

# migrena

NEWS

**PROFESOR ANTONI PRUSIŃSKI –**  
mistrz, nauczyciel i lekarz

**ZABURZENIA PROCESÓW POZNAWCZYCH  
W MIGRENIE.** Przegląd badań

**LECZENIE NAPADÓW MIGRENY –**  
tryptany w praktyce

Zmiany funkcjonalne w okołokolanowej  
przedniej części zakrętu obręczy  
po zewnętrznej neurostymulacji nerwu  
trójdzielnego **U PACJENTÓW CIERPIĄCYCH  
NA MIGRENĘ**





## SPIS TREŚCI

- 5 **Profesor Antoni Prusiński – mistrz, nauczyciel i lekarz**  
Jacek Rożniecki
- 7 **Zaburzenia procesów poznawczych w migrenie. Przegląd badań**  
*Cognitive decline in migraine. Review of studies*  
Anna Kocwa-Karnaś, Izabela Domitrz
- 15 **Leczenie napadów migreny – tryptany w praktyce**  
*Management of migraine attacks – triptans in clinical practice*  
Izabela Domitrz
- 21 **Zmiany funkcjonalne w okołokolanowej przedniej części zakrętu obręczy po zewnętrznej neurostymulacji nerwu trójdzielnego u pacjentów cierpiących na migrenę**  
*Functional Changes of the Perigenual Part of the Anterior Cingulate Cortex after External Trigeminal Neurostimulation in Migraine Patients*  
Antonio Russo, Alessandro Tessitore, Fabrizio Esposito, Federica Di Nardo, Marcello Silvestro, Francesca Trojsi, Rosa De Micco, Laura Marcuccio, Jean Schoenen, Giocchino Tedeschi

## RADA NAUKOWA

dr hab. n. med. Maria Łukasik  
prof. dr hab. n. med. Krystyna Mitosek-Szewczyk  
prof. nadzw. dr hab. n. med. Jacek J. Rożniecki  
prof. dr hab. n. med. Adam Stępień  
dr n. med. Maria Magdalena Wysocka-Bąkowska

## Wydawca

Medical Education Sp. z o.o.



ul. Kukielki 3a, 02-207 Warszawa  
tel.: (22) 862-36-63

## Prezes zarządu

Jagoda Kowalczyk

## Dyrektor zarządzający

Andrzej Kowalczyk  
andrzej.kowalczyk@mededu.pl

## Redaktor medyczny

Andrzej Jabłoński  
andrzej.jablonski@mededu.pl

## Product manager

Wioleta Gierek  
wiola.gierek@mededu.pl  
tel. kom.: 518 666 868

## Dział graficzny

Agnieszka Jaworska-Bułdan,

## Redakcja/korekta

Dominika Krokowska,  
Barbara Ramza-Kołodziejczyk,  
Barbara Walkusz

## Reklama

Dagmara Melanowicz  
dagmara.melanowicz@mededu.pl  
tel. kom.: 501 793 600

Wersją pierwotną jest wersja drukowana.

Copyright © Medical Education

Wszelkie prawa zastrzeżone.  
Redakcja nie ponosi odpowiedzialności za treść reklam i ogłoszeń.





*Szanowni Państwo!*

*Drodzy Czytelnicy!*

*Po dłuższej przerwie przedstawiamy kolejne wydanie „Migreny”, pisma ukazującego się cyklicznie od 1999 r., będącego organem Polskiego Towarzystwa Bólów Głowy. Czasopismo w założeniu skierowane jest do szerokiej rzeszy lekarzy, nie tylko neurologów, lecz także wszystkich specjalistów zajmujących się pacjentami z bólem głowy, oraz do osób zainteresowanych tą tematyką.*

*Artykuły prezentowane na łamach „Migreny” stanowią continuum dotychczasowej filozofii redagowania pisma. Są to prace pogładowe, w których autorzy omawiają ciekawe i ważne problemy związane z bólami głowy, przede wszystkim z migreną, ale także – w założeniu – z innymi samodzielnymi (pierwotnymi) i objawowymi (wtórnymi) bólami głowy. Mamy nadzieję, że publikowane artykuły będą się cieszyły zainteresowaniem i popularnością wśród odbiorców, których grono będzie rosło. Planujemy także publikacje opisów przypadków pacjentów z dominującym objawem w postaci bólu głowy oraz prac oryginalnych, zarówno badawczych, jak i doświadczeń własnych dotyczących postępowania terapeutycznego.*

*Aktualnie przekazujemy do lektury pierwszy numer wznowionego periodyku w zmienionej szacie graficznej. Dzięki wydawnictwu Medical Education forma i szata „Migreny” są znacznie ciekawsze i przyjemne w odbiorze. Mamy nadzieję, że pismo będzie docierać do szerszej grupy Czytelników.*

*Milej i owocnej lektury  
dr hab. n. med. Izabela Domitrz*



## WSPOMNIENIE

# Profesor Antoni Prusiński – mistrz, nauczyciel i lekarz

*Tekst w istotnej mierze oparty jest na autoreferacie Profesora Antoniego Prusińskiego oraz na osobistych rozmowach z nim.*

Profesor Antoni Prusiński urodził się 23 czerwca 1925 r. w Częstochowie. Przed wojną ukończył 2 klasy gimnazjum, a po wojnie wraz z rodziną powrócił do swojego rodzinnego miasta. W 1947 r. zdał maturę z odznaczeniem i został przyjęty na Wydział Lekarski właśnie utworzonego Uniwersytetu w Łodzi. Z Uniwersytetu Łódzkiego niebawem wydzielono ów wydział jako Akademię Medyczną, a ta – po fuzji z Wojskową Akademią Medyczną – została przekształcona w Uniwersytet Medyczny. W 1952 r. Profesor Prusiński z wyróżnieniem ukończył studia medyczne, uzyskując tzw. czerwony dyplom. W tym samym roku kierownik i twórca Katedry Neurologii tej uczelni profesor Eufemiusz Herman zaproponował mu asystenturę. Profesor Herman był wybitnym neurologiem klasy europejskiej, okresowo też wiceprzewodniczącym Światowej Federacji Neurologii, a ponadto uczniem i współpracownikiem Profesora Edwarda Flataua – twórcy nowoczesnej polskiej neurologii. W Katedrze i Klinice Neurologii Profesor Prusiński pracował 60 lat, stopniowo awansując ze stanowiska asystenta na stanowisko jej kierownika. W 1960 r. napisał i obronił doktorat o badaniach czynności wątroby i trzustki w nerwicach, zaś już 2 lata później otrzymał habilitację ze swoich badań klinicznych w polineuropatii cukrzycowej. W 1974 r. uzyskał stopień profesora nadzwyczajnego, zaś tytuł profesora zwyczajnego nadano mu w 1984 r. W 1963 r., po odejściu Profesora Hermana na emeryturę, Profesor Prusiński objął kierownictwo nad Katedrą i Kliniką Neurologii ówczesnej Akademii Medycznej w Łodzi. Kierował nią 32 lata – do emerytury w 1995 r. W 1997 r. w uznaniu zasług rodzima uczelnia przyznała mu doktorat *honoris causa*.

Profesor Prusiński całe życie zawodowe zajmował się działalnością lekarską, dydaktyką oraz prowadzeniem badań klinicznych i naukowych. Za jedno ze swoich głównych osiągnięć poczytywał sobie promotorstwo 25 doktoratów oraz opiekę naukową nad 11 ze swoich doktorantów, którzy pod jego kierunkiem habilitowali się i zostali profesorami (tytułarnymi lub kontraktowymi).

Profesor Prusiński opublikował prawie 500 prac, łącznie ze streszczeniami doniesień zjazdowych. Główną rolę w Jego działalności edytorskiej odgrywały książki (podręczniki i monografie), których jako autor, współautor lub redaktor wydał ogółem 52, wliczając kolejne, uaktualnione wydania i tłumaczenia na inne języki. Główny nurt prac oryginalnych Profesora Prusińskiego dotyczył lat 60.–80.

W początkowym okresie naukowym Profesor zajmował się głównie pograniczem neurologii i interny, działaniami ubocznymi leków, ale także chorobami układu autonomicznego i chorobami zawodowymi. Wynikiem pracy nad tymi zagadnieniami były książki: *Zespoły neurologiczne w chorobach wewnętrznych* (wspólnie z Eufemiuszem Hermanem), przełożona na język niemiecki i rosyjski, *Omdlenia i inne stany krótkotrwałej utraty przytomności* (wspólnie z Aleksandrą Mazurową), *Neurologiczne objawy uboczne przy stosowaniu leków*, *Choroby zawodowe układu nerwowego*, *Choroby układu wegetatywnego* (wspólnie z Eufemiuszem Hermanem). Szczególną satysfakcję sprawił Profesorowi podręcznik *Pod-*

stawy *neurologii klinicznej*, który miał aż 5 wydań i z którego uczyli się swego czasu studenci na wszystkich wydziałach lekarskich w całej Polsce. Cenioną przez klinicystów książką był także późniejszy podręcznik *Neurologia praktyczna*.

Bardzo pożyteczną dla polskich neurologów działalnością Profesora była redakcja naukowa tłumaczeń na język polski znanych międzynarodowych publikacji, jak np. podręcznik *Neurologia w praktyce klinicznej* Waltera G. Bradleya i wsp. czy *Podstawy neurologii* Harrisona.

Już od lat 70. głównym tematem zainteresowań naukowych Profesora Prusińskiego były bóle głowy, zwłaszcza migrena. W 1974 r. założył pierwszy w Europie Środkowo-Wschodniej Ośrodek Leczenia Migreny, który był ośrodkiem referencyjnym w kraju, działał wiele lat i udzielano w nim konsultacji tysiącom pacjentów z całej Polski. W tym samym roku Profesor powołał w strukturach Polskiego Towarzystwa Neurologicznego Sekcję Badań nad Migreną, zaś w 1997 r. był inicjatorem, współtwórcą i pierwszym Prezesem Polskiego Towarzystwa Bólów Głowy.

We wspomnianej dziedzinie bólów głowy wraz ze swoim zespołem lekarskim prowadził wielokierunkowe badania, których efektem były liczne publikacje oryginalne, doniesienia zjazdowe, prace doktorskie i habilitacyjne. Właśnie na temat migreny i innych bólów głowy Profesor opublikował najwięcej artykułów i wydał kilkanaście książek. Ostatnie z nich to *Bóle głowy – krótkie kompendium* oraz *Leczenie migreny i innych bólów głowy*.

W ostatnich kilkunastu latach aktywności zawodowej Profesor Prusiński zajął się problematyką zawrotów głowy. W 2009 r. uczestniczył w powołaniu grupy Vertigoforum, która łączyła specjalistów różnych dyscyplin zajmujących się tą tematyką, w głównej mierze neurologów i otolaryngologów. W dziedzinie zawrotów głowy wydał 8 książek, m.in.: *Zawroty głowy* (z Bożydarem Latkowskim), *Farmakoterapia zawrotów głowy i zaburzeń równowagi* (z Waldemarem Narożnym) i *Leczenie zawrotów głowy i zaburzeń równowagi* (także z Waldemarem Narożnym).

Przez całe życie zawodowe Profesor Prusiński brał intensywny udział w działalności Polskiego Towarzystwa Neurologicznego – w latach 1992–1997 był jego prezesem, potem członkiem honorowym, a następnie prezesem honorowym. Angażował się w działalność redakcyjną wielu czasopism naukowych, m.in. był redaktorem naczelnym „*Neurologii Praktycznej*”, „*Migreny*”, „*Vertigoprofilu*”, „*Vertigoforum*”, a także członkiem zespołów redakcyjnych licznych polskich czasopism, takich jak:

„*Neurologia i Neurochirurgia Polska*”, „*Polski Przegląd Neurologiczny*”, „*Nowa Klinika*”, „*Udar Mózgu*”, „*Ból*”, „*Sen*”, „*Balneologia Polska*”, „*Terapia i Leki*”.

Profesor był aktywny nie tylko w polskich, ale i w międzynarodowych gremiach neurologicznych – jako delegat Polskiego Towarzystwa Neurologicznego do Światowej Federacji Neurologii, założyciel i członek zarządu *International Headache Society* i *European Headache Federation* oraz członek zespołów redakcyjnych czasopism międzynarodowych, takich jak: „*Functional Neurology*”, „*News in Headache*”, „*Headache Quarterly*”, „*Cephalalgia*”, „*Journal of Neurological Sciences*”. Był też członkiem międzynarodowego komitetu, który w 1988 r. opracował pierwszą, nowoczesną klasyfikację bólów głowy – *International Classification of Headache Disorders*.

Profesor Prusiński był wielokrotnie nagradzany i odznaczany, m.in. Krzyżem Oficerskim, Krzyżem Kawalerskim Orderu Odrodzenia Polski, a także Medalem im. Mikołaja Kopernika PAN. Czterokrotnie otrzymał nagrodę I stopnia Ministra Zdrowia, Nagrodę Miasta Łodzi, a wielokrotnie – nagrody rektorskie.

W życiu prywatnym Profesor był miłośnikiem literatury i muzyki. Najbardziej cenił sobie muzykę klasyczną, a jego ulubionym gatunkiem literackim, w którym się rozczytywał, był kryminał. Szczególny sentyment miał do poezji, a zwłaszcza do żartobliwych limeryków i refleksyjnych haiku, które także sam pisywał. Zamiłowanie do miniaturek dotyczyło nie tylko wierszy, ale też maleńkich figurek Buddy i równie małych, czasem centymetrowych książeczek, które to przedmioty przez niemal całe życie kolekcjonował, przywożąc je z najdalszych zakątków świata.

Zarówno przez lekarzy, jak i przez pacjentów był postrzegany nie tylko jako wielki autorytet naukowy i medyczny, ale także jako człowiek bardzo życzliwy i przyjacielski. W życiu prywatnym nigdy nie przestawał być lekarzem, a w życiu zawodowym zawsze pozostawał człowiekiem pełnym empatii, zrozumienia, opiekuńczym mentorem i mistrzem. Był prawdziwym *opiekunem spolegliwym* w pełnym znaczeniu tego terminu, stworzonego przez Profesora Kotarbińskiego. W tekście z 2003 r. *Lekarze w walce o zdrowie* napisał:

*O powodzeniu lekarskim decyduje nie tylko wiedza, ale i osobowość lekarza. Jeśli chcemy leczyć skutecznie, musimy oddać pacjentowi jakąś część własnej „siły życia”, którą kreujemy, wykonując nasz fach. To jest ten tajemny pierwiastek lekarskich sukcesów.*

Jacek Roźniecki – uczeń



# Zaburzenia procesów poznawczych w migrenie. Przegląd badań

Cognitive decline in migraine. Review of studies

**Anna Kocwa-Karnaś, Izabela Domitrz**

Klinika Neurologii, II Wydział Lekarski, Warszawski Uniwersytet Medyczny

## STRESZCZENIE

Pacjenci z migreną często skarżą się na pogorszenie funkcji poznawczych, głównie w zakresie uwagi i pamięci, języka oraz funkcji wykonawczych. Wyniki badań neuropsychologicznych chorych z migreną są nieraz sprzeczne, jednakże badania te różnią się pod względem doboru testów, badanej domeny poznawczej czy grupy pacjentów. Istotna jest również dokładniejsza charakterystyka samej migreny. Największy wpływ na funkcje poznawcze wydaje się mieć czas trwania migreny oraz częstość napadów. Badania sugerują ponadto większą podatność pacjentów z migreną na depresję i apatię. Zmiany strukturalne w istocie białej oraz szarej mózgu podczas napadu migreny mogą mieć związek z deterioracją poznawczą w poszczególnych domenach. Różnice w badaniach sugerują jednak potrzebę ich lepszego zaplanowania pod względem metodologicznym z uwzględnieniem różnorodności grup wśród samych migreników. Ważne jest także rozpoznawanie migreny według Międzynarodowej Klasyfikacji Bólów Głowy (ICHD-3), odrębne badanie migreników z aurą oraz bez aury, jak również uwzględnienie charakterystyki klinicznej napadów.

**Słowa kluczowe:** migrena, funkcje poznawcze, funkcje wykonawcze

## ABSTRACT

Migraine patients often complain about cognitive dysfunction, chiefly in the areas of attention and memory, language, and executive functions. Results of neuropsychological tests in migraine patients are frequently contradictory, as the assessment differs in terms of the selection of tests, the cognitive domain under investigation, and the tested population of patients. What is also important is a detailed description of migraine itself. What appears to affect cognitive functions most is the duration and frequency of migraine headaches. Additionally, studies suggest that migraine patients are more susceptible to depression and apathy. Structural changes within the white and grey matter during a migraine attack may be associated with cognitive decline in individual domains. The different findings are indicative of the need to improve the methodology behind migraine research, taking into consideration the diverse groups amongst migraine patients. It is also important to diagnose migraine based on the International Classification of Headache Disorders (ICHD-3), separate migraine patients with aura from those without, and to consider the clinical pattern of migraine attacks.

**Key words:** migraine, cognitive functions, executive functioning

*Adres do korespondencji:*

Anna Kocwa-Karnaś, Klinika Neurologii, II Wydział Lekarski, Warszawski Uniwersytet Medyczny  
01-809 Warszawa, ul. Ceglowska 80, tel./faks: (22) 569-02-39, e-mail: kocwa.karnas@gmail.com

Izabela Domitrz, Klinika Neurologii, II Wydział Lekarski, Warszawski Uniwersytet Medyczny  
01-809 Warszawa, ul. Ceglowska 80, tel./faks: (22) 569-02-39, e-mail: izabela.domitrz@wum.edu.pl

## WPROWADZENIE

Migrena jest zaburzeniem neurologicznym i drugim co do częstości występowania pierwotnym bólem głowy, który dotyka blisko 15% populacji kobiet i mężczyzn [1]. Najczęściej charakteryzuje się ją jako intensywny, pulsujący ból głowy, któremu towarzyszą zmniejszona tolerancja na światło i dźwięki, a także nudności i wymioty. Blisko 30% pacjentów doświadcza również aury pod postacią zaburzeń wzrokowych, ruchowych bądź somatosensorycznych [2]. Migrena wiąże się z podwyższonym ryzykiem epizodów naczyniowych, szczególnie chorób układu sercowo-naczyniowego [3], zaś patologia naczyniowa stanowi istotny czynnik ryzyka powstawania zaburzeń poznawczych [4, 5].

Wyniki badań z ostatnich lat sugerują, iż migrena może wpływać na zaburzenia poznawcze zarówno podczas trwania napadu, jak i w okresie międzynaпадowym, jakkolwiek

nieznana jest bezpośrednia przyczyna tych zależności [6–11]. Spośród wielu funkcji poznawczych jako szczególnie wrażliwe w migrenie i najczęściej ulegające osłabieniu wymieniane są głównie: pamięć, funkcje wykonawcze, język, uwaga czy funkcje wzrokowo-przestrzenne (tab. 1).

Z drugiej jednak strony część badań nie potwierdza zależności między migreną a procesami poznawczymi [12–14] (tab. 2).

Migrena, szczególnie przewlekła, wydaje się również modular zachowanie i emocje. Zaburzenia zachowania w migrenie traktowane są jako wtórne do przewlekłej choroby, która obniża jakość życia i ogranicza normalne funkcjonowanie, w tym również relacje społeczne [15]. Najczęściej wymienia się: obniżenie nastroju, niepokój, a nawet depresję – i są to czynniki, które mogą znacząco osłabiać funkcjono-

**TABELA 1.**

Badania osób dorosłych z migreną prowadzone w warunkach szpitalnych.

