

مقایسه‌ی اثر سیپروهیتادین و فنی توئین در پیشگیری از سردردهای میگرنی اطفال

دکتر جعفر مهوری^۱، دکتر محمود میرحسینی^۲، دکتر محمود رفیعان^۳

خلاصه

سابقه و هدف: در چند دهه‌ی اخیر شیوع میگرن رو به افزایش بوده و انجام تحقیقات در زمینه‌ی داروهای مورد مصرف در پیشگیری از حملات میگرن ضروری به نظر می‌رسد. این تحقیق به منظور مقایسه‌ی تاثیر دو داروی سیپروهیتادین و فنی توئین در تعداد، مدت و شدت حملات میگرن بر روی اطفال ۵ تا ۱۵ ساله‌ی مراجعه کننده به کلینیک تخصصی اعصاب، در سال ۱۳۸۲ در شهرکرد صورت گرفت.

مواد و روش‌ها: در این کارآزمایی بالینی تعداد ۱۱۹ نفر که میگرن آن‌ها با استفاده از معیارهای تشخیصی جامعه بین المللی سردرد، تشخیص داده شده بود، وارد مطالعه شدند. مطالعه در سه گروه و در سه فاز ۴۵ روزه انجام شد. در ۴۵ روز اول و سوم همه‌ی بیماران دارونما مصرف می‌کردند. در ۴۵ روز دوم، گروه اول سیپروهیتادین (۰/۳ میلی گرم بر کیلو گرم در روز)، گروه دوم فنی توئین (۰/۴ میلی گرم بر کیلو گرم در روز) و گروه سوم دارونما دریافت کردند. بیماران در طول تحقیق در هنگام حمله‌ی میگرن مجاز به مصرف استامینوفن کدئین بودند. شدت درد با توجه به پرسش‌نامه‌ی MIDAS از درجه‌ی ۱ تا ۱۰ توسط بیماران مشخص می‌شد. نتایج به وسیله‌ی آزمون‌های آماری کروسکال والیس و من ویتنی مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت.

یافته‌ها: تعداد، مدت و شدت حملات در فاز دوم در هر دو گروه دارویی نسبت به فاز اول کاهش یافت ($P < 0/05$). تعداد حملات در فاز سوم در گروه مصرف کننده‌ی سیپروهیتادین نسبت به فاز اول کاهش یافت ($P < 0/05$). ولی در مورد فنی توئین این تفاوت معنی دار نبود. تاثیر سیپروهیتادین بر تعداد، مدت و شدت حملات در فاز دوم مطالعه در مقایسه با فنی توئین بیشتر بود ($P < 0/05$).

نتیجه‌گیری و توصیه‌ها: به نظر می‌رسد مصرف سیپروهیتادین نسبت به فنی توئین در بیماران میگرنی منطقی‌تر است، بنابراین مصرف آن در اطفال میگرنی توصیه می‌شود.

واژگان کلیدی: سردرد، میگرن، سیپروهیتادین، فنی توئین، اطفال

مقدمه

میگرن یک بیماری مزمن است که به طور مکرر باعث سردردهای متوسط تا شدید می‌شود. این سردردها چند ساعت تا چند روز طول می‌کشند و ممکن است آنقدر شدید باشند که مانع از فعالیت روزانه‌ی فرد شوند (۱). مطالعات اپیدمیولوژیک از افزایش شیوع میگرن در میان کودکان در چند دهه‌ی اخیر حکایت دارد. میزان شیوع در سال ۱۹۶۲ میلادی ۴ درصد (۲) و به تازگی حدود ۱۰/۲ درصد (۱) گزارش شده است. شیوع میگرن در خانم‌ها بیشتر است، به طوری که حدود ۶ درصد مردان و ۱۸ درصد زنان دچار میگرن هستند (۳).

