

مقایسه اثرات درمان سدیم والپروات و پروپرانولول در پیشگیری از سردردهای میگرنی کودکان

چکیده

دکتر غلامرضا زمانی^{۱*}

دکتر محمد غفرانی^۲

۱. بخش اعصاب، مرکز طبی کودکان،

دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

۲. بخش اعصاب، مرکز پزشکی کودکان

مفید، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

زمینه و هدف: داروهای متعددی به منظور پیشگیری از سردردهای میگرنی مورد استفاده قرار می‌گیرند اما گزارش‌های مستند در خصوص اثر بخشی این ترکیبات در سردردهای میگرنی کودکان محدود است. سدیم والپروات از جمله داروهایی است که تأثیر آن در میگرن کلاسیک بزرگسالان مشخص گردیده است. در این مطالعه به منظور ارزیابی اثر بخشی و ایمنی مصرف سدیم والپروات در میگرن کودکان، با پروپرانولول که از داروهای خط اول درمان میگرن است مورد مقایسه قرار می‌گیرد.

روش بررسی: این مطالعه تجربی به روش متقاطع (Cross Over) به مدت ۱۵ ماه در مرکز پزشکی کودکان مفید صورت گرفت. ۵۲ بیمار وارد مطالعه شدند که ۶ مورد به علت عدم پی گیری درمان از مطالعه حذف شدند. ۴۸ بیمار (۲۳ دختر و ۲۵ پسر) در گروه سنی ۷-۱۲ سال (متوسط ۹/۸) پس از یک دوره چهار هفته‌ای بدون دریافت دارو (Medication free) با نسبت یک به یک در دو گروه تصادفی به مدت ۸ هفته تحت درمان با سدیم والپروات و پروپرانولول قرار گرفتند. متعاقباً پس از یک دوره ۴ هفته بدون درمان (Wash out period) گروه‌ها جابه‌جا شده و یک دوره ۸ هفته‌ای درمان با داروی دوم را تجربه نمودند.

یافته‌ها: این مطالعه پاسخ به درمان را بر روی دو شاخص فرکانس و شدت حملات میگرنی مورد بررسی قرار داد. بر این اساس ۶۰ درصد بیمارانی که با سدیم والپروات درمان شده بودند و ۷۸ درصد بیمارانی که پروپرانولول دریافت کردند؛ پنجاه درصد یا بیشتر کاهش در فرکانس حملات سردرد نشان دادند، در عین حال ۳۱ درصد بیماران تحت درمان با سدیم والپروات و ۴۵ درصد بیماران تحت درمان با پروپرانولول حداقل یک درجه بهبود در میزان محدودیت عملکرد نشان دادند. تست آنالیز آماری مک نمار در هیچ یک از دو شاخص فرکانس حملات ($k^2 = 2/4$) و شدت حملات ($k^2 = 3/36$) تفاوت قابل ملاحظه‌ای را در گروه‌های درمانی نشان نداد. در خلال مطالعه نیز عارضه جانبی جدی که منجر به قطع درمان شود مشاهده نگردید.

نتیجه‌گیری: سدیم والپروات دارویی مطمئن با پاسخ مناسب است که می‌تواند در پیشگیری از حملات سردرد در کودکان مبتلا به میگرن مورد استفاده قرار گیرد.

کلمات کلیدی: سدیم والپروات، پروپرانولول، میگرن، کودکان

*نشانی: تهران، بخش اعصاب، مرکز طبی

کودکان، انتهای بلوار کشاورز، خیابان دکتر محمد

قریب، تلفن: ۶۶۹۲۹۲۳۴

پست الکترونیک: ghrzamani@yahoo.com

مقدمه

شده در گروه سنی بزرگسال برای آن ذکر شده است [۳-۷]. در خصوص اثر بخشی این دارو در کودکان اطلاعات اندکی موجود است از این رو به منظور ارزیابی میزان اثر بخشی سدیم والپروات و اطمینان مصرف آن در کودکان با عنایت به عوارض جانبی همچون عدم تحمل گوارشی، بی خوابی، تر مور، ریزش مو، عوارض کبدی و دپرسیون مغز استخوان که برای این دارو عنوان می شود، این مطالعه طراحی گردید.