Badanie	Liczba badanych/ grupa kontrolna	Badanie neuropsychologiczne	Wyniki
Le Pira i wsp., 2000 [34]	30/14	Bostoński test ekspozycji wzrokowej; Matryce Ravena; FAS test fluencji słownej; Test figury złożonej Reya (RCFT, <i>Rey-Osterrieth Complex Figure Test</i> ); Symbole cyfr (WAIS-R); Klocki Corsiego; Kalifornijski test uczenia się werbalnego (CVLT, <i>California Verbal Learning Test</i> )	Zmiany w zakresie pamięci werbalnej i wzrokowej (odpamiętywanie); deficyty w zakresie podtrzymywania uwagi oraz zaburzenia wzrokowo-przestrzenne
Meyer i wsp., 2000 [35]	172/0	Krótką skalę oceny poznawczej (MMSE, <i>Mini-Mental State Examination</i> ); <i>Cognitive Capacity Screening Examination</i> (CCSE)	Zmiany w domenach: uwaga, koncentracja, pamięć, kalkulia, rozwiązywanie problemów oraz rozumowanie ( <i>judgement</i> )
Calandre i wsp., 2002 [36]	60/30	Skala inteligencji Wechslera; Test Stroopa; <i>Black Letters List</i> (Strub); Test łączenia punktów A i B; Test 15 słów Reya (RAVLT); Test figury złożonej Reya; Test pamięci wzrokowej Bentona (BVRT); <i>Visual Reaction Time</i> (VRT); Test uczenia się sekwencyjnego Łurii; Test rytmów; Test Poppelreutera; Rozpoznawanie figur Bentona; Test rozpoznawania twarzy	Procesy wzrokowo-motoryczne, obniżony czas reakcji, zmiany w domenach: pamięć i uwaga
Le Pira i wsp., 2004 [7]	45/0	Bostoński test ekspozycji wzrokowej; Matryce Ravena; FAS test fluencji słownej; Test figury złożonej Reya; Symbole cyfr (WAIS-R); Klocki Corsiego; Kalifornijski test uczenia się werbalnego	Zaburzenia w zakresie pamięci wzrokowej (odpamiętywanie i rozpoznawanie); uczenie się; uwaga oraz deficyty wzrokowo-przestrzenne
Mongini i wsp., 2005 [37]	23/23	<i>Gambling Test</i> ; Wieża Hanoi-3; <i>Object Alternating Test</i> (OAT)	Zmiany w zakresie planowania, zdolności sekwencjonowania oraz pamięci operacyjnej
Pearson i wsp., 2005 [14]	74/74	AH4 test; Test słów Mill Hill; <i>Digit Symbol Substitution Test</i>	Bez wyraźnych deficytów poznawczych
Schmitz i wsp., 2008 [38]	24/24	Bateria testów MARS ( <i>Maudsley Attention and Response Suppression</i> )	Obniżony czas reakcji
Santangelo i wsp., 2016 [6]	72/ 72	Montreal test funkcji poznawczych (MoCA); Skala depresji Becka-II (BDI-II); Inwentarz stanu lęku i Cechy lęku (STAI-Y-1; STAI-Y-2); Skala niesprawności w migrenie (MIDAS); Skala intensywności bólu głowy (HIT 6); Skala oceny apatii (AES-S)	Zmiany w domenach: uwaga, pamięć, funkcje wzrokowo-przestrzenne i funkcje wykonawcze. Bez wyraźnych zmian w profilu behawioralnym
Huang i wsp., 2017 [39]	34/24	Montreal test funkcji poznawczych; Test figury złożonej Reya; Symbole cyfr (WAIS-R); Skala lęku ( <i>Anxiety Scale</i> ); Skala depresji ( <i>Depression Scale</i> )	Zmiany w domenach: język, pamięć, funkcje wykonawcze i kalkulia. Wyższy poziom lęku

TABELA 2.

Badania osób dorosłych z migreną w warunkach pozaszpitalnych.

Badanie	Liczba badanych/ grupa kontrolna	Badanie neuropsychologiczne	Wyniki
Jelicic i wsp., 2000 [12]	99/1753	Test symboli i liter ( <i>Letter Digit Substitution Test</i> ); Test uczenia się werbalnego ( <i>Verbal Learning Test</i> )	Bez zmian w zakresie funkcji poznawczych
Gaist i wsp., 2005 [13]	504/857	FAS test fluencji słownej; Symbole cyfr (WAIS-R); Test pamięci odroczonego przypominania (DMR, <i>Delayed Memory Test</i> )	Bez zmian w zakresie funkcji poznawczych
McKendrick i wsp., 2006 [40]	29/27	Autoryzowany test do badania stanu neuropsychologicznego	Bez zmian w zakresie funkcji poznawczych
Rist i wsp., 2012 [41]	2296/4053	Telefoniczny test funkcji poznawczych: telefoniczna adaptacja MMSE; Bostoński test pamięci; Test uczenia się 10 słów; Test pamięci odroczonego przypominania; FAS test fluencji słownej	Bez zmian w zakresie funkcji poznawczych

wanie domen poznawczych, takich jak: uwaga, pamięć czy tempo procesowania informacji. Opisywane są również inne zaburzenia zachowania, takie jak apatia czy nawet zachowania samobójcze [16–18]. Apatia w migrenie wydaje się szczególnie interesującym zjawiskiem, traktowana jest bowiem w wielu pracach nie tyle jako jeden z elementów depresji, ile jako osobne, specyficzne zaburzenie zachowania związane z dysfunkcją neuronalną kory przedczołowej i korelujące z obecnością dysfunkcji wykonawczych, zaburzeniami uwagi oraz dysfunkcjami wzrokowo-przestrzennymi [19, 20]. Niemniej jednak dotychczas nie poświęcono wielu badań *stricto* apatii w celu wyjaśnienia jej roli i mechanizmu działania w migrenie.

W kilku ostatnich dekadach przeprowadzono kilkanaście badań, w których podkreśla się związek migreny ze zwiększonym ryzykiem udaru mózgu [21–23]. W migrenie występują także klinicznie nieme ogniska w istocie białej mózgu (*clinically silent brain lesions*) [24, 25], ponadto częściej obserwuje się inne anomalie (*abnormalities*) w istocie białej mózgu [26] oraz łagodne uszkodzenia istoty szarej mózgu, których związek z procesami poznawczymi jest bardziej oczywisty [27, 28]. Niektóre badania w grupie chorych na migrenę sugerują gorsze funkcjonowanie poznawcze, będące bezpośrednim skutkiem zmian strukturalnych mózgu [27], podczas gdy inne temu zaprzeczają, sugerując nawet lepszą pracę funkcji poznawczych u starszych pacjentów z migreną [29]. Nieścisłości związane z wynikami badań nad procesami poznawczymi w migrenie wydają się skutkiem różnic metodologicznych, czynników i specyfiki samej choroby czy też doboru testów neuropsychologicznych, jak i wyboru samej funkcji poznawczej.

Badania fMRI w migrenie wskazują na większe pobudzenie w takich obszarach mózgu, jak: kora przedniej części zakrętu obręczy (ACC, *right rostral anterior cingulate cortex*), kora

przedczołowa (PFC, *prefrontal cortex*), kora oczodołowo-czołowa (OFC, *orbitofrontal cortex*) oraz dodatkowe pole ruchowe (SMA, *supplementary motor area*) [30]. Wyjaśniałoby to związek z funkcjami wykonawczymi, pamięcią operacyjną i zachowaniem, które przy uszkodzeniach w tych obszarach często ulegają wyraźnym zmianom. Ostatnie badania z fMRI w migrenie zaprojektowano, aby wyjaśnić związek między funkcjami poznawczymi a pobudzeniem korowym (FC, *cerebral functional connectivity*) w przebiegu tej choroby, z podziałem badanych na grupę z migreną z aurą (MA) oraz migreną bez aury (MbA). W badaniu oprócz istotnie słabszego funkcjonowania chorych z migreną z aurą w zakresie funkcji wykonawczych w porównaniu z chorymi na migrenę bez aury nie stwierdzono istotnych różnic między grupami w obrębie innych niż powyższe domeny poznawcze. MA wywołuje przy tym większą korową nadwrażliwość (*hyperexcitability*) niż MbA, choć nieznana jest patogeneza tego zjawiska [31].

Temat zaburzeń poznawczych w migrenie wydaje się więc kontrowersyjny i wymaga głębszej refleksji oraz dobrze zaplanowanych badań, głównie pod względem metodologicznym. Różnice pomiędzy wynikami badań nad migreną wyjaśniać może dobór pacjentów, brak podziału na grupy chorych z MA oraz MbA, charakterystyka samego pacjenta (wiek, płeć, wykształcenie, liczba pacjentów) czy choćby dobór testów neuropsychologicznych (różne narzędzia badające poszczególne domeny poznawcze). Wiele badań nie uwzględnia też zmiennych dotyczących samej migreny, m.in. częstotliwości ataków, długości trwania napadu, jak również wpływu leczenia farmakologicznego, pomimo iż przyjmowanie niektórych leków, takich jak topiramata czy amitriptylina, negatywnie wpływa na funkcjonowanie poznawcze [32, 33]. Rozpoznanie migreny również powinno być ustalone w oparciu o Międzynarodową Klasyfikację Bólów Głowy (ICHD-3, *International Classification of Headache Disorders-3*).

Niniejsza praca podsumowuje dotychczasowe badania nad związkiem migreny z funkcjonowaniem poznawczo-behawioralnym. Omówione zostaną również kwestie metodologiczne w migrenie oraz wykorzystywanych badaniach neuropsychologicznych.

## METODA

W pracy dokonano przeglądu badań opublikowanych w literaturze polskojęzycznej oraz anglojęzycznej w latach 2000–2017, dotyczących zaburzeń poznawczych oraz zaburzeń zachowania w migrenie u osób dorosłych.

Pod uwagę wzięto badania oparte na kryteriach włączenia takich jak:

1. wiek pacjentów (> 18 lat)
2. liczba badanych (> 20 osób)
3. miejsce badania (oddział neurologii vs przychodnia)
4. rozpoznanie: migrena z aurą (MA) lub migrena bez aury (MbA)
5. włączenie grupy kontrolnej.

Nie uwzględniano badań, w których pacjenci mieli schorzenia neurologiczne inne niż migrena.

## WYNIKI

Na podstawie powyższych kryteriów ostatecznie włączono do opracowania 13 badań. Dziewięć badań zostało przeprowadzonych w warunkach oddziału neurologicznego, wśród których w 8 badaniach wykazano odchylenia poznawcze w migrenie. W badaniach osób z migreną wykonanych ambulatoryjnie w latach 2000–2012 nie uzyskano wyników wskazujących na istotne odchylenia od normy, które miałyby sugerować zmiany w domenach poznawczych u migreników. Zestawienie powyższych badań przedstawiono w tabelach 1 i 2.

Najczęściej wymieniane zaburzenia poznawcze pojawiają się w domenach takich jak: pamięć, uwaga, zdolność przetwarzania informacji oraz funkcje wykonawcze [6, 7, 34–39]. Badania oparte są na standaryzowanych testach neuropsychologicznych i w większości przypadków dotyczą wielu różnych funkcji poznawczych, nie zaś tylko wybranych obszarów.

Badania ostatnich lat uwzględniają również czynnik emocjonalny w migrenie, choć w rezultacie ich wyniki są sprzeczne, jedne bowiem sugerują, iż poziom lęku u migreników jest wyższy niż u osób zdrowych [39], inne zaś nie potwierdzają takiej zależności [6].

W badaniach przeprowadzonych u pacjentów poza oddziałami szpitalnymi, w ambulatorium, zasadniczo nie stwierdzano istotnych statystycznie zmian w zakresie funkcji poznawczych [12, 13, 40]. W badaniach tych uwzględniano jednak pojedyncze funkcje poznawcze, używając wybranych testów, takich jak: Symbole cyfr (WAIS-R), Test uczenia się werbalnego [12], Test fluencji słownej, Test pamięci odroczonego przypomnienia [13] czy też Autoryzowany test do oceny stanu neuropsychologicznego [40]. Takie wyniki mogą świadczyć nie tylko o doborze testów neuropsychologicznych i domen poznawczych, lecz także o lepszym ogólnym stanie pacjentów ambulatoryjnych. Wpływ może mieć również rodzaj samego badania (badania przekrojowe vs longitudinalne). Badanie Rist i wsp. [41], zaprzeczające deterioracji funkcji poznawczych w migrenie, odnosi się do specyficznej grupy badanej, na podstawie której dokonano uogólnienia – stanowiły ją kobiety po 65. r.ż. rasy białej, które same raportowały obecność i rodzaj migreny – jej cechy, obecność aury, bez rozpoznania według ICHD-3. Ponadto metodologia przeprowadzania badań znacząco odbiegała od innych – testy neuropsychologiczne były przeprowadzane telefonicznie, co może stanowić pewien kłopot diagnostyczny.

Badania o charakterze longitudinalnym mogą wnieść istotną wiedzę na temat migreny. Mogą bowiem nie tyle odpowiedzieć na pytanie, czy istnieje różnica między migrenikami a osobami zdrowymi w zakresie domen poznawczych i funkcji wykonawczych, ile zwrócić uwagę, czy migrena sama w sobie powoduje stopniowe pogarszanie się sprawności poznawczej w czasie trwania choroby. A zatem czy stanowi ona czynnik ryzyka dla domen poznawczych i funkcji wykonawczych, a jeśli tak, to jaki jest mechanizm tej zależności.

Wyniki badań Huang i wsp. [39] wskazują na długość trwania oraz częstość napadów migreny jako czynniki wpływające na funkcjonowanie poznawcze i wykonawcze. Osoby chorujące na migrenę odznaczają się również wyższym poziomem lęku niż osoby zdrowe, a lęk nie jest zależny od wieku, płci czy stopnia wykształcenia. Autorzy badania podkreślają słabsze funkcje wykonawcze, kalkulię, język i pamięć u osób, u których migrena została rozpoznana w oparciu o kryteria ICHD-3, uwzględniające częstość napadów i czas ich trwania, przy czym badani nie przyjmowali leków 24 h przed badaniami neuropsychologicznymi i nie byli w trakcie ataku migreny. Wszystkie badania, w których kryterium włączenia była klasyfikacja ICHD, wykazały słabsze funkcjonowanie poznawcze u migreników w porównaniu z badaniami, w których pacjenci sami raportowali obecność migreny.

## DYSKUSJA

Międzynarodowa Klasyfikacja Bólów Głowy ICHD-3 podaje jasne kryteria diagnostyczne migreny, a jednak istnieją pewne różnice w sposobie jej rozpoznawania w różnych populacjach, a tym samym w badaniach prowadzonych u pacjentów z migreną. Migrena może być bowiem zgłoszona jako choroba przez samego pacjenta lub zdiagnozowana przez lekarza w drodze wielu badań różnicujących i prowadzących do obiektywnego rozpoznania.

Badania opierają się głównie na dwóch źródłach doboru pacjentów: z oddziałów szpitalnych oraz leczonych ambulatoryjnie. Pierwsza grupa pacjentów jest łatwiej pozyskiwana do badań naukowych, a jednocześnie klinicznie dokładniej i obiektywnie przebadana. W porównaniu jednak z chorymi leczonymi ambulatoryjnie pacjentów hospitalizowanych mogą też cechować bardziej zaawansowany stan medyczny lub inne dolegliwości, które skłoniły ich do leczenia szpitalnego. Minusem w przypadku grup tworzonych z pacjentów leczonych ambulatoryjnie jest fakt, iż badacze opierają się na wywiadzie zebrany jedynie od samych pacjentów i często brakuje tak dokładnych danych medycznych dotyczących migreny jak w grupie pacjentów hospitalizowanych. Dlatego też specyfika samej migreny w tych dwóch grupach może implikować różnice w otrzymywanych danych. Na przykład osoby hospitalizowane mogą mieć znacznie silniejsze lub częściej występujące ataki migreny. Ponadto przejawiają one wyższy poziom lęku niż osoby niehospitalizowane, a lęk wiąże się ze słabszym funkcjonowaniem poznawczym.

W badaniach kohortowych trudno jest poddać wszystkich pacjentów ponownej procedurze diagnozującej migrenę, dlatego też do badań włączani są pacjenci z rozpoznaniem migreny na podstawie różnych procedur. W przeciwieństwie do standaryzowanych kryteriów w diagnozie migreny, nie stosuje się niestety uniwersalnych metod do badania zaburzeń poznawczych, istnieje bowiem ogromna pula testów i prób neuropsychologicznych badających wiele różnych domen poznawczych. Ponadto warto podkreślić, że niektóre testy powszechnie używane do oceny poznawczej, np. Krótka skala oceny poznawczej (MMSE), są mało czułe dla większości domen poznawczych i stosowanie ich w innych zaburzeniach niż korowe zaburzenia poznawcze u osób starszych (np. cho-

roby neurodegeneracyjne) wydaje się chybione, a nawet bezzasadne. Jednocześnie z punktu widzenia badaczy w przypadku dużej grupy pacjentów wykonanie krótkiego testu przesiewowego jest znacznie łatwiejsze niż przeprowadzenie nawet kilkugodzinnego badania neuropsychologicznego analizującego dokładnie wszystkie domeny poznawcze oraz funkcje wykonawcze i stan emocjonalny.

Badania różnią się między sobą również ze względu na leki przyjmowane przez pacjentów. Jak wiadomo, tryptany i amitryptylina wpływają na stan poznawczy i mogą zakłócać naturalną pracę mózgu. Wiele badań nie uwzględniło tych zmiennych, podobnie jak stanu emocjonalnego pacjenta.

Kolejną kwestią sporną jest rodzaj badań. Badania kohortowe prezentują inne spojrzenie na badane zjawisko niż badania longitudinalne. Badania kohortowe pozwalają porównać różne grupy pacjentów i sprawdzić występowanie danego zjawiska w jednej z nich, podczas gdy badania longitudinalne umożliwiają zbadanie wpływu danego czynnika na inne w wybranej grupie badanych.

Planowanie badań nad migreną i jej wpływem na domeny poznawcze, funkcje wykonawcze i emocje powinno uwzględniać zarówno rodzaj migreny (rozpoznanie, aura, częstość ataków, długość trwania), jak i odpowiedni dobór metod badania funkcji poznawczo-behawioralnych oraz wykluczyć inne niż migrena czynniki regulujące procesy poznawcze.

## WNIOSKI

Wydaje się, że migrena wpływa destruktywnie na funkcje poznawcze, szczególnie w takich domenach jak: pamięć, język, funkcje wykonawcze i uwaga oraz tempo przetwarzania informacji, i zależność ta zdaje się być wyraźna przy uwzględnieniu czasu trwania migreny oraz jej częstotliwości. Wyniki badań w ostatnim czasie sugerują także zaburzenia mózgowo podczas napadu migreny, które nie są obojętne dla procesów poznawczych i wykonawczych.

Istotne są więc działania ukierunkowane na skracanie czasu trwania napadu oraz zmniejszanie częstotliwości napadów. Jednocześnie zasadne wydaje się wczesne wykrywanie dysfunkcji poznawczych w migrenie.

## Piśmiennictwo

1. Burch R.C., Loder S., Loder E., Smitherman T.A.: The prevalence and burden of migraine and severe headache in the United States: updated statistics from government health surveillance studies. *Headache* 2015; 55(1): 21-34.
2. Schwedt T.J.: Multisensory integration in migraine. *Curr. Opin. Neurol.* 2013; 26(3): 248-253.
3. Veltvik K.G., MacGregor E.A.: Sex differences in the epidemiology, clinical features, and pathophysiology of migraine. *Lancet Neurol.* 2017; 16: 76-87.



