

Comparing the Efficacy of Propranolol+ Cinarizine and Propranolol+Placebo in Controlling Pediatric Migraine Headaches: A Randomized Controlled Trial

Pegah Katibeh¹,
Rozita Bakhshizadeh Shirazi²,
Ramin Shiraly^{3,4}

¹ Assistant Professor, Department of Pediatric Neurology, Faculty of Medicine, Shiraz University of Medical Sciences, Shiraz, Iran

² Resident in Pediatrics, Faculty of Medicine, Shiraz University of Medical Sciences, Shiraz, Iran

³ Associate Professor, Department of Community Medicine, Faculty of Medicine, Shiraz University of Medical Sciences, Shiraz, Iran

⁴ Health Behavior Science Research Center, Shiraz University of Medical Sciences, Shiraz, Iran

(Received January 31, 2020 ; Accepted October 11, 2020)

Abstract

Background and purpose: Numerous drugs have been suggested to control pediatric migraine headaches, but there are limited numbers of randomized controlled trials to prove their efficacy. The aim of this study was to compare the efficacy of Propranolol + Cinnarizine and Propranolol + placebo in controlling migraine headaches in Children.

Materials and methods: A double-blind, placebo-controlled randomized clinical trial was performed in 90 eligible children aged 6-14 years of age attending Shiraz Imam Reza clinic, 2018. They were randomly assigned into either an intervention group (n=45) or a control group (n=45). Intervention group received Propranolol + Cinnarizine and control group received Propranolol + placebo. The frequency, duration, and severity of headaches were recorded for two months. Data analysis was carried out applying paired samples t-test and independent samples t-test.

Results: The mean age of children was 10 ± 2.6 years old. A positive family history of migraine was found in more than 70% of the participants. There was about 73% decrease in monthly mean frequency of headaches in both groups compared to baseline (reduction from 15 times to 4 times in intervention group and from 11 times to 3 times in control group). Also, mean duration and intensity of headaches decreased by 60% and 50%, respectively, in both groups compared to the baseline ($P < 0.001$). There were no significant differences in mean frequency, duration, and severity of headaches within the first or second month between the two groups ($P > 0.12$).

Conclusion: Combination of Propranolol and Cinnarizine showed no additional effect on controlling pediatric migraine headaches compared to Propranolol alone.

(Clinical Trials Registry Number: IRCT20180724040576N1)

Keywords: migraine, prevention, cinnarizine, propranolol

J Mazandaran Univ Med Sci 2021; 30 (192): 44-53 (Persian).

* **Corresponding Author:** Ramin Shiraly - Faculty of Medicine, Shiraz University of Medical Sciences, Shiraz, Iran
(E-mail: zfotoukian@gmail.com)

مقایسه ترکیب دارویی پروپرانولول و سیناریزین با پروپرانولول و دارونما در کنترل سردرد های میگرنی در کودکان : یک کار آزمایی بالینی تصادفی شده

پگاه کتیبه^۱
رزیتا بخشی زاده شیرازی^۲
رامین شیرالی^{۳،۴}

چکیده

سابقه و هدف: داروهای مختلفی برای کنترل سردردهای میگرنی در کودکان پیشنهاد شده، ولی تعداد کار آزمایی بالینی تصادفی شده جهت اثبات کارایی آنان محدود است. هدف از مطالعه حاضر مقایسه تاثیر داروی پروپرانولول به علاوه سیناریزین با پروپرانولول به علاوه دارونما در کنترل حملات سردرد در کودکان مبتلا به میگرن است.

مواد و روش ها: در این پژوهش کار آزمایی بالینی تصادفی شده دوسوکور کنترل شده با دارونما، ۹۰ کودک واجد شرایط ۱۴-۶ ساله بطور تصادفی به دو گروه ۴۵ نفره شامل گروه مداخله (پروپرانولول به علاوه سیناریزین) و کنترل (پروپرانولول به علاوه دارونما) اختصاص یافتند. فراوانی، مدت و شدت حملات سردرد در طی ۲ ماه متوالی ثبت شدند. داده ها با تست تی زوجی و تی مستقل آنالیز شد.

یافته ها: میانگین سنی شرکت کنندگان در مطالعه $10 \pm 2/6$ سال بود و بیش از ۷۰ درصد آنان سابقه فامیلی مثبت میگرن داشتند. در طی دوره درمان، میانگین فراوانی حملات سردرد در هر دو گروه مداخله و کنترل در مقایسه با سطح پایه حدود ۷۳ درصد کاهش یافت (متوسط فراوانی حملات در ماه در گروه سیناریزین از ۱۵ به ۴ و در گروه دارونما از ۱۱ به ۳ کاهش داشت). مدت و شدت حملات سردرد در هر دو گروه مداخله و کنترل پس از طی دوره درمان نسبت به ابتدای مطالعه، به طور متوسط بترتیب ۶۰ و ۵۰ درصد کاهش یافت ($P < 0/001$). متوسط فراوانی، مدت و شدت حملات سردرد در ماه اول و دوم درمان بین دو گروه تفاوت معنی داری نداشت ($P > 0/12$).

استنتاج: ترکیب دارویی پروپرانولول و سیناریزین، تاثیر مضاعفی بر کاهش حملات سردرد در کودکان مبتلا به میگرن در مقایسه با پروپرانولول به تنهایی ندارد.

