

# Vérnyomáscsökkentő szerek szerepe a migrén kezelésében

Fehér Gergely dr.<sup>1</sup> ■ Pusch Gabriella dr.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Szigetvári Kórház, Neurológiai Osztály, Szigetvár

<sup>2</sup>Pécsi Tudományegyetem, Általános Orvostudományi Kar, Neurológiai Klinika, Pécs

A migrén kezelési stratégiája a fejfájás gyakoriságától és súlyosságától, továbbá az egyidejűleg fennálló egyéb betegségektől függ. Számos gyógyszert hoztak forgalomba kimondottan a migrén kezelésére, azonban primeren más betegség kezelésére alkalmas szer is hasznos lehet. A szerzők irodalmi kutatáson alapuló munkájának célja a vérnyomáscsökkentő szerek (béta-blokkoló, kalciumcsatorna-blokkoló, angiotenzinkonvertálóenzim-gátló, angiotenzinreceptor-blokkoló és egyéb szerek) migrénprofilaxisban való szerepének és a kedvező hatást alátámasztó bizonyítékok áttekintése. Vizsgálták továbbá a szerek egyéb hatásait (cardiovasculáris hatás, béta-blokkolók szívbetegség hiányában való adásának potenciálisan hátrányos hatásai, esetleges extrapyramidalis mellékhatások kalciumcsatorna-blokkolók alkalmazásakor, angiotenzinkonvertálóenzim-gátló és angiotenzinreceptor-blokkoló szerek egyéb additív hatásai). A rendelkezésre álló bizonyítékok alapján strukturális szívbetegség hiányában migrén és hipertonia együttes fennállása esetén angiotenzinkonvertálóenzim-gátló (elsősorban lisinopril) vagy angiotenzinreceptor-blokkoló (elsősorban candesartan) kezelés ajánlott, szívbetegség esetén javasolt csak béta-blokkoló hosszú távú adása. *Orv. Hetil.*, 2015, 156(5), 179–185.

**Kulcsszavak:** vérnyomáscsökkentő gyógyszer, migrén, kezelés, megelőzés

## Role of antihypertensive drugs in the treatment of migraine

The treatment of migraine depends on the frequency, severity and concomitant diseases. There are several specific drugs developed for migraine prevention in addition to the additive antimigraine effects of some other non-specific drugs. The aim of this literature-based review is to summarize the possible antimigraine properties of different antihypertensive agents (beta-blockers, calcium channel blockers, angiotensin converting enzyme inhibitors, angiotensin receptor blockers, etc.) focusing on the possible side effects (avoidance of beta blockers in the absence of heart disease, possible antiparkinson effect of calcium channel blockers, additive effect of drugs modifying the renin-angiotensin system activity, etc.). Current evidence supports the use of angiotensin converting enzyme inhibitors (mainly lisinopril) and angiotensin receptor blockers (mainly candesartan) for long-term migraine prevention and blood pressure control. Long-term beta-blocker treatment should be avoided in the absence of ischemic heart disease due to possible unfavourable cardiovascular effects.

**Keywords:** antihypertensive drugs, migraine, treatment, prevention

*Fehér, G., Pusch, G.* [Role of antihypertensive drugs in the treatment of migraine]. *Orv. Hetil.*, 2015, 156(5), 179–185.

(Beérkezett: 2014. október 15.; elfogadva: 2014. november 6.)

A fejfájás (és ezen belül a migrén) az orvosok által talán leggyakrabban látott neurológiai kórkép. Nagy epidemiológiai vizsgálatok szerint a migrén a lakosság 10–12%-át érintheti: Magyarországon legalább 1 millió migrénessel kell számolnunk [1]. A migrén teherterele jelentős, ez megnyilvánul mind a beteg közérzetében (életminőségi

mutató), mind a roham idején kiesett munkaórákban (gazdasági mutató) [1]. A migrén gyakoriságának felmérése, különösen amióta a migrénes roham oldására hatásos gyógyszerekkel rendelkezünk, epidemiológiai, de gazdasági szempontból is jelentőssé vált [2]. Egyes adatok alapján a migrénben szenvedő betegek mintegy 70%-a

