

تعیین اثر داروی توپیرامات در پیشگیری از حملات سر درد میگرنی مقاوم به درمان

چکیده:

مقدمه و هدف: بیماری میگرن یکی از شایع‌ترین علل سردرد است. هدف از این مطالعه تعیین اثر داروی توپیرامات با دوز ۵۰ میلی‌گرم، روزانه به مدت ۲ ماه در پیشگیری از حملات سردرد میگرنی مقاوم به درمان بود.

مواد و روش‌ها: این مطالعه یک کارآزمایی بالینی دوسوکور می‌باشد که بر روی ۷۰ بیمار بین سنین ۱۵ تا ۴۵ سال مراجعه کننده به کلینیک سردرد بیمارستان آموزشی - درمانی بوعلی سینای ساری که دارای سابقه حملات میگرن براساس معیارهای انجمن بین‌المللی سردرد به مدت بیشتر از یک سال و با بروز حداقل ۱ تا ۶ حمله در هر ماه بوده‌اند، طی سال‌های ۱۳۸۶ - ۱۳۸۴ انجام شد. میزان کارایی این دارو به وسیله میزان پاسخ به درمان، میانگین تغییرات در تعداد و شدت حملات میگرن در مقایسه با مرحله پایه و گروه پلاسبو به صورت ماهانه برای یک دوره ۳ ماهه محاسبه گشت. داده‌های جمع‌آوری شده با استفاده از نرم‌افزار آماری گراف پد و آزمون‌های آماری آنالیز واریانس یک طرفه و متعاقب آن آزمون نیومن کیولس، مجذور کای و تی تست تحلیل گردید.

یافته‌ها: ۶۶ نفر بیمار از ۷۰ بیمار شرکت کننده در مجموع مطالعه را به پایان رساندند و مابقی از مطالعه حذف شدند. میانگین سنی بیماران $30/23 \pm 7/9$ سال بود، بیماران بر اساس اهداف مطالعه به سه طبقه سنی ۱۵-۲۵، ۲۵-۳۵ و ۳۵-۴۵ سال تقسیم شدند. بیماران هر گروه به طور تصادفی به دو گروه دریافت کننده پلاسبو و توپیرامات تقسیم شدند. گروه توپیرامات در کلیه ماههای ارزیابی شده دارای کاهش معنی‌داری در میانگین ماهانه شدت و تعداد حملات میگرن بوده است ($P < 0/0001$). اما گروه پلاسبو تفاوت معنی‌داری نداشته است. میزان پاسخ به درمان در بیماران تحت درمان با توپیرامات به طور معنی‌داری بیشتر از گروه پلاسبو در ماه سوم بوده است ($P < 0/0001$). عوارض جانبی دارو به طور گذرا بوده و به خوبی تحمل گردید.

نتیجه‌گیری: داروی توپیرامات با دوز ۵۰ میلی‌گرم، روزانه کارایی قابل توجهی در پیشگیری از حملات میگرن در ماههای اول، دوم و سوم دارد. استفاده از توپیرامات با دوز درمانی پایین، یک روش درمانی مطلوب برای بیماران مبتلا به میگرن مقاوم به درمان می‌باشد.

