

کارآزمایی بالینی بررسی تأثیر مصرف منیزیم در درمان پیشگیرانه میگرن

سید احسان محمدیانی نژاد^۱، نسترن مجدی نسب^۲، شراره قبادی^{۳*}، شهرام ترحمی^۳،
داوود کاشی پزها^۱، شهرام رفیع^۱، ژیلار رحمانیان^۴، سید حمیدرضا شاکری^۵

چکیده

زمینه و هدف: میگرن بیماری شایع، اپی‌زودیک و ناتوان کننده است. درمان‌های پیشگیری کننده میگرن جهت کاهش فرکانس، مدت و شدت حملات میگرن استفاده می‌شود. این مطالعه با هدف ارزیابی اثر مکمل منیزیم به همراه پروپرانولول در بیماران با میگرن‌های متوسط تا شدید انجام شد.

روش بررسی: در این مطالعه دو سو کور ۱۱۰ بیمار به طور تصادفی در دو گروه ۵۵ نفری قرار گرفتند. به گروه مورد قرص پروپرانولول ۲۰mg دو بار در روز و قرص اکسید منیزیم ۵۰۰mg دو بار در روز و به گروه کنترل قرص پروپرانولول ۲۰mg دو بار در روز به همراه پلاسبو داده شد. بیماران از نظر تعداد حملات سردرد ماهانه، شدت سردرد و نمره MIDAS بعد از درمان در انتهای ماه اول و انتهای ماه سوم مورد بررسی قرار گرفتند و داده‌های حاصل از این ارزیابی‌ها توسط نرم‌افزار SPSS 21 آنالیز شد ($P < 0.05$) از نظر آماری معنادار تلقی گردید.

یافته‌ها: بهبودی معناداری از نظر آماری در تعداد حملات میگرن، شدت سردرد و امتیاز MIDAS در هر دو گروه در انتهای ماه سوم مشاهده شد. بهبودی شدت سردرد، در گروه منیزیم نسبت به پلاسبو برتری آماری معناداری داشت ($P = 0.001$)، $4/62 \pm 0/95$ ، $3/89 \pm 0/72$ در مقابل $4/62 \pm 0/95$ ، $3/89 \pm 0/72$ ولی در مورد سایر معیارها برتری آماری معناداری بین دو گروه وجود نداشت.

نتیجه‌گیری: با توجه به کاهش بیشتر شدت سردرد در افراد تحت درمان پروپرانولول و منیزیم، به نظر می‌رسد که منیزیم خوراکی را می‌توان به خصوص در موارد میگرن شدید به درمان‌های خط اول پروفیلاکسی میگرن اضافه کرد.

کلید واژگان: میگرن، منیزیم.

۱- استادیار گروه نورولوژی.

۲- دانشیار گروه نورولوژی.

۳- دستیار تخصصی نورولوژی.

۴- دستیار بیماری‌های داخلی.

۵- دستیار بیماری‌های اورژانس.

۱ و ۲ و ۳ و ۴- گروه نورولوژی، دانشکده

پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی جندی-

شاپور اهواز، ایران.

۵- گروه طب اورژانس، دانشگاه علوم

پزشکی جندی‌شاپور اهواز، ایران.

* نویسنده مسئول:

شراره قبادی؛ گروه نورولوژی دانشکده -

پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی جندی-

شاپور اهواز، ایران.

تلفن: ۰۰۹۸۶۱۱۳۷۴۳۰۱۲

Email:

Sharare.ghobadi@yahoo.com

مقدمه

بتابلوکرها برای پروفیلاکسی سردردهای واسکولر به طور وسیعی استفاده می‌شوند. پروپرانولول (ایندرال) در ۹۳-۵۵٪ بیماران مؤثر است و در ۵۰٪ موارد فرکانس و شدت حملات سردرد را کاهش می‌دهد، ولی حملات را متوقف نمی‌کند. دوز آن ۲۴۰-۴۰ mg روزانه و به مدت ۳-۲ ماه است (۳) و به صورت قرص ۲۰-۱۰ mg وجود دارد.

منیزیم (mg) یک عنصر داخل سلولی مهم است که عملکردهای مختلفی دارد. کمبود منیزیم نقش مهمی در پاتوژنز سردردهای میگرنی بازی می‌کند. منیزیم خوراکی با دوز (۶۰۰-۴۰۰ میلی‌گرم) در پروفیلاکسی میگرن مؤثر بوده است (۸، ۹ و ۱۱) منیزیم به صورت قرص ۲۵۰ میلی-گرمی وجود دارد.

