



مقایسه تأثیر آمی‌تریپ‌تیلین و فنوباریتال در پیشگیری از عود میگرن کودکان

دکتر محمود غلامرضا میرزایی*، فاطمه دریس**، حسن پالاهنگ***

چکیده

هدف: هدف از این پژوهش مقایسه تأثیر داروهای فنوباریتال و آمی‌تریپ‌تیلین در پیشگیری از عود میگرن کودکان بود.

روش: ۲۸ کودک مبتلا به میگرن در دو گروه ۱۴ نفری که از نظر سن، جنس و نوع میگرن با هم هم‌تا شده بودند، به مدت ۶ ماه با داروهای یادشده تحت درمان قرار گرفتند. برای گردآوری داده‌ها فرم ثبت روزانه، تعداد و شدت حملات و مصاحبه بالینی توسط متخصص نورولوژی به کار برده شد. تحلیل داده‌ها به کمک آزمون χ^2 انجام یافت.

یافته‌ها: در ۲۸/۶٪ کودکانی که فنوباریتال مصرف می‌کردند و ۴۲/۹٪ کودکانی که آمی‌تریپ‌تیلین مصرف می‌کردند بهبودی دیده شد. اما از نظر آماری تفاوت میان دو گروه معنی‌دار نبود. همچنین کودکانی که آمی‌تریپ‌تیلین مصرف می‌کردند عوارض دارویی بیشتری نشان دادند.

نتیجه: این بررسی نشان داد که هر دو داروی یادشده در پیشگیری از حملات میگرن مؤثرند، اما با توجه به عوارض دارویی کمتر فنوباریتال، به کاربردن این دارو در پیشگیری از عود میگرن کودکان بهتر است.

:

شخصیت و روابط میان فردی به سبب‌شناسی، فراوانی و شدت بیماری بستگی دارد (نلسون^۱، ۲۰۰۰).

اسپای‌رینگز^۲ (۱۹۹۵) میگرن را یکی از انواع

سردرد یکی از مشکلات شایع کودکان به‌شمار می‌رود و تأثیر آن بر فعالیت تحصیلی، حافظه،

* متخصص مغز و اعصاب، استادیار دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی - درمانی شهرکرد، شهرکرد، بیمارستان آیت... کاشانی، بخش اعصاب (نویسنده مسئول).
E-mail: ghmirzaei@yahoo.com

** کارشناس ارشد آمار، مربی دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی - درمانی شهرکرد، شهرکرد، دانشکده پزشکی.
*** کارشناس ارشد روانشناسی بالینی، مربی دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی - درمانی شهرکرد، شهرکرد، بیمارستان هاجر، بخش روانپزشکی.

نلسون (۲۰۰۰) و آدامز و ماوریس (۲۰۰۱) افزون بر درمان دارویی، رعایت رژیم غذایی، تنظیم دوره خواب و بیداری، پیشگیری از عوامل اضطراب‌زا و تنظیم ساعت‌های کار را نیز گوشزد می‌کنند.

گوکال^{۳۰}، هوتن‌لوچر^{۳۱}، برادی^{۳۲} و کیرشنر^{۳۳} (۱۹۹۷) در بررسی تأثیر فنوباریتال در درمان استفراغ دوره‌ای که یکی از مشکلات همراه میگرن کودکان می‌باشد نشان دادند که درمان روزانه با فنوباریتال کمک مؤثری در پیشگیری از استفراغ دوره‌ای می‌نماید. اما تنها مشکل، عوارض دارویی آن، مانند بیش‌فعالی^{۳۴} و رفتار مخرب^{۳۵} در مدرسه است.

