

بررسی مقایسه‌ای کارایی کوآنزیم Q10 و پروپرانولول در پیشگیری از سردردهای میگرنی: یک کارآزمایی بالینی دوسوکور

چکیده

دریافت: ۱۴۰۱/۰۶/۲۷ ویرایش: ۱۴۰۱/۰۷/۰۴ پذیرش: ۱۴۰۱/۰۸/۲۴ آنلاین: ۱۴۰۱/۰۹/۰۱

هادی قره‌باغیان آذر^۱، آذر قاسمی^{۲*}،
الهه حسین پور^۳

۱- گروه بیماری‌های مغز و اعصاب، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی کرمانشاه، کرمانشاه، ایران.
۲- مرکز تحقیقات علوم اعصاب، دانشگاه علوم پزشکی کرمانشاه، کرمانشاه، ایران.
۳- مرکز تحقیقات علوم اعصاب، دانشگاه علوم پزشکی کرمانشاه، کرمانشاه، ایران.

زمینه و هدف: میگرن یک بیماری عودکننده است که مکانیسم قطعی آن ناشناخته می‌باشد. با توجه به اینکه یکی از پاتوفیزیولوژی‌های پیشنهادشده برای بیماری میگرن، بر نقص عملکرد میتوکندریایی سلول‌های مغزی و افزایش استرس‌های اکسیداتیو و به دنبال آن آسیب‌های عصبی-عروقی دلالت دارد، در این تحقیق تلاش گردیده تا کارایی کوآنزیم Q10 در پیشگیری سردردهای میگرنی مورد بررسی قرار گیرد.

روش بررسی: این پژوهش به صورت کارآزمایی بالینی تصادفی دوسوکور بر روی ۱۱۲ بیمار با تشخیص میگرن و مراجعه‌کننده به درمانگاه مغز و اعصاب بیمارستان امام رضا کرمانشاه از فروردین تا شهریور ۱۳۹۷ صورت پذیرفت. بیماران به صورت کاملاً تصادفی به دو گروه مساوی تقسیم شدند. برای هر دو گروه پروپرانولول ۴۰ mg تجویز شد. به گروه اول به عنوان گروه مداخله ۶۰ mg در روز CoQ10 در همراهی با درمان پیشگیرانه قبلی تجویز گردید. سپس اختصاصات کمی و کیفی سردردهای میگرنی نظیر تهوع و استفراغ، فوتوفوبی، فونوفوبی، شدت، مدت زمان حمله و فرکانس سردرد از طریق Student's t-test، Mann-Whitney U test و Wilcoxon مورد ارزیابی قرار گرفت.

یافته‌ها: نتیجه گرفته شد که میزان تاثیر ۶۰ mg مکمل CoQ10 در کنار ۴۰ mg پروپرانولول روزانه در بیماران دارای سردردهای میگرنی باعث بهبود بیشتر علائم نسبت به دریافت پروپرانولول ۴۰ mg روزانه می‌شود. در گروه مداخله تهوع و استفراغ، فوتوفوبی و شدت سردرد به طور معناداری نسبت به گروه کنترل بهبود داشته، با این وجود فونوفوبی، فرکانس و مدت زمان حمله سردرد در گروه مداخله تفاوت معناداری با گروه کنترل نداشته است.

نتیجه‌گیری: اضافه کردن مکمل CoQ10 به رژیم‌های روتین پروفیلاکسی میگرن، می‌تواند باعث کاهش شدت سردرد و برخی علائم همراه شود و عارضه جانبی قابل توجهی به همراه ندارد. به این ترتیب Q10 یک انتخاب مناسب در بیمارانی است که به رژیم دارویی استاندارد پاسخ کافی نمی‌دهند.

کلمات کلیدی: مکمل CoQ10، سردرد، میگرن، تهوع، فونوفوبی، فوتوفوبی، پروپرانولول، استفراغ.

* نویسنده مسئول: کرمانشاه، بیمارستان امام رضا (ع)، مرکز تحقیقات علوم اعصاب.

تلفن: ۰۲۱-۳۷۲۰۱۳۲۱

E-mail: azarghasemi1996@gmail.com

مقدمه

سردرد میگرن، یکی از ۲۰ علت ناتوانی در سراسر جهان است و توسط سازمان بهداشت جهانی به عنوان مشکل بهداشت عمومی با اولویت بالا شناخته شده است.^۱ سردرد میگرنی در ۶۵٪ موارد یک طرفه است و معمولاً همراه با تهوع و استفراغ، حساسیت به نور، صدا و بو می‌باشد.^۲ دو سندرم بالینی مرتبط توسط IHS تعریف شده

میگرن یک بیماری عودکننده است که مشخصه آن سردردهای ضربان دار می‌باشد. به طور معمول، یک طرف سر را فرا می‌گیرد و در کودکی و نوجوانی شروع و با گذشت سال‌ها، عود آن کمتر می‌گردد.

