

migrena

NEWS

**CZEGO UCZĄ NAS NOWE
REKOMENDACJE** dotyczące leczenia
migreny?

**NAPADY MIGRENY WYSTĘPUJĄCE
W OKRESIE MENSTRUACJI**
– migrena miesięczkowa a migrena
związana z miesiączką


**ZNACZENIE FUNKCJONALNEGO
UKŁADU
TRÓJDZIELNO-NACZYNIOWEGO**
w patogenezie migreny

**PACJENTKA Z MIGRENĄ
PRZEWLEKŁĄ**
– opis przypadku



Redaktor naczelna
dr hab. n. med. Izabela Domitrz
Klinika Neurologii,
Wydział Medyczny,
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.
Roźniecki
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
Barbara Walkusz
barbara.walkusz@mededu.pl

Dział graficzny
Agnieszka Jaworska-Bułdan

Redakcja językowa
Dominika Zaborowska

Korekta
Weronika Trzeciak

Reklama
Anna Bogusz
anna.bogusz@mededu.pl

Wersją pierwotną jest wersja
drukowana.

Copyright © Medical Education

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

SPIS TREŚCI

- 39 **Słowo wstępne**
- 41 **Czego uczą nas nowe rekomendacje dotyczące leczenia migreny?**
Adam Stępień
- 45 **Napady migreny występujące w okresie menstruacji – migrena miesiączkowa a migrena związana z miesiączką**
Izabela Domitrz
- 50 **Znaczenie funkcjonalnego układu trójdzielno-naczyniowego w patogenezie migreny**
Adam Stępień
- 57 **Pacjentka z migreną przewlekłą – opis przypadku**
Marcin Wolfinger

SŁOWO WSTĘPNE



Szanowni Państwo!

Drodzy Czytelnicy!

Kolejny numer naszego pisma powstaje w trudnym dla nas okresie. Wydawało się, że poprzedni numer – częściowo związany tematycznie z pandemią – będzie jedynym tworzonym w izolacji i kwarantannie. Niestety realia są inne. Tym bardziej cieszę się, że przekazujemy Państwu kolejne artykuły.

Warto zwrócić uwagę na pracę prof. Adama Stępnia, byłego prezesa Polskiego Towarzystwa Bólów Głowy (PTBG), a obecnie członka Zarządu Głównego naszego Towarzystwa, który jest autorem nowych rekomendacji postępowania w migrenie przygotowanych przez pozostałych członków Zarządu PTBG (prof. Wojciecha Kozubskiego, prof. Jacka Roźnieckiego i mnie) do publikacji jeszcze w tym roku. Artykuł jego autorstwa w aktualnym numerze „Migreny” stanowi omówienie powstałych rekomendacji. Zawiera najistotniejsze informacje, które znajdą Państwo w oryginale. Najnowsze rekomendacje nie odbiegają merytorycznie od wiedzy zawartej w tych z 2019 r., ale odnoszą się do nowości, szczególnie w kontekście stosowania przeciwciał monoklonalnych przeciwko CGRP i CGRP-R.

Kolejny istotny merytorycznie artykuł jest niejako powiązany z zaleceniami terapeutycznymi w migrenie, gdyż podnosi temat podstaw patogenetycznych w tej chorobie. Warto także zwrócić uwagę na opis przypadku pacjentki leczonej dwoma różnymi przeciwciałami monoklonalnymi przeciwko CGRP-R i CGRP – dr Marcin Wolfinger z Krakowa dzieli się z nami swoimi doświadczeniami. Wiadomo, że migrena częściej dotyczy kobiet, dlatego znów wracamy do tematu migreny miesięczkowej w jednym z artykułów.

Zachęcając Państwa do lektury, pragnę życzyć zdrowia i dobrego samopoczucia w tych trudnych dla nas wszystkich czasach.

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

Czego uczą nas nowe rekomendacje dotyczące leczenia migreny?

What do the new migraine treatment recommendations teach us?

prof. dr hab. n. med. Adam Stępień

Klinika Neurologiczna, Warszawski Instytut Medyczny
Kierownik Kliniki: prof. dr hab. n. med. Adam Stępień

STRESZCZENIE

Opublikowane w tym roku rekomendacje zostały zaktualizowane zgodnie z nowymi wynikami badań nad dotychczas stosowanymi i nowo wprowadzonymi lekami do terapii migreny. Rekomendacje są skierowane do lekarzy ogólnych, lekarzy w poradniach leczenia bólu oraz neurologów. Terapia migreny wymaga elastyczności i zindywidualizowanego podejścia w przypadku każdego chorego. Przedstawione wytyczne oparte są na dowodach naukowych, otrzymanych z badań klinicznych, oraz na bogatym doświadczeniu klinicznym autorów. Wprowadzenie do terapii migreny epizodycznej z częstymi napadami i migreny przewlekłej leków oddziałujących na receptor i białko CGRP znacznie poprawiło skuteczność leczenia i zmieniło podejście do wyboru leku w tych postaciach choroby.

Słowa kluczowe: migrena, rekomendacje leczenia

ABSTRACT

The recommendations for the treatment of migraine published this year have been updated in line with new research findings on existing and newly introduced drugs. The recommendations are addressed to: general practitioners, doctors in pain clinics and neurologists. Treatment of migraine requires flexibility and an individualized approach for each patient. The guidelines presented here are based not only on the scientific evidence obtained from clinical trials and the extensive clinical experience of the authors. The introduction of drugs affecting the receptor and the CGRP protein into the treatment of episodic migraine with frequent attacks and chronic migraine has significantly improved the efficacy of treatment and changed the approach to drug choice in these forms of the disease.

Key words: migraine, treatment recommendations

Adres do korespondencji:

prof. dr hab. n. med. Adam Stępień, Klinika Neurologiczna, Warszawski Instytut Medyczny,
04-141 Warszawa, ul. Szaserów 128

WSTĘP

Migrena jest definiowana jako uwarunkowany genetycznie, przewlekły ból głowy ujawniający się napadowo, głównie połowiczy i nasilający się podczas aktywności fizycznej, z towarzyszącymi objawami autonomicznymi pod postacią mdłości/wymiotów oraz nadwrażliwości na światło i hałas. Występuje przez większą część życia chorego, ze zmienną indywidualną częstotliwością pojawiania się napadów. Pomiedzy napadami bólu chorzy wykazują stałą podatność na rozwinięcie napadu. Choroba najczęściej występuje w postaci epizodycznej. Prawie 75% pacjentów doświadcza mniej niż czterech napadów w miesiącu [1], co jest obecnie uważane za postać migreny epizodycznej z częstymi napadami (9–14 dni z bólem głowy w miesiącu).

NOWE REKOMENDACJE DOTYCZĄCE LECZENIA MIGRENY

W kończącym się 2020 r. zostały zaktualizowane rekomendacje Polskiego Towarzystwa Bólów Głowy, Polskiego Towarzystwa Badania Bólu i Sekcji Bólów Głowy Polskiego Towarzystwa Neurologicznego dotyczące leczenia migreny. Choć wcześniejsze opracowanie pochodziło z 2019 r. [2], aktualizacja stała się koniecznością, pojawiły się bowiem nowe dane z badań klinicznych nad lekami oddziałującymi na receptor lub peptyd zależny od genu kalcytoniny, które w zasadniczy sposób zmieniły nasze podejście do terapii. Zmiany te odnoszą się do leczenia migreny epizodycznej z częstymi napadami i migreny przewlekłej. Tak jak poprzednie, również aktualne rekomendacje opracowano zgodnie z zasadami medycyny opartej na faktach (EBM, *evidence-based medicine*), dobrej praktyki klinicznej (GCP, *good clinical practice*) oraz wiedzą i doświadczeniem ekspertów dobrze znających polskie warunki i możliwości terapeutyczne. Wzięto w nich pod uwagę opinie światowych specjalistów z zakresu leczenia migreny publikowane w najnowszym piśmiennictwie [3, 4].

Nowe rekomendacje podkreślają, że aby leczenie migreny mogło być skuteczne, musi zostać spełnionych kilka warunków. Pierwszy i zasadniczy stanowi prawidłowo ustalone rozpoznanie. Nadal mamy z tym problem, gdyż w niemałym odsetku chorzy z napięciowym bólem są leczeni na migrenę, a chorzy na migrenę przewlekłą nadal otrzymują leczenie odpowiednie dla napięciowego bólu głowy. Także rozróżnienie migreny epizodycznej od przewlekłej nastręcza wiele trudności. Wynikają one głównie z nieprowadzenia przez chorych dzienniczka migrenowego. Drugim warunkiem powodzenia terapii jest indywidualny dobór leku pierwszego wyboru i jego odpowiednia dawka. W rekomendacjach wy-

mieniono niesteroidowe leki przeciwzapalne i przeciwbólowe oraz tryptany, o skuteczności i dawkowaniu potwierdzonych w badaniach klinicznych, najczęściej kontrolowanych placebo. Ta grupa leków obejmuje: kwas acetylosalicylowy (ASA) w dawce do 500–1000 mg, ibuprofen 200–800 mg, diklofenak 50–100 mg oraz jako lek prosty przeciwbólowy, a także paracetamol w dawce 500–1000 mg [5–7]. Zwrócono uwagę, że na wczesnym etapie choroby pacjent powinien zostać poinformowany o konieczności prowadzenia dzienniczka napadów, w którym odnotowuje nie tylko częstotliwość ich występowania, lecz także nasilenie i liczbę przyjmowanych leków. Te niezwykle ważne informacje z reguły umykają chorym i gdy zbierając wywiad, pytamy o częstotliwość napadów i liczbę leków, nie uzyskujemy wiarygodnych odpowiedzi, gdyż pacjenci tego nie pamiętają. Informacje te pozwalają zaś wcześniej rozpoznać zarówno migrenę przewlekłą, jak i polekowy ból głowy. Rekomendacje kładą nacisk na istotność szybkiego zidentyfikowania zagrożenia przeistoczenia się migreny epizodycznej w postać przewlekłą oraz wczesnego wdrożenia leczenia profilaktycznego, zwłaszcza nowymi lekami przeciwmigrenowymi. Dodatkowo informują o wpływie migreny na jakość życia chorych, absencję chorobową, a także pośrednio wskazują na potrzebę konsultacji neuropsychologicznej. Na tym etapie postępowania w rekomendacjach wyraźnie zaznaczone są cele leczenia doraźnego. Do celów bezpośrednich zalicza się:

- minimalizację bólu – dążenie do zmniejszenia natężenia bólu o dwa stopnie w skali Międzynarodowego Towarzystwa Bólów Głowy (IHS, International Headache Society) lub zniesienia bólu w ciągu pierwszych 2 h
- leczenie objawów towarzyszących, które niejednokrotnie są bardziej uciążliwe niż odczucie bólu głowy
- minimalizację niepełnosprawności w trakcie napadu
- zapobieganie nawrotom migreny w ciągu doby
- brak działań niepożądanych zastosowanego leczenia.

Celami pośrednimi są:

- uniknięcie nadużywania leków przez chorego
- zmniejszenie liczby pacjentów z silnymi napadami migreny i stanem migrenowym na szpitalnych oddziałach ratunkowych.

Aby osiągnąć zaplanowane cele, leczenie trzeba wdrożyć wcześniej, przed wystąpieniem zjawiska alodyni, ponieważ jest ono skuteczniejsze niż terapia odroczone. Dowiedziono, że wczesne podjęcie leczenia skraca czas trwania migreny oraz zapobiega jej nawrotom. Terapia farmakologiczna powinna być ograniczona do 2 dni w tygodniu i 9 dni w miesiącu.

LEKI

Złotym standardem leczenia napadów o umiarkowanym i średnim nasileniu pozostaje sumatryptan. Wszystkie leki tryptanowe należą do klasy zaleceń A. Leczenie napadu migreny tryptanami nie zwiększa ryzyka udaru, zawału serca, zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych lub choroby niedokrwiennej serca. Wskaźnik poważnych powikłań sercowo-naczyniowych wynosi poniżej 1 na 4 mln zastosowań leków tryptanowych. Podawanie tryptanów nie powoduje wzrostu ryzyka udaru w zależności od dawki leku [8]. Różnica w skuteczności i szybkości działania pomiędzy lekami wynika z formy farmaceutycznej preparatu. Oporność na leczenie jednym tryptanem jest stosunkowo stała [9]. Brak skuteczności jednego leku tryptanowego nie oznacza, że inny nie będzie skuteczny u danego pacjenta. Dostępne są formy sumatryptanu w postaci sprayu donosowego, którego aplikacja jest wygodnym rozwiązaniem w migrenie z towarzyszącymi wymiotami [10].

