ORIGINAL ARTICLE

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

Pegah Katibeh[1],
Rozita Bakhshizadeh Shirazi[2],
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 baeline (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)

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2025-07-20]

پژوهشی

مجله دانشگاه علوم پزشکی مازندران
دوره سی ام شماره ۱۹۲ دی سال ۱۳۹۹ (۵۳-۴۴)

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

پگاه کتیبه[1]
رزیتا بخشی زاده شیرازی[2]
رامین شیرالی[3و4]

چکیده

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

مواد و روش‌ها: در این پژوهش کارآزمایی 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 بعلاوه سیناریزین) و کنترل (پروپرانولول بعلاوه دارونما) اختصاص یافتند. فراوانی، مدت و شدت حملات سردرد در طی ۲ ماه متوالی ثبت شدند. داده‌ها با تست تی زوجی و تی مستقل آنالیز شد.

یافته‌ها: میانگین سنی شرکت‌کنندگان در مطالعه ۲/۶ ± ۱۰ 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<۰/۰۰۱). متوسط فراوانی، مدت و شدت حملات سردرد در ماه اول و دوم درمان بین دو گروه تفاوت معنی‌داری نداشت (P>۰/۱۲).

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 کارآزمایی بالینی : IRCT۲۰۱۸۰۷۲۴۰۴۰۵۷۶N۱

واژه های کلیدی: میگرن، پیشگیری، سیناریزین، پروپرانولول

مقدمه

سردرد یک شکایت شایع در کودکان و شایع‌ترین علت ارجاع به کلینیک نورولوژی است(۱). تخمین زده می‌شود که ۲۵ درصد از کودکان دچار سردرد می‌شوند و میگرن شایع‌ترین علت سردرد عودکننده در کودکان

مولف مسئول: رامین شیرالی- شیراز: دانشگاه علوم پزشکی شیراز، دانشکده پزشکی E-mail: shiralyr@sums.ac.ir
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

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2025-07-20]

است، به‌طوری 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 می‌یابد. میانگین سن شروع میگرن در کودکان پسر ۷/۲ سال و در کودکان دختر ۱۰/۹ سال می‌باشد. 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 یافته‌ها، تئوری تغییرات عروقی جای خود را به تئوری شبکه‌های نورونی غیرطبیعی داده است، به گونه‌ای که تصور می‌شود میگرن حاصل اختلالات پیچیده شبکه‌های عصبی در سطوح مختلف سیستم عصبی مرکزی و محیطی می‌باشد(۱۴-۹). استفاده روزانه از داروهای پیشگیری از میگرن در ۳۰-۲۰ درصد موارد و عمدتا" در کودکانی که سردردهایشان از فراوانی (حداقل ۳ حمله درماه) و شدت کافی برخوردار بوده و بیماری بر عملکرد و فعالیت‌های روزانه فرد تاثیر منفی گذاشته باشد، توصیه می‌گردد. تاکنون داروهای مختلفی جهت پیشگیری از سردردهای میگرنی درکودکان پیشنهاد شده‌اند که از جمله آن‌ها بتابلاکرها، آنتی‌هیستامین‌ها، داروهای ضد افسردگی سه حلقه ای، داروهای ضدصرع و بلاک‌کننده‌های کانال کلسیم، ریبوفلاوین و توکسین اونابوتولینوم می‌باشند(۲۱-۱۵). تاثیر داروهای پیشگیری‌کننده از سردردهای میگرنی در کودکان در مطالعات مختلفی مورد بررسی قرار گرفته‌اند، ولی درخصوص دارو یا ترکیب دارویی مناسب اتفاق نظر وجود ندارد. به علاوه مطالعات تصادفی شده و دوسوکور در این زمینه محدود می‌باشند(۲۷-۲۲). در طی سال‌های اخیر استفاده از داروهای بلاک‌کننده کانال کلسیم به تنهایی یا به‌صورت ترکیب با یک داروی رایج جهت کنترل و پیشگیری از حملات میگرن در کودکان مورد استفاده قرار گرفته‌اند(۳۱-۲۸). علی‌رغم این‌که 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 پیشگیری‌کننده تک دارویی و یا ترکیبی و همچنین داروی انتخابی را در اختیار قرار نمی‌دهند. 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 دوسوکور کنترل شده با پلاسبو(دارونما) می‌باشد. جامعه مورد مطالعه شامل کودکان ۶ تا ۱۴ ساله مبتلا به میگرن مراجعه‌کننده به کلینیک بیماری‌های مغز و اعصاب کودکان واقع در درمانگاه امام رضا(ع) وابسته به دانشگاه علوم پزشکی شیراز در سال ۱۳۹۷ می‌باشند. حجم نمونه با درنظر 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 مراجعه‌کننده به درمانگاه نورولوژی کودکان در محدوده سنی ۱۴-۶ سال بودند که حداقل ۴ بار در ماه دچار حمله سردرد می‌شدند. بیماران دارای سایر انواع سردرد، علائم نورولوژیک کانونی، وجود یافته‌های رادیولوژیک غیر طبیعی در تصویربرداری از مغز، وجود بیماری‌های سیستمیک زمینه‌ای و وجود حساسیت دارویی از مطالعه خارج شدند. از فرم جمع‌آوری 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

