

## STRATEGII FARMACOTERAPEUTICE MODERNE ÎN BOALA MIGRENOASA MODERN PHARMACOTHERAPEUTICAL STRATEGIES IN MIGRAINE

Ursu Iuliana, Cerlat Sergiu

Catedra de farmacologie și farmacie clinică, IP USMF "Nicolae Testemițanu", Republica Moldova

**Rezumat.** Tratamentul migrenei rămâne actual până în zilele noastre datorită creșterii numărului de pacienți refractari la tratamentul standard. Maladia netratată se complică prin creșterea frecvenței acceselor migrenoase, apariția schimbărilor neurofiziologice, focarelor patologice. Analiza pacienților cu migrene, fără simptome patologice și nici diagnostice, s-au depistat dereglări intracraniene și zone moarte a substanței albe. Datele unui studiu ne arată corelația acestei asimetrii cu farmacorezistența la tratamentul profilactic antimigrenos. Problema rămâne în mare măsură nesoluționată, mai ales că o parte din acești pacienți sunt receptivi la administrarea triptanilor.

**Cuvinte cheie:** migrenă, tratament modern, farmacoterapie, fitoterapie.

**Abstract.** The treatment of migraine remains current until today, because of increasing number of patients who is refractory to the standard treatment. Untreated disease becomes complicated by increasing accesses migraine occurrence of neurophysiological changes, pathological outbreaks. Analysis of patients with migraine without any pathological symptoms and diagnoses were detected intracranial disorders and dead zones of white matter. The data of one research shows a correlation of this asymmetry with pharmacoresistance at prophylactic treatment of migraine. The issue remains largely unresolved, especially since some of these patients are receptive to administration triptans.

**Keywords:** migraine, modern treatment, pharmacotherapy, phytotherapy.

### Introducere

Migrena este o afecțiune cronică, dizabilitantă, frecvent întâlnită în rândurile populației, care constituie o problemă majoră de sănătate publică cu un impact socio-economic considerabil [3,4]. În raportul OMS (2000), migrena a fost inclusă a 19-a cauză de incapacitate de muncă [4]. În plan clinic, migrena este caracterizată prin atacuri recurente de cefalee severă, pulsatilă, de obicei unilaterală, agravată de mișcare, cu durata de 4-72 ore, acompaniată de disfuncție autonomă (greață, vomă), foto- și/sau fonofobie, precedată sau însoțită la unii pacienți de fenomene neurologice focale tranzitorii (aură). Mai multe studii europene documentează influența negativă a migrenei asupra calității vieții subiectului, iar cercetările medico-economice denotă că în mediu 15% dintre adulți au fost absenți de la serviciu pe motiv de atacuri de migrenă în cursul unui an [1,4].

Rezumând datele de prevalență, în cursul unui an, rezultate din mai mult de 15 cercetări epidemiologice efectuate în diverse țări ale Europei de Vest, proporția estimată a adulților în Europa care au vorbit despre cefalee, este de 51%, celor cu migrenă – 13,7% (femei – 16,6%, bărbați – 7,5%), cu cefalee cronică – 3,5% (femei – 4,8%, bărbați – 1,9%) [4]. În SUA migrena afectează în mediu 15% dintre adulți (femei – 17% și bărbați – 6%) [2].

### Material și metode

S-a utilizat o strategie de căutare detaliată pentru a găsi meta-analize relevante, recenzii sistematice și studii

clinice controlate, dublu-orb, randomizate. Drept material de studiu au servit articole din ultimii ani publicate pe plan interanțional.

Scopul acestui studiu este de a oferi o evaluare actualizată a probelor în tratamentul farmacologic specific al migrenei acute.

### Rezultate și discuții

O cercetare epidemiologică amplă a cefaleelor a fost realizată recent și în Republica Moldova în mediul urban și rural în baza unui chestionar standardizat cu utilizarea noilor criterii de diagnostic ale cefaleelor primare (CITC-II, 2004). Au fost intervievate la domiciliu 2510 persoane. S-au obținut date preliminare vizând cefaleele primare la adulți la ambele sexe: 22% – prevalența migrenei în mediul rural și 24% – prevalența cefaleei tensionale. În mediul urban prevalența migrenei a constituit 18%, iar a cefaleei tensionale – 26%. De asemenea, s-au estimat parametrii comorbidității algice și afective – frecvența diverselor sindroame algice asociate durerilor de cap, cât și a tulburărilor afective, care a constituit peste 55%.