Nadal w powszechnym użyciu są ergotamina i jej pochodne. Leki te wykazują mniejszą skuteczność niż tryptany, a poprzez nieselektywne, choć swoiste, działanie mają więcej działań niepożądanych, głównie ze strony układu krążenia; z tego powodu częstość stosowania preparatów ergotaminy maleje [11]. U części chorych alkaloidy sporyszu powodują rzadsze nawroty migreny, dlatego obecnie zalecane są jedynie u pacjentów z bardzo długimi napadami migreny lub regularnymi nawrotami bólu. Preparaty te przyjmowane często nawet w niewielkich dawkach mogą wywołać przewlekłe bóle głowy z odbicia.

W rekomendacjach podkreślono, że stosowanie preparatów zawierających beznodiazepiny oraz tramadol jest niezalecane.

LECZENIE PROFILAKTYCZNE

W nowych rekomendacjach najwięcej zmian nastąpiło w rozdziale dotyczącym leczenia profilaktycznego. Zgodnie z aktualnymi zaleceniami terapii wymaga każdy pacjent, u którego występują więcej niż cztery silne napady w miesiącu (lub > 8 dni z bólem w miesiącu). Jest to grupa chorych na migrenę epizodyczną z częstymi napadami i migrenę przewlekłą. U chorych, u których ból głowy występuje przez 15 lub więcej dni w miesiącu przez ponad 3 miesiące i przynajmniej w 8 dniach ma charakter bólu migrenowego, należy rozpoznać migrenę przewlekłą.

Dotychczas lekami pierwszego wyboru w profilaktyce migreny były leki przeciwpadaczkowe, przeciwdepresyjne,

β -blokery i toksyna botulinowa. Niestety wszystkie leki z tych grup charakteryzowały się niską skutecznością. Prawie połowa chorych nie kontynuuje leczenia > 3 miesiące, jako przyczynę odstawienia leku podając brak skuteczności, występowanie działań niepożądanych, duży koszt leczenia, brak satysfakcjonujących efektów terapeutycznych bądź uciążliwość terapii. Żaden ze stosowanych leków starszej generacji nie ma większego niż 50% wskaźnika zysku terapeutycznego, rozumianego jako różnica między odsetkiem chorych, u których nastąpiła poprawa, a odsetkiem popraw odnotowanych po zastosowaniu placebo. Minimalny okres terapii profilaktycznej lekami pierwszej generacji powinien wynosić 3 miesiące, ale przeciętnie trwa ona pół roku (jedynie w przypadku flunaryzyny jest ona ograniczona do maksymalnie 3 miesięcy, po których musi nastąpić dłuższa przerwa). Część pacjentów wymaga wielomiesięcznego przyjmowania leków.

W rekomendacjach uwzględniono leczenie migreny przewlekłej toksyną botulinową. Z uwagi na małą dostępność tej terapii w naszym kraju, spowodowaną brakiem refundacji, jest ono rzadko stosowane. Rekomenduje się kontynuowanie leczenia toksyną botulinową w okresie utrzymującej się poprawy klinicznej przez dłuższy czas w celu zapobieżenia nawrotom migreny przewlekłej [12]. Wydłużanie okresu pomiędzy wstrzyknięciami leku powyżej 3 miesięcy wiąże się z jego mniejszą skutecznością i jedynie u $\frac{1}{3}$ chorych podawanie leku co 4 miesiące nie wpływa na zwiększenie częstości występowania bólów głowy [13].

Nowoczesne leki będące przeciwciałami monoklonalnymi (mAbs) stosowane w migrenie epizodycznej i przewlekłej skierowane są na receptor i peptyd zależny od genu kalcytoniny (CGRP, *calcitonin gene-related peptide*). Obecnie dostępne są cztery preparaty z tej grupy: przeciwciało monoklonalne przeciwko receptorowi CGRP – enerumab, i przeciwciała przeciwko peptydowi CGRP: fremanezumab, gankazumab, eptinezumab. Wykazują one znacznie większą skuteczność kliniczną niż leki starszej generacji. Z badań klinicznych wynika, że 80% pacjentów, którzy rozpoczęli leczenie profilaktyczne kontynuuje je > 12 miesięcy, przy czym czas trwania terapii nie jest ustalony. W najnowszych próbach obserwacyjnych wskazuje się, że skuteczność tych leków jest nawet wyższa, niż odnotowano w badaniach rejestracyjnych. Szybkie działanie, już w 1. tygodniu od podania, wysoka skuteczność i dobra tolerancja stanowią istotną przewagę tej grupy leków nad dotychczas stosowanymi terapiami doustnymi [14]. Przeciwciała monoklonalne są pierwszymi specyficznymi związkami oddziałującymi na najbardziej prawdopodobny mechanizm powstawania

napadów migreny. Podanie mAbs może skutkować wytworzeniem w organizmie przeciwciał neutralizujących. W rekomendacjach zwrócono także uwagę, że aktualne europejskie rekomendacje leczenia migreny przewlekłej nie zalecają stosowania przeciwciał monoklonalnych u kobiet w ciąży i karmiących piersią, u osób z chorobami sercowo-naczyniowymi, u nadużywających alkoholu i leków oraz u pacjentów z zaburzeniami psychicznymi [15]. Po 3–6 miesiącach od pierwszego podania przeciwciał monoklonalnych powinna zostać przeprowadzona ocena skuteczności terapii i podjęta decyzja odnośnie do jego kontynuowania. Należy się spodziewać, że ta grupa leków w najbliższym czasie zacznie dominować w leczeniu migreny epizodycznej z częstymi napadami i migreny przewlekłej. Istnieje wystarczająco dużo danych klinicznych, by uznać mAbs za leki pierwszego wyboru w tych postaciach migreny.

W części rekomendacji dotyczącej leczenia profilaktycznego pojawiło się także zagadnienie częstego współwystępowania migreny i zaburzeń depresyjnych (u ok. 80% pacjentów) oraz lękowych (u ok. 70%). Wiadomo, że choroby

te wzajemnie na siebie oddziałują – występowanie jednej zwiększa częstość występowania drugiej i nasila jej objawy kliniczne. Z tego powodu zalecana jest ocena stanu emocjonalnego pacjenta przez neuropsychologa lub psychiatrę, a terapię uzupełniającą powinno obejmować zabiegi behawioralne i neurostymulację.

PODSUMOWANIE

W rekomendacjach nie odniesiono się do łączenia leków z różnych grup farmakologicznych (z wyjątkiem tryptanów z niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi). W piśmiennictwie brak bowiem danych na ten temat i nie ma dowodów, by politerapia w migrenie przewlekłej była skuteczniejsza niż monoterapia. Wybór określonego leku zależy w dużej mierze od lekarza i jego doświadczenia. Wskazane zostały te grupy preparatów o udowodnionej skuteczności klinicznej. Stosowanie innych leków niż ujęte w rekomendacjach nie zostało poparte badaniami naukowymi i preparaty te nie powinny być zalecane.

Piśmiennictwo

1. Silberstein SD. Migraine symptoms: results from a survey of self-reported migraineurs. *Headache*. 1995; 35: 387-96.
2. Domitrz I, Kozubski W. Rekomendacje diagnostyczno-terapeutyczne postępowania w migrenie. *Pol Przegl Neurol*. 2019; suppl B; 15: 1-20.
3. Dodick DW. Migraine. *Lancet*. 2018; 391(10127): 1315-30. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)30478-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)30478-1).
4. Goadsby PJ, Holland PR. Migraine Therapy: Current Approaches and New Horizons. *Neurotherapeutics*. 2018; 15(2): 271-3.
5. Diener HC, Bussone G, de Liano H et al. Placebo-controlled comparison of effervescent acetylsalicylic acid, sumatriptan and ibuprofen in the treatment of migraine attacks. *Cephalalgia*. 2004; 24: 947-54.
6. Nebe J, Heier M, Diener HC. Low-dose ibuprofen in self-medication of mild to moderate headache: a comparison with acetylsalicylic acid and placebo. *Cephalalgia*. 1995; 15: 531-5.
7. Dahlöf C, Björkman R. Diclofenac-K (50 and 100 mg) and placebo in the acute treatment of migraine. *Cephalalgia*. 1993; 13: 117-23.
8. Roberto G, Rashi E, Piccinni C. Adverse cardiovascular events associated with triptans and ergotamines for treatment of migraine: systematic review of observational studies. *Cephalalgia*. 2015; 35: 118-31.
9. Stark S, Spierings ELH, McNeal S et al. Naratriptan efficacy in migraineurs who respond poorly to oral sumatriptan. *Headache*. 2000; 40: 513-20.
10. Silberstein S, Winner PK, McAllister PJ et al. Early Onset of Efficacy and Consistency of Response Across Multiple Migraine Attacks From the Randomized COMPASS Study: AVP-825 Breath Powered® Exhalation Delivery System (Sumatriptan Nasal Powder) vs Oral Sumatriptan. *Headache*. 2017; 57(6): 862-76. <https://doi.org/10.1111/head.13105>.
11. Becker WJ. Acute Migraine Treatment in Adults. *Headache*. 2015; 55: 778-93.
12. Negro A, Curto M, Lionetto L et al. OnabotulinumtoxinA 155 U in medication overuse headache: A two years prospective study. *Springerplus*. 2015; 4: 1636-9.
13. Cernuda-Morollon E, Ramon C, Larrosa D et al. Long-term experience with in the treatment of chronic migraine: What happens after one year? *Cephalalgia*. 2015; 35: 864-8.
14. Skljarevski V, Oakes TM, Zhang Q et al. Effect of different doses of galcanezumab vs placebo for episodic migraine prevention: A randomized clinical trial. *JAMA Neurol*. 2018; 75: 187-93.
15. Sacco S, Bendtsen L, Ashina M et al. European Headache Federation guideline on the use of monoclonal antibodies acting on the calcitonin gene related peptide or its receptor for migraine prevention. *J Headache Pain*. 2019; 16; 20(1): 6.

Napady migreny występujące w okresie menstruacji – migrena miesięczkowa a migrena związana z miesiączką

Migraine attacks during menstruation – menstrual migraine and migraine associated with menstruation

dr hab. n. med. Izabela Domitrz

Klinika Neurologii, Wydział Medyczny, Warszawski Uniwersytet Medyczny

STRESZCZENIE

Migrena jest samoistnym bólem głowy i jedną z najczęstszych dolegliwości w populacji żeńskiej. Niektóre okresy w życiu kobiety predysponują do wyzwalania lub nasilania dolegliwości migrenowych. Zmiany wydzielania hormonów płciowych mogą wyzwalać lub zaostrzać istniejące w innych sytuacjach napady migreny. Typowym okresem zmian hormonalnych w organizmie kobiety jest okres miesiączki. W związku z miesiączką wyróżniamy migrenę miesięczkową i migrenę związaną z miesiączką.

Słowa kluczowe: bóle głowy, migrena, menstruacja

ABSTRACT

Migraine is an idiopathic headache and one of the most common in the female population. Some periods in a woman's life predispose to trigger or worsen migraine attacks. Changes in sex hormone levels can trigger attacks of migraine or exacerbate migraine attacks. A menstruation is the typical period of hormonal changes in a woman's body. In the light of the menstruation, there is a distinction between menstrual migraine and migraine related to menstruation.

Key words: headaches, migraine, menstruation

Adres do korespondencji:

dr hab. n. med. Izabela Domitrz, Klinika Neurologii, Wydział Medyczny, Warszawski Uniwersytet Medyczny
01-809 Warszawa, ul. Ceglowska 80, tel./faks: 0-22 5690239, e-mail: izabela.domitrz@wum.edu.pl

WSTĘP

Na migrenę choruje 4–20% populacji ludzkiej wszystkich ras, w Polsce odsetek ten jest szacowany na ok. 10%. Około trzykrotnie częściej chorują na nią kobiety niż mężczyźni [1–6]. Według MacGregor [7, 8] wśród 16% chorujących kobiet 11% stanowią pacjentki z migreną bez aury, a 5% – z migreną z aurą, natomiast wśród 5% chorujących mężczyzn 2% stanowią cierpiący na migrenę bez aury, a 3% – na migrenę z aurą. Chociaż największą zachorowalność na migrenę szacuje się na 3. dekadę życia kobiet [8], to pierwszy napad pojawia się często już w dzieciństwie lub wieku młodzieńczym. 13–15-letnie dziewczynki chorują na migrenę częściej niż chłopcy w tej samej grupie wiekowej, a taka dominacja płci zaczyna być widoczna już w populacji 11-latków, podczas gdy u młodszych dzieci, przed 10. r.ż., nieznamienicie przeważają napady migreny u chłopców [9, 10]. Wyraźnie widać związek pojawiania się migreny z okresem pokwitania u dziewczynek oraz z pierwszą miesiączką, przypadającą na wiek średnio 12,8 roku. MacGregor podkreśla wyraźną zależność napadów migreny od okresu okołomiesiączkowego i okołooowulacyjnego [7, 8].