شماره ثبت کار آزمایی بالینی : IRCT20180724040576N1

واژه های کلیدی: میگرن، پیشگیری، سیناریزین، پروپرانولول

مقدمه

سردرد یک شکایت شایع در کودکان و شایع ترین علت ارجاع به کلینیک نورولوژی است (۱). تخمین زده می شود که ۲۵ درصد از کودکان دچار سردرد می شوند و میگرن شایع ترین علت سردرد عود کننده در کودکان

E-mail: shiralyr@sums.ac.ir

مؤلف مسئول: رامین شیرالی - شیراز: دانشگاه علوم پزشکی شیراز، دانشکده پزشکی

۱. استادیار، گروه مغز و اعصاب کودکان، بخش کودکان، دانشگاه علوم پزشکی شیراز، شیراز، ایران

۲. دستیار تخصصی رشته کودکان، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شیراز، شیراز، ایران

۳. دانشیار، گروه پزشکی اجتماعی، دانشگاه علوم پزشکی شیراز، شیراز، ایران

۴. مرکز تحقیقات رفتارشناسی سلامت، دانشگاه علوم پزشکی شیراز، شیراز، ایران

تاریخ دریافت: ۱۳۹۸/۱۱/۱۲ تاریخ ارجاع جهت اصلاحات: ۱۳۹۹/۱/۲۷ تاریخ تصویب: ۱۳۹۹/۷/۲۰

است، به طوری که ۱۰/۶ درصد از کودکان ۱۵-۵ ساله به آن مبتلا هستند (۲). شیوع میگرن در کودکان زیر ۷ سال، ۲/۵ درصد است و در دو جنس توزیع یکسانی دارد، ولی بعد از سن بلوغ در دخترها ۱۰ درصد و در پسرها ۵ درصد است. فراوانی سردردهای میگرنی در طی کودکی بتدریج افزایش می یابد. میانگین سن شروع میگرن در کودکان پسر ۷/۲ سال و در کودکان دختر ۱۰/۹ سال می باشد. میگرن یک اختلال ارثی با الگوی توارث چندعاملی است و در ۹۰ درصد از کودکان مبتلا، حداقل یکی از والدین سابقه میگرن دارد (۵-۳). حملات میگرن در کودکان در مقایسه با بزرگسالان کوتاه تر، اغلب دوطرفه و همراه با علائم گوارشی است (۸-۶). بنا بر آخرین یافته ها، تئوری تغییرات عروقی جای خود را به تئوری شبکه های نورونی غیرطبیعی داده است، به گونه ای که تصور می شود میگرن حاصل اختلالات پیچیده شبکه های عصبی در سطوح مختلف سیستم عصبی مرکزی و محیطی می باشد (۱۴-۹). استفاده روزانه از داروهای پیشگیری از میگرن در ۲۰-۳۰ درصد موارد و عمدتاً "در کودکانی که سردردهایشان از فراوانی (حداقل ۳ حمله در ماه) و شدت کافی برخوردار بوده و بیماری بر عملکرد و فعالیت های روزانه فرد تاثیر منفی گذاشته باشد، توصیه می گردد. تاکنون داروهای مختلفی جهت پیشگیری از سردردهای میگرنی در کودکان پیشنهاد شده اند که از جمله آنها بتابلاکرها، آنتی هیستامین ها، داروهای ضد افسردگی سه حلقه ای، داروهای ضد صرع و بلاک کننده های کانال کلسیم، ریبوفلاوین و توکسین اونا بوتولینوم می باشند (۲۱-۱۵). تاثیر داروهای پیشگیری کننده از سردردهای میگرنی در کودکان در مطالعات مختلفی مورد بررسی قرار گرفته اند، ولی درخصوص دارو یا ترکیب دارویی مناسب اتفاق نظر وجود ندارد. به علاوه مطالعات تصادفی شده و دوسو کور در این زمینه محدود می باشند (۲۷-۲۲). در طی سال های اخیر استفاده از داروهای بلاک کننده کانال کلسیم به تنهایی یا به صورت ترکیب با یک داروی رایج

جهت کنترل و پیشگیری از حملات میگرن در کودکان مورد استفاده قرار گرفته اند (۳۱-۲۸). علی رغم این که تاکنون مطالعات متعددی در زمینه کنترل سردردهای میگرنی در کودکان انجام شده است، ولی مطالعات انجام شده شواهد کافی در مورد تصمیم به انجام درمان پیشگیری کننده تک دارویی و یا ترکیبی و همچنین داروی انتخابی را در اختیار قرار نمی دهند. هدف از مطالعه حاضر مقایسه تاثیر ترکیب دارویی پروپرانولول و سیناریزین با پروپرانولول به تنهایی است که در یک کارآزمایی بالینی تصادفی کنترل شده با دارونما به انجام رسیده است.

مواد و روش ها

این پژوهش یک کارآزمایی بالینی تصادفی شده دوسو کور کنترل شده با پلاسبو (دارونما) می باشد. جامعه مورد مطالعه شامل کودکان ۶ تا ۱۴ ساله مبتلا به میگرن مراجعه کننده به کلینیک بیماری های مغز و اعصاب کودکان واقع در درمانگاه امام رضا (ع) وابسته به دانشگاه علوم پزشکی شیراز در سال ۱۳۹۷ می باشند. حجم نمونه با در نظر گرفتن آلفای ۰/۰۵ و توان ۸۰ درصد و اندازه اثر ۰/۵۰ و انحراف معیار ۰/۷۴، براساس مطالعات مشابه (۳۱)، معادل ۹۴ نفر (دو گروه ۴۷ نفره) محاسبه گردید. افراد واجد شرایط شامل کودکان مبتلا به میگرن مراجعه کننده به درمانگاه نورولوژی کودکان در محدوده سنی ۱۴-۶ سال بودند که حداقل ۴ بار در ماه دچار حمله سردرد می شدند. بیماران دارای سایر انواع سردرد، علائم نورولوژیک کانونی، وجود یافته های رادیولوژیک غیر طبیعی در تصویربرداری از مغز، وجود بیماری های سیستمیک زمینه ای و وجود حساسیت دارویی از مطالعه خارج شدند. از فرم جمع آوری اطلاعات پایه شامل اطلاعات مربوط به سن و جنسیت و همچنین اطلاعات مربوط به سردردهای میگرنی (شامل وجود اورا، متوسط فراوانی، مدت و شدت حملات سردرد قبل از شروع درمان) استفاده شد. همچنین به