Toate aceste persoane care au menționat prezența durerilor de cap de cele mai multe ori urmau un tratament desinestătător, astfel că automedicația poate duce la diferite erori în tactica corectă de tratament antimigrenos. Pacienții tratează simptomele, dar nu și cauza durerii, crescând în așa mod probabilitatea farmacorezistenței. Din studiul efectuat, cele mai frecvente grupe de preparate administrate anterior sunt:

- AINS + combinații - 41,9 %
- Ergotamină - 12,2 %
- Antagoniști serotoninergici - 5,4 %
- Amitriptilina, Diazepam, Fezam - 12,2 %
- Alte (în dependență de maladiile asociate) - 28,4 %

Tratamentul din staționar a cuprins mai multe preparate dintre care putem menționa cele mai frecvent întâlnite ca: Magneziu sulfat, Alprazolam, Dexametazon și Amitriptilina. Aceste preparate au fost prescrise la peste 30 de pacienți din 50. Alte medicamente indicate în proporție sumara de 28% sunt: Cianocobalamina (B<sub>12</sub>) 0,05% 1ml N10, Clonazepam 2 mg N30 tab; Eurovita + Fe drajee N30; Piridoxin clorhidrat (B<sub>6</sub>) 5% 1ml N10; Stilnox 10 mg N20; Triampur N50.

S-au efectuat mai multe cercetări privind farmacoterapia migrenei, în care s-au folosit o serie de strategii pentru estimare și tratament. Aceasta rămâne a fi o problemă până în prezent din cauza ca migrena poate fi prevenită, dar nu tratată definitiv.

Tratamentul migrenei poate include terapia de prevenire care vizează reducerea frecvenței și severității atacurilor de migrenă, precum și terapia acută utilizată pentru cuparea unui atac de migrenă. În asociere cu Societatea Americana de Cefaleea, Academia Americana de Neurologie (AAN) a publicat recent ghid pentru tratamentul preventiv.[5]

Analiza datelor literaturii în domeniul tratamentului migrenei a deosebit câteva nivele de studii în dependență de eficacitatea lor. Astfel de nivelul A - stabilite ca efective; nivelul B - probabil eficiente; nivelul C - posibil efective; nivelul U - dovezi contradictorii sau inadecvate pentru a sprijini sau a respinge utilizarea medicamentelor) pentru migrena acuta. Medicamente specifice - triptani (almotriptan, eletriptan, frovatriptan, naratriptan, rizatriptan, sumatriptan [oral, spray nazal, injectabil, pastile transcutanate], zolmitriptan [oral sau spray nazal]) și dihidroergotamină (spray nazal, inhalator) sunt eficiente (nivel A). Ergotamină și alte forme de dihidroergotamină sunt, probabil eficiente (nivel B). Medicamente nespecifice eficiente includ acetaminofen, medicamente anti-inflamatoare nesteroidiene (aspirina, diclofenac, ibuprofen, naproxen și), opioide (butorfanol spray nazal), sumatriptan / naproxen, și combinația de acetaminofen / aspirină / cafeină (Nivel A). Ketoprofen, ketorolac intravenoas și intramuscular, flurbiprofen, magneziu intravenos (în migrena cu aură), și combinația de paracetamol, codeina / acetaminofen și tramadol / acetaminofen sunt probabil eficiente (Nivel B). Antiemetice proclorperazină, droperidol, clorpromazină, și metoclopramida de asemenea sunt categorizate ca preparate probabil eficiente (nivel B). Există dovezi inadecvate pentru butalbital și combinațiile cu butalbital, fenazonă, tramadol intravenos, metadonă, butorfanol sau meperidină injectabil, lidocaină intranasală, și corticosteroizi, incluzând dexametazonă (Nivel C). De asemenea la nivelul C se atribuie și grupul de pre-

parate spray-nazal ketorolac, acetaminofen intravenos, injecție clorpromazină, și granisetron intravenos. Există mai multe tratamente de migrenă acută pentru care dovezile sprijină eficacitatea.

