

مقایسه‌ی تأثیر ممانتین و سدیم والپروات در پیش‌گیری از میگرن مزمن و دوره‌های

دکتر عباس قربانی^۱، دکتر وحید شایگان‌نژاد^۲، یوسف عارفی^۳، دکتر بهناز انصاری^۴

مقاله پژوهشی

چکیده

مقدمه: با توجه به شیوع بالای شکست درمان میگرن و مقاومت به داروهای موجود و اثرات جانبی داروها، پیدا کردن درمانی جایگزین برای بیماران مقاوم به درمان یا میگرن مزمن ضروری می‌باشد. از این رو، مطالعه‌ی حاضر با هدف مقایسه‌ی تأثیر ممانتین و سدیم والپروات در مبتلایان به سردرد میگرنی مزمن یا دوره‌های انجام شد.

روش‌ها: طی یک مطالعه‌ی کارآزمایی بالینی با طرح متقاطع، ۷۰ بیمار مبتلا به میگرن مزمن و یا دوره‌های، انتخاب شدند و به روش تصادفی‌سازی بلوکی در دو گروه ۳۵ نفره توزیع گردیدند. گروه اول، به مدت ۳ ماه تحت درمان با سدیم والپروات و گروه دوم تحت درمان با ممانتین قرار گرفتند و پس از ۴ هفته Wash-out، درمان دو گروه جابه‌جا شد و به مدت ۳ ماه ادامه یافت. در انتها، اثربخشی داروها بر روی شدت سردرد، تعداد حملات، میزان مصرف مسکن و مدت حملات بررسی و مقایسه شد.

یافته‌ها: بررسی تغییرات ویژگی‌های سردرد در هر دو مرحله، در دو گروه دریافت‌کننده‌ی سدیم والپروات و ممانتین نشان داد که دفعات، شدت و مدت حملات سردرد در هر دو گروه سدیم والپروات و ممانتین، کاهش معنی‌دار داشت؛ اما در دفعات حمله و طول زمان سردرد، تفاوت معنی‌داری بین دو گروه وجود نداشت. کاهش شدت سردرد در گروه‌های ممانتین به طور معنی‌داری، بیشتر از گروه‌های سدیم والپروات بود ($P = 0/021$).

نتیجه‌گیری: هر دو داروی سدیم والپروات و ممانتین در پیش‌گیری از عود حملات میگرن و کاهش دفعات، شدت و مدت سردرد در بیماران مبتلا به میگرن مزمن و دوره‌های مؤثر هستند؛ اما ممانتین به علت عوارض دارویی کمتر، گزینه‌ی مناسب‌تری نسبت به سدیم والپروات می‌باشد.

واژگان کلیدی: میگرن، ممانتین، سدیم والپروات

ارجاع: قربانی عباس، شایگان‌نژاد وحید، عارفی یوسف، انصاری بهناز. بررسی تأثیر ممانتین در مقایسه با سدیم والپروات در پیش‌گیری

از میگرن مزمن و دوره‌های. مجله دانشکده پزشکی اصفهان ۱۳۹۴؛ ۳۳ (۳۴۳): ۱۱۶۷-۱۱۵۷

مقدمه

میگرن یک وضعیت مزمن ناتوان‌کننده است؛ به طوری که World Health Organization (WHO)، میگرن را نوزدهمین علت ناتوانی و از کارافتادگی در سراسر جهان معرفی کرده است. ناتوانی ناشی از

میگرن، به علت درد و نشانه‌های غیر سردردی مانند تهوع و استفراغ، حساسیت به نور و صدا می‌باشد. میگرن، یک رویداد عودکننده است که کیفیت زندگی را پایین می‌آورد و باعث افزایش هزینه‌های مستقیم پزشکی می‌شود (۱-۳). میگرن، همچنین در بروز یک

- ۱- دانشیار، گروه داخلی اعصاب، دانشکده‌ی پزشکی و مرکز تحقیقات علوم اعصاب، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
- ۲- استاد، گروه داخلی اعصاب، دانشکده‌ی پزشکی و مرکز تحقیقات علوم اعصاب، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
- ۳- دانشجوی پزشکی، دانشکده‌ی پزشکی و کمیته‌ی تحقیقات دانشجویی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
- ۴- استادیار، گروه داخلی اعصاب، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

Email: yosef.am67@gmail.com

نویسنده‌ی مسؤول: یوسف عارفی

پروپرانولول، داروهای ضد افسردگی، انتاگونیسیم سروتونین مثل مت سرژید، NSAIDs (Nonsteroidal anti-inflammatory drugs) و آسپرین می‌باشد. داروهای فوق، به مدت ۶ ماه تجویز و پس از کنترل سردرد، به تدریج قطع می‌شوند (۸-۱۱). مصرف خوراکی این داروها، کارایی حدود ۷۰-۵۰ درصد دارد و در سردردهای خفیف به کار می‌رود. در حملات حاد و شدید، از درمان‌های تزریقی مثل عوامل ضد التهابی، آگونیسم ۵-HTI و آنتاگونیسیم دوپامین استفاده می‌شود (۱۲-۱۳).

