

## MİGRENİN GÜNCEL TEDAVİSİ

Nerses BEBEK, Mustafa ERTAŞ\*

Baş ağrısı, nöroloji polikliniklerine en sık başvuru nedenlerindedir. Bu denli yaygın olması, çoğu kez "normal" olarak karşılanmasına da yol açabilmektedir. Oysa özellikle aylar ya da yıllardır süren "kronik" baş ağrıları veya "yineleyici" baş ağrısı atakları çoğu kez başlıbaşına birer hastalıktır. Birçok neden başağrısı semptomuna yol açabilmektedir. Bu nedenle tanı koyarken titiz davranılmalı, tedaviden beklenen yanıt alınmadığında mutlaka tanı tekrar gözden geçirilmelidir. Migrenli bir hastada da bir gün sekonder bir baş ağrısı gelişebileceği veya başka primer bir baş ağrısının eklenebileceği (gerilim tipi baş ağrısı ve migren birlikteliği gibi) dikkate alınmalıdır (1). Migren, ülkemizde 15-55 yaş arası popülasyonda yapılan bir tarama sonuçlarına göre, her 5 kadın, her 10 erkekten birinde bulunan bir hastalıktır. Her ne kadar, çoklukla stres zemininde gelişen "gerilim tipi baş ağrısı", ülkemizde kadın erkek farkı gözetmeksizin üç kişiden birinde bulunmaktaysa da, migrene göre daha az yıpratıcı baş ağrısı yaptığından, baş ağrıları içinde migren her zaman en çok doktora başvuru nedeni olmaktadır. Yine de migrenlilerin yarısından çoğunun baş ağrısı için bir kez bile doktora gitmediği bilinmektedir. Her ne kadar tipik bir migren ağrısını "yarım baş ağrısı şeklinde", "zonklayıcı", "bulantılı", "hareketle artan", "ışıkta ve sesten rahatsızlığın eşlik ettiği", "4 saatten daha uzun ve bazen 3 güne kadar süren", "şiddetli" baş ağrısı olarak bilsek de, bazı hastalarda tüm başta ağrıya neden olan, kimisinde ışıkta ve sesten rahatsızlığa neden olmayan, kimisinde bulantısız olan migren ağrılarına sahip kişilerin de olduğunu unutmamak gerekir (2). Poliklinikte baş ağrısı tanısı koyarken yapılmaması gereken şey sadece "kriterler" ile tanı koymaktır.

### DOĞRU TEDAVİNİN ÖNEMİ:

Migren tedavisinde atakların tedavisi kadar önleyici (profilaktik) tedavide de önemli gelişmeler yaşanmaktadır. Ayda ortalama 4 kezden daha seyrek migren atakları çeken hastalarda yalnızca ataklarda ilaç kullanılması uygun olabilirken ayda 4 ve daha sık atakları olan hastaların atak tedavisi yanısıra önleyici tedaviye de gereksinimleri vardır (3). Atak sayısı ayda 10 veya daha sık olduğunda ise her atakta atak tedavisi uygulamak yerine önleyici tedavi ile atakların daha seyrekleşmesini sağlayıp daha sonra atak tedavisini de eklemek akılcı görünmektedir. Migrenlilerde gelişigüzel ağrı kesici kullanımı, ilaç bağımlılığı ve sonucunda daha sık baş ağrısı gelişmesine yol açabilmektedir. Toplumda bir aydan daha uzun süreyle

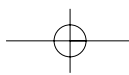
her gün veya gün aşırı başı ağrıyan kişilerin oranı %5 iken bunların %80'inde bu kadar sık baş ağrısı için tek neden ağrı kesicilerin veya migren atak ilaçlarının aşırı kullanımınıdır. Sık gelen ataklarda her atakta akut tedavi, ilaç aşırı kullanım baş ağrıları ile sonuçlanabilir. Migreni olanlarda 3 ay süreyle ergo, triptan, kombine analjezik, opioidlerin ayda 10 gün veya daha sık, basit analjeziklerin ise ayda 15 veya daha sık kullanıldıklarında gelişen bir başağrısı durumu olan "ilaç aşırı kullanım baş ağrısı", ülkemiz ve Avrupa ülkeleri için %2 gibi bir sıklığa sahip olup, her gün veya gün aşırı baş ağrısı ile karakterizedir. Bu tür baş ağrıları migren tipi baş ağrısı olabileceği gibi bütün başa yayılan, migrenden farklı bir baş ağrısı şeklinde de ortaya çıkabilir (transforme migren). Bunu önlemenin yolu, tedaviyi hastaya göre şekillendirmekten geçer. Ayda bir kaç kez gelen hafif veya orta şiddette migren atakları örneğin 1000 mg asetil salisilik asitle başarılı bir şekilde tedavi edilebilirken, şiddetli olan ve ciddi yetersizliklere neden olan ataklar için bazen triptan grubu ilaçlar tek çare olabilmektedir (4). Ya da, haftada birkaç migren atağı gibi sık baş ağrı ataklarında bu kez atak ilaçlarına ağırlık vermeyip bunun yerine önleyici tedavi (profilaksi) ön plana çıkmaktadır.

