

Abstract

Background:

بیماری میگرن یکی از شایع‌ترین بیماری‌های نورولوژیک بشر محسوب می‌شود و هر چند، روش‌های درمانی متعددی برای آن ارایه شده ولی هنوز درمان قطعی برای آن یافت نشده است. نورتریپتیلین (یک داروی ضدافسردگی سه حلقه‌ای) و ونلافاکسین (یک مهارکننده‌ی بازجذب سروتونین و نوراپی‌نفرین) دو دارویی هستند که به طور مستقل در درمان میگرن مورد بررسی قرار گرفته ولی اثرات آن‌ها کمتر باهم مقایسه شده است. مطالعه‌ی حاضر با هدف مقایسه‌ی تأثیر ونلافاکسین و توپیرامات در پیشگیری از سردردهای میگرنی به انجام رسید.

Methods and Materials:

این مطالعه‌ی کارآزمایی بالینی در سال ۱۳۹۴ در کلینیک نورولوژی بیمارستان مصطفی خمینی، در تهران به انجام رسید. در این مطالعه، ۲۰۱ بیمار مبتلا به میگرن بر اساس کرایتریای انجمن بین‌المللی سردرد انتخاب و پس از اخذ موافقت برای شرکت در مطالعه، در دو گروه توزیع شدند. گروه اول تحت درمان با نورتریپتیلین (۲۵ میلی‌گرم روزانه) و گروه دوم تحت درمان با ونلافاکسین (۳۷٫۵ میلی‌گرم دو بار در روز) قرار گرفتند. پس از ۳ ماه درمان، مدت، شدت و طول مدت سردرد و همچنین میزان کاهش علائم در دو گروه با یکدیگر مقایسه شدند.

Results:

قبل از درمان، شدت، دفعات و مدت سردرد در دو گروه اختلاف معنی‌دار نداشت ($p > 0.05$). بعد از ۳ ماه درمان، هر دو گروه بطور معناداری به داورها پاسخ داده بودند. تنها، متغیر فرکانس درد ۳ ماه پس از شروع درمان بطور معناداری در گروه ونلافاکسین کمتر گزارش شد ($P = 0.01$).

Conclusion:

برابر نتایج این مطالعه، داروی ونلافاکسین به اندازه نورتریپتیلین موثر بود. لذا با توجه به عوارض ضدافسردگی‌های سه حلقه‌ای، ونلافاکسین در صورت عدم وجود منع مصرف، میتواند به عنوان جایگزین مناسبی در پیشگیری از میگرن تجویز شود.

Key Words:

میگرن، IHS، ونلافاکسین، نورتریپتیلین، SNRI، TCA

1. Introduction

میگرن با سردرد یک طرفه و پیشرونده ضرباندار یا کوبنده تعریف میشود که مانع فعالیت های روزانه فرد می شود (۱). این بیماری مزمن و ناتوان کننده مغزی با منشا بیولوژیکی-ارثی ۱۰-۱۶٪ جمعیت جهان را مبتلا کرده است (۲). شیوع آن با شیوع افزایش فشار خون برابری کرده و از شیوع آسم و دیابت پیشی گرفته است. از همه مهمتر، میگرن سال هایی از زندگی فرد را که بیشترین زمان فعالیت مفید زندگی فرد محسوب میشوند (۲۰-۴۰ سال در اغلب زنان و اندکی بالاتر در مردان) تهدید میکند (۱)

تاثیر بسیاری از داروها در پیشگیری از میگرن به اثبات رسیده است. نوع دارو باید بر اساس ویژگی های خاص بیمار و بالاترین نسبت سود در مقابل زیان استفاده شود. میزان تاثیر دارو، احتیاطات، اثرات جانبی، بیماری های همزمان بیمار، پذیرش بیمار و هزینه باید مد نظر قرار گیرد (۳-۵).

اگر چه تعدادی تحقیقات مقایسه ای در مورد تاثیر مثبت داروها در پیشگیری از حملات میگرن صورت گرفته ولی در مورد ارجحیت یک دارو بر دیگری هنوز اختلاف نظر زیادی وجود دارد. داروهای ضد افسردگی سه حلقه ای (TCA, tricyclic antidepressant) دسته ای از داروهای خط اول درمان پیشگیری کننده در میگرن می باشد. حتی در صورت نبود علائم افسردگی، این داروها در پیشگیری میگرن موثر بوده و پاسخ درمانی معمولاً بسیار سریعتر از بتا بلوکرها ظاهر میشود (۶-۸).

