

مقایسه اثر فلوکستین و ایمی‌پرامین در درمان میگرن بدون اورا

دکتر شهرام ابوطالبی^۱، دکتر سودابه زنده‌بودی^۲

^۱ استادیار بیماری‌های مغز و اعصاب، بخش داخلی دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی بوشهر

^۲ پزشک عمومی، معاونت پژوهشی، دانشگاه علوم پزشکی بوشهر

طب جنوب / سال چهارم؛ شماره اول / شهریور ۱۳۸۰

چکیده:

میگرن بیماری شایع با پاتوژنز نامشخص است که بصورت سردردی غالباً یکطرفه و ضربان دار تظاهر می‌یابد و شامل دو نوع است؛ میگرن کلاسیک (همراه با علائم عصبی یا اورا) و میگرن شایع (بدون اورا). یکی از روش‌های درمانی میگرن، استفاده از داروهای مؤثر در جلوگیری از حملات سردرد است. برای مقایسه اثر درمانی و عوارض فلوکستین با ایمی‌پرامین در درمان میگرن بدون اورا، در یک کارآزمایی بالینی، ۶۸ بیمار که دارای معیارهای انجمن بین‌المللی سردرد، شامل حداقل دو حمله سردرد میگرنی در ماه و فاقد عوامل مداخله‌گر بودند انتخاب و پس از مشابه‌سازی از نظر جنس، سن، شدت و تعداد حملات به دو گروه درمانی فلوکستین (۲۰ میلی‌گرم در روز) و ایمی‌پرامین (۵۰ میلی‌گرم در روز) تقسیم و بمدت ۱۲ هفته تحت بررسی قرار گرفتند. در گروه ایمی‌پرامین ۸ نفر و در گروه فلوکستین ۱۰ نفر به علت عوارض دارویی، ادامه درمان متوقف گردید ($P > 0/05$). اختلافی در میانگین تعداد حملات بین گروه فلوکستین [از $6/94 \pm 2/85$ حمله در ماه در قبل از درمان به $2/48 \pm 3/11$ پس از درمان؛ ($P < 0/05$)] با ایمی‌پرامین [از $7/30 \pm 3/11$ حمله در ماه در قبل از درمان به $3/08 \pm 2/14$ حمله در ماه پس از درمان؛ ($P < 0/05$)] وجود نداشت ($P > 0/05$). هر دو دارو در کاهش شدت حملات مؤثر بودند اما اختلاف آماری قابل ملاحظه‌ای با یکدیگر نداشتند. با توجه به اینکه فلوکستین را در حاملگی می‌توان استفاده کرد و بصورت یک قرص ۲۰ میلی‌گرم در روز مصرف می‌شود و در اطفال و سنین بالاتر نیز مشکل ساز نیست، اما ایمی‌پرامین فاقد این خصوصیات می‌باشد، می‌توان فلوکستین را بعنوان داروی مناسب در رده اول درمان میگرن بدون اورا جای داد.

واژگان کلیدی: فلوکستین، ایمی‌پرامین، میگرن، سردرد

مقدمه:

روش کار:

میگرن بیماری شایع و ناتوان کننده‌ای با پاتوژنز نامشخص است که بصورت سردردی غالباً یکطرفه و ضربان‌دار تظاهر می‌یابد و ممکن است همراه با تهوع، استفراغ، ترس از نور و خستگی باشد و شامل دو نوع میگرن کلاسیک همراه با علائم عصبی یا اورا و میگرن شایع که بدون علائم عصبی است می‌باشد. شیوع میگرن را در مردان ۶-۴ درصد و در خانمها ۱۷-۱۳ درصد تعیین نموده‌اند (۱).

