



AKUT MİGREN ATAĞI TEDAVİSİ

Dr. Sultan Tarlacı

Özel Ege Sağlık Hastanesi, Alsancak / İzmir

ÖZET

Migren, en sık rastlanan nörolojik hastalıklardan ve birincil baş ağrılarından biridir. Migren sıklıkla işlevsel bozulma ile birlikte ve üretkenlik kaybı ile önemli maliyetlere neden olur. Migren atakları için klinisyenlere yardım etmesi amacı ile farklı tedavi yaklaşımları öne sürülmüştür. Akut ataklar için bir çok ilaç kullanılmaktadır. Tedavi migren ataklarının sıklığına ve ağırlığına bağlıdır. Migrenin akut tedavisinde kullanılan ilaçlar, özgül olmayan non-steroid antiinflatuvar ilaçlar, ağrı kesiciler (ya tek başına ya da kombine), narkotikler yanında migrene özgül ilaçlar olan ergot alkaloidleri ve triptanları (5-hidroksitriptamin 1B/1D

agonistleri) içerir. Bu ilaçların tümü farklı tipte ve ağırlıkta yan etkilere sahiptir. Her ajan tedavinin bireyselleştirilmesini sağlayan kendine ait farklı etkinlik ve tolerabiliteye sahiptir. Bu nedenle, migren baş ağrısının tedavisi için ilaç kullanmadan önce, ilacın güvenilirliği ve tolerabilitesi göz önüne alınmalıdır. Migren atağı olan hastaya klinik yaklaşım adimsal bakımı içerir, bu şekilde tüm hastalara basit veya özgül olmayan bir tedavi başlanır ve eğer tedavi başarısız ise sonraki bir adıma geçilir. Bu makalede, akut migren tedavisinde seçenekler gözden geçirilecektir.

• **Anahtar Kelimeler:** Migren, akut atak tedavisi, triptanlar, non-steroid analjezikler Nobel Med 2006; 2(3): 4-14

ABSTRACT

TREATMENT OF THE ACUTE MIGRAINE ATTACK

Migraine is one of the most common neurological disorders and one of the most frequent cause of primary headaches. Migraine is often associated with functional impairment and leads to important costs with lost productivity. Various treatment strategies have been proposed to help clinicians providing the most effective acute treatment for migraine patients. Many medications have been used for acute treatment. Treatment depends upon the severity and frequency of the migraine attacks. Among the medications that have been used as acute treatments for migraine are nonspecific agents, including non-steroidal anti-inflammatory drugs, analgesics (either single or combination), and narcotics, as well as

migraine-specific medications, including ergot alkaloids and triptans (5-hydroxytryptamine 1B/1D agonists). All of these drugs have side effects that vary in type and severity. Each agent has its own distinct profile of efficacy and tolerability, enabling individualization of treatment. Therefore, consideration should be given to the tolerability and safety of medications before their use as abortive medications for the treatment of migraine headache. Clinical approaches to the patient with migraine attack include step care, whereby all patients begin on a simple or nonspecific treatment, stepping up to the next level of therapy if this treatment is unsuccessful. In this paper, we review to the options in the acute migraine treatment.

• **Key Words:** Migraine, acute attack treatment, triptans, non-steroid analgesics *Nobel Med 2006; 2(3): 4-14*

GİRİŞ

Ağrı, bedenin herhangi bir yerinden kendini kişiye duyuran, öznel, rahatsız edici, hoş olmayan duyumdur. Ağrı, kimyasal maddelerin serbest sinir uçlarını uyarması, gerilme ya da kan akımı azalması sonucu oluşur. Beynin kendisi ağrı oluşturmaz ve kendinde doğan hasarlanmalarda ağrı duyumsatmaz. Ağrı, kafa derisi, kan damarları, kafa içindeki büyük toplardamarlar, beyin zarları atar damarları, kafa tabanı duyusunu alan sinirler ve sinüslerden doğar.

Baş ağrısının bir çok nedeni vardır. En sık izleneni gerilim baş ağrısıdır. Bunu migren baş ağrısı takip

eder. Daha az sıklıkla; tümörler, hipertansiyon, hipotansiyon, hipoglisemi, sinüs inflamasyonları, temporal arterit, menenjit, ansefalit, inme, travmalar baş ağrısı nedenidir. Bunların bir kısmı çok nadirdir fakat hatırlanması gereken baş ağrılarıdır. Tedavileride standart ağrı giderici yaklaşımlardan farklıdır (Tablo 1).

Toplumun %45'i hayatının bir döneminde şiddetli bir baş ağrısı yaşar. Ağrı beraberinde iş gücü kaybı, verimlilik azalması ve performans azalmasını getirir. Migren, yaygın ve kişinin günlük yaşamını etkileyen kronik bir hastalıktır. Ağır baş ağrısı atakları, otonom sinir sistemi disfonksiyonu ve bazı hastalarda nörolojik belirtilerle karakterizedir. Migren atakları herhangi bir yaşta başlayabilirse de en sık 15-40 yaşları arasında ortaya çıkar. Bir yıllık prevalansı %11'dir. Erkekler arasında %6, kadınlar arasında %11-17'dir. Ortalama atak süresi ise 24 saattir. Hastaların en azından %10'u haftada bir atak yaşarlar. %20 olguda 2-3 gün süren ataklar olur.¹

Baş ağrısı ile başvuran hastanın değerlendirilmesi

Genel fizik ve nörolojik muayene hasta ilk değerlendirildiğinde mutlaka yapılmalıdır. En azından yaşamsal belirtileri (kan basıncı, nabız), ekstrakranial yapılar (sinüsler, kafa derisi damarları, servikal paraspinal kaslar ve temporomandibuler eklem) ve servikal bölge hareketleri açıklığı değerlendirilmelidir.²

Nörolojik muayene ile bir çok anormallik tespit etmek mümkündür. Bu nedenle ense sertliği, kafada orbita veya boyunda üfürüm olup olmadığına, optik diske, görme alanına, pupiller yanıtına, trigeminal sinir duyuşal işlevine, korneal reflekslere, yüz ve eks-

Tablo 1: Özel Tedavi Gerektiren Baş Ağrısı Nedenleri.

- Migren atağı
- Subaraknoid kanama
- Menenjit
- Ansefalit
- Serviko-kranial arter diseksiyonu
- Temporal arterit
- Akut dar açılı glokom
- Hipertansif baş ağrısı
- Karbonmonoksit zehirlenmesi
- Psödötümör serebri
- Serebral venöz sinüs trombozu
- Hemorajik ve iskemik akut inme
- Kitle lezyonları (tümör, abse, hematomlar [epidural, subdural])

Tablo 2: Değiştirilmiş (IHS 2004) Migren Tanı Kriterleri
AURASIZ MIGREN (KOD 1.1)
A. B-D kriterlerini karşılayan en az 5 atak
B. 4-72 saat süren baş ağrısı (tedavi edilmediğinde veya tedavi başarısız olduğunda)
C. Aşağıdakilerden en az ikisinin olması: tek taraflı/zonlayıcı/orta şiddette veya şiddetli/rutin fiziksel aktivite (merdiven çıkma, yürüme, eğilme) ile ağrının artması veya bunlardan kaçınmaya neden olması
D. Baş ağrısı esnasında aşağıdakilerden en az biri: bulantı ve/veya kusma, fonofobi ve fotofobi
TIPIK AURALI MIGREN (KOD 1.2.1)
Aurali migrenin diğer alt tipleri de vardır ve bunlar; migrenöz olmayan baş ağrısı ile seyreden tipik aura (1.2.2), baş ağrısı olmayan tipik aura (1.2.3), familial hemiplejik migren (1.2.4), sporadik hemiplejik migren (1.2.5), baziler tip migren (1.2.6) olarak adlandırılmış ve kodlanmıştır.
A. B-D kriterlerini karşılayan en az 2 atak
B. Aşağıdakilerden en az birinin bulunduğu, ancak motor kaybın eşlik etmediği aura
1. Pozitif (ışık çakmaları, leke ya da çizgiler) ve/veya negatif belirtileri (görme kaybı) içeren tamamen geri dönüşlü görsel semptomlar
2. Pozitif (iğne batması hissi) ve/veya negatif belirtileri (uyuşma) içeren tamamen geri dönüşlü duyuşsal semptomlar
3. Tamamen geri dönüşlü disfazik konuşma bozukluğu
C. Aşağıdakilerden en az ikisi
1. Homonim görsel semptomlar ve/veya tek taraflı duyuşsal semptomlar
2. En az bir aura semptomunun 5 dakika içerisinde basamaklı olarak gelişmesi ve/veya farklı aura semptomlarının 5 dakikada peş peşe olması
3. Her bir semptomun 5 dakika ve 60 dakika sürmesi
D. 1.1 kodlu aurasız migren B-D kriterlerine uyan baş ağrısının aura sırasında ya da auradan sonra 60 dakika içerisinde başlaması
E. Başka bir hastalığa bağlı olmama

tremitelelerdeki motor güce, derin tendon reflekslerine, plantar yanıtla ve yürümeye bakılmalıdır. Herhangi bir patoloji varlığında ileri incelemeler yapılmalıdır.

