



Original Article

Comparison of efficacy and safety of levetiracetam, sodium valproate, and nortriptyline in the prevention of migraine headache

Hamid Reza Riasi^{ID1}, Ayob Akbari^{ID2}, Zahra Ahani^{ID3},
Sayed Mohammad Musavi Mirzaee^{ID1}

ABSTRACT

Background and Aims: Headache is the most common reason for referring to a physician. Therapeutic approaches of this condition include the treatment of the acute attacks and prevention of future attacks. In this regard, this study aimed to investigate the effect of three medications, namely levetiracetam, sodium valproate, and nortriptyline on the control of migraine headaches in patients with migraine referred to Birjand Neurology Clinic, Birjand, Iran.

Materials and Methods: This study was conducted based on a quasi-experimental research method. According to the physician, 120 migraine patients were divided into three groups of levetiracetam (a daily dose of 250 mg), sodium valproate (500 mg), and nortriptyline (25 mg) for four weeks. A questionnaire was used to collect the demographic characteristics of the patient. The data were analyzed using SPSS software (version 16) through the chi-square test, paired t-test, and ANOVA.

Results: The patients (n=120) were divided into three groups of 40 cases per group. The mean age of the patients was 33 ± 11 years, and the majority of the cases (53.3%) were female. In total, 46.7% of the cases had severe headache before taking these medications; however, none of them experienced severe headache after taking the medicine. It should be noted that 77.5% of the patients experienced mild headache. The group taking levetiracetam showed the greatest decrease in headache intensity ($P=0.01$).

Conclusion: According to the results, levetiracetam appears to be more effective than the other two medications, especially sodium valproate, in terms of the mitigation of different degrees of headache.

Keywords: Levetiracetam, Migraine, Nortriptyline, Sodium Valproate



Citation: Riasi HR, Akbari A, Ahani Z, Musavi Mirzaee, SM. [Comparison of efficacy and safety of levetiracetam, sodium valproate, and nortriptyline in the prevention of migraine headache]. J Birjand Univ Med Sci. 2020; 27(4): 336-343. [Persian]

DOI <http://doi.org/10.32592/JBirjandUnivMedSci.2020.27.4.102>

Received: June 7, 2020

Accepted: November 14, 2020

¹ Department of Neurology, School of Medicine, Medical Toxicology and Drug Abuse Research Center, Birjand University of Medical Sciences, Birjand, Iran

² Ph.D. Candidate in nursing, Medical Toxicology and Drug Abuse Research Center, Birjand University of Medical Sciences, Birjand, Iran

³ Medical student, Student Research Committee, Birjand University of Medical Sciences, Birjand, Iran

Corresponding author: Department of Neurology, School of Medicine, Medical Toxicology and Drug Abuse Research Center, Birjand University of Medical Sciences, Birjand, Iran

Tel: +985632395000

Fax: +985632048321

Email: mousavim903@bums.ac.ir

مقایسه کارایی و ایمنی سه داروی لوتیراستام، والپروات سدیم و نورتریپتیلین در پیشگیری از سردرد میگرنی

حمیدرضا ریاسی^۱, ایوب اکبری^۲, زهرا آهنی^۳, سید محمد موسوی میرزا^۴

چکیده

زمینه و هدف: سردد شایع ترین علت مراجعه بیماران به پزشک می‌باشد. دو رویکرد درمانی اصلی در میگرن شامل درمان حمله حد و پیشگیری از حملات آینده می‌باشد. در این راستا، مطالعه‌ی حاضر با هدف بررسی تاثیر سه داروی لوتیراستام، والپروات سدیم و نورتریپتیلین در کنترل سردهدای میگرنی در مبتلایان به میگرن در درمانگاه مغز و اعصاب بیргند انجام شد.

روش تحقیق: این مطالعه از نوع نیمه تجربی می‌باشد. ۱۲۰ بیمار مبتلا به میگرن طبق نظر پزشک در یکی از سه گروه مصرف کننده لوتیراستام با دوز روزانه ۵۰۰ میلی‌گرم، والپروات سدیم ۵۰۰ میلی‌گرم و نورتریپتیلین ۲۵ میلی‌گرم به مدت ۴ هفته قرار گرفتند. اطلاعات بیماران از طریق پرسشنامه جمع آوری شد. سپس داده‌ها با نرم افزار SPSS با آزمون‌های آماری کای دو، تی زوجی و آنوا در سطح معنی داری ($P < 0.05$) آنالیز شدند.

