

مقایسه اثربخشی و عوارض سیناریزین با سدیم والپروات در کنترل سردرد میگرنی افراد ۲۰ تا ۵۰ ساله، بیمارستان سینا سال ۸۳-۱۳۸۲

چکیده

دکتر منصوره تقاء^{۱*}

دکتر مسعود رحمت جبرده^۱

دکتر کیافر نیل آوری^۱

دکتر حسین اشرفیان^۱

سوده رازقی جهرمی^۲

۱. گروه بیماری‌های مغز و اعصاب،

بیمارستان سینا، دانشگاه علوم پزشکی تهران

۲- دانشکده بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی

تهران

زمینه و هدف: یکی از گروه‌های دارویی در پیشگیری از سردردهای میگرنی، داروهای بلوک کننده کانال کلسیمی هستند. در این گروه دارویی، مطالعات متعدد در مورد وراپامیل و فلوناریزین انجام شده است. سیناریزین جزو کم‌عارضه‌ترین داروهای این گروه است، اما تحقیقات در مورد آن بسیار محدود می‌باشد. این مطالعه، تاثیر سیناریزین را در کاهش سردرد میگرنی و در مقایسه با سدیم والپروات که داروی متداول در پیشگیری از سردرد میگرنی است، مورد بررسی قرار داده است.

روش بررسی: این مطالعه کارآزمایی بوده که به صورت تصادفی و دو سوکور انجام شده است. بیماران دچار سردرد مقاوم به درمان به صورت تصادفی در دو گروه دارویی مورد مطالعه سیناریزین و سدیم والپروات قرار گرفتند. داده‌ها در بانک اطلاعاتی طراحی شده نرم افزار SPSS وارد شده و مورد تجزیه تحلیل آماری قرار گرفت.

یافته‌ها: تعداد ۱۳۳ بیمار وارد مطالعه شدند. میانگین سنی بیماران مورد مطالعه در گروه سیناریزین $34/3 \pm 10$ سال و در گروه سدیم والپروات $33/4 \pm 11$ بود. تعداد دفعات سردرد در حدود ۵۰٪ و مدت سردرد در حدود ۷۰٪ در هر دو گروه کاهش داشت و در دو گروه تفاوت معنی داری وجود نداشت. میانگین کاهش میزان شدت حملات سردرد در مراحل پیگیری تاثیر سیناریزین نسبت به مرحله پایه در مرحله اول پیگیری ۷۶٪ و در گروه تحت درمان با سدیم والپروات در مراحل پیگیری نسبت به مرحله پایه در مرحله اول پیگیری، ۷۵٪ کاهش یافته بود. از نظر میزان عوارض منجر به قطع دارو، عوارض در مصرف کنندگان سیناریزین به طور معنی داری کمتر بود (۵/۲٪ در مقابل ۱۴٪).

بحث: سیناریزین به میزان مشابه با سدیم والپروات در کاهش قابل ملاحظه دفعات حملات، شدت و مدت سردرد موثر بوده، همچنین در پیشگیری از سردرد میگرنی مقاوم، داروی کم‌عارضه و موثری است.

کلمات کلیدی: میگرن، سیناریزین، سدیم والپروات

* نشانی: تهران، بیمارستان سینا،

تلفن: ۴-۶۶۷۰۲۰۵۲،

پست الکترونیک: toghae@sina.tums.ac.ir

مقدمه

در این گروه، وراپامیل و فلوناریزین می باشند. داروی سیناریزین کمتر مورد توجه بوده است در حالی که این دارو علاوه بر عوارض کمتر، نسبت به داروهای دیگر این گروه دارای خواص آنتی هیستامینیک نیز می باشد [۱۰]. این مطالعه با هدف مقایسه کارایی این دارو با سدیم والپروات انجام شده است.