که توسط اعضای آکادمی نورولوژی آمریکا و انجمن سردرد این کشور در سال ۲۰۱۲ برای پیشگیری میگرن با مواد مکمل غیرفارماکولوژیک منتشر شد، کوآنزیم Q10 جزو داروهای با اثر احتمالی درجه C قرار گرفت و ذکر گردید که نیاز به مطالعات بیشتری دارد.^۱

با توجه به بار بسیار سنگین بیماری و نیاز مجامع جهانی به تحقیقات بیشتر در زمینه اثرگذاری کوآنزیم Q10 در پیشگیری سردردهای میگرنی، در این تحقیق این موضوع مورد بررسی قرار می‌گیرد.

سوالی که این تحقیق به آن پاسخ می‌گوید: آیا کوآنزیم Q10 به‌عنوان یک داروی بالقوه موثر بر پاتوفیزیولوژی زمینه‌ای میگرن، می‌تواند در کاهش شدت و دفعات سردردهای میگرنی موثر باشد؟ تعیین کارایی کوآنزیم Q10 در پیشگیری سردردهای میگرنی هدف اصلی است.

مقایسه فراوانی حمله و شدت سردرد، علائم همراه (شامل تهوع و استفراغ، ترس از نور و صدا)، مدت زمان حمله سردرد در گروه مداخله و کنترل اهداف فرعی هستند.

روش بررسی

این مطالعه از نوع کارآزمایی بالینی تصادفی دوسوکور با گروه کنترل بوده است. محیط پژوهش، بخش نورولوژی بیمارستان امام رضا (ع) می‌باشد. جامعه مورد مطالعه شامل بیمارانی است که با سردردهای میگرنی به درمانگاه مغز و اعصاب بیمارستان امام رضا از فروردین تا شهریور ۱۳۹۷ مراجعه کرده‌اند و براساس معیارهای International headache society, (IHS) دارای حداقل یک حمله سردرد در هفته یا چهار حمله در ماه بوده‌اند. به این ترتیب بیماران به‌صورت کاملاً تصادفی به دو گروه مساوی تقسیم شدند. به هر دو گروه داروی پروپرانولول ۲۰ mg به‌صورت دو بار در روز تجویز شد. همچنین گروه اول به‌عنوان گروه مداخله ۲۰ mg در روز CoQ10 در همراهی با درمان پیشگیرانه قبلی دریافت نمودند.

معیار ورود به مطالعه: بیماران بالای ۱۸ سال، تشخیص قطعی میگرن براساس معیارهای IHS، داشتن حداقل یک حمله در هفته یا چهار حمله در ماه و یا در غیر این صورت داشتن اندیکاسیون شروع

است که شامل میگرن با اورا و میگرن بدون اورا می‌باشد. پیش از این به‌ترتیب به‌جای میگرن با اورا، میگرن کلاسیک یا نورولوژیک و به‌جای میگرن بدون اورا، میگرن شایع به‌کار برده می‌شد. نسبت میگرن کلاسیک به شایع یک به پنج می‌باشد. قبل از بروز هر دو سندرم ممکن است علائم مبهمی به‌صورت تغییر در اشتها و خلق ایجاد شود. در میگرن با اورا اختلال فانکشن عصبی اغلب به‌صورت اختلال بینایی به‌وجود می‌آید که به‌دنبال آن طی چند دقیقه تا چند ساعت سردرد یک‌طرفه (یا در یک سوم موارد دو طرفه)، تهوع و گاهی استفراغ شروع می‌شود که چند ساعت یا یک روز یا بیشتر طول می‌کشد. میگرن بدون اورا بدون علائم پیشگویی‌کننده طی چند دقیقه یا بیشتر به‌صورت سردرد یک‌طرفه افزایش یابنده و به‌طور کمتر شایع به‌صورت سردرد ژنرالیزه با یا بدون تهوع و استفراغ شروع می‌شود که در ادامه الگوی آن مانند میگرن با اورا خواهد بود. حساسیت به نور، صدا و بو در هر دو نوع وجود دارد و تشدید درد با حرکات سر شایع است.^۲