Migren Ağrısı mı?

Migren, genellikle zonlayıcı ve sıklıkla tek taraflı, ağır baş ağrısı ataklarıyla karakterizedir. Aurasız migrende, ataklar esnasında bulantı, kusma, ışığa, sese ve harekete hassasiyet izlenir. Tedavi edilmediğinde bu ataklar tipik olarak 4-72 saat sürer. Bu bulguların bir arada değerlendirilmesi tanı için önemlidir, fakat her atakta ve her hastada aynı bulgular bulunmayabilir.³ Migren tanı kriterleri, uluslararası baş ağrısı derneğince (IHS) 2004 yılında gözden geçirilmiş ve kısmen değişiklik yapılmıştır (Tablo 2).⁴

Bu tanı kriterlerine ilave olarak tipik migrenin diğer

karakteristikleri de hastalarda sorgulanmalıdır; mensruel dönemin öncesinde düzenli ağrısı olup olmadığı, uyku ile ağrının geçip geçmediği, stereotipik prodromal semptomların olup olmadığı, ailede migren öyküsü, baş ağrısını ortaya çıkaran belli besinler, kokular, hava değişiklikleri olup olmadığı, aşırı egzersiz veya stresin ardından ağrı çıkıp çıkmadığı da sorgulanmalıdır.

Eğer hastada aşağıda belirtilen bulgular var ise mutlaka ileri incelemeler (BBT, MRG ya da lomber ponksiyon) yapılmalıdır;

1. Hastada hayatının ilk ve en şiddetli baş ağrısı,
2. Ağrının sıklığı, şiddeti ve atağın klinik bulgularında değişme,
3. Orta ya da ileri yaşta yeni çıkan baş ağrısı,
4. Yeni ortaya çıkan ve günler süren baş ağrısı, ilerleyici şiddette baş ağrısı,
5. Ağrının Valsalva manevrası ile (öksürme, hapşırma) artışı,
6. Miyalji, ateş, kırgınlık, kilo kaybı, kafa derisinde hassasiyet, çene klodikasyonunun bulunması,
7. Fokal nörolojik anormallikler veya konfüzyon, nöbet varlığında.⁵

Tipik Bir Migren Atağı

Migren atağı esnasında yaşanan baş ağrısı, sadece atağın "ağrı" dönemini oluşturur. Migrenin sistemik belirtileri, etkileri vardır. Bir migren atağı temelde beş dönemden oluşur; prodrom, varsa aura, ağrının başlaması, ağrı dönemi, ağrı sonlanma ve postdrom dönemi.

Prodrom dönemi ağrıdan günler-saatler önce ortaya çıkar. Kişide huzursuzluk, hiperosmi, fotofobi, halsizlik, sık idrara çıkma, öfori, konsantrasyon ve dikkatte azalma, esneme gibi yakınmalarla karakterizedir. Bu dönemde tatlı yeme isteği, vücutta su tutulması gibi yakınmalar da görülebilir.

Eğer kişi aurali migren yaşıyorsa, prodrom dönemi ardından aura dönemi ortaya çıkar. Çoğunlukla semptomlar 15-20 dakikada gelişir ve 60 dakikadan uzun sürmezler. Homonim görme alanı kayıpları, tek taraflı uyuşmalar ve karıncalanmalar, kelime bulma güçlükleri, baş dönmesi izlenebilir. Görsel semptomlar fotopsi (yanıp sönen ışık parlamaları) ya da şekilsel özellik taşıyan skotomlar şeklinde olabilir. Bazen gözlerinin önünde buzlu cam/bulanma da tanımlanabilir. Çocuklarda metamorfopsi, mikropsi, makropsi şeklinde ortaya çıkabilir. Somatosensorial aura ise bir yüz, dil yarısı, el-kol parestezisi şeklindedir (digito-lingual veya cheiro-oral). Yayılım 10-30 dakikada olur ve düzelme ilk tutulan bölgeden başlar (iskemik inmeden ayırıcı özelliği).

Ardından 4-72 saat süren şiddetli bir ağrı dönemi olur. Genellikle, zonklayıcı, tek taraflı ağrı yaşanır. Taraf değişimi ataklarda ortaya çıkabilir. Ya da bir taraftan başlayan ağrı yaygın ağrı haline gelebilir. Bu semptomlar, en sık görülen baş ağrısı olan gerilim baş ağrısından migreni ayırt etmeyi sağlar. Migren atakları olan hastaların %15'inde geçici nörolojik defisitler (genellikle görssel) gelişir ve bu grup genelde auralı gruptur. %64 olguda migren aurasız olurken, %18 olguda auralı, %13 olguda hem auralı hem de aurasız başağrıları bir arada olur. Kalan %5 olguda ise baş ağrısı olmaksızın aura bulunur. Böylece %30 hastada değişik şekillerde aura ortaya çıkar.

Ağrı Mekanizmaları

Migren olasılıkla, özellikle ağrı yolları ile ilgili olan ve krano-vasküler afferentleri module eden duyuşal sistemle beyin sapı veya diensefalik çekirdeklerin işlev bozukluğundan kaynaklanır. Migren atağı esnasında beyin sapının aktivasyonu PET ile gösterilmiştir. Ancak, aura olasılıkla Leao'nun yayılan kortikal depresyonunun bir sonucudur. Aura, oligemi dalgasının korteks boyunca yayılmasından kaynaklanır. Karakteristik olarak dakikada 2-6 mm hızında ilerler. Bu oligemiden önce hipereminin kısa fazı yaşanır ve flaşlar, sıçrayan ışıklar gibi semptomların nedenidir. Oligemi baskılanmış nöronal işleve bir yanıtı ve baş ağrısı başladığında belirgindir. Bulgulardan anlaşılacağı üzere migren sadece vasküler baş ağrısı olarak sunulamaz.⁶

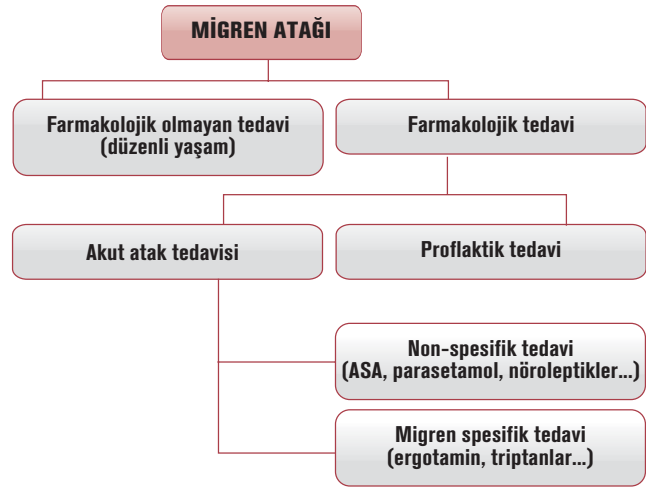
Migrendeki ağrı mekanizması tam olarak anlaşılmasına karşın üç anahtar faktör dikkate değerdir; kranial kan damarları, damarların trigeminal innervasyonu ve kranial parasempatik çıkış ile trigeminal sistemin refleks bağlantıları. Beynin kendisi ağrıya duyarsızdır ve ağrı büyük kranial damarlar, proksimal intrakranial damarlar veya duramater yoluyla çıkar. Bu damarlar trigeminal sinirin oftalmik dalı ile innerve olurken, posterior fossa yapılı C₂ sinir köklerinin dallarıyla innerve olur. İnsan dışı primatlarda, vasküler afferentlerin uyarımı servikomeduller bölgedeki trigeminal nükleus kaudalisin yüzeysel tabakasında ve servikal kordun C₁ ve C₂ seviyesi dorsal boynuzunun yüzeysel tabakalarında aktivasyona yol açar (trigemino-servikal kompleks). Benzer olarak C₂'nin dallarının uyarımı beyinde aynı bölgedeki nöronları aktive eder. Migren ağrısı esnasında C₂ innerve yapıların ve trigeminal sinirin oftalmik dalı bölgesinde ağrı olması yaygın bir tiptir.

