

# MİGREN ATAĞI TEDAVİSİNDE SUBKUTAN SUMATRIPTAN'IN ETKİNLİĞİ

Tahir K. Yoldaş\*, Abdullah Günen\*\*, Yılmaz Sadıkoğlu\*\*,  
Refik A. Sarı\*\*\*, Mehmet Meşhur\*\*\*\*, Emin Kurt\*\*\*\*\*

*Bu çalışma, 97 migren krizi olgusunda 5-HT<sub>1</sub> reseptör agonisti olan sumatriptanın etkinliği ve güvenliğini incelemek yapıldı. Hastalar subkutan sumatriptan uygulanan 63 ve plasebo uygulanan 34 hasta olmak üzere iki gruba ayrıldı. Baş ağrısı şiddetinde, 2 saat içerisinde sumatriptan grubunda % 89, plasebo grubunda % 34'lük bir başarı görüldü. Bulantı, fofofobi, fonofobi gibi migrenle birlikte olan semptomlar sumatriptan grubunda önemli oranda azaldı (P < 0.001) Sumatriptana bağlı yan etkiler çoğu zaman önemsiz ve geçici olduğu için, plasebo grubuna göre daha fazla görülsede genellikle iyi tolere edildi. Bu nedenle sumatriptanın migren atakları için etkili ve güvenli olduğunu düşünmekteyiz.*

**Anahtar kelimeler:** Migren, subkutan enjeksiyon, sumatriptan

## **The effectiveness of subcutaneous sumatriptan in the treatment migrain attacks**

*In this study, the efficacy and safety of sumatriptan, a selective 5-HT<sub>1</sub>-like receptor agonist, were studied in 97 patients suffering a mild to severe migrain attacks. The patients were seperated in two groups, 63 patients treated with subcutaneous sumatriptan and 34 patients treated with placebo. In headache severity, 89 % of patients with sumatriptan achieved meaningful relief compared with 27 % treated with placebo at 2 hours (P < 0.001).*

*Miraine-associated symptoms such as nausea, photophbia, and phonophobia were significantly reduced in thesumatriptan group (P<.001). Sumatriptan was generally well-tolerated, despite being associated with more adverse events than placebo, because most adverse events were minor and transient in nature. For this reason, we have consedered that subcutaneous sumatriptanis an effective and safety treatment for migraine attacks.*

**Key words:** Migraine, subcutaneous injection, sumatriptan

Migren terimi Grekçe orijinli olup hemikrania ya da yarım baş ağrısı anlamına gelmektedir (4). Klinik olarak periodik, tek taraflı, zonklayıcı ve değişen şiddette baş ağrısı ile seyreden ailevi eğilime sahip bir rahatsızlıktır (1,4). Ataklar esnasında genellikle bulantı, kusma, ışıktan rahatsızlık ve sese karşı hassasiyet mevcuttur (1,17). Bazen bu bulgulara nörolojik ve ruhi bozukluklar da eşlik edebilir (12). Başlangıcı genellikle çocuklukta, puberte döneminde veya erken yetişkin dönemde görülür ve sıklığı, ilerleyen yaşla birlikte azalır (1).

Migren profilaktik olarak tedavi edilebilmesine rağmen hastalar genellikle bir ayda 1-4 atak geçirmektedir. Bu nedenle hastaların çoğu ataklar esnasındaki şikayetlerin giderilmesine güvenmektedir (17). Günümüzde migrenin profilaktik tedavisinde beta blokerler, kalsiyum kanal blokerleri, pizotifen ve metizerjit kul-

lanılırken (18), akut atak tedavisinde analjezikler, non-steroidal antiinflamatuvar ilaçlar, narkotikler ve ergot deriveleri kullanılmaktadır (17,18). Ancak ataklar esnasında gastrointestinal sistem bozukluğu da görüldüğünden oral yolla alınan ilaçların emilim bozukluğu söz konusu olmaktadır (19). Bu nedenle parenteral kullanım gereği ortaya çıkmaktadır.

