

Akut Migren Krizi Tedavisinde İntranazal Lidokain Kullanımı

Uzman Dr. Murat Erdem,
Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi İlk ve Acil Yardım Anabilim Dalı

Uzman Dr. Celaledin Demircan,
Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi İlk ve Acil Yardım Anabilim Dalı

Arş. Gör. Nebahat Bilici,
Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı

Arş. Gör. Zülfü Engindeniz,
Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi İlk ve Acil Yardım Anabilim Dalı

Uzman Dr. İlker Ercan,
Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyoistatistik Anabilim Dalı

Uzman Dr. Necdet Karlı,
Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı

Prof Dr. Mehmet Zarifoğlu,
Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı

İletişim:

Uzm. Dr. Celaledin Demircan
Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi
İlk ve Acil Yardım Anabilim Dalı
16059 - BURSA

Tel: 0.224. 442 80 97
E-mail: demircan@uludag.edu.tr

Akut Migren Krizi Tedavisinde Intranazal Lidokain Kullanımı

ÖZET Bu çalışmada akut migren krizi tedavisinde intranazal %2'lik lidokain solüsyonunun etkinliği araştırıldı. Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Acil Servisine Şubat 2000-Temmuz 2001 tarihleri arasında başağrısı yakınması ile başvuran ve international Headache Society'nin migren kriterlerine uyan 41 hasta çalışmaya alındı. Lidokain grubundaki 21 hastaya %2'lik lidokain ve kontrol grubundaki 20 hastaya %0.9'luk sodyum klorür solüsyonu intranazal yoldan uygulandı.

Her iki grupta da ortalama ağrı skorları 5, 10, 15 ve 30. dk.larda tedavi öncesine göre anlamlı derecede azaldı. Gruplar karşılaştırıldığında yalnızca 5. dk.da lidokain plaseboya göre daha etkili bulundu ($P<0.05$). Eşlik eden bulantı, kusma, fotofobi ve fonofobi gibi semptomların düzelmesi açısından gruplar arasında anlamlı fark bulunmadı. Sonuç olarak intranazal %2'lik lidokain uygulamasının akut migren krizi tedavisinde başağrısını ve nörolojik semptomları gidermede plaseboya belirgin bir üstünlüğü saptanmadı.

Anahtar Kelimeler: Başağrısı, migren, lidokain

Use of intranasal lidocain in the treatment of acute migraine

ABSTRACT In this study the efficacy of intranasal lidocaine solution in the treatment of acute migraine is searched. Between February, 2000 and July, 2001, 41 patients who were admitted to the Emergency Department of Uludag University Medical Faculty Hospital with headache and diagnosed as migraine according to the international Headache Society criteria were included in the study. Each patient underwent intranasal application of either 2% lidocaine (Lidocaine group, n:21) or normal saline (Control group, n:20).

Mean pain scores at 5, 10, 15 and 30 minutes were significantly decreased in both groups. When two groups were compared, lidocaine was found to be more effective than placebo only at the 5th minute ($p<0.05$). There was no significant difference between the lidocaine and the placebo groups with respect to the cessation of accompanying symptoms such as nausea, vomiting, photophobia and phonophobia. In conclusion, 1 ml 2% intranasal lidocain has no significant advantage over placebo in the treatment of acute migraine.

Key Words: Headache, migraine, lidocain

GİRİŞ

Migren ataklar tarzında gelen, atak arası dönemin normal olduğu, hastanın günlük yaşam kalitesini olumsuz yönde etkileyen bir hastalıktır. Migrenin atak tedavisinde; basit analjezikler, nonsteroidler, triptanlar ve ergo bileşiklerinden opioid analjeziklere kadar farklı ilaç grupları kullanılmakta olup hastaya göre farklı seçim yapılmaktadır¹.

