

PRACA PRZEGLĄDOWA

Współczesne poglądy na patogenezę migreny – implikacje terapeutyczne

Contemporary concepts of migraine pathogenesis – therapeutic implications

Wojciech Kozubski¹, Izabela Domitrz²

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

²Klinika Neurologii, II Wydział Lekarski, Warszawski Uniwersytet Medyczny

Streszczenie

Jakkolwiek etiologia migreny pozostaje nieznana, poprzez dziesięciolecia prac badawczych nad chorobą zgromadzono wystarczającą ilość wyników badań dla naszkicowania chociażby zarysu patofizjologii napadu migrenowego. Istotną rolę w patogenezie ataku choroby odgrywa niewątpliwie zjawisko rozprzestrzeniającego się zahamowania aktywności kory mózgu (CSD), a także aktywność substancji szarej okołowodociągowej i jąder szwu – substruktur pniowych ośrodkowego układu nerwowego (OUN) uważanych za „generator migreny”. Wymienione zjawiska, oddziałując na ośrodkową część układu trigeminalnego, wywołują szereg zjawisk, których rezultatem jest uwalnianie – w mechanizmie jałowego (neurogennego) zapalenia – biologicznie czynnych ciał, głównie peptydu zależnego od genu dla kalcytoniny (CGRP), substancji P (SP), wazoaktywnego peptydu jelitowego (VIP) oraz neurokininy A (NKA), poza łożysko naczyń oponowych. Zarówno agoniści receptora dla 5-hydroksytryptaminy (serotoniny)

Adres korespondencyjny:

Prof. dr hab. n. med. Wojciech Kozubski
Katedra i Klinika Neurologii, Uniwersytet Medyczny im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu
ul. Przybyszewskiego 49, 30–355 Poznań
e-mail: wkozubski@ump.edu.pl

typu 1B/1D (leki tryptanowe), typu 1F (ditanty), leki blokujące receptor dla CGRP (gepanty), jak i przeciwciała monoklonalne skierowane przeciwko CGRP i receptorowi tego peptydu – poprzez działanie polegające na hamowaniu zjawiska zapalenia neurogennego i kurczące naczynia oraz zapobieganie ich rozszerzeniu – są lekami skutecznie zwalczającymi tak pojedynczy napad migreny (tryptany), jak i częstotliwość napadów. Na ograniczenie liczby i natężenia ataków choroby korzystnie wpływają przeciwciała monoklonalne przyjmowane profilaktycznie.

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

Abstract

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

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

Patofizjologia migreny – zarys

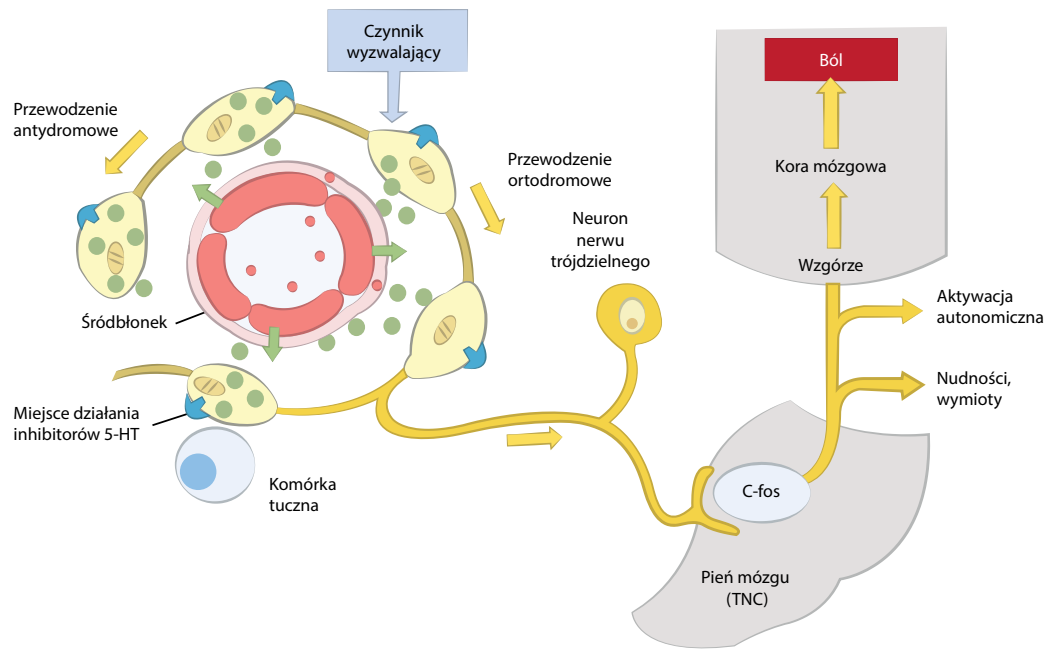
Stało się już stwierdzeniem obiegowym, że etiologia migreny – mimo prowadzonych od dziesiątków lat wielośrodkowych, angażujących znaczne siły i fundusze, badań – pozostaje nieznana. Patogeneza choroby, w szczególności patogeneza napadu migrenowego, ma prawdopodobnie więcej szczęścia: znaczna liczba faktów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