### MİGRENDE AKUT ATAK TEDAVİSİ:

Migrenin akut tedavisi, profilaksi uygulanıyor olsun veya olmasın her atak için geçerlidir. Akut atak tedavisine atağın özelliğine göre ağrının başlangıcından itibaren başlanabileceği gibi, prodrom belirtileri olan hastalarda (migrenli hastaların bazılarında baş ağrısından önceki saatlerde esneme, tatlı yeme isteği veya gerginlik hissi gibi belirtilerin bulunabildiği dönem) baş ağrısından önce prodrom döneminde de başlanabilir veya migren hastalarının %5-10'unda bulunan aura döneminde de (baş ağrısından hemen önce ve en çok 1 saat süren nörolojik belirtilerin olduğu dönem, örneğin bir yanı görememe, ışıklar ve çizgiler görme gibi) başlanabilir. Prodrom döneminde kullanılacak ilaç grubu antiemetikler olurken (metoklopramid veya domperidon, gelmekte olan migren atağını önleyebilir), aura döneminde alınacak atak ilacı ise nonsteroid antienflamatuar (NSAİ) ilaçlar olacaktır, triptanların aura döneminde kullanıldıklarında ardından gelecek baş ağrısı dönemini önleyici veya kısaltıcı etkileri yoktur (5).

Akut tedavide kullanılan ilaçlar genel olarak 3 grupta toplanabilir: Basit analjezikler; Nonsteroid antienflamatuarlar (NSAİ); Migren spesifik abortif ilaçlar (ergotamin,

\* İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı



triptanlar). Hastanın migren atak özellikleri, hastanın kişisel özellikleri ve beklentileri, kişiselleştirilmiş bir akut tedavide göz önünde bulundurulmalıdır. Örneğin, hastanın hastalığının farkındalığı, gerek tedaviye sadakatini arttıracak, gerekse ataklarına göre kendisinin karar verici olabileceği akut tedavi seçeneklerini oluşturmada kolaylık sağlayacaktır. Keza, akut tedavide hızlı bir iyilik beklentisi yüksek bir hasta ile acelesi olmayan bir hastaya sunulacak seçimler farklı olabilir. Uyumakla ağrısı geçebilen, bir işte çalışmayan bir migren hastasına nonspesifik abortif ilaçlar (NSAİ ilaçlar gibi) öncelikle önerilebilir (6).

#### **Akut tedavi için ilaç seçiminde belirleyici olan başlıca noktalar:**

**Atak sıklığı ve şiddeti:** Sık gelen ataklar (haftada 2 veya daha fazla atak sayısı), sadece profilaksi gereğini duyurmakla kalmazlar, akut tedavi için de belirleyicidir. Sık gelen ataklarda, akut tedavi ilaçları da sık kullanılacağından, ilaç kötü kullanımı potansiyeli daha düşük ilaçlar daha tercih edilen ilaçlar olacaktır. İlaç kötü kullanımı potansiyeli en düşük olan ilaçlar basit analjezikler (kombine olmayanlar) iken onları NSAİ ilaçlar izler (2,3). Kötü kullanım için en potent ilaçlar ise ergo preparatları ve triptanlardır. Basit analjeziklere ve NSAİ ilaçlara yanıtın yeterli olmadığı şiddetli ataklar için triptanlar gibi potent ilaçlar kullanmak, atak başına alınan ilaç sayısını azaltacağı için bu kez spesifik ilaç kullanmak tercih edilebilir.

**Hastanın kayıpları:** Atak nedeniyle fonksiyon kayıpları da tedaviyi belirler. Atakları şiddetli bile olsa, çalışan bir hasta ile çalışmayan hastanın kayıpları farklı olacaktır. Kaybın fazla olduğu durumlarda (örneğin öğretmen, hekim, hakim, iş adamı gibi, ağrı nedeniyle kendisinin kaybının ve dolaylı olarak toplumsal maliyetin yüksek olduğu durumlarda) daha potent ilaçlara baş vurulurken kayıpların daha az olduğu durumlarda daha az potent ilaçlar başlangıç için tercih edilebilir.

**Eşlik eden semptomlar:** Migren atağı sırasında sıklıkla bulantı ve bazen kusma ortaya çıkar. Bazı migrenlilerde bulantı ve/veya kusma atağın başlangıcından itibaren vardır. Başlangıçta kusmanın olduğu ataklar için oral preparatlardan kaçınılmalı, intranasal, rektal, parenteral (intravenöz, subkutan enjeksiyonlar) yollar kullanılmalıdır.

**İlaç öyküsü, yanıtı, toleransı:** Migrenli hastanın önceden kullandığı atak ilaçları ile ilgili ayrıntılı öykü, bundan sonra planlanacak tedavi için de belirleyicidir. Kullanmış olduğu ilaç grubu, ona ağrısının yanıtı ve bu grubu tolere edip edemediği bilgileri, tedavisi planlanırken göz önünde bulundurulmalıdır.