واژه‌های کلیدی: توپیرامات، میگرن مقاوم، درمان پروفیلاکسی

دکتر حسن خانی*

دکتر محمود عابدینی**

دکتر اشرف زروانی***

دکتر اسفندیار آزادمرزآبادی****

دکتر علی منتظری*****

دکتر رحمان روشن بخش*****

آمنه قربانی*****

* پزشک عمومی، کارشناس پژوهشی پژوهشکده علوم بهداشتی جهاد دانشگاهی تهران

** متخصص مغز و اعصاب، استادیار دانشگاه علوم پزشکی مازندران، دانشکده پزشکی، گروه آموزشی بیماری‌های مغز و اعصاب

*** دکترای تخصصی روان‌شناسی، استادیار دانشگاه علوم پزشکی بقیه الله، مرکز تحقیقات علوم رفتاری

**** دکترای تخصصی بهداشت عمومی و اپیدمیولوژی، استاد پژوهشکده علوم بهداشتی جهاد دانشگاهی تهران

***** پزشک عمومی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، دانشکده پزشکی

***** کارشناس پژوهشی، پژوهشکده علوم بهداشتی جهاد دانشگاهی تهران

تاریخ وصول: ۱۳۸۷/۶/۲۴

تاریخ پذیرش: ۱۳۸۷/۱۲/۱۹

مؤلف مسئول: حسن خانی

پست الکترونیک: dr.h.khani@gmail.com

مقدمه

سردرد یکی از شکایات بسیار شایع در میان افراد جامعه می‌باشد، به طوری که میزان بروز آن در جمعیت عمومی در طول یک سال ۹۰ درصد و در طول زندگی در حدود ۹۹ درصد می‌باشد. به طوری که امروزه، تقریباً ۲۰ درصد از زنان و ۶ درصد از مردان از آن رنج می‌برند. این بیماری اغلب ناتوان کننده بوده و نزدیک به ۵۷ درصد از افراد مبتلا به این بیماری از ناتوانی متوسط تا شدید رنج می‌برند(۱). پیشگیری از میگرن می‌تواند باعث بهبود کیفیت زندگی و عملکرد بیماران مبتلا شود(۲). انجمن سردرد کشور ایالات متحده در این موارد، درمان پیشگیرانه و یا به عبارت دیگر درمان پروفیلاکسی را برای بیماران میگرنی پیشنهاد می‌کند؛ علی‌رغم درمان حاد، میگرن به میزان قابل توجهی در زندگی روزمره تداخل ایجاد نماید، درمان‌های حاد میگرن به جز در موارد کنترا اندیکاسیون، با شکست و یا منجر به نتایج معکوس و آزار دهنده شود، درمان‌های فاز حاد بیش از اندازه مورد استفاده قرار گیرد، شرایط خاص نظیر میگرن های همی‌پلژیک و یا خطر آسیب‌های پایدار به سیستم‌های نورولوژیک وجود داشته باشد و بیمار سردردهای مکرر، بیش از ۲ بار در هفته را تجربه نماید(۳). میگرن ممکن است به وسیله فاکتورهای تحریک کننده متنوعی که شامل؛ فاکتورهای هورمونی، تغذیه‌ای، روانی، جسمی، خواب، داروها و موارد دیگر می‌باشد، تشدید گردد که بیماران باید از این فاکتورها اجتناب نمایند(۴ و ۵). علاوه بر آن، اکثر بیماران مبتلا

به میگرن به استراحت در بستر و تغییر در شیوه زندگی در کنار درمان‌های دارویی که همگی نشان از اثرات قابل توجه این بیماری بر زندگی آنهاست، نیازمند می‌باشند (۵ - ۱). اهداف درمانی میگرن شامل؛ کاهش میزان تعداد و شدت حملات، کاهش ناتوانی‌های جسمی، کاهش مصرف داروهای شیمیایی غیر مؤثر و یا با قابلیت تحمل پایین، بهبود کیفیت زندگی، آموزش بیماران و ایجاد توانایی در آنان جهت درمان و مدیریت بیماری خود و اجتناب از افزایش دوز درمان‌های دارویی فاز حاد می‌باشد(۶ و ۷). درمان‌های پروفیلاکسیک رایج برای میگرن شامل؛ داروهای بتابلوکر، والپروات سدیم، آنتاگونیست‌های ۵-هیدروکسی تریپتوفان نظیر؛ متیل سرژید یا پیزوتیفن، بلوک کننده‌های کانال کلسیم به ویژه وراپامیل و در برخی از بیماران داروهای ضد افسردگی سه حلقه‌ای می‌باشند(۸ و ۹). در طی چند سال گذشته، مصرف داروهای آنتی‌لپتیک در گروه‌های داروهای پروفیلاکسیک برای میگرن، بیشترین و سریع‌ترین میزان گسترش را داشته‌اند. اگرچه مکانیسم اثر این داروها در پیشگیری از شدت و تعداد حملات میگرن به درستی مشخص نشده است، اما تمامی آنها به نوعی تعدیل کننده سیستم گاما - آمینو بوتیریک اسید می‌باشند(۱۰). توپیرامات جدیدترین داروی اضافه شده به داروهای ضد میگرن است. داروی توپیرامات به وسیله انجمن غذا و داروی کشور ایالات متحده در سال ۱۹۹۶ جهت درمان بیماری تشنج پارشیال در بزرگسالان به تصویب

و نیز رضایت مشارکت در این مطالعه مورد آزمون قرار می‌گیرند.

معیارهای ورود در این مطالعه شامل این موارد بود؛ بیماران بین سنین ۱۵ تا ۴۵ سال، بیمارانی که دارای حملات میگرن برای مدت بیش از یک سال و با بروز حداقل ۱ تا ۶ حمله در هر ماه باشند، شدت حملات میگرن بیماران در محدوده متوسط تا شدید در ۳ ماه گذشته باشند، بیمارانی که مبتلا به میگرن مقاوم به درمان‌های رایج از جمله بتابلوکر و یا ضد افسردگی‌های ۳ حلقه‌ای در ۳ ماه گذشته باشند، بیمارانی که دارای معیارهای دموگرافیک کنترل شده در زمینه‌های سن، جنس، وضعیت تأهل و شغل در میان گروههای مورد مطالعه باشند.

