

Derleme

Migren Baş Ağrısında: Ne Yapmalıyız?

Aysel Milanlıoğlu*, Temel Tombul**

Özet

Migren; insanların hayat kalitesi ve iş gücünü azaltan, çoğunlukla genç ve orta yaşlı bireyler olmak üzere popülasyonun %10'nunu etkileyen primer baş ağrısı bozukluğudur. Ortaya konulan pek çok tedavi seçeneklerine rağmen bugün halen pek çok hasta için tedavi memnun edici değildir. İlerleyen yıllarda hastalığın patogenezinin daha iyi anlaşılmasıyla daha etkili tedavilerin ortaya konulması kaçınılmazdır. Bu yeni tedavi seçenekleri sadece hastalarda yeni ümitlere neden olmayacak, bunun yanında hastalığın ciddi sosyoekonomik etkilerini de azaltacaktır.

Anahtar kelimeler: Migren, farmakoloji, tedavi.

Migren terimi, ilk kez M.S. yaklaşık 200 yılında Galen tarafından Yunanca "hemicrania" kelimesinden türetilmiştir. Bu terim Latinceye "hemikranium" olarak çevrilmiş, daha sonra "migranea" olarak söylenmeye başlanmıştır (1-2).

Migren; insanların hayat kalitesi ve iş gücünü azaltan, çoğunlukla genç ve orta yaşlı bireyler olmak üzere popülasyonun %10'nunu etkileyen bir hastalıktır.

Migren prevelansı yaş, cinsiyet ve ırka bağlı olarak değişiklik göstermektedir. Prepubertal çocuklarda, seks ayırımı belirgin değil iken, erişkinler arasındaki erkek/kadın oranı 1/2 ve 1/3 olarak bildirilmiştir. Kadınlarda daha sık olmasının nedeni kesin olarak bilinmemesine rağmen; kadın cinsiyet hormonlarının bu durumla ilişkili olabileceği düşünülmektedir. En sık başlama yaşı 2. ve 3. dekattadır (3-4).

Ülkemizde gerçekleştirilen çok merkezli bir baş ağrısı epidemiyolojisi çalışmasında ise 15–55 yaş grubunda migren prevelansı %16.4 olarak bulunmuş olup; bu oran kadınlar için %21.8, erkekler için %10.9'dur (5).

Migren baş ağrısı, genetik yatkınlığı olan bireylerde santral sinir sisteminin endojen veya eksojen çok çeşitli uyaranlara verdiği santral bir yanıt olup; nöronal ve vasküler çeşitli olaylar

zinciri sonucu ortaya çıkmaktadır. Bu olaylar zinciri sırasında trigeminal vasküler sistemin aktivasyonu, migren baş ağrısının temel mekanizmasını oluşturmaktadır.

Emosyonel stres, fazla/az uyku, kokular, açlık, mens dönemi, yüksek ses, parlak ışık, iklim değişiklikleri, alkol, kafein ve çikolata, peynir, deniz ürünleri gibi bazı yiyeceklerin migren ataklarını tetiklediği bilinmektedir (6).

Migren baş ağrısının tedavisinde birbirinden farklı pek çok seçenek ortaya konulsa da hastalığın bugün için kesin tedavisi bulunamamıştır. Migrenli bir hastanın tedavi yaklaşımı iki ana gruba ayrılır. İlki non-farmakolojik tedavi denilen, hastanın hastalığı hakkında bilgilendirilmesi, yaşam şeklinin düzenli hale getirilmesi, tetikleyici faktörlerden kaçınılması, gevşeme teknikleri, davranış tedavileri ve bilişsel yaklaşımlar şeklindedir. İkincisi farmakolojik tedavi yaklaşımıdır. Farmakolojik tedavi yaklaşımı ise ataktaki ağrı, bulantı ve kusmayı gidermek için semptomatik (sonlandırıcı) ve migren ataklarını önlemek için koruyucu (profilaktik) tedavi olmak üzere iki alt grupta uygulanır.

Semptomatik tedavi

Semptomatik tedavi, bir atak başladığında mümkün olduğunca erken uygulanmalıdır. Auraları varsa, hastalar ağrının başlamasını beklemek yerine ilaçlarının çoğunu bu sırada almalıdır.

1. Nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar (NSAİİ): NSAİİ, iki farklı tip siklooksijenaz enzimini (COX1 ve COX2) inhibe ederek prostaglandin sentezini azaltmakta; nötrofillerde nikotinamid adenosin dinükleotid fosfat,

*Bitlis Devlet Hastanesi Nöroloji Kliniği, Bitlis.

**Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Kliniği, Van.

Yazışma adresi : Uzm. Dr. Aysel MİLANLIOĞLU

Bitlis Devlet Hastanesi Nöroloji Kliniği

Beş Minare Mah. Bitlis.