Sumatriptan yeni ve selektif bir 5-hidroksi triptamin 1 reseptör agonisti olup, akut migren tedavisinde kullanılmaktadır(14,15,17). İntravenöz, subkutan veya oral yolla verildiğinde migren atağında etkili ve iyi tolere edilen bir ilaçtır (14,17). Bu çalışmada migren atağının tedavisinde subkutan sumatriptanın etkinliği plasebo ile karşılaştırılmalı olarak sunulmaktadır.

## **YÖNTEM**

Bu çalışma Ocak 1995-Ocak 1996 tarihleri arasında Fakültemiz Araştırma ve Uygulama Hastanesi'ne baş ağrısı nedeniyle Nöroloji, Kulak Burun Boğaz, Göz, Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon polikliniklerine müracaat eden toplam

\* Nöroloji Anabilim Dalı, Yrd. Doç. Dr.  
\*\* KBB Anabilim Dalı, Yrd. Doç. Dr.  
\*\*\* İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Yrd. Doç. Dr.  
\*\*\*\* Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı, Yrd. Doç. Dr.  
\*\*\*\*\* Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, Yrd. Doç. Dr.  
Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi, MANİSA.

97 hasta üzerinde yapıldı. Hastalar ilgili bölümlerde baş ağrısının diğer nedenleri ekarte edildikten sonra Nöroloji kliniği kontrolüne giren ve Uluslararası baş ağrısı cemiyetinin (International Headache Society) migren tanı kriterlerine (9) uygunluk gösteren olgular alındı. Hastalara ilgili bölümlerde gerekli muayene ve tetkiklerin yanısıra, EKG, tam kan sayımı, tam idrar muayenesi, açlık kan şekeri, BUN, kreatinin, SGOT, SGPT gibi laboratuvar tetkikleri ve dahili yönden sistemik muayeneleri yapıldı.

Çalışmamıza İskemik kalp hastalığı, periferik vasküler hastalık, hipertansiyon (Diastolik > 100 mmHg) ve epilepsisi olanlar, gebeler, emzirenler, hormonal tedavi görenler, son 24 saat içerisinde narkotik analjezik yada ergotamin derivesi alanlar ve 16-53 yaş dışında olan hastalar alınmadı.

Hastalara migren tanısı konulduktan sonra migren atağı esnasında, mümkün olduğu kadar erken dönemde

gelmeleri istendi. Atak esnasında gelen hastalara atağın detayları ile ilgili sorular soruldu. Atağın başlama zamanı, ağrı öncesi vizüel semptomların varlığı, ağrının şiddeti ve eşlik eden bulantı, kusma, ışıktan rahatsızlık, sestem rahatsızlık ve işgücü kaybı gibi semptomlar açısından sorgulandı. Olgular ağrının şiddetine göre; hafif ağrı "grade 1", orta derecede ağrı "grade 2" ve şiddetli ağrı "grade 3" olarak değerlendirildi. Tedaviye başlamadan önce nabız, tansiyon arterel ölçüldü ve olgular rastgele iki gruba ayrıldı. İlk gruba subkutan kuadriseps kasına 6 mg sumatriptan, ikinci gruba ise disposable enjektörle serum fizyolojik yapıldı. Tedaviye başladıktan sonra yarım saatte bir baş ağrıları ve eşlik eden semptomları, nabız, arteriyel basınçları ve ilaca bağlı olarak ortaya çıkan yan etkiler açısından izlendi. Tedavide baş ağrısı için başan kriteri, grade 3 veya 2'den grade 1 veya 0'a düşme olarak alındı (18). 2 saat sonunda ağrısı ve şikayetleri geçmeyen olgular başarısız kabul edilerek ilave analjezik tedavisine başlandı.