معیارهای خروج نیز شامل این موارد می‌باشد؛ بیمارانی که سردردهایی به غیر از میگرن از قبیل سردردهای کششی یا سردردهای سینوسی را دارا می‌باشند، بیمارانی که دارای میگرن همی‌پلژیک فامیلیال و میگرن‌های انفارکتوسی می‌باشند، بیمارانی با هر گونه سابقه‌ای از جراحی و یا وضعیت درمانی که با داروی مورد مطالعه تداخل نماید و یا با سابقه مصرف الکل، مواد مخدر، عقب ماندگی ذهنی و تشنج باشند، زنانی در سنین باروری که به درستی از داروهای ضد باروری استفاده نکرده‌اند، بیمارانی که مبتلا به سنگ کلیه بوده و یا کسانی که سابقه مصرف

رسید(۱۰). میزان کارایی آن برای درمان‌های پروفیلاکتیک به وسیله چندین کارآزمایی بالینی کنترل شده، نشان داده شده است (۱۱-۱۸) که در گزارش بعضی از مطالعه‌ها، داروی توپیرامات با دوز ۵۰ میلی‌گرم در روز کارایی مناسب در پیشگیری از شدت و تعداد حملات میگرن نداشته است(۱۲ و ۱۱). هدف از مطالعه حاضر تعیین اثر داروی توپیرامات در پیشگیری از حملات سردرد میگرنی مقاوم به درمان می‌باشد.

مواد و روش‌ها

این مطالعه، یک کارآزمایی بالینی دوسوکور است. در این پژوهش کارایی داروی توپیرامات^(۱) ساخت شرکت دارویی جانسن گیلک کشور سوئیس با دوز دارویی ۵۰ میلی‌گرم در روز با دوره درمانی ۳ ماهه در ۷۰ بیمار مبتلا به میگرن مقاوم به درمان‌های پروفیلاکتیک رایج در مقایسه با گروه شاهد دریافت کننده داروی پلاسبو ساخت کارخانه دارویی دانشکده داروسازی ساری، در کلینیک سردرد بیمارستان آموزشی - درمانی بوعلی‌سینا ساری طی سال‌های ۱۳۸۴-۱۳۸۶ ارزیابی گردید. شرکت کنندگان در این مطالعه از میان بیماران مرد وزن ایرانی ساکن در شهرستان ساری که دارای نشانه‌های مطابق با معیارهای انجمن بین‌المللی سردرد^(۲) برای میگرن بدون آورا و یا میگرن با آورا می‌باشند(۱)، انتخاب شده و در صورت دارا بودن معیارهای ورود و خروج

1- Topiramate

2-International Headache Society (HIS)

داروی توپیرامات را به مدت ۲ هفته و بیشتر دارند، بیمارانی که آخرین حمله میگرن آنها در کمتر از ۸ ساعت قبل از مراجعه و ورود به مطالعه باشد و بیمارانی که از درمان های میگرن بیش از اندازه (بیش از ۸ روز درمان در ماه با ارگوت یا تریپتان) استفاده کرده باشند.

کلید ارزیابی‌های آزمایشگاهی، الکتروکاردیوگرام، الکتروانسفالوگرام و تصاویر توموگرافی کامپیوتری و روزونانس مغناطیسی مغز قبل از ورود به مطالعه انجام گرفت. بعد از ارزیابی معیارهای ورود و خروج، بیمارانی که واجد شرایط بوده‌اند، وارد یک دوره پاکسازی ۱۴ روزه شده و در طی آن همه درمان‌های دارویی رایج پروفیلاکتیک میگرن به تدریج قطع گردید. به دنبال این دوره زمانی یک مرحله اولیه ۲۸ روزه آغاز شد. در این مرحله مشخصات دموگرافیک، علایم بالینی، داروهای مسکن، میزان فراوانی و شدت حملات میگرن بیمارانی ثبت گردید. بعد از تکمیل مراحل فوق، بیمارانی بر اساس اهداف مطالعه به ۳ طبقه سنی ۱۵-۲۵، ۲۵-۳۵ و ۳۵-۴۵ سال تقسیم شدند. علاوه بر سن، مشخصات دموگرافیک دیگر از قبیل؛ جنس، تأهل و شغل به طور مساوی در ۳ گروه مزبور کنترل شده‌اند. بیمارانی هر طبقه به صورت تصادفی با نسبت ۱:۱ به ۲ گروه دریافت کننده پلاسبو و یا توپیرامات با دوز ۵۰ میلی‌گرم، روزانه در ۲ دوز ۲۵ میلی‌گرمی (صبح و شب) تقسیم شدند که به مدت ۳ ماه دوره درمان آنها

ادامه یافت. کلید داروهای مورد استفاده شده در مطالعه بر اساس جدول تصادفی کد درمان که در مرحله اولیه ایجاد شده است، با یک روکش بسته‌بندی شده و با یک علامت خاص در اختیار شرکت کنندگان قرار گرفت و نیز کلید بررسی‌های بالینی به ویژه شدت و تعداد هر ۴ هفته به صورت دو سوکور تا مدت ۳ ماه به وسیله یک متخصص بیماری‌های مغز و اعصاب انجام شد. میزان شدت سردردهای میگرنی به وسیله پرسشنامه 11-PBS^(۱) ارزیابی شد^(۱۹). میزان کارایی داروی توپیرامات بر روی بیمارانی هدف شرکت کننده در این مطالعه به وسیله میزان پاسخ به درمان^(۲) که شامل نسبتی از بیمارانی که بیش از ۵۰ درصد از تعداد حملات آنها کاهش یافته است و میانگین تغییرات در فراوانی و شدت حملات میگرن در مقایسه با مرحله پایه و گروه پلاسبو به صورت ماهانه برای یک دوره ۳ ماهه محاسبه گشت. حجم نمونه مطالعه بر اساس پژوهش‌های قبلی و نیز نظر مشاور آماری مطالعه تعیین گشت^(۱۸-۱۱).

