

## مقایسه اثر درمانی پروپرانولول و تحریک الکتریکی (TENS) در پیشگیری از حملات میگرنی

دکتر سید علی موسوی\*، دکتر محمد زارع\*\*، سید محسن میربد\*\*\*

\*استادیار گروه اعصاب - دانشگاه علوم پزشکی اصفهان (مؤلف مسئول)، \*\*دانشیار گروه اعصاب - دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، \*\*\*مربی دانشکده توانبخشی - دانشگاه علوم پزشکی اصفهان.

تاریخ دریافت: ۸۳/۱۱/۲۷ - تاریخ تأیید: ۸۴/۷/۳

### چکیده:

زمینه و هدف: سردرد میگرنی یک بیماری شایع با مبنای فامیلی می باشد و شیوع آن بر حسب جنس، سن و نژاد متفاوت است. درمان آن شامل درمان حمله حاد سردرد و درمان پیشگیری جهت جلوگیری از بروز حملات سردرد می باشد. انواع مختلف داروها از جمله بتابلوکرها که رایج ترین آنها پروپرانولول است در پیشگیری از حملات میگرن بکار رفته است. همچنین از درمان های غیر دارویی نظیر TENS (Transcutaneous Electrical Nerve Stimulation) در درمان حمله حاد سردردهای میگرنی و نیز درد های مزمن استفاده می شود. هدف از این بررسی، مقایسه اثر پروپرانولول و TENS در پیشگیری از حملات میگرنی بوده است.

روش بررسی: در یک کارآزمایی بالینی تعداد ۶۰ بیمار مبتلا به سردرد میگرنی که میگرن آنها بر اساس مقیاس IHS (International Headache Society) توسط متخصصین نورولوژی تأیید گردید و دارای اندیکاسیون درمان پیشگیری از حملات سردرد میگرنی بودند با روش غیر احتمالی انتخاب و بعد به صورت تصادفی در دو گروه ۳۰ نفری تحت درمان با TENS به مدت ده جلسه به صورت روزانه یک جلسه ۱۵ دقیقه ای و پروپرانولول به میزان ۴۰ میلی گرم روزانه به مدت ۶ ماه قرار گرفتند. نتایج از نظر شدت، مدت و تعداد حملات قبل از شروع درمان، بعد از ۳ و ۶ ماه جمع آوری و با استفاده از آزمون آماری مجذور کا تجزیه و تحلیل گردید.

یافته ها: پس از ۳ ماه درمان ۹۰ درصد بیماران که تحت درمان با TENS قرار گرفتند هیچگونه حمله سردردی نداشتند در حالی که در گروه تحت درمان با پروپرانولول ۴۰ درصد بیماران بدون حمله سردرد بودند ( $p < 0/001$ ). میانگین شدت درد در گروه تحت درمان با TENS از  $6/8 \pm 1/2$  به  $2/06 \pm 0/65$  و در گروه تحت درمان با پروپرانولول از  $6/7 \pm 1/2$  به  $3/2 \pm 3$  رسید ( $p < 0/001$ ).

نتیجه گیری: نتایج این بررسی نشان داد که TENS یک روش مؤثر در پیشگیری از عود سردرد در بیماران میگرنی می باشد.

واژه های کلیدی: پروپرانولول، میگرن، TENS، تحریک الکتریکی.

### مقدمه:

سردرد هفتمین علت مراجعه به پزشک بوده و در همه گروه های سنی بروز می نماید. علل سردرد متعدد بوده ولی اکثراً خوش خیم می باشد (۱). سردردهای میگرنی از انواع شایع سردرد بوده و شیوع آن تا ۱۸ درصد در خانم ها می رسد (۱). شیوع این سردرد بر حسب جنس، سن و نژاد متفاوت است. شیوع

\*آدرس: اصفهان - خیابان صفه - بیمارستان الزهراء (س) - بخش داخلی اعصاب - تلفن: ۰۳۱۱-۲۳۶۰۲۹۴. Email: a\_mousavi@med.mui.ac.ir

