

FARMACO - ȘI FITOTERAPIA MODERNĂ A MIGRENEI

Sofia Cerlat

(Conducător științific, Veaceslav Gonciar, d.h.m., profesor universitar)
Catedra Farmacologie și Farmacie clinică, USMF „Nicolae Testemițanu”

Summary

Modern pharmaco- and phytotherapy of the migraine

It was made an analysis of contemporary therapy of migraine, a review of preclinical and clinical data of a new migraine management, presenting clinical trial results based on the information from the observation files of patients with chronic migraine. Migraine treatment has evaluated in the last decade, several new approaches to the treatment of migraine have been substantially advanced, including selective 5-hydroxytryptamine 1B/1D (5-HT_{1B/1D}) receptor agonists, the launch of sumatriptan was later followed by the appearance of a series of new compounds serotonin agonists, second generation (5-TH B/D): almotriptan, eletriptan, frovatriptan, naratriptan, zolmitriptan and a new class of drugs 5-HT(1F) receptor agonists, called third generation, such as LY344864.

Rezumat

A fost efectuată o analiză a terapiei contemporane a migrenei, revizuirea datelor preclinice și clinice în managementul migrenei, cu prezentarea rezultatelor studiului clinic în baza fișelor de observație a pacienților cu migrenă cronică. Tratamentul migrenei a evoluat în ultimul deceniu, au fost avansate substanțial multe abordări noi antimigrenoase, inclusiv introducerea agoniștilor selectivi ai receptorilor 5-hidroxitriptamină 1B/1D (5-HT_{1B/1D}). Lansarea sumatriptanului a fost ulterior urmată de apariția unei serii de noi compuși agoniști serotoninergici, de generația doua (5-TH B/D): almotriptan, eletriptan, frovatriptan, naratriptan, zolmitriptan și o nouă clasă de medicamente, de generația a treia, agoniștii receptorilor 5-HT (1F), cum ar fi LY344864.

Actualitate

Migrena este una dintre cele mai vechi și mai răspândite boli cunoscute de omenire. Migrena este o afecțiune neurologică cronică caracterizată prin episoade cefalgice recurente și simptome asociate, cu o durată comună de 4-72 h; reprezintă o cefalee cu caracter familial, periodică, cu topografie frecvent unilaterală, pulsatilă, care debutează în copilărie, adolescență sau la adultul tânăr, diminuând ca frecvență odată cu înaintarea în vârstă, asociată cu fenomene oculare și disautonomice. Potrivit datelor statistice, prevalența migrenei după vârstă și sex este următoarea: femei – 25 % și bărbați – 8%; băieți > fete până la pubertate; femei > bărbați adulți; prevalență maximă se întâlnește în viața activă între 22-55 ani. Raportul bărbați/femei constituie 1/5.

Deși exista mai multe tipuri de medicamente care sunt folosite în prevenirea și tratarea recidivelor migrenoase, nu există un tratament curativ ce ar satisface completamente cerințele impuse de maladie. Toate se rezumă la reducerea intensității și duratei durerii, cât și a fenomenelor asociate ei. Studiile recente arată că utilizarea necontrolată a analgezicelor face ca să sporească intensitatea următoarei migrene cu apariția ulterioară a cefaleei de rebound. Aceasta din urmă impune cercetarea și elaboarea în continuare a noilor remedii pentru combaterea migrenei.

Discuții

La mijlocul sec. X.X. Wolff (1963) a propus teoria vasculară pentru a explica fiziopatologia migrenei. Conform acestei teorii, migrena se datorează unei perturbări a reglării vasculare cerebrale: aura rezultă dintr-o „ischemie cerebrală tranzitorie” indusă prin vasoconstricție, iar cefaleea migrenoasă apare în consecința unei vasodilatații ulterioare a vaselor intra- și extracerebrale, care activează nociceptorii vasculari. Efectele vasoconstrictorii ale

ergotaminei și triptanilor sunt compatibile cu această teorie, dar în același timp aceste remedii posedă și acțiune inhibitoare puternică asupra transmisiei nociceptive în sistemul trigemino-vascular (STV).

