

A migrén korszerű farmakoterápiája

CSÉPÁNY ÉVA^{1,2}, MAGYAR MÁTÉ^{1,2}, GYÜRE TAMÁS¹, BOZSIK GYÖRGY² ÉS ERTSEY CSABA²

¹ Semmelweis Egyetem, Szentágotthai János Idegtudományi Doktori Iskola, Budapest

² Semmelweis Egyetem, ÁOK, Neurológiai Klinika, Budapest

A migrén pontos patomechanizmusa a mai napig ismeretlen, jelenleg nincs biomarker a migrén diagnózisához és nem létezik minden szempontból megfelelő migrén állapotmodell sem, éppen ezért a jövőbeli migrénkutatások nélkülözhetetlenek. A jelenlegi migrénkezelés (mind akut, mind preventív) nem optimális. Nincsenek specifikus preventív gyógyszerek migrénre, és a jelenlegi preventív gyógyszerek hosszú távú alkalmazás esetén hatástalanná válhatnak. A triptánok hasznos rohamgyógyszerek migrénben, de a betegek egy részében hatástalanok, illetve használatuk kapcsán súlyos kardio-, vagy cerebrovaszkuláris mellékhatások fordulhatnak elő. Valamennyi rohamgyógyszer, így a triptánok, az ergot alkaloidok (és a nem specifikus rohamgyógyszerek is) fájdalomcsillapító-túlhasználathoz társuló fejfájást okozhatnak. Számos újonnan szintetizált kísérleti gyógyszer hatásosnak és ígéretesnek tűnik a migrén terápiájában, de jelenleg a tapasztalatok ezekkel a szintetikumokkal kapcsolatban korlátozottak, így gyakorlati alkalmazásukhoz további vizsgálatok szükségesek.

(Neuropsychopharmacol Hung 2015; 17(4): 169–176)

Kulcsszavak: migrén, terápia, triptánok, rohamgyógyszerek, megelőző kezelés, ergot alkaloidok, aszpirin, paracetamol, nem-szteroid gyulladáscsökkentők, antiemetikumok, új szintetikumok

A migrén gyakori primer fejfájás betegség (Lipton & Bigal, 2005). Nyugati országokban a Nemzetközi Fejfájás Társaság (International Headache Society, IHS) diagnosztikai kritériumrendszerét alkalmazó vizsgálatok a migrén prevalenciáját a felnőtt lakosságban férfiakban 4-9,5%-nak találták, nőkben pedig 11,2-25%-nak (Lipton et al., 2003; Stewart et al., 1992; Stang et al., 1994; Stewart et al., 1991; Rasmussen, 1995; Manzoni & Torelli, 2003; Lipton et al., 2001; Rasmussen et al., 1991; Rasmussen, 2001). Jóval több női migrénes van, mint férfi migrénes (Lipton & Bigal, 2005). Felmérések szerint 41 millió felnőtt ember él Európában aktív migrénnel (Stovner et al., 2007). Magyarországon eddig csupán egy epidemiológiai felmérés készült a migrén prevalenciájának felmérésére, 1998-ban Bánk és Márton a migrén egyéves prevalenciáját 9,6%-nak mérték (Bánk & Márton, 2000).

A migrén jelentős korlátozottságot ró nemcsak az egyénre, hanem a migrénes beteggel együtt élő családtagokra is. Az Egyesült Államokban évente 14 milliárd dollárt költöttek el migrénre, ennek nagy részét az indirekt költségek képezték (Hu et al., 1999). A WHO 2001-es jelentése alapján a mentális és neurológiai betegségek az egészséges évelekből korláto-

zottság miatt elvesztett évek közel 31%-áért felelősek, ezen belül a migrén önmagában 1,4%-ért felel, emiatt a migrén a legnagyobb volumenű korlátozottságot okozó betegségek listájában a 19. helyet foglalja el (WHO, 2001). Európában 2004-ben 27 milliárd eurót költöttek el migrén miatt, ami a neurológiai betegségek közül a legmagasabb volt (Stovner et al., 2007). A migrénhez gyakran egyéb kórállapotok is társulnak, mint pl. depresszió, szorongás, epilepszia, iszkémiás stroke, nyitott foramen ovale, artériás hipertenzió. Ezen komorbiditások jelenléte tovább rontja a migrénes betegek egyébként is rossz életminőségét (Sacco et al., 2001; Nappi et al., 2000). Annak ellenére, hogy a migrén gyakori, jelentős fokú korlátozottsággal jár, számottevő gazdasági és társadalmi hatása van, nagyon sok a nem diagnosztizált és nem megfelelően kezelt migrénes beteg (Lipton et al., 2001; Lipton et al., 2002).

