

مجله دانشکده پزشکی

دانشگاه علوم پزشکی تهران

سال ۶۲، شماره ۵، صفحات ۴۳۲ تا ۴۴۱، (۱۳۸۳)

بررسی تأثیر تزریق توکسین بوتولینوم نوع A (Dysport) به عنوان درمان پیشگیری برای سردرد میگرنی

دکتر هژیر سیکارودی (استادیار)*، دکتر داود فتحی (رزیدنت)*، دکتر جمشید لطفی (استاد)*، دکتر فرشید علاءالدینی (متخصص)**
* بخش نورولوژی، بیمارستان دکتر شریعتی، دانشگاه علوم پزشکی تهران
** اپیدمیولوژی، بیمارستان دکتر شریعتی، دانشگاه علوم پزشکی تهران

چکیده

مقدمه: میگرن بیماری مهم و شایعی است و ناتوانی ناشی از حملات میگرن بسیار قابل توجه می‌باشد. درمان‌های معمول پیشگیری از میگرن اغلب درمان‌های دارویی فارماکولوژیک با اثرات درمانی محدود، عوارض جانبی و تداخلات دارویی هستند. این مطالعه میزان تأثیر تزریق توکسین بوتولینوم نوع A (دیسپورت) را در پیشگیری از میگرن با نرمال سالیین مقایسه کرده است.

مواد و روشها: در این مطالعه ۴۰ بیمار با تشخیص میگرن با یا بدون اورا منطبق با اصول تشخیصی انجمن بین‌المللی سردرد (IHS) بصورت تصادفی به دو گروه تقسیم شده و بصورت دو سوکور با ۱۲۵ واحد دیسپورت یا حجم معادل آن از نرمال سالیین در عضلات دور جمجمه مورد تزریق قرار گرفتند. بیماران برگه‌های یادداشت روزانه‌ای را که حاوی اطلاعات شخصی بیماران و خصوصیات سردرد شامل دفعات، شدت و مدت سرردها، تعداد مسکن خورکی یا تزریقی مصرف شده برای حملات سردرد، تهوع یا استفراغ همراه سردرد و تعداد روزهایی که بیماران به دلیل سردرد نتوانسته بودند به فعالیت شغلی - تحصیلی، فعالیت‌های منزل یا فعالیت‌های اجتماعی بپردازند، بود یک ماه قبل از تزریق و ۳ ماه متوالی پس از تزریق تکمیل می‌کردند.

یافته‌ها: در این مطالعه پس از جمع‌آوری و بررسی برگه‌های یادداشت روزانه مشخص شد که خصوصیات جمعیتی شامل سن، جنس، مدت سابقه میگرن، سابقه فامیلی میگرن و خصوصیات سرردها در ماه قبل از تزریق در دو گروه دیسپورت و سالیین تفاوت معنی‌دار آماری نداشتند. در دو زیرگروه از بیماران یعنی: ۱- بیماران با سرردهای متوسط تا شدید و ۲- بیماران با سرردهای متوسط تا شدید که نیازمند مسکن تزریقی علاوه بر مسکن خوراکی بودند، کاهش معنی‌دار آماری دفعات سردرد در ماه سوم پس از تزریق نسبت به ماه پایه در گروه دیسپورت نسبت به گروه سالیین بدست آمد (بترتیب $P=0.048$, $P=0.047$).

نتیجه‌گیری و توصیه‌ها: این مطالعه نشان می‌دهد احتمالاً توکسین بوتولینوم نوع A در کاهش دفعات سرردهای میگرنی متوسط تا شدید و نیز سرردهای میگرنی متوسط تا شدید نیازمند مسکن تزریقی علاوه بر مسکن خوراکی مؤثر است اما تأثیر توکسین بوتولینوم نوع A در پیشگیری از سرردهای میگرنی بصورت عام و بدون توجه به شدت سردرد بیش از دارو نما نیست.

مقدمه

(۶) نیز تصادفی و دوسوکور و با کنترل دارونما بود اما به دلیل تقسیم ۵۶ بیماریه ۴ زیر گروه، معیارهای تشخیصی نامشخص و دز نامشخص از توکسین بوتولینوم نوع A بعنوان درجه II پزشکی مبتنی بر شواهد طبقه بندی شده است. مطالعه Binder و همکاران (۷) به دلیل غیر تصادفی و باز بودن مطالعه و دزهای مختلف توکسین بوتولینوم نوع A در درجه III پزشکی مبتنی بر شواهد طبقه بندی شده است. مطالعه Mauskop, Basedo (۸) نیز یک مطالعه باز و گذشته نگر بود که دارای درجه III پزشکی مبتنی بر شواهد بود و بالاخره مطالعه Barnard, Smuts (۹) که به دلیل غیر تصادفی و کنترل نشده بودن و بکارگیری دزهای مختلف توکسین در مناطق مختلف بعنوان درجه III پزشکی مبتنی بر شواهد طبقه بندی شده است (۱۰).

با توجه به محدود بودن کل مطالعات انجام شده در مورد تأثیر توکسین بوتولینوم نوع A در پیشگیری از میگرن و اینکه تا زمان شروع این مطالعه هنوز مطالعه‌ای در این زمینه در ایران انجام نشده بود تصمیم گرفته شد تا تأثیر تزریق توکسین بوتولینوم نوع A (Dysport) در پیشگیری از میگرن در بیماران ایرانی بصورت تصادفی، دوسوکور و با کنترل دارو نما بررسی شود.