Migrende periferik trigeminal aktivasyon, bir vazodilatör olan kalsitonin-gen ilişkili peptidin salınımıyla belirgindir. Fakat ağrı oluşum mekanizmaları bilinmemektedir. Çalışmalarda, ağrının duradaki steril nörojenik inflamasyondan kaynaklandığı yönünde

kanıtlar vardır, fakat bu insanlarda tam olarak ortaya konulamamıştır.⁷

Genetik

Son zamanlarda bir çok nörolojik hastalık için sorumlu gen ve ilgili lokuslar tespit edilmeye başlanmıştır. Sebep-sonuç ilişkisi kesin olmasa da gen anomalilerinin kalıtsal olarak ağrıya eğilimi artırdığı yönünde güçlü kanıtlar vardır. Migren baş ağrıları çok etkenli ve poligenetik bir hastalıktır. Uzun zamandır migrende ailevi bir geçişin olduğu bilinmektedir. Çift yumurta ikizleri ile karşılaştırıldığında, tek yumurta ikizlerinde daha yüksek oranda



Şekil 1: Migrende tedavi yaklaşımı

konkordans oranları görülmesi genetik bir nedenin en güçlü kanıtlarındandır. Yine migrenli hastaların birinci derecede akrabalarında, genel topluma oranla daha yüksek oranda migrene rastlanmaktadır. Sık görülen migren şekilleri için kalıtım şekli tanımlanmamış olsa da, Mendelyen bir geçiş olmadığı düşünülmektedir. Migren alt tipleri arasında belirgin bir genotipik farklılık olabileceği yönünde kanıtlar vardır.

Ailevi hemiplejik migren (AHM) genetik mutasyonların tanımlanabildiği tek migren alt tipidir ve otozomal dominant bir geçiş gösterir. Altta yatan moleküler genetiğe bağlı olarak AHM'nin iki alt tipi bulunur. AHM'e neden olduğu düşünülen ve ilk tanımlanan gen, CACNA_{1A}, 19p13 kromozomundadır.⁸ CACNA_{1A}, nöronal P/Q tipi voltaja bağlı kalsiyum kanalını kodlayan genidir ve mutasyonları nöronlarda anormal kalsiyum iyon akımına ve nörotansmitter salınımında değişikliğe neden olur. AHM'den etkilenen ailelerin yaklaşık %50'sinde CACNA_{1A} gen mutasyonu bulunur ve bu AHM tip-1 olarak sınıflanır. Bu gen aynı zamanda epizodik ataksi tip-2, →

Tablo 3: Akut Migren Ataklarında Kullanılan İlaçların Etkinliği ve Kanıt Dereceleri (Neurology 2000; 55: 754-763)

İLAÇLAR	KANIT KALİTESİ	BİLİMSEL ETKİ	KLİNİK GÖZLEMDE ETKİ	KULLANIM ÖZELLİĞİ
TRİPTANLAR				
Sumatriptan nazal	A	+++	+++	Orta-ağır migren atağı
Naratriptan	A	++	++	Orta-ağır migren atağı
Rizatriptan	A	+++	+++	Orta-ağır migren atağı
Sumatriptan	A	+++	+++	Orta-ağır migren atağı
Zolmitriptan	A	+++	+++	Orta-ağır migren atağı
Elatriptan	A	+++	+++	Orta-ağır migren atağı
Sumatriptan SC	A	+++	+++	Orta-ağır migren atağı
ERGOT ALKALOİDLERİ				
DHE IV/SC/IM	B	++	+++	Düşük ağrı tekrarı
DHE IV+antiemetik	B	+++	+++	Orta-ağır migren atağı
DHE nazal sprey	A	++	++	Orta-ağır migren atağı
Ergotamin	B	+	++	Seçilmiş orta-şiddetli ağrıda
Ergotamin+kafein	B	+	+++	Seçilmiş orta-şiddetli ağrıda
ANTIEMETİKLER				
Klorpromazin IM/IV	C/B	++	++	Yardımcı tedavi, akut atakta
Metoklopramid IM	B	+	+	Yardımcı tedavi, akut atakta
Proklorperazin IM	B	+++	+/++	Yardımcı tedavi, akut atakta
Proklorperazin IV	B	+++	+++	Yardımcı tedavi, akut atakta
NON-STERÖİD ANTİİNFLAMATUVAR				
Asetaminofen	B	0	+	Gebelik migren atağında
Ketorolak IM	B	+	++	Akut atakta seçilebilir
ASA	A	++	++	Hafif-orta ağrıda ilk tercih
Diklofenak potasyum	B	++	++	Hafif-orta ağrıda ilk tercih
Flurbiprofen	B	+	++	Hafif-orta ağrıda ilk tercih
Ibuprofen	A	++	++	Hafif-orta ağrıda ilk tercih
Naproksen	B	+	++	Hafif-orta ağrıda ilk tercih
Naproksen sodyum	A	++	++	Hafif-orta ağrıda ilk tercih
Asetaminofen+ASA+kafein	A	+++	++	Hafif-orta ağrıda ilk tercih
BARBİTÜRAT-HİPNOTİKLER				
Butalbital+ASA+kafein	C	?	+++	Orta-ağır atak, sınırlı kullanım
Butalbital+ASA+kafein+kodein	B	++	+++	Orta-ağır atak, sınırlı kullanım
OPIAT ANALJEZİKLER				
Butorpenon nazal sprey	A	+++	+++	Orta-ağır atak, sınırlı kullanım
Asetaminofen+kodein	A	++	++	Orta-ağır atak, sınırlı kullanım
Butorpenon IM	B	++	++	Şiddetli ağrıda, son çare
Meperidin IM	B	++	++	Şiddetli ağrıda, son çare
Methadon IM	B	++	++	Şiddetli ağrıda, son çare
DİĞER				
Kortikosteroidler	C	+	++	Migren statusunda
Kortikosteroid+antiemetik IV	C	+	++	Migren statusunda
Isomethepten	B	+	++	Orta-hafif baş ağrısında
Lidokain intra-nazal	B	++	?	Migrende belirsiz (Küme ağrısında)

ASA; asetil salisilik asit, DHE; dihidro-ergotamin, IM; kas içi, IV; damar içi, SC; cilt altı, PO; ağızdan, Kanıt seviyeleri açıklaması: A'dan D'e gidide çalışmaların güvenilirliği azalır. A: birden fazla iyi planlanmış çalışmalardan çıkan sonuçlara göre tavsiye edilebilir, B: Randomize çalışmalardan doğan bazı kanıtlar kullanılmasını önerir, ancak bilimsel destek ideal değildir. Randomize çalışmalar arasında da belirgin bir uyum yoktur. C: Kontrollü çalışma olmamasına karşın ABD baş ağrısı birliğinin tavsiyesi.