A migrén pontos patomechanizmusa a mai napig ismeretlen. A migrén diagnózisához nincs megbízható és stabil biológiai marker, a diagnózis alapját a részletes kórtörténet felvétele, a negatív neurológiai és belgyógyászati fizikális vizsgálat és egyéb betegségek, azaz a szekunder vagy tüneti fejfájások kizárása képezi.

A következőkben a migrén korszerű farmakoterápiáját foglaljuk össze, a Magyar Fejfájás Társaság szakmai ajánlása alapján (Ertsey et al., 2009).

A MIGRÉN KORSZERŰ FARMAKOTERÁPIÁJA

A migrén kezelésében alkalmazott készítményeket alapvetően két csoportra oszthatjuk fel. Az egyik csoportot a specifikus és a nem specifikus rohamgyógyszerek képezik, melyek célja a fejfájás megszüntetése, a másik csoportba tartoznak a megelőző kezelésre alkalmazott (profilaktikus vagy preventív) gyógyszerek, melyek alkalmazásának célja a fejfájások számának ritkítása. Míg rohamkezelésre minden migrénesnek szüksége van, profilaktikus kezelést gyakori és/vagy nem megfelelően kezelhető rohamok esetén adunk. Fontos hangsúlyozni, hogy minden esetben egyéni terápiára kell törekedni, amit elsősorban a migrénroham súlyossága, az egyidejű egyéb betegségek fennállása, illetve a migrén kezelésében használt gyógyszerek mellékhatás profilja határoz meg. Általános szabály, hogy opiátokat, szedatív gyógyszereket ne alkalmazunk a migrén kezelésében. A profilaxis lehetőségei közé tartozik a migrénes rohamot provokáló tényezők kerülése, egyes ételek (sajt, csokoládé, ízfokozók, bizonyos konzervek és fűszerek, aszpartám, erjesztett, kovászolt vagy marinált ételek, félkész ételek), vagy italok (vörösbor, sör, kávé), stressz, túl erős fényhatás, túlzott fizikai aktivitás, éhezés, kialvatlanság, illetve egyes gyógyszerek (pl. hormonális készítmények, egyes antibiotikumok, vérnyomáscsökkentő szerek, savlekötők, értágítók, gyulladáscsökkentők-fájdalomcsillapítók) is rohamot provokálhatnak. Ezen kívül fejfájás naplót minden migrénes beteg vezessen, ez nagyban segíti az orvost és a beteget is a kontroll vizsgálatok alkalmával.

MIGRÉN ROHAMTERÁPIA

A rohamterápia célja a migrénes fejfájás minél hamarabb megszüntetése, a lehető legalacsonyabb dózisz rohamgyógyszerrel, a lehető legkevesebb gyógyszer mellékhatással, és tartós fejfájás mentesség elérésével. A rohamterápiában használt gyógyszereket a migrénes fejfájás alkalmával kell használni.

NEM SPECIFIKUS MIGRÉN ROHAMGYÓGYSZEREK

A nem specifikus rohamgyógyszereknél az aszpirint, a paracetamolt és egyes NSAID származékokat, mint az ibuprofent, a naproxent és a diclofenacot

említhetjük meg. Ezeket a gyógyszereket szükség esetén antiemetikumokkal kombinálhatjuk, például metoclopramiddal vagy domperidonnal. A nem specifikus rohamgyógyszereket az 1. táblázat foglalja össze. A táblázatban felsorolt ajánlott napi adagok egy 70 kg-os felnőtt emberre vonatkoznak. A táblázatban láthatjuk a gyógyszerek hatásmechanizmusát, mellékhatás profilját, maximális napi adagjukat és a hatékonyságukkal kapcsolatos evidencia szintjét is. „A” evidencia szinten azt értjük, hogy több randomizált, kontrollált vizsgálaton vagy tanulmányok metaanalízisének alapul a vizsgálat. A „B” evidencia szint egy randomizált, kontrollált vizsgálaton, vagy több nem randomizált egybeeső konklúziójú tanulmányon alapszik. A „C” evidencia szintet pedig csak olyan szakmai konszenzus támasztja alá, amely szakértők egybehangzó véleményén, esetbemutásokon vagy kisebb vizsgálatok eredményein alapul. Az aszpirin a COX és a PG szintézis gátlásán keresztül, illetve a fájdalomérző neuronok 5-HT modulációján keresztül hat. Az aszpirinnek és az NSAID gyógyszereknek legveszélyesebb mellékhatása a gyomorvérzés lehet. Az antiemetikumok elősegítik a gyomor kiürülését és a migréngyógyszerek felszívódását, mellékhatásként diszkinéziát figyeltek meg.