Clinicienii trebuie să ia în considerare eficacitatea medicației, efectele adverse potențiale și potențialele evenimente adverse legate de medicamente atunci când se prescrie medicamente pentru migrena acuta. Cu toate ca opiaceele, cum ar fi butorfanol, codeina / acetaminofen, și tramadol / acetaminofen, sunt probabil eficiente, ele nu sunt recomandate pentru utilizarea regulată. Terapia modernă a migrenei este actualmente bazată pe triptani, dar la moment sunt destul de multe molecule din această grupă, de aici devine interesantă care este cea mai bună, sau care se dovedește eficientă. Studiile analizate ne-au dat următoarele rezultate de eficacitate comparativ cu grupul placebo:

**Almotriptan** - subiecții care au primit câte 2 mg, 6.25 mg, 12.5 mg, și 25 mg durerea de cap a trecut timp de 2 ore la 30%, 56.3%, 58.5%, și 66.5%, respectiv, comparativ cu 32.5% placebo grup (P < .05 pentru 6.25 mg, 12.5 mg, și 25 mg) [6]

**Eletriptanul** - a demonstrat superioritate față de placebo, în dozele de 20 mg, 40 mg și 80 mg. Subiecții din primul studiu care au primit preparatul durerea de cap s-a ameliorat în decursul a 2 ore la 64%, 67% și respectiv 76%. Toate dozele studiate au fost superioare comparativ cu răspunsul placebo, de 51% (P < .05). Al doilea studiu a arătat alinarea dureri de cap la 47%, 62% și 59% pentru 20 mg, 40 mg și doza de 80 mg, respectiv, comparativ cu 22% pentru placebo (p < .01).[7]

**Frovatriptan** - s-a raportat că doza de 2,5 mg este mai eficace decât placebo cu 40% față de 23%, p < 0.001. [8]

**Naratriptan** - un studiu a evaluat doza de 2,5 mg comparativ cu placebo în tratamentul migrenei apărute în menstruație. Durerea a dispărut în 4 ore la 58% față de 30% la placebo administrare; p = .004).[9]

**Rizatriptan** - utilizarea dozei de 5 mg și 10 mg, comparativ cu placebo, a ameliorat durerea de cap la 2 ore cu 74%, 59% și 28% în 10 mg, 5 mg, și grupul placebo respectiv (p < .01).[10]

**Sumatriptanul** - eficacitatea a fost de 51,1% și 66,2% dintre subiecți la care a trecut cefaleea în două ore la administrarea a 50 și 100 mg grupe, comparativ cu 19.6% dintre subiecții care s-au tratat cu placebo (p < 0.001).[11]

**Sumatriptan/Naproxen Sodium** - o combinație fixă de 85 mg sumatriptan și naproxen 500 mg, împotriva sumatriptan 85 mg în monoterapie, naproxen sodiu 500 mg în monoterapie, și fata de placebo. Studiul a arătat rezultatele de 34% pentru 85 mg sumatriptan/naproxen sodiu 500 mg în combinație, comparativ cu 25% pentru sumatriptan 100 mg, 15% pentru naproxen 500 mg și 9% pentru placebo. Combinația a fost superior sumatriptan singur (P = 0.009), naproxen, și placebo (P < 0.001).[12]

**Zolmitriptan** – trecerea dureri de cap, timp de 24 de ore cu zolmitriptan de 5 mg a fost superior față de placebo (42,5% față de 16,4%,  $p < 0.0001$ ).[13]

Alte medicamente mai vechi continua sa fie utilizate datorită eficacității clinice dovedite, astfel:

**Dihidroergotamina** – studiul a demonstrat eficacitate dozei de 0,5 mg comparativ cu placebo, rezultatul fiind la două ore de 72% la 33% pentru placebo ( $P = .019$ ). [14]

**Acetaminofen** – a fost mai superioară în ceea ce privește ameliorarea dureri de cap la 2 ore în 50,9% față de 27% placebo;  $p = 0.008$ . [15]

**Clorpromazina** – utilizată în cuparea urgentă a migrenei, administrată intravenos 0,1 mg/kg, a fost eficientă în 46% comparativ cu 7% placebo, la 30 minute, și de 82% comparativ cu 15% în placebo, la 60 minute ( $P < .05$ ). [16]

Ibuprofen – studiu comparativ dintre doza de 200 mg, 400 mg și placebo a arătat un rezultat la două ore de 41,7%, 40,8% și respectiv de 28,1%. [17]

**Tramadol/Acetaminofen** – combinația eradică durere de cap la 2 ore în 22,1% cazuri, net superior față de 9,3% placebo;  $p < 0.001$ . [18]

**Ketorolac** – studiul a arătat o diferență nesemnificativă comparativ cu placebo, rezultatul fiind de 18% față de 10% ( $p=0,17$ ). [19]

**Tratamente aflate în studiu:** Toxina botulinică A -25 U; Candesartan; Zonisamid; Tizanidine; Olazapine; Stereoizi neuroactivi (ganaxolone); Octreotidul; Inhibitori ai sintetazei oxidului nitric (546C88).