یافته‌ها: ۱۲۰ بیمار در سه گروه ۴۰ نفری قرار گرفتند. میانگین سنی افراد 33 ± 11 سال، 53% آن‌ها مؤنث و 46% آن‌ها مذکر بودند. در مجموع 46% بیماران قبل از مصرف این سه دارو شدت سردد آن‌ها شدید بوده که بعد از مصرف داروها هیچ کدام از آنها سردد شدید نداشتند و 77% آن‌ها سردد خفیف داشتند، گروه لوتیراستام بیشترین کاهش در شدت سردد را نشان داده است ($P = 0.01$).

نتیجه‌گیری: به نظر می‌رسد لوتیراستام نسبت به دو داروی دیگر، به ویژه والپروات سدیم در کاهش مقیاس‌های مختلف سردد مؤثرتر عمل می‌کند.

واژه‌های کلیدی: لوتیراستام، میگرن، نورتریپتیلین، والپروات سدیم

مجله علمی دانشگاه علوم پزشکی بیргند. ۱۳۹۹؛ (۴)۳۶۴-۳۳۶.

دريافت: ۱۳۹۹/۰۳/۱۸ پذيرش: ۱۳۹۹/۰۸/۲۴

^۱ گروه داخلی مغز و اعصاب، دانشکده پزشکی، مرکز تحقیقات مسمومیت‌ها و سوء مصرف مواد، دانشگاه علوم پزشکی بیргند، ایران

^۲ دانشجویی دکتری پرستاری، مرکز تحقیقات مسمومیت‌ها و سوء مصرف مواد، دانشگاه علوم پزشکی بیргند، ایران

^۳ دانشجویی پزشکی، کمیته تحقیقات دانشجویی، دانشگاه علوم پزشکی بیргند، بیргند، ایران

نویسنده مسئول: گروه داخلی مغز و اعصاب، دانشکده پزشکی، مرکز تحقیقات مسمومیت‌ها و سوء مصرف مواد، دانشگاه علوم پزشکی بیргند، ایران

آدرس: بیргند- دانشگاه علوم پزشکی بیргند- دانشکده پزشکی- گروه نوروولژی

تلفن: ۰۵۶۳۳۹۵۰۰۰- نامبر: ۰۵۶۳۲۰۴۸۳۲۱ پست الکترونیکی: mousavim903@bums.ac.ir

مقدمه

میگرن مانند سدیم والپروات یا TCAs میتواند کارآیی آن را با مستندات و دقت بیشتری مشخص کند. هدف از مطالعهی حاضر مقایسه اثر بخشی و ایمنی سه داروی لوتیراستام، والپروات سدیم و نورتریپتیلین در پیشگیری از سردردهای میگرنی در استان خراسان جنوبی در سال ۱۳۹۶ میباشد.

روش تحقیق

این مطالعه از نوع نیمه تجربی میباشد که جامعه‌ی آماری بیماران مبتلا به میگرن ۱۸ تا ۶۵ ساله مراجعه کننده به درمانگاه مغز و اعصاب بیمارستان ولیعصر بیرون گردید که بر اساس معیارهای انجمن بین‌المللی سردرد (International Headache Society) افراد مبتلا به سردرد روزانه مزمن ناشی از میگرن شناخته شده‌اند.

معیارهای ورود به مطالعه شامل: تعداد حملات سردرد بیش از ۳ حمله در ماه؛ سن بین ۱۸ تا ۶۵ سال؛ داروهای دیگر برای پیشگیری از میگرن حداقل یک ماه قبل قطع شده باشند؛ عدم وابستگی دارویی به مواد مخدر و یا الکل؛ عدم ابتلا به اختلال عملکرد کلیوی و کبدی شدید؛ اختلالات روانی شدید (اختلال دو قطبی، روان‌گسیختگی، اختلال افسردگی شدید، اختلال وسوس فکری یا عملی، اختلال اضطراب فraigیر، جسمانی کردن یا واکنش جسمانی)؛ اختلالات عصبی، بدخیمی‌ها، اختلال درد و عفونت شدید. معیارهای خروج از مطالعه شامل: زنان مورد مطالعه باردار و یا شیرده نباشند؛ حساسیت به لوتیراستام، نورتریپتیلین، والپروات سدیم یا ترکیبات آن‌ها، عدم مصرف مرتب داروها، ابتلا به عوارض دارویی شدید در طی دوره مطالعه که سبب تغییر رژیم درمانی شود. حجم نمونه با در نظر گرفتن مطالعه‌ی Homam و همکاران (۲۱) در سال ۲۰۱۶ تعداد ۳۲ نفر و با در نظر گرفتن ریزش، ۴۰ نفر در هر گروه محاسبه شد. ابزارهای جمع‌آوری داده‌ها، شامل چک لیست اطلاعات دموگرافیک و ویژگی‌های سردرد و پرسشنامه VAS (visual analog scale) بیماران مراجعه کننده به درمانگاه توسط نوروولژیست، بر اساس معیارهای ابتلا به میگرن انجمن بین‌المللی سردرد انتخاب