4. Vermeer S.E., Prins N.D., den Heijer T. et al.: Silent brain infarcts and the risk of dementia and cognitive decline. *N. Engl. J. Med.* 2003; 348: 1215-1222.
5. Leys D., Henon H., Mackowiak-Cordoliani M.A., Pasquier F.: Poststroke dementia. *Lancet Neurol.* 2005; 4(11): 752-759.
6. Santangelo G., Russo A., Trojano L. et al.: Cognitive dysfunctions and psychological symptoms in migraine without aura: a cross-sectional study. *J. Headache Pain* 2016; 17: 76.
7. Le Pira F., Lanaia F., Zappala G. et al.: Relationship between clinical variables and cognitive performances in migraineurs with and without aura. *Funct. Neurol.* 2004; 19(2): 101-105.
8. Mulder E.J., Linssen W.H., Passchier J. et al.: Interictal and postictal cognitive changes in migraine. *Cephalalgia* 1999; 19(6): 557-565.
9. Camarda C., Monastero R., Pipia C. et al.: Interictal executive dysfunction in migraineurs without aura: relationship with duration and intensity of attacks. *Cephalalgia* 2007; 27: 1094-1100.
10. Gil-Gouveia R., Oliveira A.G., Martins I.P.: The impact of cognitive symptoms on migraine attack-related disability. *Cephalalgia* 2016; 36(5): 422-430.
11. Gil-Gouveia R., Oliveira A.G., Martins I.P.: Cognitive dysfunction during migraine attacks: a study on migraine without aura. *Cephalalgia* 2015; 35(8): 662-674.
12. Jelicic M., van Boxtel M.P., Houx P.J., Jolles J.: Does migraine headache affect cognitive functions in the elderly? Report from the Maastricht Aging Study. *Headache* 2000; 40: 715-719.
13. Gaist D., Pedersen L., Madsen C. et al.: Long-term effects of migraine on cognitive function: a population based study of Danish twins. *Neurology* 2005; 64: 600-607.
14. Pearson A.J., Chronicle E.P., Maylor E.A., Bruce L.A.: Cognitive function is not impaired in people with a long history of migraine: A blinded study. *Cephalalgia* 2006; 26: 74-80.
15. Corallio F., De Cola M.C., Lo Buono V. et al.: Assessment of anxiety, depressive disorders and pain intensity in migraine and tension headache patients. *Acta Med. Austriaca* 2015; 31: 615-620.
16. Buse D.C., Silberstein S.D., Manack A.N. et al.: Psychiatric comorbidities of episodic and chronic migraine. *J. Neurol.* 2013; 260(8): 1960-1969.
17. Serafini G., Pompili M., Innamorti M. et al.: Gene variants with suicidal risk in a sample of subjects with chronic migraine and affective temperamental dysregulation. *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* 2012; 16(10): 1386-1398.
18. Pompili M., Cosimo D., Innamorti M. et al.: Psychiatric comorbidity in patients with chronic daily headache and migraine: a selective overview including personality traits and suicidal risk. *J. Headache Pain* 2009; 10: 283-290.
19. Marin R.S., Biedrzycki R.C., Firinciogullari S.: Reliability and validity of the apathy evaluation scale. *Psychiatry Res* 1991; 38(2): 143-162.
20. Santangelo G., Vitale C., Trojano L. et al.: Relationship between apathy and cognitive dysfunctions in de novo untreated Parkinson's disease: a prospective longitudinal study. *Eur. J. Neurol.* 2015; 22(2): 253-260.
21. Zhang Y., Parikh A., Qian S.: Migraine and stroke. *Stroke Vasc. Neurol.* 2017; 2(3): 160-167.
22. Kurth T., Kase C.S., Schurks M. et al.: Migraine and risk of haemorrhagic stroke in women: prospective cohort study. *BMJ* 2010; 341: c 3659.
23. Schurks M., Rist P.M., Bigal M.E. et al.: Migraine and cardiovascular disease: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2009; 339: b 3914.
24. Kruit M.C., Launer L.J., Ferrari M.D., van Buchem M.A.: Brain stem and cerebellar hyperintense lesions in migraine. *Stroke* 2006; 37: 1109-1112.
25. Kurth T., Mohamed S., Maillard P. et al.: Headache, migraine, and structural brain lesions and function: population based Epidemiology of Vascular Aging-MRI study. *BMJ* 2011; 342: c7357.
26. Swartz R.H., Kern R.Z.: Migraine is associated with magnetic resonance imaging white matter abnormalities: a meta-analysis. *Arch. Neurol.* 2004; 61: 1366-1368.
27. Schwedt T.J., Dodlock D.W.: Advanced neuroimaging of migraine. *Lancet Neurol.* 2009; 8: 560-568.
28. de Groot J.C., de Leeuw F.E., Oudkerk M. et al.: Cerebral white matter lesions and cognitive function: the Rotterdam scan study. *Ann. Neurol.* 2000; 47: 145-151.
29. Wen K., Nguyen N.T., Hofman A. et al.: Migraine is associated with better cognition in the middle aged and elderly: the Rotterdam study. *Eur. J. Neurol.* 2016; 23: 1510-1516.
30. Yu D., Yuan K., Zhao L. et al.: Regional homogeneity abnormalities in patients in patients with interictal migraine without aura : a resting state study. *NMR Biomed.* 2012; 25(5): 806-812.
31. Lo Buono V., Bonanno L., Corallio F. et al.: Functional connectivity and cognitive impairment in migraine with and without aura. *J. Headache Pain* 2017; 18(1): 72.
32. Sommer B.R., Mitchel E.L., Wrollie T.E.: Topiramate effects on cognition in patients with epilepsy, migraine headache and obesity. *Ther. Adv. Neurol. Disord.* 2013; 6(4): 211-227.
33. van Laar M.W., Volkerts E.R., Verbaten M.N. et al.: Differential effects of amitriptyline, nefazodone and paroxetine on performance and brain indices of visual selective attention and working memory. *Psychopharmacology* 2002; 162(4): 351-363.
34. Le Pira F., Zappala G., Giuffrida S. et al.: Memory disturbances in migraine with and without aura. A strategy problem? *Cephalalgia* 2000; 20: 475-478.
35. Meyer J.S., Thornby J., Crawford K., Rauch G.M.: Reversible cognitive decline accompanies migraine with cluster headaches. *Headache* 2000; 40(8): 638-646.
36. Calandre E.P., Bembibre J., Arnedo M.L., Becerra D.: Cognitive disturbances and regional cerebral blood flow abnormalities in migraine patients: their relationship with the clinical manifestation of illness. *Cephalalgia* 2002; 22: 291-302.
37. Mongini F., Keller R., Deregibus A. et al.: Frontal lobe dysfunction in patients with chronic migraine: a clinical-neurological study. *Psychiatry Res.* 2005; 133: 101-106.
38. Schmitz N., Arkink E.B., Mulder M. et al.: Frontal lobe structure and executive function in migraine patients. *Neurosci. Lett.* 2008; 440: 92-96.
39. Huang L., Dong H.J., Wang X. et al.: Duration and frequency of migraines affect cognition function: evidence from neuropsychological tests and event related potentials. *J. Headache Pain* 2017; 18: 54.
40. McKendrick A.M., Badcock D.R., Badcock J.C., Gurgone M.: Motion perception in migraineurs: abnormalities are not related to attention. *Cephalalgia* 2006; 26: 1131-1136.
41. Rist P.M., Kurth T.: Migraine and cognitive decline: a topical review. *Headache* 2013; 53(4): 589-598.



# Sumamigren

sumatriptanum

**Sumamigren (Sumatriptanum).** **Skład i postać:** Sumamigren, 50 mg: każda tabletkowa powlekana zawiera 50 mg sumatriptanu (*Sumatriptanum*) w postaci 70 mg bursztynianu sumatriptanu. Substancje pomocnicze o znanym działaniu: laktoza jednowodna (123,5 mg w każdej tabletkowej powlekanej), lak czerwieni koszenilowej (E 124). Sumamigren, 100 mg: każda tabletkowa powlekana zawiera 100 mg sumatriptanu (*Sumatriptanum*) w postaci 140 mg bursztynianu sumatriptanu. Substancja pomocnicza o znanym działaniu: laktoza jednowodna (247 mg w każdej tabletkowej powlekanej). Tabletkowa powlekana Sumamigren, 50 mg: tabletki powlekane, podłużne, obustronnie wypukłe, barwy jasnoróżowej, z linią. Linią na tabletkach nie jest przeznaczona do przełamywania tabletki. Sumamigren, 100 mg: Tabletki powlekane, podłużne, obustronnie wypukłe, barwy białej. **Wskazania:** Doraźne zwalczanie napadów migreny. **Dawkowanie i sposób podawania:** Sumamigren jest dostępny w postaci tabletek powlekanych 50 mg i 100 mg. Sumatriptanu nie należy stosować profilaktycznie. Sumatriptan jest wskazany do leczenia napadu migreny jako jedyny lek i nie należy go podawać jednocześnie z ergotaminą lub pochodnymi ergotaminy (włącznie z metyzergidem). Lek należy stosować jak najszybciej po wystąpieniu napadu migreny. Jest on również skuteczny po zastosowaniu w dowolnym stadium napadu bólu. Dorosli. Zalecaną doustną dawkę sumatriptanu jest 50 mg. U niektórych pacjentów wymagane jest podanie dawki 100 mg. W przypadku nie ustąpienia objawów po podaniu jednorazowej dawki leku, podczas trwania tego samego napadu migreny, nie należy przyjmować kolejnej dawki sumatriptanu, można zastosować paracetamol, kwas acetylosalicylowy lub niesteroidowe leki przeciwzapalne. Następną dawkę sumatriptanu można przyjąć podczas kolejnego napadu. Jeżeli zastosowanie jednorazowej dawki leku spowodowało ustąpienie objawów, jednak napad migreny powrócił, drugą dawkę sumatriptanu można przyjąć w ciągu kolejnych 24 godzin, pod warunkiem, co najmniej 2-godzinnego odstępu pomiędzy dwiema dawkami. Nie należy stosować dawki większej niż 300 mg w ciągu 24 godzin. Tabletki należy połykać w całości popijając wodą. Dzieci i młodzież. Skuteczności i bezpieczeństwa stosowania sumatriptanu w postaci tabletek powlekanych u dzieci w wieku poniżej 10 lat nie zostało ustalone. Brak jest danych klinicznych dla tej grupy wiekowej. W badaniach klinicznych nie wykazano skuteczności i bezpieczeństwa stosowania sumatriptanu w postaci tabletek powlekanych u dzieci w wieku od 10 do 17 lat. Dlatego nie zaleca się stosowania sumatriptanu w postaci tabletek powlekanych u dzieci w wieku od 10 do 17 lat. Pacjenci w podeszłym wieku (powyżej 65 lat). Dane na temat stosowania sumatriptanu w postaci tabletek u pacjentów w wieku powyżej 65 lat są ograniczone. Nie wykazano znaczących różnic w farmakokinetyce między tą grupą badanych, a osobami młodszymi. Do czasu zebrania szczegółowych danych klinicznych stosowanie sumatriptanu w tej grupie pacjentów nie jest zalecane. U pacjentów z łagodnymi umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby, maksymalna dawka dobową wynosi 50 mg. **Przeciwwskazania:** Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą. Nie stosować w zapobieganiu napadom migrenowym. Nie stosować u pacjentów w wieku poniżej 18 lub powyżej 65 lat. Sumatriptanu nie należy stosować u pacjentów po przebytych zawałach mięśnia sercowego lub z chorobą niedokrwienią serca, dusznicą Prinzmetalą, chorobą naczyń obwodowych lub objawami przedmiotowymi i podmiotowymi wskazującymi na chorobę niedokrwienią serca. Sumatriptanu nie należy stosować u pacjentów z udarem mózgu lub przemijającym mózgowym napadem niedokrwinnym w wywiadzie. Nie stosować u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby. Stosowanie sumatriptanu u pacjentów umiarkowanym i ciężkim nadciśnieniem tętniczym oraz z łagodnym niekontrolowanym nadciśnieniem tętniczym jest przeciwwskazane. Jednoczesne stosowanie sumatriptanu i ergotaminy lub jej pochodnych (w tym metyzergidu) lub jakiegokolwiek leku z grupy tryptanów lub innych agonistów receptora 5-HT<sub>1</sub> jest przeciwwskazane. Stosowanie sumatriptanu jednocześnie z inhibitorami monoaminooksydazy (MAO) jest przeciwwskazane. Sumatriptanu nie wolno stosować przez dwa tygodnie od zaprzestania stosowania inhibitorów monoaminooksydazy. **Ostrzeżenia i zalecane środki ostrożności:** Sumatriptan należy stosować tylko u pacjentów po dokładnym rozpoznaniu migreny. Sumatriptan nie jest wskazany u pacjentów z migreną hemiplegiczną, podstawną lub okoporażną. U pacjentów z bólem głowy typu migrenowego, u których wcześniej nie rozpoznano migreny oraz u pacjentów z uprzednio rozpoznaną migreną, ale z nietypowym obrazem danego napadu bólu głowy, należy brać pod uwagę inną przyczynę dolegliwości - pochodzenia neurologicznego. Należy pamiętać, że pacjenci, u których występuje migrena, mogą należeć do osób z grupy ryzyka wystąpienia naczyńopochodnego uszkodzenia mózgu, jak np. przemijający mózgowy napad niedokrwienny czy udar mózgu. Po podaniu sumatriptanu może wystąpić przemijający ból oraz uczucie ucisku w klatce piersiowej i gardle, czasami o znacznym nasileniu. Objawy te mogą wskazywać na chorobę niedokrwienią serca. W razie ich wystąpienia, zaleca się odstawienie leku i wykonanie odpowiednich badań. Sumatriptanu nie należy stosować u pacjentów z grupy ryzyka wystąpienia choroby niedokrwiennej serca, w tym pacjentów palących tytoń lub stosujących substytuty nikotyny bez uprzedniej oceny stanu układu krążenia. Szczególną ostrożność należy zachować u kobiet po menopauzie oraz u mężczyzn w wieku powyżej 40 lat, których także zalicza się do grupy ryzyka. Należy jednak wziąć pod uwagę, że nie w każdym przypadku przeprowadzone badania pozwalają prawidłowo zdiagnozować istniejącą chorobę serca, oraz to, że w bardzo rzadkich przypadkach ciężkie objawy sercowe mogą wystąpić bez współistniejącego schorzenia układu sercowo-naczyniowego. Sumatriptan należy stosować ostrożnie u pacjentów z łagodnym kontrolowanym nadciśnieniem, gdyż u niewielkiego odsetka pacjentów obserwowano przejściowe zwiększenie ciśnienia krwi i zwiększenie obwodowego oporu naczyniowego. Podczas jednoczesnego stosowania sumatriptanu i selektywnych inhibitorów wychwyty zwrotnego serotoniny (SSRI) odnotowano wystąpienie zespołu serotoninowego [w tym zmiany stanu psychicznego, niestabilność układu autonomicznego (np. niemiarowe tętno lub wahania ciśnienia tętniczego krwi, tachykardia, obfite pocenie się i zaburzenia rytmu serca) oraz zaburzenia nerwowo-mięśniowe]. Wystąpienie zespołu serotoninowego odnotowano także po jednoczesnym stosowaniu tryptanów z inhibitorami wychwyty zwrotnego serotoniny i noradrenaliny (SNRI). Jeżeli równoczesne leczenie sumatriptanem i lekami z grupy SSRI lub SNRI jest klinicznie uzasadnione zaleca się odpowiednią obserwację pacjenta. Sumatriptan należy podawać ostrożnie pacjentom, u których można spodziewać się zmian we wchłanianiu, metabolizmie lub wydalaniu leku np. z łagodnymi czy umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby lub zaburzeniami nerek. Sumatriptan należy stosować z dużą ostrożnością u pacjentów, u których stwierdzano napady drgawek lub czynniki ryzyka obniżające próg drgawkowy. U pacjentów z nadwrażliwością na sulfonamidy po podaniu sumatriptanu mogą wystąpić objawy alergii o różnym nasileniu, od zmian skórnych do wstrząsu anafilaktycznego. Informacje na ten temat są ograniczone, niemniej jednak należy zachować ostrożność u tych pacjentów. Podczas jednoczesnego stosowania sumatriptanu i preparatów zawierających ziele dziurawca (*Hypericum perforatum*) działania niepożądane mogą występować częściej. Długotrwałe stosowanie jakichkolwiek leków przeciwbólowych może spowodować nasilenie bólu głowy. Jeśli u pacjenta występuje lub jest podejrzewana taka przyczyna bólu głowy, powinien on odstawić leki zasięgnąć porady lekarza. U pacjentów, u których występują częste lub codzienne bóle głowy pomimo (lub z powodu) regularnego stosowania leków przeciw tym bólom, należy rozważyć rozpoznanie bólu głowy zależnego od ciągłego stosowania leków. Nie należy stosować dawki większej niż zalecana. Ze względu na zawartość laktozy produktu nie należy stosować u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy typu „Lapp” lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy. Tabletki powlekane Sumamigren o mocy 50 mg zawierają lak czerwieni koszenilowej, który może wywołać reakcje alergiczne. **Działania niepożądane:** Działania niepożądane zostały pogrupowane według częstości występowania, określonej w następujący sposób: bardzo często ( $\geq 1/10$ ); często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ); niezbyt często ( $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ ); rzadko ( $\geq 1/10000$  do  $< 1/1000$ ); bardzo rzadko ( $< 1/10000$ ); nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych). Niektóre z wymienionych działań niepożądanych mogą być objawem migreny. Zaburzenia układu immunologicznego: nieznana – objawy nadwrażliwości od zmian skórnych (jak pokrzywka) do rzadkich przypadków wstrząsu anafilaktycznego. Zaburzenia układu nerwowego: często – zawroty głowy, senność, zaburzenia czucia, w tym parestezje i niedoczułcia; nieznana - napady drgawek, które wystąpiły u osób z napadami drgawek stwierdzanymi w przeszłości lub współistniejącymi czynnikami predysponującymi do ich wystąpienia, jak i u osób bez czynników ryzyka. Drżenie, dystonia, oczopląs, mroczek. Zaburzenia oka: nieznana – migotanie światła, podwójne widzenie, zmiany w polu widzenia, utrata widzenia, w tym stałe ubytki widzenia. Zaburzenia widzenia mogą być wywołane także napadem migrenowym. Zaburzenia serca: nieznana – bradykardia, tachykardia, kołatanie serca, zaburzenia rytmu serca, przemijające zmiany niedokrwienne w zapisie EKG, skurcz naczyń wieńcowych, dusznica bolesna, zawał mięśnia sercowego. Zaburzenia naczyniowe: często - przemijające zwiększenie ciśnienia tętniczego krwi wkrótce po podaniu sumatriptanu, nagłe zaczerwienienie, zwłaszcza twarzy; nieznana – niedociśnienie, zespół Raynauda. Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia: często – duszność. Zaburzenia żołądka i jelit: często – u niektórych pacjentów występują nudności i wymioty, ale ich związek z podawaniem sumatriptanu nie jest jasny; nieznana – niedokrwienne zapalenie okrężnicy, biegunka. Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej: często – uczucie ciężkości (objaw zazwyczaj przemijający, może być silny i występować w różnych częściach ciała, w tym w klatce piersiowej i gardle), bóle mięśni; nieznana: sztywność karku, bóle stawów. Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania: często – ból, uczucie gorąca lub zimna, napięcia lub ucisku (objawy te zazwyczaj są przemijające, mogą być silne i występować w różnych częściach ciała, w tym w klatce piersiowej i gardle). Uczucie słabości, zmęczenie (objawy te najczęściej mają nasilenie łagodne do umiarkowanego i są przemijające). Badania diagnostyczne: bardzo rzadko – niewielkie zmiany wartości parametrów czynności wątroby. Zaburzenia psychiczne: nieznana – lęk. Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej: nieznana – nadmierne pocenie się. Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych: Al. Jerozolimskie 181C; 02-222 Warszawa; tel.: + 48 22 49 21 301; faks: + 48 22 49 21 309; e-mail: ndl@urpl.gov.pl. Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu. **Podmiot odpowiedzialny:** Zakłady Farmaceutyczne Polpharma S.A. Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu leku Sumamigren: 50 mg, 100 mg odpowiednio nr: 8967 i 8968 wydane przez MZ. Dodatkowych informacji o leku udziela: Polpharma Biuro Handlowe Sp. z o.o., ul. Bobowiecka 6, 00-728 Warszawa, tel. +48 22 364 61 00; fax +48 22 364 61 02. www.polpharma.pl. Lek wydawany na podstawie recepty. ChPL: 2016.02.01.



# Sumamigren

sumatriptanum

Króluje w walce  
z migreną!



**Dostępne opakowania:**

100 mg x **6** tabl.

50 mg x **6** tabl.

100 mg x 2 tabl.

50 mg x 2 tabl.

