مجله علوم پزشکی دانشگاه آزاد اسلامی
دوره ۱۹، شماره ۲، تابستان ۸۸، صفحات ۱۰۵ تا ۱۰۹

Original Article

مقایسه اثربخشی توپیرامات و سدیم والپروات در پیشگیری از سر دردهای میگرنی

هلناز فضل علی‌زاده[۱]، فاطمه خمسه[۲]، بهداد سلیمانی[۱]، علی تاجیک[۳]

[۱] پزشک عمومی، دانشگاه آزاد اسلامی واحد پزشکی تهران
[۲] استادیار گروه اعصاب، دانشگاه آزاد اسلامی واحد پزشکی تهران
[۳] دستیار پزشکی اجتماعی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تهران

چکیده

سابقه و هدف: *پیشگیری از میگرن یکی از اقدامات اساسی جهت کاهش دفعات عود این نوع سردرد شدید و ناتوان کننده می‌باشد و شناسایی داروهای موثر در این زمینه از اهمیت به سزایی برخوردار است. در این مطالعه، اثربخشی توپیرامات و سدیم والپروات در پیشگیری از سردردهای میگرنی مورد مقایسه قرار گرفت.*

روش بررسی: *در این کارآزمایی بالینی تصادفی شده دوسوکور، از بین مراجعه‌کنندگان به بیمارستان امیرالمومنین در طی سال‌های ۱۳۸۵ تا ۱۳۸۶، ۲۸۵ بیمار (۵۰/۱ درصد) تحت درمان با سدیم والپروات با دوز ۲۰۰ میلی‌گرم در روز و ۲۸۴ نفر (۴۹/۹ درصد) تحت درمان با توپیرامات با دوز ۱۰۰ میلی‌گرم در روز به مدت یک ماه قرار گرفتند.*

یافته‌ها: *۲۶۲ بیمار (۹۱/۹ درصد) در گروه سدیم والپروات و ۲۶۶ نفر (۹۳/۷ درصد) در گروه توپیرامات پاسخ به درمان داشتند (NS). ۴۰ بیمار (۱۴ درصد) در گروه سدیم والپروات و ۴۱ نفر (۱۴/۴ درصد) در گروه توپیرامات دچار عوارض درمانی شدند (NS).*

نتیجه‌گیری: *با توجه به عدم وجود تفاوت آماری معنی‌دار بین اثربخشی و عوارض دو داروی سدیم والپروات و توپیرامات، هر یک از این دو درمان می تواند با توجه به شرایط بیمار و نظر پزشک درمان کننده مورد استفاده قرار گیرد.*

واژگان کلیدی: *میگرن، سدیم والپروات، توپیرامات، پیشگیری.*

مقدمه

سردردهای میگرنی از جمله علل شایع مراجعه به درمانگاه‌های مغز و اعصاب محسوب می‌شوند و شیوع این بیماری در جمعیت عمومی بین ۱۱ تا ۱۴ درصد گزارش شده است (۵-۱). از آنجایی که سردردهای مذکور اغلب آنقدر شدید هستند که بیمار را نیازمند استراحت در یک محیط آرام و تاریک می‌نمایند و او را از کار و زندگی روزمره ساقط نموده و کیفیت زندگی وی را شدیدا متاثر می سازند، لذا اکثر بیماران به دنبال راه حل و شیوه‌های درمانی مناسبی هستند که آنها را از این سردرد توانفرسا و ناتوان کننده نجات دهد (۷،۶).

هدف از درمان بیماران میگرنی کاهش شدت و فراوانی حملات میگرنی آنها است، به‌گونه‌ای که بیشترین اثربخشی و کمترین عوارض را از داروهای مورد استفاده تجربه نمایند (۸). با این وجود، تا یک سوم از افراد مبتلا حتی بعد از درمان نیز دچار سردردهایی با همان شدت پیشین بوده و از نتایج درمانی و داروهای بکار رفته رضایت ندارند (۹). از سوی دیگر برخی از بیماران نیز اقدام به مصرف خودسرانه و بیش از حد داروهای مسکن و ضد درد می‌نمایند (۱۰). بدین ترتیب بهبود کیفیت

آدرس نویسنده مسئول: تهران، دانشگاه آزاد اسلامی، واحد پزشکی، هلناز فضل علی زاده
(**email**: helana_faz@yahoo.com)
تاریخ دریافت مقاله: ۱۳۸۷/۱۱/۱۸
تاریخ پذیرش مقاله: ۱۳۸۸/٤/۱٤

[Downloaded from tmuj.iautmu.ac.ir on 2026-11-22]

زندگی بیماران با درمان حملات میگرنی و آموزش فواید و عوارض احتمالی داروها به آنان از جمله مواردی می باشند که در کنار انتخاب داروی مناسب برای هر بیمار از اهمیت بسزایی برخوردار هستند (۸).