مینبرگ^{۳۶} و آمسler^{۳۷} (۱۹۹۶) کارآیی داروهای ضدافسردگی را در درمان میگرن مورد بررسی قرار دادند. نتایج نشان داد که با موکلوبامید^{۳۸} به‌طور متوسط تعداد حملات میگرن و طول مدت حمله در روز کاهش یافته است. رابطه میان میگرن و افسردگی نیز مورد توجه پژوهشگران بوده است. گروبر^{۳۹}، هودسون^{۴۰} و هاریسون^{۴۱} (۱۹۹۶) در پژوهشی تأثیر داروهای ضدافسردگی سه‌حلقه‌ای، ضدافسردگی‌های غیر تیپیک و بنزودیازپین‌ها را بر روی بیماران میگرنی مورد بررسی قرار دادند. نتایج نشان داد که داروهای ضدافسردگی در درمان نقش مؤثری دارند. به‌ویژه

سردردهای شایع در کودکان می‌دانند. میگرن در کودکان با حملات تکرارشونده سردرد، گاهی همراه با دل‌درد، تهوع، استفراغ و به‌میزان کمتری اورای بینایی^۱ دیده می‌شود. در سن هفت‌سالگی فراوانی نشانه‌های میگرن به ترتیب تهوع و استفراغ ۸۱٪، سردرد ۴۴٪ و اورای بینایی ۱۹٪ است.

السر^۲ و وودی^۳ (۱۹۹۰) در خانواده‌های بسیاری از کودکان و نوجوانان مبتلا به میگرن سابقه این اختلال را گزارش نموده‌اند. اسپای‌رینگز (۱۹۹۵) بر این باور است که نخستین حمله میگرن پیش از سن مدرسه رخ می‌دهد، در حالی که در کتب مرجع نخستین حمله در سن ۷ تا ۱۵ سالگی گزارش شده است. جوان‌ترین بیماری که تاکنون گزارش شده است کودک ۱ ساله با میگرن تیپ‌افتالموپلژیک^۴ بوده است (نلسون، ۲۰۰۰).

منکز^۵ (۲۰۰۰) در بررسی شیوع میگرن میزان شیوع آن را در پسرها اندکی بیشتر از دخترها گزارش نمود. اما آدامز^۶ و ماوریس^۷ (۲۰۰۱) بر این باورند که با افزایش سن میزان شیوع تغییر کرده، در مردان به ۴٪ تا ۶٪ و در زنان به ۱۳٪ تا ۱۸٪ می‌رسد که شاید عوامل اجتماعی در این امر مؤثر باشد.

برای پیشگیری و درمان میگرن داروهای زیادی از جمله بتابلوکرها به‌ویژه پروپرانولول^۸، ترکیبات ضدافسردگی سه‌حلقه‌ای مانند آمی‌تریپ‌تیلین^۹، نورتریپ‌تیلین^{۱۰}، ترکیبات ارگونوین^{۱۱}، مهارکننده‌های منوآمین‌اکسیداز مانند فنل‌زین^{۱۲}، متی‌سرجید^{۱۳}، بلوک‌کننده‌های کانال کلسیم همچون وراپامیل^{۱۴}، نی‌فدپین^{۱۵} و داروهای ضدصرع شامل سدیم والپروات^{۱۶}، فنی‌توئین^{۱۷}، فنوباریتال^{۱۸}، کاربامازپین^{۱۹} پیشنهاد شده است (اسپای‌رینگز، ۱۹۹۵؛ منکس، ۲۰۰۰؛ آدامز و ماوریس، ۲۰۰۰؛ دلیو^{۲۰}، هنسنز^{۲۱} و ورتینگ^{۲۲}، ۱۹۹۸؛ وینر^{۲۳} و راتنر^{۲۴}، ۲۰۰۱؛ لويس^{۲۵}، ۲۰۰۰).

دینر^{۲۶}، کابو^{۲۷} و لیمنراث^{۲۸} (۱۹۹۸) و بکر^{۲۹} (۱۹۹۹) درمان‌های پیشگیری را در مورد بیمارانی پیشنهاد می‌کنند که دست‌کم سه حمله در یک ماه داشته باشند.