پیش از این، رابطه برخی از مواد همچون ویتامین D با میگرن در مطالعه‌ای توسط Mottaghi و همکاران و نیز رابطه میگرن با اسیدآمینو هموسیستین در مطالعه دیگری توسط Sadeghi و همکاران بررسی شده است.^۳ از جمله این مکمل‌ها کوآنزیم Q10 می‌باشد. با توجه به اینکه یکی از پاتوفیزیولوژی‌های مختلف پیشنهاد شده برای بیماری میگرن، بر نقص عملکرد میتوکندریایی سلول‌های مغزی و افزایش استرس‌های اکسیداتیو و به‌دنبال آن آسیب‌های عصبی-عروقی دلالت دارد، اثربخشی ترکیباتی مانند کوآنزیم Q10 توسط برخی مطالعات مورد بررسی قرار گرفته است.^۴ در ارتباط با پیشگیری‌های موجود برای بیماری میگرن، جمع‌بندی مطالعات آزمایشگاهی و کارآزمایی‌های بالینی کنترل‌شده با دارونما، در قالب آخرین دستورالعمل‌های سال ۲۰۱۲ به‌صورت رسمی از سوی انجمن سردرد کانادا جهت استفاده پزشکان عمومی و متخصص منتشر شد. براساس این دستورالعمل اگرچه درجه توصیه به تجویز کوآنزیم Q10 جهت پیشگیری سردردهای میگرنی در دسته قوی قرار گرفته، اما درجه شواهد موجود آن در دسته پایین طبقه‌بندی شده است و قطعی شدن این امر را نیازمند به مطالعات بیشتری دانسته‌اند و گزارش کرده‌اند که انجام مطالعات بیشتر در سال‌های آینده ممکن است حتی موجب تغییر دستورالعمل فعلی در این زمینه گردد.^۵ در دستورالعمل دیگری

سر درد و علائم همراه مثل تهوع و استفراغ، ترس از نور و صدا است، ویزیت شده‌اند. در ضمن عوارض داروها به بیمار گوشزد شده است که در صورت ایجاد عارضه با پزشک تماس بگیرند و همچنین در فرم مربوطه ثبت گشته است. قابل ذکر است بیمارانی که عدم تحمل‌پذیری به دارو نشان دادند، از مطالعه خارج گشتند. بیماران در پایان پس از دریافت داروها ویزیت شده و کارآیی درمان براساس فرکانس حملات سردرد میگرنی در ماه، شدت سردرد، مدت زمان و علائم همراه ثبت گردید. به تمامی بیماران رعایت رژیم غذایی، پرهیز از غذاهایی که سردردشان را تشدید می‌کند، تنظیم ساعت خواب (پرهیز از کم‌خوابی و پرخوابی) و دوری جستن از عواملی که موجب تشدید سردرد میگرنی آنها می‌شود، توصیه شده است. به تمامی بیماران شرکت‌کننده در مطالعه نیز توصیه شد که مسکن‌های بدون نیاز به نسخه پزشک (مسکن‌های ساده) را بیشتر از دو روز در هفته استفاده نکنند.

از بیماران جهت شرکت در مطالعه رضایتنامه کتبی گرفته شد و هر زمان که بیمار خواستار خروج از مطالعه بود، از مطالعه خارج گردید. همچنین اطلاعات بیمار به صورت محرمانه ثبت گردید. در صورت بروز عوارض دارویی درمان مناسب دریافت شد. شایان ذکر است که تایید کمیته اخلاق جهت این طرح گرفته شد.

از SPSS software, version 16 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) برای ورود و تحلیل داده‌ها استفاده شده است. سپس گروه‌های مورد مطالعه با Student's t-test، Mann-Whitney U test و Wilcoxon چک شده و برای مقایسه دو گروه نیز از همین آزمون‌ها استفاده شده است.

برای چک کردن نرمالیتی متغیرهای کمی از آزمون KS استفاده شده است. سطح معنادار نیز ۰/۰۵ در نظر گرفته شده است. برای اندازه‌گیری جواب به درمان در بیماران، فرکانس سردرد برحسب تعداد در ماه، مدت زمان حمله سردرد برحسب ساعت و شدت سردرد، ترس از نور، ترس از صدا و تهوع و استفراغ با استفاده از مقیاس بصری آنالوگ (VAS)، Visual analogue scale، که مقادیری بین صفر تا پنج (صفر بدون علامت و پنج خیلی شدید) می‌باشد، مقدار دهی شده‌اند.

با توجه به داروهای مورد نیاز برای دو گروه مورد بررسی، استعمال‌های مورد نیاز جهت خرید با مناسبترین قیمت انجام شد. در

درمان پیشگیرانه مثل حملات شدید و طولانی‌مدت ناتوان‌کننده، مصرف نکردن هیچگونه پیشگیری جهت درمان در زمان مراجعه و ضرورت پر کردن فرم رضایت آگاهانه.

معیار خروج از مطالعه: زنان باردار و بیماران مبتلا به بیماری جدی مثل دیابت و آریتمی‌های قلبی و بیماری تیروئید، آسم و غیره که با میگرن و یا درمان پیشگیرانه آن تداخل داشته باشد، دریافت CoQ10 در یک ماه قبل شروع مطالعه به‌علت دیگر، مصرف داروی شناخته شده برای تشدید میگرن مثل OCP و نیترات‌ها و وازودیلاتورها و غیره، عدم مصرف دارو توسط بیمار در طول دوره درمان.