**Birlikteki durumlar:** Migrenli hastanın migren dışındaki durumları, kullanılacak akut tedavi seçeneklerinde dikkate alınmalıdır. Örneğin, kalp hastalığı olan veya kontrolsüz hipertansiyonu olan kişide ergotamin veya triptan sakıncalıdır. Mide veya duodenal ülseri olan migrenli

NSAİ ilaçları tercih etmemelidir. Gebelik sırasında baş ağrısı olduğunda eğer etkiliyse parasetamol tercih edilmelidir.

**Akut tedavide amaçlar:** Akut tedavide amaçlanan iyiliği her yönüyle sağlayan ilaç henüz yoktur. Varolan ilaçlar ise kimi ilaçlar bazı yönlerden kimisi ise diğer yönlerden birbirine üstünlük taşırlar. Bununla birlikte, akut tedavide hasta özelinde hangi amacın öncelikli olduğu, ilaç seçimini etkiler (1,5).

#### **Bu amaçlar:**

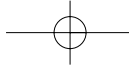
**Hızlı etkinlik:** Kullanılan ilaç hangi gruptan olursa olsun, migrenin doğasından ötürü, atak ne kadar erken (örneğin, ilk bir saat içinde) iyileştirilmeye çalışılırsa başarı şansı o denli yüksek olur.

**Tutarlı etkinlik:** Migren hastasının migren atağında iyi gelen bir ilacın her atakta benzer iyiliği göstermesi olarak tanımlanabilecek etkinlik tutarlılığı ile ilgili çalışmalar fazla değildir. Triptanlarla yüksek tutarlılık bildirilmiştir. NSAİ ilaçlarla da hafif ve orta şiddette ağrılarda tutarlılık, şiddetli ataklara göre daha yüksektir. Hastanın izlemi sırasında tutarlı etkinliğin hangi grupla veya ilaçla sağlandığı bilgisinden, sonraki tedavi planında yararlanılabilir.

**Uzun süreli iyilik:** Migren atağının kendiliğinden sonlanması halinde, ilaç aşırı kullanımı gibi komplike durumlar dışında, 24 saat içinde yinelemesi alışılmış değildir. Akut tedavi ilaçlarının etkinliğini ölçmede uygulanan bir ölçek olarak uzun süreli iyilik, ilaç alımından sonra 2-4 saat içinde iyilik oluştuğunda bu iyiliğin yeniden artış veya yeni bir atak olmaksızın en az 24 saat (veya günümüzde daha çok önerilen bir süre olarak 48 saat) sürmesidir. Yarı ömrü uzun ilaçlar (basit veya kombine analjezikler, NSAİ ilaçlar gibi) ile bu amaca ulaşılmaktadır. Triptanların ise yarı ömürleri kendi aralarında farklar gösterir. Naratriptan ve frovatriptan uzun yarı ömürlü triptanlardır. Frovatriptan, 1 günden daha uzun yarı ömürle en uzun yarı ömürlü triptan olup yeni çalışmalar, frovatriptanla 24 saat içinde ağrı tekrarlamasının en az olduğunu göstermiştir. Kısa yarı ömürlü triptanlarla ise, 24 saat içinde ağrının yineleme riski, diğer gruplara göre yüksektir (iyileşen atakların %20-30'unda yineleme).

**Hastayı yeniden fonksiyonel kılma:** Hastanın migren atağı nedeniyle eğer varsa fonksiyon kaybını giderme, hastanın fonksiyonlarına göre edinilecek bir amaçtır. Fonksiyon kaybı nedeniyle kişisel ve toplumsal maliyeti yüksek olan kişilerde veya migrene bağlı olarak ağır fonksiyon kaybı olanlarda akut tedavi olarak, en hızlı etki gösteren etkin bir ilaç grubunu seçmek mantıklıdır.

**Tekrar ilaç alımını en aza indirme:** Her bir atak için alınan ilaç sayısı arttıkça ilaç kötüye kullanım riski ve ilaç yan etki riski artacaktır. Bu amaca yönelik yaklaşımlar şunlar olabilir: akut tedavi ilacının etkinliğini arttırmak için önce



## 060 | MİGREN'İN GÜNCEL TEDAVİSİ

antiemetik alınması; atağın mümkün olan en erken döneminde atağı dindirici ilaç kullanılması; veya potent bir abortif (dindirici) ilaç kullanılması.

**Kendi başına tedaviye yönelme:** Hastanın, migren atağının dindirilmesi için hastaneye veya bir sağlık kurumuna başvurmasına gerek duyurmamak için, hastanın ağrısı ne kadar şiddetli olursa olsun kendisinin planlayıp kullanabileceği bir tedavi şeklini hasta ile birlikte belirlemek gerekir.

**Maliyetleri hesaplamak:** Migrende maliyet çok yönlü bir konudur. Maliyetin tek maddesi ilacın maliyeti değildir. Maliyet için hesaba katılması gerekenler: a) hastanın kayıpları nedeniyle kendisinin uğradığı zarar (kişisel maliyet), örneğin, migren atağı nedeniyle işe gidemeyen bir ücretlinin ücretinin kesilmesi; b) hastanın kayıpları nedeniyle onunla ilintili başkalarının uğradığı zararlar (toplumsal maliyet), örneğin, bir hekimin iş günü kaybı nedeniyle muayene olamayan hastalar veya öğretmenin kaybı nedeniyle ders göremeyen öğrenciler gibi; c) atak için kullanılan ilaçların maliyeti. Kişisel ya da toplumsal kayıpları az olan bir migrenlide maliyet doğrudan doğruya ilaç maliyetidir ve eğer yanıtızlık bilgisi yoksa, düşük maliyetli ilaçlar (örneğin asetilsalisilik asit gibi) ilk seçenek olarak yeğlenebilir. Kayıpların kişisel maliyet ve hatta toplumsal maliyeti arttıkça, ilacın maliyeti önemini yitirir ve bu kez diğer amaçlar ön plana çıkarılarak ilaç seçimi yapılabilir (7).