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2025-07-20]

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 استانداردی 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 ۳-۱، سردرد متوسط اعداد ۶-۴ و سردرد شدید اعداد ۱۰-۷ 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) بی اطلاع 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. بر اساس 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، مجددا 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 انحراف‌معیار 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.

یافته ها

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

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2025-07-20]

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 به‌عمل 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 به‌طور منظم مصرف نمودند در دو گروه ۴۵ نفره شامل گروه ترکیب دارویی پروپرانولول بعلاوه سیناریزین وگروه پروپرانولول به‌علاوه دارونما مورد بررسی قرار گرفتند.

در جدول شماره ۱ اطلاعات دموگرافیک و مشخصات سردرد میگرنی در کودکان شرکت‌کننده در مطالعه شرح داده شده است. میانگین سنی شرکت‌کنندگان در مطالعه حدود ۱۰ سال با انحراف‌معیار ۲/۶۳ سال می‌باشد. بین میانگین سنی دو گروه تفاوت معنی‌داری وجود نداشت (P=۰/۴۴۹). همچنین ۶۱ درصد از بیماران پسر و ۳۹ درصد دختر بودند و بین دو گروه از نظر جنسیت نیز تفاوت معنی‌داری مشاهده نمی‌شود (P=۰/۱۲۴). بر اساس یافته‌های مطالعه، حدود ۷۰ درصد از بیماران شرکت‌کننده 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=۰/۰۳۵). میانگین مدت ابتلا به سردرد میگرنی در کودکان تحت مطالعه حدود یک سال و نیم (۱۸/۴ ماه) می‌باشد. میانگین فراوانی حملات سردرد در گروه سیناریزین ۱۴/۷ حمله و در گروه کنترل ۱۱ حمله در ماه بوده است (P=۰/۰۸۸). همچنین میانگین مدت حملات سردرد در گروه دارونما حدود ۴ ساعت و کمی بیش از گروه سیناریزین(۳/۵ ساعت) گزارش شده است (P=۰/۰۷۴). 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=۰/۱۹۸). بنابراین تفاوت معنی‌داری در پیامدهای مورد بررسی در بین دو گروه در ابتدای مطالعه وجود نداشته است. بیش از ۷۰ درصد از شرکت‌کنندگان در مطالعه دارای سابقه فامیلی مثبت میگرن در فامیل درجه یک می‌باشند، 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 ابتلاء به سردرد میگرنی(ماه)		۱۸/۳۵ ± ۱۶/۸۴	۱۸/۹۵ ± ۱۶/۳۹	۱۷/۷۵ ± ۱۷/۴۵	۰/۷۳۷
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	دارد	۶۶ (۷۳/۳)	۳۷ (۸۲/۲)	۲۹ (۶۴/۴)	
	ندارد	۲۴ (۲۶/۷)	۸ (۱۷/۸)	۱۶ (۳۵/۶)	۰/۰۹۴
سابقه فامیلی در پدر		۲۷ (۳۰/۰)	۱۶ (۳۵/۶)	۱۱ (۲۴/۴)	
سابقه فامیلی در مادر		۵۴ (۶۰/۰)	۳۰ (۶۶/۷)	۲۴ (۵۳/۳)	
سابقه فامیلی در خواهر		۵ (۵/۶)	۴ (۸/۹)	۱ (۲/۲)	
سابقه فامیلی در برادر		۴ (۴/۴)	۳ (۶/۷)	۱ (۲/۲)	

* شدت سردرد براساس معیار آنالوگ دیداری از صفر تا ۱۰

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2025-07-20]

