

*m*igrena

NEWS

MIGRENA W UJĘCIU HISTORYCZNYM

**BÓL GŁOWY U CHOREJ Z TĘTNIAKIEM
WEWNĄTRZCZASZKOWYM** – opis
przypadku i przegląd piśmiennictwa


CO PO TRYPTANACH – perspektywy
terapii migreny

**THE ASSOCIATION BETWEEN MIGRAINE
AND PHYSICAL EXERCISE**



Redaktor naczelna
dr hab. n. med. Izabela Domitrz
Klinika Neurologii,
II Wydział Lekarski,
Warszawski Uniwersytet Medyczny

Rada Naukowa
dr hab. n. med. Maria Łukasik
prof. dr hab. n. med. Krystyna
Mitosek-Szewczyk
prof. nadzw. dr hab. n. med. Jacek J.
Różniecki
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
Agnieszka Szlanta
agnieszka.szlanta@mededu.pl

Dział graficzny
Agnieszka Jaworska-Bułdan

Redakcja językowa
Dominika Krokowska

Korekta
Barbara Walkusz

Reklama
Dagmara Melanowicz
dagmara.melanowicz@mededu.pl

Wersją pierwotną jest wersja
drukowana.

Copyright © Medical Education

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

SPIS TREŚCI

- 3 **Słowo wstępne**
- 5 **Migrena w ujęciu historycznym**
Michał Modestowicz, Wojciech Kozubski
- 11 **Ból głowy u chorej z tętniakiem wewnątrzczaszkowym –
opis przypadku i przegląd piśmiennictwa**
Marcin Straburzyński
- 18 **Co po tryptanach – perspektywy terapii migreny**
Izabela Domitrz, Wojciech Kozubski
- 28 **The association between migraine and physical exercise**
Faisal Mohammad Amin, Stavroula Aristeidou, Carlo Baraldi,
Ewa K. Czapinska-Ciepiela, Daponte D. Ariadni, Davide Di Lenola,
Cherilyn Fenech, Konstantinos Kampouris, Giorgos Karagiorgis,
Mark Braschinsky, Mattias Linde and European Headache Federation School
of Advanced Studies (EHF-SAS)



Szanowni Państwo, Drodzy Czytelnicy!

Przekazujemy w Państwa ręce kolejny numer naszego pisma. Zamieściliśmy w nim niezwykle interesujący artykuł omawiający rolę migreny na przestrzeni wieków oraz zmiany w jej postrzeganiu i leczeniu. Przedstawiamy także ciekawy opis pacjentki z bólem głowy i tętniakiem wewnątrzczaszkowym w kontekście przeglądu piśmiennictwa.

Dr Ewa Czapińska-Ciepiela uczestniczyła w pracach młodych neurologów zrzeszonych w Europejskiej Federacji Bólów Głowy, czego owocem jest prezentowana przez nas publikacja dotycząca związku migreny z wysiłkiem fizycznym – jedyna praca w niniejszym numerze „Migreny” w języku angielskim.

Na koniec, zachęcając Państwa do lektury, pragnę przypomnieć o nowościach w leczeniu migreny i odesłać do artykułu opisującego aktualne poglądy na patogenezę tej choroby z implikacjami terapeutycznymi.

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

Migrena w ujęciu historycznym

The history of migraine

lek. Michał Modestowicz, prof. dr hab. n. med. Wojciech Kozubski

Katedra i Klinika Neurologii, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

Kierownik: prof. dr hab. n. med. Wojciech Kozubski

STRESZCZENIE

Migrena towarzyszy ludzkości od zarania dziejów. Przez tysiąclecia wielokrotnie zmieniały się poglądy na temat jej patofizjologii, sposobów diagnozowania i leczenia. Oprócz wyzwania badawczego dla naukowców i szarlatanów stanowiła również inspirację dla artystów i mistyków. Jej wpływ na historię rodzaju ludzkiego jest nie do przecenienia.

Słowa kluczowe: migrena, ból głowy, historia

ABSTRACT

Migraine accompanied humanity since the beginning of time. The views on its pathophysiology, means of diagnosis and treatment changed time and again throughout the millenia. It was as much a challenge to the scientists and charlatans as it was an inspiration to the artists and mystics. Its influence on the history of mankind cannot be underestimated.

Key words: migraine, headache, history

Adres do korespondencji:

lek. Michał Modestowicz

Katedra i Klinika Neurologii,

Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

60-355 Poznań, ul. Przybyszewskiego 49

tel.: (+48) 618-691-535

e-mail: michal@modestowicz.com

Migrena (a w szerszym zakresie ból głowy) towarzyszyła ludzkości od zarania dziejów. O prawdopodobnych metodach leczenia tego schorzenia świadczą pośrednio ludzkie czaszki z otworami po trepanacji, znajdowane na neolitycznych wykopaliskach datowanych na 7000–3000 r. p.n.e. [1]. Celem tych zabiegów było najpewniej pozbycie się demonów lub złych duchów zamieszkujących głowę pacjenta, które w rozumieniu ówczesnych operatorów miały odpowiadać za bóle głowy. Jako że zasad antyseptyki i aseptyki w owym czasie jeszcze nie znano, można zakładać, że los wielu pacjentów był nie do pozazdroszczenia. Z drugiej strony, kostnina wytworzona wokół otworu trepanacyjnego jednej z takich czaszek świadczy o tym, że jej właściciel cieszył się życiem jeszcze przez pewien czas po owym zabiegu.

Najwcześniejsze wzmianki w piśmie odnoszące się do bólu głowy pochodzą z Mezopotamii z IV tysiąclecia p.n.e. [2]. Wówczas to anonimowy autor sumeryjski opisał w wielce poetycki sposób napad bólu głowy. Opis ten został następnie ok. 700 r. p.n.e. włączony w postaci tabliczki zapisanej piśmem klinowym do biblioteki króla Asyrii z dynastii Sargonidów, Aszurbanipala, w Niniwie. Tam znaleźli go Brytyjczycy, a w 1903 r. n.e. przetłumaczył na język angielski Reginald Campbell Thompson. Poniższe tłumaczenie, wykonane przez autora niniejszego artykułu, jest jego polskim przekładem.

*Błąka się po pustyni ból głowy, dmie jak wiatr
Lśni jak błyskawica, uwolniony wysoko i niżej
Kosi jak trzcinę tego, który nie lęka się boga
Jak łodygę henny rozcina jego tężyznę
Marnuje ciało tego, którego nie chroni bogini
Jaśniejąc jak gwiazda niebieska, przychodzi jak rosa
Jest wrogiem wędrowca, paląc go jak światło dnia
Tego powalił i oto
Jak zapadły na serce się ślania
Jak pozbawiony rozumu jest złamany
Jak wrzucony do ognia jest zeschnięty
Jak zdziczały osioł, jego oczy są pełne mgły
Karmi się sam sobą, uwiązany w śmierci
Ból głowy, którego drogi nikt nie zna jak strasliwej burzy
Nikt nie zna jego trwania ani jego celu*
[tłumaczenie autora, MM]

Jest dość prawdopodobne, że powyższy opis odpowiada raczej bólowi głowy towarzyszącemu malarii, posocznicy lub zapaleniu opon mózgowo-rdzeniowych niż migrenie. Niezależnie jednak od etiologii mieszkańcy rejonu między rzekami Tygrys i Eufrat uważali, że ból głowy spowodowany jest przez demona o imieniu Tiu, który atakował swoją ofiarę, powodując cierpienie [2]. Wypędzenie demona za pomocą odpo-

wiednich rytuałów zapewniało ozdrowienie. Na jeden z takich rytuałów składało się zawiązywanie węzłów na włosach pozyskanych od dziecka, a następnie zakładanie włosów na głowę i szyję pacjenta przy jednoczesnym odprawianiu inkantacji z Eridu. Nic jednak nie wiadomo o skuteczności takiego postępowania [2].

Szerszy opis bólu głowy i metod terapeutycznych znajduje się w starożytnych egipskich papirusach medycznych, m.in. papirusie Ebersa, Hearsta czy Brugscha [3–7]. Papirus Ebersa – znajdujący się w bibliotece Uniwersytetu w Lipsku, datowany na 1200 r. p.n.e., jednak bazujący na zapisach z roku 2500 p.n.e. – zawiera podział bólów głowy na migrenę, neuralgię i bóle przeszywające. Znajduje się tam również 13 recept na zabiegi i substancje, które miały pomagać w tym schorzeniu. Jedna z nich została sporządzona dla Usafaisa, piętego władcy starożytnego Egiptu z I dynastii, który panował w latach 2939–2892 p.n.e., pierwszego noszącego tytuł króla Górnego i Dolnego Egiptu. Zalecała ona włożenie poświęconego zboża do pyska figurki krokodyla wykonanej z gliny i posiadającej fajansowe oko, a następnie przywiązanie takiego kompleksu do głowy pacjenta za pomocą pasa z lnu z wypisanymi imionami bóstw [8]. Nieodłączną częścią procesu terapeutycznego była również modlitwa lekarza do owych bóstw. Podany rytuał mógł być w istocie w pewnej mierze skuteczny, jednak raczej ze względu na zimno i ucisk, którym poddawana jest bezpośrednio głowa pacjenta, działające na zasadzie bramkowania sensorycznego [9, 10].

Historycznie pierwszy opis aury migrenowej medycyna zawdzięcza lekarzowi greckiemu i jednemu z jej prekursorów, Hipokratesowi z Kos (470–410 r. p.n.e.) [11]. Opisał on przypadłość jednego ze swoich pacjentów, Feniksa, u którego skroniowy ból głowy rozszerzał się z czasem na całą głowę, a poprzedzony był błyskami przypominającymi pioruny uderzającymi zazwyczaj w prawe oko. Hipokrates zauważył również, że wymioty i upuszczenie krwi zapewniały choćby częściowe ustąpienie bólu, a także sformułował hipotezę, iż migrenę mogą wywoływać czynniki spustowe, takie jak ćwiczenia fizyczne czy stosunek seksualny. W klasyfikacji Międzynarodowego Towarzystwa Bólów Głowy te dwa rodzaje bólu sklasyfikowane są obecnie odrębnie jako pierwotny wysiłkowy ból głowy i pierwotny ból głowy związany z aktywnością seksualną [12].

Aulus Korneliusz Celsus (25 r. p.n.e.–50 r. n.e.) był rzymskim uczonym, autorem dzieła *De medicina*, będącym poświęconą medycynie częścią większej encyklopedycznej summy o tytule *Artes*, poruszającej również tematy tak szerokie i odległe jak rolnictwo czy sztuka wojenna [11]. W *De medicina* opisał

on schorzenie o nazwie *cephalaia*, którego głównym objawem był ból głowy [13]. Wydaje się, że Celsus tym terminem określał jednak bóle głowy o różnej etiologii i rokowaniu: od bólu głowy występującego z gorączką, ze splątaniem, z zaburzeniami widzenia i wymiotami, które wskazują na – w większości przypadków śmiertelną w tamtych czasach – neuroinfekcję, przez ostre, krótkotrwałe bóle głowy, wywoływane według Celsusa przez wino, niestrawność, zimno, gorąco, ogień bądź światło słoneczne, aż po przewlekłe lub też nawracające przez całe życie bóle głowy, które nie są ani silne, ani niebezpieczne dla życia.

Pierwszy dokładny opis napadu migreny należy przypisać lekarzowi praktykującemu w starożytnej Grecji, Areteuszowi z Kapadocji (30–90 r. n.e.) (ryc. 1) [14, 15]. Dokonał on klasyfikacji bólów głowy, w której wyróżnił 3 ich rodzaje. Pierwszym z nich była *cephalalgia* – lekki, przemijający ból głowy, drugim *cephalea* – odwrotność poprzedniej, czyli przewlekły, silny ból głowy, natomiast ostatnim *heterocrania* – napadowy ból głowy, występujący jednostronnie, połączony z nudnościami, wymiotami, fotofobią, objawami ocznymi, ze zwiększoną potliwością, z zawrotami głowy, nadwrażliwością na światło i ze zmianami w percepcji zapachów, które dzisiaj nazwalibyśmy osmofobią. Uważa się obecnie, że ostatni rodzaj bólu głowy, *heterocrania*, odpowiada migrenie. Co ciekawe, pozostałości tego nazewnictwa używane są do dziś: w klasyfikacji Międzynarodowego Towarzystwa Bólów Głowy wyróżnia się bóle głowy trójdzielno-autonomiczne, oryginalnie zwane *trigeminal autonomic cephalalgias*, a główne czasopismo naukowe Towarzystwa nosi tytuł „Cephalalgia”.

Chociaż Areteusz opisał migrenę, sama nazwa *migrena* pochodzi od terminu *hemicrania*, wprowadzonego przez Galena z Pergamonu, zwanego także Klaudiuszem Galenussem (130–200 r. n.e.), rzymskiego lekarza pochodzenia greckiego [15]. Podobnie jak Areteusz, Galen wyróżnił 3 rodzaje bólu głowy:

- *cephalaia*, w opisie podobna do cefalalgii Areteusza
- *cephalea*, czyli przewlekły ból głowy z okresowymi zaostreniami, fotofobią i fonofobią
- *hemicrania*, odpowiadająca heterocranii Areteusza.

He-micrania, wynikająca z nadmiaru żółtej żółci, na przestrzeni wieków przekształcała się w migrenę, zwaną również w innych językach, w różnych okresach historycznych, *mal de tête*, *douleur de tête*, *megrims*, *head-ach* czy po prostu *pain* [16].

Przeorysza zakonu benedyktynek św. Hildegarda z Bingen (1098–1179) (ryc. 2), wizjonerka, mistyczka i uzdrowicielka, jedna z Doktorów Kościoła, od 3. r.ż. regularnie miewała wizje, których dzisiejsza interpretacja nasuwa podejrzenia, że były

RYCINA 1.

Areteusz z Kapadocji (30–90 r. n.e.).



one w istocie aurą migrenową [17, 18]. Następujący cytat z jej dzieł przywołuje na myśl opisany wcześniej mroczek migoczący (*scotoma scintillans*), chociaż sama autorka interpretowała opisane zjawiska jako upadek zbuntowanych przeciwko Bogu aniołów z Lucyferem na czele:

Ujrzałam następnie, że z tajemnicy siedzącego na tronie wychodzi wielka gwiazda, pełna jasności i piękna. Wraz z nią dostrzegłam bardzo liczne spadające iskry, które razem z gwiazdą zlewały się, zwracały w stronę południa, ku postaci siedzącego na tronie. Spoglądały na niego jak na jakąś obcą postać, odwracały się i otwierały na stronę północną; wolały oglądać tamtą stronę. Jednak natychmiast, skoro tylko iskry odwróciły swój wzrok, wszystkie zgasły, spaliły się i uzyskały kolor czarnego węgla [19].

Brak bólu głowy w powyższym opisie można wyjaśnić istnieniem wariantu migreny o nazwie migrena acefalgiczna, która występuje, nieco przewrotnie i pozornie wewnętrznie sprzecznie, bez bólu głowy, jedynie pod postacią aury. Rzecz jasna, analogicznie do sugestii innych badaczy, szukających źródeł boskiej inspiracji w przyziemnych zjawiskach i skłonnościach, podobne interpretacje nie spotkały się z uznaniem filozofów i badaczy związanych z Kościołem katolickim [20].

Thomas Willis (1621–1675), lekarz angielski, współzałożyciel Towarzystwa Królewskiego (*Royal Society*), któremu neurolo-

RYCINA 2.

Święta Hildegarda z Bingen (1098–1179).



gia zawdzięcza samą swoją nazwę i koło tętnicze (Willisa) na podstawie mózgu, w 1667 r. opisał swoją pacjentkę, „kobietę młodą i piękną, szczupłej budowy ciała, która dotknięta była przez przypadłość częstych bólów głowy [21, 22]. Na dzień przed początkiem napadu tej choroby, w porze wieczornej doznawała ona najbardziej nieopanowanego uczucia głodu i zjadała niezwykle obfitą kolację, co niezmiennie zapowiadało ból głowy nazajutrz, połączony z wymiotami”. Pacjentką tą była być może Anne Conway, z domu Finch, filozofka angielska, zajmująca się myślą kartezjańską, a później również kabałą i kwakryzmem, której wpływ na swoje poglądy uznał Leibniz [23]. Jej napady migreny, które leczył i których fazę prodromalną tak dobrze opisał Willis, były tak ciężkie, że próbowała różnych, eksperymentalnych terapii, niekiedy stanowiących zagrożenie dla życia: zażywała opium, rtęć, upuszczano jej krew z żył szyjnych, a jednokrotnie także z tętnicy; za namową Williama Harveya, innego ówczesnego luminarza medycyny, rozważała również zabieg trepanacji czaszki. Zapisy historyczne nie zawierają informacji, czy ból lady Conway został wreszcie opanowany, jednak Thomas Willis, oprócz opisu przypadku, zostawił również badaczom migreny pierwszą hipotezę naczyniową

jej powstawania – według niego ból powodował zastój krwi w naczyniach opon mózgowych, prowadzący do ich rozszerzenia (wazodylatacji). Ta naczyniowa teoria miała dominować poglądy na etiopatogenezę tego schorzenia przez następne wieki.

Sugerując się hipotezą wazodylatacji, Erazm Darwin (1731–1802), lekarz, dziadek Karola, zaproponował leczenie migreny przez umieszczenie pacjenta w gigantycznej wirówce [21, 22]. Siła odśrodkowa powstająca podczas wirowania miała powodować przemieszczanie się krwi do kończyn dolnych i ustąpienie napadu migreny. Szczęśliwie w owych czasach niedostępna była technologia pozwalająca na budowę takiego urządzenia. Jednak postęp nauki, w istocie nieubłagany, miał i to zmienić już dwa wieki później.

John Fothergill (1712–1780), poza uznaniem, że bóle migrenowe mają swój początek w dużej ilości masła spożywanego na śniadanie, w iście brytyjskim stylu, razem z tostem, nadał zygzakowatym, świecącym liniom, występującym w polu widzenia podczas aury migrenowej, nazwę iluzji fortyfikacyjnych [21, 22]. Było to spowodowane ich podobieństwem do fortyfikacji, umocnień lub fortów, widzianych z góry.

Fenomeny wzrokowe aury migrenowej prawdopodobnie zawarł w swoich książkach cierpiący na migrenę brytyjski pisarz i poeta Lewis Carroll (1832–1898). Na kartach *Alicji w Krainie Czarów* i *Po drugiej stronie lustra* znajdują się opisy samego autora, jak i ilustracje autorstwa Johna Tenniela, w których treści łatwo można odnaleźć migrenowe mroczki, widzenie tunelowe, metamorfopsje oraz innego rodzaju fenomeny wzrokowe, takie jak makropsje, mikropsje, pelopsje i teleopsje, a także zaburzenia schematu własnego ciała i odczuwania upływu czasu. Przykładem takiego zjawiska może być spotkanie Alicji z jedną z lepiej rozpoznawalnych postaci występujących w powieści: kotem z Cheshire, który powoli znika, pozostawiając po sobie tylko wyszczerzony w przerażającym grymasie uśmiech. Fakt opisania tych symptomów migreny w książce Carrolla stał się powodem nazwania w neurologii zespołu takich objawów zespołem Alicji w Krainie Czarów [24, 25].

Opierając się na pracach Brown-Séquarda, Bernarda i Möllendorfa, które potwierdzały wazodylatację naczyń w migrenie, w 1868 r. brytyjski laryngolog Edward Woakes (1837–1912) zalecił stosowanie sporyszu jako środka zwężającego naczynia (wazokonstrykcyjnego) [26]. Sporysz, przetrwalnik pasożytniczego grzyba buławinki czerwonej (*Claviceps purpurea*), atakującego zboże, od stuleci stosowany był w położnictwie jako środek przyspieszający poród. W średniowieczu ergotyzm, czyli zatrucie sporyszem, zwane również świętym

ogniem (*Ignis sacer*) lub ogniem św. Antoniego, powodował często halucynacje, drgawki czy też martwicę kończyn. Taniec św. Wita, czyli masowe zjawisko polegające na tańcu wielu osób o niewyjaśnionej do końca etiologii (choreomania), spotykane również w średniowieczu, mogło też wynikać z zatrucia sporyzmem. Wyleczenie z ergotyzmu w owym czasie zapewniała pielgrzymka do miejsca kultu św. Antoniego, podczas której zalecany post prowadził do zaprzestania spożywania produktów skażonego grzybem zboża i wyleczenia. Co ciekawe, preparaty sporyzmu rzeczywiście okazały się skuteczne w leczeniu napadów migreny, co potwierdziły prace Eulenberg, Thomsona i Campbella [27]. W 1918 r. szwajcarski biochemik Arthur Stoll (1887–1971) z firmy farmaceutycznej Sandoz® wyizolował ze sporyzmu jeden z jego alkaloidów – ergotaminę [26]. Lek wszedł na rynek pod nazwą Gynergen® i wykorzystywany był głównie w ginekologii i położnictwie, dopóki w 1925 r. Rothlin nie zastosował go podskórnie w napadzie ciężkiej migreny ze znacznym sukcesem terapeutycznym. Rozpoczęła się nowa epoka w leczeniu migreny.

Hipoteza naczyniowa powstawania napadu migreny, a także leczniczego wpływu ergotaminy została potwierdzona w pracach Grahama i Wolffa. Wolff razem z Rayem popełnił również klasyczną już, pionierską i niezwykle nowatorską pracę, w której opisał struktury głowy, generujące ból – a więc takie, które mogą odpowiadać za powstawanie bólu w migrenie [28]. Były to m.in. tętnice opon mózgowych, mózgowia, duże żyły, a także opona twarda. Ostatnim dokonaniem Wolffa, o którym warto wspomnieć, było przetestowanie hipotezy Erazma Darwina o terapeutycznym wpływie wielkiej wirówki na napad migreny. W 1940 r. Wolff zastosował pożyczoną od Armii USA tzw. maszynę G, czyli wielką wirówkę generującą wielokrotności przyspieszenia ziemskiego (g). Zabieg powiódł się o tyle,

że ból głowy ustał, co było jednak spowodowane utratą przytomności przez pacjenta [21].