1- visual aura	2- Elser
3- Woody	4- ophthalmoplegic
5- Menkes	6- Adams
7- Maurice	8- propranolol
9- amitriptyline	10- nortriptyline
11- ergonovine	12- phenelzine
13- methysergide	14- verapamil
15- nifedipine	16- sodium valproate
17- phenytoin	18- phenobarbital
19- carbamazepine	20- Deleu
21- Hanssens	22- Worthing
23- Winner	24- Rothner
25- Lewis	26- Diener
27- Kaube	28- Limnroth
29- Becker	30- Gokhale
31- Huttenlocher	32- Brady
33- Kirschner	34- hyperactivity
35- disruptive behavior	36- Meienberg
37- Amsler	38- moclobemide
39- Gruber	40- Hodson
41- Harrison	

جدول ۱- توزیع فراوانی مطلق و نسبی آزمودنی‌های پژوهش برحسب گروه و ویژگی‌های جمعیت‌شناختی آنان

ویژگی‌های جمعیت‌شناختی	گروه A		گروه B		کل
	فنونباریتال فراوانی (%)	آمی تریپ‌تیلین فراوانی (%)	فنونباریتال فراوانی (%)	آمی تریپ‌تیلین فراوانی (%)	
سن					
۷-۱۰ سال	۳۵/۷	۳۵/۷	۳۵/۷	۳۵/۷	۱۰ (۳۵/۷)
۱۱-۱۴ سال	۶۴/۳	۶۴/۳	۶۴/۳	۶۴/۳	۱۸ (۶۴/۳)
جنس					
دختر	۴۲/۹	۴۲/۹	۴۲/۹	۴۲/۹	۱۲ (۴۲/۹)
پسر	۵۷/۱	۵۷/۱	۵۷/۱	۵۷/۱	۱۶ (۵۷/۱)
سابقه خانوادگی					
دارند	۴۲/۸	۴۲/۸	۶۴/۳	۶۴/۳	۱۵ (۵۳/۶)
ندارند	۵۱/۲	۵۱/۲	۳۵/۷	۳۵/۷	۱۳ (۴۶/۴)
انواع میگرن					
شایع	۹۲/۸	۹۲/۸	۹۲/۸	۹۲/۸	۲۶ (۹۲/۸)
کلاسیک	۷/۲	۷/۲	۷/۲	۷/۲	۲ (۷/۲)
جمع کل	۵۰	۵۰	۵۰	۵۰	۲۸ (۱۰۰)

مدت زمان اجرای پژوهش ۱۸ ماه بود. میزان داروی تجویز شده در مورد فنوباریتال ۲ تا ۳ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن در روز و برای آمی‌تریپ‌تیلین ۰/۵ تا ۱ میلی‌گرم برای هر کیلوگرم وزن در روز بود. پس از یک هفته میزان داروی مصرفی با توجه به تحمل بیماران تنظیم شد. در مواردی که بیماران تأخیر در مراجعه داشتند به کمک تلفن و گاهی مراجعه به منزل وضعیت آنان بررسی شد. برای بیماران مدت درمان و پیگیری ۶ ماه بود و ویزیت ادواری پس از شروع درمان به فاصله یک هفته، دو هفته، یک ماه، سه ماه و شش ماه انجام گردید.

چنانچه میگرن با افسردگی همراه باشد این تأثیر بارزتر است. جوف^۱ و سوکولوف^۲ (۱۹۹۷) نیز در پژوهشی نشان دادند که دلیل مهم تأثیر داروهای ضدافسردگی سه حلقه‌ای در میگرن نقش آن‌ها در بازداری از جذب مجدد سروتونین است.

امروزه انتخاب داروهای مؤثر بر پیشگیری از عود میگرن نگرانی مهم متخصصان را تشکیل می‌دهد و به نظر می‌رسد که انتخاب نادرست دارو به‌ویژه در کودکان می‌تواند تأثیر منفی بر سیر و نتیجه درمان بیماری داشته باشد.

هدف این پژوهش بررسی تأثیر و مقایسه آمی‌تریپ‌تیلین (ضد افسردگی) و فنوباریتال (ضد صرع) در پیشگیری از عود میگرن کودکان بوده است.