Ulterior teoriei vasculare apare o teorie neuronală. Este foarte probabil faptul că în cursul crizei de migrenă apar atât fenomene neuronale, cât și vasculare, care interferează concomitent.

În patogenia migrenei există două structuri ce declanșează atacul migrenos: trunchiul cerebral și scoarța cerebrală. Creșterea activității nucleului locus coeruleus cu eliberare crescută de noradrenalină și a nucleului dorsal al rafeului cu creșterea eliberării de serotonină, produce o vasodilatație cu creșterea permeabilității vasculare și extravazarea proteinelor, favorizează sinteza tromboxanilor de către macrofage, activează limfocitele, degranulează mastocitele cu eliberare de histamină rezultând o inflamație aseptică neurogenă algogenă.

Receptorii 5-HT_{2B}/5-HT_{2C}, cu o largă răspândire în substanța cerebrală, probabil contribuie la declanșarea crizei migrenoase favorizând eliberarea de oxid nitric cu rol vasodilatator și de inițiere a "inflamației aseptice neurogene" prin eliberarea peptidului legat de gena calcitoninei.

Reeșind din patogenia maladiei majoritatea preparatelor au ca scop refacerea activității serotoninei prin mimarea ei, acționând asupra receptorilor serotoninergici, au alte mecanisme de normalizarea a dereglărilor vasculare la nivel cerebral. Astfel, metodele contemporane de tratare a migrenei se bazează pe două principii. Tratamentul abortiv al crizei are ca scop: îndepărtarea cefalei și prevenirea disabilităților, într-un interval de 2-4 ore de la inițierea terapiei. Tratamentul profilactic are ca obiective: reducerea frecvenței, intensității și duratei atacurilor migrenoase, îmbunătățirea răspunsului la terapia abortivă, prevenirea cronicizării, reducerea disabilităților.

Principalele grupe de medicamente utilizate în tratamentul profilactic al migrenei sunt:

- **Antiinflamatoare nesteroidiene** (paracetamolul; acidul acetilsalicilic în asocieri medicamentoase cu cafeina, barbituricele; ibuprofenul; diclofenacul; indometacina; Inhibitorii ciclooxigenazei 2 – coxib).
- **Beta – blocante** (cele mai folosite, aproximativ 60-80% eficiente în reducerea cu 50% a crizelor): propranolol, atenolol, metoprolol, timolol.
- **Antagoniștii serotoninei:** metisergida, ciproheptadina.
- **Antidepressive triciclice:** imipramina, amitriptilina, nortriptilina, amoxapina.
- **Inhibitori selectivi ai recaptării serotoninei:** fluoxetina, trazodona, paroxetina, fluvoxamina.
- **Inhibitori ai monoaminooxidazei (IMAO):** tranilcypromina, moclobemida
- **Blocantele canalelor de calciu:** verapamil, diltiazem, nifedipina.
- **Anticonvulsivante:** valproat de sodiu, fenitoina, carbamazepina.
- **Alfa₂-adrenomimetice cu acțiune centrală:** clonidina.

Chiar dacă există pe piața farmaceutică o gamă variată de preparate, tratamentul crizelor migrenoase rămâne, o problemă greu de depășit. În acest domeniu, se încearcă în continuare să se ajungă la mari progrese despre care se va menționa pe parcurs, fiind promițătoare pentru viitor. Actualmente medicina recurge la preparate clasice, care și-au dovedit eficacitatea: *beta*-blocantele, care acționează asupra tensiunii arteriale și frecvenței cardiace, dar care pot determina oboseală, impotență, tulburări de somn și antiserotonergice, ce au ca efecte secundare luarea în greutate, grețuri, vertijuri și risc de somnolență.

