

migrena

NEWS

MIGRENA Z AURĄ WZROKOWĄ

– obraz kliniczny i różnicowanie

TRYPTANY – złoty standard w leczeniu
napadu migreny

WSPÓŁCZESNE POGLĄDY NA PATOGENEZĘ MIGRENY

– implikacje terapeutyczne

CZY MIGRENA JEST CZYNNIKIEM RYZYKA JASKRY?



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

- 43 **Słowo wstępne**
- 45 **Migrena z aurą wzrokową – obraz kliniczny i różnicowanie**
Aleksandra Kacprzak, Izabela Domitrz
- 54 **Tryptany – złoty standard w leczeniu napadu migreny**
Piotr Chądzyński, Izabela Domitrz
- 59 **Współczesne poglądy na patogenezę migreny – implikacje terapeutyczne**
Wojciech Kozubski, Izabela Domitrz
- 70 **Czy migrena jest czynnikiem ryzyka jaskry?**
Marta Misiuk-Hojło, Alicja Burek



Szanowni Państwo!

Drodzy Czytelnicy!

Przekazujemy kolejny numer naszego pisma. Zamieściliśmy w nim niezwykle interesujące artykuły poświęcone patofizjologii migreny, a zarazem omawiające nowoczesne podejście do leczenia migreny z aurą i samej aury migrenowej.

Jedna z prac dotyczy migreny jako choroby wieloczynnikowej i opiera się na badaniach epidemiologicznych wskazujących na częstsze występowanie migreny u pacjentów z jaskrą, zwłaszcza z jaskrą normalnego ciśnienia. Dotychczas nie wykazano, aby migrena była czynnikiem ryzyka jaskry pierwotnej zamkniętego kąta, jednakże w diagnostyce różnicowej należy mieć na uwadze, że jaskra pierwotna zamkniętego kąta może być przyczyną bólów głowy.

Zachęcając Państwa do lektury, pragnę polecić również artykuł poświęcony leczeniu aborcywnemu migreny, w którym omówiono tryptany dostępne w Polsce. Mamy nadzieję, że zestawienie to ułatwi wybór konkretnego preparatu w terapii danego pacjenta.

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

Migrena z aurą wzrokową – obraz kliniczny i różnicowanie

Migraine with visual aura – clinical features and differentiation

Ilek. Aleksandra Kacprzak, dr hab. n. med. Izabela Domitrz

Klinika Neurologii, II Wydział Lekarski, Warszawski Uniwersytet Medyczny

Kierownik Kliniki: prof. dr hab. n. med. Jan Kochanowski

STRESZCZENIE

Aura migrenowa towarzyszy ok. 30% chorych na migrenę, a biorąc pod uwagę, że rozpowszechnienie migreny wśród osób dorosłych w krajach Europy oraz Ameryki Północnej dotyczy 10–12% populacji, to prawidłowe rozpoznawanie migreny z aurą jest już nierzadkim problemem diagnostycznym. Ze względu na różnorodność objawów mogących stanowić obraz aury oraz powszechność bólów głowy w wielu neurologicznych jednostkach chorobowych, należy je odpowiednio zróżnicować w celu postawienia trafnej diagnozy. Migrena z aurą wymaga rozróżnienia z zespołami takimi, jak: przemijający atak niedokrwienny mózgu, klastrerowe bóle głowy, hemikrania ciągła, zespół krótkotrwałego jednostronnego bólu głowy przypominającego neuralgię z towarzyszącym przekrwieniem spojówek i łzawieniem, krótkotrwałe napady jednostronnego bólu o charakterze neuralgii z objawami autonomicznymi, guzy mózgu czy napad padaczkowy.

Słowa kluczowe: migrena z aurą, pierwotne bóle głowy, aura wzrokowa

ABSTRACT

Migraine with aura is associated with 30% migraineurs. Prevalence of migraine among adults in European countries and North America is 10–12%, so correct diagnosing migraine with aura is a common diagnostic problem. Symptoms diversity in migraine aura and headache frequency in many neurological disease entities need appropriate distinction for accurate diagnosis. Migraine with aura should be distinguished from conditions like: transient ischemic attack, cluster headache, hemicrania continua, short-lasting unilateral neuralgiform headache with conjunctival injection and tearing, short-lasting unilateral neuralgiform headache attacks with cranial autonomic features, brain tumors and epilepsy.

Key words: migraine with aura, primary headaches, visual aura

Adres do korespondencji:

Ilek. Aleksandra Kacprzak

Klinika Neurologii, Szpital Bielański

01-809 Warszawa, ul. Ceglowska 80

e-mail: olak1991@o2.pl

MIGRENA Z AURĄ KROK PO KROKU

W typowy sposób migrena przebiega w następujących po sobie 4 fazach: prodromalnej, aury, fazie bólu głowy oraz postdromalnej. Część chorych nie uświadamia sobie występowania pewnych faz z uwagi na ich łagodny przebieg czy niedostrzegalne przechodzenie jednej w drugą bądź niektóre fazy w ogóle nie występują [1].

Fazą prodromalną nazywamy nieswoiste, niecharakterystyczne objawy takie jak: zmiany nastroju, problemy z koncentracją, zaburzenia łaknienia, snu, nadmierne ziewanie, osmofobia, poliuria [2]. Objawy te poprzedzają wystąpienie bólu migrenowego o kilka lub kilkadziesiąt godzin i dotyczą 20–60% chorych [1]. Podział migreny z aurą, zgodnie z Międzynarodową Klasyfikacją Bólów Głowy (ICHD-3, *The International Classification of Headache Disorders 3rd edition*), jest następujący [3]:

- migrena z aurą typową
- typowa aura z niemigrenowym bólem głowy
- typowa aura bez bólu głowy
- migrena z aurą z pnia mózgu
- rodzinna migrena połowiczoporażna (typ 1, 2, 3, typ związany z innym *loci*)
- migrena siatkówkowa.

Aurą migrenową określamy wystąpienie ogniskowych objawów neurologicznych pod postacią:

- objawów wzrokowych: mroczek migoczący w polu widzenia, błyski świetlne, plamki, formy geometryczne w kształcie zygzaków lub migotań; należą one do najczęstszych objawów aury
- objawów czuciowych: uczucie drętwienia, mrowienia lub klucia szpilkami, najczęściej dotyczą dalszej okolicy ręki
- zaburzeń mowy pod postacią afazji lub innych, czasami niesklasyfikowanych zaburzeń mowy
- objawów ruchowych: niedowładu lub porażenia kończyn [4].

Objawy aury trwają 5–60 min, najczęściej ok. 20 min, niemal zawsze krócej niż 60 min, po czym samoistnie zanikają, aby ustąpić miejsca pojawiającemu się zwykle w ciągu godziny bólowi głowy. Jeśli objawy aury są mnogie, zazwyczaj następują jedno po drugim, od wzrokowych, potem czuciowych objawów, do zaburzeń mowy. Ból głowy pojawiający się po aurze czasem nie ma cech migreny, co określamy jako aurę z bólem głowy niemigrenowym.

Należy jednak pamiętać, że równoczesne występowanie kilku objawów aury nie jest typowe i wymaga poszerzenia diagnostyki, zrewidowania ustalonego rozpoznania. W aurze typowej dość często jako następstwa aury wzrokowej pojawiają się: drętwienia, parestezje i zaburzenia mowy.

Migrenowy ból głowy według definicji trzeciej edycji Międzynarodowej Klasyfikacji Bólów Głowy z 2018 r. powinien spełniać kryteria zawarte w tabeli 1 [3].

Tabela 1. Kryteria diagnostyczne migrenowego bólu głowy (ICHD-3) (na podstawie [3]).

A. Wystąpienie co najmniej 5 ataków spełniających kryteria B–D
B. Ból głowy trwający 4–72 h (nieleczony lub leczony nieefektywnie)
C. Ból głowy charakteryzujący się przynajmniej 2 cechami z poniższych: <ol style="list-style-type: none">1. jednostronna lokalizacja2. pulsujący charakter3. nasilenie bólu od umiarkowanego do silnego4. codzienna aktywność fizyczna nasila ból
D. Podczas bólu występuje przynajmniej 1 objaw z poniższych: <ol style="list-style-type: none">1. nudności/wymioty2. fotofobia i fonofobia
E. Nie ma bardziej trafnego wyjaśnienia objawów wśród pozostałych rozpoznanych ICHD-3

Faza postdromalna trwa od kilkunastu minut do nawet kilku dni i charakteryzuje się występowaniem następujących objawów, najczęściej słabo wyrażonych: zmęczenia, znużenia, senności, obniżenia nastroju, podenerwowania, nudności, fotofobii [1].

CO WIEMY O AURZE WZROKOWEJ?

Większość pacjentów z typowym przebiegiem migreny z aurą doświadcza aury jako zapowiedzi mającego nadejść później bólu głowy. Wyróżniamy objawy dodatnie (migoczące światła, zygzaki, drętwienie) oraz objawy ujemne (mroczki, utratę widzenia lub obniżenie czucia) [2]. Początkowo jest to jednolity mroczek migoczącego światła przyjmujący kształt półkolisty lub przypominający literę C i otaczający obszar ubytku w polu widzenia, z reguły ukazujący się w sąsiedztwie plamki żółtej oka. Mroczki migoczące (*scintillations*) mogą być białe, szare lub wielokolorowe. Mroczek stopniowo się powiększa, przybierając kształt łukowaty, z błyskającymi zygzakami wokół, które ze względu na podobieństwo do murów obronnych nazywane bywają iluzjami fortyfikacyjnymi (teichopsje), następnie stopniowo się przemieszcza w kierunku skroniowym, na obwód zajmowanego obszaru pola widzenia. W ciągu kilku minut w zajmowanym obszarze pojawiają się ujemne objawy wzrokowe, takie jak mroczek pusty, będący niewielkim ubytkiem w polu widzenia czy niedowidzenie połowiczne. Część pacjentów doświadcza aury migrenowej jako obrazu rozbitego lustra czy wizualizacji oparów żaru, gorąca. Do innych charakterystycznych zjawisk wzrokowych [2] związanych z mi-

grena należą: iskierki, zniekształcenie obrazu (metamorfopsja), złudzenie, że rozmiar widzianych przedmiotów jest inny niż w rzeczywistości – cechy te składają się na obraz zespołu Alicji w Krainie Czarów [5]. Migrena z aurą wzrokową w postaci mroczka migoczącego lub linii zygawkowatej nie wymaga badań neuroobrazowych, w przeciwieństwie do innych postaci aury.

W patogenezie migreny istnieją 2 teorie: naczyniopochodna i neuropochodna, dawniej uważane za stojące w opozycji; z nowszych badań nad czynnością mózgu wynika jednak, że teorie te wzajemnie się uzupełniają.

Hipoteza naczyniowa zakłada istnienie 3 etapów przebiegu napadu migrenowego. W pierwszym dochodzi do skurczu naczyń w obrębie odgałęzień tętnicy szyjnej, lokalnego niedokrwienia mózgu ze skutkami w postaci objawów aury. W drugim etapie mamy do czynienia z rozkurczem naczyń powiązanych z wystąpieniem pulsującego bólu głowy, a w trzecim ze zjawiskiem jałowego okołonaczyniowego neurogennego zapalenia związanego z aktywacją trójdzielno-naczyniową. Naczynia opony twardej mózgu charakteryzuje bogate unerwienie czuciowe pochodzące z gałęzi ocznej nerwu trójdzielnego. Podczas ataku migreny włókna czuciowe uwalniają z zakończeń nerwowych peptydy rozszerzające naczynia i zwiększające ich przepuszczalność: substancję P, peptyd związany z genem kalcytoniny (CGRP) i neurokininę A. Peptydy te wywołują aseptyczną odpowiedź zapalną w obrębie opony twardej i uwrażliwiają włókna czuciowe na uprzednio obojętne bodźce [2].

W teorii neuropochodnej zmiany przepływu krwi są efektem zdarzeń na poziomie neuronów. U podłoża aury migrenowej leży elektrofizjologiczne zjawisko rozszerzającej się depresji korowej (CSD, *cortical spreading depression*), zaobserwowane po raz pierwszy u zwierząt doświadczalnych przez Aristidesa Leão w 1944 r. [6]. Trzy lata wcześniej Karl Lashley opublikował pracę opartą na badaniach pomiarów przesuwania się mroczków w polu widzenia, na podstawie czego wnioskuje o aktywności neuronalnej w korze wzrokowej [7]. CSD jest wolno postępującą falą neuronalnej i gliowej depolaryzacji, z następowym długo utrzymującym się zahamowaniem aktywności korowej, która przemieszcza się w korze z prędkością 3 mm/min, czyli taką samą, z jaką mroczek migoczący przemieszcza się podczas aury z centralnej części pola widzenia do obwodowej. Razem z początkiem objawów aury zmniejsza się regionalnie mózgowy przepływ krwi, redukcja przepływu z reguły rozpoczyna się z tyłu głowy i postępuje do przodu.

Kryteria diagnostyczne migreny z aurą zdefiniowane w Międzynarodowej Klasyfikacji Bólów Głowy [3] (tab. 2) wyłączają

choroby organiczne mózgu, które mogłyby być przyczyną bólu głowy. Biorąc pod uwagę względnie wysoką częstość migreny w populacji ogólnej, nie będzie niczym niezwykłym, że w grupie pacjentów ze zmianami organicznymi w mózgu, na zasadzie koincydencji, może wystąpić również migrena z aurą.

Tabela 2. Kryteria diagnostyczne migreny z aurą (ICHD-3) [3].

A. Wystąpienie co najmniej 2 ataków migreny z aurą spełniające kryteria B i C

B. Jeden lub więcej z poniższych całkowicie odwracalnych objawów aury:

1. wzrokowe
2. czuciowe
3. związane z mową
4. ruchowe
5. pniowe
6. siatkówkowe

C. Przynajmniej 3 z następujących 6 objawów:

1. przynajmniej 1 objaw aury narastający stopniowo ponad 5 min
2. 2 lub więcej objawów aury występujące kolejno
3. każdy pojedynczy objaw aury trwa 5–60 min
4. przynajmniej 1 objaw aury jest jednostronny
5. przynajmniej 1 objaw aury jest dodatni
6. aura występuje z towarzyszącym lub następującym po niej w ciągu 60 min bólem głowy

D. Nie ma bardziej trafnego wyjaśnienia objawów wśród pozostałych rozpoznań ICHD-3

AURA WZROKOWA: MIGRENA CZY NAPADY PADACZKOWE?

Związek migreny i padaczki podlega badaniom i analizom od ponad 100 lat [8]. Istnieje wiele cech wspólnych, obydwie choroby są przewlekłe, z epizodyczną manifestacją objawów, pomiędzy atakami nie występują objawy pogarszające jakość życia pacjentów, a takie czynniki, jak: stres, zmęczenie, wysiłek fizyczny oraz spożywanie konkretnych produktów spożywczych, mogą prowokować objawy [9]. U podłoża obydwu schorzeń leżą zaburzenia w neuronalnej aktywności mózgu, tzw. nadpobudliwość neuronów, które zwiększają podatność na CSD poprzez zmniejszanie progu dla depolaryzacji w komórkach nerwowych. Klinicznie manifestują się zjawiskami wzrokowymi, bólem głowy, napadami drgawkowymi, a współzachorowalność na obydwie schorzenia brana pod uwagę w badaniach epidemiologicznych komplikuje jeszcze bardziej diagnostykę. Tradycyjnie padaczkę definiuje się jako chorobę, w której występują co najmniej 2 napady padaczkowe niewywołane żadnym czynnikiem wyzwalającym w odstępie co najmniej 24 h. Na padaczkę cierpi ok. 1% ludzi na świecie. Częstość współwystępowania migreny w populacji osób z rozpoznaniem padaczki waha się od 8,4% do 23% [10]. Objawy wzrokowe będące najczęstszą manifestacją aury migrenowej (99%) [11] mogą być także pierwszą i jedyną

manifestacją padaczki z płata potylicznego. Co istotne, po-
napadowe bóle głowy są trudne do odróżnienia od bólu mi-
grenowego u prawie 50% pacjentów, nawet tych po krótkich
napadach wzrokowych, z następującą po nich bezobjawową
przerwą podobną do występującej w migrenie [12]. Napad
padaczkowy może trwać sekundy lub minuty, zależnie od
jego typu, co nie pokrywa się z kryteriami czasowymi trwa-
jącej dłużej, zgodnie z definicją, aury wzrokowej. Badanie 50
pacjentów z migreną z aurą oraz 20 pacjentów z padaczką
porównujące objawy wzrokowe w obydwu jednostkach wy-
kazało, że te występujące przy napadach padaczkowych są
w przeważającym stopniu kolorowe o kolistych, sferycznych
kształtach w przeciwieństwie do biało-czarnych, liniowych
wzorów towarzyszących częściej migrenie [9]. W innym ba-
daniu aura wzrokowa związana z padaczką rozwijała się bar-
dziej gwałtownie, w ciągu sekund, głównie lokalizowała się
w obwodowej części pola widzenia, aby w ciągu dalszego
postępowania napadu padaczkowego zmienić lokalizację na
horyzontalną [13].

MIGRENA CZY WEWNĄTRZCZASZKOWA PATOLOGICZNA ZMIANA?

Pari N. Shams i Gordon T. Plant porównali 31 pacjentów opi-
sywanych w literaturze medycznej z aurą podobną do migre-
nowej, występującą wtórnie do zmian wewnątrzmoźgowych.
Na podstawie swoich obserwacji wyodrębnili kilka czynników
niepozwalających na rzetelne rozróżnienie pomiędzy aurą
w migrenie a aurą wtórną do wewnątrzczaszkowej zmiany pa-
tologicznej:

- średni czas trwania aury, który w obydwu stanach choro-
bowych nie różnił się istotnie
- występowanie objawów aury wzrokowej po tej samej stro-
nie pola widzenia co zlokalizowany połowicznie ból migre-
nowy lub odpowiadająca półkulowo zmiana strukturalna
w mózgu. Nie wykazano dotychczas korelacji między wy-
stępowaniem unilateralnego bólu głowy a lokalizacją aury
migrenowej, podczas kolejnych ataków bólu aura migre-
nowa występowała w zmiennej lokalizacji [14, 15]. Niektóre
obserwacje wykazały korelacje pomiędzy lokalizacją aury
wzrokowej jako kontrlateralną względem występującej
zmiany organicznej w korze mózgu. Mimo że aura wzro-
kowa występująca w powtarzalny sposób w jednej poło-
wie pola widzenia nie pozwoli na rozróżnienie pomiędzy
migreną a zmianą mózgową, to już aura doświadczająca
obydwu pól widzenia w różnych sytuacjach jest z mniej-
szym prawdopodobieństwem spowodowana zmianą or-
ganiczną
- długość trwania historii migrenowej pacjenta, nawet kilku-
dziesięcioletniej, nie pozwala na jednoznaczne odrzucenie

niemigrenowych, organicznych przyczyn objawów wzro-
kowych

- charakterystyczny przebieg aury migrenowej pod postacią
mroczenia migoczącego czy teichopsji nie wyklucza struk-
turalnej zmiany w mózgu jako przyczyny aury.

