

BÖLÜM 18

Serotonin Agonistleri

Derya ÖZDOĞRU¹
Şebnem BIÇAKCI²

GİRİŞ

Serotonin (5-HT (5-hidroksitriptamin)) duygu durum, uyku ve ağrı gibi birçok fizyolojik süreçte rol oynayan bir nörotransmitter (NT) dir. Sicuteri migren atakları sırasında (1959) 5-HT metabolitlerinin idrarda atılımının arttığını tespit etmiş ve sonrasında, migrende terapötik hedef olarak 5-HT reseptörlerine olan ilgi yoğunlaşmıştır. 1990'larda 5-HT₁ reseptör seçici agonistlerini hedef alan çalışmaların sonuçları daha ileri terapötik hedeflere ulaşılmasını sağlamıştır. 5-HT reseptörlerinin yedi subgrup (5-HT₁₋₇) ve 15 reseptör alt tipi mevcuttur. Migrende en çok görev alan 5-HT₁'dir, 5 reseptör alt tipi vardır. Son 40 yılda çalışmaların hedefi, spesifik antimigren ilaçlarda serotoninergik sinyalleşme üzerinde toplanmıştır.

5 HT, triptofandan hidroksilasyon ve dekarboksilasyon yoluyla sentezlenir, presinaptik veziküllerde depolanır. Sinir terminallerinden salgılanır ve reseptörlere bağlanarak etkilerini

başlatır. Triptofan hidroksilaz aktivitesi serotoninergik innervasyon göstergesidir. Genetik polimorfizmleri anksiyete ve depresyona yatkınlığı etkilemektedir. Bu enzimlerin transkripsiyon, translasyon veya post-translasyonel modifikasyonları NT sistemini değiştirir. Sinaptik monoamin oksidaz (MAO) inhibitörleri, 5HT düzeyini artırır ve atakları önler. Trigeminal ganglion nöronlarının yarısı nitrik oksit (NO) içerir, nöronlarda birlikte yer alır ve salınırlar. 5HT tükenmesi durumunda, NO'ye karşı konulamaz ve ağrı algılanır.

5HT migren patogenezinde rol oynamaktadır. Hem nosiseptif, hem de antinosiseptif etkileri olan önemli bir nöromodülatördür. Kan damarlarında vazokonstriksiyon yaparak nosiseptif ağrıyı etkiler. Ortaya çıkan dalgalanmaların ve PH değişiminin atakları tetiklediği ileri sürülmektedir. Endojen 5HT, beyinde normal seviyelerde atakları önler ve kusma sırasında ortaya çıkan bağırsak hareketliliği, kanda 5HT düzeyini yükseltir. 5HT serebral damarlarda hem vazokonstriksiyon,

¹ Uzm. Dr., Sağlık Bilimleri Üniversitesi Adana Şehir Eğitim Araştırma Hastanesi Nöroloji Bölümü

² Prof. Dr., Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji AD



CENTURION'da yeni güvenlik sinyalleri gözlenmemiştir. Baş dönmesi, parestezi, yorgunluk, bulantı, uyuklama, hipoestezi, kas zayıflığı, asteni ve anormal hissetme başlıca advers olaylar olarak belirlenmiştir. Bunlar genellikle hafif veya orta şiddette ve ilk atak sırasında en yüksek seviyede bulunmuştur. Elde edilen güvenlik ve tolere edilebilirlik bulguları, advers olay sıklığı CENTURION'da daha yüksek olmasına rağmen, tip ve şiddet açısından genel olarak SAMURAI ve SPARTAN'dan elde edilen verilerle uyumlu bulunmuştur. Advers olay sıklığının yüksekliği metodoloji ile ilişkilendirilmiştir.

Triptanlarına yetersiz yanıt veren, etkinlik, tolere edilebilirlik veya kontrendikasyonlar nedeniyle triptanlarını bırakan önceden tanımlanmış bir hasta alt grubunda, lasmiditan 2 saatlik ağrısızlık için her dozda da plasebodan üstün olarak değerlendirilmiştir. Özellikle kardiyovasküler risk faktörleri olanlar hastalarda, migrene özgü akut tedavi seçeneği olarak öne çıkmaktadır. Erişkinlerde auralı veya aurasız migrenin akut tedavisi için ABD'de onaylanmış seçici bir 5-HT_{1F} agonistidir. Henüz Avrupa'da ve ülkemizde onay almamıştır.