مواد و روش‌ها

این مطالعه از نوع کارآزمایی بالینی تصادفی (Randomized clinical Trial) بود که در آن بیماران مبتلا به میگرن با یا بدون اورا (aura) منطبق با کرایتریای تشخیصی انجمن بین‌المللی سردرد (International Headache Society) برای میگرن با و بدون اورا که واجد معیارهای ورود به مطالعه بودند و به درمانگاه نورولوژی بیمارستان دکتر شریعتی یا مطب خصوصی در فاصله آبان ۸۱ تا خرداد ۸۲ مراجعه کرده بودند انتخاب شدند. حجم نمونه با توجه به مطالعات قبلی (۱۰) که از ۱۲۳ بیمار در مطالعه Silberstein و همکاران (۵) تا ۱۹ بیمار در مطالعه

میگرن یک بیماری مهم و جذاب است. اهمیت میگرن بخاطر شیوع بالا و شدت ناتوان کننده آن است. تعداد کل افرادی که از میگرن رنج می‌برند احتمالاً بیش از هر نوع سردرد دیگری است (۱). شایعترین سن شروع میگرن در دهه دوم و سوم زندگی است. اهمیت میگرن از نظر سلامت عمومی اغلب به دلیل ماهیت حمله‌ای آن و فقدان مرگ و میر وابسته به بیماری نادیده گرفته می‌شود (۲).

در مورد اهمیت میگرن از نظر سلامت عمومی کافی است بدانیم که حدود ۲۰٪ از جمعیت بالغین از انواعی از سردردهای مکرر و شدید رنج می‌برند. در سال ۱۹۸۶ تا ۱۹۸۷، ۸ درصد مردان و ۱۴ درصد زنان در واشنگتن، بخشی از یک روز کاری یا مدرسه خود را بخاطر یک سردرد در طی ۴ هفته قبل از مصاحبه از دست داده بودند (۳).

با توجه به موارد فوق اهمیت درمان پیشگیری میگرن تا حدی آشکار می‌شود. البته برای استفاده از درمان پیشگیری باید توجه داشته باشیم که میگرن یک بیماری حمله‌ای دوره‌ای در یک فرد از جهات دیگر سالم می‌باشد و استفاده از دارو برای پیشگیری میتواند با عوارض جانبی داروها همراه باشد (۴).

درمان‌های معمول پیشگیری از میگرن اغلب درمان‌های دارویی فارماکولوژیک هستند. این درمان‌های پیشگیری اغلب بخاطر اثرات درمانی محدود شان، عوارض جانبی و تداخلات دارویی رضایت بخش نیستند. تزریق توکسین بوتولینوم نوع A اغلب درد همراه با حالاتی مثل دیستونی گردنی، آسالاژی، فیشره‌ای آنال و سندرم‌های درد میوفاشیال را کاهش میدهد (۵). تا سال ۲۰۰۲ در کل ۵ مطالعه در رابطه با اثر توکسین بوتولینوم نوع A در پیشگیری از میگرن در دنیا انجام شده بود که بهترین آنها از نظر درجه بندی مقالات طبق پزشکی مبتنی بر شواهد (Evidence-based medicine) مطالعه silberstein و همکاران (۵) بود که دارای درجه IB از نظر پزشکی مبتنی بر شواهد است که یک مطالعه تصادفی دوسوکور با کنترل دارو نما بود. مطالعه Brin و همکاران

بیمارانی که روی درمان پیشگیری دارویی دیگری بودند بشرط ثابت بودن دز داروهای مصرفی از یک ماه قبل و تا ۳ ماه پس از تزریق می‌توانستند بصورت همزمان در طول مطالعه به مصرف آنها ادامه دهند. از آنجا که درمان‌های زمینه‌ای پیشگیری دارویی در بیماران مکانیسم اثر متفاوتی با توکسین بوتولینوم داشتند لذا از یکسان کردن دو گروه درمانی از این جهت صرف نظر شد که خوشبختانه همانطور که در جدول ۲ مشخص شده با Randomization، دو گروه از این نظر تفاوت معنی‌دار آماری نداشتند ($p=0.49$). ۴۰ بیمار انتخاب شده ابتدا در طول یک دوره یک ماه پایه یکسری برگه‌های یاد داشت روزانه دریافت می‌کردند که توسط بیماران تکمیل می‌شد که حاوی اطلاعات شخصی بیماران از جمله نام، نام خانوادگی، جنسیت، سن، مدت سابقه میگرن، سابقه اورا، رژیم پیشگیری درمانی دیگری که همزمان استفاده می‌شد، سابقه بیماری زمینه‌ای احتمالی، و خصوصیات سردردها شامل فرکانس، مدت، شدت (بر اساس مقیاس عددی صفر تا ۱۰)، استفاده از مسکن خوراکی یا تزریقی برای درمان حاد سردرد، وجود تهوع یا استفراغ همراه حملات و تأثیر حملات سردرد روی فعالیت‌های شغلی-تحصیلی، کارهای منزل و فعالیت‌های اجتماعی و اوقات فراغت بیماران بود. پس از گذشت یک ماه و پر کردن برگه‌های ماه پایه بیماران بصورت گروه‌های ۸ نفری دعوت می‌شدند.

فردی غیر از فرد تزریق کننده که دخالتی در انجام مطالعه یا آنالیز نهایی نداشت عمل Randomization را انجام می‌داد. برای Randomization از روش Simple randomization استفاده شد.

با توجه به اینکه بیماران بصورت گروه‌های ۸ نفری مراجعه می‌کردند به این ترتیب هر گروه ۸ نفری بصورت راندوم به دو گروه ۴ نفری تقسیم می‌شدند که بر اساس تصادف در یک گروه تحت تزریق با دیسپورت و یا در گروه دیگر سالین قرار می‌گرفتند.