ونلافاکسین یک داروی جدید ضد افسردگی است که مهار کننده مشترک بازجذب نوراپی نفرین و سروتونین بوده (SNRI) و عوارض آن بسیار کمتر از داروهایی مانند ضد افسردگیهای سه حلقه ایست که در حال حاضر بطور معمول بکار میرود. همچنین، عوارضی مانند چاقی و خواب آلودگی بیش از حد و خشکی دهان و کاهش میل جنسی متعاقب مصرف این دارو گزارش نشده است (۷, ۹).

از آنجا که مطالعه کافی در مورد کارایی ونلافاکسین در پیش گیری از حملات میگرن صورت نگرفته است، تحقیق بیشتر در این مورد میتواند در پیشبرد علم و کمک به حل مشکلات بیماران جهت استفاده از یک درمان موثرتر و کم عارضه تر سودمند باشد.

در مطالعه‌ای هر دو داروی ونلافاکسین و نورتریپتیلین اثربخشی پروفیلاکتیک بیش از ۵۰٪ در بیماران میگرنی داشته‌اند؛ ولی تفاوتی بین این دو دارو گزارش نشده و نیز هر دو دارو بیش از ۹۰٪ بیخطر هستند (۱۰). هرچند در برخی مطالعات داروی ونلافاکسین در مقایسه با TCA دارای کارایی بهتری در درمان میگرن بوده و در صورت عدم وجود منع مصرف، استفاده از آن در بیماران مبتلا به میگرن توصیه شده است (۹, ۱۱, ۱۲). البته در بعضی مطالعات دیگر، داروهای TCA در مقایسه با داروهای SSRI عملکرد بهتری داشته‌اند (۱۳). هدف از این مطالعه مقایسه تاثیر ونلافاکسین و نورتریپتیلین بر روی درمان سردرهای میگرنی است.

2. Material & Methods

2.1. Study Design

مطالعه حاضر یک مطالعه کارآزمایی بالینی می باشد که بر روی ۲۰۱ بیمار مبتلا به سردرد میگرنی مراجعه کننده به درمانگاه نورولوژی بیمارستان مصطفی خمینی انجام گرفت است.

2.2. Study Population

بیماران انتخاب شده مبتلا به سردرد میگرنی بر اساس معیار انجمن بین المللی سردرد (IHS) می باشند. سن بیماران ۱۸-۴۵ بوده و بیماری انتخاب شدند که حداقل یکسال سابقه میگرن داشته، حداقل ۳ حمله در طول ماه داشتند و طول حملات درد در آنها بیش از ۴ ساعت بوده باشد.

بیماران با سایر مشکل نورولوژیک مانند سرگیجه، سابقه CVA، پارکینسون و یا سایر انواع سردردها مانند سردردهای تنشی، کلاستر و غیره وارد مطالعه نشدند. همچنین در صورتی که بیمار داروی دیگری به جز داروهای میگرن را به هر دلیلی مصرف می کرد وارد مطالعه نشد.

2.3. Sample Determination and Allocation

نمونه گیری به روش آسان انجام شد. تعداد نمونه بر اساس مطالعات پیشین ۲۰۰ نفر (۱۰۰ نفر برای هر گروه درمانی) در نظر گرفته شد. **رفرنس؟؟**

از زمان شروع مطالعه بیماران مبتلا به سردرد به روش تصادفی ساده و نمونه در دسترس در دو گروه قرار گرفتند که یک گروه تحت درمان با نورتریپتیلین و یک گروه تحت درمان با ونلافاکسین بودند.

