

## TEDAVİYE DİRENÇLİ MİGREN VAKALARINDA SODYUM VALPROATIN ETKİSİ

### The effects of sodium valproat in drug resistive migraine

Abdullah TALASLIOĞLU<sup>1</sup>, Emel KÖSEOĞLU<sup>2</sup>, Yahya KARAMAN<sup>3</sup>

#### Özet

**Amaç:**Uygulanan diğer tedavi yöntemlerine cevap vermeyen uzun süreli migren başağrısı olan hastalarda sodyum valproatın(VPA) etkinliğinin araştırılması amaçlanmıştır.

**Hastalar ve Yöntem:** Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim dalı başağrısı polikliniğine uzun süredir başağrısı yakınmasıyla başvuran, migren tanısı alan ve daha önce uygulanan migren tedavilerinden fayda görmeyen 35 hasta (33 kadın,2 erkek) çalışmaya alındı.

Hastalara sodyum valproat 500-1000 mg akşam tek doz halinde altı ay süresince uygulandı. Tedavi öncesi ve sonrası başağrısı şiddeti sözel ağrı değerlendirme skalası ile değerlendirildi.

**Bulgular:**Tedavi süresince 35 hastanın 22 tanesinde başağrısı şiddetinde tedavi öncesine göre belirgin azalma oldu. Diğer 13 hastanın dokuzunda başağrısı değişmedi veya azalma istenilen düzeyde değildi. Dört hasta ise çalışmadan ayrıldı.

**Sonuç:**Sodyum valproatın özellikle tedaviye dirençli migren vakalarının profilaktik tedavisinde önemli bir seçenek olduğu sonucuna varıldı.

**Anahtar Kelimeler:** Migren, Sodyum valproat

#### Abstract

**Purpose:** The aim of the study was to find out the effectiveness of sodium valproat (VPA) in patients with long term migraine headache, resistive to other applied treatment measures.

**Patients and Methods:** Thirty-five patients (33 women,2 men) were involved in this study.These patients applied to the Headache Clinic of Erciyes University Medicine Faculty Neurology Department with the complaint of long term headache who were diagnosed as having migraine, not benefiting from conventional migrain treatments.These patients were given 500-1000 mg sodium valproate every evening for six months.The severity of headache was evaluated before and after valproate treatment with the aid of an oral evaluation scale.

**Results:** The severity of headache decreased in 22 patient and did not changed at all or in desired level in 2 patients. Four patients discontinued the study for several reason.

**Conclusion:** It was deducted that sodium valproate was an important choice in the profilactic treatment of drug resistive migraine cases.

**Key Words:** Migraine, Valproat sodium

Migren başağrısı diğer başağrısı formları içerisinde görülme sıklığı açısından önemli yer tutan bir sağlık sorunudur. Değişik prevalans çalışmalarında farklı sonuçlar elde edilmekle birlikte migren prevalansı %9-17 arasında bildirilmektedir (1,2). Oldukça sık görülen migren tipi baş ağrılarınin tedavisinde de çeşitli güçlüklerle karşılaşmaktadır. Tedavi süresince vakaların bir kısmında kullanılan ilaca cevapsızlık, ilacın yan etkileri sonucunda ilaç

kullanamama veya ilacın uzun süre, aşırı kullanımına bağlı ağrı karakterinde değişiklikler (günlük kronik başağrısı, analjezik kötü kullanımı başağrısı gibi) sık karşılaşılan sorunlardır.

Migren profilaksisinde kullanılan ilaçlı ve ilaçsız tedavi yöntemleri içerisinde, epilepsi tedavisinde yaygın olarak kullanılan bir GABA (gamma aminobutyric acid) agonisti olan sodyum valproat (VPA) da alternatif bir tedavi yöntemi olarak kullanılmaktadır (3-15).

Bu çalışmamızda, kliniğimize uzun süredir devam eden başağrısı nedeniyle başvuran, migren tanısı alan ancak uygulanan diğer tedavi yöntemlerine

yeterince cevap vermeyen vakalarda VPA'nın etkinliği, prospektif, açık bir çalışma olarak değerlendirilmiştir.

