

Migrena

Adam Stępień

WSTĘP

Migrena to jedna z najczęstszych chorób neurologicznych. Budzi zainteresowanie nie tylko neurologów, ale również psychologów i epidemiologów oraz lekarzy specjalności pokrewnych. Jest reakcją organizmu na różnorodne bodźce endo- i egzogenne.

Znaczne rozpowszechnienie migreny i jej wpływ na jakość życia oraz stopień upośledzenia codziennego funkcjonowania chorego i jego rodziny sprawiają, że World Health Organization wymienia ją w pierwszej dwudziestce chorób niekorzystnie oddziałujących na życie dotkniętej nią osoby. Koszty leczenia i straty spowodowane absencją chorobową z powodu migreny sięgają milionów euro rocznie i pochłaniają znaczny odsetek wydatków na opiekę zdrowotną. Obliczono, że chory na migrenę opuszcza rocznie średnio od 2 do 4 dni pracy, a w czasie napadu przyjmuje przeciętnie 2,5 tabletki leku. Tylko 33% osób dotkniętych migreną pozostaje pod stałą opieką lekarską, a badaniu lekarskiemu poddało się mniej niż 50% z nich.

Napady migreny mogą ustąpić na różnie długi czas, a nawet zaniknąć. U większości chorych występują jednak napady bólu, których rytm ujawniania się jest indywidualny. Migrena epizodyczna o rzadkich napadach może przeistoczyć się w migrenę epizodyczną o częstych napadach, by wreszcie stać się migreną przewlekłą, w przebiegu której ból utrzymuje się ponad 15 dni w miesiącu. Transformacji, czyli zwiększeniu częstości napadów, sprzyja wiele czynników, w tym:

- otyłość
- nadużywanie leków
- stres.

Migrena wpływa niekorzystnie na jakość życia i funkcjonowanie społeczne chorych. Odpowiedzi udzielane w wielu kwestionariuszach i testach bardziej lub mniej obiektywnie wskazują, że zarówno zdolność do pracy podczas napadu migreny, jak i jakość życia między napadami są wyraźnie upośledzone. W porównaniu z osobami zdrowymi chorzy na migrenę są obciążeni większym ryzykiem zaburzeń emocjonalnych, a także innych chorób przebiegających z bólem. Testy oceniające jakość życia chorych (np. test SF-36) wykorzystano też w badaniach skuteczności leczenia napadu migreny. Analiza uzyskanych wyników ujawniła znaczącą poprawę jakości życia chorych dzięki zastosowaniu leków nowej generacji.

DEFINICJA

Migrena jest przewlekłą chorobą ujawniającą się okresowo silnym, pulsującym bólem głowy, któremu towarzyszą objawy autonomiczne, takie jak:

- nudności
- wymioty
- nadwrażliwość na hałas i światło.

Między napadami bólu chorzy nie odczuwają żadnych dolegliwości, ale pozostają w stałym napięciu w oczekiwaniu na kolejny napad.

Obraz kliniczny migreny jest różnorodny i zmienny. Występuje ona przez większą część życia chorego, ujawnia się z różną częstością u poszczególnych chorych i jest uwarunkowana rodzinnie. U podłoża rozwoju migreny leżą zaburzenia nerwowo-naczyniowe, w przebiegu których dochodzi do wyczerpania neuropeptydów do przestrzeni otaczającej naczynia pajęczynówki.

Migrenę zalicza się do grupy pierwotnych bólów głowy o nieznannej etiologii. Choroba jest uwarunkowana genetycznie i prawdopodobnie należy do tzw. kanałopatii. Nie poznano dotychczas przyczyny jej powstawania ani żadnego markera biologicznego potwierdzającego jej rozpoznanie. Rozpoznanie ustala się na podstawie znamienych objawów klinicznych.

KLASYFIKACJA

Wyróżnia się pięć głównych rodzajów migreny (tab. 1). Wśród nich najczęstsze są:

- migrena bez aury – u 85% chorych
- migrena z aurą (najczęściej wzrokową) – rozpoznawana u 15% chorych
 - migrena z typową aurą
 - migrena podstawna
- migrena hemiplegiczna.

EPIDEMIOLOGIA

MIGRENA U DOROSŁYCH

Na podstawie wyników badań ustalono, że mediana częstości występowania migreny w ciągu roku w populacji dorosłych wynosi 121/1000 osób, a mediana częstości u kobiet i mężczyzn 0,36.

Migrena jest trzykrotnie częstsza u kobiet niż u mężczyzn (odpowiednio u 15-18% i 6-8% populacji) – u kobiet częściej bez aury.

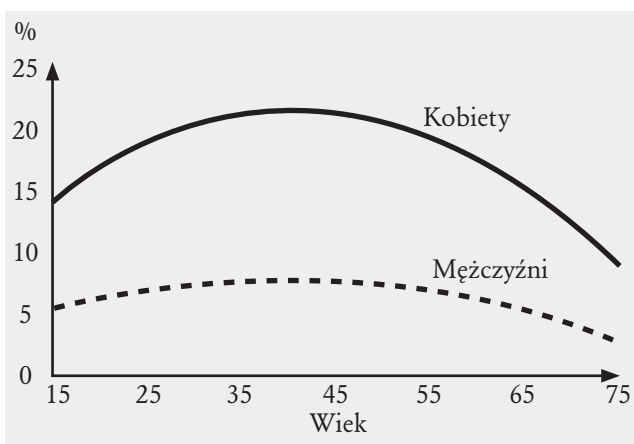
U większości osób migrena rozpoczyna się w drugiej lub trzeciej dekadzie życia. Aż u 90% chorych pierwszy napad pojawia się przed 40 r.ż., a jedynie u około 3% chorych po 60 r.ż. Większość zachorowań następuje przed 35 r.ż., a ich szczyt przypada między 30 a 40 r.ż. Zachorowanie po 50 r.ż. zdarza się rzadko, ale połowa osób w tym wieku cierpi z powodu migreny. Wśród osób po 65 r.ż. na migrenę cierpi 2,5% kobiet oraz 7,4% mężczyzn.

Zgodnie z ogłoszonymi na początku 2007 r. wynikami obszernego badania populacyjnego, American Migraine Prevalence and Prevention Study II, częstość migreny w populacji amerykańskiej wyniosła w ciągu roku 11,7% (17,1% wśród kobiet i 5,6% wśród mężczyzn).

Zachorowalność na migrenę określaną na podstawie liczby jej nowych rozpoznań ustalonych w ciągu roku oceniano rzadko. W badaniach populacyjnych przeprowadzonych w Danii roczna częstość zachorowań wyniosła 8,1/1000 osób i była sześciokrotnie większa wśród kobiet niż wśród mężczyzn.

Tabela 1. Podział migreny według klasyfikacji ICHD-2004 z podaniem kodów przypisanych jej poszczególnym postaciom

Kod ICHD-2004	Postać migreny
1.1	Migrena bez aury
1.2	Migrena z aurą
1.2.1	Typowa aura z migrenowym bólem głowy
1.2.2	Typowa aura z bólem głowy innym niż migrena
1.2.3	Typowa aura bez bólu głowy
1.2.4	Migrena porażenna rodzinna
1.2.5	Migrena porażenna sporadyczna
1.2.6	Migrena typu podstawnego
1.3	Dziecięce zespoły okresowe, często poprzedzające migrenę
1.3.1	Cykliczne wymioty
1.3.2	Migrena brzuszna
1.3.3	Łagodne napadowe zawroty głowy u dzieci
1.4	Migrena siatkówkowa
1.5	Migrena powikłana
1.5.1	Migrena przewlekła
1.5.2	Stan migrenowy
1.5.3	Przetrwała aura bez zawału
1.5.4	Migrenowy zawał mózgu
1.5.5	Drgawki wywołane migreną
1.6	Migrena prawdopodobna
1.6.1	Prawdopodobna migrena bez aury
1.6.2	Prawdopodobna migrena z aurą
1.6.3	Prawdopodobna migrena przewlekła



Rycina 1. Częstość występowania migreny w poszczególnych grupach wiekowych. Na podstawie: Lipton R. B., Bigal M. E., Diamond M., Freitag F., Reed M. L., Stewart W. F. The AMPP Advisory Group Migraine prevalence, disease burden, and the need for preventive therapy. NEUROLOGY 2007;68:343-349

Rozpowszechnienie migreny jest prawdopodobnie jeszcze większe, na co wskazują wyniki badań przeprowadzonych w gabinetach lekarzy rodzinnych i ośrodkach zajmujących się leczeniem chorych z bólem głowy. Stwierdzono ją u 29-57%, a nawet 75%, przy czym większy odsetek odnotowano w ośrodkach specjalistycznych. Według badań epidemiologicznych w Stanach Zjednoczonych migrena stała się częstsza od:

- cukrzycy (6,5%)
- astmy oskrzelowej (10,5%)
- zaburzeń reumatycznych (12%).

Coraz częstsze rozpoznawanie migreny jest następstwem rozwoju oświaty zdrowotnej. Mimo to uważa się, że jest ona wykrywana niedostatecznie często. W jednym z badań przeprowadzonych w Kanadzie w połowie lat 90. XX wieku lekarze rodzinni prawidłowo rozpoznawali migrenę zaledwie u 50% chorych. W późniejszych badaniach międzynarodowych odsetek nieprawidłowych rozpoznań był mniejszy, ale nadal zaskakująco duży, wynosił bowiem 24%.

● Migrena w Polsce

W Polsce przeprowadzono dotąd nieliczne badania epidemiologiczne poświęcone migrenie. Wyniki ostatnich badań wskazują, że choruje na nią blisko 10% populacji, co w przeliczeniu na liczby bezwzględne odpowiada około 3,8 miliona osób. Większość z nich nie korzysta jednak ze stałej opieki lekarskiej, co niekorzystnie wpływa na jakość i skuteczność ich leczenia. Chorzy ci starają się zwalczać ból sami za pomocą dostępnych bez recepty popularnych leków przeciwbólowych. Rozpowszechnienie migreny wśród mieszkańców miast różnej wielkości oraz mieszkańców wsi jest podobne.

MIGRENA U DZIECI I MŁODZIEŻY

Rozpowszechnienie migreny wśród dzieci i młodzieży jest nieco mniejsze niż wśród dorosłych. Przed okresem dojrzewania migrena występuje równie często u dziewcząt i chłopców, a częstość zachorowań wynosi około 4%. Wyniki większości badań epidemiologicznych przeprowadzonych w Stanach Zjednoczonych i krajach europejskich świadczą, że migrenę rozpoznaje się u 2,7-10,6% dzieci i młodzieży. Podobnie jak u dorosłych, również w tej populacji częstsze niż migrena są bóle głowy typu napięciowego, odnotowywane u 24,2-62,5% badanych.

Częstość migreny w poszczególnych grupach wiekowych przedstawiono na rycinie 1.

CZYNNIKI SPRZYJAJĄCE MIGRENIE

Wśród czynników sprzyjających ujawnieniu się migreny są:

- występowanie migreny w rodzinie
- niski stopień wykształcenia – zależność częstości pojawiania się napadów bólu głowy od wykształcenia okazała się jednak nieznamienista statystycznie
- bóle głowy w przeszłości.

W Polsce częściej obserwowano też migreny wśród osób o mniejszych dochodach, ale badania epidemiologiczne przeprowadzone w innych krajach nie potwierdziły takiej zależności. Migrena jest chorobą o niedostatecznym stopniu rozpoznawalności. W jednym z badań przeprowadzonych w Kanadzie w połowie lat 90. XX w. wykazano, że lekarze rodzinni prawidłowo rozpoznali migrenę u mniej niż połowy chorych. Późniejsze badania międzynarodowe ujawniły mniejszy odsetek błędnych rozpoznań, ale nadal był on zaskakująco wysoki i wynosił 24%.

PATOFIZJOLOGIA

Etiologia migreny pozostaje nieznana. Na podstawie dotychczasowych ustaleń można uznać, że to uwarunkowana genetycznie kanałopatia, w powstawaniu której uczestniczy kilka genów. Cechuje ją szczególna skłonność do wzmożonej aktywności naczynioruchowej, wywoływanej napadowymi zmianami w ośrodkowym układzie nerwowym (OUN).

UKŁAD TRÓJDZIELNO-NACZYNIOWY

W rozwoju napadu migreny współdziałają:

- układ naczyniowy
- nerw trójdzielny i jego jądra w pniu mózgu
- ośrodki w korze mózgu.

Tworzą one tzw. czynnościowy układ trójdzielno-naczyniowy. Na elementy tego układu oddziałują prawdopodobnie czynniki genetyczne i środowiskowe, które w niepoznany dotychczas sposób modyfikują ich reaktywność.

● Aktywacja układu trójdzielno-naczyniowego

W trakcie napadu migreny reaktywność naczyń mózgowych staje się nadmierna w następstwie neuronalnej depresji korowej (CSD – cortical spreading depression). Zjawisko to jest bezpośrednio związane z powstawaniem aury migrenowej. Niezależnie od granic dorzeczca unaczynienia, zmniejszenie przepływu krwi przez naczynia tętnicze rozprzestrzenia się od okolicy potylicznej mózgu przez całą półkulę do okolicy czołowej z prędkością 2-3 mm/min. Potwierdzono, że zjawisko to zapoczątkowuje aktywację układu trójdzielno-naczyniowego.

● Zmiany w mózgu

W pozytonowej tomografii emisyjnej (PET – positron emission tomography) uwidoczono zwiększenie przepływu w obrębie grzbietowej części mostu z pobudzeniem umieszczonej tam:

- jąder szwu
- jąder nerwu trójdzielnego
- substancji szarej okołowodociągowej
- przedniej części zakrętu obręczy
- klina.

Zmiany w pniu mózgu uznaje się za neuronalny generator napadu migreny.

Przednia część zakrętu obręczy jest składową układu limbicznego, rozciągającego się do jąder w pniu mózgu. Pobudzenie tych okolic wygasa po ustąpieniu napadu migreny.

● Zmiany metaboliczne

Podczas aury migrenowej w okolicy potylicznej mózgu następuje zwolnienie procesów metabolicznych, w których uczestniczą jony magnezu. Niedobór tych jonów:

- zaburza fosforylację oksydacyjną w mitochondriach komórek
- hamuje syntezę trójfosforanu adenozy (ATP).

Zmniejszeniu stężeń magnezu towarzyszą:

- zwiększenie stężeń wapnia i glutamianu w komórkach nerwowych
- uwalnianie jonów potasu, tlenu azotu, kwasu arachidonowego, prostaglandyn i aminokwasów z komórek pajączkowych.