**1. táblázat** | Közöséges és komplikált (aurás) migrén diagnosztikai kritériumai

Közöséges migrén	Aurás (komplikált, klasszikus) migrén
Legalább öt roham az alábbi tünetekkel	Legalább két roham az alábbi tünetekkel
I. Legalább 2 az alábbi tünetek közül: A) 4–72 órán át tartó panaszok B) Féloldali fejfájás C) Lükettető jelleg D) Közepesen erős vagy súlyos fájdalom E) Fizikai aktivitás súlyosbítja, vagy a beteg kerüli a fizikai aktivitást	I. Egy vagy több reverzibilis tünet az alábbiak közül: A) Vizuális tünetek (szikralátás, vonuló fényes alakzatok) B) Szenzoros tünetek (progresszív szibbadás) C) Beszédzavar (általában szótalálási nehezítettség, motoros afázia) D) Motoros tünetek (gyengeség, hemiparesis) E) Agytörzsi tünetek (dysarthria, kettős látás, ataxia, hypacusis, tudatzavar, tinnitus, vertigo) – ritka forma
II. Fejfájás alatt legalább az egyik fellép: A) Hányinger/hányás B) Fény- és/vagy hangérzékenység	E) Retinealis tünetek (monocularis látásvesztés) – igen ritka forma
	II. Legalább egy az alábbiak közül: A) Az aura tünet kifejlődése több mint öt percig tart, vagy kettő, vagy több tünet jelentkezik egyszerre B) 5–60 perces időtartam C) Legalább egy auratünet féloldali D) Ezen tüneteket típusos migrénes fejfájás követi

valamilyen szinten kezelésre szorul [2]. Kevésbé ismert adat, hogy a lakosság mintegy 3%-a krónikus migrénben szenved (több mint 3 hónapja havi 15 napot meghaladó gyakoriságú migrén) [1]. Fontos háziiorvosi szinten is a betegség felismerése, adekvát gyógyszeres kezelés beállítása, illetőleg szükség esetén a beteg megfelelő centrumba irányítása (1. táblázat). Ugyanakkor érdemes megjegyezni, hogy nem a migrén a leggyakoribb fejfájás, hiszen a tenziós típusú fejfájás gyakorisága akár 78%-ra tehető, ezen belül 3%-ra a krónikus forma, amely más típusú, néha igen komoly kihívást jelentő kezelést igényel [3, 4] (2. táblázat).

Az elmúlt két évtized epidemiológiai vizsgálatai alapján ismertté vált, hogy bár a cardiovascularis megbetegedések klinikai megjelenése döntően a felnőttkorra tehető, a coronariabetegség és a hipertonia gyakran serdülőkorban kezdődik [5]. Magyarországon a cardio- és cerebrovascularis betegségek előfordulási gyakorisága a nemzetközi adatokhoz viszonyítva is nagy [5]. Tekintettel arra, hogy elsősorban a hipertonia áll ezek hátterében, rendkívül fontos a tenzió adekvát beállítása, amelylyel a vascularis események rizikója jelentősen csökkenthető, különös tekintettel e betegségek magas

**2. táblázat** | Ritka, gyakori és krónikus tenziós fejfájás diagnosztikai kritériumai

Ritka tenziós fejfájás	Gyakori tenziós fejfájás	Krónikus tenziós fejfájás
Legalább 10 roham az alábbi tünetekkel (havi egy fejfájós nap, vagy ritkábban jelentkezik maximum évi 12 fejfájós nap)	Legalább 10 roham az alábbi tünetekkel (havi 1–14 fejfájós nap három hónapos időtartamot nézve, vagy évi 12–180 fejfájós nap)	3 hónapos időtartamban legalább havi 15 vagy több fejfájós nap az alábbi tünetekkel (vagy legalább évi 180 vagy több fejfájós nap)
I. 30 perctől 7 napig tartó panaszok	II. Legalább 2 az alábbi tünetek közül: A) Bilateralis fejfájás B) Nyomó vagy szorító (nem lükettető jelleg) C) Enyhe vagy közepesen erős fájdalom D) Rutin fizikai aktivitás nem befolyásolja/súlyosbítja a fájdalmat	III. Fejfájás alatt legalább egyik sem lép fel: A) Hányinger/hányás B) Fény- és/vagy hangérzékenység

mortalitására, az akut esemény lezajlása után visszamaradó életminőség- és munkaképesség-csökkenésre [5, 6].

Figyelembe véve, hogy mind a hipertonia, mind a migrén népbetegségnek számít, tanulmányunk célja áttekinteni az egyes vérnyomáscsökkentő szerek migrént megelőző kezelésében való szerepét.

Jelen munkánkban 2014 áprilisáig áttekintettük a PubMed, Medline és Cochrane Library adatbázisokat az alábbi kulcsszavakat használva: migraine, headache, antihypertensive agent, beta blocker, ACE inhibitor, ARB, calcium channel blocker, pharmacological treatment, side effect, valamint figyelembe vettük a hazai, a European Federation of Neurological Societies (EFNS), az American Academy of Neurology (AAN) és a Canadian Headache Society (CHS) ajánlásait is.

## A migrén akut (roham alatti) és megelőző (intervallum) kezelése

A migrén kialakulása és patomechanizmusa nem teljesen tisztázott. Kialakulásában felmerül nemi/genetikai faktorok szerepe, környezeti, hormonális, metabolikus és gyógyszeres faktorok provokáló hatása. A triggerelő faktor hatására megváltozott corticalis/agytörzsi excitabilitás során lassú hullámú aktivitás (cortical spreading depression) jön létre agytörzsi aktivációval (elsősorban a trigeminus ganglionban és a dorsolateralis ponsban). Ezek együttes hatására vér-agy gát permeabilitás, érfali reaktivitás és perfúziós változások jönnek létre, aminek következményei az esetleges bevezető (aura)tünetek és a kísérő vegetatív tünetek (hányinger, hányás, fotophobia stb.), valamint a fájdalomreceptorok aktivációja, ezek

létrejöttében számos jelátvivő fehérjének van szerepe [7].

