

بررسی تاثیر قطره گیاه (*Hypericum perforatum*) در پیشگیری حملات سردرد میگرنی و مقایسه آن با آمی تریپتیلین و پروپرانولول در مرکز پزشکی امام خمینی (ره) تبریز

دکتر رضا خندقی^۱، دکتر علی اکبر طاهر اقدم^۲، دکتر مهدی فرهودی^۳

Title: Assesment of Hypericum effects in Prophylaxis of Migraine and Comparison of it with Amitriptyline and Propranolol in Imam Khomeini Medical Center, Tabriz.

Authors: Reza Khandagi¹, Ali Akbar Taheragdam², Mehdi Farhoudi³

Abstract: *Background* Regarding the outbreak of migraine attacks and problems of it, we decide to asses available treatments. Due to common use of hypericum for migraine in our country and no registered investigation about it, we research it and compared with amitriptyline and propranolol.

Methods: According to IHS* criteria, migraine patients were diagnosed and if indicated, would treat randomly with hypericum, amitriptyline or propranolol. Response to the treatmerts were assesed regarding to severity, frequency, and duration of the attacks monthly for 3 months.

Results: From all patients, 181 persons were diagnosed as migraine that only 96 patients cooperate. This results obtained: Hypericum decreased firstly duration and severity of attacks (85.7%) then the frequency (71.4%). Amitriptyline diminished the frequency in 91.7%, and severity in 100% of the patients. Propranolol decreased the frequency in 100%, and the duration & severity in 80% of migraniers.

Keywords: *Migraine, Hypericum, Amitriptyline, Propranolol.*

* International Headache Society.

۱- استادیار بخش اعصاب بیمارستان امام خمینی دانشگاه علوم پزشکی تبریز.

1- Assistant Professor Imam Khomaini Hospital, Tabriz University of Medical Sciences,

2- Neurologist Tabriz University of Medical Sciences.,

۲- متخصص اعصاب و مدیر درمان دانشگاه علوم پزشکی تبریز

3- Assistant Professor Tabriz University of Medical Sciences ,

۳- عضو هیئت علمی بخش اعصاب دانشگاه علوم پزشکی تبریز.

خلاصه

نظر بر شیوع سردردهای میگرنی و مشکلات فراوان ناشی از آن تصمیم گرفتیم در مورد درمان های قابل دسترس بررسی به عمل آوریم که در این میان هایپریریکوم را با توجه به کار برد شایع آن در درمان میگرن در کشورمان و عدم وجود بررسی و تحقیق ثبت شده درباره آن تحت بررسی قرار داده و اثرات آن را با آمی تریپ تیلین و پروپرانولول مقایسه کردیم.

از مراجعین با شکایت سر درد بر اساس کریتریای IHS بیماران میگرنی تشخیص داده می شد و در صورت وجود اندیکاسیون، تحت درمان پیشگیری با هایپریریکوم یا آمی تریپ تیلین یا پروپرانولول به طور راندوم قرار می گرفتند و جواب به درمان از نظر کاهش دفعات و مدت و شدت حملات میگرنی به صورت ماهانه در سه نوبت متوالی بررسی می شد.

از کل مراجعین با شکایت سر درد، ۱۸۱ نفر میگرن تشخیص داده شد که از بین آنها تنها ۹۶ نفر در درمان پیشگیری میگرن همکاری کردند.

هایپریریکوم در درجه اول در کاهش مدت و شدت حملات میگرنی موثر بوده (۸۵/۷٪) و در مراتب بعدی سبب کاهش دفعات سر درد (۷۱/۴٪) می شود آمی تریپ تیلین از نظر کاهش دفعات سر درد در ۹۱/۷٪ و از نظر مدت و شدت سر درد در ۱۰۰٪ بیماران موثر وده است پروپرانولول در کاهش دفعات سر درد در ۱۰۰٪ و در کاهش مدت و شدت حملات سر درد در ۸۰٪ بیماران تاثیر داشته است.

