

تأثیر کوآنزیم Q10 بر سردردهای میگرنی: یک کارآزمایی بالینی تصادفی کنترل شده با دارونمای دو سو کور

دکتر فریبرز خوروش^۱، لیلا باقری^۲، دکتر مجید قاسمی^۳، علیرضا قائد امینی^۴، دکتر محمدرضا مرآئی^۵

مقاله پژوهشی

چکیده

مقدمه: میگرن یک سندرم نوروواسکولار مزمن، شایع و ناتوان کننده می باشد که هنوز مکانیسم قطعی آن شناخته نشده است. از جمله تئوری‌هایی که برای این بیماری مطرح شده است، می توان به نقص عملکرد میتوکندریایی سلول‌های مغزی و افزایش استرس‌های اکسیداتیو اشاره نمود. بنابراین، استفاده از ترکیباتی مانند کوآنزیم Q10 که در غشای میتوکندری و زنجیره‌ی انتقال الکترون نقش دارد و خواص آنتی‌اکسیدانی آن اثبات شده است، می‌تواند در بهبود وضعیت میگرن مؤثر باشد. مطالعات بالینی اولیه در این زمینه محدود است. مطالعه‌ی حاضر با هدف بررسی مقایسه‌ی اثر کوآنزیم Q10 و دارونما در پیش‌گیری از سردردهای میگرنی انجام شد.

روش‌ها: این کارآزمایی بالینی تصادفی شده‌ی دو سو کور به صورت کنترل شده با گروه دارونمای موازی در سال ۱۳۹۳، در شهر اصفهان انجام گرفت. پس از اخذ رضایت‌نامه‌ی کتبی و جمع‌آوری اطلاعات دموگرافیک، ۲۷ نفر به مدت دو ماه کوآنزیم Q10 و ۲۷ نفر دارونما با شکل، رنگ، دوز و دستور مصرفی شبیه به گروه مورد دریافت کردند. اختصاصات کمی و کیفی سردردهای میگرنی از قبیل شدت، مدت و فرکانس حملات سردرد در شروع و پایان مطالعه ارزیابی و بین دو گروه مقایسه شد. داده‌ها با استفاده از آزمون‌های t، کوواریانس و Mann-Whitney تجزیه و تحلیل گردید.

یافته‌ها: در پایان مطالعه، میانگین شدت، فرکانس و مدت زمان حملات سردرد در گروه مصرف کننده‌ی کوآنزیم Q10 و دارونما اختلاف معنی‌داری را نشان نداد. همچنین، اختلاف هر یک از متغیرهای شدت، فرکانس و مدت زمان سردرد در شروع و پایان مطالعه بین دو گروه تفاوت معنی‌داری نداشت ($P > 0.05$).

نتیجه‌گیری: با وجود عملکرد پیشنهادی در مقیاس مولکولی برای مصرف کوآنزیم Q10 در بهبود وضعیت میگرن و برخی مطالعات بالینی اولیه‌ی حمایت کننده، درجه‌ی شواهد و قطعیت آن در دسته‌ی ضعیف طبقه‌بندی می‌شود. کارآزمایی بالینی حاضر، قادر به اثبات چنین اثری نبود. مطالعات تکمیلی به صورت کارآزمایی‌های بالینی با حجم نمونه‌ی بیشتر، دوره‌های درمان و پی‌گیری طولانی‌تر و دوز داروی بیشتر تا رسیدن به سطح شواهد مکفی پیشنهاد می‌گردد.

واژگان کلیدی: میگرن، کوآنزیم Q10، شدت، فرکانس، مدت

ارجاع: خوروش فریبرز، باقری لیلا، قاسمی مجید، قائد امینی علیرضا، مرآئی محمدرضا. تأثیر کوآنزیم Q10 بر سردردهای میگرنی: یک کارآزمایی بالینی

تصادفی کنترل شده با دارونمای دو سو کور. مجله دانشکده پزشکی اصفهان ۱۳۹۴؛ ۳۳ (۳۵۸): ۱۹۱۱-۱۹۰۴

جامعه‌ی آمریکا ۱۷/۶ درصد (بیش از ۱۸ میلیون نفر) در زنان و ۵/۷ درصد (بیش از ۵/۶ میلیون نفر) در مردان گزارش شده است (۲). میگرن در اروپا شیوعی معادل ۱۵ درصد دارد (۳). شیوع میگرن در ایران بر اساس یک مطالعه‌ی مقطعی در خرم‌آباد، ۴۱/۶ درصد در میان جمعیت بزرگسال برآورد گردید (۴). پژوهش دیگری در یزد نشان داد که شیوع این بیماری ۱۲/۳ درصد در جمعیت دانش‌آموز می‌باشد (۵). همچنین، بر اساس برخی مطالعات، بیماری حدود ۷۱ درصد مردان و ۵۹ درصد زنان مبتلا به میگرن، تشخیص داده نشده بود که از

مقدمه

میگرن یک سندرم عصبی-عروقی مزمن و پیش‌رونده و جزء سردردهای اولیه می‌باشد که اغلب به صورت یک‌طرفه، ضربان‌دار، با کیفیت متوسط تا شدید بروز می‌کند. میگرن می‌تواند با یا بدون اورا باشد و در بیشتر مواقع با مجموعه‌ای از علائم اتونومیک متنوع دیگر مانند تهوع، استفراغ، ترس از نور و... همراه است و در صورت عدم درمان، از ۴ تا ۷۲ ساعت طول می‌کشد (۱). بر اساس نتایج مطالعه‌ی Lipton و همکاران، شیوع میگرن در

۱- دانشیار، گروه داخلی اعصاب، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

۲- دانشجوی پزشکی، دانشکده‌ی پزشکی و کمیته‌ی تحقیقات دانشجویی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

۳- استادیار، گروه داخلی اعصاب، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

۴- استاد، گروه اپیدمیولوژی و آمار زیستی، دانشکده‌ی بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

میان آن‌ها ۲۵ درصد به ناتوانی شدید و ۹۰ درصد به درجاتی از ناتوانی ناشی از میگرن دچار بودند (۲، ۶).