مکانیسم اثر داروهای ضد میگرن هنوز مشخص نیست. به نظر می‌رسد داروهایی که به عنوان پیشگیری به کار می‌روند با تاثیر روی مکانیسم ایجاد سردرد می‌توانند آستانه‌ی فعال شدن حملات میگرن را بالا ببرند (۴). این داروها احتمالاً باعث کاهش فعال شدن عوامل ایجاد کننده‌ی حملات میگرن شده، انتقال درد را کاهش داده، باعث کاهش مهار قشر مغز شده و با تغییر فعالیت سیستم سروتونرژیک و سمپاتیک باعث پایداری سیستم عصبی حساس مربوط به میگرن می‌شوند (۵). درمان دارویی میگرن ممکن است علامتی و حاد یا درمان پیشگیرانه باشد (۶). بیماران با سردردهای زیاد و شدید، ممکن است به هر دو روش نیاز

^۱ متخصص اعصاب، استادیار دانشگاه علوم پزشکی شهرکرد

^۲ متخصص داخلی و فوق تخصص غدد، استادیار دانشگاه علوم پزشکی شهرکرد

^۳ متخصص فارماکولوژی، دانشیار دانشگاه علوم پزشکی شهرکرد

داشته باشند. داروهای زیادی به منظور پیشگیری از حملات میگرن مورد استفاده قرار گرفته‌اند که از جمله می‌توان به بتابلوکرها (پروپرانولول)، مهارکننده‌های کانال کلسیم (وراپامیل)، ضد افسردگی‌ها (آمی‌تریپتیلین)، آنتاگونیست‌های سروتونین (سیپروهپتادین) و داروهای ضد صرع (والپروات سدیم) اشاره کرد (۳). اگر چه تعدادی تحقیقات مقایسه‌ای در مورد تاثیر مثبت داروها در پیشگیری از حملات میگرن صورت گرفته ولی در مورد ارجحیت یک دارو بر دیگری هنوز اختلاف نظر زیادی وجود دارد. تعداد مطالعات در مورد میگرن اطفال و تاثیر داروها در پیشگیری از آن محدود است و لزوم انجام تحقیقات در این زمینه توسط محققین متعددی مورد تاکید قرار گرفته است (۷۸).

میگرن یک بیماری وابسته به سن است و بعضی از داروها نیز میزان اثرات متفاوتی در کودکان در مقایسه با بزرگسالان نشان داده‌اند. برای مثال استامینوفن در کودکان مبتلا به میگرن موثرتر از بزرگسالان است. استفاده از داروهای مثل ارگوتامین نیز در کودکان نمی‌تواند خیلی مفید باشد، چون اغلب کودکان یا از او را بی‌خبرند یا نمی‌توانند در صورت لزوم با والدین خود ارتباط برقرار کنند. این داروها را بایستی در شروع سردرد استفاده کرد (۹). اثر ضد میگرن سیپروهپتادین قبلاً مشخص شده است (۹) و فنی توئین نیز اثر ضد درد خوبی از خود نشان داده (۱۰) و ادعا شده است که با توجه به تجربیات بالینی، داروهای ضد صرع در آینده نقش بیشتری در درمان میگرن خواهند داشت (۱۱). با توجه به موارد فوق این تحقیق به منظور مقایسه‌ی تاثیر دو داروی سیپروهپتادین و فنی توئین در تعداد، مدت و شدت حملات میگرن در اطفال ۵ تا ۱۵ ساله‌ی مراجعه کننده به کلینیک تخصصی اعصاب در سال ۱۳۸۲ در شهرکرد صورت گرفته است.

مواد و روش‌ها

این مطالعه یک کارآزمایی بالینی است که بر روی ۱۱۹ نفر از اطفال میگرنی ۵ تا ۱۵ ساله انجام شده است. میگرن