آن قبل از بلوغ ۴ درصد بوده و پس از بلوغ تا سن چهل سالگی بر شیوع آن افزوده می شود (۲). میگرن جزء گروه بیماری های فامیلی بوده که در بروز آن عوامل ژنتیکی نیز دخالت دارد که زن آن بر روی کروموزم ۱۹ شناسایی شده است (۳). ولی فرم همی پلژیک فامیلی آن به صورت غالب منتقل می گردد (۴). تشخیص میگرن بر اساس شرح حال و مقیاس بالینی انجمن بین المللی سردرد (IHS) امکان پذیر است که به انواع با و بدون اورا و نیز پاره ای واریانت ها از جمله فرم بازیلر، افتالموپلژیک و همی پلژیک تقسیم می گردد (۵).

درمان میگرن شامل درمان سردرد حاد و درمان پیشگیری جهت جلوگیری از بروز حملات سردرد می باشد (۱). درمان حاد می تواند اختصاصی و شامل ترکیبات ارگو و تریپتان و یا غیر اختصاصی شامل داروهای آنالژزیک باشد. درمان پیشگیری موجب کاهش فرکانس، مدت یا شدت حملات سردرد گردیده و در مواردی که حملات سردرد ناگهانی و شدید بوده به گونه ای که کار و زندگی فرد را مختل نماید و نیز در صورتی که تعداد حملات سردرد بیش از چهار بار در ماه باشد، اندیکاسیون پیدا می کند (۱). داروهای مختلفی نظیر بتا بلوکرها، ضد افسردگی ها، بلوک کننده های کانال کلسیمی، آنتاگونیست های سروتونین، ضد تشنج ها و داروهای ضد التهابی غیر استروئیدی جهت پیشگیری از حملات میگرن استفاده می گردد. انتخاب یکی از انواع این داروها بر اساس میزان تأثیر، عوارض جانبی، حالات و بیماری های همراه صورت می گیرد (۱).

انواع مختلف بتابلوکرها از جمله پروپرانولول، اتنولول، متوپرولول و تیمولول در درمان پیشگیری از حملات میگرن بکار رفته است. ارجحیت هر یک از آنها به دیگری ثابت نشده است ولی بسته به اثر انتخابی بر روی گیرنده های بتا، عوارض جانبی و واکنش بیمار از انواع مختلف از جمله پروپرانولول در درمان جلوگیری از

حملات میگرن استفاده می شود (۱).

پروپرانولول یک دارویی است که گیرنده های بتا یک و دو را مهار می نماید ولی اثر تحریکی بر روی آنها ندارد. مکانیسم اثر داروهای بتا بلوکر در جلوگیری از حملات سردردهای میگرنی را می توان به اثرات آنها بر روی عروق در مرحله وازودیلاتاسیون عروق و یا اثرات مرکزی آنها بر سیستم کاتکول آمینرژیک نسبت داد. از جمله عوارض مهم پروپرانولول عدم تحمل بیماران به مصرف این دارو به خصوص در دوزهای بالا می باشد. از دیگر عوارض این دارو احساس ضعف و بی حالی، تهوع، گیجی، افسردگی و اختلالات جنسی است (۷،۶).

با توجه به مزمن بودن حملات سردردهای میگرنی و عوارض جانبی داروها و عدم تحمل برخی از آنها و نیز نیاز به مصرف بیش از حد مسکن ها از درمان های فیزیوتراپی از جمله TENS که یک روش آسان و در دسترس است در درمان حملات حاد سردرد میگرن و نیز پیشگیری از حملات آن استفاده شده است (۶،۱).

به طور کلی دو نوع TENS وجود دارد: ۱- نوع High frequency – high intensity که موجب تحریک فیبرهای حرکتی و سبب انقباض عضلانی می گردد (۹،۸). ۲- فرم Low frequency – high intensity که برای درمان سردردهای مزمن مؤثرتر است (۹). در این روش جریان الکتریکی با میزان کمتر از ۱۰ پالس در دقیقه و یا به صورت Burst داده می شود که می تواند موجب تحریک آزاد شدن اندورفین ها و کاهش شدت درد گردد (۹). به نظر می رسد که TENS همچنین از طریق تحریک فیبرهای حسی موجب تحریک راه های مهار کننده انتقال درد در شاخ خلفی و کاهش درد بر اساس تئوری Gate گردد (۱). با توجه به اینکه قدرت روش TENS در مقایسه با روش دارویی در پیشگیری از حملات میگرن مشخص نیست. این مطالعه با هدف مقایسه دو روش درمانی استفاده از پروپرانولول و TENS در درمان پیشگیری از

حملات سردرد میگرنی انجام شده است.