2.4. Interventions

دوز داروی مورد استفاده در مورد نورتریپتیلین ۲۵ میلیگرم شب ها و ونلافاکسین ۷۵ میلیگرم بصورت ۳۷,۵ میلیگرم ظهر و ۳۷,۵ میلیگرم شبها بود. تمام بیماران در بدو ورود، ۱,۵ ماه و ۳ ماه بعد مورد بررسی و معاینه بر

اساس معیارهای ذکر شده قرار گرفتند. محقق ثبت کننده علائم از نوع داروی مصرفی اطلاع نداشته است. در صورت پیدایش هر گونه عارضه‌ای یا عدم تمایل فرد به ادامه مشارکت به هر دلیل، بیمار از مطالعه خارج شده است.

2.5. Studied Variables

طول مدت درد بر حسب ساعت، فرکانس درد در ماه بر حسب تعداد دفعات تکرار درد و شدت درد بر اساس دو مقیاس استاندارد و بین المللی (Visual Analogue Scale) VAS و (Six-point Behavioural Rating Scale) BRS-6 مورد بررسی قرار گرفتند: VAS یک مقیاس خطی کمی بر مبنای تقسیم بندی از ۰ تا ۱۰۰ میلی‌متر است، که کمترین میزان درد برابر ۰ و بیشترین میزان درد برابر ۱۰۰ می‌باشد. BRS-6 که یک مقیاس رتبه ای با ۶ رتبه و تقسیم بندی از ۰ تا ۵ بر مبنای کیفیت زندگی بیماران مبتلا به سردرد است. در این مقیاس ۰ نماینده سردرد خفیف و ۵ نماینده سردرد شدید می‌باشد.

2.6. Ethics

این مطالعه مورد تایید کمیته اخلاق دانشگاه شاهد، تهران، ایران بوده و بیماران قبل از ورود به مطالعه در جریان محتوی طرح قرار گرفته و رضایت نامه را امضا کردند. حفظ اسرار و رعایت شان بیماران نیز در اجرای طرح مورد نظر بوده و اطلاعات بیماران به صورت کدگذاری شده آنالیز شدند و نتایج نیز به صورت نتیجه کلی انتشار یافت (کد ثبت IRCT:????)

2.7. Statistical Analysis

اطلاعات جمع آوری شده، وارد نرم افزار SPSS v.20 شد. پس از توصیف داده ها با استفاده از شاخص های پراکندگی و شاخص های مرکزی، داده ها با استفاده از One-Sample Kolmogorov smirnov Test، Mann-Whitney Test، Paired-Samples T-Test و Fisher's Exact Test مورد تجزیه و تحلیل آماری قرار گرفتند.

3. Result

نهایتاً ۲۰۱ نفر در مطالعه حاضر شرکت کردند (۱۰۰ نفر در گروه ونلافاکسین و ۱۰۱ نفر در گروه نورتریپتیلین). از این تعداد ۷۶ نفر مرد و ۱۲۵ نفر زن بودند. میانگین سنی افراد 32.4 ± 7.14 بوده و میانگین سنی افراد بین دو گروه و همچنین بین دو جنس، بر اساس نتایج Independent Samples T-test تفاوت معناداری نداشت (جدول ۱).

برای تجزیه و تحلیل آماری، ابتدا نرمال بودن توزیع داده‌ها با استفاده از آزمون One-Sample Kolmogorov-Smirnov بررسی شد. بر اساس نتایج آزمون مذکور، توزیع داده‌ها در تمام متغیرها بجز سن، غیر نرمال بود. لذا به منظور بررسی تفاوت‌ها بین دو گروه از آزمون U Mann-Whitney استفاده شد. با توجه به نتایج آزمون مذکور، تفاوت معنادار تنها در متغیر تعداد حملات درد ۳ ماه پس از شروع درمان مشاهده شد، با این توضیح که در گروه ونلافاکسین، فرکانس حملات میگرنی بطور معناداری کمتر از گروه نورتریپتیلین بود (جدول ۱).

از منظری دیگر، پاسخ به درمان بر اساس کاهش ۵۰ درصدی (یا بیشتر) در متغیرهای مدت درد، تعداد حملات، VAS و B6 بررسی شد. با این توضیح که مقدار متغیر قبل از شروع درمان با مقدار آن ۳ ماه پس از درمان مقایسه شد و در صورتی که کاهش ۵۰ درصدی (یا بیشتر) مشاهده شده باشد به عنوان پاسخ مثبت به درمان، و در غیر این صورت عدم پاسخ به درمان در نظر گرفته شد. بین دو گروه مورد مطالعه، بر اساس نتایج Fisher's Exact Test، تفاوت معناداری مشاهده نشد (جدول ۲).