منظور اندازه‌گیری فراوانی و مدت حملات سردرد از یک جدول ثبت حملات سردرد (Headache diary) استفاده گردید. به والدین آموزش داده شد هنگامی که کودک دچار حمله سردرد می‌شود تاریخ و مدت آن را در این جدول ثبت نمایند. جهت اندازه‌گیری شدت حملات سردرد از ابزار استاندارد بنام معیار آنالوگ دیداری درد (Visual Analog Pain Scale) استفاده شد. این معیار شدت حمله سردرد را بر اساس یک معیار ۱۰ واحدی اندازه‌گیری می‌کند، به‌طوری‌که وضعیت بدون درد عدد صفر، سردرد خفیف اعداد ۱-۳، سردرد متوسط اعداد ۴-۶ و سردرد شدید اعداد ۷-۱۰ را به خود اختصاص می‌دهند. اعتبار این معیار در سنجش شدت درد در مطالعات مختلفی تایید شده است (۳۲). به والدین آموزش داده شد که هنگام بروز حملات سردرد، شدت آن را براساس خط کش آنالوگ دیداری ثبت نمایند. در این مطالعه پیامد اولیه، میانگین فراوانی حملات سردرد و پیامدهای ثانویه شامل مدت و شدت حملات سردرد مدنظر قرار گرفتند.

تخصیص بیماران به یکی از دو گروه مداخله و شاهد به‌صورت تصادفی و براساس کدهای تعیین شده به‌وسیله نرم‌افزار آماری (SPSS, version 19) صورت گرفت. بدین‌صورت که به تعداد ۹۷ شماره، کد I (گروه مداخله) و یا کد C (گروه کنترل) به‌صورت تصادفی داده شد و هر بیمار پس از ورود به مطالعه، بر اساس شماره ورود و کد از قبل اختصاص داده شده به آن شماره به یکی از دو گروه مداخله یا کنترل وارد می‌شد. این مطالعه دو سوکور بود و مجری طرح و پرسنل همکار از محتوای ترکیب دارویی ارائه شده به بیماران (سیناریزین یا دارونما) بی‌اطلاع بودند و تا زمان کامل شدن مطالعه، رمزگشایی صورت نگرفت. پس از تایید تشخیص می‌گرن توسط استاد نورولوژی کودکان، بیماران واجد شرایط به پرستار همکار طرح معرفی شده و توضیحات لازم در مورد اهداف مطالعه و نحوه تکمیل فرم ثبت حملات در اختیار والدین قرار داده شد. به

تمامی والدین آموزش لازم در مورد مصرف دارو و پیگیری در طول مدت مطالعه ارائه گردید. براساس کد اختصاص یافته به بیمار، بسته دارویی در اختیار والدین قرار گرفت. والدین به‌صورت روزانه حملات سردرد را در فرم‌های مذکور ثبت نمودند. همچنین شدت سردردها با استفاده از خط کش معیار درد آنالوگ و توسط والدین اندازه‌گیری و ثبت شده است. بیماران در فاصله یک ماه و ۲ ماه پس از شروع درمان، مجدداً ویزیت شده و فرم‌های تکمیل شده توسط همکار طرح جمع‌آوری گردید. در مواردی که بیمار در موعد مقرر مراجعه نمی‌کرد پیگیری تلفنی انجام شد و پس از مراجعه بیمار، فرم‌ها جمع‌آوری شدند. جهت توصیف متغیرهای اسمی از فراوانی داده‌ها و در خصوص متغیرهای عددی از میانگین و انحراف معیار داده‌ها استفاده گردید. به‌منظور بررسی روند حملات سردرد در هر گروه پس از اعمال درمان در فواصل یک ماه از تست تی زوجی (Paired t-test) و جهت مقایسه روند حملات در دوره ۲ ماهه بین دو گروه از تست تی مستقل و تست آنووا با اندازه‌گیری‌های مکرر (One-way ANOVA with repeated measures) استفاده شد. این مطالعه در کمیته اخلاق دانشکده پزشکی شیراز مورد بررسی و با کد IR.SUMS.MED.REC.1396.123 به‌تصویب رسیده بود (کد ثبت کارآزمایی بالینی: IRCT20180724040576N1). کلیه فرم‌های جمع‌آوری اطلاعات بدون نام بوده و تمامی اطلاعات جمع‌آوری شده به‌صورت محرمانه نگهداری شدند. فرم رضایت آگاهانه توسط والدین بیماران مطالعه شده و پس از ارائه توضیحات کافی در مورد اهداف مطالعه و اطمینان خاطر از عدم وجود عوارض ناشی از داروهای مصرفی که به‌صورت رایج در درمان می‌گرن مورد استفاده قرار می‌گیرند، امضا شده است.