سردرد شایع‌ترین علت مراجعه بیماران به پزشک است. دو رویکرد درمانی اصلی در میگرن شامل درمان حمله حاد و پیشگیری از حملات آینده می باشد (۱). درمان‌های دارویی گسترده‌ای برای مدیریت میگرن مورد بررسی قرار گرفته (۲) و پیشرفت‌های قابل توجهی در این زمینه وجود داشته است (۳). با این حال، اجماع عمومی وجود دارد که هنوز درمان‌های بهتر و انعطاف‌پذیرتری در خصوص مدیریت میگرن مورد نیاز است (۴).

سدیم والپروات داروی تأیید شده برای پیشگیری از میگرن است. از عوارض والپروات سدیم میتوان به هپاتوتوكسیسیتی، ایجاد نقایص مادرزادی به خصوص نقص در لوله عصبی، کاهش بهره هوشی و پانکراتیت اشاره کرد (۵).

داروهای پروفیلاکسی در میگرن به شمار می‌روند (۷) و تبدیل به یک رویکرد درمانی استاندارد در پیشگیری از سردرد شده‌اند (۸). چندین متاتالیز، تاثیر TCAs بر درمان پیشگیرانه میگرن را نشان داده‌اند (۹، ۱۰). خواب آلودگی، افزایش وزن، خشکی دهان و تاری دید و به طور کلی اثرات آنتی کولینرژیک از عوارض بارز این داروهاست که باعث می‌شود برخی از بیماران نتوانند آنها را تحمل کنند (۱۱).

یکی از داروهایی که اخیرا برای کنترل بهتر میگرن پیشنهاد شده، لوتیراستام است که شواهد متعددی از کارآیی آن در جلوگیری از حملات میگرن پشتیبانی می‌کنند (۱۲-۱۴). مطالعات نشان داده‌اند که لوتیراستام در پیشگیری از میگرن در افراد مسن (۱۵) و بزرگسال موثر واقع می‌شود (۱۶، ۱۷). همچنین نشان داده شده است که لوتیراستام در پروفیلاکسی میگرن مزمن مقاوم به درمان (۱۸) و در میگرن با اورا (۱۹) نیز مؤثر است. در مورد تاثیر ان در میگرن کودکان گرچه در بیشتر موارد باعت درمان شده و با عوارض کمی همراه بوده است اما با این حال مطالعات بیشتر توصیه شده است (۲۰).

با توجه به مطالب گفته شده و اهمیت بیماری میگرن و از طرفی اثرات نامطلوب آن در زندگی بیماران، مقایسه‌ی اثربخشی داروهای جدید با سایر درمان‌های رایج مورد استفاده در پیشگیری از

تی زوجی، ویلکاکسون، آنالیز واریانس ANOVA، فیشر و کای دو استفاده شد.

ملاحظات اخلاقی:

ابتدا همانگی با مقامات و مسئولین دانشگاه انجام شد. کد اخلاق مطالعه با شماره IR.Bums.REC 313.1396.IR با شماره IRCT 20140519017756NN39 اخذ گردید. از شرکت کنندگان رضایت آگاهانه اخذ شد. به آن‌ها اطمینان داده شد که اطلاعات محترمانه خواهد ماند و هر زمان مایل به ادامه همکاری نبودند، حق خروج از مطالعه را دارند.

یافته‌ها

در این مطالعه ۱۲۰ بیمار در سه گروه (لوتیراستام، نورتریپتیلین، والپروات)، بر اساس نوع دارو تعیین شده چهت سردد میگرنی، شرکت نمودند. به طور کلی، میانگین سنی آن‌ها 33 ± 11 سال بود. افراد مورد مطالعه از لحاظ سن تفاوت آماری معنی‌داری نداشتند ($P=0.36$). $53/3\%$ افراد جامعه مؤنث و $46/7\%$ مذکر بودند که اختلاف آماری معنی‌داری از نظر توزیع جنس در سه گروه مشاهده شد ($P=0.03$). $5/37\%$ افراد تحت مطالعه سابقه خانوادگی میگرن داشتند، سابقه خانوادگی میگرن در سه گروه اختلاف آماری معنی‌داری با یکدیگر نداشتند ($P=0.65$). بین شغل در گروه‌های مختلف نیز اختلاف آماری معنی‌داری وجود نداشت ($P=0.17$). عالیم همراه مصرف هر کدام از داروها در جدول شماره یک بیان شده است و اختلاف آماری معنی‌داری بین سه گروه وجود نداشت ($P=0.19$) (جدول ۱).