در تحقیقی که بر روی بیش از ۱۵۰۰۰۰ نفر از مبتلایان به میگرن مزمن انجام گرفت، ۵۰ درصد آن‌ها در طی سه ماه مطالعه، پنج روز از انجام کارهای خانه ناتوان بودند (۷). همچنین، ۳ درصد از کل ناتوانی‌های ناشی از بیماری‌ها در کل دنیا مربوط به میگرن است و بار سنگینی را بر جامعه و دولت‌ها، چه به شکل مستقیم و چه غیرمستقیم وارد می‌کند (۸). علاوه بر این، میگرن با افزایش شانس مرگ و میر (۹) و افزایش احتمال کوموربیدیتی‌های دیگر مانند ضایعات عروقی - مغزی، بیماری عروق کرونر، فشار خون، مشکلات روان‌پزشکی، صرع و آسم همراه می‌باشد (۱۰-۱۲).

این بیماری، در سنین اوج بهره‌وری و تولید افراد برای جامعه یعنی حدود ۲۰ تا ۳۵ سالگی، بیشترین شیوع را دارد (۲، ۶) و با وجود بار بسیار سنگین آن، به دلیل پیچیدگی بسیار زیاد پاتوفیزیولوژی زمینه‌ای که مجموعه‌ای از تداخلات فامیلی (۱۳) و ژنتیکی (۱۴) و محیطی (۱۵-۱۷) می‌باشد، هنوز علت قطعی و درمان جامعی برای آن اثبات نشده است؛ اما اجماع کامل جهت استفاده از درمان پیش‌گیرانه‌ی کافی برای کاهش ناتوانی‌های ناشی از میگرن و جلوگیری از تبدیل آن به وضعیت مزمن و پیش‌رونده حیاتی است (۱۸).

عوامل مؤثر در درمان پیش‌گیرانه‌ی بیماری میگرن به دو دسته‌ی دارویی و مکمل‌ها (غیردارویی) تقسیم می‌شود. از جمله شناخته شده‌ترین ترکیبات دارویی می‌توان به داروهای ضد تشنج، ضدافسردگی، ضد فشار خون، بلوک‌کننده‌های کانال کلسیم، بتابلوکرها و... اشاره کرد که سودمندی و اثربخشی آن‌ها کمابیش بررسی شده است و در حال حاضر بر اساس دستورالعمل‌های جهانی در قالب خطوط اول تجویز می‌شوند. استفاده از این داروها به دلیل ماهیت سنتتیک و شیمیایی، گاهی با عوارض جانبی مختلفی همراه می‌باشد که بعضی منجر به قطع مصرف و عدم پذیرش بیمار می‌گردد (۱۹).

از سوی دیگر، مکمل‌ها شامل انواع مواد آلی، ویتامین‌ها، مواد معدنی، آنزیمی و کوآنزیمی هستند که در بدن به صورت طبیعی وجود دارند. پیش از این، رابطه‌ی برخی از مواد همچون ویتامین D با میگرن توسط متقی و همکاران (۲۰) و اسید آمینه‌ی هموسیستین با میگرن توسط صادقی و همکاران (۲۱) بررسی شده بود. کوآنزیم Q10 یکی از این مکمل‌ها است که Ubiquitous هم نامیده می‌شود. این شبه ویتامین با نام شیمیایی ۲ و ۳-دی متوکسی ۵-متیل بنزوکوینون در تمام سلول‌های انسانی به صورت طبیعی وجود دارد و جایگاه آن در همه غشاهای سلولی از جمله میتوکندری می‌باشد (۲۲). این کوآنزیم در میتوکندری منجر به جابه‌جایی پروتون-الکترون در زنجیره‌ی انتقال الکترون می‌شود (۲۳). همچنین، خواص

آنتی‌اکسیدانی آن در مطالعات تأیید شده است (۲۴).

با توجه به این‌که یکی از پاتوفیزیولوژی‌های مختلف پیشنهاد شده برای بیماری میگرن، بر نقص عملکرد میتوکندریایی سلول‌های مغزی (۲۵) و افزایش استرس‌های اکسیداتیو (۲۶) و به دنبال آن آسیب‌های عصبی - عروقی دلالت دارد، اثربخشی ترکیباتی مانند کوآنزیم Q10 توسط برخی مطالعات مورد بررسی قرار گرفته است. در نهایت، در ارتباط با پروفیلاکسی‌های موجود برای بیماری میگرن، جمع‌بندی مطالعات آزمایشگاهی، کارآزمایی‌های بالینی بدون گروه شاهد یا بدون کورسازی و در نهایت تعدادی کارآزمایی بالینی کنترل شده با دارونما، در قالب آخرین دستورالعمل‌های سال ۲۰۱۲ به صورت رسمی از سوی انجمن سردرد کانادا جهت استفاده‌ی پزشکان عمومی و متخصص منتشر شد. بر اساس این دستورالعمل، اگرچه درجه‌ی توصیه به تجویز کوآنزیم Q10 جهت پروفیلاکسی سردردهای میگرنی در دسته‌ی قوی قرار گرفته، اما درجه‌ی شواهد موجود آن در دسته‌ی پایین طبقه‌بندی شده است و قطعی شدن این امر را نیازمند مطالعات بیشتر دانستند و گزارش کردند که انجام مطالعات بیشتر در سال‌های آینده ممکن است حتی موجب تغییر دستورالعمل فعلی در این زمینه گردد (۲۷).

در دستورالعمل دیگری که توسط اعضای آکادمی نورولوژی آمریکا و انجمن سردرد این کشور در سال ۲۰۱۲ برای پروفیلاکسی میگرن با مواد مکمل (غیر فارماکولوژیک) منتشر شد، کوآنزیم Q10 جزء داروهای با اثر احتمالی (درجه‌ی C) قرار گرفت و نیاز به مطالعات بیشتری دارد (۲۸). لازم به ذکر است که همه‌ی کارآزمایی‌های بالینی انجام شده‌ی بین‌المللی فعلی در این زمینه از نوع فاز ۰، ۱ و ۲ می‌باشند. علاوه بر این، هر یک از مطالعات فوق بر یکی از معیارهای اندازه‌گیری وضعیت میگرن تأکید کرده بودند. تنها پژوهشی که به بررسی هم‌زمان شدت، مدت و فرکانس سردرد پرداخته بود، تفاوتی را بین کوآنزیم Q10 و دارونما گزارش نکرد (۲۹).