این پژوهش از نوع نیمه‌آزمایشی است. به علت تأثیر نامطلوب مصرف نکردن دارو در کودکان مبتلا به میگرن، از انتخاب گروه گواه صرف‌نظر شد. برای انتخاب آزمودنی‌ها از آغاز سال ۱۳۷۸ کودکانی که به دلیل سردرد میگرنی به کلینیک بیمارستان آیت‌الله کاشانی شهرکرد مراجعه می‌کردند به‌طور تصادفی در دو گروه (گروه A: تجویز فنوباریتال و گروه B: تجویز آمی‌تریپ‌تیلین) جای داده شدند. نمونه مورد بررسی ۲۸ نفر (۱۲ دختر و ۱۶ پسر) بودند. در هر گروه ۶ نفر دختر و ۸ نفر پسر در گروه سنی ۷ تا ۱۴ سال قرار گرفتند (جدول ۱). نخست همه بیماران معاینه نورولوژیک شده و در صورت مشاهده علائم غیرطبیعی و شک در مورد ضایعات عضوی از بررسی حذف می‌شدند (تغییرات غیر اختصاصی در EEG بیماران به‌عنوان علائم غیرطبیعی در نظر گرفته نشد). برای تشخیص میگرن در کودکان از معاینه بالینی و چک‌لیست علائم و ویژگی‌های میگرن با بهره‌گیری از کتاب‌های مرجع (آدامز و ماوریس، ۲۰۰۱؛ منکرز، ۲۰۰۰) بهره گرفته شد.

برای ارزیابی بهبودی بیماران، فرم ثبت روزانه، فراوانی و شدت حملات به کار برده شد و با مصاحبه بالینی توسط متخصص نورولوژیست کاهش حملات میگرن به میزان دست کم ۵۰٪ به عنوان بهبودی در نظر گرفته شد.

برای بررسی یکسانی توزیع سنی در گروه‌های مورد بررسی آزمون برازندگی کولموگراف اسمیرنوف^۱ به کار برده شد که دو گروه را از نظر متغیر سن یکسان نشان داد. سابقه خانوادگی در دو گروه مورد آزمون آماری قرار گرفت. آزمون χ^2 نسبت سابقه خانوادگی دو گروه را یکسان نشان داد ($t=-1/14$ و $df=26$).

در جدول ۱ ویژگی‌های جمعیت‌شناختی، انواع میگرن و سابقه خانوادگی مبتلایان به میگرن در گروه‌های مورد بررسی ارائه شده است.

در جدول ۲ علامت‌های شایع میگرن در گروه‌های مورد بررسی ارائه شده است. همان‌گونه که جدول ۲ نشان می‌دهد علامت‌های سردرد و اورای بینایی با ۶۷/۴٪ بیشترین و علامت‌های شکمی به همراه اورای بینایی با ۱۴/۳٪ کمترین شیوع را داشت.

جدول ۲- توزیع فراوانی علامت‌های شایع میگرن در دو گروه مورد بررسی

علامت‌های شایع	گروه A فنونباریتال فرآوانی (%)	گروه B آمی تریپ‌تیلین فرآوانی (%)	کل فرآوانی (%)
سردرد و اورای بینایی	۵۰/۷	۴۲/۹	۴۶/۴
سردرد و علائم گوارشی	۳۵/۷	۴۲/۹	۳۹/۳
علائمی شکمی (دل‌درد، تهوع، استفراغ) و اورای بینایی	۱۴/۳	۱۴/۳	۱۴/۳
جمع کل	۱۰۰	۱۰۰	۱۰۰

در جدول ۳ عوارض دارویی در گروه‌های مورد بررسی پس از یک‌هفته درمان ارائه شده است.

همان‌گونه که جدول یادشده نشان می‌دهد، در گروه A (فنونباریتال) تنها بیش‌فعالی با ۲۱/۵٪ و در گروه B (آمی تریپ‌تیلین) خواب‌آلودگی در ۲۸/۶٪ و خشکی دهان در ۱۴/۳٪ دیده شد.