کل واژگان: میگرن، هایپریریکوم (علف چای)، آمی تریپ تیلین، پروپرانولول

مقدمه

میگرن سر دردی است مزمن و فامیلیال که همراه با حملات شدید تهوع و گاهی استفراغ بروز می کند به علت ازمان و شدت سر درد، سبب تحمل هزینه های درمانی و رکود فعالیتهای اجتماعی و کاهش کارائی فرد حتی در سنین مدرسه می شود. در ضمن عوارضی چون افسردگی اضطراب و گاهی سکتته مغزی را در پی دارد (۱). تشخیص میگرن بر پایه مشخصات حمله سر درد و علائم همراه داده می شود. کریتریای IHS تشخیص این بیماران را تسهیل می نماید (۲). این کریتریایمبنای تشخیصی ما در این تحقیق بوده است.

ملاحظات تشخیصی میگرن بدون اورا بر مبنای IHS:

- بیمار حداقل ۵ حمله سر درد را تجربه کرده باشد
- طول حمله سر درد ۲-۴ ساعت بوده و ۲ تا ۴
- مخصه زیر را دارا باشد:
- یک طرفه بودن
- تفیت ضرباندار
- مدت متوسط تا شدید
- شدید با فعالیتهای فیزیکی معمول
- علاوه بر آنها بایستی حمله بیمار حداقل با یکی از موارد
- تهوع، استفراغ، فوتوفوبی و فونوفوبی همراه باشد.

لیکن از داروهای رده اول داروهای ضد افسردگی سه حلقه ای و بتا بلوکرها هستند. از داروهای ضد افسردگی سه حلقه ای آمی تریپ تیلین در ۷۲-۵۰ درصد بیماران دفعات سردرد را به میزان ۵۰ درصد یا بیشتر می کاهش دهد (۱۰). این داروها با جلوگیری از جذب مجدد سروتونین در فضاهای بین سیناپسی سبب تجمع سروتونین و کاهش حساسیت رسپتورهای سروتونین (Down regulation) می شود (۱۱). بتا بلوکرها در ۸۰-۶۰ درصد بیماران دفعات سردرد را به میزان ۵۰ درصد یا بیشتر کاهش می دهد. (۲ و ۳) این داروها سبب مهار رسپتورهای بتا آدرنژیک مرکزی و به صورت غیر مستقیم سبب مهار سیستم سروتونینرژیک می شود. (۱۲) در ضمن این داروها با مهار رسپتورهای بتا آدرنژیک جدار عروق مانع گشادی آنها می گردد (۱۳).

روش کار

برای انجام تحقیق بیماران مبتلا به سردرد، روزهای پنجشنبه هر هفته به درمانگاه بیمارستان امام مراجعه نموده و فرمهای مخصوص پر می شد سپس بر اساس معیارهای تشخیصی IHS نوع سردرد بیماران مشخص می گردید. بیماران مبتلا به سردرد میگرنی در صورت وجود اندیکاسیون تحت درمان پروفیلا کسی قرار می گرفتند. برای این بیماران به صورت راندوم قرص هایپریکوم یا قرص آمی تریپ تیلین یا پروپرانولول تجویز می شد. برای درمان پیشگیری دوز شروع هایپریکوم ۲۰ قطره هر ۱۲ ساعت بود که در صورت عدم جواب درمانی در ماه دوم به ۳۰ قطره هر ۱۲ ساعت و در صورت عدم پاسخ دهی در ماه سوم به حداکثر ۳۰ قطره هر ۸ ساعت افزایش می یافت. در مورد آمی تریپ تیلین دوز اولیه ۳۰ میلی گرم در شب بود که در صورت عدم جواب درمان در ماه دوم به ۵۰ میلی گرم و در ماه سوم به

درمان میگرن شامل دو بخش درمان حاد و درمان پیشگیری است. هدف از پیشگیری کاهش تعداد، مدت، و شدت حملات است که در بیماران با مشخصات زیر انجام می گیرد:

دفعات سردرد در ماه بیش از ۳-۲ بار باشد.

عدم تسکین سردرد با درمان های مرحله حاد یا به علت بیماریهای نظیر بیماری قلبی، هیپرتانسیون تجویز داروهای مرحله سردرد مثل ارگوتامین ممنوع باشد. سردرد و علائم همراه آن چنان باشد که مانع فعالیت روزمره فرد شود.

حملات در حین خواب شروع شده و مجال استفاده از داروهای Abortive مثل ارگوتامین نباشد.