یکی از مهم‌ترین درمان‌هایی که امروزه در مورد میگرن مورد استفاده قرار می‌گیرد، داروی توپیرامات است که طیف اثربخشی گسترده‌ای دارد و در درمان بسیاری از بیماری‌های اعصاب از جمله صرع و ترمور کارآیی اثبات شده‌ای دارد (۱۲،۱۱). مقایسه اثربخشی این دارو با سایر درمان‌های مورد استفاده در کنترل میگرن بخصوص درمان‌های رایج‌تری مانند سدیم والپروات می‌تواند کارآیی آن را با دقت بیشتر و مستندات کامل‌تری به تصویر بکشد. هرچند که اکثر کارآزمایی‌های بالینی انجام شده جهت تعیین و مقایسه اثربخشی توپیرامات، به دلیل حجم نمونه پایین و یا عدم طراحی صحیح روش مطالعه دارای نتایج غیر قابل استنادی می‌باشند. لذا در این مطالعه که با حجم نمونه نسبتا بالا و طراحی نسبتا خوب از نظر متدولوژی تحقیق و حذف اثر عوامل مخدوش کننده احتمالی صورت پذیرفته است، به مقایسه اثربخشی توپیرامات و سدیم والپروات در پیشگیری از سردردهای میگرنی پرداختیم.

مواد و روشها

این مطالعه به صورت یک کارآزمایی بالینی تصادفی شده دوسوکور (Double blind randomized clinical trial) انجام شد. ۵۶۹ بیمار میگرنی مراجعه کننده به بیمارستان امیرالمومنین تهران به صورت تصادفی در یکی از دو گروه سدیم والپروات (۲۸۵ نفر) یا توپیرامات (۲۸۴ بیمار) قرار گرفتند. نحوه دوسوکور نمودن مطالعه بدین صورت بود که داروهای مذکور با هماهنگی انجام شده با شرکت داروسازی تایلندی به نام JANSSEN-CILAG، هر دو به صورت قرص‌های هم‌رنگ و هم‌اندازه با دوز درمانی استاندارد تهیه گردیدند و داروهای مورد نیاز برای مصرف یک ماه توسط منشی درمانگاه مغز و اعصاب در اختیار بیماران قرار می‌گرفتند و اسم هر فرد و داروی ارائه شده به وی توسط منشی مذکور ثبت می‌گردید و لذا نه بیمار و نه پزشک معالج اطلاعی از نوع دارو نداشتند و تنها در هنگام تحلیل داده‌ها بود که اسم هر فرد و داروی مورد نیاز وی مشخص می‌شد تا پروفایل اطلاعاتی بیماران با ذکر نام داروی دریافت شده توسط آنها تکمیل گردد.

معیارهای ورود به مطالعه بر اساس دستورالعمل انجمن بین‌المللی سردرد (۱۳) بود و شامل وجود سردرد شناخته شده به مدت حداقل ۶ ماه پیش از مراجعه فعلی و تجربه نمودن حداقل سه حمله میگرنی در طی یک ماه با مدت زمان حداقل ۳۰ دقیقه بود. معیارهای حذف از مطالعه شامل ابتلا به سایر انواع سردرد مانند سردردهای سینوسی و تنشی بود. به‌علاوه افرادی که پیش از مراجعه، دو بار تحت درمان با رژیم‌های دارویی با دوز موثر قرار گرفته و پاسخ درمانی مناسب نداشتند نیز از این مطالعه خارج گردیدند. هم‌چنین بیمارانی که مصرف بیش از حد داروهای مسکن (بیش از ۶ بار مصرف داروهای مسکن مخدر و بیش از ۸ بار مصرف سایر داروهای مسکن) را گزارش می‌نمودند، وارد مطالعه نشدند. بیمارانی که به هر علت تحت درمان مداوم با داروهای بتابلوکر، بلوک کننده‌های کانال کلسیمی ، ضد افسردگی‌های سه حلقه‌ای، داروهای ضد صرع، مهارکننده‌های مونوآمین‌اکسیداز، داروهای ضدالتهابی غیراستروئیدی (NSAIDs)، بی‌حس کننده‌های موضعی، کورتیکواستروئیدها و توکسین بوتولینیوم بودند، از مطالعه خارج شدند. با توجه به خاصیت سنگ‌ساز بودن داروی توپیرامات آن دسته از بیمارانی که سابقه سنگ‌های ادراری داشتند، بدون توجه به این مسأله که کدام یک از دو درمان دریافت می‌کنند، وارد مطالعه نشدند. در صورت مشاهده موارد حساسیت دارویی، افراد از مطالعه حذف می‌گردیدند.