SPECIFIKUS MIGRÉN ROHAMGYÓGYSZEREK

A specifikus migrén rohamgyógyszerek között kell megemlítenünk az ergotamin származékokat (pl. Kefalgin tableta, Ergam csepp, Neomigran orrspray, Cafergot végbélkúp). Az ergotamin származékok az 5-HT, NA, dopamin és α -adrenoreceptorokhoz kötnek, ezáltal vazokonstriktót okoznak. Mellékhatásként hányingert, hányást figyeltek meg, illetve az ereket szűkítő hatásuk miatt iszkémiás kardio- vagy cerebrovaszkuláris kórképekben használatuk ellenjavallt. Alkalmazásuk manapság jelentősen háttérbe szorult szerteágazó mellékhatásaik, az ergotaminabúzus okozta fejfájás veszélye, illetve a triptánok széles körben való elterjedése miatt. A jelenlegi európai ajánlásokban ergotamin készítmények már nem szerepelnek.

Triptánok

A migrén rohamterápiára specifikus kezelésként leggyakrabban valamelyik triptánt alkalmazzuk. A triptánok szelektív 5-HT 1B/1D receptor agonisták, direkt neurális hatásuk mellett a meningeális erek vazokonstriktóját okozzák. Bár a leghatékonyabb rohamgyógyszerek, nem minden migrénes beteg rohamaira hatnak – ez is bizonyítja, hogy migrén-

1. táblázat (Ertsey et al., 2009 nyomán) migrén nem specifikus rohamgyógyszerek

	Ajánlott egyszeri adag*	Maximális napi adag*	Mellékhatás	Evidencia szint	Hatásmechanizmus
aszpirin	1000 mg	4000 mg	gyomorfekély, gyomorvérzés	A	COX?; PG szintézis?; spinális és agytörzsi fájdalomérző neuronok 5-HT modulációja
paracetamol	1000 mg	4000 mg	vese-májtoxicitás	A	ua.
naproxen	500–1000 mg	1500 mg	gyomorfekély	A	ua.
ibuprofen	400–600 mg	3200 mg	gyomorfekély	A	ua.
diclofenac	50–100 mg po. v. 1 amp. im.	200 mg po. v. im.	gyomorfekély	A	ua.
antiemetikumok					gyomor kiürülés +; gyógyszer felszívódás +
metoclopramid	10–20 mg	60 mg	dyskinesia	B	ua.
domperidon	10–20 mg po. v. 1 amp. im.	80 mg po. v. im.	dyskinesia	B	ua.

*Az értékek 70 kg-os felnőttre vonatkoznak. po.=per os, amp.=ampulla, im.=intramuszkuláris, COX=ciklooxygenáz, PG=prostaglandin, 5-HT=szerotonin, -: gátol, +: serkent

2. táblázat (Ertsey et al., 2009 nyomán) migrén specifikus rohamgyógyszerek: triptánok

	Ajánlott adag	Mellékhatás	Evidencia szint
sumatriptan	50–100 mg per os; 20 mg orrspray; 6 mg sc.	vazokonstriktio	A
zolmitriptan	2,5 mg per os	vazokonstriktio	A
eletriptan	20–40 mg per os	vazokonstriktio	A
frovatriptan	2,5 mg per os	vazokonstriktio	A
rizatriptan	5–10 mg per os	vazokonstriktio	A
naratriptan	2,5 mg per os	vazokonstriktio	A

ben nem csak a szerotonin rendszer zavara áll fenn. Kardiovaszkuláris mellékhatásaik miatt a triptánok használata kontraindikált: iszkémiás szív és/vagy cerebrovaszkuláris betegségekben, nem beállított hipertóniában, súlyos máj- vagy vesekárosodás esetén, SSRI vagy lítium kezelés, 24 órán belül adott ergotamin, 2 héten belül alkalmazott MAO gátló terápia, hemiplégiás migrén, baziláris migrén, elhúzódo

vagy komplex migrénes aura, vagy terhesség esetén. A 2. táblázat a hazai forgalomban leggyakrabban használt triptánokat tartalmazza, az ajánlott napi adaggal (70 kg-os felnőttre vonatkozva), mellékhatás profillal, és evidencia szinttel. A hazai forgalomban 2015 óta elérhető frovatriptan az egyéb triptánokhoz képest lassabban kialakuló, de jóval tartósabb hatása miatt érdemel említést.

