

Research Article / Araştırma Makalesi

# Comparison of Amitriptyline and Escitalopram in Tension-Type Headache Prophylaxis

## Kronik Gerilim Tipi Baş Ağrısı Profilaksisinde Amitriptilin ve Essitalopramın Karşılaştırılması

Gökhan Evcili<sup>1\*</sup>, Aykut Öztürk<sup>2</sup>

### ABSTRACT

**Aim:** We aimed to compare the effects of amitriptyline and escitalopram use in the prophylactic treatment of chronic tension-type headache on pain scoring, number of painful days, and painkiller use.

**Material and Method:** A total of 93 patients diagnosed with chronic tension-type headache, 51 receiving amitriptyline and 42 receiving escitalopram prophylaxis, were included in the study. Patients in whom depression was ruled out were compared in terms of changes in pain scores, number of days with pain, and number of painkillers used as a result of 3-month prophylaxis.

**Results:** Amitriptyline caused a statistically significant difference in visual analogue scale scoring and 3-month Hamilton depression scale scoring when compared to escitalopram ( $p=0.027$  and  $p=0.007$ ). There was no significant difference between the two groups in terms of the number of painful days and the frequency of painkiller use ( $p=0.229$  and  $p=0.672$ ).

**Conclusion:** Chronic tension-type headache is the most common type of headache in society. Although amitriptyline is the first choice in prophylactic treatment, alternative agents are needed due to its wide side effect profile and limitations in use in special groups such as the elderly. This study revealed the possibility of using escitalopram prophylactically in our society.

Key Words: Amitriptyline, Escitalopram, Tension-Type Headache, Prophylaxis.

### ÖZ

**Amaç:** Kronik gerilim tipi baş ağrısının profilaktik tedavisinde amitriptilin ve essitalopram kullanımının ağrı skorlaması, ağrılı gün sayısı ve ağrı kesici kullanımı üzerine etkilerini karşılaştırmayı amaçladık.

**Gereç ve Yöntem:** Kronik gerilim tipi baş ağrısı tanılı 51 amitriptilin ve 42 essitalopram profilaksisi alan toplam 93 hasta çalışmaya alındı. Depresyon ekarte edilen hastalar, 3 aylık profilaksi sonucunda ağrı skorlamalarında, ağrılı gün sayılarında ve ağrı kesici kullanım sayılarındaki değişimler yönünden karşılaştırıldı.

**Bulgular:** Amitriptilin essitalopramla kıyaslandığında vizüel analog skala skorlamasında ve 3 aylık Hamilton depresyon ölçeği skorlamasında anlamlı fark yaratmıştır ( $p=0,027$  ve  $p=0,007$ ). Ağrılı gün sayısı ve ağrı kesici kullanım sıklığı açısından iki grup arasında anlamlı fark bulunmadı ( $p=0,229$  ve  $p=0,672$ ).

**Sonuç:** Kronik gerilim tipi baş ağrısı toplumda en fazla görülen baş ağrısı tipidir. Profilaktik tedavisinde ilk seçenek amitriptilin olmakla birlikte geniş yan tesir profili ve yaşlılar gibi özellikli gruplarda kullanım kısıtlılıkları sebebiyle alternatif ajanlara ihtiyaç vardır. Bu çalışmada essitalopramın toplumumuzda profilaktik olarak kullanıma ihtimalini ortaya koymuştur.

Anahtar Kelimeler: Amitriptilin, Essitalopram, Gerilim Tipi Baş Ağrısı, Profilaksi.

1.Nöroloji Ana Bilim Dalı, Sağlık Bilimleri Üniversitesi Kocaeli Şehir Hastanesi, 41100 Kocaeli, Türkiye

2.Tıbbi Farmakoloji Ana Bilim Dalı, Sağlık Bilimleri Üniversitesi Derince Eğitim ve Araştırma Hastanesi, 41100 Kocaeli, Türkiye

Gönderilme Tarihi: 25/09/2023

Kabul Tarihi: 09/10/2023

Yayınlanma Tarihi: 31/10/2023

\*Sorumlu Yazar

Gökhan EVCİLİ

Nöroloji Ana Bilim Dalı, Sağlık Bilimleri Üniversitesi Kocaeli Şehir Hastanesi, Kocaeli, Türkiye, 41100 Tel:

+90 505 896 5958, E-mail: gokhan.evcili@gmail.com

**Cite this article:** Evcili G., Öztürk A. Comparison of Amitriptyline and Escitalopram in Tension-Type Headache Prophylaxis. Ağrı Med J. 2023;1(3):92-96.