Wzmożona aktywność jądra i nerwu trójdzielnego prowadzi do uwolnienia poza łożysko naczyniowe licznych neuropeptydów naczynioaktywnych, w tym:

- substancji P
- peptydu zależnego od genu kalcytoniny (CGRP – calcitonin gene-related peptide)
- naczynioaktywnego peptydu jelitowego (VIP – vasoactive intestinal peptide).

ROLA CGRP

Peptyd zależny od genu kalcytoniny jest neuropeptydem uważanym za podstawowy czynnik w patofizjologii migreny. Ekspresję CGRP ujawniono w wielu regionach ośrodkowego i obwodowego układu nerwowego. Aktywację odnotowano w:

- nerwie i jądrze trójdzielnym
- hipokampie
- ciele migdałowatym
- jądrach mostu
- istocie szarej okołowodociągowej.

Podczas napadu migreny stwierdzono zwiększone stężenie CGRP w żyłach szyjnych, co prawdopodobnie odzwierciedla uwolnienie CGRP w OUN.

W zwalczaniu napadu migreny skuteczny okazał się wybiórczy kompetytywny antagonist receptoru CGRP – MK-0974 (telcagepant).

HAMOWANIE INNYCH NEUROPEPTYDÓW

W badaniach doświadczalnych nie wykazano skuteczności innych związków hamujących zjawisko zapalenia neurogenego w przerywaniu napadu migreny. Oceniano antagonistów substancji P, neurokininy A, neurosteroidu 4991w93 oraz antagonistę endoteliny – CP 122,288.

ZAPALENIE NEUROGENNE

Wynacznienie białek poza łożysko naczyniowe (tzw. zapalenie neurogenne) w obrębie opony pajączkowej potwierdzono w badaniach doświadczalnych oraz u chorych na migrenę. Proces ten jest hamowany przez ergotaminę oraz agonistów receptora serotoninergicznego 5-HT_{1B/D} – tryptany. Jednocześnie z komórek tucznych opony pajączkowej zostaje uwolniona histamina, a w żylnych naczyniach zawłośniczkowych następuje zwiększona agregacja krwinek płytkowych, z których jest uwalniana serotonina. Powoduje to skurcz naczyń.

● Zmiany przepływu mózgowego

W czynnościowych badaniach neuroobrazowych uwidoczono zmiany przepływu mózgowego w trakcie aury migrenowej:

- obustronne zmniejszenie regionalnego przepływu krwi rozprzestrzeniające się z okolic kory wzrokowej na płaty potyliczne i ciemieniowe, a następnie
- nasilenie przepływu utrzymujące się do kilku godzin po ustąpieniu bólu głowy.

Powstające niedokrwienie jest odwracalne. Obserwowane w migrenie zmiany regionalnego przepływu mózgowego (rCBF – regional cerebral blood flow) występują jedynie u około 50% badanych.

Wykonywana podczas aury wzrokowej magnetoencefalografia ujawnia w okolicy kory potylicznej złożone przesunięcie prądu stałego o podobnej morfologii fali, odpowiadające depolaryzacji neuronów. Przechaszczkowa stymulacja magnetyczna pozwala uwidocznic wzmożoną aktywność pierwotnej kory wzrokowej (17 pole Brodmanna).

● Rola struktur mózgu

Migrena cechuje się indywidualnym rytmem biologicznym napadów. O udziale podwzgórza i innych struktur mózgu w patofizjologii napadu migreny świadczą m.in.:

- cykliczność i sezonowość napadów
- związek ze snem
- objawy przepowiadające napad
- lateralizacja bólu
- występowanie punktów wyzwalających i czynników prowokujących napad
- senność
- nadwrażliwość na bodźce wzrokowe i słuchowe
- nudności i wymioty.

ALODYNIA

U 60-80% chorych podczas napadu migreny występuje mechaniczna i termiczna alodynia, czyli odczuwanie bólu w następstwie drażnienia skóry dotykiem, uciskiem, zimnem lub ciepłem. Pojawia się ona w początkowym okresie napadu na twarzy w okolicy:

- czoła
- skroni i górnej części policzka
- szyi i ramienia (rzadziej).

Alodynia bywa wybiórcza (np. na zimno) lub pełna, co wskazuje na udział odmiennych mediatorów układu czuciowego w jej powstawaniu. Uważa się, że jest ona wyrazem ośrodkowego uwrażliwienia (sensytyzacji) drugorzędowych neuronów czuciowych, których ciała komórkowe znajdują się w części ogonowej jądra rdzeniowego nerwu trójdzielnego. Jądro to ma obustronne połączenia anatomiczne z istotą szarą okołowodociągową.

Alodynia jest częstsza u chorych na migrenę przewlekłą niż epizodyczną oraz częstsza niż u chorych na inne postacie bólów głowy.

• Serotonina

Serotonina (5-HT – 5-hydroksytryptamina) uwalnia się z neuronów w wyniku depolaryzacji błony komórkowej neuronów serotonergicznym w mechanizmie egzocytozy, zależnym od napływu jonów Ca^{2+} do wnętrza komórki. Następstwami zachodzących przemian biochemicznych są kolejno:

- zmniejszenie stężenia 5-HT w surowicy
- zmniejszenie napięcia ściany naczyniowej
- rozszerzenie naczynia
- zwiększenie przepuszczalności dla substancji obniżających próg wrażliwości nocyceptorów znajdujących się w przestrzeni okołonaczyniowej.

Działanie 5-HT na układ naczyniowy zależy od rodzaju naczynia, jego kalibru i stanu czynnościowego. Zwęża ona duże naczynia, w tym żyły, a rozszerza drobne tętniczki. Reakcje obkurczające naczynia tętnicze odbywają się za pośrednictwem receptorów 5-HT₁ i 5-HT₂:

- w zwężaniu tętnic mózgowych uczestniczą receptory 5-HT_{1B}
- w zwężaniu tętnic obwodowych uczestniczą receptory 5-HT₂.

Immunoreaktywność receptorów 5-HT_{1D} jest największa w jądrze i nerwie trójdzielnym. Receptory 5-HT₃ odgrywają istotną rolę w regulacji procesów nocycepcji i wymiotów.

SEROTONINA W NAPADZIE MIGRENY

W trakcie napadu migreny:

- gwałtownie zwiększa się stężenie 5-HT w surowicy, natomiast w okresie między napadami jest ono stale niewielkie
- stężenie 5-HT w krwinkach płytkowych, narastające na 24 godziny przed napadem, zmniejsza się o 50% w stosunku do wartości z początku napadu, a w okresie między napadami ponownie wzrasta do wartości wyjściowych

- szybko zwiększa się wydalanie kwasu 5-hydroksyindolooctowego, głównego metabolitu 5-HT, co świadczy o jego rozkładzie; zwiększa się też stężenie tego kwasu w płynie mózgowo-rdzeniowym.

• Rola układu dopaminergicznego

Opublikowano wiele doniesień potwierdzających ważną rolę dopaminy w rozwoju migreny. Przemawiają za tym następujące fakty:

- w nerwie trójdzielnym i jego jądrze odnaleziono receptory dopaminergiczne D₁ i D₂
- w limfocytach krwi obwodowej zwiększa się liczba receptorów D₃ i D₄
- u chorych na migrenę bez aury:
 - wykazano polimorfizm genów receptorów DRD₁-DRD₅
 - udowodniono ochronną rolę receptora DRD₄ w jej rozwoju
- ujawniono zależność między delecją w locus 19 genu kodującego β -hydroksylazę dopaminy a występowaniem migreny z aurą
- przed napadem migreny i w jego trakcie pojawiają się objawy wskazujące na nadreaktywność postsynaptycznych receptorów dopaminergicznym, takie jak:
 - ziewanie
 - zaburzenia łaknienia
 - nudności i wymioty
- w zwalczaniu migreny i stanu migrenowego oraz zapobieganiu im są przydatne leki działające na układ dopaminergiczny, np.:
 - metoklopramid
 - prochloroperazyna
 - droperydol
 - haloperydol
- zastosowanie antagonistów receptorów D₂ w fazie prodromalnej migreny z aurą zapobiega rozwojowi migreny.

Pojawia się coraz więcej doniesień opisujących udział genów receptorów dopaminergicznym, genów białek transportujących dopaminę (DAT – dopamine transporter), syntezę i katabolizm dopaminy. W badaniach doświadczalnych potwierdzono hamujące działanie neuronów dopaminergicznym na przewodnictwo nocyceptywne w nerwie trójdzielnym.

UWARUNKOWANIA GENETYCZNE

Obserwacja kliniczna świadczy o obciążeniach rodzinnych u wielu chorych na migrenę. Badania nad sposobem dziedziczenia migreny prowadzono już w XVII wieku. Uwarunkowania genetyczne do dziś często pozostają niejasne.

TEORIA WIELOGENOWA

Współcześnie przeważa opinia o wieloczynnikowej etiologii migreny, zgodnie z którą następstwa działania różnych genów nakładają się na wspólny szlak biochemiczny, prowadzący do rozwoju choroby. U poszczególńych chorych próg wyzwalania napadu jest odmienny, co w znacznej mierze warunkuje ich podatność na napady i częstość ich występowania. Uważa się, że migrena jest wynikiem wrodzonej skłonności do nadmiernych reakcji neuronaczyniowych, u podłoża których leżą zmiany w OUN. Badania przeprowadzone na populacji duńskiej złożonej z 1013 monozygotycznych i 1667 dwuzygotycznych par bliźniąt ujawniły częstsze migreny u bliźniąt monozygotycznych ($p \leq 0,05$).

MECHANIZMY DZIEDZICZENIA

W wielu badaniach analizowano możliwe mechanizmy dziedziczenia migreny, ale uzyskiwano sprzeczne wyniki. Wiadomo, że czynniki genetyczne odgrywają większą rolę w rozwoju migreny z aurą niż migreny bez aury. Nie ustalono jednak dokładnej liczby ani położenia loci podatności i genów. Wyjątkiem jest rodzinna migrena porażenna.

• Zmiany genetyczne w rodzinnej migrenie porażennej

MUTACJA CACNA1A

W rodzinach około 50% chorych na tę postać migreny wykryto nieprawidłowy gen *CACNA1A* na krótkim ramieniu chromosomu 19p13. Koduje on podjednostkę $\alpha 1A$ kanału wapniowego (Cav2.1) typu P/Q zależnego od potencjału błonowego. Mutacja T666M tego genu zdarza się u ponad 50% chorych na migrenę porażenną.

Poza rodzinnymi postaciami migreny porażennej występuje sporadycznie, prawdopodobnie w następstwie nowych mutacji genu *CACNA1A*.

MUTACJA ATP1A2

Gen *ATP1A2* znajduje się na ramieniu długim chromosomu 1q31 i prawdopodobnie w rejonie 1q21-q23 (u około 15% rodzin). Koduje on białka tworzące pompę Na^+/K^+ -ATP-azową umiejscowioną w błonie neuronu. Nieprawidłowe funkcjonowanie tego kanału jonowego odnotowano u chorych na migrenę z aurą. Jest ono przyczyną powstawania i rozprzestrzeniania się depolaryzacji korowej.

MUTACJE W INNYCH CHROMOSOMACH

Kolejne loci genowe dla rodzinnej migreny porażennej odnaleziono na chromosomie 2q24. Gen ten jest związany z neuronalnym kanałem sodowym SCA1A (mutacja Gln1489Lys), warunkującym szybką wymianę jonową w komórce.

Inne loci genowe to 4q24 (umiejscowienie genu podatności na migrenę bez aury), 6p12.2-p21.1, 11q24, 14q21.2-q22.3, 1q31, 10q22, Xq24-28 oraz 19p13.

Gen podatności na migrenę może znajdować się również na długim ramieniu chromosomu X. Odnotowano zmiany w haplotypie genu receptora adenozyliny A_2A u chorych na migrenę z aurą. Dwa związki będące wybiórczymi agonistami receptora adenozynowego A_2 , GR-79236 i GR-190178, hamują impulsację nocyceptywną w obrębie nerwu trójdzielnego i uwalnianie CGRP z zakończeń nerwowych do układu naczyniowego.

W niektórych rodzinach nie udało się ustalić podłoża genetycznego.

CZYNNOŚĆ KANAŁU WAPNIOWEGO

Genetyczne podłożę rodzinnej migreny porażennej zwróciło uwagę na rolę jonów wapnia w jej patogenezie. Wapń pełni funkcję przekaźnika wewnątrzkomórkowego. Regulując procesy biochemiczne, wpływa na przekaźnictwo neuronalne przez modulowanie uwalniania neuroprzekaźników, w tym 5-HT. Swoisty dla mózgu typ kanału wapniowego P/Q odgrywa istotną rolę w kilku epizodycznych chorobach neurologicznych:

- rodzinnej migreny porażennej
- epizodycznej ataksji typu 2
- rdzeniowo-mózdkowej ataksji typu 6.

Wapniowy kanał jonowy P/Q jest umiejscowiony na zakończeniach włókien nerwowych, odpowiedzialnych za uwalnianie acetylocholiny z zakończeń presynaptycznych. U chorych na migrenę porażenną w badaniu EMG pojedynczego włókna wykazano:

- zwolnienie przewodzenia w obrębie złącza nerwowo-mięśniowego – obserwowane u 50% chorych na migrenę z aurą i zaledwie 17% chorych na migrenę bez aury
- ataksję typu 2.

W pojedynczym genie może dochodzić do rozmaitych mutacji wzmacniających lub osłabiających czynność kanału wapniowego. Są one rozmieszczone w różnych okolicach ośrodkowego układu nerwowego, m.in.:

- korze mózgu
- mózdzku
- wzgórzu i podwzgórzu
- układzie równowagi
- substancji szarej okołowodociągowej.

Mutacja w genie *ATP1A2* położonym na chromosomie 1 upośledza kodowanie białka aktywnego w wymianie jonów sodu i potasu między wnętrzem komórki a środowiskiem pozakomórkowym (rodzinna migrenę porażenną można wówczas zaliczyć do kanałopatii). Zmienia to potencjał w komórkach nerwowych i przyczynia się do aury migrenowej.

MIGRENA PORAZENNA W ZESPOŁACH GENETYCZNYCH

Migrena porażenna bywa składową zespołów uwarunkowanych genetycznie:

- MELAS (mitochondrial encephalomyopathy with lactic acidosis and stroke) – powstającego w następstwie mutacji w pozycji 3243 genu *MTTL1* kodującego tRNA dla leucyny
- CADASIL (cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy) – będącego następstwem mutacji genu *NOTCH3* i dziedzicznego w sposób autosomalny dominujący.