A migrénes roham mind a beteg, mind az orvos számára ijesztő lehet időnként, különösen az esetleges bevezető (aura)tünetekkel járó migrén, illetőleg a heves vegetatív tünetekkel járó formák (1. táblázat). Megkülönböztetünk akut (roham)terápiát, amelynek célja a beteg aktuális rohamának oldása, a fájdalom, illetőleg a vegetatív tünetek csökkentése, megszüntetése; illetőleg megelőző (intervallum)terápiát, amelynek célja a migrénes rohamok gyakoriságának és erősségének a csökkentése (3. táblázat) [8, 9, 10].

Mikor célszerű intervallumterápiát beállítani? Nyilvánvalóan nincs minden migrénes betegnek erre szüksége,

hiszen a ritka, illetőleg esetlegesen enyhe tünetekkel járó formák esetén ez nem indokolt [8, 9, 10]. Egyértelmű ajánlás nincs, célszerű azon betegeknél ezt megfontolni, akiknek a fejfájás jelentősen rontja az életminőségét, illetőleg szignifikáns mértékű fájdalomcsillapító szedésére szorúlnak, kockáztatván a fájdalomcsillapító-abúzus (és ennek súlyos következményei: gyomorvérzés, analgetikumnephropathia, csontvelő-toxicitás) és következményes provokált fejfájás (medication overuse headache) lehetőségét [7]. A gyakorlatban ez havi 3 vagy több alkalommal jelentkező migrénes rohamot jelent, amely nem megfelelően reagál rohamterápiára. Az intervallumterápia célja legalább 50%-os redukció a fejfájás bekövetkezésében, illetőleg erősségében, amikor ez bekövetkezik,

3. táblázat | Terápiás lehetőségek migrén és tenziós fejfájás esetén

Migrén akut rohamterápiája		Migrén intervallum (megelőző) terápiája		Tenziós fejfájás terápiája (gyakori vagy krónikus esetekben)	
NSAID	Evidenciaszint	Vizsgált szerek	Evidenciaszint	Vizsgált szerek	Evidenciaszint
Acetilszalicilsav, 1000 mg	Erős	Metoprolol, 50–200 mg	Erős	Amitriptylin, 30–75 mg	Erős
Ibuprofen, 200–800 mg	Erős	Propranolol, 40–240 mg	Erős	Mirtazapin, 30 mg	Kevésbé erős
Naproxen, 500–1000 mg	Erős	Flunarizin, 5–10 mg	Erős	Venlafaxin, 150 mg	Kevésbé erős
Diclofenac, 50–100 mg	Erős	Valproát, 500–1800 mg	Erős	Clomipramin, 75–150 mg	Mérsékelt
Paracetamol, 1000 mg	Erős	Topiramát, 25–100 mg	Erős	Maprotilin, 75 mg	Mérsékelt
Aspirin + paracetamol + koffein	Erős	Amitriptylin, 50–150 mg	Kevésbé erős	Mianserin, 30–60 mg	Mérsékelt
Metamizol, 1000 mg	Mérsékelt	Venlafaxin, 75–150 mg	Kevésbé erős		
Phenazon, 1000 mg	Mérsékelt	Bisoprolol, 5–10 mg	Kevésbé erős		
Tolfenamic, 200 mg	Mérsékelt	Gabapentin, 1200–1600 mg	Mérsékelt		
		Magnesium, 24 mmol	Mérsékelt		
<i>Triptánok</i>	Evidenciaszint	Riboflavin, 400 mg	Mérsékelt		
		Candesartan, 16 mg	Mérsékelt		
Sumatriptan, 25, 50, 100 mg per os, vagy 25 mg suppositorium, 10, 20 mg-os orrspray (vagy 6 mg sc.) – referenciavegyület	Mindegyikre erős	Lisinopril, 20 mg	Mérsékelt		
Zolmitriptan, 2,5, 5 mg vagy 2,5 vagy 5 mg-os orrspray					
Naratriptan, 2,5 mg					
Rizatriptan, 10 mg					
Almotriptan, 12,5 mg					
Eletriptan, 20, 40 mg, esetlegesen 80 mg					
Frovatriptan, 2,5 mg					

javasolt ennek 6–12 hónapos folytatása [8, 9, 10]. Számos gyógyszer áll rendelkezésünkre ennek kivitelezéséhez, jelen tanulmányunk a vérnyomáscsökkentőkre fókuszál (3. táblázat).