علاوه بر حذف یا حداقل، تعدیل فاکتورهای برانگیزنده سردرد و استفاده از تکنیکهای سایکولوژیک و فیزیولوژیک، دارو درمانی به منظور کاهش شدت و تعداد حملات، روش اصلی کاهش حملات می‌باشد. از این روش در مواقعی که تعداد حملات ۲ یا بیش از دو حمله در ماه است استفاده می‌گردد. داروهای متعددی در جلوگیری از میگرن وجود دارد مانند: بلوک کننده‌های گیرنده بتا، ضد افسردگیهای سه حلقه‌ای (ایمی پرامین) و مهار کننده کانالهای کلسیمی. با اضافه شدن چند داروی جدید برای درمان و پیشگیری از حملات میگرن، دور نمای این بیماری ناتوان کننده به نظر بهتر شده است. از جمله این داروها فلوکستین است که به نظر می‌رسد اثر پیشگیری کننده ارزشمندی در میگرن داشته باشد (۲). با توجه به اینکه میزان قابل توجهی از بیماران به درمانهای پیشگیری کننده جاری در خط اول از قبیل ایمی پرامین جواب مناسب نمی‌دهند و به دلیل عوارض بالای ایمی پرامین در سنین بالا و اطفال و نیز مقدار دارویی که به مرور باید افزوده گردد، فلوکستین فاقد چنین محدودیتهایی است و فقط یکبار در روز مصرف می‌شود (۳). از طرفی اطلاعات ارزشمندی مبنی بر اثربخشی فلوکستین در کاهش شدت و تعداد حملات در دست می‌باشد (۴). در این تحقیق فلوکستین به عنوان یک دارو در جلوگیری از حملات میگرن با یکی از داروهای مؤثر ارزشمند و مقبول در خط اول درمان میگرن، یعنی ایمی پرامین از نظر میزان بهبودی بیماران و عوارض دارویی در بیماران ۴۵-۱۵ ساله شهر بوشهر مورد مقایسه قرار گرفت.

در این مطالعه کارآزمایی بالینی، بیماران به صورت ترتیبی (Sequential) به دو گروه درمانی با ایمی پرامین و فلوکستین، پس از مشابه سازی از نظر سن، جنس، تعداد و شدت سردرد تقسیم شدند. بیماران شامل افراد ۴۵-۱۵ ساله مبتلا به میگرن بودند که نیازمند درمان پیشگیری کننده یا تغییر درمان قبلی بوده و به درمانگاه یا کلینیک ویژه بیماری‌های مغز و اعصاب مراجعه می‌کردند و حاضر به شرکت داوطلبانه در تحقیق نیز بودند.

جهت کنترل متغیرهای مداخله‌گر از بیماران خواسته شد که از مصرف مواد معطر، ادکلن، عطر، صابون‌ها و شامپوهای معطر، خوشبو کننده‌های محیط، حشره کش‌ها و غذاهایی که قبلاً توسط بیمار به عنوان برانگیزنده سردرد شناخته شده به خصوص شکلات، پنیر، غذاهای چرب، پیاز، گوجه‌فرنگی، موز، مرکبات و الکل خودداری کنند. همچنین در مورد کنترل تداخلات دارویی از مصرف همزمان والیرات، داروهای ضد انعقاد خوراکی، هپارین، ضد افسردگی‌های سه حلقه‌ای، هالوپریدول، مهار کننده‌های مونوآمین اکسیداز و فنوتیازین‌ها دقت گردید.

بیماران توسط متخصص مغز و اعصاب معاینه و در صورت دارا بودن معیارهای انجمن بین‌المللی سردرد و فقدان هر یک از فاکتورهای مداخله‌گر، دارای حداقل دو حمله سردرد در ماه، نیاز به درمان پیشگیری یا تغییر درمان پیشگیری کننده قبل، عدم وجود سابقه مصرف فلوکستین و ایمی پرامین برای درمان میگرن، انتخاب می‌شدند.

افراد فوق پس از مشابه سازی از نظر جنس، سن، شدت و تعداد حملات به دو گروه تجربی دریافت کننده فلوکستین و کنترل (دریافت کننده ایمی پرامین) تقسیم شدند. به گروه تجربی قرص ۲۰ میلی‌گرمی فلوکستین صبح‌ها و به گروه ایمی پرامین ۵۰ میلی‌گرم (بسته به تحمل بیماران حتی بمقدار بیشتر) شبانه تجویز می‌شد.

