

Original Article

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

Hamid Reza Riasi¹, Ayob Akbari², Zahra Ahani³,
Sayed Mohammad Musavi Mirzaee¹

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 tests, 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 میرزایی^۱

چکیده

زمینه و هدف: سردرد شایع‌ترین علت مراجعه بیماران به پزشک می‌باشد. دو رویکرد درمانی اصلی در میگرن شامل درمان حمله حاد و پیشگیری از حملات آینده می‌باشد. در این راستا، مطالعه‌ی حاضر با هدف بررسی تأثیر سه داروی لوتیراستام، والپروات سدیم و نورتریپتیلین در کنترل سردردهای میگرنی در مبتلایان به میگرن در درمانگاه مغز و اعصاب بیرجند انجام شد.

روش تحقیق: این مطالعه از نوع نیمه تجربی می‌باشد. ۱۲۰ بیمار مبتلا به میگرن طبق نظر پزشک در یکی از سه گروه مصرف‌کننده لوتیراستام با دوز روزانه ۲۵۰ میلی‌گرم، والپروات سدیم ۵۰۰ میلی‌گرم و نورتریپتیلین ۲۵ میلی‌گرم به مدت ۴ هفته قرار گرفتند. اطلاعات بیماران از طریق پرسشنامه جمع‌آوری شد. سپس داده‌ها با نرم افزار SPSS 16 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، $53/3\%$ آن‌ها مؤنث و $46/7\%$ آن‌ها مذکر بودند. در مجموع $46/7\%$ بیماران قبل از مصرف این سه دارو شدت سردرد آن‌ها شدید بوده که بعد از مصرف داروها هیچ‌کدام از آنها سردرد شدید نداشتند و $77/5\%$ آن‌ها سردرد خفیف داشتند، گروه لوتیراستام بیشترین کاهش در شدت سردرد 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 سردرد مؤثرتر عمل می‌کند.

واژه‌های کلیدی: لوتیراستام، میگرن، نورتریپتیلین، والپروات سدیم

مجله علمی دانشگاه علوم پزشکی بیرجند. ۱۳۹۹؛ ۲۷(۴): ۳۳۶-۳۴۳.

دریافت: ۱۳۹۹/۰۳/۱۸ پذیرش: ۱۳۹۹/۰۸/۲۴

^۱ گروه داخلی مغز و اعصاب، دانشکده پزشکی، مرکز تحقیقات مسمومیت‌ها و سوء مصرف مواد، دانشگاه علوم پزشکی بیرجند، بیرجند، ایران
^۲ دانشجوی دکتری پرستاری، مرکز تحقیقات مسمومیت‌ها و سوء مصرف مواد، دانشگاه علوم پزشکی بیرجند، بیرجند، ایران
^۳ دانشجوی پزشکی، کمیته تحقیقات دانشجویی، دانشگاه علوم پزشکی بیرجند، بیرجند، ایران

نویسنده مسئول: گروه داخلی مغز و اعصاب، دانشکده پزشکی، مرکز تحقیقات مسمومیت‌ها و سوء مصرف مواد، دانشگاه علوم پزشکی بیرجند، بیرجند، ایران
 آدرس: بیرجند- دانشگاه علوم پزشکی بیرجند- دانشکده پزشکی- گروه نورولوژی
 تلفن: ۰۵۶۳۲۳۹۵۰۰۰ نمایر: ۰۵۶۳۲۰۴۸۳۲۱ پست الکترونیکی: mousavim903@bums.ac.ir

مقدمه

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 انعطاف پذیرتری در خصوص مدیریت میگرن مورد نیاز است (۴).

سدیم والپروات داروی تأیید شده برای پیشگیری از میگرن است. از عوارض والپروات سدیم می‌توان به هیپاتوتوکسیسیته، ایجاد نقایص مادرزادی به خصوص نقص در لوله عصبی، کاهش بهره هوشی و پانکراتیت اشاره کرد (۵، ۶).

Tricyclic Antidepressants (TCAs) از دیگر داروهای پروفیلاکسی در میگرن به‌شمار می‌روند (۷) و تبدیل به یک رویکرد درمانی استاندارد در پیشگیری از سردرد شده‌اند (۸). چندین متآنالیز، تاثیر TCAs بر درمان پیشگیرانه‌ی میگرن را نشان داده‌اند (۹، ۱۰). خواب‌آلودگی، 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 اخیراً برای کنترل بهتر میگرن پیشنهاد شده، لوتیراستام است که شواهد متعددی از کارایی 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 آن در میگرن کودکان گرچه در بیشتر موارد باعث 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

میگرن مانند سدیم والپروات یا TCAs می‌تواند کارایی 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 نیمه‌تجربی می‌باشد که جامعه‌ی آماری بیماران مبتلا به میگرن ۱۸ تا ۶۵ ساله مراجعه‌کننده به درمانگاه مغز و اعصاب بیمارستان ولیعصر بیرجند بودند که بر اساس معیارهای انجمن بین‌المللی سردرد HIS (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 وسواس فکری یا عملی، اختلال اضطراب فراگیر، 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) جهت تعیین مقیاس شدت سردرد می‌باشد.