در مجموع $46/7\%$ جامعه قبل از مصرف این سه دارو شدت سردد آن‌ها شدید بوده که بعد از مصرف داروها هیچ کدام از افراد سردد شدید نداشته و $77/5\%$ سردد خفیف داشته‌اند، و گروه لوتیراستام کاهش بیشتری در شدت سردد را نشان داده است. آزمون کای دو نشان داد که قبل از مصرف داروها، شدت سردد بین سه گروه تفاوتی آماری معنی‌داری نداشته است ($P=0.38$). در حالی که بعد از مصرف در گروه نورتریپتیلین 32 نفر ($34/4\%$ ، والپروات

شدن ۱- طول مدت حمله سردد $4-72$ ساعت ۲- حداقل دو مورد از چهار مشکل زیر را داشته باشند: (الف) یک طرفه باشد (ب) ضربان دار باشد (ج) از لحاظ شدت متوسط که با فعالیت روزمره و پیاده‌روی تشید شود) همراه با حالت تهوع، استفراغ یا ترس از نور و ترس از صدا باشد. در صورتی که ۵ حمله از حملات سردد خصوصیات فوق را داشته باشد میگرن تشخیص داده می‌شود).

اطلاعات از طریق چکلیست محقق‌ساخته از بیماران مراجعه‌کننده به درمانگاه مغز و اعصاب جمع‌آوری شد و از میان متغیرهای موجود تنها جهت متغیر شدت سردد که دارای سه سطح خفیف، متوسط و شدید می‌باشد از معیار VAS (عدد ۰ تا ۳ سردد خفیف؛ ۴ تا ۷ سردد متوسط؛ و ۸ تا ۱۰ سردد شدید) جهت تعیین سطح استفاده شد.

پس از ویزیت بیمار اگر معیارهای ورود به مطالعه را داشت، بعد از دادن رضایت‌نامه کتبی آگاهانه طبق نظر پزشک در یکی از سه گروه زیر قرار گرفتند:

۱- لوتیراستام: در هفته‌ی اول با دوز 250 میلی‌گرم روزانه شروع شد و با افزایش 250 میلی‌گرمی در هفته، به دوز 1000 میلی‌گرم روزانه افزایش پیدا کرد.

۲- والپروات سدیم: 500 میلی‌گرم والپروات سدیم روزانه تجویز شد، در هفته اول از 250 میلی‌گرم در روز شروع شده و در هفته دوم به 500 میلی‌گرم در روز رسید و تا پایان مدت مطالعه ادامه یافت.

۳- گروه نورتریپتیلین: در تمام طول مطالعه نورتریپتیلین با دوز 25 میلی‌گرم در روز تجویز شد (۲۱).

بیماران بعد از ۴ هفته مورد ارزیابی قرار گرفتند. شدت سردد، مدت سردد، تعداد دفعات بروز سردد، عوارض جانبی در هنگام حمله حاد میگرن توسط بیماران در یادداشت‌های روزانه ثبت شد و در هنگام پیگیری، در پایان هفته‌ی ۴، اطلاعات مربوطه جمع‌آوری شده و در پرسشنامه مخصوصی ثبت شدند. پس از جمع‌آوری اطلاعات مورد نیاز، برای تجزیه و تحلیل داده‌ها بعد از چک نرمالیتی با آزمون کولموگروف-اسمیرنوف با استفاده از نرم‌افزار SPSS نسخه‌ی ۱۶ و با در نظر گرفتن سطح معنی‌داری 0.05 از آزمون‌های