Bilimsel etki ölçümü: 0: etkisiz veya zararlı, +: klinik ve istatistiksel olarak belirgin etkisi yok, ++: ilacın klinik etkisi istatistiksel olarak anlamlı, +++: etki istatistiksel olarak belirgin ve bu etki beklenen klinik yarardan daha fazla. Klinik gözlemde etki: 0: bir çok kişide etkisiz, +: bir dereceye kadar, bir kaç kişide etkili, ++: etkili, bazı kişilerde belirgin düzeltici etki, +++: çok etkili, bir çok kişide klinik etkisi belirgindir

spinoserebellar ataksi tip-6, epilepsi ile de ilişkilidir. AHM'li bazı ailelerde 1.kromozom üzerinde yer alan ATP_{1A2} geninde mutasyonlar bulunur. Bu gen ya da ATP_{1A2}, sodyum-potasyum ATPaz pompasını kodlar. Mutasyonla potasyum bağlanabilirliği azalır. Bu nedenle glutamat ve potasyum klirensi yavaşlar, kortikal yayılan depresyona eğilim artar. Yakın zamanda AHM için ek bir gen mutasyonu daha tespit edilmiştir; 2q24. Bu gen voltaja bağlı sodyum kanalını kodlar.⁹ Mutasyonları, sodyum kanalının hızlı inaktivasyonun ardından kısa sürede eski haline dönmesine neden olur. Bu da yüksek frekanslı ve tekrarlı nöronal ateşlemelere neden olur. Nöronal uyarılabilirlik artar. AHM'deki her üç gen de iyon kanallarını kodlar. Bu nedenle migren ve özellikle AHM "bir kanalopatı" olarak ele alınabilir.

CACNA_{1A} ve ATP_{1A2}'nin auralı ya da aurasız migrenle bir ilişkisi tespit edilememiştir. Auralı ve aurasız migren için yatkınlık lokusları 4, 6, 11 ve 14. kromozomlarda bulunmuş olsa da sorumlu genler tam olarak ortaya konamamıştır.

AKUT ATAK TEDAVİSİ

Migrenli bir hastanın tedavi yaklaşımı iki ana gruba ayrılır. İlki non-farmakolojik tedavi denilen, hastanın hastalığı hakkında bilgilendirilmesi, yaşam şeklinin düzenli hale getirilmesi (düzenli uyku, yemek, egzersiz, aşırı relaksasyon ve stresten kaçınma, bilinen diyet tetikleyicilerden kaçınma) şeklindedir. İkincisi farmakolojik tedavi yaklaşımıdır. Farmakolojik tedavi yaklaşımı ise akut atak tedavisi ve koruyucu tedavi olarak iki alt gruba ayrılır. Tedavi yaklaşımı olarak, acilde karşılaşılabilecek hastalar akut atakla gelen hastalar olmasına karşın bu hastalarda koruyucu tedavi gerekip gerekmediği düşünülmelidir (Şekil 1).

Akut migren atağında hastanın tek tedavisi ağrı kesici ile ağrısını kesmek değildir. Kusması ve bulantısı çok olan hastalarda özellikle yüksek hacimli dekstroz+potasyumlu sıvıların verilmesi (Isolyte M, 1000 cc IV gibi) gerekir. Genel olarak hem kusma ile olabilecek potasyum kaybını (bunun neden olduğu genel kas güçsüzlüğü) düzeltir hem de uzamış ağrılarda kan şekerini yükseltir. Anksiyetesi ve kaygısı olanlarda anksiyolitikler de ağrı kesicilere ek tedavi olarak düşünülmelidir. Bazı hastalarda ağrıdan ziyade bulantı rahatsız edici →

olabilir. Bu durumda sıvı+antiemetik unutulmamalıdır.

İLAÇ SEÇİMİ

Migren atağında kullanılacak bir çok ilaç olmasına karşın, ağrı kesici ve diğer yardımcı ilaçların seçimi hastanın durumuna göre yapılmalıdır. Her hastaya aynı standart protokol uygulanmamalıdır. (Tablo 3, 4)

Steroid Olmayan Antiinflatuvar İlaçlar:

Çoğu hasta atak sırasında alınan basit analjeziklerle ağrısını geçirir. Eğer herhangi bir kontrendikasyonu yoksa, atak tanınır tanınmaz ağrı kesici alınmalıdır. İlaçların dozu yeterli olmalıdır. Örneğin; 900-1000 mg aspirin, 1000 mg asetaminofen, 500-1000 mg naproksen, 400-800 mg ibuprofen tek doz olarak alınabilir. Bunlar tek başına ya da uygun kombinasyonlarla da kullanılabilirler. Beraberlerinde antiemetik ilaçlar veya gastrik motiliteyi artırıcı ilaçların alımı emilimi artırarak atağı geçirmeye yardımcı olur. Bu ilaçların aşırı kullanımından da kaçınılmalıdır. Haftada 2-3 günden fazla ilaç alımı durumunda baş ağrısı günlüğüne de bakılarak farklı tedavi yöntemleri (koruyucu) kullanılmalıdır. Migren ataklarının şiddetinin ve ilaçlara yanıtın her atakta farklı olabileceği hatırlanmalıdır. Bu yaklaşımla aynı hastanın bir atağı tek ilaca yanıt verirken, bazı ataklar bir çok ilaca yanıt vermeyebilir.¹⁰

ErgotDerivelere: Ergotamin ve dihidroergotaminin (DHE) temel avantajı ucuz olması ve kullanım deneyiminin fazla olmasıdır. Dezavantajları ise, etkili doz hakkında kesin bir bilginin olmayışı, devamlı jeneralize vazokonstriksiyona neden olabilmeleri ve rebound baş ağrısıdır. Ergot alkaloidleri adrenerjik, dopaminerjik ve triptaminerjik etkilidirler. Güçlü olarak 5HT_{1B/1D} reseptörlerine bağlanırlar. Bu reseptörler dura ve kafa derisi kan damarlarında bulunurlar. Sonuçta trigeminal sinir aracılı nörojenik inflamasyonu engellerler.¹¹

DHE, yalnız başına intravenöz 1 mg kullanıldığında %23, metoklopropamid (%73) veya hidrokisizin (%93) ile birlikte kullanımında daha belirgin ağrı azalması yapar. Karşılaştırma çalışmaları, DHE yalnız başına

Tablo 4: Migrende, Atak Şiddeti ve Süresine Göre Kullanılan İlaçlar³¹

	DOZ	YAN ETKİ
HAFİF MİGREN ATAKLARI		
Asetil salisilik asit (ASA)	650-1300 mg, 4 saat aralıkla	Gastrointestinal sistem
İbuprofen	400-800 mg, 6 saat aralıkla	Gastrointestinal sistem
Naproksen sodyum	275-550 mg, 2-6 saat aralıkla	Gastrointestinal sistem
Asetaminofen	650-1300 mg, 4 saat aralıkla	Gastrointestinal sistem
YARDIMCI TEDAVİLER		
Dimenhidrinat	50-100 mg PO/IM	Uyku hali
Domperidon	10-20 mg PO	
Metoklopramid	10 mg PO/IV	
ORTA ŞİDDETE MİGREN ATAKLARI		
5HT RESEPTÖR AGONİSTLERİ SELEKTİF OLANLAR		
Sumatriptan	50-100 mg PO, 24 saat içinde gerekirse tekrarlanabilir veya 6 mg SC, 24 saat içinde gerekirse tekrarlanabilir. 20 mg nazal sprey, gerekirse 24 saat içinde tekrarlanabilir.	Göğüste sıkışma, uyuşmalar
Zolmitriptan	2,5-5 mg, 2 saate bir, maksimum 15 mg/gün	Göğüste sıkışma, uyuşmalar
Naratriptan	2,5 mg, günde maksimum 5 mg	Göğüste sıkışma, uyuşmalar
Eletriptan	40 mg PO ve gerekirse 80 mg ek doz daha	Göğüste sıkışma, uyuşmalar
5HT RESEPTÖR AGONİSTLERİ NON-SELEKTİF OLANLAR		
Dihidroergotamin (DHE)	0,5-1,0 mg SC, IM veya IV. 1 saat içinde tekrarlanabilir. 24 saatte maksimum 4 doz	Göğüste sıkışma, bulantı, uyuşma
Ergotamin	1-2 mg PO, saatte bir, 3 kez. 1 mg supozituar (24 saatte maksimum 3 doz)	
KOMBİNE İLAÇLAR		
ASA+kodein+kafein	Formülasyona göre farklı	Gastrointestinal sistem, kronik günlük ağrı
Asetaminofen+kodein		
ASA+butalbital+kafein		
AĞIR VE ULTRA ATAKLAR		
Butorphanol	1 mg sprey, 3-5 saatte bir tekrarlanabilir	Bulantı, disfori
Klorpromazin	50 mg IM, veya 0,1 mg/kg 20 dakika üzerinde infüzyon, 15 dak sonra tekrarlanabilir (maksimum 37,5 mg). Öncesinde daima izotonik verilir.	Uyku hali, distonik reaksiyonlar
Deksametezon	12-20 mg IV	
Metilprednisolon	100-250 mg IV	
Ketorolak	30-60 mg IM, Maksimum 24 saatte 120 mg	Uyku hali, bulantı, dispepsi
Meperidin	50-100 mg IM/IV	Sedasyon, konfüzyon, bağımlılık
Metoklopropamid	10 mg IV, 20 dakika içinde etkisiz ise 0,5-1,0 mg DHE IV ile ver, 3 saat sonra 2 mg'a kadar tekrarlanabilir.	Uyku hali, ekstrapiramidal reaksiyon
Proklorperazin	25 mg supozituar, 24 saatte maksimum 3 doz veya 5-10 mg IV/IM	Uyku hali, ekstrapiramidal reaksiyon
Zolmitriptan	5 mg tablet, PO veya SL	Göğüste sıkışma, uyuşmalar
Sumatriptan	50-100 mg PO veya 6 mg SC, 24 saat içinde gerekirse tekrarlanır	Göğüste sıkışma, uyuşmalar
IM; kas içi, IV; damar içi, SC; cilt altı, PO; ağızdan, SL; dil altı		