بیماران مراجعه کننده به درمانگاه توسط نورولوژیست، بر اساس معیارهای ابتلا به میگرن انجمن بین‌المللی سردرد انتخاب

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

ملاحظات اخلاقی:

ابتدا هماهنگی با مقامات و مسئولین دانشگاه انجام شد. کد اخلاق مطالعه با شماره 313.1396.Ir.Bums.REC و کد IRCT با شماره 20140519017756NN39 اخذ گردید. از شرکت کنندگان رضایت آگاهانه اخذ شد. به آن‌ها اطمینان داده شد که اطلاعات محرمانه 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 جهت سردرد میگرنی، شرکت نمودند. به‌طور 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 ($P=0/03$). $37/5\%$ 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 ($P=0/17$). علایم 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 سردرد آن‌ها شدید بوده که بعد از مصرف داروها هیچ کدام از افراد سردرد شدید نداشته و $77/5\%$ سردرد خفیف داشته اند، و گروه لوتیراستام کاهش بیشتری در شدت سردرد را نشان داده است. آزمون کای دو نشان داد که قبل از مصرف داروها، شدت سردرد بین سه گروه تفاوتی آماری معنی‌داری نداشته است ($P=0/38$). در حالی که بعد از مصرف در گروه نورتریپتیلین ۳۲ نفر ($34/4\%$)، والپروات

شدند ۱- طول مدت حمله سردرد ۷۲-۴ ساعت ۲- حداقل دو مورد از چهار مشکل زیر را داشته باشند: الف) یک‌طرفه باشد ب) ضربان‌دار باشد ج) از لحاظ شدت متوسط که با فعالیت روزمره و پیاده‌روی تشدید شود) همراه با حالت تهوع، استفراغ یا ترس از نور و ترس از صدا باشد. در صورتی که ۵ حمله از حملات سردرد 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 سردرد که دارای سه سطح خفیف، متوسط و شدید می‌باشد از معیار VAS (عدد ۰ تا ۳ سردرد خفیف؛ ۴ تا ۷ سردرد متوسط؛ و ۸ تا ۱۰ سردرد 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 ۲۵۰ میلی‌گرم روزانه شروع شد و با افزایش ۲۵۰ میلی‌گرمی در هفته، به دوز ۱۰۰۰ میلی‌گرم روزانه افزایش پیدا کرد.

۲- والپروات سدیم: ۵۰۰ میلی گرم والپروات سدیم روزانه تجویز شد، در هفته اول از ۲۵۰ میلی‌گرم در روز شروع شده و در هفته دوم به ۵۰۰ میلی‌گرم در روز رسید و تا پایان مدت مطالعه ادامه یافت.

۳- گروه نورتریپتیلین: در تمام طول مطالعه نورتریپتیلین با دوز ۲۵ میلی گرم در روز تجویز شد (۲۱).

بیماران بعد از ۴ هفته مورد ارزیابی قرار گرفتند. شدت سردرد، مدت سردرد، تعداد دفعات بروز سردرد، 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 ۰/۰۵ از آزمون‌های

سدیم ۲۵ نفر (۲۶/۹٪) و در گروه لوتیراستام ۳۶ نفر (۳۸/۷٪) سردرد خفیف را تجربه کرده‌اند که بین سه گروه اختلاف معنی‌داری 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 معنی‌داری 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 می‌توان 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 معنی‌دار 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 نمی‌باشد ($P=0/01$)، از آزمون

کروسکال‌والیس 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 معنی‌داری 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 می‌باشد ($P<0/001$). همچنین شدت سردرد با آزمون ویلکاکسون قبل و بعد از مصرف هر دارو کاهش معنی‌داری 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 ۱۵٪ (۶ مورد) داشته، در گروه نورتریپتیلین (۱۰٪) ۴ و در گروه لوتیراستام (۷/۵٪) ۳ بوده است که اختلاف آماری معنی‌داری بین آن‌ها وجود نداشته است ($P=0/54$).

جدول ۱- مقایسه درصد فراوانی علایم همراه در سردرد میگرنی 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 معنی‌داری
تهوع	۱۱(۲۷/۵٪)	۱۷(۴۲/۵٪)	۱(۲/۵٪)	۲۹(۲۴٪)	۰/۱۹
استفراغ	۱۷(۴۲/۵٪)	۸(۲۰٪)	۱۶(۴۰٪)	۴۱(۲۶/۷٪)	
تهوع و استفراغ	۵(۱۲/۵٪)	۳(۷/۵٪)	۵(۱۲/۵٪)	۱۳(۳۴٪)	
علایم بینایی	۱(۲/۵٪)	۰(۰٪)	۲(۵٪)	۳(۲/۵٪)	
تهوع، استفراغ و علایم بینایی	۵(۱۲/۵٪)	۱۲(۳۰٪)	۹(۲۲/۵٪)	۲۶(۲۱/۷٪)	
بدون علامت همراه	۱(۲/۵٪)	۰(۰٪)	۱(۲/۵٪)	۲(۱/۷٪)	