در جدول شماره ۲، تاثیر مداخلات درمانی شامل ترکیب دارویی پروپرانولول به‌علاوه سیناریزین و پروپرانولول به‌علاوه دارونما در فاصله زمانی یک و ۲ ماه پس از شروع درمان در هر گروه بطور مجزا بیان شده است. براساس یافته‌های 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 ملاحظه‌ای کاهش یافته است. متوسط فراوانی حملات سردرد در ماه در گروه دریافت‌کننده سیناریزین در ابتدای مطالعه تعداد ۱۵ حمله و و در ماه دوم درمان ۴ حمله بود و فراوانی این حملات در ماه در گروه دریافت‌کننده 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<۰/۰۰۱). همچنین مدت حملات سردرد در گروه دریافت‌کننده سیناریزین، قبل ازشروع درمان به‌طور متوسط ۳/۵ ساعت و در ماه دوم درمان ۱/۶ ساعت و در گروه دریافت‌کننده دارونما در ابتدای مطالعه به‌طور متوسط ۴ ساعت و در ماه دوم درمان ۱/۲ ساعت بود (حدود ۶۰ درصد کاهش) (P<۰/۰۰۱). شدت حملات سردرد براساس معیار آنالوگ دیداری در ابتدای مطالعه در گروه‌های دریافت‌کننده سیناریزین و دارونما به‌ترتیب ۷/۴ و ۷/۳ بود که این شدت در ماه دوم مطالعه به‌ترتیب به ۳/۶ و ۳/۸ کاهش یافت (حدود ۵۰ درصد کاهش) (P<۰/۰۰۱).

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 گرفته‌اند. یافته‌های مطالعه نشان می‌دهند تفاوت معنی‌داری بین میانگین فراوانی، شدت و مدت حملات بین دو گروه پروپرانولول به‌علاوه سیناریزین و پروپرانولول به‌علاوه دارونما در فاصله زمانی یک و دو ماه پس از درمان وجود ندارد (P>۰/۱۲).

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

گروه	فروانی حملات قبل از شروع درمان (انحراف معیار±میانگین)	فروانی حملات در ماه اول (انحراف معیار±میانگین)	فروانی حملات در ماه دوم (انحراف معیار±میانگین)	سطح معنی داری
پروپرانولول + سیناریزین	۱۴/۶۸ ± ۱۰/۸۰	۷/۳۵ ± ۶/۳۲	۳/۶۸ ± ۳/۷۰	< ۰/۰۰۱
پروپرانولول + دارونما	۱۱/۰۴ ± ۸/۸۲	۶/۲۸ ± ۶/۵۱	۳/۴۲ ± ۵/۰۶	< ۰/۰۰۱

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

پاسخ درمانی	گروه پروپرانولول + سیناریزین	گروه پروپرانولول + دارونما	سطح معنی داری
میانگین فراوانی حملات در ماه اول	۷/۳۵ ± ۶/۳۲	۶/۲۸ ± ۶/۵۱	۰/۴۳۳
میانگین فراوانی حملات در ماه دوم	۳/۶۸ ± ۳/۷۰	۳/۴۲ ± ۵/۰۶	۰/۷۷۶
میانگین مدت حملات در ماه اول	۲/۵۰ ± ۱/۹۰	۱/۹۱ ± ۱/۷۱	۰/۱۲۵
میانگین مدت حملات در ماه دوم	۱/۵۵ ± ۲/۰۳	۱/۱۶ ± ۲/۲۷	۰/۳۹۹
میانگین شدت حملات در ماه اول	۵/۲۶ ± ۱/۸۵	۴/۴۷ ± ۱/۴۴	۰/۲۵۳
میانگین شدت حملات در ماه دوم	۳/۸۰ ± ۲/۰۶	۳/۴۱ ± ۲/۵۹	۰/۴۳۲

بحث

نتایج این مطالعه نشان می‌دهد 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 محدودیت‌های تاثیر داروهای موجود بر پیشگیری از سردرهای میگرنی در کودکان، نمی‌توان انتظار بیش‌تری از ترکیب دو داروی پروپرانولول و سیناریزین برای کنترل این سردردها در کودکان داشت. علی‌رغم این‌که 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 پیشگیری‌کننده تک دارویی و یا ترکیبی و همچنین داروی انتخابی را در اختیار قرار نمی‌دهند. 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 فلونازیزین نشان داده شده است ولی مطالعات مذکور شواهد کافی را در

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2025-07-20]