در این مطالعه برای بررسی نقش منیزیم در پیشگیری از حملات میگرن یک گروه بیماران را تحت درمان با منیزیم خوراکی و یک داروی شناخته شده خط اول پیشگیری میگرن یعنی پروپرانولول و گروه دیگر را تحت درمان با پروپرانولول و دارونما (پلاسبو) قرار می‌دهیم تا با توجه به نقش کلیدی منیزیم در از بین بردن انقباض عروق و کاهش سردرد به مطالعه اثر آن پرداخته گردد تا در صورت اثبات نقش مؤثر آن به صورت مکمل در اختیار بیماران میگرنی تحت درمان دارویی با داروهای خط اول قرار گیرد.

معیارهای ورود به مطالعه (Inclusion Criteria)

- ۱- افراد ۱۵ تا ۵۰ سال
- ۲- سابقه میگرن با یا بدون اورا طبق معیار انجمن بین‌المللی سردرد (IHS) که حداقل یک سال از تشخیص بیماری می‌گذشت.
- ۳- تشخیص میگرن متوسط تا شدید (که به صورت تعداد حملات سردرد ۱۵-۲ بار در ماه، و یا حملات با شدت و طول مدت کمتر که باعث ناتوانی فرد و اختلال در انجام کارهای روزمره می‌شود، تعریف می‌شود).

سردرد شایعترین علت مراجعه به پزشک است و احتمال بروز سردرد در طول عمر برای زنان ۹۵٪ و برای مردان ۹۰٪ است. در میان علل سردرد، میگرن یکی از شایعترین سردردها است و ۱۸/۲٪ زنان و ۶/۶٪ مردان در سنین ۸۰-۱۲ سال را درگیر می‌کند (۱). میگرن در دهه دوم زندگی شروع می‌شود و ۹۰٪ بیماران تا ۴۰ سالگی نخستین حمله میگرنی را تجربه می‌کنند (۲) به طور تپیک هر حمله میگرن حدود ۷-۴ ساعت طول می‌کشد و معمولاً شدت در حدی است که باعث اختلال کارکرد فعالیت‌های روزانه و عملکرد شغلی و فردی می‌شود (۳). میگرن ممکن است یک اختلال پیشرونده باشد و در صورت عدم درمان، ممکن است از حالت اپیزودیک به حالت مزمن تبدیل شود و درمان تهاجمی ممکن است از این پیشرفت جلوگیری نماید (۴). درمان میگرن به انواع علامتی (سمپتوماتیک) و پیشگیری‌کننده تقسیم می‌شود (۵). اندیکاسیون‌های درمان پیشگیری‌کننده عبارت‌اند از: الف) شدت و زمان یا فرکانس حملات، تداخل جدی با فعالیت و عملکرد روزانه بیمار داشته باشد ب) علائم نورولوژیک شدید یا طولانی داشته باشد ج) به درمان‌های علامتی پاسخ ندهد د) تعداد حملات بیش از ۴-۳ بار در ماه یا بیش از یک روز در هفته باشد (۳). درمان‌های پیشگیری‌کننده شامل: دارو درمانی، تغییر رژیم غذایی و درمان‌های فیزیکی و پیشگیری از فشارهای روحی و جلوگیری از عوامل تشدید کننده می‌باشد (۶). مؤثرترین داروهای پیشگیری‌کننده از حملات میگرن عبارت‌اند از: داروهای خط اول، شامل: داروهای ضد گیرنده بتا، داروهای ضد تشنج، داروهای ضد افسردگی و داروهای ضد کانال کلسیمی؛ و سایر داروها عبارت‌اند از: منیزیم خوراکی، ریبوفلاوین (ویتامین B2)، کوانزیم Q10، ملاتونین، بوتوکس A (۳). در انتخاب دارو به کارآمدی و عوارض جانبی و بیماری‌های جانبی و بیماری‌های همراه باید توجه کرد (۷).

مطالعه، مداخله‌ای بوده و با استفاده از روش مطالعه تجربی از نوع کارآزمایی بالینی صورت پذیرفت.