Barnard, Smuts (۹) متغیر بود و با توجه به اینکه این مطالعه اولین مطالعه از این نوع در ایران بود معادل ۴۰ بیمار در نظر گرفته شد معیار ورود به مطالعه بیماران میگرنی با یا بدون اورا طبق کرایتریای انجمن بین‌المللی سردرد (IHS) بودند که یا تحت درمان پیشگیری نبودند و یا علیرغم درمان پیشگیری به دلایل مختلف از جمله عوارض جانبی درمان پیشگیری دارویی از درمان خود راضی نبودند. به این بیماران پس از انتخاب، روش انجام مطالعه و نوع دارویی که قرار است تزریق شود و اینکه بی‌خطری این دارو (توکسین بوتولینوم نوع A) قبلاً اثبات شده است و اینکه مطالعه تصادفی و دوسوکور است و ممکن است با دارو یا دارونما بر اساس شانس مورد تزریق قرار بگیرند و تا پایان مطالعه هم بیمار و هم تزریق کننده از نوع ماده تزریق شده بی‌اطلاع خواهند ماند، طبق اصول اساسی بیانیه هلسینکی (Declaration of Helsinki) توضیح داده شد. در ضمن به بیماران یاد آوری میشد که ممکن است در اثر تزریق دیسپورت افتادگی پلک یا دوبینی بصورت موقت پیدا کنند. سپس بیماران می‌توانستند بصورت آزادانه و آگاهانه وارد مطالعه شوند. این مطالعه هزینه‌ای برای بیماران نداشت. بیماران هر زمان که می‌خواستند می‌توانستند بصورت دلخواه از مطالعه خارج شوند. بیمارانی که دارای شرایط زیر بودند از مطالعه حذف می‌شدند:

۱- هر نوع شرایط طبی بالینی یا مصرف دارویی که خطر تماس با توکسین بوتولینوم نوع A را افزایش می‌دهد مثل بیماری‌های محل اتصال عصب-عضله یا مصرف آمینوگلیکوزیدها یا داروهای شبه کورار.

۲- سابقه Complicated migraine مثل انفارکتوس

مغزی یا میگرن همی‌پلژیک.

۳- سردرد میگرنی تبییک که محدود به ناحیه اکسپیتال یا ساب اکسپیتال باشد.

۴- برنامه حاملگی، حاملگی و یا انجام شیردهی

۵- تزریق استروئید یا بی‌حس کننده موضعی به عضلاتی که قرار است تحت تزریق با توکسین قرار گیرند در فاصله یک ماه قبل از تزریق

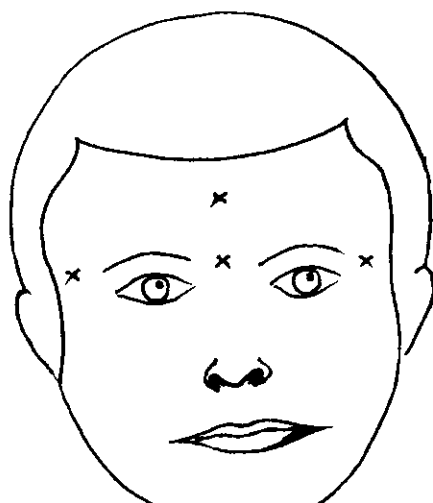
جدول شماره ۱- مقایسه خصوصیات جمعیتی دو گروه دیسپورت و سالین

P value-T Test	میانگین گروه Saline	میانگین گروه Dysport	خصوصیات جمعیتی
	۱۶N=	۱۸N=	
(NS) ۰/۶	۳۴/۳۷±۱۰/۳	۳۶/۲۷±۱۰/۹۹	سن
(NS) ۰/۴۲	۱۵/۳۱±۷/۳۱	۱۷/۳۳±۷/۱۷	مدت سابقه میگرن(سال)

جدول شماره ۲- مقایسه خصوصیات جمعیتی دو گروه دیسپورت و سالین

P value-Chi square Test	گروه Saline(فراوانی) N=۱۶	گروه Dysport(فراوانی) N=۱۸	خصوصیات جمعیتی
(NS) ۰/۲۵	۱۰ (/۶۲/۵)	۱۵ (/۸۳/۳)	مثبت
	۶ (/۳۷/۵)	۳ (/۱۶/۷)	منفی
(NS) ۰/۴	۲ (/۱۲/۵)	۵ (/۲۷/۸)	دارد
	۱۴ (/۸۷/۵)	۱۳ (/۷۲/۲)	ندارد
(NS) ۰/۴	۲ (/۱۲/۵)	۵ (/۲۷/۸)	مرد
	۱۴ (/۸۷/۵)	۱۳ (/۷۲/۲)	زن
(NS) ۰/۴۹	۵ (/۳۱/۳)	۸ (/۴۴/۴)	دارد
	۱۱ (/۶۸/۸)	۱۰ (/۵۵/۶)	ندارد

را ثبت کنند. در پایان مطالعه پس از ۳ ماه از گذشت تزریق) برگه‌های بیماران جمع‌آوری شده و اطلاعات حاصل از آنها وارد نرم افزار SPSS شده و سپس توسط تست‌های - chi square T-test, و آزمون غیر پارامتریک mann- whitney مورد آنالیز قرار گرفتند و مقدار p کمتر از ۰/۰۵ معنی‌دار تلقی شد.