## Giriş

Gerilim tipi baş ağrısı (GTBA) dünyada yaşayan nüfusun yaklaşık %26'sını etkileyen küresel olarak en yaygın baş ağrısı tipidir (1). Türkiye'deki GTBA prevalansı %9,5 olduğu tahmin edilmektedir (2). GTBA epizodik ve kronik olarak klinik tablo oluşturmada ve etkilenen hastaların üretkenliğinde %46,5'e varan oranda azalmaya yol açarak önemli bir sosyolojik problem de yaratmaktadır (3). Kronik GTBA epizodik gerilim tipi baş ağrısından gelişen, günlük veya çok sık ataklarla karakterize dakikalar ila günler arasında sürebilen bir hastalıktır. 2004 Uluslararası Baş Ağrısı Derneği'nin kronik gerilim tipi baş ağrısına ilişkin kriterleri, baş ağrılarının yılda 180 günden fazla, ayda 15 gün veya daha fazla süre boyunca yaşanmasını veya en az üç ay süreyle; iki taraflı, baskı yapan, hafif veya orta şiddette olan ve yürüme veya merdiven çıkma gibi rutin fiziksel aktivitelerle kötüleşmeyen, şiddetli bulantı veya kusma eşlik etmeyen ağrıyı kapsamaktadır (4). GTBA'nın patofizyolojisi tam olarak bilinmemekle birlikte ağrı duyarlılığın oluşmasında nosiseptif ve mekanoseptif liflerin aşırı hassasiyeti ile ilişkisi ortaya konmuştur (5). İğne elektromiyografisi (EMG) kanıtları, GTBA ile ilişkili bu sürekli kasılmaların spesifik perikranyal tetik noktalarda lokalize olduğunu göstermektedir (6). Ancak kas liflerindeki bu tetik nokta oluşumunun nedeni ve etkisi belirsizdir. Kronik gerilim tipi baş ağrısı genellikle özelliğiz bir baş ağrısı olarak kabul edilir ve migrende daha tipik olarak görülen fotofobi, fonofobi gibi bulgular hafif migren baş ağrısının ayırıcı tanıda ayrışmasını zorlaştırır. Teşhis anemneze dayanırken, değerlendirmenin odak noktası baş ağrısının olası ikincil nedenlerini dışlamaktır. Tedavi alternatifleri hem farmakolojik hem de akupunktur, botoks, bilişsel-davranışçı terapi gibi farmakolojik olmayan seçenekleri kapsasa da geçtiğimiz on yıl boyunca benzer kalmıştır.

Avrupa Nöroloji Dernekleri Federasyonu'nun klinik uygulama kılavuzu, yüksek sıklıkta baş ağrısı olan GTBA'lı hastalar için profilaktik ilaç kullanımını önermektedir (7). GTBA'nın profilaktik farmakolojik tedavisinde antidepresanlar ilk sırada yer almaktadır ve birinci tercih olarak amitriptilin baş ağrısı sıklığını ve tüketilen ağrı kesici sayısını azaltmaktadır (7, 8). Amitriptilinin yaygın yan etkileri arasında baş dönmesi, ağız kuruluğu, kilo alımı, intraoküler basınç artışı, taşikardi yer almaktadır. Geniş yan etki profili amitriptilinin kullanım alanını kısıtlamakta ve kullanıldığı tedavilerde alternatif arayışına sürüklemektedir. Bu amaçla mirtazapin ve venlafaksin başta olmak üzere diğer antidepresan ilaçlar da farmakolojik tedavide ikinci sırada tercih edilmektedir (7). Selektif serotonin geri alım inhibitörleri (SSRI) migren profilaksisinde kullanılmakla birlikte GTBA tedavisindeki rolleri net değildir (9, 10). SSRI grubu ilaçlar içerisinde essitalopram yaşlı hastalar dahil iyi tolere edilebilir olması ile en fazla reçete edilen antidepresanlardan biridir (11). Essitalopram güçlü bir serotonin geri alım inhibitörüdür ve yaygın sosyal anksiyete, panik bozukluk ve obsesif kompulsif bozukluk başta olmak üzere psikiyatrik hastalıkların tedavisinde öncelikli kullanılır. Essitalopramın önemli tercih sebeplerinden biri de ilacın kullanımının sonlandırılmasında antidepresan yoksunluk sendromuna daha az sebebiyet vermesidir (12). Bu özelliği de 3-6 ay gibi profilaktik tedavi alan GTBA'lı hastalarda tercih edilme potansiyelini arttırmaktadır. Ancak essitalopram profilaksisinin GTBA'lı hastalarda ağrılı gün sayısı ve ağrı kesici kullanım sıklığı üzerine etkisi literatürde net değildir.

Antidepresan ilaçlar fibromiyalji, migren gibi geniş bir spektrumda ağrı semptomlarına sahip hastalıkların tedavisinde kullanılmaktadır. Aynı zamanda bu grup ilaçlar temelinde biyotransformasyon çeşitliliği sebebiyle farklı bölgesel popülasyonlarda farklı etkinlik ve yan etki profiline sahip olabilmektedir. Çalışmamızda GTBA tanısı alan hastalarda essitalopram ile amitriptilin kullanımının ağrı skoru, ağrılı

gün sayısı ve ağrı kesici kullanım sıklığı açısından etkilerini karşılaştırılmasını amaçladık.