OBRAZ KLINICZNY MIGRENY

Obraz kliniczny migreny charakteryzuje się spontanicznym, nawracającym bólem głowy, pojawiającym się napadowo i trwającym 4–72 h. Typowymi cechami napadu są bóle jednostronne o pulsującym charakterze, średnim lub znacznym nasileniu, pogarszające się pod wpływem zwykłej aktywności fizycznej, z towarzyszącymi nudnościami lub wymiotami oraz wrażliwością na światło, hałas i zapachy [11–14]. Ze względu na obecność ogniskowych objawów neurologicznych poprzedzających napad bólu głowy i trwających do 60 min podzielono migrenę na postać bez aury, która występuje znacznie częściej (75%), oraz z aurą [14].

Migrena bez aury

Migrenę bez aury należy rozpoznać, gdy u chorego zostanie stwierdzone wystąpienie przynajmniej pięciu napadów spełniających kryteria diagnostyczne opracowane przez Komitet Klasyfikacyjny Bólów Głowy Międzynarodowego Towarzystwa Bólów Głowy (IHS, International Headache Society) [14]:

- napad trwa 4–72 h (wyjątkiem są dzieci poniżej 15. r.ż., u których napad może trwać od 1 h)
- napad jest związany, z co najmniej dwoma objawami spośród poniższych:
 - połowiczny ból głowy
 - pulsujący charakter bólu
 - nasilenie bólu umiarkowane lub znaczne, upośledzające codzienną aktywność

- pogorszenie stanu chorego w wyniku zwykłej aktywności fizycznej
- w czasie napadu występują:
 - nudności i/lub wymioty
 - fotofobia i fonofobia.

Migrena z aurą

Migrena z aurą rozpoczyna się co najmniej jednym odwracalnym objawem neurologicznym dotyczącym kory lub pnia mózgu, który narasta powoli w ciągu kilku minut (5–20 min) i trwa do 60 min. Po nim następuje najczęściej krótkotrwała przerwa bezobjawowa, a później ból głowy z nudnościami, wymiotami, wrażliwością na światło i hałas.

Właściwy napad migreny, zarówno z aurą, jak i bez aury, może być poprzedzony, częściej u kobiet niż u mężczyzn, objawami prodromalnymi (zapowiadającymi), które występują od kilku godzin do 2 dni przed napadem. Są to nietypowe dolegliwości, takie jak: zaburzenia łaknienia, apatia, obniżenie nastroju (lub pobudzenie), ziewanie. Napady mogą być prowokowane przez czynniki zewnętrzne: zmiany pogody (wiatry halne, zmiana frontu atmosferycznego), nieprawidłowy reżim snu (zbyt krótki lub zbyt długi sen, ten drugi w dzień wolny od pracy może spowodować napad migreny nazywanej migreną weekendową), niektóre produkty spożywcze (np. czekolada, wysokogatunkowe sery, czerwone wino, pomidory, produkty białkowe, niektóre owoce cytrusowe, orzechy) oraz niektóre leki – m.in. doustne środki antykoncepcyjne, nitraty – a także alkohol. Wyodrębniono także migrenę przewlekłą, która dotyczy w przeważającej większości (4 : 1) kobiet i stanowi ok. 20% wszystkich przypadków migreny. W migrenie przewlekłej po wielu latach trwania typowych napadów migreny dochodzi do jej ewolucji w prawie codzienne bóle głowy. Do przewleknięcia migreny epizodycznej najczęściej dochodzi wskutek nadużywania leków przeciwbólowych, ergotaminy lub tryptanów – w tych przypadkach codzienny ból możemy identyfikować z polekowym bólem głowy [14]. W migrenie przewlekłej mamy do czynienia z codziennym lub prawie codziennym bólem głowy, a cechy migrenowe ulegają zatarciu, jakkolwiek aby ją rozpoznać, pacjentka musi doświadczać 8 dni bólowych z cechami migrenowymi [14, 15].

WPŁYW HORMONÓW PŁCIOWYCH

Częstsze występowanie migreny u kobiet w wieku rozrodczym jest związane prawdopodobnie z wpływem hormonów płciowych jako czynnika prowokującego napad. Najbardziej typowe dla cyklu miesięcznego są napady migreny występujące regularnie w co najmniej trzech na cztery cykle miesięczne na

2 dni przed rozpoczęciem miesiączki i do 3 dni po nim. Tę postać migreny nazywamy migreną miesięczkową [14]. U kobiet, które poza napadami migreny w wymienionym okresie miesięczkowym miewają napady w innym, np. okołooowulacyjnym, lub niezależnie od fazy cyklu miesięcznego, rozpoznajemy migrenę związaną z miesiączką [14]. Napady migreny w okresie okołooowulacyjnym występują rzadziej niż w okółomiesięczkowym.

PATOMECHANIZM NAPADÓW MIGRENY W OKRESIE MIESIĄCZKI I IMPLIKACJE TERAPEUTYCZNE

Patomechanizm napadu migreny miesięczkowej oraz związanej z miesiączką jest łączony ze spadkiem poziomu estrogenów w końcu fazy lutealnej, uwalnianiem prostaglandyn na początku krwawienia miesięcznego oraz zaburzeniem proporcji stężeń progesteronu i estrogenów, a także wahaniami poziomu prolaktyny [16]. Zmiany dysproporcji hormonalnej powodują dysregulację nocyceptywną, dysfunkcję układu współczulnego, zaburzenia tolerancji węglowodanów, uwalnianie prostaglandyn, dysfunkcję płytek krwi i niedobór magnezu [16]. Migrenę miesięczkową i migrenę zależną od miesiączki należy różnicować z bólem głowy występującym w zespole napięcia przedmiesiączkowego [17]. W przypadku migreny miesięczkowej zwykle wystarczające jest leczenie doraźne zwalczające napad migreny. Często jednak napady te są odporne na terapię i mają wybitnie wysokie nasilenie. W takich wypadkach należy rozważyć standardowe leczenie profilaktyczne migreny lub terapię doustnymi środkami antykoncepcyjnymi. Warto jednak poprzedzić ją schematem skróconym profilaktyki migreny miesięczkowej, która polega na podawaniu na 2 dni przed spodziewanym napadem migreny frowatryptanu w dawce 2,5 mg 2 razy dziennie (klasa zaleceń: I; stopień wiarygodności danych: A) i kontynuować takie leczenie do 5. dnia miesiączki. Jako skróconą (czyli trwającą 6–7 dni) profilaktykę migreny miesięczkowej podaje się także inne tryptany (I B) – naratryptan i zolmityptan w takim samym schemacie jak frowatryptan [18–21]. Napady migreny u kobiet cierpiących na migrenę miesięczkową i migrenę zależną od miesiączki najczęściej ustępują w okresie przekwitania.

Należy zaznaczyć, że u niektórych kobiet chorujących na migrenę doustne środki antykoncepcyjne nie są zalecane: w migrenie z aurą są niewskazane, zaś migrena z aurą przedłużoną, migrena połowiczoporażna, migrena z aurą z pnia mózgu są przeciwwskazaniami do ich stosowania oraz do hormonalnej terapii zastępczej. Także kumulacja u chorej z migreną z aurą

więcej niż dwóch czynników ryzyka udaru niedokrwienne-go: nadciśnienia tętniczego, zaburzeń lipidowych, cukrzycy, palenia tytoniu, czy dodatkowa terapia lekami naczyniokurczącymi, stanowi przeciwwskazanie do leczenia ww. lekami hormonalnymi. U pacjentek chorujących na migrenę bez aury, ale z towarzyszącymi ww. czynnikami należy odstawić lub przynajmniej zmodyfikować leczenie doustnymi środkami antykoncepcyjnymi (środki zawierające najniższą dawkę estrogenów) [22].

MIGRENA A MENSTRUACJA

Zależność napadów migreny od miesiączki jest dobrze znana i ujęta w Międzynarodowej Klasyfikacji Bólów Głowy (ICHD, International Classification of Headache Disorders) zarówno poprzedniej [13], jak i ostatniej, z 2018 r. [14]. Występuje tam w dwóch kategoriach:

1. jako migrena miesięczkowa
2. jako migrena zależna od miesiączki.

Różnica pomiędzy migreną miesięczkową a migreną zależną od miesiączki wiąże się z częstością występowania napadów. W migrenie miesięczkowej dolegliwości pojawiają się tylko w okresie krwawienia miesięcznego, którym zgodnie z definicją nazywamy każde krwawienie endometrialne w naturalnym cyklu lub zaktywowane egzogennym podaniem i/lub odstawieniem hormonów, a 1. dzień miesiączki to 1. dzień krwawienia, oraz spełnione są kryteria rozpoznania migreny miesięczkowej:

- napad migreny u kobiety miesiączkującej spełniający kryteria rozpoznania migreny bez aury (migreny z aurą) oraz
- napad występuje bezwzględnie 2 dni przed planowanym terminem miesiączki i trwa 3 dni, w co najmniej dwóch na trzy cykle miesięczne i w żadnym innym dniu cyklu.

W przypadku migreny zależnej od miesiączki:

- napad migreny u kobiety miesiączkującej spełniający kryteria rozpoznania migreny bez aury (migreny z aurą) jw. oraz
- napad występuje bezwzględnie 2 dni przed planowanym terminem miesiączki i trwa 3 dni, w co najmniej dwóch na trzy cykle miesięczne i dodatkowo w innych dniach cyklu.

Prawidłowe rozpoznanie warunkuje wybór postępowania farmakologicznego, o którym wspomniano powyżej.

CZYNNIKI WYZWALAJĄCE NAPADY MIGRENY W OKRESIE MENSTRUACJI

MacGregor [7, 8] uważa, że występowanie migreny miesięczkowej lub zależnej od miesiączki jest związane z kompleksowym oddziaływaniem poniższych czynników:

- niskim stężeniem progesteronu
- wysokim stężeniem progesteronu
- niskim poziomem estrogenów
- wysokim poziomem estrogenów
- nagłym spadkiem poziomu estrogenów
- wysokim wskaźnikiem estrogenów do progesteronu
- niskim poziomem prolaktyny
- wysokim poziomem prolaktyny
- dysregulacją hormonalną na poziomie receptorów opioidowych
- dysregulacją hormonalną aktywności współczulnej
- zaburzoną reakcją prostaglandynową
- dysfunkcją płytek krwi
- zaburzeniami poziomu magnezu
- deficytami witaminowymi
- wrodzonymi predyspozycjami kobiety.

Według autorki napady migreny miesięczkowej są dłuższe niż niezwiązane z miesiączką, znacznie bardziej nasilone z dużym natężeniem dolegliwości, także mdłości i wymiotów i znacznie słabiej odpowiadają na zastosowane leczenie doraźne [8]. Poza tym częściej w porównaniu z napadami pozamiesiączkowymi są obciążone ryzykiem nawrotów i częściej są to napady bez aury.

MIGRENA A HORMONY

W fazie owulacyjnej cyklu miesięcznego (ok. 14. dnia prawidłowego cyklu) dochodzi do wyrzutu estradiolu z jednoczesnym obniżeniem poziomu progesteronu, ale już w fazie wzrostu jego poziomu (najniższe stężenie progesteronu stwierdza się w fazie folikularnej cyklu miesięcznego), między 14. a 28. dniem dochodzi do odwrotnego wyrzutu progesteronu jeszcze z dość wysokim poziomem estradiolu, po czym stężenie obu hormonów drastycznie spada, co doprowadza do krwawienia miesięcznego, a tym samym napadu migreny związanego z szybkim spadkiem poziomów i bardzo niskim stężeniem żeńskich hormonów płciowych. Niski poziom hormonów skutkuje pobudzeniem przysadki i aktywacją hormonów gonadotropowych, a także wstecznym pobudzeniem podwzgórza oraz wyższych ośrodków wraz z wydzielaniem neurotransmiterów wpływających na grę naczyniową i czynność bioelektryczną kory mózgu.

ESTROGENY A MIGRENA

Zgodnie z badaniami MacGregor [8] można podsumować, że:

- napady migreny są odwrotnie skorelowane z poziomem estrogenów w surowicy
- stosowanie 100 µg estradiolu doustnie lub 1,5 mg w plastrach (stosowanych przez sześć dni w okresie okołomiesiączkowym) może być skuteczną metodą prewencji migreny miesięczkowej
- napady migreny pojawiają się w fazie lutealnej, a zmniejszają lub nie występują w fazie folikularnej
- faza owulacyjna związana ze spadkiem estrogenów nie wpływa na nasilenie napadów migreny
- spadek progesteronu w fazie lutealnej ma dyskusyjny związek z napadami migreny
- niewiele badań dotyczących złożonych leków antykoncepcyjnych odpowiada na pytanie o rolę tych hormonów w napadach migreny.

