

Sertralin: Migren Profilaksisinde Yeni Bir İlaç

Dilek İNCE*, Volkan TOPÇUOĞLU**, Sibel TEKİN*, Sevinç AKTAN*

ÖZET

Migrenin profilaktik tedavisinde serotonerjik ajanlar sıklıkla kullanılmaktadır. Migrenli hastalarda ataklar arası dönemde "santral serotonerjik fonksiyon azalması" tanımlanmıştır. Trombositlerdeki serotonin miktarının artması ve plazma serotonin miktarının azalması bunun göstergesidir. Selektif serotonin geri alım inhibitörü olan sertralinin, sinaptik aralıktaki serotonin miktarını artırıp serotonerjik transmisyonu hızlandırarak migrenin profilaktik tedavisinde faydalı olabileceği düşünülmektedir. Bu çalışmada, plasebo kontrollü, çapraz karşılaştırma (cross-over) yöntemi kullanılarak 13 hastaya günde 5 mg sertralin 6 hafta süreyle uygulanmıştır. Altı haftanın sonunda hastaların atak sayılarında ve ağrı şiddetlerinde tedavi öncesi döneme göre istatistiksel olarak anlamlı bir azalma saptanmıştır ($p<0.001$, $p<0.05$). Atak sayısında % 58.6; ağrı şiddetinde % 40.15 oranında azalma kaydedilmiştir. Tek doz kullanıma izin vermesi ve sedatif, kardiyovasküler ve konvülsif yan etkilerinin olmaması sertralini diğer profilaktik ajanlara göre üstün kılan özelliklerdir.

Anahtar kelimeler: Serotonin, sertralin, migren, tedavi, profilaksi

Düşünen Adam; 1997, 10 (1): 39-41

SUMMARY

Serotonergic agents are widely used in prophylactic treatment of migraine. Between migraine attacks a "central serotonergic hypofunction" is defined. The manifestations of the central serotonergic hypofunction are increased serotonin levels in platelets and decreased serotonin levels in plasma. Sertralin, which is a highly selective serotonin reuptake inhibitor, is thought to be effective in migraine prophylaxis by increasing the serotonin levels in synapses. In this cross-over, plasebo controlled study 13 migraine patients were followed by 50 mg/day sertralin for 6 weeks. Frequency of attacks and severity of pain were statistically found to be decreased ($p<0.001$, $p<0.05$). The frequency of attacks was decreased by 58.6 % and the severity of pain, by 40.15 %. Sertralin is a selective serotonin reuptake inhibitor with no sedative, cardiovascular or convulsive side effects. These are the main advantages of sertralin in migraine prophylaxis when compared with other agents.

Key words: Serotonin, sertralin, migraine, treatment, prophylaxis

GİRİŞ

Migren, sık görülmesi ve kişilerin günlük aktivitelerini ve performanslarını etkilemesi nedeniyle dikkat çekici bir hastalık grubudur (1). Migren hastalarının çoğu sadece akut atak tedavisine ihtiyaç duyarken;

bu atakların ayda birden fazla olması veya günlük aktiviteyi tamamıyla engellemesi halinde profilaktik tedavi gerekmektedir (2).

Selektif serotonin geri alım inhibitörü olan sertralin migrenli hastalarda saptanmış olan azalmış serotonin

* Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı, ** Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri Anabilim Dalı

dolaşımını artırmaktadır (3,4). Sertralin, plasebo kontrollü, çapraz karşılaştırma (cross-over) yöntemi ile yürütülen bu çalışmada, 13 migren hastasında profilaktik tedavide kullanılmıştır. Sertralinin migrenin profilaktik tedavisindeki yerinin araştırılması amaçlanmıştır.

GEREÇ ve YÖNTEM

Baş ağrısı yakınması ile polikliniğimize başvuran 13 hasta çalışmaya alındı. Hastaların ayrıntılı fizik ve nörolojik incelemeleri yapıldı. Rutin biyokimyasal analizleri ve kraniyal görüntüleme tetkikleri gerçekleştirildi. Tüm bu incelemeler normal sınırlar içinde bulundu. Hastalara Hamilton Depresyon ve Hamilton Anksiyete Ölçekleri uygulanarak depresyon ve anksiyete skorları belirlendi.

Uluslararası Baş ağrısı Derneği'nin baş ağrısı sınıflandırması (5) kullanılarak 11 hastaya aurasız migren ve 2 hastaya auralı migren tanıları kondu. Hastalardan 4 tanesi daha önce profilaktik tedavi kullanmamış; 8 tanesi amitriptilin, 1 tanesi beta bloker kullanmış ancak bu ajanlarla baş ağrıları kontrol altına alınmamıştı. Hastaların bazal aylık atak sayıları ve ağrı şiddetlerini ölçen Vizüel Ağrı Skalası (VAS) değerleri kaydedildikten sonra hastalara 6 hafta süreyle plasebo verildi. Plasebo dönemi sonrası, 2 hafta hastalara hiçbir tedavi uygulanmadı. Bunu izleyen 6 hafta boyunca sertralin 50 mg/gün tek doz olarak kullanıldı. Hastaların VAS değerleri ve atak sayıları 2., 4. ve 6. haftada tekrar belirlendi. VAS değerleri ve aylık atak sıklığının istatistiksel incelemesi Wilcoxon parametrik olmayan, eşlendirilmiş testi ile yapıldı ve $p < 0.05$ değeri anlamlı kabul edildi.