Injection Sites of Dysport for Migraine

شکل شماره ۱- محل‌های تزریق Dyport در میگرن

به این ترتیب هر بیمار بصورت تصادفی با سرنگ مربوطه که حاوی ۱۲۵ واحد دیسپورت (Dysport) یا حجمی معادل آن از نرمال سالین بود که با توجه به شفاف بودن هر دو مایع و یکسان بودن مارک تجاری سرنگ‌های انسولین بکار رفته برای تزریق، غیر قابل افتراق توسط بیمار و فرد تزریق کننده و فردی که سوالات را از بیماران می‌پرسید بودند، وارد اتاق تزریق می‌شد (Double Blinding) به این ترتیب در نهایت ۲۰ بیمار با دیسپورت و ۲۰ بیمار با نرمال سالین مورد تزریق قرار گرفتند. دیسپورت یا نرمال سالین بصورت مشابه به میزان یک چهارم از کل حجم مربوطه به نواحی چهارگانه شامل عضلات تمپورالیس (۲ ناحیه)، عضله فرونتالیس (یک ناحیه) در خط وسط و ناحیه گلابلار (یک ناحیه) بصورت داخل عضلانی تزریق شدند (شکل شماره ۱). پس از تزریق تمام بیماران برگه‌های یادداشت مشابهی با برگه‌های ماه پایه برای ۳ ماه متوالی پس از تزریق دریافت می‌کردند تا مشخصات سردردهای پس از تزریق و نیز عوارض احتمالی شامل افتادگی پلک و دوبینی

یافته‌ها

نداشت (جدول ۱ و ۲). میانگین فرکانس سردرد در ماه پایه (قبل از تزریق) در گروه سالیین ۷ و در گروه دیسپورت ۷/۸۳ بود که تفاوت معنی‌دار آماری با هم نداشتند ($p=0.48$) (جدول ۳).

دو گروه سالیین و دیسپورت در ماه پایه از نظر میانگین مدت سردردها، میانگین شدت سردردها، میانگین تعداد مسکن خوراکی استفاده شده برای سردرد در ماه، میانگین تعداد مسکن تزریقی استفاده شده برای سردردها در ماه، میانگین حملات همراه با تهوع یا استفراغ، میانگین تعداد حملاتی که مانع فعالیت‌های شغلی - تحصیلی، منزل و یا اجتماعی شده بود تفاوت معنی‌دار آماری با هم نداشتند (جدول ۳). در مقایسه دو گروه سالیین و دیسپورت در ماه‌های اول و دوم و سوم پس از تزریق با هم از نظر متغیرهای ذکر شده فوق و نیز میانگین فرکانس سردردهای با هر نوع شدت در ماه نیز تفاوت معنی‌دار آماری مشاهده نشد (جدول ۴). در مقایسه در گروه سالیین و دیسپورت از نظر درصد افرادی که حداقل ۵۰ درصد کاهش در فرکانس سردردهای خود داشتند و نیز در صد افرادی که کاهشی معادل حداقل ۲ حمله در ماه در سردردهای خود داشتند و

در کل ۷۳ بیمار مورد مصاحبه اولیه قرار گرفته و ۴۰ بیمار انتخاب شده و مورد تزریق (۲۰ نفر با دیسپورت و ۲۰ نفر با نرمال سالیین) قرار گرفتند در نهایت اطلاعات مربوط به ۶ بیمار از ۴۰ بیمار (۲ نفر از گروه دیسپورت و ۴ نفر از گروه نرمال سالیین) به دلیل آنکه یا بصورت دلخواه از ادامه مطالعه امتناع کرده بودند و یا اینکه برگه‌های یادداشت روزانه آنها قابل استفاده نبود، حذف شد و ۳۴ بیمار وارد آنالیز نهایی شدند از ۳۴ بیمار ۱۸ نفر در گروه دیسپورت و ۱۶ نفر در گروه سالیین بودند. حداقل سن بیماران ۱۶ سال و حداکثر سن بیماران ۵۰ سال بود. میانگین سنی گروه دیسپورت ۳۶/۲۷ سال و گروه سالیین ۳۴/۳۷ سال بود در گروه دیسپورت ۵ نفر مرد (۲۷/۷٪) و ۱۳ نفر زن (۷۲/۲٪) و در گروه سالیین ۲ نفر مرد (۱۲/۵٪) و ۱۴ نفر زن (۸۷/۵٪) بودند. بطور کلی از نظر سن، جنس، مدت سابقه میگرن، سابقه فامیلی میگرن، وجود اورا و وجود درمان پیشگیری دیگری همراه با تزریق سالیین یا دیسپورت تفاوت معنی‌دار آماری بین دو گروه سالیین و دیسپورت در ماه پایه وجود

جدول شماره ۳- مقایسه متغیرها در دو گروه در ماه پایه

P value - T Test	میانگین گروه Saline	میانگین گروه Dysport	متغیر
	N=۱۶	N=۱۸	
(NS) ۰/۴۸	۷±۳/۴۶	۷/۸۳±۳/۴	فرکانس سردرد در ماه
(NS) ۰/۳۶	۱۲/۲۳±۱۰/۷۶	۹/۵۹±۵/۵۸	مدت سردرد (ساعت) در ماه
(NS) ۰/۸۶	۱۶/۷۵±۹/۶۶	۱۷/۳۸±۱۲/۰۳	حداکثر مدت سردرد (ساعت) در ماه
(NS) ۰/۸۸	۶/۵۲±۱/۸۹	۶/۴۳±۱/۷۱	شدت سردرد در ماه
(NS) ۰/۹	۹/۰۰±۱/۵۴	۹/۰۵±۱/۲۱	حداکثر شدت سردرد در ماه
(NS) ۰/۶۴	۱۱/۶۹±۹/۴	۱۳/۰۹±۱۳/۵۶	میانگین تعداد مسکن خوراکی مصرف شده در ماه
(NS) ۰/۷۱	۱/۵±۲/۹۴	۱/۸۳±۲/۲۸	میانگین تعداد مسکن تزریقی مصرف شده در ماه
(NS) ۰/۷۳	۴/۱۹±۳/۱۹	۴/۵۶±۳/۰۵	میانگین تعداد حملات سردرد همراه با تهوع در ماه
(NS) ۰/۳۱	۱±۰/۹۶	۱/۵±۱/۷۲	میانگین تعداد حملات سردرد همراه با استفراغ در ماه
(NS) ۰/۱۳	۲/۱۳±۲/۲۱	۳/۴۴±۲/۶۸	میانگین تعداد حملات مانع از فعالیت‌های شغلی و تحصیلی در ماه
(NS) ۰/۷۴	۳/۷۵±۱/۸۴	۴±۲/۵۶	میانگین تعداد حملات مانع از فعالیت‌های منزل در ماه
(NS) ۰/۰۶	۱/۷۵±۱	۳±۲/۴۴	میانگین تعداد حملات مانع از فعالیت‌های اجتماعی و اوقات فراغت در ماه