روش نمونه‌گیری و تعیین حجم نمونه با توجه به نتایج مطالعه Shoebibi و همکاران در ۲۰۱۷ که فراوانی و شدت درد را در دو گروه کنترل و مداخله به‌صورت ذیل ذکر کرده است، استخراج شده‌اند. همچنین با اطمینان ۹۵٪ و توان ۹۰٪ و با استفاده از فرمول یک فراوانی گروه‌ها هر یک به تعداد ۵۶ بیمار (در مجموع ۱۱۲ نفر) و شدت برابر حداقل چهار تعیین گردید.^۹

حملات در هفته برای گروه مداخله 0.1 ± 0.4 و برای گروه کنترل 0.9 ± 1.8

شدت برای گروه مداخله $2/3 \pm 1/8$ و برای گروه کنترل $6/1 \pm 1/3$ فرمول ۱:

$$N = (Z_{1-\alpha/2} + Z_{1-\beta})^2 (\sigma_1^2 + \sigma_2^2) (\mu_1 - \mu_2)^{-2}$$

$$N = (1.96 + 1.28)^2 (0.42 + 1.82)^2 (0.8 - 0.9)^{-2} = 56$$

$$N = (1.96 + 1.28)^2 (1.82 + 1.32)^2 (2.3 - 6.1)^{-2} = 4$$

این مطالعه به‌صورت دوسوکور به بررسی جامعه‌ای از بیماران پرداخته است که با سردردهای میگرنی به درمانگاه مغز و اعصاب بیمارستان امام رضا مراجعه کرده‌اند. شایان ذکر است بیماران دارای میگرن براساس معیارهای انجمن بین‌المللی سردرد (IHS) تشخیص داده شده و افرادی که حداقل یک حمله سردرد در هفته و یا چهار حمله در ماه داشته باشند، پس از دریافت رضایتنامه کتبی، وارد مطالعه شده‌اند. به این ترتیب بیماران به‌صورت کاملاً تصادفی به دو گروه مساوی تقسیم گشته‌اند. به هر دو گروه داروی پروپرانولول ۲۰ mg BD تجویز شده است. گروه اول با تشخیص قطعی سردرد میگرنی به‌عنوان گروه مداخله ۶۰ mg در روز CoQ10 در همراهی با درمان پیشگیرانه قبلی دریافت نموده‌اند. بیماران پس از سه ماه جهت ارزیابی پیامد اولیه که شامل شدت، مدت زمان حمله و فرکانس

مقادیر پیش از درمان کم و مورد ارزیابی قرار می‌گیرد. جدول ۳ جزئیات آماری این اختلاف علائم را در کل بیماران نشان می‌دهد. باتوجه به جدول ۴ اختلاف علائم تهوع و استفراغ، ترس از نور و شدت سردرد در گروه مداخله به‌طور معناداری نسبت به گروه کنترل تفاوت داشته است. همچنین اختلاف علائم ترس از صدا و فرکانس در گروه مداخله تفاوت معناداری با گروه کنترل نداشته است.

جدول ۵ نشان می‌دهد که براساس Student's t-test اختلاف مدت زمان حمله سردرد در گروه مداخله نسبت به گروه کنترل تفاوت معناداری نداشته است.

بحث

کوآنزیم Q10 در تولید ATP در سلول نقش دارد و در زنجیره انتقال الکترون در چرخه تنفسی باعث انتقال الکترون‌ها از مولکول‌های احیاکننده به پذیرنده‌های الکترون در میتوکندری می‌شود و بیشترین مقدار آن نیز در غشا میتوکندری موجود است.

نتیجه کوآنزیم Q10 mg ۶۰ با تعداد ۶۰ کیسول در هر قوطی با برند Natural super تولید شده در شرکت داروسازی زهراوی و پروپرانولول mg ۲۰ در جعبه ۱۰۰ عددی خریداری شد. از آنجایی که هر بیمار در گروه اول نیاز به ۹۰ عدد کیسول کوآنزیم Q10 دارد، بسته‌بندی مجدد انجام و قوطی‌ها در تعداد ۹۰ عددی فراهم گردید.

یافته‌ها

جدول ۱ وضعیت مدت ابتلا، فرکانس و مدت زمان حمله سردرد را در هر یک از گروه‌های مداخله و کنترل پیش از درمان نشان می‌دهد.

جدول ۲ وضعیت پارامترهای آماری علائم تهوع و استفراغ، ترس از نور، ترس از صدا و شدت سردرد را در گروه‌های مداخله و کنترل پیش از شروع درمان نشان می‌دهد.