داده‌های جمع‌آوری شده با استفاده از نرم‌افزار آماری گراف پد^(۳) و آزمون‌های آماری آنالیز واریانس یک طرفه^(۴) و متعاقب آن آزمون نیومن کیولس^(۵)، مجذور کای^(۶) و تی تست^(۷) تحلیل گردید.

- 1-11-Point Box Scale (11-PBS)
- 2-Responder rate (R.r)
- 3-Instat Graph Pad
- 4-Repeated-Measure Analysis of Variance(ANOVA)
- 5-Newman-Keuls
- 6-Chi-square Test
- 7-T-test

یافته‌ها

۶۶ نفر بیمار از ۷۰ بیمار شرکت کننده مطالعه را به پایان رساندند و مابقی از مطالعه حذف شدند. میانگین سنی بیماران $30/33 \pm 7/9$ سال و با محدوده سنی ۱۵-۴۵ سال بوده است. از میان ۶۶ بیمار شرکت کننده در این مطالعه، ۳۲ نفر مرد (۳۸/۵ درصد)، ۳۴ نفر مجرد (۵۱/۵ درصد)، ۵۴ نفر (۸۱/۹ درصد) دارای تحصیلات با سطوح متوسطه تا عالی، ۳۶ نفر (۵۴/۵ درصد) دانش آموز، دانشجوی و یا شاغل بوده‌اند. همچنین سابقه فامیلی درجه اول یا دوم بیماری‌های میگرن در ۴۱ نفر (۶۲/۱ درصد) ثبت گردید. جدول ۱ مشخصات دموگرافیک شرکت کنندگان در این مطالعه را نشان می‌دهد. مشخصات بالینی سرردهای میگرن و شرح حال بالینی و درمانی بیماران در مرحله اولیه ثبت و در میان گروه‌های تعیین شده به طور مساوی و کنترل شده قرار گرفتند. علائم و نشانه‌های بیماری میگرن در میان کلیه بیماران شامل: تهوع ۳۷ نفر (۵۱/۱ درصد)، استفراغ ۲۵ نفر (۳۷/۹ درصد)، اسهال ۹ نفر (۱۳/۶ درصد)، فتوفوبیا ۱۵ نفر (۲۲/۷ درصد)، فنوفوبیا ۱۳ نفر (۱۹/۷ درصد) و آورا ۱۷ نفر (۲۵/۸ درصد) بوده است. هیچ رابطه معنی‌داری در مشخصات دموگرافیک و بالینی بیماران هر ۳ طبقه و هر ۲ گروه در مرحله اولیه مشاهده نگردید.

شدت حملات میگرن در گروه توپیرامات، کاهش معنی‌داری در میانگین ماهانه شدت حملات میگرن در ماه‌های اول، دوم و سوم داشته است ($p < 0/0001$)، اما در گروه پلاسبو تفاوت

معنی‌داری نداشته است. همچنین تعداد حملات میگرن در گروه توپیرامات، کاهش معنی‌داری در میانگین ماهانه تعداد حملات در ماه‌های اول ($p < 0/05$)، دوم و سوم ($p < 0/001$) داشته است، اما در بیماران درمان شده با پلاسبو تفاوت معنی‌داری نداشته است. جدول ۲ تغییرات ماهانه میانگین تعداد و شدت حملات بیماران شرکت کننده در این مطالعه را نشان می‌دهد.

میزان پاسخ به درمان که شامل نسبی از بیماران که بیش از ۵۰ درصد از تعداد حملات آنها کاهش یافته است، برای بیماران درمان شده با توپیرامات در ماه سوم به صورت معنی‌داری بیشتر از گروه پلاسبو بوده است به طوری که میزان پاسخ به درمان در بیماران گروه توپیرامات با دوز ۵۰ میلی‌گرم، روزانه در ماه اول ۱۸/۲ درصد، در ماه دوم ۳۰/۳ درصد و در ماه سوم ۶۳/۶ درصد در مقابل ۲۱/۲ درصد گروه پلاسبو با $p < 0/0001$ ثبت گردید.

عوارض دارویی ایجاد شده شامل: بی‌اشتهایی ۱۱ نفر (۳۳/۳ درصد) و پاراستزی ۱۰ نفر (۳۰/۳ درصد) در گروه توپیرامات ثبت گردید که در مقایسه با گروه پلاسبو تغییر معنی‌داری با داشته است ($p < 0/05$)، اما عوارض دارویی دیگر شامل: بی‌حالی ۱۰ نفر (۳۰/۳ درصد)، سرگیجه ۶ نفر (۱۸/۲ درصد)، اختلال در اجابت مزاج ۱ نفر (۳ درصد) و خواب‌آلودگی ۴ نفر (۱۲/۱ درصد) ایجاد شده در گروه توپیرامات تفاوت معنی‌داری با گروه پلاسبو نداشته‌اند. عوارض جانبی دارو به طور گذرا بوده و به خوبی تحمل گردید.

