

## **A migrén akut kezelése**

Dr. Tajti János med. habil.<sup>1</sup>, Dr. Szok Délia med. habil.<sup>1</sup>, Prof. Dr. Vécsei László akadémikus<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Szegedi Tudományegyetem, Szent-Györgyi Albert Klinikai Központ, Neurológiai Klinika, Szeged

<sup>2</sup>MTA-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](mailto:tajti.janos@med.u-szeged.hu)

Telefon: 06-62/545-355

## **Összefoglaló**

A migrén pontos pathomechanizmusa teljességében nem feltárt, így jelenleg oki terápia nem elérhető. A migrénes fejfájásroham során alkalmazható farmakonokkal célunk a fájdalom két órán belüli megszüntetése és a kísérőtünetek csökkentése. A terápia során törekednünk kell az evidenciákra alapuló, magas ajánlási szintet elérő gyógyszercsoportok alkalmazására.

## **Kulcsszavak**

Migrén, rohamterápia, terápiás lehetőségek

## **A migrén népegészségügyi adatai és kórfolyamata**

A Nemzetközi Fejfájás Társaság (International Headache Society, IHS) konszenzus kritériumrendszere alapján a fejfájásbetegségeket három csoportba sorolják: elsődleges, másodlagos fejfájások és fájdalmas kraniális neuropátiák (1). A migrén az elsődleges fejfájásbetegségek közé tartozik (1). Visszatérő féloldali, lüktető, kísérőtünetekkel járó (hányinger, hányás, hang- és fényérzékenység) fejfájás-rohamokban jelentkező, az életminőséget nagymértékben károsító, gyakori neurológiai megbetegedés, mely az átlagpopuláció 16%-át érinti (a nemi arány: 25% nő; 6% férfi). Hazánkban megközelítően 1,6 millió a migrénben szenvedők száma. Az Egészségügyi Világszervezet (World Health Organization, WHO) a migrént a 4. helyre sorolta be azon okok között, melyek egészségkárosodást okoznak. Hazánkra vonatkoztatva a migrénes fejfájás miatt havi 1,4 millió munkanapra tehető a munkából való kiesés, és 2,8 millió a csökkent hatékonysággal ledolgozott munkanapok száma.

A migrén kórfolyamata pontosan nem tisztázott. A vezető teória a trigemino-vascularis elmélet. A feltételezés morfológiai alapját a trigeminalis rendszer képezi, funkcionálisan pedig a szenzitizáció és aktiváció a két vezető neurobiológiai folyamat. A trigeminalis rendszer magába foglalja a Gasser-dúcban elhelyezkedő pseudounipolaris idegsejteket, a meningeális vasculatúrát, a másodlagos átkapcsoló fájdalomérző neuronokat az agytörzsi caudalis trigeminalis magcsoportban. A pseudounipolaris perikaryonok perifériás ágai ellátják az agyburkok erezetét, míg a centrális ágrendszer kapcsolatba lép a másodlagos nociceptív neuronokkal az agytörzsi caudalis trigeminalis magcsoportban. A rendszer aktiválódása során mind a perifériás, mind a centrális ágrendszeren keresztül vazóaktív neuropeptidok (pl. calcitonin gén-rokon peptid - CGRP, hypophysis adenilát-cikláz-aktiváló polipeptid - PACAP) áramlanak ki, melyek kiváltják a perifériás és a centrális szenzitizációt a trigeminovascularis rendszerben. A perifériás szenzitizáció állhat a háttérben a migrénes fejfájás lüktető jellegének, valamint annak a ténynek, hogy fizikai aktivitásra (pl. lépcsőn járás, séta) a fejfájás intenzitása fokozódik. A centrális szenzitizáció feltételezhetően létrehozza a

fej-nyaktáji izomzat kóros feszülését, valamint az allodyniát. Az allodynia olyan érzészavar, melynek során a nem fájdalmas inger is a páciens fájdalmasként éli meg. Ez lokalizálódhat a fejre (arcbőr vagy hajas fejbőr), vagy a fejen kívüli struktúrákra is (pl. alkar belső felszíne).