Gsm: 0530 8263565

E-mail: ayselmilanlioglu@yahoo.com

Makalenin Geliş Tarihi: 09.06.2010

Makalenin Kabul Tarihi: 17.12.2010

makrofajlarda fosfolipaz C ve hücre adezyon moleküllerini engelleyerek nöronlarda antinosiseptif etkiyi ortaya koymaktadır. Birçok hastada asetilsalisilik asit, asetaminofen, naproksen sodyum, ibuprofen, ketorolak, flurbiprofen, tolfenamik asit gibi oral analjezikler ve bunların kombinasyonları etkili olmaktadır. NSAİİ, akut migren atağı tedavisinde ilk tercih edilen ilaçlardır. 33 kontrollü çalışmada; aspirin, ibuprofen ve naproksen sodyumun migren ağrısını gidermede plaseboya göre üstün olduğu ortaya konulmuştur. NSAİİ'nin tek başına etkili olmadığı durumlarda ise asetilsalisilik asit ve asetaminofenin kafein veya diğer analjeziklerle kombinasyon tedavileride kullanılabilir.

2. Triptanlar: Sumatriptanın geliştirilmesi, bazı 5-Hidroksitriptamin (5-HT) reseptörlerine yüksek seçicilik gösteren yeni bir antimigren ajan sınıfının kullanılmasını başlatmıştır. Triptanlar denilen bu ajanların daha az seçici ergot preparatları ile birlikte kranial dammar vazokonstriksiyonuna aracılık eden 5-HT_{1B} ve duysal nöropeptitlerin perivasküler trigeminal afferentlerden salınımının inhibisyonuna yol açan 5-HT_{1D} reseptörleri üzerine kuvvetli agonist etkileri vardır. 5-HT_{1B}/5-HT_{1D} reseptörlerinin aktivasyonunun, trigeminal sinirden input alan trigeminal nükleus kaudalisdeki (TNC) hücrelerin eksitabilitesini azaltabileceği deneysel olarak gösterilmiştir. Rutin klinik kullanımda, halen 7 triptan bulunmaktadır. Bunlar; Sumatriptan, Almotriptan, Eletriptan, Frovatriptan, Naratriptan, Rizatriptan ve Zolmitriptandır. Bazı hastalarda, Sumatriptanın koroner arter çapında minör bir azalma yaptığı gösterildiğinden, koroner arter hastalığı için önemli risk faktörü olan hastalarda dikkatli kullanılmalı ve koroner yetmezliği öyküsü olan hastalara verilmemelidir. Triptanların kullanımı; tedavi edilmemiş hipertansiyon ve periferik damar hastalığı olanlarda, ergo preparatları kullananlarda, hemiplejik ve baziler tip migreni olanlarda kontrendikedir. Bu grup altındaki tüm ilaçların potansiyel yan etkileri benzerdir. Bunlar; iğnelenme, kızarma ve baş, boyun veya göğüste sıkışma hissidir. Günümüzde bu ajanların hangisinin, bir hastada en fazla etkili olacağıyla veya bu tedavilerin migren atağının aura fazında kullanılabileceği ile ilgili kesin bir kanıt yoktur. Triptanlar arasında yarılanma ömrü en kısa olan sumatriptan iken en uzun olanı frovatriptandır. T max süresine göre değerlendirildiğinde T max süresi en kısa olan eletriptan iken en uzun olanı naratriptandır. Frovatriptan, koroner arterlere göre serebral arterlere afinitesi en yüksek olan

triptan olup; koroner arterler üzerindeki konstriktör etkisi minimaldir.

3. Ergotamin ve dihidroergotamin: Giderek daha az kullanılmalarına ve birçok olguda yerlerini yeni ajanlara bırakmalarına rağmen, ergo preparatları migren tedavisinde halen kullanılmaktadır. Ergotamin tartarat ve diğer ergo preparatlarının etkisi komplekstir. Doza ve hedef damarların istirahatteki tonuslarına bağlı olarak vazokonstriktör veya vazodilatör etkili olabilirler. Ergo preparatları migrendeki etkilerini olasılıkla 5-HT reseptörlerindeki agonist aktiviteleriyle gösterirler. Ergotamin, hipertansiyon ve periferik damar hastalarında dikkatli kullanılmalı; koroner arter hastalığı olanlarda ise kullanılmamalıdır. Dihidroergotaminin (DHE) oral biyoyararlılığının zayıf olması, kullanımını parenteral ve intranasal yollar ile kısıtlamaktadır. DHE'nin etkisi sumatriptandan daha yavaş olmasına karşın iki saat sonraki etkileri benzer olup baş ağrısının 24 saatte tekrarlama riski daha azdır (7). Ergotamin ve DHE'nin hepatik ve renal yetmezlik, gebelik, hipertansiyon, sepsis, koroner, serebral ve periferik vasküler hastalıklarda kullanılması kontrendikedir. En sık görülen yan etkileri bulantı, kusma ve rinittir.

4. Opioidler: Diğer ilaçlar baş ağrısında yeterli değil ise, basit analjeziklerle kombine olarak kodein kullanılabilmektedir. Ayrıca sınırlı da olsa propoksifen, botorfanol, meperidin, morfin, hidromorfin, oksikodon gibi güçlü narkotik analjeziklerin de kullanılabileceği bilinmektedir. En sık görülen ve istenmeyen yan etkisi sedasyondur.

5. Yardımcı ilaçlar: Bulantı ve kusma, atak sırasında ağrı kadar rahatsız edici olabilir. Midede staz olması ve mide içeriğinin boşalmasındaki gecikme; oral alınan ilaçların etkinliğini azaltır. Antiemetik ve oral ilaçların emilmesinde prokinetik olarak metoklorpramid, proklorperazin, klorpromazin gibi antidopaminerjik ajanlar ve çok nadir olarak ondansetron ve granisetron gibi 5-HT₃ serotonin reseptör antagonistleri de kullanılmaktadır (8).