جدول شماره ۴- مقایسه متغیر های اولیه در دو گروه در ماه های پس از تزریق

P value- T Test	میانگین گروه Saline	میانگین گروه Dysport	متغیر
	N=۱۸	N=۱۸	
(NS) ۰/۴۸	۵/۶۹±۲/۸۲	۵/۰۶±۲/۴۱	ماه اول
(NS) ۰/۸۲	۵/۱۳±۲/۹۴	۴/۸۹±۳/۱۷	ماه دوم
(NS) ۰/۹۱	۵±۳/۳	۴/۸۸±۲/۷۵	ماه سوم
(NS) ۰/۷۲	۱۰/۴±۸/۹۳	۹/۴۹±۵/۷۸	ماه اول
(NS) ۰/۵۷	۱۱/۲۲±۸/۶۷	۹/۸۳±۵/۴۴	ماه دوم
(NS) ۰/۵۳	۹/۵±۶/۰۵	۱۰/۷۸±۵/۶۱	ماه سوم
(NS) ۰/۶۹	۵/۷±۲/۰۳	۵/۹۹±۲/۱۶	ماه اول
(NS) ۰/۴۷	۶/۴۵±۱/۷۸	۶/۰۶±۱/۳۹	ماه دوم
(NS) ۰/۶۱	۶/۶±۱/۸۶	۶/۲۷±۱/۷۶	ماه سوم
(NS) ۰/۷۵	۱۵/۰۰±۷/۳۲	۱۶/۰۵±۱۱/۶۱	ماه اول
(NS) ۰/۶۷	۱۷/۶۲±۱۱/۹۷	۱۵/۹۴±۱۰/۹۲	ماه دوم
(NS) ۰/۲۱	۱۲/۹۳±۶/۰۲	۱۷/۳۵±۱۲/۲۸	ماه سوم
(NS) ۰/۶۱	۷/۶۸±۲/۰۲	۸/۱۱±۲/۷۶	ماه اول
(NS) ۰/۸۵	۸/۴۳±۱/۴۵	۸/۳۳±۱/۸۴	ماه دوم
(NS) ۰/۳۱	۷/۵۳±۲/۴۱	۸/۲۹±۱/۷۵	ماه سوم
(NS) ۰/۱۹	۳/۴۴±۲/۹۲	۲/۲۸±۲/۱۹	ماه اول
(NS) ۰/۰۸	۳/۲۵±۲/۵۱	۱/۹۴±۱/۷۹	ماه دوم
(NS) ۰/۲۲	۳/۸±۳/۴۴	۲/۴۷±۲/۶۴	ماه سوم
(NS) ۰/۸۱	۰/۶۹±۱/۰۱	۰/۶۱±۰/۹۱	ماه اول
(NS) ۰/۶۷	۰/۶۳±۰/۹۳	۰/۵۰±۰/۷۸	ماه دوم
(NS) ۰/۱۲	۰/۷۳±۰/۹۶	۰/۲۹±۰/۵۸	ماه سوم
(NS) ۰/۵۳	۱/۴۴±۲/۸۲	۱/۹۴±۱/۷۹	ماه اول
(NS) ۰/۵۱	۱/۳۸±۲/۰۹	۱/۸۹±۲/۲۲	ماه دوم
(NS) ۰/۶۱	۱/۴۷±۱/۶۷	۱/۸۸±۲/۶۶	ماه سوم
(NS) ۰/۵۸	۲/۷۵±۲/۷۲	۲/۳۳±۱/۵۷	ماه اول
(NS) ۰/۸۴	۲/۵۶±۲/۳۰	۲/۳۹±۲/۷۶	ماه دوم
(NS) ۰/۴۴	۳/۱۳±۲/۹۵	۲/۴۱±۳/۰۸	ماه سوم
(NS) ۰/۵۵	۱/۳۱±۱/۵۸	۱/۶۷±۱/۸۱	ماه اول
(NS) ۰/۷۵	۱/۴۴±۱/۵۴	۱/۲۸±۱/۴۰	ماه دوم
(NS) ۰/۶۹	۱/۲۰±۱/۰۸	۱/۴۱±۱/۸۳	ماه سوم

فرکانس

سر درد

مدت سردرد (ساعت)

شدت

سر درد

حداکثر مدت سردرد (ساعت)

حداکثر شدت سردرد

میانگین تعداد حملات سردرد

همراه تهوع

میانگین تعداد حملات

سر درد همراه استفراغ

میانگین تعداد حملات مانع از

فعالیت های شغلی و تخصصی

میانگین تعداد حملات مانع از

فعالیت های منزل

میانگین تعداد حملات مانع از

فعالیت های اجتماعی و اوقات

فراغت

جدول شماره ۵- مقایسه متغیرها در زیر گروه‌هایی از بیماران در دو گروه در ماه‌های پس از تزریق

