در مقایسه با پلاسیبو نشان داده شد. همین نتایج در مطالعه Rigmor در سال ۱۹۹۳ بدست آمد (۸).

مطالعه Silberstein تعداد بیماران بیشتری را (۱۶۳ نفر) شامل میشد تأثیر والپروات سدیم در پیشگیری از میگرن به اثبات رسید. ضمن اینکه اثرات جانبی قابل ملاحظه ای هم مشاهده نگردید (۹).

Caruso تأثیر والپروات سدیم را در کودکان و نوجوانان ۱۶-۷ ساله بررسی کرد و اثر بخشی آن را در کودکان قابل توجه دانست (۱۰).

مطالعه ای که در سال ۷۶-۷۵ در دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی تهران در مورد مقایسه اثرات درمانی والپروات سدیم و پروپرانولول در پیشگیری از سردردهای میگرنی کودکان انجام شد نشان داد که ۷۸٪ کسانی که پروپرانولول و ۶۰٪ بیمارانی که والپروات سدیم دریافت نموده بودند ۵۰٪ یا بیشتر کاهش در دفعات سردرد را نشان دادند. ۳۱٪ بیماران تحت درمان والپروات سدیم و ۴۵٪ بیماران تحت درمان پروپرانولول حداقل یک درجه بهبود در محدودیت عملکرد نشان دادند (۱۱).

در این مطالعه ما میزان پاسخ درمانی و اثرات جانبی دو داروی پروپرانولول و والپروات سدیم در کودکان مبتلا به میگرن را بررسی نمودیم. همانطور که در مطالعه فوق هم مشاهده شد تأثیر والپروات سدیم در کاهش شدت و تعداد حملات میگرنی در بیماران ما قابل ملاحظه بود.

(گروه B) ۸/۷۳ بار در ماه بود. بعد از درمان میانگین تعداد حملات سردرد در گروه A به ۱/۸۴ و در گروه B ۲/۸ بار در ماه کاهش یافت. در کل تعداد حملات در گروه A ۲۱ مورد (۸۰/۸٪) و در گروه B ۱۹ مورد (۷۳/۱٪) کاهش یافت. کاهش حملات بیش از ۵۰٪ یا بیشتر در ۷۶/۹٪ بیماران گروه A و ۶۵/۳٪ بیماران گروه B دیده شد. قبل از درمان در گروه A و B سردرد خفیف وجود نداشت. در گروه A ۱۸ مورد (۶۹/۲٪) و در گروه B ۱۰ مورد (۳۸/۵٪) سردرد متوسط وجود داشت و در گروه A ۸ مورد (۳۰/۸٪) و در گروه B ۱۶ مورد (۶۱/۵٪) سردرد شدید وجود داشت. بعد از درمان در گروه A در ۹ نفر (۳۴/۶٪) سردرد خفیف و در ۱۱ نفر (۴۲/۳٪) سردرد متوسط بروز کرد و سردرد شدید دیده نشد. در گروه B بعد از درمان در ۱۱ نفر (۴۲/۳٪) سردرد خفیف و در ۱۰ نفر (۳۸/۴٪) سردرد متوسط بروز نمود و سردرد ۲ نفر در حد شدید باقی ماند. هیچ مورد تشدید سردرد دیده نشد. در کل در گروه A ۱۸ مورد (۶۹/۲٪) و در گروه B ۱۵ مورد (۵۷/۷٪) شدت سردرد کاهش یافت (جدول ۲، ۳).

جدول ۲: فراوانی کاهش فرکانس حملات میگرن در گروههای

### درمانی والپروات سدیم و پروپرانولول

P. Value	کاهش کمتر از ۵۰٪ یا بیشتر از ۵۰٪			فرکانس حملات
	جمع	تعداد (درصد)	تعداد (درصد)	
P=0.31 Non Significant	۲۶ (۱۰۰)	۲۰ (۷۶/۹)	۶ (۲۳/۱)	پروپرانولول
	۲۶ (۱۰۰)	۱۷ (۶۵/۳)	۹ (۳۴/۷)	والپروات سدیم
	۵۲ (۱۰۰)	۳۷ (۷۱/۲)	۱۵ (۲۸/۸)	جمع