جدول ۱: مشخصات دموگرافیک شرکت کنندگان در مطالعه

مشخصات	گروه	توپیرامات تعداد = ۲۲	پلاسیبو تعداد = ۲۳	کل بیماران تعداد = ۶۶
گروه سنی (سال)				
۱۵-۲۵		۱۱	۱۱	۲۲
۲۵-۳۵		۱۱	۱۱	۲۲
۳۵-۴۵		۱۱	۱۱	۲۲
انحراف معیار ± میانگین		۳۰/۰۹±۸/۲	۳۰/۵۷±۷/۷	۳۰/۳۳±۷/۹
محدوده سنی		۱۵-۴۵	۱۵-۴۵	۱۵-۴۵
وضعیت جنسیت				
مرد		۱۶	۱۶	۳۲
زن		۱۷	۱۷	۳۴
وضعیت تاهل				
مجرد		۱۷	۱۷	۳۴
متاهل		۱۶	۱۶	۳۲
سطح تحصیلات				
ابتدایی و راهنمایی		۶	۶	۱۲
دبیرستان و دیپلم		۱۴	۱۴	۲۸
بالتر از دیپلم		۱۳	۱۳	۲۶
وضعیت شغل				
شاغل		۱۲	۱۲	۲۶
خانه دار		۹	۹	۱۸
دانش آموز یا دانشجو		۶	۶	۱۲
بیکار		۶	۶	۱۲
سابقه میگرن (سال)				
انحراف معیار ± میانگین		۴/۱۱±۳	۴/۵۹±۳/۱	۴/۳۵±۳
دوره حمله میگرن (ساعت)				
کمتر از ۲		۱۲	۱۲	۲۰
۲-۴۸		۱۰	۱۰	۲۳
بیش از ۴۸		۱۱	۱۱	۲۳
سابقه فامیلی درجه ۱ و ۲ بیماری میگرن				
بلی		۲۱	۲۰	۴۱
خیر		۱۲	۱۳	۲۵

جدول ۲: تغییرات میانگین ماهانه شدت و تعداد حملات میگرن شرکت کنندگان در مطالعه

متغیرها	گروه	توپیرامات خطای استاندارد ± میانگین	پلاسیبو خطای استاندارد ± میانگین	سطح معنی داری
شدت حملات				
مرحله اولیه		۷/۱۸ ± ۰/۳۲	۷/۳۹ ± ۰/۳۳	NS*
ماه اول		۵/۱۵ ± ۰/۳۴	۷/۰۹ ± ۰/۳۵	۰/۰۰۰۲
ماه دوم		۴/۷۵ ± ۰/۳۴	۷/۳۹ ± ۰/۳۸	۰/۰۰۰۱
ماه سوم		۴/۸۱ ± ۰/۵۴	۷/۷۲ ± ۰/۴۶	۰/۰۰۰۱
تعداد حملات				
مرحله اولیه		۳/۳۰ ± ۰/۱۹	۳/۸۱ ± ۰/۲۲	NS*
ماه اول		۲/۷۵ ± ۰/۲۱	۳/۲۷ ± ۰/۲۴	NS*
ماه دوم		۲/۳۹ ± ۰/۲۰	۳/۳۰ ± ۰/۲۵	۰/۰۰۶۰
ماه سوم		۱/۹۳ ± ۰/۲۶	۳/۳۰ ± ۰/۳۰	۰/۰۰۲۰

*NS: Not Significant

بحث و نتیجه‌گیری

پیشگیری از میگرن باعث بهبود کیفیت زندگی و عملکرد بیماران مبتلا می‌شود (۲)، لذا هدف از مطالعه حاضر تعیین اثر داروی توپیرامات در پیشگیری از حملات سردرد میگرنی مقاوم به درمان می‌باشد.

نتایج مطالعه حاضر نشان می‌دهد که داروی توپیرامات با دوز ۵۰ میلی‌گرم در روز کارایی قابل توجهی در پیشگیری از حملات میگرن در ماه‌های اول، دوم و سوم دارد. استفاده از توپیرامات با دوز درمانی پایین، یک روش درمانی مطلوب برای بیماران مبتلا به میگرن مقاوم به درمان می‌باشد. مطالعه‌های متعددی در سال‌های اخیر درباره تعیین پروتکل‌های درمانی بیماری میگرن انتشار پیدا کرده است (۱۸-۱).