## Béta-receptor-blokkolók

Talán a legszélesebb körben vizsgált gyógyszerek a migrén megelőző terápiájában a béta-blokkolók, amelyek hatása nagy valószínűséggel a béta-1-receptor centrális gátlásához köthető [11]. A klasszikus felfogás szerint a béta-receptorok két csoportja különíthető el: a béta-1-receptorok, amelyek döntően a szívizomban, és a béta-2-receptorok, amelyek a bronchusokban és a vascularis simaizomzatban találhatóak. A béta-adrenerg rendszert gátló gyógyszerek számos tekintetben alapvetően különböznek egymástól (béta-receptor-affinitás, parciális agonista [ISA] hatás, membránstabilizáló hatás, értágító hatás, farmakokinetikai tulajdonságok). Az első generációs, nem szelektív szerek a béta-1- és béta-2-receptorokat egyaránt gátolják, míg a második generációs szerek béta-1-receptor-szelektivitást mutatnak, és forgalomban vannak már úgynevezett harmadik generációs, vasodilatator aktivitással is rendelkező vegyületek [11].

A propranolol a legszélesebb körben alkalmazott migrénmegelőző gyógyszer, 74 kontrollált vizsgálat adatai alapján 120–240 mg/nap adagban hatékony migrénmegelőző gyógyszer, a hatás nem egyértelműen dózisfüggő. Rövid utánkötési idővel rendelkező 13 randomizált, kontrollált tanulmány eredményei alapján placeboval összevethető, kedvező mellékhatásprofil, terápiamegszakítás ritkán szükséges [12]. A legutóbbi Cochrane-metaanalízis alapján rövid távú használata során a szer a placeboval hasonló mellékhatásprofilal rendelkezik és számos, egyéb migrénelenes szer hatékonyságával is felveszi a versenyt [13].

Összehasonlító vizsgálatok eredménye alapján a metoprolol, timolol a propranolollal összevetve hasonlóan hatékony, migrénprofilaxisra erős evidenciával rendelkező szerek, feltehetőleg az atenolol és a nadolol is hasonló hatékonysággal rendelkezik, míg ez nebivolol, pindolol és bisoprolol esetében nem olyan egyértelmű [9]. A fenti tanulmányokban mellékhatásként leggyakrabban álmoság, alvászavar, depresszió, memóriazavar lépett fel, ám előfordulhat hypotensio, bradycardia, ingerületátvezetési zavar, erektilis diszfunkció, glükóztolerancia romlása is [2, 5].

A korábban a hipertonia kezelésében a béta-blokkolók alappilléreknek számítottak, ám a feltételezett kedvező hatásait a hosszú távú utánkötés vizsgálatok nem erősítették meg. Egyértelműen hatékony vérnyomáscsökkentők, ám ez a hatásuk a perctérfogás és a szívfrekvencia csökkentésén keresztül mutatkozik, amely nem biztosan optimális, különösen idős betegek számára.

Egy 2008-as összefoglaló elemzés alapján a hipertoniakezelés céljából béta-blokkolót (túlnyomórészt atenololon alapuló tanulmányok, de propranolol és metop-

rolol is elemzés alá került) szedő betegekben paradox módon megemelkedett a vascularis események (szívinfarktus, szívelégtelenség, stroke) és az összhalálozás/vascularis halálozás mértéke, amely a pulzusszám csökkenésével szoros korrelációt mutatott [14]. Ennek hátterében a béta-blokkolók szívfrekvencia-csökkentő hatását és következményesen beszűkült szívfrekvencia-variabilitást valószínűsítettek a szerzők.

A legfrissebb Cochrane-metaanalízis sem támogatja a béta-blokkolók használatát hipertonia kezelésében, az összehasonlító tanulmányban szereplő szerekhez képest (diuretikumok, renin-angiotenzin rendszerre ható szerek, kalciumcsatorna-blokkolók) egyértelműen kevésbé voltak hatékonyak kemény végpontokat (cardio- és cerebrovascularis események, mortalitás) figyelembe véve [15].

Azonban meg kell jegyezni, hogy a fenti tanulmányok még javarészt atenolol használó vizsgálatokon alapultak, így következtetéseiket óvatossággal kell kezelni. A legfrissebb ajánlások alapján a béta-blokkolók (atenolol kivételével, kérdéses még, hogy ez egyéb, első generációs béta-blokkolókra is vonatkozik-e) 60 év alatti betegekben hipertonia kezelésére szóba jönnek, azonban 60 év felett a stroke-rizikó magasabb a béta-blokkoló kezelésben részesülő betegekben az egyéb kezelésben részesülő páciensekhez viszonyítva [11]. Mindenesetre rutinszerű alkalmazásuk hipertonia kezelésére szívbetegség hiányában, amelyre egyértelmű evidenciákkal rendelkeznek, erősen megfontolandó, ezt a jelenlegi európai ajánlások sem támogatják [16].