6. Diğer akut tedavi seçenekleri: Featherstone ve Tokola (9) beta adrenarjik blokerlerden 40-80 mg propranololün auralı ve aurasız migren akut ataklarını önlediğini ortaya koyarken Fuller ve Guilof (9), plasebo kontrollü çift kör çalışmalarında propranololün bu etkinliğini akut migren ataklarında gösterememişlerdir. Son yıllarda iv valproik asit tedavisinin akut migren atığında etkili olduğu ile ilgili çalışmalar dikkat

çekicidir. Czapinski ve Motyl (10) çalışmalarında auralı ve aurasız migren atağı olan 25 hastanın 13 tanesine 15 mg/kg dozunda 5 dakika içinde iv valproat tedavisi, 12 tanesine ise %0.9 NaCl tedavisi uygulamış ve çalışmanın sonucunda valproat tedavisi alan 13 hastanın 10 tanesinde, plasebo grubundaki 12 hastanın ise 4 tanesinde 10–25 dakika içinde ağrılarda azalma ve bazılarında tamamen düzelmenin varlığını göstermişlerdir.

Rosen ve ark. (11) iv veya intranasal uygulanan lidokain tedavisinin akut migren ataklarında etkili olduğu görüşünü ileri sürmüşlerdir. Fakat bu sonucu destekleyen çalışmaların sayıları bugün için yeterli değildir.

Son yıllardaki bazı çalışmalar, kortikosteroidlerin migren atak tedavisindeki etkinliğini ortaya koymuştur. Her ne kadar etki mekanizması tam olarak bilinmese de kortikosteroidlerin, nörojenik inflamasyonu kontrol etmelerinin ve hipotalamohipofizer aks üzerindeki bazı etkilerinin bu sonuca neden olabileceği akla gelmektedir. Bir klinik çalışmada, iv verilen 6 mg dozundaki deksametazonun akut migren atağı tedavisinde etkili ve güvenilir olduğu ortaya konulmuştur. Ayrıca kortikosteroidlerin migren statusu tedavisinde kurtarıcı tedavi seçeneği olarak kullanıldığı da unutulmamalıdır (12).

Baş ağrısı kliniklerinde yapılan araştırmalarda, migrenli hastaların total serum magnezyum (Mg) seviyesi atomik absorpsiyon spektroskopisi ve selektif iyon elektrotları ile ölçülmüş ve serum Mg seviyeleri düşük olan hastalara yapılan 1 gr iv MgSO₄ infüzyonu sonrasında hastaların %80'inde infüzyondan 15 dakika sonra baş ağrısında ciddi azalmanın olduğu ortaya konulmuştur (13). Bigal ve ark. (14) ise Mg infüzyonunun sadece auralı migrenlilerde etkili olduğunu, aurasız hastalarda ise bu tedavinin plasebodan farklı olmadığını ileri sürmüşlerdir.

Ganaksolon, epalon reseptörünü etkileyerek santral sinir sisteminde GABA-A reseptörlerini modüle eden kimyasal olarak progesterona benzeyen fakat hormonal aktivitesi olmayan antiepileptik, anksiyolitik, sedatif ve hipnotik etkiye sahip nörosteroiddir. Faz II migren çalışmasında, 252 premenopozal kadın hastada sıvı ganaksolon ve plasebo karşılaştırılması yapılmış olup; ganaksolon alan hasta grubunda plaseboya göre baş ağrısında ciddi azalma kayıtl edilmiştir (15).

Ocreotid; bradikinin, prostaglandin, substance P ve vasoaktif intestinal peptid salınımını inhibe eden uzun etkili somatostatin analogudur. Çift-kör, plasebo-kontrollü bir çalışmada 100 µg

ocreotidin subkutan olarak uygulanması 2 saat içinde baş ağrısını azaltmada plaseboya göre daha etkili olarak bulunmuştur.

Nitrik Oksit (NO), santral sinir sistemindeki N-metil-D-aspartik asit (NMDA) reseptörlerini etkileyerek santral ağrı sürecinde yer alan ve hiperaljeziye neden olan potent bir vazodilatotördür. Plasebo kontrollü, çift-kör bir çalışmada, 15 hastaya NO sentaz inhibitörü olan L-N metil-arjinin hidroklorid (546C88) verilmiş ve 10 hastada baş ağrısında ciddi bir rahatlamının varlığı gözlemlenmiştir (15). Krusz ve Belanger (15), akut migren atağında iv anestetik madde olan propofolun etkili olduğunu rapor etmiştir. Propofol; sempatik nöronal aktivitenin azaltılması, NO salınımının stimülasyonu, spinal nosiseptif nörotransmisyonun ve NMDA reseptör eksitasyonunun depresyonu gibi çeşitli mekanizmaları etkilemektedir. Vizual analog skalası yedi ve üstünde olan 42 hastada her 3–5 dakika aralıklarla iv 20–30 mg propofol uygulanmış ve baş ağrısı şiddetindeki azalma %94.7 olarak bulunmuştur. Bu çalışmada maksimal baş ağrısı azalması için geçen süre 15–30 dakika, ortalama propofol dozu ise 95 mg olarak ölçülmüştür (15).