شدت حملات به سه درجه (درجه I: عدم تداخل با فعالیت روزانه، درجه II: محدود کردن فعالیت روزانه و درجه III: تحلیل کردن فعالیت روزانه) تقسیم شدند (۶). پس از گذشت ۱۲ هفته، اثربخشی دارو مورد بررسی قرار

گرفت.

نتایج:

تعداد ۶۸ بیمار مورد مطالعه قرار گرفتند که از این تعداد ۴۹ نفر (۷۲ درصد) زن و ۱۹ نفر (۲۸ درصد) مرد بودند. متوسط سن بیماران در گروه ایمی پرامین (۳۹/۷ ± ۸/۳۱) سال و در گروه فلوکستین (۲۸/۶ ± ۶/۰۴) سال بود ($P > ۰/۰۵$). قبل از درمان میانگین تعداد حملات در گروه ایمی پرامین (۷/۳۰ ± ۳/۱۱) حمله در ماه و در گروه فلوکستین (۶/۶۹ ± ۲/۸۵) حمله در ماه بود ($P > ۰/۰۵$).

از کل بیماران، تعداد ۱۸ بیمار (۲۶ درصد)، به علت عوارض دارویی مجبور به قطع دارو شدند. از این تعداد ۱۰ نفر (۲۹ درصد) در گروه فلوکستین و ۸ نفر (۲۴ درصد) در گروه ایمی پرامین بودند ($P > ۰/۰۵$). شایعترین علل قطع فلوکستین، سوزش سردل، لرزش و خواب آلودگی و در گروه ایمی پرامین، کاهش فشار خون، ضعفی، خواب آلودگی و خشکی دهان بود. بنابراین ارزیابی تعداد و شدت حملات تنها در ۵۰ بیمار (در هر گروه ۲۵ نفر) انجام شد.

میانگین تعداد حملات در گروه فلوکستین از (۶/۹۴ ± ۲/۸۵) به (۳/۴۸ ± ۳/۱۱) حمله در ماه و در گروه ایمی پرامین از (۷/۳۰ ± ۳/۱۱) به (۳/۰۸ ± ۲/۱۴) حمله در ماه کاهش یافت ($P < ۰/۰۵$)؛ برای هر دو دارو. جدول ۱ تعداد افراد در هر دو گروه درمانی در قبل و بعد از درمان بر اساس شدت سردرد را نشان می دهد.

هر دو گروه درمانی از لحاظ شدت حملات سردرد در قبل از درمان مشابه بودند ($P > ۰/۰۵$). شدت سردردی که با فعالیت روزانه فرد تداخل نداشته باشد (شدت درجه I در قبل از درمان و مجموع درجه صفر و I بعد از درمان) در گروه فلوکستین از ۱۸ درصد به ۶۸ درصد و در گروه ایمی پرامین از ۲۱ درصد به ۸۴ درصد رسید ($P < ۰/۰۵$)؛ برای هر دو دارو در قبل و بعد از درمان). بین دو گروه درمانی نیز در بعد از درمان از لحاظ شدت (I بعنوان یک گروه و II و III بعنوان گروه دیگر) تفاوتی دیده نشد ($P > ۰/۰۵$).

در گروه فلوکستین ۴ نفر (۱۶ درصد) و در گروه ایمی پرامین ۵ نفر (۲۰ درصد)، کاملاً درمان شدند؛ یعنی

جدول ۱ توزیع فراوانی بیماران با میگرن بدون اورا بر اساس شدت سردرد قبل و بعد از درمان

| | بعد از درمان* | | | قبل از درمان | | |
|-------------|---------------|---------|--------|--------------|---------|--------|
| | درجه III | درجه II | درجه I | درجه III | درجه II | درجه I |
| ایمی پرامین | ۲ | ۲ | ۱۶ | ۶ | ۲۰ | ۷ |
| فلوکستین | ۳ | ۵ | ۱۳ | ۷ | ۲۲ | ۶ |

* تعداد ۵ نفر در گروه ایمی پرامین و ۶ نفر در گروه فلوکستین، کاملاً درمان شدند، یعنی پس از مصرف دارو هیچگونه سردردی در ایشان عارض نگردید.