4. Discussion

سردرد یکی از اختلالات رایجی است که زندگی مبتلایان به این بیماری را به ویژه در صورت تکرار شدن و داشتن یک روند عود کننده مختل میسازد (۲۱). میگرن شایعترین نوع سردرد با شیوع ۷ تا ۱۱ درصدی است که در اکثر مواقع منجر به مراجعه بیماران به پزشک می شود (۳ و ۲۱). این سیر متناوب بیماری با توجه به مشکلات جسمی و روحی در بیمار کیفیت زندگی را نیز تحت شعاع خود قرار می دهد (۳ و ۴) که این نیز بیانگر اهمیت تشخیص صحیح و درمان به موقع است (۵).

مبتلایان به میگرن معمولاً کیفیت زندگی کاهش یافته ای را تجربه میکنند که به ویژه در موارد میگرن شدید بیشتر مشخص است (۶ تا ۹). امروزه از گروه های مختلف دارویی مانند داروهای ضدافسردگی و بتابلوکرها و ... جهت درمان و پروفیلاکسی سردرد میگرنی استفاده می شود که هر یک اثربخشی و عوارض خاص خود را دارند (۱۰ و ۱۱) و لذا شناخت بهترین درمان نیازمند انجام مطالعات مداخله ای مقایسه ای است. مهمترین عوامل موثر در اثربخش بودن درمان سن، جنسیت، شدت سردرد و دفعات آن است (۱۱). از جمله داروهای پیشنهادی در مبتلایان به میگرن می توان به TCAها به ویژه نورتریپتیلین، SSRIها و SNRIها به ویژه ونلافاکسین، اشاره کرد (۹ و ۱۰ و ۱۱).

مطالعه حاضر با هدف مقایسه تاثیر ۳ ماهه درمان با ونلافاکسین یا نورتریپتیلین در پیشگیری از سردردهای میگرنی (بر اساس تعداد حملات، مدت درد، شدت درد و درصد پاسخگویی به درمان) بر روی ۲۰۱ نمونه که بر اساس کرایتریای IHS مبتلا به میگرن بودند، انجام شد. بر اساس نتایج، هر دو دارو بطور معناداری موفق به پیشگیری از بروز، کاهش مدت و کاهش شدت حملات میگرن شدند. تعداد حملات درد در گروه ونلافاکسین، ۳ ماه پس از شروع درمان، بطور معناداری کمتر از گروه نورتریپتیلین بود. اما در سایر متغیر تفاوتی بین دو گروه مشاهده نشد.

در مطالعه Krymchantowski و همکاران (۱۴) در برزیل که به صورت کارآزمایی بالینی انجام شد، تعداد ۶۸ بیمار میگرنی مورد بررسی قرار گرفتند و در گروه های دریافت کننده توپیرامات و نورتریپتیلین با هم یا به تنهایی تقسیم شدند که در گروه درمان تنهایی ۳۷ درصد و در گروه نورتریپتیلین ۷۸٫۳ درصد افراد، ۵۰ درصد کاهش در دفعات سردرد میگرنی داشتند.

در مطالعه **Tarlaci** و همکاران (۱۵) در ترکیه که به صورت کارآزمایی بالینی انجام شد، تعداد ۹۳ بیمار میگرنی در دو گروه دریافت کننده ونلافکسین یا سیتالوپرام تقسیم شدند که بعد از سه ماه درمان، ۸۲٫۸ درصد در گروه ونلافکسین و ۹۶٫۵ درصد در گروه سیتالوپرام کاهش تعداد سردردها را نشان دادند.

در مطالعه **Domingues** و همکاران (۱۶) در برزیل که به صورت کارآزمایی بالینی انجام شد، با بررسی ۴۴ بیمار میگرنی در سه گروه دریافت کننده پروپرانولول، نورتریپتیلین یا هر دو با هم قرار گرفتند و مشخص شد که نورتریپتیلین به تنهایی دارای اثرات چندانی نیست.