Wiek XX przyniósł znaczący postęp w pracach nad migreną. Hipoteza naczyniowa powstawania migrenowych bólów głowy została zastąpiona przez hipotezę nerwowo-naczyniową [11]. Pierwotną rolę tkanki nerwowej w etiopatogenezie migreny, która doprowadzać miała do napadu w mechanizmie „burzy neuronów”, zasugerował już Edward Liveing (1832–1919) [29, 30]. Dalsze odkrycia potwierdziły, że pierwotną rolę w powstawaniu migreny mają neurony, a nie naczynia krwionośne. Patofizjologia aury migrenowej, jej ekwiwalent elektrofizjologiczny i wtórność zmian naczyniowych zostały wyjaśnione w pracach Leão, Olesena, Lauritzena i wsp. [31–33]. Swój wkład miał również Moskowitz ze swoją teorią neurogennego zapalenia [34], a także Goadsby i Edvinsson, którzy zaproponowali kluczową rolę peptydu związanego z genem kalcytoniny (CGRP, *calcitonin-gene related peptide*) w powstawaniu napadu migreny [35]. Znaczenie generatora migreny znajdującego się w pniu mózgu zostało naświetlone przez Weillera i wsp. [36], a Ophoff i wsp. rozpoczęli proces identyfikacji genów odpowiedzialnych za powstawanie choroby [37]. Znaczenie poszerzyły się również opcje terapeutyczne w migrenie – odkrycie znaczenia serotoniny i jej modulatora, metysergidu, półsyntetycznego alkaloidu sporyzmu, w leczeniu tej choroby neurologia zawdzięcza Sicuteriemu i wsp. [38], a triumfalny pochod syntetycznych leków oddziałujących na receptory serotoniny, tryptanów, w leczeniu migreny zapoczątkowało odkrycie przez Humphreya i wsp. sumatryptanu [39, 40]. Obecnie na rynek wchodzi leki oddziałujące na receptor, a także samą cząsteczkę CGRP [41, 42], a swojego miejsca w leczeniu migreny szukają również rozmaite techniki neuromodulacji [43, 44] – ale to już zupełnie inna historia.

Piśmiennictwo

1. Assina R., Sarris C.E., Mammis A.: The history of craniotomy for headache treatment. *Neurosurg. Focus* 2014; 36(4): E9.
2. Thompson R.C.: The devils and evil spirits of Babylonia: being Babylonian and Assyrian incantations against the demons, ghouls, vampires, hobgoblins, ghosts, and kindred evil spirits, which attack mankind, tr. from the original Cuneiform texts, with transliterations, vocabulary, notes, etc. London, Luzac 1903.
3. Ebers G. [Hrsg.]: Papyrus Ebers: Das Hermetische Buch über die Arzneimittel der alten Ägypter in hieratischer Schrift (Band 1): Einleitung und Text (Leipzig, 1875). [online: <https://digi.ub.uni-heidelberg.de/diglit/ebers1875bd1>]. Dostęp: 19.01.2019.
4. Ebers G. [Hrsg.]: Papyrus Ebers: Das Hermetische Buch über die Arzneimittel der alten Ägypter in hieratischer Schrift (Band 2): Glossar und Text (Leipzig, 1875) [online: <https://digi.ub.uni-heidelberg.de/diglit/ebers1875bd2>]. Dostęp: 19.01.2019.
5. von Klein C.H.: The medical features of the Papyrus Ebers. Chicago, American Medical Association 1905.
6. Reisner G.A. and Royal College of Physicians of London. n 80046799, The Hearst medical papyrus: hieratic text in 17 facsimile plates in collocation. Leipzig, J.C. Hinrichs 1905.
7. Wreszinski W., Königliche Museen zu Berlin. n 81106830, and British Museum. n 79107735, Die Medizin der alter Ägypter. Leipzig, J.C. Hinrichs 1909.
8. Silberstein S.D., Stiles A., Young W.B.: Atlas of Migraine and Other Headaches. Taylor & Francis, 2005.
9. Melzack R., Wall P.D.: Pain mechanisms: A new theory: A gate control system modulates sensory input from the skin before it evokes pain perception and response. *Pain Forum* 1996; 5(1): 3-11.
10. Melzack R., Katz J.: The Gate Control Theory: Reaching for the Brain. W: Pain: Psychological perspectives, Mahwah, NJ, US: Lawrence Erlbaum Associates Publishers 2004: 13-34.

11. Magiorkinis E., Diamantis A., Mitsikostas D.D., Androustos G.: Headaches in antiquity and during the early scientific era. *J. Neurol.* 2009; 256(8): 1215-1220.
12. Polskie Towarzystwo Bólów Głowy: Kryteria diagnostyczne i terapeutyczne samoistnych bólów głowy. *Pol. Przegl. Neurol.* 2019; 15(supl. A).
13. Celsus A.C., Spencer W.G.: *De medicina*. London, W. Heinemann Ltd.; Cambridge, Mass., Harvard University Press 1935.
14. Adams F., Sydenham Society, and University of Leeds. Library, *The extant works of Aretaeus, the Cappadocian*. London, Printed for the Sydenham Society 1856.
15. Guerrero-Peral Á.L., de Frutos González V., Pedraza-Hueso M.I.: Galeata: chronic migraine independently considered in a medieval headache classification. *J. Headache Pain* 2014; 15(1): 16.
16. Lardreau E.: A curiosity in the history of sciences: the words 'megrin' and 'migraine'. *J. Hist. Neurosci.* 2012; 21(1): 31-40.
17. Flanagan S.: *Hildegard of Bingen: A Visionary Life*, 2nd ed. London; New York, Routledge 1998.
18. Dobroczyński B.: Migreny Hildegardy z Bingen. *Tyg. Powsz.* 2003; 4(2794).
19. Hildegarda z Bingen, Scivias, 1st ed., vol. 2. Tyniec Wydawnictwo Benedyktynów, Kraków 2011.
20. Allegro J.M.: *The Sacred Mushroom And The Cross*. Hodder and Stoughton Ltd, 1970.
21. Eadie M.J.: *Headache: Through the Centuries*. Oxford University Press, 2012.
22. Diamond S., Franklin M.A.: *Headache Through the Ages*. Professional Communications 2005.
23. Hutton S., Conway A.: *A Woman Philosopher*. Cambridge University Press 2004.
24. Blom J.D.: Alice in Wonderland syndrome: A systematic review. *Neurol. Clin. Pract.* 2016; 6(3): 259-270.
25. Podoll K., Robinson D.: Lewis Carroll's migraine experiences. *Lancet Lond. Engl.* 1999; 353(9161): 1366.
26. Koehler P.J., Isler H.: The early use of ergotamine in migraine. Edward Woakes' report of 1868, its theoretical and practical background and its international reception. *Cephalalgia Int. J. Headache* 2002; 22(8): 686-691.
27. Tfelt-Hansen P.C., Koehler P.J.: One hundred years of migraine research: major clinical and scientific observations from 1910 to 2010. *Headache* 2011; 51(5): 752-778.
28. Ray B., Wolff H.: Experimental studies on headache: Pain-sensitive structures of the head and their significance in headache. *Arch. Surg.* 1940; 41(4): 813-856.
29. Living E.: Observations on Megrin or Sick-Headache. *Br. Med. J.* 1872; 1(588): 364-366.
30. Living E.: On megrim, sick-headache and some allied disorders: A Contribution to the Pathology of Nerve-storms. Inter Documentation Company 1873.
31. Leao A.A.P.: Spreading depression of activity in the cerebral cortex. *J. Neurophysiol.* 1944; 7(6): 359-390.
32. Olesen J.: Migraine and regional cerebral blood flow. *Trends Neurosci.* 1985; 8: 318-321.
33. Lauritzen M., Skyhøj Olsen T., Lassen N.A., Paulson O.B.: Changes in regional cerebral blood flow during the course of classic migraine attacks. *Ann. Neurol.* 1983; 13(6): 633-641.
34. Moskowitz M.: Neurogenic inflammation in the pathophysiology and treatment of migraine. *Neurology.* 1993; 43(6 suppl. 3): S16-20.
35. Goadsby P.J., Edvinsson L.: Human in vivo evidence for trigeminovascular activation in cluster headache. Neuropeptide changes and effects of acute attacks therapies. *Brain J. Neurol.* 1994; 117(Pt 3): 427-434.
36. Weiller C., May A., Limmroth V. et al.: Brain stem activation in spontaneous human migraine attacks. *Nat. Med.* 1995; 1(7): 658-660.
37. Ophoff R.A., Terwindt G.M., Vergouwe M.N. et al.: Familial Hemiplegic Migraine and Episodic Ataxia Type-2 Are Caused by Mutations in the Ca²⁺ Channel Gene CACNL1A4. *Cell* 1996; 87(3): 543-552.
38. Sicuteri F.: Migraine, a Central Biochemical Dysnociception. *Headache J. Head Face Pain* 1976; 16(4): 145-159.
39. Humphrey P.P.A., Feniuk W.: Mode of action of the anti-migraine drug sumatriptan. *Trends Pharmacol. Sci.* 1991; 12: 444-446.
40. Humphrey P.P., Feniuk W., Marriott A.S. et al.: Preclinical studies on the anti-migraine drug, sumatriptan. *Eur. Neurol.* 1991; 31(5): 282-290.
41. Edvinsson L.: CGRP Antibodies as Prophylaxis in Migraine. *Cell* 2018; 175(7): 1719.
42. Yuan H., White C.S., Silberstein S.D.: CGRP antagonists in the treatment of episodic migraine. *Clin. Pharmacol. Ther.* 2019.
43. Chou D.E., Shnayderman Yurakh M., Winegarner D. et al.: Acute migraine therapy with external trigeminal neurostimulation (ACME): A randomized controlled trial. *Cephalalgia Int. J. Headache* 2018; 333102418811573.
44. Przeklasa-Muszyńska A., Skrzypiec K., Kocot-Kępska M. et al.: Non-invasive transcutaneous Supraorbital Neurostimulation (tSNS) using Cefaly® device in prevention of primary headaches. *Neurol. Neurochir. Pol.* 2017; 51(2): 127-134.

OPIS PRZYPADKU

Ból głowy u chorej z tętniakiem wewnątrzczaszkowym – opis przypadku i przegląd piśmiennictwa

Headache in patient with intracranial aneurysm – case report and literature review

dr n. med. Marcin Straburzyński

Poradnia Medycyny Rodzinnej, Orzyny

STRESZCZENIE

Wstęp: Niepęknięte tętniaki wewnątrzczaszkowe w $\frac{1}{3}$ przypadków współwystępują z bólami głowy. Ocena, czy dolegliwości są skutkiem tętniaka, jest często bardzo trudna, podobnie jak kwalifikacja chorych do leczenia zabiegowego jedynie w celu uśmierzania bólu.

Opis przypadku: 29-letnia pacjentka z migrenami w wywiadzie zgłosiła się po porodzie z powodu nasilonych bólów głowy. W angiografii tomografii komputerowej wykryto niepęknięty tętniak koła tętniczego mózgu. U pacjentki przeprowadzono zabieg embolizacji tętniaka, po którym dolegliwości czasowo ustąpiły. Po nawrocie bólów głowy włączono profilaktykę farmakoterapii migreny z dobrym efektem.

Wnioski: Decyzja o rozpoczęciu diagnostyki obrazowej w migrenie wiąże się nie tylko z korzyścią, lecz także ryzykiem dla pacjenta. Nie wszystkie niepęknięte tętniaki wewnątrzczaszkowe wymagają leczenia zabiegowego, w niektórych przypadkach wskazane jest jedynie monitorowanie zmiany. Często potwierdzenie lub wykluczenie tętniaka jako przyczyny bólu głowy stwierdza się dopiero po przeprowadzeniu leczenia zabiegowego.

Słowa kluczowe: tętniak wewnątrzczaszkowy, migrena, bóle głowy

ABSTRACT

Introduction: Headaches accompany unruptured intracranial aneurysms in $\frac{1}{3}$ of cases. However, it is not always easy to discern whether the pain is a result of aneurysm or another disorder. In this context qualification for surgical treatment solely based on headache is controversial.

Clinical case: 29-years old patient previously diagnosed with migraines reported an exacerbation of headaches after childbirth. Unruptured aneurysm of cerebral arterial circle was found in computed tomography angiography and embolized endovascularly. After the surgery headaches remitted for several weeks. Unfortunately the pain eventually recurred and migraine prophylaxis was introduced with good effect.

Conclusions: The decision to introduce imaging in migraine is related to both benefits and risks to patient. Not all unruptured intracranial aneurysms entail surgical interventions, with selected cases requiring merely regular follow-up. Nevertheless, in some patients a final diagnosis of headache related to aneurysm can be established only after surgical intervention.

Key words: intracranial aneurysm, migraine, headache

Adres do korespondencji:

dr n. med. Marcin Straburzyński

Poradnia Medycyny Rodzinnej, 12-120 Orzyny, ul. Orzyny 32

e-mail: marcinstraburzynski@gmail.com

WSTĘP

Niepęknięte tętniaki wewnątrzczaszkowe (UIA, *unruptured intracranial aneurysm*) występują u 3,6–6% populacji i, choć zwykle są bezobjawowe, bóle głowy towarzyszą im w 18–34% przypadków [1, 3, 5]. Oznacza to, że pacjenci tacy obserwowani są stosunkowo często w praktyce lekarzy zajmujących się leczeniem bólów głowy. Niestety dostępne piśmiennictwo nie daje jasnej odpowiedzi, jak postępować z takimi chorymi, dlatego decyzja powinna być oparta na dokładnej ocenie indywidualnego ryzyka krwotoku podpajęczynówkowego (SAH, *subarachnoid hemorrhage*). Nie bez znaczenia jest tu fakt, że bóle głowy u chorych z tętniakami znajdują się na pograniczu zainteresowań dziedzin zachowawczych i zabiegowych, a lekarz prowadzący musi rozumieć argumenty zarówno neurochirurgów, jak i neurologów. Poniższy opis przypadku i dyskusja podkreślają niniejsze trudności.

OPIS PRZYPADKU

29-letnia pacjentka zgłosiła się do lekarza rodzinnego z powodu nawracających od 4 tygodni bólów głowy. Bóle trwały najczęściej ok. 8 h i zwykle były lewostronne, choć sporadycznie występowały także po prawej stronie lub obustronnie. Nasilenie dolegliwości różniło się pomiędzy atakami, od umiarkowanego (ok. 8 razy w poprzednim miesiącu) do znacznego (ok. 15 razy w miesiącu). Bólom o znacznym nasileniu towarzyszyły: nudności, zawroty głowy, alodynia, światłowstręt i zawroty głowy. Łagodniejsze ataki zwykle pozbawione były wyżej wymienionych objawów towarzyszących. Przed 4 miesiącami pacjentka urodziła drogami natury zdrową dziewczynkę, którą karmiła piersią. Przed ciążą u chorej rozpoznawano migrenę z aurą wzrokową, jednak obecnie obserwowane bóle miały w relacji pacjentki inny charakter – występowały ataki o mniejszym nasileniu niepoprzedzone aurą wzrokową. Chora była ponadto leczona inhibitorem pompy protonowej z powodu łagodnego refluksu żołądkowo-przełykowego z niewydolnością wpustu żołądka. Dodatkowo u pacjentki rozpoznawano od lat łagodne uogólnione zaburzenia lękowe. W wywiadzie rodzinnym potwierdzono wystąpienie tętniaka koła tętniczego mózgu u siostry i krewniej trzeciego stopnia.

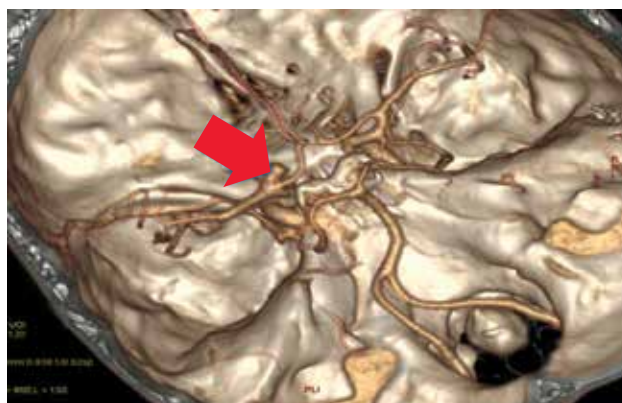
W badaniu przedmiotowym zwrócono uwagę na zaburzenie proporcji ciała (stosunek górnej do dolnej części ciała – 0,72), graniczny wynik testu dłoniowego zespołu Marfana i nadmierną ruchomość stawów. W badaniu neurologicznym nie ujawniono cech ogniskowego uszkodzenia układu nerwowego, a badanie elektroencefalograficzne nie wykazało nieprawidłowości. W podstawowych badaniach laboratoryjnych stwierdzono prawidłowe parametry morfologiczne i biochemiczne krwi i moczu. W konsultacji i diagnostyce genetycznej nie po-

twierdzono rozpoznania dziedzicznej choroby tkanki łącznej, ale zalecono dalszą obserwację.

Z uwagi na zmianę fenotypu bólów głowy w stosunku do migreny przed ciążą u chorej wykonano badanie tomografii komputerowej głowy z kontrastem, która została następnie rozszerzona do angiografii tomografii komputerowej (aTK). Należy tu zaznaczyć, że przyczyną wyboru tomografii, a nie rezonansu magnetycznego, był bardzo długi termin oczekiwania na to drugie badanie. W badaniu obrazowym wykazano obecność tętniaka miejsca podziału lewej tętnicy szyjnej wewnętrznej. Zmiana miała wymiary $6,4 \times 4,7 \times 5,5$ mm (ryc. 1).

RYCINA 1.

Trójwymiarowa rekonstrukcja tętniaka miejsca podziału lewej tętnicy szyjnej wewnętrznej ($6,4 \times 4,7 \times 5,5$ mm).



Chora została skierowana na konsultację neurochirurgiczną, podczas której zakwalifikowano ją do wewnątrzczaszkowej embolizacji UIA. Zabieg wykonano z użyciem sprężyny, stosując technikę remodelingu z balonem. W tydzień po interwencji u chorej wystąpiły: niedowidzenie połowicze prawostronne, niedowład połowiczny prawostronny i bardzo silny ból głowy. Objawy ustąpiły po 2 h, a rezonans magnetyczny z opcją naczyniową wykazał obecność dwóch niespecyficznych małych ognisk istoty białej: w lewym płacie potylicznym i prawym płacie ciemieniowym.

W ciągu ponad rocznej obserwacji po zabiegu bóle głowy znacząco się zmniejszyły przez pierwsze 3 miesiące. Jednak po tym czasie dolegliwości o tym samym fenotypie nawróciły, a częstość ataków pozwoliła na rozpoznanie migreny przewlekłej. Kolejne badania obrazowe nie wykazały nawrotu zmian naczyniowych. Chora nie zaakceptowała kosztów leczenia toksyną botulinową, a wśród objawów towarzyszących najbardziej uciążliwe były dla niej zawroty głowy. Z tego powodu do leczenia włączono flunarazynę, po czym uzyskano stopniowe zredukowanie dni z bólem do 2–3 w miesiącu.

DYSKUSJA

Objawy

W opisanym powyżej przypadku argumentem sugerującym wtórny charakter bólu głowy było nasilenie się dolegliwości po porodzie. Należy jednak pamiętać, że takie nasilenie może być też elementem naturalnego przebiegu migreny, w której dolegliwości często zmniejszają się w okresie ciąży, aby zintensyfikować się po jej zakończeniu [24]. Decyzja o rozpoczęciu diagnostyki nie była zatem w tym przypadku jednoznaczna, a kluczowa okazała się informacja, że bóle miały inny fenotyp niż migreny występujące przed porodem. Badania obrazowe ujawniły obecność UIA, co pociągnęło za sobą szereg decyzji diagnostycznych i terapeutycznych, których rzeczywista korzyść dla chorej budzi wątpliwości autora tego artykułu.

Jak wspomniano wcześniej, bóle głowy występują nawet u 1/3 pacjentów z UIA, ale bardzo często nie jest jasne, czy ból stanowi następstwo zmiany naczyniowej. Wielokrotnie dolegliwości są w istocie wynikiem któregoś z pierwotnych bólów głowy, zwłaszcza że migreny rozpoznawane są zazwyczaj częściej u chorych z UIA. Należy też zaznaczyć, iż wbrew klasycznym opisom związek lokalizacji bólu z położeniem tętniaka zwykle nie jest obserwowany [6]. W efekcie dolegliwości opisywane przez chorych z UIA nie są specyficzne, a na wtórny charakter bólu wskazuje raczej pojawienie się nowego bólu lub zmiana fenotypu istniejących wcześniej zaburzeń. Pomocna w określeniu związku przyczynowo-skutkowego pomiędzy tętniakiem i bólem jest wersja 3. Międzynarodowej Klasyfikacji Bólów Głowy (ICHD-3, *International Classification of Headache Disorders – Version 3*) (tab. 1) [1]. Chora opisana powyżej nie spełnia zatem tych kryteriów, choć można się było o tym przekonać dopiero po przeprowadzeniu leczenia zabiegowego.

TABELA 1.

Kryteria rozpoznawania bólu głowy związanego z niepękniętym tętniakiem workowatym tętnic mózgowych Międzynarodowego Towarzystwa Bólów Głowy [1].

A. Każdy nowy ból głowy spełniający kryterium C.
B. Rozpoznano UIA.
C. Istnieje związek przyczynowo-skutkowy potwierdzony przez co najmniej dwa z poniższych:
1. bóle głowy wystąpiły w tym samym czasie co inne objawy UIA lub doprowadziły do jego rozpoznania
2. jedno lub obydwa spełnione:
a. bóle głowy istotnie nasiliły się wraz z innymi objawami powiększania się tętniaka
b. bóle głowy ustąpiły po leczeniu tętniaka
3. jedno lub obydwa spełnione:

a. bóle głowy mają nagły lub piorunujący początek
b. bóle głowy są związane z bolesnym porażeniem nerwu okoruchowego.
D. Objawy nie są lepiej tłumaczone przez inne rozpoznanie ICHD-3.