Sivamid, kimyasal olarak kapsaisin ile ilişkili kalsitonin gen-related peptid ve substance P salınımını bloke eden vanniloid reseptör agonistidir. Çok merkezli bazı çalışmalarda 20–150 gr dozun hastaların en az yarısında etkili olduğu ortaya konulmuştur (16).

Lanepitant, dural inflamasyon modellerinde etkili olan fakat akut migren tedavisinde etkinliği ispatlanamamış nörokinin-1 reseptör antagonistidir. Oral olarak verilen 30, 80 ve 240 mg lanepitantın yeterli plazma konsantrasyonuna ulaşamadığı ve etkinliğinin plasebodan farklı olmadığı gösterilmiştir (17). Ayrıca diğer bir nörokinin reseptör antagonisti olan RPR100893-201 maddesinde oral 20 mg dozunda yeterli plazma konsantrasyonuna ulaşamadığı ve akut migren tedavisinde etkili olmadığı ortaya konulmuştur (17).

Endotelin ailesindeki peptidler, potent endojen vazokonstriktör ve pressor etkili ajanlardır. Endotelin reseptör antagonisti olan Bosantanın iv uygulananının migren ataklarının tedavisinde etkisiz olduğu gösterilmiştir (18).

Koruyucu tedavi

Migren atakları; ayda birkaç kez ortaya çıktığında veya daha az sıklıkta fakat daha uzun süreli ise koruyucu bir tedavi programı zorunludur.

1. Beta adrenerjik antagonistler: Beta adrenerjik antagonistler, migren baş ağrılarının tedavisinde yaygın olarak kullanılmakta olup genellikle ilk tercihte yer almaktadırlar. Timolol, nadolol, atenolol ve metoprololün migrendeki yararlı etkileri sıklıkla propranololün aynıdır. Parsiyel agonist ve intrinsek sempatomimetik etkiye sahip olanların, migren baş ağrısını önlemede etkili olmadığı gösterilmiştir. Propranololün migrendeki yararı beta adrenerjik bloke edici etkisinden farklı olabilir fakat etki mekanizması kesin olarak bilinmemektedir. Propranolol günde 80–240 mg dozlarda verilmelidir. Hipotansiyon, bradikardi, impotans, insomni, letarji, depresyon ve kâbuslar gibi yan etkiler görülebilir. Propranolol; astım, atrioventriküler blok ve ağır depresyon öyküsü olan hastalarda kontrendikedir. Hipoglisemik belirtileri maskeleyebileceği için insülin ve oral antidiyabetik ajanları kullanan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır.

Kısa süre önce yapılan randomize çift kör çalışmada migren profilaksisinde beta blokerlerin etkili olduğu ispat edilmiş ve 120 mg propranololün 5–10 mg/gün dozundaki flunarizin benzer bir şekilde migrenli hastalarda %50'den fazla atak sıklığında azalmaya neden olduğu gösterilmiştir (19).

2. Antidepresanlar: Antidepresanlar, farklı mekanizmalar üzerinden etkili olduklarından farklı gruplar altında yer almaktadır. Bunlar: trisiklik antidepresanlar, seçici serotonin geri alım inhibitörleri (SSRI), monoaminoksidad inhibitörleri (MAOI), seçici serotonin ve norepinefrin geri alım inhibitörleri (SSNRI) olarak gruplandırılır.

Amitriptilin ve diğer trisiklik antidepresanlar, migren profilaksisinde kas kontraksiyon baş ağrısını önlemede olduğu gibi yararlı olabilmektedir. Bu durumun antidepresan etkilerinden bağımsız olduğu, katekolamin terminallerinde noradrenalin geri alınımının blokajı ve serotonin geri alınımının inhibisyonu ile ilgili olabileceği düşünülmekte olup, günümüzde migrende antidepresanların etki şekli tam olarak belli değildir.

Amitriptilin, imipramin, desipramin veya nortriptilin 10–15 mg dozlarda gece kullanımı migren ataklarında azalma sağlayabilmektedir. Fakat sadece amitriptilin klinik çalışmalarda etkili olduğuna dair kanıt vardır. Yan etkileri; sabah sersemliği, ağır kuruluğu, kilo alma, taşikardi ve kabızlıktır.

Ramadan ve ark. (20) klinik çalışmalarında 30–150 mg/gün dozundaki amitriptilin migren profilaksisinde etkili olduğunu gösterirken;

Hershey ve ark. (21) ise amitriptilin çocukluk çağı migren profilaksisinde de etkili ve güvenilir bir tedavi seçeneği olduğunu ortaya koymuşlardır.

SSRI grubundaki yeni antidepresanların etkileri klinik çalışmalarla gösterilememiş olup; bu ilaçların migren profilaksisinde rolleri sınırlıdır. Anekdotik veriler, SSRI'ların daha çok depresyonu olan migren hastalarının tedavisinde etkili olduğunu göstermiştir. Baş ağrısı, bu antidepresan sınıfındaki birkaç ilacın yaygın bir yan etkisidir. Bir çalışmada fluoksetin kullanan hastalarda %20.3 oranında baş ağrısının olduğu vurgulanmıştır (22). D'Amato ve ark. (23) yaptıkları çalışmada, 20 mg/gün dozundaki fluoksetinin 6 aylık süreçte total ağrı indeks skorlarındaki azalmada plaseboya göre daha etkili olduğunu göstermişlerdir.