Więcej znajdziesz na:

[www.abcmigrena.pl/dlalekarzy](http://www.abcmigrena.pl/dlalekarzy)

[www.abcmigrena.pl](http://www.abcmigrena.pl)  
[www.facebook.com/migrenazglowy](https://www.facebook.com/migrenazglowy)

 **polpharma**



## ARTYKUŁ POGLĄDOWY

# Leczenie napadów migreny – tryptany w praktyce

## Management of migraine attacks – triptans in clinical practice

**Izabela Domitrz**

Klinika Neurologii, II Wydział Lekarski, Warszawski Uniwersytet Medyczny

### STRESZCZENIE

Tryptany to grupa leków selektywnie agonistycznie oddziałujących na receptory serotoninowe typu 5-HT<sub>1B/1D</sub>. Wpływ taki uzasadnia ich wysoką skuteczność w napadzie migreny. Obecnie na świecie dostępnych jest 7 tryptanów, zaś w Polsce 5 różnych postaci chemicznych leków tryptanowych. Po raz pierwszy tryptany pojawiły się w 1991 r. Jako pierwszy wprowadzono sumatriptan, początkowo w tabletkach i iniekcjach podskórnych, później w kolejnych formach leku. Obecnie dostępny jest w Polsce w 4 różnych postaciach: poza tabletkami i iniekcjami podskórnymi są to czopki doodbytnicze i aerozol donosowy. Do tryptanów drugiej generacji, o nieco odmiennej budowie chemicznej, należą: zolmitriptan (w postaci zwykłych tabletek, tabletek rozpadających się w jamie ustnej oraz aerozolu donosowego), naratriptan (tabletki), rizatriptan (w postaci tabletek rozpuszczalnych na języku), almotriptan (tabletki), eletriptan (tabletki) oraz frovatriptan (w postaci doustnej – tabletki, oraz dożylniej). Poszczególne leki tryptanowe różnią się między sobą właściwościami farmakokinetycznymi. Do dziś tryptany są złotym standardem leczenia abortywnego migreny i wciąż pozostają najbardziej specyficzną i najskuteczniejszą grupą leków stosowanych w terapii tej choroby. Jednakże zgodnie z patogenezą migreny, w której ważną, jeżeli nie kluczową rolę odgrywa peptyd zależny od genu dla kalcytoniny (CGRP), prowadzone są badania nad innymi lekami skutecznymi w migrenie.

**Słowa kluczowe:** migrena, CGRP, tryptan, agoniści receptora serotoninowego

### ABSTRACT

Triptans are a group of drugs that selectively agonistically affect type 5-HT<sub>1B/1D</sub> serotonin receptors. That mechanism explains their high efficacy in migraine headaches. Presently, there are 7 triptans available across the world, with 5 different chemical formulations available in Poland. Triptans emerged on the market in 1991 for the first time, with sumatriptan being the first to enter the market, initially in the form of tablets and subcutaneous injections, followed by other forms. It is presently available in Poland in 4 different forms, including tablets, subcutaneous injections, intrarectal suppositories and nasal spray. The second-generation triptans, with a slightly different chemical structure, includes: zolmitriptan (in the form of regular tablets, orodispersible tablets, and nasal spray), naratriptan (tablets), rizatriptan (orally disintegrating tablets), almotriptan (tablets), eletriptan (tablets) and frovatriptan (in the form of tablets and intravenous injections). The individual triptan medications differ in terms of their pharmacokinetic properties. To date, triptans remain a golden standard of abortive migraine treatment, and they are the most specific and efficacious class of drugs in migraine management. However, further studies are carried out into new drugs effective in the treatment of migraine, exploring the pathogenesis of migraine, in which a key role is played by the calcitonin gene-related peptide (CGRP).

**Key words:** migraine, calcitonin gene-related peptide, triptan, serotonin receptor agonists

*Adres do korespondencji:*

Izabela Domitrz, Klinika Neurologii, II Wydział Lekarski, Warszawski Uniwersytet Medyczny  
01-809 Warszawa, ul. Ceglowska 80, tel./faks: (22) 569-02-39, e-mail: izabela.domitrz@wum.edu.pl

Tryptany, selektywni agonści receptorów serotoninowych typu 5-HT<sub>1B/1D'</sub> są skutecznymi lekami przerywającymi napad migreny. Poza migreną wskazaniem do podawania tryptanów jest napad klasterowego bólu głowy [1, 2]. Obecnie na świecie dostępnych jest 7 tryptanów [3], zaś w Polsce – już 5 różnych postaci chemicznych leków tryptanowych, przy czym 2 z nich – sumatryptan i zolmitryptan – poza postacią leku oryginalnego występują także w postaci preparatów generycznych. Dwa kolejne – donitryptan i awitryptan – były poddane badaniom klinicznym, ale nadal nie są dostępne. Okazuje się, że najczęściej przepisywanym tryptanem na świecie pozostaje sumatryptan [3].

Leki z tej grupy wykazują powinowactwo do podtypu receptora serotoninowego 5-HT<sub>1</sub> – 5-HT<sub>1B/1D'</sub>, a niektóre – do 5-HT<sub>1A/1F</sub>. Poprzez oddziaływanie agonistyczne na receptory 5-HT<sub>1B'</sub> zlokalizowane przede wszystkim w ścianie tętnicznych naczyń oponowych, powodują skurcz tych tętnic. Na skutek oddziaływania na receptory 5-HT<sub>1D</sub> dochodzi do agonistycznego wpływu na układ nerwu trójdzielnego i zahamowania przewodzenia bólowego drogą tego nerwu, a jednocześnie do hamowania uwalniania przez zwój nerwowy neuropeptydów, z których najważniejszą rolę wydaje się odgrywać peptyd zależny od genu dla kalcytoniny (CGRP, *calcitonin gene-related peptide*). Tryptany powodują także zmniejszenie przesączania białek osocza do przestrzeni okołonaczyniowej [4]. W badaniach na zwierzętach dowiedziono, że leki z tej grupy hamują potencjał czynnościowy w jądrze ogoniastym. Wykazują mniejsze powinowactwo do receptorów 5-HT<sub>2</sub>, w związku z czym mają słabsze działanie naczyniokurczące w tętnicach obwodowych i dlatego też w niewielkim stopniu kurczą naczynia obwodowe, np. wieńcowe.

Tryptany zmniejszają lub przerywają nie tylko ból głowy, lecz także objawy autonomiczne występujące w napadzie migreny, takie jak: mdłości, wymioty, foto- i fonofobię. W trakcie napadu migreny zaburzona jest czynność układu pokarmowego i w związku z tym absorpcja leków przyjmowanych doustnie. Sumatryptan oddziałuje prawdopodobnie także na receptory 5-HT<sub>1p</sub> neuronów mięśniówki żołądka i jelit, powodując relaksację żołądka [5].

Leki z tej grupy są skuteczne w napadach migreny o łagodnym, umiarkowanym, a także ciężkim przebiegu. Jednakże ze względu na czynnik ekonomiczny (wysoka cena leku i brak refundacji w Polsce) oraz indywidualny (niesłuszne obawy zarówno lekarza, jak i chorego przed nowym, „silnym” lekiem) często są wybierane tylko do przerywania napadów o ciężkim przebiegu i dużym nasileniu [6].

Po raz pierwszy tryptany pojawiły się w 1991 r. [7]. Jako pierwszy wprowadzono sumatryptan, początkowo w tabletkach i iniekcjach podskórnych, później w kolejnych formach leku. Obecnie dostępny jest w Polsce w 4 różnych postaciach: poza tabletkami (25, 50 i 100 mg) i iniekcjami podskórnymi (6 mg) są to czopki doodbytnicze (25 mg) i aerozol donosowy (20 mg). Natomiast w USA jest już dostępna przeskórna forma sumatryptanu, oparta na reakcji jontoforetycznej [8, 9]. Również niedostępny jest w Polsce doustny lek łączący sumatryptan i naproksen, przeznaczony głównie dla pacjentów, u których stwierdza się nawroty migreny przy stosowaniu sumatryptanu jako leku jednoskładnikowego. Ta formuła zawiera 85 mg sumatryptanu i 500 mg naproksenu w jednej tabletce. Postać donosowa sumatryptanu jest skuteczna i dobrze tolerowana u nastolatków (12.–17. r.ż.) [10, 11] oraz u dzieci od 8. r.ż. [12]. Z dobrym efektem był także badany u młodzieży sumatryptan w postaci przeskórnej. Do dziś sumatryptan jest jedynym tryptanem dostępnym w tak licznych postaciach.

Tryptany drugiej generacji [6, 13], o nieco odmiennej budowie chemicznej, to: zolmitryptan (znany w postaci tabletek od 1997 r., a później także w aerozolu donosowym oraz jako *orodispersible tablets*, ODT), naratryptan (1997 r.), ryzatryptan (wprowadzony w 1998 r. w postaci tabletek rozpuszczalnych na języku – *fast disintegrating, rapid-release formulation tablet*), almotryptan (2000 r.), eletryptan (2000 r.) oraz frowatryptan (w postaci doustnej – tabletki, i dożylniej, od 2000 r.).

Zaleca się przyjmowanie poniższych dawek tryptanów:

- sumatryptan:
  - doustnie – 50 lub 100 mg
  - doodbytniczo – 25 mg
  - donosowo – 10 lub 20 mg
  - podskórnym – 6 mg
- zolmitryptan:
  - doustnie/donosowo – 2,5 lub 5 mg
- naratryptan:
  - doustnie – 2,5 mg
- ryzatryptan:
  - doustnie 10 mg (5 mg przy jednoczesnym przyjmowaniu propranololu)
- eletryptan:
  - doustnie – 40 lub 80 mg
- almotryptan:
  - doustnie – 12,5 mg
- frowatryptan:
  - doustnie – 2,5 mg
  - dożylnie – 0,8 mg.

Maksymalne dopuszczalne dawki dobowe tryptanów to:

- sumatryptan:  
doustnie – 300 mg  
doodbytniczo – 50 mg  
donosowo – 40 mg  
podskórnice – 12 mg
- zolmitryptan:  
doustnie – 10 mg  
donosowo – 5 mg
- naratryptan:  
doustnie – 5 mg
- ryzatryptan:  
doustnie – 20 mg
- eletryptan:  
doustnie – 80 mg
- almotryptan:  
doustnie – 25 mg
- frowatryptan:  
doustnie – 5 mg  
dożylnie – 0,8 mg.

**Biodostępność** tryptanów różni się w poszczególnych preparatach. Najwyższą opisywaną biodostępnością spośród postaci doustnych cechują się naratryptan (74% u kobiet i 63% u mężczyzn) i almotryptan (70%). Najniższą biodostępność wykazują sumatryptan (14%) i frowatryptan (25%). Biodostępność pozostałych tryptanów waha się pomiędzy 40% a 50%.

Sumatryptan jest **metabolizowany** przez monoaminooksydazę (MAO), ryzatryptan przez izoenzym MAO-A, a zolmitryptan – przez cytochrom P450 (CYP1A2). Naratryptan jest tryptanem metabolizowanym w najmniejszym stopniu. Do aktywnych metabolitów rozpadają się: ryzatryptan, zolmitryptan i eletryptan [7].

Niektóre tryptany wchodzi w **interakcję** z inhibitorami MAO, inhibitorami wychwytu zwrotnego serotoniny (SSRI, *selective serotonin reuptake inhibitor*) (sumatryptan, zolmitryptan, ryzatryptan) oraz z cymetydyną (zolmitryptan), propranololem (ryzatryptan), z inhibitorami izoformy 3A4 cytochromu P450 (CYP3A4) (eletryptan) [14].

Czas, po jakim dochodzi do **maksymalnego stężenia** ( $t_{max}$ ) w surowicy po doustnym przyjęciu, jest najkrótszy przy ryzatryptanie i eletryptanie ( $t_{max} = 1-1,5$  h), nieco dłuższy w przypadku zolmitryptanu i almotryptanu ( $t_{max} = 1,5-2$  h), a najdłuższy po sumatryptanie, naratryptanie i frowatryptanie ( $t_{max} = 2-3$  h).

**Czas połowicznego rozpadu** poszczególnych tryptanów od najdłuższego do najkrótszego wynosi: 26 h – dla frowatryptanu, 6 h – dla naratryptanu, 4 h – dla eletryptanu, 3 h – dla zolmitryptanu i almotryptanu [15].

Ważnym aspektem doboru tryptanu jest **czas ustąpienia lub zmniejszenia dolegliwości** po zażyciu leku. Najbardziej efektywne zmniejszenie dolegliwości w czasie 2 h od podania leku uzyskano po 10 mg ryzatryptanu i 80 mg eletryptanu (w porównaniu ze 100 mg sumatryptanu), nieco niższą skuteczność obserwowano po 2,5 mg naratryptanu, 20 mg eletryptanu oraz 2,5 mg frowatryptanu [3]. Dobre parametry związane z szybkim czasem ustąpienia dolegliwości migrenowych opisywano także po tabletkach ODT zolmitryptanu – 93,7% pacjentów po 2 h informowało o znacznej redukcji bólu [16].

W przypadku większości tryptanów częstość **nawrotu bólu głowy** waha się w przedziale 20–40%. Istotnie rzadziej nawroty występują jedynie w przypadku stosowania naratryptanu [7].

**Profil tolerancji** dla sumatryptanu, ryzatryptanu, zolmitryptanu i eletryptanu jest podobny. Najczęstsze **działania uboczne** (odwracalne i krótkotrwałe) to: drętwienia, mrowienia, uczucie gorąca, uczucie ucisku w klatce piersiowej i głowie, zawroty głowy, senność. W podwójnie ślepych badaniach klinicznych stwierdzono, że częstość występowania mdłości, zawrotów głowy, senności, osłabienia, zasłabnięć, bólu w klatce piersiowej i parestezji była zbliżona przy przyjmowaniu powyższych leków. Wymienione działania uboczne były rzadsze przy stosowaniu naratryptanu i almotryptanu. Zaburzenia koncentracji, nieprzyjemne sny, zaburzenia mowy, ataksja i spadek aktywności to inne działania niepożądane tryptanów, które w największym odsetku występowały po eletryptanie, ryzatryptanie i zolmitryptanie, a najrzadziej po almotryptanie, sumatryptanie i naratryptanie [17]. Wykazano, że działania uboczne almotryptanu (w dawce 12,5 mg) były porównywalne z objawami występującymi po placebo [15]. Ból w klatce piersiowej, najbardziej niepokojące klinicystów i pacjentów działanie uboczne, najrzadziej (0,1–0,2%) występował po almotryptanie, rzadko także po naratryptanie (< 1%). Po innych tryptanach pojawiał się w 3–6% przypadków. Przyczyna bólu w klatce piersiowej po przyjęciu tryptanów pozostaje niejasna. Pierwotnie ból ten łączono ze skurczem tętnic wieńcowych i z niedokrwieniem serca. Obecnie uważa się, że może być on związany ze skurczem naczyń płucnych [18]. Jako jego przyczyny rozważano tak-

że skurcz mięśniówki gładkiej przełyku, mięśni karku lub klatki piersiowej.

**Przeciwwskazaniami** do stosowania tryptanów są wszelkie choroby naczyń, w tym choroba niedokrwienna serca, dusznica Prinzmetala, choroba naczyń obwodowych i mózgowych, nadciśnienie tętnicze, oraz ciąża. Przeciwwskazane jest przyjmowanie tryptanów po zastosowaniu alkaloidów sporyszu w ciągu poprzedzających 24 h oraz po stosowaniu inhibitorów MAO w ciągu poprzedzających 2 tygodni, a w przypadku ryzatryptanu (w dawce 10 mg) – łącznie go z propranololem. Należy zachować ostrożność przy jednoczesnym stosowaniu leków przeciwdepresyjnych z grupy SSRI. Nie wolno przyjmować tryptanów w migrenie hemiplegicznej, migrenie o typie podstawnym oraz w czasie aury migrenowej. Umiarkowany wynik przyniosły natomiast badania z podawaniem naratryptanu w okresie prodromalnym [19].

Migrena jest chorobą dotyczącą najczęściej kobiety w wieku rozrodczym. Problemem bywa przerwanie napadu migreny u ciężarnej pacjentki, ponieważ tryptany są w ciąży przeciwwskazane. Nie prowadzono specyficznych badań klinicznych nad skutecznością i bezpieczeństwem stosowania tryptanów w ciąży. Badania z sumatryptanem przeprowadzane na zwierzętach nie wykazały większej częstości występowania wad płodu przy dawkach stosowanych u ludzi, ale przy dawkach 500 mg/kg mc./24 h i wyższych – tak. Nie stwierdzono częstszych poronień lub porodów przedwczesnych u kobiet przyjmujących sumatryptan w ciąży. Obserwacje dzieci urodzonych przez matki, które w początkowym okresie ciąży stosowały tryptany, nie wykazały zwiększonego ryzyka uszkodzeń płodu, a tylko badacze duńscy sugerowali niską masę urodzeniową (poniżej 2500 g) [20].

Częstą dolegliwością kobiet w wieku rozrodczym jest migrena miesięczkowa. Jako profilaktykę tego typu migreny podawano naratryptan i frowatryptan z pozytywnym efektem w postaci wyeliminowania napadów migrenowych. Ostatecznie frowatryptan jest lekiem rekomendowanym wyłącznie w skróconej profilaktyce migreny miesięczkowej.

Tryptany nie powinny być stosowane częściej niż przez 10 dni w miesiącu. Częstsze przyjmowanie tryptanów powoduje **polekowy ból głowy**, zwany bólem głowy spowodowanym nadużywaniem leków (MOH, *medication-overuse headache*), klinicznie bardzo ważne i nowe w uaktualnionej najpierw w 2004 r., a następnie 2013 r. klasyfikacji bólów głowy [21] rozpoznane [22]. Nadużywanie leków tryptanowych prowadzi do zwiększenia częstości napadów migreny, a w końcu do migreny transformowanej [20]. Okres codziennego lub prawie codziennego przyjmowania leków konieczny do wywołania polekowego bólu głowy jest w przypadku nadużywania tryptanów najkrótszy (10 dni w porównaniu z 15 dniami w miesiącu dla np. NLPZ) i wynosi co najmniej 3 miesiące. Przy codziennym przyjmowaniu tryptanów pogarsza się funkcjonowanie receptorów serotoninowych 5-HT<sub>1B/1D</sub> w różnych regionach kory mózgowej, w układzie pozapiramidowym, w pniu mózgu oraz dochodzi do negatywnego wpływu na syntezę serotoniny. Nadużywanie tryptanów może prowadzić do zmian w układzie hamującym bodźce bólowe, zaburzeń regulacji cyklooksygenazy I i II, zaburzeń transmisji i modulacji sygnału bólowego w okolicy substancji szarej okołowodociągowej, czyli do upośledzenia aktywności antynocycetywnej, a w rezultacie do przewlekłego odczuwania bólu głowy. Jedynym skutecznym postępowaniem w tym przypadku jest zaprzestanie przyjmowania leków powodujących polekowy ból głowy.

Podsumowując, należy wspomnieć, że tryptany jako złoty standard leczenia abortywnego migreny są obecnie najbardziej specyficzną i najskuteczniejszą grupą leków stosowanych w terapii tej choroby. Zgodnie z patogenezą migreny, w której ważną, jeżeli nie kluczową rolę odgrywa CGRP [23], prowadzone są badania nad innymi lekami przerywającymi napad migreny. Należą do nich gepanty [24] – antagoniści receptora CGRP, oraz ditanty [6] – selektywni agoniści receptora 5-HT<sub>1F</sub>. Warto także wspomnieć o grupie leków, które pozytywnie zakończyły badania kliniczne i charakteryzują się dużą skutecznością, jak dotąd, w leczeniu profilaktycznym migreny. Są to 3 leki będące przeciwciałem monoklonalnym przeciwko CGRP oraz 1 – przeciwko receptorowi CGRP [25].

## Piśmiennictwo

1. Goadsby P.J., Olesen J.: Diagnosis and management of migraine. *BMJ* 1996; 312: 1279-1283.
2. Lipton R.B., Stewart W.F., Cady R. et al.: Sumatriptan for the range of headaches in migraine sufferers: result of the Spectrum Study. *Headache* 2000; 40(10): 783-791.
3. Ferrari M.D., Roon K.I., Lipton R.B., Goadsby P.J.: Oral triptans (serotonin 5-HT<sub>1B/1D</sub> agonist) in acute migraine treatment: a meta analysis of 53 trials. *Lancet* 2001; 358: 1668-1675.
4. Moskowitz M.A., Curter F.M.: Sumatriptan: a receptor-targeted treatment for migraine. *Annu. Rev. Med.* 1993; 44: 145-154.