Wyróżniono także pewne cechy kliniczne, które powinny
wprowadzić wątpliwość co do ustalenia rozpoznania migre-
ny [13]:

- Aura migrenowa bez bólu głowy występuje tylko u ok. 4%
pacjentów z migreną, a możliwość wystąpienia aury mi-
grenowej bez bólu głowy w ciągu życia szacowana jest na
0,95% [13]. Ta jednostka chorobowa stanowi rodzaj dia-
gnozy z wykluczenia i jest szczególnie niecharakterystycz-
na dla osób przed 50. r.ż. Późny początek wystąpienia ob-
jawów aury migrenowej bez bólu głowy znacznie częściej
uważa się za przemijający atak niedokrwienia mózgu (TIA,
transient ischemic attack) niż manifestację zmiany struktu-
ralnej mózgu [13].
- Krótkotrwała aura wzrokowa trwająca sekundy lub mniej
niż 5 min sugeruje bardziej rozpoznanie aury związanej
z napadami padaczkowymi, z kolei aura trwająca ponad
5 min jest bardziej znamieną dla migreny.
- Objawy po 40. r.ż., zwłaszcza bez uprzedniej historii mi-
grenowej, nie są typowe dla migreny. Choć migrenowy
ból głowy może wystąpić w każdym wieku, to 90% mi-
gren rozpoczyna się przed 50. r.ż. [16]. Jedno z badań
w grupie kobiet w wieku 40–74 lata wykazało jednak, że
nie ma zależności między zachorowalnością a wiekiem,
jedynie zmniejsza się intensywność bólu oraz odczucie
nudności [17].

Istnieją także pewne objawy alarmowe w aurze wymagające
poszerzenia diagnostyki, wprowadzenia badania neuroobra-
zowego [2]:

- zwiększenie częstości występowania aury
- zmiana w przebiegu lub charakterze aury
- długie występowanie aury
- jakiegokolwiek nietypowe zaburzenie w polu widzenia.

MIGRENA Z AURĄ – CZYNNIK RYZYKA UDARU NIEDOKRWIENNEGO

Sen i wsp. [31] w badaniu na grupie 11 939 pacjentów ocenili
związek przyczynowy między migreną (z aurą i bez aury) a mi-
gotaniem przedsionków oraz ryzykiem udaru niedokrwien-
nego mózgu. 426 uczestników badania cierpiało na migrenę
z aurą i to w tej właśnie grupie wykazano zwiększone ryzyko
migotania przedsionków w porównaniu z grupą kontrolną,
a także z grupą z migreną bez aury. Pewne przypadki migre-

ny z aurą mogą być klinicznym objawem mikrozatorowości mózgowej, wtórnej do migotania przedsionków. Badanie Nozariego pokazało, że mikrozatorowość ośrodkowa jest częsta u pacjentów z migotaniem przedsionków [18]. Ponadto w badaniach na modelu zwierzęcym wstrzykiwanie materiału zatokowego do tętnicy szyjnej dawało rezultat w postaci CSD, czyli elementu patofizjologii migreny [16]. Wielkość mikrozatorów miała odwzorowanie w wielkości nasilenia CSD. U pacjentów z migreną z aurą stwierdza się częstsze występowanie drożnego otworu owalnego (PFO, *patent foramen ovale*), co sugeruje, że napady migreny z aurą, a w szczególności aury migrenowej, mogą być objawem mikrozatorowości paradoksalnej. Sam mechanizm napadu migreny wśród pacjentów z PFO pozostaje niejasny, mikrozatorowość paradoksalna może prowokować przemijające ogniskowe objawy neurologiczne spowodowane skurczem naczyniowym, przemijającym niedokrwieniem mózgu i wtórnie do skurczu naczyniowego – CSD [19]. Aura wzrokowa charakteryzuje się wędrującymi lub rozszerzającymi się objawami, które powoli rozprzestrzeniają się w polu widzenia z następowym stopniowym powrotem do stanu prawidłowego w obszarach zajętych jako pierwsze. Takie rozprzestrzenianie się objawów lub też dwufazowy charakter przebiegu aury opisany powyżej odróżnia aurę migrenową od incydentu niedokrwiennego, w którym ubytki neurologiczne zwykle pojawiają się dość gwałtownie i rozkładają równomiernie w obrębie danego obszaru unaczynienia. W udarze zajęty obszar może oczywiście ulegać rozszerzeniu w miarę zmniejszania się przepływu krwi w kolejnych naczyniach – objawy niedokrwienne mają jednak bardziej skokowy niż płynny przebieg.

KLASTEROWE BÓLE GŁOWY Z TOWARZYSZĄCĄ AURĄ

Klasterowy ból głowy jest dość rzadką jednostką chorobową opisywaną jako ataki nieznośnego, połowiczego bólu o lokalizacji skroniowej lub zaoczołowej, dotykającą przeważnie mężczyzn [20]. Czas trwania bólu to 15–180 min, skojarzony jest on z objawami autonomicznymi dotyczącymi połowy twarzy, takimi jak: nastrzyknięcie spojówek, łzawienie, potliwość połowy twarzy, obrzęk lub opadnięcie powieki. Napady w tej chorobie pojawiają się zwykle (od 1 do 8) każdego dnia (lub co 2 dni) przez kilka tygodni (tzw. klaster), by następnie ustąpić na dłuższy czas (minimum na miesiąc). Obserwowany jest także sezonowy przebieg choroby, z okresami zaostrzeń w zależności od pory roku.

Kryteria rozpoznania klasterowych bólów głowy przedstawia tabela 3 [3].

Tabela 3. Kryteria diagnostyczne klasterowych bólów głowy (ICHD-3) [3].

A. Wystąpienie co najmniej 5 ataków spełniających kryteria B–D
B. Silny, połowiczny, gałkowy, nadgałkowy i/lub skroniowy ból trwający 15–180 min
C. Ból głowy jest skojarzony z przynajmniej jednym z poniższych objawów, które muszą być obecne po stronie bólu: <ol style="list-style-type: none"> 1. zapalenie spojówek 2. łzawienie 3. uczucie zatkania nosa 4. katar – wyciek z nosa 5. potliwość połowy czoła i twarzy 6. obrzęk powieki
D. Częstotliwość ataków bólu klasterowego: od 1 do 8 epizodów na dobę

Klasterowy ból głowy w typowej formie nie powoduje trudności diagnostycznych ani nie wprowadza ryzyka pomylenia z innymi jednostkami chorobowymi. Przy atypowym przebiegu wymaga różnicowania z migreną, zapaleniem tętnicy skroniowej oraz neuralgią nerwu trójdzielnego.

W badaniu Schürksa [21] objawy aury podobnej do migrenowej odnotowywano w 23% przypadków pacjentów z klasterowym bólem głowy. W innym badaniu typowe objawy aury przed wystąpieniem bólu klasterowego lub w jego trakcie dotyczyły 44/629 pacjentów (7,0%) i były to głównie objawy wzrokowe (61,4%) [22]. Częstość występowania i czas trwania bólu klasterowego, wynoszący 15–180 min, różni go od migreny. Epizod bólu klasterowego jest krótszy (średnio 45–90 min) w porównaniu z migreną, w której napad trwa 4–72 h. Bóle klasterowe są prawie zawsze połowicze, wybitnie jednostronne, często nocne – wybudzają chorego ze snu nad ranem. Mogą ujawniać się wielokrotnie w ciągu dnia (do 8 napadów) i nie są związane z występowaniem mdłości, wymiotów oraz aury, jak w przypadku migreny.

RZADKIE ZJAWISKO AURY W HEMIKRANII CIĄGŁEJ

Hemikrania ciągła (CH, *hemicrania continua*) charakteryzuje się uporczywym, wyłącznie jednostronnym, stałym bólem głowy ustępującym patognomicznie po podaniu indometacyny. W trakcie stałego bólu o umiarkowanym, niedużym nasileniu pojawiają się napady ostrego bólu o lokalizacji w okolicach oczodołu i skroni, co może naśladować ból w napadzie migreny. Zaostrzenia bólu trwają od kilku godzin do kilku dni, po czym jego nasilenie wraca do stanu sprzed napadu. Objawy mogące towarzyszyć hemikranii ciągłej to: aura wzrokowa, nudności i wymioty, fono- i fotofobia, jednak ich nasilenie jest mniejsze niż w migrenie, a jednocześnie napadowej hemikranii może towarzyszyć migrena. Typowo w HC występują

objawy autonomiczne typowe dla klastrowego bólu głowy. Kilka badań porównywało kryteria migreny do fazy ostrego bólu w hemikranii ciągłej. Wynika z nich, że ok. 32–71% (średnio 56%) pacjentów spełnia kryteria dla migreny podczas fazy zaostrzenia bólu HC [23], jeśli zaś chodzi o objawy samej aury wzrokowej podczas zaostrzeń bólu głowy w hemikranii ciągłej, to była ona opisywana dotychczas u niewielkiej liczby pacjentów [24]. We wszystkich opisywanych przypadkach ból głowy oraz objawy wzrokowe ustępowały po zażyciu indometacyny, a pacjenci i ich rodziny nie charakteryzowali się migrenową przeszłością – cechy te mogą stanowić zatem pewne rozróżnienie dla migreny z aurą.

ZESPÓŁ ALICJI W KRAINIE CZARÓW

Zespół Alicji w Krainie Czarów (AiWS, *Alice in Wonderland syndrome*) jest zjawiskiem zmienionej percepcji, postrzegania wielkości, kształtu własnego ciała lub innych obiektów. Nazwa zespołu wywodzi się od powieści Lewisa Carrolla *Alice's Adventures in Wonderland*, ponieważ nie uszło uwadze badaczy zajmujących się migreną, że pacjenci migrenowi miewają objawy aury podobne do tych relacjonowanych przez tytułową Alicję. AiWS jest stanem związanym z zaburzeniem poprawnego funkcjonowania ludzkich zmysłów i charakteryzuje się występowaniem mikropsji – obiekty wydają się mniejsze niż w rzeczywistości (ryc. 1A), makropsji – obiekty wydają się większe, telopsji – obiekty wydają się znajdować dalej, pelopsji – obiekty wydają się znajdować bliżej [5]. Powyższym zaburzeniom postrzegania mogą dodatkowo towarzyszyć iluzje zwiększenia, zmniejszenia czy zniekształcenia obrazu własnego ciała (ryc. 1B, C) [25]. Dodatkowo pacjenci mogą doświadczyć zmian w postrzeganiu czasu: pewne zjawiska mogą wydawać im się dłuższe lub krótsze niż w rzeczywistości. Większość pacjentów doznaje objawów w czasie od 10 s do 10 min. Istnieje wiele teorii dotyczących etiologii AiWS, ponieważ objawy mogą występować w licznych

schorzeniach, m.in. w migrenie, padaczce, intoksykacji takimi lekami jak topiramatem, infekcjach, np. wirusem Epsteina-Barr, zmianach rozrostowych mózgu, psychotycznych [26]. Zespół jest typowy dla wieku dziecięcego, występuje średnio w 6. r.ż.

ZESPÓŁ ŚNIEGU OPTYCZNEGO

Obraz małych, białych lub półprzezroczystych dynamicznie migających punkcików w polu widzenia, jak przy patrzeniu na źle wyregulowany analogowy telewizor, stanowi zespół przejściowych lub trwałych zaburzeń widzenia o niewyjaśnionej dotychczas etiologii, nazywanych śniegiem optycznym. Rytynowa neurologiczna i okulistyczna ocena pacjentów z zespołem śniegu optycznego (VS, *visual snow*) wypada prawidłowo [27]. Opisywanemu wyżej charakterystycznemu objawowi zespołu śniegu optycznego często towarzyszą objawy dodatkowe: męty, zjawisko Sheerera, palinopsja, ślepotą zmierzchowa, fotopsje czy fotofobia [28]. Zjawisko Sheerera to występowanie małych, białych plamek poruszających się szybko w polu widzenia zwłaszcza przy patrzeniu na niebieskie tło, np. niebo. Palinopsje polegają zaś na przetrwałym widzeniu lub wielokrotnym pojawianiu się obrazu mimo ustania działania wywołującego go bodźca. Fotopsje są z kolei zaburzeniem opartym na postrzeganiu błysków światła na skutek pobudzenia siatkówki lub nerwu wzrokowego bodźcem innym niż światło. Wśród pacjentów doświadczających zjawiska śniegu optycznego częstość występowania migreny z aurą lub bez aury jest wysoka w porównaniu z populacją ogólną [29]. Badania potwierdzają [30], że wiele osób z migreną może doświadczać niektórych objawów charakterystycznych dla zespołu śniegu optycznego, jednak żaden z pacjentów nie podawał objawów dodatkowych zespołu jako stałego elementu epizodów migreny z aurą. Zespół śniegu optycznego jest rodzajem rozpoznania z wykluczenia innych schorzeń takich jak migrena z aurą, przyczyny okulistyczne czy używanie substancji psychotropowych.

RYCINA 1.

Alicja w Krainie Czarów – ilustracje Johna Tenniela. Ryciny z domeny publicznej commons.wikimedia.org udostępnione na licencji CC0 1.0 Universal.



SUNCT

SUNCT (*Short-lasting Unilateral Neuralgiform Pain with Conjunctival Injection and Tearing*) jest rzadką jednostką neurologiczną zaliczaną do grupy pierwotnych trójdzielno-autonomicznych bólów głowy. Zespół charakteryzuje się krótkotrwałymi napadami jednostronnego bólu głowy, o czasie trwania napadu krótszym niż w przypadku jakiegokolwiek innego bólu trójdzielno-autonomicznego. Napad zlokalizowany jest nad oczodołem lub skroniowo i trwa 5–240 s. Epizodom najczęściej towarzyszą łzawienie i zaczerwienienie oka po tej samej stronie, a ich liczba waha się od 3 do 200 na dobę [1]. Choroba cechuje się przebiegiem nawracającym, przeplatają się okresy kilkudniowego lub kilkumiesięcznego występowania bólu, po czym następuje okres remisji o różnym czasie trwania. Do złudzenia podobny jest do niej zespół SUNA (*Short-lasting Unilateral Neuralgiform Headache Attacks with Cranial Autonomic Features*), w jego przebiegu nie pojawia się jednak typowo łzawienie ani przekrwienie spojówek. Napad SUNA trwa od 2 s do 10 min i zdarza się co najmniej raz w ciągu 30 min. W obu zespołach ból ma zwykle kłujący, a czasem piekący charakter, niemal natychmiast osiąga maksimum, ale też szybko ustępuje. Napad może być niekiedy wywołany dotknięciem skóry twarzy, ale nie ma po nim charakterystycznego dla neuralgii nerwu trójdzielnego okresu niewrażliwości na bodźce. Od klastrowego bólu głowy odróżnia je częstsze występowanie napadów bólu w ciągu doby – w bólu klastrowym ma miejsce 1–8 napadów na dobę. Bóle trójdzielno-autonomiczne, podobnie jak SUNA, częściej występują u kobiet, podczas gdy SUNCT – częściej u mężczyzn [32].

PODSUMOWANIE

Migrena z aurą wzrokową o typowym przebiegu pod postacią ewolucji mroczka migoczącego (ryc. 2) i spełniająca ramy czasowe nie powinna nastroczać trudności diagnostycznych. Należy zadbać o to, aby objawy neurologiczne rozpoznane jako migrenowe rzeczywiście odpowiadały aurze pod względem czasu trwania, wzorca rozprzestrzeniania się i cech. Błędne uznanie objawów neurologicznych za migrenowe może opóźnić właściwe rozpoznanie i leczenie.

RYCINA 2.

Źródło: ze zbiorów własnych autorki Izabeli Domitrz.



Piśmiennictwo

1. Stępień A.: Neurologia. T. III. Wyd. 1. Medical Tribune Polska, Warszawa 2014.
2. Domitrz I.: Migrena. Biblioteka Lekarza Praktyka. Medical Education, Warszawa 2018.
3. The International Classification of Headache Disorders, 3rd ed., Cephalalgia 2018.
4. Kumar A., Arora R.: Headache, Migraine Hemiplegic. StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing 2019-2018.
5. O'Toole P., Modestino E.J.: Alice in Wonderland Syndrome: A real life version of Lewis Carroll's novel. Brain and Development 2017; 39(6): 470-474. DOI: 10.1016/j.braindev.2017.01.004.
6. Leo Aristides A.P.: Spreading depression of activity in the cerebral cortex. J. Neurophysiol. 1944; 7(6): 359-390. DOI: 10.1152/jn.1944.7.6.359.
7. Lashley K.S.: Patterns of cerebral integration indicated by the scotomas of migraine. Arch. Neurol. Psychiatry 1941; 46(2): 331. DOI: 10.1001/archneurpsyc.1941.02280200137007.
8. Marks D.A., Ehrenberg B.L.: Migraine-related seizures in adults with epilepsy, with EEG correlation. Neurology 1993; 43(12): 2476-2483.
9. Panayiotopoulos C.P.: Elementary visual hallucinations in migraine and epilepsy. J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry 1994; 57(11): 1371-1374.
10. Velioglu S.K., Ozmenoglu M.: Migraine-Related Seizures in an Epileptic Population. Cephalalgia 1991; 19(9): 797-801. DOI: 10.1046/j.1468-2982.1999.1909797.x.
11. Russell M.B., Olesen J.: A nosographic analysis of the migraine aura in a general population. Brain 1996; 119 (Pt 2): 355-361.
12. Panayiotopoulos C.P.: Visual phenomena and headache in occipital epilepsy: a review, a systematic study and differentiation from migraine. Epileptic Disord. 1999; 1(4): 205-216.
13. Shams P.N., Plant G.T.: Migraine-like visual aura due to focal cerebral lesions: case series and review. Surv. Ophthalmol. 2011; 56(2): 135-161. DOI: 10.1016/j.survophthal.2010.07.005.
14. Queiroz L., Rapoport A.M., Weeks R.E. et al.: Characteristics of migraine visual aura. Headache 1997; 37(3): 137-141.
15. Manzoni G.C., Farina S., Lanfranchi M. et al.: Classic migraine – clinical findings in 164 patients. Eur. Neurol. 1985; 24(3): 163-169.
16. Hupp S.L.: Migraine. W: Miller N.R., Newman N.J., Biousse V. et al. (red.): Walsh & Hoyt's Clinical Neuro-ophthalmology. 6th ed. Philadelphia, PA, Lippincott Williams & Wilkins 2004: 3657-3723.
17. Mattsson P., Svärdsudd K., Lundberg P.O., Westerberg C.E.: The prevalence of migraine in women aged 40-74 years: a population-based study. Cephalalgia 2000; 20(10): 893-899. DOI: 10.1046/j.1468-2982.2000.00133.x.

