

# Migren Profilaksisinde Verapamil Hidroklorid

Erhan OĞUL\*  
Mustafa BAKAR\*\*  
İbrahim KARAKILIÇ\*\*\*  
Jale CORDAN\*\*\*\*  
Sadık SADIKOĞLU\*  
İbrahim BORA\*\*

## ÖZET

*Bu çalışmada Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Polikliniğine başvuran 26 migren vak'asına, ortalama 3 ay süre ile profilaksi amacıyla Verapamil Hidroklorid oral yolla verilmiştir. Hastaların % 76'sında migren ataklarının sıklığında ve şiddetinde yeterli (iyi ve çok iyi) derecede azalma saptanmıştır. Yan etki olarak bradikardi, hipotansiyon ve konstipasyon bazı hastalarda gözlenmiş, 3 hastada ilaç kesilmesine sebep olmuştur.*

## SUMMARY

### Verapamil Hydrochlorid in Migrain Prophylaxy

*In this study, Verapamil Hydrochlorid was given to 26 migraine cases for the purpose of prophylaxy who admitted to the out-patient department of Neurology, Medical Faculty of Uludağ University. It has been showed that Migraine attacks decreased in % 76 of the cases. Side effects of the drug were bradycardia, hypotension and constipation. In three patients we stoped the treatment because of side effects.*

## GİRİŞ

Migrenin klinik belirtileri hakkındaki bilgiler oldukça yeterli bir düzeye gelmiş olmasına karşın, migren patogenezinde rol oynayan mekanizmalar hakkındaki

- 
- \* Prof. Dr.; Uludağ Üniv. Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı Öğretim Üyesi.  
\*\* Dr.; Uludağ Üniv. Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı Araştırma Görevlisi.  
\*\*\* Dr.; Uludağ Üniv. Tıp Fakültesi Psikiyatri Anabilim Dalı Araştırma Görevlisi.  
\*\*\*\* Prof. Dr.; Uludağ Üniv. Tıp Fakültesi İç Hast. Anabilim Dalı Öğretim Üyesi.

bilgiler henüz tam açıklık kazanmış değildir. Bilinenler birtakım hipotezlerden ibarettir. Bu sebeptendir ki migren tedavi ve profilaksisinde bu hipotezlere dayalı çeşitli kimyasal maddeler kullanılmıştır. Bunlar, antiserotonin maddeler, antidepresan ilaçlar, platelet agregasyonunu önleyici ilaçlar, beta blokerler, prostoglandin antagonistleri v.b. maddelerdir<sup>1-6</sup>.

Son yıllarda bunlara kalsiyum antagonistleri eklenmiştir<sup>7-9</sup>. İddia edildiğine göre kalsiyum antagonisti maddeler, migren ağrısının başlamasından önceki prodrom döneminde, yani vazokonstriksiyon fazında etkili olarak migren ağrısını önlemektedir. Bu konuda yapılmış olan çalışmalar, çoğunlukla deneysel nitelikte, laboratuvar çalışması olup, klinik çalışma sayısı çok azdır<sup>9</sup>.

Bu çalışmada, Verapamil Hidroklorid'in migren profilaksisindeki etkinliği araştırılarak, migren patogenezi, kalsiyum antagonistlerinin etki mekanizmaları dikkate alınarak, sebep sonuç ilişkisi içerisinde ve literatür bilgileri ışığında tartışılmıştır.

## MATERYAL VE METOD

U.Ü. Tıp Fakültesi Nöroloji Polikliniğine başvuran, standart migren kriterlerine uyan, altısı erkek, otuzsekizi kadın olmak üzere kırkdört vak'a çalışmaya alındı. Vak'aların üçünde yan etki (hipotansiyon, bradikardi ve konstipasyon) sebebi ile ilaç kesildi. Onaltı vak'a ise yeterli süre kontrollara gelmediğinden çalışma dışı bırakıldı. Geriye kalan yirmialtı vak'a değerlendirmeye alındı. Grup, yaşları 25-56 (ortalama 36) arasında değişen ikisi erkek yirmidördü kadın hastadan oluşmaktadır. Vak'a seçiminde aşağıda bildirilen "Standart Migren Kriterleri" dikkate alındı.