## Gereç ve Yöntem

### Hastalar ve Çalışma Dizayını

Çalışma grubu hastanemizin Nöroloji hastalıkları polikliniğine 1 Ocak 2022 ile 1 Ocak 2023 arasında başvuran hasta dosyaları retrospektif olarak taranarak oluşturuldu. Primer baş ağrılarının tanısında biyobelirteç kullanılmadığından Uluslararası Baş Ağrısı Kriterleri 3 (ICHD3) dikkate alınarak GTBA tanısı alan hastalar çalışmaya dahil edildi (13). Taranan hastalardan Hamilton Depresyon Skoru 16 ve üzeri olanlar, son üç ay içerisinde antidepresan, antiepileptik, miyorelaksan ilaç kullanım öyküsü olanlar, daha önce GTBA harici baş ağrısı tanısı olanlar, hekim reçetesi haricinde ve ya belirlenen dozlar dışında analjezik ilaç, takviye edici gıda kullananlar ve herhangi bir profilaksi tedavisi uygulananlar çalışma dışı bırakıldı. Dışlanma kriterleri sonrasında profilaktik tedavi olarak 51 amitriptilin (25 mg/gün) kullanan hasta ve 42 essitalopram (20 mg/gün) kullanan toplam 93 hasta çalışmaya dahil edildi. Profilaksi başlamadan önce ve başladıktan 3 ay sonraki kontrollerinde Hamilton depresyon ölçeği, vizüel analog skala (VAS), ağrılı gün sayısı ve analjezik kullanım sıklığı bilgileri taranıp kaydedildi. Vizüel analog skalaya göre ağrısı olmayan hasta 0 puan ile hayal edilebilecek en fazla ağrı 10 puan olarak değerlendirilmektedir. 3 ve daha az puan hafif ağrı, 6 ve daha az puan orta şiddette ağrı, 7 ve üzeri ise şiddetli ağrıyı yansıtmaktadır (14). Çalışma Helsinki Bildirgesi çerçevesinde tasarlanıp hastanemizin lokal klinik araştırmalar etik kurul onayı alınarak yapıldı (2023-19).

### İstatistiksel Analiz

İstatistik testler ve analizler için Jamovi (JAMOVI version 2.3) paket programı kullanıldı. Hastaların demografik özelliklerini analiz etmek için tanımlayıcı istatistikler kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken sorularda numerik değerler ortalama  $\pm$  standart sapma olarak ifade edildi. Amitriptilin ve essitalopram başlananların vizüel analog skala değerlendirilmesinde, VAS ölçeği kullanılmış ve başlanan ilaç zamanı ile üçüncü ay değerlendirilmesi sonucunda elde edilen VAS skorlarının farkı ile ilaç etkisi değerlendirilmesi yapılırken, non parametrik testlerden Mann Whitney U testi kullanılmıştır. Ağrılı gün sayısı, ağrı kesici kullanım süresi ve depresyon ölçeği skorları hem etken maddeler başlandığında hem de üçüncü ay verileri ile tekrarlayan ölçümlere sahip olduğundan Karışık Ölçümlerde İki Faktörlü ANOVA (Two Way Mixed Model ANOVA) testi kullanılmıştır. Bu test, iki faktörlü karışık desenlerde faktörlerden biri bağımsız grup faktörü, diğeri ise gruplardaki bireylerin farklı zamanlarda alınan ölçümlerine karşılık gelen tekrarlı (bağımlı ya da ilişkili) ölçüm faktörü olduğundan dolayı tercih edilmiştir. İstatistiksel anlamlılık,  $p < 0,05$  olarak değerlendirildi.

## Bulgular

Çalışmaya dahil edilen 93 hastanın 15'i (%16,30) erkek iken 77'si (%83,70) kadındır. Katılımcıların 51'inin (%54,84) amitriptilin, 42'sinin (%45,56) essitalopram kullandığı görülmektedir. Amitriptilin kullananların yaş ortalaması 49,70 $\pm$ 16,95 iken, essitalopram kullananların yaş ortalaması ise 50,07 $\pm$ 17,09 olarak bulunmuştur. Amitriptilin kullananların hastalık süresi 3,41 $\pm$ 4,76 yıl (min-max:1-20 yıl) olarak bulunmuşken, essitalopram kullananların hastalık sürelerinin ortalaması 5,45 $\pm$ 4,34 yıl (min-max:1-20 yıl) olarak bulunmuştur. Başlangıç depresyon ölçeği puanlarına bakıldığında ise amitriptilin kullananların ortalama skoru 12,04 $\pm$ 1,74 iken, essitalopram kullananların ortalama skoru 12,88 $\pm$ 2,12 olarak bulunmuştur. Amitriptilin kullanan ve essitalopram kullanan hasta grupları arasında demografik özellik ve depresyon ölçeği bakımından istatistik olarak anlamlı fark

bulunmamaktadır (Tablo 1).