روش بررسی

این مطالعه از نوع Clinical Trial به روش متقاطع^۱ و به صورت باز^۲ به مدت ۱۵ ماه (از آذر ۷۵ الی اسفند ۷۶) بر روی ۵۲ بیمار مراجعه کننده به کلینیک اعصاب اطفال بیمارستان کودکان مفید صورت گرفت. ۴۸ بیمار شامل ۲۳ دختر و ۲۵ پسر در گروه سنی ۷-۱۲ سال (متوسط ۹/۸ سال) این مطالعه را کامل نمودند. ۴ بیمار به دلایل غیرمرتبط با عوارض دارویی، به واسطه عدم پیگیری درمان از مطالعه خارج شدند. معیارهای ورود و خروج از مطالعه به شرح ذیل تعیین گردید:

الف) معیارهای ورود به مطالعه:

۱. ابتلا به میگرن رایج^۳ براساس معیارهای I.H.S
۲. گروه سنی ۵-۱۵ سال
۳. سابقه سردرد طی حداقل ۶ ماه گذشته
۴. قبلاً هیچ یک از دو داروی مورد مطالعه (سدیم والپروات و پروپرانولول) را مصرف نکرده باشند.
۵. طی یک ماه اخیر تحت درمان هیچ داروی پیشگیری کننده از میگرن نباشد.

سردردهای میگرنی، نوعی سردرد مزمن و دوره‌ای هستند که به صورت ناگهانی و حمله‌ای رخ می‌دهند و در فواصل حملات بیماران فاقد علامت هستند. این سردردها غالباً با زمینه خانوادگی و یک طرفه بوده و اغلب با علایم بینایی و گوارشی همراه می‌گردند [۱، ۲].

براساس مطالعات موجود ۵ درصد کودکان زیر ۱۵ سال از سردردهای میگرنی رنج می‌برند و شیوع آن پس از بلوغ به ۱۰-۵ درصد می‌رسد [۲].

به منظور پیشگیری از سردردهای میگرنی ترکیبات مختلف از جمله بتا بلوکرها (مانند پروپرانولول)، داروهای ضدافسردگی، کلسیم بلوکرها، داروهای ضدصرع، آنتاگونیست‌های سروتونین، مهارکننده‌های مونوآمین اکسیداز و... مورد استفاده قرار می‌گیرند که اثر بخشی متفاوت برای آنها ذکر شده است [۳-۵]. گرچه پروپرانولول از داروهای خط اول در پیشگیری سردردهای میگرنی است، لیکن در تمامی بیماران مؤثر واقع نشده و در پاره‌ای نیز همچون مبتلایان به آسم، بلوک قلبی و دیابت منع مصرف دارد [۳].

تداوم سردردهای میگرنی در بیماران صرف نظر از آثار اقتصادی ناشی از هزینه‌های دارو و درمان مکرر، به لحاظ اختلال در عملکرد فردی و اجتماعی بیماران، عوارض سوء در بردارد.

سدیم والپروات ترکیبی است که طی سال‌های اخیر به فهرست داروهای پیشنهادی جهت پیشگیری از میگرن اضافه شده است و سازوکارهای متفاوت، جهت اثرات ضد میگرن آن ارایه می‌گردد. مهار آنزیم گابا ترانس آمیناز (افزایش فعالیت گابا و کاهش اثرات تحریکی گلوتامات، تضعیف فعالیت‌های مرتبط با میگرن در کورتکس، هسته سه‌قلو و عروق پاراسمپاتیک از جمله این موارد است که در مطالعات مختلف اثر بخشی از ۴۸ درصد تا ۸۶/۲ درصد در بررسی‌های انجام

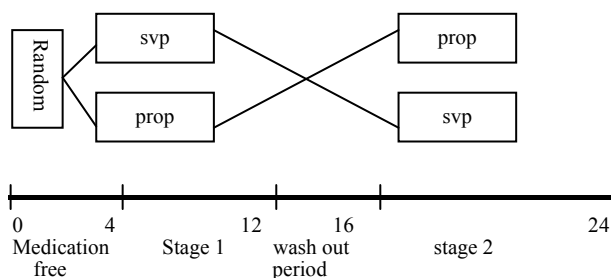
1 - Cross Over
2 - Open Labeled
3 - Common Migraine

- فاز اول (۴ هفته): در این مرحله بیمار هیچ داروی پروفیلاکسی دریافت نمی‌کرد و صرفاً اجازه استفاده از مسکن (استامینوفن یا ایبوپروفن) جهت تسکین حملات را داشت.