بنابراین، با توجه به بار بسیار سنگین بیماری و نیاز مجامع جهانی به تحقیقات بیشتر و همچنین، بکر ماندن موضوع در داخل کشور، کارآزمایی بالینی حاضر به صورت دو سو کور کنترل شده با گروه دارونمای موازی و با هدف مقایسه‌ی اثر کوآنزیم Q10 و دارونما بر شدت، مدت و فرکانس سردرد و سایر علائم میگرن در بیماران مبتلا به میگرن انجام گردید.

روش‌ها

این مطالعه از نوع کارآزمایی بالینی تصادفی شده‌ی دو سو کور و کنترل شده با گروه دارونمای موازی بود که جهت مقایسه‌ی اثر کوآنزیم Q10 و دارونما بر پیش‌گیری از بروز علائم در بیماران مبتلا

طرح، با بیماران هر دو گروه به شکل یکسانی تماس تلفنی برقرار می‌شد یا با دادن پیامک یادآوری صورت می‌گرفت.

پس از پایان دوره‌ی دو ماهه، وضعیت میگرن در بیماران هر دو گروه به وسیله‌ی پرسش‌نامه‌ی یکسانی اندازه‌گیری گردید. سپس، نتایج آغاز و پایان طرح در صورت امکان با کنترل آماری متغیرهای مخدوشگر مقایسه شد. تمام پرسش‌نامه‌ها توسط متخصص مغز و اعصاب و با سؤال از بیماران تکمیل گردید. معیارهایی که در پرسش‌نامه‌ی مطالعه‌ی حاضر برای ارزیابی وضعیت میگرن مورد استفاده قرار گرفت، شامل مجموعه‌ای از مهم‌ترین و جامع‌ترین اختصاصات کمی و کیفی سردردهای میگرنی بود. پیش از این، تجربه‌ی موفق ارزیابی میگرن با استفاده از اختصاصات ذکر شده در مطالعات متقی و همکاران جهت بررسی رابطه‌ی ویتامین D و میگرن (۲۰) و صادقی و همکاران جهت بررسی رابطه‌ی هموسیستئین و میگرن (۲۱) حاصل شده بود.

بیشتر مطالعاتی که تاکنون در زمینه‌ی رابطه‌ی کوآنزیم Q10 و میگرن انجام گرفته است، نتایج خود را با تأکید بر یکی از معیارهای اندازه‌گیری وضعیت میگرن گزارش کرده‌اند (۳۲-۳۰) و معدود مطالعاتی به بررسی هم‌زمان اثر کوآنزیم Q10 روی چندین معیار ارزیابی سردردهای میگرنی پرداخته‌اند (۲۹). معیارهای مورد استفاده برای ارزیابی وضعیت میگرن در مطالعه‌ی حاضر شامل:

الف. شدت سردردهای میگرنی که با معیار معتبر VAS (Visual analogues scale) تعیین گردید. این معیار به صورت تصویر قابل فهمی برای بیمار در پرسش‌نامه تعبیه شده است و به صورت پیوسته می‌باشد و بیمار موقعیت شدت سردرد خود را روی نمودار با دست نشان می‌دهد. نمره‌ی مربوط به این معیار بین ۰ تا ۱۰ گزارش می‌شود.

ب. طول مدت زمان سردردهای میگرنی که به صورت میانگین مدت زمان حملات بر حسب ساعت گزارش گردید.

ج. فرکانس وقوع حملات سردرد نیز به صورت میانگین تعداد دفعات وقوع سردرد در واحد زمان (یک ماه) مورد ارزیابی قرار گرفت.

د. حاصل ضرب میانگین فرکانس سردرد در میانگین مدت زمان سردرد که به عنوان یک متغیر ترکیبی جهت لحاظ کردن قدرت هر دو متغیر فرکانس و مدت زمان و پس از استخراج دو متغیر مذکور از اطلاعات بیماران، مورد محاسبه قرار گرفت. همچنین، سایر علائم همراه مانند تهوع، استفراغ، حساسیت به نور (Photophobia)، حساسیت به صدا (Phonophobia) و... در پرسش‌نامه لحاظ شد.

آمار توصیفی با استفاده از میانگین، انحراف معیار و درصد فراوانی و آمار تحلیلی با استفاده از آزمون‌های کوواریانس چند متغیره و تک متغیره، Mann-Whitney و t مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت.

به میگرن (با و بدون اورا) انجام گرفت. مکان اجرای طرح، کلینیک ویژه‌ی بیمارستان نور و حضرت علی‌اصغر (ع) و کلینیک امام موسی صدر شهر اصفهان و زمان اجرای آن، سال ۹۳-۱۳۹۲ بود. جمعیت مورد مطالعه را افراد مبتلا به میگرن مراجعه کننده به کلینیک‌های مذکور تشکیل دادند.

تأیید تشخیص میگرن توسط متخصص مغز و اعصاب بر اساس معیارهای انجمن بین‌المللی سردرد در بیمارانی که بیش از یک سال از تشخیص میگرن آن‌ها نگذشته باشد، از جمله ملاک‌های ورود به مطالعه بود؛ رد شدن یا زیر سؤال رفتن تشخیص میگرن، وجود سردرد ثانویه یا سایر انواع سردرد اولیه به جز میگرن، عدم تمایل آزمودنی به ادامه‌ی همکاری در طرح، مصرف سایر داروها یا مکمل‌های ضدمیگرن، ابتلا به هر بیماری یا کوموربیدیتی همراه که بتواند منجر به سردرد یا سایر علائم میگرن شود، موارد خروج از مطالعه بود.