Mann Whitney Test P value	Saline		Dysport		متغیر
	تعداد	میانگین	تعداد	میانگین	
(NS) ۰/۱۶	۱۶	-۰/۱۱±۰/۱۹	۱۸	-0.25± 0.27 -۰/۲۵±۰/۲۷	ماه اول
(NS) ۰/۴۴	۱۶	-۰/۱۷±۰/۱۸	۱۸	-۰/۲۴±۰/۲۳	ماه دوم
(NS) ۰/۴۱	۱۵	-۰/۱۷±۰/۲۷	۱۷	-۰/۲۳±۰/۲۳	ماه سوم
(NS) ۰/۱۵	۱۲	-۱/۳±۱/۸	۱۱	-۲/۷±۲/۳	کاهش فرکانس
(NS) ۰/۴۸	۱۲	-۲/۳±۲/۷	۱۱	-۲/۶±۳/۲	سردردهای متوسط
۰/۰۴۷	۱۱	-۲/۰۹±۳/۱۴	۱۱	-۲/۸±۲/۱	تا شدید
(NS) ۰/۱۹	۱۶	۰/۱۲±۰/۳۴	۱۸	۰/۳۸±۰/۵	حداقل ۵۰٪
(NS) ۰/۳۶	۱۶	۰/۳۱±۰/۴۷	۱۸	۰/۵۰±۰/۵۱	کاهش در فرکانس
(NS) ۰/۶۸	۱۵	۰/۲۶±۰/۴۵	۱۷	۰/۳۵±۰/۴۹	سردرد
(NS) ۰/۲۶	۱۶	۰/۴۳±۰/۵۱	۱۸	۰/۶۶±۰/۴۸	کاهش حداقل ۲
(NS) ۰/۵۷	۱۶	۰/۴۳±۰/۵۱	۱۸	۰/۵۵±۰/۵۱	حمله در ماه
(NS) ۰/۲۶	۱۵	۰/۴۶±۰/۵۱	۱۷	۰/۷۰±۰/۴۶	ماه سوم
۰/۰۵۲	۵	-۰/۲±۲/۰۴	۶	-۰/۴۵±۳/۳۹	کاهش فرکانس
0.1 (NS)	۸	-۱/۸۷±۲/۵۳	۸	-۴/۱۲±۳/۱۸	سردردهای متوسط
۰/۰۴۸	۳	۰/۶۶±۲/۰۸	۸	-۰/۳±۲/۶۷	تا شدید نیازمند مسکن تزریقی

(میانگین شدت سردرد بیش از ۵ و میانگین مدت سردرد بیش از ۵ ساعت)، فرکانس سردردهای متوسط تا شدید در ماه سوم پس از تزریق نسبت به ماه پایه در گروه دیسپورت نسبت به گروه سالین کاهش قابل توجه و معنی‌داری آماری نشان داد (جدول ۵ mann Whitney $P=0.047$).

[برای ماه سوم پس از تزریق ، $p(2\text{-Tailed}) = 0.036$]
[$p(1\text{-Tailed}) = 0.048$]

تا پایان مطالعه هیچ عارضه جانبی در گروه سالین مشاهده نشد. در گروه دیسپورت از ۲۰ بیمار ۳ بیمار یعنی ۱۵ درصد دچار افتادگی پلک بصورت موقت شدند که در هیچکدام بیش از یک ماه طول نکشید (جدول ۶) موردی از دوبینی در گروه دیسپورت مشاهده نشد.

در بررسی به عمل آمده از نظر Response Ratio

$$RR = \frac{T - B}{T + B} \times 100$$

در ماه‌های پس از تزریق و $B =$ فرکانس سردردهای بیمار در ماه قبل از تزریق) تفاوت معنی‌دار آماری بدست نیامد.

در یک زیر گروه از بیماران با سردردهای متوسط تا شدید در زیر گروه دیگری از بیماران فرکانس سردردهای متوسط تا شدید که علاوه بر مسکن خوراکی نیاز به مسکن تزریقی برای درمان حاد سردرد پیدا کرده بودند تفاوت معنی‌دار آماری از نظر کاهش در فرکانس این نوع سردردها در ماه‌های اول و سوم پس از تزریق نسبت به ماه پایه در گروه دیسپورت نسبت به گروه سالین بدست آمد (جدول ۵).

[برای ماه اول پس از تزریق ، $p(2\text{-Tailed}) = 0.039$]

[$p(1\text{-tailed}) = 0.052$]

بحث

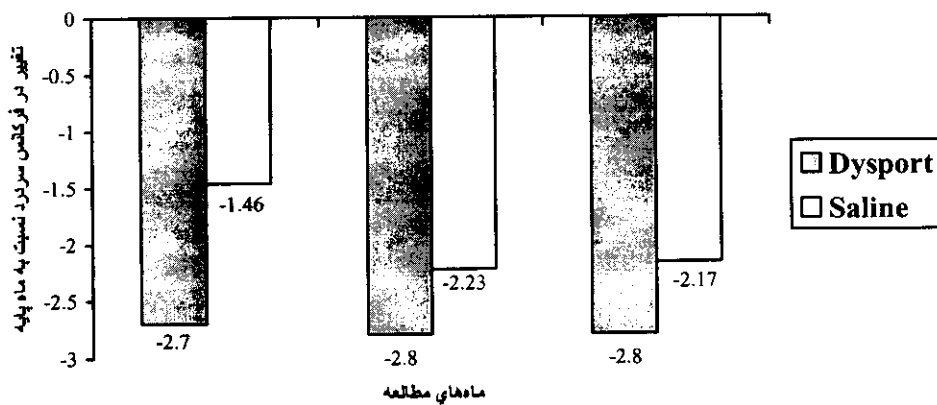
توکسین بوتولینوم نوع A اخیراً موارد کاربرد زیادی در طب پیدا کرده است که از جمله احتمال تأثیر آن در پیشگیری از سردردهای میگرنی است. ساده ترین توجیه مکانیسم اثر توکسین بوتولینوم نوع A در پیشگیری از میگرن این است که انقباضات عضلات دور جمجمه تا حدی در جریان روندهای شروع میگرن دخیل هستند که این توکسین از طریق کاهش این انقباضات در کاهش فرکانس و شدت حملات میگرن مؤثر است (۵). بعلاوه Paul L. Durham و همکارانش نشان دادند که این توکسین می‌تواند در نوروپهای گانگلیون تریژمینال کشت داده شده مقدار تولید پپتید وابسته به ژن کلسی تونین (CGRP) را از این نوروپها کاهش دهد. این پپتید CGRP یک نوروپپتید است که در پاتوفیزیولوژی میگرن دخالت دارد، به این ترتیب ممکن است تأثیر توکسین بوتولینوم نوع A در پیشگیری از میگرن تا حدی ناشی از توانایی این توکسین در مهار آزاد شدن پپتید وابسته به ژن کلسی تونین از نوروپهای حسی فعال شده باشد (۱۱).