18. Nozari A., Dilekoz E., Sukhotinsky I. et al.: Microemboli may link spreading depression, migraine aura, and patent foramen ovale. *Ann. Neurol.* 2010; 67: 221-229. DOI: 10.1002/ana.21871.
19. Domitrz I., Mieszkowski J., Kamińska A.: Relationship Between Migraine and Patent Foramen Ovale: A Study of 121 Patients with Migraine. *Headache: The Journal of Head and Face Pain* 2007; 47(9): 1311-1318. DOI: 10.1111/j.1526-4610.2006.00724.x.
20. Dodick D.W., Rozen T.D., Goadsby P.J., Silberstein S.D.: Cluster headache. *Cephalalgia* 2000; 20: 787-803. DOI: 10.1046/j.1468-2982.2000.00118.x.
21. Schürks M., Kurth T., de Jesus J. et al.: Cluster headache: Medical presentation, lifestyle factors, and medical treatment. *Headache* 2006; 46: 1246-1254. DOI: 10.1111/j.1526-4610.2006.00534.x.
22. De Coo I.F., Wilbrink L.A., le G.D. et al.: Aura in Cluster Headache: A Cross-Sectional Study, *Headache* 2018; 58(8): 1203-1210. DOI: 10.1111/head.13344. DOI: 10.1111/head.13344.
23. Peres M.F., Siow H.C., Rozen T.D.: Hemicrania continua with aura. *Cephalalgia* 2002; 22(3): 246-248. DOI: 10.1046/j.1468-2982.2002.00325.x.
24. Fantini J., Koscica N., Zorzon M. et al.: Hemicrania continua with visual aura successfully treated with a combination of indomethacin and topiramate. *J. Neurol. Sci.* 2014; 36(4): 643-644. DOI: 10.1007/s10072-014-2036-6.
25. Farooq O., Fine E.J.: Alice in Wonderland Syndrome: A Historical and Medical Review. *Pediatr. Neurol.* 2017; 77: 5-11. DOI: 10.1016/j.pediatrneurol.2017.08.008. Epub 2017. DOI: 10.1016/j.pediatrneurol.2017.08.008.
26. Ilik F., Ilik K.: Alice in Wonderland syndrome as aura of migraine. *Neurocase* 2014; 20(4): 474-475. DOI: 10.1080/13554794.2013.826676.
27. Yildiz F.G., Turkyilmaz U., Unal-Cevik I.: The Clinical Characteristics and Neurophysiological Assessments of the Occipital Cortex in Visual Snow Syndrome With or Without Migraine, *Headache: The Journal of Head and Face Pain* 2019. DOI: 10.1111/head.13494.
28. Schankin C.J., Maniyar F.H., Digre K.B., Goadsby P.J.: "Visual snow" – a disorder distinct from persistent migraine aura. *Brain* 2014; 137(5): 1419-1428. DOI: 10.1093/brain/awu050.
29. Webster K.E., Dickinson J.E., Battista J. et al.: Evidence for increased internal noise in migraineurs for contrast and shape processing. *Cephalalgia* 2012; 32: 125-139.
30. Belcastro V., Cupini L.M., Corbelli I. et al.: Palinopsia in patients with migraine: a case-control study. *Cephalalgia* 2011; 31: 999-1004.
31. Sen S., Androulakis M., Duda V. et al.: Migraine with visual aura a risk factor for incident atrial fibrillation. *Neurology* 2018; 91: e1-e9. DOI: 10.1212/WNL.0000000000006650.
32. Arca K.N., Halker Singh R.B.: SUNCT and SUNA: an Update and Review. *Curr. Pain Headache Rep.* 2018; 22(8). DOI: 10.1007/s11916-018-0707-3.

ARTYKUŁ POGLĄDOWY

Tryptany – złoty standard w leczeniu napadu migreny

Triptans – highly effective acute treatment for migraine patients

lek. Piotr Chądryński, dr hab. n. med. Izabela Domitrz

Klinika Neurologii, II Wydział Lekarski, Warszawski Uniwersytet Medyczny

Kierownik Kliniki: prof. dr hab. n. med. Jan Kochanowski

STRESZCZENIE

Migrena jest chorobą dotyczącą ok. 10–15% społeczeństwa polskiego i jedną z głównych przyczyn upośledzenia jakości życia na świecie. Wprowadzenie tryptanów do leczenia migreny zrewolucjonizowało dotychczasową terapię tego schorzenia oraz zdecydowanie poprawiło funkcjonowanie pacjentów. Od czasu zarejestrowania w 1991 r. pierwszego leku z tej grupy (sumatryptanu) na rynku pojawiły się kolejne preparaty, a obecnie do użytku w Polsce dopuszczonych jest pięć rodzajów tryptanów. Ze względu na różnice w farmakokinetyce i obserwowanych efektach terapeutycznych warto się zapoznać ze wszystkimi dostępnymi preparatami w celu uzyskania możliwości wyboru optymalnej terapii.

Key words: migrena, klasterowy ból głowy, tryptany

ABSTRACT

Migraine is a common disease concerning up to 15% of the Polish population and it is one of the main cause of disability worldwide. The discovery of triptans was a major breakthrough in the field of migraine acute therapy and highly improved migrainuers' daily activity. Sumatriptan, registered for use in 1991, was followed by the immediate introduction of other triptans. In the present day, there are five triptans available for therapy in Poland. The brief overview of triptans' characteristics is essential for the optimal treatment, due to notable differences in their pharmacokinetics and efficacy.

Key words: migraine, cluster headache, triptans

Adres do korespondencji:

lek. Piotr Chądryński

Klinika Neurologii, II Wydział Lekarski, Warszawski Uniwersytet Medyczny

01-809 Warszawa, ul. Ceglowska 80

tel./faks: (22) 569-02-39, e-mail: piotr.chdzyski@gmail.com

WPROWADZENIE

Tryptany, czyli wybiórczy agoniści receptorów 5-HT₁, są wyselekcjonowaną grupą leków, których głównym zastosowaniem jest doraźne leczenie napadów migreny [1, 2]. Niektóre postaci tryptanów mogą być ponadto wykorzystywane w przypadku terapii napadów klasterowych bólów głowy [3]. Niewątpliwie jedną z najważniejszych zalet stosowania tryptanów w przerywaniu napadów migreny jest ich, jak dotychczas, bezkonkurencyjna skuteczność, co zostało wielokrotnie udowodnione oraz zaznaczone w amerykańskich czy europejskich wytycznych postępowania [1, 2, 4–6]. Dzięki wysokiej efektywności działania zaobserwowano także korzyści makroekonomiczne przy stosunkowo wysokich cenach jednostkowych [7–9]. Istotnym elementem farmakoekonomiki jest również pojawianie się preparatów generycznych, a w rezultacie konkurencyjnych, niższych cen leków na rynku. Do tej pory takich produktów doczekały się trzy z dostępnych tryptanów – sumatryptan, zolmitryptan oraz almotryptan. Obecnie na polskim rynku jest dostępnych kilka rodzajów tryptanów, co może znacząco utrudniać sprawne posługiwanie się nimi przez lekarzy. Autorzy artykułu pragną krótko scharakteryzować poszczególne preparaty w celu ułatwienia doboru optymalnej terapii.

ODKRYCIE TRYPTANÓW

Początki tryptanów sięgają lat 60. ubiegłego wieku, kiedy to po raz pierwszy udowodniono korzystny wpływ dożylnego serotoninu w trakcie napadu migreny związany z istotnym zmniejszeniem dolegliwości bólowych. To wydarzenie doprowadziło w późniejszych latach do zidentyfikowania receptora dla serotoninu (5-HT_{1B}), który uznano za kluczowy dla powstawania wspomnianego efektu terapeutycznego. Dalsze badania w rezultacie przyczyniły się do zsyntetyzowania swoistego agonisty receptora 5-HT_{1B} – sumatryptanu [10, 11]. Dzięki selektywnemu działaniu na jeden rodzaj receptorów dla serotoninu (zlokalizowanych głównie w wewnątrz- i zewnątrzczaszkowych naczyniach krwionośnych) sumatryptan był pozbawiony licznych działań niepożądanych obserwowanych w przypadku dożylnego podawania serotoninu. Jednocześnie stwierdzono wysoką skuteczność nowego leku, co zapoczątkowało kolejne badania i powstanie całej grupy leków, później nazwanych tryptanami [10, 12].

MECHANIZM DZIAŁANIA

Jak wspomniano, tryptany są wybiórczymi i swoistymi agonistami receptorów dla serotoninu z podrodziny 5-HT₁ [11, 12]. Poszczególne leki z tej grupy różnią się między sobą takimi cechami, jak: powinowactwo do receptorów 5-HT_{1B}, 5-HT_{1D}, 5-HT_{1A}, 5-HT_{1P}, biodostępność, czas połowicznego rozpadu czy droga metabolizmu. Stąd w praktyce klinicznej obserwujemy

odmienne efekty terapeutyczne [5, 6, 12, 13]. Podstawowe różnice w farmakokinetyce tryptanów (dostępnych w Polsce) przedstawiono w tabeli 1. Budowa receptorów 5-HT_{1B} oraz 5-HT_{1D} jest na tyle zbliżona, że wszystkie tryptany, niezależnie od selektywności, działają na obydwa receptory [12]. Pobudzenie receptorów 5-HT_{1B} zlokalizowanych w naczyniach mózgowych powoduje ich obkurczenie; przyjmuje się, że właśnie to działanie wywołuje widoczny efekt terapeutyczny. Obecnie coraz większą rolę przypisuje się również pobudzeniu receptorów 5-HT_{1D}, które najprawdopodobniej zmniejszają impulsację w nocyceptywnych szlakach nerwu trójdzielnego oraz osłabiają procesy zapalne [11, 12, 14].

Tabela 1. Różnice w farmakokinetyce tryptanów.

Lek	T _{maks.} (h)	T _{1/2} (h)	Biodostępność*
Sumatryptan	2,0–3,0	2	14%
Almotryptan	1,5–2,0	3	70%
Ryzatryptan	1,0–1,5	2–3	45%
Zolmitryptan	1,5–2,0	3	40–50%
Eletryptan	1,0–1,5	4	50%

T_{maks.} – czas do osiągnięcia maksymalnego stężenia we krwi; t_{1/2} – czas połowicznego rozpadu.

* Przy podaniu doustnym.

TRYPTANY – DLA KOGO?

Wskazaniem do stosowania tryptanów jest napad migrenowego bólu głowy, a dla postaci podskórnej sumatryptanu także napad klasterowego bólu głowy. Przed zastosowaniem leków zawsze należy się upewnić co do charakteru bólu głowy i prawidłowości rozpoznania zgodnego z trzecią edycją Międzynarodowej Klasyfikacji Bólów Głowy [1, 2, 5, 6, 15]. W przypadku napadu migreny z aurą należy pamiętać, aby tryptan zastosować dopiero po ustąpieniu objawów aury [1]. Ze względu na naczyniowy mechanizm działania tryptany są przeciwwskazane u pacjentów z podwyższonym ryzykiem incydentów sercowo-naczyniowych, czyli przede wszystkim u chorych leczonych z powodu nadciśnienia tętniczego, choroby wieńcowej i po przebytych udarach mózgu [16]. Nie zaleca się stosowania tryptanów również u kobiet w ciąży i karmiących piersią [16]. W przypadku częstych napadów migreny należy uprzedzić pacjenta o konieczności ograniczenia stosowania tryptanów do mniej niż dziesięciu razy w miesiącu. Częstsze ich przyjmowanie może prowadzić do bólu głowy z nadużywania leków (tzw. polekowego bólu głowy [MOH, medication overuse headache]) i w rezultacie do nasilenia dolegliwości [1, 16]. Pomimo ogólnie dobrej tolerancji tej grupy leków przez pacjentów, nie są one pozbawione działań niepożądanych; do najczęściej zgłaszanych należą: dyskomfort w klatce piersiowej, nudności, zawroty głowy, parestezje i ogólne zmęczenie [16].

TRYPTANY – CZYM RÓŻNIĄ SIĘ MIĘDZY SOBĄ?

Sumatryptan

Sumatryptan to pierwszy zarejestrowany do leczenia tryptan, który niewątpliwie zdążył umocnić swoją pozycję na rynku. Dla przykładu efektywność leków przeciwmigrenowych w badaniach klinicznych lub wytycznych często porównywana jest do skuteczności 50 mg lub 100 mg sumatryptanu podanego doustnie [1, 2]. Niewątpliwie dużą przewagą sumatryptanu nad innymi lekami z tej grupy jest jego dostępność w zróżnicowanych postaciach: doustnej, doodbytniczej, iniekcji podskórnych oraz w formie aerozolu donosowego. Dodatkowe drogi podania leku ułatwiają jego stosowanie u pacjentów, którzy nie są w stanie przyjąć tabletek doustnie ze względu na towarzyszące nudności i wymioty [1, 2, 4, 6]. Kolejną zaletą stosowania sumatryptanu parenteralnie w postaci iniekcji podskórnej jest jego szybki początek działania, obserwowany już po 10–15 min od podania leku. Podobny efekt można zaobserwować przy aplikacji preparatów donosowych (występuje po 15 min), natomiast przy formach dojelitowych rezultatu należy się spodziewać dopiero po blisko 45 min [1, 17]. Niestety po zastosowaniu sumatryptanu w formie iniekcji obserwowane były częste nawroty bólów migrenowych (do 40% pacjentów) [1]. Jako jedyny z tryptanów sumatryptan w postaci iniekcji podskórnej w dawce 6 mg jest zarejestrowany również do stosowania w przypadku doraźnego leczenia klastrowego bólu głowy, a jego skuteczność została potwierdzona badaniami klinicznymi [3].

Almotryptan

Almotryptan wyróżnia się na tle pozostałych tryptanów niezwykle wysoką biodostępnością po podaniu doustnym, sięgającą nawet 70% (dla porównania w przypadku sumatryptanu podanego doustnie wynosi ona 14%). To istotna cecha w przypadku leków takich jak almotryptan, czyli występujących jedynie w postaci tabletek doustnych [18]. Efekt terapeutyczny po zażyciu tabletki można zaobserwować już po 30 min, natomiast maksymalne działanie – po ok. 2 h [18]. Chociaż 12,5 mg almotryptanu wykazuje nieco słabszą skuteczność niż 100 mg sumatryptanu, to w przypadku almotryptanu zaobserwowano rzadsze występowanie nawrotów migreny [1, 6, 18]. Almotryptan cechuje się również niskim ryzykiem występowania działań niepożądanych i jest jednym z najlepiej tolerowanych przez migreników tryptanem [18]. Podsumowując, almotryptan może być dobrym rozwiązaniem dla pacjentów z mniejszym nasileniem bólu oraz częściej zgłaszających nawroty migreny i działania niepożądane.

Ryzatryptan

Ryzatryptan jest dostępny jedynie w formie liofilizatu doustnego, ulegającego rozprowadzeniu po położeniu na języku, w jed-

nej dawce 10 mg. Preparaty w dawce 5 mg dostępne na rynku światowym są przeznaczone dla pacjentów przyjmujących propranolol. Jednoczesne stosowanie tych dwóch leków prowadzi do zwiększenia stężenia ryzatryptanu, co może skutkować występowaniem istotnych działań niepożądanych [1, 19]. Ryzatryptan charakteryzują biodostępność na poziomie 45% oraz osiąganie maksymalnego stężenia leku we krwi już po godzinie od przyjęcia, co się przekłada na stosunkowo szybki efekt terapeutyczny. Doustne podanie 10 mg ryzatryptanu nieznacznie przeważa nad doustnym zastosowaniem 100 mg sumatryptanu za sprawą wcześniejszego zmniejszenia dolegliwości pacjenta, natomiast pomiędzy badanymi lekami nie obserwowano istotnych różnic w samej skuteczności ocenianej po 2 h i 24 h [20]. Zestawienie obu tryptanów wykazało podobną częstość występowania działań niepożądanych (< 10%), które charakteryzowały się niewielkim nasileniem oraz szybkim ustępowaniem [19]. Dodatkową zaletą ryzatryptanu jest jego skuteczność w doraźnym leczeniu migreny menstruacyjnej oraz migreny związanej z menstruacją [21].

Zolmitryptan

Zolmitryptan – dostępny w postaci zarówno tradycyjnych tabletek doustnych, jak i tabletek ulegających szybkiemu rozpadowi w jamie ustnej – stanowi alternatywę dla sumatryptanu w iniekcjach u pacjentów z nudnościami i wymiotami [6]. Farmakokinetyka zolmitryptanu różni się nieznacznie w zależności od płci. Biodostępność, która zawiera się w przedziale 40–50%, najprawdopodobniej osiąga nieco wyższe wartości u kobiet [22, 23]. Badania kliniczne nie wykazały znamiennych różnic w skuteczności działania pomiędzy preparatami zolmitryptanu w dwóch dostępnych na rynku dawkach (2,5 mg oraz 5 mg), natomiast zaobserwowano zdecydowanie lepszą odpowiedź na leczenie dawką 10 mg niż 5 mg. Ponadto nie odnotowano istotnych różnic pomiędzy stosowaniem dawek 2,5 mg i 5 mg zolmitryptanu a doustnym zastosowaniem 50 mg sumatryptanu [13, 24].