Kiemelendő, hogy a trigeminovascularis rendszer aktiválása preklinikai vizsgálatokban - mely történhet a Gasser-dúc elektromos vagy kémiai ingerlésével - megfigyelték a durális plazma protein extravazációt. Ez a neurogén inflammáció egyik jele. A neurogén inflammáció során a trigeminális perivascularis érző idegvégződésekből neuropeptidek szabadulnak fel (P anyag – SP, CGRP, PACAP, neurokinin-A), melyek a hízósejteket és a makrofágokat aktiválni képesek. Ennek a folyamatnak következtében ezen sejtekből biológiailag aktív anyagok (prostaglandinok, interleukinok, idegnövekedési faktor - NGF, glutamát, nitrogén-monoxid - NO) szabadulnak fel, melyek elősegítik a plazma protein extravazációt. A neurogén gyulladás egy öngerjesztő állapot, melyben a glutamát, mint serkentő ingerületátvivő anyagnak meghatározó szerepe van. A keményagyburki neurogén inflammáció során kialakuló plazma protein kiáramlást a triptánok (serotonin-receptor 1B és 1D agonisták) és a nem-szteroid gyulladásgátlók (NSAID) gátolták (2., 3., 4., 5., 6., 7., 8.).

### **A migrénroham terápiaja**

A migrén kezelése során farmakális és nem-farmakális lehetőségek állnak rendelkezésre.

A nem-gyógyszeres kezelés a migrént kiváltó tényezők felismerését és lehetőség szerinti elhagyását, kiküszöbölését jelenti. Ezen faktorok a következők: stressz, alvásmegvonás, hormonális fogamzásgátlás, érlelt sajtok (brie, camambert), vörösbor (chianti-származékok), citrusfélék, banán, étcsokoládé (magas kakaóvaj koncentráció), hot dog (színezőanyag), heringfélék (baltikumi), és a kínai konyha ételei (nagy szójaolaj tartalom). Továbbá kiemelendő a megfelelő folyadékbevitel, rendszeres étkezéssel biztosított optimális glikémiás kontroll, testmozgás, kellő mennyiségű és minőségű éjszakai alvás, és a stresszmentes pihenés fontossága. Lényeges a relaxációs technikák (pl. autogén tréning) elsajátítása.

A gyógyszeres kezelés célja a fejfájás és az életminőséget nagymértékben romboló kísérőtünetek minél hamarabbi (2 órán belüli) megszüntetése, a nagy intenzitású fájdalom enyhítése, a közepes erősségű fejfájás teljes eliminálása. További kíváncsi, hogy ugyanazon hatóanyaggal történt három roham kezeléséből legalább kettő eredményes legyen és a gyógyszer bevitelét követően 24 órán belül ne térjen vissza a migrénes fájdalom. A farmakális terápia a tényeken alapuló orvoslás elveit kell, hogy kövesse, hogy elérjük a jó klinikai orvoslás („good clinical practice”) gyakorlatát. A bizonyítékok szintjét és az ajánlások erejét a Neurológiai Társaságok Európai Szövetsége (European Federation of Neurological Societies, EFNS) által javasolt kritériumrendszer állította fel. A legmagasabb evidencia-szintet az „A” típusal jelölték (6).

A migrénes rosszullét során alkalmazható gyógyszerek hatásmódjuk alapján csoportosíthatóak, nem-specifikus és specifikus farmakonokra. A nem-specifikus fájdalomcsillapítók egyéb típusú nociceptív és inflammációs fájdalmakban is alkalmazhatóak, míg a specifikus vegyületek csak migrénben és cluster fejfájásban indikálhatóak.

A terápiát a fejfájás erősségéhez illeszthetjük. Ez alapján az alábbiak javasolhatóak:

- **Enyhe fejfájás esetén:** minor analgetikumok (aspirin, NSAID-ok), szükség szerint hányáscsillapítókkal kombinálva.
- **Közepes fejfájáskor:** minor analgetikum hányáscsillapítókkal és/vagy koffeinnel kombinálva. Specifikus rohamgyógyszerek (ergotamin-származékok, triptánok) alkalmazása javasolt.
- **Súlyos fejfájás esetén:** specifikus rohamgyógyszer, szükség szerint antiemetikummal és/vagy NSAID-dal kombinálva (**2. táblázat**).

## **Nem-specifikus migrén rohamgyógyszerek**

### **NSAID-ok és paracetamol**

Az NSAID-ok közé tartoznak: aspirin, diclofenac, ibuprofen, metamizol, naproxen.

