

A migrén korszerű diagnosztikája és terápiája

Dr. Tajti János med. habil.¹, Dr. Szok Délia med. habil.¹, Prof. Dr. Vécsei László akadémikus^{1,2}

¹Szegedi Tudományegyetem, Általános Orvostudományi Kar, Szent-Györgyi Albert Klinikai
Központ, Neurológiai Klinika, Szeged

²MTA-SZTE Idegtudományi Kutatócsoport, Szeged

Levelező szerző:

Dr. Tajti János

SZTE ÁOK Neurológiai Klinika

Szeged, Semmelweis út 6.

6725

E-mail: tajti.janos@med.u-szeged.hu

Telefon: 06-62/545-355

Összefoglaló

A migrén pontos pathomechanizmusa nem ismert, így jelenleg oki terápia nem áll rendelkezésre. A migrénes fejfájás során alkalmazható akut farmakonokkal célunk a fájdalom két órán belüli megszüntetése. A megelőző kezeléssel csillapítása a feladatunk a havi négynél több alkalommal jelentkező migrénes fejfájás-rohamok számának csökkentése, az elhúzódó fejfájás-roham vagy a rohamszerekre nem jól reagáló migrén. A terápia során törekednünk kell az evidenciákon alapuló, lehetőleg legmagasabb ajánlási szintet elérő gyógyszeres csoportok alkalmazására.

Kulcsszavak

Migrén, rohamterápia, megelőző terápia, új terápiai lehetőségek

Epidemiológia, pathomechanizmus

A migrén a primer fejfájás betegségek közé tartozik (1). Rohamokban jelentkező, az életminőséget nagy mértékben károsító, igen gyakori megbetegedés, mely az átlag populáció 16%-át érinti (6% férfi, 25% nő). Hazánkban megközelítően 1,6 millió a migrénben szenvedők száma. A Világ Egészségügyi Szervezet (World Health Organization, WHO) a migrént a 19. helyre sorolta be azon okok között, melyek egészségkárosodást okoznak. Magyarországra számítva évente a nemzetközi adatokat 1,4 millió a migrénes rosszullét miatti munkanap kiesés és 2,8 millió a csökkent hatékonysággal ledolgozott munkanapok száma.

A migrén pathomechanizmusa pontosan nem ismert. A legelfogadottabb a trigemino-vascularis elmélet, mely Michael Moskowitz nevéhez fűződik. A hypothesis anatómiai alapját a trigeminalis rendszer képezi, funkcionálisan pedig a szenzitizáció a vezető neurobiológiai folyamat. A trigeminalis rendszer magába foglalja a Gasser dúcban elhelyezkedő pseudounipolaris neuronokat, a pialis és duralis vasculaturát, a másodlagos átkapcsoló nociceptív neuronokat az agytörzsi caudalis trigeminalis magcsoportban. A pseudounipolaris neuronok perifériás ágai ellátják a meningealis vasculaturát, míg a centralis ágrendszer szinaptizál a másodlagos nociceptív neuronokkal az agytörzsi caudalis trigeminalis magcsoportban. A trigeminalis rendszer aktivitása során mind a perifériás, mind a centralis ágrendszeren keresztül vazoaktív neuropeptidek (pl. calcitonin gén-rokon peptid-CGRP, hypophysis adenilát-cikláz-aktiváló polipeptid-PACAP) áramlanak ki, melyek kiváltják a perifériás és a centrális szenzitizációt. A perifériás szenzitizációval magyarázható a migrénes fejfájás lüktető volta, valamint a fizikai aktivitásra erősödő fejfájás jelensége. A centrális szenzitizáció feltételezhetően létrehozza a pericranialis izomzat feszülését, valamint az allodyníát, mely a fej-nyak tájékra lokalizálódik (2., 3., 4).