از یک سو، انجام ارزیابی‌های کامل تشخیصی در جهت تعیین ماهیت، نوع و شدت بیماری میگرن یکی از اولویت‌های اولیه قبل از درمان می‌باشد و از سوی دیگر تعیین بیماری‌های زمینه‌ای بیماران و رد ضایعات فضاگیر مغزی، قبل از شروع درمان لازم می‌باشد (۱). تغییر در شیوه زندگی، الگوی‌های خواب مناسب، رژیم‌های غذایی منظم و ایجاد محدودیت در مصرف چای و قهوه در کنار درمان‌های دارویی از ارکان اصلی درمان بیماری میگرن می‌باشد (۴-۵).

در بعضی از بیماران بر اساس شدت سردردهای میگرنی تجویز داروهای مؤثرتر لازم می‌باشد. درمان‌های پروفیلاکسی در بیماران دارای حملات مکرر و ناتوان کننده که به درمان‌های فاز حاد پاسخ مناسبی نمی‌دهند لازم می‌باشد (۹ و ۸).

مصرف داروهای آنتی‌لپتیک بیشترین و سریع‌ترین میزان گسترش را در پیشگیری از بیماری میگرن داشته است. اگرچه مکانیسم اثر این داروها در پیشگیری از شدت و تعداد حملات میگرن به عنوان درمان‌های پروفیلاکسیک به درستی مشخص نشده است، اما میزان کارایی آن برای درمان‌های پروفیلاکسیک به وسیله چندین کارآزمایی بالینی کوچک و کنترل شده، نشان داده شده است (۱۸ و ۱۱). انجمن سردرد کشور ایالات متحده، تدوین دستورهای درمانی استاندارد جهت درمان‌های پروفیلاکسیک بیماری میگرن را منوط به انجام پژوهش‌های تحقیقاتی کارآزمایی‌های بالینی دوسوکور می‌داند که تعیین و تشخیص بیماران و نحوه پیگیری‌های پاسخ به درمان‌های مورد مطالعه نیز علمی و استاندارد باشد (۳). برای مثال در مطالعه کارآزمایی بالینی دوسوکور انجام شده به وسیله فریتگ و همکاران^(۱) (۲۰۰۲ - ۲۰۰۱)، والپروات سدیم به عنوان یک داروی آنتی‌لپتیک دارای میزان پاسخ به درمان در حدود ۴۱ درصد بوده است (۲۰). که این موضوع در مطالعه سیلبرستین^(۲) (۲۰۰۹) نیز تأیید گردید (۹). خوشبختانه، داروی دیگری از خانواده آنتی‌لپتیک‌ها به نام داروی توپیرامات طی چند سال گذشته در گروه‌های داروهای پروفیلاکسیک برای میگرن، بیشترین و سریع‌ترین میزان گسترش را داشته است (۸). داروی توپیرامات از نظر ساختاری یک آنتی‌لپتیک منحصر به فرد می‌باشد که دارای قدرت جذب سریع و کامل است. این دارو کانال‌های وابسته

1-Freitag et al
2-Silberstein

توپیرامات در مقابل گروه پلاسبو کاهش بیشتری داشته است.

در بسیاری از بیماران مورد مطالعه در دیگر پژوهش‌های انجام شده، کاهش معنی‌داری در شدت حملات ماهانه میگرن در گروه توپیرامات با دوزهای ۱۰۰ و ۲۰۰ میلی‌گرم در روز در مقایسه با گروه پلاسبو گزارش شده است، ولی در دوز ۵۰ میلی‌گرم در روز در مقایسه با گروه پلاسبو دیده نشد (۱۱-۱۸). داروی توپیرامات با دوز ۵۰ میلی‌گرم در روز بسیار بهتر از داروی توپیرامات با دوزهای ۱۰۰ و ۲۰۰ میلی‌گرم در روز تحمل گردیده و عوارض دارویی ایجاد شده آن نیز کمتر بوده است (۱۴ - ۱۱). دو تا از شایع‌ترین عوارض دارویی ایجاد شده به تبع مصرف داروی توپیرامات با دوز ۵۰ میلی‌گرم در روز شامل بی‌اشتهایی و پاراستزی می‌باشد که گذرا بوده و به خوبی تحمل گردیدند. شایع‌ترین عوارض دارویی ایجاد شده به علت مصرف داروی توپیرامات با دوز ۱۰۰ تا ۲۰۰ میلی‌گرم در روز در پژوهش‌های انجام شده دیگر شامل؛ پاراستزی، بی‌حالی، بی‌اشتهایی و اختلال در اجابت مزاج می‌باشد که به نظر می‌رسد این عوارض وابسته به دوز بوده باشند (۱۶-۱۲).