Badania z udziałem chorych na migrenę z aurą i bez aury nie wykazały udziału mutacji eksonów 3 i 4 w genie *NOTCH3* w jej patogenezie. Za migrenę w zespole CADASIL mogą odpowiadać zmiany w komórkach mięśni gładkich naczyń, aktywujące układ trójdzielnonaczyniowy.

CZYNNIKI WYZWALAJĄCE NAPAD MIGRENY

Napady migreny pojawiają się bez uchwytnej przyczyny, ale mogą być prowokowane:

- pokarmami
- lekami
- związkami o silnym działaniu naczynioaktywnym, takimi jak:
 - serotonina
 - histamina
 - tyramina
 - fenyloalanina
 - glutaminian sodu
 - czerwień koszulinowa.

Znajomość tych czynników ułatwia często ustalenie właściwego rozpoznania.

Wśród innych czynników wywołujących napad migreny wymienia się:

- stres i odprężenie po stresie – np. podczas weekendu lub urlopu
- zmiany hormonalne w trakcie:
 - miesiączki
 - jajeczkowania
 - przyjmowania leków hormonalnych
- spożywanie takich pokarmów lub napojów, jak:
 - czekolada
 - nabiał

- alkohol
- przyprawy
- owoce
- tłuste potrawy
- potrawy zawierające glutaminian sodu
- post
- niedobór snu lub zbyt długi sen
- zmęczenie i wysiłek fizyczny
- leki, m.in.:
 - nitroglicerynę i jej pochodne
 - histaminę
 - ranitydynę
 - estrogeny
 - nifedypinę
- gwałtowne zmiany pogody
- pobyt w górach na dużych wysokościach
- kosmetyki, np. perfumy
- jasne światło.

OBRAZ KLINICZNY I PRZEBIEG NAPADU MIGRENY

Migrena przebiega w postępujących po sobie fazach:

- prodromalnej
- aurze
- fazie bólu
- postdromalnej.

Kolejne fazy napadu migreny i ich cechy przedstawiono w tabeli 2.

U części chorych niektóre z tych faz nie występują. Są też chorzy, którzy nie uświadamiają sobie pewnych faz, głównie prodromalnej i postdromalnej, z uwagi na ich łagodny przebieg.

Czas trwania poszczególnych faz jest zmienny. Najczęściej jedna z nich przechodzi w następną łagodnie i niedostrzegalnie. Stan, w którym ból głowy nie jest poprzedzony fazą prodromalną i aurą, jest nazywany migreną bez aury.

Napad migreny trwa 4-72 godziny, w tym okresie nie uwzględnia się jednak fazy prodromalnej ani postdromalnej. W praktyce klinicznej u blisko 33% chorych napad trwa dłużej lub krócej.

RYTM BIOLOGICZNY NAPADÓW MIGRENY

Napady migreny cechują się indywidualnym rytmem biologicznym:

- u blisko 75% osób pojawiają się do 3 razy w miesiącu
- u 48% – co najmniej raz w miesiącu
- u 24% – częściej niż dwa razy w miesiącu.

Tabela 2. Fazy napadu migreny

Faza	Opis
Prodromalna	Zaburzenia łaknienia Niepokój Nadwrażliwość na światło, hałas, zapachy
Aura	Wzrokowa Czuciowa Ruchowa
Napad bólu	Zmienne nasilenie bólu
Postdromalna	Zmęczenie Niepokój Nadwrażliwość na światło, hałas, zapachy

Pojedynczy napad utrzymuje się średnio przez jeden dzień, ale u niespełna 20% chorych trwa 2-3 dni. U kobiet są one dłuższe niż u mężczyzn – napady trwające ponad dobę zgłasza 78% kobiet i 48% mężczyzn. Co najmniej 5% populacji cierpi z powodu migreny przez 18 dni w roku.

Nasilenie bólu głowy i towarzyszących mu objawów nie zawsze jest stałe w trakcie napadu migreny. Między napadami występują okresy remisji utrzymujące się różnie długo. U dzieci i młodzieży napady migreny częściej pojawiają się w dniach roboczych i w ciągu dnia, rzadko natomiast w dniach wolnych od zajęć szkolnych. Przyczyniają się do nieobecności w szkole i pogorszenia wyników w nauce.

MIGRENA BEZ AURY

W tabeli 3 przedstawiono kryteria, na podstawie których rozpoznaje się migrenę bez aury. U chorych, u których wystąpiło mniej niż 5 napadów, ale pozostałe kryteria są spełnione, należy rozpoznawać prawdopodobną migrenę bez aury. Jeśli natomiast napady pojawiały się przez co najmniej 15 dni w miesiącu w kolejnych 3 miesiącach, powinno się rozpoznać migrenę bez aury wraz z migreną przewlekłą. Podejrzanie nadużywania leków przeciwbólowych nasuwa rozpoznanie prawdopodobnej migreny przewlekłej (kod 1.6.3). Jeśli objawy spełniają kryteria rozpoznania więcej niż jednego podtypu migreny, należy rozpoznać i sklasyfikować każdy z podtypów. U pacjenta, który od dwóch miesięcy nie nadużywa leków, ale nadal spełnia wcześniejsze kryteria, powinno się rozpoznawać migrenę przewlekłą (kod 1.5.1) wraz z ustalonym wcześniej podtypem migreny, ale wycofać się z rozpoznania prawdopodobnego bólu głowy spowodowanego nadużywaniem leków (kod 8.2.7 według ICHD-2). Jeśli ból głowy o cechach migreny pojawia się po raz pierwszy w przebiegu innej choroby o ustalonym rozpoznaniu i jego przyczyna staje się znana, należy go uznać za wtórny ból głowy.

FAZA PRODRORMALNA

U niektórych osób przed napadem migreny występują nieswoiste objawy ze strony układu nerwowego, narządów wydzielania wewnętrznego lub przewodu pokarmowego, zwane fazą

Tabela 3. Kryteria rozpoznawania migreny bez aury

Kryterium	Opis
A	Co najmniej 5 napadów spełniających kryteria B-D
B	Napad trwa 4-72 h (nieleczony lub leczony nieskutecznie)
C	Co najmniej 2 z następujących cech bólu: <ul style="list-style-type: none"> ▪ jednostronność ▪ pulsujący charakter ▪ nasilenie od umiarkowanego do ciężkiego ▪ narastanie podczas zwykłej aktywności fizycznej
D	Z bólem współlistnieje co najmniej 1 z następujących objawów: <ul style="list-style-type: none"> ▪ nudności lub wymioty ▪ fotofobia i fonofobia
E	Nie uzyskano danych wskazujących na inną przyczynę bólu

prodromalną napadu. Poprzedzają one pojawienie się migreny o kilka lub kilkadziesiąt godzin, rzadziej o dzień lub dwa. Ocenia się, że faza prodromalna dotyczy 20-60% chorych.

● Objawy

Chorzy skarżą się na:

- złe samopoczucie
- zmiany nastroju
- podenerwowanie
- trudności w skupieniu uwagi
- zaburzenia łaknienia, pragnienia lub snu
- nudności
- nadwrażliwość na światło lub dźwięki
- zaburzenia widzenia
- nadmierną męczliwość lub senność, ziewanie.

Niektóre z objawów są częstsze i bardziej nasilone u chorych na migrenę z aurą i pozwalają przewidzieć silny napad bólu. Najczęstsze z nich to:

- trudności w skupieniu uwagi (u 51,1%)
- uczucie sztywności karku (u 49,7%)
- nadwrażliwość na światło (u 48,8%)
- podenerwowanie (u 38,8%)
- nadwrażliwość na dźwięki (u 38,8%).

● Przyczyny

Przyczyn objawów prodromalnych upatruje się w zaburzeniach czynności podwzgórza, zwłaszcza jąder części brzuszno-przyśrodkowej i jądra nadskrzyżowaniowego (nucleus suprachiasmaticus). Podwzgórze reguluje cykl snu i czuwania, temperaturę ciała, gospodarkę hormonalną i wodno-elektrolitową oraz przemianę cukrów i tłuszczów w organizmie. Upośledzenie czynności podwzgórza tłumaczy również prowokowanie napadów migreny przez zaburzenia cyklu snu, niektóre potrawy lub jaskrawe światło.

AURA

Aura u chorych na migrenę to pojawianie się ogniskowych objawów neurologicznych, najczęściej wzrokowych, ale niekiedy również czuciowych lub ruchowych. Występują one u około 15-30% chorych i mają podłoże neuronalne.

Aura jest skutkiem rozprzestrzeniania się depolaryzacji korowej, a następnie hiperpolaryzacji opisanej przez Leao. Przemieszcza się od potylicy ku przodowi przez korę mózgu z prędkością 2-3 mm/min. Faza depolaryzacji jest związana ze zwiększeniem regionalnego przepływu krwi przez mózg (hyperaemia), a faza hiperpolaryzacji z ograniczeniem tego przepływu (oligaemia). Ostatnio udowodniono, że zjawisko to występuje także podczas napadów migreny bez aury. Przyczyną nieujawnienia się aury jest prawdopodobnie neuronalna depresja korowa w rejonach kory mózgu innych niż pola wzrokowe. Nie ustalono, czy następstwem tego zjawiska jest również pojawienie się bólu głowy.

● Typowe cechy aury

Typowe cechy aury to:

- występowanie mroczka migocącego (scotoma scintillans) lub błysków świetlnych, plamek, form geometrycznych, np. linii w kształcie zygzaków i migotań
- pojawienie się po stronie bólu głowy
- zajęcie połowy pola widzenia.

Aura poprzedza zazwyczaj ból głowy, ale może mu także towarzyszyć lub pojawić się bez bólu. Jest całkowicie odwracalna. Po jej ustąpieniu rozpoczyna się ból głowy o cechach identycznych jak podczas napadów przebiegających bez aury.

● Dodatkowe cechy aury

W bardziej złożonych formach aury dochodzi do następujących zaburzeń widzenia:

- przejściowe wrażenie zniekształcenia obrazu widzianego
- makropsja lub mikropsja
- widzenie zoomowe i mozaikowe
- mroczek negatywny, czyli plamisty ubytek w polu widzenia
- różne formy niedowidzenia z całkowitym zaniewidzeniem włącznie.

Zaburzeniom tym towarzyszy niekiedy mrowienie i drętwienie twarzy lub ręki:

- parestezje rozpoczynają się w obrębie ręki, przesuwają się w kierunku ramienia
- potem zajmują twarz, wargi oraz język.

Rzadko pojawiają się przemijające ogniskowe objawy neurologiczne, np.:

- zaburzenia mowy – głównie trudności w doborze słów lub używanie nieodpowiednich wyrazów, rzadziej zaburzenia artykulacji
- niedowład
- objawy zaburzenia czynności pnia mózgu.

Wrażenie zniekształcenia, czyli zmniejszenia, zwiększenia lub nieprawidłowej proporcji ciała, częściej zdarza się u dzieci.

Do rzadkich postaci aury zalicza się:

- apraksję, afazję i agnozję
- stany zmienionej świadomości związane ze zjawiskami déjà vu lub jamais vu
- zjawiska typu wymyślnych snów, koszmarów sennych
- stany majaczeniowe.

U około 33% chorych podczas aury pojawiają się zaburzenia czucia – charakterystyczne uczucie drętwienia i mrowienia lub parestezji, najczęściej w dalszej okolicy ręki oraz ust. Zdarzają się też zaburzenia mowy.

Pojawienie się niedowładów przemawia za migreną porażoną rodzinną lub sporadyczną. Podczas aury mogą ujawnić się zaburzenia czynności pnia mózgu lub obu półkul mózgu jednocześnie, niekiedy wraz z zaburzeniami przytomności (migrena typu podstawnego). W tej postaci migreny nie stwierdza się niedowładów.

Objawy aury inne niż wzrokowe należy uznać za nietypowe i poddać chorego badaniem neuroobrazowym w celu wykluczenia jej charakteru objawowego. Równoczesne pojawienie się kilku objawów aury nie jest typowe i zawsze wymaga wnikliwej analizy. Objawy te z reguły następują po sobie.

● Częstość objawów aury

Częstość poszczególnych rodzajów objawów aury jest następująca:

- objawy wzrokowe – u 99% chorych na migrenę aura pojawia się przynajmniej w części ataków
- objawy czuciowe – u 54%
- afazja – u 32%
- zaburzenia ruchowe (np. jednostronne osłabienie ręki) – sporadycznie.

● Przebieg aury

Objawy aury rozwijają się w ciągu kilku do kilkunastu minut i utrzymują do kilkunastu minut (najczęściej trwają 5-20 minut, niemal zawsze krócej niż 60 minut), po czym samoistnie ustępują. Dłuższe utrzymywanie się aury zdarza się wyjątkowo i powinno skłaniać do weryfikacji rozpoznania. U takich chorych na obrazach wykonanych w opóźnionych sekwencjach FLAIR rezonansu magnetycznego (MR)

(fluid light attenuation inversion recovery, czyli modyfikacją sekwencji T2-zależnej z osłabionym sygnałem płynu mózgowo-rdzeniowego) po podaniu środka cieniującego uwidoczniło nasilony obrzęk naczyniopochodny w obrębie naczyń opony miękkiej.

Ból głowy pojawia się zwykle w ciągu godziny po ustąpieniu objawów aury. Najczęściej to migrena, rzadziej ból głowy innego typu. Migrena typu podstawnego pojawia się zaledwie u kilku procent chorych. Blisko 33% chorych nie odczuwa bólu głowy po aurze, a taki stan określa się mianem aury bez bólu głowy (acephalic migraine). U tego samego chorego mogą naprzemiennie występować oba typy napadów migreny – z aurą i bez aury.

Ból głowy rozwijający się po aurze czasem nie ma cech migreny, co w nowej klasyfikacji nazywa się aurą z bólem niemigrenowym.

● Aura w innych typach bólu głowy

Aura nie jest swoistą cechą migreny. Typowa aura migrenowa może wystąpić w przebiegu bólu głowy innego niż migrena, np.:

- w klasterowym bólu głowy
- w zespole SUNCT (short-lasting unilateral neuralgiform pain with conjunctival injection and tearing – krótkotrwały jednostronny ból głowy przypominający neuralgię z towarzyszącym przekrwieniem spojówek i łzawieniem)
- w hemikranii ciągłej.