یافته‌ها

به‌منظور اجرای این پژوهش، از تمامی کودکان مراجعه‌کننده به کلینیک نورولوژی درمانگاه امام

رضا(ع) وابسته به دانشگاه علوم پزشکی شیراز با تشخیص سردرد میگرنی که واجد شرایط ورود به مطالعه بودند طی دی ماه ۱۳۹۷ تا اردیبهشت ۱۳۹۸ دعوت به عمل آمد. در مجموع ۱۰۲ بیمار دارای معیارهای ورود به مطالعه بودند و برای شرکت در مطالعه دعوت شدند، ولی ۵ نفر از بیماران حاضر به همکاری نشدند. همچنین پس از شروع دوره درمانی، یک بیمار به علت حساسیت پوستی دارو را قطع نموده و سه نفر به علت بهبود سردرد، مصرف دارو را قبل از تکمیل دوره متوقف نمودند. در ۳ مورد نیز به علت ناقص بودن اطلاعات، داده‌ها قابل تجزیه و تحلیل نبودند. ۹۰ نفر از بیماران که داروها را به طور منظم مصرف نمودند در دو گروه ۴۵ نفره شامل گروه ترکیب دارویی پروپرانولول بعلاوه سیناریزین و گروه پروپرانولول به علاوه دارونما مورد بررسی قرار گرفتند.

در جدول شماره ۱ اطلاعات دموگرافیک و مشخصات سردرد میگرنی در کودکان شرکت کننده در مطالعه شرح داده شده است. میانگین سنی شرکت کنندگان در مطالعه حدود ۱۰ سال با انحراف معیار ۲/۶۳ سال می باشد. بین میانگین سنی دو گروه تفاوت معنی داری وجود نداشت ($P=0/449$). همچنین ۶۱ درصد از بیماران پسر و ۳۹ درصد دختر بودند و بین دو گروه از

نظر جنسیت نیز تفاوت معنی داری مشاهده نمی شود ($P=0/124$). بر اساس یافته های مطالعه، حدود ۷۰ درصد از بیماران شرکت کننده در مطالعه دارای میگرن بدون اورا بودند. نسبت فراوانی بیماران با میگرن همراه با اورا در گروه سیناریزین ۴۰ درصد و در گروه دارونما ۱۷/۸ درصد بود ($P=0/035$). میانگین مدت ابتلا به سردرد میگرنی در کودکان تحت مطالعه حدود یک سال و نیم (۱۸/۴ ماه) می باشد. میانگین فراوانی حملات سردرد در گروه سیناریزین ۱۴/۷ حمله و در گروه کنترل ۱۱ حمله در ماه بوده است ($P=0/088$). همچنین میانگین مدت حملات سردرد در گروه دارونما حدود ۴ ساعت و کمی بیش از گروه سیناریزین (۳/۵ ساعت) گزارش شده است ($P=0/074$). براساس معیار آنالوگ درد، میانگین شدت حملات در ابتدای مطالعه در گروه سیناریزین ۷/۶ و در گروه دارونما ۷/۳ توصیف شده است ($P=0/198$). بنابراین تفاوت معنی داری در پیامدهای مورد بررسی در بین دو گروه در ابتدای مطالعه وجود نداشته است. بیش از ۷۰ درصد از شرکت کنندگان در مطالعه دارای سابقه فامیلی مثبت میگرن در فامیل درجه یک می باشند، که در این میان بیشترین سابقه فامیلی مربوط به سابقه میگرن در مادر (۶۰ درصد) و پس از آن پدر (۳۰ درصد) بوده است.

جدول شماره ۱: اطلاعات دموگرافیک و مشخصات پایه سردرد میگرنی در میان کودکان شرکت کننده در مطالعه

متغیر مرتبط با سردرد	کل شرکت کنندگان (تعداد (درصد))	گروه سیناریزین (تعداد (درصد))	گروه دارونما (تعداد (درصد))	سطح معنی داری
سن (انحراف معیار میانگین)	۹/۹۸ ± ۲/۶۳	۱۰/۱۷ ± ۲/۵۹	۹/۸۰ ± ۲/۶۸	۰/۴۹۹
جنسیت				
مذکر	۵۵ (۶۱/۱)	۳۱ (۶۸/۹)	۲۴ (۵۳/۳)	۰/۱۹۴
مونث	۳۵ (۳۸/۹)	۱۴ (۳۱/۱)	۲۱ (۴۶/۷)	
نوع سردرد				
با اورا	۲۶ (۲۸/۹)	۱۸ (۴۰/۰)	۸ (۱۷/۸)	۰/۰۳۵
بدون اورا	۶۴ (۷۱/۱)	۲۷ (۶۰/۰)	۳۷ (۸۲/۲)	
میانگین مدت ابتلا به سردرد میگرنی (ماه)	۱۸/۳۵ ± ۱۶/۸۴	۱۸/۹۵ ± ۱۶/۳۹	۱۷/۷۵ ± ۱۷/۴۵	۰/۸۳۷
فراوانی سردرد در یک ماه (انحراف معیار میانگین)	۱۲/۹۱ ± ۹/۹۹	۱۴/۶۸ ± ۱۰/۸۰	۱۱/۰۴ ± ۸/۸۲	۰/۰۸۸
مدت حملات سردرد (ساعت) (انحراف معیار میانگین)	۳/۷۱ ± ۱/۲۷	۳/۴۶ ± ۰/۶۹	۳/۹۵ ± ۱/۶۴	۰/۰۷۴
شدت حملات سردرد (انحراف معیار میانگین) *	۷/۴۱ ± ۱/۰۳	۷/۵۵ ± ۰/۸۴	۷/۲۷ ± ۱/۱۸	۰/۱۹۸
سابقه میگرن در فامیل درجه یک	۶۶ (۷۳/۳)	۳۷ (۸۲/۲)	۲۹ (۶۴/۴)	
دارد	۲۴ (۲۶/۷)	۱۶ (۳۵/۶)	۱۱ (۲۴/۴)	۰/۰۹۴
ندارد	۲۷ (۳۰/۰)	۳۰ (۶۶/۷)	۲۴ (۵۳/۳)	
سابقه فامیلی در پدر	۵۴ (۶۰/۰)	۴ (۸/۹)	۱ (۲/۲)	
سابقه فامیلی در مادر	۵ (۵/۶)	۳ (۶/۷)	۱ (۲/۲)	
سابقه فامیلی در خواهر	۴ (۴/۴)			
سابقه فامیلی در برادر				