در این مطالعه میزات تأثیر توکسین بوتولینوم نوع A از نوع تجاری دیسپورت (Dysport) به میزان ۱۲۵ واحد در پیشگیری از میگرن بصورت تصادفی، دو سوکور و با کنترل دارو نما مورد بررسی قرار گرفت. دو گروه سالیین و دیسپورت در ماه پایه قبل از تزریق از نظر ترکیب سنی، جنسی، مدت سابقه میگرن، سابقه فامیلی میگرن، وجود اورا وجود درمان پیشگیری همراه تفاوت معنی‌دار آماری نداشتند (جدول ۲). این دو گروه در ماه پایه با هم از نظر میانگین فرکانس سردرد، میانگین مدت سردرد، میانگین شدت سردرد، میانگین تعداد مسکن خوراکی و تزریقی استفاده شده برای حملات حاد سردرد، میانگین حملات همراه با تهوع یا

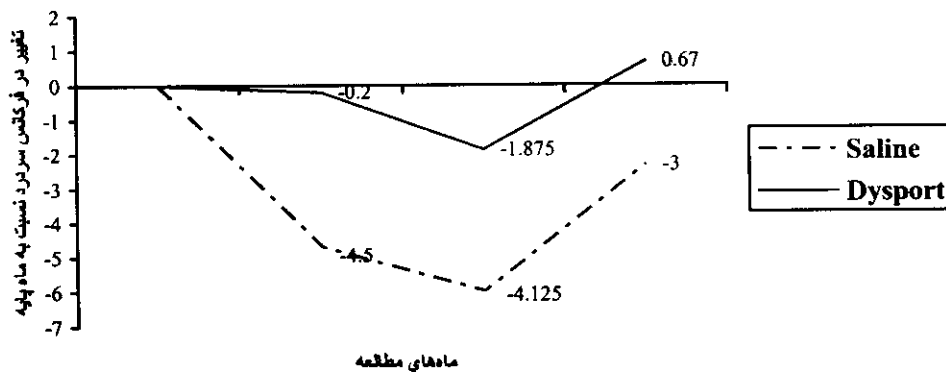
استفراغ و میانگین تعداد حملاتی که مانع فعالیت‌های شغلی-تحصیلی، منزل و اجتماعی- اوقات فراغت شده بود تفاوت معنی‌دار آماری نداشتند (جدول ۳). در پایان مطالعه هم در مقایسه دو گروه از نظر متغیرهای اخیر تفاوت معنی‌دار آماری مشاهده نشد (جدول ۴). با توجه به عدم تفاوت معنی‌دار آماری در آنالیز متغیرهای اولیه تعریف شده، یکسری ملاک‌های ثانویه دال بر تأثیر مثل Response Ratio، در صد افرادی که حداقل ۵۰ درصد کاهش در فرکانس سردردهای خود داشتند و درصد افرادی که حداقل کاهشی معادل ۲ حمله در ماه در سردردهای خود داشتند نیز تعریف و در دو گروه مقایسه شد که تفاوت معنی‌دار آماری در دو گروه نداشتند (جدول ۵).

از آنجا که در مطالعه silberstein و همکاران (۵) از ابتدا بیماران با سابقه سردردهای متوسط تا شدید وارد مطالعه شده بودند و کاهش قابل توجه آماری در فرکانس و شدت سردردها، استفاده از درمان حاد برای میگرن و استفراغ همراه با میگرن مشاهده کردند لذا ما نیز زیر گروهی از بیماران که در ماه پایه سردردهای متوسط تا شدید داشتند را انتخاب کرده و در دو گروه سالیین و دیسپورت باهم مقایسه کردیم و مشخص شد که کاهش معنی‌دار آماری در فرکانس سردردهای متوسط تا شدید در ماه سوم پس از تزریق نسبت به ماه پایه در گروه دیسپورت نسبت به گروه سالیین وجود داشت. جدول ۵ نمودار ۱ (p=0.047, mann whitney)

بعلاوه در زیر گروه دیگری از بیماران که سردردهای متوسط تا شدیدی داشتند که علاوه بر مسکن خوراکی نیاز به مسکن تزریقی هم پیدا کرده بودند نیز مقایسه انجام شد که فرکانس سردردهای متوسط تا شدید نیازمند مسکن تزریقی علاوه بر خوراکی در ماه اول و سوم پس از تزریق نسبت به ماه پایه در گروه دیسپورت نسبت به گروه سالیین کاهش معنی‌دار آماری نشان دادند (جدول ۵ و نمودار ۲).