Badanie przeprowadzone przez Pavlović i wsp. [23] obejmowało 114 kobiet z historią migreny i 223 kobiety w grupie kontrolnej. Wykazano, że spadek estrogenów w ciągu 2 dni po szczytowym poziomie lutealnym był większy u migreniczek niż u innych badanych. Nie stwierdzono jednak istotnej różnicy między grupą chorujących na migrenę a grupą kontrolną w bezwzględnym szczycie lub dziennym wydzielaniu estrogenów, pregnanodiolu, hormonie luteinizującym (LH, *luteinizing hormone*) i hormonie folikulotropowym (FSH, *follicle-stimulation hormone*). Stwierdzono, że pacjentki z migreną charakteryzują się szybszym spadkiem hormonalnym w późnej fazie lutealnej w porównaniu z grupą kontrolną, i wnioskowano, iż czas i tempo odstawienia estrogenów przed miesiączką mogą być wskaźnikiem podatności neuroendokrynnej u kobiet z migreną [23]. U leczonych estrogenami w cyklach miesięcznych nie dochodzi do znacznego spadku hormonalnego, dlatego u części pacjentek leki z zawartością estrogenów wpływają łagodząco na napady migreny w okresie miesiączki, tak jak podawanie progesteronu u innych chorych. Związek z napadami migreny i hormonami płciowymi jest najlepiej zauważalny, gdy pacjentka prowadzi dzienniczek napadów z jednoczesnym zaznaczaniem dni cyklu i dokładną obserwacją cyklu miesięcznego. Szczególnie ważne jest to przy nieregularnych, nieprawidłowych cyklach miesięcznych i/lub w okresie przedmenopauzalnym, gdy rozważa się włączenie leczenia hormonalnego jako normującego cykl lub jako terapię zastępczą. Przy nieregularności cyklu miesięcznego i/lub w okresie okołomenopauzalnym rozważa się suplementację estrogenami.

PODSUMOWANIE TERAPII ESTROGENOWEJ W MIGRENIE

Plastry estrogenowe 1,5 mg są zalecane jako prewencja migreny jedynie przez Amerykańską Akademię Neurologii (AAN, American Academy of Neurology) na poziomie zaleceń I C) [24]. Według niektórych autorów [25] stosowanie złożonych hormonalnych środków antykoncepcyjnych może wywoływać lub nasilać migrenę lub ich prawidłowe stosowanie może zapobiegać lub zmniejszać niektóre formy migreny. W ten sposób może działać kilka strategii antykoncepcyjnych:

- o przedłużonym cyklu uwalniania
- ze skróconym odstępem bez podawania hormonów

- zawierające wyłącznie progestagen
- zawierające nowe generacje hormonalne [25, 26].

Jednakże wiadomo, że hormonalne leki antykoncepcyjne mogą pozostawać bez jakiegokolwiek wpływu na napady migreny. W niektórych przypadkach są one czynnikiem wywołującym pierwszy w życiu napad migreny, szczególnie z aurą. Należy wówczas zachować szczególną ostrożność, gdyż migrenopodobny ból głowy może być maską np. zakrzepicy zatok żylnych mózgowia. W przypadkach stosowania leków hormonalnych przez młode kobiety z migreną z aurą zaleca się unikanie innych czynników ryzyka dla chorób naczyniowych.

Piśmiennictwo

1. Aegidius K, Zawrt JA, Hagen K et al. Oral contraceptives and increased headache prevalence: the Head-HUNT Study. *Neurology*. 2006; 14: 66(3): 349-53.
2. Ashkenazi A, Silberstein SD. Hormone-related headache: pathophysiology and treatment. *CNS Drugs*. 2006; 20(2): 125-41.
3. Lay CL, Bronser SW. Special considerations in treatment of migraine in women. *Semin Neurol*. 2006; 26(2): 217-22.
4. Ferrari M. Migraine. *The Lancet*. 1998; 351: 1043-51.
5. Goadsby PJ, Olesen J. Fortnightly Review: Diagnosis and management of migraine. *BMJ*. 1996; 312: 1279-83.
6. Lance JW, Goadsby PJ. Bóle głowy. D.W. Publishing Co., Szczecin 1999.
7. MacGregor A. Migraine in women. M. Dunitz, Londyn 1999.
8. MacGregor A. Menstrual migraine: the role of oestrogen. MD Thesis. University of London 2008.
9. Pakalnis A. Migraine and Hormones. *Semin Pediatr Neurol*. 2016; 23(1): 92-4.
10. Delaruelle Z, Ivanova TA, Khan S et al. European Headache Federation School of Advanced Studies (EHF-SAS). Male and female sex hormones in primary headaches. *J Headache Pain*. 2018; 19(1): 117.
11. Headache Classification Committee of the International Headache Society. Classification and diagnostic criteria for headache disorders, cranial neuralgias, and facial pain. *Cephalalgia*. 1988; 8(S7): 1-96.
12. Headache Classification Committee of the International Headache Society, International Classification of Headache Disorders. *Cephalalgia*. 2004; 24(S1): 9-160.
13. Headache Classification Committee of the International Headache Society, International Classification of Headache Disorders, 3rd ed. beta version. *Cephalalgia*. 2013; 33: 629-808.
14. Headache Classification Committee of the International Headache Society, International Classification of Headache Disorders, 3rd ed. *Cephalalgia*. 2018; 38: 1-211.
15. Mathew NT. Transformed migraine. *Cephalalgia*. 1993; 13(12): 78.
16. MacGregor EA. Oestrogen and attacks of migraine with and without aura. *Lancet Neurol*. 2004; 3: 354-61.
17. Silberstein S, Merriam GR. Estrogens, progestins and headache. *Neurology*. 1991; 41: 786-93.
18. European principles of management of common headache disorders in primary care. *J Headache Pain*. 2007; 8: S1-S49.
19. Bendtsen L, Birk S, Kasch H. Reference programme: Diagnosis and treatment of headache disorders and facial pain. Danish Headache Society 2nd Edition, 2012. *J Headache Pain*. 2012; 13: S1-S29.
20. Sarchielli P, Granella F, Prudenzano MP. Italian guidelines for primary headaches: 2012 revised version. *J Headache Pain*. 2012; 13: S31-S70.
21. Evers S, Afra J, Frese A et al. European Federation of Neurological Societies. EFNS guideline on the drug treatment of migraine – revised report of an EFNS task force. *Eur J Neurol*. 2009; 16: 968-81.
22. Mac Gregor EA. Menstruation, sex, hormones and migraine. *Neurolog Clin*. 1997; 15: 125-41.
23. Pavlović JM, Allshouse AA, Santoro NF et al. Sex hormones in women with and without migraine: Evidence of migraine-specific hormone profiles. *Neurology*. 2016; 87(1): 49-56.
24. Marmura MJ, Silberstein SD, Schwedt TJ. The acute treatment of migraine in adults: the American Headache Society evidence assessment of migraine pharmacotherapies. *Headache*. 2015; 55: 3-20.
25. Allais G, Chiarle G, Sinigaglia S et al. Treating migraine with contraceptives. *Neurol Sci*. 2017; 38(suppl 1): 85-9.
26. Allais G, Chiarle G, Bergandi F et al. The use of progestogen-only pill in migraine patients. *Expert Rev Neurother*. 2016; 16(1): 71-82.

Znaczenie funkcjonalnego układu trójdzielno-naczyniowego w patogenezie migreny

The role of functioning of trigeminovascular system in the pathogenesis of migraine

prof. dr hab. n. med. Adam Stępień

Klinika Neurologiczna, Warszawski Instytut Medyczny

Kierownik Kliniki: prof. dr hab. n. med. Adam Stępień

STRESZCZENIE

Migrenę uważa się za zaburzenie nerwowo-naczyniowe. Decydującą rolę w jej powstawaniu odgrywają jądra nocycyptywne w pniu mózgu, nerw trójdzielny i naczynia oponowe. Impuls pobudzający ten funkcjonalny układ naczyniowo-nerwowy pozostaje nieznany. Sądzi się, że u osób predysponowanych genetycznie albo zmiany modulujących bodźców nocycyptywnych z jąder szwu i miejsca *caeruleus* w pniu mózgu, albo zjawisko rozprzestrzeniającej się depresji korowej aktywuje układ trójdzielno-naczyniowy. Podczas ataku migreny ta aktywacja trójdzielna powoduje uwolnienie wazoaktywnych peptydów z jego presynaptycznych zakończeń nerwowych, szczególnie peptydu związanego z genem kalcytoniny, który indukuje rozszerzenie naczyń oraz neurogenne zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych i naczyń zewnątrzczaszkowych powodujące typowy pulsujący ból migrenowy.

Słowa kluczowe: migrena, układ trójdzielno-naczyniowy

ABSTRACT

Migraine is considered to be a neurovascular disorder. The nociceptive nuclei in the brainstem, the trigeminal nerve and the meningeal vessels play a decisive role in the development of migraine. The impulse that stimulates this functional neurovascular system remains unknown. In genetically predisposed individuals, either changes in the modulating nociceptive inputs from the raphe and *locus caeruleus* nuclei in the brainstem or a cortical spreading depression phenomenon are thought to activate the trigemino-vascular system. During a migraine attack, this trigeminal activation results in the release of vasoactive peptides from its presynaptic nerve terminals, very especially calcitonin gene-related peptide, which induces vasodilatation and neurogenic inflammation in leptomeningeal and extracranial vessels giving rise to the typical pulsating migraine pain.

Key words: migraine, trigemino-vascular system

Adres do korespondencji:

prof. dr hab. n. med. Adam Stępień, Klinika Neurologiczna, Warszawski Instytut Medyczny,

04-141 Warszawa, ul. Szaserów 128

Migrena jest złożoną patofizjologicznie chorobą układu nerwowego o uwarunkowaniu genetycznym, w której dochodzi do pobudzenia licznych struktur anatomicznych i układów neuroprzebieżających skutkującego powstawaniem silnego i trudnego do leczenia bólu głowy [1]. Szacuje się, że nawet u 50% chorych migrena występuje rodzinnie, przy czym dziedziczenie jest prawdopodobnie wielogenowe i wieloczynnikowe [2].

Złożoność patogenetyczna migreny polega nie tylko na wzajemnym oddziaływaniu wielu genów i interakcjach między genami a środowiskiem zewnętrznym. W konsekwencji obserwujemy bogatą symptomatologię kliniczną napadów i odmienny, indywidualny dla każdego chorego rytm biologiczny ich występowania, co odzwierciedla kliniczną i genetyczną heterogeniczność choroby [2]. Badania elektrofizjologiczne z zastosowaniem potencjałów wywołanych i badania neuroobrazowe przy użyciu funkcjonalnego rezonansu magnetycznego (fMRI, *functional magnetic resonance imaging*) wykonane podczas napadów migreny ujawniły zmiany w licznych obszarach ośrodkowego układu nerwowego (OUN), w tym kory mózgowej, w pniu mózgu, podwzgórz i wzgórz [3, 4]. Za ich powstanie odpowiada specyficzny mechanizm inicjujący aktywację ścieżki impulsacji nocycytywnej w funkcjonalnym układzie trójdzielno-naczyniowym. W jego skład wchodzi pierwsza gałąź nerwu trójdzielnego, jego jądro w pniu mózgu, umiejscowione w nim jądra układu nocycytywne oraz naczynia opon mózgowych. Sam proces patofizjologiczny inicjacji napadu jest słabo poznany i pozostaje wciąż otwartym problemem badawczym w neurobiologii migreny. Dotyczy to także nieznanych mechanizmów trwania i zakończenia napadu migreny. Powszechnie uważa się, że początek napadu migreny związany jest z aktywacją i wzbudzeniem układu trójdzielno-naczyniowego generującego powstanie neuronalnej depolaryzacji rozprzestrzeniającej się w korze mózgu (CSD, *cortical spreading depression*), co jest neurofizjologicznym markerem aury migrenowej [4]. W początkowej fazie napadu pobudzone są neurony w pniu mózgu, które przekazują pobudzenie do neuronów układu trójdzielno-naczyniowego, czego wyrazem jest pojawienie się CSD. Kliniczną manifestacją tego procesu stanowi aura wzrokowa. Depolaryzację neuronów korowych wywołują otwarcie megakanałów jonowych pannexin 1 (*neuronal pannexin 1 [Pannx 1] megachannel*) i aktywacja enzymu kapsazy 1, co jest konsekwencją uwolnienia z astrocytów wysoko aktywnej grupy białek HMGB1 (*high mobility group box 1 protein*) i jądrowego czynnika transkrypcyjnego κB (NF- κB) [5]. Zablokowanie tej kaskady biochemicznej skutkuje zahamowaniem CSD, aktywacji układu trójdzielno-naczyniowego i degranulacji komórek tucznych.