Az *aspirin* irreverzibilis ciklooxygenáz-1 (COX-1) enzimgátló, és így csökkenti a tromboxán A<sub>2</sub> szintézist. Erőteljes trombocita-aggregáció inhibitor. Kiemelendő, hogy a migrénes betegek fejfájásrohamában a trombocita aggregabilitás megnövekszik. Az összecsapódott vérlemezkékből szerotonin (5-hidroxi-triptamin, 5-HT) szabadul fel, mely alapvető szerepet játszik a migrén kórfolyamatában. Klinikai vizsgálatok eredményei alapján 1000 mg aspirin tablettá oldott formában a placebónál hatékonyabbnak bizonyult a migrénes fájdalom csökkentésében (5, 9, 11, 12, 13, 14).

A *diclofenac* nagyobb affinitással gátolja a COX-2 rendszert, mint a COX-1-et, és így képes a migrénhez kapcsolódó központi idegrendszeri struktúrákban (pl. talamusz, hipotalamusz, agytörzsi raphe magvak) csökkenteni a fájdalom terjedését. A diclofenac nátrium és a diclofenac epolamin klinikai vizsgálatok szerint a placebohoz képest mind a fájdalmat, mind a kísérőtüneteket csökkentette. Ajánlott napi dózisa: 50-100 mg per os. A mindennapi klinikai gyakorlatból kiemelendő, hogy a diclofenac kálium (pl. Cataflam Dolo<sup>®</sup>) hatékony és biztonsággal alkalmazható farmakon migrénes roham kezelésében (5, 9, 11, 12, 13, 14).

Az *ibuprofen* antinociceptív hatását szintén a COX enzim gátlásán keresztül fejt ki, valamint gátolja a prosztaglandin szintézist, és így hatékony rohamszer 200-800 mg adagban (5, 9, 11, 12, 13, 14).

A *metamizol* perorális 500 mg dózisban csak B-szintű evidenciát ért el, így elsődlegesen nem javasolt farmakon (6).

A *naproxen* nem szelektív COX-1 és COX-2 enzimgátló, és ezen tulajdonságával képes befolyásolni a trigeminovascularis rendszer kóros aktivitását. Migrénes roham kezelésére 500-1000 mg adagban javasolható (5, 9, 11, 12, 13, 14).

A *paracetamol* pontos hatásmechanizmusa a mai napig nem tisztázott, bár a legelterjedtebb nézet a COX-1 és COX-2 metabolizmus gátlása. Randomizált placebo-kontrollált klinikai vizsgálatok azt mutatták, hogy per os 1000 mg paracetamol kedvezőbb volt a placebónál mind a fájdalom, mind a kísérőtünetek csökkentésében (5, 9, 11, 12, 13, 14).

### **Hányáscsillapítók**

A migrénes betegek legkínzóbb tünete a fejfájás mellett a gyötrő hányinger és hányás. Ezért alapvető, hogy ezen kellemetlen tüneteket hatékonyan csökkentjük. A hazánkban rendelkezésre álló metoclopramid (10-20 mg) és domperidon (10-20 mg) B-típusú evidencia-szintet ért el, de analgetikumokkal kombinálva igen hatékony (9).

### **Specifikus migrén rohamgyógyszerek**

#### **Triptánok**

A migrén roham terápiajában 'gold standard'-ot jelentenek a triptánok, melyek 5-HT<sub>1B/1D</sub> receptor agonista hatással rendelkeznek. Ezen farmakokinetikai tulajdonságukkal alapvetően befolyásolni képesek a trigeminovascularis rendszer aktivációját és szenzitizációját, kedvezően alakítva a migrénes páciensek állapotát. Gyógyszerbeviteli módjuk sokrétű: perorális, nazális és szubkután forma. A sumatriptan tableta ajánlott dózisa 50-100 mg, az orrspray 20 mg és a szubkután injekció 6 mg. A zolmitriptan tableta ajánlott adagja 2,5 mg, míg a per os eletriptan hatékonyan bizonyult 20-40 mg adása mellett (5, 9, 11, 12, 13, 14).