تحقیقی که توسط ساپر و همکارانش در سال ۱۹۹۴ در انگلستان بر روی ۵۸ بیمار میگرنی انجام شد و بیماران طی سه ماه ۲۰ الی ۴۰ میلی گرم فلوکستین را در روز دریافت می کردند بهبودی مشخصی در کاهش تعداد حملات سردرد و خلق عمومی را در پایان ماه دوم نشان دادند (۵).

در تحقیقی که توسط استاینر و همکارانش در سال ۱۹۹۸ در انگلستان بر روی ۶۵ نفر انجام شد، پس از شبیه سازی از نظر تعداد حملات میگرن، ۲۷ نفر فلوکستین

پس از مصرف دارو هیچگونه سردردی در ایشان عارض نگردید.

بحث:

با توجه به نتایج ارائه شده مشخص شد که فلوکستین و ایمی پرامین هر دو در کاهش تعداد حملات میگرن موثر هستند ($P < ۰/۰۵$). هر چند میانگین تعداد حملات در گروه فلوکستین ۰/۴ کمتر از گروه ایمی پرامین است، این تفاوت از نظر آماری معنی دار نمی باشد. در

دارد. همینطور تحقیق فوق، فلوکستین را در افزایش مواردی با درجه سردرد که مانع از فعالیت روزانه آنها نمی‌شود (شدت ۰ و I) مؤثر می‌داند که با یافته‌های ما مطابقت دارد (۱۰).

ولی در پژوهش‌های ساپر و استاینر، فلوکستین در کاهش شدت حملات مؤثر نبود که با تحقیق ما و موارد فوق تضاد دارند (۵ و ۶). این تفاوتها می‌تواند بعلافت تفاوت در نمونه‌گیری باشد؛ بدین ترتیب که تعداد نمونه‌ها، مدت زمان تحقیق و نحوه اجرای تحقیق در گروه‌های مختلف متفاوت می‌باشد. بعنوان مثال در گروه استاینر بیماران فقط از نظر تعداد حملات در ماه مشابه‌سازی شده‌اند و نیز در تحقیق گروه داماتو فقط از نظر متوسط سنی شبیه‌سازی شدند و همینطور مقدار فلوکستین تجویز شده در گروهها متفاوت می‌باشد. از آنجا که بیماری می‌گرن می‌تواند همراه با انواع اختلالات خلقی و افسردگی همراه باشد و فلوکستین نیز یکی از داروهای مؤثر ضد افسردگی می‌باشد ممکن است این ذهنیت پیش آید که احساس بهبودی بیمار بعلافت خاصیت ضد افسردگی آن می‌باشد که بجز در تحقیق داماتو هیچ تحقیقی درجه افسردگی بیمار را قبل و پس از دریافت فلوکستین مقایسه نکرده بود. با این حال، تحقیق داماتو، فلوکستین را در کاهش شدت حملات می‌گرن مؤثر می‌داند و این نتیجه بسیار حائز اهمیت می‌باشد؛ ولی متأسفانه این تحقیق بر روی تعداد حملات بررسی انجام نداده است.

همانطور که از نتایج مشخص است و با توجه به مزایای فلوکستین در مقایسه با ایمی‌پرامین، مثل مضر نبودن مصرف آن در دوران حاملگی و سنین بالا و اطفال و همینطور دوز درمانی پایین آن در مقایسه با ایمی‌پرامین، می‌توان از فلوکستین بعنوان دارویی مناسب در رده اول درمان می‌گرن استفاده کرد.