در افرادی که خود مرحله اورا برای بیمار مشکل آفرین است (۲ و ۳).

قطره هایپریکوم از گیاهی به نام هایپریکوم پرفوراتوم *Hypericum perforatum* که به فارسی علف چای نامیده میشود، تهیه می شود این گیاه حاوی هایپرین است که به میزان ۰/۲ میلی گرم در هر میلی لیتر وجود دارد. (۴) هایپریکوم دارای اثرات سداتیو، بندآورنده خون، ضد درد و آنتی سپتیک موضعی و خاصیت ضد اضطراب و ضد افسردگی می باشد (۶ و ۵). خواص درمانی هایپریکوم با این که عمدتاً به هایپرین نسبت داده می شود و لیکن مواد دیگری نیز در این تاثیرات درمانی دخالت دارد. مکانیسمهای اثر دارو به عمل مهار MAO، اثر بر سروتونین، اثر بر کاته کول آمینیل - ترانسفراز و گاما آمینوبوتیریک اسید نسبت داده می شود. تا حال در زمینه اثرات هایپریکوم در پیشگیری سردرد های میگرنی هیچ بررسی مقایسه ای با سایر داروهای ضد میگرن ثبت نشده است. از نظر عوارض جانبی - تاکنون هیچگونه عوارض جانبی در مورد قطره هایپریکوم و اشکال مختلف دارویی آن در انسان مشاهده نگردیده است. در درمان پیشگیری میگرن داروهای زیادی کاربرد دارد و

دارویی و پیگیری قرار گرفتند. متأسفانه بقیه فقط یک بار مراجعه داشتند و بعد از تجویز دارو برای پیگیری ماهانه رجوع نکردند. از ۹۶ بیمار ۲۷ نفر با هایپریکوم، ۲۹ نفر با آمی تریپ تیلین و ۳۰ نفر با پروپرانولول تحت درمان قرار گرفتند.

الف) هایپریکوم: طبق جدول ۱ هایپریکوم بیشترین اثر (تاثیر در حد عالی) را از نظر مدت سر درد در ۸۵/۷٪ بیماران با دوز ۹۰ قطره در روز و از نظر کاهش دفعات سر درد در ۵۷/۱٪ بیماران با دوز ۹۰ - ۶۰ قطره در روز و از نظر کاهش شدت سر درد در ۵۷/۱٪ بیماران با دوز ۶۰ قطره در روز نشان می دهد.

حداکثر ۷۵ میلی گرم روزانه افزایش می یافت. در مورد پروپرانولول شروع با دوز ۴۰ میلی گرم بود که در صورت عدم جواب به ۸۰ میلی گرم و باز در صورت نامطلوب به ۱۲۰ میلی گرم در روز افزایش می یافت. بعد از جواب مساعد درمانی بیماران به مدت شش ماه تحت درمان و پیگیری قرار می گرفتند.

نتایج

از کل مراجعین ۱۸۱ نفر میگردن تشخیص داده شدند که از آنها ۱۴۶ نفر زن و ۳۵ نفر مرد بودند. از نظر نوع میگردن ۱۳۱ نفر میگردن بدون اورا و ۵۰ نفر میگردن با اورا داشتند. از کل ۱۸۱ نفر فقط ۹۶ نفر تحت درمان

جدول ۱- تاثیر هایپریکوم در پیش گیری حملات سر درد در ۲۷ بیمار.

دوز روزانه	تعداد بیمار	کاهش دفعات سردرد						کاهش مدت زمان سردرد						کاهش شدت سردرد		
		ضعیف		متوسط		عالی		ضعیف		متوسط		عالی		متوسط	عالی	
		تعداد	%	تعداد	%	تعداد	%	تعداد	%	تعداد	%	تعداد	%	تعداد	%	
۴۰ قطره	۱۳	۴	۳۱٪	۵	۳۸٪	۵	۳۸٪	۲	۱۵٪	۲	۱۵٪	۶	۴۶٪	۴	۳۸٪	
۶۰ قطره	۷	۲	۲۸٪	۴	۵۷٪	۱	۱۴٪	۲	۲۸٪	۲	۲۸٪	۴	۴۲٪	۲	۲۸٪	
۹۰ قطره	۷	۲	۲۸٪	۱	۱۴٪	۴	۵۷٪	-	-	-	-	۶	۸۵٪	۴	۴۲٪	

کاهش دفعات سر درد در ۹۱/۷٪ بیماران با دوز ۷۵ میلی گرم در روز و از نظر شدت سر درد در ۸۳/۴٪ بیماران با دوز ۱۲۰ میلی گرم در روز داشته است.