meperidin ve lidokainden daha etkili bulunmuştur. Ancak, klorpromazinden daha az etkilidir. Vakaların %55'inde DHE ile ilişkili gastrointestinal sistem yan etkileri olan bulantı-kusma görülür. Bazı ülkelerde DHE nazal spreyi vardır. Baş ağrısını 30 dakikada %27, 4 saatte %70 hastada ortadan kaldırır.¹²

Tablo 5: Triptanlar ve Genel Özellikleri

	SUMATRIPTAN	ELETRİPTAN	NARATRIPTAN	RIZATRIPTAN	ZOLMITRIPTAN
Yarı ömür (saat)	2,0	5,0	5,0-6,3	2,0	3,0
Maksimum konsantrasyonu					
• Atak esnasında	2,5	2,8	-	1,0	4,0
• Diğer zamanlar	2,0	1,4-1,8	2,0-3,0	1,0	1,8-2,5
Oral yararlanımı (%)	14	50	63-74	40	40
Metabolizması	MAO	CYP3A4	Renal, %70	MAO	CYP450 ve MAO

Triptanlar: Ergot deriveleri ile karşılaştırıldığında, triptanların bir çok avantajı vardır. Dikkat çekici şekilde seçici farmakoloji, basit ve uyumlu farmakokinetikleri, kanıt tabanlı kullanım bilgileri,¹³ iyi planlanmış kontrollü çalışmalarla gösterilen etkinlikleri vardır.¹⁴ Buna karşın orta derecede yan etkileri vardır. En önemli dezavantajları ise fiyatlarının yüksek oluşu ve kardiovasküler hastalık durumunda kullanımlarının sınırlanmasıdır.¹⁵ Triptanlar serotonin 5HT_{1B/1D} reseptör agonistidirler. 5HT reseptörlerinin yedi ana alt sınıfı vardır. Tüm triptanlar 5HT_{1B/1D}

reseptörlerini aktive ederler ve daha az olarak 5HT_{1A} veya 5HT_{1F}'yi uyarırlar. Olasılıkla 5HT_{1B/1D} aktivitesi tedavi edici etkinliklerinden sorumludur. Bu nedenle triptanlar denilince 5HT_{1B/1D} agonistleri anlaşılmalıdır.

Triptanlar üç potansiyel mekanizma ile etki ederler: kranial vazokonstriksiyon, periferik nöral inhibisyon ve trigemino-servikal kompleksin ikincil nöronlarında transmisyon inhibisyonu. Bugün için hangi mekanizmanın daha önemli olduğu belirsizdir. Bu etkilerle trigeminal afferent nosiseptif uyarımın engellenmesiyle akut migren atakları kontrol edilir. Rutin klinik kullanımda altı triptan vardır; sumatriptan, naratriptan, rizatriptan, zolmitriptan, eletriptan ve almotriptan (Tablo 5, 6). Migren atakları sırasında bir çok ilacın oral emilimi gecikir. Bu nedenle non-oral yolların kullanımı önemlidir: nazal spreyley, supozituarlar, eritme tabletler, enjeksiyonlar gibi. Ancak, çoğu hasta (%80) oral alımı tercih eder.¹⁶

Zolmitriptanın dilatü formunun olması özellikle bulantı ve kusması olan hastalar için iyi bir seçenek oluşturur. Bir migren atağının tedavisinde önerilen zolmitriptan dozu 2,5 mg'dır. Zolmitriptan tablet hastanın dilinin üstüne yerleştirildikten sonra hızla erir ve tükürük yardımıyla yutulur. Bu formülasyon kusma şikayeti olan ve migren atağı esnasında su içemeyen veya konvansiyonel tabletleri yutmak istemeyen hastaların kullanımı için uygundur. Eğer semptomlar devam eder veya 24 saat içerisinde tekrarlırsa, alınacak ikinci bir dozun etkili olduğu gösterilmiştir. İkinci bir doz gerekiyorsa bu, başlangıç dozundan en az 2 saat geçtikten sonra alınmalıdır. Eğer hasta 2,5 mg'lık dozlardan tatmin edici bir fayda görmüyorsa, daha sonraki ataklar 5 mg'lık zolmitriptan dozlarıyla tedavi edilebilir. Tekrarlayan ataklar karşısında 24 saat içerisinde alınacak toplam doz 15 mg'ı aşmamalıdır. Zolmitriptan, auralı veya aurasız migren ataklarının ve menstürasyona eşlik eden migrenin tedavisinde aynı şekilde etkilidir.

Büyük ve çok merkezli çift kör çalışmalarla 6-8 mg sc sumatriptan kullanımı plasebo ile karşılaştırılmış ve klinik etkinliği %70-80 arasında tespit edilmiştir. 24 saat içinde tekrarlayıcı baş ağrısı sıklığı ise %34-60 arasındadır. Sumatriptan, DHE nazal spreyden çok daha etkilidir. Klorpromazinle benzer etkiye sahiptir. Rizatriptan ile (10 mg) ağrı giderme oranı %75-80'dir. Sumatriptan nazal sprey (20 mg) ise ağrını %63-78 hastada ortadan kaldırır.

Subkutan sumatriptan (6 mg) en iyi farmakokinetik profile sahiptir. 10 dakikada maksimum konsantrasyona ulaşır ve biyoyararlanımı %96'dır. Ağrı sırasında klinik cevap oranı %76'dır. Önemli →

Tablo 6: Randomize, Plasebo Kontrollü Klinik Çalışmalardan Elde Edilen Farklı Triptanların Klinik Profillerinin Özeti

TRİPTAN	DOZ	ARR (%)	PRR (%)	TG (%)	NNT
Sumatriptan	6 mg cilt altı	81-82	31-39	43-50	2,0-2,3
Sumatriptan	10 mg oral	56-62	17-26	30-40	2,5-3,3
Sumatriptan	50 mg oral	50-61	17-27	24-37	2,7-4,2
Sumatriptan	25 mg oral	52	17-27	25-35	2,9-4,0
Sumatriptan	20 mg nazal sprey	55-64	25-36	24-39	2,6-4,2
Naratriptan	2,5 mg oral	43-50	18-27	16-28	3,6-6,3
Zolmitriptan	2,5 mg oral	62-65	34-36	25-31	3,2-3,8
Zolmitriptan	2,5 mg oral eriyen	63	22	41	2,4
Zolmitriptan	5 mg nazal sprey	70	30	40	2,5
Rizatriptan	10 mg oral	67-77	35-40	27-40	2,5-3,7
Almotriptan	12,5 mg oral	57-65	-	14-33	3,0-7,1
Eletriptan	40 mg oral	62-65	19-24	41-43	2,3-2,4

ARR; absolut risk reduction-triptana yanıt oranı anlamına gelir, PRR; plasebo yanıt oranı (şiddetli ile orta dereceli ağrıları olup tedavi sonrası 2. saatte ağrıları hafif dereceli olan ya da ağrısı tam olarak geçen hastaların yüzdesi), TG; terapötik kazanç, ARR-PRR arasındaki farktan elde edilir. NNT; number need treatment-tedavi edilmesi gereken sayı (bir hastada başarılı bir yanıt elde etmek için tedavi edilmesi gerekli olan hastaların sayısı, plasebo için ayarlama yapılmıştır).

dezavantajı yan etki insidansının oral alıma göre daha yüksek olmasıdır. Rektal uygulanımı ile oral alımın yan etkileri hemen hemen aynıdır. Bu formülasyonlar bulantı-kusması olan hastalarda tercih edilebilir.