Różne objawy wzrokowe podobne do aury migrenowej, zwykle łagodne, występują u 1,33% kobiet oraz 1,08% mężczyzn w populacji ogólnej. Należą do nich:

- iskrzące mroczki
- drętwienie
- afazja
- dyzartria
- niedowład.

Objawy te ujawniają się niekiedy po raz pierwszy u osób po 45 r.ż. i bywają mylone z objawami przemijającego niedokrwienia mózgu w chorobie naczyń mózgowych.

Tabela 4. Cechy bólu głowy w przebiegu migreny

Cecha	Opis
Początek	Stopniowe narastanie w ciągu minut
Narastanie	Od łagodnego do bardzo silnego (u 70% chorych)
Czas trwania	Dorośli – od 4 do 72 h Dzieci – od 1 do 8 h (w stanie migrenowym ponad 72 h)
Charakter	Ból tętniący (u 50%), pulsujący, nasilający się podczas aktywności fizycznej, rzadziej tępy, rozpierający, nasilający się podczas ruchu
Umiejscowienie	Jednostronne u 60% chorych: okolica skroni, czoła, rzadziej potylicy; u 40% może obejmować całą głowę, zwłaszcza w rozwiniętej fazie napadu
Objawy towarzyszące	Nudności (u 85-95%) Wymioty (u 47-62%) Fonofobia (u 61-91%) Fotofobia (u 82-92%)

BÓL GŁOWY

Cechy bólu głowy podczas migreny wymieniono w tabeli 4.

Ból ten jest najczęściej:

- jednostronny, ale u 10-15% chorych od początku obustronny
 - nawroty bólu zawsze po tej samej stronie głowy przemawiają za jego objawowym charakterem
- umiejscowiony w okolicy czołowej i skroniowej
 - sporadycznie dotyczy obszaru twarzy unerwionego przez drugą, a nawet trzecią gałąź nerwu trójdzielnego
 - w szczytowej fazie napadu obejmuje niekiedy całą głowę
- w kolejnych napadach umiejscowienie bólu na ogół zmienia się
- tętniący, pulsujący, rozpierający i nasila się podczas wysiłku
- jeśli nie podjęto leczenia, nasilenie bólu utrzymuje się na tym samym poziomie, choć niekiedy na przemian zwiększa się ono i zmniejsza przez wiele godzin.

● Przebieg napadu migreny

Napad migreny rozwija się dość szybko, w ciągu kilku do kilkunastu minut, osiągając apogeum w pierwszych dwóch godzinach trwania. U niektórych osób ból rozwija się stopniowo – początkowo jest łagodny, obejmuje całą głowę, jest tępy i nie towarzyszą mu inne objawy. Z czasem postępuje, staje się jednostronny i silny, towarzyszą mu inne objawy. Czasem ból jest bardzo intensywny od początku.

● Objawy towarzyszące

Bólowi o umiarkowanym nasileniu przez kilka godzin mogą nie towarzyszyć żadne objawy. Czasem z niejasnych powodów ból gwałtownie narasta i pojawiają się wymioty.

Najczęstszymi objawami towarzyszącymi migrenie są:

- nudności (u 80% chorych)
- wymioty (u 40-50%)
- nadwrażliwość na światło (u 60%)
- nadwrażliwość na dźwięk i hałas (u 50%)
- nietolerancja zapachów
- zaburzenia smaku
- nadpobudliwość (u ok. 10% chorych)
- znaczne osłabienie.

U niektórych chorych nawet podczas silnego napadu bólu objawy te nie występują.

Inne objawy współistniejące z bólem to:

- nieostre widzenie
- jadłowstręt lub głód
- bolesne parcie na mocz lub stolec
- biegunka
- kurczowy ból brzucha
- wielomocz
- błądność twarzy
- uczucie gorąca lub zimna
- pocenie się
- obniżenie nastroju
- zmęczenie
- niepokój
- nerwowość, drażliwość
- zaburzenia skupienia uwagi
- ból barków – u 75% osób z migreną (uważa się, że jest bardziej charakterystyczny dla napięciowego bólu głowy).

FONOFOBIA I FOTOFOBIA

Nadwrażliwość na hałas i światło z reguły współistnieją z bólem. Jeden z tych objawów może dominować nad drugim, ale czasem są niezależne od siebie. Fonofobia często jest intensywniejsza i ujawnia się po fotofobii.

NUDNOŚCI I WYMIOTY

Nudności nie zawsze towarzyszą napadom bólu głowy, nawet silnemu. U dorosłych intensywne nudności uznaje się za równoważne wymiotom. Silny ból głowy powoduje narastanie nudności, natomiast nawet intensywne nudności nie nasilają bólu.

Pojawienie się wymiotów nie koreluje z nasileniem nudności. Mogą one wystąpić w każdej fazie napadu, najczęściej jednak pojawiają się w trakcie bólu głowy, rzadziej poprzedzają go. Po wymiotach część chorych odczuwa złagodzenie bólu.

OBJAWY AUTONOMICZNE

W szczytowej fazie bólu często obserwuje się:

- nastrzyknięcie spojówek
- łzawienie
- wyciek surowiczy z nosa
- opadnięcie lub obrzęk powiek
- zwężenie źrenicy.

Objawy autonomiczne występują po stronie bólu, po stronie przeciwnej lub obustronnie. Trwają na ogół krótko. U blisko 30% podczas napadu regularnie pojawia się co najmniej jeden z nich. Często przypisuje się je zapaleniu zatok przynosowych, a wówczas gama objawów klinicznych jest zbliżona do towarzyszących bólowi głowy pochodzenia zatokowego. Objawy autonomiczne pojawiają się częściej podczas silnych napadów migreny.

ALODYNIA

U ponad 50% chorych w trakcie napadu migreny ujawnia się alodynia, czyli nadmierne odczuwanie bodźców dotykowych działających na skórę. Występuje ona na twarzy, najczęściej po stronie bólu, ale może też obejmować szyję, ramię, a nawet górną część klatki piersiowej.

Alodynię częściej obserwuje się:

- u chorych na migrenę przewlekłą niż epizodyczną
- w przebiegu migreny niż bólu głowy innego rodzaju
- u kobiet
- gdy stopień niesprawności chorego podczas napadu migreny jest wyższy
- gdy napady są częste
- u chorych z zaburzeniami depresyjnymi
- u chorych z większą wartością wskaźnika masy ciała.

● Migrena poranna

Niektórzy budzą się z silnym napadem migreny. To tzw. migrena poranna – postać trudna do leczenia. Stwierdzono, że w tej grupie chorych napad rozpoczyna się w fazie snu REM. Silny napad zmusza do pozostania w łóżku.

● Nawroty bólu głowy

Po ustąpieniu ból może powrócić po kilkugodzinnej przerwie. Jeśli okres bez bólu trwa krócej niż dobę, nawrót bólu uznaje się za składową tego samego napadu migreny. Chorzy nazywają nawrotem każde nasilenie bólu po okresie poprawy. Natomiast w badaniach klinicznych przyjmuje się, że nawrót to każde subiektywne nasilenie objawów migreny do 2 lub 3 stopnia w ciągu pierwszej doby po przyjęciu pierwszej dawki leku, po którym nasilenie bólu zmniejszyło się ze stopnia 3 lub 2 do stopnia 1 lub 0. Tak definiowany nawrót bólu obserwuje się u 35% osób.

Nawroty są rzadsze, gdy:

- napad migreny trwa krócej niż dobę
- ból jest łagodny lub umiarkowany
- wcześniej rozpoczęto leczenie.

FAZA POSTDROMALNA

Faza postdromalna trwa od kilkunastu minut do nawet kilku dni. Jej objawy to:

- uczucie zmęczenia, znużenia, senności, ospałości i rozbicia
- podenerwowanie
- obniżenie nastroju lub pobudzenie
- jadłowstręt lub nadmierny apetyt
- nudności
- światłowstręt
- nadwrażliwość na hałas.

Najczęściej są one słabo wyrażone i jedynie nieznacznie upośledzają funkcjonowanie chorych.

KLINICZNE POSTACIE MIGRENY

Wyróżnia się kilka postaci klinicznych migreny, nie wszystkie jednak znalazły już swe miejsce w nowej klasyfikacji bólowi głowy. Najczęstsze postacie to:

- migrena przewlekła – ból głowy trwa co najmniej 15 dni w miesiącu w ciągu co najmniej 3 miesięcy i nie jest następstwem nadużywania leków
- stan migrenowy (analogia stanu padaczkowego) – napad trwa dłużej niż 3 doby, a chory wymaga zazwyczaj leczenia w szpitalu
- migrenowy zawał mózgu – objawy neurologiczne utrzymują się ponad tydzień, a badanie obrazowe ujawnia udar niedokrwienny mózgu
- aura bez zawału mózgu
- drgawki wywołane migreną.

MIGRENA PRZEWLEKŁA

Migrena przewlekła utrzymuje się co najmniej 3 miesiące, a ból – przez ponad 15 dni w miesiącu. Ból głowy może trwać cały dzień, zwłaszcza u chorych bez aury, nadużywających leków przeciwbólowych. Postać tę zalicza się do powikłań migreny sporadycznej. Wydaje się, że jest ona najistotniejszym z pierwotnych codziennych bólów głowy.

Sporadyczna postać bólu głowy może się zmienić w postać przewlekłą lub codzienny ból głowy u chorego w każdym wieku. Napad migreny stopniowo traci swe typowe cechy, a ból przestaje być napadowy. Zmiany te następują u 2-3% chorych z bólami głowy, 3-krotnie częściej u kobiet niż u mężczyzn. W ośrodkach specjalizujących się w leczeniu bólu głowy częstość występowania migreny przewlekłej jest znacznie większa, sięga bowiem 25% chorych. Są to głównie kobiety.

Wyniki przeprowadzonych ostatnio badań epidemiologicznych świadczą, że zapadalność na migrenę przewlekłą w ciągu roku sięga 2,5%.

● Czynniki ryzyka

Czynniki ryzyka rozwoju migreny przewlekłej są:

- płeć żeńska
- otyłość
- częste występowanie bólu głowy (ponad 3-krotnie w miesiącu w przeszłości)
- stres
- nadciśnienie tętnicze
- niedoczynność tarczycy
- nadużywanie alkoholu
- zaburzenia snu
- zakażenia wirusowe
- nadużywanie leków, zwłaszcza złożonych zawierających barbiturany
- pewne czynniki środowiskowe i genetyczne.

W tabeli 5 wymieniono czynniki ryzyka progresji migreny do postaci przewlekłej z uwzględnieniem możliwości ich modyfikowania.

ZNACZENIE NADUŻYWANIA LEKÓW

Nie wyjaśniono, czy nadużywanie leków jest przyczyną, czy następstwem bólu głowy. Nadużywanie niesteroidowych leków przeciwzapalnych stosowanych z powodów innych niż ból głowy nie wywołuje tego bólu u osób, u których występował on wcześniej. Również przyjmowanie dużych dawek tryptanów nie zwiększa ryzyka. Nadużywanie leków przeciwbólowych stwarza zagrożenie przemianą migreny w postać przewlekłą, głównie u osób z częstymi nawrotami bólu głowy.

● Patofizjologia

Nie określono dotychczas przyczyn ani mechanizmów przemiany migreny w postać przewlekłą. Pod uwagę są brane następujące procesy:

- wzmożona ekspresja CGRP na zakończeniach neuronów unerwiających naczynia wewnątrzczaszkowe i pobudzenie zapalenia neurogennego
- wzmożona aktywność w obrębie jąder pnia mózgu, a zwłaszcza substancji szarej okołowodociągowej i rogu tylnego rdzenia
- nasilenie przepływu w grzbietowej części mostu, przedniej części zakrętu obręczy oraz klina widoczne w pozytonowej tomografii emisyjnej (PET)
- pobudzenie w obrębie substancji czarnej i jądra czerwiennego widoczne w badaniach MR wykonywanych techniką BOLD (blood oxygenation level dependent), wykorzystującą sekwencje wrażliwe na poziom utlenienia krwi
- zwiększone odkładanie się jonów żelaza w substancji szarej okołowodociągowej:
 - u osób z migreną epizodyczną lub przewlekłym codziennym bólem głowy
 - wzrost stężenia jonów żelaza koreluje z czasem trwania choroby.

Substancja szara okołowodociągowa jest centralnym ośrodkiem zstępującego układu antynocycyptycznego, a wychodzące z niego włókna mają projekcję do rogów przednich rdzenia.

● Leczenie

W zwalczaniu migreny przewlekłej wykorzystuje się leki zalecane w zapobieganiu migrenie.

STAN MIGRENOWY

Stan migrenowy to jedno z powikłań migreny. Mianem tym określa się napad bardzo silnego bólu głowy, utrzymujący się ponad 3 doby. Towarzyszą mu uporczywe nudności i wymioty uniemożliwiające przyjmowanie pokarmów, co prowadzi do odwodnienia i pogorszenia stanu ogólnego chorego, przyczynia się też do jego pozostawania w łóżku. Pacjent unika kontaktu z otoczeniem z uwagi na wybitną nadwrażliwość na światło i dźwięki. Osoby, u których wystąpił stan migrenowy, wymagają leczenia w szpitalu.

Częstość stanu migrenowego jest nieznana. Szacuje się, że występuje on u blisko 50% chorych zgłaszających się na oddziały pomocy doraźnej z powodu silnego bólu głowy.

● Czynniki sprzyjające

Wśród czynników sprzyjających stanowi migrenowemu wymienia się:

- stres
- depresję
- nadużywanie leków przeciwbólowych i ergotaminy
- nerwicę
- dietę

- zaburzenia hormonalne i miesiączkę
- nieskuteczność pierwotnego leczenia napadu migreny prowadzącą do rozwoju ośrodkowej sensytyzacji.

● Przebieg

Objawy poprzedzające napad, w tym aura i początkowy okres fazy bólu, pozwalają wielu chorym przewidzieć z dużym prawdopodobieństwem silny ból, który może się przekształcić w stan migrenowy.

● Różnicowanie

Ostry ból głowy wymaga zawsze przeprowadzenia wnikliwej diagnostyki różnicowej w celu wykluczenia jego podłoża organicznego. Należy uwzględnić:

- krwotok podpajęczynówkowy
- piorunujący ból głowy
- zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych
- idiopatyczne podciśnienie wewnątrzczaszkowe
- przełom nadciśnieniowy
- rozwarstwienie tętnicy szyjnej
- napad jaskry
- zakrzepicę zatok żylnych
- udar przysadki
- zapalenie zatok
- guz mózgu.