تحلیل آنها با روش آماری مجذور کای با استفاده از نرم افزار SPSS انجام گرفت.

## روش بررسی:

در این مطالعه که از نوع کارآزمایی بالینی (Clinical trial) است ۶۰ بیمار در محدوده سنی بالاتر از ۱۸ سال مبتلا به حملات میگرن که حملات میگرن آنها به تازگی شروع شده و بر اساس کرایتریای IHS توسط متخصصین نورولوژی برای آنها تشخیص سردرد میگرنی داده شده بود و همچنین اندیکاسیون درمان پیشگیری را داشتند به روش غیر احتمالی آسان انتخاب گردیدند. شرط خروج از مطالعه انصراف بیمار از ادامه حضور در مطالعه، سن کمتر از ۱۸ سال و کنترااندیکاسیون مصرف بتابلوکر بود. بیماران به صورت تصادفی به دو گروه ۳۰ نفره تقسیم و تحت درمان با پروپرانولول و TENS قرار گرفتند.

در گروه درمان دارویی پروپرانولول با دوز ۲۰ میلی گرم دو بار در روز (۴۰ میلی گرم به صورت ثابت) و به مدت شش ماه تجویز گردید. در بیماران گروه دیگر، درمان با TENS در طول ده جلسه و هر جلسه به مدت ۱۵ دقیقه و به صورت روزانه و در نواحی تمپورال و اکسی پیتال انجام شد. TENS توسط دستگاه Myodyn ساخت شرکت تجهیزات پزشکی نوین ایران و با شدت جریانی حدود ۶۰۰ میلی آمپر انجام گرفت.

افراد تحت درمان در موقع شروع درمان، سه ماه پس از شروع و ۶ ماه پس از درمان مورد ارزیابی قرار گرفتند و اطلاعات شامل تعداد حملات، مدت حملات و شدت حملات جمع آوری گردید. شدت حملات توسط Visual analog scale با یک خط به طول ۱۰ سانتی متر که نقطه صفر آن بیانگر بهترین حالت و ۱۰ نشانگر بدترین حالت است و توسط خود بیمار ارزیابی می گردید (۱۰)، بررسی شد.

در نهایت پس از جمع آوری داده ها تجزیه و

## یافته ها:

در گروه TENS تعداد ۸ نفر مرد و ۲۲ نفر زن و در گروه پروپرانولول تعداد ۱۰ نفر مرد و ۲۰ نفر زن بودند. از نظر جنسیت بین دو گروه تفاوت معنی داری وجود نداشت. تعداد ۵ نفر در گروه پروپرانولول به دلیل عوارض ناشی از مصرف آن شامل اختلال جنسی و افت فشار خون و ضعف و بی حالی از ادامه درمان خودداری نمودند. میانگین سنی در گروه TENS،  $28 \pm 8$  و در گروه پروپرانولول  $27 \pm 7$  سال بود ( $p > 0.05$ ).

قبل از شروع درمان شدت سردرد در گروه تحت درمان با TENS  $6/8 \pm 1/2$  و در گروه درمان با پروپرانولول  $6/7 \pm 1/2$  بود. در گروه TENS تعداد ۲۸ نفر (۹۳٪) یک حمله سردرد در هفته و ۲ نفر دو حمله سردرد در هفته (۷٪) و در گروه پروپرانولول تعداد ۲۹ نفر یک حمله سردرد در هفته (۹۷٪) و یک نفر دو حمله سردرد در هفته (۳٪) داشتند ( $p > 0.05$ ).