میزان اختلاف علائم پیش و پس از درمان توسط آزمون ناپارامتریک Mann-Whitney U test در دو گروه کنترل و مداخله مورد مقایسه قرار می‌گیرد. در حقیقت مقادیر علائم پس از درمان از

جدول ۱: مدت ابتلا، فرکانس و مدت زمان حمله در گروه‌های مداخله و کنترل

گروه	مدت ابتلا (سال)			فرکانس			مدت زمان حمله (ساعت)		
	میانگین	کمترین	بیشترین	میانگین	کمترین	بیشترین	میانگین	کمترین	بیشترین
مداخله	۱۰/۰۵	۱	۳۰	۱۰/۶۸	۱	۳۱	۸/۶۳	۲	۱۷
کنترل	۹/۰۹	۱	۲۶	۱۱/۲۹	۴	۳۰	۸/۷۰	۱	۱۸

جدول ۲: پارامترهای آماری علائم تهوع و استفراغ، ترس از نور و صدا و شدت سردرد قبل از شروع درمان در گروه‌های مداخله و کنترل

علائم	گروه مداخله			گروه کنترل		
	میانگین	انحراف معیار	کمترین	بیشترین	میانگین	انحراف معیار
تهوع و استفراغ	۳/۶۳	۱/۵۲	۰	۵	۳/۵۷	۱/۲۲
ترس از نور	۳/۴۶	۱/۵۶	۰	۵	۳/۵۵	۱/۳۹
ترس از صدا	۳/۱۳	۱/۷۱	۰	۵	۳/۲۹	۱/۴۴
شدت سردرد	۴/۵۵	۰/۵۷	۳	۵	۴/۴۸	۰/۷۱

جدول ۳: جزییات آماری اختلاف علائم پیش و پس از درمان در کل بیماران

علائم	تعداد بیماران	میانگین	انحراف معیار	کمترین	بیشترین
تهوع و استفراغ	۹۷	۱/۷۹۴	۱/۴۶۵	-۲	۵
ترس از نور	۹۷	۱/۹۱۸	۱/۴۳۴	-۲	۵
ترس از صدا	۹۷	۱/۸۲۵	۱/۷۰۸	-۳	۵
شدت سردرد	۹۷	۲/۵۰۵	۱/۳۷۰	۰	۵
فرکانس	۹۷	۷/۵۷۷	۶/۹۰۷	-۴	۳۱

جدول ۴: جزییات Mann-Whitney U test در اختلاف متغیرها پیش و پس از درمان

متغیرها	مقدار آماره Mann-Whitney U test	مقدار آماره Wilcoxon	Z	P*
تهوع و استفراغ	۷۱۳	۱۸۴۱	-۳/۴۱۵	۰/۰۰۱
ترس از نور	۸۴۲	۱۹۷۰	-۲/۴۶۰	۰/۰۱۴
ترس از صدا	۹۲۲	۲۰۵۰	-۱/۸۶۴	۰/۰۶۲
شدت	۷۳۶/۵۰	۱۸۶۴/۵۰	-۳/۲۳۸	۰/۰۰۱
فرکانس	۱۱۴۲/۵۰	۲۲۷۷/۵۰	-۰/۱۸۵	۰/۸۵۳

*آزمون آماری: Mann-Whitney U test, P=۰/۰۵ معنادار در نظر گرفته شد.

جدول ۵: اختلاف مدت زمان حمله سردرد پیش و پس از درمان در گروه‌های کنترل و مداخله

گروه	تعداد بیماران	میانگین	انحراف معیار	میانگین خطای استاندارد	P*
کنترل	۴۷	۴/۹۵۷	۴/۲۵۸	۰/۶۲۱	۰/۱۰۶
مداخله	۵۰	۶/۵۲۰	۵/۱۴۸	۰/۷۲۸	

*آزمون آماری: Student's t-test, P=۰/۰۵ معنادار در نظر گرفته شد.

که این کوآنزیم در کاهش آسیب ناشی از فشار خون بالا، نارسایی قلب و بیماری‌های پارکینسون موثر است.^{۱۱} علت واقعی میگرن نامعلوم، پیچیده و حاصل اثر عوامل عروقی، عصبی، زیست شیمیایی و هورمونی است. مدارک فراوانی وجود دارد که سروتونین و دوپامین هم در پاتوفیزیولوژی میگرن دخیل هستند.