**Az ya da hiç yan etki:** Basit analjezik ilaçlar yan etki önünden en masum, fakat etkinlik olarak da en düşük etkinlikte ilaçlardır. Yine de, hafif şiddette migren atakları için seçilebilirler. NSAİ ilaçlar daha etkin olmakla birlikte gastrointestinal yan etki riskleri yüksektirler, riskli hastalarda kullanımları tercih edilmemelidir. Ergotaminin kronik kullanımda yan etkileri yaşamı tehdit edicidir. Triptanların komplike migrenliler, koroner arter hastalıklıları ve kontrolsüz hipertansiyonlular dışında kullanımının kısıtlandığı hasta grubu olmamakla birlikte, kısa yarı ömürlü triptan kullanan olguların %20-25'inde görülen yan etkiler (göğüste sıkışma hissi, sersemlik hissi, bulantı, fenalık hissi gibi) bazen hasta tarafından tolere edilemez bulunabilir. Uzun ömürlü triptan kullanımıyla yan etki en aza iner.

Baş ağrısını derecelendirme ve etkinlik değerlendirme: Uluslararası kabul gören bir baş ağrısı derecelendirmesi 0-3 puanlık ölçektir. Buna göre:

- 0 = Baş ağrısı yok;
- 1 = Aktiviteyi kısıtlamayan baş ağrısı
- 2 = Aktiviteyi kısıtlayan fakat tümünden engellemeyen baş ağrısı
- 3 = Aktiviteyi tümüyle engelleyen baş ağrısı

Bu değerlendirme, akut tedavinin etkisini değerlendirmede de kullanılır. İlaç çalışmalarında değerlendirmeye alınan 2 ve 3 puanlı ağrının ilacın alımından 2 saat içinde 0 veya 1 puana inmesi, "ilaca olumlu yanıt" olarak kabul edilirken

2 saat içinde 0 puana inmesi ise "tam iyilik" olarak adlandırılır.

**Akut tedavide kullanılan ilaçlar:** Migren atağını dindirmek için kullanılan ilaçlar "spesifik ilaçlar" (triptanlar, ergot alkaloidleri) ve "nonspesifik ilaçlar" (antiemetikler, NSAİ ilaçlar, basit ve kombine analjezikler, opioidler) olarak gruplanabilir (5,6).

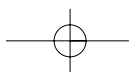
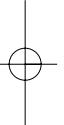
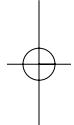
Antiemetikler içinde migren hastalarında özellikle kullanılanlar "metoklopramid" (Metpamid) veya "domperidon" (Motilium) olup bu ilaçlar atakta bulantı kesici özelliklerinden çok, hemen sonrasında alınacak antienflamatuvar ilaçların emilimlerini arttırıcı etkileri nedeniyle kullanılırlar. Tüm oral preparatların, gastrointestinal yoldan emilimi için zamana ihtiyacı vardır. Emilimi iyileştiren bir uygulama, atak dindirici ilaçtan 15-20 dakika önce antiemetik alımıdır (metoklopramid 10 mg, domperidon 10 mg gibi). Triptanların emilim oranları (biyoyararlanımları) diğer grup ilaçlara göre çok daha yüksek olduğundan, antiemetik alınmadığında bile yeterince emileceklerinden, doğrudan kullanılabilirler. Bulantının önce başladığı ataklarda veya atağa bulantı/kusma eşlik ediyorsa, atak başlangıcında antiemetik kullanılmalıdır.

**Basit Analjezikler:** Parasetamol veya metamizol gibi, antienflamatuvar olmayan basit analjeziklerin bulantısız hafif migren ataklarında etkilidirler. Bu nedenle, akut tedavide ilk sıra seçilecek ilaçlar değildirler. Akut tedavide kullanım yerleri, gebelikte parasetamolün güvenli kullanıma izin vermesi, veya gastrointestinal sorunlar nedeniyle NSAİ ilaç kullanılmaması gibi özel durumlarla sınırlıdır. Basit analjezikler, kullanılacaklarsa, parasetamol ve metamizol için 1000 mg veya üzeri dozların bir defada ve gerekirse 2 saat sonra yinelenerek kullanılması önerilir.

**Kombine analjezikler:** Ülkemizde en yaygın olarak bulunan kombinasyonlar "parasetamol + kafein" olup bunu "parasetamol + propifenazon + kafein", "parasetamol + kodein + kafein", "propifenazon + kafein", "metamizol + kafein", "asetilsalisilik asit + parasetamol + kafein" kombinasyonları izler. Kombine analjezikler, migren atağının dindirilmesinde basit analjeziklere göre daha etkili olmalarına karşın sık kullanıldıklarında (sık gelen ataklarda olduğu gibi), bağımlılık riskleri yüksektir ve ilaç kötüye kullanımında basit analjeziklere göre sorumlulukları çok daha yüksektir.