علاوه بر تصویب طرح در کمیته اخلاق دانشکده پزشکی دانشگاه آزاد اسلامی واحد پزشکی تهران، برای کلیه بیمارانی که در این طرح شرکت نمودند، عوارض احتمالی و فواید درمانی هر دو داروی مورد استفاده تشریح شد و سپس در صورت تمایل افراد به شرکت در مطالعه، رضایت‌نامه مکتوب از آنها اخذ گردید. مفاد بیانیه هلسینکی در حمایت از حقوق بیماران در کلیه مراحل مطالعه رعایت گردید. جمع‌آوری داده‌ها با استفاده از پرسش‌نامه‌ای که به همین منظور طراحی شده بود، صورت گرفت. متغیرهای مورد بررسی شامل سن، جنس، سابقه مصرف سیگار، شدت اولیه سردرد (دفعات سردرد طی یک ماه)، شدت سردرد یک ماه پس از درمان، اثربخشی درمان، عوارض جانبی ناشی از دارو و نوع عوارض دارویی بود. بیماران دو گروه از لحاظ سن، جنس، تناوب حملات میگرنی و استعمال سیگار همسان بودند. پاسخ به درمان بیماران پس از گذشت یک ماه از آغاز درمان با توپیرامات با دوز ۱۰۰ میلی‌گرم در روز یا سدیم والپروات با دوز ۲۰۰ میلی‌گرم در روز مورد ارزیابی قرار گرفت. معیار اثربخشی درمان کاهش ۵۰ درصد یا بیشتر در تعداد دفعات سردرد در ماه بود. بعلاوه

[Downloaded from tmuj.iautmu.ac.ir on 2026-11-22]

بیماران پس از دو هفته از آغاز درمان و نیز در پایان دوره درمانی از نظر عوارض احتمالی به وسیله آزمون‌های آزمایشگاهی و معاینه بالینی بررسی شدند.

داده‌های به دست آمده با نرم‌افزار آماری SPSS نسخه ۱۴ و با استفاده از آزمون کای‌دو و آزمون دقیق فیشر تحلیل شدند. P<۰/۰۵ معنی‌دار در نظر گرفته شد.

یافته‌ها

میانگین سنی (± انحراف معیار) بیماران ۸/۸±۳۱/۱۶ سال بود. ۱۳۹ نفر (۲۴/۴ درصد) مذکر و ۴۳۰ بیمار (۷۵/۶ درصد) مونث بودند. ۱۰ نفر (۱/۸ درصد) سیگاری بودند. سردرد یکطرفه در ۳۰۹ نفر (۵۴/۳ درصد)، سردرد ضربان‌دار در ۴۷۶ بیمار (۸۳/۷ درصد)، تهوع و استفراغ در ۴۵۷ بیمار (۸۰/۳ درصد)، فوتوفوبی در ۴۸۶ نفر (۸۵/۴ درصد) و فتوفوبی در ۴۷۲ نفر (۸۳ درصد) گزارش شد.

پیش از درمان، فراوانی سردرد در ۵۹ نفر (۱۰/۴ درصد) ۳ بار در ماه، در ۲۵۵ نفر (۴۴/۸ درصد) هفته‌ای یک بار، در ۹۴ نفر (۱۶/۵ درصد) دو بار در هفته، در ۱۱۴ نفر (۲۰ درصد) سه بار در هفته و در ۴۸ نفر (۸/۳ درصد) بصورت روزانه بود. پس از درمان، ۴۹۹ نفر (۸۷/۷ درصد) هیچ سردردی نداشتند، ۳۴ نفر (۶ درصد) سردرد ماهیانه و ۳۶ بیمار (۶/۳ درصد) سردرد هفتگی داشتند.