ممانتین، یک آنتاگونیست غیر رقابتی NMDA (N-methyle-D-asparte) است که گیرنده‌ی گلوتامات در مغز می‌باشد. گلوتامات، ممکن است در پاتوژنز میگرن نقش داشته باشد و NMDA یک نوع کانال یونی است که در شرایط طبیعی با اتصال به یون Mg از دیپلاریزاسیون بیش از حد عصب جلوگیری می‌کند. در شرایط پاتولوژیک، این اتصال صورت نمی‌گیرد و عصب، بیش از حد تحریک می‌شود و سبب ایجاد بیماری‌هایی نظیر میگرن می‌گردد. ممانتین، با اتصال به جایگاه Mg در گیرنده، از دیپلاریزاسیون بیش از حد عصب جلوگیری می‌کند (۱۴).

از ممانتین بیشتر در درمان آلزایمر و دمانس استفاده می‌کنند، اما مدتی است که استفاده از آن در پیش‌گیری از میگرن مزمن و دوره‌ای مورد بحث می‌باشد (۱۵).

سدیم والپروات یک داروی ضد تشنج است که اغلب همراه با داروهای دیگر برای درمان انواع مختلف صرع مصرف می‌شود. این دارو، تخلیه‌های الکتریکی را در مغز کاهش می‌دهد (۱۶-۱۸).

از سدیم والپروات در پیش‌گیری از حملات میگرن

سری بیماری‌های بدخیم مانند استروک، انوریسم، از دست دادن بینایی، اغما و حتی مرگ دخالت دارد. در یک مطالعه، ۲۷ درصد استروک در افراد زیر ۴۰ سال در زمینه‌ی میگرن بوده است و ۸۵ درصد افراد مبتلا به میگرن مزمن، دچار افسردگی بوده‌اند (۱).

میگرن، سردرد شدید و غیر قابل تحمل است و در هنگام شروع، به طور معمول، یک طرفه است و طی چند ساعت بر شدت آن افزوده می‌شود و اغلب همراه علائمی مانند ترس از نور و صدا، تهوع و استفراغ می‌باشد. گاهی اوقات، قبل از بروز سردرد، علائمی مانند اختلالات خلقی-روحي و حسی ایجاد می‌شود. این بیماری، یک سندرم حمله‌ای است و حملات مکرر آن، از لحاظ شدت، طول مدت و دفعات حملات، متفاوت هستند. بر طبق آمار، ۲۵ درصد زنان ۴-۵ حمله در ماه، ۳۵ درصد ۳ حمله در ماه و ۴۰ درصد، یک یا کمتر از یک حمله در ماه داشته‌اند. حملات، به طور معمول، صبح‌ها بعد از بیدار شدن از خواب و اغلب آخر هفته اتفاق می‌افتند و هر حمله، چند ساعت تا چند روز طول می‌کشد و بروز آن به طور معمول، ۱-۳ بار در ماه می‌باشد (۴).

هر چند علت اصلی میگرن مشخص نشده است، اما شواهد حاکی از آن است که عوامل عصبی، عروقی و شیمیایی در آن دخیل هستند (۷-۵).

درمان دارویی، شامل درمان حملات حاد و درمان پیشگیرانه است. درمان پیشگیرانه، زمانی کاربرد دارد که حملات مکرر به طور منظم و با فواصل قابل پیش‌بینی صورت می‌گیرد. داروهای مورد استفاده در درمان میگرن دارای طیفی گسترده هستند و اغلب شامل ضد تشنج‌ها مثل سدیم والپروات، بلوک کننده‌های بتا آدرنرژیک مثل اتنولول، متوپرونولول و

نیز استفاده می‌شود. عوارض جانبی سدیم والپروات، نادر است و شامل گیجی، تغییرات خلقی یا رفتاری، تاری دید، حرکت‌های غیر عادی چشم‌ها به عقب و جلو، دوبینی، مشاهده‌ی لکه در میدان بینایی، افزایش دفعات صرع، کبودی یا خونریزی غیر عادی، بی‌اشتهایی، تهوع و استفراغ، درد شکمی شدید، خستگی و ضعف، زردی پوست یا چشم‌ها، اسهال، یبوست، سرگیجه یا خواب‌آلودگی خفیف، سوء هاضمه، سردرد، بی‌قراری، مشکل در به خواب رفتن، ریزش مو، تغییرات دوره‌ی ماهانه، بشورات جلدی، افت مهارت‌های حرکتی بدن و کاهش یا افزایش وزن غیر عادی است (۱۹).

هر چند که مطالعات متعددی در خصوص میزان تأثیر هر کدام از این داروها در پیش‌گیری و درمان میگرن انجام گرفته است، اما مطالعه‌ای که تأثیر این دو دارو را مقایسه کرده باشد، یافت نشد. از این رو، مطالعه‌ی حاضر با هدف مقایسه‌ی تأثیر ممانتین و سدیم والپروات در پیش‌گیری از میگرن مزمن و دوره‌ای به انجام رسید.

روش‌ها

این مطالعه، یک کارآزمایی بالینی از نوع متقاطع بود که در سال ۱۳۹۳ در درمانگاه‌های داخلی اعصاب دانشگاه علوم پزشکی اصفهان به انجام رسید. جامعه‌ی آماری مورد مطالعه، بیماران ۶۵-۱۸ ساله‌ی مبتلا به میگرن مزمن بر اساس معیارهای IHS و تأیید متخصص اعصاب بودند که درمان پیشگیرانه جهت میگرن دریافت نمی‌کردند.