در مجموع می‌توان نتیجه گرفت که استفاده از توپیرامات با دوز درمانی پایین، یک روش درمانی مطلوب برای بیماران مبتلا به میگرن مقاوم به درمان می‌باشد، لذا درمان با این دارو به متخصصین محترم مربوطه جهت درمان‌های مناسب برای بیماران مبتلا

به ولتاژ سدیم را در غشاهای سلول‌های مغزی بلوک می‌کند و به مانند داروی فنی‌توئین می‌تواند منجر به طولانی شدن حالت غیر فعال کانال‌های سدیم و دوره تحریک‌ناپذیری نورون شود. به علاوه داروی توپیرامات اثرات مهارتی گیرنده گاما آمینوبوتیریک اسید را تسهیل می‌نماید و از سوی دیگر نیز توانایی مهار فعالیت زیر گروه رسپتورهای گلوتامیک را دارد. این دارو همچنین یک مهارکننده ضعیف سیستم کربونیک آنهیدراز است (۱۰). طی چند سال اخیر، میزان کارایی آن برای درمان‌های پروفیلاکتیک به وسیله کارآزمایی‌های بالینی کنترل شده، نشان داده شده است (۱۸ و ۸). به طوری که در مطالعه استیفن و همکاران^(۱) (۲۰۰۴) گزارش گردید که بیماران مصرف‌کننده داروی توپیرامات با دوزهای دارویی ۱۰۰ و ۲۰۰ میلی‌گرم در روز کاهش معنی‌داری در تعداد حملات ماهانه میگرن نشان می‌دهند. این پاسخ به درمان حتی در ماه اول نیز مشاهده گردیده است (۱۱). همچنین در مطالعه برنسد و همکاران^(۲) (۲۰۰۴) گزارش مشابهی اعلام گردید، به طوری که میزان پاسخ به درمان برای گروه‌های توپیرامات با دوز ۱۰۰ میلی‌گرم در روز ۴۹ درصد تا ۵۴ درصد، برای دوز ۲۰۰ میلی‌گرم در روز ۴۷ درصد تا ۵۲/۳ درصد و برای دوز ۵۰ میلی‌گرم در روز ۳۵/۹ درصد تا ۳۹ درصد و در گروه‌های پلاسبو ۲۲/۶ درصد تا ۲۳ درصد گزارش شده‌اند (۱۲). چنین اثرات دارویی در بسیاری از پژوهش‌های کارآزمایی بالینی با گروه پلاسبو دیگر نیز دیده شده است (۱۵-۱۳)، اما در مطالعه حاضر، میانگین ماهانه تعداد حملات در گروه

1-Stephen et al
2-Brandes et al

به میگرن مقاوم به درمان توصیه می‌شود. این استنتاج بر پایه تعداد کم کنترا اندیکاسیون‌های مصرف داروی توپیرامات، میزان پاسخ به درمان بالا، قابل تحمل بودن داروی توپیرامات با دوز ۵۰ میلی‌گرم در روز و کارایی قابل توجهی که در پیشگیری از حملات میگرن در ماههای اول، دوم و سوم دارد، می‌باشد.

لذا پیشنهاد می‌گردد داروی توپیرامات با دوز ۵۰ میلی‌گرم، روزانه جهت پیشگیری از حملات میگرن در ماههای اول، دوم و سوم استفاده شود، ضمناً به کارگیری توپیرامات با دوز درمانی پایین، یک روش درمانی مطلوب برای بیماران مبتلا به میگرن مقاوم به درمان می‌باشد.

تقدیر و تشکر

نویسندگان این مقاله از معاونت‌ها و شوراهای محترم پژوهشی دانشکده پزشکی و دانشگاه علوم پزشکی مازندران جهت تصویب این طرح تحقیقاتی و از کلیه همکاران و بیمارانی که در اجرای هر چه بهتر این پروژه صمیمانه همکاری نمودند، تشکر و قدردانی می‌کنند. نویسندگان مقاله همچنین از زحمات بی‌دریغ اکرم قربانی در زمینه جمع‌آوری داده‌ها و ورود آنها به رایانه تشکر و قدردانی به عمل می‌آورند.

Effects of Topiramate in the Prevention of Drug Resistant Migraine Headache

Khani H^{*},
Abedini M^{**},
Zarvani A^{**},
Azadmarzabadi E^{***},
Montazeri A^{****},
Roshanbakhsh R^{*****},
Ghorbani A^{*****}

^{*}General Practitioner, Research Fellow, Iranian Institute for Health Sciences Research, Tehran, Iran

^{**}Assistant Professor of Neurology, Department of Neurology, Faculty of Medicine, Mazandaran University of Medical Sciences, Mazandaran, Iran

^{***}Assistant Professor of Psychology, Research Center of Behavioral Sciences, Baqhyatallah University of Medical Sciences, Tehran, Iran

^{****}Professor of Public Health and Epidemiology, Iranian Institute for Health Sciences Research, Tehran, Iran

^{*****}General Practitioner, Mazandaran University of Medical Sciences, Mazandaran, Iran

^{*****}Research Fellow, Iranian Institute for Health Sciences Research, Tehran, Iran

KEYWORDS:
Topiramate,
Resistant migraine,
Prevention,
Iran

Received:14 /09/2008

Accepted:09/03/2009

Corresponding Author: Khani H
Email: dr.h.khani@gmail.com

ABSTRACT

Introduction & objective: Migraine is the most common cause of headache. The aim of the present study was to evaluate the effects of topiramate (TPM) in the prevention of drug-resistant migraine headache.