روش بررسی

نوع مطالعه کارآزمایی بالینی بود و به صورت دوسوکور اجرا شد. جمعیت مورد مطالعه بیماران مبتلا به سردرد میگرنی مراجعه کننده به درمانگاه داخلی اعصاب بودند که مقاوم به درمان محسوب می شدند. مقاوم به درمان به معنی پاسخ ناکافی به داروهای بتا بلوکر و ضد افسردگی های سه حلقه ای در نظر گرفته شد. معیارهای ورود به مطالعه شامل افراد مبتلا به سردرد میگرنی در سن ۲۰ تا ۵۰ سال با دفعات سردرد ۳ مرتبه یا بیشتر در ماه بود که علاوه بر پاسخ ندادن به بتابلوکرها و ضد افسردگی های سه حلقه ای، ضایعات ساختمانی مغز یا دیگر بیماری های موضعی یا سیستمیک ایجاد کننده سردرد را نداشتند.

بیمارانی که شرایط ورود به مطالعه را داشتند، به صورت اتفاقی و به تعداد مساوی در دو گروه قرار گرفتند.

گروه اول سیناریزین به میزان ۲۵ میلی گرم ۳ بار در روز و گروه دوم سدیم والپروات به میزان ۲۰۰ میلی گرم ۳ بار در روز دریافت کردند. سیناریزین مصرفی مربوط به شرکت جانسن سیلاگ با نام Stugeron و داروی سدیم والپروات تهیه شده از شرکت روز دارو بود. مدت مصرف دارو در مدت مطالعه یعنی ۱۲ هفته بود. جمع آوری اطلاعات براساس مصاحبه و معاینه بوده و ابزار جمع آوری اطلاعات پرسشنامه بود. مشخصات آن شامل اطلاعات شخصی و ویژگی های بیماری مانند سابقه، علائم همراه، شدت، مدت و فراوانی

سردرد، شایع ترین وضعیت همراه با درد در بشر است [۱]. شیوع سردرد میگرنی ۱۳ تا ۱۷٪ در زنان و حدود ۵٪ در مردان می باشند [۱، ۲]. سردرد میگرنی معمولاً شدید بوده و همراه با حالت تهوع و استفراغ است. عواملی مانند نور و صدا و فعالیت بدنی نیز بر شدت آن می افزایند. از طرفی این سردرد عمدتاً در سنین جوانی بروز می کند و در بیش از ۸۰٪ موارد شروع در زیر ۳۰ سالگی است [۱]. براساس تحقیقات به عمل آمده در آمریکا، سردردها سالیانه بالغ بر ۵۰ میلیارد دلار بر اقتصاد آمریکا ضرر می رسانند و کارآیی های شغلی و هزینه های پزشکی زیادی را بر جامعه تحمیل می کنند [۳]. از بین انواع سردرد، میگرن شایع ترین نوع بوده و باعث از دست رفتن منابع مالی و کاهش بازدهی کاری افراد می شود. در هر سال ۲۰-۱۵٪ از زنان و ۷ تا ۱۰٪ مردان، حداقل یک بار دچار میگرن می شوند. بالاترین شیوع آن در گروه های سنی ۲۵ تا ۵۵ سال می باشد. با وجود بکارگیری درمان های پیشگیری در موارد شدید و مکرر در میگرن با داروهای مختلفی مانند تری سیکلیک ها، بتا بلوکرها و سدیم والپروات، هنوز هم بسیاری از بیماران از این بیماری رنج می برند و در حدود ۳۰ تا ۴۰٪ بیماران به این درمان ها پاسخ نمی دهند [۱، ۲].

از بین داروهای موثر بر روی میگرن، سدیم والپروات در سال های اخیر طرفداران زیادی پیدا کرده است که براساس مطالعات انجام شده، در ۵۰ تا ۶۰٪ بیماران شدت یا تعداد حملات میگرن را کاهش داده است [۴-۶]. نکته حائز اهمیت در مورد این دارو، بروز عوارضی تا در حدود ۳۰٪ از مصرف کنندگان است [۵، ۷]. و عمدتاً شامل عوارض گوارشی، تغییر در آزمون های کبدی، اضافه وزن، لرزش دست و ریزش مو می باشد.

در تعدادی از مطالعات، اثربخشی مسدود کننده های کانال کلسیمی اثبات شده است [۸، ۹] و داروهای مورد قبول

های چندگانه برای مقایسه گروه های زمانی مختلف و از آزمون Chi-square نیز در صورت نیاز استفاده شد. سطح معنی دار، $P < 0/05$ در نظر گرفته شد.