معیارهای ورود به مطالعه، شامل ابتلا به میگرن مزمن بر اساس معیارهای IHS

(International headache society) و تأیید متخصص اعصاب، آگاهی بیمار از نوع بیماری خود، الگو و شدت سردرد در میگرن ثابت شده همراه با تأیید پزشک، دامنه‌ی سنی ۶۵-۱۸ سال، عدم کاربرد درمان‌های دیگر میگرن شامل داروهای گیاهی، طب سوزنی، معاینه‌ی عصبی و عمومی طبیعی و موافقت بیمار برای شرکت در مطالعه بودند. همچنین، حساسیت به ممانتین یا سدیم والپروات، بارداری، اشکال در پیگیری بیمار به عللی مثل فوت و مهاجرت، دریافت هم‌زمان درمان‌های دارویی و غیر دارویی و کشف یافته‌ی غیر طبیعی در بیمار در طی مدت مطالعه، به عنوان معیارهای خروج از مطالعه در نظر گرفته شدند.

حجم نمونه‌ی مورد نیاز مطالعه، با استفاده از فرمول برآورد حجم نمونه جهت مقایسه‌ی دو نسبت و با در نظر گرفتن سطح اطمینان ۹۵ درصد، توان آزمون ۸۰، شیوع بهبودی در بیماران تحت درمان با ممانتین که به علت نبود مطالعه مشابه داخلی به میزان ۰/۵ در نظر گرفته شد و حداقل تفاوت معنی‌دار بین دو گروه که به میزان ۰/۳۵ در نظر گرفته شد، به تعداد ۳۲ نفر در هر گروه برآورد گردید که جهت اطمینان بیشتر، ۳۵ بیمار در هر گروه وارد مطالعه شدند. روش نمونه‌گیری به صورت تصادفی بود و بیماران به روش تصادفی‌سازی بلوکی و به ترتیب ورود به بخش در دو گروه A و B توزیع شدند تا حجم نمونه به تعداد مورد نیاز رسید.

بیماران گروه A، در مرحله‌ی اول به مدت ۳ ماه تحت درمان با سدیم والپروات با دوز ۲۰۰ mg دو بار در روز و گروه B ممانتین با دوز ۱۰ mg روزانه (گروه B) دریافت کردند و پس از اتمام درمان، به

شدند. در جدول ۱، توزیع متغیرهای دموگرافیک و نوع میگرن در دو گروه آمده است. بر حسب آزمون t ، میانگین سن دو گروه و بر حسب آزمون χ^2 ، توزیع جنس و نوع میگرن در دو گروه اختلاف معنی‌دار نداشت.

در جدول ۲، میانگین و انحراف معیار تعداد حملات سردرد، شدت سردرد و طول مدت سردرد در دو گروه مورد مطالعه آمده است. ملاحظه می‌شود که در مرحله‌ی اول مطالعه، تعداد حملات سردرد، شدت سردرد و طول مدت سردرد در هر دو گروه به طور معنی‌داری کاهش پیدا کرد، اما اختلاف معنی‌داری بین دو گروه هم در قبل و هم در بعد درمان مشاهده نشد و در هر دو گروه دریافت‌کننده‌ی سدیم والپروات و ممانتین، به طور مشابه کاهش پیدا کرده بود. از طرف دیگر، بر حسب آزمون Repeated measures ANOVA، روند تغییرات دفعات سردرد ($P = 0/730$)، شدت سردرد ($P = 0/230$) و طول زمان سردرد ($P = 0/450$) بین دو گروه متفاوت نبود.

در مرحله‌ی دوم طرح، دفعات، شدت و مدت سردرد در هر دو گروه کاهش یافته بود.

مدت ۴ هفته در شرایط Whash out قرار گرفتند که در این مدت هیچ درمان پروفیلاکسی دریافت نکردند. بعد، روش درمان در دو گروه تعویض شد و بیماران گروه A ممانتین و بیماران گروه B سدیم والپروات به مدت ۳ ماه دریافت کردند و در انتها، اثربخشی داروها بر روی شدت و مدت سردرد، تعداد حملات سردرد، میزان مصرف مسکن در دو گروه و تغییرات دو اسکور MIDAS (Migraine disability assessment score) و HIT-6 (Headache impact test) در دو گروه مورد مقایسه قرار گرفت.

داده‌های مطالعه، بعد از جمع‌آوری به وسیله‌ی نرم‌افزار SPSS نسخه‌ی ۲۲ و استفاده از آزمون‌های t ، χ^2 و Repeated measures ANOVA (Repeated measures analysis of variance) مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت.

یافته‌ها

۷۰ بیمار مبتلا به میگرن مزمن به روش تصادفی در دو گروه ۳۵ نفره مورد مطالعه قرار گرفتند که در طی مدت درمان، ۱ نفر از گروه A و یک نفر از گروه B به علت عدم تکمیل دوره‌ی درمان از مطالعه خارج

جدول ۱. توزیع سن و جنس و نوع میگرن در دو گروه مورد مطالعه

متغیر	گروه	A	B	مقدار P
میانگین سن		۳۵/۹ ± ۱۱/۲	۳۳/۱ ± ۱۰/۳	۰/۳۰۰
جنس	مرد	۶ (۱۷/۶)	۷ (۲۰/۶)	۰/۷۶۰
تعداد (درصد)	زن	۲۸ (۸۲/۴)	۲۷ (۷۹/۴)	
نوع میگرن	مزمن	۱۴ (۴۱/۲)	۱۹ (۵۵/۹)	۰/۲۳۰
تعداد (درصد)	دوره‌های	۲۰ (۵۸/۸)	۱۵ (۴۴/۱)	