5. Dahlöf C.: Integrating the triptans into clinical practice. *Curr. Opin. Neurol.* 2002; 15(3): 317-322.
6. Rubio-Beltrán E., Labastida-Ramírez A., Villalón C.M., MaassenVanDenBrink A.: Is selective 5-HT<sub>1F</sub> receptor agonism an entity apart from that of the triptans in antimigraine therapy? *Pharmacol. Ther.* 2017; 17. DOI: 10.1016/j.pharmthera.2018.01.005.
7. Ferrari M.D., Goadsby P.J., Roon K.I., Lipton R.B.: Triptans (serotonin 5-HT<sub>1B/1D</sub> agonist) in migraine: detailed results and methods of a meta-analysis of 53 trials. *Cephalalgia* 2002; 22: 633-658.
8. Vikelis M., Mitsikostas D.D., Rapoport A.M.: Sumatriptan transdermal iontophoretic patch (NP101-Zelrix™): review of pharmacology, clinical efficacy, and safety in the acute treatment of migraine. *Neuropsychiatr. Dis. Treat.* 2012; 8: 429-434.
9. Gutman D., Hellriegel E., Aycardi E. et al.: A Phase I, Open-Label, Single-Dose Safety, Pharmacokinetic, and Tolerability Study of the Sumatriptan Iontophoretic Transdermal System in Adolescent Migraine Patients. *Headache* 2016; 56(8): 1300-1309. DOI: 1111/head.12895.
10. Rothner A.D., Winner P., Nett R. et al.: One-Year Tolerability and Efficacy of Sumatriptan Nasal Spray in Adolescents with Migraine: Results of a Multicenter, Open-Label Study. *Clin. Ther.* 2000; 22(12): 1533-1546.
11. Winner P., Rothner A.D., Saper J. et al.: A randomized, double-blind, placebo-controlled study of sumatriptan nasal spray in the treatment of acute migraine in adolescents. *Pediatrics* 2000; 106(5): 989-997.
12. Ahonen K., Härmäläinen M.L., Rantala H., Hoppu K.: Nasal sumatriptan is effective in treatment of migraine attacks in children: A randomized trial. *Neurology* 2004; 62(6): 883-887.
13. Benemei S., Cortese F, Labastida-Ramírez A. et al.: Triptans and CGRP blockade – impact on the cranial vasculature. *J. Headache Pain* 2017; 18: 103. DOI: 10.1186/s10194-017-0811-5.
14. Millson D.S., Tepper S.J., Rapoport A.M.: Migraine pharmacotherapy with oral triptans: a rational approach to clinical management. *Expert. Opin. Pharmacother.* 2000; 1(3): 391-404.
15. Dahlöf C., Dodick D.W., Dowson A.J., Pascual J.: How does almotriptan compare to other triptans? Review of data from placebo-controlled clinical trials. *Headache* 2002; 42(2): 99-113.
16. Diener H.C., Gendolla A.: Part IV: effects of zolmitriptan orally disintegrating tablet on migraine symptoms and ability to perform normal activities: a post-marketing surveillance study in Germany. *Curr. Med. Res. Opin.* 2005; 21(Supl. 3): S18-S24.
17. Dodick D.W., Martin V.: Triptans and CNS side-effects: pharmacokinetic and metabolic mechanisms. *Cephalalgia* 2004; 24(6): 417-424.
18. Dodick D.W.: Triptans and chest symptoms: the role of pulmonary vasoconstriction. *Cephalalgia* 2004; 24(4): 298-304.
19. Luciani R., Carter D., Mannix L. et al.: Prevention of migraine during prodrome with naratriptan. *Cephalalgia* 2000; 20(2): 122-126.
20. Loder E.: Safety of sumatriptan in pregnancy. A review of data do far. *CNS Drugs* 2003; 17(1): 1-7.
21. Headache Classification Committee of the International Headache Society: The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition (beta version). *Cephalalgia* 2013; 33(9): 629-808.
22. Diener H.C., Limmroth V.: Medication-overuse headache: a worldwide problem. *Lancet Neurol.* 2004; 3(8): 475-483.
23. Olesen J., Diener H.C., Husstedt I.W. et al.: Calcitonin gene-related peptide receptor antagonist BIBN 4096 BS for acute treatment of migraine. *N. Engl. J. Med.* 2004; 350(11): 1104-1110.
24. Edvinsson L.: Correlation between CGRP and migraine attacks. *Cephalalgia* 2005; 25(3): 163-164.
25. Tso A.R., Goadsby P.J.: Anti-CGRP Monoclonal Antibodies: the Next Era of Migraine Prevention? *Curr. Treat. Options Neurol.* 2017; 19(8): 27. DOI: 10.1007/s11940-017-0463-4.

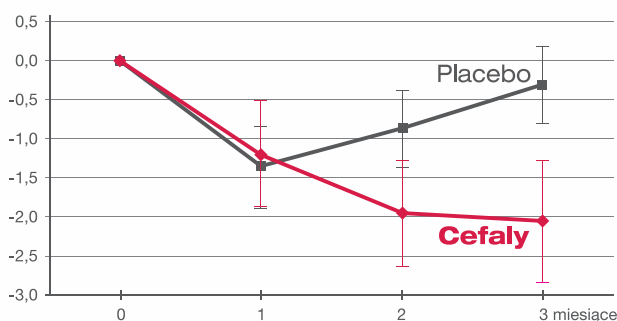


# Wygraj z migreną!

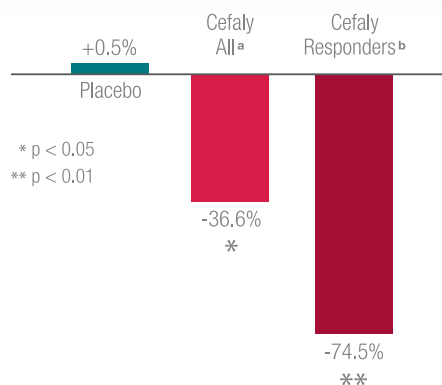
## Przerywanie ataków i prewencja migreny

Skuteczność potwierdzona badaniami klinicznymi (Rejestracja FDA – USA, rekomendacja NICE – UK)

### Znaczna redukcja ilości dni z migreną



### Redukcja zużycia tryptanów w ciągu 3 miesięcy



(a) **Cefaly All**: włączeni wszyscy pacjenci, tzn.: reagujący na leczenie i niereagujący na leczenie

(b) **Cefaly Responders**: pacjenci, u których liczba dni z migreną zmniejszyła się przynajmniej o połowę  $\geq 50\%$ .

#### Referencje:

**Neurology 2013**: Schoenen, J., Vandersmissen, B., Jeangette, S., Herroelen, L., Vandenneede, M., Gérard, P., & Magis, D. (2013). Migraine prevention with a supraorbital transcutaneous stimulator: A randomized controlled trial. *Neurology*, 80(8), 697-704.

60 dni na potwierdzenie skuteczności

Dowiedz się więcej: [www.cefaly.pl](http://www.cefaly.pl)

# Zmiany funkcjonalne w okołokolanowej przedniej części zakrętu obręczy po zewnętrznej neurostymulacji nerwu trójdzielnego u pacjentów cierpiących na migrenę

Functional Changes of the Perigenual Part of the Anterior Cingulate Cortex after External Trigeminal Neurostimulation in Migraine Patients

**Antonio Russo<sup>1,2</sup>, Alessandro Tessitore<sup>1,2</sup>, Fabrizio Esposito<sup>3</sup>, Federica Di Nardo<sup>2</sup>, Marcello Silvestro<sup>1</sup>, Francesca Trojsi<sup>1</sup>, Rosa De Micco<sup>1</sup>, Laura Marcuccio<sup>1</sup>, Jean Schoenen<sup>4</sup>, Gioacchino Tedeschi<sup>1,2</sup>**

<sup>1</sup> Ośrodek Leczenia Bólu Głowy, Wydział Nauk Medycznych, Chirurgicznych, Neurologicznych, Metabolicznych i Dotyczących Starzenia się, Uniwersytet Kampanii „Luigi Vanvitelli”, Neapol, Włochy

<sup>2</sup> Centrum Badawcze MRI „SUN-FISM”, Uniwersytet Kampanii „Luigi Vanvitelli”, Neapol, Włochy

<sup>3</sup> Wydział Medyczny, Chirurgiczny i Dentystyczny „Scuola Medica Saletana”, Uniwersytet Salerno, Baronissi, Włochy

<sup>4</sup> Uniwersytet w Liège, Ośrodek Badania Bólu Głowy, Wydział Neurologii, Szpital Citadelle, Liège, Belgia

## STRESZCZENIE

**Cel:** Zbadanie reorganizacji funkcjonalnej w układzie przetwarzania bólu w trakcie stymulacji ciepłej nerwu trójdzielnego (THS, *trigeminal heat stimulation*) po 60-dniowej zewnętrznej neurostymulacji nerwu trójdzielnego (eTNS, *external trigeminal neurostimulation*) u pacjentów cierpiących na migrenę bez aury (MwoA, *migraine without aura*) pomiędzy atakami.

**Metody badawcze:** Przy użyciu badania BOLD-fMRI (*blood-oxygenation-level-dependent*) całego mózgu badano odpowiedź funkcjonalną na THS przy 2 poziomach intensywności (41°C i 51°C) w okresie międzynaпадowym u 16 dorosłych pacjentów z MwoA przed i po eTNS z wykorzystaniem urządzenia Cefaly®. Obliczono odsetek pacjentów, u których nastąpił co najmniej 50-procentowy spadek liczby napadów migreny oraz dni migrenowych w miesiącu pomiędzy poziomem odniesienia a ostatnim miesiącem, w którym stosowano eTNS. Przeprowadzono analizy wtórne w celu oceny powiązań zmian sygnału BOLD z klinicznymi cechami migreny.

Adres do korespondencji:

Antonio Russo, e-mail: antonio.russo@unicampania.it

**Wyniki:** Przed leczeniem za pomocą eTNS nie zaobserwowano różnic w odpowiedzi BOLD pomiędzy pacjentami z MwoA a zdrową grupą kontrolną (HC, *healthy controls*) w trakcie ekspozycji na niebolesną THS o temperaturze 41°C, podczas gdy okołokolonowa część prawej przedniej części zakrętu obręczy (ACC, *anterior cingulate cortex*) wykazała silniejszą odpowiedź BOLD na bolesną THS o temperaturze 51°C u pacjentów z MwoA w porównaniu z HC. Ten sam obszar wykazał znacznie obniżoną odpowiedź BOLD na bolesną THS u pacjentów z MwoA po przeprowadzeniu eTNS ( $p = 0,008$ ). Analizy wykazały istotną dodatnią korelację pomiędzy odpowiedzią BOLD ze strony ACC na bolesną THS przed leczeniem za pomocą eTNS a obniżoną odpowiedzią BOLD ze strony ACC na bolesną THS po leczeniu eTNS. Ponadto w grupie pacjentów z migreną po leczeniu eTNS zaobserwowano istotną ujemną korelację pomiędzy zmianami funkcjonalnymi w ACC a subiektywną oceną intensywności bólu w trakcie ekspozycji na bolesną THS i częstotliwością ataków migreny przed leczeniem.

**Wniosek:** Wyniki badania wskazują, że leczenie za pomocą eTNS z wykorzystaniem urządzenia Cefaly® wywołuje funkcjonalną modulację układu antynocyceptywnego w ACC, która jest związana z mechanizmami leżącymi u podstaw jego skuteczności w zapobieganiu migrenie. Niezbędne są jednak dalsze obserwacje w celu potwierdzenia, czy stwierdzone za pomocą fMRI efekty leczenia eTNS prowadzą do poprawy klinicznej i są specyficzne dla modulacji układu przeciwbólowego u pacjentów migrenowych.

**Słowa kluczowe:** migrena, obrazowanie z wykorzystaniem efektu BOLD, funkcjonalny rezonans magnetyczny, obrazowanie, fMRI, urządzenie Cefaly®

## ABSTRACT

**Objective:** To explore the functional reorganization of the pain processing network during trigeminal heat stimulation (THS) after 60 days of external trigeminal neurostimulation (eTNS) in migraine without aura (MwoA) patients between attacks.

**Methods:** Using whole-brain BOLD-fMRI, functional response to THS at 2 different intensities (41°C and 51°C) was investigated interictally in 16 adults MwoA patients before and after eTNS with the Cefaly® device. We calculated the percentage of patients having at least a 50% reduction of monthly migraine attacks and migraine days between baseline and the last month of eTNS. Secondary analyses evaluated associations between BOLD signal changes and clinical features of migraine.

**Results:** Before eTNS treatment, there was no difference in BOLD response between MwoA patients and healthy controls (HC) during low-innocuous THS at 41°C, whereas the perigenual part of the right anterior cingulate cortex (ACC) revealed a greater BOLD response to noxious THS at 51°C in MwoA patients when compared to HC. The same area demonstrated a significant reduced BOLD response induced by the noxious THS in MwoA patients after eTNS ( $p = 0.008$ ). Correlation analyses showed a significant positive correlation between ACC BOLD response to noxious THS before eTNS treatment and the decrease of ACC BOLD response to noxious THS after eTNS. Moreover, a significant negative correlation in the migraine group after eTNS treatment between ACC functional activity changes and both the perceived pain ratings during noxious THS and pre-treatment migraine attack frequency has been found.

**Conclusion:** Our findings suggest that eTNS treatment with the Cefaly® device induces a functional antinociceptive modulation in the ACC that is involved in the mechanisms underlying its preventive anti-migraine efficacy. Nevertheless, further observations to confirm whether the observed fMRI effects of eTNS are both related to clinical improvement and specific to antinociceptive modulation in migraine patients are mandatory.

**Key words:** migraine, BOLD, functional magnetic resonance, imaging, fMRI, Cefaly®

## WPROWADZENIE

Migrena to najpowszechniej występujące zaburzenie neurologiczne na świecie, zajmujące szóste miejsce wśród najczęstszych przyczyn wzrostu liczby lat przeżytych z niepełnosprawnością (YLD, *years lived with disability*) [1]. Niestety migrena jest nieuleczalna, a większość leków zapobiegających jej napadom charakteryzuje się stosunkowo niską skutecznością oraz działaniami ubocznymi uniemożliwiającymi normalne funkcjonowanie. Istnieje zapotrzebowanie na skuteczniejsze i lepiej tolerowane terapie. Ostatnio w związku z nowym spojrzeniem na patofizjologię migreny i bólu duże zainteresowanie wzbudziły

nieinwazyjne terapie oparte na neurostymulacji [2]. Spośród nich do środków profilaktycznych włączono zabiegi przeprowadzane na nerwach czaszkowych [3].

W szczególności zewnętrzna neurostymulacja nerwu trójdzielnego (eTNS, *external trigeminal neurostimulation*) z użyciem urządzenia Cefaly® zyskuje bardzo pozytywne opinie w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa u pacjentów cierpiących na migrenę [4] w porównaniu z profilaktycznymi lekami przeciwmigrenowymi [5], chociaż dotychczas nie przeprowadzono porównań z innymi metodami wykorzystu-



jącymi neuromodulację. Korzystny wpływ eTNS w profilaktyce migreny potwierdzono w randomizowanej próbie klinicznej z grupą kontrolną [4], w ankiecie na dużą skalę [6] oraz wykonanym niedawno badaniu otwartym [7]. Za pomocą pozytonowej tomografii emisyjnej z użyciem fluorodeoksyglukozy (FDG-PET) wykazano, że terapia eTNS z wykorzystaniem urządzenia Cefaly® przyczyniła się do zwiększenia aktywności w kluczowych obszarach układu limbicznego oraz macierzy istotności, takich jak kora oczodołowo-czołowa (OF, *orbitofrontal cortex*) i przednia część zakrętu obręczy (ACC, *anterior cingulate cortex*), u pacjentów z migreną wykazujących odpowiedź na leczenie [8]. Sugeruje to, że eTNS może modulować obwody neuronalne zaangażowane w zstępujący układ kontroli bólu pochodzącego z nocycceptorów układu trójdzielno-naczyniowego w rdzeniowym jądrze nerwu trójdzielnego [3]. Nie ma jednak bezpośredniego dowodu potwierdzającego, że eTNS wywołuje zmiany w procesie przetwarzania bólu przez nocycceptory nerwu trójdzielnego. W związku z powyższym autorzy postanowili zbadać za pomocą obrazowania całego mózgu metodą BOLD-fMRI (*blood-oxygenation-level-dependent*, badanie MRI, w którym intensywność sygnału jest zależna od poziomu natlenienia krwi) reorganizację funkcjonalną w układzie przetwarzania bólu podczas stymulacji cieplnej nerwu trójdzielnego (THS, *trigeminal heat stimulation*) po 60 dniach stosowania eTNS za pomocą urządzenia Cefaly® u pacjentów z migreną bez aury (MwoA, *migraine without aura*) pomiędzy atakami.

Postawiono hipotezę, że eTNS wywoła reorganizację funkcjonalną w układzie przetwarzania bólu nerwu trójdzielnego oraz zwiększy aktywność centralnych mechanizmów antynocycceptorowych u pacjentów z MwoA.

## MATERIAŁY I METODY BADAWCZE

### Badani

Do badania włączono 20 pacjentów cierpiących na MwoA zdiagnozowaną zgodnie z kryteriami Międzynarodowej Klasyfikacji Bólów Głowy (ICHD-3, *International Classification of Headache Disorders*, wersja beta, kod 1.1) [9] z niską częstością występowania ataków (< 5 ataków w miesiącu). Dziesięcioro spośród nich wcześniej uczestniczyło w prowadzonym przez tych samych autorów badaniu na temat skuteczności klinicznej eTNS [6]. Wszyscy pacjenci byli praworęczni i zostali poddani standardowemu badaniu neurologicznemu. Badani nigdy wcześniej nie zażywali profilaktycznych leków przeciwmigrenowych. Kryteriami wykluczającymi udział w badaniu były: rozpoznanie u pacjenta jakiegokolwiek innego schorzenia według klasyfikacji ICHD-3 (np. napięcio-

wego bólu głowy, migreny przewlekłej), schorzenia somatyczne lub psychiatryczne oraz codzienne zażywanie leków. W ostatecznej analizie uwzględniono wyłącznie pacjentów, którzy przestrzegali zaleceń dotyczących terapii eTNS. Przestrzeganie zaleceń było rozumiane jako korzystanie z urządzenia przez > 800 min w trakcie 60-dniowego okresu leczenia (czyli przez > 2/3 całkowitego czasu, w którym pacjent miał korzystać z urządzenia) oraz używanie go zgodnie ze schematem neurostymulacji o charakterze profilaktycznym. Z uwagi na to kryterium 2 pacjentów wyłączono z ostatecznej analizy statystycznej. Ponadto kolejnych 2 pacjentów zostało wyłączonych ze względu na artefakty ruchowe w obrazie fMRI. W celu uniknięcia zniekształcenia wyników na skutek napadu migreny lub stosowanego leczenia upewniono się, że pacjenci w trakcie badania fMRI nie odczuwali bólu ani nie zażywali silnych leków przeciwmigrenowych co najmniej 3 dni przed badaniem. Po 3 dniach od badania MRI przeprowadzono z pacjentami wywiady telefoniczne, aby sprawdzić, czy również w tym okresie nie wystąpił u nich napad migreny.

Jako grupę kontrolną (HC, *healthy controls*) zrekrutowano 16 zdrowych, praworęcznych osób. Rozkład wieku i płci w grupie kontrolnej był porównywalny do grupy chorych. Nabór odbył się poprzez ogłoszenia zamieszczone w szpitalu (np. plakaty i ulotki), z polecenia oraz spośród kandydatów w bazie danych ochotników Ośrodka Badań MRI Drugiego Uniwersytetu w Neapolu (tab. 1). Przed włączeniem do badania u wszystkich uczestników przeprowadzono wstępne badanie MRI.