بیماران در ابتدای مطالعه فرم پیوست ۱ که شامل اطلاعات دموگرافیک و سابقه بیماری است و همچنین فرم **Migraine Disability MIDAS** (Assessment Test) ۱۶ را پر کردند. سؤالات MIDAS نشان‌دهنده روزهای غیبت در محل کار، روزهای کاهش رانندگی کار تا بیش از ۵۰٪، روزهای عدم امکان انجام کارهای منزل و روزهای عدم حضور در فعالیت‌های اجتماعی و تفریحی و جلسات خانوادگی به علت ابتلا به میگرن در ۳ ماه گذشته می‌باشد. نمره و رتبه MIDAS بیمار مشخص شده و در عین حال فرکانس حملات سردرد در ماه و شدت حملات نیز توسط خود بیمار مشخص شد. در صورت مطابقت بیمار با معیارهای ورود و خروج و پس از اخذ رضایتنامه کتبی از بیمار، وارد مطالعه می‌شد. اولین بیمار به صورت تصادفی و شانسی در یکی از گروه‌ها و سپس بیمار بعدی در گروه دیگر قرار گرفت و این توالی تا اتمام ۱۱۰ بیمار تکرار شد. به این ترتیب بیماران به صورت کاملاً تصادفی (Random allocation) به دو گروه ۱۱۰ نفری تقسیم شدند. در طول مطالعه افراد انتخاب شده به صورت اختیاری می‌توانستند از مطالعه خارج شوند.

به هر دو گروه قرص پروپرانولول (قرص پروپرانولول ۲۰mg و ۱۰mg) تجویز شد که ۱۰mg دو بار در روز شروع شده و در صورت تحمل طی ۳ هفته به ۲۰mg دو بار در روز افزایش داده شد. به گروهی به صورت تصادفی منیزیم ۲۵۰mg روزانه (قرص اکسید منیزیم ۲۵۰mg) داده شد که ابتدا یک قرص روزانه شروع شد و در صورت تحمل طی سه هفته به ۵۰۰mg افزایش یافت. به گروه دیگر نیز پلاسبو داده شد (که به صورت قرص مشابه منیزیم که حاوی لاکتوز بود) که ابتدا یک قرص روزانه شروع شد و سپس طی سه هفته به دو قرص افزایش یافت.

۴- بیمارانی که تاکنون هیچ‌گونه درمان جهت پیشگیری مصرف نکرده بودند.

۵- زنان مورد مطالعه باید تست بارداری منفی داشته و طی مدت درمان از روش‌های پیشگیری مناسب استفاده نمودند.

معیارهای خروج از مطالعه (Exclusion Criteria)

- ۱- زنان مبتلا به میگرن قاعدگی
- ۲- افراد مبتلا به پیتیک اولسر فعال و ناراحتی‌های شدید گوارشی (به‌ویژه اسهال مزمن)
- ۳- سابقه نارسایی کلیه
- ۴- سابقه دیابت
- ۵- سابقه افسردگی شدید
- ۶- سابقه آسم و بیماری قلبی (بلوک هدایتی و نارسایی قلبی)
- ۷- بیمارانی که همزمان از سردردهایی به غیر از میگرن رنج می‌بردند مثل: سردردهای تنشی، سینوزیتی و یا سردردهای ناشی از سوء مصرف دارو
- ۸- بیمارانی که به هر علتی از داروهای ضد درد به صورت مرتب استفاده می‌کردند.

روش محاسبه اندازه نمونه

بر اساس رفرنس شماره ۹ که میزان کاهش فرکانس حملات در گروه منیزیم ۴۱/۶٪ و در گروه پلاسبو ۱۵/۸٪ بوده است با $\alpha = 0/05$ و $\beta = 0/2$ از فرمول:

$$n = \frac{[Z_{1-\alpha/2} + Z_{1-\beta}]^2 + [p_1(1-p_1) + p_2(1-p_2)]}{(p_1 - p_2)^2}$$

حجم نمونه در هر گروه برابر با ۵۵ نفر محاسبه گردید.

روش بررسی

بیماران ۱۵-۵۰ ساله مراجعه‌کننده به درمانگاه مغز و اعصاب بیمارستان گلستان که بر اساس معیارهای انجمن بین‌المللی سردرد (IHS) افراد مبتلا به میگرن شایع و کلاسیک شناخته شدند، تحت مطالعه قرار گرفتند. نوع

و نمره MIDAS استفاده شد و $P < 0/05$ معنادار تلقی گردید.

یافته ها

تعداد ۱۱۰ بیمار مبتلا به میگرن به صورت تصادفی به دو گروه مورد و شاهد تقسیم شدند. از مجموع ۵۵ بیمار تحت درمان با پروپرانولول و پلاسبو ۴ بیمار از مطالعه خارج شدند. دو بیمار پی گیری نکردند و یک نفر به دلیل افت فشار خون و یک نفر به دلیل بی خوابی مطالعه را ترک کردند و ۵۱ بیمار دیگر مطالعه را به پایان رساندند. از ۵۵ بیمار تحت درمان با پروپرانولول و منیزیم نیز ۲ نفر به دلیل اسهال و دردهای شکمی مطالعه را ترک کردند و یک بیمار پی گیری نکرد و ۵۲ بیمار دیگر مطالعه را به پایان رساندند.