حجم نمونه‌ی مورد نیاز مطالعه با استفاده از فرمول‌های آماری، ۲۷ نفر برای گروه مورد (دریافت کنندگان کوآنزیم Q10) و ۲۷ نفر برای گروه شاهد (دریافت کنندگان دارونما) برآورد شد. نمونه‌گیری به روش آسان و قرار گرفتن شرکت کنندگان در هر یک از گروه‌های فوق به صورت تصادفی و با قرعه‌کشی و به روش بلوک‌های تصادفی دوتایی انجام گردید. کورسازی دوسویه به این صورت انجام گرفت که پزشک معاینه کننده و بیمار از داروی تجویز شده بی‌خبر بودند و هیچ ایده‌ی قبلی نسبت به آن نداشتند.

پس از ارزیابی توضیحات کامل، از همه‌ی آزمودنی‌ها رضایت‌نامه‌ی کتبی شرکت در مطالعات کارآزمایی بالینی اخذ شد. ابتدا کلیه‌ی اطلاعات مورد نیاز مانند اطلاعات دموگرافیک و اطلاعات مربوط به سایر متغیرهای مخدوشگر و زمینه‌ای همچون داروهای مصرفی، بیماری‌های زمینه‌ای، وضعیت تغذیه‌ای، کمبود پروتئین-انرژی، مصرف الکل، مصرف سیگار، فعالیت ورزشی، تماس‌های شغلی و... به روش مصاحبه توسط محققان ثبت شد.

سپس، جهت بررسی اثر کوآنزیم Q10 بر پیش‌گیری از بروز علائم میگرن، به گروه مورد کوآنزیم Q10 به صورت کپسول ۳۰ میلی‌گرمی، دو عدد در روز داده شد و گروه موازی شاهد نیز دارونما را به همان شکل، رنگ، دوز و دستور مصرف گروه مورد دریافت نمودند. مطالعه دو ماه به طول انجامید و هر یک از گروه‌ها طبق دستورالعمل فوق، تا دو ماه به مصرف ادامه دادند.

قبل از شروع مطالعه، وضعیت بیماران هر دو گروه از نظر علائم میگرن با پرسش‌نامه‌ی مخصوص طراحی شده توسط محقق که روایی و پایایی آن توسط متخصص مغز و اعصاب تأیید شده بود، سنجش شد و این اطلاعات به عنوان وضعیت ابتدایی (Base line) در نظر گرفته شد. جهت اطمینان از مصرف کوآنزیم Q10 و دارونما در طول

جمع‌آوری گردید (جدول ۱). بر این اساس، شدت سردردها در بیش از ۵۰ درصد شرکت کنندگان قبل از شروع مطالعه در وضعیت خیلی آزاردهنده، فرکانس سردردها بین ۱۰-۶ حمله در ماه و مدت زمان سردردها بیش از ۲۴ ساعت بود. همچنین، جدول ۱ وضعیت کلی شرکت کنندگان از لحاظ شاخص‌های فوق در پایان مطالعه را نشان می‌دهد.

قبل از شروع درمان، اختلاف معنی‌داری میان دو گروه از لحاظ شدت حملات سردرد ($P = ۰/۰۵۱$)، فرکانس حملات ($P = ۰/۰۷۴$) و مدت زمان حملات ($P = ۰/۹۵۷$) وجود نداشت. همچنین، حاصل ضرب مدت زمان در فرکانس حملات قبل از شروع درمان در دو گروه اختلاف معنی‌داری را نشان نداد (جدول ۲).

یافته‌ها

در مطالعه‌ی حاضر، ۵۴ نفر متشکل از ۴۵ زن (۸۳/۳ درصد) و ۹ مرد (۱۶/۷ درصد) مورد بررسی قرار گرفتند. تمام بیماران در محدوده‌ی سنی ۱۶ تا ۵۲ سال قرار داشتند. میانگین سنی گروه مصرف‌کننده‌ی کوآنزیم Q10 و دارونما به ترتیب ۳۰/۱ و ۳۱/۸ سال بود. ۲۷ بیمار کوآنزیم Q10 و ۲۷ بیمار دارونما دریافت نمودند. در نهایت هیچ بیماری از مطالعه خارج نشد.

قبل از شروع درمان، اطلاعات کلی شرکت کنندگان مطالعه از لحاظ شدت حملات سردرد با توجه به معیار نمره‌دهی VAS، فرکانس (تعداد دفعات) حملات سردرد و مدت زمان سردرد

جدول ۱. اطلاعات شرکت کنندگان به تفکیک شدت، فرکانس و مدت حملات سردرد قبل و بعد از درمان با کوآنزیم Q10 و دارونما

شدت حملات سردرد	فرکانس حملات سردرد		مدت زمان سردرد		
	قبل از درمان	بعد از درمان	قبل از درمان	بعد از درمان	
کمتر از ۵ بار در ماه (درصد)	۰ (۰)	۳ (۵/۶)	-	-	کمی آزار دهنده [تعداد (درصد)]
۵-۱۰ بار در ماه (درصد)	۱۴ (۲۵/۹)	۱۵ (۲۷/۸)	-	-	آزار دهنده [تعداد (درصد)]
۱۱-۱۵ بار در ماه (درصد)	۲۸ (۵۱/۹)	۲۰ (۳۷/۰)	-	-	خیلی آزار دهنده [تعداد (درصد)]
بیشتر از ۱۵ بار در ماه (درصد)	۱۲ (۲۲/۲)	۱۶ (۲۹/۶)	-	-	وحشتناک [تعداد (درصد)]
کمتر از ۵ بار در ماه (درصد)	-	۱۴ (۲۵/۹)	۱۷ (۳۱/۵)	-	کمتر از ۵ بار در ماه [تعداد (درصد)]
۵-۱۰ بار در ماه (درصد)	-	۳۰ (۵۵/۶)	۳۱ (۵۷/۴)	-	۵-۱۰ بار در ماه [تعداد (درصد)]
۱۱-۱۵ بار در ماه (درصد)	-	۸ (۱۴/۸)	۵ (۹/۳)	-	۱۱-۱۵ بار در ماه [تعداد (درصد)]
بیشتر از ۱۵ بار در ماه (درصد)	-	۲ (۳/۷)	۱ (۱/۸)	-	بیشتر از ۱۵ بار در ماه [تعداد (درصد)]
کمتر از ۲۴ ساعت [تعداد (درصد)]	-	-	-	۲۳ (۴۲/۶)	کمتر از ۲۴ ساعت [تعداد (درصد)]
بیشتر از ۲۴ ساعت [تعداد (درصد)]	-	-	-	۳۱ (۵۷/۴)	بیشتر از ۲۴ ساعت [تعداد (درصد)]