کروسکال والیس استفاده شد. شدت سردرد بر طبق معیار VAS قبل از درمان، در گروه لوتیراستام $2\pm 7/52$ گروه نورتریپتیلین $1/67\pm 6/9$ و گروه والپروات سدیم $7/2\pm 2$ بوده و ارتباط آماری معنی داری بین سه گروه وجود نداشته است ($P=0/32$). پس از درمان میانگین شدت سردرد در گروه لوتیراستام به $1/67\pm 1$ ، گروه نورتریپتیلین به $2/32\pm 1/5$ و گروه والپروات سدیم به $1/33\pm 2/46$ بود. نتایج آزمون ویلکاکسون نشان داد که شدت سردرد در سه گروه بعد از مصرف به طور معناداری کمتر از قبل مصرف می باشد ($P<0/001$). همچنین شدت سردرد با آزمون ویلکاکسون قبل و بعد از مصرف هر دارو کاهش معنی داری داشته که میزان این تغییر در مورد لوتیراستام بیشتر از دو گروه درمانی دیگر بوده است ($P=0/01$) (جدول ۳). در میان سه گروه دارویی، والپروات سدیم بیشترین عوارض را به میزان 15% (۶ مورد) داشته، در گروه نورتریپتیلین (10%) و در گروه لوتیراستام ($7/5\%$) بوده است که اختلاف آماری معنی داری بین آنها وجود نداشته است ($P=0/54$).

سدیم 25 نفر ($26/9\%$) و در گروه لوتیراستام 36 نفر ($38/7\%$) سردرد خفیف را تجربه کرده اند که بین سه گروه اختلاف معنی داری وجود داشته است ($P=0/01$). بعد از مصرف این سه دارو، میانگین مدت زمان سردرد، در گروه لوتیراستام تنها با والپروات سدیم اختلاف آماری معنی داری داشته است ($P<0/001$).

آزمون ANOVA نشان داد که میانگین تعداد دفعات سردرد میگرنی در سه گروه با یکدیگر اختلاف معناداری ندارند ($P>0/05$). در واقع می توان گفت اثر این سه دارو در کاهش تعداد دفعات سردرد میگرنی یکسان بوده و با یکدیگر تفاوت ندارند ($P=0/08$). با استفاده از آزمون آماری تی تست زوجی، در هر سه گروه دارویی اختلاف آماری معنی دار قبل و بعد از مصرف آنها در مدت و دفعات سردرد در افراد شرکت کننده با $P<0/001$ وجود دارد (جدول ۲).

با توجه به اینکه شدت سردرد قبل و بعد از مصرف سه دارو از توزیع نرمال برخوردار نمی باشد ($P=0/01$)، از آزمون

جدول ۱- مقایسه درصد فراوانی علایم همراه در سه گروه مورد مطالعه

علامت همراه	لوتیراستام تعداد(درصد فراوانی)	نورتریپتیلین تعداد(درصد فراوانی)	والپروات سدیم تعداد(درصد فراوانی)	جمع تعداد(درصد فراوانی)	سطح معنی داری
۰/۱۹	۱۱/۰/۲۷/۵	۱۷/۰/۴۲/۵	۱/۰/۲/۵	۲۹/۰/۲۴	
	۱۷/۰/۴۲/۵	۸/۰/۲۰	۱۶/۰/۴۰	۴۱/۰/۲۶/۷	استفراغ
	۵/۰/۱۲/۵	۳/۰/۷/۵	۵/۰/۱۲/۵	۱۳/۰/۳۴	تهوع و استفراغ
	۱/۰/۲/۵	۰/۰	۲/۰/۵	۳/۰/۲/۵	علایم بینایی
	۵/۰/۱۲/۵	۱۲/۰/۳۰	۹/۰/۲۲/۵	۲۶/۰/۲۱/۷	تهوع، استفراغ و علایم بینایی
	۱/۰/۲/۵	۰/۰	۱/۰/۲/۵	۲/۰/۱/۷	بدون علامت همراه

جدول ۲- مقایسه مقیاس های مدت و تعداد دفعات سردرد در هر گروه دارویی با آزمون ویلکاکسون

متغیر	مدخله	قبل از مصرف دارو	بعد از مصرف دارو	t يا df	تغییر مدت و دفعات سردرد	نیتیجه آزمون ویلکاکسون
نورتریپتیلین	مدت سردرد (ساعت) تعداد دفعات سردرد	۱۴±۱۱/۱۵	۱±۰/۸	۴/۸	$13\pm 10/7$	$>0/001$
	مدت سردرد تعداد دفعات سردرد	۷±۴	۱±۱	۱۱/۴	6 ± 3	$>0/001$
	مدت سردرد تعداد دفعات سردرد	۲/۰/۵/۵	۰/۸±۱/۳	۱۱/۶	$1/6\pm 4/2$	$>0/001$
	مدت سردرد تعداد دفعات سردرد	۶±۲	۲±۱	۱۵/۴	4 ± 1	$>0/001$
	مدت سردرد تعداد دفعات سردرد	۳/۷±۷/۲	۱±۱/۷	۱۰/۶	$2/5\pm 5/5$	$>0/001$
	مدت سردرد تعداد دفعات سردرد	۶±۲	۲±۱	۱۷/۸	4 ± 1	$>0/001$
والپروات سدیم	مدت سردرد تعداد دفعات سردرد	۰/۷	$0/001>$			
آزمون کروسکال والیس	مدت سردرد تعداد دفعات سردرد	۰/۲۴	$0/01$			