MAOI olan fenelzinin, migren profilaksisinde kullanımını destekleyen kontrolsüz çalışmalar vardır. Hipertansif krizi önlemek için dikkatle uygulanması gereken diyet kısıtlamaları, bu inhibitörlerin migren baş ağrılarının önlenmesinde yaygın olarak kullanımlarını kısıtlamaktadır. MAOI'lerinin yan etkileri; hipertansiyon, hipotansiyon, ajitasyon, hallusinasyon, idrar retansiyonu ve ejakulasyonun inhibisyonudur.

Bazı baş ağrısı uzmanları, MAOI ve amitriptilin kombinasyonunun refraktör migreni olanlarda etkili bir tedavi seçeneği olduğunu ileri sürmüşler ve bu kombinasyonun hipertansif kriz riskini azaltabileceğini ifade etmişlerdir (24).

SSNRI'lerden venlafaksin, çift kör plasebo kontrollü çalışmalarda plasebo ve amitriptilinden daha etkili olduğu gösterilmiştir (25). Tedavi için etkin doz 150 mg/gün iken en sık görülen yan etkiler sinirlilik, insomni, midriyazis ve nöbettir. Duloksetinin de 20–60 mg/gün dozunda yavaş titre edilerek kullanılabileceği vurgulanmaktadır.

3. Kalsiyum kanal blokörleri: Kalsiyum kanal blokörlerinin etki mekanizmaları bilinmemesine rağmen, migrende kullanımları; vazokonstriksiyonu önleme, platelet agregasyonunu inhibe etme, serotonin salınımı ve geri alınımındaki değişiklikler gibi diğer etkilerine dayandırılmıştır. Birkaç çalışmada, verapamil ve flunarizinin migren ataklarını önlemede kısmen yararlı oldukları gösterilmiştir (26). Yedi heterojen çalışmanın meta analizi, flunarizinin istatistiksel olarak anlamlı derecede migren profilaksisinde etkili olduğunu fakat propranolol, metiserjid ve pizotifenden farklı olmadığını ortaya koymuştur.

Verapamilin 80-160 mg günde üç kez kullanılmasının auralı migren insidansını azalttığı

fakat aurasız migrende bu kadar yararlı olmadığı gösterilmiştir. Diltizem, nimodipin, nifedipinin ise etkili olduğunu değerlendirmek için yeterli deneyim bulunmamaktadır.

4. Antikonvülsanlar: Antikonvülsan ilaçlar, geçtiğimiz birkaç yılda migren profilaksisi alanında en hızlı gelişen ilaç sınıfı olmuştur. Migren profilaksisindeki etki mekanizmaları tam olarak bilinmemektedir. 1990'lı yılların başlarında yapılan birkaç kör, plasebo kontrollü çalışmada, sodyum valproatın migrenin profilaktik tedavisinde yararlı etkisi olduğu gösterilmiştir (27). Yan etkileri; sedasyon, sersemlik, iştah artışı, kanama zamanında artma, saç dökülmesi ve karaciğer fonksiyon testi değerlerinde asemptomatik artış olarak değerlendirilmektedir. Kısa süre önce yayımlanan bir çalışmada ise valproatın migren profilaksisinde plaseboya göre daha etkili olduğu fakat propranolol ile karşılaştırıldığında anlamlı bir farklılığın olmadığı gösterilmiştir (27).

Gabapentinin, migren insidansını azalttığı gösterilmiş olup; somatik ağrıda da faydalı etkisinin olduğu bilinmektedir. Bu nedenle migrene ek olarak boyun, bel ağrısı veya ağrılı periferik nöropatisi olan hastalarda iyi bir seçim olabilmektedir. Gabapentinin tedavi dozu 900–2400 mg'dır.

Topiramet, antimigren ilaçlara en son katılan ilaçlardandır. Migrendeki etkinliği geniş randomize pivotal çalışmalarla gösterilmiştir (28). Topirametin yalnızca gamma aminobutirik asit üzerine değil, non-NMDA glutamat ve karbonik asit anhidraz aktivitesi üzerine de etkisi olduğu gözlemlenmiştir. Topirametin belirgin sedatize edici ve kognitif yan etkileri olduğu için en başarılı strateji; ilacı yavaş olarak başlayıp (başlangıçta 15-25mg/hafta) 75–200 mg/gün olan tedavi dozuna çıkarmaktır. Diğer yan etkiler ise pareteziler, kilo kaybı, böbrek taşı riskindeki hafif artış, hafıza, konsantrasyon ve dilsel fonksiyonlarda problemler olarak bilinmektedir. Randomize, çift kör, çok merkezli bir çalışmada 575 hasta üzerinde topirametin 100 ve 200 mg/gün dozu ile plasebo ve 160 mg/gün dozundaki propranolol tedavisinin migren profilaksisindeki etkinliği karşılaştırılmış ve çalışmanın sonucunda 100 mg/gün dozundaki topirametin aylık atak sıklığını azaltmada plasebodan daha etkili olduğu, 160 mg/gün dozundaki propranolol ile benzer etkiye ve ilaca bağlı yan etkiye sahip olduğu gösterilmiştir (28).