Migren başağrısının etyopatogenezi tam olarak aydınlatılamamıştır. Trigemino-vasküler sistemin innervasyonu sonucunda serebral kan akımındaki değişikliklerin migren patogenezinde rol oynadığı ileri sürülen mekanizmalardan biridir. Buna göre sfenopalatin ganglionunun (SPG) uyarılması veya enflamasyonu serebral perfüzyonda değişikliklere yol açarak başağrısına neden olabilir.^{2,3}

Lidokain ve kokain gibi lokal anestetiklerin SPG'un içinden geçen sinir impulslarının iletimini bloke ettiği bildirilmiştir.⁴⁻⁶ Bu blokaj akut migren krizinde ağrının geçmesini sağlayabilir.

Biz bu çalışmada akut migren krizi tedavisinde intranazal lidokainin ağrı ve eşlik eden semptomlara etkinliğini araştırmayı amaçladık.

HASTALAR ve YÖNTEM

Çift kör plasebo kontrollu olarak düzenlenen bu prospektif çalışma Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi (UÜTF) İlk ve Acil Yardım Anabilim Dalı (AD) ve Nöroloji AD'larınca ortak olarak yürütüldü. Çalışmaya UÜTF Hastanesi Acil Servisine Şubat 2000- Temmuz 2001 tarihleri arasındaki 18 aylık dönemde başvuran

international Headache Society (IHS)'nin sınıflamasına göre baş ağrısı migren kriterlerine uyan hastalar alındı.⁷ Eşlik eden kan basıncı yüksekliği, enfeksiyon, elektrolit dengesizliği ve glukoz metabolizma bozukluğu gibi baş ağrısı nedeni olabilecek diğer faktörleri içeren hastalar çalışma dışı bırakıldı.

Migrende intranasal lidokain kullanımında literatürde %4'lük solüsyonu ile yapılan çalışmalar olmasına rağmen biz bu çalışmada ülkemizde %2'lik lidokain preparatı mevcut olduğu için bu formun etkinliğini araştırdık. Hastalar randomize olarak 2 gruba ayrıldı. 1. Gruba (Lidokain grubu) %2'lik lidokain solüsyonundan (Aritmal %2, Biosel) ve 2. gruba (kontrol grubu) salin solüsyonundan (%0.9'luk serum fizyolojik) 1 ml intranasal olarak, ağrı olan her yarım baş küresi için o taraf burun deliğine Barre metoduna göre zerkedildi.⁸ Bu metoda göre hastalar sırtüstü, başları 450 hiperekstansiyonda ve baş ağrısının olduğu tarafa 300 rotasyonda olacak şekilde yatırılarak hazırlanan solüsyon baş ağrısı olan taraftaki burun deliğine damlalık metoduyla

uygulandı. Tedavi öncesi hastalardan baş ağrılarının şiddetini 10 puan kabul edip tedavi sonrası 5, 10, 15 ve 30. dk.larda baş ağrılarının şiddetini visual analog skalada 1'den 10'a kadar puanlamaları istendi.

Tedavinin 30. dk.sında ağrı skoru 5 ve altında olan veya ağrısı tamamen geçen hastalarda tedavinin başarılı olduğu kabul edildi.

Hastalarda ayrıca tedavi öncesi var olan bulantı, kusma, fotofobi, fonofobi, hemiparezi, hipoestezi, skotom, hemianopsi, terleme, tinnitus, myosis ve ataksi gibi eşlik eden semptomların tedaviden sonra 30. dk.da devam edip etmediği de kaydedildi.

Çalışma sonuçlarının istatistiksel değerlendirilmesi UÜTF Biyoistatistik AD'nca yapıldı. Elde edilen ağrı skorları sonuçlarının ve semptomların sayısal değerlerinin karşılaştırılmasında bağımlı gruplar için Wilcoxon testi, bağımsız gruplar için Mann-Whitney testi kullanıldı. İki değerli değişkenlerin karşılaştırılmasında ise Fisher'in kesin Ki-Kare testi ve Kİ-Kare testleri kullanıldı.