جدول ۳- مقایسه شدت سردرد بین سه گروه مورد مطالعه با آزمون ویلکاکسون و کروسکال والیس

گروه زمان	قبل از مصرف	بعد از مصرف	نتیجه آزمون ویلکاکسون	تغییر شدت سردرد
لوتیراستام	$2 \pm 7/52$	$1 \pm 1/67$. / .۰۰۱ >	$1 \pm 5/85$
نورتریپتیلین	$1/67 \pm 6/9$	$1/5 \pm 2/32$. / .۰۰۱ >	$0/17 \pm 4/58$
والپروات سدیم	$2 \pm 7/2$	$1/33 \pm 2/46$. / .۰۰۱ >	$0/67 \pm 4/74$
نتیجه آزمون کروسکال والیس	. / .۳۲	. / .۰۱		

بحث

زمان سردرد دست یافتند (۲۴). Brighina Pizza لوتیراستام بر میگرن، به دلیل کاهش معنادار در تعداد دفعات و شدت سردرد میگرنی، در فواصل یک ماهه تا سه ماهه به این نتیجه رسیدند که لوتیراستام جهت پیشگیری از میگرن داروی مناسبی است و به خوبی از طریق خوارکی تحمل می‌شود (۱۹، ۱۵).

Verma و همکاران در مطالعه خود تحت عنوان اثر لوتیراستام در پیشگیری از میگرن، کاهش معنی‌داری در تعداد دفعات (حملات در ماه) و شدت میگرن در گروه دریافت کننده لوتیراستام (۱۰۰۰ میلی گرم در روز) نشان دادند (۱۶).

مطالعه ما مصرف لوتیراستام در مقایسه با والپروات سدیم را در کاهش شدت و مدت زمان سردرد موثرتر دانسته است، در حالی که در مطالعه Sadeghian با عنوان "مقایسه اثرات لوتیراستام و والپروات سدیم در پیشگیری از میگرن"، اگر چه هر دو دارو در کاهش دفعات سردرد بیش از ۵۰٪ مؤثر بودند ولی اختلاف معنی‌دار واضحی بین آن دو وجود نداشت. این تفاوت می‌تواند ناشی از نوع جمعیت، دفعات حمله در هر جامعه، دوز مصرفی هر دارو و مقایسه با گروه پلاسیبو باشد (۱۷).

Linde، Homam و Capuano در مطالعات خود به طور مشابه نتایج این مطالعه مبنی بر کمتر بودن عوارض جانبی لوتیراستام را تأیید نمودند (۲۱، ۲۶، ۲۵).

نتیجه‌گیری

مطالعه ما نشان داد که لوتیراستام نسبت به دو داروی دیگر، به ویژه والپروات سدیم در کاهش شدت و مدت زمان سردرد مأثُرتر عمل می‌کند. با توجه به اینکه نتیجه مطالعه حاضر با سایر پژوهش‌ها

لوتیراستام یک داروی ضد صرع می‌باشد که در درمان انواع مختلف تشنج مؤثر است. مشخصات فارماکوکنیتیک بسیار مطلوبی دارد. قابلیت فراهمی زیستی عالی، حداقل اتصال به پروتئین پلاسمای و دستیابی سریع به غلظت‌های پایدار، شروع اثر سریع، عدم تداخلات دارویی و در دسترس بودن به صورت محلول وربیدی، آن را به یک داروی مناسب برای درمان صرع همراه با سایر شرایط پزشکی تبدیل می‌کند. علاوه بر این، هیچ‌گونه عوارض جانبی ایدیوسنکراتیک جدی برای لوتیراستام گزارش نشده است (۲۲).

در مطالعه حاضر در بررسی مقایس‌های مختلف سردرد شامل شدت، مدت زمان و تعداد دفعات تکرار سردرد در ماه هر سه دارو باعث کاهش سردرد در تمام جنبه‌های آن شده اند ولی لوتیراستام در مقایسه با دو گروه نورتریپتیلین و والپروات سدیم باعث بهبودی واضح‌تر و معنی‌دار در شدت، مدت زمان سردرد شده ولی تعداد دفعات سردرد در ماه بین سه گروه اختلاف معناداری نداشته است. به هر حال؛ به نظر می‌رسد این دارو نسبت به دو داروی دیگر عملکرد بهتری در کاهش شدت و مدت زمان سردرد میگرنی دارد.