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

در طی سال‌های اخیر استفاده از داروهای بلاک‌کننده کلسیم در پیشگیری از سردردهای میگرنی توجه محققین را به خود جلب نموده است. مطالعات صورت گرفته عمدتا" بر روی فلوناریزین انجام شده‌اند(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 ۱۵-۷ 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 ۱۵-۴ ساله مبتلا به میگرن که نتایج آن نشان داد در گروهی که سیناریزین دریافت کرده بودند، شدت سردردهای میگرنی به میزان قابل توجهی کم‌تر از گروه دریافت کننده توپیرامات بود، ولی تفاوت مذکور از نظر آماری معنی‌دارنبود(۲۹). همچنین در مطالعه مشابهی توسط اشرفی و همکاران، کارایی سیناریزین در پیشگیری از سردردهای میگرنی در دو گروه ۳۴ نفره از کودکان ۱۷-۵ ساله مبتلا به میگرن با دارونما مورد مقایسه قرار گرفت. در این کارآزمایی بالینی تصادفی شده دو سو کور، مصرف داروی سیناریزین موجب کاهش معنی‌داری در فراوانی و شدت سردردهای میگرنی در کودکان شرکت کننده در مطالعه شد. براساس نتایج این مطالعه، تاثیر سیناریزین بر کاهش سردردهای میگرنی بیش‌تر 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 ۱۷-۶ ساله مورد مقایسه قرار گرفت که تفاوت معنی‌داری وجود نداشت(۳۱). یکی از مشکلات کارآزمایی‌های بالینی برای کنترل سردرد بهخصوص در کودکان اثر دارونما (Placebo effect) است، ولی با توجه به این‌که در مطالعه حاضر، دارونما بهمراه 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 مهم‌ترین مطالعاتی که تاکنون درمورد 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 آمی‌تریپتیلین) بود ولی درمجموع تفاوت معنی‌داری 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 حالی‌که 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 معنی‌داری 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

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2025-07-20]

بین دو گروه معنی‌دار بودکه با توجه به تخصیص تصادفی بیماران به دو گروه، این موضوع قابل اغماض است(۳۳).

میانگین سنی شرکت‌کنندگان در این مطالعه حدود ۱۰ سال است و محدوده سنی ۱۴-۶ سال می‌باشد. در مطالعات مشابه نیز از محدوده سنی نسبتا مشابهی استفاده شده است. با در نظر گرفتن این موضوع که شیوع میگرن در کودکان کوچک‌تر از ۶ سال ناچیز بوده و اغلب تظاهرات آتیپیکال دارند و امکان ثبت مدت و شدت حملات نیز مشکل‌تر است، به‌نظر می‌رسد انتخاب محدوده سنی ۱۴-۶ سال مناسب باشد. مقایسه گروه‌های مداخله و کنترل قبل و بعد از درمان نشان می‌دهد، 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 می‌شود. این یافته ها مشابه سایر مطالعات انجام شده در ایران بوده و نشانگر آن است که استفاده از روش‌های کنترل سردردهای میگرنی با دارو، تاثیر متوسط (کاهش حدود ۵۰-۴۰ درصدی) بر فراوانی و کاهش کم‌تری بر مدت و شدت سردردها دارد.

مهم‌ترین محدودیت‌های 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 به‌صورت کامل تکمیل نموده و در اختیار مجریان طرح قرار دهند. از محدودیت‌های دیگر مطالعه عدم همکاری تعداد محدودی از بیماران بود که حاضر به مصرف منظم دارو نبوده و یا دارو را به‌طور کامل قطع نمودند که در مجموع ۱۳ درصد از بیماران از مطالعه کنار گذاشته شدند. بدیهی است که بیماران مراجعه‌کننده به درمانگاه امام رضا(ع) پوشش دهنده کلیه کودکان مبتلا به میگرن در شیراز نیستند، ولی با توجه به این‌که این مرکز یک کلینیک مرجع محسوب می‌شود، نمونه مورد بررسی تاحدود زیادی می‌تواند نماینده کودکان مبتلا به میگرن در شیراز باشد. مطالعه حاضر را از این نظر می‌توان 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 داده‌اند اثر دو داروی پروپرانولول و سیناریزین به‌صورت مستقل درکاهش سردردهای میگرنی درکودکان تفاوت چندانی ندارد. مطالعه حاضر نشان می‌دهد 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

1. 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.
2. Weatherall MW. The diagnosis and treatment of chronic migraine. Ther Adv Chronic Dis 2015; 6(3): 115-123.
3. Hershey AD. Current approaches to the diagnosis and management of paediatric migraine. Lancet Neurol 2010; 9(2): 190-204.
4. Brenner M, Lewis D. The Treatment of Migraine Headaches in Children and Adolescents. J Pediatr Pharmacol Ther 2008; 13(1): 17-24.

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2025-07-20]

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, Noseda 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. Noseda 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, etal. 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.

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2025-07-20]

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.

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2025-07-20]