Tedavi grubu	Hasta sayısı			Ortalama yaş ± SS
	Toplam	Kadın	Erkek	
Lidokain	21	18 (%85.7)	3 (%14.3)	37.6 ± 11.3 (18-55 arası)
Kontrol	20	17 (%85)	3 (%15)	32.5 ± 11.9 (17-55 arası)
Toplam	41	35 (%85.3)	6 (%14.7)	35.1 ± 11.7 (17-55 arası)

Tablo 1: Tedavi gruplarındaki hastaların yaş ve cinsiyet özellikleri.

Tedavi grubu	Hasta sayısı	Ağrının lokalizasyonu		Ağrının tipi		Ağrının şiddeti		Günlük aktiviteye etkisi	
		Unilateral	Zonklayıcı	Şiddetli	Orta şiddette	Baskılayıcı, sıkıştırıcı	Bilateral	Var	Yok
Lidokain	21	13 (%61.9)	16 (%76.1)	16 (%76.1)	5 (%23.9)	5 (%23.9)	8 (%38.1)	14 (%66,6)	7 (%33,4)
Kontrol	20	10 (%50)	18 (%90)	14 (%70)	6 (%30)	2 (%10)	10 (%50)	18 (%90)	2 (%10)
Toplam	41	23 (%56)	34 (%82.9)	30 (%73.1)	11 (%26.9)	7 (%17.1)	18 (%44)	32 (%78)	9 (%22)

Tablo 2: Baş ağrısının klinik özellikleri.

BULGULAR

Çalışmaya akut migren krizi olan toplam 41 hasta alındı. Bu hastaların yaş ve cinsiyet özellikleri tablo 1’de gösterilmiştir.

İki grup karşılaştırıldığında yaş ve cinsiyet açısından aralarında anlamlı fark bulunmamıştır ($p>0.05$). Baş ağrısının klinik özellikleri tablo 2’de gösterilmiştir.

Baş ağrısının lokalizasyonu, tipi, şiddeti ve günlük aktiviteye etkisi açısından gruplar arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p>0.05$).

Lidokain grubunda 21 hastanın 14’ü (%66.6) ve kontrol grubunda 20 hastanın 14’ü (%70) daha önce migren tanısı almış hastalardı. Lidokain grubunda 7 ve kontrol grubunda 6 hastaya ise migren tanısı ilk kez konuldu ve Nöroloji konsültasyonu ile doğrulandı. Eski ve yeni migren tanısı açısından gruplar arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p > 0.05$).

Tedavi gruplarında zamana göre ortalama ağrı

skorları ve tedavinin başarılı olduğu hasta sayıları tablo 3’te gösterilmiştir.

Her iki tedavi grubunda da ağrı skorları tedavi öncesine göre anlamlı derecede azalmıştır ($p<0.05$). Yani her iki ilaç tedavisi de başarılı olmuştur. Tedavinin 30. dk.sındaki başarı oranları lidokain grubunda %61.9 ve kontrol grubunda %60 olmuştur. Zamana göre ağrı skorları ve tedavinin başarılı olduğu hasta sayıları karşılaştırıldığında sadece 5. dk.daki ortalama ağrı skoru ve tedavinin başarılı olduğu hasta sayısı açısından lidokain plaseboya göre anlamlı derecede etkili bulunmuştur ($p<0.05$). 10, 15 ve 30. dk.larda ise gruplar arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p>0.05$).

Tedavi öncesi ve tedavi sonrası 30. dk.da baş ağrısı dışındaki semptomların var olduğu hasta sayıları tablo 4’te gösterilmiştir.

Toplam 41 hastanın 32’sinde bulantı (%76),

Tedavi grubu	5. dk.		10. dk.		15. dk.		20. dk.	
	Ağrı skoru	Tedavinin başarılı olduğu hasta sayısı	Ağrı skoru	Tedavinin başarılı olduğu hasta sayısı	Ağrı skoru	Tedavinin başarılı olduğu hasta sayısı	Ağrı skoru	Tedavinin başarılı olduğu hasta sayısı
Lidokain	7.42	5 (%23.8)	6.71	5 (%23.8)	6.0	8 (%38.1)	5.04	13 (%61.9)
Kontrol	8.9	0	8.05	1 (%5)	6.85	7 (%35)	5.55	12 (%60)
P değeri	<0.05	<0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05

Tablo 3: Tedavi gruplarında zamana göre ortalama ağrı skorları ve tedavinin başarılı olduğu hasta sayıları.