در مطالعه Rapoport و همکاران که به منظور بررسی اثرات لوتیراستام بر پیشگیری از میگرن انجام شد، مشابه مطالعه ما درمانی واضحی در کاهش شدت و مدت زمان حملات میگرن در درمان با لوتیراستام یافتند (۲۳).

در بررسی حاضر، لوتیراستام در کاهش شدت و مدت زمان سردرد به طور معنی‌داری ارتباط نشان داده است. در مطالعه‌ی پایلوت Gallai و همکاران با عنوان تأثیر لوتیراستام در پیشگیری از میگرن نیز به نتیجه مشابه با مطالعه ما در کاهش شدت و مدت

پرسنل کلینیک نورولوژی بیرجند، پایگاه تحقیقات بالینی بیمارستان ولی‌عصر (ع) و بیماران عزیز که ما را در تهیه این مطالعه یاری فرمودند کمال تشکر و قدردانی را داریم.

تفاوت‌هایی دارد، نیاز است تا از نظر سایر عوامل مؤثر در ایجاد میگرن و انتخاب نوع درمان، بررسی و تحقیقات بیشتری صورت گیرد تا با قاطعیت بیشتر بتوان بهترین دارو را انتخاب کرد.

تضاد منافع

نویسنده‌گان مقاله اعلام می‌دارند که هیچ گونه تضاد منافعی در پژوهش حاضر وجود ندارد.

تقدیر و تشکر

این مطالعه با کد ۴۵۵۳۳۴ در دانشگاه علوم پزشکی بیرجند مصوب شده است. از دانشگاه علوم پزشکی بیرجند و همچنین از

منابع:

- 1- Taghdiri MM, Razavi Z. A Comparison Between the Treatment and Side Effect of Sodium Valproate and Propranolol in Preventing Migraine Headaches. *Avicenna Journal of Clinical Medicine Avicenna J Clin Med.* 2004; 11 (2): 38-42
- 2- Goadsby PJ, Sprenger T. Current practice and future directions in the prevention and acute management of migraine. *Lancet Neurol* 2010; 9(3): 285-98. DOI: 10.1016/S1474-4422(10)70005-3
- 3- Goadsby PJ. Decade in review-migraine: Incredible progress in migraine for an era of better migraine care. *Nat Rev Neurol* 2015; 11: 621-2. DOI: 10.1038/nrneurol.2015.203
- 4- Andreou AP, Holland PR, Akerman S, Summ O, Fredrick J, Goadsby PJ, et al. Transcranial magnetic stimulation and potential cortical and trigeminothalamic mechanisms in migraine. *Brain* 2016; 139(7): 2002-14. DOI: 10.1093/brain/aww118
- 5- Trevor AJ, Katzung BG, Masters SB, Kruidering-Hall M. Pharmacology examination & board review. New York: McGraw-Hill Medical; 2010.
- 6- Sarchielli P, Messina P, Cupini LM, Tedeschi G, Di Piero V, Livrea P, et al. Sodium valproate in migraine without aura and medication overuse headache: a randomized controlled trial. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2014; 24(8): 1289-97. DOI: 10.1016/j.euroneuro.2014.03.010
- 7- Lance JW, Curan DA. Treatment of chronic tension headache. *Lancet* 1964; 283(7345): 1:1236-9. DOI: 10.1016/S0140-6736(64)91866-5
- 8- Lipton RB, Bigal ME, Diamond M, Freitag F, Reed ML, Stewart WF, et al. Migraine prevalence, disease burden, and the need for preventive therapy. *Neurology.* 2007; 68(5): 343-9. DOI: 10.1212/01.wnl.0000252808.97649.21
- 9- Tomkins GE, Jackson JL, O'Malley PG, Balden E, Santoro JE. Treatment of chronic headache with antidepressants: a meta-analysis. *Am J Med.* 2001; 111(1): 54-63. DOI: 10.1016/S0002-9343(01)00762-8
- 10- Jackson JL, Shimeall W, Sessums L, DeZee KJ, Becher D, Diemer M, et al. Tricyclic antidepressants and headaches: systematic review and meta-analysis. *BMJ.* 2010; 341: c5222. DOI: 10.1136/bmj.c5222.
- 11- Moy G, Elkassabany N. Tricyclic Antidepressants (TCAs). *Pharmacology in Anesthesia Practice.* 2013 Mar 12:2.
- 12- Eiland LS, Jenkins LS, Durham SH. Pediatric migraine: Pharmacologic agents for prophylaxis. *Ann Pharmacother* 2007; 41(7-8):1181-90. DOI: 10.1345/aph.1K049
- 13- Landmark CJ. Antiepileptic drugs in nonepilepsy disorders relations between mechanisms of action and clinical efficacy. *CNS Drugs* 2008; 22(1): 27-47. DOI: 10.2165/00023210-200822010-00003
- 14- Broli M, Provini F, Naldi I, Bisulli F, Sama C, Baruzzi A, Tinuper P, Riva R. Unexpected gamma glutamyltransferase rise increase during levetiracetam monotherapy. *Epileptic disorders.* 2010; 12(1): 81-2.
- 15- Pizza V, Busillo V, Agresta A, Bisogno A, Capasso A. Elderly patients with migraine: An open-label study on prophylaxis therapy with levetiracetam. *Cent Nerv Syst Agents Med Chem.* 2011; 11(1): 31-4. DOI: 10.2174/187152411794961086