جدول ۲. میانگین، انحراف معیار و سطح معنی‌داری متغیرهای مطالعه قبل و بعد از درمان و اختلاف آن‌ها

نام متغیر	گروه مصرف‌کننده‌ی کوآنزیم Q10		گروه دارونما		مقدار P
	میانگین ± انحراف معیار	میانگین (دامنه) تغییرات	میانگین ± انحراف معیار	میانگین (دامنه) تغییرات	
سن (سال)	۳۰/۱ ± ۸/۹	۲۸ (۱۶-۴۷)	۳۱/۸ ± ۹/۲	۳۰ (۱۶-۵۲)	۰/۴۸۱
شدت سردرد قبل از درمان (بر حسب معیار VAS)	۶/۰ ± ۱/۲	۶ (۴-۸)	۶/۶ ± ۱/۱	۶ (۵-۸)	۰/۰۵۱
شدت سردرد بعد از درمان (بر حسب معیار VAS)	۵/۹ ± ۱/۸	۶ (۲-۸)	۶/۲ ± ۱/۶	۶ (۳-۸)	۰/۴۲۳
تفاوت شدت سردرد قبل و بعد از درمان (بر حسب معیار VAS)	۰/۰۷ ± ۱/۶	۰ (-۴-۳)	۰/۳ ± ۱/۳	۰ (-۲-۳)	۰/۶۷۴
فرکانس حملات قبل از درمان (بر حسب تعداد حمله در ماه)	۹/۵ ± ۵/۵	۸ (۳-۲۴)	۷/۳ ± ۳/۱	۶ (۳-۱۵)	۰/۰۷۴
فرکانس حملات بعد از درمان (بر حسب تعداد حمله در ماه)	۸/۱ ± ۴/۴	۸ (۲-۲۴)	۷/۴ ± ۳/۶	۸ (۳-۱۵)	۰/۵۴۵
تفاوت فرکانس حملات قبل و بعد از درمان (بر حسب تعداد حمله در ماه)	۱/۴ ± ۳/۷	۰ (-۳-۱۴)	۰/۱ ± ۲/۹	۰ (-۵-۵)	۰/۳۰۴
مدت زمان حملات قبل از درمان (ساعت)	۲۳/۸ ± ۱۴/۸	۲۴ (۴-۴۸)	۲۶/۱ ± ۱۹/۱	۲۴ (۶-۷۲)	۰/۹۵۷
مدت زمان حملات بعد از درمان (ساعت)	۲۳/۷ ± ۱۵/۰	۲۴ (۳-۴۸)	۲۴/۷ ± ۱۶/۶	۲۴ (۳-۴۸)	۰/۹۷۱
تفاوت مدت زمان حملات قبل و بعد از درمان (ساعت)	۰/۱ ± ۱۰/۵	۰ (-۳۶-۲۴)	۱/۳۷ ± ۱۳/۷	۰ (-۳۶-۴۸)	۰/۸۳۹
حاصل ضرب مدت زمان در فرکانس قبل از درمان	۲۱۸/۲ ± ۱۶۱/۳	۱۸۰	۱۸۱/۰ ± ۱۴۳/۹	۱۲۰	۰/۳۷۵
حاصل ضرب مدت زمان در فرکانس بعد از درمان	۱۹۲/۹ ± ۱۵۰/۱	۱۸۰	۱۹۸/۷ ± ۱۸۶/۷	۱۲۰	۰/۸۹۹
تفاوت حاصل ضرب مدت زمان در فرکانس قبل و بعد از درمان	۲۵/۳ ± ۱۳۲/۶	۰ (-۲۸۸-۳۳۶)	۲۵/۷ ± ۱۹۰/۵	۰ (-۶۰۰-۵۰۴)	۰/۳۸۷

VAS: Visual analogues scale

با استفاده از آزمون Mann-Whitney

کنترل شده به بررسی همزمان شدت، مدت و فرکانس سردرد پرداخت. پیش از آن، در یک کارآزمایی بالینی باز که بدون کورسازی و دارونما انجام گرفته بود، اثرات مثبت کوآنزیم Q10 با دوز ۱۵۰ میلی‌گرم و دستور مصرف یک‌بار در روز به مدت سه ماه، در پیش‌گیری از سردردهای میگرنی به صورت کاهش ۵۰ درصدی فرکانس روزهای همراه با سردرد در ۶۱/۳ درصد شرکت‌کنندگان پس از گذشت ۱۲-۵ هفته از شروع مطالعه، مشاهده شد و محققان انجام کارآزمایی‌های بالینی کنترل شده با گروه دارونما و همراه با کورسازی را توصیه کردند (۳۰).

در یکی از اندک مطالعات دارای گروه دارونما که توسط Sandor و همکاران انجام شد، مصرف کوآنزیم Q10 با کاهش شدت سردرد و تهوع در گروه مصرف‌کننده همراه بود (۳۱). همچنین، Hershey و همکاران در پژوهشی در آمریکا، سطح Q10 را در نوجوانان و کودکان مبتلا به میگرن اندازه‌گیری نمودند و سپس در گروه دچار کمبود کوآنزیم Q10، آثار مصرف مکمل این کوآنزیم را در پیشگیری از سردرد بررسی کردند. بر اساس نتایج، سطح کوآنزیم Q10 در ۲۲/۹ درصد شرکت‌کنندگان زیر مقدار طبیعی بود (میانگین ۰/۶ میکروگرم بر میلی‌لیتر) که به مصرف کوآنزیم Q10 با دوز یک میلی‌گرم بر کیلوگرم توصیه گردید با بهبود سطح کوآنزیم Q10 (۱/۲ میکروگرم بر میلی‌لیتر) و کاهش نسبی فرکانس حملات همراه بود (۳۲).