* شدت سردرد براساس معیار آنالوگ دیداری از صفر تا ۱۰

جدول شماره ۲: مقایسه فراوانی حملات سردرد میگرنی قبل از درمان با ماه اول و دوم پس از شروع درمان در هریک از گروه های تحت بررسی

گروه	فراوانی حملات قبل از شروع درمان (انحراف معیار میلگین)	فراوانی حملات در ماه اول (انحراف معیار میلگین)	فراوانی حملات در ماه دوم (انحراف معیار میلگین)	سطح معنی داری
پروپرانولول + سیناریزین	$14/68 \pm 10/80$	$7/35 \pm 6/32$	$3/68 \pm 2/70$	$< 0/001$
پروپرانولول + دارونما	$11/04 \pm 8/82$	$6/28 \pm 6/51$	$3/42 \pm 5/06$	$< 0/001$

جدول شماره ۳: مقایسه فراوانی، مدت و شدت حملات سردرد، ۴ و ۸ هفته پس از شروع درمان در دو گروه پروپرانولول + سیناریزین و پروپرانولول + دارونما

پایخ درمانی	گروه پروپرانولول + سیناریزین	گروه پروپرانولول + دارونما	سطح معنی داری
میانگین فراوانی حملات در ماه اول	$7/35 \pm 6/32$	$6/28 \pm 6/51$	$0/423$
میانگین فراوانی حملات در ماه دوم	$3/68 \pm 2/70$	$3/42 \pm 5/06$	$0/076$
میانگین مدت حملات در ماه اول	$2/50 \pm 1/90$	$1/91 \pm 1/71$	$0/125$
میانگین مدت حملات در ماه دوم	$1/55 \pm 2/03$	$1/16 \pm 2/27$	$0/399$
میانگین شدت حملات در ماه اول	$5/26 \pm 1/85$	$4/27 \pm 1/44$	$0/253$
میانگین شدت حملات در ماه دوم	$3/80 \pm 2/06$	$3/41 \pm 2/59$	$0/422$

بحث

نتایج این مطالعه نشان می دهد مصرف ترکیب دارویی پروپرانولول و سیناریزین در مقایسه با پروپرانولول به تنهایی، تاثیر مضاعفی بر کاهش حملات سردرد میگرنی در کودکان ۱۴-۶ ساله ندارد. این نتیجه از این جهت قابل توجه است که با توجه به محدودیت های تاثیر داروهای موجود بر پیشگیری از سردردهای میگرنی در کودکان، نمی توان انتظار بیش تری از ترکیب دو داروی پروپرانولول و سیناریزین برای کنترل این سردردها در کودکان داشت. علی رغم این که تاکنون مطالعات متعددی در زمینه کنترل سردردهای میگرنی در کودکان انجام شده است، ولی مطالعات انجام شده شواهد کافی در مورد تصمیم به انجام درمان پیشگیری کننده تک دارویی و یا ترکیبی و همچنین داروی انتخابی را در اختیار قرار نمی دهند. بر اساس یک مطالعه مرور سیستماتیک که در آن ۳۱ پژوهش مرتبط با میگرن در کودکان مورد بررسی قرار گرفتند، تاثیر بسیاری از داروهای مورد استفاده در کنترل سردرد میگرنی در کودکان از جمله پروپرانولول و فلوناریزین نشان داده شده است ولی مطالعات مذکور شواهد کافی را در

در جدول شماره ۲، تاثیر مداخلات درمانی شامل ترکیب دارویی پروپرانولول به علاوه سیناریزین و پروپرانولول به علاوه دارونما در فاصله زمانی یک و ۲ ماه پس از شروع درمان در هر گروه بطور مجزا بیان شده است. براساس یافته های مطالعه در هر دو گروه مداخله و کنترل، فراوانی، مدت و شدت سردردهای میگرنی در فاصله یک ماه و ۲ ماه پس از شروع درمان به میزان قابل ملاحظه ای کاهش یافته است. متوسط فراوانی حملات سردرد در ماه در گروه دریافت کننده سیناریزین در ابتدای مطالعه تعداد ۱۵ حمله و در ماه دوم درمان ۴ حمله بود و فراوانی این حملات در ماه در گروه دریافت کننده دارونما در ابتدای مطالعه به طور متوسط تعداد ۱۱ حمله و در ماه دوم درمان ۳ حمله بود (حدود ۷۳ درصد کاهش در هر دو گروه) ($P < 0/001$). همچنین مدت حملات سردرد در گروه دریافت کننده سیناریزین، قبل از شروع درمان به طور متوسط ۳/۵ ساعت و در ماه دوم درمان ۱/۶ ساعت و در گروه دریافت کننده دارونما در ابتدای مطالعه به طور متوسط ۴ ساعت و در ماه دوم درمان ۱/۲ ساعت بود (حدود ۶۰ درصد کاهش) ($P < 0/001$). شدت حملات سردرد براساس معیار آنالوگ دیداری در ابتدای مطالعه در گروه های دریافت کننده سیناریزین و دارونما به ترتیب ۷/۴ و ۷/۳ بود که این شدت در ماه دوم مطالعه به ترتیب به ۳/۶ و ۳/۸ کاهش یافت (حدود ۵۰ درصد کاهش) ($P < 0/001$).