Istnieje szereg teorii tłumaczących powstawanie bólu głowy w przebiegu UIA. Według nich stymulacja nocycyptywna może być następstwem rozciągania ściany naczynia tętniczego lub mechanicznego drażnienia opon mózgowo-rdzeniowych. Pierwszy z tych mechanizmów potwierdzają obserwacje bólów głowy w przebiegu zabiegów wewnątrzczaszkowych z naprężaniem ścian tętnic wewnątrzczaszkowych [14]. Ponadto dla powstawania bodźców bólowych istotne mogą być: miejscowy stan zapalny, występowanie niewielkich lub śródściennych krwawień z tętniaka, a także wykrzepianie w jego świetle [5, 7].

Objawy zbliżającego się pęknięcia UIA były tematem kilku badań retrospektywnych. Opisano w nich nagłe, silne bóle głowy w ciągu 4 tygodni poprzedzających krwotok (tzw. bóle wartownicze) u ok. połowy chorych z SAH z pękniętego tętniaka. Ponadto przed wystąpieniem krwawienia może się pojawić zmiana charakteru, czasu trwania lub częstotliwości bólu głowy. Postuluje się, że objawy te są następstwem szybkiego powiększania się zmiany naczyniowej lub niewielkiego krwawienia (tzw. wyciek ostrzegawczy). Należy podkreślić, iż dowody na istnienie tzw. bólów wartowniczych i wycieku ostrzegawczego są stosunkowo słabe [1, 20], jednak przebieg dolegliwości bólowych u opisaney powyżej chorej mógł sugerować wystąpienie tego właśnie objawu.

Powikłania

Najistotniejszym powikłaniem UIA jest SAH, przy czym ryzyko pęknięcia małych tętniaków (< 10 mm) wynosi 0,05% na rok, a dużych (> 10 mm) 0,5% na rok [2]. Znaczna większość tych incydentów dotyczy osób nieświadomych istnienia tętniaka, co jest związane z ustaleniem nieprawidłowego rozpoznania wstępnego u 1/3 chorych. Podkreślenia wymaga to, że wszyscy chorzy z nagłym silnym bólem głowy powinni przejść pełną diagnostykę, włączając w to badania obrazowe, badanie płynu mózgowo-rdzeniowego i angiografię mózgu w tomografii komputerowej lub rezonansie magnetycznym [2].

Stosunkowo niedawno zaproponowano metodę pozwalającą ocenić ryzyko pęknięcia UIA u osób, u których zidentyfikowano jego obecność (tab. 2). W zależności od liczby uzyskanych punktów można ocenić 5-letnie ryzyko pęknięcia tętniaka (ryc. 2). Podkreślenia wymaga fakt, że skala ta nie została dotychczas walidowana w szerokiej praktyce klinicznej [17]. Ponadto nie

uwzględnia ona niektórych dodatkowych czynników ryzyka krwawienia z UIA opisanych poniżej. Stosując tę metodologię, należałoby uznać, że 5-letnie ryzyko SAH u opisywanej chorej jest niższe niż 0,4% i – co za tym idzie – znacząco mniejsze niż okołoperacyjne ryzyko związane z zabiegiem embolizacji tętniaka.

TABELA 2.

Skala ryzyka pęknięcia tętniaka PHASES (*Population, Hypertension, Age, Size, Earlier SAH, Site*) [17].

(P) Population (narodowość)	
północnoamerykańska, europejska (inna niż fińska)	0
japońska	3
fińska	5
(H) Hypertension (nadciśnienie tętnicze)	
nie	0
tak	1
(A) Age (wiek)	
< 70. r.ż.	0
≥ 70. r.ż.	1
(S) Size (wielkość tętniaka)	
< 7,0 mm	0
7,0–9,9 mm	3
10,0–19,9 mm	6
≥ 20 mm	10
(E) Earlier SAH (wcześniejszy SAH z innego tętniaka)	
nie	0
tak	1
(S) Site (lokalizacja tętniaka)	
tętnica (t.) szyjna wewnętrzna	0
t. środkowa mózgu	2
tt. przednie mózgu (t. przednia mózgu, t. przednia łącząca i t. okołospoidłowa); t. tylna łącząca; tylny obszar unaczynienia (t. kręgową, t. podstawną, tt. mózdzku, t. tylna mózgu)	4

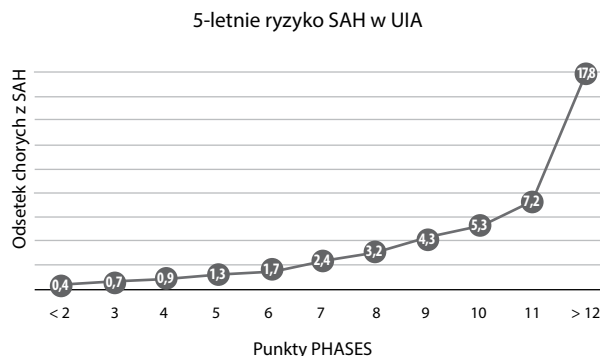
Szczególnym powikłaniem i zarazem klasycznym symptomem UIA jest porażenie nerwu okoruchowego z bólem zagałkowym i poszerzeniem źrenicy. Objawy te sugerują zajęcie tętnicy łączącej tylnej lub zakończenia tętnicy szyjnej wewnętrznej. Powyższy obraz sygnalizuje powiększanie się tętniaka, a niekiedy jego zbliżające się pęknięcie, dlatego w takim przypadku chory powinien być pilnie diagnozowany [1].

Diagnostyka

American Heart Association i American Stroke Association sformułowały wspólnie oparte na dowodach naukowych zalecenia diagnostyczne i terapeutyczne w UIA. Badania przesiewowe w kierunku UIA (aRM [angiografia rezonansu magnetycznego] lub aTK [angiografia tomografii komputerowej]) powinny być

RYCINA 2.

Odsetek chorych z pęknięciem tętniaka wewnątrzczaszkowego w zależności od liczby uzyskanych punktów PHASES [17].



oferowane jedynie chorym szczególnie narażonym na pęknięcie tętniaka. Dotyczy to sytuacji, gdy u co najmniej dwóch członków rodziny wykryto UIA lub wystąpił SAH. Inną grupą pacjentów, u których zalecane jest wykonanie aRM lub aTK, są chorzy na autosomalnie dominującą wielotorbielowatość nerek, zwłaszcza w połączeniu z rodzinnym występowaniem tętniaków wewnątrzczaszkowych. Badania przesiewowe są także rekomendowane u chorych z koarktacją aorty czy pierwotną karłowatością osteodysplastyczną mikrocefaliczną [19]. Z uwagi na brak dobrej jakości dowodów naukowych poza amerykańskimi rekomendacjami do badań przesiewowych znalazły się inne stany związane z częstszym występowaniem UIA [16]:

- gruczolaki przysadki
- niedokrwistość sierpowatokomórkowa
- dysplazja włóknisto-mięśniowa
- układowy toczeń rumieniowaty
- malformacje tętniczo-żylny mózgu
- zespół Marfana
- zespół Ehlersa-Danlosa typu IV
- nerwiakowłókniakowatość typu I
- zespoły mnogich nowotworów gruczolów dokrewnych typu I
- kępkki żółte rzekome (*pseudoxanthoma elasticum*)
- wrodzona naczyniakowatość krwotoczna.

Po rozpoznaniu tętniaka wstępna diagnostyka powinna wykluczyć krwawienie śródczaszkowe oraz zespół odwracalnego skurczu naczyń mózgowych [1]. Należy systematycznie wykonywać badania obrazowe oceniające ewentualną progresję zmiany. Interwały badań nie zostały ściśle określone, ale sugeruje się powtórzenie aRM lub aTK w 6–12 miesięcy po wykryciu UIA, a następnie co rok. To ostatnie zalecenie jest związane z obserwacją, że powiększające się tętniaki obciążone są istotnie wyższym ryzykiem pęknięcia [19].

Leczenie

Do zalecanych w UIA interwencji zachowawczych należą zaprzestanie palenia tytoniu i właściwa kontrola nadciśnienia tętniczego. Leczenie zabiegowe wskazane jest u chorych z progresją tętniaka i/lub cechami uszkodzenia nerwów czaszkowych w następstwie UIA. Ponadto autorom rekomendacji amerykańskich wydaje się rozsądne zalecanie interwencji zabiegowych u chorych z nawet małymi UIA oraz rodzinnym występowaniem tętniaków (taka sytuacja miała też miejsce u opisaney powyżej pacjentki). W zaleceniach tych podkreśla się też, że zabiegi powinny być wykonywane w ośrodkach z dużym doświadczeniem praktycznym [19]. Z kolei zalecenia Europejskiej Organizacji Udaru Mózgu nakazują indywidualizowanie podejścia do pacjenta i uwzględnianie ryzyka ciężkich powikłań po zabiegu, które według różnych autorów waha się od 5% do 50% [18].

Obecnie dostępne badania dostarczają sprzecznych informacji na temat wpływu leczenia na bóle głowy u chorych z UIA ze słabym wskazaniem na korzystny efekt terapii. Należy też podkreślić, że opublikowano niewiele prac na ten temat, a większość z nich jest retrospektywna lub kazuistyczna. W protokołach większości badań brakuje też charakterystyki bólu głowy zgodnie z ICHD.

Wśród prac uwzględniających wpływ leczenia zabiegowego UIA na bóle głowy można zauważyć, że większość publikacji wskazuje na trend do zmniejszania się bólów głowy po leczeniu tętniaków [4]. W jednym z badań retrospektywnych pacjentów z przewlekłym codziennym bólem głowy obserwowano poprawę u 90% chorych po zabiegu [8]. W innych badaniach retrospektywnych stwierdzono również zmniejszenie bólu u wysokiego odsetka pacjentów po leczeniu zabiegowym UIA (w tym wewnątrzczaszkowym) (59–100%) [5, 10]. Jednak u części chorych obserwowane było nasilenie bólów głowy (6%) lub, gdy bóle wcześniej nie występowały, pojawienie się nowego bólu głowy (33%) po zabiegu [10]. Podobne wyniki odnotowano w badaniu prospektywnym, w którym bóle głowy zmniejszyły się po leczeniu u 68% chorych, ale równocześnie obserwowano nasilenie objawów u 11% badanych [9]. W innym badaniu prospektywnym bóle pojawiły się *de novo* u połowy chorych, ale były dość łagodne i ustępowały stosunkowo szybko [12]. Niedawno opublikowane prace również wskazują na korzystny wpływ leczenia zabiegowego UIA na nasilenie bólów głowy. W obserwacyjnym badaniu prospektywnym przeprowadzonym w Chinach bóle zmniejszyły się u ok. połowy chorych po leczeniu wewnątrzczaszkowym. W tym samym badaniu u ponad 30% pacjentów po leczeniu wystąpił nowy lub nasilił się wcześniej istniejący ból głowy po zabiegu (zwykle były one krótkotrwałe) [21, 22]. W opublikowanej w tym roku prospektywnej pracy

koreańskiej bóle głowy również zmniejszyły się po leczeniu zabiegowym tętniaka. Poprawa dotyczyła nawet małych (< 5 mm) tętniaków i obserwowana była u ponad 70% chorych. Podobnie jak w innych cytowanych powyżej badaniach stwierdzano także krótkotrwałe pojawienie się bólów głowy u 13% osób po zabiegu. Wyróżnikiem tej pracy jest też systematyczna ocena bólów głowy z zastosowaniem ICHD. Niestety obserwacja trwała tylko 6 tygodni [23]. To warto podkreślić, gdyż krótko- i średniookresowe zmniejszenie bólu głowy jest obserwowane w licznych pracach dotyczących różnorodnych metod zabiegowych w obrębie głowy i szyi, brakuje jednak dobrej jakości dowodów na skuteczność tych metod w perspektywie długofalowej [25, 26].

Wyróżniono szereg czynników sprzyjających nasileniu lub pojawieniu się bólu głowy po leczeniu zabiegowym tętniaków. Były to: bóle głowy o znacznym nasileniu przed zabiegiem, występujące wcześniej migreny, zaburzenia lękowe i/lub depresyjne, płeć żeńska i palenie tytoniu [9, 11]. Baron obserwował występowanie bólów głowy zdecydowanie częściej u chorych po embolizacji z zastosowaniem sprężyn niż po założeniu stentu lub użyciu kleju tkankowego [11]. Inni badacze zwracali uwagę, że pozabiegowe bóle głowy dotyczą w szczególności interwencji z wykorzystaniem stentów bioaktywnych [13], a w małym badaniu dotyczącym 17 chorych 41% pacjentów rozwinęło trwałe bóle głowy po założeniu stentów zmieniających przepływ [14].

Na koniec należy nadmienić, że w kontekście leczenia chorych z bólami głowy i UIA wątpliwości budzi wybór bezpiecznej metody leczenia migreny. W szczególności kontrowersyjne jest stosowanie leków mogących zaburzać perfuzję, w tym tryptanów czy pochodnych ergotaminy. Leki te są jednoznacznie przeciwwskazane w SAH z uwagi na możliwe nasilenie zaburzeń naczyniowych [4]. Jednak pomimo przesłanek teoretycznych brak jest obecnie danych mówiących o istnieniu związku pomiędzy ryzykiem pęknięcia tętniaka a stosowaniem tryptanów i pochodnych ergotaminy. Z drugiej strony nie ma doniesień potwierdzających jednoznacznie bezpieczeństwo tych leków w UIA, choć w dużym badaniu ponad 12 tys. chorych z migreną stosowanie sumatryptanu nie wiązało się z wyższym ryzykiem krwawienia śródczaszkowego [15]. Analiza danych epidemiologicznych jasno wskazuje, że wielu chorych z migrenami otrzymuje te leki, nie wiedząc, że ma tętniaki.

WNIOSKI

- Decyzja o rozpoczęciu diagnostyki obrazowej u chorego z migreną powinna być podejmowana ostrożnie. Wykrycie podejrzanej zmiany pociąga za sobą wykonanie kolejnych,

- często inwazyjnych procedur, które może się wiązać ze znacznym ryzykiem zdarzeń niepożądanych. Nie zawsze ostateczna korzyść dla chorego wynikająca z rozpoczęcia diagnostyki przewyższa ryzyko związane z jej konsekwencjami.
- Najnowsze publikacje wskazują, że ryzyko związane z UIA bywa niekiedy znacznie niższe niż leczenia zabiegowego tętniaków. W takich sytuacjach wskazane jest jedynie monitorowanie zmiany.
 - Niestety często potwierdzenie lub wykluczenie tętniaka jako przyczyny bólu głowy możliwe jest dopiero po interwencji chirurgicznej. Gdy jednak to UIA stanowi przyczynę bólu, leczenie zabiegowe zwykle przyczynia się do przynajmniej czasowego zmniejszenia się dolegliwości.

Piśmiennictwo

1. Headache Classification Committee of the International Headache Society. The International Classification of Headache Disorders. *Cephalalgia* 2018; 38(3rd ed.): 1-211.
2. Wardlaw J.M., White P.M.: The detection and management of unruptured intracranial aneurysms. *Brain* 2000; 123(Pt 2): 205-221.
3. International Study of Unruptured Intracranial Aneurysms Investigators (ISUIA): Unruptured intracranial aneurysms—risk of rupture and risks of surgical intervention. *N. Engl. J. Med.* 1998; 339: 1725-1733.
4. Baron E.P.: Headache, cerebral aneurysms, and the use of triptans and ergot derivatives. *Headache* 2015; 55(5): 739-747.
5. Raps E.C., Rogers J.D., Galetta S.L. et al.: The clinical spectrum of unruptured intracranial aneurysms. *Arch. Neurol.* 1993; 50: 265-268.
6. Lebedeva E.R., Gurary N.M., Sakovich V.P., Olesen J.: Migraine before rupture of intracranial aneurysms. *J. Headache Pain* 2013; 14: 15.
7. Sekhar L.N., Heros R.C.: Origin, growth, and rupture of saccular aneurysms: A review. *Neurosurgery* 1981; 8: 248-260.
8. Kong D.S., Hong S.C., Jung Y.J., Kim J.S.: Improvement of chronic headache after treatment of unruptured intracranial aneurysms. *Headache* 2007; 47: 693-697.
9. Schwedt T.J., Gereau R.W., Frey K., Kharasch E.D.: Headache outcomes following treatment of unruptured intracranial aneurysms: A prospective analysis. *Cephalalgia* 2011; 31: 1082-1089.
10. Qureshi A.I., Suri M.F., Kim S.H. et al.: Effect of endovascular treatment on headaches in patients with unruptured intracranial aneurysms. *Headache* 2003; 43: 1090-1096.
11. Baron E.P., Moskowitz S.I., Tepper S.J. et al.: Headache following intracranial neuroendovascular procedures. *Headache* 2012; 52: 739-748.
12. Hwang G., Jeong E.A., Sohn J.H. et al.: The characteristics and risk factors of headache development after the coil embolization of an unruptured aneurysm. *AJNR Am. J. Neuroradiol.* 2012; 33: 1676-1678.
13. Takigawa T., Matsumaru Y., Nakai Y. et al.: Bioactive coils cause headache and fever after endovascular treatment of intracranial aneurysms. *Headache* 2012; 52: 312-321.
14. Abou-Chebl A., Krieger D.W., Bajzer C.T., Yadav J.S.: Intracranial angioplasty and stenting in the awake patient. *J. Neuroimaging.* 2006; 16: 216-223.
15. O'Quinn S., Davis R.L., Gutterman D.L. et al.: Prospective large-scale study of the tolerability of subcutaneous sumatriptan injection for acute treatment of migraine. *Cephalalgia* 1999; 19: 31-discussion 200.
16. Jeong H.W., Seo J.H., Kim S.T. et al.: Clinical practice guideline for the management of intracranial aneurysms. *Neurointervention.* 2014; 9(2): 63-71.
17. Greving J.P., Wermer M.J., Brown R.D. Jr et al.: Development of the PHASES score for prediction of risk of rupture of intracranial aneurysms: a pooled analysis of six prospective cohort studies. *Lancet Neurol.* 2014; 13(1): 59-66.
18. Steiner T., Juvela S., Unterberg A. et al.; European Stroke Organization: European Stroke Organization guidelines for the management of intracranial aneurysms and subarachnoid haemorrhage. *Cerebrovasc. Dis.* 2013; 35(2): 93-112.
19. Thompson B.G., Brown R.D. Jr, Amin-Hanjani S. et al.; American Heart Association Stroke Council, Council on Cardiovascular and Stroke Nursing, and Council on Epidemiology and Prevention; American Heart Association; American Stroke Association. Guidelines for the Management of Patients With Unruptured Intracranial Aneurysms: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2015; 46(8): 2368-2400.
20. Gilard V., Grangeon L., Guegan-Massardier E. et al.: Headache changes prior to aneurysmal rupture: A symptom of unruptured aneurysm? *Neurochirurgie* 2016; 62(5): 241-244.
21. Zhang L., Wang Y., Zhang Q. et al.: Headache improvement after intracranial endovascular procedures in Chinese patients with unruptured intracranial aneurysm: A prospective observational study. *Medicine (Baltimore)* 2017; 96(6): e6084.
22. Zhang L., Wu X., Di H. et al.: Characteristics of Headache After an Intracranial Endovascular Procedure: A Prospective Observational Study. *Headache* 2017; 57(3): 391-399.
23. Park J.H., Kim H., Kim S.R. et al.: Headache Outcomes After Coil Embolization in Patients with Unruptured Intracranial Aneurysms: Do They Get Better or Worse? A Prospective Analysis. *World Neurosurg.* 2018; 114: e191-e198.
24. Hoshiyama E., Tatsumoto M., Iwanami H. et al.: Postpartum migraines: a long-term prospective study. *Intern. Med.* 2012; 51(22): 3119-3123.
25. Mariotti L.J., Setliff R.C., Ghaderi M., Voth S.: Patient history and CT findings in predicting surgical outcomes for patients with rhinogenic headache. *Ear Nose Throat J.* 2009; 88: 926-929.
26. Nagori S.A., Jose A., Roychoudhury A.: Surgical Management of Migraine Headaches: A Systematic Review and Meta-analysis. *Ann. Plast. Surg.* 2018.

Co po tryptanach – perspektywy terapii migreny

Triptans, what's next – perspectives in the therapeutic treatment of migraine

Izabela Domitrz¹, Wojciech Kozubski²

¹ Klinika Neurologii, II Wydział Lekarski, Warszawski Uniwersytet Medyczny

² Katedra i Klinika Neurologii, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

STRESZCZENIE

Migrena jest jedną z najczęstszych chorób ośrodkowego układu nerwowego, upośledzającą w znacznym stopniu funkcjonowanie chorego oraz mającą duży wpływ na efektywność zawodową i funkcjonowanie społeczne. Konieczne jest zatem skuteczne leczenie zarówno pojedynczego napadu migreny, jak i postępowanie profilaktyczne mające na celu ograniczenie liczby i siły napadów. Farmakoterapia migreny obejmująca leczenie doraźne (przerywające napad, abortywne) ataku i terapię profilaktyczną odgrywa kluczową rolę w ogólnej opiece nad pacjentem. „Złotym standardem” przerywania napadu migreny pozostają leki, które w wybiórczy i swoisty sposób działają agonizująco na receptor serotoninowy 5-HT_{1B/D}, zwane lekami tryptanowymi (tryptanami). Wykazują one pewne różnice – głównie dotyczące powinowactwa i trwałości związku pobudzającego receptor serotonergiczny. Tryptany odznaczają się kurczącym wpływem na naczynia (poprzez wpływ na receptor 5-HT_{1B}), hamują układ trójdzielny (poprzez receptor 5-HT_{1D}), ograniczają uwalnianie przez zwój trójdzielny aktywnych naczyniowo neuropeptydów, hamują rozwój jałowego zapalenia neurogennego oraz ośrodkową transmisję nocycyptywną. Ze względu na działania niepożądane związane z ich stosowaniem naturalnym krokiem w poszukiwaniu nowych leków przeciwmigrenowych było wprowadzenie takiej substancji, która skutecznie przerywałaby napad migreny, nie wykazując wpływu naczyniokurczącego. Takim działaniem odznaczają się substancje będące agonistami receptora 5-HT_{1F}, nazywane ditantami. Jednakże grupa ta, jak dotychczas, nie znalazła swojego miejsca w terapii choroby. Kolejną grupą substancji potencjalnie skutecznych w migrenie, mogącą być następcą tryptanów, są gepanty, czyli antagoniści receptora peptydu zależnego od genu kalcytoniny (CGRP-R), częściowo – ze względu na poważne działania niepożądane – wycofane z dalszych badań, nieliczne pozostają w fazie badań klinicznych. Najbardziej obiecującą grupą leków o potwierdzonym wpływie na zmniejszenie częstości i nasilenia napadów migreny są przeciwciała monoklonalne przeciwko CGRP oraz CGRP-R. Leki te okazały się na tyle skuteczne i bezpieczne, że wkrótce znajdą się na rynku światowym, w tym polskim, i będą dostępne przede wszystkim w profilaktycznym leczeniu migreny.