- 16- Verma A, Srivastava D, Kumar A, Singh V. Levetiracetam in migraine prophylaxis: A randomized placebo-controlled study in a rural medical institute in Northern India. *Clin Neuropharmacol.* 2013; 36(6): 193-7. DOI: 10.1097/WNF.0000000000000005.
- 17- Sadeghian H, Motiei-Langroudi R. Comparison of Levetiracetam and sodium Valproate in migraine prophylaxis: A randomized placebo-controlled study. *Ann Indian Acad Neurol.* 2015 Jan; 18(1): 45-48. DOI: 10.4103/0972-2327.144290
- 18- Lionetto L, Negro A, Palmisani S, Gentile G, Del Fiore MR, Mercieri M, et al. Emerging treatment for chronic migraine and refractory chronic migraine. *Expert Opin Emerg Drugs.* 2012; 17: 393-406. DOI: 10.1517/14728214.2012.709846
- 19- Brighina F, Palermo A, Aloisio A, Francolini M, Giglia G, Fierro B, et al. Levetiracetam in the prophylaxis of migraine with aura: A 6-month open-label study. *Clin Neuropharmacol* 2006; 29:338-42. DOI: 10.1097/01.WNF.0000236766.08409.03
- 20- Nazarbaghi S, Ahmadi Salmasi B, Memarzadeh S, Mosarrezaii Aghdam A. COMPARISON OF THE EFFECT OF SODIUM VALPROATE AND LEVETIRACETAM ON THE PREVENTION OF MIGRAINE HEADACHES: A PROSPECTIVE STUDY. *J Urmia Univ Med Sci.* 2019; 30(6): 421-7.
- 21- Homam M, Farajpour A, Khadem S, Mostafavian Z. The Experiential Comparison of Levetiracetam Efficacy in Migraine Headache with Sodium Valproate. *Caspian J Neurol Sci.* 2016; 10(2): 42-49. DOI: 10.18869/acadpub.cjns.2.5.42
- 22- Chabolla DR, Harnois DM, Meschia JF. Levetiracetam monotherapy for liver transplant patients with seizures. *Transplant Proc.* 2003; 35(4): 1480-1. DOI: 10.1016/s0041-1345(03)00361-0
- 23- Rapoport AM, Sheftell FD, Tepper SJ, Bigal ME. Levetiracetam in the preventive treatment of transformed migraine: A prospective, open-label, pilot study. *Curr Ther Res Clin Exp..* 2005;66(3): 212-21. DOI: 10.1016/j.curtheres.2005.06.006
- 24- Gallai V, Alberti A, Rossi C, Coppola F, Gallai B, Mazzotta G, et al. An open-label pilot study on the efficacy and tolerability of levetiracetam in the prophylaxis of migraine. *J Headache Pain.* 2003; 4(2): 92-6. DOI: 10.1007/s10194-003-0043-8
- 25- Linde M, Mullenens WM, Chronicle EP, McCrory DC. Antiepileptics other than gabapentin, pregabalin, topiramate, and valproate for the prophylaxis of episodic migraine in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013; 24(6): CD010608. DOI: 10.1002/14651858.CD010608
- 26- Capuano A, Vollono C, Mei D, Pierguidi L, Ferraro D, Di Trapani G, et al. Antiepileptic drugs in migraine prophylaxis: State of the art. *Clin Ter.* 2004; 155(2-3): 79-87.