Materials & Methods: This is a double-blind clinical trial conducted on 70 patients between ages 15 to 45 years referred to the Bu Ali Sina Hospital in Sari with a history of migraine attacks based on International Headache Society criteria for a period of more than one years with a minimum incidence of 1 to 6 attacks per month. The drug rate performance was assessed by response rate to treatment, mean changes in the number and severity of migraine attacks compared with the placebo group for 3 months. Collected data were analyzed using analysis of variance (ANOVA), Newman-Keuls and Spearman's Coefficient Rank Correlation as the post hoc tests. GRAPHPAD software was used for analysis of the data.

Results: 66 of 70 patients completed the study. The mean age of the patients was 30.33 ± 7.9 years. A significant reduction in the severity and frequency of migraine attacks was seen in all months ($P < 0.0001$) for topiramate treated group in compare to placebo group. Responder rate for patients treated with TPM was significantly higher than placebo group (63.6%, $P < 0.0001$) in the 3rd month of the treatment Side effects of treatment were transient and well tolerated.

Conclusion: Low dose of TPM showed significant efficacy in prevention of migraine attacks within the first, second, and third month of treatment. Low dose of TPM seems to be a good therapeutic option for the patients with refractory migraine.

REFERENCES:

- 1.Christopher JB, David JC, Michael C, David WD, Eric JE, Jerry WS. Headache and other craniofacial pain. In: Walter GB, Robert BD, Gerald MF, Josef J (editors). Neurology in Clinical Practice. 14th ed. USA: Butterworth-Heinemann; 2004; 2055-2106.
- 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: 646-57.
- 3.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: 754-62.
- 4.Robin SH. Headache. In: Simon JD, Nicholas LP (editors). Pain Medicine Manual. 2nd ed. China: Butterworth Heinemann; 2004; 73-85.
- 5.David AG, Michael JA, Roger PS. Clinical Neurology. 5th ed. USA. McGraw-Hill; 2002; 70-94.
- 6.Brandes JL. Global trends in migraine care: results from the MAZE survey. CNS Drugs 2002; 16 (1): P 13-18.
- 7.James UA, Richard DA. Current options for the prevention and treatment of migraine. Clinical Therapeutics 2001; 23(6): 772-88.
- 8.Richard J, Stark C, Stark D. New drugs, old drugs migraine prophylaxis. MJA 2008; 189(5):283-8.
- 9.Silberstein SD. Preventive migraine treatment. Neurol Clin 2009; 27(2): 429-43.
- 10.James OM. Drugs effective in the therapy of the epilepsies. In: Joel GH, Lee EL (editors). Goodman & Gilman's the pharmacological basis of therapeutics. 10th ed. USA: McGraw-Hill; 2001; 521-47.
- 11.Stephen D, Silberstein SD, Neto W, Schmitt J, Jacobs D. The MIGR-001 study group. Topiramate in migraine prevention, results of a large controlled trial. Arch Neurol 2004; 61: 490-5.
- 12.Brandes JL, R.Saper J, Diamond M, Couch JR, Lewis DW, Schmitt J, et al. The MIGR-002 study group. Topiramate for migraine prevention, a randomized controlled trial. JAMA 2004; 291(8): 965-73.
- 13.D'Amico D, Grazzi L, Usai S, Moschiano F, Bussone G. Topiramate in migraine prophylaxis. Neurol Sei 2005; 26 (2): 130-3.
- 14.G.Naya M, L.Jimenez A. Effectiveness of Topiramate in migraine prophylaxis, an observational study in a consecutive case – series. Neuralgia 2005; 20(5): 225-31.
- 15.Lewis D, Winner P, Saper J, Ness S, Polverejan E, Wang S, et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled study to evaluate the efficacy and safety of topiramate for migraine prevention in pediatric subjects 12 to 17 years of age. Pediatrics 2009; 123(3): 924-34.
- 16.Silberstein SD. Topiramate in migraine prevention. Headache 2005; 45(1): S57-65.
- 17.Mei D, Capuano A, Vollono C, Evangelista M, Ferraro D, Tonali P, et al. Topiramate in migraine prophylaxis: a randomized double- blind versus placebo study. Neurol Sci 2004; 25(5): 245-50.
- 18.Pascual J, Sanchez del Rio M, Mateos V, Lainez JM, Hernandez GJ, Leira R, et al. Topiramate for patients with refractory migraine: an observational, multicenter study in Spain. Neurologia 2003; 18(7): 364-7.
- 19.Downie WW, Leatham PA, Rhind VM, Wright V, Branco JA, Anderson JA. Studies with pain rating scale. Ann Rheum Dis 1978; 37: 378-81.
- 20.Freitag FG, Collins SD, Carlson HA, Goldstein J, Saper J, Silberstein S, et al. A randomized trial of divalproex sodium extended-release tablets in migraine prophylaxis. Neurology 2002; 58: 1652-9.