## MATERYAL VE METOD

Bu çalışma, Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı baş ağrısı polikliniğine uzun süredir (4-20 yıl, ort.  $9.7 \pm 3.2$ ) baş ağrısı yakınması ile başvuran, 1988 Uluslararası Baş ağrısı Birliği (IHS) kriterlerine göre migren tanısı alan hastalarda yapıldı (16). Ayda 2-6 kez baş ağrısı atakları geçiren ve daha önce değişik migren tedavilerine cevap vermeyen 33'ü kadın, ikisi erkek toplam 35 hasta sodyum valproat tedavisine alındı. Hastaların yaş ortalaması  $37.03 \pm 7.93$  idi.

Daha önce uygulanan migren tedavilerinin herhangi birinden fayda gören, ağrı sıklığı ve şiddeti azalan hastalar ile valproat kullanımının kontrendike olduğu hastalar çalışma kapsamına alınmadı. Ayrıca uzun süre devam eden ve aşırı ilaç kullanımı hikayesinin olduğu migrenlilerde gelişebilen günlük kronik baş ağrısı vakaları da çalışmaya alınmadı. Günlük kronik baş ağrılarının kesin tanı kriteri olmamasına rağmen, baş ağrısının başın bütününde özellikle posterior bölgelerde lokalize olması, psikişik faktörlerin ağrı üzerindeki etkilerinin daha belirgin olması ve ağrılı gün sayısının bir yıl içerisinde 200 günden fazla olması gibi özellikler günlük kronik baş ağrısının kriterleri olarak kabul edildi. Bu özellikler göz önüne alınarak bazı migren vakaları ile günlük kronik baş ağrılarının ayrımı yapıldı. Hastaların hepsi migren profilaksisine alınmadan önce muhtelif zamanlarda ergotamin, serotonin antagonistleri, beta bloker ajanlar, antidepresan, kalsiyum kanal blokeri, sumatriptan veya çeşitli antienflamatuar-analjezikler grubu ilaçlardan bir veya birden fazla grubu tek veya kombinasyon şeklinde değişik sürelerde kullandığı ancak belirgin fayda sağlamadığı tespit edildi.

Hastaların valproat profilaksisine alınmadan en az iki hafta önce, kullandıkları ilaçlar varsa bunlar kesildi. Hastalara sodyum valproat 500-1000 mg, akşam tek doz halinde altı ay süresince uygulandı. Tedavi boyunca ilacın muhtemel yan etkileri takip edildi.

Sodyum valproat tedavisi esnasında zaman zaman ortaya çıkan baş ağrılarının semptomatik tedavisinde hastalar tarafından daha önce kullanılmayan mefanemik asit (500mg/gün) kullanıldı. Hastaların tedavi öncesinde ve tedavi boyunca ikişer aylık aralıklarla üç kez yapılan kontrollerinde, baş ağrılarının şiddeti ve aylık baş ağrılı gün sayıları tedavi etkinliğini değerlendirmede kullanılan kriterleri oluşturdu. Tedavi süresince üç kez yapılan baş ağrısı değerlendirmelerinin ortancası alınarak, tedavi öncesi ile tedavi sonrası mukayese edildi.

Baş ağrısı şiddeti, hafif ağrıdan günlük aktiviteyi bozan şiddetli baş ağrısına kadar uzanan beş basamaklı sözel ağrı değerlendirme skalası ile değerlendirildi. Bu skalada 1=çok hafif ağrı, 2=hafif ağrı, 3=orta şiddette ağrı, 4=şiddetli ağrı ve 5=çok şiddetli ağrıyı belirtmede kullanıldı.

Tedavi öncesinde hastaların laboratuvar tetkikleri (kan biyokimyası, CT, EEG) normal sınırlarda tespit edildi.

Beş basamakta değerlendirilen baş ağrısı şiddetinin, tedavi süresince tedaviden önceki değerlerden en az iki basamak azalması ilacın etkin olduğu şeklinde değerlendirildi.