بیماران با استفاده از معیارهای تشخیصی میگرن که توسط جامعه‌ی بین المللی سردرد^۱ تنظیم شده است (۱۲)، تشخیص داده شد. بیمارانی در مطالعه شرکت داده شدند که حداقل از ۶ ماه پیش دچار سردردهای میگرنی شده بودند و در طول ماه قبل حداقل دو بار سردرد داشته‌اند. بیماران دارای سردردهای ثانویه و یا اختلالات نورولوژیک و همچنین بیمارانی که در طول دو ماه گذشته داروهای موثر بر میگرن یا داروهای پیشگیری از حاملگی مصرف کرده بودند از مطالعه حذف شدند. بیماران پس از کسب اجازه از والدین آنها به طور تصادفی در یکی از سه گروه مورد مطالعه قرار گرفتند. مطالعه در سه گروه و هر گروه در سه فاز ۴۵ روزه انجام شد. در ۴۵ روز اول مطالعه (فاز اول) همه‌ی بیماران دارونما مصرف کردند. در ۴۵ روز دوم به گروه اول (۳۳ نفر) سیپروهپتادین روزانه به میزان ۰/۳ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن در سه دوز منقسم داده شد. به گروه دوم (۳۳ نفر) نیز روزانه ۴ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن فنی توئین داده شد و گروه سوم (۳۰ نفر) به مصرف دارونما ادامه دادند. در ۴۵ روز سوم (فاز سوم) تمام بیماران دارونما دریافت کردند. تمام بیماران در طول تحقیق، در هنگام شروع حملات مجاز به مصرف استامینوفن کدئین بودند. تعداد، شدت و مدت حملات در طی این سه دوره توسط بیمار و یا والدین آنها در پرسش‌نامه مربوط یادداشت می‌شد. در پایان هر دوره بیماران به همراه والدین به محقق مراجعه و اطلاعات هر دوره جمع آوری شد. شدت درد با توجه به پرسش‌نامه‌ی MIDAS^۲ (۱۳) از درجه‌ی ۱ تا ۱۰ توسط بیماران مشخص می‌شد.

برای مقایسه‌ی تعداد، مدت و شدت سردرد در گروه‌های دارویی از آزمون کروسکال-والیس، برای تعیین تفاوت بین گروه‌های دارویی از آزمون من‌ویتنی و برای مقایسه‌ی تعداد، مدت و شدت سردرد در دوره‌های مختلف یک دارو

^۱ International Headache Society (IHS)

^۲ Migraine Disability Assessment Questionnaire

از آزمون فردمن استفاده شد. مقدار P کمتر از ۰/۰۵

جدول ۱- مقایسه‌ی تعداد، مدت و شدت حملات میگرن در ۳۳ کودک گروه سیپروهیتادین در سه دوره‌ی مطالعه، شهرکرد ۱۳۸۲

مشخصات حملات میگرن			مرحله‌ی مطالعه	
تعداد	مدت (ساعت)	شدت (درجه‌ی ۱-۱۰)	(دارونما)	
(انحراف معیار $\pm$ میانگین)	(انحراف معیار $\pm$ میانگین)	(انحراف معیار $\pm$ میانگین)		
دوره‌ی اول	۵/۴ $\pm$ ۱/۴	۵/۴ $\pm$ ۳/۷	۳/۷ $\pm$ ۲/۵	(دارونما)
دوره‌ی دوم	*۰/۸ $\pm$ ۱/۳	*۲/۴ $\pm$ ۵/۳	*۱/۷ $\pm$ ۲/۵	(سیپروهیتادین)
دوره‌ی سوم	** ۱/۴ $\pm$ ۱/۳	**۳/۸ $\pm$ ۶/۱	**۳/۱ $\pm$ ۲/۹	(دارونما)

* تفاوت تعداد ($P < ۰/۰۰۱$)، مدت ($P < ۰/۰۱$) و شدت حملات ($P < ۰/۰۵$)، در دوره‌ی دوم نسبت به دوره‌ی اول معنی دار بود.

** تعداد، مدت و شدت حملات در دوره‌ی سوم نسبت به دوره‌ی اول کمتر بود ($P < ۰/۰۵$).

از نظر آماری معنی‌دار در نظر گرفته شد.

کرده بودند از نظر آماری معنی‌دار بود ($P < ۰/۰۵$).