3. táblázat (Ertsey et al., 2009 nyomán) migrénmegelőző kezelésben használt gyógyszerek

	Ajánlott adag/nap	Mellékhatások	Evidencia szint
Béta-blokkolók		hipotenzió, fáradékonyság, depresszió, impotencia, bronchus obstrukció, alvászavar, memóriazavar	
propranolol	80–240 mg	ua.	A
metoprolol	100–250 mg	ua.	A
Antidepresszánsok (TCA)		szájszárazság, székrekedés, aluszékonyság, szívritmuszavar; glaukómában és prosztata hiperpláziában ellenjavallt!	
amitriptylin	25–75 mg	ua.	B
clomipramin	25–75 mg	ua.	B
Kalcium-ioncsatorna blokkoló			
flunarizin	5–10 mg	hízás, depresszió	A
Antiepileptikumok			
valproát	600–1500 mg	szédülés, tremor, hajhullás, hízás, hepatopátia, teratoxikus, thrombocitopénia, pankreatitisz	A
topiramát	500–100 mg	fogyás, paresztézia	A
Vitaminok, Nyomelemek			
Mg, riboflavin, Coenzim Q10	Mg: 20–24 mmol; riboflavin: 400mg; Coenzim Q10: 300mg	Mg: hasmenés	C

A MIGRÉN ROHAMTERÁPIA HASZNÁLATÁNAK ÁLTALÁNOS ELVEI

Elsősorban a migrénroham erőssége, a korábbi terápiás próbálkozások tapasztalata, illetve az esetleges komorbid állapotok határozzák meg a választandó specifikus és/vagy nem specifikus migrén rohamgyógyszert. Enyhe migrénes fejfájás esetében az egyszerű analgetikumokat részesítjük előnyben (aszpirin, paracetamol, NSAID-ok), szükség szerint antiemetikumokkal kombinálva. Közepes erősségű migrénrohamban szintén az egyszerű analgetikumokkal kezdünk, szükség esetén kiegészítve antiemetikumokkal, koffeinnel és/vagy specifikus migrén rohamgyógyszerekkel (triptánokkal). Erős migrénrohamban a triptánokat részesítjük előnyben, szükség szerint egyszerű analgetikumokkal vagy antiemetikumokkal kombinálva.

Erős hányingerrel, hányással járó migrén esetén a parenterális gyógyszerbevitel célszerű.

A fájdalomcsillapító-túlhasználathoz társuló fejfájás elkerülése céljából nem specifikus migrén rohamgyógyszert ne használjunk havi 15 alkalomnál többször, specifikus migrén rohamgyógyszert pedig ne használjunk havi 10 alkalomnál többször (Magyar et al., 2015).

Minden esetben törekedjünk az egyéni migrén terápiára, az adott beteg társbetegségeit és a migrén-gyógyszer mellékhatás profilját figyelembe véve.

MIGRÉNMEGELŐZŐ KEZELÉS

A migrénmegelőző kezelés célja a migrénes fejfájások ritkítása, a jelentkező fejfájások súlyosságának mérséklése és a rohamterápia hatékonyságának növelése. Szemben a rohamkezeléssel, a profilaktikus kezelés mindennapos gyógyszereszedést jelent. Migrénmegelőző kezelés akkor indokolt, ha havonta legalább ≥ 4 migrénroham van, vagy ritkábban jelentkeznek, de kezelésre nem reagál, vagy a migrénrohamok elhúzódóak

($\geq 2-3$ nap). A migrénmegelőző kezelésre általánosan érvényes elv a gyógyszerek fokozatos fel-, és leépítése, hatékony dózis alkalmazása, illetve a hatás követése fejfájásnaplóval. Általános elv, hogy a megelőző kezelést legalább három hónapig érdemes alkalmazni, hatékonyságát a kezelés előtti időszak és a kezelés 3. hónapjának tapasztalatait összevetve lehet megállapítani. Egyes profilaktikus szerek, például a flunarizin esetében ajánlott 6 hónap gyógyszeresedés után pár hónap szünetet tartani. Fontos hangsúlyozni, hogy nincs specifikus migrénmegelőző terápia. Hasonlóan a migrén rohamterápiához, a migrénmegelőző terápia is egyénre szabott, az adott beteg társbetegségeit illetve a gyógyszerek mellékhatás profilját figyelembe véve. A 3. táblázat a migrénmegelőző kezelésében használt gyógyszereket tartalmazza, az ajánlott napi adagok itt is egy 70 kg-os felnőttre vonatkoznak. A β -receptor blokkolók – propranolol és metoprolol – használata kontraindikált hipotenzióban, asztmában és depresszióban. A kalciumcsatorna-gátlók közül a flunarizin használatos, de kontraindikált depresszióban. Fontos hangsúlyozni, hogy az SSRI típusú antidepresszánsok nem alkalmasak migrénmegelőző kezelésként, csakis a TCA típusú gyógyszereket használjuk – amitriptylint és clomipramint. TCA használata abszolút kontraindikált glaukómában, szívritmus zavarban és prosztatata hiperpláziában. Az antiepileptikumok közül a valproátot és a topiramátot használjuk, mindkettőnek számos mellékhatása lehet (ld. 3. táblázatban). „C” szintű evidencia van a magnézium, riboflavin és a koenzim-Q10 alkalmazására migrén prevencióban.