Eletryptan

Eletryptan w Polsce dostępny jest wyłącznie w dawce 40 mg w postaci tabletek doustnych. Wcześniej dostępne preparaty z zarejestrowaną dawką 20 mg zostały wycofane ze sprzedaży ze względu na niską skuteczność leku, potwierdzoną badaniami klinicznymi [25]. W metaanalizach eletryptan wykazywał podobną skuteczność do sumatryptanu w iniekcjach, ryzatryptanu oraz zolmitryptanu [13, 25]. Ze względu na dużą selektywność działania na naczynia mózgowe i mniejszy efekt naczynioskurczowy wywołany na naczynia wieńcowe eletryptan wydaje się najlepszym wyborem u pacjentów z podwyższonym ryzykiem incydentów sercowo-naczyniowych [25]. Ponieważ jest on metabolizowany głównie przez cytochrom P450, podczas jego stosowania należy zwrócić szczególną uwagę na możliwe inter-

akcje lekowe, których ryzyko wystąpienia jest nieco większe niż w przypadku pozostałych tryptanów [25]. W tabeli 2 przedstawiono zalecane dawkowanie tryptanów dla wszystkich dostępnych postaci występujących na polskim rynku.

Tabela 2. Zalecane dawkowanie według EFNS i AHS.

Lek	Dawka jednorazowa (mg)	Maksymalna dawka dobową (mg)	Poziom rekomendacji
Sumatryptan	25–100 p.o. 25 supp. 10–20 donosowo 6 s.c.	300 p.o. 50 supp. 40 donosowo 12 s.c.	A A A A
Almotryptan	12,5 p.o.	25 p.o.	A
Ryzatryptan	5–10 p.o.	20 p.o.	A
Zolmitryptan	2,5–5,0 p.o.	10 p.o.	A
Eletryptan	20–80 p.o.	80 p.o.	A

AHS, American Headache Society; EFNS, European Federation of Neurological Societies.

PODSUMOWANIE

Mimo szybkiego rozwoju medycyny i pojawiających się na światowym rynku innowacyjnych leków przeciwmigrenowych tryptany nadal pozostają złotym standardem w przezywaniu napadu migreny. Znajomość różnic w działaniu poszczególnych leków może zdecydowanie ułatwić pracę lekarzowi, a przede wszystkim poprawić codzienne funkcjonowanie migreników. Należy pamiętać o osobniczych różnicach pacjentów; dobrym rozwiązaniem wydaje się zaproponowanie choremu dwóch preparatów tryptanów w celu sprawdzenia jego indywidualnej odpowiedzi na leczenie. Poszukiwanie jak najbardziej skutecznych form terapii prowadzi do powstawania nowych trendów, takich jak łączenie tryptanów z niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi w formie pojedynczej tabletki. Tego typu preparaty są dostępne na rynku amerykańskim, np. w postaci połączenia sumatryptanu z naproksenem – odpowiednio w dawkach 85 mg i 500 mg.

Piśmiennictwo

- Evers S., Áfra J., Frese A. et al.: EFNS guideline on the drug treatment of migraine – Revised report of an EFNS task force. *Eur. J. Neurol.* 2009; 16(9): 968-981. DOI: 10.1111/j.1468-1331.2009.02748.x
- Marmura M.J., Silberstein S.D., Schwedt T.J.: The acute treatment of migraine in adults: The american headache society evidence assessment of migraine pharmacotherapies. *Headache* 2015; 55(1): 3-20. DOI: 10.1111/head.12499.
- Law S., Derry S., Moore R.A.: Triptans for acute cluster headache (Review). *Library (Lond)* 2010; (4). DOI: 10.1002/14651858.CD008042.pub3. www.cochranelibrary.com.
- Orr S.L., Friedman B.W., Christie S. et al.: Management of Adults with Acute Migraine in the Emergency Department: The American Headache Society Evidence Assessment of Parenteral Pharmacotherapies. *Headache* 2016; 56(6): 911-940. DOI: 10.1111/head.12835.
- Mayans L., Walling A.: Acute Migraine Headache: Treatment Strategies. *Am. Fam. Physician* 2018; 97(4): 243-251.
- Sinclair A.J., Sturrock A., Davies B., Matharu M.: Headache management: Pharmacological approaches. *Pract. Neurol.* 2015; 15(6): 411-423. DOI: 10.1136/practneurol-2015-001167.
- Mullins C.D., Subedi P.R., Healey P.J., Sanchez R.J.: Economic analysis of triptan therapy for acute migraine: A medicaid perspective. *Pharmacotherapy* 2007; 27(8): 1092-1101. DOI: 10.1592/phco.27.8.1092.
- Getsios D., Caro J.J.: Pharmacoeconomic evidence and considerations for triptan treatment of migraine. *Expert. Opin. Pharmacother.* 2005; 3(3): 237-248. DOI: 10.1517/14656566.3.3.237.
- Lofland J.H., Nash D.B.: Oral serotonin receptor agonists. A Review of Their Cost Effectiveness in Migraine. *PharmacoEconomics* 2005; 23(3): 259-274.
- Humphrey P.P.A.: The discovery and development of the triptans, a major therapeutic breakthrough. *Headache* 2008; 48(5): 685-687. DOI: 10.1111/j.1526-4610.2008.01097.x.
- Buzzi M.G., Moskowitz M.A.: The antimigraine drug, sumatriptan (GR43175), selectively blocks neurogenic plasma extravasation from blood vessels in dura mater. *Br. J. Pharmacol.* 1990; 99(1): 202-206. DOI: 10.1111/j.1476-5381.1990.tb14679.x.
- Hoyer D., Hannon J.P., Martin G.R.: Molecular, pharmacological and functional diversity of 5-HT receptors. *Pharmacol. Biochem. Behav.* 2002; 71(4): 533-554. DOI: 10.1016/S0091-3057(01)00746-8.
- Thorlund K., Mills E.J., Wu P. et al.: Comparative efficacy of triptans for the abortive treatment of migraine: A multiple treatment comparison meta-analysis. *Cephalalgia* 2014; 34(4): 258-267. DOI: 10.1177/0333102413508661.
- Cutrer F.M.: Pathophysiology of migraine. *Semin. Neurol.* 2010; 30(2): 120-130. DOI: 10.1055/s-0030-1249222.
- Vincent M., Wang S.: Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS) The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. *Cephalalgia* 2018; 38(1): 1-211. DOI: 10.1177/0333102417738202.
- González-Hernández A., Marichal-Cancino B.A., MaassenVanDenBrink A., Villalón C.M.: Side Effects Associated with Current and Prospective Antimigraine Pharmacotherapies. *Taylor & Francis* 2018; 14. DOI: 10.1080/17425255.2018.1416097.
- Al-Salama Z.T., Scott L.J.: Sumatriptan Nasal Powder: A Review in Acute Treatment of Migraine. *Drugs* 2016; 76(15): 1477-1484. DOI: 10.1007/s40265-016-0641-9.
- Dahlöf C.G.H., Dodick D., Dowson A.J., Pascual J.: How does almotriptan compare with other triptans? A review of data from placebo-controlled clinical trials. *Headache* 2002; 42(2): 99-113. DOI: 10.1046/j.1526-4610.2002.02025.x.
- Lines C.R., Visser W.H.: Rizatriptan: Pharmacological Differences from Sumatriptan and Clinical Results. *Curr. Med. Res. Opin.* 2010. DOI: 10.1185/0300799039117015.
- Amoozegar F., Pringsheim T.: Rizatriptan for the acute treatment of migraine: Consistency, preference, satisfaction, and quality of life. *Patient Prefer Adherence* 2009; 3: 251-258. DOI: 10.2147/PPA.S6152.

21. Maasumi K., Tepper S.J., Kriegler J.S.: Menstrual Migraine and Treatment Options: Review. *Headache* 2017; 57(2): 194-208. DOI: 10.1111/head.12978.
22. Dixon R., Warrander A.: The clinical pharmacokinetics of zolmitriptan. *Cephalalgia* 1997; 17(supl. 18): 15-20.
23. Seaber E., On N., Dixon R.M. et al.: The absolute bioavailability and metabolic disposition of the novel antimigraine compound zolmitriptan (311C90). *Br. J. Clin. Pharmacol.* 1997; 43(6): 579-587.
24. Bird S., Derry S., Moore R.A.: Zolmitriptan for acute migraine attacks in adults (Review) Summary of findings for the main comparison. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2014; (5). DOI: 10.1002/14651858.CD008616.pub2.www.cochranelibrary.com.
25. Capi M., Curto M., Lionetto L. et al.: Eletriptan in the management of acute migraine: An update on the evidence for efficacy, safety, and consistent response. *Ther. Adv. Neurol. Disord.* 2016; 9(5): 414-423. DOI: 10.1177/1756285616650619.

Współczesne poglądy na patogenezę migreny – implikacje terapeutyczne

Contemporary concepts of migraine pathogenesis – therapeutic implications

Wojciech Kozubski¹, Izabela Domitrz²

¹ Katedra i Klinika Neurologii, Uniwersytet Medyczny im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu

² Klinika Neurologii, II Wydział Lekarski, Warszawski Uniwersytet Medyczny

STRESZCZENIE

Jakkolwiek etiologia migreny pozostaje nieznana, poprzez dziesięciolecia prac badawczych nad chorobą zgromadzono wystarczającą ilość wyników badań dla naszkicowania chociażby zarysu patofizjologii napadu migrenowego. Istotną rolę w patogenezie ataku choroby odgrywa niewątpliwie zjawisko rozprzestrzeniającego się zahamowania aktywności kory mózgu (CSD), a także aktywność substancji szarej okołowodociągowej i jąder szwu – substruktur pniowych ośrodkowego układu nerwowego (OUN) uważanych za „generator migreny”. Wymienione zjawiska, oddziałując na ośrodkową część układu trigeminalnego, wywołują szereg zjawisk, których rezultatem jest uwalnianie – w mechanizmie jałowego (neurogennego) zapalenia – biologicznie czynnych ciał, głównie peptydu zależnego od genu dla kalcytoniny (CGRP), substancji P (SP), wazoaktywnego peptydu jelitowego (VIP) oraz neurokininy A (NKA), poza łożysko naczyń oponowych. Zarówno agoniści receptora dla 5-hydroksytryptaminy (serotoniny) typu 1B/1D (leki tryptanowe), typu 1F (ditanty), leki blokujące receptor dla CGRP (gepanty), jak i przeciwciała monoklonalne skierowane przeciwko CGRP i receptorowi tego peptydu – poprzez działanie polegające na hamowaniu zjawiska zapalenia neurogennego i kurczące naczynia oraz zapobieganie ich rozszerzeniu – są lekami skutecznie zwalczającymi tak pojedynczy napad migreny (tryptany), jak i częstość napadów. Na ograniczenie liczby i natężenia ataków choroby korzystnie wpływają przeciwciała monoklonalne przyjmowane profilaktycznie.

Słowa kluczowe: migrena, patofizjologia, leczenie migreny, tryptany, CGRP, CSD, przeciwciała monoklonalne, gepanty, ditanty, toksyna botulinowa

Adres do korespondencji:

prof. dr hab. n. med. Wojciech Kozubski

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

30–355 Poznań, ul. Przybyszewskiego 49

e-mail: wkozubski@ump.edu.pl

ABSTRACT

Although the etiology of migraine remains unknown, over decades of research on the disease, enough research data have been gathered to outline the pathophysiology of a migraine attack. Important role of its pathogenesis plays undoubtedly the phenomenon of cortical spreading depression (CSD), as well as the activity of periaqueductal gray and raphe nuclei – substructures of the central nervous system (CNS) considered as a “migraine generator”. The mentioned phenomena, affecting the central part of the trigeminal system, trigger a series of processes that result in the release of biologically active substances around the dural blood vessels, mainly the calcitonin gene-related peptide (CGRP), substance P (SP), vasoactive intestinal peptide (VIP) and neuropeptide Y (NPY) – a mechanism of sterile (neurogenic) inflammation. Receptor agonists for 5-hydroxytryptamine (serotonin) type 1B/1D (triptane drugs), type 1F (ditants), receptor blockers for CGRP (gepants), as well as monoclonal antibodies directed against CGRP and the receptor of this peptide – by inhibiting the neurogenic inflammation and vasoconstrictive action and preventing vasodilation – are effective drugs for both alleviating a single attack of migraine (triptans) and reducing the frequency of attacks. Prophylactic treatment with monoclonal antibodies may decrease the number and intensity of migraine attacks.

Key words: migraine, pathogenesis, migraine treatment, triptans, CGRP, CSD, monoclonal antibodies, gepants, ditants, botulinum toxin

PATOFIZJOLOGIA MIGRENY – ZARYS

Stało się już stwierdzeniem obiegowym, że etiologia migreny – mimo prowadzonych od dziesiątków lat wielośrodkowych, angażujących znaczne siły i fundusze, badań – pozostaje nieznana. Patogeneza choroby, w szczególności patogeneza napadu migrenowego, ma prawdopodobnie więcej szczęścia: znaczna liczba faktów i wyników badań zaowocowała stworzeniem patogenetycznego modelu napadu migreny, najprawdopodobniej niedoskonałego, wszelako przedstawiającego przekonujący wgląd w zdarzenia patofizjologiczne prowadzące do ataku choroby.

Wiele zebranych już faktów pozwala na określenie migreny jako uwarunkowanej genetycznie patologii kanałów jonowych [1], z jednocześnie zaznaczoną komponentą gry naczyniowej, będącej wynikiem przebiegających napadowo procesów w obrębie struktur neuralnych ośrodkowego układu nerwowego (OUN) [2]. Powszechnie już uważa się, że migrena jest bólem głowy, który angażuje/obejmuje – w znaczeniu oddziaływania bólowego – układ nerwu trójdzielnego [3]. Prawdopodobne jest, że w patofizjologicznych zdarzeniach, których wynikiem jest napad migreny, w sposób wzajemnie zależny współdziałają: układ krążenia OUN, układ trigeminalny wraz ze swoistymi ośrodkami neuralnymi w pniu mózgu (jądro zstępujące n. V) oraz pniowe zgrupowania neuralne, jak: substancja szara okołowodociągowa i jądra szwu, a także ośrodkowe jądra podkorowe (jądra wzgórze) oraz struktury kory mózgu [4]. Podczas gdy w mózgu nie ma receptorów bólowych (nocyceptorów) [5], tkanka nerwowa OUN nie posiada *per se* in-nervacji nocyceptywnej – są one obecne w oponie twardej i w naczyniach opony naczyniowej/miękkiej, unerwiane przez układ trigeminalny [6]. Oznacza to, że struktury oddziałujące bólowo w obrębie układu ośrodkowego to przede wszystkim

układ opon mózgowo-rdzeniowych i duże naczynia mięśniowe [7] – ból migrenowy jest przekazywany ze struktur oponowych przez nerw trójdzielny [6, 8]. Unerwiane są one aferentnie przez pierwszą gałąź nerwu trójdzielnego, która poza unerwieniem dośrodkowym zaopatruje eferentnie, poprzez pseudojednobiegunowe neurony zwoju trójdzielnego, zewnątrzmożgowe naczynia opon [9]. Projekcje dośrodkowe nerwu trójdzielnego prowadzą poprzez liczne kolaterale z górnych metamerów rdzenia szyjnego (C2–3) do jądra nerwu trójdzielnego w pniu mózgu, które projektuje następnie dośrodkowo do jąder brzusznych wzgórze i kory somatosensorycznej zakrętu zaśrodkowego płata potylicznego [10].

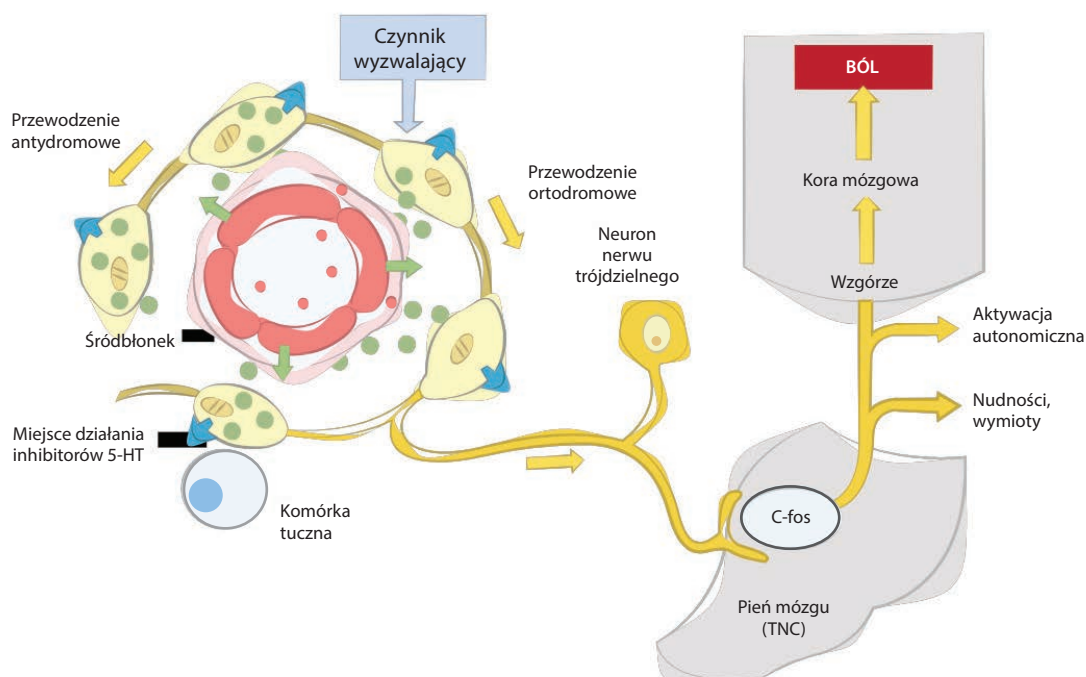
Nie jest do końca poznany mechanizm indukcji napadu migreny – najprawdopodobniej tylna, zstępująca część jądra nerwu trójdzielnego (*nucleus caudalis*) w pniu mózgu pobudzana jest albo *de novo*, albo w mechanizmie transpozycji bodźców korowych poprzez rozprzestrzeniające się (za-)hamowanie korowe (CSD, *cortical spreading depression*) [9]. Występowanie tego zjawiska, w którym dochodzi do znacznej depresji zarówno spontanicznej, jak i indukowanej aktywności (bio-)elektrycznej kory mózgu, rozprzestrzeniającej się od okolicy potylicznej do szczeliny Sylwiusza, zasugerował na początku lat 40. ubiegłego wieku amerykański psycholog K. Lashley [11], a kilka lat później zostało ono opisane w eksperymencie na zwierzętach przez wybitnego fizjologa brazylijskiego A. Leão [12]. Zjawisku temu towarzyszy – jak dowodzą wyniki współczesnych funkcjonalnych badań neuroobrazowych – postępujące przestrzennie obniżenie perfuzji naczyniowej, które nie respektuje topografii żadnego z dorzeczy naczyń mózgowych, najprawdopodobniej o charakterze pierwotnie neuralnym [13]. Oznacza to, że w czasie napadu