Un interes deosebit pentru medicina practică și experimentală din domeniul antimigrenos rămân a fi receptorii serotoninergici, care precum s-a văzut și din patogenie joacă un rol esențial în dezvoltarea migrenei. Dea lungul timpului și mai cu seamă în ultimii ani sau descoperit mai multe tipuri de receptori serotoninergici (5-HT). Până în prezent au putut fi indentificate 7 grupe principale de receptori 5-HT₁₋₇, care la rindul lor se împart în subtipuri.

Acțiunea neselectivă asupra diferitor tipuri de receptori face ca medicamentele de tipul ergotaminei, dihidroergotaminei (acționează neselectiv asupra receptorilor 5-HT_{1A}, 5-HT_{1D}, 5-HT_{1B}, D₂ și adrenergici) să provoace un șir de reacții adverse. Până la apariția sumatriptanului, derivații de ergot (tartratul de ergotamină și dihidroergotamina) constituiau unicul tratament simptomatic specific pentru migrena moderată și severă și cefaleele înrudite, și deveniseră agenți de elecție în terapia migrenei severe. În pofida atenției sporite și binemeritate, care este acordată în prezent triptanilor, multe autorități în domeniul cefaleelor mai consideră că dihidroergotamina (DHE) parenterală continuă să-și mențină importanța achiziționată, grație eficienței și inofensivității. Dihidroergotamina este în prezent disponibilă în ambele forme – parenterală și inhalarea nazală (spray) (Migranal).

Pentru medicația migrenei sunt mai importanți prima grupă de receptori (5-HT₁), dat fiind faptul că influențează cu predelecție asupra peretelui vaselor cerebrale. Primele remedii selective de acest gen au fost triptanii. În conformitate cu teoriile vasculară și neurogenă a migrenei, toți triptanii produc vasoconstricție (inclusiv carotidiană prin intermediul receptorilor 5-HT_{1B}) și inhibarea presinaptică a răspunsului trigeminovascular implicat în dezvoltarea migrenei prin receptorii 5-HT_{1D}/5-HT_{1F}.

Triptanii au deschis realmente o nouă eră în abordările terapeutice ale atacului de migrenă. Ele sunt considerate medicamente de primă alegere în cazul migrenelor medii și severe, dacă contraindicațiile sunt absente. În cazurile de accese asociate cu greață și/sau vomă este indicată calea endonazală sau subcutanată de administrare. Tratamentul cu triptani mai este indicat și în cazurile de eșec terapeutic al utilizării AINS sau analgezicelor neopioide sau combinațiilor de aspirină, acetaminofen, sau cafeină. Fiind cele mai frecvent utilizate medicamente, din lume, în tratamentul abortiv, triptanii sunt și cele mai bine studiate.

Analiza publicațiilor consacrate noilor forme de triptani oferă, totuși, posibilitatea de a întrevădea „individualitatea” fiecărui produs nou lansat în circulația clinică. Fiecare triptan are o trăsătură specifică, care face posibilă o alegere rațională adecvată cazului concret. Astfel, sumatriptanul are cel mai înalt potențial terapeutic (injecție) și acțiune rapidă (injecție și spray nazal) fiind asociat cu o flexibilitate remarcabilă. Zolmitriptanul, cel mai consistent în studii open-label are 2 posologii și el poate fi utilizat cu succes pentru tratamentul cefaleelor persistente. Efectele adverse ale naratriptanului sunt din cele mai blânde, fiind asociate cu o rată de recurență joasă. Rizatriptanul are debutul efectului terapeutic din cele mai ușoare cu cea mai mare probabilitate de a menține o perioadă de 2 ore fără durere și cea mai mică doză de preparat utilizată la fiecare atac. Având forța și eficiența sumatriptanului oral, almotriptanul are un profil al afectelor adverse cu mult mai mic decât sumatriptanul. Eletriptanul este cel mai lipofil produs din familia triptanilor și are o acțiune legată direct cu doza, precum și o rată înaltă de răspuns în perioada inițială de 2 ore, dar are un mare potențial de interacțiune cu alte droguri. Frovatriptanul are o perioadă de înjumătățire lungă. O parte din pacienți tratați cu acest produs constată o alinare rapidă a cefaleei cu o rată mică de recurență.