A profilaktikus kezelés megválasztásánál az esetleges társbetegségeket is figyelembe kell venni. Ha egy migrénes betegnek például magasvérnyomás-betegsége is van, akkor célszerű ennek a betegnek β -receptor blokkolót vagy kalciumcsatorna-gátlót adni. Ha a migrénes beteg depressziós is, akkor TCA típusú gyógyszer használata indokolt (ha nincs ellenjavallata), viszont kerüljük a β -receptor blokkolók és a kalciumcsatorna-gátlók alkalmazását, mert azok tovább súlyosbíthatják a depresszióját. Ha a migrénes beteg epilepsziás vagy bipoláris betegsége is van, akkor valamilyen antiepileptikumot célszerű beállítani.

MENSTRUÁCIÓS MIGRÉN KEZELÉSE

A menstruációs migrén kialakulásáért a hormonszintek ingadozása tehető felelőssé. NSAID-ok, illetve elhúzó hatású triptánok (pl. frovatriptan) használata ebben az esetben jótékony lehet, a menst-

ruáció várható kezdete előtti pár naptól elkezdve a menstruáció első pár napjáig szedve (Silberstein & Patel., 2014). Egyes tanulmányok szerint ösztrogén tapasz alkalmazása ebben az időszakban jótékony lehet. Mások szerint az amenorrhoeát előidéző fogamzásgátlók használata hatásos lehet a menstruációs migrén enyhítésében vagy megszüntetésében. Ezen fogamzásgátlók használata aurával járó migrénben kontraindikált, mivel ott egyébként is fokozott stroke kockázat van, és ezt a kockázatot még tovább növelnék a hormonkészítmények (Vetvik et al., 2014; Sullivan & Bushnell, 2010).

MIGRÉN ÉS TERHESSÉG

Gyakorlati tapasztalat, hogy terhesség során általában a migrén javulásáról számolnak be a fejfájós betegek. Terhesség alatt a legtöbb migrén roham- és megelőző gyógyszer használata kontraindikált. Migrénes rohamra terhesség során használható a paracetamol, migrénroham megelőzésre pedig a metoprolol és/ vagy a magnézium, a beteget gondozó nőgyógyász kolléga bevonásával.

AURÁS MIGRÉN KEZELÉSE

Aurás migrén megelőzésére a hazánkban nem kapható picotamid jótékony hatású lehet (Allais et al., 2004), az aurával bevezetett migrén rohamkezelése megegyezik az aura nélküli migrén rohamkezelésével.

KRÓNIKUS MIGRÉN KEZELÉSE

Bár a fejfájáskutatás kezdeteitől ismert, hogy a migrénes betegek egy részének igen gyakori fejfájásai vannak, csak a 2000-es években különítették el a migrén önálló altípusaként az úgynevezett krónikus migrént. Krónikus migrénről akkor beszélünk, ha a betegnek több mint 3 hónapon át több mint havi 15 napon van fejfájása, s legalább havi 8 napon migrénnek felel meg a fejfájás (Headache Classification Committee, 2013). A gyakori fejfájások miatt a krónikus migrénben szenvedők többsége nagy mennyiségben használ fájdalomcsillapítókat, ami a kezelés esélyeit rontja (Magyar et al., 2015). A krónikus migrén rohamkezelése a ritkább (epizodikus) migrén rohamkezelésével megegyezik. A profilaktikus célú készítmények alkalmazásáról kevés evidencia van: hasznosnak bizonyult a topiramát (Diener et al., 2007), illetve az onabotulinumtoxin speciális, 31 pontos injekciós protokoll (PREEMPT protokoll) szerinti adása (Silberstein et al., 2013).