Karbamazepinin migren profilaksisindeki etkinliği ile ilgili yeterli bilgi olmamakla birlikte 600–1200 mg/gün dozundaki karbamazepinin beraberinde hızlı döngülü mani veya hipomanisi

olan migrenli hastalarda kullanılabileceği vurgulanmaktadır (29).

Lamotrijin, voltaja duyarlı sodyum kanallarını inhibe ederek nöronal glutamat salınımı inhibe eden anti epileptiktir. Bugüne kadar yapılan birkaç çalışmada özellikle auralı migreni olan hastalarda ortalama 55 mg/gün dozunda baş ağrısı sıklığı ve aura süresini azalttığı gösterilmiş olsa da migren profilaksisindeki etkinliği ile ilgili çalışma yeterli değildir (29).

Son yıllarda az sayıda retrospektif hastanın katıldığı bazı çalışmalarda, refraktör migren baş ağrısı olan hastalarda levitirasetam ve zonisamidin de atak sayısı ve şiddetini azalttığı ortaya konulmuştur (30). Drake ve ark. (30) auralı ve aurasız 34 refraktör migreni olan hastada 400 mg/gün gibi yüksek doz zonisamid tedavisini uygulamışlar ve 3 ay sonundaki değerlendirmede; baş ağrısı şiddetinde %40, baş ağrısı süresinde %50 ve atak sıklığında %25 azalmanın olduğunu görmüşlerdir.

5. Serotonin antagonistleri: Metiserjid, vasküler baş ağrıların tamamında etkili fakat etki mekanizması tam olarak anlaşılamamış yarı sentetik ergot alkaloididir. Migren profilaksisi için geliştirilen ilk ajan olup; hem 5-HT₂ reseptör antagonisti hem de 5-HT_{1B/D} agonisti etkisine sahiptir. Retroperitoneal ve pulmoner kalp kapağı fibrozisi gibi ciddi komplikasyonlar uzun süreli profilaktik ajan olarak kullanımı önemli ölçüde kısıtlamıştır. İlacın hızlı başlangıcı; bulantı, abdominal kramplar, bacaklarda ağrı, hallusinasyonlar ve ajitasyonlara neden olabilmektedir. Siproheptadin de periferik serotonin antagonistidir. Zayıf antibradikinin aktivitesine ek olarak platelet agregasyonunu da önlemektedir.

Erişkinlerde migrenin önlenmesinde çok az rolü var iken çocuklarda daha etkili olduğu görülmüştür. Rao ve ark. (31) 4mg/gün siproheptadinin 80 mg/gün propranolol kadar migren baş ağrılarını engellemede etkili olduğunu rapor etmişlerdir.

Pizotifen, siproheptadine benzer yapıda olan 5-HT₂ reseptör antagonistedir. Daha önceki yıllarda yapılan plasebo kontrollü çalışmalarda etkinliği gösterilmiş olsa da bugün için migren profilaksisinde pek tercih edilmemektedir.

6. Diğer profilaktik ajanlar: Klonidin; sigara, alkol ve opioid kullanımını bırakma tedavisinde kullanılan ve klinik etkinliği olan, lokus seruleusdaki noradrenajik nöronlardaki ateşlemeyi inhibe ederek etki gösteren imidazolindir. Birkaç klinik çalışmada migren profilaksisinde de etkili olduğu gösterilmiş olsa

da baş ağrısını azaltması ile ilgili veriler bugün için yeterli değildir (32).

Randomize, çift kör, plasebo kontrollü Tronvik ve ark. (32) yaptığı çalışmada anjiotensin II reseptör blokleri olan kandesartanın 16 mg/gün dozunda 12 haftalık takipte kolay tolere edilebildiği ve plaseboya göre migren profilaksisinde anlamlı derecede daha etkili olduğu gösterilmiştir.

Astım tedavisinde kullanılan, sisteinlökotrien reseptör antagonisti olan montelukastın migren baş ağrılarını azaltması ile ilgili yapılan çok merkezli çalışmalarda 20 mg/gün dozundaki montelukastın aylık atak sayısını azaltmada etkili olmadığı ortaya konulmuştur (33).

1930'lu yıllardan beri başta küme tipi baş ağrısı olmak üzere pek çok baş ağrısı tipinde histaminin kullanıldığı ve etkili olduğu bilinmektedir. Millan-Guerrero ve ark. (34) yaptıkları çalışmada haftada 2 kez 1 mg histamin infüzyonunun 4–8 haftalık takipte plaseboya göre baş ağrısı sıklığını azaltmada daha etkili olduğu gösterilmiştir. Bu sonuç, histaminin baş ağrısını azaltmadaki olası rolünü ortaya koymasına rağmen hasta sayısının az olması nedeni ile gelecekte daha fazla hasta üzerinde yapılacak benzer çalışmaların daha yol gösterici olacağı düşünülmektedir.