**Tablo 1: Olguların demografik özellikleri**

Özellikleri	Hastalar, n(%)	
	Sumatriptan	Plasebo
<b>Olgu sayısı</b>	63	34
Erkek	18 (29)	11 (32)
Kadın	45 (71)	22 (68)
<b>Ortalama yaş (Standart sapma)</b>	31.7 (8.4)	32.5 (7.8)
<b>Migren tipi</b>		
Aurasız migren	46 (73)	26 (76)
Auralı migren	17 (27)	8 (24)
<b>Ortalama migren süresi (ay)</b>	156±29	167±35

**Tablo 2: Atak esnasında olguların klinik özellikleri**

Özellikleri	Hastalar, n(%)	
	Sumatriptan	Plasebo
<b>Tedaviye başlamadan önceki atak süresi</b>		
≤ 4 h	39 (62)	20 (59)
> 4 h	25 (38)	14 (41)
<b>Tedavi öncesi değerlendirme</b>		
<b>Baş ağrısı şiddeti</b>		
Hafif ağrı (grade 1)	9 (14)	7 (21)
Orta şiddette ağrı (grade 2)	34 (54)	16 (47)
Şiddetli ağrı (grade 3)	20 (32)	11 (32)
<b>Birlikte görülen şikayetler</b>		
Bulantı	47 (75)	23 (67)
Kusma	21 (33)	12 (35)
Işıktan rahatsızlık	36 (57)	16 (47)
Sestem rahatsızlık	9 (14)	5 (15)
Ağrı bölg. dokunmakla hassasasiyet	16 (25)	5 (15)
Yukarıdaki semptomların en az biri	55 (87)	29 (85)
<b>Ağrının şiddetinden etkilenim</b>		
İşine devam edebilme	14(22)	8(24)
Yatak istirahati ihtiyacı	26(41)	15(44)

İstatistiksel değerlendirilmede Ki-kare ve t-testi uygulandı.

## BULGULAR

Çalışma kapsamına alınan olguların 29'u (% 29.9) erkek, 68'i (% 70.1) kadındı. Kadın / Erkek oranı 2.34 olup, 1. grupta yaş ortalaması 31.7 (± 8.44), 2. grupta 32.3 (± 9.14) olarak bulundu. Olguların demografik özellikleri tablo 1'de görülmektedir.

Atak esnasında gelen olguların % 87'sinde çeşitli semptomlar mevcuttu. Bunlardan en sık olanı bulantı, kusma ve ışıktan rahatsızlıktı. Olgularla ilgili diğer klinik özellikler tablo 2'de özetlenmiştir.

Migren atağının tedavisinde sumatriptan plaseboya göre önemli oranda etkili bulundu. Bu durum birinci saatte,

**Tablo 3:** Olguların başağrısı açısından tedaviye verdikleri cevap

Düzelme Zamanı	Hastalar, n(%)	
	Sumatriptan	Plasebo
0-30 dk.	34(54)	4(12)
31-60 dk	53(84)	7(21)
61-120 dk	56(89)	9(7)

özellikle de ilk 30 dk'da göze çarpmaktaydı. 2. saatin sonunda ilk grupta % 89, ikinci grupta % 27 oranında başarı görüldü (P<0.001). Olguların başağrısı açısından tedaviye verdikleri cevaplar tablo 3'te sunulmuştur.

Olgular başağrısına eşlik eden semptomlar açısından değerlendirildiğinde de; sumatriptan grubunda plasebo grubuna oranla önemli miktarda düzelme gösterdi (P<0.001) Bu semptomların tedaviye verdiği cevaplar tablo 4'te özetlenmiştir.

Özellikle sumatriptan tedavisinin uygulandığı grupta ilk 15-20 dk'da olguların yarısından fazlasında yan etkiler gözlemlendi. Bunlardan en dikkat çekenini %40 gibi yüksek oranda ensede, ekstremitelerde ve ellerde görülen uyuşmaydı. Ancak tüm bu yan etkiler ilk 30 dk'da hiçbir tedavi gerektirmeden kendiliğinden düzeldi. Sumatriptan ve plaseboya bağlı ortaya çıkan yan etkiler tablo 5'te görülmektedir. Olguların iki saat süre ile nabız ve arteriyel basınçlarında tedavi öncesine göre önemli bir değişiklik gözlemlenmedi.