ب) آمی تریپ تیلین: طبق جدول ۲ بیشترین اثر (تاثیر در حد عالی) را از نظر کاهش مدت سر درد در ۹۲/۳٪ بیماران با دوز ۵۰ میلی گرم در روز و از نظر

جدول ۲- تاثیر آمی تریپ تیلین در پیش گیری حملات سر درد میگرنی در ۲۹ بیمار.

دوز روزانه میلی گرم	تعداد بیمار	کاهش دفعات سر درد						کاهش مدت زمان سر درد						کاهش شدت سر درد			
		ضعیف		متوسط		عالی		ضعیف		متوسط		عالی		ضعیف	متوسط	عالی	
		تعداد	%	تعداد	%	تعداد	%	تعداد	%	تعداد	%	تعداد	%	تعداد	%	تعداد	%
۲۰	۴	۲	۵۰٪	۱	۲۵٪	۱	۲۵٪	۳	۷۵٪	۱	۲۵٪	۱	۲۵٪	۱	۲۵٪	۱	۲۵٪
۵۰	۱۴	۴	۲۹٪	۱	۷٪	۹	۶۴٪	۱۲	۸۶٪	۱	۷٪	۱	۷٪	۲	۱۴٪	۲	۱۴٪
۷۵	۱۲	۱	۸٪	۱	۸٪	۱۰	۸۳٪	۲	۱۶٪	۱	۸٪	۱	۸٪	۱	۸٪	۱	۸٪

بیماران با دوز روزانه ۸۰ میلی گرم و از نظر کاهش مدت سر درد در ۸۰٪ بیماران با دوز ۱۲۰ میلی گرم در روز نشان می دهد.

ج) پروپرانولول: مطابق جدول ۳ پروپرانولول بیشترین اثر (تاثیر در حد عالی) را از نظر کاهش دفعات سر درد در ۹۱٪ بیماران با دوز ۸۰ میلی گرم در روز و از نظر کاهش شدت سر درد در ۸۱/۸٪

جدول ۳- تاثیر پروپرانولول در پیش گیری حملات سر درد در ۳۰ بیمار.

دوز روزانه (میلی گرم)	تعداد بیمار	کاهش دفعات سر درد						کاهش مدت زمان سر درد						کاهش شدت سر درد			
		ضعیف		متوسط		عالی		ضعیف		متوسط		عالی		ضعیف	متوسط	عالی	
		تعداد	%	تعداد	%	تعداد	%	تعداد	%	تعداد	%	تعداد	%	تعداد	%	تعداد	%
۴۰	۱۴	۴	۲۸/۶٪	۲	۱۴/۳٪	۸	۵۷٪	۴	۲۸/۶٪	۱	۷٪	۳	۲۱/۴٪	۱	۷٪	۳	۲۱/۴٪
۸۰	۱۱	۱	۹٪	۱	۹٪	۹	۸۱٪	۱	۹٪	۱	۹٪	۱	۹٪	۱	۹٪	۱	۹٪
۱۲۰	۵	۱	۲۰٪	۱	۲۰٪	۳	۶۰٪	۱	۲۰٪	۱	۲۰٪	۱	۲۰٪	۱	۲۰٪	۱	۲۰٪

بحث

در این مطالعه چنان که ذکر شد پاسخ درمانی زیر ۵۰٪ را جواب ضعیف و پاسخ درمانی بین ۵۰ تا ۷۰ درصد را جواب متوسط و پاسخ درمانی بالای ۷۰ درصد را عالی در نظر گرفته ایم ولی با توجه به ساجکتیو بودن پاسخ و عدم امکان ارزیابی دقیق بر مبنای گزارشات بیمار و از طرف دیگر، اکثر تحقیقات انجام گرفته پاسخ بالای ۵۰ درصد راملاک جواب درمانی قرار داده اند. ما نیز جواب متوسط و عالی (پاسخ بالای ۵۰٪) را پاسخ مناسب درمانی در نظر گرفته و ملاک بحث خود قرار می دهیم.