CSD polega na powolnym – z prędkością 2–6 mm/min – rozprzestrzenianiu się fali bioelektrycznej powodującej silną depolaryzację neuronalną i glejową; mechanizmy inicjacji i propagacji CSD

pozostają niejasne [6]. Także pochodzenie bodźca nocycytywne jest nieznanne. Jego źródłem mogą być: gałęzie czuciowe oplatające naczynia tętnicze wywodzące się z pierwszej gałęzi nerwu trójdzielnego (nerw oczny), włókna unerwiające opony mózgowie, włókna nerwowe zewnątrzczaszkowe lub jądra zlokalizowane w pniu mózgu. Wszystkie te składowe mogą być zaangażowane zarówno w generowanie napadu, jak i w różnym stopniu w utrzymywanie bólu w czasie napadu migreny [7]. Istnieje przekonanie poparte wynikami badań neuroobrazowych i neurofizjologicznych, że napady bólu indukowane są poprzez aktywację dróg neuronalnych wywodzących się bezpośrednio z pnia mózgu i mających projekcję do wyższych pięter układu nerwowego, w tym do wzgórza i kory mózgowej, a za pośrednictwem pierwszej gałęzi nerwu trójdzielnego do naczyń pajęczynówki [8]. Mózg nie ma unerwienia czuciowego, inaczej niż opony mózgowo-rdzeniowe i naczynia mózgowie, które unerwione są przez pierwszą gałąź nerwu trójdzielnego – nerw oczny. Docierają do nich cienkie zmielinizowane włókna czuciowe A- δ i niezmielinizowane włókna C wywodzące się ze zwoju trójdzielnego [9]. Tylna część jamy czaszki, w tym opona twarda, otrzymuje unerwienie z korzeni tylnych nerwów rdzeniowych odcinka szyjnego kręgosłupa [10]. Droga impulsu nocycytywne przebiega przez włókna nerwowe oplatające naczynia pajęczynówki, nerw i zwój trójdzielny, jego jądro w pniu mózgu, komórki rogu tylnego rdzenia na poziomie C1, C2, C3, a następnie kieruje się do wzgórza i kory. Badania immunohistochemiczne wykazały, że stymulacja chemiczna i elektryczna ścian zatoki strzałkowej górnej (*superior sinus sagittalis*) skutkuje ekspresją zależną od proteiny Fos w obrębie jądra nerwu trójdzielnego i komórek w warstwach I–II oraz V–VI w rogu tylnym rdzenia na poziomie C1 i C2 [11]. Zlokalizowane są tam także inne struktury anatomiczne uczestniczące w napadzie migreny, takie jak: twór siatkowaty, substancja szara okołowodociągowa (PAG, *periaqueductal gray matter*), jądra szwu oraz miejsce sinawe. Aktywację części grzbietowej i grzbietowo-bocznej pnia mózgu oraz ogniskowy wzrost przepływu krwi w tej okolicy podczas napadu migreny odnotowano w licznych badaniach czynnościowych [12, 13]. Ulegają one wzbudzeniu zarówno na skutek stymulacji farmakologicznej, jak i podczas spontanicznego napadu migreny [14, 15]. W badaniach doświadczalnych aktywacja receptorów serotonergicznym zlokalizowanych w substancji szarej okołowodociągowej powoduje hamowanie impulsacji nocycytywnej biegnącej do pajęczynówki [16]. Neurony wywodzące się z jądra grzbietowego szwu, stanowiącego część składową PAG, mają projekcję do kory mózgu i naczyń krwionośnych, przez co bezpośrednio oddziałują na stan czynnościowy ośrodków korowych i regulują tonus naczyń krwionośnych. Obecnie uznaje się, że ta grupa neuronów wchodząca w skład opisanego już czynnościowego układu trójdzielno-naczyniowego odgrywa decydującą rolę w patogenezie napadu migreny [17]. Do tego układu nocycytywne docierają także impulsy z powierzchni twarzy i mięśni, w tym

przez nerw potyliczny większy [18]. Badania doświadczalne przeprowadzone na szczurach *in vivo* wykazały, że większość włókien typu C i wolno przewodzących typu A- δ unerwiających oponę twardą jest aktywowana i wzbudzana przez proces zapalenia neurogennego [19, 20]. W napadzie migreny aktywne są cienkie zmielinizowane włókna A- δ , nie uczestniczą w nim zmielinizowane włókna C [21].

Włókna nerwowe będące składową układu trójdzielno-naczyniowego mają projekcję do wzgórza i kory mózgowej, w tym do kory słuchowej, wzrokowej, ruchowej i czuciowej, co może tłumaczyć występowanie podczas napadu migreny doznań innych niż bólowe, obejmujących: nadwrażliwość na dźwięki i światło, zaburzenia widzenia, osłabienie funkcji motorycznych oraz pamięci, trudności w koncentracji uwagi i obniżenie zdolności poznawczych [3]. Projekcje neuronalne do jąder podwzgórza i pnia mózgu są odpowiedzialne za utratę apetytu, zatrzymanie płynów, senność, drażliwość i objawy ze strony układu autonomicznego [22, 23].

Gałęzie czuciowe nerwu ocznego pochodzące ze zwoju Gassera zawierają peptydy naczynioaktywne, takie jak: substancja P (SP – głównie włókna czuciowe typu C), peptyd zależny od genu kalcytoniny (CGRP, *calcitonin gene-related peptide* – włókna czuciowe A i C), naczynioaktywny peptyd jelitowy (VIP, *vasoactive intestinal peptide* – wspólna lokalizacja z receptorami dla norepinefryny), syntazę tlenu azotu (NOS) oraz przysadkowy peptyd aktywujący cyklazę adenylową (PACAP, *pituitary adenylate cyclase-activating peptide*) [24, 25]. Włókna uwalniające naczynioaktywny peptyd jelitowy są rozmieszczone głównie w przedniej części podstawy czaszki, podczas gdy neurony zawierające włókna uwalniające CGRP unerwiają przede wszystkim tylną część jamy czaszki, co może tłumaczyć rozwijanie się postępującej korowej depolaryzacji w tej części mózgu. W zwoju trójdzielnym dominują włókna CGRP – immunoreaktywne (40% wszystkich komórek neuronalnych). Inne neurony stanowią mniejszość: SP – 18%, NOS – 15%, a PACAP – 20% [26]. Działanie naczyniorozszerzające wykazuje także SP, która powoduje wynaczynienie białek z postkapilarnych naczyń żylnych opony podczas napadu bólu głowy [27]. Uwalnianie tego peptydu odbywa się w systemie zależnym od histaminy poprzez presynaptyczne receptory H₃ umiejscowione na zakończeniach włókien czuciowych [28]. Pod koniec XX w. wykazano czynny udział serotoniny w napadzie migreny [29]. W czasie napadu następuje uwolnienie serotoniny zmagazynowanej głównie w płytkach krwi. Prowadzi to do skurczu naczyniowego. Następstwem zachodzących przemian biochemicznych jest obniżenie stężenia 5HT w surowicy, co powoduje zmniejszenie napięcia ściany naczyniowej, rozszerzenie naczyń oraz wzrost przepuszczalności dla substancji obniżających próg wrażliwości nocycceptorów zlokalizowanych w przestrzeni okołonaczyniowej. Działanie serotoni-

ny na układ naczyniowy zależy od rodzaju naczyń, jego kalibru i stanu czynnościowego. Zwęża ona duże naczynia, w tym także żyły, a rozszerza małe tętniczki. Reakcje obkurczające naczynia tętnicze następują za pośrednictwem receptorów 5HT₁ i 5HT₂, przy czym w przypadku tętnic mózgowych przy udziale receptorów 5HT_{1B}, a tętnic obwodowych za pośrednictwem receptorów 5HT₂. Największą immunoreaktywność receptorów 5HT_{1D} obserwuje się w jądrze i nerwie trójdzielnym. W trakcie napadu migreny dochodzi do zaburzeń metabolizmu serotoniny pod postacią przewlekłego obniżenia jej stężenia w surowicy w okresie pomiędzy napadami oraz jego gwałtownego wzrostu podczas napadu [30]. Badania prowadzone z wykorzystaniem pozytonowej tomografii emisyjnej (PET, *positron emission tomography*) ujawniają zwiększoną ośrodkową syntezę serotoniny w migrenie [31]. Podczas napadu dochodzi także do intensywnego uwalniania serotoniny z płytek krwi. Intensywne obniżenie stężenia serotoniny w surowicy predysponuje do rozprzestrzeniającej się korowej depresji i ujawnienia się aury [32].

Tabela 1. Struktury anatomiczne układu nerwowego aktywowane w migrenie.

Lp.	Miejsce	Dowody
1	Ośrodkowe: mózg i pień mózgu	<ol style="list-style-type: none">1. Pobudzenie osi podwzgórze–pień mózgu. Badania z zastosowaniem fMRI wskazują na pierwotną aktywację podwzgórza i połączeń neuronalnych z tylną częścią pnia mózgu.2. Postępująca korowa depolaryzacja. Wiele leków i urządzeń do neuromodulacji oddziałuje na CSD.3. Bezpośrednie połączenie neuronalne pomiędzy korą mózgową, pajęczynówką i skórą powierzchni głowy. Wskazuje to na ciągłość pobudzenia ośrodkowego oraz pobudzenia obwodowych mechanizmów patogenetycznych w migrenie, a także tłumaczy ośrodkowe działanie toksyny botulinowej typu A w migrenie.
2	Obwodowe	<ol style="list-style-type: none">1. Opony mózgowie. Uwalnianie naczynioaktywnych neuropeptydów z zakończeń n. V w oponach mózgowych, w tym 5HT i CGRP. Ich podanie chorym na migrenę wywołuje napad. Leki przeciwmigrenowe, w tym ergotamina, tryptany i przeciwciała monoklonalne anti-CGRP i anti-CGRP receptorowe, działają głównie obwodowo.

Wykazanie, że agoniści receptora serotoninowego 5HT_{1B/D} mają silne działanie przeciwmigrenowe, zaowocowało wprowadzeniem do leczenia grupy leków obecnie nazywanych tryptanami, których głównym przedstawicielem jest sumatriptan. Obecnie są one złotym standardem w leczeniu napadu migreny, mimo że odsetek chorych, u których przerywają napad bólu, wynosi tylko ok. 60%. Leki te mogą potencjalnie wywołać powikłania sercowo-naczyniowe i pozostają nadal relatywnie drogie [33]. Z tego powodu niesteroidowe leki przeciwbólowe i przeciwzapalne (NLPZ),

mające zbliżoną skuteczność kliniczną, są najczęściej stosowaną grupą leków w terapii napadu migreny. Liczne obserwacje eksperymentalne i kliniczne dowodzą, że rozszerzenie naczyń oponowych i/lub zewnątrzczaszkowych nie jest ani konieczne, ani wystarczające do wywołania bólu migrenowego. Dlatego też teoria naczyniowa migreny zdezaktualizowała się. U osób z migreną nie obserwuje się rozszerzenia tętnic zewnątrzczaszkowych ani śródczaszkowych w czasie napadu wywołanego syldenafilem lub tlenkiem azotu, ponadto rozszerzenie naczyń krwionośnych wywołane wlewem wazoaktywnego polipeptydu jelitowego nie wywołuje napadu migreny [34, 35].