بین گروه منیزیم و پلاسبو اختلاف آماری معناداری از نظر سن، جنس، فرکانس سردرد، شدت سردرد، و نمره MIDAS قبل از درمان وجود نداشت ($P < 0/05$) (جدول ۱).

تعداد ۱۳ بیمار از ۵۵ بیمار گروه پلاسبو (۲۲/۵٪) و ۱۱ بیمار از گروه منیزیم مرد بودند (۲۰٪) و در مجموع ۲۴ بیمار مرد بودند (۲۱/۵٪). میانگین سن گروه منیزیم و پلاسبو به ترتیب $9/514 \pm 35/55$ و $9/213 \pm 33/00$ و متوسط کل بیماران مورد مطالعه $9/393 \pm 34/28$ بود. حداقل و حداکثر سن در گروه منیزیم به ترتیب ۱۸ و ۴۸ و در گروه پلاسبو به ترتیب ۱۷ و ۴۵ بود.

مدت ابتلا به میگرن در گروه منیزیم $7/95 \pm 5/593$ سال و در گروه پلاسبو $8/90 \pm 5/439$ سال و در کل بیماران $8/40 \pm 5/568$ سال بود. میانگین فرکانس حملات میگرن در ماه در گروه پلاسبو و منیزیم قبل از درمان به ترتیب $7/55 \pm 2/791$ و $7/23 \pm 3/076$ بود که بعد از درمان در ماه اول به ترتیب به $4/45 \pm 2/256$ و $3/95 \pm 1/986$ و انتهای ماه سوم به ترتیب به $3/95 \pm 2/041$ و $3/47 \pm 1/827$ رسید. این کاهش فرکانس سردرد در هر دو گروه از نظر آماری معنادار بود

در ضمن عوارض داروها به بیمار گوشزد شد که در صورت ایجاد عارضه با پزشک تماس بگیرند. و در هر ویزیت عوارض داروها در صورت ایجاد، در فرم مربوطه پر شد.

قابل ذکر است که در هر مرحله، بیمارانی که عدم تحمل پذیری به دارو نشان دادند، از مطالعه خارج گردیدند. بیماران در پایان ماه اول و سوم پس از دریافت داروها ویزیت شدند و کارآیی درمان بر اساس فرکانس حملات سردرد میگرن در ماه، تغییر در امتیاز MIDAS و شدت سردرد با مقیاس نمره دهی توسط خود بیمار با شدت سردرد از ۰ تا ۱۰ ثبت گردید.

به تمامی بیماران توصیه بر رعایت رژیم غذایی (پرهیز از غذاهایی که سردردشان را تشدید می کند)، تنظیم ساعت خواب (پرهیز از کم خوابی و پر خوابی) و دوری جستن از عواملی که موجب تشدید سردرد میگرنی آنها می شود، گردید. بیماران اطلاعی از اینکه در کدام گروه A, B قرار گرفته اند، نداشتند. از طرفی فرد بررسی کننده اطلاعات پرسشنامه ها نیز (در ابتدا و انتهای مطالعه) نیز در جریان نوع گروه (اینکه کدام گروه چه نوع دارویی دریافت می کند) قرار نگرفت. به تمامی بیماران شرکت کننده در مطالعه نیز توصیه شد که به طور منظم مصرف مسکن های بدون نیاز به نسخه پزشک (مسکن های ساده) را بیشتر از دو روز در هفته استفاده نکنند و در نهایت اطلاعات شدت سردرد، فرکانس سردرد و میزان ناتوانی حاصل از سردرد توسط فرم سؤالات MIDAS جمع آوری و ثبت گردید.

پس از تکمیل پرسشنامه MIDAS، سؤال مربوط به شدت سردرد و فرکانس سردرد (تعداد حملات سردرد در ماه) کلیه اطلاعات دو گروه مربوط به قبل و بعد از درمان در نرم افزار آماری SPSS فایل گردیده و برای تجزیه و تحلیل داده ها از تست کای اسکوئر جهت مقایسه میزان کاهش فرکانس در دو گروه استفاده شد و از T-Test و T زوجی جهت مقایسه میانگین شدت درد

نظر میزان کاهش میانگین نمره MIDAS بین دو گروه وجود نداشت ($p=0/404$).

با تعریف پاسخ سردرد به درمان به کمتر یا مساوی ۵۰٪ فرکانس سردرد نسبت به فرکانس قبلی، در گروه منیزیم بعد از سه ماه درمان ۶۳/۱۵٪ بیماران و در گروه پلاسبو ۵۴/۰۵٪ بیماران فرکانس سردردشان به کمتر از ۵۰٪ فرکانس قبل از درمان رسید و دو گروه از نظر آماری برتری نسبت به هم نداشتند (جدول ۱) عوارض مشاهده شده در گروه منیزیم دردهای شکمی و اسهال (۱/۱۸٪) و سایر عوارض در دو گروه شامل بی‌خوابی (۱/۱۰٪) خستگی (۰/۸٪) و افت فشارخون (۰/۵٪) بود.