Semptomlar	Lidokain		Kontrol	
	Tedavi Öncesi	Tedavi Sonrası	Tedavi Öncesi	Tedavi Sonrası
Bulantı	15	4	17	6
Kusma	8	1	10	3
Fotofobi	10	3	16	8
Fonofobi	10	2	15	8
Diğer	16	4	14	9

Tablo 4: Tedavi öncesi ve tedavinin 30. dk.sında eşlik eden semptomların bulunduğu hasta sayısı.

18'inde kusma (%43.9), 26'sında fotofobi (%63.4), 25'inde fonofobi (%60.9) yakınmaları ve 40 hastada da (%97.5) hemiparezi, hipoestezi, skotom, hemianopsi, terleme, tinnitus, myozis ve ataksi gibi diğer semptomlardan en az bir tanesi vardı.

Bu semptomlar her 2 tedavi grubunda da anlamlı derecede azalmıştır ($p<0.05$) ve semptomlardaki düzelme açısından gruplar arasında anlamlı fark bulunmamıştır ($p>0.05$).

Tedavi yan etkileri açısından lidokain grubundaki hastaların tümünde gözlerde kızarıklık, nazofarenkste geçici uyuşukluk, ağızda kötü tat hissi ve öğürme refleksinin uyarılması gibi semptomlardan en az biri görülmüştür. Ancak hiçbir tedaviyi bırakacak boyutta olmamıştır.

Kontrol grubunda bu tür yan etkiler gözlenmemiştir.

Her 2 grupta ikişer hastada ilk 15 dakikada ağrı skoru 5 veya altına düşmüş olup 30. dk.da tekrar 5'in üzerine çıkmıştır. Erken relaps açısından gruplar arasında anlamlı fark bulunmamıştır ($p<0.05$). Tedaviye yanıt verenlerden lidokain grubunda 1 ve kontrol grubunda 2 hastada 24 saat içinde ağrı tekrarlamıştır. Geç relaps açısından da gruplar arasında anlamlı fark bulunmamıştır ($p<0.05$). Tedavinin başarısız olduğu her iki gruptaki 8'er hastaya ek tedavi uygulanmıştır.

TARTIŞMA

Migren tedavisinde kullanılan ajanlardan hiç birisi ideal etkili değildir. Son yıllarda intranazal lidokain kullanımı araştırmacıların ilgi odağı olmuştur.^{4,5,9-11}

Intranazal lidokainin etkisi SPG üzerine olan farmakolojik aktivitesine bağlı olabilir. Bu ganglion orta konkanın arka ucunun hemen üzerinde sfenoid kemiğin yanında nazal mukozanın 1-9 mm derinliğinde yer alır. SPG'un fasyal sinir ile bağlantısı olup primer olarak parasempatik motor fonksiyonu vardır.^{1,2} Trigeminovasküler sistemde trigeminal sinirler innerve ettikleri serebral kan damarlarındaki bozuklukları algılar. SPG'un uyarılması veya enflamasyonu serebral perfüzyonu değiştirebilir ve baş ağrısına yol açabilir. Lidokain SPG'da sinir iletimini bloke edebilir.^{2,4}

Trigeminovasküler modele alternatif olarak nitrik oksitin migrende önemli rol oynadığı öne

sürülmüştür. Deneysel çalışmalar yüksek oranda nitrikoksitsentetaz içeren hücre sayısının SPG'da fazla, trigeminal ganglionda ise az olduğunu göstermiştir. Eğer migren mekanizmasında nitrik oksit son olay ise SPG trigeminovasküler sistemin başlattığı bu refleks arkında etkin bir rol oynuyor olabilir.^{3,14}

Lidokainin ratların nazal mikrozomlarındaki etkilerinin araştırıldığı bir deneysel çalışmada olfaktor ve respiratuvar mikrozomlarda lidokainin primer metaboliti olan monoetil glisinxylidid (MEGX)'e metabolize olduğu ve bu dönüşümde olfaktor mikrozomların respiratuvar ve hepatik mikrozomlara göre daha yüksek aktivite gösterdiği saptanmıştır.³

Buna göre intranazal lidokainin etkisini SPG'nda sinir iletimini bloke ederek veya nitrik oksit ya da MEGX metabolizması üzerinden gerçekleştirdiği düşünülmektedir.