Oral olarak günde 400 mg verilen riboflavinin göreceli olarak az sayıda hastanın katıldığı prospektif, randomize, kontrollü bir çalışmada migren profilaksisinde etkili olduğu gösterilmiştir. Bu ajanla ilgili olarak çok az sayıda yan etkiden bahsedilmiş olup en sık görülen yan etkiler diare ve poliüridir (35).

Rozen ve ark. (36) yaptıkları çalışmada 150 mg/gün dozundaki koenzim Q10 kullanan migren hastaların %61.3'te baş ağrısı sıklığında %50'den daha fazla azalmanın olduğu gösterilmiştir. Bu sonuç, migren profilaksisinde koenzim Q10'nda etkili bir tedavi seçeneği olabileceğini orta koymaktadır.

Son birkaç yılda magnezyumun, migrende özellikle menstruel migrenin tedavisinde kullanılması önem kazanmıştır. Spektroskopik çalışmalar, migrenlilerin serebral korteksinde intrasellüler magnezyum düzeylerinin düşük olduğunu göstermiştir (37).

Düşük intrasellüler magnezyum düzeyleri ise migren atağının başlatılmasındaki santral süreçler olan nöronal hipereksitabilite ve spontan depolarizasyona neden olmaktadır. Peikert ve ark. (37) 600 mg/gün (24 mmol) oral magnezyum tedavisi alan hastalar ile plaseboyu karşılaştırmışlar ve 12 hafta sonraki değerlendirmede baş ağrısı sıklığında ki azalmanın magnezyum grubunda %41.6, plasebo grubunda %15.8 olduğunu görmüşlerdir.

Migren tedavisinde botulinum toksin A enjeksiyonunun etkinliği, giderek artan küçük serilerdeki kanıtlar ve bir kontrollü çalışma ile desteklenmektedir. Tedavi etkisini, nosiseptif terminallerden proinflatuvar ve vasodilatör nöropeptitlerin salınımını azaltarak göstermektedir.

Botulinum toksini, glutamatın nosiseptif terminallerden salınımını bloke ederek, periferik ve santral trigeminal duyarlılaşma gelişimini azaltır veya inhibe eder. Alın kaslarına olduğu gibi temporalis, splenius capitis ve trapez kaslarına 100 ünite kadar toksin enjekte edilmektedir. Etki oluştuğunda, genellikle 7–10 gün içinde belirir ve üç aya kadar devam eder (38).

Sonuç

Migren, ciddi özür lülüğe neden olan primer baş ağrısı bozukluğudur. Çeşitli etkili tedavilere rağmen özellikle akut atak tedavisinde ciddi boşluklar mevcuttur. Bu nedenle daha etkili ve daha tolere edilebilir engelleyici yaklaşımlara ihtiyaç vardır. Etkili tedavilerden önce hastalığın patogenetik mekanizmaları ile ilgili daha iyi bilgilerin ortaya konulması zorunludur. Gelecekteki yeni semptomatik tedaviler hastalar için yeni ümitlere ve hastalığın azaltmaya katkıda bulunacaktır.

In Migraine Headache: What Should We Do?

Abstract

Migraine is a primary headache disorder that affects 10% of the population including mostly young and middle-aged individuals and reduces quality of life and labor force. Although many treatment options are put forward, treatment of many patients still is not satisfactory. Better understanding of the disease pathogenesis will cause more effective treatment in the future. These new treatment approaches not only trigger new hopes for patients but also reduce serious socio-economic effects that are induced by this disease.

Key words: Migraine, pharmacology, treatment.

Kaynaklar

1. Goadsby PJ. Current concepts of the pathophysiology of migraine. *Neurol Clin* 1997; 15(1):27-42.
2. Saper JR. Diagnosis and symptomatic treatment of migraine. *Headache* 1997; 37(1):1-14.
3. Dowson AJ. Sorularınıza Yanıtlar Migren ve Diğer Baş Ağrıları. 1. Baskı, 2003; 3-204.