Triptanların en sık izlenen yan etkileri uyuşmalar, baş, boyun, göğüs ve ekstremitelerde sıcaklık hissi, daha az sıklıkla baş dönmesi, ateş basması, boyun ağrısı ve boyun sertliğidir. Triptanlar koroner arterleri de konstriksiyona uğratar ve göğüs semptomlarına neden olabilirler. Bazen anjina pektoris benzer tablo yapabilirler. Bu tür yakınmaları olan hastalarda nadiren problem çıkar.

Nadir durumlarda miyokard infarktüsüne neden olabilirler. İnsanlarda triptanların potansiyel olarak koronerleri daralttığı gösterilmiştir. 5HT_{1B} reseptörleri yoğun olarak kranial dolaşımında bulunmasının yanı sıra koroner dolaşımında da bulunurlar. Çok az bildiri olmasına karşın iskemik kalp hastalığı, kontrolsüz hipertansiyon ve son 24 saat içinde ergot kullanımı durumlarında kullanımı kontrendikedir.⁴

Fenotiazinler (Klorpromazin ve proklorperazin): Fenotiazinler antipsikotik ilaçlardır. Santral sinir sisteminde bazal ganglionlar ve limbik sistemde dopaminin nöroiletici etkisini güçlü şekilde antagonize ederler. Kemoreseptör trigger zon üzerine etkileriyle antiemetiktirler ve nöroleptik etkileri ağrı eşliğini değiştirir. Ek olarak, α -adrenerjik antagonisttirler (bu etki ortostatik hipotansiyona neden olur). Klorpromazinin α bloklayıcı etkisi proklorperazinden daha fazladır, dolayısıyla kan basıncını daha fazla düşürür. Hem histamin hem de serotonin reseptörleri üzerinde antagonistik etkileri vardır.

Fenotiazinlerin hipotansif etkilerine karşın, en önemli yan etkisi kısa kullanımda dahi olabilen distonidir. Bu yan etki idiosenkraziktir ve tek bir dozda dahi ortaya çıkabilir. Fenotiazinlerin migrendeki etki mekanizmaları belirsizdir. Muhtemelen kemoreseptör trigger zonda anti dopamin etki ve α bloklayıcı ile vasküler yapı üzerine olan etkilerinden kaynaklanır.

Migren ataklarında klorpromazin kullanımı ile ilgili bir çok çalışma vardır.¹⁷ Uygulama dozları farklı olmakla birlikte 12,5 mg intravenöz uygulanması standarttır. 20 dakika aralıklarla toplam 37,5 mg olacak şekilde uygulanabilir. Bu uygulama öncesinde hipotansiyonu engellemek için, 500-1000 cc izotonik verilmesi önerilir. Karşılaştırmalı çalışmalarda klorpromazin, meperidin hidroklorid (pethidin), lidokain ve DHE'den daha etkili bulunmuşken, ketorolak, metoklopramid ve sumatriptanla eşit etkili bulunmuştur. Proklorperazinin migren ataklarında ağrıyı gidermede

başarı şansı %67-92'dir. Bir çok çalışmada 10 mg IV kullanılmıştır. Karşılaştırmalı çalışmalarda sumatriptan, metoklopramid ve ketorolaktan daha iyi ağrıyı azalttığı gösterilmiştir.¹⁸ Proklorperazin ülkemizde yoktur.

Haloperidol: Antipsikotik bir ajandır. Kemoreseptör trigger zon üzerine etki ile bulantı ve kusmayı azaltır. Dopaminin santral etkilerini, özellikle D₂ reseptörleri üzerinden bloke eder. Orta derecede α -adrenerjik antagonistik periferik etki ve antiserotonin etkisi vardır. Klorpromazinden daha az sedatif ve daha az ortostatik hipotansiyona neden olur. Distonik reaksiyonlar haloperidolun esas yan etkisidir. Haloperidol, antiserotonin ve antidopamin (veya her ikisi) etki yoluyla migren atağı üzerinde etkilidir. Migren ağrısında kontrollü veya karşılaştırmalı çalışmalar yoktur. Bir grup hastada 500-1000 cc IV sıvı ardından 5 mg haloperidol IV bolus olarak kullanılmış ve 25-65 dakika içinde tüm hastalarda tam veya doyurucu düzeyde yanıt elde edilmiştir.¹⁹

Ketorolak: Bir steroid olmayan antiinflamatuar ajandır. Trombositlerin agregasyonunu, prostoglandin sentezini ve trombositlerden serotonin salımını engeller.²⁰ Migrendeki etkisinin kan damarları duvarında ağrıya hassasiyeti artıran prostoglandinleri azaltma ve düz kas tonusu üzerinde etkisi ile reaktiviteyi düzenleme yoluyla olduğuna inanılır. 30-60 mg ketorolak IM uygulanması ile başarı oranı %60'dır. Karşılaştırmalı çalışmalarda 60 mg ketorolak meperidine benzer etkili bulunmuştur. 60 mg IM dozu ile klorpromazinin 25 mg IV dozu arasında ikinci saatte etki farklılığı yoktur ve ağrıyı geçirme oranları eşittir.²¹

Lidokain: Sınıf 1b antiaritmik bir ajandır ve hücre zarını stabilize eder. Hücre zarı stabilize edici etkisi ile migren ağrısında etkili olabileceği düşünülmektedir. Bunun yanında trombositlerden vazoaaktif peptidlerin salınımını inhibe ederek steril inflamatuar yanıtı engeller.²² Çalışmalarda kullanılan genel dozu 100 mg'dır. 1 mg/kg kullanılan ve plasebo ile karşılaştırılan bir çalışmada ağrı üzerinde belirgin etkisi gösterilememiştir. Karşılaştırılmalı çalışmalarda klorpromazinden ve DHE'den daha az etkili bulunmuştur. Lidokain nazal spreyin %4'lük konsantrasyonda kullanımı ile başarı oranı %55 bulunmuşken, ağrının relaps oranı %42 olarak tespit edilmiştir.²³

Metoklopramid hidroklorid: Non-fenotiazin türevi santral dopamin antagonisti ve periferik muskarinik agonisttir. Mide boşalımını artırır ve kemoreseptör trigger zon üzerindeki etkisi ile antiemetiktir. Antiemetik ve santral antidopamin etkisi ile migren atakları üzerinde etkili olabileceği düşünülür. Yan etkisi uyku hali ve distonidir. Metoklopramid hid-

roklorid, kontrolsüz çalışmalarda migren ağrılarında %75 etkili bulunmuştur. Plasebo kontrollü 10 mg metoklopramid hidroklorid oral kullanılan bir çalışmada ise migren ağrısı üzerinde belirgin etkisi gösterilmemiştir. Ancak, 10 mg metoklopramid hidrokloridin IV olarak plasebodan daha üstün ağrı giderici etkisi olduğu gösterilmiştir ve başarı oranı %67'dir. Karşılaştırmalı çalışmalarda, 10 mg metoklopramidin IV uygulanan dozu, proklorperazinden daha az etkili bulunmuştur. Metoklopramid hidrokloridin yüksek dozları (toplam 0,1 mg/kg IV, üç doz halinde, ortalama doz 16 mg) klorpromazinle benzer etkilidir.