Na objawowy charakter bólu wskazują m.in.:

- ogniskowe objawy neurologiczne
- rozpoznanie poważnej choroby ogólnoustrojowej
- współistnienie zaburzeń świadomości lub zaburzeń psychicznych.

Ból głowy pojawiający się po raz pierwszy w życiu u osoby w podeszłym wieku również należy uznać za objawowy do czasu wyjaśnienia jego przyczyny.

● Diagnostyka

Ustalenie ostatecznego rozpoznania jest możliwe dopiero po badaniach diagnostycznych wykluczających objawowy ból głowy – przede wszystkim po TK oraz nakłuciu lędźwiowym i ocenie płynu mózgowo-rdzeniowego.

MIGRENA TYPU PODSTAWNEGO

W migrenie typu podstawnego podczas aury pojawiają się objawy wskazujące na zajęcie procesem chorobowym struktur tylnej jamy czaszki, unaczynionych przez układ tętniczy kręgowo-podstawny. Po raz pierwszy opisał ją Bickerstaff w 1961 r. Choroba cechuje się:

Tabela 5. Czynniki ryzyka progresji migreny w postać przewlekłą

Możliwość zmiany	Czynniki
Niepodlegające modyfikacji	Wiek Płeć żeńska Podatność genetyczna Niski status ekonomiczny Uraz głowy
Podlegające modyfikacji	Częste wcześniejsze napady migreny (≥3 w miesiącu) Otyłość Nadużywanie leków i kofeiny Stres Chrapanie Współistnienie innych zespołów bólowych

- napadami bólu głowy umiejscowionego w okolicy potylicznej
- pulsującym charakterem bólu
- aurą poprzedzającą ból.

Nie udowodniono udziału tętnicy podstawnej w tym typie migreny, dlatego w nowej klasyfikacji ICHD-2 zmieniono jej kod oraz nazwę z migreny tętnicy podstawnej na migrenę typu podstawnego. Nie poznano dotychczas tła genetycznego tej choroby, ale u trzech dotkniętych nią osób stwierdzono mutację genu *ATPLA2*.

● Występowanie

Migrena typu podstawnego występuje rzadko. Najczęściej dotyka dziewcząt i młodych kobiet cierpiących na migrenę z aurą, wyjątkowo zdarza się u chłopców. Do zachorowania dochodzi równocześnie z zachorowaniem na migrenę z aurą lub nieco później. Nie udowodniono różnic w patogenezie między migreną typu podstawnego a migreną z typową aurą.

● Objawy

Kryteria uprawniające do rozpoznania migreny typu podstawnego wymieniono w tabeli 6.

Chorzy na ogół dobrze rozumieją mowę, częściej natomiast brakuje im odpowiednich słów lub używają ich nieprawidłowo. Opisane objawy rozwijają się stopniowo, nie towarzyszą im niedowłady i są one w pełni odwracalne.

Tabela 6. Kryteria diagnostyczne migreny typu podstawnego

Kryterium	Opis
A	Co najmniej 2 napady spełniające kryteria B-D
B	Aura, podczas której występują co najmniej 2 z następujących w pełni odwracalnych objawów, bez współistnienia osłabienia siły mięśniowej: <ul style="list-style-type: none"> ▪ dyzartria ▪ zawroty głowy ▪ szum uszny ▪ osłabienie słuchu ▪ podwójne widzenie ▪ objawy wzrokowe jednocześnie w obu skroniowych lub nosowych polach widzenia ▪ ataksja ▪ zaburzenia świadomości ▪ jednoczesne obustronne parestezje
C	Spełniony jest jeden z następujących warunków: <ul style="list-style-type: none"> ▪ co najmniej jeden objaw aury rozwija się stopniowo przez ponad 5 minut lub różnorodne objawy aury następują kolejno po sobie przez ponad 5 minut ▪ każdy z objawów aury trwa ponad 5 minut i krócej niż godzinę
D	Ból głowy spełniający kryteria B-D dla migreny bez aury zaczyna się w trakcie aury lub następuje w ciągu niespełna godziny po niej
E	Nie uzyskano danych wskazujących na inną przyczynę bólu ¹

¹ Dane z wywiadu, wyniki badania przedmiotowego i badań dodatkowych nie sugerują rozpoznania żadnej innej choroby z grupy 5-14 ICHD-3

Dolegliwości obserwowane po napadzie migreny to:

- zmęczenie
- rozdrażnienie lub apatia
- upośledzenie zdolności skupienia uwagi
- zmiany nastroju
- przeczulica skóry głowy
- orzeźwienie lub euforia u części chorych, depresja i znużenie u innych.

Co charakterystyczne, siła mięśniowa w kończynach jest zachowana. Jej osłabienie przemawia za migreną porażenną.

● Aura

U chorego na migrenę podstawną aura może wystąpić w dowolnym czasie. Niewystępowanie bólu głowy po aurze jest wskazaniem do przeprowadzenia badań neuroobrazowych.

● Napady padaczkowe

Podczas napadu migreny typu podstawnego mogą występować napady padaczkowe. W zapisie elektroencefalografii (EEG) pojawiają się fale wolne i ostre.

Odróżnienie napadu migreny od napadu padaczkowego na ogół nie stwarza problemu. Ewolucja objawów jest przy tym wolniejsza niż w padaczce, a chory najczęściej pamięta przebieg napadu. Napadom padaczkowym niezwiązanym z migreną rzadko towarzyszą nudności, wymioty lub światłowstręt. Trudności diagnostyczne mogą się pojawić u pacjentów, u których po napadzie stwierdza się:

- zaburzenia świadomości lub śpiączkę
- splątanie
- niedowład połowiczny (porażenie Todda)
- niepamięć dotyczącą okoliczności napadu.

● Diagnostyka

W rozpoznawaniu migreny typu podstawnego i różnicowaniu jej z innymi rodzajami migreny zasadniczą rolę odgrywają badania neuroobrazowe, w tym angiografia MR.

MIGRENA SIATKÓWKOWA

Najczęstszą postacią zaburzeń wzrokowych w przebiegu migreny jest aura wzrokowa. Polega ona na pojawieniu się w polu widzenia mroczków migocących i błysków świetlnych. Przyczyną zaburzeń jest niedokrwienie kory mózgu w okolicy potylicznej po stronie przeciwnej do objawów.

Migrena siatkówkowa jest następstwem niedokrwienia siatkówki, powstałego w następstwie zaburzeń jej ukrwienia przez gałęzie tętnicy środkowej siatkówki, leżące na jej powierzchni. Cechuje się nawracającymi, w pełni odwracalnymi zaburzeniami widzenia w jednym oku w postaci migotań, mroczków lub nawet ślepoty, które towarzyszą migrenowemu bólowi głowy.

● Występowanie

Tę odmianę choroby opisał po raz pierwszy Galezowski w 1882 roku. Od tamtej pory w piśmiennictwie poświęcono jej zaledwie nieliczne doniesienia. Napady są częstsze u kobiet niż u mężczyzn (1,4:1), ale przewaga kobiet jest mniejsza niż w innych postaciach migreny. Do zachorowania dochodzi zwykle w 2 lub 3 dekadzie życia. Choroba ujawnia się niekiedy u dzieci, które przeżyły już napady migreny. Rzadko pojawia się w formie izolowanej.

Migrenę siatkówkową poprzedzają z reguły napady migreny z aurą. Mechanizm powstawania tej postaci migreny jest nieznan. Zdaniem większości autorów jest on taki, jak mechanizm powstawania aury i obejmuje siatkówkę.

● Objawy

Objawy charakterystyczne dla migreny siatkówkowej oraz kryteria jej rozpoznawania przedstawiono w tabeli 7.

W przeciwieństwie do napadu migreny z aurą:

- objawy wzrokowe pojawiają się po stronie bólu głowy
- trwają od kilku do kilkudziesięciu minut, ale mogą utrzymywać się nawet przez wiele godzin
- narastają wolniej, w ciągu kilku minut.

Ból głowy pojawia się po ustąpieniu objawów wzrokowych, choć u niektórych następuje to jeszcze w trakcie objawów. Jeśli nie współistnieją objawy wskazujące na zawał mózgu, chorobę uznaje się za przedłużoną lub uporczywą migrenę niezwiązaną z zawałem mózgu.

● Diagnostyka

W badaniu okulistycznym nie stwierdza się zmian dna oczu, co przemawia za pozagałkowym pochodzeniem objawów. Automatyczne badania perymetryczne przeprowadzane między napadami mogą ujawnić zaburzenia pola widzenia, których częstość koreluje z czasem trwania choroby i wiekiem chorych. W diagnostyce migreny siatkówkowej ważną rolę odgrywają badania neuroobrazowe, pozwalające na wykluczenie innych przyczyn jednoocznej utraty widzenia, takich jak:

- zawał siatkówki
- jaskra
- neuropatia nerwu wzrokowego
- odklejenie siatkówki
- przemijające niedokrwienie mózgu
- zapalenie tętnicy skroniowej
- rozwarstwienie tętnicy szyjnej
- zatorowość pochodzenia sercowego
- rozwarstwienie naczyń mózgowych
- makroglobulinemia, policytomia
- zespół antyfosfolipidowy
- procesy rozrostowe w oczodole.

Obustronna przemijająca ślepotą bywa następstwem rzeźkowego guza mózgu.

Tabela 7. Kryteria diagnostyczne migreny siatkówkowej

Kryterium	Opis
A	Co najmniej 2 napady spełniające kryteria B i C
B	Całkowicie odwracalne jednooczne zdarzenia wzrokowe, takie jak migotanie, mroczki lub ślepotą, potwierdzone wynikiem badania przeprowadzonego podczas napadu lub rysunkiem wykonanym przez poinstruowanego chorego, przedstawiającym ubytek w polu widzenia jednego oka występujący w trakcie napadu
C	Ból głowy spełniający kryteria dla 1.1 migreny bez aury, rozpoczynający się w trakcie trwania objawów wzrokowych lub następujący po nich w ciągu niespełna godziny
D	Prawidłowy wynik badania okulistycznego między napadami
E	Migrena nie jest przypisywana innemu zaburzeniu

MIGRENA OKOPORAŻNA

Migrena okoporażna to nawracające napady bólu głowy w okolicy oczodołu i skroni z porażeniem jednego lub kilku nerwów gałkoruchowych u chorych, u których nie wykryto przyczyn tych objawów. Porażone są nerwy:

- okoruchowy (najczęściej)
- nerw odwodzący (około 10-krotnie rzadziej)
- bloczkowy (najrzadziej).

Porażenie wszystkich trzech nerwów odpowiedzialnych za ruchy gałki ocznej zdarza się wyjątkowo rzadko.

● Występowanie

Migrena okoporażna występuje rzadko – u około 0,7 na milion osób. Chorują przede wszystkim dzieci i młodzież, częściej chłopcy, choć opisywano też zachorowania dorosłych. Dotychczas tę postać migreny rozpoznawano głównie u dzieci w wieku poniżej 10 lat.

Uważa się, że przyczyną migreny okoporażnej jest idiopatyczne zapalenie jednego z nerwów gałkoruchowych (neuropatia zapalna).

● Objawy

Objawy migreny okoporażnej występują w przebiegu typowego napadu migreny poprzedzonego aurą. Stwierdza się:

- ból okolicy oka i oczodołu umiejscowiony po stronie porażonego oka
- opadnięcie powieki
- poszerzenie źrenicy
- często nudności i wymioty.

Choroba przebiega z nawrotami, których częstość jest zmienna. Opisywano chorych, u których dolegliwości bólowe były nieznaczne lub nie występowały.

● Diagnostyka

W badaniach obrazowych widoczne jest wzmocnienie sygnału z nerwu, najczęściej okoruchowego, w odcinku przebiegającym przez ścianę zatoki jamistej. Ustępuje ono wraz z objawami klinicznymi w ciągu kilku tygodni, co świadczy o toczącym się procesie zapalnym nerwu.

W tomografii emisyjnej pojedynczych fotonów (SPECT – single photon emission computed tomography) stwierdza się ograniczenie regionalnego przepływu mózgowego (rCBF) w obrębie wzgórza po stronie porażonego oka. Po wycofaniu się objawów choroby następuje przywrócenie prawidłowego przepływu.

● Różnicowanie

W diagnostyce różnicowej należy uwzględnić:

- zespół Tolosa-Hunta
- procesy rozrostowe oczodołu i zatoki jamistej (białaczkę, szpiczaka)
- nacieki zapalne w ścianie oczodołu lub zatoki jamistej (ziarninę granulometryczną)
- zmiany naczyniowe (zwłaszcza tętniaka wewnątrzczaszkowego, przetokę jamistą)
- cukrzycę
- porażenie Bella – przypomina je niekiedy izolowane porażenie nerwów gałkoruchowych
- miastenię – w przebiegu której objawom ocznym nie towarzyszy jednak ból głowy
- nerwiaka.

● Postępowanie

Doraźnie stosuje się sterydy. Zapobieganiu napadom migreny okoporażnej służą antagoniści kanału wapniowego oraz β -adrenolityki.

ZAWROTY GŁOWY W MIGRENIE

Zawroty głowy są częstym objawem współistniejącym z bólami głowy, w tym z migreną. Jeśli są ściśle związane z migreną, określa się je mianem migrenowych zawrotów głowy.

U innych chorych występują:

- przypadkowo w przebiegu niektórych chorób
- wraz z migreną na zasadzie koincydencji
- jako następstwo zwalczania migreny:
 - β -adrenolitykami
 - lekami przeciwdepresyjnymi
 - antagonistami kanałów wapniowych.

U podłoża zawrotów głowy leżą zaburzenia w obrębie układu przedsionkowego składającego się z:

- narządu przedsionkowego (błędnika)
- nerwu przedsionkowego
- jąder przedsionkowych w pniu mózgu
- wyższych ośrodków umiejscowionych m.in. w korze skroniowej.

Migrenę stwierdza się:

- u 22-60% osób dotkniętych chorobą Ménière'a
- u chorych z łagodnymi położeniowymi zawrotami głowy
- w przebiegu choroby lokomocyjnej.

Niektórzy autorzy określają te formy mianem migreny przedsionkowej, której nie wyodrębniono w nowej klasyfikacji bólów głowy.

U chorych na migrenę zawrotom głowy sprzyja duża częstotliwość napadów bólu głowy.