- فاز دوم (۸ هفته): در این مرحله بیمار به صورت راندوم در یکی از دو گروه درمانی سدیم والپروات یا پروپرانولول قرار می‌گرفت و ۸ هفته درمان را براساس دوز تعیین شده دارو دنبال می‌کرد.

- فاز سوم (۴ هفته): در این مرحله مجدداً بیمار پس از ارزیابی پاسخ به مرحله اول درمان یک دوره ۴ هفته‌ای بدون دارو را با عنوان wash out period قبل از شروع مرحله دوم طی می‌نمود.

- فاز چهارم (۸ هفته): در این مرحله بیماران هر گروه با گروه مقابل جابه‌جا شده و ۸ هفته درمان دیگر را دنبال می‌کردند (شکل ۱)



شکل ۱ - نمودار طراحی مطالعه

دوز مورد استفاده پروپرانولول، ۲-۱ mg/kg حداکثر ۶۰ و دوز مورد استفاده سدیم والپروات ۲۰-۱۰ mg/kg حداکثر ۸۰۰ mg لحاظ گردید. بیماران ماهانه به صورت حضوری و در موارد معذورت تلفنی پی‌گیری شدند و چارت فرکانس و شدت حملات سردرد ایشان کنترل گردید. کلیه عوارض دارویی در بیماران کنترل و در معاینات دوره‌ای مورد

۶. فرکانس حملات سردرد حداقل ۲ بار در ماه یا بیشتر بوده و از شدت متوسط یا شدید برخوردار باشد.
۷. موافقت والدین جهت همکاری در طرح

ب) معیارهای خروج از مطالعه عبارت بودند از:

۱. عدم مراجعه بیماران در هر یک از مراحل تحقیق
۲. سابقه مصرف داروهای مورد مطالعه جهت پیشگیری از سردرد
۳. استفاده از داروهای پروفیلاکتیک ضد میگرن دیگر طی ۱ ماه اخیر
۴. وجود بیماری زمینه‌ای که مانع مصرف داروهای مورد مطالعه شود مانند آسم، بیماری مزمن کبدی و ...
۵. بروز هرگونه اختلال ضمن درمان پروفیلاکسی که مانع تداوم مصرف دارو شود.

برای کلیه بیماران قبل از ورود به مطالعه و در طول آن معاینه دقیق عصبی و سیستمیک و آزمایش‌های معمول انجام شد. در این مطالعه از والدین کودکانی که شرایط ورود به طرح را دارا بودند درخواست شد که چارت استاندارد را در خصوص تعداد، شدت، مدت و ویژگی سردرد کودکان در طول هر ماه و در تمام مراحل تحقیق تکمیل نمایند. پاسخ به درمان بر مبنای تغییر فرکانس حملات سردرد و شدت حملات مبتنی بر تغییر درجه شدت حملات و محدودیت عملکرد^۱ (I,II,III) مورد بررسی قرار گرفت.

grade I سردردی که ایجاد محدودیت برای بیمار نکند، *grade II* سردردی که میزان فعالیت اجتماعی یا تحصیلی کودک را کم کند و *grade III* سردردی که نیاز به استراحت و خواب داشته باشد، تعیین می‌شود.

این مطالعه ۴ فاز (به طور کل ۲۴ هفته) نظارت درمانی را شامل گردید.

1 - Functional Restriction

توجه قرار گرفت و از تست آنالیز آماری مک‌نمار^۱ جهت ارزیابی پاسخ به درمان استفاده گردید.

یافته‌ها

۵۲ بیمار وارد این مطالعه شدند اما ۴۸ بیمار (۲۳ دختر و ۲۵ پسر) در گروه سنی ۱۲-۷ سال (متوسط ۹/۸ سال) این مطالعه را کامل نمودند. ۴ بیمار به علت عدم پی‌گیری درمان از مطالعه حذف گردیدند.