در این مطالعه هر دو دارو به خوبی تحمل شدند.

($p=0/0001$) و اختلاف آماری معناداری از نظر میزان کاهش فرکانس سردرد بین دو گروه وجود نداشت ($p=0/715$).

کاهش میانگین شدت سردرد بعد از درمان در هر دو گروه از نظر آماری معنادار بود ($p=0/0001$) و بین دو گروه از نظر کاهش میانگین شدت سردرد اختلاف آماری معناداری وجود داشت، منیزیم در کاهش شدت سردرد می‌گرن به پلاسبو برتری داشت ($p=0/008$) (جدول ۲ و ۳).

میانگین نمره MIDAS در گروه پلاسبو و منیزیم قبل از درمان به ترتیب $29/89 \pm 9/803$ و $27/39 \pm 10/090$ بود که بعد از درمان به ترتیب به $13/84 \pm 4/438$ و $12/50 \pm 4/741$ رسید. این کاهش میانگین نمره MIDAS در هر دو گروه از نظر آماری معنادار بود ($p=0/0001$) و اختلاف آماری معناداری از

جدول ۱: جدول فرکانس سردرد، شدت سردرد و نمره MIDAS در هر دو گروه قبل از درمان

| فاکتور | مورد یا کنترل | تعداد | میانگین | انحراف معیار | Std. error mean | P | |
|------------|---------------|--------|---------|--------------|-----------------|-------|-------|
| مورد بررسی | فرکانس سردرد | منیزیم | ۵۵ | ۷/۲۴ | ۳/۱۵۷ | ۰/۵۱۲ | ۰/۶۲۲ |
| | پلاسبو | ۵۵ | ۷/۵۷ | ۲/۹۰۲ | ۰/۴۷۷ | | |
| شدت سردرد | منیزیم | ۵۵ | ۶/۶۳ | ۱/۱۷۲ | ۰/۱۹۰ | ۰/۳۱۳ | |
| | پلاسبو | ۵۵ | ۶/۹۲ | ۱/۲۷۸ | ۰/۲۱۰ | | |
| نمره MIDAS | منیزیم | ۵۵ | ۲۷/۳۹ | ۱۰/۰۹۰ | ۱/۶۳۷ | ۰/۸۱۴ | |
| | پلاسبو | ۵۵ | ۲۹/۸۹ | ۹/۸۰۳ | ۱/۶۱۲ | | |

جدول ۲: میانگین شدت سردرد در گروه منیزیم و پلاسبو قبل و بعد درمان در ماههای اول و سوم

| شدت سردرد | تعداد | میانگین | انحراف معیار | Std. error mean | P | | |
|-------------------------------|--------------|---------|--------------|-----------------|-------|--------|-------|
| گروه ها به تفکیک ماههای ویزیت | قبل از درمان | ۵۲ | ۶/۶۳ | ۱/۱۷۲ | ۰/۱۹۰ | ۰/۰۰۰۱ | |
| | منیزیم | ماه اول | ۵۲ | ۴/۲۹ | 1.037 | | ۰/۱۶۸ |
| | ماه سوم | ۵۲ | ۳/۸۹ | .727 | ۰/۱۱۸ | | |
| | قبل از درمان | ۵۱ | ۶/۹۲ | 1.278 | ۰/۲۱۰ | | |
| | پلاسبو | ماه اول | ۵۱ | ۴/۸۹ | 1.075 | | ۰/۱۷۷ |
| | ماه سوم | ۵۱ | ۴/۶۲ | .953 | ۰/۱۵۷ | | |

جدول ۳: مقایسه میانگین تغییرات شدت سردرد بین دو گروه منیزیم و پلاسبو

| شدت سردرد | تعداد | میانگین | انحراف معیار | Std. error mean | P |
|-----------|-------|---------|--------------|-----------------|-------|
| | | | | | |
| منیزیم | ۵۲ | ۲/۷۳۶۸ | ۰/۷۹۴۷۲ | ۰/۱۲۸۹۲ | ۰/۰۰۸ |
| پلاسبو | ۵۱ | ۲/۲۹۷۳ | ۰/۵۷۰۸۱ | ۰/۰۹۳۸۴ | |

بحث

مدت سه ماه استفاده شد. در مطالعه‌ای در ایتالیا (۱۳) هم که در خانم‌های با میگرن قاعدگی انجام شد، روزانه ۳۶۰ میلی‌گرم منیزیم سترات به مدت ۴ ماه تجویز شد. در این کارآزمایی نیز اکسید منیزیم به صورت روزانه ۵۰۰ میلی‌گرم در دو دوز منقسم در یک گروه به همراه پروپرانولول به بیماران تجویز گردید.