در ارزیابی سه ماه پس از درمان تعداد ۲۷ نفر (۹۰٪) در گروه TENS و ۱۲ نفر (۴۰٪) در گروه تحت درمان با پروپرانولول بدون حمله سردرد بودند که این تفاوت با  $p < 0.001$  معنی دار بود. همچنین میانگین شدت سردرد در گروه تحت درمان با TENS  $2/6 \pm 0/65$  و در گروه تحت درمان با پروپرانولول  $3/2 \pm 3$  بود که این اختلاف با  $p < 0.001$  معنی دار بود.

شش ماه پس از شروع درمان بیماران هر دو گروه مجدداً مورد ارزیابی قرار گرفتند که تعداد ۲۶ نفر از گروه درمان شده با TENS هنوز هیچگونه شکایتی از سردرد نداشتند (۸۶٪). در حالی که تعداد ۳ نفر از گروه درمان شده با پروپرانولول در طول این مدت بدون سردرد بودند (۱۰٪) و بقیه از یک تا دو

داروها استفاده از روش های درمانی غیر دارویی در پیشگیری از حملات سردردهای میگرنی بعضاً توصیه می گردد که از جمله آنها TENS می باشد (۹،۶).

اگر چه در مطالعه ای اثر TENS در درمان سردرد حاد میگرنی مثبت گزارش شده (۱۱) و در مطالعه دیگری TENS در ۵۰ درصد بیماران مبتلا به سردرد که به تازگی از TENS استفاده کرده اند و ۲۵ درصد بیمارانی که در طول سال ها از این روش درمانی استفاده کرده مؤثر بوده است (۱۲)، در این مطالعه استفاده از TENS موجب توقف سردرد در ۹۰ درصد بیماران گردید. همچنین گرچه مصرف پروپرانولول و استفاده از TENS هر دو سبب کاهش تعداد و شدت حملات سردرد در بیماران مبتلا به سردردهای میگرنی گردید ولی میزان تأثیر TENS در کاهش شدت، مدت و تعداد حملات سردرد بیشتر از پروپرانولول بود. لذا با توجه به عوارض جانبی مصرف این دارو به خصوص در دوزهای بالاتر که جهت کنترل حملات میگرنی توصیه گردیده (۱۳)، همچنین شانس افزایش حملات سردرد بعد از مصرف پروپرانولول (۱۴) استفاده از روش TENS برای لوگیری از حملات میگرن توصیه می شود (۷،۶،۱) البته انجام مطالعات دیگری با طول دوره زمانی طولانی تر برای بررسی اثر TENS در درمان پیشگیری از سردرد میگرنی لازم است تا در خصوص نقش جایگزین آن بتوان به طور دقیق تری اظهار نظر نمود.

### نتیجه گیری:

با توجه به سیر مزمن سردردهای میگرنی و عوارض مصرف طولانی داروها، TENS با توجه به مکانیسم فیزیولوژیکی که در کنترل درد دارد می تواند جایگزین مناسبی در پیشگیری از حملات سردردهای میگرنی باشد.

حمله در هفته یا ماه شکایت داشتند که این تفاوت نیز با  $p < 0/001$  معنی دار بود. همچنین میانگین شدت درد در گروه درمان شده با TENS  $1/2 \pm 0/7$  و در گروه درمان شده با پروپرانولول  $4/6 \pm 2/3$  بود که این تفاوت نیز با  $p < 0/001$  معنی دار بود.