در جدول شماره ۳، تاثیر مداخلات درمانی در دو گروه بر اساس فراوانی، شدت و مدت حملات در یک و ۲ ماه پس از شروع درمان، در میان دو گروه مورد مقایسه قرار گرفته اند. یافته های مطالعه نشان می دهند تفاوت معنی داری بین میانگین فراوانی، شدت و مدت حملات بین دو گروه پروپرانولول به علاوه سیناریزین و پروپرانولول به علاوه دارونما در فاصله زمانی یک و دو ماه پس از درمان وجود ندارد ($P > 0/12$).

مورد بسیاری از داروها نشان نداده و پیشنهاد شده است مطالعات بیش تری در این زمینه صورت پذیرد (۲۲). مطالعات کارآزمایی تصادفی و کنترل شده در مورد داروهای پیشگیری کننده از میگرن در کودکان و نوجوانان در ایران محدود بوده و در مواردی بدون کورسازی انجام شده اند. از جمله کارآزمایی های بالینی انجام شده در کشور در مورد پیشگیری از سردردهای میگرنی در کودکان می توان به مقایسه تاثیر توپیرامات و پروپرانولول در کودکان توسط تنکابنی و همکاران اشاره نمود. نتایج این مطالعه نشان داد تفاوت معنی داری بین تاثیر این دو دارو بر فراوانی، شدت و مدت حملات میگرنی در کودکان مبتلا به میگرن وجود ندارد (۲۱).

در طی سال های اخیر استفاده از داروهای بلاک کننده کلسیم در پیشگیری از سردردهای میگرنی توجه محققین را به خود جلب نموده است. مطالعات صورت گرفته عمدتاً بر روی فلوناریزین انجام شده اند (۲۲). یکی از اولین مطالعات صورت گرفته در این خصوص، مطالعه Visudtibhan و همکاران بود که تاثیر فلوناریزین بر پیشگیری از سردردهای میگرنی در ۲۱ کودک ۷-۱۵ ساله مبتلا به میگرن را بررسی نمود و نتیجه گرفت فلوناریزین بر کاهش سردردهای میگرنی تاثیر مثبتی دارد. در این مطالعه از گروه کنترل استفاده نشده بود (۲۸). در ایران تاکنون چند مطالعه در خصوص تاثیر سیناریزین بر کنترل سردردهای میگرنی در کودکان انجام شده است از جمله مقایسه تاثیر سیناریزین و توپیرامات توسط اشرفی و همکاران در یک کارآزمایی بالینی تصادفی شده در کودکان ۴-۱۵ ساله مبتلا به میگرن که نتایج آن نشان داد در گروهی که سیناریزین دریافت کرده بودند، شدت سردردهای میگرنی به میزان قابل توجهی کم تر از گروه دریافت کننده توپیرامات بود، ولی تفاوت مذکور از نظر آماری معنی دار نبود (۲۹). همچنین در مطالعه مشابهی توسط اشرفی و همکاران، کارایی سیناریزین در پیشگیری از سردردهای میگرنی در دو گروه ۳۴ نفره از کودکان ۵-۱۷ ساله مبتلا به

میگرن با دارونما مورد مقایسه قرار گرفت. در این کارآزمایی بالینی تصادفی شده دو سو کور، مصرف داروی سیناریزین موجب کاهش معنی داری در فراوانی و شدت سردردهای میگرنی در کودکان شرکت کننده در مطالعه شد. براساس نتایج این مطالعه، تاثیر سیناریزین بر کاهش سردردهای میگرنی بیش تر از دارونما بود (۳۰). همچنین در یک کارآزمایی تصادفی باز توسط تقاء و همکاران تاثیر دو داروی سیناریزین و پروپرانولول در دو گروه از کودکان ۶-۱۷ ساله مورد مقایسه قرار گرفت که تفاوت معنی داری وجود نداشت (۳۱). یکی از مشکلات کارآزمایی های بالینی برای کنترل سردرد بهخصوص در کودکان اثر دارونما (Placebo effect) است، ولی با توجه به این که در مطالعه حاضر، دارونما به همراه یک داروی دیگر داده شده و نه به تنهایی، بعید است بتوان کاهش سردرد در گروه کنترل را تنها به دارونما نسبت داد. از جمله مهم ترین مطالعاتی که تاکنون در مورد پیشگیری از سردردهای میگرنی در کودکان انجام شده است، یک کارآزمایی بالینی تصادفی شده دوسوکور و کنترل شده با دارونما بنام The Childhood and Adolescent Migraine Prevention (CHAMP) است. در این مطالعه کاهش فراوانی سردردهای میگرنی ناشی از مصرف دارونما بیش از دو داروی دیگر (توپیرامات و آمی تریپتیلین) بود ولی در مجموع تفاوت معنی داری بین سه گروه مشاهده نشد. نتایج این مطالعه تاثیر تلقینی ناشی از مصرف دارونما بر کاهش سردردهای میگرنی در کودکان را مورد توجه قرار داد (۱۸). تفاوت مطالعه حاضر با مطالعه CHAMP در این است که در مطالعه مورد اشاره، گروه کنترل فقط دارونما دریافت کردند، در حالی که در مطالعه فعلی ترکیبی از دارونما و پروپرانولول داده شده است. در مطالعه حاضر مقایسه مشخصات پایه بین دو گروه مداخله و کنترل نشان می دهد تفاوت معنی داری بین مشخصات دموگرافیک دو گروه شامل جنسیت و میانگین سنی وجود ندارد. در مورد مشخصات سردرد، تنها در مورد وجود یا عدم وجود اورا تفاوت