GYÓGYSZERKUTATÁSOK FONTOSSÁGA MIGRÉNBEN

A gyógyszerkutatások kiemelkedően fontosak, mert a migrén hatásos és konzisztens kezelése a mai napig nem megoldott sem a roham-, sem a profilaktikus kezelés vonatkozásában. Ennek oka részben az, hogy a migrén pontos patomechanizmusa a mai napig ismeretlen, nincs megbízható és stabil biológiai marker a migrén diagnózisához, illetve nem létezik megfelelő kísérleti migrén állatmodell. Mint a fentebb írtakból is kiderül, a legtöbb jelenlegi forgalomban lévő migrén roham- és megelőző gyógyszernek számos mellékhatása lehet, egyes esetekben súlyos mellékhatások is kialakulhatnak, így alkalmazásuk emiatt jelentősen korlátozott egyes migrénes betegeknel, főleg ha egyéb társbetegségek is fennállnak. A migrén patomechanizmusának komplexitására utal az is, hogy a jelenlegi migréngyógyszerek nem hatásosak minden migrénes betegben. A másik nagy probléma a rendszeres, hosszú távú gyógyszerhasználat miatt megjelenő, fájdalomcsillapító-túlhasználathoz társuló fejfájás, illetve a hozzá szokás miatti hatás-csökkenés.

A jelenleg fejlesztés alatt álló migréngyógyszerek azért nem terjedtek el széles körben, mert még nem történt velük elegendő kontrollált vizsgálat – mellékhatás profiljuk kedvezőtlen, vagy használatuk nehézkes – az intravénás vagy szubkután alkalmazhatóság miatt (Tajti et al., 2014; Vécsei et al., 2015).

A CGRP-receptor antagonisták, mint például az olcagepant vagy a telcagepant hatásos migrén rohamgyógyszereknek bizonyultak a kísérletek során, azonban a máj transzamináz szintjének emelése miatt nem kerültek forgalomba (Olesen et al., 2004; Chan et al., 2010).

A CGRP-receptor elleni antitestek súlyos migrénes roham esetén megelőző kezelésként bizonyultak hatásosnak (Vollbracht & Rapoport, 2013; Bigal et al., 2013).

Az 5-hidroxitriptamin 1F-receptor agonisták, mint a lasmiditan, szintén hatékony rohamterápiának bizonyultak migrénben, és – a triptánokkal ellentétben – nem figyeltek meg kóros kardiovaszkuláris hatást, viszont egyéb súlyos mellékhatásaik miatt szintén nincsenek forgalomban (Cohen & Schenck, 1999; Nelson et al., 2010).

A dopaminreceptor antagonistá proklorperazin illetve klórpromazin is hatékony volt migrén terápiában, de sok mellékhatásuk miatt nincsenek forgalomban (Coppola et al., 1995; Marmura, 2012; Bigal et al., 2002).

A PAC1-receptor modulálásával, illetve az NMDA-receptor gátló kinureninokkal még csak korai fázisú vizsgálatok állnak rendelkezésre (Tajti et al., 2014; Vécsei et al., 2015).

MEGBESZÉLÉS

A jelen kutatások a migrén pathomechanizmusának feltárására, a migrén diagnózisához szükséges stabil, megbízható biológiai marker keresésére, illetve megfelelő migrén állatmodell keresésére irányulnak. Fontos hangsúlyozni, hogy a migrén minden tekintetben jó és minden migrénes betegben hatásos kezelése a mai napig nem megoldott, a jelenleg forgalomban lévő migréngyógyszereknek számos, köztük súlyos mellékhatásuk is van, ezek és a migrénes betegben esetlegesen fennálló egyéb társbetegségek jelenléte jelentősen korlátozza a használatukat. A jelenleg forgalomban lévő migréngyógyszerek nem minden migrénes betegben hatásosak, ez is alátámasztja a migrén patomechanizmusának komplexitását. Az újonnan szintetizált migréngyógyszerek terén végzett kutatások fontossága ezért kiemelkedő. Cél a migrénben használt gyógyszerek hatásának növelése, mellékhatásprofiljuk csökkentése, több specifikus migréngyógyszer létrehozása, több támadáspontú gyógyszerek kifejlesztése.