● Epidemiologia

Częstość zawrotów głowy w populacji ogólnej oszacowano na 15-38%. Odsetek chorych na migrenę jest wśród nich większy niż w populacji ogólnej, sięga bowiem 32-45%. Ocenia się, że u 9,1% osób do zawrotów głowy, głównie nieukładowych, dochodzi podczas migreny. U dzieci napady zawrotów głowy są uznawane za tzw. ekwiwalent migrenowy (zespół Bassera) i są prekursorem migreny (łagodne napadowe zawroty głowy wieku dziecięcego).

● Patofizjologia

Nie poznano patomechanizmu zawrotów głowy u chorych na migrenę. Proponowane przyczyny to:

- zaburzenia wydzielania endolimfy
- uwalnianie peptydów modulujących neurony układu przedsionkowego – przede wszystkim CGRP i substancji P.

U pacjentów z zawrotami głowy w przebiegu migreny typu podstawnego w badaniach SPECT wykonywanych w trakcie aury stwierdzono zmniejszenie przepływu krwi na obszarach płatów skroniowych i potylicznych, unaczynionych przez tętnicę podstawną.

ZABURZENIA CZYNNOŚCI KANAŁÓW WAPNIOWYCH

Zwrócono też uwagę na nieprawidłową czynność kanałów wapniowych, umiejscowionych w mózgowiu i uchu wewnętrznym. Mutacje genów kodujących te kanały wykryto u członków rodzin chorych na migrenę hemiplegiczną. Nieprawidłowy gen odnaleziono na chromosomie 19p13. Jego mutacja przyczynia się do zmniejszenia gęstości prawidłowych kanałów wapniowych w:

- mózdzku
- uchu wewnętrznym
- pniu mózgu.

● Objawy

Migrenowe zawroty głowy ujawniają się przed napadem bólu głowy, w jego trakcie, a także między napadami. Wyróżnia się:

- zawroty układowe – uczucie wirowania, ruchu otoczenia
- zawroty nieukładowe – uczucie niestabilności postawy, niestabilność chodu.

Zawroty głowy trwają na ogół krótko. Występują w różnych okolicznościach – bywają:

- głównym elementem aury (w migrenie typu podstawnego)
- jednym z objawów dodatkowych w bólowej formie napadu migreny
- objawem ujawniającym się między napadami migreny, gdy ból nie występuje – tę postać nazywano dawniej nie-swoistą westybulopatią migrenową lub łagodną nawracającą westybulopatią.

Z zawrotami głowy współistnieją niekiedy:

- niewielki szum w uszach lub nieznaczne upośledzenie słuchu
- obfite poty.

● Różnicowanie

W rozpoznaniu różnicowym należy uwzględnić:

- łagodne położeniowe zawroty głowy
- chorobę Ménière'a
- przemijające niedokrwienie mózgu
- zawroty naczyniopochodne
- zawroty pourazowe
- labiryntopatię
- guzy nerwu przedsionkowo-ślimakowego
- zapalenie nerwu przedsionkowego
- zaburzenia czynnościowe.

● Leczenie

U chorych z zawrotami głowy, które nie współistnieją z bólem głowy, stosuje się typowe leczenie objawowe:

- prometazyną
- dimenhydrinatem
- meklozyną
- metoklopramidem.

W zwalczaniu zawrotów głowy w migrenie podstawnej zaleca się doraźne podawanie steroidów, a w zapobieganiu im:

- flunaryzynę
- β -adrenolityki
- antagonistów kanału wapniowego.

Nie powinno się natomiast stosować tryptanów, których skuteczność opisywano u chorych z migrenowymi zawrotami głowy.

Niektórzy autorzy zwracają uwagę na przydatność acetazolamidu stabilizującego nieprawidłowo działające kanały wapniowe.

MIGRENA MIESIĄCZKOWA

Z pewnością istnieje zależność między stężeniem żeńskich hormonów płciowych a migreną. Nie ustalono jednak, na czym ona polega. Kobiety w wieku rozrodczym chorują na migrenę 3-krotnie częściej niż mężczyźni. U niektórych z nich migrena pojawia się jedynie w okresie pokwitania i menstruacji, nie występuje natomiast w trakcie ciąży ani przekwitania. Częstość napadów bólu głowy zmniejsza się u blisko 66% chorych w okresie naturalnej menopauzy i około 33% po chirurgicznym usunięciu narządu rodno. Natomiast doustne leki antykoncepcyjne lub hormonalna terapia zastępcza zwiększają częstość napadów.

Mianem migreny miesięczkowej określa się pojawianie się napadów bólu głowy 2 dni przed i do 3 dni po zakończeniu miesiączki.

● Epidemiologia

Napady migreny podczas miesiączki dotyczą 7,5-21% kobiet chorujących na migrenę. W ośrodkach specjalizujących się w leczeniu chorych na migrenę blisko 50% kobiet skarży się na migrenę miesiączkową. Ból głowy jest jednym z objawów zespołu napięcia przedmiesiączkowego, obserwowanego u 48-90% kobiet w wieku rozrodczym. Zespół ten występuje u 64% kobiet z migreną miesiączkową i 33% kobiet z migreną w innych fazach cyklu.

Migrena miesiączkowa stwarza problem kobietom będącym głównie w 3 lub 4 dekadzie życia. Średni wiek kobiet z napadami migreny miesiączkowej to 37 lat.

● Zmiany hormonalne

Główną przyczyną migreny miesiączkowej jest zmniejszenie się stężeń progesteronu i estrogenów pod koniec fazy lutealnej cyklu miesięcznego. Oba hormony wpływają na napięcie błony mięśniowej naczyń krwionośnych. Ryzyko pojawienia się napadu migreny wzrasta wraz ze zmniejszaniem się stężeń estrogenów w późnej fazie lutealnej i początkowym okresie fazy folikularnej cyklu miesiączkowego. Natomiast zwiększone stężenia estrogenów ograniczają takie zagrożenie.

Nie potwierdzono związku napadów migreny z owulacją. Samo zmniejszanie się stężenia estrogenów odgrywa większą rolę niż jego wartość bezwzględna lub tempo zmian. U kobiet chorych na migrenę stwierdza się zwiększone wartości średniego szczytowego stężenia estrogenów i progesteronu, zwłaszcza w późnej fazie lutealnej, niż u kobiet zdrowych, chociaż stężenie estrogenów w okresie okołomenopauzalnym wzrasta.

● Objawy

Migrenie miesiączkowej nie zawsze towarzyszy aura. Napady w trakcie miesiączki cechuje:

- większe nasilenie bólu
- dłuższy czas trwania
- słabsza odpowiedź na leczenie.

● Zapobieganie

Podawanie estrogenów w okresie okołomiesiączkowym zmniejsza częstość napadów bólu głowy u 72% chorych na migrenę z aurą i u 43% na migrenę bez aury.

MIGRENA PODCZAS CIĄŻY I W OKRESIE OKOŁOPORODOWYM

● Występowanie

Wśród ciężarnych migrena jest częstsza w pierwszym trymestrze ciąży, po czym pojawia się rzadziej. Częściej obserwuje się ją u kobiet, u których wcześniej występowała migrena miesiączkowa.

● Patofizjologia

Zmiany rytmu napadów migreny są prawdopodobnie następstwem zmian stężeń estrogenów i progesteronu w surowicy, a zwłaszcza zwiększenia stężenia estrogenów. Powoduje to:

- zwiększenie liczby receptorów muskarynowych i progesteronowych
- modyfikację czynności receptorów dopaminergicznych
- zmniejszenie liczby receptorów 5-HT₁ i 5-HT₂
- zmniejszenie liczby receptorów β-adrenergicznych.

● Przebieg

U 50-80% ciężarnych migrena ustępuje całkowicie lub napady pojawiają się znacznie rzadziej. Około 25% chorych na migrenę nie dostrzega jednak zmian w częstości napadów bólu głowy. Dolegliwości ograniczają się niekiedy do aury.

U blisko 40% chorych napady bólu głowy pojawiają się ponownie już w pierwszym tygodniu po porodzie. Czynnikiem sprzyjającym nawrotowi migreny po porodzie jest zaprzestanie karmienia piersią.

Kolejne ciąży wywierają podobny wpływ na przebieg migreny jak pierwsza. Migrena u ciężarnej nie zwiększa ryzyka powstania wad wrodzonych u płodu.

● Diagnostyka

Rozpoznanie należy ustalić na podstawie danych z wywiadu. Jedynie ze wskazań życiowych można wykonać u ciężarnych badania obrazowe, takie jak:

- tomografia mózgu bez środka cieniującego
- wenografia MR
- angiografia.

● Różnicowanie

Silny ból głowy w okresie okołoporodowym wymaga różnicowania z bólem objawowym w przebiegu:

- udaru mózgu
- rozwijającej się zakrzepicy naczyń mózgowych
- guza przysadki
- krwawienia wewnątrzczaszkowego
- zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych
- rzucawki porodowej.

● Leczenie

Zwalczanie migreny w trakcie ciąży wymaga dużej ostrożności. Za stosunkowo bezpieczne, zwłaszcza po zakończeniu pierwszego trymestru ciąży, uznaje się:

- paracetamol
- metamizol
- ibuprofen.

Nie wolno natomiast zalecać:

- ergotaminy i leków zawierających ją – z uwagi na działanie obkurczające macicę
- diklofenaku ani indometacyny – w badaniach doświadczalnych wykazano ich działanie teratogenne
- tryptanów – nie poznano w pełni ich działania na płód.

W tabeli 8 wymieniono leki wykorzystywane w zwalczaniu migreny u kobiet karmiących piersią.

MIGRENA A LECZENIE HORMONALNE

● Doustne leki antykoncepcyjne

Stosowanie doustnych leków antykoncepcyjnych zmienia charakter napadów oraz nasilenie bólu u kobiet:

- napady są rzadsze u 45%

Tabela 8. Zwalczanie migreny w okresie karmienia piersią

Bezpieczeństwo leku	Leczenie doraźne	Zapobieganie
Leki prawdopodobnie bezpieczne	Paracetamol Ibuprofen Tryptany (z 24-godzinnym okresem karencji) Prochloroperazylna	Propranolol Werapamil
Leki przeciwwskazane	Kwas acetylosalicylowy Niesteroidowe leki przeciwzapalne Leki złożone Ergotamina i dihydroergotamina Metoklopramid	Topiramata Amitryptylina Kwas walproinowy

- napady są częstsze u 46%
- cechy migreny nie zmieniają się u 9%.

Przyjmowanie tych leków może też wywołać napady migreny u osób, które wcześniej ich nie odczuwały. Napady są częstsze, gdy migrena występuje rodzinnie.

Szczególnej ostrożności wymaga stosowanie leków antykoncepcyjnych u kobiet:

- w wieku powyżej 35 lat
- z przedłużającą się migreną z aurą
- z migreną porażenną
- z migreną typu podstawnego
- z migreną z objawami ze strony OUN.

Doustne leki antykoncepcyjne u chorych na migrenę są przeciwwskazane, gdy:

- migrenie towarzyszy aura
- napady trwają ponad 72 godziny
- migrenie nie towarzyszy aura, a napady zwalczą się ergotaminą
- migrenie nie towarzyszy aura, ale chora jest obciążona nadciśnieniem tętniczym lub co najmniej dwoma czynnikami ryzyka chorób układu krążenia
- kobieta pali ponad 20 papierosów na dobę.

● Hormonalna terapia zastępcza

Hormonalna terapia zastępcza zwiększa ryzyko migreny. Kobiety cierpiące z powodu migreny powinny w trakcie tego leczenia:

- pozostawać pod stałą opieką lekarza
- odnotowywać w dzienniczku napadów wszelkie zmiany częstotliwości i nasilenia napadów oraz pojawienie się nowych objawów, zwłaszcza neurologicznych.

MIGRENA PORAZENNA (HEMIPLEGICZNA, POŁOWICZOPORAŻENA)

Migrena porażenna jest jedną z postaci migreny, której towarzyszą powikłania. Cechuje się napadami migreny ze współistniejącym niedowładem połowicznym.

● Etiologia

Migrena porażenna występuje u 0,01% populacji ogólnej. Może się ujawnić u dzieci i młodzieży.

Wyróżnia się dwie postaci migreny porażennej:

- rodzinną
- sporadyczną.

Etiologia postaci sporadycznej pozostaje nieznana.

POSTAĆ RODZINNA

Rodzinna migrena porażenna (FHM – familial hemiplegic migraine) występuje u co najmniej jednego z krewnych pierwszego lub drugiego stopnia. Może się ujawnić w każdym wieku, najczęściej jednak następuje to w drugiej dekadzie życia.

Jest uwarunkowana genetycznie, o czym świadczy odkrycie typowych dla niej dwóch miejsc genowych na chromosomach 1 i 19. W niektórych rodzinach nie odnaleziono jednak sprzężenia z żadnym z tych miejsc genowych, co przemawia za występowaniem jeszcze innych loci genowych.

Poznane zmiany genetyczne warunkujące rozwój FHM to:

- mutacja genu *CACNA1A* umiejscowionego w pozycji 19p13, kodującego podjednostkę $\alpha 1A$ zależną od napięcia kanału wapniowego ($Ca_v2.1$ [P/Q]) – odpowiedzialna FHM typu I (FHM I)
- mutacja genu *ATPLA2* umiejscowionego na chromosomie 13 w pozycjach 1q21-q23 i 1q31, kodującego podjed-

nostkę $\alpha 1$ pompy sodowo-potasowej – odpowiedzialna za FHM II

- mutacja genu *SCN1A* w pozycji 2q24 zwiększająca stężenie glutaminianu w neuronach – odpowiedzialna za FHM III.

Gen *ATPLA2* koduje izoformę $\alpha 2$ podjednostki Na^+ , K^+ -adenozynotrójfosfatazy kanału jonowego, odpowiedzialną za elektrochemiczny gradient jonów oraz pobudliwość komórek mięśniowych i nerwowych. Obfitość tej izoformy stwierdza się w komórkach glejowych, zwłaszcza astrocytach, w których zmniejsza ona znaczne stężenia jonów K^+ i zapobiega pogłębiającej się depolaryzacji. Zmniejszenie aktywności pompy jonowej ogranicza wychwyty jonów, co powoduje:

- zwiększenie stężenia jonów K^+ w środowisku zewnątrzkomórkowym, sprzyjające rozprzestrzenianiu się depolaryzacji korowej odpowiedzialnej za rozwój aury migrenowej
- zwiększenie stężenia jonów Na^+ w komórce, a także jonów Ca^{2+} dzięki wiązaniu Na^+-Ca^{2+} , które na zasadzie sprzężenia zwrotnego hamuje aktywność pompy sodowo-potasowej
- ostatecznie dochodzi do rozprzestrzenienia się depolaryzacji korowej i objawów niedokrwienia pewnych struktur mózgu.