از سوی دیگر، مکانیسم مولکولی قطعی میگرن تا این لحظه مشخص نشده و تئوری‌های متعددی برای آن پیشنهاد شده است که بر اساس یکی از پذیرفته شده‌ترین فرضیات، مکانیسم‌های نورواسکولار در نهایت به افزایش تحریک‌پذیری کورتکس مغز و کاهش آستانه‌ی درد نورونی در هسته‌ی تریژمینال می‌انجامد (۳۳). یکی از این مکانیسم‌های پیشنهاد شده، اختلال در عملکرد میتوکندریایی سلول‌های مغز می‌باشد (۲۵). در مطالعات آزمایشگاهی، نقص در ژنوم میتوکندری و اختلال متابولیسم انرژی با استفاده از روش‌های طیف‌سنجی تشدید مغناطیسی هسته نشان داده شده است (۳۴).

در مطالعات مختلف میتوکندریایی بر روی بیماران مبتلا به میگرن، کاهش NADH (Nicotinamide adenine dinucleotide)، کاهش محتوای فسفوکراتین به خصوص در بافت مغزی، کاهش سرعت گلیکولیز و افزایش فرآورده‌های تنفس بی‌هوازی مانند لاکتیک اسید و پیروویک اسید مشاهده می‌شود (۳۵). از سوی دیگر، این نقص در متابولیسم اکسیداتیو میتوکندریایی منجر به تجمع رادیکال‌های آزاد و استرس اکسیداتیو می‌گردد (۲۶). Lenaz و همکاران در ایتالیا تحقیق ارزشمندی به صورت جمع‌بندی کار ۴۰ ساله‌ی آزمایشگاهی را بر روی کوآنزیم Q10 منتشر کردند که جزئیات مولکولی کوآنزیم Q10 در زنجیره‌ی تنفسی و نقش آن در انتقال الکترون‌ها از کمپلکس I به کمپلکس II و سپس سیتوکروم C،

بر اساس جدول ۲، میانگین شدت حملات سردرد بر اساس معیار نمره‌دهی VAS در پایان مطالعه در گروه مصرف‌کننده‌ی کوآنزیم Q10، $5/9 \pm 1/8$ و در گروه دارونما $6/2 \pm 1/6$ بود که اختلاف معنی‌داری نداشت ($P = 0/420$).

میانگین فرکانس وقوع ماهانه‌ی حملات در پایان مطالعه در گروه مصرف‌کننده‌ی کوآنزیم Q10، $4/14 \pm 1/1$ و در گروه دارونما $7/4 \pm 3/6$ به دست آمد که تفاوت معنی‌داری بین دو گروه وجود نداشت ($P = 0/540$).

میانگین مدت زمان حملات در پایان مطالعه در گروه مصرف‌کننده‌ی کوآنزیم Q10 و گروه دارونما به ترتیب برابر با $23/7$ و $16/6 \pm 24/7$ ساعت بود و بین دو گروه اختلاف معنی‌داری مشاهده نشد ($P = 0/970$).

همچنین، پس از طی دوره‌ی درمان، حاصل ضرب مدت زمان در فرکانس حملات در دو گروه اختلاف معنی‌داری را نشان نداد ($P = 0/890$).

در نهایت، هنگامی که برای هر یک از گروه‌های دریافت‌کننده‌ی کوآنزیم Q10 و دارونما اختصاصات سردردهای میگرنی (شدت، فرکانس، مدت و حاصل ضرب فرکانس در مدت زمان) در شروع و پایان مطالعه به صورت اختلاف حالت اولیه و پایانی محاسبه و مقایسه گردید، هیچ گونه تفاوت معنی‌داری میان دو گروه مشاهده نشد. بر اساس نتایج آزمون Mann-Whitney، در اختصاصاتی مانند اختلاف شدت سردردها ($P = 0/670$)، اختلاف فرکانس سردردها ($P = 0/300$) و اختلاف مدت زمان سردردها ($P = 0/830$)، تفاوت معنی‌داری میان گروه کوآنزیم Q10 و دارونما وجود نداشت (جدول ۲).

بحث

بر اساس نتایج تحقیق حاضر، در پایان دوره‌ی دو ماهه‌ی مطالعه، مصرف کوآنزیم Q10 در مقایسه با دارونما هیچ گونه تأثیر معنی‌داری بر کاهش اختصاصات سردردهای میگرنی از قبیل شدت، مدت و فرکانس نداشت. هرچند این اختصاصات در گروه دریافت‌کننده‌ی کوآنزیم Q10 تا حدودی کاهش یافت، اما این کاهش در مقایسه با گروه دارونما فاقد تفاوت معنی‌دار بود.

مطالعه‌ی Slater و همکاران به صورت کارآزمایی بالینی دو سو کور کنترل شده با گروه دارونما جهت بررسی تأثیر کوآنزیم Q10 بر جلوگیری از سردردهای میگرنی در نوجوانان و اطفال انجام شد و بر اساس آن، بعد از گذشت ۲۲۴ روز، تفاوتی بین گروه مصرف‌کننده‌ی کوآنزیم Q10 و گروه دارونما مشاهده نشد (۲۹) و با یافته‌های مطالعه‌ی حاضر مطابقت داشت. مطالعه‌ی Slater و همکاران (۲۹) از معدود تحقیقاتی بود که پیش از تحقیق حاضر، در قالب یک کارآزمایی بالینی

دوره‌های درمان و پی‌گیری طولانی‌تر و دوز داروی بیشتر تا رسیدن به سطح شواهد مکفی، ادامه یابد.

نقاط قوت و ضعف مطالعه: از نقاط قوت مطالعه‌ی حاضر می‌توان به طراحی مطالعه به شیوه‌ی آینده‌نگر و کارآزمایی بالینی کنترل شده‌ی دو سو کور، ارزیابی همه‌جانبه‌ی وضعیت میگرن با مجموعه‌ای از جامع‌ترین اختصاصات کمی و کیفی سردردهای میگرنی و پیشگام شدن برای بررسی موضوع در ایران اشاره کرد. از محدودیت‌های مطالعه نیز می‌توان عدم اندازه‌گیری سطح خونی کوآنزیم Q10 قبل از شروع و در پایان مطالعه و حجم نمونه‌ی اندک را نام برد.