Słowa kluczowe: leczenie migreny, tryptany, przeciwciała monoklonalne, erenumab, fremanezumab, gepanty, ditanty

Adres do korespondencji:

dr hab. n. med. 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

ABSTRACT

Migraine is one of the most common diseases of the central nervous system, which impairs, to a large extent, functioning of the patient and has a significant impact on professional efficiency and social functioning. Therefore, the acute treatment of an attack of migraine, as well as the prophylactics, aimed to reduce the number and severity of migraine attacks, should be administered. Migraine pharmacotherapy including acute and prophylactic treatment plays a key role in the care of a migraine patient. The „gold standard” for aborting the migraine attack remains serotonin 5-HT_{1B/D} receptor agonists, named triptans. Some of them differ from others – mainly regarding the affinity and stability of the serotonergic receptor stimulating compound. Triptans are vasoconstrictors (act on the 5-HT_{1B} receptor), they inhibit the trigeminal system (act on the 5-HT_{1D} receptor), inhibit the vasoactive neuropeptides releasing, inhibit the neurogenic perivascular inflammation and central nociceptive transmission. Because of the 5-HT_{1B/D} receptor agonists' side effects clinical trials for the new effective medications were conducted. A drug that would effectively abort the attack of migraine without vasoconstrictors side effects was desired. 5-HT_{1F} receptor agonists, named ditants, meet those conditions. However, this group of drugs, so far, has no place in the therapy of the disease. Another substances – gepants – antagonists of the calcitonin-gene-related peptide receptor (CGRP-R), might be potentially effective in migraine. Some gepants were partly – due to serious side effects – withdrawn from further studies, and only a few remain in the clinical trial phase. Monoclonal antibodies against CGRP and CGRP-R are the most promising drugs with a confirmed effect on the frequency and severity of migraine attacks. They seem to be so effective and safe that they will soon be available on the world market, including Poland, as the migraine prophylactic treatment.

Key words: migraine treatment, triptans, monoclonal antibodies, erenumab, fremanezumab, gepants, ditants

MIGRENA – JEJ ZNACZENIE SPOŁECZNE, MOŻLIWOŚCI LECZENIA SWOISTEGO

Migrena jest przewlekłą chorobą ośrodkowego układu nerwowego (OUN), charakteryzującą się nawracającymi atakami bólów głowy, którym towarzyszą charakterystyczne objawy, takie jak niechęć do jedzenia, mdłości/wymioty i nadwrażliwość sensoryczna na światło, dźwięk, zapach; swoiste objawy aury migrenowej występują u około jednej trzeciej chorych [1, 2]. Migrena dotyczy około 10–12% populacji osób dorosłych w krajach Europy Zachodniej i Środkowej oraz Ameryki Północnej; wpływa decydująco na jakość życia osób na nią cierpiących i stanowi istotny problem – tak biologiczny, jak i socjalny [3, 4]. Jest również znacznym obciążeniem ekonomicznym – szczególnie i paradoksalnie dla zamożnych społeczeństw: generuje ona znaczną absencję i/lub istotne zmniejszenie efektywności zawodowej [5]. W badaniach populacyjnych społeczeństw świata zachodniego migrena obejmuje około 6% populacji męskiej i 18% żeńskiej, stanowiąc w tych społecznościach, przy uwzględnieniu nierównej i nieproporcjonalnej zgłaszalności do lekarza – głównie problem kobiet [3, 6]. Dominująca większość chorych na migrenę prezentuje ataki o średnim i znacznym nasileniu – wynika stąd, że ponad 75% na nią cierpiących ma znacznie zmniejszoną zdolność efektywnego funkcjonowania w czasie napadu [7]. Z powyższego wynika, że skuteczne leczenie ataku migreny stanowi decydujący czynnik w redukcji aspektów tak biologicznych (ból, objawy towarzyszące), jak i socjalnych i ekonomicznych choroby.

Farmakoterapia migreny obejmuje – w tradycyjnym podziale – leczenie doraźne (przerywające napad, abortywne) ataku i terapię profilaktyczną, z których każda odgrywa istotną rolę w ogólnej opiece nad pacjentem z migreną [8, 9]. Co oczywiste, leczenie przerywające napad ma za zadanie wyeliminować bądź chociażby znacznie zredukować jego objawy. Znaczna większość chorych na migrenę w społeczeństwach Zachodu korzysta jedynie z leczenia abortywnego – współcześnie istotna ich część uzyskuje znaczącą poprawę stanu zdrowia pod warunkiem adekwatnego stosowania leków przerywających atak choroby [10].

W ostatnich 80 latach ergotamina i jej pochodne były najczęściej ordynowanymi lekami w leczeniu abortywnym ataku migreny, jednakże ich stosowanie na szeroką skalę ograniczają działania niepożądane, z których część (np. ergotyzm skutkujący zwężeniem naczyń kończyn) ma charakter jawnie toksyczny, co przy wyraźnej tendencji do nadużywania tej klasy leków stanowi znaczny problem zdrowotny wśród populacji chorych z migreną – większy niż w przypadku napadów migreny *per se*, wraz ze swoimi konsekwencjami [11]. Znaczna część tych problemów wynikała z faktu, że ergotamina i jej pochodne, stanowiąc grupę agonistów receptora serotoninowego, pobudzały także receptor α_1 -/ α_2 -adrenergiczny i receptor dopaminergiczny D2 [12].

Leki, które w wybiórczy i swoisty sposób pobudzały receptor serotoninowy 5-HT_{1B/D} zwane lekami tryptanowymi (tryptanami),

zrewolucjonizowały leczenie doraźne w migrenie [13] i przez wielu autorów uważane były – nie bez kozery – za preparaty z wyboru w tym wskazaniu [12, 14]. Od z górą 19 lat były one najintensywniej rozwijaną klasą leków w migrenie, odnoszącą bezprecedensowe sukcesy w zwalczaniu ataków choroby – po raz pierwszy na taką skalę i z tak zaznaczoną skutecznością i bezpieczeństwem – od 6 tysięcy lat, to jest od czasu pierwszych opisów napadu migreny.

Leki tryptanowe odznaczają się jedną wspólną cechą – selektywnym agonizmem w stosunku do receptora serotoninowego 5-HT_{1B/1D}, wykazują pewne różnice – dotyczące głównie powinowactwa i trwałości związku pobudzającego – w oddziaływaniu na receptor, co wpływa na zjawisko zaskakującej indywidualizacji i selektywności oddziaływania w poszczególnych przypadkach [15], o czym należy pamiętać, dobierając lek dla pacjenta.

LEKI TRYPTANOWE – MECHANIZM DZIAŁANIA W NAPADZIE MIGRENY

Preparaty, zwane lekami tryptanowymi (w powszechnym języku artykułów i podręczników – tryptanami), działają jako agoniści receptora dla 5-hydroksytryptaminy (serotoniny, 5-HT), zwłaszcza dla serotoninowego miejsca wiązania 5-HT_{1B} i 5-HT_{1D}, często łączonych funkcjonalnie w jedną całość jako receptor 5-HT_{1B/1D}. Wielokrotnie w badaniach biochemiczno-fizjologicznych wykazano, że pierwszy z typów (5-HT_{1B}), rozmieszczony w mięśniówce gładkiej naczyń tętniczych, zaangażowany jest w funkcję kurczenia rozszerzonych w czasie napadu wewnątrzczaszkowych naczyń tętniczych, natomiast receptor 5-HT_{1D}, rozmieszczony w zakończeniach nerwu trójdzielnego – w funkcję hamowania uwalniania peptydów zapalenia neurogennego naczyń, a także, w ujęciu „ośrodkowym” – w funkcję hamowania transmisji nocycetywnej [12, 16]. Z drugiej strony w badaniach immunohistochemicznych wykazano kolokacyjne położenie receptorów serotoninowych 5-HT_{1B}, 5-HT_{1D} i receptora 5-HT_{1A/1F} na neuronach glutaminergicznego układu trójdzielnego, których pobudzenie hamuje uwalnianie glutaminianów – również zaangażowanych w patogenezę napadu migreny [17]. Z powyższych uwag konsekwentnie wynika mechanizm działania tryptanów w napadzie migreny, które dzięki swojemu pobudzającemu oddziaływaniu na receptor 5-HT_{1B} z jednej strony wywierają działanie naczyniokurczące w stosunku do rozszerzonych dużych tętnic oponowych typu mięśniowego, z drugiej zaś – oddziałując hamująco na układ trójdzielny (poprzez receptor 5-HT_{1D}), ograniczają uwalnianie przez zwój trójdzielny aktywnych naczyniowo neuropeptydów [neuropeptyd Y, neurokinina A, substancja P, peptyd zależny

od genu kalcytoniny (CGRP, *calcitonin gene-related peptide*)] i w ten sposób hamują rozwój jałowego zapalenia neurogenego w przydanie naczyń oponowych [18].

Prawdopodobna jest też ich – wspomniana już wyżej – rola w hamowaniu ośrodkowej transmisji nocycetywnej, czyli hamujący wpływ na ośrodkowe drogi przewodzenia bólu poprzez pień mózgu i wzgórze oraz redukcja transmisji glutaminergicznego w rozwoju napadu migreny [19].

Współczesne leki tryptanowe dzięki selektywności oddziaływania na receptor 5-HT_{1B/1D} pozbawione są w znacznym stopniu tych działań niepożądanych, których występowanie wiąże się zwykle ze stosowaniem ergotaminy i jej pochodnych: mdłości, dysforia, astenia, zwężenie naczyń. Preparaty ergotaminowe, oddziałując na receptory serotoninowe 5-HT_{1B}/5-HT_{1D} pobudzają, jak już wspomniano, także układ adrenergiczny i dopaminergiczny [20]. Co istotne, oddziaływanie leków tryptanowych zaznaczone było, w powyższym kształcie, jedynie w czasie ataku choroby – układ trójdzielno-naczyniowy nie jest aktywowany przed rozpoczęciem napadu bólowego [21]. Co także ważne, selektywny rozkład topograficzny receptorów 5-HT_{1D} w obrębie części czuciowej „układu trójdzielnego” może, chociażby w części, wyjaśniać fakt, że leki tryptanowe nie przejawiały „ogólnego” (nieswoistego) działania przeciwbólowego [22].

POSTACI FARMACEUTYCZNE AGONISTÓW RECEPTORA SEROTONINOWEGO

Leki tryptanowe występują na rynkach europejskich w zróżnicowanych postaciach farmaceutycznych. Pierwszym z zastosowanych był sumatryptan, który początkowo (od 1991 roku) podawano w iniekcjach podskórnych [23]. Z czasem pojawiły się inne formy samego sumatryptanu – doustne (w 1994 roku), donosowe, doodbytnicze. Pojawiła się nowa generacja leków tryptanowych – preparatów o doskonałej wchłanianości z przewodu pokarmowego, biodostępności i dobrym profilem bezpieczeństwa.

W przeprowadzanych na znaczną skalę (nieco ponad 24 tys. ocenianych pacjentów) metaanalizach wykazywano znaczną, w podaniu doustnym, skuteczność leków tryptanowych w napadzie migreny, istotne zmniejszenie dolegliwości bólowych w drugiej godzinie od pobrania leku u około 60% chorych i całkowite ustąpienie cech napadu u około 30% leczonych pacjentów [24, 25].

Raz jeszcze należy podkreślić, że pomimo zasadniczo tego samego działania na mechanizmy patofizjologiczne napadu

migreny – selektywne pobudzenie receptorów $5\text{-HT}_{1B/5}$ - HT_{1D} – zarówno same preparaty tryptanowe, jak i ich postaci farmaceutyczne cechują się znacznym zróżnicowaniem pod względem oddziaływania na chorego na migrenę [10, 15]. Fakt ten implikował logistykę postępowania w leczeniu abortywnym migreny: niepowodzenie w stosowaniu danego leku tryptanowego czy też nawet jego formy farmaceutycznej w niczym nie przesądzało skutków terapeutycznych innego, zastosowanego w zwalczaniu ataku choroby, tryptanu czy też (nawet) innej formy farmaceutycznej. Także i odwrotnie: sukces terapeutyczny danego leku tryptanowego nie gwarantował powodzenia innego, zastosowanego w ataku choroby, tryptanu [26].

Jeden z preparatów omawianej grupy – frowatryptan – dzięki najprawdopodobniej długiemu okresowi związania liganda z receptorem – znalazł zastosowanie w profilaktyce migreny miesięczkowej: lek przyjęty przed spodziewanym okresem krwawienia miesięcznego i związanego z nim ataku bólu głowy w istotny sposób zmniejszał prawdopodobieństwo wystąpienia napadu migreny menstruacyjnej [27].

W ostatnich lat obserwowany początkowo entuzjazm związany ze stosowaniem tryptanów w leczeniu abortywnym migreny w pewnej mierze osłabł. Na podstawie analiz dotyczących skuteczności tych leków wykazano, że u około 40% pacjentów nie udaje się osiągnąć korzyści w leczeniu abortywnym za pomocą tryptanów, a u 16–18% – nawet po zastosowaniu wielu różnych leków z tej grupy – jest ono całkowicie nieskuteczne (*non responders*) [28]. Zwrócono również uwagę na pomijany początkowo fakt nawrotowości bólu przy stosowaniu tryptanów krótko wiążących się z ligandem – po szybkiej i skutecznej terapii danego napadu, w czasie jednej (tej samej) doby występował kolejny napad migreny [29].

Po latach sukcesów tej grupy leków zaczęły się poszukiwania alternatywnych metod terapeutycznych.

DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANE I BEZPIECZEŃSTWO STOSOWANIA TRYPTANÓW

Jak wszystkie czynne biologicznie substancje, także i leki tryptanowe, co oczywiste, nie są pozbawione działań niepożądanych – związanych głównie z ich oddziaływaniem na układ naczyniowy. Do tych najczęściej zgłaszanych w terapii tryptanami należą: uczucie zmęczenia, zawroty głowy i mdłości, występujące znamienne częściej niż w przypadku placebo; dla niektórych preparatów tej klasy (rizatryptan, zolmitryptan, almotryptan) objawy te zależały od dawki [30].

Niebezpiecznymi, choć zdecydowanie mniej częstymi, objawami ubocznymi były skargi chorych sugerujące zaostrzenie choroby wieńcowej: uczucie ucisku w śródpiersiu i ból w okolicy prekordialnej [30]. Leki tryptanowe były w tym aspekcie szczególnie niebezpieczne (a przede wszystkim przeciwwskazane) u pacjentów z chorobą wieńcową; bezpieczeństwo u pozostałych chorych z migreną wydawało się zdecydowanie większe (a więc zagrożenie mniejsze), co może się wiązać ze zdecydowanie mniejszym (jedynie około 25-procentowym) udziałem receptora serotoninowego 5-HT_{1B} naczyń wieńcowych w fizjologii naczynioskurczu [16] oraz mniejszą ich gęstością na tych naczyniach – w odróżnieniu od naczyń oponowych [31]. Prace Razzaque i wsp. wskazywały, że głównymi receptorami pośredniczącymi w zjawisku naczynioskurczu naczyń wieńcowych jest typ 5-HT_{2A} , w stosunku do których tryptany nie przejawiają aktywności [32, 33]. Uważa się ponadto, że alarmujące bóle w śródpiersiu po przyjęciu leku tryptanowego były związane z bolesnym skurczem wpustu (*cardiospasmus*), a nie skurczem naczyń wieńcowych [34]. Nie zmienia to faktu, że leki te są wyraźnie i bezwzględnie przeciwwskazane u pacjentów z chorobą wieńcową i nieleczonym lub leczonym nieskutecznie nadciśnieniem tętniczym [35]. Część autorów wśród działań niepożądanych podawała także objawy „ośrodkowe”, takie jak astenia, pobudzenie, ataksja kończyn i tułowia, senność, zaburzenia mowy, drżenie, zaburzenia toku myślenia [24]; występowały one rzadko – ich przynależność nozologiczna wydawała się zdecydowanie mniej pewna niż objawów kardiologicznych/wieńcowych. Charakterystyczny był jednak fakt, że w zakrojonych na dużą skalę badaniach – prowadzonych niezależnie we Włoszech i Stanach Zjednoczonych – zdecydowana większość pacjentów nie podawała spontanicznie występowania działań niepożądanych po leczeniu tryptanami, natomiast po zaprezentowaniu listy możliwych objawów – większość z leczonych tryptanami podała co najmniej jeden [36].

DITANTY – AGONIŚCI RECEPTORA SEROTONINOWEGO 5-HT_{1F}

Biorąc pod uwagę powyższe rozważania nad działaniami niepożądanymi leków tryptanowych, naturalnym krokiem w poszukiwaniu nowych leków przeciwmigrenowych było wprowadzenie takiej substancji, która skutecznie przerywałaby napad migreny, bez wpływu naczyniokurczącego, potencjalnie niosącego niebezpieczne konsekwencje dla chorego. Działanie nowych grup substancji terapeutycznych opierało się na znanych zjawiskach występujących w trakcie napadu migreny. Na rycinie 1 przedstawiono uproszczony schemat patogenezы migreny z potencjalnymi punktami uchwytu dla leków przeciwmigrenowych. Nadzieje wiązano z receptorem 5-HT_{1F} i agonistycznym wpływem na ten receptor. Okazało się

bowiem, że receptory 5-HT_{1F} nie są reprezentowane w układzie naczyniowym i w związku z tym cząsteczki oddziałujące na ten receptor nie wykazują wpływu naczynioruchowego, wpływają jedynie na aktywację neuronalną w jądrze ogoniastym. Kilka badań dotyczących agonistycznego wpływu na ten receptor dało nadzieję na stworzenie nowej grupy leków, nazwanej ditantami, które nie wpływając naczyniokurcząco, hamowałyby aktywację neuronalną w jądrze ogoniastym, wywołaną w trakcie napadu migreny najprawdopodobniej nadmierną stymulacją układu trójdzielnego, z jednoczesnym modulowaniem uwalniania CGRP. Sugeruje się bezpośrednie działanie 5HT_{1F} na ośrodkowe, zstępujące szlaki antynocycetywne [37–39]. Nowym lekiem działającym antagonistycznie na ten receptor jest lasmiditan – będący przedmiotem dwóch randomizowanych, kontrolowanych placebo podwójnie zaślepionych badań, w których wykazano znaczącą poprawę w zakresie bólu głowy migrenowego w czasie 2 godzin od podania [40, 41]. Jego główną zaletą jest brak wpływu na układ sercowo-naczyniowy i na naczynia mózgo-

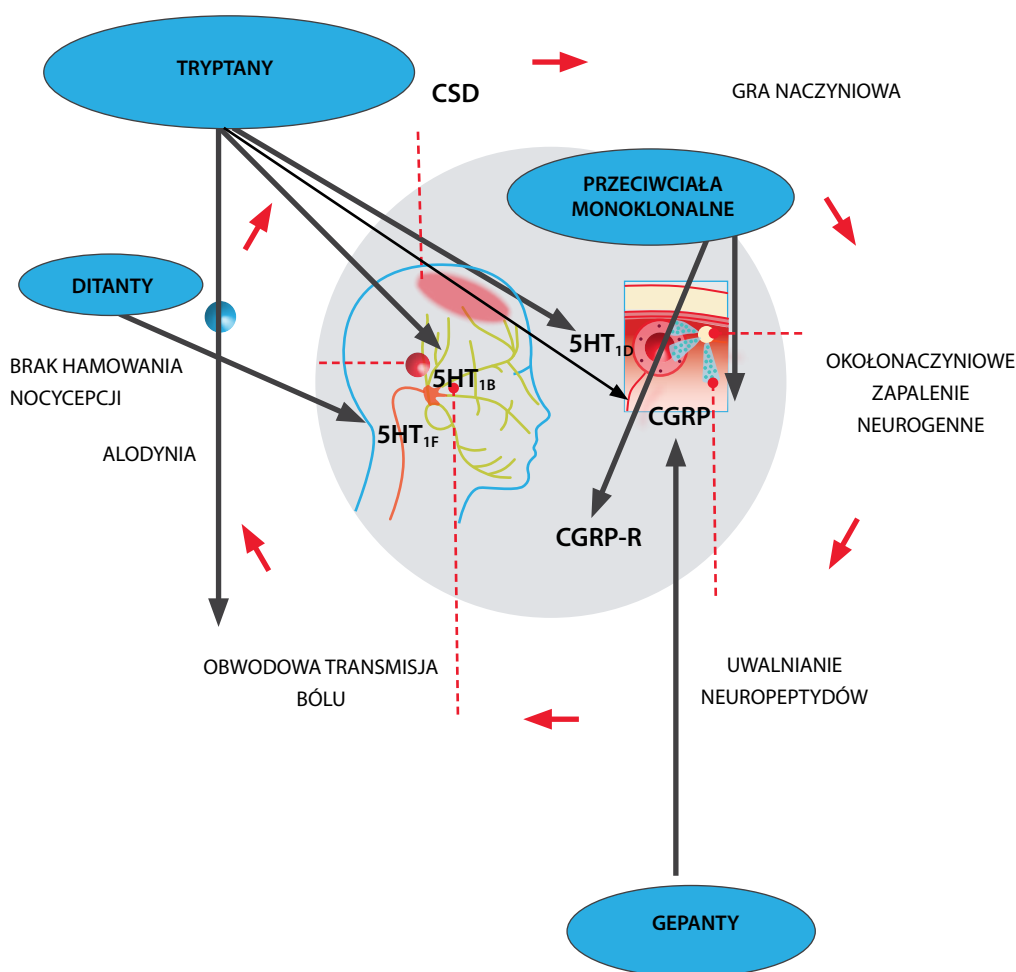
we [42]. Stwierdzano występowanie jedynie łagodnych działań niepożądanych, takich jak zawroty głowy, zmęczenie oraz senność. Trzeba jednak przyznać, że dokładne miejsce skutecznego działania przeciwmigrenowego lasmiditanu nadal jest nieznane. Jak dotychczas trwają dyskusje nad różnicami i podobieństwami pomiędzy ditantami oraz tryptanami, miejscami działania obu grup leków, ich działaniami niepożądanymi i profilem ryzyka sercowo-naczyniowego, który zdaje się być znacznie korzystniejszy w przypadku ditantów [43–45]. Niemniej jednak obecnie ditanty nie są lekami wskazanymi w leczeniu migreny.