## Kalciumcsatorna-blokkolók

Ezen gyógyszercsoport bizonyos tagjai szintén erős migrénelenes hatással rendelkeznek. Pontos hatásmechanizmusuk nekik sem ismert, hatásukat feltehetőleg a szerotoninfelszabadulás gátlása, a neurogén gyulladás és/vagy az előrehaladó kérgi gátlás (cortical spreading depression) befolyásolása révén fejtik ki [5]. A kalciumantagonisták gátolják az L-típusú feszültségfüggő kalciumcsatornákat az artériák simaizomfalában, ezzel relaxációt és vasodilatációt hoznak létre. A kalciumantagonisták ugyancsak hatnak a szív myocardiumában, valamint vezetésre alkalmas szövetekben a kalciumcsatornákra, aminek következtében az akciós potenciál platószakasza alatti kalciumbeáramlás csökken és negatív inotrop hatás alakul ki [17]. Alapvetően kétféle csoportjukat különböztetjük meg, a nem szelektív, fenilalkilamin, illetőleg benzothiazepin típusba tartozókat, amelyek egyforma erősséggel hatnak mind a szív-, mind a simaizomban (érfal) (perifériás hatás = szívizomhatás [verapamil, diltiazem]), továbbá a szelektív, dihidropiridin/difenilpiperazon típusba tartozó vegyületeket, amelyek jelentős simaizom- (érfal-) szelektivitást mutatnak (perifériás hatás > szívizomhatás) [18].

A gyógyszer család tagjai közül a flunarizin hatékonysága bizonyított egyértelműen – hét placebo-kontrollált

vizsgálat metaanalízise alapján – amely hatása feltehető antihisztamin-, antiserotonin- és antidopaminergeffek-tussal valósul meg [19, 20]. Megemlítendő mellékhatása a súlygyarapodás és szédáció, amelyre a beteget mindenképpen figyelmeztetni kell [20]. Egyéb mellékhatásai elsősorban vérnyomáscsökkentő hatása miatt (hypotensio, szédülés stb.) és a gyógyszercsoport sajátosságai-ból (bokaöedema) adódnak [20]. Antidopaminerg hatá-sai miatt antipszichotikumként is vizsgálták, és talán ebből adódik legfontosabb mellékhatása is: egy francia széles körű, 17 centrumot magába foglaló gyógyszer-mellékhatás-felmérés alapján a harmadik leggyakoribb gyógyszer indukálta parkinsonizmus a dopaminagonis-ták (49%), az antidepresszánsok (8%) után (5%) [21, 22]. Hosszú távú adása ennek tükrében mindenképpen megfontolandó.

Korábbi vizsgálatok felvetették a nem szelektív kalci-umcsatorna-blokkolók (verapamil, diltiazem) szerepét a migrén profilaxisában, azonban ezek nem felelnek meg a mai evidenciákon alapuló orvoslás kritériumainak, és ha-tékonyságuk is megkérdőjelezhető. (Verapamil csupán bizonyos ritka típusú, úgynevezett cluster fejfájásban ha-tékony.) Rutinszerű alkalmazásuk nem javasolt. Ugyan-akkor az amerikai szakirodalom elhúzódozó, aurás fejfájá-sok esetében a szer használatát javasolja, de ezt a jelenlegi ajánlások egyértelműen nem támogatják [8, 9, 23].

Fontos megjegyeznünk, hogy mind a verapamil, mind a diltiazem antiarrhythmias hatással rendelkeznek, ezek a szerek *Vaughan Williams* klasszifikációja alapján a IV. csoportba sorolhatók, és megfelelő kardiológiai indikáci-óval is rendelkeznek [24]. Közismert, hogy minden an-tiarrhythmias szer bizonyos proarrhythmias (ritmus-zavar-kiváltó) hatással is rendelkezik, így használatuk mindenképpen gondos kockázat/haszon mérlegelés mellett történjen. A fentiek alapján migrén, illetve hyper-tonia kezelésében szerepük meglehetősen limitált. Meg-jegyeznénk, hogy az osztályozásban a metoprolol és a propranolol is szerepel II. típusú antiarrhythmias szer-ként.

Egyéb kalciumcsatorna-blokkolók szerepe nem kellő-képpen alátámasztott, néhány esettanulmány szerepel az irodalomban a szelektív, dihidropiridin típusú amlodipin esetében [25]. Sajnálatos módon migrénmegelőzésre randomizált vizsgálatok nem állnak rendelkezésünkre, noha a gyógyszercsoport tagjai hatékony, 24 órás hatású vérnyomáscsökkentő szerek az eddigi tanulmányok me-taanalízise alapján [26].