Meperidin: Sentetik narkotik analjeziktir. Farmakolojik etkisini temel olarak opioid reseptörleri üzerinden gösterir. Esas yan etkisi bulantı/kusma, solunum baskılanması, uyku hali, özellikle safra yollarında düz kas spazmidir. Kullanımındaki sınırlamanın en önemli nedeni bağımlılık yapma potansiyelidir. Bu oran %5 kadar yüksek olabilmektedir. Genellikle kullanılan dozu 75 mg IV veya IM'dir. Plasebo kontrollü çalışma olmamasına karşın baş ağrısını geçirme oranı %22-50 arasında değişir. Karşılaştırmalı çalışmalarda, meperidin yalnız başına veya hidroksizin ve dimenhidramin ile kombinasyonunda, DHE'den daha az etkili bulunmuştur. Meperidin IM uygulandığında, migren atağı ağrısını geçirmede ketorolaktan (30 mg IM) daha etkili bulunmuştur. Ancak, 60 mg ketorolak ile benzer etkilidir.²⁴

Magnezyum Sülfat: Magnezyum, migren hastalarında nöronal uyarılabilirliğin baskılayıcısı olarak önemli bir işleve sahiptir.²⁵ Son yıllarda artan veriler, migrenli hastaların beyinlerinde ve sistemik olarak magnezyum eksikliği olduğunu göstermektedir. Magnezyum eksikliği, migrende nöral hipereksitabiliteye neden olabilir. Bu durumda beyin spontan olarak veya migren tetikleyici faktörlerle yayılan depresyonun başlamasına yatkın hale gelebilir. Bununla beraber ailevi hemiplejik migren atağı olguları dışında, krizler arasında beyin korteksinde serbest magnezyumun düşüklüğü gösterilememiştir.²⁶ Ancak, bir eşik düzey olabilir ve değişik faktörlerle düşebilir. Migren atağında 1 gr magnezyum sülfatın infüze edilmesi sonrası %35-40 klinik başarı oranı elde edilmiştir.

AKUT ATAKTA İLAÇ SEÇİMİ

Akut migren ataklarında bir çok ilaç kullanılmıştır. Fiyat, yarar ve riskleri göz önüne alınarak hasta için uygun tedavi yaklaşımı seçilebilir. Tedavinin amacı ağrıyı ve eşlik eden semptomları ortadan kaldırarak kişiyi normal işlevselliğine döndürmektir. Devam eden bölümde verilen ilaç önerileri ve sıralamaları genelde

literatür bilgisi göz önüne alınarak yapılmıştır. Bahsedilen ilaçların bir kısmı ülkemizde pazarlanmamaktadır. Bu nedenle eldeki imkanlara göre, ilaçların önceliği/sıralaması modifiye edilebilir.²⁷ İlaç tedavisi, ağrı kişinin günlük işlevini engelliyor ya da bozuyorsa endikedir. Bir çok vakada migren atakları farklı şiddettedir ve hastaların işlevselliğini farklı derecelerde etkiler. Hafif ataklarda, hasta günlük yaşam aktivitelerine yalnızca minimal bozulma ile devam eder. Orta şiddetteki ataklarda, aktivitesi orta derecede bozulur. Ağır ataklarda, hasta günlük yaşam aktivitelerini yerine getiremez ve işlevselliğini tam olarak kaybeder. Ultra-ağır ataklarda ve migren durumunda ağır atağın süresi belirgin uzamıştır ve genelde 72 saat üzerinde devam eden şiddetli ağrı vardır. Bu nedenle her hasta ve her atak için uygun tedavi yaklaşımı seçilmelidir. Hastanın daha önceki ataklarında yararlandığı bir ilaç varsa öncelikle o ilaç tercih edilmelidir.²⁸

Hafif Şiddette Ataklar

Hafif ataklarda kullanılabilen bir çok ilaç vardır (Tablo 4). Öncelikle antiinflamatuvar aktivitesi olanlar tercih edilmelidir. Asetil salisilik asit, ibuprofen ve naproksen sodyum etkilidir. Fakat bu ilaçların mide-barsak yan etkileri fazladır. Hem ağrı kesici hem de yardımcı tedavi olarak (bulantı ve kusma için) dimenhidrinat, domperidon ve metoklopramid kullanılabilir.

Orta Şiddette Ataklar

Orta şiddetteki atakların çoğunda steroid olmayan antiinflamatuvar ilaçlar kullanışlıdır. İbuprofen, naproksen sodyum ve mefenamik asit kullanılabilir. Bunlardan yeterli doz ve sürede yanıt alınmaz ise 5HT selektif agonistleri (sumatriptan gibi) veya non-selektif agonistler (DHE, ergotamin gibi) kullanılabilir. Bunların yanında kombine edilmiş ilaçlar da kullanılabilir.

Orta şiddetteki ataklar için 50-100 mg oral sumatriptan (veya 6 mg sc enjeksiyon) veya diğer triptanlar da verilebilir. Vakaların %77'inde belirgin ağrı azalması elde edilir. Başlangıç 50 mg ile yapılabilir ve etkisiz ise 24 saatte maksimum 200 mg'a çıkılacak şekilde artırılabilir. Sumatriptan atağın herhangi bir döneminde etki edebilir. Ancak, aura fazında alındığında etkisi olmayabilir. Aynı dozlar bir kez daha sc veya oral olarak 24 saat içinde tekrar edilebilir. Sumatriptan, son 24 saat içinde DHE veya ergotamin alan hastalarda kullanılmamalıdır. Hepatik problemi olanlarda 50 mg/günden fazla verilmemelidir. Sumatriptan uygulandıktan sonra 24 saat içinde ağrı tekrarı oranı yüksektir. Orta şiddetteki ataklarda DHE de kullanılabilir. Bulantı yan etkisi fazladır. Ancak, sumatriptandan daha uzun etkilidir ve ağrı tekrarı oranı daha düşüktür. →

Kombine ilaçlarda orta şiddetteki migren ataklarında kullanılabilir. Bir çok kombine ilaç vardır; asetaminofen+kodein, ASA+kodein ve kafein, ASA+butalbital ve kafein gibi. Bu ilaçlar vazokonstriktörlerin kontr- endike olduğu durumlarda başlangıç tedavisi olarak kullanılabilirler.²⁹ Aşırı kullanımlarında, kronik günlük baş ağrısına neden olduklarından ölçülü kullanılmalıdır. Uzun süreli kullanımları aralıklı olmalı ve kısa dönemlerde kullanılmalıdır.³⁰

Ağır Ataklar

Ağır ataklarda, ilk seçilecek ilaç elde varsa DHE olmalıdır (sc, IM veya IV). Eğer elde yoksa sumatriptan veya diğer triptanlar (6 mg sc veya 5 mg Zolmitriptan eritme) verilebilir. Eğer mümkünse ilaçların oral emilimini potansiyalize etmek, bulantıyı engellemek ve doğrudan ek analjezik etki sağlamak için 10 mg metoklopropamid IV yavaş puşe olarak uygulanmalıdır. 40 dakika içinde etkisiz ise, 0,5-1,0 mg DHE IV olarak eklenmelidir (ya da triptan, 6 mg sc) ve 3 saat üzerinde maksimum 2 mg'a kadar tekrarlanmalıdır.

Bunların alternatifi olarak, klorpromazin 0,1 mg/kg IV, 20 dakika üzerinde verilebilir. Gerekğinde maksimum doz olan 37,5 mg'a çıkılabilir. Ancak, bu dozlardan önce hızlı şekilde izotonik (500 cc veya yaklaşık 5 ml/kg) verilerek oluşabilecek ağır hipotansiyon engellenir. Alternatif olarak 50 mg IM klorpromazin de uygulanabilir.

Prokloperazin (25 mg rektal veya 5-10 mg IV, IM) diğer bir alternatiftir. Bu yaklaşımla da yanıt alınmaz ise 30-60 mg ketorolak IM uygulanabilir. Bazı hastalarda deksametazon (12-20 mg IV, yavaş puşe) etkili olabilir ve gerektiğinde kullanılmalıdır. Bunlardan da yanıt alınmaz ise, meperidin 50 mg IV/IM son seçenek olarak (bağımlılık riski!) düşünülmelidir. Tek doza yanıt yoksa bir doz daha uygulanabilir.