در گروه سدیم والپروات ۲۶۲ نفر (۹۱/۹ درصد) و در گروه توپیرامات ۲۶۶ بیمار (۹۳/۷ درصد) به درمان پاسخ دادند و تفاوت آماری معنی‌داری بین آنها مشاهده نشد (NS). ۴۰ بیمار (۱۴ درصد) در گروه سدیم والپروات و ۴۱ بیمار (۱۴/۴ درصد) در گروه توپیرامات دچار عوارض دارویی شدند و اختلاف آماری معنی‌داری بین دو گروه از نظر عوارض دارویی وجود نداشت (NS). اما نوع عوارض در دو گروه با یکدیگر تفاوت آماری معنی‌داری داشت (p=۰/۰۰۱)، بدین ترتیب که عوارض عمومی در گروه توپیرامات و عوارض کبدی در گروه سدیم والپروات شایع‌تر بودند (جدول ۱).

میزان پاسخ به درمان در افراد مذکر ۹۷/۸ درصد (۱۳۶ بیمار) بود که به طور معنی‌داری بیش از پاسخ به درمان خانم‌ها به میزان ۹۱/۲ درصد (۳۹۲ نفر) بود (p=۰/۰۰۸). ۲۵/۲ درصد از آقایان (۳۵ نفر) و ۱۰/۷ درصد از خانم ها (۴۶ نفر) دچار عوارض جانبی ناشی از دارو شدند که در این زمینه اختلاف آماری معنی‌داری وجود داشت (p<۰/۰۰۰۱).

میزان پاسخ به درمان در بین افراد سیگاری ۷۰ درصد (۷ نفر) و در غیرسیگاری ها ۹۳/۲ درصد (۵۲۱ نفر) بود که نشان دهنده اختلاف آماری معنی‌داری بین دو گروه بود (P=۰/۰۳). عوارض جانبی دارویی در هیچ یک از افراد سیگاری دیده نشد، اما ۱۴/۵ درصد از غیرسیگاری‌ها (۸۱ نفر) دچار عوارض جانبی شدند که از این لحاظ اختلاف آماری معنی‌داری وجود نداشت (NS).

جدول ۱- توزیع فراوانی نوع عارضه دارویی در دو گروه دریافت کننده توپیرامات و سدیم والپروات .

	سدیم والپروات	توپیرامات	p-value
عوارض عمومی	۱۹ (۴۷/۵)*	۲۹ (۷۰/۷)	<۰/۰۰۰۱
عوارض کبدی	۱۴ (۳۵)	۶ (۱۴/۶)	<۰/۰۰۰۱
عوارض ایمونولوژیک	صفر	۶ (۱۴/۶)	<۰/۰۰۰۱
عوارض پوستی	۷ (۱۷/۵)	صفر	<۰/۰۰۰۱

* اعداد داخل پرانتز معرف درصد فراوانی هستند.

بحث

همانگونه که مشاهده گردید در این کارآزمایی بالینی تصادفی شده هیچگونه تفاوتی چه از نظر میزان پاسخ به درمان و چه از لحاظ عوارض جانبی ناشی از دارو بین دو گروه تحت درمان با سدیم والپروات و توپیرامات وجود نداشت، ولی با این وجود برخی از عوامل مانند جنس بیماران و استعمال سیگار توسط آنها در پاسخ‌دهی درمانی و عوارض ایجاد شده دخیل بودند. بدین صورت که بیماران مذکر پاسخ به درمان بهتر و در عین حال عوارض دارویی بیشتری را تجربه نمودند. سیگاری‌ها نیز پاسخ به درمان و عوارض دارویی کمتری را در قیاس با سایرین تجربه کردند که این امر می‌تواند ناشی از متابولیسم کبدی تسریع یافته داروها در افراد سیگاری باشد.

توپیرامات با مکانیسم‌های مختلفی می‌تواند سبب کنترل سردردهای میگرنی گردد. مهار کانال‌های سدیمی وابسته به ولتاژ، مهار کانال‌های کلسیمی فعال شونده با ولتاژ بالا، مهار انتقال عصبی با واسطه گلوتامات بوسیله گیرنده‌های آلفا-آمینو ۳-هیدروکسی ۵-متیل ایزوکسازول-۴-پروپیونیک اسید و گیرنده‌های کاینات و تقویت جریان کلر از طریق گیرنده‌های گاما آمینوبوتیریک اسید (GABA) از جمله رایج‌ترین این مکانیسم‌ها می باشند (۱۴). حتی مطالعات جدیدتر تأثیر بر سیگنالهای خروجی عصب تری‌ژمینال را نیز علت اثربخشی توپیرامات اعلام نموده‌اند (۱۵).