CGRP jest obecnie uznawany za kluczowy związek w generowaniu napadu migreny. Wzmoczone uwalnianie peptydu CGRP następuje po elektrycznej stymulacji nerwu trójdzielnego, a podanie dożylnie u chorych na migrenę wywołuje napad migreny bez aury [36]. Jakkolwiek peptyd ten powoduje jedynie umiarkowane rozszerzenie tętnic zewnątrzczaszkowych i wewnątrzczaszkowych, to prawdopodobnie ma zdolność hamowania propagacji bodźca nocycyptycznego [37]. Nie bez znaczenia pozostaje to, że w procesie rozszerzenia naczyń krwionośnych mózgu biorą udział także włókna przywspółczulne za pośrednictwem odruchu monosynaptycznego towarzyszącego aktywacji trójdzielno-naczyniowej [38]. Antagoniści receptora CGRP są lekami skutecznymi w terapii migreny, a przeciwciała receptora i peptydu CGRP zostały uznane za leki pierwszego wyboru w leczeniu migreny epizodycznej z częstymi napadami oraz migreny przewlekłej. Ich wprowadzenie do arsenału leków przeciwmigrenowych było znaczącym postępem, niemniej jednak mechanizmy, za których pomocą CGRP wywołuje migrenę, pozostają niepewne. Po latach dyskusji nad patogenezą migreny i rozważań o pochodzeniu bodźca inicjującego – z układu naczyniowego czy z mózgu – obecnie przeważa pogląd, że miejscem powstania napadu jest mózg, a zmiany w układzie naczyniowym uznaje się za epifenomen [39]. W tej niezakończonej jeszcze dyskusji dowodzi się, że same zmiany w układzie naczyniowym nie są ani konieczne, ani wystarczające do wywołania migreny, ale mogą przyczynić się do jej powstania, być może poprzez podtrzymywanie syntezy i uwalniania CGRP, a tym samym modulowanie sygnalizacji nocycyptora do pnia mózgu [37]. Za główny proces biologiczny uznaje się aktywację

nocycyptorów oponowych, która prowadzi do uwolnienia wazoaktywnych peptydów prozapalnych, takich jak CGRP i SP, z ich zakończeń nerwowych. Peptydy te powodują rozszerzenie naczyń krwionośnych opon mózgowych, wynaczynienie osocza, lokalne wzbudzenie komórek tucznych opony twardej, co powoduje uwolnienie cytokin i innych mediatorów stanu zapalnego. Proces ten jest określany mianem zapalenia neurogennego [40]. Jego kliniczną manifestacją jest alodynia na skórze głowy podczas trwania napadu migreny [41]. Zjawisko to jest uznawane za wyraz ośrodkowej sensytyzacji (uwrażliwienia) drugorzędowych neuronów czuciowych, których ciała komórkowe znajdują się w części ogonowej jądra rdzeniowego nerwu trójdzielnego [41]. Jądro to ma obustronne połączenia anatomiczne z istotą szarą okołowodociągową [42]. Potencjalizacja przewodnictwa synaptycznego zależna jest od napływu jonów wapnia do neuronu przez receptory glutaminergiczne typu NMDA i AMPA. Doświadczalna stymulacja nocycyptowa pajączynówki aktywuje neurony czuciowe jądra nerwu trójdzielnego, II i III neuron drogi czuciowej oraz doprowadza do wystąpienia zjawiska „samonapędzającej się” (*wind-up*) aktywacji receptorów NMDA w połączeniu z uwalnianiem pronocycyptowych neuroprzekaźników. Rozwijająca się ośrodkowa sensytyzacja stanowi jeden z głównych mechanizmów odpowiedzialnych za nasilanie się doznań bólowych i ich przewlekły charakter. Badania z zastosowaniem PET wskazują na udział receptorów opioidowych μ w migrenie. Zmianę ich aktywności wykazano w obrębie substancji szarej okołowodociągowej, zakrętu obręczy, jądra półleżącego (*nucleus accumbens*) wchodzącego w skład jąder limbicznych przedmózgowia, wzgórze oraz środkowej części kory przedczołowej [43]. Potwierdza to uwalnianie również endogennych opioidów podczas napadu migreny.

Bez poznania i zrozumienia złożonych procesów biochemicznych zachodzących podczas napadu migreny jej leczenie będzie miało ograniczoną skuteczność. Wszystkie obecnie stosowane leki zwalczające napad migreny, w tym NLPZ i tryptany, hamują proces uwalniania neuropeptydów i neurotransmiterów podczas zapalenia neurogennego, dzięki czemu likwidują napad lub zmniejszają intensywność odczuwalnego bólu. Jednak dopiero pełne poznanie mechanizmów biologicznych generujących napad migreny pozwoli na opracowanie jej w pełni skutecznego leczenia.

Piśmiennictwo

1. de Tommaso M, Ambrosini A, Brighina F et al. Altered processing of sensory stimuli in patients with migraine. *Nat Rev Neurol*. 2014; 10: 144-55.
2. Maher BH, Griffiths LR. Identification of molecular genetic factors that influence migraine. *Mol Genet Genomics*. 2011; 285: 433-46.
3. Nosedà R, Kainz V, Jakubowski M et al. A neural mechanism for exacerbation of headache by light. *Nat Neurosci*. 2010; 13: 239-45.
4. Levy D. Migraine pain and nociceptor activation – where do we stand? *Headache*. 2010; 50: 909-16.
5. Karatas H, Erdener S, GURSOY-OZDEMIR Y et al. Spreading depression triggers headache by activation neuronal Panx1 channels. *Science*. 2013; 339: 1092-5.
6. Charles A. Does cortical spreading depression initiate a migraine attack? Maybe not. *Headache*. 2010; 50: 731-33.
7. Olesen J, Burstein R, Ashina M et al. Origin of pain in migraine: evidence for peripheral sensitisation. *Lancet Neurol*. 2009; 8: 679-90.
8. Meng ID, Porreca F. Mechanisms of medication overuse headache. *Headache Currents*. 2004; 1: 47-54.
9. McNaughton FL, Feindel WH. Innervation of intracranial structures: a reappraisal. In: Rose FC (ed.) *Physiological aspects of clinical neurology*. Blackwell Scientific Publications, Oxford 1977: 279-93.
10. Marfurt CF. The central projections of trigeminal primary afferent neurons in the cat as determined by the transganglionic transport of horseradish peroxidase. *J Comp Neurol*. 1981; 203: 785-98.
11. Bartsch T, Goadsby PJ. Increased responses in trigeminocervical nociceptive neurons to cervical input after stimulation of the dura mater. *Brain*. 2003; 126: 1496-509.
12. Mainero C, Boshyan J, Hadjikhani N. Altered functional magnetic resonance imaging resting-state connectivity in periaqueductal gray networks in migraine. *Ann Neurol*. 2011; 70: 838-45.
13. Jin C, Yuan K, Zhao L et al. Structural and functional abnormalities in migraine patients without aura. *NMR Biomed*. 2013; 26: 58-64.
14. Afridi S, Matharu MS, Lee L. A PET study exploring the laterality of brain stem activation in migraine using glyceryl trinitrate. *Brain*. 2005; 28: 932-9.
15. Afridi S, Griffin NJ, Kaube H. A positron emission tomographic study in spontaneous migraine. *Arch Neurol*. 2005; 62(8): 1270-3.
16. Bartsch T, Knight YE, Goadsby PJ. Activation of 5-HT_{1B/1D} receptor in the periaqueductal gray inhibits nociception. *Ann Neurol*. 2004; 56: 371-81.
17. Goadsby PJ. Understanding migraine from bench to bedside. *Horizons in Medicine*. 2007; 19: 365-75.
18. Bartsch T, Goadsby PJ. Anatomy and physiology of pain referral in primary and cervicogenic headache disorders. *Head Curr*. 2005; 2: 42-48.
19. Strassman AM, Raymond SA, Burstein R. Sensitization of meningeal sensory neurons and the origin of headaches. *Nature*. 1996; 384: 560-4.
20. Bove GM, Moskowitz MA. Primary afferent neurons innervating guinea pig dura. *J Neurophysiol*. 1997; 77: 299-308.
21. Waters AJ, Lumb BM. Descending control of spinal nociception from the periaqueductal grey distinguishes between neurons with and without C-fibre inputs. *Pain*. 2008; 134: 32-40.
22. Akerman S, Holland PR, Goadsby PJ. Diencephalic and brainstem mechanisms in migraine. *Nat Rev Neurosci*. 2011; 12: 570-84.
23. Edvinsson L. Tracing neural connections to pain pathways with relevance to primary headaches. *Cephalalgia*. 2011; 31: 737-47.
24. Hoffmann J, Baca SM, Akerman S. Neurovascular mechanisms of migraine and cluster headache. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2019; 39(4): 573-94.
25. Edvinsson L, Alm R, Shaw D et al. Effect of the CGRP receptor antagonist BIBN4096BS in human cerebral, coronary and omental arteries and in SK-N-MC cells. *Eur J Pharmacol*. 2002; 434: 49-53.
26. Edvinsson L. Sensory nerves in man and their role in primary headaches. *Cephalalgia*. 2001; 21: 761-4.
27. Dimitriadou V, Buzzi MG, Theoharides TC et al. Ultrastructural evidence for neurogenically mediated changes in blood vessels of the rat dura mater and tongue following antidromic trigeminal stimulation. *Neuroscience*. 1992; 48: 187-203.
28. Ohkubo T, Shibata M, Inoue M et al. Regulation of Substance P release mediated via prejunctional histamine H₃ receptors. *Eur J Pharmacol*. 1995; 273: 83-8.
29. Fozard JR, Kalkman HO. 5-Hydroxytryptamine (5-HT) and the initiation of migraine: new perspectives. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol*. 1994; 350: 225-9.
30. Hamel E. Serotonin and migraine: biology and clinical implications. *Cephalalgia*. 2007; 27(11): 1293-300.
31. Chugani DC, Niimura K, Chaturvedi S et al. Increased brain serotonin synthesis in migraine. *Neurology*. 1999; 53: 1473-6.
32. Supornsilpchai W, Sanguanrangirikul S, Maneesri S et al. Serotonin depletion, cortical spreading depression, and trigeminal nociception. *Headache*. 2006; 46: 34-9.
33. Loder E. Triptan therapy in migraine. *N Engl J Med*. 2010; 363: 63-70.
34. Kruuse C, Thomsen LL, Birk S et al. Migraine can be induced by sildenafil without changes in middle cerebral artery diameter. *Brain*. 2003; 126: 241-7.
35. Rahmann A, Wienecke T, Hansen JM et al. Vasoactive intestinal peptide causes marked cephalic vasodilation, but does not induce migraine. *Cephalalgia*. 2008; 28: 226-36.
36. Hansen JM, Hauge AW, Olesen J et al. Calcitonin gene-related peptide triggers migraine-like attacks in patients with migraine with aura. *Cephalalgia*. 2010; 30: 1179-86.
37. Asghar MS, Hansen AE, Amin FM et al. Evidence for a vascular factor in migraine. *Ann Neurol*. 2011; 69: 635-45.
38. Bolay H, Reuter U, Dunn AK et al. Intrinsic brain activity triggers trigeminal meningeal afferents in a migraine model. *Nat Med*. 2002; 8: 136-42.
39. Levy D, Burstein R. The vascular theory of migraine: leave it or love it? *Ann Neurol*. 2011; 69: 600-1.
40. Levy D. Endogenous mechanisms underlying the activation and sensitization of meningeal nociceptors: the role of immuno-vascular interactions and cortical spreading depression. *Curr Pain Headache Rep*. 2012; 16: 270-7.
41. Burstein R, Cutrer MF, Yarnitsky D. The development of cutaneous allodynia during a migraine attack: clinical evidence for the sequential recruitment of spinal and supraspinal nociceptive neurons in migraine. *Brain*. 2000; 123(8): 1703-9.
42. Knight YE, Goadsby PJ. The periaqueductal gray matter modulates trigeminovascular input in migraine? *Neuroscience*. 2001; 106: 793-800.
43. DaSilva AF, Nascimento TD, DosSantos MF et al. Association of mu-opioid activation in the prefrontal cortex with spontaneous migraine attacks – brief report. *Ann Clin Transl Neurol*. 2014; 1: 439-44.

Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane – patrz punkt 4.8.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO: AJOVY 225 mg roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce. **2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY:** Każda ampułko-strzykawka zawiera 225 mg fremanezumabu. Fremanezumab jest humanizowanym przeciwciałem monoklonalnym wytwarzanym metodą rekombinacji DNA w komórkach jajnika chomika chińskiego (ang. *Chinese hamster ovary*, CHO). Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1. **3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA:** Roztwór do wstrzykiwań (wstrzyknięcie). Przezroczysty do opalizującego, bezbarwny do lekko żółtego roztwór o pH 5,5 i osmolalności 300–450 mOsm/kg. **4. SZCZEGÓLNE DANE KLINICZNE: 4.1 Wskazania do stosowania:** Produkt leczniczy AJOVY jest wskazany do stosowania w profilaktyce migreny u osób dorosłych, u których występują co najmniej 4 dni z migreną w miesiącu. **4.2 Dawkowanie i sposób podawania:** Leczenie powinien rozpocząć lekarz z doświadczeniem w rozpoznawaniu i leczeniu migreny. **Dawkowanie:** Leczenie jest przeznaczone dla pacjentów, u których w momencie rozpoczęcia leczenia fremanezumabem występują co najmniej 4 dni z migreną w miesiącu. Dostępne są dwie opcje dawkowania: 225 mg raz na miesiąc (dawkowanie co miesiąc) lub 675 mg co trzy miesiące (dawkowanie co kwartał). W przypadku zmiany schematu dawkowania pierwszą dawkę w ramach nowego schematu należy podać w następnym zaplanowanym terminie dawkowania według poprzedniego schematu. Po rozpoczęciu leczenia fremanezumabem można kontynuować jednocześnie stosowane profilaktyczne leczenie migreny, jeśli lekarz przepisujący uzna to za konieczne (patrz punkt 5.1). Korzyści wynikające z leczenia należy ocenić po upływie 3 miesięcy od rozpoczęcia leczenia. Wszelkie późniejsze decyzje dotyczące kontynuowania leczenia należy podejmować indywidualnie dla każdego pacjenta. Następnie zaleca się regularne oceny potrzeby kontynuowania leczenia. **Pominięcie dawki:** W razie pominięcia wstrzyknięcia fremanezumabu w planowanym terminie dawkowanie należy wznowić możliwie jak najszybciej, stosując zaleconą dawkę i schemat. Nie należy podawać dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej dawki. **Szczególne grupy pacjentów:** Osoby w podeszłym wieku: Dostępne są ograniczone dane na temat stosowania fremanezumabu u pacjentów w wieku ≥ 65 lat. Zgodnie z wynikami analizy farmakokinetyki populacyjnej modyfikacja dawki nie jest wymagana (patrz punkt 5.2). **Zaburzenia czynności nerek lub wątroby:** U pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności nerek lub wątroby modyfikacja dawki nie jest konieczna (patrz punkt 5.2). **Dzieci i młodzież:** Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego AJOVY u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat. Dane nie są dostępne. **Sposób podawania:** Podanie podskórne. Produkt leczniczy AJOVY jest przeznaczony wyłącznie do wstrzyknięć podskórnych. Nie należy go podawać drogą dożylną ani domięśniową. Produkt leczniczy AJOVY może być wstrzykiwany w okolice brzucha, ud lub górne części ramion, w miejsce gdzie skóra nie jest tkliwa, zasiniona, zaczerwieniona ani stwardniała. W przypadku wielokrotnych wstrzyknięć należy zmieniać miejsca wstrzyknięć. Pacjenci poinstruowani przez fachowy personel medyczny w zakresie techniki samodzielnego wstrzykiwania podskórnego mogą sami wstrzykiwać sobie produkt leczniczy. Szczegółowe instrukcje dotyczące podawania, patrz punkt 6.6. **4.3 Przeciwwskazania:** Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1. **4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania: Identyfikowalność:** Aby poprawić identyfikowalność biologicznych produktów leczniczych, należy wyraźnie odnotować nazwę i numer serii podawanego produktu. **Nadwrażliwość:** Niezbyt często zgłaszano reakcje nadwrażliwości, takie jak wysypka, świąd, pokrzywka i obrzęk, w związku ze stosowaniem fremanezumabu (patrz punkt 4.8). Większość reakcji zgłaszano w przedziale czasu od kilku godzin do miesiąca po podaniu. Miały one nasilenie od łagodnego do umiarkowanego, ale niektóre z nich prowadziły do przerwania leczenia lub wymagały leczenia kortykosteroidami. W razie wystąpienia reakcji nadwrażliwości należy rozważyć przerwanie podawania fremanezumabu i wdrożyć odpowiednie leczenie. **Ciężkie choroby układu sercowo-naczyniowego:** Pacjenci z niektórymi ciężkimi chorobami układu sercowo-naczyniowego byli wykluczeni z badań klinicznych (patrz punkt 5.1). Dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania u tych pacjentów nie są dostępne. **Substancje pomocnicze:** Produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na dawkę, to znaczy produkt leczniczy uznaje się za „wolny od sodu”. **4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację: Ciąża:** Istnieją tylko ograniczone dane dotyczące stosowania produktu leczniczego AJOVY u kobiet w okresie ciąży. Badania na zwierzętach nie wykazały bezpośredniego ani pośredniego szkodliwego wpływu na reprodukcję (patrz punkt 5.3). W celu zachowania ostrożności zaleca się unikanie stosowania produktu AJOVY w okresie ciąży. **Karmienie piersią:** Nie wiadomo, czy fremanezumab przenika do mleka ludzkiego. Wiadomo, że ludzkie przeciwciała klasy IgG przenikają do mleka ludzkiego przez pierwsze dni po porodzie, następnie jednak ich stężenie szybko się zmniejsza do niewielkiego poziomu. W związku z tym podczas tego krótkiego okresu nie można wykluczyć zagrożenia dla niemowląt karmionych piersią. Później stosowanie fremanezumabu podczas karmienia piersią można rozważać tylko, jeśli jest to wymagane ze względów klinicznych. **Płodność:** Brak danych dotyczących wpływu na płodność u ludzi. Dostępne dane niekliniczne nie sugerują wpływu na płodność (patrz punkt 5.3). **4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn:** AJOVY nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. **4.8 Działania niepożądane: Podsumowanie profilu bezpieczeństwa:** W badaniach rejestracyjnych produkt leczniczy AJOVY stosowało łącznie ponad 2500 pacjentów (ponad 1900 pacjento-lat). Ponad 1400 pacjentów leczono przez co najmniej 12 miesięcy. Do często zgłaszanych działań niepożądanych produktu leczniczego należały miejscowe reakcje w miejscu wstrzyknięcia [ból (24%), stwardnienie (17%), rumień (16%) i świąd (2%)]. **Tabularyczne zestawienie działań niepożądanych:** Działania niepożądane produktu leczniczego obserwowane w badaniach klinicznych przedstawiono zgodnie z klasyfikacją układów i narządów MedDRA. W obrębie każdej klasy układów i narządów działania niepożądane produktu leczniczego zostały uporządkowane według częstości występowania, przy czym jako pierwsze wymieniono najczęstsze działania niepożądane. W obrębie każdej kategorii częstości występowania działania niepożądane produktu leczniczego zestawiono w kolejności malejącej ciężkości. Kategorie częstości występowania oparto na następującej konwencji: 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 ($< 1/10000$). W programie badań klinicznych nad produktem leczniczym AJOVY zidentyfikowano następujące działania niepożądane (tabela 1).

Tabela 1: Działania niepożądane w badaniach klinicznych

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Częstość występowania	Działanie niepożądane
Zaburzenia układu immunologicznego	Niezbyt często	Reakcje nadwrażliwości, takie jak wysypka, świąd, pokrzywka i obrzęk
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Bardzo często	Ból w miejscu wstrzyknięcia Stwardnienie w miejscu wstrzyknięcia Rumień w miejscu wstrzyknięcia
	Często	Świąd w miejscu wstrzyknięcia
	Niezbyt często	Wysypka w miejscu wstrzyknięcia

Opis wybranych działań niepożądanych: Reakcje w miejscu wstrzyknięcia: Najczęściej obserwowanymi miejscowymi reakcjami w miejscu wstrzyknięcia były ból, stwardnienie i rumień. Wszystkie miejscowe reakcje w miejscu wstrzyknięcia miały charakter przemijający, a ich nasilenie było przeważnie łagodne do umiarkowanego. Ból, stwardnienie i rumień zazwyczaj obserwowano bezpośrednio po wstrzyknięciu, podczas gdy świąd i wysypka pojawiały się w ciągu mediany czasu wynoszącej, odpowiednio, 24 i 48 godzin. Wszystkie reakcje w miejscu wstrzyknięcia ustępowały najczęściej w ciągu kilku godzin lub dni. Reakcje w miejscu wstrzyknięcia zasadniczo nie wymagały odstawienia produktu leczniczego. **Immunogenność:** W badaniach kontrolowanych placebo u 0,4% pacjentów (6 z 1701) leczonych fremanezumabem wykształciły się przeciwciała przeciwlekowe. Miano tych przeciwciała było niskie. U jednego z tych 6 pacjentów wykształciły się przeciwciała neutralizujące. W trakcie 12-miesięcznego leczenia przeciwciała przeciwlekowe wykryto u 2,3% pacjentów (43 z 1888), a u 0,95% pacjentów wykształciły się przeciwciała neutralizujące. Wykształcenie przeciwciał przeciwlekowych nie wpływało na bezpieczeństwo stosowania ani skuteczność fremanezumabu. **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. **PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU:** TEVA GmbH, Graf-Arco-Str. 3, 89079 Ulm, Niemcy. **NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU wydane przez Komisję Europejską:** 1 ampułko-strzykawka EU/1/19/1358/001, 3 ampułko-strzykawki EU/1/19/1358/002. Kategorie dostępności: Rpz – Produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania. Informacji udziela: Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o., ul. Osmańska 12, 02-823 Warszawa, tel.: +48 22 345 93 00, www.teva.pl. Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.

PRZEŁOM W PROFILAKTYCZNYM LECZENIU MIGRENY¹

AJOVY[®] ▼
fremanezumab

**JUŻ DOSTĘPNY
DLA PACJENTÓW²
W POLSCE!**

**Jedyn³ zarejestrowane przeciwci^o monoklonalne
anty-CGRP, które może być podawane sc RAZ NA
KWARTAŁ lub RAZ NA MIESIĄC².**



**Dla pacjentów dorosłych,
u których występują co najmniej
4 dni z migreną w miesiącu².**

CGRP (ang. *calcitonin gene-related peptide*) – peptyd związany z genem kalcytoniny
sc injection (ang. *subcutaneous injection*) – wstrzyknięcie podskórne

1. Krishnaswamy R et al. Anti-CGRP monoclonal antibodies: breakthrough in migraine therapeutics. Progress in Neurology and Psychiatry. Volume 23.03 July-September 2019.
<https://www.progressnp.com/article/anti-cgrp-monoclonal-antibodies-breakthrough-in-migraine-therapeutics/>.
2. Charakterystyka Produktu Leczniczego AJOVY[®] 225 mg, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce z dnia 26 czerwca 2020 r.
3. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines>, dostęp z dnia 7 lipca 2020 r.

OPIS PRZYPADKU

Pacjentka z migreną przewlekłą – opis przypadku

A patient with chronic migraine – a case report

dr n. med. Marcin Wolfinger

dr Wolfinger Clinic, Kraków

STRESZCZENIE

Pacjentka leczona od 16 lat z powodu migreny zgłosiła się do poradni neurologicznej w celu modyfikacji farmakoterapii. Na podstawie przeprowadzonego badania podmiotowego z oceną liczby dni bólowych oraz migrenowych w ostatnich kilku miesiącach rozpoznano migrenę przewlekłą. Po nieskutecznej próbie leczenia toksyną botulinową (3 cykle podania według schematu PREEMPT) zdecydowano się na zastosowanie przeciwciał monoklonalnych. Terapię rozpoczęto od erenumabu (12 podań), następnie zmieniono lek na fremanezumab (8 podań). W wyniku zastosowanego leczenia uzyskano całkowite ustąpienie bólów głowy i napadów migrenowych ze znaczną poprawą jakości życia pacjentki.

Słowa kluczowe: migrena przewlekła, polekowy ból głowy, przeciwciała monoklonalne

ABSTRACT

The patient treated for 16 years due to migraine visited a neurological outpatient clinic to modify pharmacotherapy. Chronic migraine was diagnosed on the basis of the interview with the assessment of the number of pain and migraine days in the last few months. After unsuccessful treatment with botulinum toxin (3 courses of PREEMPT protocol), it was decided to use monoclonal antibodies. The therapy was started with erenumab (12 injections), then fremanezumab (8 administrations). As a result of the applied treatment, headaches and migraine attacks were completely resolved with a significant improvement in the patient's quality of life.

Key words: chronic migraine, drug-induced headache, monoclonal antibodies

Adres do korespondencji:

dr n. med. Marcin Wolfinger, dr Wolfinger Clinic, 31-117 Kraków, ul. Cybulskiego 5,
e-mail: dr.mwolfinger@gmail.com

WSTĘP

Według Międzynarodowej Klasyfikacji Bólów Głowy z 2018 r. (ICHD-3, International Classification of Headache Disorders 3rd ed. [1]) migrena przewlekła [2] występuje u pacjentów, którzy przebyli co najmniej pięć napadów migreny bez aury lub dwa napady migreny z aurą. Migrenę przewlekłą można rozpoznać, gdy w miesiącu występuje minimum 15 dni bólowych głowy, w tym przez 8 dni ból głowy spełnia kryteria rozpoznania migreny lub ustępuje po zażyciu tryptanu lub alkaloidu sporyszu i taki stan trwa przez ponad 3 miesiące. Migrenę przewlekłą należy różnicować z polekowym bólem głowy, znanym jako ból głowy z nadużywania leków (MOH, *medication overuse headache*), który może także współistnieć – i często współistnieje – z rozpoznaniem głównym. MOH jest to z definicji występujący przez 15 lub więcej dni w miesiącu ból głowy u pacjenta, który od 3 lub więcej miesięcy stosuje przez 10–15 dni w miesiącu co najmniej jeden lek przeciwbólowy w celu przetrwania istniejącego bólu głowy, najczęściej migreny.