Ultra-ağır Ataklar

Ultra-ağır ataklar, ağır atakların uzamış şeklidir.

Bunların 72 saatten uzun sürmesi migren statusu olarak adlandırılır. Tedavi prensipleri ağır ataklar ile aynıdır. Hastalar şiddetli ağrılarda kusar ve dehidrate olurlar. Bu nedenle hidrasyon ilk girişim olmalıdır. Bunun için genellikle, potasyum içeriği iyi olan Isolyte M 500-1000 cc IV yeterli olur. Ağrı kesici olarak ülkemizde olmayan DHE seçilen ilk ilaç olabilir. Her doz öncesi antiemetik uygulanması gelişebilecek bulantı hissini engelleyebilir. Yanıt alınmaz ise, prometazin (50 mg IM), klorpromazin (50 mg IM) veya proklorperazin (5 mg IM) kullanılabilir.

Hem ağır hem de ultra-ağır baş ağrısı ataklarında sodyum valproat IV yüklenebilir. Bunun için normal izotonik içine 20 mg/dak hızda, 300-500 mg IV verilebilir. Etkisi konusunda kanıtlar tartışmalı olmakla beraber ağır vakalarda bir seçenek olarak önerilmektedir.

Bu uygulamada da yanıt yoksa, aşağıdaki uygulamalar yalnız başına veya kombine kullanılabilir.

1. Proklorperazin 10 mg IV, semptomlar düzelene kadar gerekirse her 4-6 saatte bir tekrarlanır.
2. Klorpromazin, 10-12,5 mg (0,1 mg/kg), doz öncesi 500-1000 ml izotonik hızlı şekilde verilir.
3. Dekametazon, 8-20 mg IV, IM veya metilprednisolon sodyum süksinat 100-250 mg IV.
4. Meperidin 75-100 mg+Deksametazon 8-20 mg IM+Prometazin 50 mg IM uygulanabilir.

SONUÇ

Migren ataklarında uygulanacak tedavi yaklaşımı tam olarak hastaya göre bireyselleştirilmelidir. Her hastada uygulanabilecek "yemek kitabı" tarzında bir uygulama yoktur. Uygulanan ilaçların olası yan etkileri, etkinlikleri, uygulama maliyeti düşünülmeli ve eşlik eden semptomların tedavisi de yapılmalıdır. Sık atak geçiren ya da akut atak tedavilerine dirençli hastalarda akut atak tedavisine ek olarak profilaktik tedavi de başlanmalıdır.

	İLETİŞİM İÇİN: Dr. Sultan Tarlaci, Özel Ege Sağlık Hastanesi 1399. Sok. No: 25 Alsancak / İzmir, editor@neuroquantology.com
	GÖNDERİLDİĞİ TARİH: 02 / 06 / 2006 • KABUL TARİHİ: 07 / 07 / 2006

REFERANSLAR

- 1 Lipton RB, Stewart WF. Migraine in the United States: epidemiology and healthcare utilization. Neurology 1993; 43: 6-10.
- 2 Barton C. Evaluation and treatment of headache patients in the emergency department: a survey. Headache 1994; 34: 91-94.

- 3 Headache Classification Committee of the International Headache Society. Classification and diagnostic criteria for headache disorders, cranial neuralgia, and facial pain. Cephalalgia 1988; 8: 1-96.
- 4 Headache Classification Subcommittee of the International Headache Society. The International Classification of Headache Disorders, 2nd Edition. Cephalalgia. 2004; 24: 1-150.

- 5 Silberstein SD. Practice parameter: Evidence-based guidelines for migraine headache (an evidence-based review). *Neurology* 2000; 55: 754-763.
- 6 Silberstein SD. Advances in understanding the pathophysiology of headache. *Neurology* 1992; 42: 6-11.
- 7 Humphrey PPA, Feniuk W, Perren MJ. Anti-migraine drugs in development: advances in serotonin receptor pharmacology. *Headache* 1990; 30: 12-16.
- 8 Ophoff RA, et al. FHM and episodic ataxia type-2 are caused by mutations in the Ca²⁺ channel gene CACNL1A4. *Cell* 1996; 87: 543-552.
- 9 Dichgans, et al. Mutation in the neuronal voltage-gated sodium channel SCN1A in familial hemiplegic migraine. *Lancet* 2005; 366: 371-377.
- 10 Peroutka SJ. The pharmacology of current antimigraine drugs. *Headache* 1990; 30: 5-12.
- 11 Sanders SW, Haering N, Mosberg H, Jaeger H. Pharmacokinetics of ergotamine in healthy volunteers following oral and rectal dosing. *Eur J Clin Pharmacol* 1986; 30: 331-334.
- 12 Callahan M, Raskin N. A controlled study of dihydroergotamine in the treatment of acute migraine headache. *Headache* 1986; 26: 168-171.
- 13 Tansey MJ, Pilgrim AJ, Martin PM. Long-term experience with sumatriptan in the treatment of migraine. *Eur Neurol* 1993; 33: 310-315.
- 14 The Oral Sumatriptan International Multiple-Dose Study Group. Evaluation of a multiple-dose regimen of oral sumatriptan for the acute treatment of migraine. *Eur Neurol* 1991; 31: 306-313.
- 15 Cady RK, Wendt JK, Kirchner JR, et al. Treatment of acute migraine with subcutaneous sumatriptan. *JAMA* 1991; 265: 2831-2835.
- 16 Wood AJJ. Migraine-Current Understanding and Treatment. *NEJM* 2002; 346: 257-270.
- 17 Iserson KV. Parenteral chlorpromazine treatment of migraine. *Ann Emerg Med* 1983; 12: 756-758
- 18 Saadah HA. Abortive headache therapy in the office with intravenous dihydroergotamine plus prochlorperazine. *Headache* 1993; 32: 143-146.
- 19 Fisher H. A new approach to emergency department therapy of migraine headache with intravenous haloperidol: a case series. *J Emerg Med* 1995; 13: 119-122.
- 20 Harden RN, Carter TD, Gilmas CS, et al. Ketorolac in acute headache management. *Headache* 1991; 31: 463-464.
- 21 Klapper JA, Stanton JS. Ketorolac versus DHE and metoclopramide in the treatment of migraine headaches. *Headache* 1991; 31: 523-524.
- 22 Kudrow L, Kudrow D, Sandweiss JH. Rapid and sustained relief of migraine attacks with intranasal lidocaine. *Headache* 1995; 35: 79-82.
- 23 Maizels M, Scott B, Cohen W, Chen W. Intranasal lidocaine for treatment of migraine: a randomized, double-blind, controlled trial. *JAMA* 1996; 276: 319-321.
- 24 Lane PL, McLellan BA, Baggoley CJ. Comparative efficacy of chlorpromazine and meperidine with dimenhydrinate in migraine headache. *Ann Emerg Med* 1989; 18: 360-365.
- 25 Pfaffenrath V, Wessely P, Meyer C, et al. Magnesium in the prophylaxis of migraine--a double-blind, placebo-controlled study. *Cephalalgia* 1996; 16: 436-440.
- 26 Ramadan NM, Halvorson H, VandeLinde A, et al. Low brain magnesium in migraine. *Headache* 1989; 29: 416-419.
- 27 Fisher H. A new approach to emergency department therapy of migraine headache. *J Emerg Med* 1995; 13: 119-122.
- 28 Edmeads J. Emergency management of headache. *Headache* 1988; 28: 675-679.
- 29 Lipton RB, Stewart WF, Ryan RE, et al. Efficacy and safety of the nonprescription combination of acetaminophen, aspirin, and caffeine in alleviating headache pain of an acute migraine attack: three double-blind, randomized, placebo-controlled trials. *Arch Neurol* 1998; 55: 210-217.
- 30 Sawynok J, Yaksh TL. Caffeine as analgesic adjuvant: a review of pharmacology and mechanisms of action. *Pharmacol Rev* 1993; 45: 43-85.
- 31 Preyse-Phillips WE, et al. Guidelines for diagnosis and management of migraine in clinical practice. *Can Med Assoc J* 1997; 156: 1273-1287.