**Nonsteroid antienflamatuvar (NSAİ) ilaçlar:** NSAİ ilaçlar, akut tedavide özellikle "hafif ve orta şiddette" migren ataklarında etkinlikleri kanıtlanmıştır. "Şiddetli" ataklarda ise etkinlikleri zayıftır ve triptan grubu ilaçlar öne çıkarlar. Akut tedavide en çok kullanılan ilaçlar bu gruptandır. Asetilsalisilik asitin de dahil olduğu bu grup ilaçlar için genel doğrular şunlardır:

a) migren atağının ancak erken evresinde alındıklarında etkindirler;



b)auralı migrende veya prodrom bulguları belirgin olduğunda baş ağrı fazından önce alındıklarında etkinlikleri yüksektir ve bu özellikleri, baş ağrı fazından önce alındıklarında etkileri yok ya da düşük olan triptanlara üstünlüklerini oluşturur;

c)mideden emilim ve kana geçen etkin madde oranları düşük olduğundan, başlangıçta yüksek doz verilmesi (Pratik bir bilgi olarak pazardaki en yüksek dozun iki katı; Örneğin 1000 mg asetil salisilik asit, 200 mg flurbiprofen, 1000 mg naproksen, 800 mg etodolak, 100 mg ketoprofen, 50 mg deksketoprofen gibi) ve 15-20 dakika öncesinde alınan bir antiemetikten sonra verilmesi etkinliklerini belirgin arttırabilir.

d)az ya da çok gastrointestinal yan etkilere sahiptirler, bu nedenle mide veya duodenal ülserli veya kanama geçirmiş hastalarda kullanımları sakıncalıdır.

**Ergot alkaloidleri:** Ülkemizde ergotamin oral preparatlarının tümü kafein kombinasyonlu ilaçlardır. Ergotamin migren için spesifik ilaç olmakla birlikte özellikle tedavi için agonist etkinin gerektiği 5-HT<sub>1</sub> reseptörü için selektif değildir, hem 5-HT<sub>1</sub> hem de 5-HT<sub>2</sub> reseptörüyle etkileşime girer ve bu da yan etkileri için nedeni oluşturur. Gerek periferik damar daraltıcı etkisi, gerek kolayca kötüye kullanımın gelişebilmesi, özellikle sık ataklarda kullanımını sakıncalı hale getirir. Ergotamin preparatlarının ağrı kesici aşırı kullanımına bağlı baş ağrılarında en sık neden olduğu düşünüldüğünde ve ergotizme yol açmaları nedeniyle bu grup ilaçlardan olabildikçe kaçınılması yerinde olur. Triptan grubu ilaçların da sık kullanıldıklarında benzer bağımlılığa yol açabilmeleri akılda tutulmalıdır fakat ergo grubuna göre güvenlikleri daha yüksektir ve triptan bağımlılığında triptan kesimi ardından çıkan yoksunluk belirtileri, ergolara göre çok daha kısa süre içinde kaybolur.

**Triptanlar:** Migren spesifik ilaçların en son keşfedilen molekül grubu olan triptanlar 5-HT<sub>1</sub> reseptörüne selektif agonistik etkiye sahip olduklarından ergotaminin periferik damar daraltıcı yan etkisinden arınmışlardır. Aynı zamanda, çok düşük emilim oranlarına sahip ergotamine kıyasla çok yüksek emilim oranlarına sahiptirler (8). Bu da, etkin dozların rahatça uygulanabilme fırsatını doğurur. Bununla birlikte, triptanlar da sık ataklarda kolayca kötüye kullanım geliştirebileceklerinden, sık gelen ataklarda (haftada 2'yi aşan dozlarda) kullanılmamalıdır. Ülkemizde bulunan triptan grubu seçenekler sumatriptan 50 ve 100 mg tablet formu, 20 mg nazal sprey formu ve 6 mg subkutan injeksiyon formu, zolmitriptan 2.5 mg tablet, eletriptan 40 mg tablet, naratriptan 2.5 mg tablet ve frovatriptan 2.5 mg tablet olup eletriptan, zolmitriptan ve sumatriptan hızlı etkili fakat kısa yarı ömürlü triptanlara örnek olup frovatriptan ve naratriptan ise yavaş etkili fakat uzun yarı ömürlü triptanlara örnektir. Kısa ömürlü ve hızlı yarı ömre sahip triptanlar hızlı şiddetlenen migren ataklarında daha yüksek etkinliğe sahiptir. Bununla birlikte, kısa yarı ömürleri nedeniyle, uzayan migren ataklarında ağrının tekrarlaması (relaps) veya yeniden

şiddetinin artmasına bu grupta daha sık karşılaşılır. Uzun yarı ömürlü triptanlarda ise etki başlangıcı daha geç olmakla birlikte ağrının tekrarlama riski daha düşüktür. En uzun yarı ömre frovatriptan sahip olup (bir gün kadar) daha yavaş etki süresine karşılık düşük yan etki profili ve uzun süreli (bir günü aşan) yarı ömrü ile diğer triptanlardan ayrılır. Nonsteroid antiinflamatuvar ilaçların avantajı, fiyat olarak triptanlara göre çok düşük oluşlarıdır. Zayıf yönleri ise şiddetli migren ataklarında etkili olma şanslarının düşük oluşu ve yüksek gastrik yan etki riskleridir.