Rozmieszczenie zależnych od potencjału błonowego kanałów wapniowych P/Q w obrębie OUN jest nierównomierne. Zdecydowanie więcej jest ich w:

- mózdzku
- korze mózgu
- wzgórzu
- pniu mózgu.

● Objawy

Częstość napadów jest zmienna u poszczególnych chorych – w ciągu całego życia może ich wystąpić od dwóch do kilkudziesięciu, a nawet ponad stu. Pojawienie się objawów ruchowych jest poprzedzone aurą.

Cechy migreny porażennej to:

- aura – utrzymująca się nawet ponad dobę, zawsze jednostronna, obejmująca ramię lub całą kończynę górną
- niedowład połowiczny – zwykle poprzedzony uczuciem mrowienia, po którym dochodzi do osłabienia siły mięśniowej
- niedowład poprzedza napad bólu głowy, pojawia się w jego trakcie lub po jego ustąpieniu
- porażeniu prawostronnemu mogą towarzyszyć zaburzenia mowy
- nawroty epizodów porażenia występują niekiedy naprzemiennie po obu stronach ciała
- u ponad 50% chorych współistnieją objawy świadczące o zaburzeniach obszaru mózgu zaopatrywanego przez tętnicę podstawną
- porażenie może się utrzymywać nawet przez kilka dni, po czym ustępuje całkowicie.

Większość chorych i członków ich rodzin doświadcza równoległe typowych napadów migreny z aurą lub bez aury. W rodzinnej postaci migreny porażennej dane pochodzące z wywiadu potwierdzają podobne napady u krewnych. Poza tym przebieg obu postaci choroby jest taki sam.

● Diagnostyka

Chorzy, u których do napadu migreny porażennej doszło po raz pierwszy, wymagają pełnej diagnostyki, w tym badań neuroobrazowych i naczyniowych, pozwalających wykluczyć inne przyczyny niedowładu:

- rezonans magnetyczny z oceną przepływu tkankowego (PWI MR – perfusion-weighted imaging MR) ujawnia prawidłowy lub jednostronnie zmniejszony rCBF w trakcie napadu
- dyfuzyjne obrazowanie MR (DWI MR – diffusion-weighted imaging) wykazuje u niektórych chorych zmniejszenie dyfuzji po stronie przeciwnej do porażenia w następstwie powstałego obrzęku
- u chorych na rodzinną migrenę porażenną badania SPECT, a także DWI i PWI MR ukazują zwiększenie rCBF w okolicy potylicznej po stronie przeciwnej do obserwowanych objawów; przepływ ten normalizuje się po ustąpieniu objawów
- angiografia – badanie to (wykonywane jedynie u wybranych chorych) pozwala uwidocznic kurcz naczyń.

● Powikłania

Powikłaniami migreny porażennej bywają:

- zawał mózgu
- stopniowo rozwijające się otępienie
- czasem zgon.

MIGRENOWY ZAWAŁ MÓZGU

Powikłanie to ujawnia się w trakcie aury i często naśladuje jej objawy. Do zawału dochodzi głównie w dorzeczu unaczynienia tętnic mózgu tylnych i środkowych, głównie w płacie potylicznym i mózdzku, w następstwie znacznego upośledzenia przepływu podczas aury. Udowodniono, że niedokrwienie wywala depresję czynności bioelektrycznej mózgu, której objawem może być aura, trwająca niekiedy ponad godzinę.

U chorych na migrenę stwierdzono znamienne częstsze niż w grupie kontrolnej nieme klinicznie ogniska niedokrwienia w mózdzku. Obecność i umiejscowienie ogniska udarowego należy potwierdzić wynikiem badania obrazowego.

Rokowanie u pacjentów, u których wystąpił migrenowy zawał mózgu, jest lepsze niż u chorych z udarem w przebiegu miażdżycy naczyń. Ubytki neurologiczne są mniejsze, a rehabilitacja postępuje szybciej.

MIGRENA A CHOROBY UKŁADU KRĄŻENIA

Coraz więcej danych świadczy, że migrena jest czynnikiem ryzyka chorób układu krążenia, zwłaszcza zawału mózgu, choć nie poznano wszystkich mechanizmów tej zależności. Nie ustalono też związku między migreną a śmiertelnością z przyczyn zaburzeń układu krążenia.

Grupy szczególnie narażone to:

- młode kobiety chore na migrenę z aurą, palące ponad 20 papierosów na dobę i przyjmujące doustne leki antykoncepcyjne
- chorzy na migrenę, u których współistnieje nadciśnienie tętnicze
- pacjenci z przetrwałym otworem owalnym, który może być przyczyną napadu migreny z aurą, gdy przedostający się przezeń zator paradoksalny wywoła przemijające niedokrwienie mózgu, powstanie ogniskowych objawów neurologicznych i objawów aury migrenowej.

● Zespół naprzemiennego porażenia połowiczego

Zespół ten rozwija się u dzieci w wieku do 3 lat. Nie ustalono dotychczas jego pozycji nozologicznej ani związku z migreną. Choroba cechuje się występującymi naprzemiennie ciężkimi porażeniami połowy ciała dziecka. Pojawiają się one w nieregularnych odstępach czasu. U niektórych dzieci obserwowane są:

- upośledzenie umysłowe
- opóźnienie rozwoju ruchowego
- napady padaczkowe.

Zapis EEG jest nieprawidłowy, z falami ostrymi, wolnymi, zespołami iglicy-fali w okolicach skroniowych i potylicznych. Wyniki badań neuroobrazowych najczęściej nie ujawniają zmian.

MIGRENA U DZIECI

Migrena może się rozpocząć już u kilkulatek. Napady trudno rozpoznać, zwłaszcza u małych dzieci, głównie z uwagi na nietypowy wiek chorych oraz pewne odrębne cechy.

● Epidemiologia

Oszacowano, że migrena występuje u 6-16,3% dzieci i młodzieży w wieku szkolnym. Rzadko ujawnia się wcześniej. U około 25% chorych dziecięce zespoły okresowe przekształcają się w migrenę. U 29-82% tych dzieci migrenę rozpoznawano w rodzinie. Migrena wieku młodzieńczego jest częstsza u chłopców.

● Czynniki sprzyjające

Wśród czynników sprzyjających napadom migreny wymienia się:

- stres i zaburzenia emocjonalne
- zmiany pogody
- nasłonecznienie
- jazdę samochodem
- niedosypianie.

● Objawy

U dzieci napady migreny różnią się nieco od napadów u dorosłych. Charakterystyczne dla tej grupy cechy choroby to:

- wymioty cykliczne – to zespół nasilonych nudności i wymiotów:
 - pojawia się u dzieci w wieku 5-6 lat
 - trwa nawet do 5 dni
 - nie jest następstwem chorób układu pokarmowego
 - współistnieją: odwodnienie, bledność powłok i senność
- migrena brzuszna:
 - według oszacowań u co najmniej 12% dzieci w wieku szkolnym
 - cechuje się bólem brzucha umiejscowionym w okolicy pępka, tęnym, dość silnym, utrudniającym prawidłowe funkcjonowanie
 - bólowi towarzyszą nudności i wymioty oraz brak apetytu
 - czasem współistnieją objawy naczynioruchowe – sporadyczne zaczerwienienie twarzy
 - między napadami bólu nie występują objawy ze strony układu pokarmowego ani nerek
 - u ponad 70% chorych migrena brzuszna przekształca się w migrenę
- łagodne napadowe zawroty głowy:
 - u dzieci między 2 a 4 r.ż., poza tym zdrowych
 - objawy pojawiają się nagle, bez ostrzeżenia
 - napady trwają kilka minut i ustępują samoistnie
 - między napadami wyniki oceny neurologicznej, układu przedsionkowego i audiometrycznej są prawidłowe
- zaburzenia postrzegania obrazu, w tym:
 - metamorfopsja, czyli postrzeganie zniekształconych obrazów
 - zaburzenia obrazu własnego ciała
 - telopsja, czyli postrzeganie przedmiotów w oddaleniu
 - pelopsja, czyli postrzeganie przedmiotów w przybliżeniu.

ZESPÓŁ ALICJI W KRAINIE CZARÓW

W 1955 r. angielski psychiatra John Todd opisał zespół objawów, który nazwał zespołem Alicji w Krainie Czarów. Na zespół ten składają się:

- zaburzenia postrzegania obrazu ciała
- zaburzenia poczucia czasu
- omamy wzrokowe.

Zespół Alicji w Krainie Czarów ujawnia się najczęściej w przebiegu migreny, ale również w:

- padaczce
- organicznym uszkodzeniu płatów skroniowego i potylicznego
- mononukleozie
- schizofrenii
- po zastosowaniu środków halucynogennych, np. LSD.

W padaczce objawy wzrokowe mają częściej charakter wielobarwnych plam, niejednokrotnie kolistych; trwają przy tym krócej niż w migrenie. Towarzyszą im niekiedy:

- parestezie w obrębie ust i dalszej części kończyny górnej (zespół cheiro-oralny)
- parestezie języka i palców (zespół digito-lingwalny).

Zespół Alicji w Krainie Czarów jest wskazaniem do badań neuroobrazowych, najlepiej MR.

● Przebieg migreny u dzieci

U dzieci napady trwają najczęściej krócej niż u dorosłych, od godziny do kilku godzin. Tylko sporadycznie utrzymują się do 72 godzin. Objawy autonomiczne, takie jak fono- lub fotofobia, są mniej nasilone lub nie występują, bywają też maskowane zachowaniem dziecka. Podobnie jak u dorosłych, bóle głowy u dzieci i młodzieży niekorzystnie wpływają na ich życie i wyniki uzyskiwane w nauce.

DIAGNOSTYKA

WYWIAD I BADANIE PRZEDMIOTOWE

W rozpoznawaniu migreny i określaniu jej rodzaju najważniejszą rolę odgrywają:

- dane zgromadzone podczas wywiadu chorobowego
- wynik badania przedmiotowego, w tym dokładnego badania neurologicznego
- ocena przyjętych kryteriów diagnostycznych.

BADANIA LABORATORYJNE

Badania laboratoryjne są wykonywane u każdego chorego na migrenę, trzeba jednak przyznać, że rzadko dostarczają cennych informacji diagnostycznych, zwłaszcza u pacjentów z bólem głowy nawracającym od wielu lat, któremu nie towarzyszą objawy ze strony OUN.

BADANIA NEUROOBRAZOWE

Różnicowanie pewnych postaci bólu głowy wymaga badań neuroobrazowych. Jest to konieczne przede wszystkim u chorych, u których ból wystąpił nagle, jest ostry i silny. Najważniejszą metodą jest badanie MR.

Konwencjonalne badanie radiologiczne nie znajduje zastosowania, ponieważ przyczyna bólu znajduje się w wewnętrznych strukturach czaszki, których tą metodą nie można uwidoczniać.

ELEKTROENCEFALOGRAFIA

Przydatność EEG oraz ilościowych metod tego badania (QEEG - quantitative EEG) w diagnostyce bólów głowy budzi wątpliwości. Zdaniem większości autorów nie należy go wykonywać rutynowo w tej grupie pacjentów. Wskazania pojawiają się u chorych ze współistnieniem napadów padaczkowych lub podejrzeniem ich występowania w przeszłości.

Uwidocznienie nieprawidłowości w zapisie EEG nakazuje wykonanie MR.

LECZENIE

Głównym celem leczenia chorych na migrenę jest:

- zwalczenie lub złagodzenie bólu
- zwalczenie lub złagodzenie objawów towarzyszących, zwłaszcza nudności i wymiotów
- zapobieganie nawrotom dolegliwości.

Zwiększeniu skuteczności leczenia sprzyja dobra współpraca chorego z lekarzem. Dobór postępowania właściwego dla danego chorego zależy od:

- częstości migreny
- czynników prowokujących dolegliwości
- nasilenia bólu
- czasu trwania dolegliwości
- współistnienia innych objawów, ich rodzaju i nasilenia
- stopnia niesprawności
- odpowiedzi na dotychczasowe leczenie.

Wyróżnia się dwa kierunki postępowania z chorymi na migrenę:

- zwalczanie napadu
- leczenie profilaktyczne.

ZWALCZANIE NAPADU MIGRENY

Leki wykorzystywane w zwalczaniu napadu migreny oraz ich zalecane dawki wymieniono w tabeli 9. W tabelach 10 i 11 przedstawiono leki stosowane w celu przerywania migreny miesięczkowej i stanu migrenowego.

● Kwas acetylosalicylowy

Uważa się, że jednym z leków najskuteczniej zwalczających napad migreny jest kwas acetylosalicylowy podawany w dawce 1000 mg. Skuteczność leku w tej dawce jest

Tabela 9. Leki zalecane w zwalczaniu napadu migreny

Nazwa leku	Pojedyncza dawka (mg)
Paracetamol	500-1000
Kwas acetylosalicylowy	900-1000
Naproxen	500-1000
Diklofenak	50-100
Ibuprofen	200-800
Metamizol	500-1000
Kwas tolfenamowy	200-400
Ketoprofen	100-200
Metoklopramid	10-20
Ergotamina	1-2
Dihydroergotamina	1-2
Sumatryptan	50-100
Zolmitryptan	2,5-5
Ryzatryptan	10
Eletryptan	40-80
Naratryptan	2,5-5

Tabela 10. Leki stosowane w przerywaniu migreny miesięczkowej

Grupa leków	Leki	Dawkowanie
NLPZ ¹	Naproksen	500-750 mg/35 h
	Diklofenak	50-100 mg/24 h
	Metamizol	500-1000 mg/24 h
Tryptany	Sumatryptan	50-100 mg/24 h
	Zolmitryptan	5-10 mg/24 h
	Ryzatryptan	10 mg/24 h
	Eletryptan	40-80 mg/24 h
	Frowatryptan	2,5-5 mg/24 h
	Naratryptan	2,5 mg/24 h
	Inne	Ergotamina
	Estradiol	100 mg - od 48 h przed miesiączką przez 7 dni
	Danazol	200-400 mg/24 h
	Bromokryptyna	7,5 mg/24 h
	Tamoksyfen	10-20 mg/24 h
	Preparaty magnezu	360 mg/24 h

¹ NLPZ – niesteroidowe leki przeciwzapalne

porównywalna z obserwowaną dla sumatryptanu w dawce 100 mg. U chorych z silnymi nudnościami i wymiotami do kwasu acetylosalicylowego należy dodać jeden z leków przeciwwymiotnych, np. metoklopramid w dawce 5-10 mg.