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

متغیر	مداخله	قبل از مصرف دارو	بعد از مصرف دارو	df یا t	تغییر مدت و دفعات سردرد	نتیجه آزمون ویلکاکسون
لوتیراستام	مدت سردرد (ساعت)	۱۴±۱۱/۱۵	۱±۰/۸	۴/۸	۱۳±۱۰/۷	۰/۰۰۱>
	تعداد دفعات سردرد	۷±۴	۱±۱	۱۱/۴	۶±۳	۰/۰۰۱>
	مدت سردرد	۲/±۵/۵	۰/۸±۱/۳	۱۱/۶	۱/۶±۴/۲	۰/۰۰۱>
نورتریپتیلین	تعداد دفعات سردرد	۶±۲	۲±۱	۱۵/۴	۴±۱	۰/۰۰۱>
	مدت سردرد	۳/۷±۷/۲	۱±۱/۷	۱۰/۶	۲/۵±۵/۵	۰/۰۰۱>
والپروات سدیم	تعداد دفعات سردرد	۶±۲	۲±۱	۱۷/۸	۴±۱	۰/۰۰۱>
	مدت سردرد	۰/۷	۰/۰۱>			
آزمون کروسکال والیس	مدت سردرد	۰/۲۴	۰/۰۱			
	تعداد دفعات سردرد					

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	$2 \pm 7/52$	$1 \pm 1/67$	$0/001 >$	$1 \pm 5/85$
نورتریپتیلین	$1/67 \pm 6/9$	$1/5 \pm 2/33$	$0/001 >$	$0/17 \pm 4/58$
والپروات سدیم	$2 \pm 7/2$	$1/33 \pm 2/46$	$0/001 >$	$0/67 \pm 4/74$
نتیجه آزمون کروسکال والیس	$0/32$	$0/01$		

بحث

لوتیراستام یک داروی ضد صرع می باشد که در درمان انواع مختلف تشنج مؤثر است. مشخصات فارماکوکینتیک بسیار مطلوبی دارد. قابلیت فراهمی زیستی عالی، حداقل اتصال به پروتئین پلاسما و دستیابی سریع به غلظت های پایدار، شروع اثر سریع، عدم تداخلات دارویی و در دسترس بودن به صورت محلول وریدی، آن را به یک داروی مناسب برای درمان صرع همراه با سایر شرایط پزشکی تبدیل می کند. علاوه بر این، هیچ گونه عوارض جانبی ایدیوسنکراتیک جدی برای لوتیراستام گزارش نشده است (۲۲).

در مطالعه حاضر در بررسی مقیاس های مختلف سردرد شامل شدت، مدت زمان و تعداد دفعات تکرار سردرد در ماه هر سه دارو باعث کاهش سردرد در تمام جنبه های آن شده اند ولی لوتیراستام در مقایسه با دو گروه نورتریپتیلین و والپروات سدیم باعث بهبودی واضح تر و معنی دار در شدت، مدت زمان سردرد شده ولی تعداد دفعات سردرد در ماه بین سه گروه اختلاف معناداری نداشته است. به هر حال؛ به نظر می رسد 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 اثرات 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 معنی داری ارتباط نشان داده است. در مطالعه ی پایلوت Gallai و همکاران با عنوان تأثیر لوتیراستام در پیشگیری از میگرن نیز به نتیجه مشابه با مطالعه ما در کاهش شدت و مدت

زمان سردرد دست یافتند (۲۴).

Brighina Pizza نیز در مطالعات خود با عنوان اثر 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 خوراکی تحمل می شود (۱۹، ۱۵).

Verma و همکاران در مطالعه خود تحت عنوان اثر لوتیراستام در پیشگیری از میگرن، کاهش معنی داری 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 مؤثرتر 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 معنی دار واضحی بین آن دو وجود نداشت. این تفاوت می تواند ناشی از نوع جمعیت، دفعات حمله در هر جامعه، دوز مصرفی هر دارو و مقایسه با گروه پلاسبو باشد (۱۷). Linde, Eiland, Homam و Capuano در مطالعات خود به طور مشابه نتایج این مطالعه مبنی بر کمتر بودن عوارض جانبی لوتیراستام را تأیید نمودند (۲۵، ۲۶، ۲۱).

نتیجه گیری

مطالعه ما نشان داد که لوتیراستام نسبت به دو داروی دیگر، به ویژه والپروات سدیم در کاهش شدت و مدت زمان سردرد مؤثرتر عمل می کند. با توجه به اینکه نتیجه مطالعه حاضر با سایر پژوهش ها

پرسنل کلینیک نورولوژی بیرجند، پایگاه تحقیقات بالینی بیمارستان ولی عصر (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

نویسندگان مقاله اعلام می‌دارند که هیچ گونه تضاد منافی 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: 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, Mulleners 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.