از طرف دیگر، مکانیسم مولکولی قطعی میگرن تا این لحظه مشخص نشده و تئوری‌های متعددی برای آن پیشنهاد شده است که براساس یکی از پذیرفته‌شده‌ترین فرضیات، مکانیسم‌های

این شبه ویتامین با نام شیمیایی 2,3-Dimethoxy-5-methyl-p-benzoquinone در تمام سلول‌های انسانی به‌صورت طبیعی وجود دارد. کوآنزیم Q10 همچنین دارای خاصیت آنتی‌اکسیدانی و ضدرادیکال آزاد می‌باشد، در نتیجه از آسیب اکسیداتیو و پراکسیداسیون چربی‌های غشا جلوگیری می‌کند. کوآنزیم Q10 با فعالیت آنتی‌اکسیدانی خود موجب افزایش سیستم ایمنی بدن می‌شود. این کوآنزیم در بافت‌هایی با گردش زیاد انرژی مانند قلب، مغز، کبد و کلیه بالاترین غلظت را دارد. گزارشات حاکی از آن است

پلاسبو دریافت کردند. در این مطالعه، شدت، مدت و فرکانس حملات بین دو گروه تفاوت معناداری نداشت.^{۱۷} توجیه احتمالی تفاوت نتیجه مطالعه ما با مطالعه Khorvash این است که احتمالاً Q10 به‌عنوان مونوتراپی در پیشگیری از میگرن کارایی کافی ندارد و در کنار رژیم استاندارد تاثیر بهتری دارد.

در مطالعه‌ای که توسط Shoebi و همکاران در مشهد انجام شد، ۳۶ بیمار رژیم پروفیلاکسی استاندارد میگرن به‌تنهایی و ۳۷ بیمار رژیم استاندارد را به‌همراه کوآنزیم Q10 با دوز ۱۰۰ mg روزانه دریافت کردند. در گروه Q10 فرکانس، شدت و مدت حملات کاهش یافتند.^۹ مطالعه ما از نظر کاهش شدت سردرد با این مطالعه نتیجه همسو داشت و این شباهت می‌تواند به‌دلیل ساختار یکسان دو مطالعه از نظر استفاده از Q10 به‌عنوان درمان کمکی و در کنار رژیم استاندارد پروفیلاکسی میگرن باشد. تفاوت تاثیر بر مدت و فرکانس سردرد ممکن است به‌علت دوز پایین‌تر Q10 در مطالعه ما باشد.

در متاآنالیز انجام شده توسط Sazali و همکاران در مالزی، شش مطالعه با مجموع ۳۷۱ بیمار بررسی شدند. در نهایت نتیجه گرفته شد که Q10 تاثیر قابل‌توجهی بر شدت حملات سردرد ندارد ولی می‌تواند مدت و فرکانس حملات را کاهش دهد. این نتایج با مطالعه ما تفاوت داشت ولی باید به تفاوت ساختاری مطالعات انتخاب شده توجه داشت.^{۱۶}

در پایان با توجه به هدف اصلی این تحقیق می‌توان نتیجه گرفت که Q10 در کنار تجویز داروهای خانواده بتابلوکر (در این تحقیق تجویز پروپرانولول ۴۰ mg روزانه)، می‌تواند باعث بهبود علائم پیشگیری سردردهای میگرنی شود. همچنین با توجه به اهداف فرعی طرح می‌توان نتیجه گرفت که مصرف ۶۰ mg Q10 روزانه در کنار پروپرانولول ۴۰ mg روزانه به‌طور معناداری باعث کاهش علائم تهوع و استفراغ، ترس از نور و شدت سردرد در گروه مداخله نسبت به گروه دریافت‌کننده پروپرانولول ۴۰ mg روزانه (گروه کنترل) شده است. همچنین علائم دیگری نظیر مدت زمان حمله سردرد، ترس از صدا و فرکانس سردرد در گروه مداخله تفاوت معناداری با گروه کنترل نداشته است. این رژیم عارضه جانبی قابل‌توجهی ندارد و به این ترتیب Q10 یک انتخاب مناسب در بیمارانی است که به رژیم دارویی استاندارد پاسخ کافی نمی‌دهند.

سپاسگزاری: این مقاله حاصل بخشی از پایان‌نامه تحت عنوان

نورواواسکولار در نهایت به افزایش تحریک‌پذیری کورتکس مغز و کاهش آستانه درد نورونی در Trigeminal nucleus می‌انجامد.^{۱۲} یکی از مکانیسم‌های پیشنهاد شده اختلال در عملکرد میتوکندریایی سلول‌های مغز می‌باشد.^۳ در مطالعات مختلف میتوکندریایی بر روی بیماران مبتلا به میگرن، کاهش Dinucleotide adenine nicotinamide, (NADH)، کاهش محتوای فسفوکراتین به‌خصوص در بافت مغزی، کاهش سرعت گلیکولیز و افزایش فرآورده‌های تنفس بی‌هوازی مانند لاکتیک‌اسید و پیروویک‌اسید مشاهده می‌شود. از سوی دیگر، این نقص در متابولیسم اکسیداتیو میتوکندریایی منجر به تجمع رادیکال‌های آزاد و استرس اکسیداتیو می‌گردد.^۴ در مطالعه حاضر این ادعا مطرح می‌شود که Q10 با اثر بر عملکرد میتوکندری، پاتوفیزیولوژی زمینه‌ای میگرن را هدف قرار داده است.