### **Konklúzió**

A migrén neurovascularis megbetegedés, melynek kórfolyamatában a trigeminovascularis rendszer neuropeptidek által szabályozott működésének alapvető szerepe van. Ebből kiemelendő a neurogén inflammáció jelentősége. Az eddigi preklinikai adatok nem teljesen tárták fel a migrénes roham kialakulásának, fenntartásának, visszatérésének mechanizmusát. A migrén akut kezelésében a nem pontosan ismert pathomechanizmus ellenére is hatékony és biztonságosan alkalmazható vegyületek állnak rendelkezésre. A nem-specifikus és a specifikus migrén rohamgyógyszerek közül az NSAID-ok (aspirin, diclofenac, ibuprofen, naproxen), a paracetamol és a triptánok magas szintű A-típusú evidenciát értek el, így adásuk javasolt.

## Irodalom

1. Headache Classification Committee of the International Headache Society, The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. *Cephalalgia* 2018;38:1-211.
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. Ertsey, Cs., Áfra, J., Berky, M., Bozsik, Gy., Szok, D., Tajti, J., Valikovics, A., Vécsei, L. Az elsődleges fejfájások 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.
6. 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;16:968-981.
7. 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;10:1509-1520.
8. Tajti J., Szok D., Vécsei L. Migrén és neurogén inflammáció. *Focus Medicinæ* 2017;19:41-44.
9. Tajti J., Majláth Zs., Szok D., Csáti A., Vécsei L. Drug safety in acute migraine treatment. *Expert Opin Drug Saf* 2015;14:891-909.
10. Vécsei L., Gallacchi G., Sági I., Semjén J., Tajti J., Szok D., Müller M. Vadass P. Kerékgyártó M. Diclofenac epolamine is effective in the treatment of acute migraine attacks. A randomized, crossover, double blind, placebo-controlled, clinical study. *Cephalalgia* 2007;27:29-34.
11. Tajti J., Szok D., Vécsei L. Differenciáldiagnosztikai kérdések a neurológiában. Szerk.: Szarvas F., Lonovics J., Vécsei L. Differenciáldiagnosztikai kalauz. *Medicina Könyvkiadó Zrt., Budapest*, 2018;227-247.
12. Tajti J., Szok D., Vécsei L. Az elsődleges fejfájás betegségek terápiája. *Medical Tribune* 2017;25:14-15.
13. Vécsei L. Fejfájás. B+V Lap- és Könyvkiadó, Budapest, 2002.
14. Vécsei L., Szok D. (szerk.). *Neurológia a betegágyánál*. Medicina Könyvkiadó Zrt., Budapest, 2017.

## Táblázatok

**1. táblázat: Elsődleges fejfájásbetegségek csoportosítása (1)**

1. Migrén
2. Tenziós típusú fejfájás
3. Trigeminális autonóm cephalalgia
4. Egyéb elsődleges fejfájás betegségek

**2. táblázat A migrén akut kezelésében hazánkban elérhető gyógyszerek (5, 6, 9)**

	Ajánlott dózis	Evidencia-szint	Mellékhatások	Kontraindikációk
<b>MINOR ANALGETIKUMOK</b>				
Aspirin tabletta	1000 mg	A	gyomorfekély, dyspepsia, hasi fájdalom, hepatopátia	gastrointesztinális vérzés
Paracetamol tabletta	1000 mg	A		
Naproxen tabletta	500-1000 mg	A		
Ibuprofen tabletta	400-600 mg	A		
Diclofenac tabletta	50-100 mg	A		
Metamizol tabletta	500 mg	B		
<b>ANTIEMETIKUMOK</b>				
Metoclopramid tabletta	10-20 mg	B	tardív diszkinézia, akatízia, motoros agitáció, pszeudoparkinsonizmus, álmoság	nincs adat
Domperidon tabletta	10-20 mg	B		
<b>TRIPTÁNOK</b>				
Sumatriptan tabletta	50-100 mg	A	mellkasi nyomóérzés, általános gyengeségérzése, szédülékenység	kardiovaszkuláris betegségek, nem kontrollált magas vérnyomás, terhesség
Zolmitriptan tabletta	2.5 mg	A		
Eletriptan tabletta	20-40 mg	A		
Sumatriptan orrspray	20 mg	A		
Sumatriptan szukcinát subcutan injekció	6 mg	A		