بین دو گروه معنی دار بود که با توجه به تخصیص تصادفی بیماران به دو گروه، این موضوع قابل اغماض است (۳۳).

میانگین سنی شرکت کنندگان در این مطالعه حدود ۱۰ سال است و محدوده سنی ۶-۱۴ سال می باشد. در مطالعات مشابه نیز از محدوده سنی نسبتاً مشابهی استفاده شده است. با در نظر گرفتن این موضوع که شیوع میگرن در کودکان کوچک تر از ۶ سال ناچیز بوده و اغلب تظاهرات آتیپیکال دارند و امکان ثبت مدت و شدت حملات نیز مشکل تر است، به نظر می رسد انتخاب محدوده سنی ۶-۱۴ سال مناسب باشد. مقایسه گروه های مداخله و کنترل قبل و بعد از درمان نشان می دهد، فراوانی سردردها در هر دو گروه در طی ماه اول درمان در مقایسه با زمان شروع مطالعه به میزان قابل توجهی کاهش یافته است. علاوه بر پیامد اولیه (فراوانی سردردها)، کاهش مشابهی در پیامدهای ثانویه (مدت و شدت سردردها) نیز مشاهده می شود. این یافته ها مشابه سایر مطالعات انجام شده در ایران بوده و نشانگر آن است که استفاده از روش های کنترل سردردهای میگرنی با دارو، تاثیر متوسط (کاهش حدود ۵۰-۴۰ درصدی) بر فراوانی و کاهش کمتری بر مدت و شدت سردردها دارد.

مهم ترین محدودیت های مطالعه حاضر عدم تکمیل یا تکمیل ناقص اطلاعات توسط والدین و عدم مراجعه به موقع به کلینیک جهت پیگیری بوده است. این موضوع سبب شد که در چند نوبت پیگیری تلفنی انجام شود و از والدین تقاضا شد که فرم را به صورت کامل

تکمیل نموده و در اختیار مجریان طرح قرار دهند. از محدودیت های دیگر مطالعه عدم همکاری تعداد محدودی از بیماران بود که حاضر به مصرف منظم دارو نبوده و یا دارو را به طور کامل قطع نمودند که در مجموع ۱۳ درصد از بیماران از مطالعه کنار گذاشته شدند. بدیهی است که بیماران مراجعه کننده به درمانگاه امام رضا (ع) پوشش دهنده کلیه کودکان مبتلا به میگرن در شیراز نیستند، ولی با توجه به این که این مرکز یک کلینیک مرجع محسوب می شود، نمونه مورد بررسی تاحدود زیادی می تواند نماینده کودکان مبتلا به میگرن در شیراز باشد. مطالعه حاضر را از این نظر می توان منحصر به فرد دانست که در هیچ مطالعه مشابهی ترکیب دارویی پروپرانولول و سیناریزین با پروپرانولول به تنهایی مورد مقایسه قرار نگرفته است. مطالعات مشابه انجام شده در کشور نشان داده اند اثر دو داروی پروپرانولول و سیناریزین به صورت مستقل در کاهش سردردهای میگرنی در کودکان تفاوت چندانی ندارد. مطالعه حاضر نشان می دهد اضافه نمودن داروی سیناریزین به پروپرانولول تاثیر مضاعفی بر کاهش حملات میگرنی در کودکان ندارد.

سپاسگزاری

این طرح پژوهشی حاصل پایان نامه جهت اخذ دکترای تخصصی کودکان با کد ۱۴۰۶۸ بوده است. بدینوسیله از معاونت پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی شیراز که در تصویب و تامین هزینه اجرای این پایان نامه مساعدت نمودند تشکر و قدردانی می گردد.

References

- Kacperski J, Kabbouche MA, O'Brien HL, Weberding JL. The optimal management of headaches in children and adolescents. Ther Adv Neurol Disord 2016; 9(1): 53-68.
- Weatherall MW. The diagnosis and treatment of chronic migraine. Ther Adv Chronic Dis 2015; 6(3): 115-123.
- Hershey AD. Current approaches to the diagnosis and management of paediatric migraine. Lancet Neurol 2010; 9(2): 190-204.
- Brenner M, Lewis D. The Treatment of Migraine Headaches in Children and Adolescents. J Pediatr Pharmacol Ther 2008; 13(1): 17-24.