Triptan kullanımında akılda tutulması gereken noktalar aşağıda sıralanmıştır. Bunlar:

■ bir triptana yanıtız ataklar başka bir triptana yanıt verebilir

■ triptanlar, NSAİ ilaçlar gibi atağın yalnızca erken evresinde değil tüm evresinde etkilidirler fakat erken evrede etkinlikleri daha yüksektir

■ triptanlar, yüksek emilim oranlarına sahip olmaları nedeniyle, antiemetik ardından alınmayı gerektirmez, bununla birlikte etkisiz kaldığı durumlarda antiemetik ardından alımı denenmelidir

■ sayılan tüm triptanlar 5-HT<sub>1B</sub> ve 1D reseptör agonistleri olduklarından, tümünde "göğüste sıkışma hissi"; "sersemlik", "fenalık hissi" gibi yan etkiler, değişik oranlarda görülürler (kısa yarı ömürlülerde %20-25)

■ "naratriptan" ve "frovatriptan" dışında tümü hızlı etkinlik gösterir. Bu iki ajan, özellikle frovatriptan, düşük yan etki oranı ile, yan etkinin sorun olduğu hastalarda seçenek olarak öne çıkar

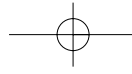
■ triptanlar akut tedavi amacıyla kullanıldıklarında ağrıda 2 saat içinde iyileşme olur fakat sonra ağrı tekrar ortaya çıkar veya artış gösterirse, başlangıçta alınan doz bir kez daha tekrarlanabilir, fakat eğer 2 saat içinde ağrı azalma veya kaybolma olmazsa o gün için tekrar triptan kullanmanın tedavide anlamı olmayacaktır.

■ triptan etkinliği genellikle 3 ayrı atakta kullanılarak test edilir. 3 ataktan 2 veya 3'ünde iyi sonuç alınırsa etkili olduğuna karar verilir. Etkisiz olduğuna karar verirse başka bir triptan denenebileceği gibi, aynı triptanın bu kez iki misli dozu (kabul edilebilir üst dozu aşmamak koşuluyla) da yine 3 kez test edilebilir.

■ tüm triptanlar, koroner iskemilerde, kontrol edilemeyen hipertansiyonlu hastalarda ve komplike migrenli olgularda (hemiplejik migren, baziler migren, oftalmoplejik migren gibi) kullanılmamalıdır.

### MİGRENDE PROFİLAKSİ:

Migrende profilaksi genel kural olarak sık migren atağı geçirenlere uygulanmakla birlikte bunun için tek belirleyici olan şey atak sayısı değildir, yani örneğin haftada 5 atak kimi durumda profilaksi gerektirebilirken kimi zaman gerektirmeyebilir. Profilaksi için, ana kullanım alanları birbirinden farklı bir çok molekül kullanılmaktadır (9,10). Bununla birlikte tümü için geçerli temel kurallar şunlardır:



## 062 | MİGREN'İN GÜNCEL TEDAVİSİ

■ Atak olan günleri bir ağrı günlüğüne veya herhangi bir takvime işaretlemek

■ İlaç kullanımına düşük doz ile başlanıp dozu giderek arttırmak

■ Etkin olup olmadığını anlamak için en az 2 ay kullanmak

■ Etkin olduğuna karar verilirse (atak sıklığı ve/veya şiddetinde %50 veya daha fazla azalma) tedaviyi en az 6 aya uzatmak

■ Tedavi sırasında aşırı miktarda akut tedavi ilaçlarından kaçınmak

■ Profilaksi ilacını belirlemede komorbid durumları dikkate almak (örneğin depresyonu olan kişiye, depresyonu arttırabilecek bir beta bloker profilaksi tek başına verilmemeli, veya depresyonu olan bir migrenliye profilaksi için tercihan bir antidepresan özelliği olan bir migren profilaksi ilacı verilmeli).

Profilaksi ihtiyacını doğuran durumlar şunlardır:

■ Atak tedavisine rağmen günlük aktiviteleri engelleyen ataklar: 2-3 gün süren ve fonksiyon kaybına (iş veya ev işlerinde yetersizlik gibi) yol açan haftada 2 veya daha fazla atak ve daha seyrek fakat ciddi fonksiyon bozukluğuna yol açan ataklar

■ Atak ilaçlarına yanıtızlık, kontrendikasyon, ciddi yan etkiler

■ Atak ilaçlarının aşırı kullanımı

■ Hemiplejik migren, kalıcı nörolojik defisit riskli ataklar gibi özel durumlar

■ Çok sık ataklar (haftada 2'den fazla)

■ Giderek sıklaşan ataklar (ilaç aşırı kullanım baş ağrısı gelişme riski taşır)