migreny obserwuje się zmiany naczyniowe, jednak nie są one ani niezbędne, ani wystarczające do wywołania ataku [14]. Co także istotne, nie wszystkie leki rozszerzające naczynia wywołują napad migreny [14], jak na przykład nitraty, które skądinąd prowokują napad bólu klasterowego, co oczywiście – u pacjentów z klasterowym bólem głowy i jedynie w okresie klasteru [15]. Nie do końca poznany – i nie do wykluczenia – jest w tym aspekcie udział substancji szarej okołowodociągowej jako domniemanego „ośrodka indukcyjnego ataku migreny” [16, 17]. Uważa się, że rozszerzone w napadzie migreny naczynia wewnątrzmożgowe aktywują okołonaczyniowe aferentne zakończenia nerwu trójdzielnego, co – z drugiej strony – aktywuje trigeminalną czynność eferentną i uwolnienie z zakończeń w przydanie naczyń prozapalnych i angażujących układ nocycceptywny peptydów: neurokinina A (NKA), substancja P (SP), peptyd zależny od genu kalcytoniny (CGRP, *calcitonin gene-related peptide*) [18] (ryc. 1). Ten ostatni, porównawczo, wśród ciał czynnych zaangażowanych w patofizjologię migreny (głównie peptydów i amin) jest neuropeptydem najszerzej występującym w układzie trójdzielnym, który – o czym jeszcze będzie mowa – ściśle wiąże się z indukcją ataku migreny [20]. W szlaku patofizjologii napadu migreny neuropeptyd CGRP występuje w nadmiarze [9]. Zdarzenia patofizjologiczne napadu migreny składają się na tak zwane zapalenie neurogenne naczyń oponowych w ataku choroby [21]. Impulsacja bólowa jest retransmitowana, jak już wyżej wspomniano, z aktywowanych włókien nerwu trójdzielnego do drugorzędowych neuronów

czuciowych nerwu w pniu mózgu włącznie z kotransmisją do górnych metamerów C_{1-2-3} odcinka szyjnego rdzenia kręgowego [23]. Drogą trójdzielno-wzgórzową impulsy przekazywane są następnie do jądra brzuszno-bocznego wzgórza, następnie – poprzez promienistość wzgórzową – do kory somatosensorycznej i, najprawdopodobniej, do kory wyspy [24] (ryc. 2). Główny szlak bólu migrenowego: sygnał trójdzielno-naczyniowy z naczyń opon mózgowo-rdzeniowych przechodzi do zwoju trójdzielnego i synaps w neuronach drugiego rzędu w pniu mózgu, a następnie, poprzez jądra brzuszne wzgórza, jest przekazywany do kory czuciowej [25]. Co wyjątkowe i swoiste, a w aspekcie zdarzeń bólowych istotne – aktywacja układu trójdzielno-naczyniowego (TGVS, *trigemino-vascular system*) powoduje uwolnienie wymienianych już neuropeptydów w oponach mózgowo-rdzeniowych [3, 5], takich jak kalcytonina, CGRP, NKA, SP – wyżej wymienione peptydy mogą wywoływać neurogeny (jałowy) stan zapalny [5, 26]. Neurogeny stan zapalny i zaburzenie równowagi przyczyniają się do wytworzenia nieprawidłowej pętli sprzężenia, co stwarza warunki do napadu migreny [27]. Wymieniona kaskada zdarzeń sprzyja zjawisku ośrodkowej sensytyzacji (uwrażliwienia przetwarzania sygnałów) [28] drugorzędowych neuronów czuciowych, których ciała komórkowe znajdują się w ogonowej części jądra zstępującego n. V, a ono – ze swojej strony – wiąże się funkcjonalnie z substancją szarą okołowodociągową [29]. Wśród przyczyn sensytyzacji ośrodkowej [30] wymienia się: dłużej utrzymujący się ból – gdy efekty

RYCINA 1.

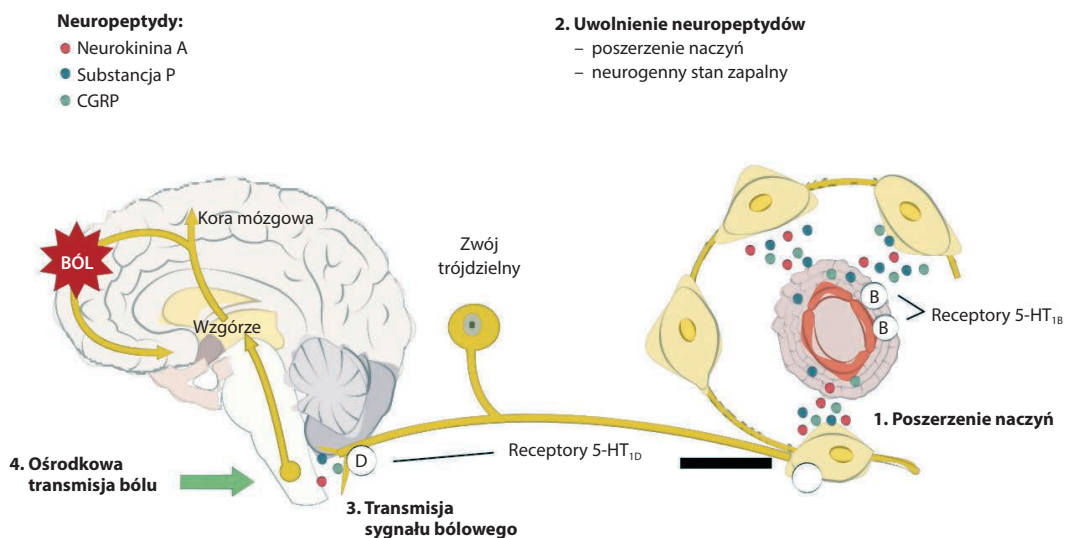
Neurogeny i naczyniowy patomechanizm napadu migrenowego (na podstawie [19]).



RYCINA 2.

Ośrodkowa obwodowa transmisja bólu w napadzie migreny (na podstawie [22]).

Patogeneza migreny – implikacje terapeutyczne



bodźców nocyceptywnych utrzymują się po ustaniu stymulacji; silniejszy ból – gdy bodźce nocyceptywne ulegają wzmocnieniu; łatwiejsze wyzwolenie bólu – gdy próg pobudliwości i przewodzenia sygnałów są obniżone; oraz ból wywołany przez bodźce, które w warunkach fizjologicznych nie są bolesne – nocyceptory są aktywowane przez bodźce nienocyceptywne [31].

Ponadto w dość już licznych badaniach udowodniono, że spektroskopia rezonansu magnetycznego (MRI, *magnetic resonance imaging*) wykazuje osłabienie procesów metabolicznych, związanych z jonami magnezu (Mg^{2+}) w okolicy potylicy w czasie aury migrenowej. Deficyt Mg^{2+} prowadzi poprzez zaburzenia procesów oksydacyjnej fosforylacji do depolaryzacji błony komórkowej i wspomnianej wcześniej szerzącej się korowej depresji [32]. Zjawisko CSD może więc wiązać się z zaburzeniami stężenia zewnątrz- i wewnątrzkomórkowego Mg^{2+} w czasie napadu migreny [32–36]. Spadek stężenia Mg^{2+} w płytkach krwi u chorych z migreną związany jest ze wzrostem poziomu cyklicznego adenylozomonofosforanu (cAMP), ale bez związku z poziomem cyklicznego guanozynomonofosforanu (GMP), a te zaburzenia z kolei łączą się prawdopodobnie z uwalnianiem z płytek krwi neurotransmiterów odpowiedzialnych za zaburzenia naczynioruchowe w czasie napadu migreny [36], a także – znów – ze wzbudzeniem zjawiska CSD. Kozubski i wsp. w wielu pracach [37–40] wykazali odrębność płytek krwi u chorych na migrenę w zakresie ich aktywności agregacyjnej (ilość i powinowactwo receptorów dla fibrynogenu) w porównaniu z krwinkami płytkowymi w innych bólach głowy. Z drugiej strony bierze się także pod uwagę wpływ śródbłonna naczyń oraz czynników śródbłonkowych,

na przykład czynnika określanego jako PACAP (*pituitary adenylate cyclase activating polypeptide*) [41] czy naczyniowego śródbłonkowego czynnika wzrostu (VEGF, *vascular endothelial growth factor*) oraz angiogeniny [42].

Reasumując dotychczasową wiedzę na temat patogenyzy napadu migrenowego i podejmując próbę połączenia sekwencyjnego znanych – powyżej opisanych – procesów, zjawisko CSD może mieć związek z miejscowym wzrostem pozakomórkowego stężenia jonów potasu (K^+) i obniżeniem stężenia jonów Mg^{2+} , co z kolei powoduje depolaryzację zakończeń nerwowych w naczyniach pajęczynówki i zmianę napięcia mięśniówki gładkiej naczyń oraz podrażnienie nerwów okołonaczyniowych, aktywację trójdzielną i, znów, uwalnianie neurotransmiterów z, wydaje się najistotniejszym, CGRP [43]. Należy natomiast podkreślić, że jednym z pierwszych poznanych neurotransmiterów związanych z napadem migreny jest serotonina (5-HT, 5-hydroksytryptamina).

SEROTONINA I RECEPTORY SEROTONINOWE

Fakt, że w trakcie napadu migreny dochodzi do wzrostu wydalania z moczem głównego metabolitu 5-HT, czyli kwasu 5-hydroksyindoloocetowego, znany jest już od lat 60. ubiegłego wieku. Wiadomo także, iż w pierwszej fazie napadu dochodzi do nadmiernego uwalniania 5-HT, głównie z płytek krwi, a w fazie drugiej do spadku stężenia 5-HT oraz, być może w związku z tym, zwiotczenia mięśniówki gładkiej naczyń tętniczych mózgu [44]. W konsekwencji powyższego serotonina obecna w mózgowiu pochodzi z serotonergicznych

neuronów mózgu oraz z płytek krwi. Badania nad rolą 5-HT doprowadziły do wyodrębnienia wielu typów receptorów serotoninowych. Podzielono je na kilka klas receptorów: 5-HT₁ do 5-HT₇, a w obrębie klas na podtypy. Klasę 5-HT₁ podzielono na podtypy: 5-HT_{1A}, 5-HT_{1B}, 5-HT_{1D}, 5-HT_{1E}, 5-HT_{1F}. Ich działanie wiąże się z hamowaniem uwalniania neuroprzekaźników. Receptory 5-HT₂ należą natomiast do receptorów pobudzających. Receptory 5-HT₁ i 5-HT₂ zlokalizowane są w obrębie kory, głównie receptory 5-HT_{1B}, ale także 5-HT_{1D}, 5-HT_{2B/C} znajdujące się w naczyniach, a 5-HT_{1B} i szczególnie 5-HT_{1D} w obrębie zakończeń nerwu trójdzielnego. Pobudzenie receptorów 5-HT₂ powoduje nie tylko napad bólu głowy, ale także nudności, wymioty oraz nadwrażliwość na światło. Rola innych receptorów serotoninowych – takich jak 5-HT₃, 5-HT₄, 5-HT₅, 5-HT₆, 5-HT₇ – w migrenie nie została do tej pory określona [45]. Receptorowi 5-HT_{1F} przypisuje się rolę podobną do 5-HT_{1B/1D}, jednak bez wpływu naczynioruchowego.

PEPTYD ZALEŻNY OD GENU KALCYTONINY

Peptyd zależny od genu kalcytoniny (CGRP), występujący w dwóch izoformach α i β (w przypadku patofizjologii migreny istotna jest izoforma α), jest to neuropeptyd składający się z 37 aminokwasów, kodowany przez gen kalcytoniny na różnych *loci* chromosomu 11. [46, 47]. Występuje on powszechnie w ośrodkowym i obwodowym układzie nerwowym [46], w interesującej nas roli pojawia się jako neuroprzekaźnik sensoryczny uwalniany przez nocyceptywne włókna układu trójdzielnego [46] pod wpływem aktywacji układu trigeminalnego z okołonaczyniowych zakończeń nerwowych [47]. Obecnie uważa się, że CGRP pełni istotną funkcję w inicjacji neurogennego stanu zapalnego naczyń – ma silne działanie rozszerzające obwodowe i mózgowe naczynia krwionośne, indukuje degranulację komórek tucznych, powoduje aktywację sensorycznego szlaku sygnałowego, a także sensytyzację (uwrażliwienie) obwodową. Sam CGRP odgrywa kluczową rolę w kilku mechanizmach patologii migreny i odczuwania bólu [48], między innymi rozszerzaniu naczyń czy neurogennym stanie zapalnym [47].

Powyższy proces rozpoczyna najprawdopodobniej stymulacja cykazy adenylowej, co skutkuje wzrostem stężenia cAMP, fosforylacją i otwarciem kanałów jonowych K⁺-AMP-zależnych [49]. Ostatnie z wymienionych zdarzeń powoduje bezpośrednio rozszerzenie naczyń, w interesującym nas polu – oponowych, co indukuje wrażenia bólowe [6]. W czasie napadu migreny obserwowano podwyższone stężenia CGRP we krwi [50] oraz narastanie stężenia CGRP w żyłce szyjnej zewnętrznej w czasie napadu migreny – równoległe z eskalacją bólu, co jest w znacznej mierze potwier-

dzeniem udziału tego neuropeptydu w patofizjologii napadu migreny [51]. Co więcej, w badaniu prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby w układzie krzyżowym wykazano, że wlewy CGRP wywoływały podobny do migrenowego ból głowy u pacjentów z migreną (lecz tylko z migreną, a nie z innym typem samoistnego bólu głowy), co także potwierdza bezpośredni udział CGRP w atakach migreny [52]. Receptor CGRP ma trzy komponenty strukturalne, związane ze sobą czynnościowo, i należy do rodziny przezbłonowych receptorów sprzężonych z białkiem G (GPCR) [48]. Składowe receptora to: 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 [53].

LEKI TRYPTANOWE – MECHANIZM DZIAŁANIA W NAPADZIE MIGRENY

Preparaty, zwane lekami tryptanowymi (a powszechnie w artykułach i podręcznikach – tryptanami), działają jako agoniści receptora dla 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, czyli 5-HT_{1B}, rozmieszczony w mięśniówce gładkiej naczyń, zaangażowany jest w funkcję kurczenia rozszerzonych w trakcie napadu, wewnątrzczaszkowych naczyń tętniczych, natomiast receptor 5-HT_{1D}, rozmieszczony w zakończeniach nerwu/układu trójdzielnego, w funkcję hamowania uwalniania peptydów zapalenia neurogennego naczyń, a także, w ujęciu „ośrodkowym” – w funkcję hamowania transmisji nocyceptywnej [54, 55]. Z drugiej niejako 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 ataku migreny [56]. Z powyższych uwag konsekwentnie wynika działanie tryptanów w napadzie choroby: dzięki swojemu pobudzającemu oddziaływaniu na receptor 5-HT_{1B} preparaty te z jednej strony wywierają działanie naczyniokurczące w stosunku do rozszerzonych dużych oponowych mięśniowych naczyń, z drugiej zaś – oddziałując hamująco na układ trójdzielny (poprzez receptor 5-HT_{1D}), ograniczają uwalnianie przez zwój trójdzielny neuropeptydów (CGRP, NPY, NKA, SP) i w ten sposób hamują rozwój jałowego zapalenia neurogennego w przydanie naczyń oponowych [24] (ryc. 3). Prawdopodobna jest też ich, wspomniana już wyżej, rola w hamowaniu ośrodkowej transmisji nocyceptywnej,

czyli hamujący wpływ na ośrodkowe drogi przewodzenia bólu poprzez pień mózgu i wzgórze oraz redukcja transmisji glutaminergicznej w rozwoju napadu migreny [17].

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, dysforii, astenii, zwężenia naczyń, nie tylko w OUN, ale także w obwodowym. Preparaty te, oddziałując na receptory serotoninowe 5-HT_{1B}/5-HT_{1D}, pobudzają, jak już wspomniano, także układy adrenergiczny i dopaminergiczny [57]. Co istotne, oddziaływanie leków tryptanowych zaznaczone jest w powyższym kształcie jedynie w czasie ataku choroby – układ TGVS nie jest aktywowany przed rozpoczęciem napadu bólowego [58]. 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 przejawiają „ogólnego” działania przeciwbólowego [59].

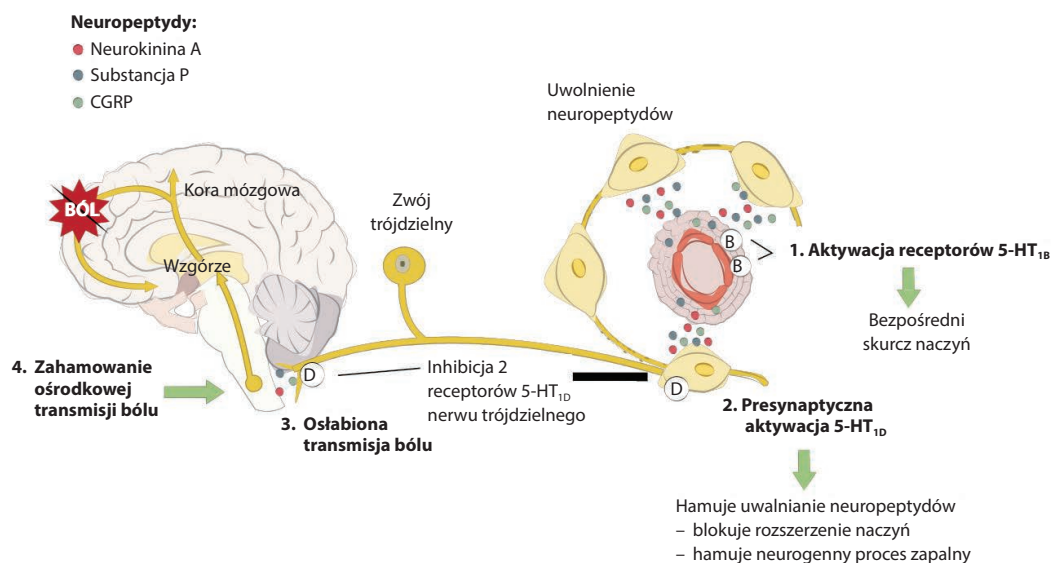
– doustne (w 1994 roku), donosowe, doodbytnicze, a także – z biegiem lat – staliśmy się świadkami pojawienia się nowej generacji leków tryptanowych – preparatów o doskonałej wchłanianiałości z przewodu pokarmowego, biodostępności i dobrym profilu bezpieczeństwa. Jak dotychczas uważa się tę grupę szeroko dostępnych leków przeciwmigrenowych za „złoty standard” leczenia abortywnego migreny i pozostają one w klasie A zaleceń leczenia napadu migreny według Międzynarodowego Towarzystwa Bólów Głowy (IHS, *International Headache Society*), Europejskiej Federacji Bólów Głowy (EHF, *European Headache Federation*) i Polskiego Towarzystwa Bólów Głowy (PTBG).