یافته‌ها

تعداد ۱۱۹ کودک ۵ تا ۱۵ ساله که میگرن آن‌ها با معیارهای جامعه‌ی بین‌المللی سردرد توسط متخصص اعصاب و روان تشخیص داده شده بود، وارد مطالعه شدند، از این تعداد ۹۶ نفر مطالعه را تکمیل کردند. میانگین تعداد سردرد افراد در ماه $3 \pm 1/8$ بود و ۴۰ درصد افراد ۴ حمله‌ی میگرن در ماه داشتند. ۷۴ نفر (۷۷ درصد) بدون اورا، ۲۲ نفر (۲۳ درصد) با اورای بینایی بودند. تفاوت تعداد، مدت و شدت حملات در طی دوره‌ی دوم مطالعه (دوره‌ی مصرف دارو) نسبت به دوره‌ی اول در گروهی که سیپروهیتادین (جدول ۱) و یا فنی‌توئین (جدول ۲) دریافت

تفاوت تعداد، مدت و شدت حملات در دوره‌ی سوم (دوره‌ی قطع مصرف دارو) نسبت به دوره‌ی اول در گروهی که سیپروهیتادین دریافت کرده بودند (جدول ۱)، در گروهی که فنی‌توئین دریافت کرده بودند (۳۳ نفر) تعداد، مدت و شدت حملات در دوره‌ی سوم نسبت به دوره‌ی اول از نظر آماری تغییری نکرده بود (جدول ۲). در گروهی که دارونما دریافت کرده بودند (۳۰ نفر) تعداد، مدت و یا شدت حملات در دوره‌ی اول، دوم و سوم تفاوت آماری معنی‌داری نداشتند. در دوره‌ی دوم در گروهی که سیپروهیتادین گرفته بودند تعداد، مدت و شدت حملات نسبت به گروهی که فنی‌توئین یا دارونما دریافت کرده بودند کمتر بود. ($P < ۰/۰۵$)

جدول ۲ - مقایسه‌ی تعداد، مدت و شدت حملات میگرن در ۳۳ کودک گروه فنی‌توئین در سه دوره‌ی مطالعه،

شهرکرد ۱۳۸۲

مشخصات حملات میگرن			مرحله‌ی مطالعه	
تعداد	مدت (ساعت)	شدت (درجه‌ی ۱-۱۰)	(دارونما)	
(انحراف معیار $\pm$ میانگین)	(انحراف معیار $\pm$ میانگین)	(انحراف معیار $\pm$ میانگین)		
دوره‌ی اول	۳ $\pm$ ۱/۴	۴/۹ $\pm$ ۵/۸	۷/۱ $\pm$ ۲/۹	(دارونما)
دوره‌ی دوم	*۲ $\pm$ ۱/۶	*۳/۷ $\pm$ ۶/۲	*۵/۷ $\pm$ ۲/۸	(فنی‌توئین)
دوره‌ی سوم	۲/۲ $\pm$ ۱/۶	۴/۳ $\pm$ ۶/۲	۷ $\pm$ ۳/۳	(دارونما)

* تفاوت تعداد ($P < ۰/۰۰۱$)، مدت ($P < ۰/۰۱$) و شدت حملات ($P < ۰/۰۵$)، در دوره‌ی دوم نسبت به دوره‌ی اول معنی دار بود.

بحث

نتایج تحقیق نشان داد که هر دو داروی سیپروهپتادین و فنی توئین تعداد، مدت و شدت حملات میگرن را کاهش دادند. با این وجود اثرات سیپروهپتادین بهتر و ماندگارتر از فنی توئین بود. اثر مثبت سیپروهپتادین در پیشگیری از حملات میگرن قبلاً گزارش شده است (۹). اثر ضد درد داروهای ضد صرع و از جمله فنی توئین نیز در برخی مطالعات مورد تاکید قرار گرفته بود (۱۰)، که در این تحقیق تاثیر مثبت آن در پیشگیری از حملات میگرن نیز مشخص شد. مکانیسم ایجاد حملات میگرن و مکانیسم تاثیر داروهای ضد میگرن در حملات حاد و یا در پیشگیری از حملات به طور دقیق مشخص نیست. انبساط عروقی، التهاب نورونیک و کاهش اثر مکانیسم های مهارى در انتقال درد در سیستم اعصاب مرکزی را از عوامل ایجاد کننده سردردهای میگرنی دانسته اند (۱۴). احتمالاً داروهای موثر در میگرن بر یک یا چند مورد از موارد فوق تاثیر می گذارند. سروتونین یک انتقال دهنده عصبی نوروترنسمیتری است که بیش از بقیه در روند ایجاد حملات میگرن دخیل دانسته شده است و به نظر می رسد در هر سه مورد فوق از عوامل ایجاد کننده حملات میگرن باشد. این مسئله اولین بار در سال ۱۹۳۷ میلادی مطرح شد و بعدها مشخص شد که این انتقال دهنده عصبی در حملات میگرن باعث گشادی عروق در خارج جمجمه و تنگی عروق داخل جمجمه می شود (۱۵).