## Renin-angiotenzin-aldoszteron rendszerre ható szerek

A renin-angiotenzin-aldoszteron (RAS) rendszer szere-pe ma már bizonyítottan alapvető a cardiovascularis betegségek patogenezisében és progressziójában. Az an-giotenzinkonvertálóenzim-gátlás (ACE-inhibíció) indi-kációs területe ma már a hipertóniától a primer és sze-

kunder cardio- és cerebrovascularis prevencióig terjed, továbbá nephropathia is az indikációk közé tartozik. Ugyanakkor ma már ismert, hogy a RAS ACE-gátlókkal történő gátlása inkomplett, mivel angiotenzin II (ATII) nem ACE mediálta utakon is képződhet. Ez a tény, vala-mint az ACE-gátló kezeléshez társuló leggyakoribb mellékhatás, a száraz köhögés vezetett egy másik RAS-modulátor gyógyszercsoport, az angiotenzin-II-recep-tor- (ATII-receptor-) blokkolók (ARB) kifejlesztéséhez. Mivel az AII-receptor-antagonisták magát a receptort gátolják, az AII hatásainak gátlása független az AII képződésének útjától. Ugyanakkor az ARB-k nem gátolják a bradykinin lebontását, amelyről feltételezik, hogy fontos vasodilatator és endothelprotektív anyag. A jelenleg is-mert ARB-k az ATI-receptort gátolják. Ez felelős az AII káros hatásaiért, míg az AT2-receptorok aktivációja va-sodilatatiót okoz, gátolja a proliferatív és hypertrophiát okozó mechanizmusokat. Az ARB-kel kapcsolatban szá-mos remény megfogalmazódott, úgymint a teljesebb RAS-blokád, illetve a jobb tolerálhatóság, a napi egyszeri adagolás miatti jobb compliance. Ugyanakkor más ACE-gátló-mellékhatásokkal (hypotonia, hyperkalaemia, angi-oöedema, renalis diszfunkció) velük kapcsolatban is szá-molni kell [18].

A gyógyszercsoport bizonyos tagjai migrénmegelőző hatással is rendelkeznek. Pontos migrénellenes hatásme-chanizmusuk ugyanakkor nem ismert: felmerül szimpatikus aktivitás befolyásolása, szabadgyök-képződés gátlása, megnövekedett prosztaciklinszintézis, csökkent bradyki-nin-, encephalin- és substance P-szintézis befolyásolása ennek hátterében.

A csoport több tagját vizsgálták obszervációkon ala-puló esettanulmányok eredményei alapján (ACE-gátló: lisinopril, captopril, enalapril; ARB: candesartan, ol-mesartan, telmisartan), azonban meggyőző evidenciák a lisinopril (captopril?) és a candesartan mögött állnak [27].

A lisinopril volt az első a csoportban, amelynek ilyen irányú tulajdonságát leírták randomizált tanulmányban, amelyet későbbi vizsgálat is megerősített [28, 29].

Migrén megelőzésében egyre több evidencia áll a gyógyszercsoport esetében rendelkezésünkre, egy közel-múltbéli randomizált, hármas vak tanulmány a migrén kezelésében „gold standardnak” tartott propranolollal összevető vizsgálat során hasonló profilaktikus hatást írt le a candesartan esetében [30].

Mellékhatásaikat és kedvező cardiovascularis hatásai-kat már fent említettük, ezen eredmények alapján a lisi-nopril és a candesartan mögött egyértelmű evidencia áll mind tenziókontroll (vascularis protectio), mind mig-rénmegelőzés esetében.

Az eddig feltételezettekkel ellentétben a két szer (ACE-gátló és ARB) rutinszerű kombinációja nem aján-lott, a cardiovascularis kimenetelt a kombinációs kezelé-s nem javítja, viszont szignifikánsan magasabb a hypo-tensio, syncope és vesediszfunkció aránya [31]. A mig-rénprofilaxisban legszélesebb körben vizsgált béta-blok-

kolókkal összevetve szélesebb körű a felhasználási területük vascularis prevenció esetében, egyértelműbb evidenciákkal rendelkeznek hipertonia kezelésére [16].

## Egyéb szerek

Történtek vizsgálatok egyéb gyógyszerek (centrális alfa-receptor-blokkolók) esetében is (clonidin, guanfacin), azonban ezek létjogosultsága migrénprofilaxisban megkérdőjelezhető, a vizsgálatok nem felelnek meg a mai bizonyítékon alapuló orvoslás kritériumainak, továbbá már a kereskedelmi forgalomból is lassan kivonásra kerülnek [32].

## Következtetések

A fent említett gyógyszerek mindegyike markáns migrénprofilaktikus hatással rendelkezik, azonban mellékhatásait figyelembe véve a rendelkezésre álló evidenciák alapján strukturális szívbetegség hiányában migrén és hipertonia együttes fennállása esetén hosszabb távon ACE-gátló (elsősorban lisinopril) vagy ARB (elsősorban candesartan) -kezelés ajánlott, szívbetegség esetén javasolt csak béta-blokkoló-medikáció hosszú távú adása.

*Anyagi támogatás:* A közlemény megírása anyagi támogatásban nem részesült.