Raz jeszcze należy podkreślić, że pomimo zasadniczo tego samego mechanizmu działania na mechanizmy patofizjologiczne napadu migreny – selektywne pobudzenie receptora dla 5-hydroksytryptaminy (5-HT_{1B}/5-HT_{1D}) – zarówno same preparaty tryptanowe, jak i ich postaci farmaceutyczne przedstawiają znaczne zróżnicowanie w indywidual-

RYCINA 3.

Rola receptorów serotoninowych w rozwoju i leczeniu napadu migreny (na podstawie [24]).

Patogeneza migreny – implikacje terapeutyczne



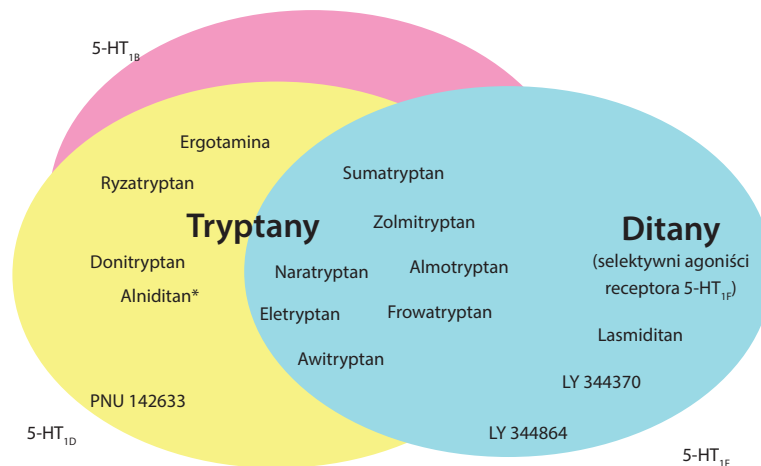
POSTACI FARMACEUTYCZNE AGONISTÓW RECEPTORA SEROTONINOWEGO

Leki tryptanowe (ryc. 4) występują na rynkach europejskich w zróżnicowanych postaciach farmaceutycznych. Pierwszym z zastosowanych był sumatryptan, który początkowo – od 1991 roku – podawany był w formie iniekcji podskórnych [61]. Z czasem pojawiły się inne formy samego sumatryptanu

nym oddziaływaniu na pacjenta chorego na migrenę [62, 63]. Fakt ten implikuje logistykę postępowania w leczeniu abortywnym migreny: niepowodzenie w stosowaniu danego leku tryptanowego czy też nawet jego formy farmaceutycznej w niczym nie implikuje skutków terapeutycznych innego, zastosowanego w zwalczaniu ataku choroby tryptanu, czy też (nawet) innej formy farmaceutycznej. Także i odwrotnie: sukces terapeutyczny przy zastosowaniu danego leku tryptanowego nie gwarantuje powodzenia innego, administrowane-

RYCINA 4.

Podsumowanie profilu agonistów receptorów serotoninowych: tryptanów, ditanów i innych ligandów receptora 5-HT dla 5-HT_{1B}, 5-HT_{1D} i 5-HT_{1F}; alniditan, mimo że jest generyczny, ze względu na wysokie powinowactwo do receptorów 5-HT_{1B/1D} został zakwalifikowany do tryptanów [60] pt.



go w ataku choroby, tryptanu. Niemniej wszystkie tryptany redukują stężenie CGRP, co powoduje złagodzenie dolegliwości bólowych [6].

DITANTY – KOLEJNE SPOJRZENIE TERAPEUTYCZNE NA RECEPTORY SEROTONINOWE

Kolejna zachęcająca nowa metoda leczenia abortywnego migreny wiąże z klasą leków będących agonistami receptora 5-HT_{1F} nazywanych powszechnie ditanami. W licznych badaniach wykazano, że receptory 5-HT_{1F} nie są obecne w układzie naczyniowym i dzięki temu cząsteczki te, nie mając wpływu naczyniokurczącego, hamują jedynie aktywację neuronalną w jądrze ogoniastym n. V wywołaną (nadmierną?) stymulacją trójdzielną w napadzie migreny [64–66]. Ponadto, ponieważ wiadomo, że receptory 5-HT_{1F} znajdują się także na włóknach układu trójdzielnego, wydaje się, że substancje oddziałujące przez ten receptor mogą modulować uwalnianie CGRP.

Lekiem działającym antagonistycznie na ten receptor jest lasmiditan – będący przedmiotem dwóch randomizowanych, kontrolowanych placebo, podwójnie zaślepionych badań farmakoklinicznych, w których wykazano znaczącą poprawę w zakresie bólu głowy w czasie 2 godzin od początku leczenia [67, 68]. Główną zaletą tego nowego leku jest brak wpływu na układ sercowo-naczyniowy i na naczynia mózgowe [69], chociaż stwierdzano łagodne działania niepożądane, takie jak zawroty głowy, zmęczenie oraz senność. Należy jednak przyznać, że jak dotychczas dokładne miejsce skutecznego działania przeciwmigrenowego lasmiditanu nadal jest nieznanne. Niewątpliwą zaletą leku jest wysoka lipofilowość, co sugeruje bezpośrednie działanie na ośrodkowe, zstępujące szlaki anty-

nocyceptywne. Obecnie trwają dyskusje nad różnicami i podobieństwami pomiędzy ditanami oraz tryptanami, miejscami działania obu grup leków, ich działaniami niepożądanymi i profilem ryzyka sercowo-naczyniowego, który zdaje się być znacznie korzystniejszy w przypadku ditanów [60, 70, 71]. Niemniej jak dotychczas ditany nie są grupą leków wprowadzoną do leczenia migreny.

GEPANTY – NOWE/DAWNE LEKI DZIAŁAJĄCE ANTAGONISTYCZNIE NA RECEPTOR CGRP

Udowodniona rola CGRP w napadzie migreny spowodowała przed kilkudziesięciu już laty falę badań nad sześcioma cząsteczkami działającymi w sposób antagonistyczny do receptora CGRP, które okazały się skuteczne w przerwaniu napadu migreny [72–76]. Ta grupa substancji będąca selektywnymi antagonistami CGRP i jego receptora, która, jak się początkowo wydawało, miała umożliwić skuteczne leczenie migreny [7], została nazwana gepantami. Wykazano, że drobnocząsteczkowy antagonistą receptora CGRP, telcagepant, jest skuteczny w prewencji napadów migreny. Telcagepant hamuje receptory CGRP obwodowo, poza barierą krew–mózg (BBB, *blood-brain barrier*) [2]. W obrębie BBB telcagepant w dawce terapeutycznej 140 mg blokował receptory jedynie w niewielkim stopniu (4–10%) [2], a nawet znacznie wyższa od terapeutycznej dawka – 1120 mg – zapewniała jedynie umiarkowane blokowanie receptorów w OUN (43–58%) [2]. Jednakże w toku kolejnych badań i długofalowych obserwacji chorych okazało się, że telcagepant i inna badana cząsteczka, określana jako MK-3207, cechują się wysoką hepatotoksycznością – zaprzestano badań klinicznych z tymi cząsteczkami, a kolejne dwie zostały wycofane z badań klinicznych przez firmy. W trakcie

badania III fazy pozostaje cząsteczka nazwana ubrogepant [76] w leczeniu abortywnym migreny oraz atogepant w leczeniu prewencyjnym [77].

PRZECIWCIAŁA MONOKLONALNE – NAJNOWSZY GRACZ NA ARENIE TERAPII MIGRENY

Kluczowa rola CGRP stała się podstawą do wprowadzenia na rynek przeciwciał monoklonalnych oddziałujących na ten peptyd lub na receptor dla peptydu i stanowi pewnego rodzaju dowód na skuteczność drobnocząsteczkowych antagonistów receptora CGRP w leczeniu migreny [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, ale obecnie w fazie badań 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.

Podskórne podanie przeciwciała monoklonalnego oddziałującego na peptyd – fremanezumab, galcanezumab lub receptor CGRP: erenumab – okazało się nie tylko dobrze tolerowane, ale i skuteczne w zapobieganiu napadom migreny w rozpoznaniu migreny przewlekłej lub postaci epizodycznej z częstymi napadami. Czwarte przeciwciało anty-CGRP – eptinezumab – podawane było dożylnie i także okazało się wysoce skuteczne i dobrze tolerowane [78–86].

W badaniu klinicznym obejmującym 955 pacjentów z migreną Goadsby i wsp. [87] wykazali skuteczność erenumabu w prewencji postaci epizodycznej w dawce 70 i 140 mg podawanej podskórnie raz w miesiącu w porównaniu z placebo. Natomiast Silberstein i wsp. [88] opisali wyniki badania fremanezumabu w grupie 1130 chorych z migreną przewlekłą – lek podawano podskórnie, raz w miesiącu, w początkowej dawce 675 mg, następnie 225 mg.

Klinicznie nie stwierdza się różnicy pomiędzy blokowaniem receptorów CGRP a CGRP, chociaż spekuluje się na temat roli poszczególnych składowych receptora CGRP (np. CTR, CLR, RCP) i wpływu na te składowe, zależności leczenia od wielkości cząstki aktywnej, związku z brakiem przechodzenia przez BBB oraz potencjalnej roli CGRP w prewencji incydentów mózgowo-naczyniowych [89]. 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 [90] i wielu badaczy podchodzi do nich entuzjastycznie [91].

TOKSYNA BOTULINOWA W LECZENIU MIGRENY PRZEWLEKŁEJ

Toksyna botulinowa (BoNT) jest lekiem rekomendowanym (klasa A/B zaleceń) o udowodnionej skuteczności w leczeniu migreny przewlekłej. Mechanizm działania BoNT w migrenie jest jedynie hipotetyczny, chociaż oparty na wyżej opisanych zjawiskach, do których dochodzi w czasie napadu migreny. Uważa się, że oddziałując na podobny system białek jak SNAP-25/SNARE, BoNT blokuje presynaptyczne uwalnianie CGRP. Przeciwbólowe oraz przeciwzapalne działanie BoNT wykazano zarówno w modelu zwierzęcym [92, 93], jak i u ludzi [92–94]. Toksyna botulinowa zmniejsza intensywność zapalenia neurogennego w skórze [90, 91], można więc uważać, że podobne działanie wykazuje na zapalenie neurogenne w OUN w przebiegu ataku migreny. Doświadczalnie stwierdzono, że redukuje ból i zaczerwienienie po podaniu kapsaicyny, która uwalnia CGRP z zakończeń nerwowych [91]. Wpływa także przez działanie histaminergiczne na naczynia włosowate i przedwłosowate skóry [94], zmniejsza ból związany z peptyderygicznymi neuronami zawierającymi CGRP [94–96], zmniejsza mechaniczną pobudliwość receptorów bólowych i hamuje neurogenne rozszerzenie naczyń oraz wrażliwość receptorów bólowych w mięśniach twarzy i czaszki [97, 98]. W badaniu na modelu zwierzęcym wykazano też, że BoNT podana podskórnie jest wychwytywana przez zakończenia włókien nerwu trójrdzielnego, przekazywana przez pierwszy neuron do neuronu drugiego oraz hamuje uwalnianie neurotransmiterów zarówno na poziomie pierwszego, jak i na drugiego neuronu drogi czuciowej [99].

PODSUMOWANIE

Potwierdzenie procesów, do których dochodzi w napadzie migreny, jest głównym czynnikiem wpływającym na tworzenie nowych opcji terapeutycznych w migrenie. Biorąc pod uwagę fazę napadu i patofizjologię pierwszej fazy, czyli objawów przepowiadających, można spekulować na temat potencjalnych implikacji terapeutycznych już w tej fazie, w której stwierdzono aktywację tylnobocznej części podwzgórza oraz brzusznej części nakrywki w okolicy śródmózgowia. Rejon ten jest połączony z układem limbicznym, co wyjaśnia zaburzenia snu, nastroju lub łaknienia czy nadmierne ziewanie w tej fazie migreny [100]. Nie wydaje się, aby powstała hipoteza skutecznego postępowania terapeutycznego w tej fazie. W dalszej kolejności następuje zaktywowanie wspo-

mnianych wcześniej substancji szarej okołowodociągowej, grzbietowej części mostu, części aktywnej noradrenergicznie w miejscu sinawym i serotonergicznej w jądrach szwu [101]. Włączenie tych struktur w proces patologiczny w napadzie migreny wyjaśnia objawy nadwrażliwości na światło, hałas, zapachy oraz nadmierną stymulację kory z brakiem zahamowania impulsacji nocycyptywnej. Podstawą patofizjologiczną aury wydaje się CSD jako depolaryzacja komórek glejowych i neuronów ze zmianami stężeń elektrolitowych i spadkiem przepływu krwi [102] z konsekwentną aktywacją trójdzielną i uwalnianiem neuropeptydów. Ten etap napadu migreny wydaje się częściowo poznany i na tym etapie można wprowadzić skuteczne implikacje terapeutyczne. Dalejsza aktywacja układu trójdzielnego z unerwieniem struktur bólotwórczych wewnątrzczaszkowych powoduje powstanie i rozwój fazy bólu głowy. Aktywacja nocycyptywna z włókien obwodowych do drugorzędowych neuronów uwalnia CGRP, a także między innymi PACAP, glutaminę i tlenek azotu – co z kolei powoduje rozkurcz naczyń mózgowych i degranulację komórek tucznych z następowym wpływem na grę naczyniową i pobudzenie nocycceptorów. W tej fazie również możliwa jest skuteczna terapia. Na podstawie znajomości podstawo-

wych procesów patogenetycznych w migrenie uważa się, że pojawienie się przeciwciał wiążących CGRP oraz receptor CGRP stanowi cenną nową opcję leczenia choroby. W przeciwieństwie do obecnie stosowanych profilaktycznych leków przeciwmigrenowych jest to pierwsza klasa leków opracowana specjalnie do leczenia migreny. Chociaż bezpieczeństwo długoterminowe pozostaje nie do końca potwierdzone, nie wydaje się, aby z przeciwciałami wiązało się zagrożenie wystąpienia poważnych działań niepożądanych. Nadmienić należy wszelako, że ta blokada ścieżki CGRP nie wydaje się panaceum dla wszystkich pacjentów z migreną. Przyszłe badania powinny koncentrować się na identyfikacji i charakterystyce chorych, którzy nie reagują na takie leczenie, a determinujący wpływ mogą wywierać predyspozycje genetyczne. Znaczenie w napadzie migreny mają, poza CGRP, także inne modulatory układu trójdzielnego i naczyniowego, na przykład SP, VIP, NKA, NO, PACAP.

Nowe metody leczenia szybko stają się dostępne dla pacjentów, a badacze i klinicyści lepiej rozumieją mechanizmy patofizjologiczne migreny, mając coraz większą świadomość złożoności choroby, jaką jest migrena.

Piśmiennictwo

1. Domitrz I., Kostera-Pruszczyk A., Kwieciński H. A single-fibre EMG study of neuromuscular transmission in migraine patients. *Cephalalgia* 2005; 25: 817–821.
2. Olesen J., Larsen B., Lauritzen M. Focal hyperemia followed by spreading oligemia and impaired activation of regional cerebral blood flow in classic migraine. *Ann. Neurol.* 1981; 9: 344–352.
3. Raddant A.C., Russo A.F. Calcitonin gene-related peptide in migraine: intersection of peripheral inflammation and central modulation. *Expert Rev. Mol. Med.* 2011; 13: 1–22.
4. Harriott A.M., Schwedt T.J. Migraine is associated with altered processing of sensory stimuli. *Curr. Pain Headache Rep.* 2014; 18: 458–467.
5. Burgos-Vega C., Moy J., Dussor G. Meningeal afferent signalling and the pathophysiology of migraine. *Prog. Mol. Biol. Transl. Sci.* 2015; 131: 537–564.
6. Moskowitz M.A. Neurogenic inflammation in the pathophysiology and treatment of migraine. *Neurology* 1993; 43 (supl. 6): S16–S20.
7. Gulbenkian S., Uddman R., Edvinsson L. Neuronal messengers in the human cerebral circulation. *Peptides* 2001; 22: 995–1007.
8. Goadsby P.J., Lipton R.B., Ferrari M.D. Migraine – current understanding and treatment. *N. Engl. J. Med.* 2002; 346: 257–270.
9. Uddman R., Tajti J., Hou M. i wsp. Neuropeptide expression in the trigeminal nucleus caudalis and the cervical spinal cord C1 and C2. *Cephalalgia* 2002; 22: 112–116.
10. Kaube H., Hoskin K.L., Goadsby P.J. Activation of trigeminovascular system by mechanical distension of the superior sagittal sinus in the cat. *Cephalalgia* 1992; 12: 133–136.
11. Lashley K.S. Patterns of cerebral integration indicated by the scotoma in migraine. *Arch. Neurol.* 1941; 46: 331–339.
12. Leão A.P. Spreading depression of the activity in the cerebral cortex. *J. Neurophysiol.* 1944; 7: 359–390.
13. Tedeschi D., Russo A., Conte F. i wsp. A. The role of BOLD-fMRI in elucidating migraine pathophysiology. *Neurol. Sci.* 2013; 34 (supl. 1): S47–S50.
14. Rahmann A., Wienecke T., Habnens J.M. i wsp. Vasoactive intestinal peptide causes marked cephalic vasodilatation, but does not induce migraine. *Cephalalgia* 2008; 28: 226–236.
15. Tfelt-Hansen P., Tfelt-Hansen J. Nitroglycerin headache and nitroglycerin-induced primary headaches. *Headache* 2009; 49: 445–456.
16. Goadsby P.J., Edvinsson L. The trigeminovascular system and migraine: studies and characterizing cerebrovascular and neuropeptide changes seen in human and cats. *Ann. Neurol.* 1993; 33: 48–56.
17. Moskowitz M.A. Pathophysiology of headache – past and present. *Headache* 2007; 47 (supl. 1): S58–S63.
18. Moskowitz M.A. Genes, proteases, cortical spreading depression and migraine: impact of pathophysiology and treatment. *Funct. Neurol.* 2007; 22: 133–136.
19. Moskowitz M.A. Neurogenic vs. vascular mechanisms of sumatriptan and ergot alkaloids in migraine. *Trends Pharmacol. Sci.* 1992; 13: 307–311.
20. Eftekhari S., Salvatore C.A., Calamari A. i wsp. Differential distribution of calcitonin gene-related peptide and its receptor components in the human trigeminal ganglion. *Neuroscience* 2010; 169: 683–696.
21. Peroutka S.J. Neurogenic inflammation and migraine: implication for the therapeutics. *Mol. Intervent.* 2005; 5: 304–311.
22. Buzzi M.G., Moskowitz M.A. 5-Hydroxytryptamine receptor agonists for the abortive treatment of vascular headaches block mast cell, endothelial and platelet activation within the rat dura mater after trigeminal stimulation. *Brain Res.* 1992; 583: 137–149.