- Paroksizmal baş ağrısı geçiren,
- Baş ağrısını izah edecek nörolojik veya başka bir sebep olmayan,
- Anoreksi, bulantı-kusma,
- Fotofobi,
- Migrenöz görme bozuklukları (Bulanık görme, fotopsi, skotom, tachopsia),
- Baş ağrısına eşlik eden nörolojik semptomlar,
- Ailede benzer baş ağrısı hikayesi olan vak'alar.

Yukarıdaki özelliklerden en az üçünün bir arada olduğu, ayda en az üç nöbet geçiren yirmi ile altmış yaşları arasındaki vak'alar çalışmaya alındı.

Her hastaya tedavi öncesi ve ikinci ayda rutin biyokimyasal tetkikler, gerekli radyolojik tetkikler (kraniyografi, sinüs grafisi) ve bazı vak'alarda servikal grafi, EKG, EEG, gerekli görülürse BBT yapıldı.

Tedaviye başlamadan önce baş ağrılarının sıklığı ve şiddeti değerlendirilerek kayıt edildi. Baş ağrısı şiddeti 5 derecede değerlendirildi.

- 1- Ağrı gelecekmiş gibi bir his (ağrı yok),
- 2- Hafif derecede ağrı,
- 3- Orta derecede ağrı,
- 4- Şiddetli ağrı,
- 5- Çok şiddetli ağrı.

Ağrı esnasında hastaların almış oldukları analjezikler ile ergot preparatları miktarları kaydedildi.

Hastalara Verapamil Hidroklorid 240 mg/gün P.O üç eşit dozda bölünerek verildi.

Hastalar 10 gün, 21 gün, 2 ay ve 3 ay sonunda kontrole çağrıldı. Her kontrolde nöbet sayısı, nöbet şiddeti, kullanmak zorunda kaldığı analjezik sayısı, görülen yan etkiler kayıt edildi.

## SONUÇLAR

Çalışmaya alınan 2'si erkek 24'ü kadın 26 vak'a değerlendirilmeye alındı. Elde edilen sonuçlar tablolarda gösterilmiştir.

Tablo: I

### Verapamil Hidroklorid'den Elde Edilen Sonuçlar (26 Vak'a)

İlaçtan yarar görmeyen vak'alar	Orta derecede yarar gören vak'alar	İyi derecede yarar gören vak'alar	Çok iyi derecede yarar gören vak'alar
2 Vak'a (% 7.6)	4 Vak'a (% 15.3)	13 Vak'a (% 50)	7 Vak'a (% 26.9)

Değerlendirme: Çok iyi: Paroksizmal ağrıların ortadan kalkması  
 İyi : Hafif şiddette (2) ayda 2 veya daha az ağrı  
 Orta : Ayda ikiden fazla şiddetli (3-4) ağrı

Tablo: II

### İlaç Kullanma Süresi (2-6 Ay, Ortalama 3 Ay 11 Gün)

2 Ay	3 Ay	4 Ay	5 Ay	6 Ay ve Üstü
7 Vak'a	11 Vak'a	3 Vak'a	1 Vak'a	4 Vak'a

Tablo: III

### Verapamil Hidroklorid Kullanılan Hastaların Yaşları (25-56, Ortalama: 36)

20-30 Yaş	30-40 Yaş	40-50 Yaş	50-60 Yaş
6 Vak'a	12 Vak'a	6 Vak'a	2 Vak'a

Tablo: IV

### Verapamil Hidroklorid Kullanan Hastalarda EEG Bulguları

Normal	Normal hudutlar içerisinde	Diffüz Teta ve keskin dalga	Diffüz Teta ve keskin dalga+Bil. senkron bürst	Hemisferik laterali-zasyon
4 Vak'a	5 Vak'a	2 Vak'a	12 Vak'a	3 Vak'a

**Tablo: V**  
**Verapamil Hidroklorid Kullanılan Vak'alarda Patolojik EKG Bulguları**  
**Görülen 5 Vak'anın Değerlendirilmesi**

Tedavi Öncesi EKG	Tedavi Sonrası EKG
1- T-değişiklikleri	1- T-değişiklikleri + Sinüzal bradikardi
2- Sol ventrikül hipertrofisi + ST-T değişikliği	2- Sol ventrikül hipertrofisi + minimal ST-T değişikliği
3- ST-T değişikliği	3- ST-T değişikliği + Sinüzal bradikardi + QT uzaması
4- Sık VPS	4- Seyrek VPS
5- ST değişikliği	5- ST değişikliği

Ayrıca, tedavi öncesi EKG si normal olan, 1 vak'ada sinüzal taşikardi, 1 vak'ada sinüzal bradikardi, 1 vak'ada respiratuvar aritmi tespit edildi.