نمودار شماره ۱- سیر تغییرات فرکانس سردردهای متوسط تا شدید



نمودار شماره ۲- سیر تغییرات فرکانس سردردهای متوسط تا شدید نیازمند مسکن تزریقی علاوه بر خوراکی

واحدی از ۴۰ بیمار در ۲ مورد دو بینی موقت مشاهده شد (یعنی ۵٪). در گروه سالین هیچ موردی از افتادگی پلک یا دو بینی دیده نشد. به این ترتیب این مطالعه نشان می‌دهد که احتمالاً توکسین بوتولینوم نوع A در پیشگیری از سردردهای میگرنی متوسط تا شدید مؤثر است اما در تعداد زیادی از متغیرهای اولیه دال بر تأثیر توکسین بوتولینوم نوع A چنین نبود. بنظر میرسد که بر اساس این مطالعه احتمالاً تأثیر توکسین بوتولینوم نوع A در پیشگیری از تمام انواع سردردهای میگرنی بصورت عام و بدون توجه به شدت آنها تفاوتی با سالین ندارد و لذا برای اثبات تأثیر آن در پیشگیری از سردردهای میگرنی بدون توجه به شدت سردرد نیاز به انجام مطالعاتی با تعداد بیشتری از بیماران با شدت‌های مختلف اولیه میگرن می‌باشد.

برای ماه اول پس از تزریق $p(2\text{-Tailed}) = 0.039$, $p(1\text{-Tailed}) = 0.052$
 برای ماه سوم پس از تزریق $p(2\text{-Tailed}) = 0.036$, $p(1\text{-Tailed}) = 0.048$
 درصد بروز افتادگی پلک موقت در گروه دیسپورت ۱۵٪ بود (در ۳ بیمار از ۲۰ بیماری که به آنها دیسپورت تزریق شده بود افتادگی پلک دیده شد) که در مقایسه با مطالعه silberstein و همکاران (۵) که در گروه ۲۵ واحدی بوتوکس (Botox) از ۴۲ نفر ۶ نفر دچار افتادگی پلک شده بودند (یعنی ۱۴/۸ درصد) بسیار شبیه بهم بودند. دویینی به عنوان عارضه تزریق دیسپورت در هیچکدام از بیماران مشاهده نشد که در مطالعه silberstein همکاران (۵) نیز در گروه ۲۵ واحدی بوتوکس دو بینی دیده نشد اما در گروه ۷۵

تشکر و قدردانی

بدینوسیله از استاد دکتر سلطان زاده، جناب آقای دکتر شهریار نفیسی، جناب آقای دکتر مازیار سیدیان، سرکار خانم دکتر علیخانی، جناب آقای دکتر علیرضا قدوسی و تمام رزیدنت‌های نورولوژی بیمارستان دکتر شریعتی که در انجام این مطالعه ما را یاری کردند تشکر و قدردانی می‌شود.

لازم به یاد آوری است که این مطالعه با هزینه شخصی اجرا کنندگان آن انجام شده و هیچ Sponsor دیگری نداشته است. در ضمن از آنجا که مطالعه ما با نوع تجاری (Dysport) از توکسین بوتولینوم نوع A انجام شده است در حالیکه مطالعه silberstein و همکاران (۵) با نوع تجاری Botox انجام شده بود نمی‌توانیم الزاماً انتظار نتایج صد در صد مشابهی داشته باشیم.

منابع

1. Olesen J. The migraine : Introduction. In : Olesen J , Tfelt – Hansen P , Welch K Michael A [editors]. The Headaches. Lippincott willieams & wilkins. 2000. p. 223 – 225.

2. Rasmussen BK , Stewart WF. Epidemiology of migraine. In : olesen J , Tfelt – Hansen P , welch K Michael A [editers]. The Headaches. Lippincott Williams & wilkins. 2000 p. 227 – 233.

3. Silberstein S D , Silberstein M M. Clinical symptomatology and differential diagnosis of migraine. In : Tollison C D, kunkel R. [editors]. Headache , Diagnosis And Treatment. Williams & wilkins. 1993. p. 61 -62.

4. Tfelt – Hansen P , welch k Michael A. General principles of pharmacological treatment of migraine. In : Olesen J ,Tfelt – Hansen P , welch K Michnel A [editors]. The Headaches. Lippincott Williams & wilkins. 2000.p 385 -389.

5. Silberstain S , Mathew N , Saper J , Jemkins S. Botulinum toxin type A as a migraine preventive treatment. Headache 2000; 40 : 445-450.

6. Birn MF , Swope DM , O, Brian C , et al. Botox for migraine : double – blind , placebo – controlled , region – specific evaluation. Cephalalgia 2000; 20: 421 -422.

7. Binder WJ , Brin MF, Blitzer A, etal. Botulinum toxin type A (Botox) for treatment of migraine headaches : an open – label study. Otolaryngol Head Neck Surg. 2000; 123(6) : 669 – 676.

8. Mauskop A, Basedo R. Botulinum toxin type A is an effective therapy for migraine. Cephalalgia 2000,20: 422.

9. Smuts JA , Barnard PWA. Botulinum toxin type A in the treatment of Headaches syndromes : a clinical report on 79 patients. Cephalalgia 2000; 20: 332 – 337.

10. Evers S , Rahmann A, Vollmer – Haase J , Husstedt I – W. Treatment of headache with botulinum toxin A – a review according to evidence – based medicine criteria. Cephalalgia 2002 ; 22: 669- 710.

11. Durham PL, cady Ry , cady Ro. Regulation of calcitonin gene – related peptide secretion from trigeminal never calls by botulinum toxin type A : Implication for migraine therapy. Headache 2004; 44: 35- 43.