İstatistik değerlendirmede paired-t testi ve wilcoxon eşleştirilmiş iki örnek testi kullanıldı

## BULGULAR

Çalışma 33'ü kadın, 2'si erkek toplam 35 migren tipi baş ağrısı olan hastalarda yapıldı. Hastaların baş ağrısı süreleri 4-20 yıl (ortalama  $9.7 \pm 3.2$ ) arasında değişmekteydi. Tedavi süresince 35 hastanın dokuzunda ağrı şiddetinde, tedavi öncesine göre ya hiç azalma olmadı ya da tespit edilen azalma ön görülen seviyede değildi. Bu hastalar VPA'e ilave olarak analjezik ilaçlar kullanmak ihtiyacını duydu. Dört hasta ise ilaç yan etkisi geliştiği için (şiddetli bulantı, kusma, baş dönmesi) çalışmadan çıkarıldı. Geriye kalan 22 hastada (% 62) ağrı şiddetinde tedavinin ikinci ayında tedavi öncesine göre en az iki basamak olmak üzere azalma görüldü. Yirmiiki hastanın dokuzunda ikinci

basamak (hafif ağrı), üç tanesinde üçüncü basamak (orta şiddette ağrı) şeklinde başağrıları tespit edildi. Geriye kalan 10 hastada ise başağrıları tama yakın düzeldi. Bu hastaların hiç biri analjezik alma ihtiyacı duymadı. Tedavinin 4. ve 6. aylarında yapılan değerlendirmelerde ağrı şiddetindeki azalmanın devam ettiği gözlemlendi. Ağrı skoru açısından tedavi öncesi ve tedavi sonrası karşılaştırıldığında başağrısı şiddetinde önemli azalmanın olduğu tespit edildi (Tablo I).

Tedavi süresince karşılaştırılan bir başka parametre de hastaların tedavi öncesi ve sonrasında bir aydaki ortalama başağrılı gün sayısındaki değişimlerdir. Tedavi öncesinde bir aylık sürede 3 ve daha yukarı şiddette başağrılı gün sayısı 2-12 gün iken, bu sayı tedavinin ikinci ayından itibaren yapılan değerlendirmelerde 1-6 gün seviyelerine geriledi (Tablo II).

**Tablo I.** Tedavi öncesi ve tedavi sonrası başağrısı şiddetinin karşılaştırılması

	n	Medyan	Min-Max
Tedavi Öncesi	35	4	3-5
Tedavi Sonrası	31	1	0-2
Z= 4.19	p<0.001		

**Tablo II.** Tedavi öncesi ve tedavi sonrası başağrılı gün sayısının karşılaştırılması

	n	X±Sd
Tedavi Öncesi	35	7.00±2.43
Tedavi Sonrası	31	2.09±1.87
t= 7.05	p<0.01	

## TARTIŞMA

Migren tipi başağrıların tedavisinde günümüzde çok çeşitli ilaçlar kullanılmakta ancak buna rağmen tedavide güçlüklerle karşılaşmaktadır. Bu güçlük

tedaviye dirençli migren vakalarında daha belirgindir. Bir GABA (Gamma amino butyric acid) agonisti olan VPA'nın migren tipi başağrıların profilaksisinde etkin şekilde kullanıldığı ve iyi sonuçlar alındığı belirtilmektedir.

Migren tipi başağrılarında VPA'nın etki mekanizması çok açık değildir. Bunun nedeni migren oluşumundaki kompleks ilişkilerden ve VPA'nın biyokimyasal etkilerinin kompleks yapısından kaynaklanmaktadır. Migren ataklarının önlenmesinde, ağrı sıklığının ve şiddetinin azaltılmasında VPA'nın muhtemel etkilerini şu şekilde sıralayabiliriz (3,6).

- Santral sinir sisteminde yaygın bir şekilde bulunan inhibitör bir nörotransmitter olan GABA seviyelerini artırarak kortikal ve trigeminal nükleus kaudalinde migrende ortaya çıkan olayları suprese eder.
- VPA eksitator amino asitlerin seviyelerini azaltarak nöronal hipereksitabiliteyi baskılar
- Ayrıca VPA nörojenik inflamasyonu ve nosiseptif nörotransmisyonu baskılar.