جدول ۲. میانگین و انحراف معیار ویژگی‌های سردرد در قبل و بعد درمان در دو گروه

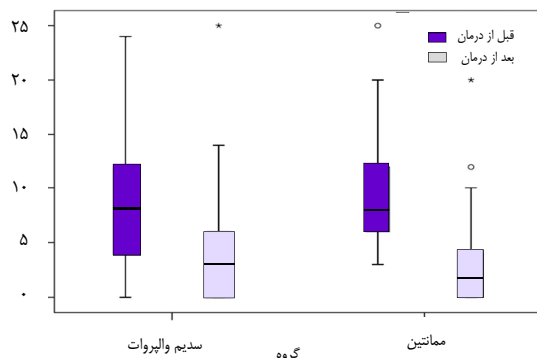
مرحله	زمان	زمان	گروه A	گروه B	مقدار P
مرحله‌ی اول	قبل درمان		۶/۸۸ ± ۳/۴۴	۶/۷۱ ± ۵/۰۶	۰/۸۷۰
	بعد درمان	تعداد حملات سردرد	۲/۹۱ ± ۱/۸۰	۳/۵۶ ± ۲/۹۱	۰/۵۵۰
		مقدار P	< ۰/۰۰۱	< ۰/۰۰۱	۰/۷۳۰
	قبل درمان		۷/۲۹ ± ۱/۴۷	۷/۷۹ ± ۱/۰۴	۰/۱۱۰
	بعد درمان	شدت سردرد	۴/۳۸ ± ۱/۴۱	۴/۵۹ ± ۱/۳۵	۰/۵۴۰
		مقدار P	< ۰/۰۰۱	< ۰/۰۰۱	۰/۲۳۰
مرحله‌ی دوم	قبل درمان		۶/۳۲ ± ۶/۸۰	۶/۵۲ ± ۴/۷۰	۰/۷۲۰
	بعد درمان	طول زمان سردرد	۳/۵۹ ± ۱/۲۰	۲/۸۰ ± ۲/۳۰	۰/۴۵۰
		مقدار P	< ۰/۰۰۱	< ۰/۰۰۱	۰/۵۶۰
	قبل درمان		۴/۴۱ ± ۲/۹۲	۵/۴۱ ± ۲/۲۱	۰/۱۲۰
	بعد درمان	تعداد حملات سردرد	۲/۶۵ ± ۱/۹۸	۲/۶۲ ± ۱/۷۸	۰/۹۵۰
		مقدار P	< ۰/۰۰۱	< ۰/۰۰۱	۰/۳۵۰
مجموع دو مرحله	قبل درمان		۵/۵۰ ± ۱/۷۱	۶/۴۷ ± ۱/۱۸	۰/۰۰۸
	بعد درمان	شدت سردرد	۳/۴۱ ± ۱/۸۳	۳/۲۶ ± ۱/۵۰	۰/۷۲۰
		مقدار P	۰/۰۱۶	< ۰/۰۰۱	۰/۲۳۰
	قبل درمان		۴/۶۰ ± ۳/۵۰	۴/۲۰ ± ۴/۳۰	۰/۷۲۰
	بعد درمان	طول زمان سردرد	۲/۸۰ ± ۱/۷۰	۱/۹۰ ± ۱/۱۰	۰/۴۵۰
		مقدار P	< ۰/۰۰۱	۰/۰۰۶	۰/۱۱۰
مجموع دو مرحله	قبل درمان		۵/۶۵ ± ۳/۴۱	۶/۰۱ ± ۳/۹۴	۰/۵۶۰
	بعد درمان	تعداد حملات سردرد	۳/۲۸ ± ۱/۹۸	۳/۰۶ ± ۲/۴۵	۰/۵۷۰
		مقدار P	< ۰/۰۰۱	< ۰/۰۰۱	۰/۸۸۰
	قبل درمان		۶/۴۷ ± ۱/۷۴	۷/۰۹ ± ۱/۳۱	۰/۰۲۱
	بعد درمان	شدت سردرد	۴/۶۰ ± ۱/۶۰	۴/۶۰ ± ۱/۵۰	۰/۹۱۰
		مقدار P	< ۰/۰۰۱	< ۰/۰۰۱	۰/۱۹۰
مجموع دو مرحله	قبل درمان		۵/۴۱ ± ۳/۳۰	۵/۳۲ ± ۳/۲۰	۰/۲۴۰
	بعد درمان	طول زمان سردرد	۳/۲۶ ± ۳/۳۰	۲/۹۴ ± ۱/۹۰	۰/۳۳۰
		مقدار P	< ۰/۰۰۱	< ۰/۰۰۱	۰/۸۷۰

تعداد حملات سردرد و طول مدت سردرد بین دو گروه متفاوت نبود؛ البته، شدت سردرد در قبل شروع درمان مرحله‌ی دوم، در گروه دریافت کننده‌ی ممانتین، به طور معنی‌داری بیشتر بود، اما در بعد درمان، اختلاف دو گروه معنی‌دار نبود.

انجام آزمون Repeated measures ANOVA نیز

نشان داد که در مرحله‌ی دوم روند تغییرات، تعداد حملات سردرد، شدت سردرد و طول زمان سردرد در دو گروه مورد مطالعه، اختلاف معنی‌داری نداشت. بررسی تغییرات ویژگی‌های سردرد در هر دو مرحله، در دو گروه دریافت کننده‌ی سدیم والپروات و ممانتین، نشان داد که دفعات، شدت و مدت حملات

اما اختلاف معنی‌داری در دو گروه مشاهده نشد.