ROLA CGRP W MIGRENIE I MIEJSCE GEPANTÓW – ANTAGONISTÓW RECEPTORA CGRP

Odkrycie i potwierdzenie roli CGRP w patomechanizmie napadu migreny stanowiło klucz do tworzenia nowej grupy leków. Neuropeptyd ten występujący w dwóch izoformach

RYCINA 1.

Schemat patogenezy migreny z miejscami oddziaływania substancji badanych w terapii migreny (opracowanie własne); CSD (*cortical spreading depression*) – korowa depolaryzacja; CGRP (*calcitonin gene-related peptide*) – peptyd zależny od genu kalcytoniny; CGRP-R – receptor CGRP; 5HT_{1B} , 5HT_{1D} , 5HT_{1F} – receptory serotoniny.



α i β (istotna w migrenie jest izoforma α), składa się z 37 aminokwasów i jest kodowany przez gen kalcytoniny na różnych *loci* chromosomu 11. [45, 46]. Występuje powszechnie w ośrodkowym i obwodowym układzie nerwowym [45], jest uwalniany przez nocycetywne włókna układu trójdzielnego [45] pod wpływem aktywacji układu trigeminalnego z okołonaczyniowych zakończeń nerwowych [46]. Uważa się, że CGRP pełni istotną funkcję w inicjacji neurogennego stanu zapalnego naczyń – ma silne działanie rozszerzające obwodowe i mózgowie naczynia krwionośne, indukuje degranulację komórek tucznych, powoduje aktywację sensorycznego szlaku sygnałowego, a także uwrażliwienie obwodowe. Sam CGRP, jako modulator neuronalnej aktywności wielu struktur OUN, odgrywa kluczową rolę w kilku mechanizmach patologii migreny i odczuwania bólu [47], między innymi rozszerzaniu naczyń czy neurogennym stanie zapalnym [48]. Zaobserwowano, że wlew CGRP wywoływał podobny do migrenowego ból głowy u pacjentów z migreną, co potwierdza bezpośredni udział CGRP w atakach migreny [49, 50]. Receptor CGRP (CGRP-R) ma trzy komponenty strukturalne, związane ze sobą czynnościowo, i należy do rodziny przezbłonowych receptorów sprzężonych z białkiem G (GPCR) [51]. Składowe receptora obejmują: receptor typu kalcytoniny (CLR), białko modyfikujące aktywność receptora (RAMP1), białko składowe receptora (RCP). Ligand CGRP i komponenty jego receptora, CLR i RAMP1, są w różny sposób zlokalizowane w obrębie OUN, w tym w kompleksie trójdzielnym, ciele migdałowym, podwzgórze i pniu mózgu [52].

Poszukiwania skutecznego leczenia abortywnego migreny z jednoczesnym brakiem wpływu na naczynia opierały się więc na udowodnionej, pokrótce przedstawionej powyżej, roli CGRP w napadzie migreny i już kilkadziesiąt lat temu zaowocowały falą badań nad cząsteczkami działającymi antagonistycznie do CGRP-R [53–57]. Grupę antagonistów tego receptora nazwano gepantami, a początkowe badania były na tyle optymistyczne, że okrzyknięto je nową erą leczenia migreny [58]. Pierwszym badanym gepantem był olcegepant. W badaniach na modelach zwierzęcych wykazano, że cząsteczka ta odwracalnie wpływa na rozkurcz naczyń, znosząc ból głowy [59, 60]. Jej skuteczność potwierdzono w badaniu obejmującym 126 chorych z migreną – ustąpienie bólu migrenowego stwierdzono u 60% chorych vs 27% w grupie placebo [56]. Efekt przeciwbólowy wystąpił w czasie 24 godzin, także z ustąpieniem innych objawów ataku, takich jak mdłości, wymioty, nadwrażliwość na światło i dźwięki. W tej grupie badanych stwierdzano jedynie łagodne działania niepożądane w postaci parestezji [56].

Przedmiotem kolejnych badań był drobnocząsteczkowy antagonistą CGRP-R, telcagepant, który okazał się skuteczny

w prewencji napadów migreny. Blokuje on CGRP-R obwodowo, poza barierą krew–mózg (BBB, *blood–brain barrier*) [61–63]. W obrębie BBB telcagepant w dawce terapeutycznej 140 mg blokował receptory jedynie w niewielkim stopniu (4–10%), a nawet znacznie większa od terapeutycznej dawka – 1120 mg – zapewniała jedynie umiarkowane blokowanie. Jednakże w toku kolejnych badań i długofalowych obserwacji chorych okazało się, że telcagepant i inna badana cząsteczka, określana jako MK-3207, powodują nasiloną hepatotoksyczność – zaprzestano badań klinicznych z tymi cząsteczkami, a kolejne dwie zostały wycofane z badań przez firmy farmaceutyczne. W trakcie badań III fazy pozostaje cząsteczka nazwana ubrogepant [57] w leczeniu abortywnym migreny oraz atogepant w leczeniu prewencyjnym [64]. Rimegepant został ponownie poddany badaniom i obecnie znajduje się w III fazie badań w leczeniu abortywnym napadu choroby [58]. Niemniej wydaje się, że spodziewana rola gepantów w leczeniu migreny pozostanie w sferze oczekiwań.

PRZECIWCIAŁA MONOKLONALNE – NIEODLEGŁA PRZYSZŁOŚĆ LECZENIA MIGRENY

W związku z opisaną powyżej kluczową rolą CGRP w patogenezie migreny oddziaływanie na CGRP stało się podstawą do wprowadzenia na rynek przeciwciał monoklonalnych przeciw temu peptydowi (cząsteczce) i/lub przeciw receptorowi dla tego peptydu [18, 19]. Wykazano, że skuteczne są cztery cząsteczki będące przeciwciałami monoklonalnymi działającymi antagonistycznie w stosunku do CGRP i jego receptora. Początkowo prace nad wszystkimi cząsteczkami przerwano ze względu na problemy związane z postacią farmaceutyczną, lecz obecnie w fazie rozwoju (poza czterema cząsteczkami o potwierdzonej już skuteczności przeciwmigrenowej) znajdują się dwie kolejne substancje. Cztery przeciwciała monoklonalne, w przypadku których w randomizowanych badaniach klinicznych osiągnięto punkty końcowe w prewencji migreny, podawano raz w miesiącu. Substancje te charakteryzują się długim czasem działania – długim czasem maksymalnego stężenia w surowicy oraz znacznie wydłużonym czasem połowicznego rozpadu [64]. Należy podkreślić, że pierwsza z tych substancji – erenumab, w pełni ludzkie przeciwciało monoklonalne odznaczające się najmniejszym wpływem na immunogenność – 17 maja 2018 roku uzyskała pozytywną ocenę amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (FDA, *Food and Drug Administration*) [65], a 30 lipca 2018 r. Europejskiej Agencji Leków (EMA, *European Medicines Agency*) [66], co oznacza, że lek jest dostępny w krajach Unii Europejskiej.

Podskórne podanie przeciwciała monoklonalnego oddziałującego na peptyd – fremanezumabu [67], galcanezumabu [68], lub CGRP-R – erenumab [69], okazało się nie tylko dobrze tolerowane, ale i skuteczne w prewencji napadów migreny w rozpoznaniu migreny przewlekłej lub postaci epizodycznej z częstymi napadami. Czwarte przeciwciała anty-CGRP – eptinezumab – podawane było dożylnie i także okazało się wysoce skuteczne i dobrze tolerowane [70, 71]. Wszystkie cztery przeciwciała zostały określone jako skuteczne i bezpieczne w leczeniu choroby [68–78]. Goadsby i wsp. [79] wykazali w badaniu klinicznym u ponad 950 chorych skuteczność erenumabu w prewencji migreny epizodycznej w dawkach 70 i 140 mg podawanych podskórnie raz w miesiącu w porównaniu z placebo. Już około 3 tysięcy chorych na migrenę wzięło udział w badaniach klinicznych z zastosowaniem erenumabu [80–82]. Silberstein i wsp. [83] przeprowadzili badanie z zastosowaniem fremanezumabu w grupie 1130 chorych z migreną przewlekłą. Lek podawano podskórnie raz w miesiącu w początkowej dawce 675 mg, następnie 225 mg. Oba przeciwciała oddziałujące w innym miejscu uchwytu (CGRP lub CGRP-R) będą wkrótce dostępne w Polsce. Klinicznie nie stwierdza się różnicy pomiędzy blokowaniem CGRP a CGRP-R, chociaż dyskutuje się na temat roli poszczególnych składowych CGRP-R (np. CTR, CLR, RCP) i wpływu na te składowe, zależności wyniku leczenia od wielkości cząstki aktywnej, związku z brakiem przechodzenia przez BBB oraz potencjalnej roli CGRP w prewencji incydentów mózgowo-naczyniowych [84]. Wydaje się jednak, że można uznać wprowadzenie na rynek nowych leków będących przeciwciałami anty-CGRP lub anty-CGRP-R za nową erę leczenia profilaktycznego migreny [85]; wielu badaczy entuzjastycznie podchodzi do tej grupy leków [86].

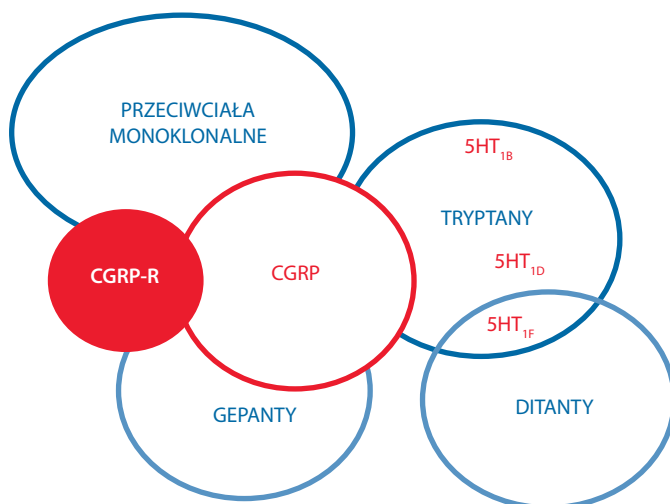
INNE KIERUNKI BADAŃ

Rola innych neurotransmiterów w napadzie migreny pozostaje nie do końca poznana, ale rozważa się ich wpływ na przebieg choroby. Należy do nich między innymi peptyd aktywujący cyklazę adenylanowa przysadki (PACAP, *pituitary adenylate cyclase-activating peptide*) [87], którego poziom zmienia się w trakcie napadu migreny i różni się pomiędzy grupą osób z migreną i grupą kontrolną. Blokowanie receptorów dla PACAP, czyli PAC1 i (mniej swoistego) VPAC może być kolejną opcją terapeutyczną. Z cząsteczką PACAP rozpoczęto badania kliniczne II fazy. Co ciekawe, sygnalizacja PACAP jest powiązana z podwzgórzem, w tym z regulacją rytmów okołodobowych, a pośrednio w związku z tym z napadami migreny [88, 89]. Niestety, nie udowodniono działania patogenetycznego innego neuropeptydu podwzgórzowego – oreksyny – w napadzie migreny i w związku z tym badany antagonist receptoru oreksyny nie ma udowodnionego wpływu na migrenę [90]. Tak samo nie udowodniono skuteczności substancji działających na inne neuropeptydy i/lub ich receptory (wazoaktywny peptyd jelitowy, neuropeptyd Y, neurokinina A, substancja P) [49, 91, 92].

Innym dość istotnym klinicznie mechanizmem patologii migreny może być hamowanie syntazy tlenku azotu (NOS), więc inhibitory NOS mogą mieć zastosowanie o szerokim spektrum działania, a wstępne wyniki badań okazały się obiecujące. Chociaż swoisty indukowany inhibitor NOS (iNOS) i śródbłonkowy inhibitor NOS (eNOS) wykazały zmienną skuteczność, użyteczność inhibitorów neuronalnych (nNOS) pozostaje najbardziej obiecującym celem badawczym [93].

RYCINA 2.

Schemat działania substancji przeciwmigrenowych oraz potencjalnie przeciwmigrenowych (opracowanie własne); CGRP (*calcitonin gene-related peptide*) – peptyd zależny od genu kalcytoniny; CGRP-R – receptor CGRP; 5HT_{1B}, 5HT_{1D}, 5HT_{1F} – receptory serotoninowe.



PODSUMOWANIE

Dotychczasowe leczenie migreny było skoncentrowane na udziale w patofizjologii napadu migreny receptorów serotoninowych (tryptany, ditanty). Obecnie rola CGRP [94] jest uważana za kluczową w patogenezie migreny. Z badań farmakologicznych wynika, że blokowanie aktywności neuropeptydu CGRP (np. oddziaływanie gepantów) przerywa napad migreny i umożliwia profilaktykę migreny przewlekłej lub migreny epizodycznej z częstymi napadami – oddziaływanie przeciwciał monoklonalnych na CGRP lub CGRP-R. Na rycinie 2 przedstawiono profil oddziaływania powyższych substancji przeciw-migrenowych. Wydaje się, że w porównaniu z innymi lekami (tryptanowymi, ditantami, gepantami) profil bezpieczeństwa przeciwciał monoklonalnych jest korzystny, bez poważnych (jak dotychczas) działań niepożądanych i bez niekorzystnego wpływu na układ sercowo-naczyniowy.

Dotychczasowe dane pochodzące z badań klinicznych sugerują, że znajomość specyficznej blokady szlaku CGRP umożliwi opracowanie bezpiecznego i specyficznego nowego środka skutecznego w terapii migreny. Należy jednak podkreślić, że leki wykazujące wpływ na CGRP nie mogą być panaceum dla wszystkich pacjentów z migreną. Przyszłe badania powinny koncentrować się na identyfikacji i charakterystyce pacjentów, którzy nie reagują na takie leczenie, a determinujący wpływ mogą wywierać predyspozycje genetyczne. Znaczenie w napadzie migreny mają, poza CGRP, także inne modulatory układu trójdzielonego i naczyniowego (np. substancja P, wazoaktywny peptyd jelitowy, neurokinina A, NO, PACAP) i, być może, od substancji wpływających na te czynniki będzie zależała dalsza przyszłość leczenia migreny.

Piśmiennictwo

1. ICHD-3. The International Classification of Headache Disorders 3rd edition. <https://www.ichd-3.org>.
2. Headache Classification Subcommittee of the International Headache Society. The International Classification of Headache Disorders: 2nd Edition. *Cephalalgia* 2004; 24: 1–149.
3. Lipton R.B., Bigal M.E., Diamond M., Freitag F., Reed M. L., Stewart W.F.; on behalf of the AMPP Advisory Group. Migraine prevalence, disease burden, and the need for preventive therapy. *Neurology* 2007; 68: 343–349.
4. Stowner L., Hagen K., Jensen R., Katsarava Z., Lipton R. The global burden of headache: a documentation of headache prevalence and disability worldwide. *Cephalalgia* 2007; 27: 193–210.
5. Hu X., Markson L.E., Lipton R.B., Stewart W.F., Berger M.L. Burden of migraine in the United States – disability and economic costs. *Arch. Int. Med.* 1999; 159: 813–818.
6. Lipton R.B., Stewart W.F., Diamond S., Diamond M.L., Reed M.L. Migraine diagnosis and treatment: results from American Migraine Study II. *Headache* 2001; 41: 638–645.
7. Edmeads J., Mackell J.A. The economic impact of migraine: an analysis of direct and indirect costs. *Headache* 2002; 42: 501–509.
8. Edmeads J. History of migraine treatment. *Can. J. Clin. Pharmacol.* 1999; 6 (supl. A): 5A–8A.
9. Silberstein S.D. Clinical practice guidelines. *Cephalalgia* 2005; 25: 765–766.
10. Rapoport A.M., Tepper S.J., Bigal M.E., Sheftell F.D. The triptan formulations: how to match patients and products. *CNS Drugs* 2003; 17: 431–447.
11. Tfelt-Hansen P., Saxena P.R., Dahlof C., Pascual J., Lainez M., Henry P. Ergotamine in the acute treatment of migraine – a review and European consensus. *Brain* 2000; 123: 9–18.
12. Goadsby P.J. Serotonin 51B/1D receptor agonists in migraine. *CNS Drugs* 1998; 10: 271–286.
13. Humphrey P.P., Feniuk W., Marriott A.S., Tanner R.J., Jackson M.R., Tucker M.L. Preclinical studies on the anti-migraine drug, sumatriptan. *Eur. Neurol.* 1991; 31: 282–290.
14. Lipton R.B., Bigal M.E., Rush S.R. i wsp. Practice patterns among neurologists. *Neurology* 2004; 62: 1926–1931.
15. Rapoport A.M., Tepper S.J., Sheftell F.D., Kung E., Bigal M.E. Which triptan for which patient? *Neurol. Sci.* 2006; 27 (supl. 2): S123–S129.
16. Longmore J., Shaw D., Smith D. i wsp. Differential distribution of 5-HT1D- and 5-HT1B-immunoreactivity within the human trigemino-cerebrovascular system: implications for the discovery of new antimigraine drugs. *Cephalalgia* 1997; 17: 833–842.
17. Ramadan M.N. The link between glutamate and migraine. *CNS Spectr.* 2003; 8: 446–449.
18. Hargreaves R.J., Shephard S.L. Pathophysiology of migraine – new insights. *Can. J. Neurol. Sci.* 1999; 26 (supl. 3): S12–S19.
19. Moskowitz M.A. Pathophysiology of headache – past and present. *Headache* 2007; 47: (supl. 1): S58–S63.
20. Panconesi A., Anselmi B., Curradi C., Perfetto F., Piluso A., Franchi G. Comparison between vasoconstrictor effects of sumatriptan and ergotamine in migraine patients. *Headache* 1994; 34: 194–197.
21. Goadsby P.J., Hargreaves R.J. Mechanisms of action of serotonin 5-HT1B/1D agonists: insight into migraine pathophysiology using rizatriptan. *Neurology* 2000; 55: S8–S14.
22. Burnstein R., Jakubowski M. Analgesic triptan action in animal model of intracranial pain: a race against development of central sensitization. *Ann. Neurol.* 2004; 55: 27–36.
23. Humphrey P.P., Feniuk W. Mode of action of the anti-migraine drug sumatriptan. *Trends Pharmacol.* 1991; 12: 444–446.
24. Ferrari M.D., Goadsby P.J., Roon K.I., Lipton R.B. Triptans (serotonin 5-HT1B/1D agonists) in migraine: detailed results and methods of a meta-analysis of 53 trials. *Cephalalgia* 2002; 22: 633–658.
25. Ferrari M.D., Roon K.I., Lipton R.B., Goadsby P.J. Oral triptans (serotonin 5-HT1B/1D agonists) in acute migraine: a meta-analysis of 53 trials. *Lancet* 2001; 358: 1668–1675.
26. Dahlöf C.G. Infrequent or non-response to oral sumatriptan does not predict response to other triptans – review of four trials. *Cephalalgia* 2006; 26: 98–106.