### بحث:

تاکنون روش های متعدد دارویی و غیر دارویی برای پیشگیری از وقوع حملات سردرد بکار رفته است (۷،۶،۱). یکی از درمان های دارویی رایج استفاده از بتابلوکرها می باشد که مصرف آنها عاری از عارضه نمی باشد. طبق مطالعه ای که در سال ۱۹۹۲ در عربستان انجام گردیده است پروپرانولول شدت حملات و تعداد حملات میگرن را کاهش می دهد ولی ۳۰ درصد بیماران به علت عوارض دارویی از جمله عوارض جنسی، دارو را تحمل ننموده و آنرا قطع می کنند (۱۱). در این بررسی گرچه موارد قطع دارو از مطالعه خارج شدند (۱۵٪ از بیماران)، مصرف پروپرانولول موجب کاهش شدت و مدت حملات سردرد در بیماران گردید به گونه ای که ۴۰ درصد بیماران سه ماه پس از درمان بدون سردرد بودند ولی این میزان نسبت به برخی مطالعات دیگر که اثر بخشی آنرا بین ۵۰ تا ۹۳ درصد ذکر کرده اند پایین تر می باشد (۱۲،۱۳). این تفاوت می تواند تا حدودی ناشی از پائین بودن دوز مصرفی در بیماران مورد مطالعه باشد. از طرفی در برخی مطالعات دیگر حتی با مصرف دوز های بالاتر پروپرانولول اثر بخشی آن کمتر از ۵۰ درصد گزارش شده است که علیرغم مصرف پروپرانولول تا حد ۱۲۰ میلی گرم در روز بوده است (۱۲). لذا با توجه به مزمن بودن سردرد های میگرنی و عوارض ناشی از مصرف دارو و نیز گاهاً بروز سردرد متعاقب مصرف برخی از انواع

## تشکر و قدردانی:

و درمان بیماران یاری نمودند.

با تشکر از کارکنان کلینیک های اعصاب و

فیزیوتراپی مرکزی اصفهان که ما را در جمع آوری

## References:

1. Stewart WF, Sherchter A, Rasmussen RK. Migraine prevalence: a review of problem –based studies. *Neurology*. 1994; 44: suppl 1, s17-23.
2. Lima M, Padula N, Santos L, Oliveira L, Agapejev S, Padovani C. Critical analysis of the international classification of headache disorders diagnostic criteria (ICHD I-1988) and (ICHD II-2004), for migraine in children and adolescents. *Cephalalgia*. 2005 Nov; 25: 1042.
3. Ophoff RA, Terwindt GM, Nergouwe MN, Van Eijk R, Oefner PJ, Hoffman SM, et al. Familial hemiplegic migraine and episodic ataxia type 2 are caused by mutations in the Ca<sup>2+</sup> channel gene. *Cell*. 1996; 87: 543–52.
4. Ducros A, Denier C, Joutel A, Cecillon M, Lescoat C, Vahedi K. The clinical spectrum of familial hemiplegic migraine associated with mutation in a neuronal calcium channel. *N Engl J Med*. 2001; 345: 17–24.
5. Ewans Randolph W, Olesen Jes. Migraine classification, diagnostic criteria and testing. *Neurology*. 2003; 60: 565-601.
6. GW Juy, Brunson J, Branson SJ. The effectiveness physical therapy in the treatment of chronic daily headache. *Headache*. 1989; 29: 156-62.
7. Diamond S, Kudrow L, Stevens J, Shapiro D. Long-term study of propranolol in the treatment of migraine. *Headache*. 1982; 22: 268-71.
8. Allais G, Lorenzo C De, Quirrico PE, Lupi G, Airola G, Mana C. Non – pharmacological approaches to chronic headache: transcutaneous electrical nerve stimulation, laser therapy and acupuncture in transformed migraine treatment. *Neurol Sci*. 2003 May; 24: Suppl 2, s138-42.
9. Wall P. TENS. In: MelZack R. *Textbook of pain*: London: Churchill Livingstone. 2001; 1824-46.
10. Lines CR, Vandormal K, Malbecq W. A comparison of visual analog scale and categorical ratings of headache pain in a randomized controlled clinical trial with migraine patients. *Pain*. 2001 Aug; 93(2): 185-90.
11. Ahmad Hesham E, White Pael F, Cruig William F. Use of percutaneous electrical nerve stimulation (TENS) in the short-term management of headache. *Headache*. 2000; 40(4): 311-12.
12. Solomon S, Guglielmo KM. Treatment of headache by transcutaneous electrical stimulation. *Headache*. 1985; 25: 12-15.
13. Borgesen SE. Treatment of migraine with propranolol. *Postgrad Med J*. 1976; 52: Suppl 4: s163-5.
14. Robson RH. Recurrent migraine after propranolol. *Br Heart J*. 1977; 39: 1157-8.