Actualmente se cercetează o nouă clasă de preparate antimigrenoase – agoniști selectivi ai receptorilor 5HT_{1F} (LY344864 sau LY334370) cu nici un efect vasoconstrictor la concentrații relevante clinic, evitând respectiv toate reacțiile adverse legate de vasoconstricție. Ei blochează adenilat ciclaza cu acumularea de AMPc. Fiind localizați în sistemul trigeminal, stimularea 5-HT_{1F} duce la inhibarea activității neuronilor nociceptivi din nucleul caudat al trigemenului ce este excitat prin stimularea electrică a durei sau ganglionilor trigeminali, astfel, demonstrând că are loc blocarea transmiterii durerii din migrenă dintre ganglionul trigeminal și nucleul caudat, fără a modifica diametrul vaselor craniene. Un al mecanism sar putea datora localizării receptorilor 5-HT_{1F} în neuronii ce conțin glutamat, știind faptul că excesul de glutamat joacă un rol în patogenia migrenei, activarea receptorului duce la blocarea eliberării mediatorului din celulă, urmând un efect antimigrenos.

Eficacitatea agoniștilor 5HT_{1F} a fost dovedită în mai multe studii preclinice și clinice controlate în tratamentul acut al migrenei, care au demonstrat înalta siguranță și eficacitate a noilor preparate. De asemenea alte cercetări au confirmat eficacitatea compusului LY334370 în

tratamentul migrenei acute fără a cauza careva simptome sau semne de vasoconstricție, inclusiv cea coronariană. Aceste date au fost ulterior validate în cadrul congresului European de Cefalee și Migrenă (lucrări prezentate la European Headache and Migraine Trust International Congress, 2008).

Rezultatele studiului clinic pe baza fișelor de observație ale pacienților cu migrenă din secția Cefalee și Tulburări Vegetative al Institutului de Neurologie și Neurochirurgie din Republica Moldova

Realizând scopul trasat în lucrare pe baza studiului complex al farmaco- și fitoterapiei contemporane a afecțiunilor cefalgice, în special a Migrenei Cronice au fost studiate și analizate fișele de observație și foile de indicații a 50 de pacienți spitalizați în secție pe parcursul anului 2010.

Așadar, analizând istoricul bolii a fiecăruia din cei 50 de pacienți, se observă cu ușurință că migrena se atestă mai des la femei – 88% decât la bărbați – 12%.

Conform vârstei bolnavilor ce au fost spitalizați menționăm următoarele grupe:

- până la 20 ani – 4%;
- între 21 și 40 ani – 30%;
- între 41 și 60 ani – 56%;
- peste 61 ani – 10%.

Pacienții incluși în categoriile de vârstă de la 21 până la 60 ani (vârsta activă), constituie 90%, astfel putem spune cu certitudine că migrena are un impediment negativ socio-economic, limitând mult activitatea profesională. Durerea de cap severă și frecventă, migrena, este costisitoare pentru societate atât prin costurile directe cât și prin cele indirecte. Efectele socio-economice fiind simțite în mod special la nivelul serviciilor medicale prin absenteismul pe caz de boală și scăderea eficienței la locul de muncă.

Ca orice patologie cronică, migrena, își are debutul diferit. Studiul efectuat arată că primele semne și crize migrenoase au loc de la o vârstă destul de fragedă, în copilărie sau adolescență. Datele statistice arată că la 58% din pacienți debutul maladiei a fost până la vârsta de 20 de ani; între 21 și 30 ani – 22%; între 31 și 40 ani – 18% și respectiv peste 41 ani – 2%. Astfel, studiul sugerează rata înaltă a prevalenței cefaleelor și a migrenei în rândul populației infantilă și adolescentă. Comparând datele obținute din studiul efectuat și datele statistice ale OMS, unde prevalența migrenei după vârstă și sex: Femei – 25% și 8% bărbați; băieți > fete până la pubertate; Femei > bărbați adulți; prevalență maximă în viața activă = 22-55 ani. Raportul B/F=1/5, observăm coincidența datelor studiului cu cele internaționale.