■ Hastanın profilaksi isteği (hastanın olabildiğince az atak istemesi)

Profilaksi, farmakoterapi ile sağlanabildiği gibi, ilaç dışı yöntemler de kullanılmaktadır (akupunktur, biofeedback gibi). Farmakoloji tedavide kullanılan ilaç grupları başlıca beta blokerler, antikonvülzanlar, antidepresanlar, kalsiyum kanal blokerleri ve daha seyrek kullanılan diğer grup ilaçlardır. Profilakside çok etkili bir ilaç bulunmamaktadır. Bu ilaçların etki mekanizmaları 5-HT<sub>2</sub> reseptör antagonizmi (beta blokerler), antitroboosit etkiler (asetil salisilik asit), vazodilatasyonun engellenmesi, vazokonstriksiyonun engellenmesi, serotonerjik iletimin kuvvetlendirilmesi, lökotrien antagonizması, prostaglandin ve monoamin aracılıklı etkilerdir. Migren profilaksisinde kullanılan ilaçlar, biriken çalışma bilgileri ile etkinliğe ve yan etkilere göre sınıflandırılabilir (11).

Profilaksi ilaçları seçilirken birlikteki diğer durumlar (depresyon, obezite gibi) dikkate alınmalıdır. Hipertansiyonun olduğu durumlarda öncelikli ilaç olarak beta bloker, koroner iskemisi olduğunda kalsiyum kanal blokeri, stresin yoğun olarak bulunduğu durumlarda beta bloker, depresyon eşlik ettiğinde trisiklik antidepresan veya SSRI, uykusuzluk eşlik ettiğinde trisiklik antidepresan, epilepsi ile birlikteyse valproat seçilebilir. Epilepsi ve migren birlikteliği varsa trisiklik antidepresanlar

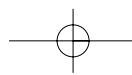
sakıncalıdır, migren ve depresyon birlikteyse beta blokerler sakıncalı, migren ve bronkial astım varsa yine beta blokerler kullanılmamalı, migren ve obezite varsa valproat ve flunarizin tercih edilmemeli, zayıf bedenlilerde beta blokerler yan etkileri nedeniyle tercih edilmemeli, dikkat gerektiren iş yapanlarda yine trisiklik antidepresanlar ve beta blokerler seçilmemelidir.

**Beta blokerler:** Profilakside en çok kullanılan ilaç grubudur. Bu grupta propranolol ilk kullanıma girmiş olanıdır. Atak sıklığını %50 veya daha fazla azalma, olguların %60-80'inde görülür. Beta blokerlerle 75'den fazla kontrollü çalışma mevcuttur. Propranolol ve timolol profilakside en etkili olanlarıdır. Ülkemizde bunlardan yalnızca propranolol bulunmakta fakat uzun etkili formu bulunmamaktadır. Metoprolol, uzun etkili formları ve migrendeki etkinliği ile, propranolole alternatif olabilir. Propranolol non selektif beta bloker olup 4-6 saat yarı ömürlüdür. Profilakside etkili dozları günlük 40-200 mg'dir. Tedaviye bölünmüş olarak günlük 40 mg ile başlanmalı ve 80 mg, veya gereğinde daha yüksek dozlara çıkılmalıdır. Metoprolol uzun etkili formu, günde tek doz olarak günlük 100 mg doğrudan veya 50 mg başlanıp arttırılarak kullanılabilir. Metoprololün etkili dozları günlük 100-200 mg'dir. Atenolol profilakside kullanılabilir diğer seçenektir. Beta blokerlerin profilaktik etkisi haftalar sonra başlar.

**Antidepresanlar:** En etkili ajan amitriptilin olup venlafaksin de etkinliği kanıtlanmış bir SNRI grubu ilaçtır. Amitriptilin en etkin dozu günlük 75 mg olmakla birlikte daha düşük dozlarda da etki görülebilir. Venlafaksin için günlük doz 75-300 mg olup 150 mg ve üstü dozlarda tedavi etkinliği daha güçlüdür. SSRI ilaçlar tek başına migren tedavisi için ilk seçenek ilaçlar değildir. Bununla birlikte, depresyonun eşlik ettiği durumlarda, yan etki istenmediğinde SSRI ilaçlar seçilebilir. SSRI grubu içinde fluoksetin ve sertraline ile yapılmış çalışmalar cesaret vericidir. Mirtazapin de tedavide bir alternatif olup günlük dozu 30 mg olarak kullanılabilir.

**Kalsiyum kanal blokerleri:** Verapamil otonomik sefalaljilerde, özellikle küme baş ağrısında ilk seçenek ilaç iken migrende etkinliği son derece düşüktür. Flunarizin ise migrende ve özellikle çocukluk migreninde etkilidir, günlük 10 mg tek doz kullanılır. Aşırı iştah açıcı yan etkisi ve depresyon oluşturabilme riski nedeniyle kullanımında dikkatli olunmalıdır.