RÖVIDÍTÉSEK JEGYZÉKE

IHS	Nemzetközi Fejfájás Társaság
WHO	Egészségügyi Világszervezet
NSAID	nem-szteroid gyulladásgátló
COX	ciklooxygenáz enzim
PG	prostaglandin
5-HT	5-hidroxitriptamin (szerotonin)
NA	noradrenalin
MAO	monoaminoxidáz
SSRI	szelektív szerotoninviszavétel gátló
TCA	triciklusos antidepresszáns
CGRP	kalcitonin génhez rendelt peptid
PAC	hipofízis adenilát cikláz aktiváló polipeptid
NMDA	N-metil-D-aszpartát

LEVELEZŐ SZERZŐ: Dr. Ertsey Csaba, 1083 Budapest, Balassa u. 6. Tel.: 06-1-2100330

E-mail: ertsey.csaba@med.semmelweis-univ.hu

IRODALOM

- Allais G, D'Andrea G, Airola G, De Lorenzo C, Mana O, Benedetto C. (2004) Picotamide in migraine aura prevention: a pilot study. *Neurol Sci*, Oct;25 Suppl 3:S267-9.
- Bánk J, Márton S. (2000) Hungarian migraine epidemiology. *Headache*, 40:164-9.

3. Bigal ME, Bordini CA, Speciali JG. (2002) Intravenous chlorpromazine in the emergency department treatment of migraines: a randomized controlled trial. *J Emerg Med*, 23:141-8.
4. Bigal ME, Escandon R, Bronson M, et al. (2013) Safety and tolerability of LBR-101, a humanized monoclonal antibody that blocks the binding of CGRP to its receptor: results of the Phase I program. *Cephalalgia*, 34:483-92.
5. Chan KY, Edvinsson L, Eftekhari S, et al. (2010) Characterization of the calcitonin gene-related peptide receptor antagonist telcagepant (MK-0974) in human isolated coronary arteries. *J Pharmacol Exp Ther*, 334:746-52.
6. Cohen ML, Schenck K. (1999) 5-Hydroxytryptamine(1F) receptors do not participate in vasoconstriction: lack of vasoconstriction to LY344864, a selective serotonin(1F) receptor agonist in rabbit saphenous vein. *J Pharmacol Exp Ther*, 290:935-9.
7. Coppola M, Yealy DM, Leibold RA. (1995) Randomized, placebo-controlled evaluation of prochlorperazine versus metoclopramide for emergency department treatment of migraine headache. *Ann Emerg Med*, 26:541-6.
8. Diener HC, Bussone G, Van Oene JC et al. TOPMAT-MIG-201 (TOPCHROME) Study Group. (2007) Topiramate reduces headache days in chronic migraine: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Cephalalgia*, 27: 814-823.
9. Ertsey C, Áfra J, Berky M, Bozsik G, Szok D, Tajti J, Valikovics A, Vécsei L. (2009) Az elsődleges fejfájások klaszifikációja, a migrén epidemiológiája, a fejfájásban szenvedő betegek kivizsgálási stratégiája, az elsődleges fejfájások kezelésének protokollja, a fejfájás centrumok kritériumai (2. kiadás). *Cephalalgia Hungarica*, 13 (19):27-68.
10. Headache Classification Committee of the International Headache Society. The International Classification of Headache Disorders (ICHD) 3rd edition (beta version). (2013) *Cephalalgia*, 33:628-808.
11. Hu XL, Markson LE, Lipton RB, et al. (1999) Burden of migraine in the United States: disability and economic costs. *Arch Intern Med*, 159:813-818.
12. Lipton RB, Bigal ME, Scher AI, Stewart WE (2003) The global burden of migraine. *J Headache Pain*, 4[Suppl 1]:S3-S11.
13. Lipton RB, Bigal ME. (2005) Migraine: epidemiology, impact, and risk factors for progression. *Headache*, 45[suppl 1]:S3-S13.
14. Lipton RB, Diamond S, Reed M, Diamond-ML, Stewart WF. (2001) Migraine diagnosis and treatment: results from the American Migraine Study II. *Headache*, 41: 638-645.
15. Lipton RB, Scher AI, Kolodner K, Liberman J, Steiner TJ, Stewart WF. (2002) Migraine in the United States: epidemiology and patterns of health care use. *Neurology*, 58:885-894.
16. Lipton RB, Stewart WF, Diamond S, Diamond ML, Reed M. (2001) Prevalence and burden of migraine in the United States: data from the American Migraine Study II. *Headache*, 41:646-657.
17. Magyar M, Hajnal B, Gyüre T, Ertsey C. (2015) Fájdalomcsillapító-túlhasználathoz társuló fejfájás. *Orvosi Hetilap*, 156(30):1195-1202.
18. Manzoni GC, Torelli P. (2003) Epidemiology of migraine. *J Headache Pain*, 4[Suppl 1]:S18-S22.
19. Marmura MJ. (2012) Use of dopamine antagonists in treatment of migraine. *Curr Treat Options Neurol*, 14:27-35.
20. Nappi G, Costa A, Tassorelli C, Santorelli FM. (2000) Migraine as a complex disease: heterogeneity, comorbidity and genotype-phenotype interactions. *Funct Neurol*, 5:87-93.