یافته ها

تعداد ۱۳۳ نفر بیمار وارد مطالعه شدند که تعداد ۶۹ نفر در گروه دارویی سیناریزین و تعداد ۶۴ نفر در گروه سدیم والپروات قرار داشتند. میانگین سنی بیماران مورد مطالعه در داروی سیناریزین $10 \pm 34/3$ سال و در گروه سدیم والپروات $11 \pm 33/4$ بود. حدود ۸۰٪ بیماران در هر دو گروه زن و حدود ۲۰٪ مرد بودند. حدود ۱۰٪ در هر دو گروه سردرد با اورا و ۹۰٪ سردرد بدون اورا داشتند. از نظر وجود کاهش تعداد حملات سردرد در هر دو گروه مورد مطالعه، در حالت پایه و مراحل پیگیری بعد از آن تفاوت معنی داری وجود داشت (جدول ۱) ولی بین دو گروه از نظر میزان کاهش تعداد حملات در طول زمان تفاوت معنی داری وجود نداشت (نمودار ۱).

تعداد حملات میگرنی و عوارض دارویی بود. انتخاب افراد جهت قرار گرفتن در هر گروه به روش تصادفی بلوکی بود. جهت کور کردن مطالعه، به هر بیمار کد داده شد. این کد به همراه اطلاعات شخصی بیماران و مشخصات بیماری آنها توسط همکاران اصلی طرح وارد پرسشنامه شد و پس از تجویز داروها به صورت دو سوکور، دارو براساس کدهای تعیین شده در بسته بندی های هم شکل توسط مسئول داروخانه بیمارستان به بیماران داده شد. کل دوره درمان ۱۲ هفته پس از شروع درمان پایه بیماران بود. پیگیری بالینی بیماران با فواصل ۲، ۴، ۸ و ۱۲ هفته بود. ثبت اطلاعات مربوط به ادامه مصرف دارو، عدم پاسخ دهی، شدت سردرد و تعداد و مدت هر حمله میگرنی و عوارض دارویی در زمان های تعیین شده پیگیری، در پرسشنامه وارد شد. بیماران در ابتدا و انتهای هر دوره پیگیری، از نظر آنزیم های کبدی و CBC ارزیابی شدند. پیش بینی های لازم جهت برخورد با پیدایش عوارض احتمالی دارویی همراه با درمان آنها انجام شد. از نظر رعایت اصول اخلاق پزشکی، از بیماران مورد مطالعه رضایت نامه کتبی برای ورود به مطالعه گرفته شد. حجم نمونه محاسبه شده برای هر گروه ۶۳ نفر بود که تعداد ۱۰٪ حجم نمونه اضافه بر میزان محاسبه شده جهت مواردی که به هر دلیل از دست بروند، در نظر گرفته شد.

پاسخ به درمان به معنی کاهش در تعداد، مدت و شدت سردرد در دوره های پیگیری بود. شدت سردرد براساس معیارهای VAS^۱ اندازه گیری شد. این مقیاس یک نمودار یک بعدی بوده و شامل ۱۰۰ قسمت است. بیماران برحسب شدت سردرد خود بر روی آن علامت زده و به این ترتیب شدت سردرد در دفعات مختلف در طول درمان ارزیابی شد.

جهت تجزیه و تحلیل داده ها، از آنالیز اندازه های مکرر^۲ برای مقایسه شدت و دفعات سردرد و از آزمون های مقایسه