În conformitate dovezile evaluate din studiile clinice efectuate, medicamente specifice în tratamentul migrenei în ordine descreșterii eficacității lor, avem următoarele clase: triptanii, derivați de ergotamina, medicamente anti-inflamatorii nesteroidice (AINS), opiaceele și medicamente combinate. O serie de alte medicamente sunt „probabil eficient” sau „posibil eficient” enumerate mai sus.

Această evaluare sistematică a literaturii de specialitate nu oferă instrucțiuni cu privire la medicamentele care ar trebui să fie utilizate în tratamentul migrenei pentru un anumit pacient. Cu toate că un clinician ar dori să prescrie un medicament antimigrenos, care are dovezi puternice în sprijinul eficacității sale, efectele secundare potențiale, specifice fiecărui pacient în parte, contraindicațiile pentru anumite medicamente și interacțiunile medicamentoase posibile, toate trebuie să fie luate în considerare atunci când se alege o medicație

antimigrenoasă corectă și modernă. În practica clinică, tratamentul poate fi asociată cu fenomene adverse grave, cum ar fi toleranța și dependența la opiacee și barbiturice sau ulcer peptic și boală renală în cazul AINS, sau agravarea migrenei la utilizare excesivă a medicamentelor. Astfel, clasificarea unui medicament de nivel A, dovadă a eficacității lui, nu înseamnă neapărat că medicamentul ar trebui să fie considerat un preparat de prima linie pentru tratamentul migrenei acute. De exemplu, deși sprayul nazal butorfanol are dovezi puternice pentru superioritatea față de placebo, acest medicament este de obicei evitat din cauza problemelor privind dependența și dezvoltarea cefaleei ca rezultat a utilizării excesive.

Societatea Canadiană de cefalee recomandă 12 medicamente ce au primit o recomandare semnificativă pentru utilizare în terapia migrenei acute (almotriptan, eletriptan, frovatriptan, naratriptan, rizatriptan, sumatriptan, zolmitriptan, ASA, ibuprofen, naproxen, diclofenac de potasiu și acetaminofen). Patru au primit o recomandare slabă pentru utilizare (dihidroergotamină, ergotamină, care conțin codeina combinate cu analgezice și tramadol). Trei dintre acestea nu au fost recomandate pentru utilizarea de rutină (ergotamină și medicamente care conțin codeine și tramadol). Recomandări importante s-au făcut pentru a evita utilizarea de medicamente care conțin butorfanol și butalbital. Metoclopramidă și domperidonă au fost recomandate pentru utilizare atunci când este necesar.

### Concluzii

În conformitate cu această analiză sistematică a literaturii și clasificarea structurată a dovezilor obținute, medicamente specifice și moderne în tratamentul migrenei sunt din următoarele grupe farmacologice, ce sunt considerate „eficace” pentru terapia antimigrenoasă: triptani, derivați de ergotamina, AINS, opioide, precum și unele medicamente combinate. O serie de alte medicamente sunt considerate „probabil eficient” sau „posibil eficient”. Această bază de dovezi pentru eficacitatea medicației trebuie luată în considerare împreună cu potențialele efecte secundare ale medicamentelor, potențialele efecte adverse, contraindicații specifice pacientului pentru utilizarea unui anumit medicament, și de interacțiunile medicamentoase atunci când se decide care medicament poate fi prescris pentru tratamentul unui atac de migrenă.

### Bibliografie

1. Bigal ME., Lipton RB, Concepts and mechanisms of migraine chronification. *Headache*, 2008; 48:7-15.
2. Stovner LJ, Hagen K, Jensen R, Katsarava Z, Lipton RB, Scher AI, Steiner TJ & Zwart J-A, The global burden of headache: a documentation of headache prevalence and disability worldwide. *Cephalalgia*, 2007; 27:193-210.
3. Stovner LJ, Zwart J-A, Hagen K, Terwindt GM & Pascual J, Epidemiology of headache in Europe. *European Journal of Neurology*, 2006; 13: 333-345.
4. The International Classification of headache disorders, 2nd edition. *Cephalalgia*, 2004; 24 (Suppl 1):1-160.