VPA migren profilaksisi ile ilgili yapılan çalışmaların çoğunda migrenli hastalar ayrı gruplara ayrılmamış genel migren vakaları içerisinde değerlendirilmiştir. Ancak uzun süren, ağrıların çok sık ortaya çıktığı, psikojenik faktörlerin de ağrı üzerinde etken olduğu düşünülen transforme migren vakaları günlük kronik başağrısı grubu içerisinde değerlendirilmiştir. Bizim çalışmamızda ise günlük kronik başağrıları çalışmaya alınmamış, sadece tedaviye dirençli migren vakaları çalışılmıştır.

VPA tedavisinde ilacın dozu hakkında değişik uygulamalar yapılmış, ilaç 400-2000mg/gün dozlarında verilmiştir (5,6,10,11,13-15). Biz tedavide ilaç dozu olarak 500-1000mg/gün dozlarını kullandık. Literatürde VPA'nın plazma seviyeleri ile antimigrenöz etkiler arasında herhangi bir korelasyon olmadığı bildirilmektedir (4).

Çalışmamızda 22 hastada (% 62) ağrı şiddetinde istenilen düzeyde azalma tespit edildi. Bu oran bazı

çalışmalarla paralellik gösterirken diğerlerinden daha düşük seviyelerde kalmıştır (4,6,14). Bizim vakalarımızda VPA etkinliğinin daha düşük düzeyde kalmasının hastaların tedaviye dirençli vakalardan seçilmiş olmasına bağlı olduğunu düşünmekteyiz.

Sonuç olarak, VPA'in, tedaviye dirençli migren vakalarının profilaktik tedavisinde önemli bir seçenek olduğu düşünülmektedir.

#### KAYNAKLAR

1. De Carli G F, Fabri L, Cavazzuti L. The epidemiology of migraine: A retrospective study in Italian emergency departments. *Headache* 1998;38:697-704.
2. Roh J K, Kim J S, Ahn Y O. Epidemiologic and clinical characteristics of migraine and tension-type headache in Korea. *Headache* 1998; 38: 356-365.
3. Cutrer F M, Limmroth V, Moskowitz M A. Possible mechanisms of valproate in migraine prophylaxis. *Cephalalgia* 1997;17:93-100.
4. Coria F, Sempere A P, Duarte J, Claveria L E, Cabezas C, Bayon C. Low-dose sodium valproate in the prophylaxis of migraine. *Clinical Neuropharmacology* 1994;17:569-573.
5. Rothrock J F. Clinical studies of vaproate for migraine prophylaxis. *Cephalalgia* 1997;17:81-83.
6. Hering R, Kuritzky A. Sodium valproate in the prophylactic of migraine: a double-blind study versus placebo. *Cephalalgia* 1992;12:81-84.
7. Hering R, Gilad I, Laron Z, Kuritzky A. Effect of valproate on the secretion of prolactin, cortisol and growth hormone in migraine patients. *Cephalalgia* 1992;12:257-258.
8. Raskin NH. Acute and prophylactic treatment of migraine: practical approaches and pharmacologic rationale. *Neurology* 1993; 43:39-42.
9. Mathew NT, Saper JR, Silberstein SD, et al. Migraine prophylaxis with divalproex. *Arc Neurol* 1995;52:281-286.
10. Silberstein SD, Wilmore LJ. Divalproex sodium migraine treatment and monitoring. *Headache* 1996;36:239-242.
11. Klapper J. Divalproex sodium in migraine prophylaxis: a dose-controlled study. *Cephalalgia* 1997;17: 103-108.
12. Silberstein SD. Divalproex sodium in headache: Literature review and clinical guidelines. *Headache* 1996;36(9):547-555.
13. Taylor K, Goldstein J. High-dose versus low-dose valproic acid as a prophylactic medication. *Headache* 1996;36:514-515
14. Kaniecki RG. A comparison of divalproex with propranolol and placebo for the prophylaxis of migraine without aura. *Arc Neurol* 1997; 54:1141-1145.
15. Sorensen KV. Vaproate: a new drug in migraine prophylaxis. *Acta Neurol Scand* 1988;78:346-348.
16. Headache Classification Committee of The International Headache Society. Classification and diagnostic criteria for headache disorders, cranial neuralgias and facial pain. *Cephalalgia* 1988,8(supp7):13-60.