23. Burnstein R, Levy D, Jakubowski M. Effects of sensitization of trigeminovascular neurons to triptan therapy during migraine. *Rev. Neurol. (Paris)* 2005; 161: 658–660.
24. Hargreaves R.J., Shephard S.L. Pathophysiology of migraine – new insights. *Can. J. Neurol. Sci.* 1999; 26 (supl. 3): S12–S19.
25. Russo A.F. Calcitonin gene-related peptide (CGRP): a new target for migraine. *Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol.* 2015; 55: 533–552.
26. Pietrobon D., Moskowitz M.A. Pathophysiology of migraine. *Ann. Rev. Physiol.* 2013; 75: 365–391.
27. Demarquay G., Mauguière F. Central nervous system underspinnings of sensory hypersensitivity in migraine: insight from neuroimaging and electrophysiological studies. *Headache* 2016; 56: 1413–1438.
28. Burstein R., Nosedá R., Borsook D. Migraine: Multiple processes, complex pathophysiology. *J. Neurosci.* 2015; 35: 6619–6629.
29. Welch K.M., Nagesh V., Aurora S.K. i wsp. Periaqueductal gray matter dysfunction in migraine: cause or the burden of illness. *Headache* 2001; 41: 629–637.
30. Bernstein C., Bernstein R. Sensitisation of the trigeminovascular pathway: perspective and implications to migraine pathophysiology. *J. Clin. Neurol.* 2012; 8: 89–99.
31. de Tommaso M., Fernandes-de-Las-Penas C. Tension type headache. *Curr. Rheumatol. Rev.* 2016; 12: 127–139.
32. Boska M.D., Welch K.M.A., Barker P.B. i wsp. Contrasts in cortical magnesium, phospholipid and energy metabolism between migraine syndromes. *Neurology* 2002; 58: 1227–1233.
33. Ramadan N.M., Baker P., Boska L. Selective occipital cortex magnesium deficiency reduction in familial hemiplegic migraine may reflect an ion channel disorder. *Neurology* 1996; 2 (supl. 168).
34. Ramadan N.M., Halvorson H., Vende-Linde A. i wsp. Low brain magnesium in migraine. *Headache* 1989; 29: 590–593.
35. Aloisi P., Marrelli A.I., Porto C. i wsp. Visual evoked potentials and serum magnesium levels in juvenile migraine patients. *Headache* 1997; 37: 383–385.
36. Mishima K., Takeshima T., Shimomura T. i wsp. Platelet ionized magnesium, cyclic AMP, and cyclic GMP levels in migraine and tension-type headache. *Headache* 1997; 37: 561–564.
37. Walkowiak B., Kozubski W., Pawłowska Z. i wsp. Expression of fibrinogen receptors in platelets of migraine patients – correlation with platelet GPIIb content and plasma cholesterol. *Thromb. Haemost.* 1989; 61: 419–422.
38. Walkowiak B., Kozubski W., Prusinski A. i wsp. The increased contents of beta-thromboglobulin and fibrinogen in migraine platelets indicate an abnormality in thrombopoiesis. *Headache* 1989; 29: 257.
39. Walkowiak B., Kozubski W., Cierniewski C.S. i wsp. Correlation between expression of blood platelet receptors for fibrinogen and plasma cholesterol in migraine patients. *Headache* 1988; 28: 435–436.
40. Pawłowska Z., Kozubski W., Walkowiak B. i wsp. Increased platelet glycoprotein IIb reflects an abnormality of the platelet membrane in migraine. *Headache* 1988; 28: 60.
41. Reglodi D., Vaczy A., Rubio-Beltran E. i wsp. Protective effects of PACAP in ischemia. *The Journal of Headache and Pain* 2018; 19: 19. doi: 10.1186/s10194-018-0845-3.
42. Michalak S., Kalinowska-Lyszczarz A., Wegrzyn D. i wsp. The levels of circulating proangiogenic factors in migraineurs. *Neuromol. Med.* 2017. doi: 10.1007/s12017-017-8465-7.
43. Olesen J. Pathophysiology of migraine. In: Ekbom K. (red.). *Migraine in general practice*. Smith-Gordon, London 1993.
44. Dawn A.M. Serotonin and its role in headache pathogenesis and treatment. *The Clinical Journal of Pain* 1993; 9: 159–167.
45. Connor H.E., Beattie D.T. 5-Hydroxytryptamine receptor subtypes: relation to migraine. In: Edvinsson L. (ed.). *Migraine and headache pathophysiology*. Martin Dunitz, London 1999.
46. Ho T.W., Edvinsson L., Goadsby P.J. CGRP and its receptors provide new insight into migraine pathophysiology. *Nat. Rev. Neurol.* 2010; 6: 573–582.
47. Durham P.L. Calcitonin gene-related peptide (CGRP) and migraine. *Headache* 2006; 46 (supl.): S3–S8.
48. Russell F.A., King R., Smille S.J. i wsp. Calcitonin gene-related peptide: physiology and pathophysiology. *Physiol. Rev.* 2014; 94: 1099–1142.
49. Gepetti P., Holtzer P. (eds.). *Neurogenic inflammation*. CRC Press, New York 1996.
50. 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.
51. Edvinsson L., Goadsby P.J. Neuropeptides in headache. *Eur. J. Neurol.* 1998; 5: 329–341.
52. Lassen L.H., Haderslev P.A., Jackobsen V.B. i wsp. CGRP may play a causative role in migraine. *Cephalalgia* 2002; 22: 54–61.
53. Pietrobon D., Striessnig J. Neurobiology of migraine. *J. Nat. Rev. Neurosci.* 2003; 4: 386–398.
54. Goadsby P.J. Serotonin 5HT_{1B/1D} receptor agonists in migraine. *CNS Drugs* 1998; 10: 271–286.
55. Longmore J., Shaw D., Smith D. i wsp. Differential distribution of 5-HT_{1D} – and 5-HT_{1B}-immunoreactivity within the human trigemino-cerebrovascular system: implications for the discovery of new antimigraine drugs. *Cephalalgia* 1997; 17: 833–842.
56. Ramadan N.M. The link between glutamate and migraine. *CNS Spectr.* 2003; 8: 446–449.
57. Panconesi A., Anselmi B., Curradi C. i wsp. Comparison between vasoconstrictor effects of sumatriptan and ergotamine in migraine patients. *Headache* 1994; 34: 194–197.
58. Goadsby P.J., Hargreaves R.J. Mechanisms of action of serotonin 5-HT_{1B/1D} agonists: insight into migraine pathophysiology using rizatriptan. *Neurology* 2000; 55: S8–S14.
59. 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.
60. Rubio-Beltrán E., Labastida-Ramírez A., Villalón C.M. i wsp. Is selective 5-HT_{1F} receptor agonism an entity apart from that of the triptans in antimigraine therapy? *Pharmacology & Therapeutics* 2018. doi: 10.1016/j.pharmthera.2018.01.012.
61. Humphrey P.P., Feniuk W. Mode of action of the anti-migraine drug sumatriptan. *Trends Pharmacol.* 1991; 12: 444–446.
62. Rapoport A.M., Tepper S.J., Bigal M.E. i wsp. The triptan formulations: how to match patients and products. *CNS Drugs* 2003; 17: 431–447.
63. Rapoport A.M., Tepper S.J., Sheftell F.D. i wsp. Which triptan for which patient? *Neurol. Sci.* 2006; 27 (supl. 2): S123–S129.
64. Nelson D.L., Phebus L.A., Johnson K.W. i wsp. Preclinical pharmacological profile of the selective 5-HT_{1F} receptor agonist lasmiditan. *Cephalalgia* 2010; 30: 1159–1169.
65. Goadsby P.J., Classey J.D. Evidence for serotonin (5-HT)_{1B}, 5-HT_{1D} and 5-HT_{1F} receptor inhibitory effects on trigeminal neurons with craniovascular input. *Neuroscience* 2003; 122: 491–498.
66. Vila-Pueyo M., Strother L., Page K. i wsp. Lasmiditan inhibits trigeminovascular nociceptive transmission. *Cephalalgia* 2016; 36: 152.
67. Ferrari M.D., Farkkila M., Reuter U. i wsp. Acute treatment of migraine with the selective 5-HT_{1F} receptor agonist lasmiditan – a randomised proof-of-concept trial. *Cephalalgia* 2010; 30: 1170–1178.

68. 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.
69. Diener H.C., Charles A., Goadsby P.J. i wsp. New therapeutic approaches for the prevention and treatment of migraine. *Lancet Neurol.* 2015; 14: 1010–1022.
70. 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.
71. 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 (abstract).
72. 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.
73. 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.
74. 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.
75. 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.
76. 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.
77. Edvinsson L. The CGRP pathway in migraine as a viable target for therapies. *Headache* 2018; 58: 33–47.
78. Tso A., Goadsby P. Anti-CGRP monoclonal antibodies: the next era of migraine prevention? *Curr. Treat. Options Neurol.* 2017; 19: 27. doi: 10.1007/s11940-017-0463-4.
79. 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.
80. 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.
81. 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: 1100–1007.
82. 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.
83. 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.
84. 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.
85. 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 (abstract).
86. 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 (abstract).
87. 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.
88. 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.
89. Maassen Van Den Brink A., Terwind G.M., van den Maagdenberg A. i wsp. Calcitonin gene-related peptide (receptor) antibodies: an exciting avenue for migraine treatment. *Genome Medicine* 2018; 10:10. <https://doi.org/10.1186/s13073-018-0524-7>.
90. 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. doi:10.1007/s11940-017-0463-4.
91. Deen M., Correnti E., Kamm K. i wsp. Blocking CGRP in migraine patients – a review of pros and cons. *The Journal of Headache and Pain* 2017; 18: 96. doi:10.1186/s10194-017-0807-1.
92. Carmichael N.M., Dostrovsky J.O., Charlton M.P. Peptide-mediated transdermal delivery of botulinum neurotoxin type A reduces neurogenic inflammation in the skin. *Pain* 2010; 149: 316–324.
93. Matak I., Rossetto O., Lacković Z. Botulinum toxin type A selectivity for certain types of pain is associated with capsaicin-sensitive neurons. *Pain* 2014; 155: 1516–1526.
94. Gazerani P., Pedersen N.S., Staahl C. i wsp. Subcutaneous botulinum toxin type A reduces capsaicin-induced trigeminal pain and vasomotor reactions in human skin. *Pain* 2009; 141: 60–69.
95. Gazerani P., Pedersen N.S., Drewes A.M. i wsp. Botulinum toxin type A reduces histamine-induced itch and vasomotor responses in human skin. *BJD* 2009; 161: 737–745.
96. Gazerani P., Staahl C., Drewes A.M. i wsp. The effects of botulinum toxin type A on capsaicin-evoked pain, flare, and secondary hyperalgesia in an experimental human model of trigeminal sensitization. *Pain* 2006; 122: 315–325.
97. Gazerani P., Au S., Dong X. i wsp. Botulinum neurotoxin type A (BoNTA) decreases the mechanical sensitivity of nociceptors and inhibits neurogenic vasodilation in a craniofacial muscle targeted for migraine prophylaxis. *Pain* 2010; 151: 606–616.
98. Durham P.L., Cady R., Cady R. Regulation of calcitonin gene-related peptide secretion from trigeminal nerve cells by botulinum toxin type A: implications for migraine therapy. *Headache* 2004; 44: 35–42.
99. Ramachandran R., Lam C., Yaksh T.L. Botulinum toxin in migraine: Role of transport in trigemino-somatic and trigemino-vascular afferents. *Neurobiol. Dis.* 2015; 79: 111–122.
100. Schulte L.H., May A. The migraine generator revisited: continuous scanning of the migraine cycle over 30 days and three spontaneous attacks. *Brain* 2016; 139: 1987–1993.
101. Maniyar F.H., Sprenger T., Monteith T. i wsp. Brain activations in the premonitory phase of nitroglycerin-triggered migraine attacks. *Brain* 2014; 137: 232–241.
102. Pietrobon D., Moskowitz M.A. Pathophysiology of migraine. *Ann. Rev. Physiol.* 2013; 75: 365–391.

Czy migrena jest czynnikiem ryzyka jaskry?

Is migraine a risk factor for glaucoma?

Marta Misiuk-Hojło, Alicja Burek

Katedra i Klinika Okulistyki, Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich we Wrocławiu
Kierownik Katedry i Kliniki: prof. dr hab. n. med. Marta Misiuk-Hojło

STRESZCZENIE

Migrena to wieloczynnikowe schorzenie neurologiczne, w którego przebiegu występują ostre bóle głowy. Bóle migrenowe często zaburzają życie zawodowe oraz rodzinne, ponieważ znacznie obniżają jakość życia. Migrena jest jednym z najdroższych schorzeń neurologicznych, co wynika nie tylko z wysokich kosztów jej leczenia, ale także pośrednio ze spadku produktywności chorego w pracy. Badania epidemiologiczne wskazują na częstsze występowanie migreny u pacjentów z jaskrą, zwłaszcza z jaskrą normalnego ciśnienia. Dotychczas nie wykazano, aby migrena była czynnikiem ryzyka jaskry pierwotnej zamkniętego kąta. W diagnostyce różnicowej należy jednak mieć na uwadze, że jaskra pierwotna zamkniętego kąta może być przyczyną bólów głowy.

Słowa kluczowe: migrena, jaskra, czynnik ryzyka jaskry

ABSTRACT

Migraine is multifactorial, neurological disorder, characterised by acute headaches which often interferes family and professional life, resulting in a reduced quality of life. Migraine is one of the most expensive neurological disorders, due to high costs of treatment and indirectly through to the lost productivity at work. Epidemiological data show an increased prevalence of migraine in patients with glaucoma, particularly in patients with normal tension glaucoma. So far, there is no evidence, that migraine is the risk factor of primary angle-closure glaucoma. However in differential diagnosis we have to take into consideration, that primary angle-closure glaucoma can be the cause of headaches.

Key words: migraine, glaucoma, glaucoma risk factor

Adres do korespondencji:

prof. dr hab. n. med. Marta Misiuk-Hojło

Katedra i Klinika Okulistyki, Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich we Wrocławiu
50-556 Wrocław, ul. Borowska 213
tel.: (71) 736-43-00, e-mail: misiuk55@wp.pl

EPIDEMIOLOGIA

Migrena dotyka ok. 12% przedstawicieli rasy kaukaskiej i trzykrotnie częściej występuje u kobiet [1]. Charakteryzuje się ona ostrymi bólami głowy, którym towarzyszą nudności, wymioty, a także światłowstręt oraz fonofobia. Migrenę diagnozuje się na podstawie objawów zgłaszanych przez pacjenta, dodatkowo wywiadu rodzinnego i po wykluczeniu wtórnych przyczyn migrenowych bólów głowy [1].

Jaskra jest główną przyczyną nieodwracalnej ślepoty związanej z uszkodzeniem nerwu wzrokowego, cierpi na nią blisko 3,5% ludności między 40. a 80. r.ż. Pod względem anatomicznym jaskrę pierwotną dzielimy na jaskrę pierwotną otwartego i jaskrę pierwotną zamkniętego kąta. Około 3,1% stanowią pacjenci z jaskrą pierwotną otwartego kąta [2]. Sugeruje się wiele mechanizmów prowadzących do uszkodzenia nerwu wzrokowego. Do głównych czynników ryzyka jaskry pierwotnej otwartego kąta zalicza się:

- wiek
- podwyższone ciśnienie wewnątrzgałkowe
- pochodzenie etniczne
- dodatni wywiad rodzinny
- wysoką krótkowzroczność.

Do rozwoju jaskry mogą się również przyczyniać:

- cukrzyca
- nadciśnienie tętnicze
- otyłość
- obturacyjny bezdech senny
- stosowanie doustnej antykoncepcji hormonalnej.

Wpływ powyższych czynników, a także stanu odżywienia oraz diety na rozwój jaskry wciąż są badane. Rolę w rozwoju jaskry pierwotnej otwartego kąta mogą odgrywać również niskie ciśnienie wewnątrzgałkowe i niskie ogólne ciśnienie tętnicze. Czynniki ryzyka jaskry pierwotnej zamkniętego kąta są:

- nadwzroczność osiowa
- wiek
- pochodzenie azjatyckie
- płeć żeńska.

Jaskra normalnego ciśnienia jest podtypem jaskry pierwotnej otwartego kąta odznaczającym się postępującą neuropatią nerwu wzrokowego ze zmianami w polu widzenia, ciśnienie wewnątrzgałkowe jest w nim mniejsze niż 21 mmHg. Do głównych czynników ryzyka jaskry normalnego ciśnienia zaliczamy:

- wiek
- płeć żeńską
- narodowość japońską

- niższą centralną grubość rogówki
- dysfunkcję naczyniową i niedokrwienie (a także zaburzoną autoregulację naczyniową jak w zespole Raynauda oraz migrenie)
- nadciśnienie tętnicze
- niedociśnienie
- arytmie
- zespół bezdechu śródsenego.

Związek z jaskrą normalnego ciśnienia mogą mieć również uwarunkowania genetyczne [3].

PATOMECHANIZM

Migrena ma etiologię wieloczynnikową, a za jedną z przyczyn powstawania migrenowych bólów głowy uważa się aktywację układu trójdzielno-naczyniowego, który składa się z nerwu trójdzielnego oraz jego włókien, unerwiających sieć zewnątrz- i wewnątrzczaszkowych, oponowych naczyń krwionośnych oraz pień mózgu. Prowadzi ona do uwolnienia wazoaktywnych neuropeptydów (w tym substancji P), peptydu związanego z genem kalcytoniny, neurokininy A oraz tlenu azotu, które powodują rozszerzenie łożyska naczyniowego, zwiększenie przepływu w naczyniach, obrzęk oraz wtórne zapalenia w tkankach okołonaczyniowych opon, co wywołuje ból [1, 4].