21. Nelson DL, Phebus LA, Johnson KW, et al. (2010) Preclinical pharmacological profile of the selective 5-HT_{1F} receptor agonist lasmiditan. *Cephalalgia*, 30:1159-69.
22. Olesen J, Diener HC, Husstedt IW, et al. (2004) Calcitonin gene-related peptide receptor antagonist BIBN 4096 BS for the acute treatment of migraine. *N Engl J Med*, 350:1104-10.
23. Rasmussen BK. (1995) Epidemiology of headache. *Cephalalgia*, 15:45-68.
24. Rasmussen BK. (2001) Epidemiology of headache. *Cephalalgia*, 21(7):774-777.
25. Rasmussen BK, Jensen R, Schroll M, Olesen J. (1991) Epidemiology of headache in a general population - a prevalence study. *J Clin Epidemiol*, 44:1147-1157.
26. Sacco S, Olivieri L, Bastianello S, Carolei A. (2006) Comorbid neuropathologies in migraine. *J Headache Pain*, 7:222-230.
27. Silberstein SD, Blumenfeld A, Cady RK et al. (2013) OnabotulinumtoxinA for treatment of chronic migraine: PREEMPT 24-week pooled subgroup analysis of patients who had acute headache medication overuse at baseline. *J Neurol Sci*, 331:48-56.
28. Silberstein S, Patel S. (2014) Menstrual migraine: an updated review on hormonal causes, prophylaxis and treatment. *Expert Opin Pharmacother*, 15(14):2063-70.
29. Stang PE, Osterhaus JT, Celentano DD. (1994) Migraine: patterns of health care use. *Neurology*, 44[Suppl 4]:47-55.
30. Stewart WF, Linet M, Celentano D, Van Natta M, Ziegler D. (1991) Age and sex specific incidence rates of migraine with and without visual aura. *Am J Epidemiol*, 134:1111-1120.
31. Stewart WF, Lipton RB, Celentano DD, Reed ML. (1992) Prevalence of migraine headache in the United States. *JAMA*, 267:64-69.
32. Stovner L, Hagen K, Jensen R, Katsarava Z, Lipton R, Scher A, Steiner T, Zwart JA. (2007) The global burden of headache: a documentation of headache prevalence and disability worldwide. *Cephalalgia*, 27:193-210.
33. Sullivan E, Bushnell C. (2010) Management of menstrual migraine: A review of current abortive and prophylactic therapies. *Curr Pain Headache Rep.*, 14(5): 376-384.
34. Tajti J, Csáti A, Vécsei L. (2014) Novel strategies for the treatment of migraine attacks via the CGRP, serotonin, dopamine, PAC1, and NMDA receptors. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*, 10(11):1509-20.
35. Vetvik KG, MacGregor EA, Lundqvist C, Russell MB. (2014) Contraceptive-induced amenorrhoea leads to reduced migraine frequency in women with menstrual migraine without aura. *J Headache Pain*, 15:30.
36. Vécsei L, Szok D, Csáti A, Tajti J. (2015) CGRP antagonists and antibodies for the treatment of migraine. *Expert Opin Investig Drugs*, 24(1):31-41.
37. Vollbracht S, Rapoport AM. (2013) The pipeline in headache therapy. *CNS Drugs*, 27:717-29.
38. WHO (2001) The World Health Report 2001: Mental health, new understanding new hope. World Health Organization, Geneva, Switzerland (<http://www.who.int/whr/2001/main/en/overview/outline.htm>).

Current migraine pharmacotherapy

The exact pathomechanism of migraine is still unknown, currently there are no biomarkers for migraine diagnosis, and current animal models reflect only one aspect of migraine, therefore future migraine studies are necessary. The current treatment of migraine (both acute and preventative) is suboptimal. There are no specific preventive drugs for migraine, and current preventatives may become inefficient during long-term use. Triptans are useful abortive drugs, but not effective in some of the patients; severe cardio-or cerebrovascular side effects may occur. Triptans and ergot alkaloids (and also non-specific abortive agents) can cause medication overuse headache. A number of newly synthesized experimental drugs seem to be effective and promising for migraine therapy, but at present our experience with these is limited, therefore further studies are essential.

Keywords: migraine, therapy, triptans, abortive drugs, preventative drugs, ergot alkaloids, aspirin, paracetamol, non-steroidal anti-inflammatory drugs, antiemetics, newly synthesized drugs