Wiele zebranych już faktów pozwala na określenie migreny jako uwarunkowanej genetycznie patologii kanałów jonowych [1], z jednocześnie zaznaczoną komponentą gry naczyniowej, będącej wynikiem przebiegających napadowo procesów w obrębie struktur neuralnych ośrodkowego układu nerwowego (OUN) [2]. Powszechnie już uważa się, że migrena jest bólem głowy, który angażuje/obejmuje – w znaczeniu oddziaływania bólowego – układ nerwu trójdzielnego [3]. Prawdopodobne jest, że w patofizjologicznych zdarzeniach, których wynikiem jest napad migreny, w sposób wzajemnie zależny współdziałają: układ krążenia OUN, układ trigeminalny wraz

ze swoistymi ośrodkami neuralnymi w pniu mózgu (jądro zstępujące n. V) oraz pniowe zgrupowania neuralne, jak: substancja szara okołowodociągowa i jądra szwu, a także ośrodki/jądra podkorowe (jądra wzgórza) oraz struktury kory mózgu [4]. Podczas gdy w mózgu nie ma receptorów bólowych (nocyceptorów) [5], tkanka nerwowa OUN nie posiada *per se* innerwacji nocycyptywnej – są one obecne w oponie twardej i w naczyniach opony naczyniowej/miękkiej, unerwiane przez układ trigeminalny [6]. Oznacza to, że struktury oddziałujące bólowo w obrębie układu ośrodkowego to przede wszystkim układ opon mózgowo-rdzeniowych i duże naczynia mięśniowe [7] – ból migrenowy jest przekazywany ze struktur oponowych przez nerw trójdzielny [6, 8]. Unerwiane są one aferentnie przez pierwszą gałąź nerwu trójdzielnego, która poza unerwieniem dośrodkowym zaopatruje eferentnie, poprzez pseudojednobiegunowe neurony zwoju trójdzielnego, zewnątrzmożgowe naczynia opon [9]. Projekcje dośrodkowe nerwu trójdzielnego prowadzą poprzez liczne kolaterale z górnych metamerów rdzenia szyjnego (C₂₋₃) do jądra nerwu trójdzielnego w pniu mózgu, które projektuje następnie dośrodkowo do jąder brzusznych wzgórza i kory somatosensorycznej zakrętu zaśrodkowego płata potylicznego [10].

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

naczyniowej, które nie respektuje topografii żadnego z dorzeczy naczyń mózgowych, najprawdopodobniej o charakterze pierwotnie neuralnym [13]. Oznacza to, że w czasie napadu migreny obserwuje się zmiany naczyniowe, jednak nie są one ani niezbędne, ani wystarczające do wywołania ataku [14]. Co także istotne, nie wszystkie leki rozszerzające naczynia wywołują napad migreny [14], jak na przykład nitraty, które skądinąd prowokują napad bólu klasterowego, co oczywiście – u pacjentów z klasterowym bólem głowy i jedynie w okresie klasteru [15]. Nie do końca poznany – i nie do wykluczenia – jest w tym aspekcie udział substancji szarej okołowodociągowej jako domniemanego „ośrodka indukcyjnego ataku migreny” [16, 17]. Uważa się, że rozszerzone w napadzie migreny naczynia wewnątrzmożgowe aktywują około-naczyniowe aferentne zakończenia nerwu trójdzielnego, co – z drugiej strony – aktywuje trigeminalną czynność eferentną i uwolnienie z zakończeń w przydanie naczyń prozapalnych i angażujących układ nocycyptywny peptydów: neurokinina A (NKA), substancja P (SP), peptyd zależny od genu kalcytoniny (CGRP, *calcitonin gene-related peptide*) [18] (ryc. 1). Ten ostatni, porównawczo, wśród ciał czynnych zaangażowanych w patofizjologię migreny (głównie peptydów i amin) jest neuropeptydem najszerzej występującym w układzie trójdzielnym, który – o czym jeszcze będzie mowa – ściśle wiąże się z indukcją ataku migreny [20]. W szlaku patofizjologii napadu migreny neuropeptyd CGRP występuje w nadmiarze [9]. Zdarzenia patofizjologiczne napadu migreny składają się na tak zwane zapalenie neurogenne naczyń oponowych w ataku choroby [21]. Impulsacja bólowa jest retransmitowana, jak już wyżej wspomniano, z aktywowanych włókien nerwu trójdzielnego do drugorzędowych neuronów czuciowych nerwu w pniu mózgu włącznie z kotransmisją do górnych metamerów C₁₋₂₋₃ odcinka szyjnego rdzenia kręgowego [23]. Drogą trójdzielno-wzgórzową impulsy przekazywane są następnie do jądra brzuszno-bocznego wzgórza, następnie – poprzez promienistość wzgórzową – do kory somatosensorycznej i, najprawdopodobniej, do kory wyspy [24] (ryc. 2). Główny szlak bólu migrenowego: sygnał trójdzielno-naczyniowy z naczyń opon