جدول ۳: فراوانی کاهش شدت حملات میگرن در گروههای

### درمانی والپروات سدیم و پروپرانولول

P. Value	شدت حملات			گروه درمانی
	جمع	تعداد (درصد)	تعداد (درصد)	
P=0.38 Non Significant	۲۶ (۱۰۰)	۸ (۳۰/۸)	۱۸ (۶۹/۲)	پروپرانولول
	۲۶ (۱۰۰)	۱۱ (۴۲/۳)	۱۵ (۵۷/۷)	والپروات سدیم
	۵۲ (۱۰۰)	۱۹ (۳۶/۵)	۳۳ (۶۳/۵)	جمع

Saunders , 1998 : 800-862.

۲. سلطانزاده اکبر. بیماریهای مغز و اعصاب و عضلات. تهران : انتشارات جعفری ، ۱۳۷۶ : ۱۹۵-۱۷۵.

۳. کرینبرگ دیوید ای ، امینوف مایکل جی ، سیمون راجر پ. نورولوژی بالینی. ترجمه بیژن بندرچی چمخانه . تهران : آوا ، ۱۳۷۴ : ۱۲۹-۱۰۲.

4. Behrman ER , Kliegman MR, Robert AM. Nelson textbook of pediatrics. 16th ed. Philadelphia : W.B. Saunders, 2000 : 1832-1834.

5. Menkes HJ. Textbook of child neurology. 6th ed. New York : Williams & Wilkins , 2001 : 995-1002.

6. Fenichel MG. Clinical pediatric neurology. 3rd ed. Philadelphia : W.B. Saunders , 1997 : 79-83.

7. Kozubski W, Prinki A. Sodium valproate versus propranolol in the prophylactic treatment of migraine. Neurol Neurochir Pol 1995 Nov-Dec ; 29(6): 937-47.

8. Rigmor J. Sodium valproate has prophylactic effect in migraine without aura. Neurology J 1994 Apr : 647-651.

9. Silberstein SD , Collins SD. Safety of divalproex sodium in the prophylactic. Headache 1999 Oct ; 39(9) : 633-43.

10. Caruso JM , Brown WD , Exil G. The efficacy of divlproex sodium in the prophylactic treatment of children with migraine. Headache 2000 Sep ; 40(8): 672-6.

۱۱. زمانی غلامرضا ، غفرانی محمد. مقایسه اثرات

والپروات سدیم و پروپرانولول در پیشگیری از سردردهای میگرنی. دوازدهمین همایش بین المللی بیماریهای کودکان . تهران ، مهرماه ۱۳۷۹.

تعداد حملات سردرد در هر دو گروه درمانی کاهش یافت و این کاهش حملات سردرد در گروه پروپرانولول بیشتر بود که البته قابل پیش بینی بود. در هر دو گروه شدت حملات کاهش یافت ولی در گروه پروپرانولول کاهش شدت حملات بیشتر دیده شد. مقایسه این مطالعه با نتایج حاصل از تحقیقات انجام شده در بالغین از حیث کاهش تعداد حملات مشابه ولی در رابطه با پارامتر شدت سردرد تا حدی متفاوت بود(۸-۶). نتایج این مطالعه با مطالعه دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی که در گروه سنی کودکان انجام شده (در مورد اثرات و مقایسه دو داروی فوق) مشابه بود. در مورد عوارض دارویی در گروه والپروات سدیم عوارض خونی ، کبدی و گوارشی مشاهده شد اما در گروه پروپرانولول مشاهده نشد.

در کل با نتایج بدست آمده می توان گفت که دو داروی والپروات سدیم و پروپرانولول تقریباً در پیشگیری سردرد میگرنی اثر و عوارض یکسانی دارد و در مواردی که به هر دلیلی هر یک از داروهای فوق در دسترس نیست یا منعی برای مصرف آن وجود دارد می توان از داروی دوم استفاده نمود.

#### سپاسگزاری :

از استاد ارجمند جناب آقای دکتر محمد فلاح ، جناب آقای دکتر حسین پاکبند و جناب آقای مهدی کریمی تقدیر و تشکر می شود.

#### منابع :

1. Merle. Diamond , Glen DS. The practice physicians approach to headache. 6th ed. Philadelphia : W.B