را برای مدت ۴ ماه در فصل مشابه دریافت کردند؛ هر چند ۹ نفر از ادامه درمان بازماندند ولی بقیه بیماران در پایان دوره کاهش مشخصی را در تعداد حملات نشان می‌دادند (۶).

در تحقیقی که توسط آملین و همکارانش در سال ۲۰۰۰ در روسیه بر روی سه‌گروه انجام گردید، ۱۶ بیمار ۱۰ تا ۲۰ میلی‌گرم در روز فلوکستین را برای مدت ۱۲ هفته دریافت کردند که کاهش مشخصی را در تعداد حملات نشان دادند و تمامی این نتایج با یافته‌های ما مطابقت دارد (۷).

در مورد کاهش شدت حملات نیز در گروه ایمی‌پرامین در مواردی که با فعالیت روزانه فرد تداخلی ندارد (شدت I قبل از درمان و مجموع شدت ۰ و I بعد از درمان) از ۲۱ درصد به ۸۲ درصد رسید که این تفاوت معنی‌دار بود و در گروه فلوکستین نیز این مقدار از ۱۸ درصد به ۶۸ درصد رسید که این تفاوت نیز معنی‌دار بود، ولی در کل هر دو دارو تفاوت معنی‌داری نداشتند. حتی وقتی در شاخص سردرد هر دو متغیر شدت و تعداد حملات با یکدیگر و بطور یکجا بررسی شدند، باز هم تفاوت دو دارو معنی‌دار نبود.

در تحقیقی که توسط ادلی و همکارانش در سال ۱۹۹۸ در کشور انگلستان بر روی ۱۶ بیمار انجام شد فقط ۹ بیمار فلوکستین را برای مدت ۸ هفته دریافت کردند کاهش مشخصی را در درجه حملات می‌گرن نشان دادند (۸).

در تحقیقی که توسط داماتو در سال ۱۹۹۷ در کشور ایتالیا بر روی ۵۲ بیمار انجام شد، پس از شبیه‌سازی از نظر سن و انجام تست زانک (تعیین درجه افسردگی)، بمدت ۶ ماه بیماران ۲۰ میلی‌گرم فلوکستین را در روز دریافت کردند. در پایان دوره، بیماران کاهش مشخصی را در کاهش شدت حملات که از ماه سوم شروع شده بود، نشان دادند (۹).

تحقیق آملین نیز فلوکستین را در کاهش تعداد حملات مؤثر می‌داند که همگی با یافته‌های ما مطابقت

REFERENCES:

1. Adams RD, Victor M, Rapper AH. Principles of neurology. 6th ed. New York: McGraw Hill, 1997, 152-58.
2. Solomon GD. Therapeutic advances in migraine. J Clin Pharmacol 1993;33:200-9.
3. خدام ر، راهنمای جیبی کاربرد داروهای ژنریک ایران، مؤسسه

انتشاراتی دیباچ، ۱۳۷۷، ص ۳۸۰ - ۳۶۶.

4. Saper JR, Silberstein SD, Lake AD, et al. Fluoxetine and migraine: Comparison of double blind trials. *Headache* 1995;35:233-36.
5. Saper JR. Double blind trial of fluoxetine: Chronic daily headache and migraine. *Headache* 1994;39:497-502.
6. Stiner TJ. S - Fluoxetine; the prophylaxis of migraine. *Cephalgia* 1998;18:283-6.
7. Silberstein SD. Treatment of the migraine attack. *Curr Opin Neurol* 1994;7:258-63.
8. Adly C, Straumanis J, Chesson A. Fluoxetine prophylaxis of migraine. *Headache* 1992;32:101-4.
9. Damato CC, Pizza V, Marmolo T, et al. Fluoxetine for migraine prophylaxis. *Headache* 1999;39:716-19.
10. Skoromets AA, Amelin AV, Korenko LA. Differentiated therapy of migraine attack. *Zh Neverol Psikhiatr Im SS Korsakova* 1999;99:30-41.