**Tablo 4:** Başağrısına eşlik eden semptomların tedaviye cevapları

Semptomların düzelme zamanı (dk)	Sumatriptan %				Plasebo %			
	Başl	30	60	120	Başl	30	60	120
Bulantı	75	13	8	3	67	58	52	50
Kusma	33	8	5	-	35	29	23	20
Işıktan rahatsızlık	57	8	5	2	47	44	41	35
Sesten rahatsızlık	14	6	3	-	15	12	9	6
İşine devam edebilme	22	8	3	-	24	21	18	15
Yatak istirahati ihtiyacı	41	8	4	-	44	35	32	32
Ağrı bölg. dokunmakla hassasasiyet	25	5	2	-	15	9	6	-
Ruhi yapıda değişiklik	22	3	2	-	26	23	20	14
Yukarıdaki semptomların en az biri	87	16	8	5	85	73	67	62

**Tablo 5:** Tedavi sonrası olgularda görülen yan etkiler

Tedaviye bağlı görülen yan en etkiler	Sumatriptan, n (%)	Plasebo, n (%)
Uyuşma	25 (40)	-
Cilt reaksiyonu	3 (4,8)	1 (2,9)
Dilde yanma	2 (3,2)	-
Boğazda düğümlenme	1 (1,6)	1 (2,9)
Yorgunluk	-	1 (2,9)
Kafada ağırlık	1 (1,6)	-
Ağızda sıcaklık	1 (1,6)	-
Başdönmesi	-	1 (2,9)
Göğüste sıkışma	1 (1,6)	-
Kafada dolgunluk	2 (3,2)	1 (2,9)
Nefes darlığı	1 (1,6)	-
Bulantı	1 (1,6)	-
Ateş basması	1 (1,6)	-
Sersemlik	1 (1,6)	-

## TARTIŞMA

Migrenin gerçek prevalansı tam olarak bilinmemektedir (12). Bu konuda literatürde değişik oranlar mevcuttur. Cook ve ark (5) insanların % 15'inin hayatlarının belli bir döneminde migrene yakalanabileceğini, Goldenstein ve Chen (8) ise erkeklerin % 9'unun, kadınların ise % 16'sının etkilendiğini bildirmektedirler. Waters ve ark'da (20) migren prevalansının 15-65 yaş arasında her iki cinste özellikle de kadınlarda yüksek olduğunu, 15-20 yaş arası kadınlarda % 34, 55-64 yaş arasında ise % 19 olduğunu belirtirlerken, erkeklerde bu oranların sırasıyla % 20 ve % 12 olduğunu bildirmektedirler. Ancak bilinen iki önemli özellik vardır ki bunlardan biri migrenin kadınlarda daha çok görüldüğü, diğeri ise gençlerde yani reproduktif çağda ortaya çıktığıdır. Bizim olgularımızda kadın/erkek oranı kadınlar lehine yüksek olarak bulundu. Ayrıca olguların ortalama 13 yıldır migrenli oldukları düşünülürse yaş açısından da literatürle uygunluk göstermektedir.

Migrenin patogenezinde, vasküler sistem sorumlu tutulmakta olup, belirgin ve uzamış bir vazodilatasyon söz konusudur (11).

Sumatriptan'ın migren tedavisinde analjezik etkisi olmayıp bir kaç mekanizma ile etki ettiği bildirilmektedir. Bunlardan biri; karotik arteriyel sistemde selektif vazokonstriksiyon meydana getirerek ağrıyı azaltmasıdır. Bu yolla diğer vasküler sistemleri çok az etkilemekte yada etkilememektedir (6). Migrenli hastalarda daha ileri teknikler de kullanılarak: Atak dışı, atak esnasında ve öng sumatriptan verildikten sonra, beyin kan akımında farklılık olmadığı saptanmıştır (7). Sumatriptan; olasılıkla migren atağı esnasında genişleyen arterio-venöz anastomozlarda vazokonstriksiyon yaparak ağrıyı azaltmaktadır. Sumatriptanın ağrıyı azaltmada ikinci etkisi; nöronal transmisyonu etkileyip, vazoaaktif nöropeptidlerin salgılanmasını bloke ederek protein ekstrasvazyonunu önlemek suretiyle olmaktadır (10,13).