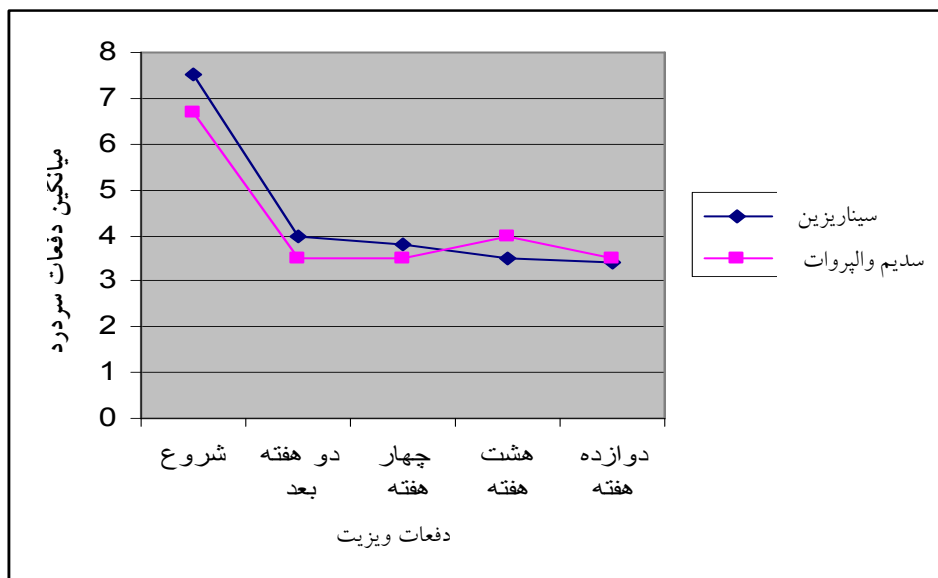
^۱ Visual Analog Scale

^۲ Repeated measure

جدول ۱- توصیف میانگین تعداد حملات سردرد در حالت پایه و مراحل پیگیری				
P *	تعداد حملات		نوع دارو	زمان پیگیری
	انحراف معیار	میانگین		
۰/۰۰۱	۲/۴	۷/۴	سیناریزین	حالت پایه
	۲/۶	۶/۷	سدیم والپروات	حالت پایه
	۲/۲	۴	سیناریزین	۲ هفته بعد
	۱/۷	۳/۳	سدیم والپروات	۲ هفته بعد
	۲	۳/۶	سیناریزین	۴ هفته بعد
	۱/۹	۳/۲	سدیم والپروات	۴ هفته بعد
	۲/۶	۳/۸	سیناریزین	۸ هفته بعد
	۱/۹	۳/۲	سدیم والپروات	۸ هفته بعد
	۲	۳/۳	سیناریزین	۱۲ هفته بعد
	۱/۸	۳/۳	سدیم والپروات	۱۲ هفته بعد

*Repeated measure

کاهش تعداد حملات در کل افراد مورد مطالعه و در مقایسه با حالت پایه است.*

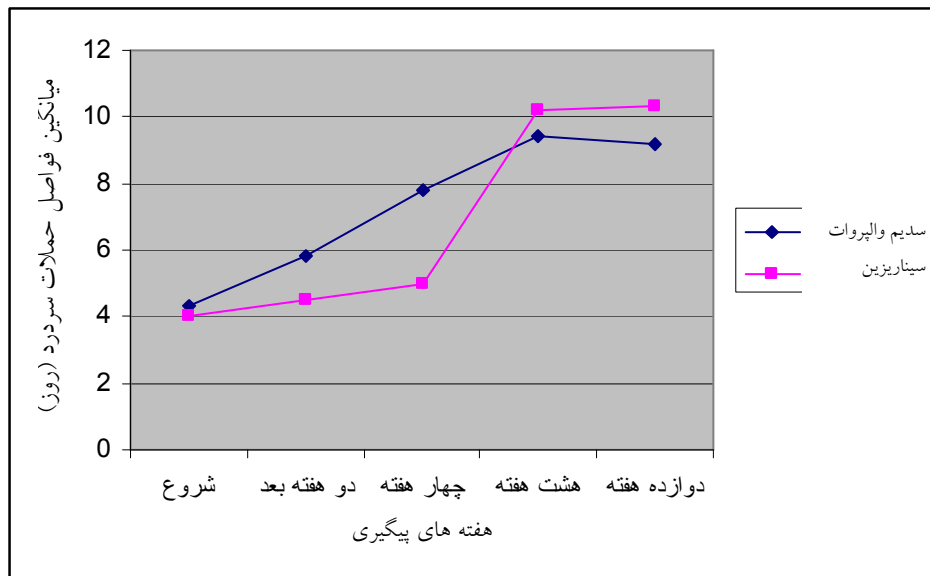


نمودار ۱- مقایسه بین تعداد حملات سردرد در حالت پایه و مراحل پیگیری

نظر میزان افزایش فاصله بین حملات در طول زمانی تفاوت معنی داری وجود نداشت (نمودار ۲).