شکل ۱. مقایسه‌ی میانه، دامنه و صدک ۲۵ و ۷۵ درصد مصرف مسکن در قبل و بعد درمان در دو گروه

انجام آزمون Repeated measures ANOVA نیز حاکی از عدم وجود تفاوت معنی‌دار بین دو گروه، در تغییرات اسکور MIDAS در طی مدت درمان در مرحله‌ی اول بود.

در مرحله‌ی دوم طرح، اسکور MIDAS بعد درمان به طور معنی‌داری در هر دو گروه کاهش یافت. همچنین، قبل از درمان اختلاف معنی‌داری بین دو گروه مشاهده نشد، اما بعد از آن، این اسکور در گروه ممانتین به طور معنی‌دار کاهش بیشتری داشت، اما بر حسب آزمون Repeated measures ANOVA. تغییرات اسکور MIDAS در دو گروه متفاوت نبود. بررسی تغییرات اسکور MIDAS در دو مرحله‌ی طرح نیز نشان داد که این اسکور، در بعد درمان نسبت به قبل، به طور معنی‌دار کاهش داشت، اما اختلاف معنی‌داری بین دو گروه وجود نداشت.

بر حسب آزمون Repeated measures ANOVA. در مجموع دو مرحله‌ی اجرای طرح، اختلاف معنی‌داری بین دو گروه مشاهده نشد.

در جدول ۳، میانگین و انحراف اسکور HIT-۶

سردرد در هر دو گروه سدیم والپروات و ممانتین کاهش معنی‌دار داشته است، اما در دفعات حمله و طول زمان سردرد، تفاوت معنی‌داری بین دو گروه وجود نداشت. شدت سردرد در قبل درمان در دریافت کنندگان ممانتین، به طور معنی‌داری بیشتر بود، در حالی که بعد درمان، تفاوت دو گروه معنی‌دار نبود.

آزمون Repeated measures ANOVA نیز تفاوت معنی‌داری را بین دو گروه از نظر تغییرات دفعات، شدت و مدت سردرد نشان نداد.

میانگین دفعات مصرف مسکن قبل از درمان در دو گروه دریافت‌کننده سدیم والپروات و ممانتین، به ترتیب $9/93 \pm 6/21$ و $9/15 \pm 7/31$ بار بود و اختلاف معنی‌داری بین دو گروه مشاهده نشد ($P = 0/500$). بعد از درمان، دفعات مصرف مسکن در دو گروه، به ترتیب $3/82 \pm 4/34$ و $2/95 \pm 3/34$ بار بود و اختلاف معنی‌داری بین دو گروه مشاهده نشد ($P = 0/220$). قابل ذکر است در مجموع دو مرحله، دفعات مصرف مسکن هم در گروه سدیم والپروات و هم در گروه ممانتین، به طور معنی‌داری کاهش پیدا کرده بود ($P < 0/001$).

انجام آزمون Repeated measures ANOVA نیز نشان داد تغییرات مصرف مسکن در بعد درمان نسبت به قبل در دو گروه، تفاوت معنی‌دار ندارد ($P = 0/950$). در شکل ۱، توزیع مصرف مسکن در قبل و بعد درمان آمده است.

در جدول ۳، میانگین و انحراف معیار دو اسکور MIDAS و HIT-۶ در قبل و بعد درمان در دو گروه آمده است. طبق این جدول، در مرحله‌ی اول طرح، اسکور MIDAS و HIT-۶ در بعد درمان، نسبت به قبل در هر دو گروه به طور معنی‌دار کاهش پیدا کرد؛

و ۱۳ مورد در گروه ممانتین بود. همچنین، ۴ نفر از گروه سدیم والپروات دچار عارضه‌ی عصبی شدند (۱ نفر در مرحله‌ی اول و ۳ نفر در مرحله‌ی دوم).

بر حسب آزمون Fisher's exact، فراوانی بروز عوارض در گروه سدیم والپروات به طور معنی‌داری بیشتر بود. توزیع فراوانی بروز عوارض در جدول ۴ آمده است.

بحث

هدف کلی از انجام این مطالعه، مقایسه‌ی تأثیر ممانتین در مقایسه با سدیم والپروات در پیش‌گیری از میگرن مزمن و دوره‌ای بود. در این مطالعه، ۶۸ بیمار مبتلا به میگرن مزمن و دوره‌ای در طی یک طرح متقاطع تحت درمان با سدیم والپروات و ممانتین قرار گرفتند.

نیز در دو گروه دریافت‌کننده‌ی سدیم والپروات و ممانتین آمده است. بر حسب نتایج به دست آمده، اسکور HIT-۶ نیز در بعد درمان در هر دو گروه هم در مرحله‌ی اول، هم در مرحله‌ی دوم و هم در مجموع دو مرحله کاهش معنی‌دار داشت، اما اختلاف معنی‌دار بین دو گروه مشاهده نشد. انجام آزمون Repeated measures ANOVA نیز نشان داد که اسکور HIT-۶ در طی مراحل اول و دوم و نیز مجموع دو مرحله، در دو گروه اختلاف معنی‌دار نداشت.