در مطالعه پی‌کرت (Peikert) (۹) که روی ۸۱ بیمار انجام شد، ۴۱/۶٪ بهبودی در گروه دریافت‌کننده منیزیم در مقابل ۱۵/۸٪ دریافت‌کننده پلاسبو داشتند، که طبق این مطالعه، منیزیم خوراکی در پروفیلاکسی میگرن از نظر فرکانس حملات و شدت حملات و کاهش استفاده از داروهای حاد مؤثر به نظر می‌رسید.

در کارآزمایی پی‌فانرا (۱۰) که در ۶۹ بیمار انجام شد، اثر مفیدی در پایان ۳ ماه در درمان با منیزیم نسبت به پلاسبو دیده نشد.

در مطالعه وانگ و همکاران (۱۱) که اکسید منیزیم خوراکی به صورت منقسم سه بار در روز به کودکان ۳ تا ۱۷ ساله با میگرن داده شد، بعد از ۴ ماه پیگیری افت معنادار در تعداد روزهای ابتلا به سردرد نسبت به گروه پلاسبو وجود داشت.

در مطالعه ایتالیا (۱۳) هم که در ۲۰ خانم مبتلا به میگرن قاعدگی انجام شد، بهبود سریع در فرکانس و شدت و طول حملات میگرن همراه با قاعدگی دیده شد که معیار درد در آن‌ها بعد از ۲ ماه از میانگین ۹۳ به ۳۰ و بعد از ۴ ماه به ۱۰ رسید.

اکثریت بیماران مورد مطالعه زن بودند (۷۸/۵٪) که این با واقعیتی که بیماری میگرن در زنان خیلی بیشتر از مردان شایع است، منطبق می‌باشد. شیوع میگرن در زنان سه برابر مردان ذکر شده است (۳).

اکثریت بیماران مورد مطالعه در دهه ۴ بودند. میانگین سنی بیماران مورد مطالعه $9/393 \pm 34/28$ بود. در رفرنس‌ها ذکر شده است که ۹۰٪ بیماران میگرنی تا دهه ۴ زندگی، اولین سردرد خود را تجربه می‌کنند (۳).

دوز توصیه شده منیزیم خوراکی جهت پروفیلاکسی میگرن در سایر مطالعات ۶-۱۰ میلی‌گرم به ازای وزن بدن در ۲ تا ۳ دوز منقسم بوده است. همچنین منیزیم ترکیبی شامل اکسید منیزیم و سولفات منیزیم و سترات منیزیم با فراهم زیستی (Bioavailability) مناسب جهت درمان توصیه شده‌اند (۸، ۱۴).

چندین کارآزمایی بالینی در مورد تأثیر منیزیم خوراکی در پیشگیری از میگرن وجود دارد.

در مورد دوز به‌کار رفته در کارآزمایی اول توسط پیکرت (Peikert) و همکاران (۹)، از منیزیم سترات با دوز روزانه ۶۰۰ میلی‌گرم به مدت ۱۲ هفته و در مطالعه دوم توسط پی‌فانرا (Pfaffenrah) (۱۰) اکسید منیزیم ۵۰۰ میلی‌گرم روزانه به مدت ۱۲ هفته و در مطالعه سوم توسط وانگ (Wang) (۱۱) که در کودکان انجام شد اکسید منیزیم با دوز ۶ میلی‌گرم به ازای وزن برای ۱۶ هفته و همچنین در یک مطالعه در ترکیه (۱۲) هم از منیزیم سترات ۵۰۰ میلی‌گرم به صورت روزانه و به

در مطالعه پی‌فانرا اسهال در حدود ۴۵/۶٪ بیماران دریافت‌کننده منیزیم نسبت به ۲۳٪ گروه پلاسبو وجود داشت (۱۰). در مطالعه وانگ و همکاران هم حدود ۲۰٪ کودکان دچار اسهال شدند که شایع‌ترین عارضه جانبی بود (۱۱).

در این مطالعه نیز در گروه منیزیم ۱۸٪ بیماران از اسهال و دردهای شکمی شکایت داشتند که ۲ بیمار به این دلیل مطالعه را ترک کردند که تقریباً معادل مطالعات پی‌کرت و وانگ بود. سایر عوارض شامل بی‌خوابی (۱۰٪)، خستگی (۸٪) و هیپوتانسیون (۵٪) بود که از عوارض پروپرانولول می‌باشد که در سایر کارآزمایی‌ها هم این عوارض کاملاً شناخته شده‌اند (۳).