از نظر وجود فاصله بین حملات در هر دو گروه مورد مطالعه، در حالت پایه و مراحل پیگیری بعد از آن تفاوت معنی داری وجود داشت ($P < ۰/۰۵$) ولی در بین دو گروه از

P *	مدت حملات (ساعت)		نوع دارو	زمان پیگیری
	انحراف معیار	میانگین		
۰/۰۰۱	۷/۸	۱۶/۴	سیناریزین	حالت پایه
	۸/۶	۱۵/۳	سدیم والپروات	
	۹/۲	۱۲/۲	سیناریزین	۲ هفته بعد
	۸/۷	۱۰/۱	سدیم والپروات	
	۶/۱	۷/۳	سیناریزین	۴ هفته بعد
	۶	۷/۲	سدیم والپروات	
	۵/۴	۷/۱	سیناریزین	۸ هفته بعد
	۴/۹	۶	سدیم والپروات	
	۲/۷	۴/۳	سیناریزین	۱۲ هفته بعد
	۳	۴/۷	سدیم والپروات	



نمودار ۲- مقایسه بین فاصله حملات سردرد در حالت پایه و مراحل پیگیری بعد از مداخله

از نظر شدت سردرد در هر دو گروه مورد مطالعه در حالت پایه و مراحل پیگیری برحسب عوامل زمان تفاوت معنی‌داری وجود داشت ($P < ۰/۰۵$) میانگین کاهش میزان شدت حملات سردرد در مراحل پیگیری تاثیر سیناریزین نسبت به مرحله پایه در مرحله اول پیگیری ۷۶٪ و در گروه

از نظر وجود کاهش مدت حملات سردرد در هر دو گروه مورد مطالعه در حالت پایه و مراحل پیگیری بعد از آن تفاوت معنی‌داری وجود داشت ولی بین دو گروه تفاوت معنی‌دار نبود.

فارماکوکینتیک سیناریزین، انتظار می رود که این دارو توقعات بیشتری را در مورد تسکین سردردهای میگرنی برآورده کند. در دو مطالعه، تأثیر داروی سیناریزین در پروفیلاکسی از سردرد در بیماران نتایج خوبی به همراه داشته است [۱۲، ۱۳]. در بررسی های انجام شده، مطالعات مشابه تحقیق ما یافت نشد و این طرح یکی از اولین طرح های تحقیقاتی کارآزمایی بالینی در مورد تأثیر و کارایی این دارو و مقایسه آن با یک گروه شاهد تحت درمان با سدیم والپروات بود. نکته مهم دیگر این مطالعه بررسی تأثیر دارو در میگرن مقاوم به درمان بود.

در مطالعه انجام شده بین یافته های دموگرافیک بیماران و مشخصات سردرد در بین دو گروه قبل از مداخله تفاوت معنی داری وجود نداشت و این مسأله نشان دهنده رعایت تصادفی بودن^۱ و قرارگیری بیماران در گروه های مورد مطالعه می باشد.

در بررسی یافته ها ملاحظه شد که هر دو دارو در قبل و بعد از مداخله تأثیر بارزی در کاهش فراوانی، روزها و شدت سردرد داشتند. در این مطالعه تعداد سردردها در مراحل پیگیری به ۴۴ الی ۵۴٪ و مدت سردردها به میزان ۷۵٪ کاهش یافته بود و این نتایج با نتایج مطالعه نیمه تجربی Rossi در مورد داروی سیناریزین و Fretiage در مورد داروی سدیم والپروات همخوانی دارد [۴، ۱۲]. در مطالعه Rossi، تعداد سردرد بیماران در ۷۱٪ آنها به میزان ۶۶٪ کاهش یافته بود و از نظر مدت سردرد، میانگین تعداد روزهای سردرد به میزان ۵۸٪ کاهش یافته بود [۱۲]. البته باید این نکته را در نظر داشت که هر دو مطالعه در مورد تمام موارد سردردهای میگرنی انجام شده بود. در صورتی که در مطالعه ما، بیماران سردرد مقاوم به درمان داشتند.

در مقاله دیگری مقایسه بین کاهش تعداد حملات بوسیله این دارو و مطالعه انجام شده با داروی Co enzyme Q10،

تحت درمان با سدیم والپروات در مراحل پیگیری نسبت به مرحله پایه در مرحله اول پیگیری ۷۵٪ کاهش یافته بود.