در گروه سدیم والپروات ۲۹ نفر (۶۰ درصد) پنجاه درصد یا بیشتر کاهش در فرکانس حملات سردرد را نشان دادند و میزان پاسخ درمانی در کاهش حملات سردرد در گروه پروپرانولول ۷۸ درصد بود به عبارتی ۳۸ نفر پاسخ پنجاه درصد یا بالاتر کاهش در فرکانس حملات نشان دادند (جدول ۱ و ۲).

آزمون آنالیز آماری مک‌نمار جهت مقایسه دو گروه درمانی از نظر اثربخشی در کاهش حملات سردرد اختلاف معنی‌داری را بین دو گروه نشان نداد ($k^2 = 2.04$).

به بیان دیگر اثرات سدیم والپروات در کاهش فرکانس حملات میگرن کودکان با پروپرانولول قابل مقایسه است. در این مطالعه ۵ نفر (۹ درصد) بیماران به هیچ یک از دو روش درمانی پاسخ ندادند (جدول ۱ و ۲).

مقایسه دو گروه از حیث پاسخ درمانی در کاهش شدت حملات نیز شاخص دیگری بود که مورد بررسی قرار گرفت. بر این اساس ۱۵ بیمار پس از درمان با سدیم والپروات و ۲۲ بیمار پس از درمان با پروپرانولول حداقل یک درجه بهبود در شدت حملات خود را اظهار داشتند (جدول ۳).

مقایسه گروه‌های درمانی در این رابطه با تست آماری مک‌نمار تفاوت بین دو گروه را قابل توجه و معنی‌دار نشان نداد ($k^2 = 3.36$).

در طول درمان عارضه جانبی جدی که منجر به قطع درمان گردد یا تغییرات ثابت هماتولوژیک و بیوشیمی در تست‌های کبدی که حکایت از اثرات سوء دارو بر کبد یا سیستم خون‌ساز باشد مشاهده نگردید اما ۱۸ بیمار (۳۷/۵ درصد) از عوارض دارویی گذرا شکایت داشتند که ۳ نفر ایشان در گروه پروپرانولول و ۱۵ نفر در گروه سدیم والپروات بودند (جدول ۴).

شکایت عمده در بیماران گروه سدیم والپروات در ۴ مورد وجود تهوع در مراحل اول درمان بود که با مصرف دارو پس از غذا و تداوم درمان بعد از ۲-۱ هفته مرتفع گردید. در ۸ مورد افزایش اشتها و چاقی در طول درمان مشاهده شد و در یک مورد افزایش بدون علامت آنزیم‌های کبدی در حد ملایم و در یک مورد نیز بیمار از ریزش مو شکایت داشت. در مجموع هیچ یک از این عوارض در حدی نبود که منجر به قطع درمان گردد.

بحث

علی‌رغم پیشرفت‌های درمانی در ارتباط با درمان‌های مرحله حاد میگرن، ۱۰-۵ درصد بیماران همچنان نیاز به درمان پیشگیری دارند [۲]. تاکنون داروهای متعددی بدین منظور ارایه شده است که بتابلوکرها، آنتا‌گونیست‌های سروتونین، ضدافسردگی‌های سه حلقه‌ای، مهارکننده‌های مونوآمین اکسیداز و داروهای ضد تشنج مختلف از آن جمله‌اند [۳-۵]. با این وجود تعداد زیادی از بیماران مبتلا به میگرن همچنان از سردرد رنج می‌برند.

سدیم والپروات از ترکیباتی است که طی چند سال اخیر به فهرست داروهای پیشنهادی پیشگیری کننده میگرن اضافه

1 - Mc Nemar

جدول ۱ - مقایسه* اثرات سدیم والپروات و پروپرانولول در کاهش فرکانس حملات میگرن در کودکان بیمارستان کودکان مفید سال ۷۶-۷۵				
سدیم والپروات	پروپرانولول	ندارد	دارد	جمع
ندارد		۵	۱۴	۱۹
دارد		۵	۲۴	۲۹
جمع		۱۰	۳۸	۴۸

*آزمون Mc Nemar اختلاف معنی دار بین دو گروه درمانی از نظر کاهش فرکانس حملات سردرد را نشان نمی دهد ($k^2=2/4$). به عبارت دیگر سدیم والپروات همانند پروپرانولول اثرات قابل توجه و قابل مقایسه در کاهش دفعات حملات سردرد میگرنی کودکان داراست.