نتیجه‌گیری

با توجه به کاهش بیشتر شدت سردرد در این مطالعه در افرادی که تحت درمان با ایندرال و منیزیم قرار گرفتند و اثرات مطلوب منیزیم در سایر مطالعات در درمان پروفیلاکسی می‌گرن، به نظر می‌رسد که می‌توان در درمان پروفیلاکسی به خصوص در موارد می‌گرن شدید منیزیم را به درمان‌های خط اول مورد تأیید FDA اضافه کرد و با توجه به ارزان و در دسترس بودن و عوارض جانبی مختصر آن از اثرات مفید آن بهره برد.

قدردانی

با تشکر فراوان از کلیه دستیاران مغز و اعصاب دانشگاه علوم پزشکی جندی‌شاپور اهواز که در تمام مراحل انجام مطالعه همکاری نمودند.

در مطالعه ی ترکیه (۱۲) هم که با ۶۰۰ میلی‌گرم منیزیم سیراته طی ۳ ماه تحت درمان قرار گرفتند، فرکانس حملات و شدت حملات در گروه منیزیم کاهش داشته و فرکانس از ۳ به ۲ و میانگین شدت از اسکور ۷ به ۴ رسید.

در این مطالعه هم هر دو گروه منیزیم و پلاسبو در همراهی با پروپرانولول در کاهش فرکانس، شدت سردرد و نمره MIDAS بعد از درمان از نظر آماری معنادار بودند و برتری معنادار آماری بین دو گروه در کاهش فرکانس سردرد و نمره MIDAS وجود نداشت، ولی در گروه منیزیم در کاهش شدت سردرد برتری معناداری نسبت به گروه پلاسبو دیده شد که نشان‌دهنده مؤثرتر بودن ترکیب پروپرانولول با منیزیم نسبت به پروپرانولول به تنهایی بوده است.

در مطالعات دیگر از معیار نمره MIDAS جهت ارزیابی کارایی درمان استفاده نشده بود.

پاسخ خوب به درمان که به صورت کاهش فرکانس سردرد به کمتر مساوی ۵۰٪ تعریف شده بود در گروه پروپرانولول با منیزیم ۶۳/۱۵٪ و در گروه پروپرانولول با پلاسبو ۵۴/۰۵٪ مشاهده شد که برتری معناداری بین دو گروه دیده نشد.

در مطالعات قبلی هم داروهای پیشگیری‌کننده می‌گرن کلاس I (شامل پروپرانولول، آمی‌تریپتیلین و سدیم والپروات) تقریباً ۵۰٪ پاسخ درمانی را نشان داده‌اند (۱۵). عوارض منیزیم بیشتر به صورت گوارشی (اسهال) بود که در مطالعه پی‌کرت اسهال در ۱۸/۶٪ و ناراحتی گوارشی در ۴/۷٪ بیماران مشاهده شد (۹).

منابع

- 1-Ropper AH, Brown RH. Adams and victor's principles of neurology. 8th ed. New york: Mc Graw Hill, Medical Pub; 2005 . p144-54.
- 2-Raskin NH, Green MG. Headache. In: Rowland Lp, Editor. Merritts Neurology. 11th ed . Philadelphia; Lippincott Williams and Wilkins; 2005. P. 46-8.
- 3- Christopher J. Boes, David J. Capobianco, F. Michael Cutrer, David W. Dodick, Ivan Garza, Jerry W. Swanson. Headache and other Cranio Facial Pain. Neurology in clinical practice the neurological discover. 4th ed. Philadelphia; Butter Worth-Heinemann; 2004. P. 2055-103.