● Niesteroidowe leki przeciwzapalne

Niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ) wykorzystuje się w zwalczaniu napadów przebiegających z bólem o niewielkim lub umiarkowanym nasileniu. Lek dobiera się indywidualnie. Ważne, by chory przyjął go jak najszybciej po napadzie i w odpowiednio dużej dawce. Zwiększa to skuteczność leku wyrażoną:

- szybszym ustąpieniem napadu
- rzadszymi działaniami niepożądanymi leków
- rzadszymi nawrotami napadów migreny.

Najchętniej zaleca się szybko przyswajalne leki dostępne w postaci tabletek musujących.

Paracetamol i inne NLPZ są mniej skuteczne niż kwas acetylosalicylowy. Naproksen, ibuprofen, diklofenak oraz wchłaniający się w jelicie lizynian kwasu acetylosalicylowego podane w odpowiedniej dawce i formule farmaceutycznej równie skutecznie przerywają napad migreny jak sumatryptan w dawce 100 mg. Powszechnie wykorzystywana jest również sól sodowa metamizolu.

INHIBITORY COX-2

Inhibitory cyklooksygenazy 2 (COX-2 – cyclooxygenase-2) nie są skuteczniejsze od klasycznych leków przeciwzapalnych. Najchętniej są stosowane w postaci doustnej, ale u chorych ze współistnieniem silnych nudności i wymiotów zaleca się, by w celu szybkiego złagodzenia dolegliwości podawać je w formie pozajelitowej, np. czopków doodbytniczych lub donosowo.

U osób obciążonych chorobami układu krążenia należy bardzo ostrożnie stosować inhibitory COX-2.

● Ergotamina

W silnych napadach migreny nieustępujących po podaniu kwasu acetylosalicylowego lub NLPZ wykorzystuje się leki

Tabela 11. Leki stosowane w przerywaniu stanu migrenowego

Lek	Droga podania	Dawka dobowo (mg)
Sumatryptan	s.c.	6-12
Deksametazon	i.m.	16
Hydrokortyzon	i.v.	100-500
Prochloroperazyna	i.v.	10
Chloropromazyna	i.v.	12,5-50
Dihydroergotamina	i.v.	5-10
Ergotamina	s.c.	0,25
Kwas walproinowy	i.v.	1000-2000
Droperydol	i.v., i.m.	2,2-8,5
Metoklopramid	i.v.	10
Diazepam	i.m.	5-10
Siarczan magnezu	i.v.	300-1000

zawierające ergotaminę. Zdolność wchłaniania ergotaminy jest osobniczo zmienna. W skład leków wchodzi również kofeina – popularny adiuwant, prawdopodobnie działający również przeciwbólowo w migrenie.

Leki zawierają:

- tabletki – 1 mg ergotaminy i 100 mg kofeiny (można ich przyjąć do 6/24 h)
- czopki doodbytnicze – 2 mg ergotaminy i 100 mg kofeiny (można ich przyjąć do 2/24 h).

Leki z ergotaminą mogą wywołać polekowy ból głowy, dlatego nie należy ich stosować częściej niż dwa razy w tygodniu. Ergotamina jest przeciwwskazana u osób obciążonych chorobami układu krążenia. Najczęstsze działania niepożądane to:

- nudności
- bóle brzucha
- parestezje
- kurcze mięśni.

Ergotamina i jej pochodne okazują się nieskuteczne u około 33% leczonych.

DIHYDROERGOTAMINA

Dihydroergotamina silniej kurczy naczynia żyłne niż tętnicze. U chorych na migrenę jest stosowana w postaci wstrzyknięć domięśniowych lub dożylnych albo donosowo. Dawka podawana jednokrotnie to 0,5-1 mg.

● Tryptany

Są uznawane za leki najskuteczniej przerywające silny napad migreny, choć w niektórych badaniach klinicznych okazały się nieprzydatne aż u 30-40% leczonych, w innych zaś ich działanie nie różniło się znacząco od działania NLPZ. W porównaniu z ergotaminą tryptany są skuteczniejsze, mechanizm ich działania jest bardziej swoisty, a profil działań niepożądanych korzystniejszy. Dostępne obecnie leki z grupy tryptanów różnią się:

- siłą i czasem trwania działania
- dostępnością biologiczną
- częstością wywoływania działań niepożądanych.

Można je stosować w postaci:

- tabletek – połykanych lub rozpuszczających się na języku

- czopków doodbytniczych
- roztworów do wstrzyknięć podskórnych lub przezskórnych (m.in. w strzykawkach bezigłowych – drobny otwór w skórce powstaje wówczas w następstwie działania poddmuchu powietrza)
- donosowo.

PREPARATY

Za złoty standard w przerywaniu napadu migreny uznaje się podanie sumatryptanu w dawce 100 mg, najlepiej we wstrzyknięciu podskórnym. Obok zolmitryptanu, eletriptanu, ryzatryptanu i almotryptanu jest on lekiem o szybkim początku działania. Z kolei działanie naratryptanu i frowatryptanu zaczyna się później, ale trwa dłużej. Są one skuteczniejsze u chorych z nawrotami migreny.

PRZEBIEG LECZENIA

Leczenie tryptanami należy rozpocząć niezwłocznie po napadzie, najlepiej w czasie ujawniania się prodromów, ale po ustąpieniu aury. Chory powinien zdecydować sam, kiedy zażyć lek. Dawka powinna być początkowo największa z zalecanych, po czym zmniejsza się ją w kolejnych napadach skutecznie opanowanych pierwszą dawką lub po pojawieniu się działań niepożądanych.

Formę podania leku należy dostosować do objawów, np. u osób wymiotujących najlepiej wykorzystać postacie pozajelitowe, a u chorych z silnymi nudnościami – tabletki rozpuszczające się w jamie ustnej. Trzeba też uwzględnić preferencje pacjenta, jego wygodę oraz możliwość kupienia leku.

Nieskuteczność jednego z tryptanów nie świadczy o nieskuteczności wszystkich leków z tej grupy. Za oporność na działanie tryptanów uznaje się brak odpowiedzi na zastosowanie kolejnych trzech leków z tej grupy. Chorzy z ciężkimi napadami migreny są niekiedy leczeni na oddziałach intensywnej opieki.

ZWALCZANIE NAWROTÓW MIGRENY

Nawrót dolegliwości w ciągu 24 godzin opisywano u 33% chorych (najczęściej po 2-14 godzinach – u 20% chorych). Skuteczność tryptanów w zwalczaniu nawrotu jest taka, jak w przerywaniu napadu pierwotnego, zwłaszcza jeśli podaje się je wraz z silnymi NLPZ o długotrwałym działaniu, np. naproksenem.

SKOJARZONE LECZENIE TRYPTANAMI

Tryptany można łączyć z NLPZ, ponieważ działanie takiego skojarzenia jest silniejsze od działania każdego z tych leków osobno. Przeciwwskazane jest natomiast stosowanie ich wraz z ergotaminą. Można je podać najwcześniej po 24 godzinach od zażycia ergotaminy. Łączenie tryptanów z inhibitorami wychwytu zwrotnego serotoniny stwarza ryzyko wystąpienia zespołu serotoninowego.

PRZECIWWSKAZANIA

Przeciwwskazania do leczenia tryptanami to:

- ciąża i okres karmienia piersią – nie ujawniono wprawdzie zwiększonego ryzyka wad wrodzonych u dzieci, których matki przyjmowały w trakcie ciąży tryptany, bezpieczniejsze jednak stosować w tym okresie paracetamol w monoterapii lub w połączeniu z kofeiną, a także ibuprofen, naproksen, a wyjątkowo prochloroperazynę lub prometazynę
- migrena porażenna
- migrena podstawna u osób z zespołem Raynauda
- choroba niedokrwienna mięśnia sercowego
- leczenie inhibitorami monoaminooksydazy, propranololem (przeciwwskazanie do stosowania ryzatryptanu), inhibitorami enzymu CYP3A4 (konieczna przerwa trwająca ponad 72 godziny).

DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANE

Poważne powikłania ze strony układu krążenia występują po leczeniu tryptanami ≤ 1 na 4 mln napadów migreny. Leki z tej grupy należy stosować ostrożnie, zwłaszcza u osób obciążonych czynnikami ryzyka ujawnienia się tych chorób.

U 25-50% leczonych tryptanami, przede wszystkim kobiet i chorych w młodszym wieku, rozpoznaje się zespół tryptanowy, w przebiegu którego występują:

- parestezje
- uczucie gorąca
- uczucie gniecenia w klatce piersiowej i ucisku w gardle
- zaczerwienienie twarzy
- zawroty głowy
- senność.

● Inne leki

W zwalczaniu utrzymującego się napadu o ciężkim przebiegu wykorzystuje się niekiedy sterydy i neuroleptyki.

● Przyczyny nieskuteczności leczenia

Uważa się, że głównymi przyczynami nieskuteczności w zwalczaniu napadu migreny są:

- niewłaściwe ustalenie rozpoznania
- podanie nieodpowiedniego leku lub nieodpowiednie dawkowanie
- zbyt późne rozpoczęcie leczenia
- polekowy ból głowy – nadużywanie ergotaminy lub tryptanów wymaga ich natychmiastowego odstawienia.

LECZENIE PROFILAKTYCZNE

● Wskazania

Wskazaniami do profilaktycznego leczenia chorych na migrenę są:

- ból głowy:
 - co najmniej 6 dni w miesiącu
 - utrzymujący się 4 dni i poważnie upośledzający sprawność chorego
 - utrzymujący się 3 dni i tak silny, że chory musi pozostać w łóżku
- napady migreny niepoddające się leczeniu doraźnemu
- przeciwwskazania do leczenia doraźnego
- nietolerancja leczenia doraźnego
- przyjmowanie co najmniej 10 tabletek leków przeciwbólowych w miesiącu z powodu napadów migreny
- częste napady migreny (ponad 5 w miesiącu) reagujące na leczenie doraźne u chorych prawdopodobnie nadużywających leków
- napady migreny trwające ponad 48 godzin, z bólem nawracającym mimo leczenia tryptanami
- nietypowe napady migreny:
 - migrena porażenna
 - migrena podstawna
 - przedłużająca się aura migrenowa
- napady migreny po wywołanym przez nią udarze mózgu.

● Postępowanie

Postępowanie zapobiegające nawrotom napadów migreny polega na połączeniu farmakoterapii z psychoterapią. Chorem wymagającym podjęcia takich działań należy przedstawić cele leczenia, czas jego trwania i rodzaj stosowanych leków. Jeśli podany lek nie przynosi dostatecznej poprawy, zaleca się włączenie innego, należącego do innej grupy farmakologicznej.

● Leki

W zapobieganiu kolejnym napadom migreny najczęściej wykorzystuje się:

- leki przeciwpadaczkowe
- leki przeciwdepresyjne
- β -adrenolityki
- antagonistów kanału wapniowego.

Potwierdzono skuteczność toksyny botulinowej, która okazała się porównywalna ze skutecznością topiramatu. Rzadziej stosuje się inne leki, których przydatności w praktyce klinicznej nie udowodniono. Leki wykorzystywane w zapobieganiu napadom migreny oraz ich dawkowanie przedstawiono w tabeli 12.

● Przebieg leczenia

Przyjmuje się, że leczenie profilaktyczne powinno trwać co najmniej 3 miesiące. Z reguły prowadzi się je jednak przeciętnie pół roku, a u niektórych nawet dłużej. Zmiana charakteru bólu w kolejnych napadach migreny jest wskazaniem do:

- podania drugiej dawki leku
- zastosowania innego leku dostępnego na receptę
- leczenia skojarzonego.

Po względnym ustabilizowaniu się częstości napadów migreny (na ogół po pół roku) stopniowo zmniejsza się dawkę podawanego leku. Pogorszenie i ponowne pojawienie się częstych napadów jest wskazaniem do zwiększenia dawki i kontynuowania leczenia przez kolejnych 6-9 miesięcy. Doświadczenie kliniczne wskazuje, że u blisko 50% można zakończyć działania profilaktyczne po pół roku, u pozostałych natomiast po ponad roku. U około 15% postępowanie zapobiegawcze jest konieczne ponad 2 lata.

● Wyniki

Skuteczność leczenia profilaktycznego jest ograniczona, ponieważ dzięki niej napady migreny stają się rzadsze zaledwie u 50% pacjentów. Żaden ze stosowanych obecnie leków nie cechuje się wskaźnikiem zysku terapeutycznego przekraczającym 50% (zysk ten jest różnicą między odsetkiem chorych z poprawą po leczeniu a odsetkiem chorych z poprawą po przyjmowaniu placebo).

Przyczynami niepowodzenia terapii profilaktycznej są:

- zbyt krótki czas leczenia
- nadużywanie leków przeciwbólowych
- niewłaściwy dobór leku
- działania niepożądane leku. ◀

Tabela 12. Leki stosowane w zapobieganiu napadom migreny

Lek	Dawka dobową	Klasa zaleceń
Leki pierwszego wyboru		
β -adrenolityki:		
Metoprolol	50-200 mg	A
Propranolol	40-240 mg	A
Antagoniści kanałów wapniowych:		
Flunaryzyna	5-10 mg	A
Leki przeciwpadaczkowe:		
Kwas walproinowy	500-1500 mg	A
Topiramát	25-200 mg	A
Leki drugiego wyboru		
Amitryptylina	50-150 mg	B
Naproxen	2 × 250-500 mg	B
Bisoprolol	5-10 mg	B
Toksyna botulinowa typu A	100-200 j. co 3 miesiące	B
Inne leki		
Kwas acetylosalicylowy	300 mg	C
Gabapentyna	1200-1600 mg	C
Magnez	24 mmol	C
Ryboflawina	400 mg	C
Koenzym Q10	300 mg	C

Referencje oparto na kryteriach EBM (Evidence Based Medicine). Klasy zaleceń: A – zalecenia oparte na wynikach wielośrodkowych randomizowanych badań z podwójnie ślełą próbą i grupą kontrolną, B – zalecenia oparte na wynikach randomizowanych badań i rekomendacjach towarzystw naukowych, C – zalecenia oparte na rekomendacjach US Headache Consortium, ponieważ przydatności leku nie oceniano w randomizowanych badaniach z grupą kontrolną