Tablo 1. Amitriptilin ve Essitalopram gruplarının demografik özellikleri, ortalama hastalık süreleri ve başlangıç depresyon ölçeği puanları.

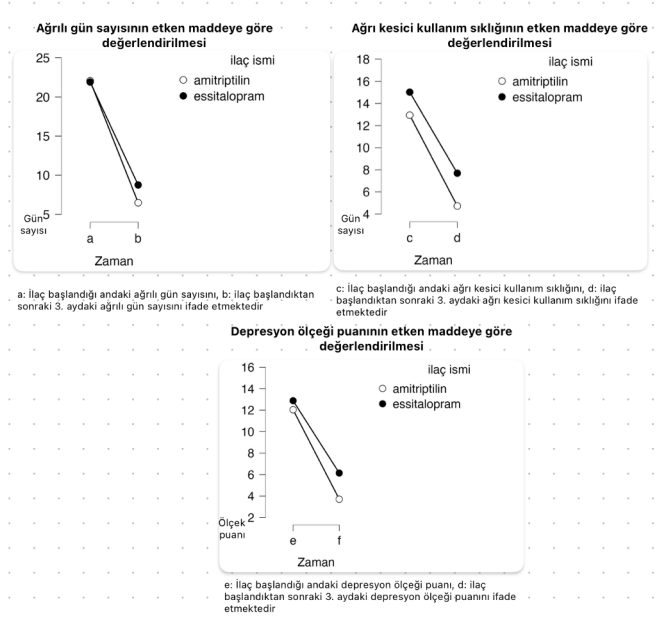
Parametreler	Amitriptilin	Essitalopram	Toplam	
<b>Gruplardaki hasta sayısı</b>	51 (%54,84)	42 (%45,16)	93 (%100)	
<b>Cinsiyet</b>	Erkek (n-%)	9 (%9,78)	6 (%6,52)	15 (%16,30)
	Kadın (n-%)	41 (%44,57)	36 (%39,13)	77 (%83,70)
<b>Yaş</b>	Ortalama ± standart sapma	49,70±16,95	50,07±17,09	49,87±16,93
<b>Hastalık süresi (yıl)</b>	Ortalama ± standart sapma	3,41±4,76	5,45±4,34	4,33±4,66
<b>Başlangıç depresyon ölçeği puanı</b>	Ortalama ± standart sapma	12,04±1,74	12,88±2,12	12,42±1,96

VAS skorlarının çalışma başlangıcı ve 3 aydaki sonuçları arasındaki fark Mann Whitney U testi ile karşılaştırıldığında iki grup arasında anlamlı fark gösterildi ( $p=0,027$ ) (Tablo 2). Buna göre amitriptilin, essitaloprama göre VAS skorunu daha fazla düşürmektedir. Ağrılı gün sayısı, ağrı kesici kullanım süresi ve depresyon ölçeği skorlarının başlangıç ve 3. ay karşılaştırmalarında two way mixed model ANOVA testi ile değerlendirilmiş olup anlamlılık dereceleri ve ortalama ile standart sapma değerleri hesaplandı (Şekil 1). Bu analizlere göre amitriptilin ve essitalopram grupları arasında ağrılı gün sayısı ve ağrı kesici kullanım sayısı arasında istatistik olarak anlamlı bir fark bulunmazken (sırasıyla  $p$ -değerleri: 0,229 ve 0,672), depresyon ölçeği skorunda anlamlı bir sonuç görülmüştür ( $p:0,007$ ). Amitriptilin essitalopramla kıyaslandığında ağrı üzerine etkileri istatistiki olarak benzerlik gösterirken, depresyona ölçeğinden alınan puanları amitriptilin anlamlı derecede daha fazla düşürmüştür (Tablo 2).

Tablo 2. Amitriptilin ve Essitalopram gruplarının başlangıç ve 3. Ay sonundaki ağrılı gün sayısı, ağrı kesici kullanım sıklığı, depresyon ölçeği ve VAS skoru üzerine etkisi.

	İlaç başlangıcı (ortalama ± standart sapma)	İlaç kullanımının 3. ayı (ortalama ± standart sapma)	p	
Ağrılı gün sayısı*	Amitriptilin	22,06±8,55	6,49±6,16	0,229
	Essitalopram	21,91±9,42	8,76±9,98	
Ağrı kesici kullanım sıklığı*	Amitriptilin	12,94±10,11	4,73±6,64	0,672
	Essitalopram	15,02±9,90	7,69±9,65	
Depresyon ölçeği skoru*	Amitriptilin	12,04±1,74	3,71±1,32	0,007
	Essitalopram	12,88±2,12	6,14±3,31	
VAS skoru**	Amitriptilin	7,04±1,64	3,29±2,03	0,027
		6,83±1,12	4,02±2,93	

\*Two way mixed model ANOVA Testi, \*\*Mann Whitney U Testi kullanılmıştır;  $p<0,05$ .