Lasmitidan kardiyovasküler risk faktörleri olanlar hastalarda, migrene özgü akut tedavi seçeneği olarak öne çıkmaktadır

KAYNAKLAR

1. Goadsby PJ, Holland PR, Martins-Oliveira M. Pathophysiology of migraine: a disorder of sensory processing. *Physiol Rev* 97; 553–622, 2017
2. Middlemiss DN. and Hutson PH. The 5-HT_{1B} receptors. *Ann N Y Acad Sci* 1990;600: 132–47;Discussion 347-48.
3. Lanfumey L and Hamon M. 5-HT₁ receptors. *Curr Drug Targets. CNS Neurol Disord* 2004;3:1–10.
4. Ramirez Rosas MB, Labrujere S, Villalon CM et al. Activation of 5-hydroxytryptamine_{1B/1D/1F} receptors as a mechanism of action of antimigraine drugs. *Expert Opin Pharmacother* 2013;14:1599–610.
5. Tfelt-Hansen PC. Relatively slow and long-lasting antimigraine effect of dihydroergotamine is most likely due to basic pharmacological attributes of the drug: A review. *Cephalalgia* 2013;33,1122-31.
6. MaassenVanDenBrink A, Reekers M, Bax WA et al. Coronary side-effect potential of current and prospective antimigraine drugs. *Circulation* 1998;98:25–30.
7. Ferrari MD. Sumatriptan in the treatment of migraine. *Neurology* 1993;43(6 Suppl 3):43–7.
8. Cameron C, Kelly S, Hsieh SC, et al. Triptans in the acute treatment of migraine: a systematic review and network meta-analysis. *Headache* 2015;55(suppl 4):221-235.
9. Bird S, Derry S, Moore RA. Zolmitriptan for acute migraine attacks in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;2014(5):CD008616.
10. Derry CJ, Derry S, Moore RA. Sumatriptan (subcutaneous route of administration) for acute migraine attacks in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;(2):CD009665.
11. Marmura MJ, Silberstein SD, Schwedt TJ. The acute treatment of migraine in adults: the American Headache Society evidence assessment of migraine pharmacotherapies. *Headache*. 2015; 55(1):3–20.



12. Xu H, Han W, Wang J, Li M. Network meta-analysis of migraine disorder treatment by NSAIDs and triptans. *The Journal of Headache and Pain*, 17(1).2016 doi:10.1186/s10194-016-0703-0
13. Beauchene JK, Levien TL. (2021). Lasmiditan: Acute Migraine Treatment Without Vasoconstriction. A Review. *Journal of Pharmacy Technology*, 875512252110246. doi:10.1177/87551225211024630
14. Rubio-Beltrán E, Labastida-Ramírez A, Villalón CM et al. Is selective 5-HT_{1F} receptor agonism an entity apart from that of the triptans in antimigraine therapy? *Pharmacol Ther* 2018;186:88-97.
15. Knievel K, Buchanan AS, Lombard L et.al Lasmiditan for the acute treatment of migraine:Subgroup analyses by prior response to triptans. *Cephalalgia*2020;40:19-27.
16. Vila-Pueyo M. Targeted 5-HT_{1F} Therapies for Migraine. *Neurotherapeutics* 2018;15:291–303.
17. Krege JH, Rizzoli RB, Liffick E et al. Safety findings from Phase 3 lasmiditan studies for acute treatment of migraine: Results from SAMURAI and SPARTAN. *Cephalalgia* 2019;39:957-966.
18. Ashina M, Reuter U, Smith T et al. Randomized, controlled trial of lasmiditan over four migraine attacks: Findings from the CENTURION study. *Cephalalgia* 2021;41:294-304.
19. Haanes KA, Edvinsson L Pathophysiological Mechanisms in Migraine and the Identification of New Therapeutic Targets *CNS Drugs* 2019 33:525–537.
20. Brandes JL, Suzanne Klise S, Krege JH et al. Long-term safety and efficacy of lasmiditan for acute treatment of migraine: Final results of the GLADIATOR study. *Cephalalgia Reports* 2020;3:1–5.