- 4-Headache Classification Comitee of the International Diagnostic Criteria of the Headache Disorder. Cranial neuralgias and central causes of facial pain;1(supp1):1-96.
- 5-Shuu-Jiun Wang, Ping-Kun Chen, Jong-Ling , Comorbidities in Migraine. Front Neurol. 2010; 1: 16. Published online 2010 August 23.
- 6-Linde K, Rossnagel K. Propranolol for migraine prophylaxis. Cochrane Database Syst Rev 2004;(2):CD003225.
- 7-Bartolini M, Silvestrini M, Taffi R, Lanciotti C, Luconi R, Capecchi M, et al. Efficacy of topiramate and valproate in chronic migraine. Clin NeuroPharmacol 2005;28(6):277-9.
- 8-Mauskop A. Evidence linking magnesium deficiency to migraines. Cephalalgia 1999;19(9):766-7.
- 9-Peikert A, Wilimzig C, Kohne-Volland R. Prophylaxis of migraine with oral magnesium: results from a prospective, multi-center, placebo-controlled and double-blind randomized study. Cephalalgia 1996;16(4):257-63.
- 10-Pfaffenrath V, Wessely P, Meyer C, Isler HR, Evers S, Grotemeyer KH, et al. Magnesium in the prophylaxis of migraine--a double-blind placebo-controlled study. Cephalalgia 1996;16(6):436-40.
- 11-Wang F, Van Den Eeden SK, Ackerson LM, Salk SE, Reince RH, Elin RJ. Oral magnesium oxide prophylaxis of frequent migrainous headache in children: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Headache 2003;43(6):601-10.
- 12-Köseoglu E, Talaslioglu A, Gönül AS, Kula M. The effects of magnesium prophylaxis in migraine without aura. Magnes Res 2008;21(2):101-8.
- 13-Facchinetti F, Sances G, Borella P, Genazzani AR, Nappi G. Magnesium prophylaxis of menstrual migraine: effects on intracellular magnesium. Headache 1991;31(5):298-301.
- 14-Mauskop A, Altura BM. Role of magnesium in the pathogenesis and treatment of migraines. Clin Neurosci 1998;5(1):24-7.
- 15-Brandes JL, Saper JR, Diamond M, Couch JR, Lewis DW, Schmitt J, et al. Topiramate for migraine prevention: a randomized controlled trial. JAMA 2004;291(8):965-73.
- 16-Stewart WF, Lipton RB, Dowson AJ, Sawyer J. Development and testing of the Migraine Disability Assessment (MIDAS) Questionnaire to assess headache-related disability. Neurology 2001;56(6 Suppl 1):s20-8.

A Clinical Trial for Evaluating the Efficacy of Magnesium in Migraine Prophylaxis

Seyed Ehsan Mohammadianinejad¹, Nastaran Madjdinasab², Sharareh Ghobadi^{3*},
Shahram Tarahomi³, Davood Kashipazha¹, Shahram Rafie¹, Zhila Rahmanian⁴,
Seyed Hamid Reza Shakeri⁵

1-Assistant Professor of Neurology.
2-Associate Professor of Neurology.
3-Resident of Neurology.
4-General Practitioner.
5-General Emergency.

1,2,3,4-Department of Neurology, Ahvaz
Jundishapur University of Medical
Science, Ahvaz, Iran.
5-Ahvaz Jundishapur University of
Medical Science, Ahvaz, Iran.

*Corresponding author:
Sharareh ghobadi; Department of
Neurology, Ahvaz Jundishapur
University of Medical Science, Ahvaz,
Iran.
Tel: +986113743012
Email: Sharare.ghobadi@yahoo.com

Abstract

Background and Objective: Migraine is a common, episodic, and disabling disorder. Preventive therapy is used to reduce the frequency, duration, and severity of attacks. This study was done to assess the effect of oral magnesium supplementation and propranolol on patients with moderate to severe migraine.

Subjects and Methods: This is a double-blinded, placebo controlled, randomized study of 110 subjects allocated into two groups (55 patients in each). The case group received propranolol 20 mg/bid and magnesium oxide 500 mg/d and the control group received propranolol 20 mg/bid and placebo). Number of migraine attacks in month (frequency), headache severity and Migraine Disability Assessment Test (MIDAS) were assessed 1 month and 3 months after the initiation of drug treatment protocol. Gathered data were analyzed with SPSS 21 software, with $p < 0.05$ was considered as significant.

Results: Statistically significant reduction in number of migraine attacks, headache severity and MIDAS score were obtained after third month in both groups. Magnesium produced significant reduction of headache severity (3.89 ± 0.72 Vs 4.62 ± 0.95 , $P = 0.0001$), but no significant difference in the number of migraine attacks were recorded between both groups.

Conclusion: According to this study, the combination of magnesium with propranolol is more effective in reducing the severity of migraine headache than propranolol alone. It seems that oral magnesium supplement specially in severe migraine can be useful for add on to the first line migraine prophylaxis drugs.

Keywords: Migraine, Magnesium.

Please cite this paper as:
Mohammadianinejad SE, Majdinasab N, Ghobadi Sh, Tarahomi Sh, Kashipazha D, Rafie Sh, rahmanian Zh, Shakeri SHR. A Clinical Trial for Evaluating the Efficacy of Magnesium in Migraine Prophylaxis. *Jundishapur Sci Med J* 2014;13(1):43-51

Received: Feb 26, 2013

Revised: May 11, 2013

Accepted: Nov 2, 2013