در طی مدت اجرای طرح (دو مرحله)، در مجموع ۲۰ نفر از گروه سدیم والپروات و ۱۳ نفر از گروه ممانتین، دچار عوارض دارویی شدند. شایع‌ترین عارضه‌ی مشاهده شده در بیماران دو گروه، عارضه‌ی گوارشی با فراوانی ۱۱ مورد در گروه سدیم والپروات

جدول ۳. میانگین و انحراف معیار اسکور MIDAS و HIT-۶ در قبل و بعد درمان در دو گروه

مقدار P	گروه B	گروه A	زمان	اسکور	مرحله
۰/۴۳۰	۲۵/۵۶ ± ۱۶/۳۴	۲۸/۶۷ ± ۱۶/۰۰	قبل درمان	MIDAS	مرحله‌ی اول
۰/۱۸۰	۱۱/۱۱ ± ۱۱/۴۰	۱۴/۶۹ ± ۹/۹۰	بعد درمان		
۰/۷۵۰	< ۰/۰۰۱	< ۰/۰۰۱	مقدار P		
۰/۴۱۰	۶۰/۱۲ ± ۸/۶۰	۵۸/۱۸ ± ۱۰/۷۰	قبل درمان	HIT-۶	
۰/۷۷۰	۴۵/۰۶ ± ۶/۹۰	۴۵/۶۸ ± ۱۰/۰۴	بعد درمان		
۰/۲۳۰	< ۰/۰۰۱	< ۰/۰۰۱	مقدار P		
۰/۱۷۰	۱۹/۰۰ ± ۹/۹۰	۱۳/۵۹ ± ۹/۴۰	قبل درمان	MIDAS	مرحله‌ی دوم
۰/۰۱۳	۱۰/۴۷ ± ۹/۳۰	۴/۹۰ ± ۸/۳۰	بعد درمان		
۰/۰۵۰	۰/۰۰۳	< ۰/۰۰۱	مقدار P		
۰/۰۶۰	۴۸/۳۵ ± ۹/۵۸	۴۳/۲۴ ± ۱۲/۶۰	قبل درمان	HIT-۶	
۰/۶۳۰	۳۷/۴۱ ± ۸/۲۵	۳۸/۴۴ ± ۹/۳۰	بعد درمان		
۰/۳۴۰	۰/۰۳۹	< ۰/۰۰۱	مقدار P		
۰/۸۸۰	۲۳/۲۰ ± ۱۷/۸۰	۲۲/۶۰ ± ۸/۸۰	قبل درمان	MIDAS	مجموع دو مرحله
۰/۶۱۰	۱۱/۳۹ ± ۹/۶۰	۱۰/۲۰ ± ۵/۴۰	بعد درمان		
۰/۸۰۰	< ۰/۰۰۱	< ۰/۰۰۱	مقدار P		
۰/۰۷۰	۵۴/۷۶ ± ۸/۸۲	۵۱/۲۹ ± ۱۲/۸۲	قبل درمان	HIT-۶	
۰/۵۵۰	۴۱/۷۶ ± ۶/۸۲	۴۲/۵۹ ± ۸/۹۱	بعد درمان		
۰/۳۶۰	< ۰/۰۰۱	< ۰/۰۰۱	مقدار P		

MIDAS: Migraine disability assessment score; HIT: Headache impact test

جدول ۴. توزیع فروانی بروز عوارض در دو گروه

مقدار P	گروه		نوع عارضه	مرحله
	ممانتین	سدیم والپرات		
۰/۳۶۰	۳۰ (۸۸/۲)	۲۷ (۷۹/۴)	بدون عارضه	مرحله اول
	۱ (۲/۹)	۱ (۲/۹)	گوارشی	
	۳ (۸/۸)	۱ (۲/۹)	عصبی	
۰/۴۹۰	۰ (۰)	۵ (۱۴/۷)	سایر	مرحله دوم
	۲۵ (۷۳/۵)	۲۱ (۶۱/۸)	بدون عارضه	
	۹ (۲۶/۵)	۸ (۲۳/۵)	گوارشی	
	۰ (۰)	۱ (۲/۹)	عصبی	
۰/۰۰۸	۰ (۰)	۴ (۱۱/۸)	سایر	مجموع دو مرحله
	۲۱ (۶۱/۸)	۴۸ (۷۰/۶)	بدون عارضه	
	۱۳ (۳۸/۲)	۱۱ (۱۶/۲)	گوارشی	
	۰ (۰)	۳ (۴/۴)	عصبی	
	۰ (۰)	۶ (۸/۸)	سایر	

حملات سردرد و دفعات حملات نسبت به Baseline کاهش پیدا کرده است (۲۰).

در مطالعه‌ی Bigal و همکاران، از ممانتین با دوز ۲۰-۱۰ mg به مدت سه ماه در ۳۸ بیمار استفاده شد که در این مطالعه نیز هم شدت سردرد و هم مدت حملات سردرد و دفعات حملات نسبت به Baseline کاهش پیدا کرده بود (۲۱). از طرف دیگر، هر چند که در متون از عوارض ممانتین از جمله عوارض پوستی (راش)، عوارض گوارشی (تهوع، استفراغ، درد شکم و اسهال)، عوارض قلبی-عروقی (کم و پرفشاری خون و Congestive Heart Failure یا CHF)، عوارض عصبی (سردرد، توهم و دل‌پوشن) و خونی (آنمی) یاد شده است (۲۲، ۱۸-۱۶)، اما در مطالعه‌ی حاضر، عارضه‌ی قابل توجه و جدی که منجر به ترک دارو گردد، در بیماران مشاهده نشد و عوارض مشاهده شده، تنها شامل عوارض مختصر گوارشی بود.