گیرنده های ۵ هیدروکسی تریپتامین ۲ و ۵ هیدروکسی تریپتامین یک سی^۴ در سطح سلولی باعث دپولاریزاسیون عصبی می شوند. گیرنده ۵ هیدروکسی تریپتامین ۲ یک نقش اساسی در التهاب اطراف عروق دارد و مهار این گیرنده می تواند تعداد و مدت حملات میگرن را کاهش دهد (۱۶). سیپروهپتادین یک داروی ضد هیستامین است که اثر ضد سروتونینی قوی دارد و گیرنده ۵ هیدروکسی تریپتامین ۲ را مهار می کند (۱۷) و احتمالاً با همین مکانیسم اثر ضد میگرنی

خود را اعمال می کند.

اگر چه سیپروهپتادین و فنی توئین هر دو اثر ضد میگرن را نشان داده اند، ولی اثر ضد میگرن سیپروهپتادین در مرحله دوم مطالعه بیش از فنی توئین بود. مسئله قابل توجه این که در مرحله سوم مطالعه یعنی پس از قطع مصرف دارو تعداد، مدت و شدت حملات میگرن در گروه سیپروهپتادین نسبت به فاز ۲ بیشتر ولی نسبت به فاز یک کمتر بود. این مسئله نشان دهنده این حقیقت است که با قطع مصرف دارو قسمتی از اثر سیپروهپتادین کم شده ولی برگشت اثر دارو کامل نیست و پس از مدتی حتی با قطع مصرف دارو تعداد حملات نسبت به قبل از مصرف کاهش می یابد، یعنی احتمالاً سیپروهپتادین دارای اثر درمانی است.

در مورد فنی توئین تعداد، مدت و شدت حملات در مرحله سوم مطالعه با مرحله یک از نظر آماری تفاوت معنی داری نداشت. با توجه به این که تعداد حملات در این گروه در مرحله دوم کمتر از فاز یک مطالعه بود، پس فنی توئین تا زمان مصرف دارو می تواند در کاهش سردردهای میگرنی موثر باشد و با قطع مصرف، اثر آن برگشت پیدا می کند. بنابراین فنی توئین اثر درمانی ندارد. در مقایسه سیپروهپتادین با فنی توئین نیز چه در مرحله سوم و چه در مرحله دوم تاثیر سیپروهپتادین در مقایسه با فنی توئین بیشتر بود.

گفته شده است که ممانعت از ایجاد حملات میگرن با مصرف به موقع داروها و یا با مصرف داروهایی که برای پیشگیری به کار می روند می تواند میزان حملات پس از قطع مصرف دارو را نسبت به قبل، کاهش دهد (۳). کاهش تعداد حملات در مرحله سوم نسبت به مرحله اول، در گروه سیپروهپتادین می تواند تایید کننده این ادعا باشد. عدم تفاوت تعداد حملات در گروه فنی توئین در مرحله سوم نسبت به مرحله یک نشان دهنده این است که این ادعا در همه موارد نمی تواند صادق باشد. در برخی مطالعات بر نقش اساسی داروهای ضد صرع در پیشگیری از میگرن در آینده تاکید شده است (۹). اگر چه این مسئله ممکن است در مورد

^۳5HT₂

^۴5HT_{1c}

تشکر و قدردانی

بدین وسیله از آقای دکتر عادل نکویی، آقای دکتر بابک تمیزی فر و سرکار خانم دکتر فروزان گنجی که در انجام این تحقیق ما را یاری کردند تشکر می‌شود. بودجه‌ی تحقیقاتی این طرح توسط معاونت پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی شهرکرد تامین شده است که بدین وسیله تشکر می‌شود.