Şekil 1. Amitriptilin ve Essitalopramın ağrılı gün sayısı, ağrı kesici kullanım sıklığı ve depresyon ölçeğine etkisinin grafiksel karşılaştırılması.

## Tartışma

Kronik gerilim tipi baş ağrısı dünyada en sık görülen ve migrenin aksine erkeklerde de kadınlara yakın oranlarda bulunan baş ağrısı bozukluğudur (15, 16). Migrenden daha sık görülmekle birlikte migrenden daha az araştırılmıştır. GTBA, hastaların yaşam kalitesinin düşmesine ve toplumsal olarak iş gücü kaybı ve dolayısıyla ekonomik yük oluşturmalarına rağmen en fazla ihmal edilen baş ağrısı türü olmaktadır. GTBA oluşum mekanizmaları, genetik ve psikolojik faktörler başta olmak üzere çok ayaklıdır. GTBA'nın periferik miyofasiyal mekanizmalardan mı yoksa beyindeki merkezi mekanizmalardan mı kaynaklandığı hala tartışma konusudur. GTBA'nın bu çeşitli patofizyolojik yönlere arasındaki karmaşık ilişki, bu hastalığın tedavisi için neden bu kadar çok sayıda farmakolojik ve farmakolojik olmayan stratejinin bulunduğu da açıklayabilir (15). Trisiklik antidepressanlardan olan amitriptilin GTBA profilaksisi için ilk sırada tercih edilen ve etkili olduğu gösterilen ilk ilaçtır (17). Amitriptilin GTBA tedavisindeki etkinliğine ilişkin kanıt düzeyi, Avrupa Nöroloji Dernekleri Federasyonu tarafından yapılan çeşitli çalışmalarda orta ve yüksek düzey olan A düzeyi olarak belirlenmiştir (7). Klomipramin ve nortriptilin, doksepin, maprotilin ve mianserin gibi diğer trisiklik antidepressanlar da tedavide denenmişlerse de amitriptilin yerini alamamışlardır. Bunun sebebinin araştırıldığı on farklı çalışmada amitriptilin antidepressan mekanizmalarından farklı olarak serotonin geri alım inhibisyonu ile ilişkili olarak GTBA profilaksisinde analjezik etkinlik gösterdiğini ortaya koymuştur (18). Amitriptilin analjezik etkisi, örneğin noradrenalin geri alım inhibisyonu, N-metil-d-aspartat (NMDA) reseptör antagonizması, muskarinik reseptörlerin ve iyon kanallarının blokajı veya serotoninergik ve noradrenergik azalan ağrı önleyici sistemin modülasyonu ile ilgilidir (19). Amitriptilin etkinlik yönünden faydaları gösterilmiş olsa bile yan tesir profilinin fazlalığı ve kontraendike olduğu durumlar ve hasta gruplarının genişliği sebebiyle profilaktik bir ilaç olarak kullanımı sorunlar yaratmaktadır. Aynı zamanda amitriptilin hastalar tarafından tolerasyonu da ayrıca bir sorun teşkil etmektedir. Amitriptilin yaygın tolere edilebilirlik sorunları arasında uyusukluk, kilo alma, ağız kuruluğu, baş dönmesi, terleme, kabızlık ve iştah artışı yer alır. Ayrıca kardiyak aritmileri olan kişilerde kullanımı kısıtlıdır.

Amitriptilin başlanan tüm yaşlı hastaların başlangıçta, her doz ayarlamasında ve yıllık muayenelerinde elektrokardiyografi ile izlenmesi ve ayrıca potansiyel antikolinerjik yan etkilerin izlenmesi gerekir (20). Ayrıca amitriptilin kognitif bozukluklar ve üriner inkontinans gibi özellikle yaşlı hastalarda hayat kalitesini düşüren semptomlara sıklıkla sebep olur. Profilaktik amitriptilin kullanan hastalarda 6 ay boyunca yapılan bir çalışmada profilaktik amitriptilin ilacı kullanımının daha yüksek baş ağrısı sıklığı, daha yüksek baş ağrısı yükü, daha kötü uyku kalitesi ve daha yüksek depresif semptomlarla ilişkili olduğunu ancak GTBA'daki diğer klinik, psikolojik veya ağrı duyarlılığı sonuçlarıyla ilişkili olmadığı tespit edilmiştir (21). Bu sebeplerle başta diğer antidepresan grubu ilaçlar olmak üzere birçok ilaç ve akupunktur, kranyoservikal egzersizler, bilişsel-davranışçı terapi gibi non-farmakolojik tedaviler araştırılmıştır. Baş ağrıları sık sık yaşıyorsa, uzun sürüyorsa veya komorbiditelerle ilişkiliyse profilaktik baş ağrısı tedavisi endikedir. Akut tedavinin başarısız olduğu veya yetersiz yanıt, yan etkiler, aşırı kullanım veya kontrendikasyonlar nedeniyle uygun olmadığı durumlarda da önleyici tedavi endike olabilir (22). Bu geniş endikasyon çerçevesinde kullanılmak üzere amitriptilinden sonra diğer antidepresan ve antikönlülzan ilaçlar geniş çaplı ve görece az sayıda çalışmalarla araştırılmıştır. Hastalar tarafından amitriptilinden daha iyi tolere edilebilir olması ve benzer etki mekanizmasına sahip olmasından dolayı essitalopram bu adaylardan biri olma potansiyeli taşımaktadır.