**Antiepileptik ilaçlar:** Antiepileptik ilaçlar içinde valproat ve topiramate en etkin profilaksi ilaçlarıdır. Valproat uzun etkili formu günlük tek doz 1000 mg kullanılmalıdır. Kullanımını en çok kısıtlayan yan etkileri belirgin iştah artışı ve saç dökülmesine neden olmasıdır. Ayrıca, karaciğer hastalığı olanlarda verilmemelidir. Topiramate, migren profilaksisinde valproat kadar veya daha etkili bir diğer antikonvülzandır. Topiramate'in migren profilaksisi için önerilen günlük dozları 100-200 mg'dir. Kilo kaybına





neden olması, ayrıca el-ayaklarda uyuşmalar, kullanan hemen herkeste görülen yan etkiler olup genellikle tolere edilebilir düzeyde kalırlar. Böbrek taşı öyküsü olanlarda kullanımı, taş oluşum riskini artıracığı için önerilmemektedir. Sadece auralı migren atağı yaşayanlarda Lamotrijin günlük 50-200 mg dozlarda etkin bir seçenektir, bununla birlikte bu ilacın aurasız migren atakları üzerine etkinliği bulunmadığı bilinmelidir.

**Diğer ilaçlar:** "lisinopril" ACE inhibitörüdür, 5-40 mg günlük dozlar kullanılabilir. "Botulinum toksini" injeksiyonu ile 3-6 aya uzayan etkili profilaksi sonuçları bildirilmektedir. Simetrik olarak glabellar injeksiyon, frontal ve temporal kaslara injeksiyon, ve ayrıca posterior perikranyal ve servikal injeksiyonlar uygulanır. "Magnezyum", gebelikte kullanılabilmesi nedeniyle öne çıkar, fakat diyare ve gastrointestinal irritasyon yan etkileri, kullanımını kısıtlayabilir. Ayrıca, yapılan az sayıda çalışma da birbiriyle çelişen sonuçlar vermiştir. "riboflavin (B2 vitamini)", kullanıldığı olguların üçte birinde etkili olmakla birlikte, gebelikte kullanılabilmesi, diğer profilaksi ilaçlarının yanına eklenebilmesi, yan etkisinin olmaması nedeniyle bir seçenek olabilir, fakat günlük 400 mg olan kullanım dozunu sağlayabilecek bir preparat ülkemizde bulunmamaktadır. "Montelukast sodyum", ülkemizde de olan, bronkial astım tedavisi profilaksisi için kullanılan bir ilaç olup günlük 10-20 mg dozlarda migren profilaksisi için de önerilmektedir. Migren için kullanan olguların yarısında etkili bulunmuştur. Yan etkisinin hemen hiç olmaması ve çok iyi tolere edilebilmesi nedeniyle tercih nedeni olabilir (12).

**Akupunktur:** Pratikte çok kullanılan bir yöntem olan akupunktur ile ilk çalışmalar etkisiz bulunmuş, sonraki çalışmalar da güçlü olmayan etkinlik göstermiştir. Yakın zamanlı çok merkezli büyük bir kör çalışmada yalancı akupunktur ile akupunktur arasında hiç bir fark görülmemiştir (13).

#### KAYNAKLAR

1. Linde M. Migraine: a review and future directions for treatment. *Acta Neurol Scand.* 2006;114:71-83.
2. Goadsby PJ, Lipton RB, Ferrari MD. Migraine-current understanding and treatment. *N Engl J Med.* 2002;346:257-70.
3. Lipton RB, Diamond S, Reed M et al. Migraine diagnosis and treatment: results from the American Migraine Study II. *Headache.* 2001;41:638-45.
4. Lange R, Schwarz JA, Hohn M. Acetylsalicylic acid vescent 1000 mg (AspirinH) in acute migraine attacks; a multicentre, randomized, double-blind, single-dose, placebo-controlled parallel group study. *Cephalalgia* 2000;20:663-667. Taylor FR.
5. Migraine Headache: Options for Acute Treatment. *Current Neurology and Neuroscience Reports* 2005;5:86-92.
6. Malik SN, Hopkins M, Young WB et al. Acute migraine treatment: patterns of use and satisfaction in a clinical population. *Headache.* 2006;46:773-80.
7. Perfetto EM, Weis KA, Mullins CD et al. An economic evaluation of triptan products for migraine. *Value Health.* 2005;8:647-55.
8. Ferrari MD, Roon KI, Lipton RB et al. Oral triptans (serotonin 5-HT(1B/1D) agonists) in acute migraine treatment: a meta-analysis of 53 trials. *Lancet.* 2001;358(9294):1668-75.
9. Ramadan NM. Migraine Headache Prophylaxis: Current Options and Advances on the Horizon. *Current Neurology and Neuroscience Reports* 2006; 6:95-99.
10. Buchanan TM, Ramadan NM. Prophylactic Pharmacotherapy for Migraine Headaches. *Seminars In Neurology* 2006;26:2.
11. Silberstein SD, Freitag FG. Preventive treatment of migraine. *Neurology* 2003;60:S38-S44.
12. Bigal ME, Rapoport AM, Sheftell FD et al. New migraine preventive options: an update with pathophysiological considerations. *Rev. Hosp. Clin. Fac. Med. S. Paulo* 2002;57:293-298.
13. Holroyd KA, Mauskop A. Complementary and alternative treatments. *Neurology* 2003;60:S58-S62.