OPIS PRZYPADKU

40-letnia pacjentka, czynna zawodowo – leczona od 16 lat w różnych poradniach neurologicznych z powodu migreny – zgłosiła się do poradni neurologicznej w celu modyfikacji nieskutecznej terapii farmakologicznej. Stosowano wcześniej doraźne leczenie farmakologiczne – eletryptan w dawce 40 mg, a w efekcie uzyskiwano zmniejszenie nasilenia napadów migrenowych, bez wpływu na ich częstotliwość. Prewencyjne leczenie farmakologiczne flunaryzyną w dawce 10 mg/24 h, amitryptyliną 70 mg/24 h i topiramatem 2 × 50 mg/24 h [3] (każda z terapii trwała ok. 3 miesięcy) nie dało wymiernych rezultatów.

Napady migreny występowały średnio do 12 dni bólowych/1 miesiąc/3 miesiące, a łączna średnia liczba dni bólowych głowy wynosiła 18. W związku z powyższym i wykluczeniem innych przyczyn bólu głowy rozpoznano migrenę przewlekłą. Rozpoczęto leczenie od zastosowania toksyny botulinowej [4] według schematu PREEMPT (195 UJ) w trzech cyklach co 12 tygodni, bez wpływu na przebieg migreny – nadal stwierdzano 18 dni bólowych, w tym 12 dni migrenowych. W lutym 2019 r. wdrożono terapię za pomocą przeciwciała monoklonalnego przeciwko receptorowi dla CGRP [5] – erenumabu w dawce 70 mg podawanego podskórnie raz w miesiącu. Od marca 2020 r., ze względów ekonomicznych, pacjentka jest leczona za pomocą fremanezumabu 225 mg podawanego podskórnie raz w miesiącu [6].

Od rozpoczęcia terapii przeciwciałami uzyskano całkowite ustąpienie napadów migrenowych. Chora kontynuuje leczenie nieprzerwanie od 20 miesięcy, bez działań niepożądanych. Określa obecną terapię jako „zmieniającą życie”. W dalszej perspektywie planowane jest podawanie leku w dawce potrójnej, czyli 675 mg raz na 3 miesiące [7], co ograniczy liczbę wizyt lekarskich pacjentki i tym samym dodatkowo pozytywnie wpłynie na jej funkcjonowanie w sferze prywatnej i zawodowej.

PODSUMOWANIE

W przypadku rozpoznania migreny przewlekłej zastosowanie leczenia przeciwciałami monoklonalnymi jest wyjątkowo skuteczne i bezpieczne. Efektywność terapii, brak działań niepożądanych i zadowolenie z ustąpienia migrenowych dolegliwości bólowych poprawiają komfort pacjenta zarówno w życiu zawodowym, jak i codziennym, motywując go do jej kontynuowania.

Piśmiennictwo

1. International Classification of Headache Disorders, 3rd ed. Headache Classification Committee of the International Headache Society. *Cephalalgia*. 2018; 38(1): 18-34.
2. Roźniecki JJ, Stępień A, Domitrz I. Leczenie migreny przewlekłej – zalecenia opracowane przez Grupę Ekspertów Polskiego Towarzystwa Bólów Głowy i Sekcji Badania Bólu Polskiego Towarzystwa Neurologicznego na podstawie międzynarodowych zaleceń i najnowszej literatury. *Polski Przegląd Neurologiczny*. 2018; 14(2): 60-6.
3. Ziegler DK, Hurwitz A, Preskorn S et al. Propranolol and amitriptyline in prophylaxis of migraine: pharmacokinetic and therapeutic effects. *Arch Neurol*. 1993; 50: 825-30.
4. Bendtsen L, Sacco S, Ashina M et al. Guideline on the use of onabotulinumtoxinA in chronic migraine: a consensus statement from the European Headache Federation. *J Headache Pain*. 2018; 19(1): 91. <http://doi.org/10.1186/s10194-018-0921-8>.
5. Raffaelli B, Neeb L, Reuter U. Monoclonal antibodies for the prevention of migraine. *Expert Opin. Biol Ther*. 2019; 19(12): 1307-17. <http://doi.org/10.1080/14712598.2019.1671350>.
6. Silberstein SD, Dodick DW, Bigal ME et al. Fremanezumab for the Preventive Treatment of Chronic Migraine. *N Engl J Med*. 2017; 377: 2113-22.
7. Brandes JL, Kudrow D, Yeung PP et al. Effects of fremanezumab on the use of acute headache medication and associated symptoms of migraine in patients with episodic migraine. *Cephalalgia*. 2019; 333102419885905. <http://doi.org/10.1177/0333102419885905>.

REGULAMIN ZAMIESZCZANIA PRAC

Na łamach kwartalnika „Migrena news” zamieszczone są 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 „ed”. Należy zachować zapis i interpunkcję ściśle według poniższego przykładu: Kowalski J. Zasady publikacji prac naukowych. Medical Education, Warszawa 2013: 354-66.

Zdjęcia, grafiki

- Jeśli zdjęcia i grafiki mają rozmiar większy niż 8 MB, powinny być nadesłane na adres Redakcji 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.



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 powlekannej), lak czerwieni koszenilowej (E 124). Sumamigren, 100 mg: każda tabletkowa powlekana zawiera 100 mg sumatriptanu (Sumatriptanum) w postaci 140 mg bursztynianu sumatriptanu. Substancja pomocnicza o znanym działaniu: laktoza jednowodna (247 mg w każdej tabletkowej powlekannej). Tabletkowa powlekana Sumamigren, 50 mg: tabletki powlekane, podłużne, obustronnie wypukłe, barwy jasnoróżowej, z linią. Linia na tabletkach nie jest przeznaczona do przełamania tabletki. Sumamigren, 100 mg: Tabletki powlekane, podłużne, obustronnie wypukłe, barwy białej. **Wskazania:** Doraźne zwalczanie napadów migreny. **Dawkowanie i sposób podawania:** Sumamigren jest dostępny w postaci tabletek powlekanych 50 mg i 100 mg. Sumatriptanu nie należy stosować profilaktycznie. Sumatriptan jest wskazany do leczenia napadu migreny jako jedyny lek i nie należy go podawać jednocześnie z ergotaminą lub pochodnymi ergotaminy (włącznie z metyzergidem). Lek należy stosować jak najszybciej po wystąpieniu napadu migreny. Jest on również skuteczny po zastosowaniu w dowolnym stadium napadu bólu. Dorosli. Zalecana doustna dawka sumatriptanu jest 50 mg. U niektórych pacjentów wymagane jest podanie dawki 100 mg. W przypadku nie ustąpienia objawów po podaniu jednorazowej dawki leku, podczas trwania tego samego napadu migreny, nie należy przyjmować kolejnej dawki sumatriptanu, można zastosować paracetamol, kwas acetylosalicylowy lub niesteroidowe leki przeciwzapalne. Następną dawkę sumatriptanu można przyjąć podczas kolejnego napadu. Jeżeli zastosowanie jednorazowej dawki leku spowodowało ustąpienie objawów, jednak napad migreny powrócił, drugą dawkę sumatriptanu można przyjąć w ciągu kolejnych 24 godzin, pod warunkiem, co najmniej 2-godzinny odstępek 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. Skuteczność i bezpieczeństwo 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 i 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 przebytym zawałe mięśnia sercowego lub z chorobą niedokrwienną serca, dusznicą Prinzmetala, chorobą naczyń obwodowych lub objawami przedmiotowymi i podmiotowymi wskazującymi na chorobę niedokrwienną serca. Sumatriptanu nie należy stosować u pacjentów z udarem mózgu lub przemijającym mózgowym napadem niedokrwiennym w wywiadzie. Nie stosować u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby. Stosowanie sumatriptanu u pacjentów 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 niedokrwienny czy udar mózgu. Po podaniu sumatriptanu może wystąpić przemijający ból oraz uczucie ucisku w klatce piersiowej i gardle, czasami o znacznym nasileniu. Objawy te mogą wskazywać na chorobę niedokrwienną serca. W razie ich wystąpienia, zaleca się odstawienie leku i wykonanie odpowiednich badań. Sumatriptanu nie należy stosować u pacjentów z grupy ryzyka wystąpienia choroby niedokrwiennej serca, w tym pacjentów palących tytoń lub stosujących substytuty nikotyny bez uprzedniej oceny stanu układu krążenia. Szczególną ostrożność należy zachować u kobiet po menopauzie oraz u mężczyzn w wieku powyżej 40 lat, których także zalicza się do grupy ryzyka. Należy jednak wziąć pod uwagę, że nie w każdym przypadku przeprowadzone badania pozwalają prawidłowo zdiagnozować 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 wychwytu zwrotnego serotoniny (SSRI) odnotowano wystąpienie zespołu serotoninowego [w tym zmiany stanu psychicznego, niestabilność układu autonomicznego (np. niemiernie tętno lub wahania ciśnienia tętniczego krwi, tachykardia, obfite pocenie się i zaburzenia rytmu serca) oraz zaburzenia nerwowo-mięśniowe]. Wystąpienie zespołu serotoninowego odnotowano także po jednoczesnym stosowaniu tryptanów z inhibitorami wychwytu zwrotnego serotoniny i noradrenaliny (SNRI). Jeżeli równoczesne leczenie sumatriptanem i lekami z grupy SSRI lub SNRI jest klinicznie uzasadnione zaleca się odpowiednią obserwację pacjenta. Sumatriptan należy podawać ostrożnie pacjentom, u których można spodziewać się zmian we wchłanianiu, metabolizmie lub wydalaniu leku np. z łagodnymi czy umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby lub zaburzeniami nerek. Sumatriptan należy stosować z dużą ostrożnością u pacjentów, u których stwierdzano napady drgawek lub czynniki ryzyka obniżające próg drgawkowy. U pacjentów z nadwrażliwością na sulfonamidy po podaniu sumatriptanu mogą wystąpić objawy alergii o różnym nasileniu, od zmian skórnych do wstrząsu anafilaktycznego. Informacje na ten temat są ograniczone, niemniej jednak należy zachować ostrożność u tych pacjentów. Podczas jednoczesnego stosowania sumatriptanu i preparatów zawierających ziele dziurawca (*Hypericum perforatum*) działania niepożądane mogą występować częściej. Długotrwałe stosowanie jakiegokolwiek leku przeciwbólowych może spowodować nasilenie bólu głowy. Jeśli u pacjenta występuje lub jest podejrzewana taka przyczyna bólu głowy, powinien on odstawić lek i 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, brakiem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozygalaktozy. Tabletki powlekane Sumamigren o mocy 50 mg zawierają lak czerwieni koszenilowej, który może wywołać reakcje alergiczne. **Działania niepożądane:** Działania niepożądane zostały pogrupowane według częstości występowania, określonej w następujący sposób: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$); bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), nieznaną (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 niedoczulica; 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 niedokrwiennie w zapisie EKG, skurcz naczyń wieńcowych, dusznica bolesna, zawał mięśnia sercowego. Zaburzenia naczyniowe: często - przemijające zwiększenie ciśnienia tętniczego krwi wkrótce po podaniu sumatriptanu, nagłe zaczerwienienie, zwłaszcza twarzy; 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 - niedokrwiennie zapalenie okrężnicy, biegunka. Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej: często - uczucie ciężkości (objaw zazwyczaj przemijający, może być silny i występować w różnych częściach ciała, w tym w klatce piersiowej i gardle), bóle mięśni; 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: nd@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; faks: +48 22 364 61 02; www.polpharma.pl. Lek wydawany na podstawie recepty. ChPL: 2019.03.26.

PRZYPISY

1. Stępień A. Kryteria diagnostyczne i leczenie migreny w oparciu o obowiązujące zalecenia międzynarodowe. Medycyna po Dyplomie 2011(20); 9(186):81–87.

SUM/313/08-2020



Sumamigren

sumatriptanum



Miej **GO** zawsze przy sobie!



Dostępne opakowania:

100 mg x **6** tabl. / 50 mg x **6** tabl.

100 mg x 2 tabl. / 50 mg x 2 tabl.

Złoty standard leczenia migreny¹

Więcej znajdziesz na:

www.abcmigrena.pl/dlalekarzy

www.abcmigrena.pl www.facebook.com/migrenazglowy

 **polpharma**