*Szerzői munkamegosztás:* A szerzők azonos mértékben járultak hozzá a cikk megírásához. A cikk végleges változatát a szerzők elolvasták és jóváhagyták.

*Érdekeltségek:* A szerzőknek nincsenek érdekelségeik.

## Irodalom

- [1] [www.tankonyvtar.hu/hu/tartalom/tamop425/0019\\_2A.../N-III\\_2\\_3.pdf](http://www.tankonyvtar.hu/hu/tartalom/tamop425/0019_2A.../N-III_2_3.pdf)
- [2] *College of Neurology:* Guideline for the classification, epidemiology, examination and treatment of primary headache syndromes (including criteria of headache centres) [*Neurológiai Szakmai Kollégium: Az Egészségügyi Minisztérium szakmai protokollja: Az elsődleges fejfájások klasszifikációjáról, a migrén epidemiológiájáról, a fejfájásban szenvedő betegek kivizsgálási stratégiájáról és az elsődleges fejfájások kezeléséről (és a fejfájás centrumok kritériumairól).*] Hivatalos Értesítő, 2010, 13(30), 6431–6466. [Hungarian]
- [3] Jackson, J. L., Shimeall, W., Sesums, L., et al.: Tricyclic antidepressants and headaches: systematic review and meta-analysis. *BMJ*, 2010, 341, c5222.
- [4] *Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS):* The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition (beta version). *Cephalalgia*, 2013, 33(9), 629–808.
- [5] *College of Internal Medicine and Hungarian Society of Hypertension:* Guideline of the Ministry of Health: Treatment of hypertension. [*A Belyógyászati Szakmai Kollégium és a Magyar Hypertonia Társaság: Az Egészségügyi Minisztérium szakmai irányelve: A hypertoniabetegség kezelése.*] *Egészségügyi Közlöny*, 2008, 58(3), 1–81. [Hungarian]
- [6] Feber, A., Pusch, G., Koltai, K., et al.: Statintherapy in the primary and the secondary prevention of ischaemic cerebrovascular diseases. *Int. J. Cardiol.*, 2011, 148(2), 131–138.
- [7] Casucci, G., Villani, V., Frediani, F.: Central mechanism of action of antimigraine prophylactic drugs. *Neurol Sci.*, 2008, 29(Suppl 1), S123–S126.
- [8] Pringsheim, T., Davenport, W., Mackie, G., et al.: Canadian Headache Society guideline for migraine prophylaxis. *Can. J. Neurol. Sci.*, 2012, 39(Suppl. 2), S1–S59.
- [9] Silberstein, S. D., Holland, S., Freitag, F., et al.: Evidence-based guideline update: Pharmacologic treatment 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(17), 1337–1345.
- [10] Evers, S., Afra, J., Frese, A., et al.: EFNS guideline on the drug treatment of migraine – revised report of an EFNS task force. *Eur. J. Neurol.*, 2009, 16(9), 968–981.
- [11] Larochelle, P., Tobe, S. W., Lacourcière, Y.:  $\beta$ -blockers in hypertension: studies and meta-analyses over the years. *Can. J. Cardiol.*, 2014, 30(5 Suppl.), S16–S22.
- [12] Holroyd, K. A., Penzien, D. B., Cordingley, G. E.: Propranolol in the management of recurrent migraine: a meta-analytic review. *Headache*, 1991, 31(5), 333–340.
- [13] Linde, K., Rosnagel, K.: Propranolol for migraine prophylaxis. *Cochrane Database Syst. Rev.*, 2004, (2), CD003225.
- [14] Bangalore, S., Sawhney, S., Messerli, F. H.: Relation of beta-blocker-induced heart rate lowering and cardioprotection in hypertension. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2008, 52(18), 1482–1489.
- [15] Wiysonge, C. S., Bradley, H. A., Volmink, J., et al.: Beta-blockers for hypertension. *Cochrane Database Syst. Rev.*, 2012, 8, CD002003.
- [16] Mancía, G., Fagard, R., Narkiewicz, K., et al.: 2013 ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur. Heart J.*, 2013, 34(28), 2159–2219.
- [17] Neal, M. J.: *Medical Pharmacology at a Glance*. 3rd edition. Blackwell Science Limited, Oxford, 2000.
- [18] Rizos, C. V., Elisaf, M. S.: Antihypertensive drugs and glucose metabolism. *World J. Cardiol.*, 2014, 6(7), 517–530.
- [19] Pringsheim, T., Davenport, W. J., Becker, W. J.: Prophylaxis of migraine headache. *CMAJ*, 2010, 182(7), E269–E276.
- [20] Revez-Herault, L., Cardona, A. F., Ospina, E. G., et al.: Effectiveness of flunarizine in the prophylaxis of migraine: a meta-analytical review of the literature. *Rev. Neurol.*, 2003, 36(10), 907–912.
- [21] Bisol, L. W., Brunstein, M. G., Ottoni, G. L., et al.: Is flunarizine a long-acting oral atypical antipsychotic? A randomized clinical trial versus haloperidol for the treatment of schizophrenia. *J. Clin. Psychiatry*, 2008, 69(10), 1572–1579.
- [22] Bondon-Guitton, E., Perez-Lloret, S., Bagheri, H., et al.: Drug-induced parkinsonism: a review of 17 years' experience in a regional pharmacovigilance center in France. *Mov. Disord.*, 2011, 26(12), 2226–2231.
- [23] Modi, S., Lowder, D. M.: Medications for migraine prophylaxis. *Am. Fam. Physician*, 2006, 73(1), 72–78.
- [24] Vaughan Williams, E. M.: Classifying antiarrhythmic actions: by facts or speculation. *J. Clin. Pharmacol.*, 1992, 32(11), 964–977.
- [25] Leonard, L., Phillips, W. J.: Near-complete migraine prophylaxis with amlodipine: a case report. *J. Pain Symptom Manage.*, 2007, 34(6), 571–573.
- [26] Ghamami, N., Chiang, S. H., Dormuth, C., et al.: Time course for blood pressure lowering of dihydropyridine calcium channel blockers. *Cochrane Database Syst. Rev.*, 2014, 8, CD010052.