Intranazal lidokainin migren tedavisindeki yeri ile ilgili literatürde birbiriyle çelişen yayınlar vardır. Maizels ve ark. 81 olguluk randomize, çift kör, plasebo kontrollü çalışmada 0.5 ml %4'lük intranazal lidokain kullanmışlar, ağrı skorlarına 1, 2, 5, 10 ve 15. dk.larda bakmışlar ve lidokain grubundaki 53 hastada kontrol grubundaki 28 hastaya göre 5. dk.dan itibaren ağrı skoru, bulantı, kusma ve fotofobi gibi semptomların anlamlı derecede azaldığını bildirmişlerdir.⁵

Blanda ve ark. 49 olguluk plasebo kontrollü çalışmada 1 ml %4'lük intranazal lidokain kullanmışlar. 5, 10, 15, 20 ve 30. dk.larda lidokain grubundaki 27 hasta ile kontrol grubundaki 22 hasta arasında ağrı skorları açısından fark bulamamışlardır. Lidokain solüsyonunun acil servis ortamında baş ağrısında hızlı iyileşme sağladığını gösteren bir kanıt olmadığını bildirmişlerdir.⁶

Kudrow ve ark. 0.4 ml %4'lük lidokain ile yaptıkları 23 olguluk, plasebosuz çalışmada; 23 hastanın 12'sinde migren atağının tamamen geçtiğini, 8 hastadaki nörolojik semptomların 5. dk.da tamamen kaybolduğunu, iyileşen hiçbir olguda atakların tekrar etmediğini bildirmişlerdir.⁴

Maizels ve ark. bir diğer çalışmada lidokain ile migren tedavisinin hastane ortamı dışında etkinliğini araştırmışlardır. Hastalar 0.5 ml %4'lük intranazal lidokain solüsyonunu evde kendileri uygulamış ve ağrı skorlarını kaydetmişlerdir. 131 olguluk plasebo kontrollü bu çalışmada lidokain

grubunda migren semptomlarında hızlı ve anlamlı bir azalma saptanmış ve 6 aylık izlem süresinde tedaviye yanıt veren hastalarda lidokain etkisinin azalmadığı bulunmuştur.¹⁰

Biz çalışmamızda hem lidokain hem de plasebonun migren atağında etkili olduğunu ve lidokainin etkisinin daha erken başladığını saptadık. 5. dk.da lidokain grubunda tedaviye daha iyi yanıt alınması literatürdeki çeşitli çalışmalarla uyumlu bulunmuştur.^{3,4,10}

Bulantı, kusma, fotofobi, fonofobi ve diğer semptomlar her iki grupta da azalmış olup iki grup arasında bu açıdan anlamlı bir fark bulunmamıştır. Maizels ve arkadaşlarının çalışmalarında ise 15. dk.da bu semptomlar lidokain grubunda kontrol grubuna göre anlamlı olarak azalmıştır.⁴ Bu farkın nedeni bizim bu semptomların tedaviye yanıtına sadece 30. dk.da baktığımız için olabilir. Belki de daha erken dönemde bu semptomlara bakılsa tedaviye yanıtta gruplar arasında fark bulunabilirdi.