Çalışmamızın sonuçları literatürle uyumlu olarak GTBA profilaksisinde amitriptilin kullanımının VAS skoruna ve Hamilton depresyon ölçeği puanlamasına etkisinin essitalopramdan daha fazla olduğunu ortaya koymuştur. Yine çalışmamız ağrılı gün sayısı ve ağrı kesici kullanım sıklığında hem amitriptilin hem de essitalopramın profilaksisinde etkili olduğunu ve iki ilaç arasında anlamlı bir fark olmadığını ortaya koymuştur. Bu sonuç yaşlı hastalar, gebeler ve laktasyon dönemi gibi özellikli gruplarda essitalopramın da tedavide bir alternatif olabileceğini düşündürmektedir. Literatüre baktığımızda serotonin ve noradrenalin geri alım inhibitörlerinden (SNRI) olan venlafaksin ile yapılan 60 hastayı kapsayan 12 haftalık bir çalışmada, baş ağrısının olduğu gün sayısında plaseboya kıyasla yüzde 45'lik bir azalma sağlamıştır (23). GTBA'lı 51 hastada yapılan açık etiketli bir topiramate çalışması üç aylık tedaviden sonra baş ağrısı sıklığında önemli bir azalma bildirdi (24). Bir kas gevşetici ve antispastisit ajanı olan tizanidin GTBA profilaksisinde 37 kadın üzerinde yapılan bir klinik araştırma, tizanidin plasebodan daha etkili olduğunu buldu (25). Bununla birlikte, kronik GTBA'sı olan 185 hastayla yapılan daha büyük bir çalışma, tizanidin plaseboya kıyasla fayda sağlamadığını gösterdi (26). Açık randomize bir çalışmada, tedavinin ilk 3 haftasında tizanidin ve amitriptilin kombinasyonu, GTBA'lı hastalarda baş ağrısında tek başına amitriptilin sağladığından daha hızlı iyileşme sağlamıştır (27). Hem noradrenerjik hem de spesifik serotonerjik etkilere sahip bir antidepresan olan mirtazapinin, GTBA tedavisinde amitriptilinkadar etkili olduğu ancak daha az yan etkiye sahip olduğu bulunmuştur (28). Ancak başka bir çalışmada, düşük doz mirtazapinin (4,5 mg) GTBA tedavisinde etkili olmadığı görülmüştür (29). Amitriptilin tedavisine yanıt vermeyen hastaların da dahil edildiği GTBA'lı 24 hastayı sekiz hafta takip eden bir çalışma, 30 mg mirtazapinin tedavisinin baş ağrısı sıklığını %34 azalttığını bulmuştur (30). SSRI'ların GTBA profilaksisi tedavisinde yeri olabileceğine dair yapılan ilk çalışmada sitalopramın amitriptilin kadar etkili olmadığı bulunmuştur (31). SSRI grubundan sertralinin profilaktik kullanımı hakkındaki bir çalışmada da sertralinin analjezik ilaç kullanımını plaseboya kıyasla haftada 1,87 doz azaltabildiğini öne sürdü (32). SSRI grubu ilaçların 4 hafta boyunca amitriptiline cevap vermeyen hastalarda uzun süreli kullanımı düşünülmelidir (33). Bu çelişkili sonuçlar GTBA profilaksisinde SSRI ve SNRI grubu ilaçların etkinliklerinin günümüzde hala netleşmemesine