Frecvența atacului migrenos poate varia considerabil, de la un atac pe parcursul vieții până la câteva pe săptămână. Din istoricul pacienților, putem ajunge la următoarele grupe: până la 5 zile pe luna – 10%; de la 5 până la 15 zile pe luna – 36%; mai mult de 15 zile pe luna – 32%; 1-2 ori pe an – 22%.

Conform definiției migrenei, caracteristicile tipice ale durerii de cap sunt: localizare unilaterală, caracter pulsatil, intensitate moderată sau severă, este asociată cu greață și/sau fotofobie, fonofobie. Astfel, observăm că intensitatea durerii este unul din criteriile de bază în diagnosticul migrenei. Din totalul de 50 de fișe de observație s-a ajuns la următoarele date: 54% din pacienți suferă de migrenă de intensitate severă și 46 % de intensitate medie. Nu s-a atestat nici un caz de migrenă de intensitate ușoară și foarte severă.

Aura reprezintă un complex de simptome neurologice, ce apar înainte sau la debutul atacului de cefalee migrenoasă. Majoritatea pacienților cu migrenă suferă în mod exclusiv de atacuri fără aură. O mare parte din pacienții, care au frecvente atacuri cu aură, suferă și de atacuri fără aură. Studiul ne arată că din cei 50 de pacienți, 68,4 % suferă de atacuri fără aură și 31,6% de atacuri cu aură.

Orice factor care amplifică nivelul psihoemoțional poate cauza dureri de cap sau migrene. Cefaleea determinată de stările de tensiune poate fi cauzată de modificarea compoziției chimice a

creierului sau de spasmul musculaturii de la nivelul gâtului, feței, mandibulei sau scalpului. Durerile de cap pot fi determinate de nenumărați factori triggeri, printre cei mai importanți regăsindu-se: stresul – 40,7%; efortul fizic – 25,9%; menstruația/menopauza – 18,5%; alte (dietă, alcool, cafea, meteo-modificări, foame, soare, sunete și mirosuri puternice) – 14,8 %.

Cele mai multe cefalei și atacuri de migrenă sunt dureroase și inconfortabile, limitând persoana de activitățile obișnuite. Dintre manifestările secundare ale migrenei cele mai importante sunt următoarele: fono-fotofobie - 12,2%; grețuri-vome - 24,4 %; amețeli - 12,2%; lipotimii-sincope - 29,3%; alte (anxietate, dispnee, insomnii) - 21,9%.

S-a constatat, că toți pacienții migrenoși suferă și de alte maladii concomitente, care agravează starea generală a acestora sau duc la un lanț de alte boli, de cele mai multe ori ale SNC, greu de tratat definitiv. Conform fișelor de observație cele mai des întâlnite maladii concomitente sunt:

- Disfuncție vegetativă suprasegmentară psihogenă (DVSP) – 33,7 %
- Sindrom anxios – 24,8 %
- Traumatism cranio-cerebral (TCC) – 11,9 %
- Cervicotoracalgie vertebrogenă (CTAV) – 4%
- Alte (maladii cardio-vasculare, dereglări ale TGI, radiculopatie discogenă, tremor, reumatism, microangiopatie cerebrală) – 25,7 %

Tratamentele anterioare de multe ori erau de sine stătătoare, 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 sumară de 28% sunt: cianocobalamina (B₁₂) 0,05% 1ml N10, clonazepam 2 mg N30 comprimate; eurovita + Fe drajee N30; piridoxin clorhidrat (B₆) 5% 1ml N10; stilnox 10 mg N20; triampur N50.