[Downloaded from tmuj.iautmu.ac.ir on 2026-11-22]

امروزه اکثر محققان سعی می‌کنند درمان‌های جدید را با درمانهای رایج ولی قدیمی‌تر مقایسه کنند. با این وجود، اکثر کارآزمایی‌های بالینی انجام شده جهت تعیین و مقایسه اثربخشی توپیرامات به دلیل حجم نمونه پایین و یا عدم طراحی صحیح روش مطالعه، دارای نتایج غیر قابل استنادی می باشند. البته هیچ یک از این نقاط ضعف در مطالعه ما مشاهده نمی‌گردد. مطالعه دامیکو در ایتالیا نشان داد که بهترین داروها برای کنترل میگرن، دو داروی سدیم والپروات و توپیرامات هستند. او تفاوت آماری معنی‌داری را بین دو داروی مذکور مشاهده نکرده بود که ما نیز در این مطالعه به همین نتیجه دست یافتیم (۱۶). تیلور و همکاران در ایالات متحده تنها به بررسی اثر سدیم والپروات پرداختند و میزان پاسخ به درمان را ۸۵ درصد گزارش نمودند که اندکی کمتر از نتایج حاصل از مطالعه ما می‌باشد (۱۷).

مطالعه آملین و همکارانش در روسیه، مانند مطالعه ما نشان داد که توپیرامات اثر درمانی بهتری بر روی میگرن در قیاس با سدیم والپروات دارد (۱۸). شایگان نژاد و همکارانش در مطالعه‌ای در اصفهان بر روی تعداد کمتری از بیماران (تنها ۶۴ نفر) به مقایسه اثر سدیم والپروات و توپیرامات در درمان میگرن پرداختند و نشان دادند علیرغم آن که هر دو دارو بطور موثری سبب کاهش در تکرار حملات میگرنی می‌گردند، ولی تفاوت آماری معنی‌داری بین اثربخشی درمانی دو گروه وجود ندارد که این مطلب مشابه یافته‌های ما در این مطالعه می‌باشد (۱۹). مشابه همین نتایج را بارتولینی و همکارانش با مقایسه سدیم والپروات و توپیرامات به دست آوردند (۲۰).

امروزه اکثر محققین و نویسندگان معتقدند که توپیرامات می‌تواند به عنوان یک از داروهای اصلی کنترل کننده میگرن شامل بتابلوکرها و سدیم والپروات قرار گیرد و بصورت مونوتراپی استفاده شود (۲۱). با این حال برخی دیگر از محققین معتقدند استفاده از توپیرامات نباید بعنوان داروی خط اول جهت کنترل میگرن صورت گیرد، زیرا هنوز مدت زیادی از معرفی آن نگذشته و نیاز به مطالعات بیشتری جهت اثبات اثربخشی درمانی آن وجود دارد (۲۲). منطقی‌ترین توصیه آن است که انتخاب یا عدم انتخاب توپیرامات باید بر اساس شرایط بیمار بوده و در همه شرایط اولین انتخاب نمی‌باشد (۲۳).

با توجه به نتایج حاصل از این مطالعه که با حجم نمونه بالا و حذف اثر عوامل مخدوش کننده احتمالی صورت پذیرفته است و مقایسه آن با سایر تحقیقات انجام شده در این زمینه چنین استنباط می‌گردد که دو داروی سدیم والپروات و توپیرامات از نظر اثربخشی درمانی تفاوتی با یکدیگر ندارند و حتی میزان فراوانی عوارض جانبی دارویی نیز در بیماران استفاده کننده از آنها مشابه است. لذا هر یک از این دو دارو می‌توانند بسته به شرایط زمینه‌ای بیماران و نظر پزشک معالج برای کنترل میگرن مورد استفاده قرار گیرند.

تشکر و قدردانی

نویسندگان این مقاله بر خود لازم می‌دانند از کلیه بیمارانی که با شرکت در این طرح تحقیقاتی ما را یاری نمودند نهایت تشکر و امتنان را داشته باشند. بعلاوه از سرکار خانم معصومه آموروند بخاطر همکاری در زمینه تجزیه و تحلیل داده‌ها تشکر ویژه می‌نماییم.