5. Teleanu RL. Treatment of Pediatric Migraine: a Review. *Maedica (Buchar)* 2016; 11(2): 136-143.
6. Winner P. Pediatric headache. *Curr Opin Neurol* 2008; 21(3): 316-322.
7. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS). The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition (beta version). *Cephalalgia* 2013; 33(9): 629-808.
8. Sakulchit T, Meckler GD, Goldman RD. Topiramate for pediatric migraine prevention. *Can Fam Physician* 2017; 63(7): 529-531.
9. Goadsby PJ, Holland PR, Martins-Oliveira M, Hoffmann J, Schankin C, Akerman S. Pathophysiology of Migraine: A Disorder of Sensory Processing. *Physiol Rev* 2017; 97(2): 553-622.
10. Puledda F, Messina R, Goadsby PJ. An update on migraine: current understanding and future directions. *J Neurol* 2017; 264(9): 2031-2039.
11. Goadsby PJ, Charbit AR, Andreou AP, Akerman S, Holland PR. Neurobiology of migraine. *Neuroscience* 2009; 161(2): 327-341.
12. Kagan R, Kainz V, Burstein R, Nosedá R. Hypothalamic and basal ganglia projections to the posterior thalamus: Possible role in modulation of migraine headache and photophobia. *Neuroscience* 2013; 248: 359-368.
13. Denuelle M, Fabre N, Payoux P, Chollet F, Geraud G. Hypothalamic activation in spontaneous migraine attacks. *Headache* 2007; 47(10): 1418-1426.
14. Nosedá R, Jakubowski M, Kainz V, Borsook D, Burstein R. Cortical projections of functionally identified thalamic trigeminovascular neurons: implications for migraine headache and its associated symptoms. *J Neurosci* 2011; 31(40): 14204-1417.
15. Serdaroglu G, Erhan E, Tekgul H, Oksel F, Erermis S, Uyar M, et al. Sodium valproate prophylaxis in childhood migraine. *Headache* 2002; 42(8): 819-822.
16. Winner P, Pearlman EM, Linder SL, Jordan DM, Fisher AC, Hulihan J. Topiramate for migraine prevention in children: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Headache* 2005; 45(10): 1304-1312.
17. Ali SS, Bragin I, Rende E, Mejico L, Werner KE. Further Evidence that Onabotulinum Toxin is a Viable Treatment Option for Pediatric Chronic Migraine Patients. *Cureus* 2019; 11(3): e4343.
18. Powers SW, Coffey CS, Chamberlin LA, Ecklund DJ, Klingner EA, Yankey JW, Korbee LL, Porter LL, Hershey AD. Trial of Amitriptyline, Topiramate, and Placebo for Pediatric Migraine. *N Engl J Med* 2017; 376(2): 115-124.
19. Miller GS. Efficacy and safety of levetiracetam in pediatric migraine. *Headache* 2004; 44(3): 238-243.
20. Talebian A, Soltani B, Banafshe HR, Moosavi GA, Talebian M, Soltani S. Prophylactic effect of riboflavin on pediatric migraine: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Electron Physician* 2018; 10(2): 6279-6285.
21. Tonekaboni SH, Ghazavi A, Fayyazi A, Khajeh A, Taghdiri MM, , Abdollah Gorji F, et al. Prophylaxis of Childhood Migraine: Topiramate Versus Propranolol. *Iran J Child Neurol* 2013; 7(1): 9-14 (Persian).
22. Victor S, Ryan SW. Drugs for preventing migraine headaches in children. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; 2014(7): CD002761.

23. Hickman C, Lewis KS, Little R, Rastogi RG, Yonker M. Prevention for Pediatric and Adolescent Migraine. *Headache* 2015; 55(10): 1371-1381.
24. Estemalik E, Tepper S. Preventive treatment in migraine and the new US guidelines. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2013; 9: 709-720.
25. Hung RM, MacGregor DL. Management of pediatric migraine: Current concepts and controversies. *Indian J Pediatr* 2008; 75(11): 1139-1148.
26. Goadsby PJ, Sprenger T. Current practice and future directions in the prevention and acute management of migraine. *Lancet Neurol* 2010; 9(3): 285-298.
27. Diener HC, Charles A, Goadsby PJ, Holle D. New therapeutic approaches for the prevention and treatment of migraine. *Lancet Neurol* 2015; 14(10): 1010-1022.
28. Visudtibhan A, Lusawat A, Chiemchanya S, Visudhiphan P. Flunarizine for prophylactic treatment of childhood migraine. *J Med Assoc Thai* 2004; 87(12): 1466-1470.
29. Ashrafi MR, Najafi Z, Shafiei M, Heidari K, Togha M. Cinnarizine versus Topiramate in Prophylaxis of Migraines among Children and Adolescents: A Randomized, Double-Blind Clinical Trial. *Iran J Child Neurol* 2014; 8(4): 18-27 (Persian).
30. Ashrafi MR, Salehi S, Malamiri RA, Heidari M, Hosseini SA, Samiei M, Tavasoli AR, Togha M. Efficacy and safety of cinnarizine in the prophylaxis of migraine in children: a double-blind placebo-controlled randomized trial. *Pediatr Neurol* 2014; 51(4):503-508.
31. Togha M, Malamiri RA, Rashidi Ranjbar N, Asa S, Mahvelati F, Ashrafi MR. Efficacy and safety of cinnarizine in the prophylaxis of migraine headaches in children: an open, randomized comparative trial with propranolol. *Acta Neurol Belg* 2012; 112(1): 51-55.
32. Haefeli M, Elfering A. Pain assessment. *Eur Spine J* 2006; 15(Suppl 1): S17-S24.
33. Charan A, Saxena D. Suggested Statistical Reporting Guidelines for Clinical Trials Data. *Indian J Psychol Med* 2012; 34(1): 25-29.