Kontrol grubu hastalarında da ortalama ağrı skorlarının ve nörolojik semptomların tedaviye yanıt vermesi plasebonun migren üzerindeki etkisine bağlı olabilir. Çalışmalar sonucu migren hastalarında plasebo etkisinin yüksek olmasına rağmen yanıtın büyüklüğünü değerlendirmenin zor olduğu, çünkü migren baş ağrısının zaten tedavi almasa da kendini sınırlayıcı olduğu ve semptomların ilaç alımı sırasında sıklıkla maksimum olmadığı belirtilmiştir.^{1,6}

Çalışmamızda lidokain grubunda tedaviyi bıraktıracak şiddette olmamakla beraber ilaca bağlı yan etkiler gözlenmiş, kontrol grubunda ise bu yan etkiler gözlenmemiştir. Erken ve geç relapslar açısından tedavi grupları arasında fark görülmemiştir.

Sonuç olarak akut migren atağı tedavisinde uyguladığımız %2'lik lidokain ve plasebonun gerek ağrı skorlarını ve gerekse bulantı, kusma, fotofobi, fonofobi gibi eşlik eden semptomları azaltmada etkili gibi görüldüğü ancak lidokainin plaseboya bir üstünlüğünün olmadığı anlaşıldı.

Lidokainin literatürde uygulanan %4'lük formuyla yapılacak yeni klinik çalışmalar bu ilacın etkinliği konusunda daha doğru karar verecektir.

KAYNAKLAR

- 1.Beckett BE. Headache disorders. In: Pharmacotherapy: A Pathophysiologic Approach ed by DiPiro J, Talbert R, Yee G, et al. 3rd edition. Appleton&Lange, Stanford-1996;1279-91.
- 2.Godsby PJ, Edvinsson L. The trigeminovascular system and migraine: studies characterizing cerebrovascular and neuropeptide changes seen in humans and cats. *Ann Neurol*-1993;33:48-56
- 3.Moskowitz MA. Neurogenic inflammation in the pathophysiology and treatment of migraine. *Neurology*-1993;43(Suppl 3):S16-S20.
- 4.Kudrow L, Kudrow D, Sandweiss JH. Rapid and sustained relief of migraine attacks with intranasal lidocaine. *Headache*-1995;35:79-82.
- 5.Maizels M, Scott B, Cohen W, et al. Intranasal lidocaine for treatment of migraine. *JAMA*-1996;276:319-21.
- 6.Kittrelle J, Grouse D, Seybold M. Cluster headache: local anesthetic abortive agents. *Arch Neurol*-1985;42:496-8.
- 7.Headache Classification Committee of the International Headache Society: Classification and diagnostic criteria for headache disorders, cranial neuralgias and facial pain. *Cephalalgia*-1988; 8 (Suppl 7):13-90.
- 8.Barre F. Cocaine as an abortive agent in cluster headache. *Headache*-1982;22:69-73.
- 9.Blanda M, Thomas R, Lowell W. Intranasal lidocaine for the treatment of migraine headache. *Acad Emerg Med*-2001;8:337-72.
- 10.Maizels M, Geiger A. Intranasal lidocaine for migraine. *Headache*-1999;39:543-51.
- 11.Mills TM, Scoggin J. Intranasal lidocaine for migraine and cluster headaches. *Ann Pharmacother*-1997;31:914-5.
- 12.Sluder G. The role of the sphenopalatine ganglion in nasal headaches. *NY State J Med*-1908; 27:8-13.
- 13.Olesen J, Thomsen LL, Lassen LH, Olesen U. The nitric oxide hypothesis of migraine and other vascular headaches. *Cephalalgia*-1995;15:94-100.
- 14.Edvinsson L, Sukuki N, Shimizu T, Uddman R. Tracing of nitric oxide synthase-containing fibres in the cerebral circulation: coexistence with CGRP, substance P and V1P. *Cephalalgia*-1995;15(Suppl 14):110.
- 15.Deshpande V, Jung C, Genter M, Desai P. Characterization of lidocaine metabolism by rat nasal microsome. *Eur J Drug Metab Pharmacokinetics*-1999;24:177-82.
- 16.Tfelt HP, Olesen J. Methodological aspects of drug trials in migraine. *Neuroepidemiology*-1985;4:204-26.