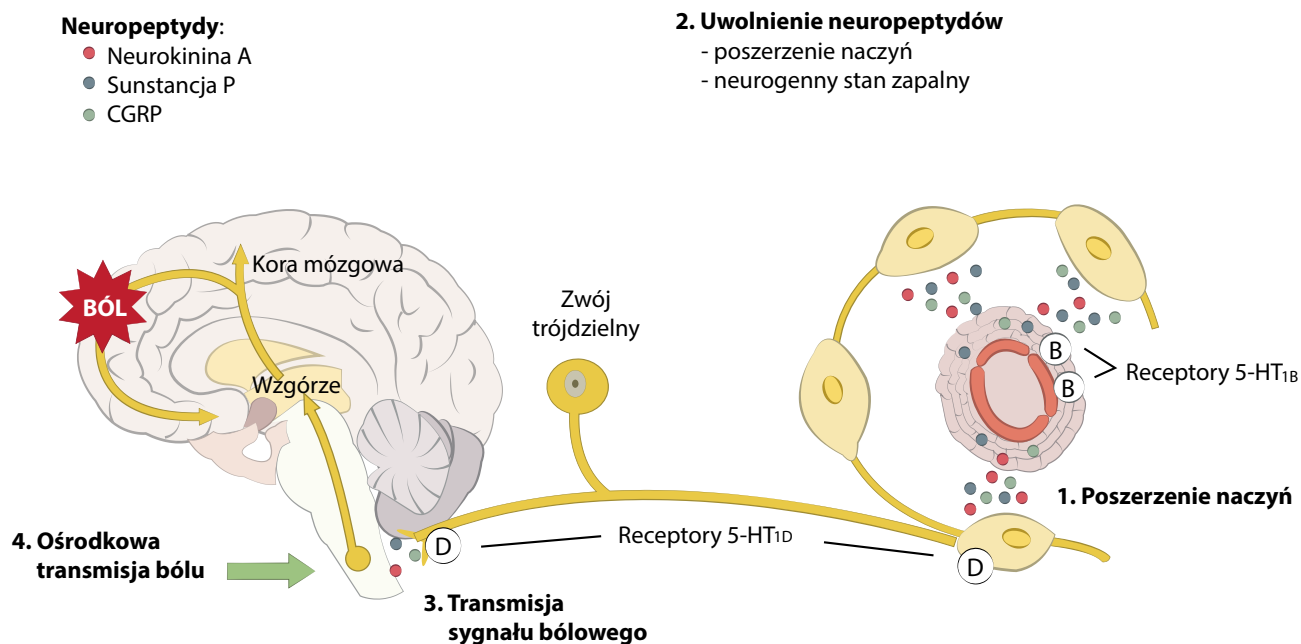


Rycina 1. Neurogenny i naczyniowy patomechanizm napadu migrenowego (na podstawie [19])

mózgowo-rdzeniowych przechodzi do zwoju trójdzielnego i synaps w neuronach drugiego rzędu w pniu mózgu, a następnie, poprzez jądra brzuszne wzgórza, jest przekazywany do kory czuciowej [25]. Co wyjątkowe i swoiste, a w aspekcie zdarzeń bólowych istotne – aktywacja układu trójdzielnio-naczyniowego (TGVS, *trigemino-vascular system*) powoduje uwolnienie wymienianych już neuropeptydów w oponach mózgowo-rdzeniowych [3, 5], takich jak kalcytonina, CGRP, NKA, SP – wyżej wymienione peptydy mogą wywoływać neurogenny (jałowy) stan zapalny [5, 26]. Neurogenny stan zapalny i zaburzenie równowagi przyczyniają się do wytworzenia nieprawidłowej pętli sprzężenia, co stwarza warunki do napadu migreny [27]. Wymieniona kaskada zdarzeń sprzyja zjawisku ośrodkowej sensytyzacji (uwrażliwienia przetwarzania sygnałów) [28] drugorzędowych neuronów czuciowych, których ciała komórkowe znajdują się w ogonowej części jądra zstępującego n. V, a ono – ze swojej strony – wiąże się funkcjonalnie z substancją szarą okołowodociągową [29]. Wśród przyczyn sensytyzacji ośrodkowej [30] wymienia się: dłużej utrzymujący się ból – gdy efekty bodźców nocycyptywnych utrzymują się po ustaniu sty-