5. Holland S, Silberstein SD, Freitag F, Dodick DW, Argoff C, Ashman E. Evidence-based guideline update: NSAIDs and other complementary treatments for episodic migraine prevention in adults: Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Headache Society. *Neurology*. 2012;78:1346-1353.
6. Dahlof C, Tfelt-Hansen P, Massiou H, Fazekas A. Dose finding, placebo-controlled study of oral almotriptan in the acute treatment of migraine. *Neurology*. 2001;57:1811-1817.
7. Eletriptan Steering Committee. Efficacy and safety of eletriptan 20 mg, 40 mg and 80 mg in Japanese migraineurs. *Cephalalgia*. 2002;22:416-423 (Sheftell F, Ryan R, Pitman V).
8. Efficacy, safety, and tolerability of oral eletriptan for treatment of acute migraine: A multicenter, double-blind, placebo-controlled study conducted in the United States. *Headache*. 2003;43:202-213.
9. Rapoport A, Ryan R, Goldstein J, Keywood C. Dose range-finding studies with frovatriptan in the acute treatment of migraine. *Headache*. 2002;42(Suppl. 2): S74-S83.
10. Massiou H, Jamin C, Hinzelin G, Bidaut-Mazel C. Efficacy of oral naratriptan in the treatment of menstrually related migraine. *Eur J Neurol*. 2005; 12:774-781.
11. Ahrens SP, Farmer MV, Williams DL, et al. Efficacy and safety of rizatriptan wafer for the acute treatment of migraine. Rizatriptan Wafer Protocol 049 Study Group. *Cephalalgia*. 1999;19:525-530.
12. Carpay J, Schoenen J, Ahmad F, Kinrade F, Boswell D. Efficacy and tolerability of sumatriptan tablets in a fast-disintegrating, rapid-release formulation for the acute treatment of migraine: Results of a multicenter, randomized, placebo-controlled study. *Clin Ther*. 2004;26:214-223.
13. Brandes JL, Kudrow D, Stark SR, et al. Sumatriptan-naproxen for acute treatment of migraine: A randomized trial. *JAMA*. 2007;297:1443-1454.
14. Spierings EL, Rapoport AM, Dodick DW, Charlesworth B. Acute treatment of migraine with zolmitriptan 5 mg orally disintegrating tablet. *CNS Drugs*. 2004;18:1133-1141.
15. Aurora SK, Rozen TD, Kori SH, Shrewsbury SB. A randomized, double blind, placebo-controlled study of MAP0004 in adult patients with migraine. *Headache*. 2009;49:826-837.
16. Lipton RB, Baggish JS, Stewart WF, Codispoti M. Efficacy and safety of acetaminophen in the treatment of migraine: Results of a randomized, double-blind, placebo-controlled, population-based study. *Arch Intern Med*. 2000;160:3486-3492.
17. Bigal ME, Bordini CA, Speciali JG. Intravenous chlorpromazine in the emergency department treatment of migraines: A randomized controlled trial. *J Emerg Med*. 2002;23:141-148.
18. Codispoti JR, Prior MJ, Fu M, Harte CM, Nelson EB. Efficacy of nonprescription doses of ibuprofen for treating migraine headache. A randomized controlled trial. *Headache*. 2001;41:665-679.
19. Silberstein SD, Freitag FG, Rozen TD, et al. Tramadol/acetaminophen for the treatment of acute migraine pain: Findings of a randomized, placebo-controlled trial. *Headache*. 2005;45:1317-1327.
20. Pfaffenrath V, Fenzl E, Bregman D, Farkkila M. Intranasal ketorolac tromethamine (SPRIX(R)) containing 6% of lidocaine (ROX-828) for acute treatment of migraine: Safety and efficacy data from a phase II clinical trial. *Cephalalgia*. 2012;32:766-777.
21. Worthington I1, Pringsheim T, Gawe1 MJ, Gladstone J, Cooper P, Dilli E, Aube M, Leroux E, Becker WJ; Canadian Headache Society Acute Migraine Treatment Guideline Development Group. Canadian Headache Society Guideline: acute drug therapy for migraine headache. *Can J Neurol Sci*. 2013 Sep;40(5 Suppl 3):S1-S80.
22. Becker WJ. Acute Migraine Treatment. *Continuum (Minneapolis)*. 2015 Aug;21(4 Headache):953-72. doi: 10.1212/CON.000000000000192.
23. Marmura MJ1, Silberstein SD, Schwedt TJ. The acute treatment of migraine in adults: the American Headache Society evidence assessment of migraine pharmacotherapies. *Headache*. 2015 Jan;55(1):3-20. doi: 10.1111/head.12499.