27. Mac Gregor E.A. A review of frovatriptan for the treatment of menstrual migraine. *Int. J. Women's Health* 2014; 6: 523–535.
28. Viana M., Genazzani A.A., Terrazzino S., Nappi G., Goadsby P.J. Triptan nonresponders: do they exist and who are they. *Cephalalgia* 2013; 33: 891–896.
29. Geraud G., Keywood C., Senard J.M. Migraine headache recurrence: relationship to clinical, pharmacological, and pharmacokinetic properties of triptans. *Headache* 2003; 43: 376–388.
30. Bigal M.E., Krymchantowsky A.V., Hargreaves R. The triptans. *Expert Rev. Neurotherap.* 2009; 9: 649–659.
31. Nilsson T., Longmore J., Shaw D. i wsp. Characterization of 5-HT receptors in human coronary arteries by molecular and pharmacological techniques. *Eur. J. Pharmacol.* 1999; 372: 49–56.
32. Razzaque Z., Heald M.A., Pickard J.D., Maskell L., Beer M.S., Hill R.G., Longmore J. Vasoconstriction in human isolated middle meningeal arteries: Determining the contribution of 5-HT 1B- and 5-HT 1F-receptor activation. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 1999; 47: 75–82.
33. Razzaque Z., Pickard J.D., Ma Q.P. i wsp. 5-HT1B-receptors and vascular reactivity in human isolated blood vessels: assessment of the potential craniovascular selectivity of sumatriptan. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 2002; 53: 266–274.
34. Saxena P.R., Tfelt-Hansen P. Triptans, 5-HT1B/1D receptor agonists in the acute treatment of migraines. In: Olesen J., Goadsby P., Ramadan N.M., Tfelt-Hansen P., Welch K.M.A. (eds.). *The Headaches* (3rd ed.). Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia 2006: 460–504.
35. Hu H., Kurth T., Cady R., Santanello N., Bigal M. Acute migraine treatment with rizatriptan in real world setting – focusing on treatment strategy, effectiveness, and behavior. *Headache* 2009; 49: S34–S42.
36. Sheftell F.D., Feleppa M., Tepper S.J., Rapoport A.M., Ciannella L., Bigal M.E. Assessment of adverse events associated with triptans – methods of assessment influence on results. *Headache* 2004; 44: 978–982.
37. Nelson D.L., Phebus L.A., Johnson K.W. i wsp. Preclinical pharmacological profile of the selective 5-HT1F receptor agonist lasmiditan. *Cephalalgia* 2010; 30: 1159–1169.
38. Goadsby P.J., Classey J.D. Evidence for serotonin (5-HT)1B, 5-HT1D and 5-HT1F receptor inhibitory effects on trigeminal neurons with craniovascular input. *Neuroscience* 2003; 122: 491–498.
39. Vila-Pueyo M., Strother L., Page K. i wsp. Lasmiditan inhibits trigeminovascular nociceptive transmission. *Cephalalgia* 2016; 36: 152.
40. Ferrari M.D., Farkkila M., Reuter U. i wsp. Acute treatment of migraine with the selective 5-HT1F receptor agonist lasmiditan – a randomised proof-of-concept trial. *Cephalalgia* 2010; 30: 1170–1178.
41. Farkkila M., Diener H.C., Geraud G. i wsp. Efficacy and tolerability of lasmiditan, an oral 5-HT(1F) receptor agonist, for the acute treatment of migraine: a phase 2 randomised, placebo-controlled, parallel-group, dose-ranging study. *Lancet Neurol.* 2012; 11: 405–413.
42. Diener H.C., Charles A., Goadsby P.J. i wsp. New therapeutic approaches for the prevention and treatment of migraine. *Lancet Neurol.* 2015; 14: 1010–102287.
43. Rubio-Beltrán E., Labastida-Ramírez A., Villalón C.M. i wsp. Is selective 5-HT1F receptor agonism an entity apart from that of the triptans in antimigraine therapy? *Pharmacology & Therapeutics* 2018; 186: 88–97.
44. Tfelt-Hansen P.C., Pihl T., Hougaard A. i wsp. Drugs targeting 5-hydroxytryptamine receptors in acute treatments of migraine attacks. A review of new drugs and new administration forms of established drugs. *Expert Opin. Investig. Drugs* 2014; 23: 375–385.
45. Wietecha L.A., Kuca B., Case M.G. i wsp. Phase 3 study (SPARTAN) of lasmiditan compared to placebo for acute treatment of migraine. *Cephalalgia* 2017; 37 (supl. 1): 367–368 (abstr).
46. Durham P.L. Calcitonin gene-related peptide (CGRP) and migraine. *Headache* 2006; 46 (supl.): S3–S8.
47. Russell F.A., King R., Smille S.J. i wsp. Calcitonin gene-related peptide: physiology and pathophysiology. *Physiol. Rev.* 2014; 94: 1099–1142.
48. Gepetti P., Holtzer P. (ed.). *Neurogenic inflammation*. CRC Press, New York 1996.
49. Goadsby P.J., Edvinsson L., Ekman R. Vasoactive peptide release in the extracerebral circulation of humans during migraine headache. *Ann. Neurol.* 1990; 28: 183–187.
50. Edvinsson L., Goadsby P.J. Neuropeptides in headache. *Eur. J. Neurol.* 1998; 5: 329–341.
51. Lassen L.H., Haderslev P.A., Jackobsen V.B. i wsp. CGRP may play a causative role in migraine. *Cephalalgia* 2002; 22: 54–61.
52. Pietrobon D., Striessnig J. Neurobiology of migraine. *J. Nat. Rev. Neurosci.* 2003; 4: 386–398.
53. Hewitt D.J., Aurora S.K., Dodick D.W. i wsp. Randomized controlled trial of the CGRP receptor antagonist MK-3207 in the acute treatment of migraine. *Cephalalgia* 2011; 31: 712–722.
54. Ho T.W., Ferrari M.D., Dodick D.W. i wsp. Efficacy and tolerability of MK-0974 (telcagepant), a new oral antagonist of calcitonin gene-related peptide receptor, compared with zolmitriptan for acute migraine: a randomised, placebo-controlled, parallel-treatment trial. *Lancet* 2008; 372: 2115–2123.
55. Marcus R., Goadsby P.J., Dodick D.W. i wsp. BMS-927711 for the acute treatment of migraine: a double-blind, randomized, placebo controlled, dose-ranging trial. *Cephalalgia* 2014; 34: 114–125.
56. Olesen J., Diener H.C., Husstedt I.W. i wsp. Calcitonin gene-related peptide receptor antagonist BIBN 4096 BS for the acute treatment of migraine. *N. Engl. J. Med.* 2004; 350: 1104–1110.
57. Voss T., Lipton R.B., Dodick D.W. i wsp. A phase IIb randomized, double-blind, placebo-controlled trial of ubrogepant for the acute treatment of migraine. *Cephalalgia* 2016; 36: 887–898.
58. Messina R., Goadsby P.J. CGRP – a target for acute therapy in migraine: clinical data. *Cephalalgia* 2018. doi: 10.1177/0333102418768095 [Epub ahead of print].
59. Moreno M.J., Abounader R., Hebert E. i wsp. Efficacy of the non-peptide CGRP receptor antagonist BIBN4096BS in blocking CGRP-induced dilations in human and bovine cerebral arteries: potential implications in acute migraine treatment. *Neuropharmacology* 2002; 42: 568–576.
60. Petersen K.A., Lassen L.H., Birk S. i wsp. BIBN4096BS antagonizes human alpha-calcitonin gene related peptide-induced headache and extracerebral artery dilatation. *Clin. Pharmacol. Ther.* 2005; 77: 202–213.
61. Ho T.W., Mannix L.K., Fan X. i wsp. Randomized controlled trial of an oral CGRP receptor antagonist, MK-0974, in acute treatment of migraine. *Neurology* 2008; 70: 1304–1312.
62. Ho T.W., Ferrari M.D., Dodick D.W. i wsp. Efficacy and tolerability of MK-0974 (telcagepant), a new oral antagonist of calcitonin gene-related peptide receptor, compared with zolmitriptan for acute migraine: A randomised, placebo-controlled, parallel-treatment trial. *Lancet* 2008; 372: 2115–2123.
63. Connor K.M., Shapiro R.E., Diener H.C. i wsp. Randomized, controlled trial of telcagepant for the acute treatment of migraine. *Neurology* 2009; 73: 970–977.
64. Edvinsson L. The CGRP pathway in migraine as a viable target for therapies. *Headache* 2018; 58: 33–47.
65. <https://www.novartis.com/news/media-releases/novartis-presents-first-its-kind-evidence-aan-reinforcing-robust-and-consistent-efficacy-aimovigtm-erenumab-migraine-patients-multiple-treatment-failures>.

66. <https://www.novartis.com/news/media-releases/novartis-marks-new-era-migraine-patients-eu-approval-aimovigr-first-its-kind-treatment-specifically-designed-migraine-prevention>.
67. NCT03308968: an efficacy and safety study of fremanezumab in adults with migraine (FOCUS). <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03308968> (dostęp 03.01.2018).
68. NCT02614183: evaluation of LY2951742 in the Prevention of Episodic Migraine – The EVOLVE-1 Study (EVOLVE-1). <https://clinical-trials.gov/ct2/show/NCT02614183> (dostęp 03.01.2018).
69. Dodick D., Ashina M., Kudrow D. i wsp. A phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled study to evaluate the efficacy and safety of erenumab in migraine prevention: primary results of the ARISE trial. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 2017; 88: e1.
70. Dodick D.W., Goadsby P.J., Silberstein S.D. i wsp. Safety and efficacy of ALD403, an antibody to calcitonin gene-related peptide, for the prevention of frequent episodic migraine: a randomised, double-blind, placebo-controlled, exploratory phase 2 trial. *Lancet Neurol.* 2014; 13: 1100–1107.
71. Tso A., Goadsby P. Anti-CGRP monoclonal antibodies: the next era of migraine prevention? *Curr. Treat. Options Neurol.* 2017; 19: 27.
72. Bigal M.E., Dodick D.W., Rapoport A.M. i wsp. Safety, tolerability, and efficacy of TEV-48125 for preventive treatment of high-frequency episodic migraine: a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2b study. *Lancet Neurol.* 2015; 14: 1081–1090.
73. Bigal M.E., Edvinsson L., Rapoport A. i wsp. Safety, tolerability, and efficacy of TEV-48125 for preventive treatment of chronic migraine: a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2b study. *Lancet Neurol.* 2015; 14: 1091–1100.
74. Sun H., Dodick D.W., Silberstein S. i wsp. Safety and efficacy of AMG 334 for prevention of episodic migraine: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet Neurol.* 2016; 15: 382–390.
75. Dodick D.W., Goadsby P.J., Spierings E.L. i wsp. Safety and efficacy of LY2951742, a monoclonal antibody to calcitonin gene-related peptide, for the prevention of migraine: a phase 2, randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Lancet Neurol.* 2014; 13: 885–892.
76. Skljarevski V., Oakes T.M., Zhang Q. i wsp. Effect of different doses of galcanezumab vs placebo for episodic migraine prevention: a randomized clinical trial. *JAMA Neurol.* 2018; 75: 187–193.
77. Detke H.C., Wang S., Skljarevski V. i wsp. A phase 3 placebo-controlled study of galcanezumab in patients with chronic migraine: results from the 3-month double-blind treatment phase of the REGAIN study. *Cephalalgia* 2017; 37 (supl. 1): 338 (abstr).
78. Saper J., Lipton R., Kudrow D. i wsp. A phase 3, randomized, double blind, placebo-controlled study to evaluate the efficacy and safety of eptinezumab in frequent episodic migraine prevention: primary results of the PROMISE 1 (prevention of migraine via intravenous eptinezumab safety and efficacy 1) trial. *Cephalalgia* 2017; 37 (supl. 1): 337 (abstr).
79. Goadsby P.J., Reuter U., Hallström Y. i wsp. A controlled trial of erenumab for episodic migraine. *N. Engl. J. Med.* 2017; 377: 2123–2132.
80. Ashina M., Dodick D., Goadsby P.J. i wsp. Erenumab (AMG 334) in episodic migraine: interim analysis of an ongoing open-label study. *Neurology* 2017; 89: 1237–1243.
81. Tepper S., Ashina M., Reuter U. i wsp. Safety and efficacy of erenumab for preventive treatment of chronic migraine: a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 2 trial. *Lancet Neurol.* 2017; 16: 425–434.
82. Dodick D.W., Ashina M., Brandes J.L. i wsp. ARISE: a phase 3 randomized trial of erenumab for episodic migraine. *Cephalalgia* 2018; 38: 1026–1037.
83. Silberstein S.D., Dodick D.W., Bigal M.E. i wsp. Fremanezumab for the preventive treatment of chronic migraine. *N. Engl. J. Med.* 2017; 377: 2113–2122.
84. Maassen Van Den Brink A., Terwind G., van den Maagdenberg A. i wsp. Calcitonin gene-related peptide (receptor) antibodies: an exciting avenue for migraine treatment. *Genome Medicine* 2018; 10: 10.
85. Maassen Van Den Brink A., Terwindt G.M., van den Maagdenberg A. Anti-CGRP monoclonal antibodies: the next era of migraine prevention? *Curr. Treat. Options Neurol.* 2017; 19: 27.
86. Deen M., Correnti E., Kamm K. i wsp. Blocking CGRP in migraine patients – a review of pros and cons. *J. Headache Pain* 2017; 18: 96.
87. Akerman S., Goadsby P.J. Neuronal PAC1 receptors mediate delayed activation and sensitization of trigeminocervical neurons: Relevance to migraine. *Sci. Transl. Med.* 2015; 7: 308ra157.
88. Holland P.R., Barloese M., Fahrenkrug J. PACAP in hypothalamic regulation of sleep and circadian rhythm: importance for headache. *J. Headache Pain* 2018; 19: 20.
89. Holland P.R., Goadsby P.J. Cluster headache, hypothalamus, and orexin. *Curr. Pain Headache Rep.* 2009; 13: 147.
90. Strother L.C., Srikiatkachorn A., Suprinsinchai W. Targeted orexin and hypothalamic neuropeptides for migraine. *Neurotherapeutics.* 2018; 15: 377–390.
91. Lukacs M., Tajti J., Fulop F. i wsp. Migraine, neurogenic inflammation, drug development – pharmacological aspects. *Curr. Med. Chem.* 2017; 24: 3649–3665. doi: 10.2174/0929867324666170712163437.
92. Martins-Oliveira M., Akerman S., Tavares I., Goadsby P.J. Neuropeptide Y inhibits the trigeminovascular pathway through NPY Y1 receptor: implications for migraine. *Pain* 2016; 157: 1666–1673.
93. Pradhan A.A., Bertels Z., Akerman S. Targeted nitric oxide synthase inhibitors for migraine. *Neurotherapeutics* 2018; 15: 391–401.
94. Pietrobon D., Moskowitz M.A. Pathophysiology of migraine. *Ann. Rev. Physiol.* 2013; 75: 365–391.

The association between migraine and physical exercise

Faisal Mohammad Amin^{1*}, Stavroula Aristeidou², Carlo Baraldi³, Ewa K. Czapinska-Ciepiela⁴, Daponte D. Ariadni², Davide Di Lenola⁵, Cherilyn Fenech⁶, Konstantinos Kampouris², Giorgos Karagiorgis², Mark Braschinsky⁷, Mattias Linde^{8,9} and European Headache Federation School of Advanced Studies (EHF-SAS)

* Correspondence: faisal@dadlnet.dk

¹ Department of Neurology, Danish Headache Center, Rigshospitalet Glostrup, University of Copenhagen, Valdemar Hansens Vej 5, 2600 Glostrup, Denmark Full list of author information is available at the end of the article

ABSTRACT

Background: There is an unmet need of pharmacological and non-pharmacological treatment options for migraine patients. Exercise can be used in the treatment of several pain conditions, including. However, what exact role exercise plays in migraine prevention is unclear. Here, we review the associations between physical exercise and migraine from an epidemiological, therapeutical and pathophysiological perspective.

Methods: The review was based on a primary literature search on the PubMed using the search terms "migraine and exercise".

Results: Low levels of physical exercise and high frequency of migraine has been reported in several large population-based studies. In experimental studies exercise has been reported as a trigger factor for migraine as well as migraine prophylaxis. Possible mechanisms for how exercise may trigger migraine attacks, include acute release of neuropeptides such as calcitonin gene-related peptide or alternation of hypocretin or lactate metabolism. Mechanisms for migraine prevention by exercise may include increased beta-endorphin, endocannabinoid and brain-derived neurotrophic factor levels in plasma after exercise.

Conclusion: In conclusion, it seems that although exercise can trigger migraine attacks, regular exercise may have prophylactic effect on migraine frequency. This is most likely due to an altered migraine triggering threshold in persons who exercise regularly. However, the frequency and intensity of exercise that is required is still an open question, which should be addressed in future studies to delineate an evidence-based exercise program to prevent migraine in sufferers.

Key words: migraine pathophysiology, migraine treatment, exercise headache

REVIEW

Migraine is the most common neurological disorder affecting around 15% of the European population [1]. It is a cyclic disorder characterized by recurrent attacks of headache accompanied by nausea, photo- and phonophobia. Usually the headache is aggravated by physical activity [2]. In some patients, attacks are accompanied by an aura with focal neurological symptoms [3]. Moreover, migraine is a disabling condition causing absenteeism from work and social life [4] and large monetary losses in society of approximately 1200 Euro per person annually [5]. Furthermore, it is a risk factor for cardiovascular diseases [6]. Although physicians possess several pharmacological options to treat migraine attacks [7], these drugs are often not effective for the individual patient, and they may have side effects. In addition, lack of adherence is a phenomenon often observed among patients who are prescribed prophylactic drugs [8]. Thus, there is an unmet need for evidence-based non-pharmacological approaches to complement pharmacotherapy in migraine prevention.

Exercise can be used for management of several chronic pain conditions [9]. Interestingly, this includes conditions comorbid with migraine such as depression, anxiety and sleep disturbances [10]. Moreover, exercise has been shown to improve self-esteem which is also associated with alleviating symptoms of migraine [10].

On the other hand, some migraineurs report exercise as a triggering factor for their attacks [10–12]. This might be a reason why the interictal behaviour of migraine patients frequently includes reduced physical activity [2, 10]. Moreover, pain aggravation induced by routine physical activity is typically reported by patients during migraine attacks [2] and is therefore included in the diagnostic criteria of migraine according defined by the International Headache Society [3].

The purpose of this review is to investigate whether recommendations for exercise in migraine are based on sufficient data and to assess what role exercise might play as a trigger for migraine and as a preventative non-pharmacologic treatment. We here define exercise as planned, structured, and repetitive bodily movements that are performed to improve or maintain physical fitness [9]. This review is intended to help establish a proper exercise strategy for patients with migraine enabling clinicians to improve their migraine management strategies.

METHODS

An initial literature search was performed up to November 15th, 2017 on PubMed.com. using “migraine and exercise” as search

terms and applying the “humans” filter. It resulted in 280 hits. All titles were screened, and we excluded papers where the content was not relevant to the topic. Secondly, the remaining abstracts (N = 150) were assessed by the first author. Again, all abstract without relevant content, for the topic, were excluded. The remaining articles (N = 44) were divided, according to the content, between authors of each section in the review. Every author added additional papers when needed in their respective section.

ASSOCIATIONS BETWEEN PHYSICAL EXERCISE AND MIGRAINE – EPIDEMIOLOGICAL EVIDENCE

Various large population-based studies have concluded that low physical activity levels are associated with higher prevalence and frequency of migraine and other headaches [13–15]. Vice versa, higher physical activity levels are associated with reductions in migraine headache frequency and with less migraine-related disability [16–19].

The study by Varkey et al. [14], using individuals from one of the world’s largest epidemiological studies, the Nord-Trøndelag Health Survey (HUNT), was divided in two parts, using a prospective and a cross sectional design. In the first part of the study (1984–1986) a total of 22,397 participants, characterized as headache-free and analgesic drug-free, answered a questionnaire on exercise. Eleven years later the participants answered a questionnaire on physical activity and headache. Physically active individuals reported less non-migraine headaches than physically inactive individuals. A total of 46,648 participants were included in the cross-sectional part of the study. Migraine as well as non-migraine headache was more prevalent in groups reporting low physical activity [14].

Molarius et al. [20] conducted a Swedish population study comprising a random sample of 43,770 men and women, aged 18–79 years, covering 58 municipalities throughout the country. The aim of the study was to evaluate the relationship between socioeconomic factors, lifestyle habits, and recurrent headaches/migraine reported by the patients. Results showed that physically inactive subjects had a higher prevalence of self-reported migraine and/or recurrent headache than physically active subjects [20].

Hagen et al. [21], found a lower mean peak oxygen uptake (VO₂-peak) among patients with migraine and tension-type headache than those who were headache-free. An increase of VO₂-peak but not migraine frequency was reported after a 12-week intervention with regular exercise [21].

Kinart et al. [22], assessed 791 American first division male and female basketball players, and demonstrated a lower prevalence of migraine compared to the general population. Whether playing basketball prevented migraines or predisposition to migraine prevented the individual from becoming an elite basketball player can be discussed [22].

In a Korean study by Seok et al. [23], 136 patients with transformed migraine (TM) were followed for at least 1 year. Authors defined TM as a migraine attack frequency greater than 15 per month over a period of at least 6 months. The migraine diagnosis met the ICHD-II diagnostic criteria [24]. This study also included patients with medication overuse defined as the intake of simple analgesics for > 15 days/month for 3 months, or a combination of analgesics, ergotamine, or triptan on > 10 days/month for 3 months. The aim of the study was to identify the factors (i.e. discontinuation of overused drugs, regular intake of preventive drugs and lifestyle modification, including regular exercise and no use of caffeine, alcohol and tobacco) that play a role in the reversal of TM to episodic migraine (defined by authors as less than 8 headache days per month). A total of 95 patients (70%) converted from TM to episodic migraine. Factors that significantly differed between those who converted to episodic migraine and those who did not were regular intake of preventative drugs ($p < 0.001$), discontinuation of overused drugs ($p < 0.001$), and regular exercise ($p = 0.04$) were. However, whether regular exercise caused improvement of migraine status and subsequently caused reduction of medication overuse or effect of preventative drugs and discontinuation of medication overuse caused less migraine and thus more exercise, has not been discussed in the study.

EXERCISE AS A TRIGGER FACTOR FOR MIGRAINE ATTACKS – CLINICAL EVIDENCE

The number of studies demonstrating exercise as a trigger factor for migraine is relatively limited. Williams et al. [25] explored the prevalence of exercise-triggered migraine in a cohort of 129 New Zealanders University students aged between 15 and 40 years. Eleven (9%) of them had suffered a headache fulfilling the ICHD-I criteria [26] for migraine during or shortly after physical activity [25]. Later, in a larger prospective clinic-based study from the USA on 1207 patients aged between 13 and 80 years (mean age, 37.7 ± 12.0 years), exercise was reported to be a trigger factor for migraine among 22% [27]. However, recent smaller studies, examining more specifically exercise as a trigger factor for migraine reported even higher proportions [28–30]. A Dutch prospective study conducted on 103 persons with migraine, reported a lifetime prevalence of exercise-triggered migraine attacks at 38%

among migraine patients. The pain started during exercise in 17 patients out of 30 (56%) and caused exercise discontinuation [28]. Additionally, a Danish study examining experimental provocation of migraine attacks using self-reported natural trigger factors, showed that migraine could be triggered by an intense run or by exercise on an ergometer bike in 4 patients out of 12, who reported exercise as their triggering factor [30]. In a recent Swedish test-retest study on patients attending a tertiary headache centre and reporting exercise as migraine attacks trigger. Eight (57%) out of 14 patients who completed test-rested reported a migraine attack after intensive aerobic exercise (indoor cycling) after the first test and 3 (21%) after both tests [29]. Moreover, the baseline attack frequency was higher in the 8 patients who developed attack after the first test compared to the 6 patients who were not able to trigger attack by exercising ($p = 0.036$) [29].