تشکر و قدردانی

این مقاله بخشی از پایان‌نامه‌ی دوره‌ی دکترای حرفه‌ای، مصوب معاونت تحقیقات و فن‌آوری دانشگاه علوم پزشکی اصفهان به شماره‌ی ۳۹۳۰۹۷ می‌باشد که با حمایت‌های مالی آن سازمان انجام شده است. نویسندگان از تمامی افرادی که به نحوی در اجرای تحقیق حاضر همکاری نمودند، کمال تشکر و قدردانی را به عمل می‌آورند.

باعث ایجاد شیب غلظت پروتون بین دو سوی غشا می‌گردد (۳۶) و در نتیجه، سنتز ATP (Adenosine triphosphate) در جهت شیب غلظت را نشان می‌داد (۳۷). همچنین، مطالعات مختلف مولکولی، نقش آنتی‌اکسیدانی کوآنزیم Q10 را در مهار استرس‌های اکسیداتیو ناشی از تولید بیش از حد سوپراکسیدهای میتوکندریال (۲۴) و تأثیر آن در القای رشد سلولی و آپوپتوز و بازسازی سایر آنتی‌اکسیدان‌ها (۳۸) را نشان داده‌اند.

امروزه کوآنزیم Q10 با توجه به درجه‌ی شواهد و قطعیت پایین، در راهنماهای معتبر جهانی پروفیلاکسی میگرن جای گرفته (۲۷-۲۸)، اما نیاز مبرم به مطالعات تکمیلی بیشتر توسط نهادهای منتشرکننده‌ی این راهنماها اعلام شده است (۲۸-۲۷). این مطالعه به عنوان یکی از نخستین کارآزمایی‌های بالینی داخل کشور در این زمینه مانند برخی مطالعات قبلی (۲۹)، قادر به اثبات تأثیر مثبت کوآنزیم Q10 در کاهش وضعیت سردردهای میگرنی نبود. بنابراین، با توجه به نیاز مجامع جهانی، بکر ماندن موضوع در کشور و بار سنگین میگرن برای دولت‌ها و ملت‌ها به ویژه در میان جوانان، پیشنهاد می‌شود مطالعات تکمیلی به صورت کارآزمایی‌های بالینی با حجم نمونه‌ی بیشتر،

References

1. The International Classification of Headache Disorders: 2nd ed. Cephalgia 2004; 24(Suppl 1): 9-160.
2. Lipton RB, Stewart WF, Diamond S, Diamond ML, Reed M. Prevalence and burden of migraine in the United States: data from the American Migraine Study II. Headache 2001; 41(7): 646-57.
3. Stovner LJ, Andree C. Prevalence of headache in Europe: a review for the Eurolight project. J Headache Pain 2010; 11(4): 289-99.
4. Bahrami P, Zebardast H, Zibaei M, Mohammadzadeh M, Zabandan N. Prevalence and characteristics of headache in Khoramabad, Iran. Pain Physician 2012; 15(4): 327-32.
5. Fallahzadeh H, Alihaydari M. Prevalence of migraine and tension-type headache among school children in Yazd, Iran. J Pediatr Neurosci 2011; 6(2): 106-9.
6. Tepper SJ. A pivotal moment in 50 years of headache history: the first American Migraine Study. Headache 2008; 48(5): 730-1.
7. Bigal ME, Serrano D, Reed M, Lipton RB. Chronic migraine in the population: burden, diagnosis, and satisfaction with treatment. Neurology 2008; 71(8): 559-66.
8. Leonardi M, Raggi A. Burden of migraine: international perspectives. Neurol Sci 2013; 34(Suppl 1): S117-S118.
9. Schurks M, Rist PM, Shapiro RE, Kurth T. Migraine and mortality: a systematic review and meta-analysis. Cephalgia 2011; 31(12): 1301-14.
10. Rist PM, Diener HC, Kurth T, Schurks M. Migraine, migraine aura, and cervical artery dissection: a systematic review and meta-analysis. Cephalgia 2011; 31(8): 886-96.
11. Spector JT, Kahn SR, Jones MR, Jayakumar M, Dalal D, Nazarian S. Migraine headache and ischemic stroke risk: an updated meta-analysis. Am J Med 2010; 123(7): 612-24.
12. Wang SJ, Chen PK, Fuh JL. Comorbidities of migraine. Front Neurol 2010; 1: 16.
13. Bartleson JD, Cutrer FM. Migraine update. Diagnosis and treatment. Minn Med 2010; 93(5): 36-41.
14. Ligthart L, de Vries B, Smith AV, Ikram MA, Amin N, Hottenga JJ, et al. Meta-analysis of genome-wide association for migraine in six population-based European cohorts. Eur J Hum Genet 2011; 19(8): 901-7.
15. Schurks M, Rist PM, Kurth T. Sex hormone receptor gene polymorphisms and migraine: a systematic review and meta-analysis. Cephalgia 2010; 30(11): 1306-28.
16. Hershey AD. Current approaches to the diagnosis and management of paediatric migraine. Lancet Neurol 2010; 9(2): 190-204.
17. Sullivan E, Bushnell C. Management of menstrual migraine: a review of current abortive and prophylactic therapies. Curr Pain Headache Rep 2010; 14(5): 376-84.
18. Pompili M, Serafini G, Innamorati M, Serra G, Dominici G, Fortes-Lindau J, et al. Patient outcome in migraine prophylaxis: the role of psychopharmacological agents. Patient Relat Outcome Meas 2010; 1: 107-18.
19. Shamlivan TA, Kane RL, Taylor FR. Migraine in adults: Preventive pharmacologic treatments.

- Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2013.
20. Mottaghi T, Khorvash F, Askari G, Maracy MR, Ghiasvand R, Maghsoudi Z, et al. The relationship between serum levels of vitamin D and migraine. *J Res Med Sci* 2013; 18(Suppl 1): S66-S70.
 21. Sadeghi O, Maghsoudi Z, Askari G, Khorvash F, Feizi A. Association between serum levels of homocysteine with characteristics of migraine attacks in migraine with aura. *J Res Med Sci* 2014; 19(11): 1041-5.
 22. Kalen A, Norling B, Appelkvist EL, Dallner G. Ubiquinone biosynthesis by the microsomal fraction from rat liver. *Biochim Biophys Acta* 1987; 926(1): 70-8.
 23. Jeya M, Moon HJ, Lee JL, Kim IW, Lee JK. Current state of coenzyme Q(10) production and its applications. *Appl Microbiol Biotechnol* 2010; 85(6): 1653-63.
 24. Plecita-Hlavata L, Jezek J, Jezek P. Pro-oxidant mitochondrial matrix-targeted ubiquinone MitoQ10 acts as anti-oxidant at retarded electron transport or proton pumping within Complex I. *Int J Biochem Cell Biol* 2009; 41(8-9): 1697-707.
 25. Stuart S, Griffiths LR. A possible role for mitochondrial dysfunction in migraine. *Mol Genet Genomics* 2012; 287(11-12): 837-44.
 26. Pizza V, Agresta A, Iorio E, Capasso A. Impaired oxidative balance in migraine: The evidence from d-ROMs test and bap test. *Pharmacologyonline* 2013; 1: 25-8.
 27. Pringsheim T, Davenport W, Mackie G, Worthington I, Aube M, Christie SN, et al. Canadian Headache Society guideline for migraine prophylaxis. *Can J Neurol Sci* 2012; 39(2 Suppl 2): S1-59.
 28. Holland S, Silberstein SD, Freitag F, Dodick DW, Argoff C, Ashman E. Evidence-based guideline update: NSAIDs and other complementary treatments for episodic migraine prevention in adults: report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Headache Society. *Neurology* 2012; 78(17): 1346-53.
 29. Slater SK, Nelson TD, Kabbouche MA, LeCates SL, Horn P, Segers A, et al. A randomized, double-blinded, placebo-controlled, crossover, add-on study of CoEnzyme Q10 in the prevention of pediatric and adolescent migraine. *Cephalalgia* 2011; 31(8): 897-905.
 30. Rozen TD, Oshinsky ML, Gebeline CA, Bradley KC, Young WB, Shechter AL, et al. Open label trial of coenzyme Q10 as a migraine preventive. *Cephalalgia* 2002; 22(2): 137-41.
 31. Sandor PS, Di Clemente L, Coppola G, Saenger U, Fumal A, Magis D, et al. Efficacy of coenzyme Q10 in migraine prophylaxis: a randomized controlled trial. *Neurology* 2005; 64(4): 713-5.
 32. Hershey AD, Powers SW, Vockell AL, LeCates SL, Ellinor PL, Segers A, et al. Coenzyme Q10 deficiency and response to supplementation in pediatric and adolescent migraine. *Headache* 2007; 47(1): 73-80.
 33. Dodick DW, Gargus JJ. Why migraines strike. *Sci Am* 2008; 299(2): 56-63.
 34. Bresolin N, Martinelli P, Barbiroli B, Zaniol P, Ausenda C, Montagna P, et al. Muscle mitochondrial DNA deletion and 31P-NMR spectroscopy alterations in a migraine patient. *J Neurol Sci* 1991; 104(2): 182-9.
 35. Yorns WR, Hardison HH. Mitochondrial dysfunction in migraine. *Semin Pediatr Neurol* 2013; 20(3): 188-93.
 36. Lenaz G, Fato R, Formiggini G, Genova ML. The role of Coenzyme Q in mitochondrial electron transport. *Mitochondrion* 2007; 7 Suppl: S8-33.
 37. Crane FL. Biochemical functions of coenzyme Q10. *J Am Coll Nutr* 2001; 20(6): 591-8.
 38. Crane FL. The evolution of coenzyme Q. *Biofactors* 2008; 32(1-4): 5-11.

Coenzyme Q10 in Migraine Prophylaxis: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Clinical Trial

Fariborz Khorvash MD¹, Leila Bagheri², Majid Ghasemi MD³, Alireza Ghaed-Amini²,
Mohammad Reza Maracy PhD⁴

Original Article

Abstract

Background: Migraine is a common, chronic and devastating neurovascular syndrome. Much controversy exists around its definite mechanism. One of the suggested mechanisms is mitochondrial dysfunction and oxidative stress. Theoretically, the application of Coenzyme Q10, a component of mitochondrial membrane and electron transport chain, and bears antioxidant properties could be effective in migraine prophylaxis. Clinical studies are limited. So, this study was conducted to compare the effect of Q10 and placebo for migraine prophylaxis.

Methods: This was a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial, conducted in Isfahan, Iran, in 2014. Written informed consent was obtained from all participants and demographic data were gathered. 27 patients received Q10 for 2 months and 27 patients received a look-alike placebo with the same dosage and schedule. Qualitative and quantitative characteristics of migraine headache including severity, frequency and duration were compared between the two groups. The data was analyzed using ANCOVA, Mann-Whitney and t tests in SPSS software.

Findings: At the end of the study, there were no significant differences in terms of severity, frequency and duration of headaches between the two groups. For each of the mentioned variables, the difference between before and after the treatment was also similar among the two groups ($P > 0.05$).

Conclusion: Theoretically, Q10 may have a role in migraine prophylaxis; though, clinical studies are limited and the level of evidence is weak. In this study, we were unable to clinically demonstrate a clear beneficial effect for Q10. Complementary clinical trials with larger sample volumes, higher dosages and longer intervals of follow-up are suggested.

Keywords: Migraine, Coenzyme Q10, Severity, Frequency, Duration

Citation: Khorvash F, Bagheri L, Ghasemi M, Ghaed-Amini A, Maracy MR. **Co Enzyme Q10 in Migraine Prophylaxis: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Clinical Trial.** J Isfahan Med Sch 2016; 33(358): 1904-11

1- Associate Professor, Department of Neurology, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

2- Student of Medicine, School of Medicine AND Student Research Committee, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

3- Assistant Professor, Department of Neurology, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

4- Professor, Department of Epidemiology and Biostatistics, School of Public Health, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

Corresponding Author: Leila Bagheri, Email: dr.bagheri1394@gmail.com