بعضی از داروهای این گروه مثل والپروات سدیم و یا دیوالپروکس (۱۸) صحیح باشد، نتایج این تحقیق نشان داد که این مسئله نمی‌تواند در مورد همه‌ی داروهای ضد صرع عمومیت داشته باشد. با توجه به مطالب فوق به نظر می‌رسد که سیپروهپتادین نسبت به فنی‌توئین داروی مناسب‌تری در پیشگیری از حملات میگرن باشد.

منابع

- 1- Campl C, Bozoth A, Baumhackl V, Klingler D. One-year prevalence of migraine in Australia: a nation-wide survey. *Cephalalgia* 2003; 23(4): 280-6.
- 2- Bile B. Migraine in school children. *Acta Paediatr Scan* 1962; 51: 10151.
- 3- Kanieki R. Headache assessment and management. *JAMA* 2003; 289(11): 1430-33.
- 4 - Silberstein SD, Saper J. **Migraine: Diagnosis and Treatment**. In: Dalessio D, Silberstein SD (editors). *Wolff's Headache and Other Head Pain*. 16 th ed. NewYork: Oxford University Press; 1993: 96-170.
- 5- Humphrey PPA, Feniuk W, Perren MJ. Anti-migraine drugs in development advances in serotonin receptor pharmacology. *Headache* 1990; 30(1): 12.
- 6- Ashkenazi A, Silberstein SD. The evolving management of migraine. *Curr Opin Neurol* 2003; 16(3): 341-5.
- 7- Evers S. Drug treatment of migraine in children: a comparative review. *Paediatr Drugs* 1999; 1(1): 718.
- 8-Victor S, Ryan S. Drugs for preventing migraine headaches in children. *Cochrom Database System Rev* 2003;4: CD 002761.
- 9- Rao BS, Das DG, Taraknath VR, Sarma Y. A double blind controlled study of propranolol and cyproheptadine in migraine. *Neurol India* 2000; 48(3): 223-6.
- 10 - Todorovic SM, Rastogi AJ, Jevtovic-Todorovic VJ. Potent analgesic effects of anticonvulsants on peripheral thermal nociception in rats. *Br J Pharmacol* 2003; 140: 255-60.
- 11- Lewis Dw, Scott D, Redin V. Treatment of paediatric headache. *Expert Opin Pharmacother* 2002; 3(10): 1433-42.
- 12- Headache Classification Committee of International Headache Society. Classification and diagnostic criteria for headache disorders, cranial neuralgias and facial pain. *Cephalalgia* 1988; 8(Suppl 7): 1-96.
- 13- Campbl JK, Sakai F. **Diagnosis and Differential Diagnosis of Migraine**. In: Olsen J, Tefel A, Welch MA (editors). *Headache*. 2nd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2000: 359-67.
- 14- Spierings-Egilius LH. Pathogenesis of migraine attack. *Clin J Pain* 2003; 19(4): 255-63.
- 15- Saxena PR, Den-Boer MO. Pharmacology of antimigraine drugs. *J Neurol* 1999; 138(Suppl 1): S28-35.
- 16- Proutka ST. 5-hydroxytryptamine receptor subtypes and the pharmacology of migraine. *Neurology* 1993; 43 (Suppl 3): S34-38.
- 17- Kalkman HO. Is migraine prophylactic activity caused by 5-HT_{2b} or 5-HT_{2c} receptor blockade? *Life Sci* 1994; 54: 641-6.
- 18- Caruso JM, Brown WD, Exil G, Gascon GG. The efficacy of divalproex sodium in the prophylactic treatment of children with migraine. *Headache* 2000; 40(8): 672-6.