در مطالعه **Ozyalcin** و همکاران (۱۲) در ترکیه که به صورت کارآزمایی بالینی انجام شد، تعداد ۶۰ بیمار میگرنی در سه گروه دارونما، ونلافکسین با دوز ۷۵ میلی گرم در روز و ونلافکسین با دوز ۱۵۰ میلی گرم در روز تقسیم شدند که به ترتیب ۸۰ و ۸۸ درصد از بیماران از نتایج درمانی راضی بودند.

در مطالعه **Bulut** و همکاران (۹) در ترکیه که به صورت کارآزمایی بالینی انجام شد، تعداد ۵۲ بیمار میگرنی در دو گروه ونلافکسین و آمتریپتیلین قرار گرفتند و اعلام شد که اثربخشی ۳ ماه درمان با آمتریپتیلین و ونلافکسین در پیگیری از سردرد میگرنی مشابه است، که این مشابهت در اثربخشی بین **SNRI** و **TCA** در مطالعه ما نیز مشاهده شد.

در مطالعه کرمانی و همکاران (۱۰) که به مقایسه میزان اثربخشی پروفیلاکتیک ونلافکسین و نورتریپتیلین در بیماران میگرنی پرداختند، هر دو داروی ونلافکسین و نورتریپتیلین اثربخشی پروفیلاکتیک بیش از ۵۰٪ در بیماران میگرنی داشته اند. مطالعه مذکور شباهت زیادی با مطالعه حاضر دارد و نتایج نیز به طور کلی همراستا هستند. اما درصد پاسخ به درمان در هر دو گروه درمانی مطالعه حاضر در هر سه فاکتور تعداد، مدت و شدت، بیشتر از مطالعه کرمانی است. این تفاوت جزئی میتواند به دلیل تعداد کمتر نمونه ها و یا طول دوره درمانی کوتاهتر (یک ماه) در مطالعه کرمانی باشد.

هرچند در مطالعه حاضر، عوارض جانبی داروهای تجویز شده بررسی نشده است، اما بر اساس نتایج مطالعات پیشین، ونلافکسین در مقایسه با **TCAs** عوارض جانبی کمتری داشته است (۱۷، ۱۸).

در بعضی مطالعات تاثیر دوز بالاتری از ونلافاکسین (۱۵۰ میلی گرم) در پروفیلاکسی میگرن گزارش شده است (۱۲, ۱۹). اما با توجه به نتایج مطالعه حاضر، از آنجا که میزان پاسخ گویی بسیار بالا به درمان (کاهش ۵۰ درصدی در تعداد، مدت و شدت) با دوز ۷۵ میلی گرمی این دارو حاصل شده است، لذا به نظر میرسد نیازی به دوز های بالاتر از ۷۵ میلی گرم نباشد.

مطالعه حاضر در مقایسه با اکثر مطالعات اشاره شده، حجم نمونه بالاتری داشته است که از نقاط قوت آن میباشد. از محدودیت های مطالعه حاضر میتوان به نداشتن گروه پلاسبو اشاره کرد. هرچند بر اساس نظر محققین این مطالعه، پلاسبو نمی تواند تاثیری هم اندازه (حدوداً ۹۰٪ پاسخ گویی به درمان) با داروهای بررسی شده داشته باشد. در بسیاری از مطالعات میزان رضایت بیمار از درمان مورد بررسی قرار گرفته است، اما متأسفانه در مطالعه حاضر نمونه ها از این نظر بررسی نشده اند.

همچنین از دیگر محدودیت ها میتوان به عدم بررسی دقیق عوارض جانبی و نیز عدم بررسی کاهش یا افزایش علائم همراه اشاره کرد. فاکتورهای مرتبط با فاکتورهای زمینهای فردی و عادات زندگی میتوانند در میزان پاسخ گویی به درمان موثر باشند، اما در مطالعه حاضر مانند اکثر مطالعات پیشین این عوامل مخدوشگر بین دو گروه همسان سازی نشده است.

پیشنهاد میشود، مطالعات جامع با حجم نمونه ی بالاتر برای مقایسه داروهای مختلف با یکدیگر، ضمن همسان سازی نمونه ها در گروه های مختلف، مقایسه با تاثیر پلاسبو، بررسی علائم همراه و البته در دوره های پیگیری طولانی تر، انجام شود.