در بین دو گروه از نظر میزان کاهش شدت سردرد برحسب عامل زمان تفاوت معنی داری وجود نداشت.

در هفته اول درمان با داروی سیناریزین، ۲ نفر حالت تهوع، ۴ نفر خواب آلودگی و ۴ نفر سرگیجه و یک نفر بثورات خفیف جلدی داشتند و در ۹ مورد با ادامه مصرف دارو عوارض برطرف شد. در گروه سدیم والپروات، ۲ نفر تهوع، ۲ نفر سرگیجه و ۱ نفر خواب آلودگی پیدا کردند که با ادامه مصرف دارو بهبود یافت.

در ارتباط با عوارض مهم تر در گروه سدیم والپروات، ۳ نفر افزایش وزن بالای ۴ کیلوگرم و ۲ نفر ریزش موی شدید و ۴ نفر لرزش دست پیدا کردند و ۱ نفر ناراحتی گوارشی داشت که در ۹ مورد (۱۴٪) منجر به قطع دارو شد.

در گروه سیناریزین، ۲ نفر افزایش وزن بالای ۴ کیلوگرم داشتند که منجر به قطع دارو شد. ۲ مورد نیز به علت احساس سرگیجه، حاضر به ادامه درمان نشدند. در مجموع ۷/۵٪ از افراد گروه، عارضه منجر به قطع دارو داشتند. در مقایسه عوارض منجر به قطع دارو در دو گروه تفاوت آماری معنی دار وجود داشت ($P < 0/05$).

تغییر قابل ملاحظه در فرمول شمارش گلبول های خونی و آنزیم های کبدی در هیچ یک از گروه ها وجود نداشت.

بحث

در سال های اخیر، تحقیقات زیادی روی تأثیر و کارایی داروهای مختلف بر سردردهای میگرنی انجام شده است که بعضی از آنها مانند سدیم والپروات در پیشگیری از حملات میگرنی نسبتاً موفق بوده اند [۱۱]. سیر تحقیقات انجام شده، همواره به سویی بوده است که بالاترین تأثیر را روی سردردهای مقاوم به درمان داشته باشند. با توجه به خواص

^۱ Randomization

افزایش قابل ملاحظه ای داشتند، اما این داروها تفاوت معنی داری نسبت به هم نداشتند. این یافته با مطالعات Rossi و Freitag در مورد کاهش مدت سردرد و زیاد شدن فاصله بین سردردها همخوانی داشت [۴، ۱۲].

همان طور که دیده شد، شدت حملات سردرد در هر دو گروه دارویی کاهش یافته بود که با نتایج مطالعات انجام شده همخوانی داشت [۱۴-۱۲] و این کاهش در بین هر دو دارو تفاوت معنی داری نداشت.

در هر دو داروی مورد مطالعه، مدت حملات سردرد کاهش قابل ملاحظه ای نسبت به حالت پایه داشت که در مورد داروی سیناریزین با مطالعه دکتر Rossi همخوانی دارد [۱۲]. ولی هیچ تفاوتی بین دو دارو با در نظر گرفتن عامل زمان دیده نشد.

نتایج مطالعات ما در مورد کاهش تعداد سردرد با نتایج مطالعه Erdemoglu و همکارانش همخوانی داشت که در آن داروی سدیم والپروات به عنوان یک داروی مؤثر در سردرد مقاوم به درمان شناخته شده بود و ۶۷٪ از بیماران یک بهبود در کاهش تعداد سردرد تا ۵۰٪ را داشتند [۶].

از نظر بروز عوارض زودگذر و خفیف در پیگیری به عمل آمده، تفاوت زیادی در بین دو گروه یافت نشد. ولی عوارض منجر به قطع دارو به طور معنی داری در مصرف کنندگان داروی سیناریزین کمتر بود. کم بودن عوارض شدید، با مطالعه دکتر Rossi همخوانی داشت [۱۲]. عوارض خفیفی چون بثورات خفیف جلدی، تهوع، خواب آلودگی و سرگیجه در درمان با سیناریزین دیده شد که این نتیجه با مطالعه انجام شده بوسیله دکتر Gordon مطابقت بیشتری داشت [۱۷]. در مطالعه‌ای که توسط دکتر Nicholson در مورد عوارض داروی سیناریزین انجام شد، هیچ عارضه‌ای در اثر مصرف این دارو یافت نشد [۱۸]. در مجموع با توجه به نتایج بحث شده، به نظر می‌رسد داروی سیناریزین حتی در میگرن‌های مقاوم به درمان داروی مفید و کم عارضه‌ای می‌باشد.