mulacji; silniejszy ból – gdy bodźce nocycyptywne ulegają wzmocnieniu; łatwiejsze wyzwolenie bólu – gdy próg pobudliwości i przewodzenia sygnałów są obniżone; oraz ból wywołany przez bodźce, które w warunkach fizjologicznych nie są bolesne – nocycyptory są aktywowane przez bodźce nienocycyptywne [31].

Ponadto w dość już licznych badaniach udowodniono, że spektroskopia rezonansu magnetycznego (MRI, *magnetic resonance imaging*) wykazuje osłabienie procesów metabolicznych, związanych z jonami magnezu (Mg^{2+}) w okolicy potylicy w czasie aury migrenowej. Deficyt Mg^{2+} prowadzi poprzez zaburzenia procesów oksydacyjnej fosforylacji do depolaryzacji błony komórkowej i wspomnianej wcześniej szerzącej się korowej depresji [32]. Zjawisko CSD może więc wiązać się z zaburzeniami stężenia zewnątrz- i wewnątrzkomórkowego Mg^{2+} w czasie napadu migreny [32–36]. Spadek stężenia Mg^{2+} w płytkach krwi u chorych z migreną związany jest ze wzrostem poziomu cyklicznego adenozyńmonofosforanu (cAMP), ale bez związku z poziomem cyklicznego guanozyńmonofosforanu (GMP), a te zaburzenia z kolei łączą się prawdopodobnie z uwalnianiem z płytek krwi



Rycina 2. Ośrodkowa obwodowa transmisja bólu w napadzie migreny (na podstawie [22])

neurotransmitterów odpowiedzialnych za zaburzenia naczynioruchowe w czasie napadu migreny [36], a także – znów – ze wzbudzeniem zjawiska CSD. Kozubski i wsp. w wielu pracach [37–40] wykazali odrębność płytek krwi u chorych na migrenę w zakresie ich aktywności agregacyjnej (ilość i powinowactwo receptorów dla fibrynogenu) w porównaniu do krwinek płytkowych w innych bólach głowy. Z drugiej strony bierze się także pod uwagę wpływ śródbłonka naczyń oraz czynników śródbłonkowych, na przykład czynnika określanego jako PACAP (*pituitary adenylate cyclase activating polypeptide*) [41] czy naczyniowego śródbłonkowego czynnika wzrostu (VEGF, *vascular endothelial growth factor*) oraz angiogeniny [42].

Reasumując dotychczasową wiedzę na temat patogenezy napadu migrenowego i podejmując próbę połączenia sekwencyjnego znanych – powyżej opisanych – procesów, zjawisko CSD może mieć związek z miejscowym wzrostem pozakomórkowego stężenia jonów potasu (K^+) i obniżeniem stężenia jonów Mg^{2+} , co z kolei powoduje depolaryzację zakończeń nerwowych w naczyniach paję-

czynówki i zmianę napięcia mięśniówki gładkiej naczyń oraz podrażnienie nerwów okołonaczyniowych, aktywację trójdzielną i, znów, uwalnianie neurotransmitterów z, wydaje się najistotniejszym, CGRP [43]. Należy natomiast podkreślić, że jednym z pierwszych poznanych neurotransmitterów związanych z napadem migreny jest serotonina (5-HT, 5-hydrokсыtryptamina).