جدول ۲ - میزان درصد کاهش حملات میگرن پس از درمان در گروه‌های درمانی بیمارستان کودکان مفید سال ۷۶-۷۵						
سدیم والپروات	پروپرانولول	کمتر از ۵۰٪	۵۰-۷۵٪	۷۵-۹۰٪	>۹۰٪	جمع
کمتر از ۵۰٪		۵	۷	۶	۱	۱۹
۵۰-۷۵٪		۲	۱	۳	۱	۷
۷۵-۹۰٪		۰	۳	۱۰	۳	۱۶
>۹۰٪		۳	۰	۱	۲	۶
جمع		۱۰	۱۱	۲۰	۷	۴۸

۳. از دیگر سازوکارهای احتمالی در بروز میگرن، نقش پرولاکتین است. تأخیر در متابولیسم پرولاکتین می تواند سبب تشدید سردرد گردد. سدیم والپروات ترشح پرولاکتین از هیپوفیز قدامی را که متأثر از سیستم گابا است مهار می کند و در نتیجه از اثرات میگرنزای پرولاکتین پیشگیری می نماید.

۴. سدیم والپروات با افزایش آندروژن، سطح آنکفالین ها را در مغز افزایش داده و سبب اعمال نقش آنالژزیک آنها می شود.

این مطالعه اثر بخشی و اطمینان مصرف کاربرد سدیم والپروات در کودکان در مقایسه با پروپرانولول که در گروه داروهای خط اول پیشگیری از میگرن است بررسی می کند. در این مطالعه ۶۰ درصد بیماران با مصرف سدیم والپروات و ۷۸ درصد بیماران با مصرف پروپرانولول، پنجاه

شده است و در چند مطالعه در بزرگسالان نتایج امیدوار کننده ای برای آن در مقایسه با دارونما عنوان گردیده است [۱، ۵، ۶].

این ترکیب با چندین سازوکار متفاوت اثرات ضد میگرنی خود را اعمال می نماید [۷-۵] که عبارتند از:

۱. سدیم والپروات با مهار آنزیم گابا ترانس آمیناز و افزایش سطح گابا تخلیه نورون های سروتونینرژیک را که اثرات وازودیلاتور دارند کاهش می دهد.
۲. از طرفی ممکن است بیماران میگرنی نوعی حالت تحریک پذیری نورونی در اثر فعالیت آمینواسید تحریک کننده گلوتامات داشته باشند که با مهار آنزیم گلوتامات دکربوکسیلاز میزان تحریک پذیری نورونی کاهش می یابد.

جدول ۳ - مقایسه* اثر درمانی سدیم والپروات و پروپرانولول در کاهش شدت حملات سردرد بیمارستان کودکان مفید سال ۷۶-۷۵			
سديم والپروات	پروپرانولول	ندارد	دارد
ندارد	۱۱	۲۲	۳۳
دارد	۱۱	۴	۱۵
جمع	۲۲	۲۶	۴۸

* آزمون Mc Nemar اختلاف معنی داری را بین دو گروه درمانی از نظر کاهش شدت سردرد در بیماران نشان نمی دهد $k^2=۳/۳۶$ به عبارت دیگر اثر بخشی سدیم والپروات در کاهش شدت حملات میگرنی در کودکان با پروپرانولول رقابت می کند.

جدول ۴ - بروز عوارض جانبی در طول درمان		
عارضه دارویی	سدیم والپروات	پروپرانولول
عوارض گوارشی (استفراغ، تهوع و ...)	۴	۰
دل درد	۰	۰
افزایش وزن و اشتها	۸	۰
خواب آلودگی	۰	۰
هپاتیت	۱	۰
ترمور	۱	۰
آتاکسی	۰	۰
سرگیجه	۰	۰
نارسایی مغز استخوان	۰	۰
خشکی دهان	۰	۱
افسردگی	۰	۲
برادیکاردی	۰	۰
هیپوتانسیون	۰	۰
ریزش مو	۱	۰

* هیچ یک از عوارض در حدی نبود که منجر به قطع درمان گردد.