برابر نتایج به دست آمده، هر دو داروی مورد مطالعه، در پیش‌گیری از عود علائم میگرن مؤثر بودند و اختلاف معنی‌داری بین دو گروه از نظر تعداد حملات میگرن، شدت میگرن و طول زمان سردرد وجود نداشت. از طرف دیگر، بر اساس معیارهای MIDAS و HIT-۶ نیز اختلاف معنی‌داری بین دو دارو مشاهده نشد، اما بر طبق نتایج، بروز عوارض دارویی به ویژه عوارض عصبی، در گروه دریافت‌کننده‌ی ممانتین کمتر بود و بیماران تحت درمان، تمایل بیشتری برای مصرف ممانتین داشتند.

تأثیر ممانتین در پیش‌گیری از عود حملات میگرن در چند مطالعه‌ی دیگر نیز مورد بررسی قرار گرفته است. به عنوان مثال، در پژوهش Charles و همکاران، نتایج مشابه نتایج مطالعه‌ی حاضر به دست آمد. در این مطالعه، ۶۰ بیمار، حدود ۳ ماه تحت درمان با ۱۰ mg ممانتین قرار گرفتند که طبق نتایج حاصل، هم شدت سردرد و هم تعداد مدت

یک هفته) انجام شد. بیماران طی دو ماه تحت درمان قرار گرفتند و سپس یک ماه Whash out و بعد، درمان بین دو گروه تعویض شد. در نتایج حاصل، تأثیر توپیرامات نسبت به سدیم والپروات، مدت حملات سردرد از ۲۱/۳ ساعت به ۱۲/۳ ساعت در ماه و شدت سردرد از ۷/۷ به ۵/۸ درصد رسید (۱).

با توجه به نتایج به دست آمده، نتیجه‌گیری کلی که می‌توان از این مطالعه داشت، این است که هر دو داروی سدیم والپروات و ممانتین در پیش‌گیری از عود حملات میگرن و کاهش دفعات، شدت و مدت سردرد در بیماران مبتلا به میگرن مزمن و دوره‌ای مؤثر بودند، اما ممانتین به علت عوارض دارویی کمتر، گزینه‌ی مناسب‌تری نسبت به سدیم والپروات می‌باشد.

تشکر و قدردانی

این مقاله حاصل پایان‌نامه‌ی دوره‌ی دکترای حرفه‌ای یوسف عارفی به شماره‌ی پایان‌نامه‌ی ۳۹۳۲۴۱ در دانشگاه علوم پزشکی اصفهان است که در حوزه‌ی معاونت تحقیقات و فناوری این دانشگاه تصویب و اجرا شده است. بدین وسیله، پژوهشگران از حمایت‌های بی‌دریغ این معاونت سپاسگزاری می‌نمایند.

بر حسب نتایج مطالعه‌ی حاضر، هر چند که در بیماران مصرف‌کننده‌ی سدیم والپروات مواردی از بروز عوارض عصبی مشاهد گردید، اما این داور نیز در پیش‌گیری از عود حملات میگرن و شدت و مدت سردرد، تأثیر معنی‌دار داشت. در این ارتباط نیز برخی مطالعات دیگر نیز نتایجی مشابه مطالعه‌ی حاضر را گزارش کردند.

در مطالعه‌ی Hering و Kuritky بر روی ۲۹ بیمار مبتلا به میگرن، اثربخشی سدیم والپرات در کاهش حملات سردرد بررسی شد. در این مطالعه، بیماران به دو گروه دریافت‌کننده‌ی سدیم والپرات با دوز ۴۰۰ mg و گروه دریافت‌کننده‌ی دارونما تقسیم و به مدت ۸ هفته تحت درمان واقع شدند. نتایج نشان داد که سدیم والپروات، تأثیری حدود ۸۶/۲ درصد در پیش‌گیری از میگرن داشت (۲۳).

در پژوهش چیت‌ساز و همکاران، تأثیر سدیم والپروات و توپیرامات در پیش‌گیری از میگرن مقایسه شد. در این کارآزمایی بالینی از نوع متقاطع بود و روی ۶۴ بیمار در دو گروه دریافت‌کننده‌ی سدیم والپروات (۲۰۰-۴۰۰ mg روزانه) و توپیرامات (شروع با ۲۰ mg روزانه و افزایش آن به ۵۰ mg طی

References

1. Chitsaz A, Ghorbani A, Hoseinzadeh H, Nazari F, Norouzi R, Tajic S. Comparison of botulinum toxin type-A and divalproex sodium for prevention of chronic and episodic migraine. *Neurology Asia* 2012; 17(2): 127-32.
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. Hung CI, Liu CY, Yang CH, Wang SJ. The Impacts of Migraine among Outpatients with Major Depressive Disorder at a Two-Year Follow-Up. *PLoS One* 2015; 10(5): e0128087.
4. Krymchantowski A, Jevoux C. Memantine in the preventive treatment for migraine and refractory migraine. *Headache* 2009; 49(3): 481-2.
5. Mazaheri S, Poorolajal J, Hosseinzadeh A, Fazlian MM. Effect of intravenous sodium valproate vs dexamethasone on acute migraine headache: a double blind randomized clinical trial. *PLoS One* 2015; 10(3): e0120229.
6. Huang L, Bocek M, Jordan JK, Sheehan AH. Memantine for the prevention of primary headache disorders. *Ann Pharmacother* 2014;