yol açmıştır. 2010 Avrupa Nöroloji Dernekleri Federasyonu kılavuzları, mirtazapinin ve venlafaksin kronik GTBA'nın profilaktik tedavisinde ikinci seçenek ilaçlar olarak kabul etmektedir (7). SSRI grubu ilaçların ise profilaksisinde kullanımı ile alakalı ortak bir görüş olmamakla birlikte SNRI grubu venlafaksin başarısı ve ikinci sırada tercih edilir konumda olması sebebiyle daha fazla araştırma yapılması düşünülmelidir. Banz ve arkadaşlarının yaptığı 7 çalışmayı kapsayan bir derlemede SSRI grubu ilaçların profilaktik tedavide plasebodan farkının olmadığını ve ağrı yönetiminde amitriptilin kadar etkili olmadığı belirtilmiştir (34). Ancak bu çalışmalar meta analiz seviyesinde olmayan küçük gruplar ile yapılan ve görece eski çalışmalardır. Yine toplam 412 katılımcıyla yapılan sekiz çalışmanın dahil edildiği bir derlemede, beş SSRI (sitalopram, sertralin, fluoksetin, paroksetin, fluvoksamin) ve bir SNRI (venlafaksin) çalışması değerlendirilmiş olup (amitriptilin, desipramin, sülpirid, mianserin) karşılaştırmaları sonucunda iki ila dört ay arasında takip edilen bu hastalarda plaseboya kıyasla anlamlı fark bulunmamıştır (35).

GTBA'lı hastaların, genel popülasyon ve epizodik migren hastaları ile karşılaştırıldığında, genel işlevsellik bozukluğuyla birlikte yaşam kalitesinin düşük olduğu gösterilmiştir (36). Klinisyenler GTBA profilaksisi için ilaç seçerken iklimde kalmaktadırlar. Çalışmamız, essitalopramın toplumumuzda GTBA profilaksisinde olası etkisini göstermesi açısından değerli olup vaka sayısı, vakaların restrospektif olarak değerlendirilmesinden dolayı plasebo ya da alternatif tedavi yöntemleriyle karşılaştırılmamış olması sebebiyle kısıtlılıklara sahiptir. Gelecek çalışmaların; essitalopramı plasebo ve non-farmakolojik tedavilerle karşılaştıran ve kombinasyonlarının denendiği, prospektif geniş çaplı gruplarda tasarlanmasının literatüre önemli katkıları olabileceği kanaatindeyiz.

## Sonuç

Ayda 10 güne kadar baş ağrısı yaşayan birçok GTBA hastası, baş ağrılarını asetaminofen ve nonsteroid anti inflamatuvar ilaçlar gibi akut tedavilerle yönetmektedir. Bununla birlikte, akut tedavinin başarısız olduğu veya yetersiz yanıt, yan etkiler, aşırı kullanım veya kontrendikasyonlar nedeniyle uygun olmadığı durumlarda da önleyici tedavi endike olmakta ve bu aşamada altın standart profilaktik bir ajan bulunmamaktadır. Sonuç olarak bu çalışma essitalopramın GTBA profilaksisinde kullanımının ağrı skorlaması üzerine olmasa bile ağrılı gün sayısı ve ağrı kesici kullanım sıklığında amitriptilin kadar etkili olduğunu ortaya koymaktadır. GTBA'nın patogenezi ve farklı tedavi stratejilerini araştırarak gelecekteki çalışmalara ihtiyaç olduğu açıktır.

## Finansal destek

Yoktur.

## Çıkar çatışması

Yazarlar arasında herhangi bir çıkar çatışması yoktur.

## Authors' Contributions

GE conceived and designed the research. AO analyzed the data. GE and AO wrote the manuscript. All authors read and approved the manuscript.

## Funding

None

## Declaration of Competing Interest

No authors have any conflict of interest to declare.