پیشگیری از حملات سردرد کودکان و قابل مقایسه با پروپرانولول تلقی نمود.

مطالعات انجام شده در خصوص کاربرد سدیم والپروات در پیشگیری از حملات سردرد میگرنی در کودکان محدود است و چند مطالعه نیز که کاربرد آن را در میگرن بررسی نموده است، مربوط به گروه های سنی بزرگسال می باشند از آن

درصد یا بیشتر کاهش در فرکانس حملات سردرد نشان دادند $(k^2=۲/۴)$. ۳۱ درصد بیماران پس از مصرف سدیم والپروات و ۵۰ درصد با مصرف پروپرانولول حداقل یک درجه کاهش شدت حملات سردرد را عنوان نمودند $(k^2=۳/۳۶)$ که براساس تست آنالیز آماری مک نمار اختلاف بین دو گروه معنی دار نیست و سدیم والپروات را می توان دارویی مؤثر در

این مطالعه نیز از روش تحقیق مناسب و حجم مطالعه خوب برخوردار است.

همه مطالعات فوق با لحاظ نقاط قوت و ضعف حاکی از اثر بخشی سدیم والپروات در میگرن بزرگسالان با درجات متفاوت است لیکن مطالعه اخیر از آنجا که تلاش نموده است با روش تحقیق مناسب و حجم نمونه کافی گروه سنی کودکان را مورد بررسی قرار دهد و از آنجا که گزارش‌های مستند در خصوص کاربرد سدیم والپروات در گروه سنی کودکان محدود است، در نوع خود می‌تواند ارزشمند و درخور توجه باشد و اثر بخشی این ترکیب را بدون عارضه جانبی جدی در مقایسه با پروپرانولول نشان دهد.

در مجموع سدیم والپروات ترکیبی مؤثر در درمان پیشگیری سردردهای میگرنی کودکان محسوب می‌گردد که از تحمل دارویی و اطمینان مناسب برخوردار است. گرچه این ترکیب را نمی‌توان به عنوان خط اول درمان ضد میگرن پیشنهاد نمود و پروپرانولول همچنان خط اول درمانی را به خود اختصاص داده است، لیکن از آنجا که این دارو و سایر داروهای ضد میگرن در همه بیماران مؤثر واقع نمی‌شوند و از طرفی پاره‌ای بیماران نیز از جمله مبتلایان به آسم و بلوک قلبی و بیماران دیابتی قادر به استفاده از پروپرانولول نیستند، وجود داروهای دیگر همچون سدیم والپروات به عنوان جایگزینی مناسب می‌تواند مورد توجه قرار گیرد.

جمله مطالعه Kurtizky و Hering [۸] که در سال ۱۹۹۱ به روش متقاطع سدیم والپروات را با پلاسبو در ۲۹ بیمار بزرگسال تجربه نمود و اثربخشی شدت و فرکانس حملات را با سدیم والپروات نشان داد اما این مطالعه دو شاخص فرکانس و شدت را مستقل از هم بررسی نکرده بود و فاز Wash out period برای گروه‌های درمانی لحاظ نکرده بود.

مطالعه Sorenson [۹] در سال ۱۹۸۸ نیز با توجه به محدودیت تعداد بیماران (۲۹ نفر) و عدم پیروی از یک روش تحقیق کلاسیک بیشتر جنبه یک تجربه بالینی موفق را داشته است که مقدمه‌ای در ارتباط با سایر مطالعات بوده است.

در مطالعه Jensen [۱۰] در سال ۱۹۹۳ بر روی ۳۴ بیمار در گروه سنی بزرگسالان اثر بخشی سدیم والپروات در مقایسه با دارونما در کاهش تعداد حملات در ۵۰ درصد بیماران نشان داده می‌شود. این مطالعه از روش تحقیق مناسب برخوردار بود و در مقایسه با مطالعه ما که در ۳۱ درصد بیماران کاهش شدت حملات را نیز نشان داد، تأثیر قابل توجهی در کاهش شدت حملات را عنوان نکرد.