از نظر کاهش دفعات سر درد : حداکثر تاثیر درمانی در هایپرکوم با دوز ۹۰-۶۰ قطره (پاسخ مناسب درمانی در ۷۱/۱۴٪ بیماران) در آمی تریپ تیلین با دوز روزانه ۷۵ میلی گرم (پاسخ مناسب درمانی در ۹۱/۷٪ بیماران) و در پروپرانولول با دوز روزانه ۱۲۰ میلی گرم (پاسخ مناسب درمانی در ۱۰۰٪ بیماران) مشاهده می شود.

از نظر کاهش مدت زمان سر درد : حداکثر پاسخ درمانی در هایپرکوم با دوز ۹۰ قطره در روز (پاسخ مناسب درمانی در ۸۶٪ بیماران) در آمی تریپ تیلین با دوز ۷۵-۵۰ میلی گرم (پاسخ مناسب درمانی در ۱۰۰٪ بیماران) و در پروپرانولول با دوز ۴۰ میلی گرم در روز (پاسخ مناسب درمانی در ۸۵/۶٪) دیده شد.

از نظر کاهش شدت سر درد : حداکثر پاسخ درمانی در هایپرکوم با دوز ۶۰ الی ۹۰ قطره در روز (پاسخ مناسب درمانی در ۸۵/۷٪)، در آمی تریپ تیلین با دوز ۷۵ میلی گرم روزانه (پاسخ مناسب در ۱۰۰٪ بیماران) و در پروپرانولول با دوز ۸۰ میلی گرم در روز (پاسخ درمانی مناسب در ۸۱/۸٪ بیماران) مشاهده شد.

با توجه به مطالب مذکور هایپرکوم بیشترین اثر را در کاهش مدت و شدت سردرد (در ۸۵/۷٪ بیماران) و آمی تریپ تیلین بیشترین تاثیر را در کاهش مدت و شدت سر درد (۱۰۰٪) و پروپرانولول بیشترین تاثیر را در کاهش دفعات سر درد (۱۰۰٪) نشان می دهد.

در بررسی های انجام شده پروپرانولول در ۹۳-۵۵٪ بیماران سبب پیشگیری حملات میگرنی می گردد (۱۴). در بررسی های دیگر که در ۵۳ بیمار انجام گرفته با دوز ۱ میلی گرم برای هر کیلوزانه (متوسط ۲۰ میلی گرم سه بار در روز) در ۷۳/۵٪ بیماران، پاسخ ۵۰٪ یا بیشتر از نظر تعداد و شدت حملات میگرنی گزارش شده است (۱۵). در یک مطالعه دیگر پروپرانولول در ۸۰-۶۰٪ بیماران تعداد حملات میگرنی را می کاهد (۱۶). با توجه به بررسی های فوق پروپرانولول بیش از همه در دفعات سر درد موثر بوده که مقایسه آن با مطالعه ما که تعداد دفعات سر درد در ۱۰۰٪ بیماران کاهش یافته، همخوانی دارد.

در یک مطالعه انجام شده آمی تریپ تیلین شدت، دهات و مدت سر درد را می کاهد. (۱۶) در مطالعه دیگر کاهش دفعات سر درد در ۷۲-۵۰٪ بیماران گزارش شده است (۱۰). در مطالعه ما کاهش دفعات سر درد به میزان ۹۱/۷٪ بیماران بدست آمد و در ضمن بیشترین تاثیر آمی تریپ تیلین در کاهش مدت و شدت سر درد (۱۰۰٪) بیماران بوده است.