در مجموع بر اساس نتایج حاصل از این مطالعه و مقایسه آنها با سایر مطالعات انجام شده در این زمینه چنین نتیجه گیری میشود که هر دو داروی ونلافاکسین و نورتریپتیلین اثربخشی پروفیلاکتیک بیش از ۵۰ درصد در بیماران میگرنی دارند، ولی تفاوتی بین این دو دارو نیست.

5. Conclusion

بر اساس یافته های پژوهش، هر دو داروی ونلافاکسین و نورتریپتیلین در پیشگیری از میگرن موفق بوده اند و تفاوت چشمگیری بین این دو دارو وجود ندارد. هرچند با توجه به عوارض کمتر ونلافاکسین در مقایسه با نورتریپتیلین، این دارو به عنوان جایگزینی مناسب در پروفیلاکسی میگرن به نظر میرسد.

Acknowledgement

این مقاله، حاصل یک پروژه تحقیقاتی تحت حمایت معاونت پژوهشی دانشگاه شاهد، تهران، ایران انجام شده است.

Financial Sponsorship

این مطالعه با استفاده از پژوهانه دانشگاه شاهد، تهران، ایران با شماره ؟؟؟؟؟ انجام شد.

جدول ۱. مقایسه متغیرهای مطالعه بین دو گروه

P value	نورتریپتیلین		ونلافاکسین		کل		متغیر
	انحراف از معیار	میانگین	انحراف از معیار	میانگین	انحراف از معیار	میانگین	
۰,۹	۷,۰۲	۳۲,۴۴	۷,۲۹	۳۲,۳۲	۷,۴	۳۲,۳۸	سن
۰,۵۱	۱۴,۵۵	۲۳,۵۷	۱۴,۲۹	۲۲,۳۵	۱۴,۴	۲۲,۹۷	Duration-0
۰,۳۳	۲,۰۹	۱۰,۳	۳,۰۴	۹,۷۸	۲,۶۱	۱۰,۰۴	Duration-1.5
۰,۰۵۸	۲,۰۴	۴,۳۹	۲,۱۸	۳,۸۶	۲,۱۲	۴,۱۲	Duration-3
۰,۹۵	۴,۰۸	۹,۹۸	۴,۰۱	۱۰,۰۲	۴,۰۳	۱۰	Frequency-0
۰,۰۹	۱,۵۷	۶,۲۱	۱,۶۲	۶,۵۹	۱,۶	۶,۴	Frequency-1.5
<u>۰,۰۱</u>	۰,۷۸	۲,۰۳	۰,۷۷	۱,۷۵	۰,۷۸	۱,۸۹	Frequency-3
۰,۴	۱۹,۲۱	۷۱,۲۱	۱۷,۲۹	۷۴	۱۸,۲۹	۷۲,۶	VAS-0
۰,۳۱	۷,۳۲	۳۱,۰۷	۷,۲۳	۳۱,۸۵	۷,۲۷	۳۱,۴۶	VAS-1.5
۰,۹۴	۶,۱۹	۱۹,۷۵	۶,۱۶	۱۹,۶۷	۶,۱۶	۱۹,۷۱	VAS-3
۰,۶۷	۰,۹۴	۴,۲۴	۱,۱۵	۴,۱	۱,۰۴	۴,۱۷	B6-0
۰,۴۴	۰,۹۵	۲,۸۴	۱,۰۸	۲,۷	۱,۰۲	۲,۷۷	B6-1.5
۰,۲۲	۰,۵	۱,۴۶	۰,۴۸	۱,۳۷	۰,۴۹	۱,۴۱	B6-3

جدول ۲. مقایسه درصد پاسخ گویی به درمان با ونلافاکسین یا نورتریپتیلین

P value	نورتریپتیلین	ونلافاکسین	کل	معیار پاسخ به درمان
۰,۱۷	%۸۹	%۸۱	%۸۴,۶	کاهش مدت درد
۰,۱	%۹۳	%۹۸	%۹۵	کاهش تعداد حملات
....	%۱۰۰	%۱۰۰	%۱۰۰	کاهش شدت درد (VAS)
۰,۲۱	%۱۰۰	%۹۶	%۹۷,۵	کاهش شدت درد (B6)