SONUÇ

Çalışmaya alınan hastaların tümü kadındı. Hastaların yaş ortalamaları 34.88 ± 10.982 (20-48) idi. Ortalama aylık atak sayıları 4.69 ± 2.529 (2-10) olarak belirlendi. Plasebonun ağrı şiddetine ve atak sayısına etkisi olmadığı görüldü ($p > 0.05$).

Hastaların sertralin tedavisi boyunca aylık atak sayıları ortalama 1.714 ± 0.9512 (0-3) olarak izlenirken; plasebo aldıkları dönemde 3.615 ± 1.895 (1-7) oldu. Aylık atak sayılarında % 58.6 oranında bir azalma saptandı. Sertralin hastaların atak sıklığında istatis-

tiksel olarak anlamlı bir azalmaya yol açtı ($p < 0.001$, Wilcoxon test).

Altı haftalık profilaktik tedavinin sonunda VAS değerleri kör olarak değerlendirildiğinde ağrı şiddetinde istatistiksel olarak anlamlı bir azalma saptandı ($p < 0.05$, Wilcoxon test). Hastaların ağrı şiddetinde % 40.15 oranında bir azalma mevcuttu.

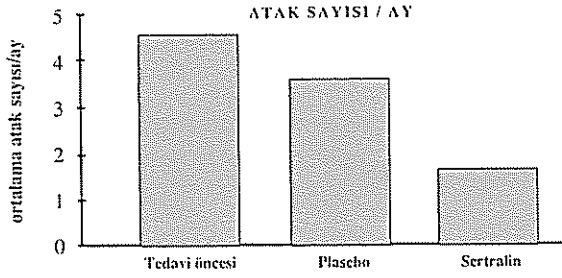
Ağrı şiddeti üzerine sertralinin etkisi 4. haftanın sonunda istatistiksel olarak anlamsız bulundu ($p = 0.0625$); altıncı haftanın sonunda ise anlamlı değerlere ulaştı ($p < 0.05$).

TARTIŞMA

Serotonin (5-Hidroksitriptamin), migren etyopatogenezinde en önemli nörotransmitterlerdendir ve çok önemli bir miktarı trombositlerde depolanır (6). Migren hastalarında ataklar arası dönemde trombositlerde depolanan serotonin miktarında artma ve plazma serotonin miktarında azalma saptanmıştır (7). Ataklar arası dönemde serotonin turn-over'ının yavaşladığı; bunun sonucu olarak trombositlerdeki serotoninin arttığı ve plazma serotonin miktarının azaldığı düşünülmektedir (7,8). Trombositler ve serotonerjik sinir uçları birçok ortak fizyolojik ve morfolojik özellikler gösterirler; bu nedenle serotoninin trombositlerdeki metabolizmasının santral sinir sistemindeki metabolizmasını yansıttığı düşünülmektedir.

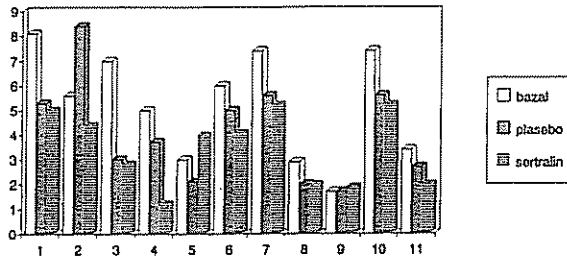
Trombosit aktivasyonu ile sitoplazmik iyonize kalsiyum aktivasyonu arasındaki ilişki bozukluk serotoninin dolaşımını yavaşlatan neden olarak bildirilmektedir. Welch ve ark. (9), trombosit aktivasyonunda görülen bu bozukluğun benzerinin beyinde nöronal vesiküllerde de olabileceğini öne sürmektedirler. Bunu "santral serotonerjik fonksiyon azalması" olarak isimlendirmişler ve mirenli hastalardaki patolojiyi bu şekilde açıklamışlardır.

Migrenin profilaktik tedavisinde serotonerjik sistem üzerinden etkileyen ajanlar kullanılmakla beraber bunların etki mekanizmaları tam açıklığa kavuşmamıştır. Bu çalışmada, presinaptik terminalde serotonin geri alım inhibitörü olan sertralin, migrenin profilaktik tedavisinde kullanılmıştır. Sertralinin özelliği, serotonin geri alımı üzerine spesifik etkili ol-



Şekil 1. Tedaviye başlamadan önce 4.69 ± 2.529 (2-10) olan aylık atak sayıları hastalar plasebo alırken 3.615 ± 1.895 (1-7) olarak belirlendi. Altı haftalık sertralin kullanımından sonra ortalama aylık atak sayısı 1.714 ± 0.9512 (0-3) idi. Çalışmanın sonunda sertralin kullanan grupta istatistiksel olarak anlamlı bir azalma vardı ($p < 0.001$, Wilcoxon).