### Akceptacja standardowego protokołu, rejestracja oraz zgoda pacjentów

Procedura doświadczalna była zgodna z zasadami Deklaracji Helsińskiej i została zatwierdzona przez komisję etyczną Drugiego Uniwersytetu w Neapolu. Wszyscy uczestnicy, poinformowani o procedurze doświadczalnej, wyrazili na piśmie świadomą zgodę na udział w badaniu.

### Leczenie eTNS oraz kryteria oceny wyników badania klinicznego

Badanie trwało od stycznia 2013 r. do lutego 2015 r. Po upływie 28-dniowego okresu odniesienia, w którym nie prowadzono leczenia profilaktycznego, pacjenci przez 60 dni codziennie stosowali urządzenie Cefaly® przez 20 min. Otrzymali instrukcje korzystania z urządzenia oraz stosowania protokołu stymulacji 2 (częstotliwość pulsu 60 Hz, maksymalna intensywność 16 mA). Po zakończeniu leczenia eTNS zgłosili się do szpitala na ocenę końcową. Wbudowany system elektroniczny umożliwiał monitorowanie u każdego pacjenta czasu korzystania z urządzenia oraz prawidłowości stosowanych parametrów neurostymulacji.

**TABELA 1.**

Profil demograficzny pacjentów z migreną i grupy kontrolnej oraz cechy kliniczne pacjentów z migreną przed leczeniem eTNS oraz po nim.

Parametr	Grupa	Średnia ± błąd standardowy	Wartość p
Płeć	MwoA	15 K/1 M	
	HC	15 K/1 M	
Wiek (w latach)	MwoA	31,31 ± 2,33	0,35
	HC	29,13 ± 1,60	
Czas trwania choroby (w latach)		8,3 ± 1,7	
Częstotliwość ataków migreny w miesiącu	poziom odniesienia	4,25 ± 0,23	< 0,001
	po eTNS	1,87 ± 0,27	
Liczba dni migrenowych miesiącu	poziom odniesienia	6,31 ± 0,41	< 0,001
	po eTNS	3,25 ± 0,45	
Zużycie NLPZ na miesiąc (w tym acetaminofenu)	poziom odniesienia	3,06 ± 0,61	0,01
	po eTNS	1,25 ± 0,36	
Zużycie tryptanu na miesiąc	poziom odniesienia	2,25 ± 0,63	0,05
	po eTNS	0,87 ± 0,29	
Zużycie leków przerywających atak ogółem	poziom odniesienia	5,31 ± 0,37	< 0,001
	po eTNS	2,12 ± 0,31	
Ocena według HIT-6	poziom odniesienia	61,81 ± 1,35	< 0,001
	po eTNS	52,69 ± 1,35	
Intensywność ataków (VAS)	poziom odniesienia	7,78 ± 0,10	0,01
	po eTNS	6,6 ± 0,24	

K – kobieta; M – mężczyzna; NLPZ – niesteroidowe leki przeciwzapalne; HIT-6 – test wpływu bólu głowy (*headache impact test*); VAS – wizualna skala analogowa (*visual analogue scale*); MwoA – migrena bez aury; HC – grupa kontrolna; eTNS – zewnętrzna neurostymulacja nerwu trójdzielnego.

Za pomocą papierowych dzienników pacjenta z informacjami o epizodach bólu głowy zmierzono: częstotliwość ataków migreny oraz liczbę dni migrenowych w miesiącu, średnie natężenie bólu w trakcie ataków według analogowej skali wizualnej (VAS, *visual analogue scale*; od 0 – brak bólu, do 10 – silny ból całkowicie uniemożliwiający wykonywanie codziennych czynności), wpływ bólu na życie codzienne (według testu wpływu bólu głowy HIT-6, *headache impact test*) [10], a także ilość zażywanych miesięcznie leków doraźnych w trakcie 28-dniowego okresu odniesienia oraz 60-dniowego okresu stosowania eTNS za pomocą urządzenia Cefaly® (tab. 1). Informacje o cechach klinicznych migreny, takich jak czas trwania schorzenia oraz zaburzenia funkcjonowania mierzone w skali oceny zaburzenia funkcjonowania w migrenie (MIDAS, *migraine disability assessment score*), uzyskano od pacjentów w momencie włączenia ich do badania. Dzień migrenowy rozumiano jako dzień z bólem głowy spełniającym kryteria klasyfikacji ICHD-3 dla MwoA [9], z wyjątkiem kryterium czasu trwania, jeżeli zastosowano leczenie. Przyjęto, że dni migrenowe, pomiędzy którymi nie wystąpił co najmniej jeden dzień wolny od bólu głowy, stanowią jeden atak migreny. Obliczono procentową zmianę parametrów związanych z bólem głowy pomiędzy okresem odniesienia a ostatnim miesiącem leczenia eTNS oraz odsetek pacjentów, u których liczba ataków migreny oraz dni migrenowych w miesiącu zmniejszyła się o co najmniej 50%.

Do analizy statystycznej danych klinicznych użyto oprogramowania JMP (wersja 11, SAS Institute Inc., USA). Dane ciągłe przedstawiono jako średnie arytmetyczne ± błąd standardowy i porównano w odpowiednich przypadkach za pomocą testu t-Studenta dla par lub testu kolejności par Wilcozona. Próg statystycznej istotności ustalono na poziomie  $p < 0,05$ .

### Stymulacja cieplna nerwu trójdzielnego

Bodźce termiczne aplikowano, korzystając ze stymulatora termicznego potencjałów wywołanych (CHEPS, *contact heat-evoked potential stimulator*) (Medoc Ltd, Ramat Yishai, Izrael). Urządzenie CHEPS posiada termodę o powierzchni 572,5 mm<sup>2</sup> umożliwiającą połączenie z MRI oraz grzewczą termofolię (Kapton®, przewodność cieplna przy temperaturze 23°C wynosi 0,1–0,35 W/m/K). Charakteryzuje się zdolnością do nagrzewania się do wysokich temperatur w krótkim czasie (do 70°C/s), dzięki czemu można za jego pomocą badać szlaki reagowania na bolesne bodźce termiczne (szlaki termonocytyczne). Test u pacjentów został wykonany na policzku po tej stronie twarzy, po której częściej występuje ból w czasie napadu migreny, a w grupie kontrolnej stronę wykonania testu dobrano tak, aby zapewnić odpowiedniość z grupą pacjentów z migreną. Dokonano porównania pomiędzy słabym bodźcem niebolesnym o temperaturze 41°C [11, 12] oraz bodźcem bole-

snym o temperaturze 51°C [11, 12]. Aby zminimalizować efekt przyzwyczajenia i oczekiwania, wszystkie bodźce w ramach badania były dystrybuowane losowo.

## Parametry badania funkcjonalnym rezonansem magnetycznym i wstępna obróbka danych

Parametry obrazowania fMRI oraz metody wstępnej obróbki danych obrazowych wykorzystane w niniejszym badaniu zostały szczegółowo opisane we wcześniejszych publikacjach [11, 12]. Poniższy opis ma charakter skrótowy. Badanie MRI wykonano przy użyciu skanera 3-T (Signa HDxt, GE Healthcare, USA) wyposażonego w cewkę do badań głowy z 8 równoległymi kanałami. Każdy skan fMRI składał się z 300 wolumenów powtarzanej sekwencji echa gradientowego z obrazowaniem echoplanarnym (EPI, *echo-planar imaging*). Dla wszystkich uczestników badania uzyskano również trójwymiarowe obrazy ważone T1 (sekwencja FSPGR BRAVO) oraz obrazy wykonane sekwencją T2 odwrócenia magnetyzacji z saturacją sygnału płynowego (FLAIR, *fluid attenuated inversion recovery*).

Odcinki czasowe obrazów czynnościowych zostały przetworzone przy użyciu pakietu oprogramowania BrainVoyager QX (Brain Innovation, Holandia). Wszystkie skany dopasowano do pierwszego ujętego w badaniu wolumenu za pomocą algorytmu Levenberga–Marquardta w celu skorygowania ewentualnych artefaktów ruchowych. Następnie dokładnie skontrolowano parametry ruchowe, aby wyeliminować możliwe pozostałości nadmiernych ruchów (> 1 woksel czynnościowy). Na podstawie wyników rejestracji obrazu za pomocą trójwymiarowych skanów anatomicznych przekształcono szeregi czasowe przedstawiające obrazy czynnościowe, aby odpowiadały przestrzeni stereotaktycznej Talairacha, a następnie poddano je próbkowaniu, by uzyskać szeregi czasowe z woksłami izotropowymi o wymiarach 3 mm. Na zakończenie w celu wykonania analiz na poziomie grupy poddane próbkowaniu szeregi czasowe wolumenów zostały przestrzennie zafiltrowane (obraz został wygładzony) za pomocą 6-milimetrowej maski Gaussa o szerokości połówkowej.

## Protokół doświadczalny

U pacjentów z migreną przed leczeniem eTNS oraz członków HC przeprowadzono 2 następujące po sobie sesje fMRI dla każdego z 2 bodźców THS (41°C i 51°C), zgodnie z wcześniej zgłoszonym projektem badania o schemacie zdarzeniowym [11, 12]. Podczas każdej sesji fMRI na skórę w okolicy szczęki dostarczano przez 600 ms THS o 2 różnych poziomach temperatury (41°C i 51°C) ze zmienną przerwą pomiędzy bodźcami,

o długości  $14 \pm 1$  s (całkowity czas trwania sesji wynosił 7 min 45 s). Przed przeprowadzeniem badania fMRI, poza skanerem, wszyscy badani otrzymali pełną informację na temat bodźców termicznych, które zostaną zastosowane. Po każdej sesji fMRI następowała przerwa o długości ok. 30 s, w czasie której badani, znajdując się w skanerze, ustnie oceniali nasilenie bólu wywołanego przez bodziec cieplny, korzystając z liczbowej skali oceny bólu (NRS, *numerical rating scale*; od 0 – brak bólu, do 10 – najsilniejszy wyobrażalny ból).

Po 60 dniach leczenia eTNS u pacjentów z migreną przeprowadzono dodatkową sesję fMRI o przebiegu podobnym do sesji realizowanej przed rozpoczęciem leczenia.

## Analiza statystyczna

Analiza statystyczna przeprowadzona na potrzeby niniejszego badania została szczegółowo opisana we wcześniejszych publikacjach [11, 12]. Odchylenia wszystkich szeregów czasowych z obrazami oszacowano na poziomie woksela na podstawie opartej na konwulcji analizy ogólnego modelu liniowego dla efektów losowych [13]. W odniesieniu do każdego badanego 2 szeregi czasowe fMRI, odpowiadające 2 odrębnym sesjom, zostały poddane normalizacji czasowej zgodnie ze standardyzacją Z, a następnie połączone w celu wprowadzenia do ogólnego modelu liniowego (GLM, *generalized linear model*). W GLM zdefiniowano 2 predyktory o charakterze zdarzeniowym w celu zakodowania odpowiedzi na 2 rodzaje bodźców (41°C i 51°C) za pomocą podwójnej funkcji gamma jako wejściowej funkcji odpowiedzi hemodynamicznej na potrzeby konwulcji liniowej. Dla każdego uczestnika badania i każdego woksela ujętego w płaszczyźnie obrazowania oszacowano wagi beta wszystkich regresorów zgodnie z procedurą najlepszego dopasowania (*fit-refit*) GLM.

W celu wyciągnięcia z map statystycznych wniosków odnoszących się do populacji przeprowadzono analizę wariancji drugiego stopnia 2 wartości szacunkowych beta dla interesujących badaczy predyktorów na poziomie każdego woksela, w której uczestników badania traktowano jako losowe obserwacje (analizy wariancji ANOVA efektów losowych). Przeprowadzono obliczenia dla 2 modeli ANOVA: w pierwszym modelu dla każdego woksela opracowano dwuczynnikową tabelę ANOVA obejmującą jeden czynnik wewnątrzgrupowy odzwierciedlający efekt oddziaływania temperatury oraz drugi czynnik międzygrupowy odzwierciedlający wpływ MwoA; w drugim modelu dla każdego woksela opracowano dwuczynnikową tabelę ANOVA obejmującą jeden czynnik wewnątrzgrupowy odzwierciedlający efekt oddziaływania temperatury oraz drugi czynnik wewnątrzgrupowy odzwierciedlający efekt leczenia eTNS u pacjentów z MwoA.

Na podstawie opracowanych tabel ANOVA stworzono mapy kontrastowe  $t$  przedstawiające główne efekty THS oraz efekty różnic pomiędzy grupami i wewnątrz grupy chorych (MwoA przed leczeniem > MwoA po leczeniu), a następnie nałożono je na obraz anatomiczny mózgu Colin-27 o wysokiej rozdzielczości, zgodny z atlasem Talairacha.

Aby zlokalizować obszary z efektami osiagającymi poziom istotny statystycznie, w mapach  $t$  zastosowano 5-procentowy próg chroniący przed fałszywie dodatnimi wokselami (korekcja dla wielokrotnego porównania). W celu zastosowania korekcji dla wielokrotnego porównania na poziomie klastrów funkcjonalnych w mapach zastosowano 5-procentowy próg eliminujący fałszywie dodatnie klastry (korekcja dla wielokrotnego porównania na poziomie klastra). Aby zdefiniować minimalną wielkość klastra [14] zastosowano korekcję w odniesieniu do całego mózgu zgodnie z symulacją Monte Carlo, zaczynając od (niepoddanego korekcji) progu na poziomie wokselu wynoszącego  $p = 0,005$ .

W celu zbadania możliwych efektów leczenia eTNS w grupie pacjentów z MwoA oraz korelacji pomiędzy miejscowymi odpowiedziami BOLD na THS a parametrami klinicznymi (czas trwania choroby, częstotliwość ataków migreny, średnie natężenie bólu w czasie napadu, skala MIDAS i HIT-6) określono obszar zainteresowania (ROI, *region of interest*) na podstawie klastrów wykazujących statystycznie istotne efekty grupowe w ramach analizy wokseli. Dla każdego pacjenta z MwoA oraz każdego skanu (przed i po eTNS) obliczono wartości szacunkowe ROI-GLM interesujących badaczy predyktorów. Użyte wartości szacunkowe ROI-GLM zostały przedstawione w skali według procentowej zmiany sygnału BOLD, a następnie użyte w teście par  $t$ -Studenta dla jednej próby w celu dokonania oceny statystycznej efektów leczenia eTNS u pacjentów z MwoA oraz skorelowane z poszczególnymi parametrami klinicznymi. Oprócz ROI określonych na podstawie parametrów funkcjonalnych, metodami anatomicznymi określono jeden dodatkowy ROI w moście. Lokalizacja została wybrana ze względu na wcześniejsze ustalenia dokonane podczas badań innej populacji osób cierpiących na migrenę [11] oraz na podstawie wcześniejszych obserwacji wyników neuroobrazowania u pacjentów z migreną [15].

## WYNIKI

### Dane kliniczne

Dane z dzienników pacjenta pozwoliły stwierdzić statystycznie istotne zmniejszenie częstotliwości ataków migreny ( $p < 0,001$ ) i liczby dni migrenowych ( $p < 0,001$ ) w miesiącu oraz

związane z tym ograniczenie miesięcznego zużycia leków dożalnych ( $p < 0,001$ ) (ryc. 1a) pod koniec 60-dniowego okresu leczenia eTNS (w tym w ostatnim miesiącu leczenia) w stosunku do okresu odniesienia. Ponadto pod koniec czasu leczenia obniżyły się średnie natężenie intensywności bólu w trakcie ataków ( $p = 0,01$ ) (ryc. 1b) oraz ocena według HIT-6 ( $p < 0,001$ ) (ryc. 1c). Podobnie jak w poprzednim badaniu autorów [6] u 81% pacjentów wystąpiły zmniejszenie częstotliwości ataków migreny o co najmniej 50% oraz redukcja liczby dni migrenowych o 75% po zastosowaniu leczenia eTNS.

### Ocena intensywności bólu

Średnia intensywność odczuwanego bólu (według NRS) nie różniła się istotnie pomiędzy pacjentami z MwoA przed leczeniem eTNS a HC, i to zarówno w przypadku temperatury 41°C ( $p = 0,54$ ), jak i 51°C ( $p = 0,55$ ). Podobnie ocena nasilenia bólu przez pacjentów z MwoA nie różniła się istotnie po leczeniu eTNS dla bodźca o temperaturze 41°C ( $p = 0,33$ ) i 51°C ( $p = 0,29$ ).

### Dane obrazowe

W obu grupach badawczych w trakcie THS o 2 różnych intensywnościach zaobserwowano zmiany czynnościowe w regionach mózgu, co do których wiadomo, że są odpowiedzialne za przetwarzanie bólu. Wyniki te były zgodne z wynikami poprzedniego badania [11] ( $p = 0,05$  z korekcją na poziomie klastra).

Podczas wysyłania słabego, niebolesnego bodźca w ramach THS (41°C) nie zarejestrowano różnicy w odpowiedzi BOLD pomiędzy pacjentami z MwoA przed leczeniem a HC.

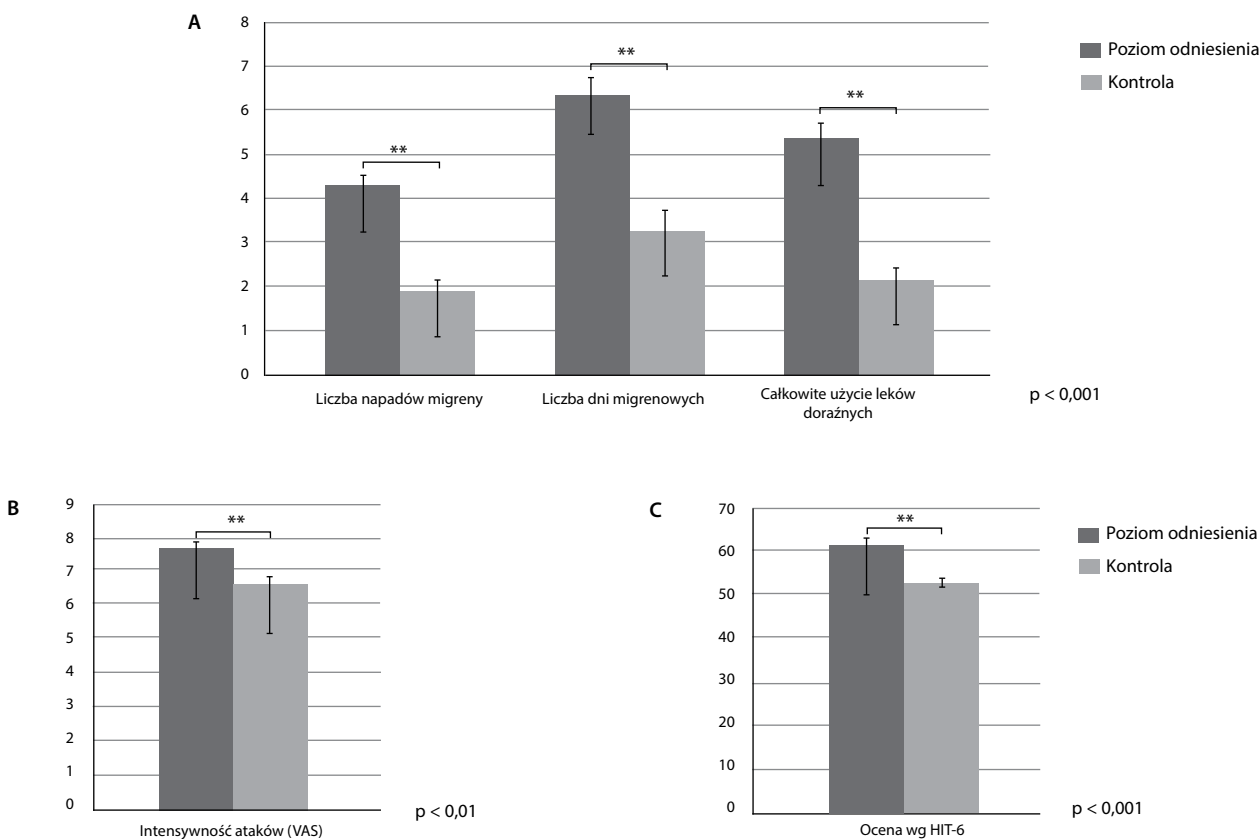
W trakcie bolesnej THS (51°C) odpowiedź BOLD w okołokolanowej części prawej ACC była istotnie większa u pacjentów z MwoA przed leczeniem niż w HC (współrzędne w układzie zgodnym z przestrzenią Talairacha  $x, y, z$ : 12, 35, 7; wartość  $[szczyt] = 4,33$ ) (ryc. 2a).