Some studies pointed out the high comorbidity of migraine with primary exertional headache (PEH), which is a relatively uncommon primary headache disorder which occurs particularly in hot weather or at high altitude, lasting within 48 h brought on exclusively during or after strenuous physical exertion, with a divergent prevalence of between 0.2–12.3% among the general population [31]. PEH and migraine comorbidity might be relatively common in middle-aged migraine patients: Hanashiro et al. [32] found a coexistence of PEH and migraine in 158 out of 2546 patients (6.2%). Indeed, PEH prevalence is even higher according with other studies: Chen et al. [33] stated a prevalence of the 30% among adolescent migraineurs, similarly to Ende-Kastelijan et al. [31], who found a prevalence of 26% [33]. These authors concluded that, despite the classification, PEH and exercise-triggered migraine attacks are quite similar, with PEH attacks that could be migraine attacks per se [31, 33]. In a study investigating exertional headache prevalence and characteristics in 1963 Taiwanese adolescents, Chen et al. [33] reported that exertional headache was seen more frequently in persons with migraine compared to those without migraine [54.9% vs. 25.7%, odds ratio (OR) 3.4, $p < 0.001$]. Moreover, exercise-triggered headache accompanied by nausea or vomiting in 136 migraineurs (41.6%) and in only 52 none-migraineurs (19.3%) ($p < 0.001$), whilst photophobia and phonophobia were reported by 36 migraineurs (11.0%) and only by 7 none-migraineurs (2.6%) ($p < 0.001$). It can be discussed whether the headache provoked by exercise in migraine patients was exertional headache or exercise-induced migraine attacks.

EXERCISE AS ACUTE TREATMENT OF MIGRAINE

To the best of our knowledge nearly all studies have explored the efficacy of exercise as prophylactic treatment. The data

identified on exercise as acute treatment of migraine were in the form of case reports such as that of a 43-year-old Caucasian woman with episodic migraine with aura who aborted her attacks by running during the prodromal phase [34]. Another case story [35] reported successfully abortion of the attack by fast intensive running. The author suggested that exercise effectiveness could be due to a macro-mechanism on the blood vessels and a micro-mechanism settling the hormone imbalance leading to migraine attack. Clinical trials are needed to confirm the hypotheses from the clinical observations, that exercise, in some, can be used as acute treatment.

EXERCISE AS PROPHYLACTIC TREATMENT OF MIGRAINE

Exercise plays an imperative role in the management of several chronic diseases as it prevents or reduces different kinds of chronic pain (chronic neck or low back pain, osteoarthritis, headache, fibromyalgia) [9]. The efficacy of exercise as prophylactic treatment for migraine has been investigated in several studies. Some of the studies report a significant reduction in pain intensity as well as beneficial effects on frequency and duration of migraine attacks, without reporting worsening of migraine [16, 17, 36–40]. In a cross-sectional, community-based study of 480 medical students, Domingues et al. [19] revealed a significantly lower migraine associated disability, assessed by the MIDAS scores ($p = 0.03$) between those who practiced regularly exercise (MIDAS: 15.49 ± 1.78) to those who did no exercise (MIDAS: 8.81 ± 1.40). Physical exercise included both aerobic and strength training. However, no difference in migraine prevalence between the two groups was found [19]. A German single-arm longitudinal study investigated the effect of a 10-week aerobic endurance programme on headache and cognitive function [39]. Significant reduction in the numbers of migraine days per month ($p = 0.01$) and migraine attacks per month ($p = 0.001$) was reported. Moreover, the cognitive function (i.e. information processing and attention) was also improved between the assessment 8 weeks before and after the exercise therapy period. Varkey et al. [17] developed an aerobic exercise programme in Sweden for untrained patients suffering from migraine, and showed that it could safely improve exercise capacity (increasing maximum oxygen uptake) without making their migraines worse [17]. Twenty-six patients followed a 12-week program based on indoor cycling, including warm-up and cool-down periods. The program was well tolerated with no deterioration of migraine status and significant improvements in attack frequency, intensity, quality of life and intake of medicine [17]. This was followed by a 3-arm randomized, controlled trial in 91 migraine patients (migraine

frequency 2–8 days/month) comparing submaximal aerobic exercise three times a week for 3 months to topiramate or relaxation. All three interventions proved beneficial and equivalent with respect to the frequency of migraine attacks, but adverse events appeared only in the topiramate group [18].

In a later randomized comparative study in Brazil, it was concluded that the combination of amitriptyline and aerobic exercise, resulted in a greater reduction in frequency, duration and intensity of headache, and depression and anxiety scores compared to amitriptyline alone among patients with chronic migraine [40]. Krøll et al. [41] recently conducted a randomized, controlled, clinical trial in Denmark evaluating the effect of a three-month aerobic exercise involving cross-training, biking and brisk walking on 26 persons with migraine and coexisting tension-type headache and neck pain [41]. Exercise caused a reduction burden of migraine and improved ability to engage in physical activity. Migraine frequency, pain intensity and duration, were also reduced, but not significantly compared to controls.

There is limited evidence concerning the role of non-aerobic types of exercise in the treatment of migraine. In a randomized controlled trial 72 migraine without aura patients were randomly assigned yoga therapy or self-care. A significant reduction in migraine frequency was reported in the yoga versus self-care group ($p < 0.001$) [42]. Moreover, a Japanese single-arm pilot study of 6 migraine patients, reported a 50% reduction of migraine frequency in 5 out of 6 subjects [43].

PATHOPHYSIOLOGICAL EXPLANATIONS/ THEORIES OF MECHANISM FOR THE USEFUL AND PROBLEMATIC ASSOCIATIONS BETWEEN PHYSICAL EXERCISE AND MIGRAINE

This chapter discusses possible pathophysiological theories underlying I. exercise as a trigger factor for migraine, II. aggravation of acute migraine pain by physical activity, and III. the previously described therapeutic effects of exercise in migraine.

I. Mechanisms for triggering of migraine attacks by exercise

Dysfunction of the neuropeptide hypocretin Hypocretin is produced by the hypothalamus and is involved in regulation of sleep and arousal [28]. Several functions of hypocretins are impaired in patients with migraine and may be involved in the pathophysiology of the premonitory symptoms preceding

a migraine attack such as excessive sleepiness, food cravings, yawning and fatigue [44]. Patients often report that sleep can abort a migraine attack [45]. Moreover, altered and disturbed sleep is reported in triathletes who have overreached [46]. Thus, vigorous exercise could through influence of the hypocretin pathway theoretically initiate attacks [28].

Unfavourable energy metabolism due to lactate Anaerobic exercise results in the byproduct lactate. Magnetic resonance spectroscopy has shown higher migraine frequency is related to increased brain lactate levels [47].

Calcitonin gene-related peptide (CGRP) CGRP is a neuropeptide found extensively in the central and peripheral nervous system that results in vasodilation and sensory transmission of pain pathways [48]. It is increased in pain conditions [49] and has been shown to be released during migraine attacks and return to normal levels after the use of the migraine abortive medication sumatriptan [50]. During exercise, CGRP levels rise, and it is believed that it may be associated with the increased pain experience in delayed onset muscle soreness [51]. However, CGRP has not been measured during exercise in people with migraine, so its potential role as a mediator through which strenuous exercise could trigger migraine attacks needs further corroboration.

II. Mechanisms for aggravation of acute migraine pain

The perivascular nerve afferents from the trigeminal nerve are activated during a migraine attack [52], leading to release of pro-inflammatory substances that may sensitize the tissue surrounding arteries particularly in the meninges [53]. Thus, normal pulsations, which are even not sensed under normal conditions, may be experienced as pain during the migraine attack. In this setting, every activity that increases heart rate and/or arterial flow causes increased pulsations experienced as the throbbing pain by the patients. Most people with migraine, in contrast to those with tension-type headache, therefore avoid routine physical activity during migraine pain [2]. On the contrary, lack of temporal relationship between ictal throbbing and arterial pulse [54], suggests a minor role of meningeal arterial pulsation in pain aggravation. Another possible underlying mechanism could be increased intracranial pressure during migraine attacks [55]. Coughing can increase the intracranial pressure dramatically. However, coughing did not aggravate the pain as much as bending forward in one study [2].

III. Mechanisms for therapeutic effects of exercise in migraine

Endogenous opioids modulate pain and were found to be lower during migraine attack than in the pain free period and

their concentration arise at the end of the attack [56]. After exercise beta-endorphin significantly increase only when anaerobic threshold was exceeded [57–60] or if an exercise, at a lower threshold, was prolonged for about 50 min [61]. Beta-endorphin, is an endogenous opioid, which is produced by the anterior pituitary and results in analgesia by binding to pre- and postsynaptic opioid receptors (mainly mu receptors) [62]. In the peripheral nervous system, it seems to inhibit the release of substance P thus decreasing the transmission of pain pathways whereas in the central nervous system it acts presynaptic to inhibit the release of GABA [63, 64]. This results in excess production of dopamine which is associated with pleasure [65]. Beta-endorphin levels have been found to be lower in patients with migraine in comparison to healthy controls [66]. This opioid is even lower in patients with chronic migraine [67]. However, exercise results in increased beta-endorphin levels [68]. Köseoglu et al. [16] studied 40 female migraine without aura patients, who exercised for 6 weeks, 40–50 min 3 times per week at 60–80% of their maximal heart rate during headache free periods. Beta-endorphin levels were drawn before and after the exercise program and doubled from pre- to post-exercise levels. Exercise resulted in an increase in the beta-endorphin which possibly lead to less headache days – decreased from two to one headache days per month [16].

The endocannabinoid ligand anandamide (AEA), a precursor of the endocannabinoid system, increases following exercise and is thought to result in a “runners high” [69]. AEA levels are increased in high-intensity endurance running but not in low-intensity walking [70]. The “runners high” is a sudden positive feeling of euphoria, sedation, analgesia and anxiolysis. Levels of AEA rise and result in the release of cannabinoids 1 (CB1) and 2 (CB2). In rats, Fuss et al. [71] showed that anxiolysis was mediated through the CB1 receptors, whereas CB1 and CB2 receptors mediated pain reduction. In migraine patients, this endocannabinoid reward system is dysfunctional and concentrations of AEA are significantly lower than normal controls possibly contributing to sensitization of the trigeminal and spinal pathways [72, 73]. Exercise can have an important role in the modulation of pain processing from an affective-motivational perspective though the activation of endogenous cannabinoid signaling [69, 74–76]. No studies have looked at variations in AEA in migraine patients who exercise.

Brain-derived neurotrophic factor (BDNF) is a polypeptide, related to polypeptide growth factors which are thought to be involved in growth, differentiation and survival of neurons [77–80]. Release of BDNF from the trigeminal ganglion neurons is

induced by inflammatory mediators, such as CGRP, and results in altered plasticity of neural pathways [81]. Serum levels of BDNF have been shown to be statistically higher during migraine attacks than in interictal period [82, 83]. In migraine, BDNF may be upregulated and may play a role in sustained mechanisms of central sensitization of pain pathways [84]. In humans, BDNF levels increase after exercise [85–87]. High BDNF levels following exercise are thought to prevent neuronal loss and have positive effects on cognitive function in animal studies [88]. No studies have looked at variations in BDNF in migraine patients who exercise.

Beta blockers, and angiotensin-2 inhibitors can be used as a prophylaxis for migraine. Multiple modes of actions have been postulated including reduction of neuronal firing of noradrenergic neurons from the locus coeruleus [89], regulation of the firing rate of GABA from the periaqueductal grey matter [90] and blockage of some serotonin receptors [89]. However, in maintaining a regular blood pressure by decreasing cardiac output and decreasing blood pressure these prophylactics may prevent migraine activity as migraine patients are known to have impaired autonomic control of cerebral vasoreactivity [91]. Altered blood pressure and cardiac output may therefore be key mechanisms through which exercise have a prophylactic effect on migraine.

Nitric oxide (NO) is a potent vasodilator which is known to regulate cerebral blood flow [92]. Glyceryl trinitrate, its produg, is known to produce headaches in healthy volunteers. In migraine, glyceryl trinitrate is thought to act via liberation of NO within the neurovascular system [93]. Fitness is known to regulate vascular tone [34], and is linked to a rise in NO level. This increase may also protect the endothelium by reducing norepinephrine [94], and preventing the production of vasoconstrictors and free radicals in vessel walls [95]. In a Turkish study, 40 females with migraine without aura were assigned to an active group (i.e. 1 h of moderate submaximal aerobic exercise three times per week) or a control group (i.e. medication only). In the active group headache frequency decreased from 7.4 (standard deviation [SD]) 2.9 to 3.6 (SD 1.6) days ($p < 0.05$) whereas in the control group it changed from 8.9 (SD 3.3) to 7.0 (SD 2.4) days ($p < 0.05$). Pain score also decreased from 8.8 (SD 1.7) to 4.0 (SD 1.4) on the visual analogue scale from 0 to 10 (0 = no pain and 10 = worst imaginable pain) in the exercise group (non-significant) versus 8.5 (SD 0.8) to 7.0 (SD 0.9) in the control group (non-significant). However, the pain intensity was significantly more reduced in the exercise versus the control group ($p < 0.05$). Blood NO was measured before and after the exercise programme. The NO level in the active group changed from a base-

line of 13.52 (SD 3.62) to 19.63 (SD 5.30) after the 8-week programme. The NO level in the control group was 16.20 (SD 6.03) at baseline and 13.16 (SD 6.00) after 8 weeks. There was no significant difference between the groups ($p > 0.05$) (37).

Repeated aerobic exercise has been shown to be beneficial in sleep regulation, weight management, mood and cardiovascular function [74, 96]. This model postulates that if one engages in aerobic exercise, migraine burden is altered by decreasing pro-inflammatory markers and increasing anti-inflammatory markers in the brain. Also from a psychological and behavioural point of view one might develop increased self-efficacy and increased outcome expectations from exercise. Thus, people who adhere to exercise despite barriers may become more capable, confident and competent at managing their migraine [97, 98]. However, the underlying biological mechanisms for any such processes are unknown.

IMPLICATIONS FOR POPULATIONAL HEALTH – CONCLUSIONS AND RECOMMENDATIONS

To sum up, the high prevalence of migraine [99], as well as the important associated socioeconomic burden for patients and societies in general [100, 101], emphasizes the unmet need of novel therapeutic options to improve the efficacy and populational coverage of migraine prophylaxis.

Increasing numbers of comorbidities, such as depression, anxiety [102, 103] and obesity [104] have been associated with migraine. Thus, non-pharmacological treatments become even more evident to avoid polypharmacy or drug interactions. Moreover, there are also patients in whom migraine attacks are refractory to pharmacological treatment [105]. Regular exercise has been proposed as a possible therapeutic option for migraine. Advantages are that it is available to most people with migraine, also in low-and-middle-income countries, with low physician coverage, that it costs nothing or very little, and that it has general health benefits and should be performed by everyone.

Scientific research in this field, although limited, indicates positive results, showing that aerobic exercise training can have positive therapeutic outcomes for adolescent and adult migraine patients, reducing the frequency and the intensity of the headaches, body weight and psychiatric comorbidities, as well as improving the quality of life of these patients [17, 38, 106] and conferring multiple health benefits (weight, sleep regulation, mood, cardiovascular function), including con-

ditions that are frequently comorbid with migraine (obesity, hypertension, sleep apnoea, depression, anxiety) [18], without causing side effects and without significant costs [107]. Moreover, an exercise intervention may prove suitable for people with migraine considering their tendency toward inactivity [108] and the direct association between low physical activity and greater migraine frequency [14]. However more research is needed, especially controlled studies with long-term follow up, for the generalization of these results.

The empirical support for recommending a specific exercise program for prophylactic treatment is relatively limited but we can provide a general guide. Aerobic exercises like cycling and walking, are preferred over eccentric or isometric muscle work and a warm-up period should be included considering that both high intensity exercise and insufficient warm-up are reported to be common triggering factors for migraine [9]. The program in total should remain in a tolerable level preventing exercise-related pain and disability, with a suggested frequency of two to three times per week. Patients must continue with this despite initial lack of improvement because it is found that people with migraine can develop a "tolerance" to the pain-inducing effects of moderate exercise [109].

CONCLUSIONS

In conclusion, considering this combination of efficacy, minimal side effects, multiple health benefits and cost savings, exercise programs seem to be an important asset in the management of migraine and it is encouraged that public health services financially support such interdisciplinary intervention programs and educational campaigns and that headache experts, as well as general practitioners, incorporate them within the therapeutic plan for their patients.

Abbreviations

AEA: Endocannabinoid ligand anandamide; BDNF: Brain-derived neurotrophic factor; CB1: Cannabinoid receptor type 1; CB2: Cannabinoid receptor type 2; CGRP: Calcitonin gene-related peptide; GABA: Gamma-aminobutyric acid; HUNT: The Nord-Trøndelag Health Survey; ICHD: International Classification of Headache Disorders; MIDAS: Migraine disability assessment test; NO: Nitric oxide; OR: Odds ratio; PEH: Primary exertional headache; SD: Standard deviation; TM: Transformed migraine; VO₂-peak: The maximum rate of oxygen consumption measured during incremental exercise.

Acknowledgements

We thank Professor Paolo Martelletti for organizing this SAS-EHF working group.

Availability of data and materials

All included references can be found on the Internet.

Authors' contributions

All authors equally contributed to the review. FMA, SA, CB, EKCC, ADD, DDL, CF, KK and GK are junior fellows, while MB and ML are senior fellows of EHF-SAS. All authors contributed with data interpretation, drafting, revision of the manuscript and approved the final manuscript.

Ethics approval and consent to participate

Not applicable.

Consent for publication

Not applicable.

Competing interests

FMA received travel grant or speaking fees from Allergan and Novartis. None of the other authors reported any conflicts of interests in relation to this work.

Publisher's Note

Springer Nature remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.

Author details

¹ Department of Neurology, Danish Headache Center, Rigshospitalet Glostrup, University of Copenhagen, Valdemar Hansens Vej 5, 2600 Glostrup, Denmark.

² ^{1st} Neurology of Department of Eginition Hospital, School of Medicine, National and Kapodistrian University of Athens, Athens, Greece.

³ Department of Diagnostic, Medical Toxicology, Headache and Drug Abuse Research Center, Clinical and Public Health Medicine, University of Modena and Reggio Emilia, Modena, Italy.

⁴ Epilepsy and Migraine Treatment Centre, Kraków, Poland.

⁵ Department of Medico-Surgical Sciences and Biotechnologies, Sapienza University of Rome Polo Pontino, Latina, Italy.

⁶ Headache Centre, Guys and St Thomas NHS Trust, London, UK.

⁷ Neurology Clinic's Headache Clinic, Tartu University Clinics, Tartu, Estonia.

⁸ Department of Neuromedicine and Movement Science, NTNU Norwegian University of Science and Technology, Trondheim, Norway.

⁹ Norwegian Advisory Unit on Headache, St Olavs University Hospital, Trondheim, Norway.

Received: 19 June 2018. Accepted: 5 August 2018.

Piśmiennictwo

1. Stovner LJ, Andree C (2010) Prevalence of headache in Europe: a review for the Eurolight project. *J Headache Pain* 11:289–299
2. Martins IP, Gouveia RG, Parreira E (2006) Kinesiophobia in migraine. *J Pain* 7: 445–451
3. Headache Classification Committee of the International Headache Society (2013) The international classification of headache disorders, 3rd edition (beta version). *Cephalalgia* 33:629–808
4. Leonardi M, Raggi A, Ajovalasit D, Bussone G, D'Amico D (2010) Functioning and disability in migraine. *Disabil Rehabil* 32(Suppl. 1):23–32
5. Linde M, Gustavsson A, Stovner LJ, Steiner TJ, Barré J, Katsarava Z, Laínez JM, Lantéri-Minet M, Rastenyte D, Ruiz de la Torre E, Andrée C, Steiner TJ (2012) The cost of headache disorders in Europe: the Eurolight project. *Eur J Neurol* 19:703–711
6. Sacco S, Ricci S, Carolei A (2012) Migraine and vascular diseases: a review of the evidence and potential implications for management. *Cephalalgia* 32: 785–795
7. Evers S, Áfra J, Frese A, Goadsby PJ, Linde M, May A, Sándor PS, European Federation of Neurological Societies (2009) EFNS guideline on the drug treatment of migraine-revised report of an EFNS task force. *Eur J Neurol* 16: 968–981
8. Linde M, Jonsson P, Hedenrud T (2008) Influence of disease features on adherence to prophylactic migraine medication. *Acta Neurol Scand* 118: 367–372
9. Daenen L, Varkey E, Kellmann M, Nijs J (2015) Exercise, not to exercise, or how to exercise in patients with chronic pain? Applying science to practice. *Clin J Pain* 31:108–114