جدول ۳- توزیع فراوانی مطلق و نسبی عوارض دارویی در گروه‌های مورد بررسی (یک‌هفته پس از درمان)

عوارض شایع	گروه A فنونباریتال فرآوانی (%)	گروه B آمی تریپ‌تیلین فرآوانی (%)	کل فرآوانی (%)
خواب‌آلودگی	—	۲۸/۶	۱۴/۳
بیش‌فعالی	۲۱/۴	—	۱۰/۷
خشکی دهان	—	۱۴/۳	۷/۱
جمع کل	۲۱/۴	۴۲/۹	۳۲/۱

در جدول ۴ بهبود علامت‌های میگرن در گروه‌های مورد بررسی مقایسه شده است. نتایج جدول نشان می‌دهد که در گروه A، ۲۸/۶٪ بیماران بهبودی (کاهش حملات) داشته‌اند، در حالی که این میزان در گروه B، ۴۲/۹٪ بوده است. اما آزمون تفاوت نسبت‌ها نشان داد که این تفاوت از نظر آماری معنی‌دار نیست.

جدول ۴- مقایسه بهبود علامت‌های میگرن در گروه‌های مورد بررسی

گروه‌های مورد بررسی	بهبود (کاهش حملات) فرآوانی (%)	عدم بهبود فرآوانی (%)	کل فرآوانی (%)
گروه A فنونباریتال	۲۸/۶	۷۱/۴	۱۰۰
گروه B آمی تریپ‌تیلین	۴۲/۹	۵۷/۱	۱۰۰
جمع کل	۳۵/۷	۶۴/۳	۱۰۰

($t=0/79$, $df=26$)

در این پژوهش میزان اثربخشی دو داروی فنوباریتال و آمی تریپتیلین بر روی ۲۸ نفر از کودکان ۷ تا ۱۴ ساله مبتلا به میگرن در پیشگیری از عود حملات میگرنی بررسی شد.

این بررسی نشان داد که ۲۸/۶٪ با مصرف فنوباریتال، ۴۲/۹٪ با داروی آمی تریپتیلین بهبودی یافته‌اند و از میزان حملات سردرد آن‌ها کاسته شده، اما آزمون آماری، تفاوت اثرات درمانی دو گروه را معنی‌دار نشان نداد. در بسیاری بررسی‌ها داروهای ضد صرع و ضد افسردگی برای پیشگیری و درمان میگرن به کار برده شده است (دینر و همکاران، ۱۹۹۸؛ گوکال و همکاران، ۱۹۹۷؛ دلیو و همکاران، ۱۹۹۸؛ بکر، ۱۹۹۹).

در پژوهش حاضر یک هفته پس از تجویز فنوباریتال تنها عارضه دارویی، بیش‌فعالی کودکان بود و این نتیجه دور از انتظار نبود. همان‌طور که گوکال و همکاران (۱۹۹۷) تأکید می‌کنند بیش‌فعالی مانعی برای تجویز فنوباریتال نیست و به‌طور کلی داروی سالمی برای تجویز در کودکان مبتلا به میگرن به‌شمار می‌رود. میزان تحمل فنوباریتال در کودکان بسیار خوب است و در صورت مشاهده بیش‌فعالی می‌توان به‌همراه فنوباریتال از داروهای محرک بهره گرفت (گوکال و همکاران، ۱۹۹۷).

اما به‌نظر می‌رسد میزان تحمل آمی تریپتیلین در کودکان به‌میزان چشمگیری کمتر است و شایع‌ترین عوارض دارویی آمی تریپتیلین در این بررسی خواب‌آلودگی و خشکی دهان بود.

با توجه به این که کودکان مورد بررسی در این پژوهش همگی در سن مدرسه بودند، تجویز آمی تریپتیلین، بایستی با احتیاط انجام شود. همچنین تفاوت‌های فردی در تحمل دارو نیز از مواردی است که بایستی مورد توجه قرار گیرد.

بررسی سابقه خانوادگی در کودکان مبتلا به میگرن نشان داد که ۵۳/۶٪ از افراد مورد بررسی سابقه خانوادگی دارند و نتایج بررسی بارلو^۱ (۱۹۹۴) مورد تأیید قرار گرفت. با توجه به این که تجویز داروهای

ضد افسردگی مشابه در بیمارانی که سابقه خانوادگی دارند مؤثر گزارش شده (مینبرگ و آملسر، ۱۹۹۶) و در تجربیات بالینی نیز تأیید شده است، به‌نظر می‌رسد بررسی رابطه تأثیر داروی خاصی در افراد دارای تاریخچه خانوادگی میگرن نیز سودمند باشد.