W tym samym obszarze zaobserwowano istotne obniżenie aktywności BOLD wywołanej przez bolesną THS u pacjentów z MwoA po leczeniu eTNS ( $p = 0,008$ ). Średnie wartości procentowe zmian sygnału BOLD w okołokolanowej części prawego ACC w HC i u pacjentów z MwoA przed leczeniem eTNS i po nim przedstawia rycina 2b.

Nie wykryto istotnych różnic w analizie wpływu eTNS na cały mózg u pacjentów z MwoA, nie zaobserwowano także znaczących różnic miejscowych w moście pomiędzy grupami badawczymi, w różnych warunkach i przy różnych temperaturach THS (pacjenci z MwoA w porównaniu z HC; pacjenci z MwoA przed leczeniem eTNS i po nim).

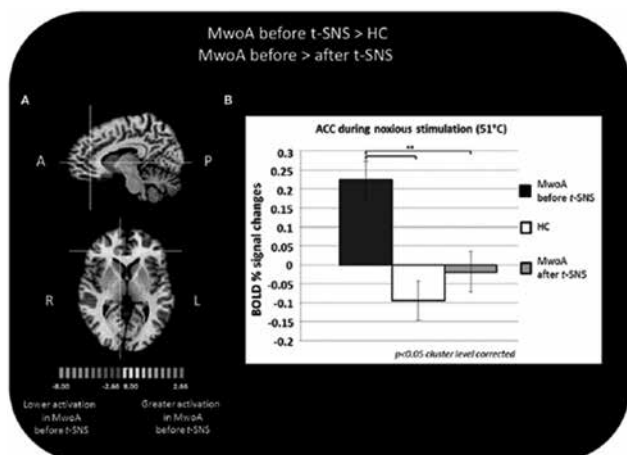
### RYCINA 1.

Istotne różnice występujące u pacjentów z MwoA przed zewnętrzną neurostymulacją nerwu trójdzielnego i po niej, pod względem: (a) ataków migreny ( $p < 0,001$ ), dni migrenowych ( $p < 0,001$ ) i miesięcznego zużycia leków doraźnych ( $p < 0,001$ ); (b) średniej intensywności bólu głowy w trakcie ataków migreny ( $p < 0,01$ ); (c) oceny według HIT-6 ( $p < 0,001$ ).



### RYCINA 2.

Istotne różnice w odpowiedzi BOLD w porównaniach grupy pacjentów z MwoA przed leczeniem za pomocą eTNS z grupą kontrolną oraz pacjentów z MwoA przed leczeniem eTNS i po nim. (a) Mapa t z istotnymi statystycznie różnicami pomiędzy grupami nałożona na obraz anatomiczny mózgu Colin-27 T1 o wysokiej rozdzielczości zgodny z atlasem Talairacha; (b) wykresy słupkowe przedstawiające procentowe zmiany sygnału BOLD za pomocą współrzędnych w układzie zgodnym z przestrzenią Talairacha (x, y, z): ACC = 12, 35, 7 w trakcie bolesnej stymulacji termicznej nerwu trójdzielnego przy temperaturze 51°C u pacjentów z MwoA przed leczeniem eTNS i po nim oraz w HC.



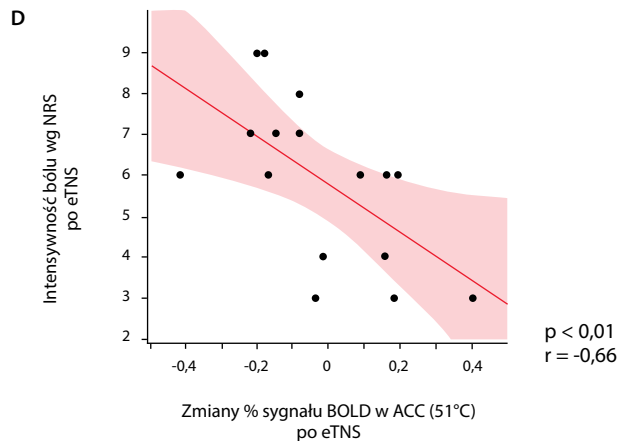
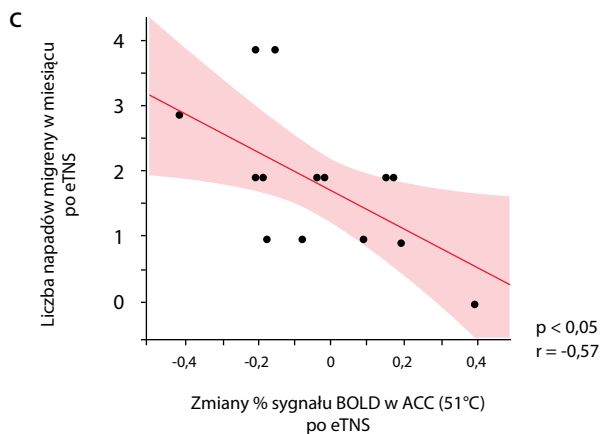
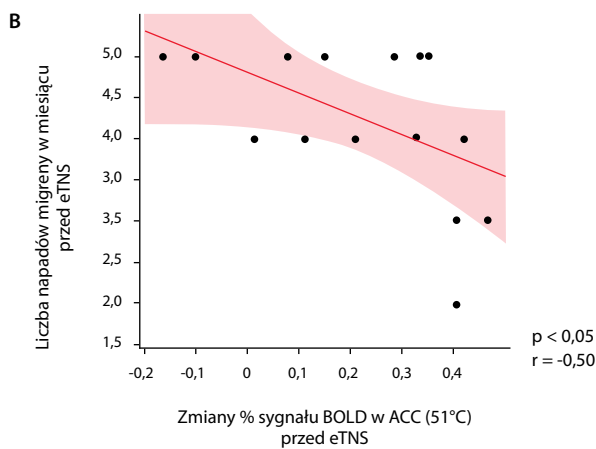
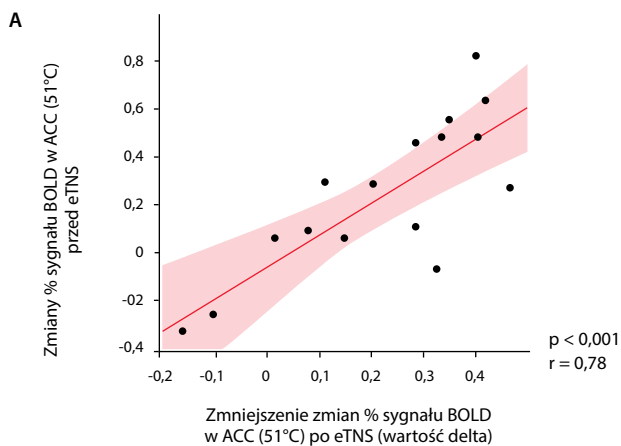
### Analiza korelacji

W grupie pacjentów z migreną zaobserwowano istotną dodatnią korelację pomiędzy odpowiedzią BOLD ze strony ACC na bolesną THS przed leczeniem eTNS a obniżeniem odpowiedzi BOLD w ACC na bolesną THS po leczeniu eTNS (wartość delta) ( $p < 0,001$ ;  $r = 0,78$ ), a korelacja taka nie wystąpiła w HC. Ponadto stwierdzono istotną ujemną korelację pomiędzy zmianami sygnału BOLD w ACC przed leczeniem eTNS a częstotliwością ataków migreny przed leczeniem eTNS ( $p < 0,05$ ;  $r = -0,50$ ) oraz pomiędzy zmianami sygnału BOLD w ACC po leczeniu eTNS a częstotliwością ataków migreny po leczeniu eTNS ( $p < 0,05$ ;  $r = -0,57$ ) (im większa aktywność w ACC przed leczeniem eTNS i po nim, tym większa liczba ataków migreny na miesiąc przed leczeniem eTNS i po nim). Zidentyfikowano również istotną ujemną zależność pomiędzy subiektywną oceną nasilenia bólu w trakcie THS a zmianami sygnału BOLD w badaniu fMRI w klastrze ACC w obu przypadkach po leczeniu eTNS (im większa aktywność w ACC po leczeniu eTNS, tym niższa ocena intensywności bólu według skali NRS [ $p = 0,01$ ;  $r = -0,66$ ]). Szczegółowe informacje zawarto na rycinie 3.



### RYCINA 3.

Wykres rozproszenia pokazujący istotne korelacje pomiędzy: (a) odpowiedzią BOLD ze strony ACC na THS przed leczeniem z zastosowaniem eTNS a niższą odpowiedzią BOLD ze strony ACC na bolesną THS po eTNS (wartość delta); (b) odpowiedzią BOLD ze strony ACC na bolesną THS przed leczeniem eTNS a częstotliwością ataków migreny przed leczeniem (dni w miesiącu, oś y); (c) odpowiedzią BOLD ze strony ACC na bolesną THS po leczeniu eTNS a częstotliwością ataków migreny po leczeniu (dni w miesiącu, oś y); (d) odpowiedzią BOLD ze strony ACC na bolesną THS po leczeniu eTNS a subiektywną oceną intensywności bólu w trakcie THS (według liczbowej skali oceny bólu, oś y).



## DYSKUSJA

W badaniu zaobserwowano silniejszą odpowiedź BOLD na bolesną THS (51°C) w okołokolanowym ACC u pacjentów z MwoA pomiędzy atakami w porównaniu z HC. Sześćdziesięciodniowe leczenie eTNS za pomocą urządzenia Cefaly® pozwoliło unormować nieprawidłową odpowiedź BOLD w ACC i jednocześnie znacznie złagodzić przebieg migreny. Wyniki te wskazują, że eTNS wywołuje u pacjentów z MwoA reorganizację funkcjonalną w sieci przetwarzania bodźców bólowych nerwu trójdzielnego, aktywowanej przez bolesny bodziec termiczny, i sugerują, iż może być to istotne z punktu widzenia efektów terapeutycznych neurostymulacji.

Neurostymulacja może stanowić alternatywę dla leczenia farmakologicznego w migrenie, które wiąże się z szeregiem przeciwwskazań i działań ubocznych [2, 3]. Niedawno prospektywne, wieloośrodkowe, podwójnie zaślepienie, randomizowane oraz kontrolowane leczeniem pozorowanym badanie PREMICE (*PREvention of Migraine using Cefaly* – badanie profilaktycznego zastosowania urządzenia Cefaly® w migrenie) dostarczyło dowodów, że eTNS jest skutecznym narzędziem w profilaktyce migreny i pozwala zmniejszyć zużycie leków przeciwmigrenowych przerywających atak [4]. Dane te potwierdziło otwarte badanie z udziałem pacjentów z MwoA, u których występowała niska częstotliwość ataków migreny i którzy wcześniej nie otrzymywali profilaktycznych leków przeciwmigrenowych [6]. Ponadto retrospektywne kohortowe badanie na grupie pacjentów z migreną stosujących urządzenie Cefaly® [5] wykazało wysoki poziom bezpieczeństwa urządzenia i tolerancję leczenia.

Mechanizmy działania związane z terapią eTNS pozostają jednak w dużym stopniu nieznane. Początkowo stosowanie eTNS uzasadniano twierdzeniem, iż konwergencja somatycznych włókien dośrodkowych z obszaru nerwu trójdzielnego lub obszaru kręgu C2 z trzewnymi włóknami dośrodkowymi

układu trójdzielno-naczyniowego na nocyceptory rdzeniowego jądra nerwu trójdzielnego [16] może blokować wstępujące impulsy na szlaku przewodzącym ból dzięki zjawisku supresji wtórnej w nocyceptorach nerwu trójdzielnego [17]. Hipoteza ta nie znalazła potwierdzenia w szeregu badań, które wykazały, że ani eTNS, ani przezskórna neurostymulacja nerwów potylicznych (ONS, *occipital nerve stimulation*) nie prowadzi do zmniejszenia wrażliwości nocyceptorów nerwu trójdzielnego [18].

Z drugiej strony stosowanie przezskórnej neurostymulacji okolicy podpotylicznej w przewlekłym klasterowym bólu głowy oraz migrenie przewlekłej pozwoliło stwierdzić, iż korzystny efekt terapeutyczny następuje przez powoli zachodzące działania neuromodulujące w obszarach mózgu odpowiedzialnych za przetwarzanie bodźców bólowych. W szczególności badanie  $H_2^{15}O$ -PET wykazało istotne zmiany w miejscowym mózgowym przepływie krwi w moście, kliniku, poduszce oraz ACC u pacjentów z migreną przewlekłą otrzymujących leczenie ONS [19], zaś w badaniu FDG-PET stwierdzono zwiększony wychwyt glukozy w okołokolonowej części ACC u pacjentów z przewlekłym klasterowym bólem głowy wykazujących odpowiedź na leczenie ONS [20]. W niedawnym badaniu FDG-PET [8] przeprowadzonym wśród pacjentów cierpiących na migrenę epizodyczną przed leczeniem eTNS z użyciem urządzenia Cefaly® i po nim wykazano normalizację hipometabolizmu w korze oczodołowo-czołowej i ACC przed leczeniem. Zestawienie tych danych sugeruje, że u pacjentów z pierwotnymi bólami głowy leczenie za pomocą ONS może przywracać równowagę w nieprawidłowo funkcjonujących ośrodkach kontroli bólu poprzez modyfikację aktywności kontroli bólu impulsem zstępującym (*top-down*) oraz że ACC odgrywa w tym procesie kluczową rolę.

Szeroko znany jest fakt, że ACC stanowi kluczową strukturę biorącą udział w mechanizmach analgetycznych oraz mającą znaczenie w afektywnych i emocjonalnych aspektach bólu, np. negatywnych stanach emocjonalnych [21]. Rolę ACC w MwoA wykazano także w poprzednich badaniach autorów, w których uzyskano zwiększoną odpowiedź BOLD w badaniu fMRI w tym obszarze podczas działania bolesnego bodźca THS [11], zwłaszcza u pacjentów z alodynią typu napadowego [12]. W ostatnim czasie w badaniach spektroskopii rezonansu magnetycznego ( $^1H$ -MRS) odkryto „zespół” zmian metabolitów w ACC u pacjentów z migreną w okresie międzynapadowym, który wpływa na pobudzenie ACC również w czasie pomiędzy atakami [22].

Zgodnie z tymi ustaleniami wyniki aktualnego badania wskazują, że nadmierne międzynapadowe pobudzenie ACC przez

bolesną THS u pacjentów z MwoA ulega normalizacji po leczeniu eTNS, co może wyjaśniać skuteczność kliniczną tej terapii.

W odróżnieniu od poprzednich badań [11] aktualne analizy pnia mózgu oparte na ROI nie wykazały istotnych zmian w odpowiedzi BOLD w pniu mózgu pacjentów z MwoA pod wpływem eTNS. Badanie tensora dyfuzji potwierdziło obecność połączeń anatomicznych pomiędzy obszarami przetwarzania bodźców bólowych w korze i pniu mózgu [23]. Połączenia te umożliwiają wpływ schodzących impulsów (*top-down*) mających początek w obszarach kory oraz z dużym prawdopodobieństwem modulują odczuwanie bólu poprzez uwolnienie opioidów w pniu mózgu [24, 25]. Teorię tę potwierdzają doświadczenia przeprowadzone na zwierzętach, w których wykazano, że przezskórna elektrostymulacja nerwów może pobudzać antynocycepcję poprzez aktywację istoty szarej okołowodociągowej [26]. Zgodnie z naszą hipotezą uzyskany obecnie wynik ujemny może wynikać z faktu, że funkcjonalne pobudzenie obszarów pnia mózgu w modulacji zstępującej można wykryć jedynie przy wyższych poziomach bólu, na przykład w trakcie stymulacji wywołującej intensywniejszy ból lub w ataku migreny.

Z klinicznego punktu widzenia po leczeniu eTNS z użyciem urządzenia Cefaly® zaobserwowaliśmy istotną poprawę szeregu parametrów związanych z nasileniem migreny: znaczne zmniejszenie częstotliwości ataków i liczby dni migrenowych w miesiącu, a także istotne obniżenie średniej intensywności bólu oraz ograniczenie zaburzeń codziennego funkcjonowania. Odsetek pacjentów, u których wystąpiło ponad 50-procentowe zmniejszenie częstotliwości ataków migreny i liczby dni migrenowych w miesiącu, był wyraźnie wysoki w porównaniu z dostępnymi farmakoterapiami stosowanymi w profilaktyce migreny. Ponadto leczenie eTNS spowodowało znaczne zmniejszenie zużycia leków przerywających ataki, co jest ważne z punktu widzenia ekonomii terapii lekowych oraz zapobiegania polekowemu bólowi głowy, wynikającemu z nadużywania leków.

Analiza korelacji wykazała istotną ujemną zależność pomiędzy odpowiedzią BOLD ze strony ACC na THS a częstotliwością ataków przed leczeniem eTNS i po nim. Dane te są pozornie sprzeczne z głównymi ustaleniami naszego badania, iż po leczeniu eTNS występuje zmniejszona odpowiedź BOLD w ACC na THS oraz jednoczesna poprawa szeregu parametrów klinicznych u pacjentów z migreną. W tym kontekście uzyskane dane sugerują, że leczenie eTNS nie odwraca działania ACC w zmniejszaniu bólu u pacjentów z migreną, charakteryzującego się wyższą aktywnością o charakterze wyrównawczym, co prawdopodobnie ma na celu zmniejszenie częstotliwości

ataków migreny [11, 12]. Przeciwnie, leczenie eTNS może doprowadzić do przestawienia ACC na niższy poziom aktywności (zmniejszyć odpowiedź BOLD na THS), który niezależnie uczestniczy w mechanizmach antynocycepcji (im większa aktywacja ACC, tym niższe oceny według NRS po leczeniu eTNS) i jest bardziej zauważalny u pacjentów z większymi anomaliami w zakresie ACC przed leczeniem eTNS (wartość delta). Z drugiej strony zmniejszona aktywność ACC również może prowadzić do efektów analgetycznych, co wykazano już wcześniej [27]. Ostatecznie nie można też wykluczyć, że zwiększona odpowiedź BOLD ze strony ACC na THS przed leczeniem eTNS oraz zmniejszona odpowiedź BOLD w ACC na THS po leczeniu eTNS mogą stanowić zjawisko wtórne względem częstotliwości ataków migreny (im większa częstotliwość ataków migreny, tym wyższa aktywność ACC zarówno przed leczeniem eTNS, jak i po nim).

Autorzy mają świadomość, że przeprowadzone badanie obarczone jest szeregiem ograniczeń. Po pierwsze nie korzystano z urządzenia pozorującego leczenie eTNS i w związku z tym nie można wykluczyć możliwego efektu placebo w danych obrazowych i klinicznych [28]. Należy jednak zaznaczyć, że przewaga leczenia eTNS w zapobieganiu bólom migrenowym w stosunku do leczenia pozorowanego została udowodniona w randomizowanym badaniu kontrolowanym leczeniem pozorowanym [4]. Po drugie członkowie HC nie zostali poddani

leczeniu eTNS, w związku z czym nie można ustalić, czy wywołane przez eTNS zmiany w aktywności ACC w reakcji na THS są specyficzne wyłącznie dla pacjentów z migreną. Nie można zatem wykluczyć, że zmiany te wystąpiły ze względu na poprawę kliniczną u pacjentów po eTNS, a nie w związku z leczeniem metodą neurostymulacji.

Niezbędne jest przeprowadzenie dalszych badań w celu potwierdzenia, że korzyści terapeutyczne leczenia eTNS u pacjentów z MwoA następują w związku z normalizacją funkcjonowania ACC.