داروی سیناریزین از تأثیر بیشتری برخوردار بود به طوری که در پیگیری ۳ ماهه از میانگین ۴/۸ حمله در قبل از درمان به ۲/۸ در بعد از درمان رسید [۱۴]. ولی در مطالعه ما در گروه داروی سیناریزین تعداد حملات سردرد در حالت پایه و پیگیری از ۷/۴ به ۳/۳ کاهش یافت. لازم به ذکر است که جمعیت مورد مطالعه ما، مبتلا به سردردهای مقاوم بودند که انتظار پاسخ کمتری نیز وجود داشت.

همان طور که در بالا اشاره شد، تعداد سردردها در مراحل پیگیری به میزان ۵۴٪ در هر دو گروه دارویی سیناریزین کاهش یافته بود. این یافته با نتایج مطالعه Rossi که در آن در مورد تأثیر داروی سیناریزین در پروفیلاکسی از سردرد مطالعه شده بود، همخوانی دارد. در آن مطالعه تعداد حملات سردرد ۶۶٪ کاهش یافته بود [۱۲]. همچنین این یافته‌ها با مطالعه Melin در مورد تأثیر سیناریزین در کاهش تعداد حملات سردرد همخوانی دارد [۱۳].

در مطالعات متعددی، تأثیر داروی سدیم والپروات در کاهش تعداد حملات سردرد بررسی شده است. در مطالعه ما این دارو در تواترهای زمانی مختلف در پیگیری بیماران کاهش بارزی در تعداد سردرد داشته‌اند که با نتایج مشابه در این مورد همخوانی دارد [۱۵]. در مطالعه قبلی پژوهشگر در مورد بیماران میگرنی که لزوماً مقاوم به درمان نبودند، حدود ۷۵٪ کاهش تعداد حملات سردرد با سیناریزین بدست آمد [۱۶]. بیماران میگرنی از نظر تعداد و فاصله بین حملات با یکدیگر تفاوت بسیاری دارند. بعضی از بیماران ممکنست در تمام روز سردرد داشته باشند و بعضی ممکنست هر ۴۸ ساعت یک بار یک حمله سردرد میگرنی داشته باشند. به دلیل این که پیامد مورد مطالعه ما سردرد بود، بنابراین لازم بود که از نظر فراوانی و تعداد حملات، مدت و فاصله بین حملات و شدت آنها بررسی شوند.

از نظر فاصله بین حملات سردرد در مطالعه فوق، دیده شد که هر دو دارو با در نظر گرفتن عامل زمان پیگیری

سپاسگزاری

نویسندگان از سرکار خانم دکتر محبوبه غفاری، مسئول محترم بیمارستان سینا که صبورانه و با دقت فراوان با آنها

همکاری داشتند و نیز سرکار خانم فاطمه جباری و سرکار خانم مرضیه جلالی نژاد که در انجام مطالعه و جلب همکاری بیماران کمک نمودند، صمیمانه تشکر می نمایند.