Lenaz و همکاران در ایتالیا یک تحقیق ۴۰ ساله آزمایشگاهی بر روی کوآنزیم Q10 منتشر و گزارش کردند که جزئیات مولکولی کوآنزیم Q10 در زنجیره تنفسی و نقش آن در انتقال الکترون‌ها از کمپلکس I به کمپلکس II و سپس سیتوکروم C باعث ایجاد شیب غلظت پروتون بین دو سوی غشا می‌گردد.^{۱۳} همچنین مطالعات مختلف مولکولی نقش آنتی‌اکسیدانی کوآنزیم Q10 را در مهار استرس‌های اکسیداتیو ناشی از تولید بیش از حد سوپراکسیدهای میتوکندریایی و تاثیر آن در القای رشد سلولی و آپوپتوز و بازسازی سایر آنتی‌اکسیدان‌ها را نشان داده‌اند.^{۱۴-۱۱}

در ارتباط با پیشگیری‌های موجود در بیماری میگرن، جمع‌بندی مطالعات آزمایشگاهی و کارآزمایی‌های بالینی کنترل‌شده با دارونما، در قالب آخرین دستورالعمل‌های سال ۲۰۱۲ به‌صورت رسمی منتشر شد و اگرچه درجه توصیه به تجویز کوآنزیم Q10 جهت پیشگیری سردردهای میگرنی در دسته قوی قرار گرفته، اما درجه شواهد موجود آن در دسته پایین طبقه‌بندی شده است. در دستورالعمل دیگری که توسط اعضا آکادمی نورولوژی آمریکا و انجمن سردرد این کشور در سال ۲۰۱۲ برای پیشگیری میگرن با مواد مکمل غیرفارماکولوژیک منتشر شد، کوآنزیم Q10 جزو داروهای با اثر احتمالی درجه C قرار گرفت و ذکر گردید که نیاز به مطالعات بیشتری دارد.^{۸،۷}

در مطالعه‌ای که توسط Khorvash و همکاران در اصفهان انجام شد، تاثیر کوآنزیم Q10 در پیشگیری از حملات میگرنی با پلاسبو مقایسه شد. ۲۷ بیمار Q10 با دوز ۳۰ mg دو بار در روز و ۲۷ بیمار

کد ۹۶۵۱۱ می‌باشد که با حمایت دانشگاه علوم پزشکی کرمانشاه اجرا شده است.

"بررسی کارایی کوآنزیم Q10 در پیشگیری سردردهای میگرنی"،
در مقطع دکتری تخصصی در رشته مغز و اعصاب، در سال ۱۳۹۷ و