### TARTIŞMA

Verapamil Hidroklorid'in migren ataklarının önleme etkisi Tablo I'de görüldüğü gibi % 76.9 (% 50 iyi derecede ve % 26.9 çok iyi derecede yarar gören) bulunmuştur. Bu, Markley ve ark.<sup>8</sup>'nin sonuçlarına uygunluk göstermektedir. Orta derecede yarar gören vak'alar bu sayıya dahil edilmemiştir. Ortalama üç ay süreyle hastaların migren atakları süre ve şiddet bakımından belirgin derecede azalmıştır. 6 aydan fazla takip ve kontrol altında kalan 4 hastada ilaç kesilmesinden sonra da şiddetli ağır krizlerinin gelmediği dikkati çekmiştir. Migren tipi, yaş, cins ve hastalık süresi ile ilaca cevap verme arasında bir bağıntı kurulamamıştır.

İlacın yan etkisi olarak hipotansiyon, konstipasyon, bradikardi gibi belirtiler görülmüş, 3 vak'a bu sebeple tedaviye devam edememiştir. Kontrola gelen diğer hastalarda tedaviyi kesmeyi gerektirecek ölçüde yan etki olmamıştır.

Migren atağı esnasında, serotonin ve norepinefrin gibi extrenksek aminlerin faaliyetlerinden dolayı, serebral arterlerin çaplarındaki değişikliklere atfedilen ilk fazda, şiddetli vazospazm, iskemik nöronal disfonksiyon ve fokal nörolojik belirtiler meydana gelebilmektedir. Vazospastik fazı, vazodilatasyon ve tipik zonklayıcı özellikte başağrısı takip eder. Profilaktik tedaviler, bu teoriye göre düzenlenmektedir. Propranolol'un profilaktik etkisi Beta-adrenerjik reseptör blokajı ile, amitriptilin gibi trisiklik antidepressanların etkisi ise trombositler üzerindeki spesifik reseptörlere bağlanarak serotonin uptake'inin engellenmesi suretiyledir.

Organik kalsiyum antagonistleri ise, kalsiyumun membrandan geçişini engellereyerek, düz kaslarda eksitasyonu bloke etmek suretiyle damarları genişletmekte ve migren atağını önlemektedir<sup>7,8</sup>.

Peroutka ve ark.<sup>7</sup> kalsiyum antagonistlerinin, köpek baziler arterinde, serotonin, norepinefrin ve kalsiyum ile meydana getirilen arteriyel kontraksiyonu bloke ettiğini göstermişlerdir.

Vazospazm, oligemi ve hipoperfüzyon'un migrenin aura safhasının sebebi olduğu bütün araştırmacılar tarafından kabul edilmektedir<sup>1,2,10</sup>. Ancak, vazospazm'ın

sebebi nedir? Biyokimyasal gözlemler, serotonin salgılatan faktörlerin trombositlerden serotonin salgılattığını, vazokonstriksiyon sonucu aura semptomlarının meydana geldiğini, kandaki serotonin'in azalması ile de vazodilatasyon sonucu ağrının başladığını düşündürmektedir<sup>1</sup>. Hanington'un, migren'in anormal trombosit fonksiyonuna bağlı bir kan hastalığı olduğu hipotezine göre, migren'de vasküler değişiklikler, trombosit disfonksiyonuna sekonderdir<sup>4-6</sup>.