A migrén diagnosztikája

A migrén diagnózisának felállítása alapvetően a jellegzetes klinikai tüneteken alapul. A Nemzetközi Fejfájás Társaság (International Headache Society, IHS) ezek alapján alkotta meg a migrénes fejfájás diagnosztikus kritérium- és klasszifikációs rendszerét (1). A migrénnek két fő típusa ismert: aura nélküli és aurával járó migrén. Ezeken kívül megkülönböztetünk: krónikus migrént, migrén komplikációkat, lehetséges migrént és feltehetően migrénhez kapcsolódó epizódikus szindrómákat. Az aura nélküli migrénre jellemző a visszatérő fejfájás-rohamok, melyek 4-72 órán át tartanak, egyik oldali fejfélre lokalizálódnak, pulzáló jellegűek, közepes vagy erős intenzitásúak, rutin fizikai aktivitás rontja a fejfájást. Jellegzetes kísérőtünetek: hányinger, hányás, fény- és hangérzékenység. Az aurával járó migrénre jellemző, hogy a típusos migrénes fejfájás-rohamokat maximum 60 percig tartó féloldali, fokozatosan kialakuló, teljesen reverzibilis vizuális, szenzoros vagy egyéb központi idegrendszeri tünetek (migrénes aura-tünetek) előzik meg (1).

Eszközös vizsgálatok migrénes fejfájásban

A legfontosabb eszköz a migrén diagnosztikájában az anamnézis részletes felvétele, a fejfájás tüneteinek teljes megismerése, valamint a mindenre kiterjedő klinikai neurológiai vizsgálat (5).

Az elektroencefalográfia (EEG) vizsgálat nem alkalmas a migrén diagnózisának felállítására és egyéb fejfájástípusoktól való elkülönítésére. Kiváltott válasz vizsgálatok, transzkraniális doppler, hagyományos koponya RTG vizsgálatok végzése nem javasolt diagnosztikus eljárás migrénben. Agyi SPECT és PET vizsgálatok nem javasoltak, ha a migrén egyértelműen klasszifikálható az IHS kritériumai szerint. Típusos migrénben, ha annak jellege nem változik, ha nem kíséri görcsroham vagy fokális neurológiai tünet, akkor rutinszerű képalkotó vizsgálat (CT, MR) nem indokolt (5).

A migrén terápiája

A migrén kezelése magába foglalja a nem gyógyszeres és a gyógyszeres alkalmazási formákat. Farmakoterápia-rezisztens esetekben sebészi beavatkozások is mérlegelendők (6., 7).

Nem gyógyszeres kezelés során a provokáló tényezők kiiktatását elsődlegesnek kell tekintenünk. A migrénes roham provokáló tényezői: stressz, alvásmegvonás, hormonális fogamzásgátlás, érlelt sajtok-, vörösbor-, citrusfélék-, banán-, étcsokoládé-, hot dog-, heringfélék- és a kínai konyha ételeinek fogyasztása.

Gyógyszeres kezelés során egyrészt a fájdalmas migrénes roham megszüntetésére törekszünk, másrészt a rohamok elkerülését tűzzük ki célul. A farmakális terápia az evidenciáknak megfelelően kell, hogy történjék. A bizonyítékok szintjét és az ajánlások erejét a Neurológiai Társaságok Európai Szövetsége (European Federation of Neurological Societies, EFNS) által javasolt irányelvek szerint adjuk meg. A legerőteljesebb evidencia szintet az „A” típusú ajánlás adja.

A migrén rohamterápiája

Célja a fejfájás és kísérő tüneteinek minél hamarabbi (2 órán belüli) megszüntetése, az erős intenzitású fejfájás enyhévé tétele, vagy a közepes erősségű fejfájás teljes leküzdése. Ugyanazon gyógyszerrel történt három kezelésből legalább kettő legyen hatékony, és a kezelést követően 24 órán belül ne térjen vissza a migrénes roham.

Enyhe fejfájás esetén: analgetikumok, szükség szerint antiemetikummal kombinálva.

Közepes fejfájáskor: analgetikum antiemetikummal és/vagy koffeinnel kombinálva. Specifikus rohamgyógyszer (ergotamin-származék, triptán) alkalmazása szóba jön.

Súlyos fejfájás esetén: specifikus rohamgyógyszer, szükség szerint antiemetikummal és/vagy nem-szteroid gyulladásgátlóval (NSAID) kombinálva (1. táblázat).