مطالعه Mathew NT [۱۱]، ۱۵۷ بیمار بزرگسال را که تحت درمان با سدیم والپروات و دارونما بودند مورد مطالعه قرار می‌دهد، ۶۸ درصد اثر بخشی در کاهش فرکانس حملات را ذکر می‌کند و تأثیری در شدت حملات عنوان نمی‌نماید؛

Prophylactic sodium valproate and propranolol in childhood migraine: a randomized clinical trial

ABSTRACT

G.R. Zamani ^{1*}
M. Ghofrani ¹

1. Department of Neurology, Mofid
Pediatrics Hospital, Shaheed Beheshti
University of Medical Sciences,
Tehran, Iran

Background: Although many agents have been used for migraine prophylaxis, little evidence is available to support their efficacy in children. Sodium valproate is one of the drugs that has been proved effective in adults. To compare the effectiveness and safety of sodium valproate and propranolol in childhood migraine, this study was designed.

Methods: A 15 months open labeled crossover clinical trial was carried out having a 4 week medication free baseline phase and a 8 week treatment phase for each drug and a 4 week wash out period before crossing over. Fifty two patients started the study and we missed 4 of them due to poor compliance. Forty eight patients (23 girl and 25 boys) were randomized to sodium valproate or propranolol(1:1 ratio) treatment group.

Results: The response to treatment was evaluated on basis of frequency and severity of migraine attacks. Sixty percent of valproate treated patients and 78 percent of propranolol treated ones showed 50% or greater reduction in headache frequencies from the baseline phase.

Thirty one percent of valproate and 45 percent of propranolol treated group revealed at least one grade improvement in functional restriction. McNemar statistical analysis didn't show remarkable difference between groups concerning both frequency ($\kappa^2=2.4$) and severity ($\kappa^2=3.36$). No serious side effect was seen during treatment.

Conclusion: Sodium valproate was generally well tolerated in this study and showed favorable efficacy in childhood migraine.

Keywords: Sodium valproate, migraine prophylaxis, children

* Pediatrics Medical Center, Keshavarz
Blv., Tehran, Iran, Tel: +98(21)66929234
E_mail: ghzammani@yahoo.com

References

1. Menkes John. Sankar Raman. Paroxysmal disorders, Migraine. in: MenkesJohn. Child Neurology 6th ed. Philadelphia: Lippincott: 2000; P. 995-1002.
2. Rothner David. Headache: Acute recurrent headaches. In: Swiaman Kenneth. Ashwal Stephen. 3rd ed. St Louis: Mosby: 1991; P. 753-4.
3. Fenichel Gerald M. Headache. In : Fenichel Gerald. Clinical Pediatric Neurology .4th ed. Philadelphia : Saunders: 2001; P.77-9.
4. Wasiewski warren. Preventive therapy in pediatric migraine. *J child Neurol* 2001 ;16 :71-8.
5. b. Mathew NT, Saper JR, Silberstein SD, Rankin L et al. Migraine prophylaxis with Divalproex. *Arch of Neurology* 1995; 52: 281-6.
6. Klapper J. Divalproex sodium in migraine prophylaxis: a dose – controlled study. *Cephalagia* 1997; 17: 103-8.
7. Cutrer FM, Limmorth V, Moskowitz VA. Possible mechanisms of valproate in migraine prophylaxis. *Cephalagia* 1997; 17: 93-100.
8. Hering R, Kurtizky A. Sodium valporate in the prophylactic treatment of migraine: a double –blind study versus placebo. *Cephalagia* 1992; 12: 81-4.
9. Sorensen kv. Valporate: a new drug in migraine prophylaxis. *Acta Neurolo Scand* 1988 ; 78 :346-8.
10. Jensen R, Brinck T, Olesen J, Sodium Valproate has a prophylactic effect in migraine with out aura: a triple – blind, Placebo-controlled crossover study. *Nevrology* 1994; 44: 647-510.
11. Mathew NT, Ali S: Valproate in treatment of persistent chronic daily headache, An open label study. *Headache* 1992; 31:49-58.