10. Irby MB, Bond DS, Lipton RB, Nicklas B, Houle TT, Penzien DB (2016) Aerobic exercise for reducing migraine burden: mechanisms, markers, and models of change processes. *Headache* 56:357–369
11. Nadelson C (2006) Sport and exercise-induced migraines. *Curr Sports Med Rep* 5:29–33
12. Lane JC (2000) Migraine in the athlete. *Semin Neurol* 20:195–200
13. Queiroz LP, Peres MFP, Piovesan EJ, Kowacs F, Ciciarelli MC, Souza JA, Zukerman E (2009) A nationwide population-based study of migraine in Brazil. *Cephalalgia* 29:642–649
14. Varkey E, Hagen K, Zwart JA, Linde M (2008) Physical activity and headache: results from the Nord-Trøndelag health study (HUNT). *Cephalalgia* 28:1292–1297
15. Wöber C, Brannath W, Schmidt K, Kapitan M, Rudel E, Wessely P, Wöber-bingöl C, PAMINA Study Group (2007) Prospective analysis of factors related to migraine attacks: the PAMINA study. *Cephalalgia* 27:304–314
16. Köseoglu E, Akboyraz A, Soyuer A, Ersoy AO (2003) Aerobic exercise and plasma beta endorphin levels in patients with migrainous headache without aura. *Cephalalgia* 23:972–976
17. Varkey E, Cider Å, Carlsson J, Linde M (2009) A study to evaluate the feasibility of an aerobic exercise program in patients with migraine. *Headache* 49:563–570
18. Varkey E, Cider Å, Carlsson J, Linde M (2011) Exercise as migraine prophylaxis: a randomized study using relaxation and topiramate as controls. *Cephalalgia* 31:1428–1438
19. Domingues RB, Teixeira AL, Domingues SA (2011) Physical practice is associated with less functional disability in medical students with migraine. *Arq Neuropsiquiatr* 69:39–43
20. Molarius A, Tegelberg A, Ohrvik J (2008) Socio-economic factors, lifestyle, and headache disorders – a population-based study in Sweden. *Headache* 48:1426–1437
21. Hagen K, Wisløff U, Ellingsen Ø, Stovner LJ, Linde M (2015) Headache and peak oxygen uptake: the HUNT3 study. *Cephalalgia* 36:437–444
22. Kinart CM, Cuppett MM, Berg K (2002) Prevalence of migraines in NCAA division I male and female basketball players. *National Collegiate Athletic Assoc Headache* 42:620–629
23. Jung IS, Hyung IC, Chung CS (2006) From transformed migraine to episodic migraine: reversion factors. *Headache* 46:1186–1190
24. Headache Classification Committee of the International Headache Society (2004) The international classification of headache disorders. *Cephalalgia* 24:24–25
25. Williams SJ, Nukada H (1994) Sport and exercise headache: part 2. Diagnosis and classification. *Br J Sports Med* 28:96–100
26. Sjaastad O (1988) Classification and diagnostic criteria for headache disorders, cranial neuralgias and facial pain. Headache classification Committee of the International Headache Society. *Cephalalgia* 8(Suppl. 7):1–96
27. Kelman L (2007) The triggers or precipitants of the acute migraine attack. *Cephalalgia* 27:394–402
28. Koppen H, van Veldhoven PLJ (2013) Migraineurs with exercise-triggered attacks have a distinct migraine. *J Headache Pain* 14:99
29. Varkey E, Grüner Sveälv B, Edin F, Ravn-Fischer A, Cider Å (2017) Provocation of migraine after maximal exercise: a test-retest study. *Eur Neurol* 78:22–27
30. Hougaard A, Amin FM, Hauge AW, Ashina M, Olesen J (2013) Provocation of migraine with aura using natural trigger factors. *Neurology* 80:428–431
31. Van Der Ende-Kastelijn K, Oerlemans W, Goedegebuure S (2012) An online survey of exercise-related headaches among cyclists. *Headache* 52:1566–1573
32. Hanashiro S, Takazawa T, Kawase Y, Ikeda K (2015) Prevalence and clinical hallmarks of primary exercise headache in middle-aged Japanese on health check-up. *Intern Med* 54:2577–2581
33. Chen SP, Fuh JL, Lu SR, Wang SJ (2009) Exertional headache – a survey of 1963 adolescents. *Cephalalgia* 29:401–407
34. Darling M (1991) The use of exercise as a method of aborting migraine. *Headache* 31:616–618
35. Strelniker YM (2009) Intensive running completely removes a migraine attack. *Med Hypotheses* 72:608
36. Lemstra M, Stewart B, Olszynski WP (2002) Effectiveness of multidisciplinary intervention in the treatment of migraine: a randomized clinical trial. *Headache* 42:845–854
37. Osün Narin S, Pinar L, Erbas D, Oztürk V, Idiman F (2003) The effects of exercise and exercise-related changes in blood nitric oxide level on migraine headache. *Clin Rehabil* 17:624–630
38. Dittrich SM, Günther V, Franz G, Burtscher M, Holzner B, Kopp M (2008) Aerobic exercise with relaxation: influence on pain and psychological well-being in female migraine patients. *Clin J Sport Med* 18:363–365
39. Overath CH, Darabaneanu S, Evers MC, Gerber WD, Graf M, Keller A, Niederberger U, Schäl H, Siniatchkin M, Weisser B (2014) Does an aerobic endurance programme have an influence on information processing in migraineurs? *J Headache Pain* 15:11
40. Santiago MDS, Carvalho D de S, Gabbai AA, Pinto MMP, Moutran ARC, Villa TR (2014) Amitriptyline and aerobic exercise or amitriptyline alone in the treatment of chronic migraine: a randomized comparative study. *Arq Neuropsiquiatr* 72:851–855
41. Krøll LS, Hammarlund CS, Linde M, Gard G, Jensen RH (2018) The effects of aerobic exercise for persons with migraine and co-existing tension-type headache and neck pain. A randomized, controlled, clinical trial. *Cephalalgia* [Epub ahead of print]. <https://doi.org/10.1177/0333102417752119>
42. John PJ, Sharma N, Sharma CM, Kankane A (2007) Effectiveness of yoga therapy in the treatment of migraine without aura: a randomized controlled trial. *Headache* 47:654–661
43. Elinoff V, Lynn SJ, Ochiai H, Hallquist M (2009) The efficacy of Kiko exercises on the prevention of migraine headaches: a pilot study. *Am J Chin Med* 37: 459–470
44. Rainero I, Rubino E, Gallone S, Fenoglio P, Picci LR, Giobbe L, Ostacoli L, Pinessi (2011) Evidence for an association between migraine and the hypocretin receptor 1 gene. *J Headache Pain* 12:193–199
45. Bigal ME, Hargreaves RJ (2013) Why does sleep stop migraine? *Curr Pain Headache Rep* 17:369
46. Hausswirth C, Louis J, Aubry A, Bonnet G, Duffield R, Le Meur Y (2014) Evidence of disturbed sleep and increased illness in overreached endurance athletes. *Med Sci Sports Exerc* 46:1036–1045
47. Watanabe H, Kuwabara T, Ohkubo M, Tsuji S, Yuasa T (1996) Elevation of cerebral lactate detected by localized 1H-magnetic resonance spectroscopy in migraine during the interictal period. *Neurology* 47:1093–1095
48. Arulmani U, MaassenVanDenBrink A, Villalón CM, Saxena PR (2004) Calcitonin gene-related peptide and its role in migraine pathophysiology. *Eur J Pharmacol* 500:315–330
49. Onuoha GN, Alpar EK (1999) Calcitonin gene-related peptide and other neuropeptides in the plasma of patients with soft tissue injury. *Life Sci* 65: 1351–1358

50. Goadsby PJ, Edvinsson L (1993) The trigeminovascular system and migraine: studies characterizing cerebrovascular and neuropeptide changes seen in humans and cats. *Ann Neurol* 33:48–56
51. Jonhagen S, Ackermann P, Saartok T, Renstrom PA (2006) Calcitonin gene related peptide and neuropeptide Y in skeletal muscle after eccentric exercise: a microdialysis study. *Br J Sports Med* 40:264–267
52. Bernstein C, Burstein R (2012) Sensitization of the trigeminovascular pathway: perspective and implications to migraine pathophysiology. *J Clin Neurol* 8:89–99
53. Silberstein SD (2004) Migraine pathophysiology and its clinical implications. *Cephalalgia* 24(Suppl. 2):2–7
54. Ahn AH (2010) On the temporal relationship between throbbing migraine pain and arterial pulse. *Headache* 50:1507–1510
55. Blau JN, Dexter SL (1981) The site of pain origin during migraine attacks. *Cephalalgia* 1:143–147
56. Anselmi B, Baldi E, Casacci F, Salmon S (1980) Endogenous opioids in cerebrospinal fluid and blood in idiopathic headache sufferers. *Headache* 20:294–299
57. McMurray RG, Forsythe WA, Mar MH, Hardy CJ (1987) Exercise intensity-related responses of beta-endorphin and catecholamines. *Med Sci Sports Exerc* 19:570–574
58. Goldfarb AH, Hatfield BD, Armstrong D, Potts J (1990) Plasma beta-endorphin concentration: response to intensity and duration of exercise. *Med Sci Sports Exerc* 22:241–244
59. Langenfeld ME, Hart LS, Kao PC (1987) Plasma beta-endorphin responses to one-hour bicycling and running at 60% VO₂max. *Med Sci Sports Exerc* 19: 83–86
60. Rakhila P, Hakala E, Alén M, Salminen K, Laatikainen T (1988) β -Endorphin and corticotropin release is dependent on a threshold intensity of running exercise in male endurance athletes. *Life Sci* 43:551–558
61. Schwarz L, Kindermann W (1989) β -Endorphin, catecholamines, and cortisol during exhaustive endurance exercise. *Int J Sports Med* 10:324–328
62. Guillemin R, Vargo T, Rossier J, Minick S, Ling N, Rivier C, Vale W, Bloom F (1977) Beta-endorphin and adrenocorticotropin are selected concomitantly by the pituitary gland. *Science* 197:1367–1369
63. Stein C (1995) The control of pain in peripheral tissue by opioids. *N Engl J Med* 332:1685–1690
64. Brunton L (2006) Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, pp 547–559
65. Leknes S, Tracey I (2008) A common neurobiology for pain and pleasure. *Nat Rev Neurosci* 9:314–320
66. Sicuteri F (1978) Endorphins, opiate receptors and migraine headache. *Headache* 17:253–257
67. Misra UK, Kalita J, Tripathi GM, Bhoi SK (2013) Is β endorphin related to migraine headache and its relief? *Cephalalgia* 33:316–322
68. Schwarz L, Kindermann W (1990) Beta-endorphin, adrenocorticotropin hormone, cortisol and catecholamines during aerobic and anaerobic exercise. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol* 61:165–171
69. Sparling PB, Giuffrida A, Piomelli D, Roszkopf L, Dietrich A (2003) Exercise activates the endocannabinoid system. *Neuroreport* 14:2209–2211
70. Raichlen DA, Foster AD, Gerdeman GL, Seillier A, Giuffrida A (2012) Wired to run: exercise-induced endocannabinoid signaling in humans and cursorial mammals with implications for the "runner's high". *J Exp Biol* 215:1331–1336
71. Fuss J, Steinle J, Bindila L, Auer MK, Kirchherr H, Lutz B, Gass P (2015) A runner's high depends on cannabinoid receptors in mice. *Proc Natl Acad Sci* 112:13105–13108
72. Sarchielli P, Pini LA, Coppola F, Rossi C, Baldi A, Mancini ML, Calabresi P (2007) Endocannabinoids in chronic migraine: CSF findings suggest a system failure. *Neuropsychopharmacology* 32:1384–1390
73. Perrotta A, Arce-Leal N, Tassorelli C, Gasperi V, Sances G, Blandini F, Serrao M, Bolla M, Pierelli F, Nappi G, Maccarrone M, Sandrini G (2012) Acute reduction of anandamide-hydrolase (FAAH) activity is coupled with a reduction of nociceptive pathways facilitation in medication-overuse headache subjects after withdrawal treatment. *Headache* 52:1350–1361
74. Buse DC, Manack A, Serrano D, Turkel C, Lipton RB (2010) Sociodemographic and comorbidity profiles of chronic migraine and episodic migraine sufferers. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 81:428–432
75. Boecker H, Sprenger T, Spilker ME, Henriksen G, Koppenhoefer M, Wagner KJ, Valet M, Berthele A, Tolle TR (2008) The runner's high: Opioidergic mechanisms in the human brain. *Cereb Cortex* 18:2523–2531
76. Dietrich A, McDaniel WF (2004) Endocannabinoids and exercise. *Br J Sports Med* 38:536–441
77. Acheson A, Conover JC, Fandl JP, Dechiara TM, Russell M, Thadani A, Squinto SP, Yancopoulos GD, Lindsay RM (1995) A BDNF autocrine loop in adult sensory neurons prevents cell death. *Nature* 374:450–453
78. Greenberg ME, Xu B, Lu B, Hempstead BL (2009) New insights in the biology of BDNF synthesis and release: implications in CNS function. *J Neurosci* 29:12764–12767
79. Huang EJ, Reichardt LF (2001) Neurotrophins: roles in neuronal development and function. *Annu Rev Neurosci* 24:677–736
80. Numakawa T, Suzuki S, Kumamaru E, Adachi N, Richards M, Kunugi H (2010) BDNF function and intracellular signaling in neurons. *Histol Histopathol* 25: 237–258
81. Bałkowiec-Iskra E, Vermehren-Schmaedick A, Balkowiec A (2011) Tumor necrosis factor- α increases brain-derived neurotrophic factor expression in trigeminal ganglion neurons in an activity-dependent manner. *Neuroscience* 180:322–333
82. Tanure MTA, Gomez RS, Hurtado RCL, Teixeira AL, Domingues RB (2010) Increased serum levels of brain-derived neurotrophic factor during migraine attacks: a pilot study. *J Headache Pain* 11:427–430
83. Fischer M, Wille G, Klien S, Shanib H, Holle D, Gaul C, Broessner G (2012) Brain-derived neurotrophic factor in primary headaches. *J Headache Pain* 13:469–475
84. Sarchielli P, Mancini ML, Floridi A, Coppola F, Rossi C, Nardi K, Acciarresi M, Pini LA, Calabresi P (2007) Increased levels of neurotrophins are not specific for chronic migraine: evidence from primary fibromyalgia syndrome. *J Pain* 8:737–745
85. Coelho FM, Gobbi S, Andreatto CA, Corazza DI, Pedrosa RV, Santos-Galduróz RF (2013) Physical exercise modulates peripheral levels of brain-derived neurotrophic factor (BDNF): a systematic review of experimental studies in the elderly. *Arch Gerontol Geriatr* 56:10–15
86. Huang T, Larsen KT, Ried-Larsen M, Møller NC, Andersen LB (2014) The effects of physical activity and exercise on brain-derived neurotrophic factor in healthy humans: a review. *Scand J Med Sci Sports* 24:1–10
87. Dinoff A, Herrmann N, Swardfager W, Liu CS, Sherman C, Chan S, Lanctôt KL (2016) The effect of exercise training on resting concentrations of peripheral brain-derived neurotrophic factor (BDNF): a meta-analysis. *PLoS One* 11:e0163037
88. Vaynman S, Ying Z, Gomez-Pinilla F (2004) Hippocampal BDNF mediates the efficacy of exercise on synaptic plasticity and cognition. *Eur J Neurosci* 20: 2580–2590

89. Galletti F, Cupini LM, Corbelli I, Calabresi P, Sarchielli P (2009) Pathophysiological basis of migraine prophylaxis. *Prog Neurobiol* 89:176–192
90. Xiao C, Zhou C, Atlas G, Delphin E, Ye JH (2008) Labetalol facilitates GABAergic transmission to rat periaqueductal gray neurons via antagonizing β 1-adrenergic receptors – a possible mechanism underlying labetalol-induced analgesia. *Brain Res* 1198:34–43
91. Wallasch TM, Beckmann P, Kropp P (2011) Cerebrovascular reactivity during the Valsalva maneuver in migraine, tension-type headache and medication overuse headache. *Funct Neurol* 26:223–227
92. Dahl A, Russell D, Nyberg-Hansen R, Rootwelt K (1990) Cluster headache: Transcranial Doppler ultrasound and rCBF studies. *Cephalalgia* 10:87–94
93. Olesen J (2008) The role of nitric oxide (NO) in migraine, tension-type headache and cluster headache. *Pharmacol Ther* 120:157–171
94. Higashi Y, Sasaki S, Kurisu S, Yoshimizu A, Sasaki N, Matsuura H, Kajiyama G, Oshima T (1999) Regular aerobic exercise augments endothelium-dependent vascular relaxation in normotensive as well as hypertensive subjects: role of endothelium-derived nitric oxide. *Circulation* 100:1194–1202
95. Varin R, Mulder P, Richard V, Tamion F, Devaux C, Henry JP, Lallemand F, Lerebours G, Thuillez C (1999) Exercise improves flow-mediated vasodilatation of skeletal muscle arteries in rats with chronic heart failure. Role of nitric oxide, prostanooids, and oxidant stress. *Circulation* 99:2951–2957
96. Bigal ME, Lipton RB (2009) The epidemiology, burden, and comorbidities of migraine. *Neurol Clin* 27:321–334
97. French DJ, Holroyd KA, Pinell C, Malinoski PT, O'Donnell F, Hill KR (2000) Perceived self-efficacy and headache-related disability. *Headache* 40:647–656
98. Bromberg J, Wood ME, Black RA, Surette DA, Zacharoff KL, Chiauzzi EJ (2012) A randomized trial of a web-based intervention to improve migraine self-management and coping. *Headache* 52:244–261
99. Smitherman TA, Burch R, Sheikh H, Loder E (2013) The prevalence, impact, and treatment of migraine and severe headaches in the United States: a review of statistics from national surveillance studies. *Headache* 53:427–436
100. Steiner TJ, Birbeck GL, Jensen R, Katsarava Z, Martelletti P, Stovner LJ (2011) The global campaign, World Health Organization and lifting the burden: collaboration in action. *J Headache Pain* 12:273–274
101. Bloudek LM, Stokes M, Buse DC, Wilcox TK, Lipton RB, Goadsby PJ, Varon SF, Blumenfeld AM, Katsarava Z, Pascual J, Lanteri-Minet M, Cortelli P, Martelletti P (2012) Cost of healthcare for patients with migraine in five European countries: results from the international burden of migraine study (IBMS). *J Headache Pain* 13:361–378
102. Mitsikostas DD, Thomas AM (1999) Comorbidity of headache and depressive disorders. *Cephalalgia* 19:211–217
103. Deligianni CI, Vikelis M, Mitsikostas DD (2012) Depression in headaches: Chronification. *Curr Opin Neurol* 25:77–83
104. Verrotti A, Di Fonzo A, Penta L, Agostinelli S, Parisi P (2014) Obesity and headache/migraine: the importance of weight reduction through lifestyle modifications. *Biomed Res Int* 2014:420858
105. Martelletti P, Katsarava Z, Lampl C, Magis D, Bendtsen L, Negro A, Russell MB, Mitsikostas DD, Jensen RH (2014) Refractory chronic migraine: a consensus statement on clinical definition from the European headache federation. *J Headache Pain* 15:15–47
106. Verrotti A, Agostinelli S, D'Egidio C, Di Fonzo A, Carotenuto M, Parisi P, Esposito M, Tozzi E, Belcastro V, Mohn A, Battistella PA (2013) Impact of a weight loss program on migraine in obese adolescents. *Eur J Neurol* 20: 394–397
107. Mauskop A (2012) Nonmedication, alternative, and complementary treatments for migraine. *Continuum (Minneapolis)* 18:796–806
108. Stronks DL, Tulen JHM, Bussmann JBJ, Mulder LJMM, Passchier J (2004) Interictal daily functioning in migraine. *Cephalalgia* 24:271–279
109. Hindiyeh NA, Krusz JC, Cowan RP (2013) Does exercise make migraines worse and tension type headaches better? *Curr Pain Headache Rep* 17:380

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
- 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.

ZAMÓW PRENUMERATĘ W ATRAKCYJNEJ CENIE

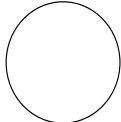
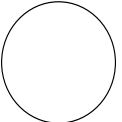
Prenumerata – 4 numery za 60,00 zł

Prenumeratorzy, którzy chcą otrzymać fakturę VAT, proszeni są o przekazanie pełnych danych (nazwa, adres, NIP) faksem lub e-mailem.

Zaprenumerować pismo można również:

- pod numerem 601-353-925
- wysyłając e-mail na adres: marek.klebowski@mededu.pl
- składając zamówienie na stronie: www.mededu.pl

Wpłaty prosimy kierować na numer konta podany na załączonym formularzu.

nazwa odbiorcy Medical Education ul. Kukielki 3a, 02-207 Warszawa	nazwa odbiorcy M E D I C A L E D U C A T I O N
nr rachunku odbiorcy 65 1910 1048 2788 3983 7806 0001	nazwa odbiorcy cd. U L . K U K I E Ł K I 3 A 0 2 - 2 0 7 W - W A
kwota 60,00 zł	nr rachunku odbiorcy 6 5 1 9 1 0 1 0 4 8 2 7 8 8 3 9 8 3 7 8 0 6 0 0 0 1
imię, nazwisko i adres wpłacającego	kwota słownie W P * P L N 6 0 , 0 0
tytułem Prenumerata - MIGRENA NEWS od nr: do nr:	kwota słownie
ODCINEK DLA WPŁACAJĄCEGO	nazwa zleceniodawcy
opłata - podpis stempel	nazwa zleceniodawcy cd.
	tytułem P R E N U M E R A T A
	tytułem cd. M I G R E N A N E W S
	data - pieczęć - podpis zleceniodawcy
	opłata - podpis stempel
	ODCINEK DLA POCZTY
	

* P - polecenie przelewu
W - wpłata gotówkowa

Bóle głowy

– przypadki kliniczne

pod redakcją Izabeli Domitrz i Marcina Straburzyńskiego

W przygotowaniu



Książka przedstawia sposób postępowania z pacjentami zgłaszającymi się do lekarza z powodu bólu głowy. Chorzy ci często nie prezentują podręcznikowych objawów, dlatego wymagają spojrzenia interdyscyplinarnego popartego szeroką wiedzą medyczną. Dzięki zastosowaniu uniwersalnego języka opis złożonych przypadków klinicznych nabiera klarowności.

W publikacji pokazujemy, jak uniknąć licznych pułapek na drodze do właściwej diagnozy i skutecznego leczenia.

Książki Medical Education do nabycia w następujących punktach:

 KSIĘGARNIA PWN

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. Kuźnicka 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


medical education
grupa wydawnicza



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. Linia na tabletkach nie jest przeznaczona do przełamania 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-godzinny 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 niedokrwienną serca, dusznicą Prinzmetala, chorobą naczyń obwodowych lub objawami przedmiotowymi i podmiotowymi wskazującymi na chorobę niedokrwienną serca. Sumatriptanu nie należy stosować u pacjentów z udarem mózgu lub przemijającym mózgowym napadem niedokrwiennym 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-HT₁ 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 niedokrwienną 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 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 wychwytu 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 wychwytu 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 podejrzana 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 ($< 1/10000$); nieznaną (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych). Niektóre z wymienionych działań niepożądanych mogą być objawem migreny. Zaburzenia układu immunologicznego: nieznaną – 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 niedoczułca; nieznaną – 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: nieznaną – 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: nieznaną – bradykardia, tachykardia, kołatanie serca, zaburzenia rytmu serca, przemijające zmiany niedokrwiennie 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; nieznaną – 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; nieznaną – niedokrwiennie 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; nieznaną: 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: nieznaną – lęk. Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej: nieznaną – 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. Bobrowiecka 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

www.abcmigrena.pl

www.facebook.com/migrenazglowy

 **polpharma**