Migren, etyopatogenezinde, santral sinir sisteminin de rol aldığına dair pozitif deliller vardır<sup>1,2</sup>. Birçok hasta, migren atağının başlamasından saatlerce önce, brainstemhipotalamik serotonerjik aktivite değişikliğini düşündürecek prodrom belirti uyarısı gösterir. Migren'in bilinen presipitanlarının birçoğu (stress, iştahsızlık, emosyonel durumlar v.b.) beyinsapı-hipotalamik serotonerjik aktivitesi kapsamına girer<sup>3</sup>. Sicuteri, bu hipotalamik serotonerjik aktivite üzerine etkili olacak maddelerin, migren profilaksisinde başarılı olacağına özellikle işaret etmektedir<sup>1,3</sup>. Genetik, psikolojik ve hormonal faktörler, migren'i en sık provake eden ajanlardır ve bunların herbirinin hipotalamik bölge ile ilişkisi açıktır. Böylece vazomotor tonusu etkileyen mekanizma hipotalamustan kaynaklanır<sup>8</sup>. Hipotalamusu uyaran nedir? Lance ve ark.<sup>14</sup> Macaques maymunlarında locus caeruleus'un elektrodlarla stimülasyonunun intraserebral vazokonstriksiyon ve ekstraserebral vazodilatasyon oluşturduğunu göstermişlerdir. Yine aura semptomlarından önce EEG de hem fokal, hem de jeneralize yavaş dalga aktiviteleri görülebilir. Bu veriler, migren patogenezinde, santral sinir sistemi serotonerjik nöronlarının rolünün büyük olduğunu göstermektedir. Biz, bu çalışmada Verapamilden elde edilen iyi sonucun damar çeperi düz kaslarına olduğu kadar, hipotalamik serotonerjik nöronların hiperaktivitesini engelleyici etkisine bağlı olduğunu düşünüyoruz.

Sonuç olarak, Verapamil Hidroklorid'in migren profilaksisinde, hem periferik hem de santral etkisinden yararlanılarak kullanılabilceği kanısına varılmıştır.

## KAYNAKLAR

1. SOKOLOFF, L.: Local cerebral energy metabolism: Its relationship to functional activity and blood flow, Ciba Fdn. Symp. No. 56, Amsterdam: Elsevier 171-91, 1978.
2. BURNSTOCK, G.: Pathophysiology of migraine: A new hypothesis, The Lancet 1:1397-98, 1981.
3. RAO, N.S., PEARCE, J.M.S.: Myothalamic-pituitary-adrenal axis studies in migraine, with special reference to insulin sensitivity, Brain, 94: 289-98, 1971.
4. HANINGTON, E., JONES, R.J., AMESS, J.A.L.: Migraine; a platelet disorder, The Lancet, 720-723, 1981.
5. HANINGTON, E.: Migraine: A blood disorder? The lancet, 2: 501-502, 1978.
6. HANINGTON, E., JONES, R.J., AMES, J.A.L.: Migraine and platelets. The lancet, 1248, 1982.
7. PEROUTKA, S.J., ALLEN, G.S.: The calcium antagonist properties of cyproheptadine: Implications for antimigraine action. Neurology, 34: 304-309, 1987.
8. SOLOMON, G.D.: Calcium channel blockers in migraine. The Lancet, 2: 162-164, 1982.

9. MARKLEY, H.G., CHERONIS, J.C.D., PIEPHO, R.W.: Verapamil in prophylactic therapy of migraine. *Neurology*, 34: 973-976, 1984.
10. LAURITZEN, M., OLSEN, T.S., LASSEN, N.A., POULSEN, O.B.: Regulation of regional cerebral blood flow during and between migraine attacks. *Ann. Neurol.*, 14: 569-72, 1983.
11. ANTHONY, M., LANCE, J.W.: Serotonin in Migraine. In: Pearce J.M.S., ed. *Topics in migraine*. London: Heinemann, 1975.
12. SICUTERI, F., ANSELMINI, B., DEL BIANCO, P.L.: 5-Hydroxytryptamine supersensitivity as a new theory of headache and central pain; cilinical pharmacological approach with p-chlorophenylala nine. *Psychopharmacology*, 29: 347-356, 1977.
13. PEARCE, J.M.S.: Migraine: A cerebral disorder. *The Lancet*, 2: 86-89, 1984.
14. LANCE, J.W., LAMBERT, G.A., GOODSBY, P.J., DUCKWORTH, J.W.: Brainstem influences on the cephalic circulation. Experimental data from cat and monkey of relevance to migraine In: Pearce JMS: Migraine. A cerebral disorder. *The Lancet*, 2: 86-89, 1984.

Prof. Dr. Erhan OĞUL  
Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Nöroloji Anabilim Dalı  
BURSA