References

1. Raymond Adams V. Principles of Neurology. New York: Mc Graw Hill: 2001.
2. Rouland LP. Merritt's Neurology. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins: 2000
3. Olesen J, Iftt- Hansen P, Welch KMA (editors). The Headache. New York, NY: Raven press: 1993.
4. Freitag FG, Collins SD. A randomized trial of divalproex sodium extended release tablets in migraine prophylaxis. *Neurology* 2002; 58: 1652-1659.
5. Lenaerts M, Bastings E. Sodium valproate in severe migraine and tension-type headache. *Acta Neurol Belg* 1996; 96: 126-9.
6. Erdemoglu A, Kemal L, Ozkibir S. Valproic acid in prophylaxis of migraine. *Acta Neurologica Scandinavica* 2000; 102: 354-358.
7. Ghose K, Niven B. Prophylactic sodium valproate therapy in patients with drug-resistant migraine. *Methods find Exp clin pharmacol* 1998; 20: 353-9.
8. Montastruc JL, Senard JM. Calcium channel blockers and prevention of migraine. *Pathol Biol* 1992; 40: 381-388.
9. Scott Morey SH. Guidelines on migraine: parts. *American family physician* 2000; 1: 2535-2539.
10. Caravatis EM, Michael A. Medical Toxicology. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins: 2003.
11. Freitag FG, Collins SD, Carlson HA, Goldstein J, et al. A randomized trial of divalproex sodium extended-release tablets in migraine prophylaxis. *Neurology* 2002; 58: 1652-1659.
12. Rossi P, Fiermonte G, Pierelli F. Cinnarizine in migraine prophylaxis: efficacy, tolerability and predictive factors for therapeutic responsiveness. An open-label pilot trial. *Funct Neurol* 2003; 18: 155-9.
13. Melin AV, Skoromets AA, Gonchar MA, Tumelevich BCh, et al. Comparative efficacy of betaseric and cinnarizine of vertigo in patients with migraine. *Zh Nevrol Psikiatr Im S S Korsakova* 2003; 103(5): 43-8.
14. Rozen TD, Oshinsky ML, Gebelin CA, Bradley KC, et al. Open label trial of coenzyme Q10 as a migraine preventive. *Cephalo-gia* 2002; 22: 137-141.
15. Mathew NT, Saper JR, Silberstein SD, Rankin L, et al. Migraine prophylaxis with dival proex. *Arch Neurol* 1995; 52: 281-6.
16. Togha M, Ashrafi H, Tajik P. Open Label Trial of Cinnarizine in Migraine Prophylaxis. *Headache* 2006; 46: 498-502.
17. Gordon CR, Gonen A, Nachum J. The effects of dimenhydrinate cinnarizine and transdermal scopolamine on performance. *Psychopharmacol* 2001; 5: 167-72.
18. Nicholson N, Stone BM, Turner C, Mills ST. Central effects of cinnarizine: restricted use in aircrew. *Aviat Space Environ Med* 2002; 73: 570-4.

Efficacy of Cinnarizine and Sodium Valproate in migraine prophylaxis: a clinical trial

M. Togha^{1*}
M. Rahmat¹
K. Nilavari¹
H. Ashrafian¹
S. Razeghi Jahromi²

1. Department of Neurology,
Sina hospital, Tehran university
of medical sciences, Tehran,
Iran.

2- School of Health, Tehran
University of Medical Sciences,
Tehran, Iran

Abstract

Background: Calcium-antagonists (CA) are heterogeneous group of drugs with different efficacy in migraine prophylaxis. Several studies have firmly demonstrated flunarizine (FLU), and verapamil as the proven calcium-antagonists for migraine prophylaxis. Cinnarizine (CIN), is another CA with less complications and less antihistaminic action. There is very few studies to show the effect of this drug on migraine. The current study evaluates the efficacy and safety of cinnarizine on migraine in comparison to sodium valproate, an acceptable drug in migraine prophylaxis.

Methods: The current study is a randomized double blind clinical trial on 133 participants with intractable migraine headache to evaluate the positive effect of cinnarizine in comparison to sodium valproate. The data was collected and analyzed by SPSS software.

Results: The mean age of cases was 34.3 ± 10 years in Cinnarizine group and 33.4 ± 11 in Sodium Valproate users. The headache frequency decreased to about 50% and its severity to about 30% in both groups. Although the effect of Cinnarizine was started earlier than sodium valproate, there was no significant difference between two groups of cases in improvement of headache attacks. Statistically significant difference was noted in drug's complication led to discontinuation of treatment, 5.2% in Cinnarizine users in respect to 14% in valproate group.

Conclusion: The patients who received Cinnarizine, similar to the patients on sodium valproate showed significant improvement in headache attacks, frequency, duration and severity. Cinnarizine such as sodium valproate is an effective drug in migraine prophylaxis even in intractable headache, but with lesser severe complication.

Keywords: Migraine headache, sodium valproate, cinnarizine

* Sina Hospital, Tel: +98(21) 66702052-4, E-mail: toghae@sina.tums.ac.ir