A migrén megelőző (profilaktikus) kezelése

Havi négy vagy annál több migrénes roham esetén alkalmazzuk, valamint havi négynél kevesebb fejfájás esetén abban az esetben, ha a rohamok megszüntetése nem sikeres akut szerekekkel vagy a fejfájás-rohamok elhúzódóak, akár több napon át tartanak. A profilaktikus gyógyszeres terápiát legkevesebb 6 héten át, maximum 6 hónapig alkalmazzuk.

Ajánlott migrén profilaxis gyógyszerek: antiepileptikumok (topiramát, valproát), béta-adrenerg receptor blokkolók (propranolol, metoprolol, bisoprolol), kalcium-ioncsatorna blokkoló (flunarizin) (2. táblázat).

Új terápiás lehetőségek

Krónikus migrénben - amikor a fejfájós napok száma 3 hónapon át eléri a havi 15 alkalmat és ebből 8 aura nélküli migrén - Magyarországon is törzskönyvezésre került a Botulinum neurotoxin-A (onabotulinumtoxin-A) injekciós terápia, mely háromhavonta alkalmazható.

A lasmitidan (5-hydroxy-triptamin F) 5-HT_F receptor agonista, mely hatékonyan gátolja a fájdalom tovaterjedését az agytörzsben anélkül, hogy jelentős vazokonstriktiót okozna. Fázis II randomizált, placebo-kontrollált vizsgálatok alapján hatékonyabb, mint a placebo. A súlyos központi idegrendszeri mellékhatások, mint a szédülés, bizonytalanság, fáradtságérzés, levertség jelenleg meggátolják széleskörű elterjedését. Jövőbeni feladat a farmakon továbbfejlesztése, mellékhatás profiljának javításával (8).

Experimentális és klinikai vizsgálatok alapján a PACAP-nak meghatározó szerepe lehet a migrénes roham kiváltásában. A PACAP specifikus receptora a PAC1 receptor. A jövőbeni innovációt jelentheti a vér-agy gáton jól áthaladó, szelektív PAC1 receptor antagonisták kifejlesztése és humán klinikai vizsgálatok lefolytatása (8).

A migrénes fejfájásroham kezelésében CGRP receptor antagonistáktól (ún. „gepántok”) várható kedvező hatás, főként azokban a migrénesekben, akik nem tolerálják a triptánokat (8., 9).

Legújabb gyógyszerfejlesztési eredmény a teljesen humanizált monoklonális antitestek alkalmazása a CGRP vagy annak receptora ellen mind rohamszerként, mind profilaktikus szerként (9).

Preklinikai vizsgálatok alapján igen reménykeltőek az endogén glutamáterg N-metil-D-aszpartát (NMDA) receptor antagonistá (kinurénsav-KYNA) analógok a trigeminovascularis rendszerre kifejtett hatásuk miatt. Az elkövetkezendő idők feladata vér-agy gáton jól átjutó szintetikus KYNA analógok kifejlesztése, valamint humán fázis vizsgálatokban való kipróbálása (10).

Krónikus migrénben farmakoterápia-rezisztencia esetén perifériás neuromoduláció (n. occipitalis, ganglion (ggl.) sphenopalatinum, n. vagus és n. auriculotemporalis stimuláció) kísérhető meg. Epizódikus migrénben ggl. sphenopalatinum, n. vagus és n. supraorbitalis ingerlése lehetséges. Továbbá vizsgálatok folynak transzkraniális mágneses stimuláció alkalmazásával krónikus és epizódikus migrénben.

A migrén pathomechanizmusának teljes feltárása vezethet az oki terápia kifejlesztéséhez. Ehhez részben új típusú állatmodellek, részben humán genetikai vizsgálatok és biomarkerek meghatározása szükséges.

Köszönetnyilvánítás

Jelen munka támogatva volt: TÁMOP-4.2.2.A-11/1/KONV-2012-0052,

Nemzeti Agykutatási Program (NAP, Grant No. KTIA_13_NAP-A-III/9.),

EUROHEADPAIN (FP7-Health 2013-Innovation; Grant No. 602633) és az MTA-SZTE

Idegtudományi Kutatócsoport által.