در مورد اثر هایپرکوم در میگرن مطالعه ثبت شده ای وجود ندارد. در مطالعه ما هایپرکوم در هر سه منحصه سر درد میگرنی موثر بوده است (دفعات: ۷۱/۴٪، مدت: ۸۵/۷٪، شدت: ۸۵/۶٪). در مقایسه اثرات هایپرکوم با آمی تریپ تیلین و پروپرانولول، از نظر کاهش دفعات سر درد بعد از آمی تریپ تیلین و پروپرانولول قرار دارد. و لیکن از نظر کاهش مدت و

دیگر مثل کپسول یا قرص تهیه گردد تا بیماران بتوانند از اثرات مفید آن که بدون عوارض جانبی خاصی است به راحتی بر خوردار شوند و از طرف دیگر با تسهیل امکان افزایش دوز بتوان از اثرات درمانی بیشتر احتمالی آن نیز بهرمنند گردید.

قدردانی

از ماونت محترم پژوهشی که در انجام طرح مزبور همکاری بی شائبه داشتند از جناب آقای دکتر فرید و جناب آقای دکتر حسین ناظمیه که در تهیه اطلاعات دارویی ما را یاری کردند و از آقای سعید دستگیری که آنالیز آماری را بر عهده داشتند و از سایر همکاران که به نحوی در انجام این طرح پژوهشی سهم بودند کمال سپاس و تشکر را دارد.

شدت سر درد بعد از آمی تریپ تیلین بوده و از این نظر پروپرانولول موثرتر است.

نتایج

هایپریکوم از نظر پیشگیری حملات میگرنی، در هر سه جنبه دفعات، مدت و شدت سر درد موثر بوده و لیکن این تاثیر بیش از همه در مدت و شدت حملات سر درد بارز می باشد و در مقایسه با دو داروی دیگر از نظر کاهش مدت و شدت سر درد بعد از آمی تریپ تیلین قرار داشته و موثرتر از پروپرانولول می باشد.

با توجه به مشاهدات بالینی در طول این طرح تحقیقاتی که اکثر بیماران از مزه تلخ هایپریکوم شاکمی بودند و چه بسا در چندین مورد سبب عدم تحمل و عدم همکاری بیمار در ادامه و تکمیل دوره درمان می شد پیشنهاد می شود که این داروی گیاهی به صورت اشکال

References:

- 1- Richard. B., lipton MD., Burden of migraine, American Academy of Neurology Mar. 197, 48(3Suppl 3): S4-9.
- 2- Stephan D., Overview of diagnosis and treatment of migraine, neurology 44(Suppl 7) 1994, S6-S16.
- 3- Klapper j.A., the efficacy of migraine prophylaxis, Headache quarterly 2(4)1991, 278-284.
- 4- James.E.F., Reynolds, Martindale, 5th Ed.P1528.
- 5- Scientific Committee, British Herbal Medicine, Association, British Herbal pharmacopea, part One, 1976, 117.
- 6- Joanne Barnes, Bpharm, Mrharms, Herbal Medicine, The pharmaceutical Journal March 7, 1998, vol 266, 344.
- 7- St. John's Wort, Hypericum perforatum, quality control, analytical and therapeutic monograph, American Herbal pharmacopoeia 1997.
- 8- Linde K, Ramirez G, Mulrow CD, pauls A, Weidenhammer W. Melchart D. St John's Wort for depression-an overview and meta-analysis of randomized clinical trials BMJ 1996; 13:253-58.
- 9- Houghton P., Medicinal and aromatic plants for human welfare, The pharmaceutical Journal, January 24, 1998 Vol 260, 143

- 10- Klapper J.A. The efficacy of migraine prophylaxis, *Headache quarterly* 2(4) 1991, 278-284.
- 11- Raskin N., *Headache H.*, Second Edition 1988.
- 12- Barry Baumel, *Migraine neurology* 44 (Suppl 3) 1994, S13-S17.
- 13- Arthur H. Interval therapy of migraine, *Headache Quarterly* 1 (4) 1990, 280-287.
- 14- ROY J., Mathew, *Treatment of Migraine*, Mtp Prens Limited, England 1981, 28.
- 15- Peter J., Goadsby, Stephen D., Silberstein *Blue Books of Practical Neurology*, *Headache Butterworth_Heine Mann*, USA, 1997, 132.
- 16- Joel R., Saper, Stephen Silber Stein, C., David Gordon, Robert . hamel sahar Swidan, *Hand book of headache Hanagement*, Lippincott Williams Wilkins, Second Edition 1999, 94,100.