4. Vural O. Baş Ağrıları Özel Sayısı. Türkiye Klinikleri Nöroloji 2003; 85-126.
5. Siva A. Baş, Boyun, Bel Ağrıları Sempozyum Dizisi No: 30. 2002; 9-14.
6. Rotrock DA, King W, Rotrock J. An analysis of migraine triggers in a clinical-based population. Headache 2010; 50(8):1366-1370.
7. Bradley W, Daroff R, Fenichel G, Jankovic J. Neurology in Clinical Practice. İstanbul: Veri Medikal Yayıncılık 2008; 2033-2038.
8. Mathew NT. Akut Migren Ataklarının Tedavisi Baş Ağrısı El kitabı. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins 2005; 60-87.
9. Fuller GN, Guilloff RJ. Propranolol in acute migraine: a controlled study. Cephalalgia 1990; 10(5):229-233.
10. Leniger T, Pageler L, Stude P, Diener HC, Limmroth V. Comparison of intravenous valproate with intravenous lysine-acetylsalicylic acid in acute migraine attacks. Headache 2005; 45(1):42-46.
11. Rosen N, Silberstein S, Abbas MA. Effect of lidocaine infusion in the treatment of refractory chronic daily headache-a retrospective study. Neurology 2006; 66:224.
12. Silberstein SD. Appropriate use of abortive medication in the headache treatment. Pain Mgt 1991; 4:22-28.
13. Sun-Edelstein C, Mauskop A. Role of magnesium in the pathogenesis and treatment. Expert Rev Neurother 2009; 9(3):369-379.
14. Bigal ME, Bordini CA, Tepper SJ, Speciali JG. Intravenous magnesium sulphate in the acute treatment of migraine without aura and migraine with aura. A randomized, double-blind, placebo-controlled study. Cephalalgia 2002; 22(5):345-353.
15. Krusz JC, Belanger J. Propofol-a highly effective treatment for acute headaches. Cephalalgia 1999; 19:358.
16. Diamond S, Phillips SB, Bernstein JE. Intranasal Civamide for acute treatment of migraine headache. Headache 1999; 39:350-359.
17. Goldstein DJ, Offen WW, Klein EG, Phebus LA. Lanepitant, an NK-1 antagonist, in migraine prophylaxis. Cephalalgia 1999; 19:377.
18. Brändli P, Löffler BM, Brey V, Osterwalder R, Maire JP, Clozel M. Role of endothelin in mediating neurogenic plasma extravasation in rat dura mater. Pain 1996; 64(2):315-322.
19. Diener HC, Matias-Guiu J, Hartung E, Pfaffenrath V, Ludin HP, Nappi G, et al. Efficacy and tolerability in migraine prophylaxis of flunarizine in reduced doses: a comparison with propranolol 160 mg daily. Cephalalgia 2002; 22(3):209-221.
20. Ramadan NM, Silberstein SD, Freitag FG. Evidence-based guidelines for migraine headache in the primary care setting: pharmacological management for prevention of migraine. Neurology 2000. Available: <http://www.neurology.org>.
21. Hershey AD, Powers SW, Vockell AL, LeCates S, Kabbouche M. Effectiveness of topiramate in the prevention of childhood headaches. Headache 2002; 42(8):810-818.
22. Barnhart ER. Physicians Desk Reference. Medical Economics Inc 1999.
23. d'Amato CC, Pizza V, Marmolo T, Giordano E, Alfano V, Nasta A. Fluoxetine for migraine prophylaxis: a double-blind trial. Headache 1999; 39(10):716-719.
24. Saper JR. Chronic headache syndromes. Neurol Clin 1989; 7(2):387-412.
25. 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. Clin Neurol Neurosurg 2004; 107(1):44-48.
26. Gawel MJ, Kreeft J, Nelson RF, Simard D, Arnott WS. Comparison of the efficacy and safety of flunarizine to propranolol in the prophylaxis of migraine. Can J Neurol Sci 1992; 19(3):340-345.
27. Kaniecki RG. A comparison of divalproex with propranolol and placebo for the prophylaxis of migraine without aura. Arch Neurol 1997; 54(9):1141-1145.
28. Diener HC, Tfelt-Hansen P, Dahlöf C, Láinez MJ, Sandrini G, Wang SJ, et al. Topiramate in migraine prophylaxis results from a placebo-controlled trial with propranolol as an active control. J Neurol 2004; 251(8):943-950.
29. Chen WT, Fuh JL, Lu SR, Wang SJ. Persistent migrainous visual phenomena might be responsive to lamotrigine. Headache 2001; 41(8):823-825.
30. Drake ME, Greathouse NI, Armentrigh AD, Renner JB. Zonisamide in the prophylaxis of migraine headache. Cephalalgia 2001; 21:374.
31. Rao BS, Das DG, Taraknath VR, Sarma Y. A double blind controlled study of propranolol and cyproheptadine in migraine prophylaxis. Neurol India 2000; 48(3):223-226.
32. Tronvik E, Stovner LJ, Helde G, Sand T, Bovim G. Prophylactic treatment of migraine with an angiotensin II receptor blocker: a randomized controlled trial. JAMA 2003; 289(1):65-69.
33. Brandes JL, Visser WH, Farmer MV, Schuhl AL, Malbecq W, Vrijens F, et al. Montelukast for migraine prophylaxis: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. On behalf of the protocol 125study group. Headache 2004; 44(6):581-586.
34. Millán-Guerrero RO, Pineda-Lucatero AG, Hernández-Benjamin T, Tene CE, Pacheco MF. N-alpha- methylhistamine safety and efficacy

- in migraine prophylaxis: phase I and phase II studies. *Headache* 2003; 43(4):389-394.
35. Schoenen J, Jacquy J, Lenaerts M. Effectiveness of high-dose riboflavin in migraine prophylaxis. A randomized controlled trial. *Neurology* 1998; 50(2):466-470.
36. Rozen TD, Oshinsky ML, Gebeline CA, Bradley KC, Young WB, Shechter AL, et al. Open label trial of coenzyme Q10 as migraine preventive. *Cephalalgia* 2002; 22(2):137-141.
37. Peikert A, Wilimzig C, Kohne-Volland R. Prophylaxis of migraine with oral magnesium: results from a prospective, multicenter, placebo-controlled and double-blind randomized study. *Cephalalgia* 1996; 16(4):257-263.
38. Elkind AH, O'Carroll P, Blumenfeld A, DeGryse R, Dimitrova R; BoNTA-024-026-036 Study Group. A series of three sequential, randomized, controlled studies of repeated treatments with botulinum toxin type A for migraine prophylaxis. *J Pain* 2006; 7(10):688-696.