AĞRI ŞİDDETİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ



Şekil 2. Çalışmayı bitiren 11 migrenli hastanın tedavi öncesindeki plasebo ve sertralin kullandıkları dönemlerde ağrı şiddetleri VAS ile incelendi. Sertralin ile altı haftalık profilaktik tedavi sonunda ağrı şiddetinde istatistiksel olarak anlamlı bir azalma saptandı ($p < 0.05$, Wilcoxon).

ması; norepinefrin ve dopamin geri alımına etkisinin olmamasıdır. Sertralinin, kardiyovasküler, antikolinergik, antidopaminergik ve konvülsif etkisi veya monoaminooksidaz inhibitör aktivitesi yoktur. Nöronal geri alımın engellenmesi sonucu sinaptik aralıkta serotonin düzeyi artmakta ve serotonerjik transmisyon hızlanmaktadır. Uzun süreli kullanımda postsinaptik serotonin reseptörlerinin (5HT₂) sürekli uyarılması sonucu desensitizasyon ve dorsal rafe nukleustaki serotonerji nöronların spontan deşarjları engellenmektedir. Bu, bir tür otoregülasyon mekanizması olarak kabul edilmektedir.

Bu çalışmada sertralin, hastaların atak sıklığında ($p < 0.001$) ve ağrı şiddetinde ($p < 0.05$) plaseboya göre istatistiksel olarak anlamlı düzelmeye yol açmıştır. Sertralin ile 6 haftalık profilaktik tedavi sonrasında atak sayılarında % 58.62; ağrı şiddetinde ise % 40.15 oranında azalma saptanmıştır (Şekil 1-2).

Sertralinin ağrı şiddeti üzerine etkisi 4. haftanın sonunda istatistiksel olarak anlamlı değerlere ulaşmamış ($p = 0.0625$); ancak 6. haftanın bitiminde anlamlı düzeyler saptanmıştır ($p < 0.05$).

Sertralin, yarılanma ömrü yaklaşık 25 saat olduğundan, günde tek doz olarak kullanıma avantajı sağlamaktadır. Hastalarımızda en sık gastrointestinal sistem ile ilgili yan etkilere rastlanmıştır; iki hasta bulantı ve dispeptik şikayetler nedeniyle ilaca devam edememiştir. Bulantı, dispepsi, ishal ve nadiren ağız kuruluğu literatürde bildirilen yan etkilerdir. Migren profilaksisinde kullanılan diğer ilaçlar olan trisiklik antidepressanlar ve beta blokerlerle karşılaştırıldığında sertralin, sedatif, antikolinergik ve kardiyovasküler yan etkilerinin olmaması nedeniyle daha güvenlidir.

Sertralinin, migren profilaksisinde kullanıldığı bu çalışmada, atakların engellenmesinde ve ağrı şiddetinin azalmasında plaseboya üstünlüğü gösterilmiştir. Tek doz kullanım avantajı ve yan etkilerinin genelde önemsiz düzeyde olması ile sertralinin, migren profilaksisinde uygun bir tedavi seçeneği olduğu düşünülmektedir. Sertralinin, daha uzun süreyle kullanılacağı çalışmalarda etkinliğinin belirlenmesi gerekmektedir.

KAYNAKLAR

1. Rasmussen KB, Nreslau N: Epidemiology of migraine. The headaches, edited by J. Olesen, P. Tfelt-Hensen and KMA. Raven Press, New York, p.169-173, 1993.
2. Hensen-Tfelt P, Welch KMA: General principles of pharmacological treatment. The headaches, edited by J. Olesen, P. Tfelt and KMA, Raven Press, New York, p.209-303, 1993.
3. Heym J, Koe K: Pharmacology of sertraline: A review. J Clin Psychiatry 8;40-45, 1988.
4. Koe K: Preclinical pharmacology of sertraline: A potent and specific inhibitor of serotonin reuptake. J Clin Psychiatry 12;13-17, 1990.
5. Headache classification committee of the international headache society: classification and diagnostic criteria for headache disorders, cranial neuralgias and facial pain. Cephalgia, 8(7), 1988.
6. Hardisty RM, Stacey RS: 5-hydroxytryptamine in normal platelets. J Physiol 130:711-20, 1955.
7. Ferrari MD, Odink J, Japparelli C, Van Kempen GMJ, Pennings EJM, Bruyn GW: Serotonin metabolism in migraine. Neurology 39;1239-42, 1989.
8. Somerville BM: Platelet bound and free serotonin levels in jugular and forearm venous blood during migraine. Neurology 26:41-45, 1976.
9. Joseph R, Welch KMA: Serotonergic hypofunction in migraine: A synthesis of evidence based on platelet dense body function. Cephalgia 9;293-99, 1989.
10. Doogan DP, Caillard V: Sertraline: A new antidepressant. J Clin Psychiatry 49(8 Suppl):46-51, 1988.