Sumatriptanın plasebo ile yapılan karşılaştırmalı çalışmalarında üstün olduğu, farklı dozlarla yapılan çalışmalarla örneğin, tedaviden 1 saat sonra 1mg subkutan sumatriptan ile % 45, 6 mg sumatriptan ile % 73 ve 8 mg sumatriptan ile de % 80 başarı elde edildiği bildirilmekte, ancak doz yükseltilmesi ile birlikte yan etkilerin de arttığı vurgulanmaktadır (14).

Akpunonu ve ark (3) subkutan sumatriptan'ın plasebo ile karşılaştırmalı 136 olguluk çalışmalarında sumatriptan ile % 75, plasebo ile ise % 35 başarı elde ettiklerini, ayrıca eşlik eden semptomları da önemli oranda azalttığını bildirmektedirler. Bizim çalışmamızda sumatriptan ile tedavi ettiğimiz olgularda 1 saat sonra başarı % 84, ikinci saatte

% 89 olarak bulunurken, plasebo grubunda bu oranlar sırasıyla % 21 ve % 27 olarak görüldü. Bu literatürle karşılaştırıldığında oldukça iyi bir başarıdır. Başarımızın yüksek oluşunu olgu seçimindeki multidisipliner çalışmaya bağlıyoruz. Çünkü çalışmamızda başağrısına neden olan tüm etyolojik faktörler ekarte edilmiş ve daha sonra migren tanı kriterlerine uygunluk gösteren olgular alınmıştır. Ayrıca olgularımız arasında gerek migrenin tipi, gerekse tedaviye başlama zamanı ile başarı arasında herhangi bir ilgi görülmedi.

Literatürde subkutan uygulamada yan etki olarak en fazla cilt reaksiyonu, yüzde kızarma (18) görüldüğü bildirilirken, Brown ve ark (3) 1924 sumatriptan, 868 plasebo ile tedavi ettikleri geniş serilerinde yan etki olarak sumatriptana bağlı % 40 enjeksiyon yeri reaksiyonu, % 10 bulantı-kusma, % 9 sıcak-soğuk hissi ve % 9 uyuşma olduğunu ve bunların da tedaviye gerek kalmadan geçtiğini bildirmektedirler. Öte yandan 1104 olguluk bir çalışmada da sumatriptana bağlı olarak % 10 gibi bir oranda enjeksiyon yerinde cilt reaksiyonu ile birlikte 40 çeşit yan etki olduğu bildirilmiştir (16). Bizim çalışmamızda ise sumatriptan oldukça etkili bulunmasına rağmen, plaseboya göre daha çok yan etki gözlemlendi. Bunlardan en sık olanı % 40 gibi yüksek oranda uyuşmaydı. Ancak diğer yan etkilerde de olduğu gibi hafif ve geçici olan bu yan etkiler ilk yarım saat içerisinde hemen hepsi tedaviye gerek kalmadan düzeldi. Olgularımızda uyuşmadan sonra en sık; cilt reaksiyonu, kafada dolgunluk ve dilde yanma hissi görüldü. Değişik çalışmalarda farklı oranlar ve farklı yan etkiler göze çarpmaktadır. Çalışmamız bu yönüyle uyuşma dışında kalan tüm yan etkiler bakımından literatürle uyumludur.

Günümüz toplumunun önemli bir kısmının sosyal güvenceden yoksun oluşu, sumatriptanın maliyetini gündeme getirebilir. Ancak; migren atağı esnasında gerek kişide meydana gelen psikolojik rahatsızlıklar ya da ağrıya eşlik eden semptomlar, gerekse iş gücü kaybı ve üretimin azalmasından ekonomik olumsuzluklara kadar çeşitli bo-yutlardaki yansımaları da gözardı edilmemelidir.

Diabetli hastaların yıllardan beri kendi kendilerine enjeksiyon yaparak başarı ile tedavi oldukları düşünülürse; ne zaman geleceği belli olmayan bir migren atağının gerek vizüel semptomları, gerekse atağın başlaması esnasında, bu tedavinin yapılabilir olması bu yöntemin en önemli avantajıdır.