REFERENCES

1. Lipton RB, Stewart WF, Diamond S, Diamond ML, Reed M. Prevalence and burden of migraine in the United States: data from the American Migraine Study II. Headache 2001;41:646-57.
2. Brandes JL. Global trends in migraine care: results from the MAZE survey. CNS Drugs 2002;16:13-18.
3. Henry P, Auray JP, Gaudin AF, Dartigues JF, Duru G, Lantéri-Minet M, et al. Prevalence and clinical characteristics of migraine in France. Neurology 2002;59:232-37.
4. Martin S. Prevalence of migraine headache in Canada. CMAJ 2001;164:1481.
5. Stewart WF, Shechter A, Rasmussen BK. Migraine prevalence: a review of population-based studies. Neurology 1994;44:S17-S23.
6. Terwindt GM, Ferrari MD, Tijhuis M, Groenen SM, Picavet HS, Launer LJ. The impact of migraine on quality of life in the general population: the GEM study. Neurology 2000;55:624-29.
7. Lipton RB, Hamelsky SW, Kolodner KB, Steiner TJ, Stewart WF. Migraine, quality of life, and depression: a population-based case-control study. Neurology 2000;55:629-35.
8. Silberstein SD. Practice parameter: evidence-based guidelines for migraine headache (an evidence-based review): report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. Neurology 2000;55:754-62.

[Downloaded from tmuj.iautmu.ac.ir on 2026-11-22]

9. Hu XH, Markson LE, Lipton RB, Stewart WF, Berger ML. Burden of migraine in the United States: disability and economic costs. Arch Intern Med 1999;159:813-18.

10. Limmroth V, Katsarava Z, Fritsche G, Przywara S, Diener HC. Features of medication overuse headache following overuse of different acute headache drugs. Neurology 2002;59:1011-14.

11. Mulleners WM, Chronicle EP. Anticonvulsants in migraine prophylaxis: a Cochrane review. Cephalalgia 2008;28:585-97.

12. Connor GS. A double-blind placebo-controlled trial of topiramate treatment for essential tremor. Neurology 2002;59:132-4.

13. International Headache Society Committee on Clinical Trials in Migraine. Guidelines for controlled trials of drugs in migraine: first edition. Cephalalgia 1991;11:1-12.

14. Shank RP, Gardocki JF, Streeter AJ, Maryanoff BE. An overview of the preclinical aspects of topiramate: pharmacology, pharmacokinetics, and mechanism of action. Epilepsia 2000;41:S3-S9.

15. Storer RJ, Goadsby PJ. Topiramate inhibits trigeminovascular traffic in the cat: a possible locus of action in the prevention of migraine. Neurology 2003;60:238-39.

16. D'Amico D. Antiepileptic drugs in the prophylaxis of migraine, chronic headache forms and cluster headache: a review of their efficacy and tolerability. Neurol Sci 2007;28:S188-97.

17. Taylor LM, Farzam F, Cook AM, Lewis DA, Baumann RJ, Kuhn RJ. Clinical utility of a continuous intravenous infusion of valproic acid in pediatric patients. Pharmacotherapy 2007;27:519-25.

18. Amelin AV, Tarasova SV, Sokolov AIu, et al. The efficacy of different anticonvulsants in chronic daily headache. Zh Nevrol Psikhiatr Im S S Korsakova 2007;107:16-20.

19. Shaygannejad V, Janghorbani M, Ghorbani A, Ashtary F, Zakizade N, Nasr V. Comparison of the effect of topiramate and sodium valporate in migraine prevention: a randomized blinded crossover study. Headache 2006;46:642-48.

20. Bartolini M, Silvestrini M, Taffi R, et al. Efficacy of topiramate and valproate in chronic migraine. Clin Neuropharmacol 2005;28:277-79.

21. Schürks M, Diener HC, Goadsby P. Update on the prophylaxis of migraine. Curr Treat Options Neurol 2008;10:20-29.

22. Frediani F. Anticonvulsant drugs in primary headaches prophylaxis. Neurol Sci 2004;25:S161-66.

23. Pierangeli G, Cevoli S, Sancisi E, Grimaldi D, Zanigni S, Montagna P,et al. Which therapy for which patient? Neurol Sci 2006;27:S153-58.

[Downloaded from tmuj.iautmu.ac.ir on 2026-11-22]