În **concluzii** putem afirma cu certitudine că terapia antimigrenoasă începe o nouă etapă datorită descoperirii mai multor mecanisme implicate în dezvoltarea cefaleii. Astfel se studiază noi preparate ce acționează asupra receptorilor serotoninei 5-HT_{1F} și 5-HT_{1D}, adenzină A₁, TRPV₁ și receptorilor anandamidelor. Dezvoltarea unuia sau mai multor astfel de compuși vor deschide noi oportunități în tratamentul acceselor migrenoase, non-vasoconstrictoare, cu minimalizarea numărului de efecte secundare și vor aduce mari beneficii pacientului.

Bibliografie

1. Agosti R.M. 5HT_{1F}- and 5HT₇-receptor agonists for the treatment of migraines. CNS Neurol Disord Drug Targets. 2007; №.6(4). p.235-7.
2. Bouchelet I, Case B, Olivier A, Hamel E. No contractile effect for 5-HT_{1D} and 5-HT_{1F} receptor agonists in human and bovine cerebral arteries: similarity with human coronary artery. Br. J. Pharmacol. 2000, №129. p.501-508
3. Clasificarea Internațională a Tulburărilor Cefalgice. Ediția II-a, 2004. Traducere din engleză. Coordonator Științific: Prof. Univ Dr. Ion Moldovanu. Chișinău, 2004, 270 pag.
4. Cohen ML, Schenck K. 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. 1999; №290(3), p.935-9.

5. Filla SA, Mathes BM, Johnson KW, et al. Novel potent 5-HT(1F) receptor agonists: structure-activity studies of a series of substituted N-[3-(1-methyl-4-piperidiny)-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridin-5-yl]amides. *J Med Chem.* 2003, №46(14). p.3060-71.
6. Goadsby PJ. Post-triptan era for the treatment of acute migraine. *Curr Pain Headache Rep.* 2004, №8(5). p.393-8.
7. Goldstein DJ, Roon KI, Offen WW et al. Selective serotonin 1F (5HT1F) receptor agonist LY334370 for acute migraine: a randomized controlled trial. *Lancet* 2001, №358. p.1230-1234.
8. Hu XH, Markson LE, Lipton RB, Stewart WF, Berger ML. Burden of migraine in the United States: disability and economic costs. *Arch. Intern. Med.* 1999, №159. p.813-818.
9. Mitsikostas DD, del Rio MS, Moskowitz MA, Waeber C. Both 5HT1B and 5HT1F receptors modulate *c-fos* expression within rat trigeminal nucleus caudalis. *Eur. J. Pharmacol.* 1999, №369. p.271-277.
10. Odobescu S., Moldovanu I. Chronic migraine: the frequency of cutaneous allodynia. *Cephalgia* V 25, Number 10, October 2005, p. 971.
11. Shephard S, Edvinsson L, Cumberbatch M, Williamson D, Mason G, Webb J, Boyce S, Hill R, Hargreaves R. Possible anti-migraine mechanisms of action of the 5HT1F receptor agonist LY334370. *Cephalgia* 1999, №19. p.851-858
12. Slassi A. Recent advances in 5-HT1B/1D receptor antagonists and agonists and their potential therapeutic applications. *Curr Top Med Chem.* 2002 Jun; №2(6). p.559-74.
13. Tfelt-Hansen P, De Vries P, Saxena PR. Triptans in migraine: a comparative review of pharmacology, pharmacokinetics and efficacy. *Drugs.* 2000, №60(6). p.1259-87.
14. Tzabazis AZ, Niv SH, et al. Trigeminal antihyperalgesic effect of intranasal carbon dioxide. *Life Sci.* 2010.
15. Villalón CM, Centurión D, Valdivia LF, de Vries P, Saxena PR. Migraine: pathophysiology, pharmacology, treatment and future trends. *Curr Vasc Pharmacol.* 2003, №1(1). p.71-84.