- [27] *Shamliyan, T. A., Choi, J. Y., Ramakrishnan, R., et al.*: Preventive pharmacologic treatments for episodic migraine in adults. *J. Gen. Intern. Med.*, 2013, 28(9), 1225–1237.
- [28] *Schrader, H., Stovner, L. J., Helde, G., et al.*: Prophylactic treatment of migraine with angiotensin converting enzyme inhibitor (lisinopril): randomised, placebo controlled, crossover study. *BMJ*, 2001, 322(7277), 19–22.
- [29] *Schub-Hofer, S., Flach, U., Meisel, A., et al.*: Efficacy of lisinopril in migraine prophylaxis – an open label study. *Eur. J. Neurol.*, 2007, 14(6), 701–703.
- [30] *Stovner, L. J., Linde, M., Gravidahl, G. B., et al.*: A comparative study of candesartan versus propranolol for migraine prophylaxis: A randomised, triple-blind, placebo-controlled, double cross-over study. *Cephalalgia*, 2013, 34(7), 523–532.
- [31] *Yusuf, S., Teo, K. K., Pogue, J., et al.*: Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. *N. Engl. J. Med.*, 2008, 358(15), 1547–1559.
- [32] *D'Amico, D.*: Pharmacological prophylaxis of chronic migraine: a review of double-blind placebo-controlled trials. *Neurol. Sci.*, 2010, 31(Suppl. 1), S23–S28.

(Fehér Gergely dr.,  
Szigetvár, Szent István ltp. 7., 7900  
e-mail: fehergergely@yahoo.com.au)

## MEGHÍVÓ

### VIII. Magyar „NOTES” Konferencia

iInnováció, Oktatás, Telemedicina, Endoscopia és Sebészet

Időpont: 2014. március 28. (szombat)

Helyszín: Semmelweis Egyetem, I. Sebészeti Klinika – 1082 Budapest, Üllői út 78.

#### Pancreas- és epebetegségek minimál invazív kezelési lehetőségei

Laparoscopos pancreas sebészet, laparoendoscopos randevú technika, a jóindulatú epeúti szűkületek kezelése szteroid injekcióval, EUS vezérelt lokális kezelés inoperábilis pancreas tumoroknál

#### Újdonságok a bélbetegségek minimál invazív ellátásában

G-EYE-endoscop, bélhosszabbító műtéti technika rövidbél szindrómában, sigmoidoscopia belet infiltráló endometriosisnál, transanalis specimen eltávolítás

#### Érdekességek, újdonságok

Robot laparoscopos asszisztens, a digitális technika hatása a sebészeti technikára, műtősnő, mint első asszisztens LC műtéteknél, újdonságok az invazív endoscopyban, cégek újdonságainak bemutatója

#### Idős betegek minimál invazív kezelése

Elektív műtétek 70 év felett, idős betegek endoscopyja, minimál invazív sebészet – minimál invazív anaesthesia?, a táplálás speciális kérdései 70 év feletti betegeknél

**Élő bemutatók:** dystalis vékonybél vizsgálata G-EYE scoppal és cholecystectomy robot asszisztenssel

#### Laparoscopos és flexibilis endoscopos hands-on trainingek

Gyakorlás Soloassist robot asszisztenssel, single port csomózás, 30 fokos optika kezelése, gyakorlás G-EYE endoscoppal, trükkök és eszközök endoscopos idegentest eltávolításhoz

**A konferencia orvosok és szakdolgozók részére pontszerző.**

**Bővebb információ a [www.hungarotes.hu](http://www.hungarotes.hu) oldalon olvasható.**