بررسی‌های انجام‌شده در زمینه ارتباط افسردگی و میگرن نشان داده‌اند که بازدارنده‌های جذب مجدد سروتونین به‌ویژه ضد افسردگی‌های سه حلقه‌ای در بیمارانی که به‌طور همزمان از افسردگی و میگرن رنج می‌برند مؤثر است (گروبر و همکاران، ۱۹۹۶؛ جوف و همکاران، ۱۹۹۷).

در این بررسی میزان بهبودی در دو گروه بیمارانی مقایسه شده است. علی‌رغم آن که در شرایط فعلی امکان استفاده از دارونما وجود نداشت، پیشنهاد می‌شود در بررسی‌های آینده در شرایط مناسب از دارونما و یا گروه گواه استفاده شود.

در پژوهش حاضر برای ارزیابی بهبودی بیمارانی، فرم ثبت روزانه و تشخیص نورولوژیک به کار برده شد. پیشنهاد می‌شود در بررسی‌های بعدی آزمون‌های هنجاریابی شده به کار گرفته شود. به علاوه، در این بررسی برای ارزیابی عوارض دارویی، چک‌لیست به کار برده نشده است و پیشنهاد می‌شود در بررسی‌های آینده برای افزایش اعتبار علمی یافته‌ها چک‌لیست معتبر به کار برده شود.

Adams, R.D., & Maurice, V. (2001). *Principles of neurology*. New York: McGraw-Hill, (p.p.182-189).

Barlow, C.F. (1994). Migraine in the infant and toddler. *Journal of Child Neurology*, 9, 92-94.

Becker, W.J. (1999). Evidence based migraine prophylactic drug therapy. *Canadian Journal of Neurological Science*, 26 suppl 3, 27-32.

- Deleu,D.,Hanssens,Y.,& Worthing,E.A.(1998). Symptomatic and prophylactic treatment of migraine. *Clinical Neuropharmacology*, 21, 267-279.
- Diener,H.C.,Kaube,H.,& Limnroth,V.(1998).A Practical guide to the management and prevention of migraine. *Drugs*, 56, 811-824.
- Elser,J.M.,& Woody,R.C.(1990).Migraine headache in the infant and young child.*Headache*,30, 366- 368.
- Gokhale,R.,Huttenlocher,P.R.,& Brady,L.Kirshner,B.S.(1997). Use of barbiturates in the treatment of cyclic vomiting during childhood.*Journal of Pediatrics Gastroenterology Nutrition*, 25, 64-67.
- Gruber,A.J.,Hodson,J.I.,& Harrison,G.(1996).The management of treatment- resistant depression in disorders on the interface of psychiatry and medicine. *Psychiatric Clinical of North America*,19, 351-369.
- Joffe,R.T.,& Sokolov,S.T.H.(1997).Co-administration of fluoxetine and sumatriptan: The Canadian experience.*Acta Psychiatrica Scandinavica*.95, 551-552.
- Lewis,P.R.(2000).*Merritt's neurology (10th ed.)*. Baltimore: Williams & Wilkins. (p. 810).
- Meienberg,O.,& Amsler,F.(1996). Moclobemide in the prophylactic treatment of migraine; A retrospective analysis of 44 cases. *European Neurology*, 36,109-110.
- Menkes,J.H.(2000). *Child neurology*. Baltimore: Williams & Wilkins. (p.p.1001-1002).
- Nelson,W.E.(2000). *Nelson Textbook of Pediatrics*. New York: Saunders Company. (p.1832).
- Spierings, E.L.H.(1995).*Migraine questions and answers*. New York: Merit Publishing International. (p.p. 91-96).
- Winner,P.,& Rothner,A.D.(2001). *Headache in children and adolescents*. London: B. C, Decker Inc, (p.p. 88-97).