References

- Mottaghi T, Khorvash F, Askari G, Maracy MR, Ghiasvand R, Maghsoudi Z, et al. The relationship between serum levels of vitamin D and migraine. *Journal of research in medical sciences: the official journal of Isfahan University of Medical Sciences* 2013;18(Suppl 1):S66-70.
- Sadeghi O, Maghsoudi Z, Askari G, Khorvash F, Feizi A. Association between serum levels of homocysteine with characteristics of migraine attacks in migraine with aura. *Journal of research in medical sciences: the official journal of Isfahan University of Medical Sciences* 2014;19(11):1041-5.
- Stuart S, Griffiths L. A possible role for mitochondrial dysfunction in migraine. *Molecular genetics and genomics* 2012;287(11):837-44.
- Pizza A, Agresta A, Iorio E, Capasso A. Impaired oxidative balance in migraine: the evidence from d-ROMs test and bap test. *Pharmacologyonline* 2013;1:25-8.
- Pringsheim T, Davenport W, Mackie G, Worthington I, Aubé M, Christie SN, et al. Canadian Headache Society guideline for migraine prophylaxis. *Can J Neurol Sci* 2012;39(2 Suppl 2):S1-59.
- Holland S, Silberstein SD, Freitag F, Dodick DW, Argoff C, Ashman E. Evidence-based guideline update: NSAIDs and other complementary treatments for episodic migraine prevention in adults: report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Headache Society. *Neurology* 2012;78(17):1346-53.
- Leonardi M, Steiner TJ, Scher AT, Lipton RB. The global burden of migraine: measuring disability in headache disorders with WHO's Classification of Functioning, Disability and Health (ICF). *The journal of headache and pain* 2005;6(6):429-40.
- Ropper AH SM, Klein J. Adams and Victor's Principles of Neurology. 10-th edition ed: *McGraw Hill Education/Medical* 2014.
- Shoeibi A, Olfati N, Soltani Sabi M, Salehi M, Mali S, Akbari Oryani M. Effectiveness of coenzyme Q10 in prophylactic treatment of migraine headache: an open-label, add-on, controlled trial. *Acta neurologica Belgica* 2017;117(1):103-9.
- Plecitá-Hlavatá L, Ježek J, Ježek P. Pro-oxidant mitochondrial matrix-targeted ubiquinone MitoQ10 acts as anti-oxidant at retarded electron transport or proton pumping within Complex I. *The international journal of biochemistry & cell biology* 2009;41(8-9):1697-707.
- Jeya M, Moon H-J, Lee J-L, Kim I-W, Lee J-K. Current state of coenzyme Q10 production and its applications. *Applied microbiology and biotechnology* 2010;85(6):1653-63.
- Dodick DW, Gargus JJ. Why migraines strike. *Scientific American* 2008;299(2):56-63.
- Lenaz G, Fato R, Formiggini G, Genova ML. The role of Coenzyme Q in mitochondrial electron transport. *Mitochondrion* 2007;7:S8-S33.
- Crane FL. The evolution of coenzyme Q. *Biofactors* 2008;32(1-4):5-11.
- Khorvash F, Bagheri L, Ghasemi M, Ghaed-Amini A, Maracy MR. Coenzyme Q10 in Migraine Prophylaxis: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Clinical Trial. *Journal of Isfahan Medical School* 2015;33(358):1904-11.
- Sazali S, Badrin S, Norhayati MN, Idris NS. Coenzyme Q10 supplementation for prophylaxis in adult patients with migraine-a meta-analysis. *BMJ open*. 2021;11(1):e039358.

A comparative study of the efficacy of coenzyme Q10 and propranolol in prophylaxis of migraine headaches: a double-blinded clinical trial

Hadi Gharebaghian Azar M.D.¹
Azar Ghasemi M.D.^{2*}
Elaheh Hoseinpour M.D.³

1- Department of Neurology,
Faculty of Medicine, Kermanshah
University of Medical Sciences,
Kermanshah, Iran.

2- Neurology Research Centre,
Kermanshah University of Medical
sciences, Kermanshah, Iran.

3- Neurology Research Centre,
Kermanshah University of Medical
Sciences, Kermanshah, Iran.

Abstract

Received: 18 Sep. 2022 Revised: 26 Sep. 2022 Accepted: 15 Nov. 2022 Available online: 22 Nov. 2022

Background: Migraine is a recurrent disease which its definitive mechanism is still unknown. Thus mitochondrial dysfunction and neurovascular damage are two hypothetical underlying mechanisms for migraine headaches. The effectiveness of some possibly effective compounds such as CoQ10 has been studied. In this study, we evaluated the efficacy of coenzyme Q10 in migraine headache prophylaxis.

Methods: This study was performed as a double-blinded randomized clinical trial on 112 patients with a diagnosis of migraine who were referred to the Neurology Clinic of Imam Reza Hospital in Kermanshah from March to September 2018. Then the patients were randomly divided into two equal groups (control and intervention). Both groups received propranolol 20 mg twice daily (totally 40 mg/d). The intervention group was treated by CoQ10 60 mg once daily, additionally. Finally, the quantitative and qualitative characteristics of migraine headaches such as nausea and vomiting, photophobia, phonophobia, severity, frequency and duration of attacks were evaluated by Student's t-test, Mann-Whitney U test and Wilcoxon tests.

Results: At the end, it was concluded that CoQ10 supplement of 60 mg daily with propranolol 40 mg daily in patients with migraine headaches improves symptoms more than receiving propranolol 40 mg alone. The results also showed that in the intervention group, nausea and vomiting, photophobia and the severity of headache in patients significantly improved compared to the control group (P values of 0.001, 0.114 and 0.001, respectively). However, the symptoms of phonophobia, frequency and duration of headache attack in the intervention group were not significantly different from the control group (P values were 0.062, 0.853 and 0.106, respectively).

Conclusion: In conclusion considering the main goal of this study, consumption of CoQ10 60 mg daily with propranolol 40 mg daily significantly improves symptoms such as nausea and vomiting, photophobia and severe headache compared to propranolol 40 mg daily. In conclusion, CoQ10 is a suitable choice in patients who do not respond adequately to the standard drug regimen.

Keywords: coenzyme Q10, headache, migraine, nausea, phonophobia, photophobia, propranolol, vomiting.

* Corresponding author: Neurology
Research Centre, Kermanshah University
of Medical Sciences, Kermanshah, Iran.
Tel: +98-83-37201321
E-mail: azarghasemi1996@gmail.com