- 48(11): 1507-11.
7. Olesen J, Boussier MG, Diener HC, Dodick D, First M, Goadsby PJ, et al. New appendix criteria open for a broader concept of chronic migraine. *Cephalalgia* 2006; 26(6): 742-6.
 8. Ramadan NM, Schultz LL, Gilkey SJ. Migraine prophylactic drugs: proof of efficacy, utilization and cost. *Cephalalgia* 1997; 17(2): 73-80.
 9. Ziegler DK, Hurwitz A, Hassanein RS, Kodanaz HA, Preskorn SH, Mason J. Migraine prophylaxis. A comparison of propranolol and amitriptyline. *Arch Neurol* 1987; 44(5): 486-9.
 10. Silberstein SD. Practice parameter: evidence-based guidelines for migraine headache (an evidence-based review): report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2000; 55(6): 754-62.
 11. Law M, Morris JK, Jordan R, Wald N. Headaches and the treatment of blood pressure: results from a meta-analysis of 94 randomized placebo-controlled trials with 24,000 participants. *Circulation* 2005; 112(15): 2301-6.
 12. Saper JR, Lake AE, III, Hamel RL, Lutz TE, Branca B, Sims DB, et al. Daily scheduled opioids for intractable head pain: long-term observations of a treatment program. *Neurology* 2004; 62(10): 1687-94.
 13. Peikert A, Wilimzig C, Kohne-Volland R. Prophylaxis of migraine with oral magnesium: results from a prospective, multi-center, placebo-controlled and double-blind randomized study. *Cephalalgia* 1996; 16(4): 257-63.
 14. Hort J, O'Brien JT, Gainotti G, Pirttila T, Popescu BO, Rektorova I, et al. EFNS guidelines for the diagnosis and management of Alzheimer's disease. *Eur J Neurol* 2010; 17(10): 1236-48.
 15. Lipton SA. Failures and successes of NMDA receptor antagonists: molecular basis for the use of open-channel blockers like memantine in the treatment of acute and chronic neurologic insults. *NeuroRx* 2004; 1(1): 101-10.
 16. Orgogozo JM, Rigaud AS, Stoffler A, Mobius HJ, Forette F. Efficacy and safety of memantine in patients with mild to moderate vascular dementia: a randomized, placebo-controlled trial (MMM 300). *Stroke* 2002; 33(7): 1834-9.
 17. Rabins PV, Blacker D, Rovner BW, Rummans T, Schneider LS, Tariot PN, et al. American Psychiatric Association practice guideline for the treatment of patients with Alzheimer's disease and other dementias. Second edition. *Am J Psychiatry* 2007; 164(12 Suppl): 5-56.
 18. Reisberg B, Doody R, Stoffler A, Schmitt F, Ferris S, Mobius HJ. Memantine in moderate-to-severe Alzheimer's disease. *N Engl J Med* 2003; 348(14): 1333-41.
 19. Wilcock G, Mobius HJ, Stoffler A. A double-blind, placebo-controlled multicentre study of memantine in mild to moderate vascular dementia (MMM500). *Int Clin Psychopharmacol* 2002; 17(6): 297-305.
 20. Charles A, Flippen C, Romero RM, Brennan KC. Memantine for prevention of migraine: a retrospective study of 60 cases. *J Headache Pain* 2007; 8(4): 248-50.
 21. Bigal M, Rapoport A, Sheftell F, Tepper D, Tepper S. Memantine in the preventive treatment of refractory migraine. *Headache* 2008; 48(9): 1337-42.
 22. Andersen GO, Ritland S. Life threatening intoxication with sodium valproate. *J Toxicol Clin Toxicol* 1995; 33(3): 279-84.
 23. Hering R, Kuritzky A. Sodium valproate in the prophylactic treatment of migraine: a double-blind study versus placebo. *Cephalalgia* 1992; 12(2): 81-4.

Comparing the Effects of Memantine and Sodium Valproate in Prevention of Chronic and Episodic Migraine

Abbas Ghorbani MD¹, Vahid Shaygannejad MD², Yosef Arefi³, Behnaz Ansari MD⁴

Original Article

Abstract

Background: Considering high prevalence of treatment failure in migraine and resistance to common drugs and their side effects, trying to find new treatments in chronic and relapsing migraine is important. The aim of this study was comparing the effect on memantine and sodium valpruate in treatment of chronic and episodic migraine headaches.

Methods: In a cross-over clinical trial study, 70 patients with chronic or relapsing migraine were selected and randomly divided in two equal groups. The groups were treated using memantine or sodim valruate for 3 months and after 4 weeks of wash-out, the method of treatment was replaced and continued for 3 months. The number of headache attacks, pain intensity, analgesia consumption and duration of headache were compared between the two groups.

Findings: Time, intensity and duration of headaches were decreased in both groups significantly; but the number of attacks and duration of headache was not significantly different. The decrease of headache intensity in the memantine groups was significantly higher than the sodium valpruate groups ($P = 0.021$).

Conclusion: Both memantine and sodium valpruate had positive effects for prevention of relapsing migraine attack, headache intensity and duration of headache; but the side effects of memantine in lower and it is a better selection for prevention of migraine headache.

Keywords: Migraine, Memantine, Sodium valpruate

Citation: Ghorbani A, Shaygannejad V, Arefi Y, Ansari B. **Comparing the Effects of Memantine and Sodium Valproate in Prevention of Chronic and Episodic Migraine.** J Isfahan Med Sch 2015; 33(343): 1157-67

1- Associate Professor, Department of Neurology, School of Medicine AND Isfahan Neuroscience Research Center, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

2- Professor, Department of Neurology, School of Medicine AND Isfahan Neuroscience Research Center, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

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

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

Corresponding Author: Yosef Arefi, Email: yosef.am67@gmail.com