References:

1. Kramer J, Buskirk J. VESTIBULAR DISORDERS ASSOCIATION VEDA. 2004.
2. Lampl C. [Migraine-diagnostic features, acute therapy and prophylactics]. *Therapeutische Umschau Revue therapeutique*. 2011;68(9):501-5.
3. Becker W. Evidence based migraine prophylactic drug therapy. *Canadian Journal of Neurological Sciences/Journal Canadien des Sciences Neurologiques*. 1999;26(03):27-32.
4. Tfelt-Hansen P. Prophylactic Treatment of Migraine: Evaluation of Clinical Trials An Choice Among Drugs. *Cephalalgia*. 1995;15(15 suppl):29-32.
5. Maizels M. The clinician's approach to the management of headache. *Western journal of medicine*. 1998;168(3):203.
6. Couch JR, Ziegler DK, Hassanein R. Amitriptyline in the prophylaxis of migraine Effectiveness and relationship of antimigraine and antidepressant effects. *Neurology*. 1976;26(2):121.-
7. Couch JR, Hassanein RS. Amitriptyline in migraine prophylaxis. *Archives of Neurology*. 1979;36(11):695-9.
8. Parsekyan D. Migraine prophylaxis in adult patients. *Western Journal of Medicine*. 2000;173(5):341
9. Bulut S, Berilgen MS, Baran A, Tekatas A, Atmaca M, Mungen B. Venlafaxine versus amitriptyline in the prophylactic treatment of migraine: randomized, double-blind, crossover study. *Clinical neurology and neurosurgery*. 2004;107(1):44-8.
10. Shahmirzadi SAMK, Nima. Efficacy of venlafaxine versus nortriptyline for migraine prophylaxis. *MEDICAL SCIENCES JOURNAL*. 2016;26(2):95-8.
11. Khoshravesh F, Abbasian S, Mehrabi Kushki A, Ghasemi M. The Effect of Venlafaxine and Topiramate in Reducing Migraine Headaches in Patients with Abnormal Electroencephalogram. *Journal of Isfahan Medical School*. 2015;33(326):287-93.
12. Ozyalcin SN, Talu GK, Kiziltan E, Yucel B, Ertas M, Disci R. The efficacy and safety of venlafaxine in the prophylaxis of migraine. *Headache: The Journal of Head and Face Pain*. 2005;45(2):144-52.

13. Banzi R, Cusi C, Randazzo C, Sterzi R, Tedesco D, Moja L. Selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) and serotonin-norepinephrine reuptake inhibitors (SNRIs) for the prevention of tension-type headache in adults. *The Cochrane Library*. 2015.
14. Krymchantowski AV, da Cunha Jevoux C, Bigal ME. Topiramate plus nortriptyline in the preventive treatment of migraine: a controlled study for nonresponders. *The journal of headache and pain*. 2012;13(1):53-9.
15. Tarlaci S. Escitalopram and venlafaxine for the prophylaxis of migraine headache without mood disorders. *Clinical neuropharmacology*. 2009;32(5):254-8.
16. Domingues RB, Silva AL, Domingues SA, Aquino CCH, Kuster GW. A double-blind randomized controlled trial of low doses of propranolol, nortriptyline, and the combination of propranolol and nortriptyline for the preventive treatment of migraine. *Arquivos de neuro-psiquiatria*. 2009;67(4):973-7.
17. Horst WD, Preskorn SH. Mechanisms of action and clinical characteristics of three atypical antidepressants: venlafaxine, nefazodone, bupropion. *Journal of affective disorders*. 1998;51(3):237-54.
18. Briley M. Specific serotonin and noradrenaline reuptake inhibitors (SNRIs). A review of their pharmacology, clinical efficacy and tolerability. *Human Psychopharmacology: Clinical and Experimental*. 1998;13(2):99-111.
19. Adelman LC, Adelman JU, Von Seggern R, Mannix LK. Venlafaxine Extended Release (XR) for the Prophylaxis of Migraine and Tension-type Headache: A Retrospective Study in a Clinical Setting. *Headache: The Journal of Head and Face Pain*. 2000;40(7):572-80.