## KAYNAKLAR

1. Stovner LJ, Hagen K, Linde M, Steiner TJ. The global prevalence of headache: an update, with analysis of the influences of methodological factors on prevalence estimates. 2022;23(1):34.
2. Ertas M, Baykan B, Kocasoy Orhan E, Zarifoglu M, Karli N, Saip S, et al. One-year prevalence and the impact of migraine and tension-type headache in Turkey: A nationwide home-based study in adults. 2012;13(2):147-57.
3. Jensen RH, Jensen F. Tension-type headache—the normal and most prevalent headache. 2018;58(2):339-45.
4. Bigal ME, Tepper SJ, Sheftell FD, Rapoport AM, Lipton RB, Jensen F. Chronic daily headache: correlation between the 2004 and the 1988 International Headache Society diagnostic criteria. 2004;44(7):684-91.
5. Ashina M, Bendtsen L, Jensen R, Sakai F, Olesen J. Muscle hardness in patients with chronic tension-type headache: relation to actual headache state. 1999;79(2-3):201-5.
6. Wittrock DA, Jensen F. The comparison of individuals with tension-type headache and headache-free controls on frontal EMG levels: a meta-analysis. 1997;37(7):424-32.
7. Bendtsen L, Evers S, Linde M, Mitsikostas D, Sandrini G, Schoenen J. EFNS guideline on the treatment of tension-type headache—Report of an EFNS task force. 2010;17(11):1318-25.
8. Jackson JL, Mancuso JM, Nickoloff S, Bernstein R, Kay CJ. Tricyclic and tetracyclic antidepressants for the prevention of frequent episodic or chronic tension-type headache in adults: a systematic review and meta-analysis. 2017;32:1351-8.
9. Tarlaci S. Escitalopram and venlafaxine for the prophylaxis of migraine headache without mood disorders. 2009;32(5):254-8.
10. Burch R. Migraine and tension-type headache: diagnosis and treatment. 2019;103(2):215-33.
11. Burch R. Antidepressants for preventive treatment of migraine. 2019;21:1-12.
12. Dhillon S, Scott LJ, Plosker GL. Escitalopram: a review of its use in the management of anxiety disorders. 2006;20:763-90.
13. Shimizu T, Shinpo N. Headache and Vertigo. 2020;72(4):303-9.
14. Alagöz AN, Şirin S, Bünül SD. Gerilim tipi baş ağrısı hastalarında temporomandibular disfonksiyon birlikteliği. 2020;9(3):79-85.
15. Yu S, Han X. Update of chronic tension-type headache. 2015;19:1-8.
16. Stovner L, Hagen K, Jensen R, Katsarava Z, Lipton R, Scher A, et al. The global burden of headache: a documentation of headache prevalence and disability worldwide. 2007;27(3):193-210.
17. Fumal A, Schoenen J. Tension-type headache: current research and clinical management. 2008;7(1):70-83.
18. Torrente Castells E, Vázquez Delgado E, Gay Escoda C. Use of amitriptyline for the treatment of chronic tension-type headache. Review of the literature. 2008.
19. Exposto FG, Bendixen KH, Ernberg M, Bach FW, Svensson PJ. Characterization and predictive mechanisms of experimentally induced tension-type headache. 2019;39(10):1207-18.
20. Starling AJ, editor. Diagnosis and management of headache in older adults. Mayo Clinic Proceedings; 2018: Elsevier.
21. Palacios-Ceña M, Wang K, Castaldo M, Ordás-Bandera C, Torelli P, Arendt-Nielsen L, et al. Variables associated with the use of prophylactic amitriptyline treatment in patients with tension-type headache. 2019;35(4):315-20.
22. Taylor FR. Tension-type headache in adults: Preventive treatment. 2015.
23. Zisis N, Harmoussi S, Vlaikidis N, Mitsikostas D, Thomaidis T, Georgiadis G, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of venlafaxine XR in out-patients with tension-type headache. 2007;27(4):315-24.
24. Lampl C, Marecek S, May A, Bendtsen L. A prospective, open-label, long-term study of the efficacy and tolerability of topiramate in the prophylaxis of chronic tension-type headache. 2006;26(10):1203-8.
25. Fogelholm R, Murros K, Jensen F. Tizanidine in chronic tension-type headache: A placebo controlled double-blind cross-over study. 1992;32(10):509-13.
26. Murros K, Kataja M, Hedman C, Havanka H, Säkö E, Färkkilä M, et al. Modified-release formulation of tizanidine in chronic tension-type headache. 2000;40(8):633-7.
27. Bettucci D, Testa L, Calzoni S, Mantegazza P, Viana M, Monaco F, et al. Combination of tizanidine and amitriptyline in the prophylaxis of chronic tension-type headache: evaluation of efficacy and impact on quality of life. 2006;7:34-6.
28. Martín-Araguz A, Bustamante-Martínez C, de Pedro-Pijoán JR. Treatment of chronic tension type headache with mirtazapine and amitriptyline. 2003;37(2):101-5.
29. Bendtsen L, Buchgreitz L, Ashina S, Jensen R. Combination of low-dose mirtazapine and ibuprofen for prophylaxis of chronic tension-type headache. 2007;14(2):187-93.
30. Bendtsen L, Jensen R. Mirtazapine is effective in the prophylactic treatment of chronic tension-type headache. 2004;62(10):1706-11.
31. Bendtsen L, Jensen R, Olesen J. Neurosurgery, Psychiatry. A non-selective (amitriptyline), but not a selective (citalopram), serotonin reuptake inhibitor is effective in the prophylactic treatment of chronic tension-type headache. 1996;61(3):285-90.
32. Singh N, Misra S. Sertraline in chronic tension-type headache. 2002;50:873-8.
33. Muthmainina AN, Kurniawan SN. Headache, Vertigo. TENSION TYPE HEADACHE (TTH). 2022;3(2):41-4.
34. Banzi R, Cusi C, Randazzo C, Sterzi R, Tedesco D, Moja L, et al. Selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) and serotonin-norepinephrine reuptake inhibitors (SNRIs) for the prevention of tension-type headache in adults. 1996;2019(11).
35. Banzi R, Cusi C, Randazzo C, Sterzi R, Tedesco D, Moja L. Selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) and serotonin-norepinephrine reuptake inhibitors (SNRIs) for the prevention of migraine in adults. 2015(4).
36. Abu Bakar N, Tanprawate S, Lamburu G, Torkamani M, Jahanshahi M, Matharu M. Quality of life in primary headache disorders: a review. 2016;36(1):67-91.