Irodalom

1. Headache Classification Committee of the International Headache Society. The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition (beta version). *Cephalalgia* 2013;33:629-808.
2. Tajti, J., Párdutz, Á., Vámos, E., Tuka, B., Kuris, A., Bohár, Zs., Fejes, A., Toldi, J., Vécsei, L. Migraine is a neuronal disease. *J Neural Transm* 2011;118:511-524.
3. Tajti, J., Szok, D., Párdutz, Á., Tuka, B., Csáti, A., Kuris, A., Toldi, J., Vécsei, L. Where does a migraine attack originate? In the brainstem. *J Neural Transm* 2012;119:557-568.
4. Vécsei L., Tuka B., Tajti J. Role of PACAP in migraine headaches. *Brain* 2014;137:650-651.
5. Sandrini G, Friberg L, Coppola G, Jänig W, Jensen R, Kruit M, Rossi P, Russell D, Sanchez del Rìo M, Sand T, Schoenen J. Neurophysiological tests and neuroimaging procedures in non-acute headache (2nd edition). *Eur J Neurol* 2011;18:373-81.
6. Ertsey, Cs., Áfra, J., Berky, M., Bozsik, Gy., Szok, D., Tajti, J., Valikovics, A., Vécsei, L. Az elsődleges fejfásások klasszifikációja. A migrén epidemiológiája. A fejfájásban szenvedő betegek kivizsgálási stratégiája. Az elsődleges fejfájások kezelésének protokollja. A fejfájás centrumok kritériumai. *Cephalalgia Hungarica* 2009;19.:27-68.
7. Evers S, Áfra J, Frese A, Goadsby PJ, Linde M, May A, Sándor PS. EFNS guideline on the drug treatment of migraine--revised report of an EFNS task force. *Eur J Neurol* 2009;16:968-81.
8. Tajti J., Csáti A., Vécsei L. Novel strategies for the treatment of migraine attacks via the CGRP, serotonin, dopamine, PAC1, and NMDA receptors. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 2014; 10:1509-20.
9. Vécsei L, Szok D, Csáti A, Tajti J. CGRP antagonists and antibodies for the treatment of migraine. *Expert Opin Investig Drugs* 2014;15:1-11.
10. Vécsei L, Szalárdy L, Fülöp F, Toldi J. Kynurenines in the CNS: recent advances and new questions. *Nat Rev Drug Discov* 2013; 2:64-82.

Táblázatok

1. táblázat
A migrén roham kezelésében hazánkban elérhető farmakonok

	Ajánlott adag	Evidencia
ANALGETIKUMOK		
Aspirin	1000 mg	A
Paracetamol	1000 mg	A
Naproxen	500-1000 mg	A
Ibuprofen	400-600 mg	A
Diclofenac	50-100 mg	A
Metamizol	500 mg	B
ANTIEMETIKUMOK		
Metoclopramid	10-20 mg	B
Domperidon	10-20 mg	B
TRIPTANOK		
Sumatriptan	50-100 mg	A
Zolmitriptan	2.5 mg	A
Eletriptan	20-40 mg	A
Rizatriptan	5-10 mg	A
Sumatriptan (orrspray)	20 mg	A
Sumatriptan (subcutan injekció)	6 mg	A

2. táblázat
A migrén megelőző kezelésében hazánkban elérhető farmakonok

	Ajánlott adag	Evidencia
BÉTA-BLOKKOLÓK		
Propranolol	80–240 mg	A
Metoprolol	100–250 mg	A
Bisoprolol	5–10 mg	B
KÁLCIUM-IONCSATORNA BLOKKOLÓK		
Flunarizin	5–10 mg	A
ANTIEPILEPTIKUMOK		
Valproát	600-1500 mg	A
Topiramát	50-100 mg	A
ANTIDEPRESSZÁNSOK		
Amitryptilin	10 – 75 mg	B
Venlafaxine	75 – 150 mg	B
VITAMINOK, NYOMELEMEK		
Magnézium	20–24 mmol	C
Riboflavin	400 mg	C
Coenzim Q10	300 mg	C