Reasumując, uzyskane wyniki wskazują, że leczenie eTNS z użyciem urządzenia Cefaly® może wywoływać antynocyceptywną modulację funkcjonalną w ACC, która z kolei może odgrywać rolę w mechanizmach leżących u podstaw skuteczności tej metody w profilaktyce migreny.

Autorzy uważają, że lepsze zrozumienie mechanizmów neurostymulacji może rzucić światło na patofizjologię migreny, i na odwrót. Chociaż istnieją przekonujące dowody na potwierdzenie hipotezy o roli zaburzeń funkcjonowania ośrodkowego układu nerwowego w migrenie, można potwierdzić, że zabiegi obejmujące obwodowy układ nerwowy są w stanie modulować obwody neuronowe biorące udział w ośrodkowej sensytyzacji i kontroli bólu.

## Piśmiennictwo

1. Global Burden of Disease Study 2013 Collaborators: Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 301 acute and chronic diseases and injuries in 188 countries, 1990–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet* 2015; 386(9995): 743-800. DOI: 10.1016/S0140-6736(15)60692-4.
2. Coppola G., Di Lorenzo C., Serrao M. et al.: Pathophysiological targets for non-pharmacological treatment of migraine. *Cephalalgia* 2016; 36(12): 1103-1111.
3. Ambrosini A., D'Alessio C., Magis D., Schoenen J.: Targeting pericranial nerve branches to treat migraine: current approaches and perspectives. *Cephalalgia* 2015; 35(14): 1308-1322. DOI: 10.1177/0333102415573511.
4. Schoenen J., Vandersmissen B., Jeanette S. et al.: Migraine prevention with a supraorbital transcutaneous stimulator: a randomized controlled trial. *Neurology* 2013; 80(8): 697-704. DOI: 10.1212/WNL.0b013e3182825055.
5. Blumenfeld A.M., Bloudek L.M., Becker W.J. et al.: Patterns of use and reasons for discontinuation of prophylactic medications for episodic migraine and chronic migraine: results from the second international burden of migraine study (IBMS-II). *Headache* 2013; 53(4): 644-655. DOI: 10.1111/head.12055.
6. Magis D., Sava S., d'Elia T.S. et al.: Safety and patients' satisfaction of transcutaneous supraorbital neurostimulation (tSNS) with the Cefaly® device in headache treatment: a survey of 2,313 headache sufferers in the general population. *J. Headache Pain* 2013; 14: 95. DOI: 10.1186/1129-2377-14-95
7. Russo A., Tessitore A., Conte F. et al.: Transcutaneous supraorbital neurostimulation in "de novo" patients with migraine without aura: the first Italian experience. *J. Headache Pain* 2015; 16: 69. DOI: 10.1186/1129-2377-16-S1-A136.
8. Magis D., D'Ostilio K., Thibaut A. et al.: Cerebral metabolism before and after external trigeminal nerve stimulation in episodic migraine. *Cephalalgia* 2016; 37(9): 881-891. DOI: 10.1177/0333102416656118.
9. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS). The International Classification of Headache Disorders, 3<sup>rd</sup> edition (beta version). *Cephalalgia* 2013; 33(9): 629-808. DOI: 10.1177/0333102413485658.
10. Bayliss M.S., Dewey J.E., Dunlap I. et al.: A study of the feasibility of Internet administration of a computerized health survey: the headache impact test (HIT). *Qual. Life Res.* 2003; 12(8): 953-961. DOI: 10.1023/A:1026167214355.
11. Russo A., Tessitore A., Esposito F. et al.: Pain processing in patients with migraine: an event-related fMRI study during trigeminal nociceptive stimulation. *J. Neurol.* 2012; 259(9): 1903-1912. DOI: 10.1007/s00415-012-6438-1.
12. Russo A., Esposito F., Conte F. et al.: Functional interictal changes of pain processing in migraine with ictal cutaneous allodynia. *Cephalalgia* 2017; 37(4): 305-314. DOI: 10.1177/0333102416644969.
13. Friston K.J., Holmes A.P., Poline J.B. et al.: Analysis of fMRI time-series revisited. *Neuroimage* 1995; 2(1): 45-53. DOI: 10.1006/nimg.1995.1007.



14. Forman S.D., Cohen J.D., Fitzgerald M. et al.: Improved assessment of significant activation in functional magnetic resonance imaging (fMRI): use of a cluster-size threshold. *Magn. Reson. Med.* 1995; 33(5): 636-647. DOI: 10.1002/mrm.1910330508.
15. Schwedt T.J., Chiang C.C., Chong C.D., Dodick D.W.: Functional MRI of migraine. *Lancet Neurol.* 2015; 14(1): 81-91. DOI: 10.1016/S1474-4422(14)70193-0.
16. Kerr F.W.: Central relationships of trigeminal and cervical primary afferents in the spinal cord and medulla. *Brain Res.* 1972; 43(2): 561-572. DOI: 10.1016/0006-8993(72)90408-8.
17. Villanueva L., Nosedá R.: Trigeminal mechanisms of nociception. W: McMahon S.B., Koltzenburg M., Tracey I., Turk D.C. (red.): *Wall and Melzack's Textbook of Pain.* Elsevier Health Sciences, Philadelphia 2013: 793-802.
18. Magis D., Schoenen J.: Advances and challenges in neurostimulation for headaches. *Lancet Neurol.* 2012; 11(8): 708-719. DOI: 10.1016/S1474-4422(12)70139-4.
19. Matharu M.S., Bartsch T., Ward N. et al.: Central neuromodulation in chronic migraine patients with suboccipital stimulators: a PET study. *Brain* 2004; 127(Pt 1): 220-230. DOI: 10.1093/brain/awh022.
20. Magis D., Bruno M.A., Fumal A. et al.: Central modulation in cluster headache patients treated with occipital nerve stimulation: an FDG-PET study. *BMC Neurol.* 2011; 11: 25. DOI: 10.1186/1471-2377-11-25.
21. Baliki M.N., Chialvo D.R., Geha P.Y. et al.: Chronic pain and the emotional brain: specific brain activity associated with spontaneous fluctuations of intensity of chronic back pain. *J. Neurosci.* 2006; 26(47): 12165-12173. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.3576-06.2006.
22. Becerra L., Veggeberg R., Prescott A. et al.: A 'complex' of brain metabolites distinguish altered chemistry in the cingulate cortex of episodic migraine patients. *Neuroimage Clin.* 2016; 11: 588-594. DOI: 10.1016/j.nicl.2016.03.020.
23. Hadjipavlou G., Dunckley P., Behrens T.E., Tracey I.: Determining anatomical connectivities between cortical and brainstem pain processing regions in humans: a diffusion tensor imaging study in healthy controls. *Pain* 2006; 123(1-2): 169-178. DOI: 10.1016/j.pain.2006.02.027.
24. Valet M., Sprenger T., Boecker H. et al.: Distraction modulates connectivity of the cingulo-frontal cortex and the midbrain during pain-an fMRI analysis. *Pain* 2004; 109(3): 399-408. DOI: 10.1016/j.pain.2004.02.033.
25. Tracey I., Mantyh P.W.: The cerebral signature for pain perception and its modulation. *Neuron.* 2007; 55(3): 377-391. DOI: 10.1016/j.neuron.2007.07.012.
26. DeSantana J.M., Da Silva L.F., De Resende M.A., Sluka K.A.: Transcutaneous electrical nerve stimulation at both high and low frequencies activates ventrolateral periaqueductal grey to decrease mechanical hyperalgesia in arthritic rats. *Neuroscience* 2009; 163(4): 1233-1241. DOI: 10.1016/j.neuroscience.2009.06.056.
27. Tessitore A., Russo A., Esposito F. et al.: Interictal cortical reorganization in episodic migraine without aura: an event-related fMRI study during parametric trigeminal nociceptive stimulation. *Neurol. Sci.* 2011; 32(supl. 1): S165-S167. DOI: 10.1007/s10072-011-0537-0.
28. Wager T.D., Rilling J.K., Smith E.E. et al.: Placebo-induced changes in FMRI in the anticipation and experience of pain. *Science* 2004; 303(5661): 1162-1167. DOI: 10.1126/science.1093065.

#### **Deklaracja etyczna**

Procedura doświadczalna była zgodna z zasadami Deklaracji Helsińskiej i została zatwierdzona przez komisję etyczną Drugiego Uniwersytetu w Neapolu. Wszyscy uczestnicy wyrazili na piśmie świadomą zgodę na udział w badaniu po wyjaśnieniu im procedury doświadczalnej.

#### **Wkład autorów**

AR: koncepcja i założenia badania, analiza danych, interpretacja wyników, sporządzenie i weryfikacja manuskryptu. AT: koncepcja i założenia badania, analiza danych, interpretacja wyników i weryfikacja manuskryptu. FE: analiza danych fMRI i interpretacja wyników. FN: analiza danych fMRI. MS: analiza danych i interpretacja wyników. FT: analiza danych fMRI i interpretacja wyników. RM: pozyskanie danych klinicznych. LM: pozyskanie danych klinicznych. JS: interpretacja wyników, sporządzenie i weryfikacja manuskryptu. GT: koncepcja i założenia badania, interpretacja wyników i weryfikacja manuskryptu.

#### **Konflikt interesów**

Urządzenia dostarczyła firma *Cefaly Technology*. Badacze nie posiadają żadnego zaangażowania finansowego w firmie *Cefaly Technology*, lecz JS pełni funkcję konsultanta tej firmy. Pozostali autorzy nie deklarują żadnego konfliktu interesów. Badanie zostało zainicjowane przez badaczy i nie było sponsorowane przez podmioty z branży.

*Prawa autorskie* © 2017 Russo, Tessitore, Esposito, Di Nardo, Silvestro, Trojsi, De Micco, Marcuccio, Schoenen i Tedeschi. Powyższy artykuł jest publikacją ogólnie dostępną, a jego rozpowszechnianie jest zgodne z warunkami Creative Commons Attribution License (CC BY). Korzystanie, rozpowszechnianie lub kopiowanie artykułu na innych forach jest dozwolone pod warunkiem podania nazwiska autora/autorów lub posiadacza licencji i cytowania oryginalnej publikacji w niniejszym magazynie zgodnie z powszechnie przyjętą praktyką akademicką. Korzystanie, rozpowszechnianie i kopiowanie na innych warunkach nie jest dozwolone.

## REGULAMIN ZAMIESZCZANIA PRAC

---

Kwartalnik „Migrena news” zamieszcza prace oryginalne, poglądowe i inne z zakresu problematyki jednostki chorobowej, jaką jest migrena.

### Prawa autorskie

Przyjmując pracę do druku, wydawca nabywa na zasadzie wyłączności prawa autorskie do wydrukowanych prac (w tym prawo do wydawania drukiem, na nośnikach elektronicznych oraz w Internecie). Dopuszcza się jedynie drukowanie streszczeń bez zgody wydawcy.

### Format prac

- Objętość (łącznie z piśmiennictwem, tabelami i rycinami) nie powinna przekraczać 10 standardowych stron w przypadku prac oryginalnych, doświadczalnych i klinicznych, 7 w przypadku prac kazuistycznych, 12 w przypadku prac poglądowych, 5 w przypadku pozostałych prac.
- Prace powinny być nadesłane e-mailem na adres redakcji: [izabela.domitrz@wum.edu.pl](mailto:izabela.domitrz@wum.edu.pl)
- Prosimy o zachowanie następujących zasad formatowania tekstu: wielkość czcionki 12 punktów, odstępy między wierszami 1,5 linii, margines lewy 2 cm, margines prawy 3 cm.
- Na pierwszej stronie pracy należy podać:
  - pełne imię i nazwisko autora (autorów),
  - tytuł pracy (polski i angielski),
  - streszczenie i słowa kluczowe (polskie i angielskie),
  - pełną nazwę ośrodka (ośrodków), z którego (których) praca pochodzi,
  - tytuł naukowy oraz imię i nazwisko kierownika ośrodka,
  - adres, na jaki autor życzy sobie otrzymywać korespondencję, wraz z tytułem naukowym, pełnym imieniem i nazwiskiem oraz numerem telefonu (prosimy o zaznaczenie, czy autor wyraża zgodę na publikację numeru telefonu) i adresem poczty elektronicznej.
- Streszczenie powinno zawierać ok. 150–250 słów. Nie należy stosować skrótów. Po streszczeniu należy podać słowa kluczowe (3–5) w językach polskim i angielskim.
- Do pracy należy dołączyć zgodę wszystkich autorów na publikację. Zgoda na publikację jest równoznaczna z oświadczeniem autorów, że praca nie była publikowana w całości w innym czasopiśmie medycznym.
- Tekst pracy oryginalnej powinien się składać z następujących części: wstęp, cel pracy, materiał i metody, wyniki, omówienie, wnioski, piśmiennictwo, ryciny i opisy do nich. Wszystkie skróty muszą być wyjaśnione w artykule przy ich pierwszym użyciu, a także dodatkowo w każdym opisie wszystkich tabel i rycin w obydwu wersjach językowych.
- W pracy nie należy podawać nazw handlowych produktów leczniczych.

### Piśmiennictwo

- Piśmiennictwo powinno być ułożone według kolejności cytowania w pracy. Liczba cytowanych prac w przypadku prac oryginalnych i poglądowych nie powinna przekraczać 25 pozycji.
- Przy opisach artykułów z czasopism należy podać: nazwisko autora, pierwszą literę imienia (przy większej niż 3 liczbie autorów podaje się tylko pierwszych trzech i adnotację „et al.”), tytuł pracy, skrót tytułu czasopisma, rok wydania, numer tomu (rocznika), numery stron, na których zaczyna się i kończy artykuł. Należy zachować zapis i interpunkcję ściśle według poniższego przykładu: Kowalski J.: Zasady publikacji prac naukowych. *Migrena news* 2018; 1(1): 32.
- Przy opisach książek należy podać: nazwisko autora, pierwszą literę imienia, tytuł, oznaczenie kolejności wydania, wydawnictwo, miejsce i rok wydania, numery stron; przy pracach zbiorowych nazwisko redaktora odpowiedzialnego podaje się po tytule książki i skrócie „red.”. Należy zachować zapis i interpunkcję ściśle według poniższego przykładu: Kowalski J.: Zasady publikacji prac naukowych. *Medical Education*, Warszawa 2013: 354–366.

### Zdjęcia, grafiki

- Jeśli zdjęcia i grafiki mają rozmiar większy niż 8 MB, powinny być nadesłane na adres Redakcji na CD-ROM-ie lub DVD w jednym z podanych formatów: \*.jpg, \*.eps, \*.bmp, \*.gif, \*.tif, \*.cdr, \*.ai.
- Materiały skanowane powinny mieć rzeczywisty rozmiar, jaki ma być użyty w publikacji, oraz rozdzielczość 300 dpi.
- Wszystkie dostarczone materiały powinny być dokładnie opisane.

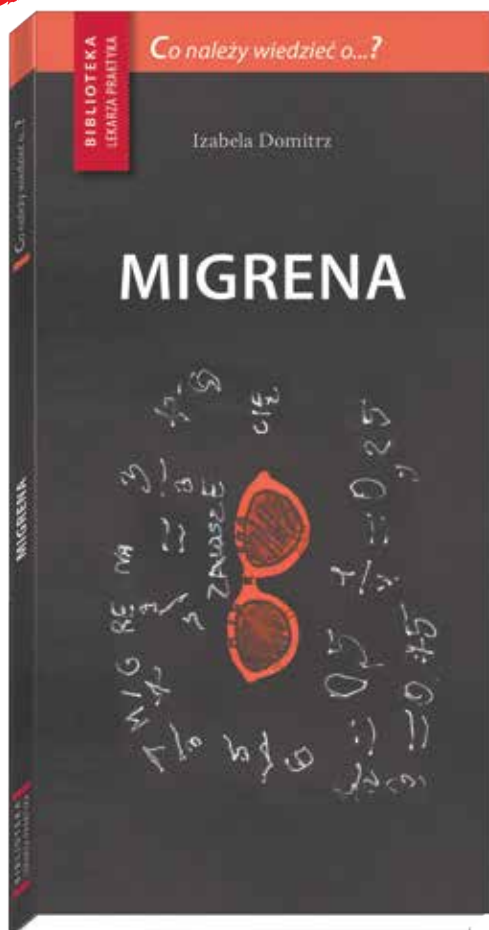
Co należy wiedzieć o...?

# MIGRENA

## w pytaniach i odpowiedziach

Dr hab. n. med. Izabela Domitrz

**NOWOŚĆ**



Prezentowana monografia jest poświęcona migrenie, jednej z najczęstszych chorób neurologicznych. Mimo że występuje ona bardzo często i pozornie uchodzi za dobrze znaną klinicytom jednostkę chorobową, to jednak wiedza o niej jest wciąż niewystarczająca. Nie tylko ogół społeczeństwa, pacjenci, lecz także wielu lekarzy nie posiada dostatecznej wiedzy dotyczącej migreny, jej rozpoznawania oraz leczenia. W niniejszym opracowaniu w bardzo prosty i przystępny sposób przedstawiono problem migreny, szczególnie w Polsce.

Książka przeznaczona jest przede wszystkim dla lekarzy pierwszego kontaktu, którzy stoją na początku medycznej drogi pacjenta migrenowego. Jednakże lekarze innych specjalności również z pewnością znajdą w niej praktyczne informacje. Z drugiej strony wielu pacjentów poszukuje wiadomości na temat swojej choroby – także oni mogą skorzystać z podstawowych informacji zawartych w książce.

**Książki Medical Education do nabycia w następujących punktach:**



**GDAŃSK 1**  
ul. Korzenna 33/35, 80-851 Gdańsk  
tel. (58) 305 24 49; (58) 305 24 50  
fax (58) 305 24 49  
tel. kom. 510 111 467  
ksiegarnia.gdansk@pwn.com.pl

**GDAŃSK 2**  
ul. Narutowicza 11/12, 80-233 Gdańsk  
tel. (58) 347 11 25; tel. kom. 507 153 408  
ksiegarnia.gdansk2@pwn.com.pl

**KATOWICE**  
ul. Teatralna 2, 40-003 Katowice  
tel. (32) 258 13 47; fax (32) 258 13 46  
tel. kom. 504 221 433  
ksiegarnia.katowice@pwn.com.pl

**KRAKÓW**  
ul. Piłsudskiego 3/1, 31-110 Kraków  
tel. (12) 421 75 64; fax (12) 421 54 34  
tel. kom. 510 110 654  
ksiegarnia.krakow@pwn.com.pl

**ŁÓDŹ 1**  
ul. Więckowskiego 13, 90-721 Łódź  
tel. (42) 630 67 69; fax (42) 630 67 74  
tel. kom. 510 110 893  
ksiegarnia.lodz@pwn.com.pl

**ŁÓDŹ 2**  
ul. Kopcińskiego 31, 90-142 Łódź  
tel./fax (42) 678 39 20  
tel. kom. 510 110 574  
ksiegarnia.lodz2@pwn.com.pl

**POZNAŃ**  
ul. Mielżyńskiego 27/29, 61-725 Poznań  
tel. (61) 851 93 20; tel. kom. 510 110 719  
ksiegarnia.poznan2@pwn.com.pl

**WARSZAWA RESURSA**  
ul. Krakowskie Przedmieście 62, 00-322 Warszawa  
tel. (22) 828 18 16  
ksiegarnia.warszawa2@pwn.com.pl

**WROCLAW 1**  
ul. Kuźnicza 56, 50-138 Wrocław  
tel. (71) 343 54 52; fax (71) 372 36 69  
tel. kom. 510 109 676  
ksiegarnia.wroclaw@pwn.com.pl

**WROCLAW 2**  
ul. Szczytnicka 51, 50-382 Wrocław  
tel. (71) 322 06 61; fax (71) 322 10 73  
tel. kom. 510 109 861  
ksiegarnia.wroclaw2@pwn.com.pl

**Książki można zamówić:**

- przez stronę internetową
- wysyłając fax
- dzwoniąc
- wysyłając e-mail.

www.mededu.pl  
fax (22) 862 36 63 wew. 30  
tel. (22) 862 36 63 wew. 36  
marek.klebowski@mededu.pl; ksiazki@mededu.pl

**me**  
medical education  
grupa wydawnicza