Sonuç olarak uygun olgularda başarı oranının yüksekliği, yan etkilerin kısa süreli ve tedavi gerektirmemesi ve hastanın bu tedaviyi kendi kendine yapabilir olması bu yöntemin diğerlerine tercih edilebileceğini göstermektedir.

## KAYNAKLAR

- 1- Adams RD, Victor M. Headache and other craniofacial pains. In: Principles of neurology. Singapore: Mc Graw-Hill Book Co, 1989; 134-154.
- 2- Akpunonu PE, Mutgi AB, Federman DJ, et al. Subcutaneous sumatriptan for treatment of acute migraine in patients admitted to the emergency department: a multicenter study. *Ann Emerg Med* 1995; 25: 464-469.
- 3- Brown EG, Endersby CA, Smith RN et al. The safety and tolerability of sumatriptan: an overview. *Eur Neurol* 1991; 31: 339-344.
- 4- Campbell JK. Headache. In: Walsh TJ, ed. Neuro-ophthalmology. 3rd edition. Philadelphia: Lea and Febiger, 1992; 493-524.
- 5- Cook NR, Evans DA, Funkenstein HH, et al. Correlates of headache in a population-based cohort of elderly. *Arch Neurol* 1989; 46: 1338-1344.
- 6- Feniuk W, Humprey PPA, Perren MJ. The selective carotid arterial vasoconstrictor action of GR 43175 in anesthized dogs. *Br J Pharmacol* 1989; 96: 83-90.
- 7- Ferrari MD, Haan J, Blokland JA, et al. Cerebral blood flow during migraine attacks without aura and effect of sumatriptan. *Arch Neurol* 1995; 52: 135-139.
- 8- Goldstein ME, Chen TC. The epidemiology of disabling headache. *Adv Neurol* 1982; 33: 377-390.
- 9- Headache classification committee of the International Headache Society: Classification and diagnostik criteria for headache disorders, cranial neuralgias and facial pain. *Cephalalgia* 1988; 8: 1-96.
- 10- Humphrey PP, Goadsby PJ. The mode of action of sumatriptan is vascular? Adebate. *Cephalalgia* 1994; 14: 401-410.
- 11- Humphrey PPA, Feniuk W, Marriot AS, et al. Preclinical studies on the anti-migraine drug, sumatriptan. *Eur Neurol* 1991; 31: 282-290.
- 12- Hupp SL, Kline LB, Corbet JJ. Visual disturbances of migraine. *Surv Ophthalmol* 1989; 33: 221-236.
- 13- Perren MJ, Feniuk W, Humphrey PPA. The selective closure of feline carotid arteriovenous anastomoses (Avs) by GR43175. *Cephalalgia* 1989; 9: 41-46.
- 14- Saxena PR, Tfelt-Hansen P. Sumatriptan. In: Olesen J, Tfelt-Hansen P, Welch KMA, eds. The Headache. 1st edition. New York: Rawen Press, 1993; 329-341.
- 15- Scott AK: Sumatriptan clinical pharmacokinetics. *Clin Pharmacokinet* 1994; 27: 337-344.
- 16- Sumatriptan. A review drugs 1992; 43:777-797.
- 17- The Multinational oral sumatriptan and cafergot comparative study group: A randomized, doubled-blind comparison of sumatriptan and cafergot in the acute treatment of migraine. *Eur Neurol* 1991; 31: 314-322.
- 18- The sumatriptan auto-enjector study group: Self- treatment of acute migraine with subcutaneous sumatriptan using an auto enjector. *Eur Neurol* 1991; 31: 323-331.
- 19- Uçar A, Tulunay FC. Uluslararası baş ağrısı derneği (IHS) eğitim komitesi başağrısı tedavisi önerileri. *Medikal Network Farmakoloji* 1995; 1: 6-32.
- 20- Waters WE, O'Connor PJ. Prevalance of migraine. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 1975; 38: 613-616.