Od wielu dekad trwa debata, czy teoria naczyniowa migrenowych bólów głowy jest słuszna. Asghar i wsp. przeprowadzili badanie, w którym u pacjentów poddawanych wyzwalanym atakom zaobserwowali w angiografii rezonansu magnetycznego zwężenie przyśrodkowej tętnicy oponowej po podaniu agonisty receptorów 5-HT_{1D} (sumatryptanu) wraz ze zmniejszeniem bólu migrenowego [5]. Jednak ci sami autorzy nie odnotowali podobnego zjawiska w badaniu kontrolnym, co może świadczyć, że nie tylko zmiany naczyniowe i aktywacja układu trójdzielno-naczyniowego odgrywają rolę w etiologii bólów migrenowych. W dużej mierze wynikają one również z dysfunkcji struktur centralnego układu nerwowego biorących udział w modulacji pobudliwości neuronalnej oraz bólu [4, 5].

Główną teorią dotyczącą patomechanizmu w jaskrze normalnego ciśnienia jest teoria naczyniowa. Potwierdzają ją wyniki wielu badań, w których zaobserwowano różny wygląd tarczy nerwu wzrokowego w jaskrze pierwotnej otwartego kąta i w jaskrze normalnego ciśnienia. Dla jaskry pierwotnej otwartego kąta charakterystyczne są cieńszy pierścień nerwo-siatkówkowy oraz szersza strefa β atrofii okołotarczowej, natomiast w jaskrze normalnego ciśnienia zaobserwowano

zwiększoną częstość krwotoczków przytarczowych [6, 7]. Do zaburzeń przepływu w naczyniach pozagałkowych w migrenie dochodzi na skutek zaburzenia autoregulacji naczyń, a także ich skurczu, co wywołuje naprzemienne epizody niedokrwienia oraz reperfuzji głowy nerwu wzrokowego [8]. Zjawisko reperfuzji wiąże się ze wzmożoną produkcją wolnych rodników tlenowych, szczególnie toksycznych dla komórek zwojowych siatkówki.

Wyniki badania przeprowadzonego na 2170 pacjentach sugerują związek między jaskrą normalnego ciśnienia a migreną oraz wspólną, poligeniczną i naczyniową etiologię. Wykazano w nim, że migrena występuje znacząco częściej w jaskrze normalnego ciśnienia niż w innych jej typach. Prawdopodobieństwo wystąpienia migreny u pacjentów z jaskrą normalnego ciśnienia jest o 63,5% większe niż u pacjentów z jaskrą pierwotną otwartego kąta i znacząco wyższe w przypadku występowania jaskry w rodzinie [9].

W innym badaniu, przeprowadzonym na 2062 pacjentach, udowodniono, że u pacjentów z dodatnim wywiadem rodzinnym w kierunku jaskry ryzyko wystąpienia w rodzinie migreny było istotnie statystycznie wyższe [10].

W badaniu *Blue Mountains Eye* wykazano, że u pacjentów w wieku pomiędzy 70. a 79. r.ż. większe prawdopodobieństwo rozwoju jaskry pierwotnej otwartego kąta występowało u cierpiących na migrenę niż u tych, u których ona nie występowała [11].

Inne badanie, w którym dowiedziono zwiększonej częstości występowania bólów głowy z cechami migrenowymi

lub bez nich u pacjentów z jaskrą normalnego ciśnienia, przeprowadzili Phelps i wsp. [12].

Jak dotąd tylko dwa badania nie wykazały związku między występowaniem migreny a jaskrą. Jedno z nich to retrospektywna analiza blisko 90 000 obywateli Tajwanu. Nie stwierdzono w nim, że migrena stanowi czynnik ryzyka jaskry pierwotnej otwartego kąta, a także jaskry pierwotnej zamkniętego kąta. Wykazano natomiast, że ryzyko rozwoju jaskry pierwotnej otwartego kąta jest znacząco wyższe, gdy migrenie towarzyszą nadciśnienie tętnicze oraz hiperlipidemia.

WNIOSKI

Powyższe badania oraz wspólna naczyniowa etiologia dowodzą związku między występowaniem migreny i jaskry normalnego ciśnienia – migrena jest czynnikiem ryzyka jaskry. W związku z tym w codziennej praktyce należy zwracać szczególną uwagę na zgłaszane objawy migreny, aby odpowiednio wcześniej wykryć zmiany jaskrowe, monitorować je i odpowiednio leczyć. Należy również przyjrzeć się innym naczyniowym czynnikom ryzyka, które w przypadku współwystępowania z migreną mogą nasilać rozwój neuropatii jaskrowej, oraz pamiętać, że w przypadku istnienia wielu czynników naczyniowych bardzo ważna jest współpraca z lekarzami innych specjalności.

Artykuł jest streszczeniem wykładu pt. „Czy migrena jest czynnikiem ryzyka jaskry?” wygłoszonego na VII Międzynarodowej Konferencji Okulistyka – Kontrowersje, która odbyła się 19–21 października 2017 r.

Piśmiennictwo

1. Gasparini C, Sutherland H, Griffiths L. Migraine pathophysiology: anatomy of the trigeminovascular pathway and associated neurological symptoms, CSD, sensitization and modulation of pain. *Curr Genomics* 2013; 14(5): 300-315.
2. Tham Y, Li X, Wong T, et al. Global prevalence of glaucoma and projections of glaucoma burden through 2040: a systematic review and meta-analysis. *Ophthalmology* 2014; 121(11): 2081-2090.
3. Mallick J, Lily D, Maliick Pradeep K. Update on Normal Tension Glaucoma. *J Ophthalmic Vis Res* 2016; 11(2): 204-208.
4. Nosedá R, Burstein R. Migraine pathophysiology: anatomy of the trigeminovascular pathway and associated neurological symptoms, CSD, sensitization and modulation of pain. *Pain* 2013; 154(Suppl 1): S44-53.
5. Asghar M, Hansen A, Amin F. Evidence for a vascular factor in migraine. *Ann Neurol* 2011; 69(4): 635-645.
6. Shields M. Normal-tension glaucoma: is it different from primary open-angle glaucoma? *Curr Opin Ophthalmol* 2008; 19(2): 85-88.
7. Kim D, Seo J, Kim S, Hwang S-S. Comparison of localized retinal nerve fiber layer defects between a low-teen intraocular pressure group and a high-teen intraocular pressure group in normal-tension glaucoma patients. *J Glaucoma* 2007; 16: 293-296.
8. Flammer J, Konieczka K. The primary vascular dysregulation syndrome: implications for eye diseases. *EPMA J* 2013; 4(1): 14.
9. Gramer G, Bernard H, Gramer E. Migraine and Vasospasm in Glaucoma: Age-Related Evaluation of 2027 Patients With Glaucoma or Ocular Hypertension. *Investigative Ophthalmology & Visual Science* 2015; 56: 7999-8007.
10. Hewitt W, Wu J, Green C et al. Systemic disease associations of familial and sporadic glaucoma: the the Glaucoma Inheritance Study in Tasmania. *Acta Opht* 2010; 88(1): 70-74.
11. Wang J, Mitchell P, Smith W. Is there an association between migraine headache and open-angle glaucoma? Findings from the Blue Mountains Eye Study. *Ophthalmology* 1997; 104(10): 1714-1719.
12. Phelps C, Corbett J. Migraine and low-tension glaucoma. A case-control study. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1985; 26(8): 1105-1108.
13. Chen H, Lin C, Kao C. Does Migraine Increase the Risk of Glaucoma? A Population-Based Cohort Study. *Medicine (Baltimore)* 2016; 95(19): e3670.

REGULAMIN ZAMIESZCZANIA PRAC

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

Prawa autorskie

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

Format prac

- Objętość (łącznie z piśmiennictwem, tabelami i rycinami) nie powinna przekraczać 10 standardowych stron w przypadku prac oryginalnych, doświadczalnych i klinicznych, 7 w przypadku prac kazuistycznych, 12 w przypadku prac poglądowych, 5 w przypadku pozostałych prac.
- Prace powinny być nadesłane e-mailem na adres redakcji: izabela.domitrz@wum.edu.pl
- 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

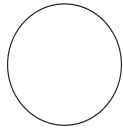
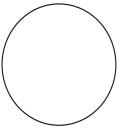
Prenumerata – 4 numery za 60,00 zł

Prenumeratory, 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.

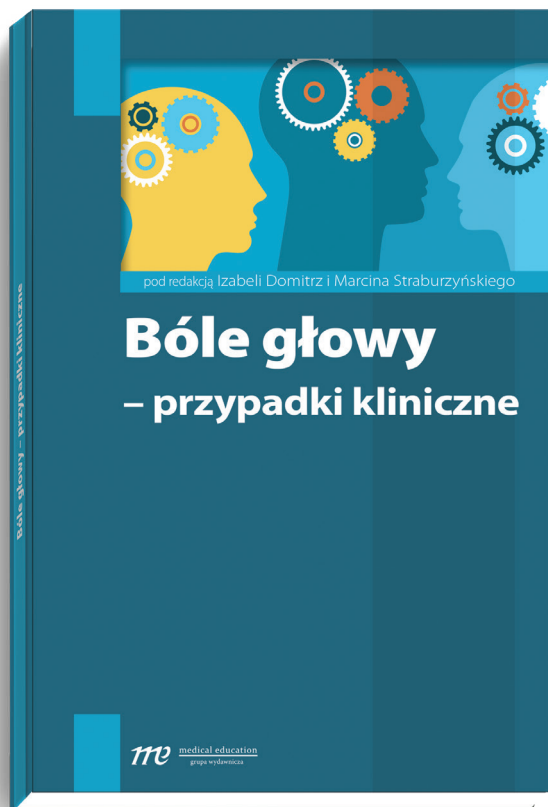
nazwa odbiorcy Medical Education ul. Kukielki 3a, 02-207 Warszawa	nazwa odbiorcy M E D I C A L E D U C A T I O N
nr rachunku odbiorcy 65 1910 1048 2788 3983 7806 0001	nazwa odbiorcy cd. U L . K U K I E Ł K I 3 A 0 2 - 2 0 7 W - W A
kwota 60,00 zł	nr rachunku odbiorcy 6 5 1 9 1 0 1 0 4 8 2 7 8 8 3 9 8 3 7 8 0 6 0 0 0 1
imię, nazwisko i adres wplacającego	kwota słownie W P * w a l u t a P L N k w o t a 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

NOWOŚĆ



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:



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

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

Książki można zamówić:

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

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

me
medical education
grupa wydawnicza



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 czerwień koszenilowej (E 124). Sumamigren, 100 mg: każda tabletkowa powlekana zawiera 100 mg sumatriptanu (Sumatriptanum) w postaci 140 mg bursztynianu sumatriptanu. Substancja pomocnicza o znanym działaniu: laktoza jednowodna (247 mg w każdej tabletkowej powlekanej). Tabletkowa powlekana Sumamigren, 50 mg: tabletki powlekane, podłużne, obustronnie wypukłe, barwy jasnoróżowej, z linią. Linią na tabletkę 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. Następna dawka 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 przebywym zawałe mięśnia sercowego lub z chorobą niedokrwiennej serca, dusznicą Prinzmetala, chorobą naczyń obwodowych lub objawami przedmiotowymi i podmiotowymi wskazującymi na chorobę niedokrwiennej serca. Sumatriptanu nie należy stosować u pacjentów z udarem mózgu lub przemijającym mózgowym napadem niedokrwinnym w wywiadzie. Nie stosować u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby. Stosowanie sumatriptanu u pacjentów z umiarkowanymi i ciężkimi 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 naczyniopochodnego uszkodzenia mózgu, jak np. przemijający mózgowy napad niedokrwienności 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 niedokrwiennej serca. W razie ich wystąpienia, zaleca się odstawienie leku i wykonanie odpowiednich badań. Sumatriptanu nie należy stosować u pacjentów z grupy ryzyka wystąpienia choroby niedokrwiennej serca, w tym pacjentów palących tytoń lub stosujących substytuty nikotyny bez uprzedniej oceny stanu układu krążenia. Szczególną ostrożność należy zachować u kobiet po menopauzie oraz u mężczyzn w wieku powyżej 40 lat, których także zalicza się do grupy ryzyka. Należy jednak wziąć pod uwagę, że nie w każdym przypadku przeprowadzone badania pozwalają prawidłowo zdiagnozować istniejącą chorobę serca, oraz to, że w bardzo rzadkich przypadkach ciężkie objawy sercowe mogą wystąpić bez współistniejącego schorzenia układu sercowo-naczyniowego. Sumatriptan należy stosować ostrożnie u pacjentów z łagodnym kontrolowanym nadciśnieniem, gdyż u niewielkiego odsetka pacjentów obserwowano przejściowe zwiększenie ciśnienia krwi i zwiększenie obwodowego oporu naczyniowego. Podczas jednoczesnego stosowania sumatriptanu i selektywnych inhibitorów wychwyty zwrotnego serotoniny (SSRI) odnotowano wystąpienie zespołu serotoninowego [w tym zmiany stanu psychicznego, niestabilność układu autonomicznego (np. niemiarowe tętno lub wahania ciśnienia tętniczego krwi, tachykardia, obfite pocenie się i zaburzenia rytmu serca) oraz zaburzenia nerwowo-mięśniowe]. Wystąpienie zespołu serotoninowego odnotowano także po jednoczesnym stosowaniu tryptanów z inhibitorami wychwyty zwrotnego serotoniny i noradrenaliny (SNRI). Jeżeli równoczesne leczenie sumatriptanem i lekami z grupy SSRI lub SNRI jest klinicznie uzasadnione zaleca się odpowiednią obserwację pacjenta. Sumatriptan należy podawać ostrożnie pacjentom, u których można spodziewać się zmian we wchłanianiu, metabolizmie lub wydalaniu leku np. z łagodnymi czy umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby lub zaburzeniami nerek. Sumatriptan należy stosować z dużą ostrożnością u pacjentów, u których stwierdzano napady drgawek lub czynniki ryzyka obniżające próg drgawkowy. U pacjentów z nadwrażliwością na sulfonamidy po podaniu sumatriptanu mogą wystąpić objawy alergii o różnym nasileniu, od zmian skórnych do wstrząsu anafilaktycznego. Informacje na ten temat są ograniczone, niemniej jednak należy zachować ostrożność u tych pacjentów. Podczas jednoczesnego stosowania sumatriptanu i preparatów zawierających ziele dziurawca (*Hypericum perforatum*) działania niepożądane mogą występować częściej. Długotrwałe stosowanie jakichkolwiek leków przeciwbólowych może spowodować nasilenie bólu głowy. Jeśli u pacjenta występuje lub jest podejrzewana taka przyczyna bólu głowy, powinien on odstawić leki zasięgnąć porady lekarza. U pacjentów, u których występują częste lub codzienne bóle głowy pomimo (lub z powodu) regularnego stosowania leków przeciw tym bólom, należy rozważyć rozpoznanie bólu głowy zależnego od ciągłego stosowania leków. Nie należy stosować dawki większej niż zalecana. Ze względu na zawartość laktozy produktu nie należy stosować u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy typu „Lapp” lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy. Tabletki powlekane Sumamigren o mocy 50 mg zawierają lak czerwień koszenilowej, który może wywołać reakcje alergiczne. **Działania niepożądane:** Działania niepożądane zostały pogrupowane według częstości występowania, określonej w następujący sposób: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10000$ do $< 1/1000$); bardzo rzadko ($< 1/10000$); nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych). Niektóre z wymienionych działań niepożądanych mogą być objawem migreny. Zaburzenia układu immunologicznego: nieznana – objawy nadwrażliwości od zmian skórnych (jak pokrzywka) do rzadkich przypadków wstrząsu anafilaktycznego. Zaburzenia układu nerwowego: często – zawroty głowy, senność, zaburzenia czucia, w tym parestezje i niedowidzenie; nieznana - napady drgawek, które wystąpiły u osób z napadami drgawek stwierdzanymi w przeszłości lub współistniejącymi czynnikami predysponującymi do ich wystąpienia, jak i u osób bez czynników ryzyka. Drżenie, dystonia, oczopląs, mroczek. Zaburzenia oka: nieznana – migotanie światła, podwójne widzenie, zmiany w polu widzenia, utrata widzenia, w tym stałe ubytki widzenia. Zaburzenia widzenia mogą być wywołane także napadem migrenowym. Zaburzenia serca: nieznana – bradykardia, tachykardia, kołatanie serca, zaburzenia rytmu serca, przemijające zmiany niedokrwienne w zapisie EKG, skurcz naczyń wieńcowych, dusznica bolesna, zawał mięśnia sercowego. Zaburzenia naczyniowe: często - przemijające zwiększenie ciśnienia tętniczego krwi wkrótce po podaniu sumatriptanu, nagłe zaczerwienienie, zwłaszcza twarzy; nieznana – niedociśnienie, zespół Raynauda. Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia: często – duszność. Zaburzenia żołądka i jelit: często – u niektórych pacjentów występują nudności i wymioty, ale ich związek z podawaniem sumatriptanu nie jest jasny; nieznana – niedokrwienne zapalenie okrężnicy, biegunka. Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej: często – uczucie ciężkości (objaw zazwyczaj przemijający, może być silny i występować w różnych częściach ciała, w tym w klatce piersiowej i gardle), bóle mięśni; nieznana: sztywność karku, bóle stawów. Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania: często – ból, uczucie gorąca lub zimna, napięcia lub ucisku (objawy te zazwyczaj są przemijające, mogą być silne i występować w różnych częściach ciała, w tym w klatce piersiowej i gardle). Uczucie słabości, zmęczenie (objawy te najczęściej mają nasilenie łagodne do umiarkowanego i są przemijające). Badania diagnostyczne: bardzo rzadko – niewielkie zmiany wartości parametrów czynności wątroby. Zaburzenia psychiczne: nieznana – lęk. Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej: nieznana – nadmierne pocenie się. Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych: Al. Jerozolimskie 181C; 02-222 Warszawa; tel.: + 48 22 49 21 301; faks: + 48 22 49 21 309; e-mail: ndl@urpl.gov.pl. Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu. **Podmiot odpowiedzialny:** Zakłady Farmaceutyczne Polpharma S.A. Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu leku Sumamigren: 50 mg, 100 mg odpowiednio nr: 8967 i 8968 wydane przez MZ. Dodatkowych informacji o leku udziela: Polpharma Biuro Handlowe Sp. z o.o., ul. 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**