Serotonina i receptory serotoninowe

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

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

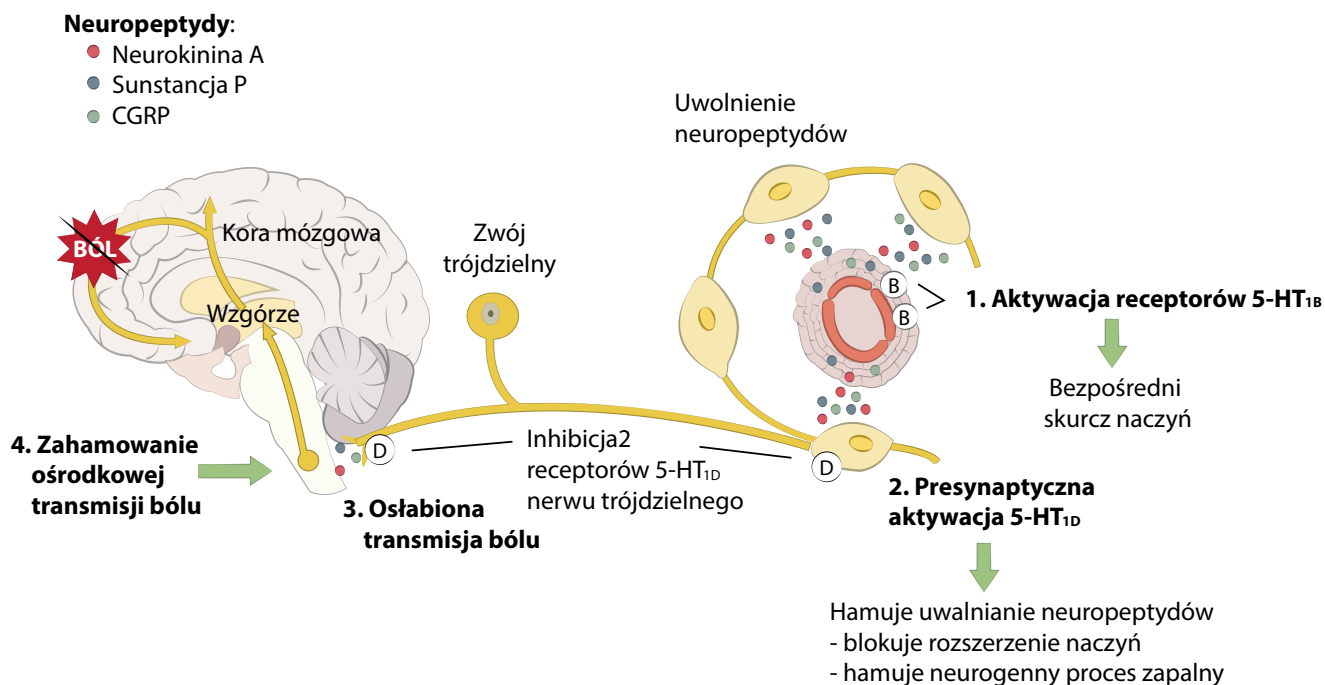
Peptyd zależny od genu kalcytoniny

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

mulacja cykazy adenylowej, co skutkuje wzrostem stężenia cAMP, fosforylacją i otwarciem kanałów jonowych K⁺-AMP-zależnych [49]. Ostatnie z wymienionych zdarzeń powoduje bezpośrednio rozszerzenie naczyń, w interesującym nas polu – oponowych, co indukuje wrażenia bólowe [6]. W czasie napadu migreny obserwowano podwyższone stężenia CGRP we krwi [50] oraz narastanie stężenia CGRP w żyły szyjnej zewnętrznej w czasie napadu migreny – równoległe z eskalacją bólu, co jest w znacznej mierze potwierdzeniem udziału tego neuropeptydu w patofizjologii napadu migreny [51]. Co więcej, w badaniu prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby w układzie krzyżowym wykazano, że wlewy CGRP wywoływały podobny do migrenowego ból głowy u pacjentów z migreną (lecz tylko z migreną, a nie z innym typem samoistnego bólu głowy), co także potwierdza bezpośredni udział CGRP w atakach migreny [52]. Receptor CGRP ma trzy komponenty strukturalne, związane ze sobą czynnościowo, i należy do rodziny przezłonowych receptorów sprzężonych z białkiem G (GPCR) [48]. Składowe receptora to: receptor typu kalcytoniny (CLR), białko modyfikujące aktywność receptora (RAMP1), białko składowe receptora (RCP). Ligand CGRP i komponenty jego receptora, CLR i RAMP1, są w różny sposób zlokalizowane w obrębie OUN, w tym w kompleksie trójdzielnym, ciele migdałowatym, podwzgórze i pniu mózgu [53].

Leki tryptanowe – mechanizm działania w napadzie migreny

Preparaty, zwane lekami tryptanowymi (a powszechnie w artykułach i podręcznikach – tryptanami), działają jako agoniści receptora dla 5-HT, zwłaszcza dla serotoninowego miejsca wiązania 5-HT_{1B} i 5-HT_{1D} często łączonych funkcjonalnie w jedną całość jako receptor 5-HT_{1B/1D}. Wielokrotnie w badaniach biochemiczno-fizjologicznych wykazano, że pierwszy z typów, czyli 5-HT_{1B}, rozmieszczony w mięśniówce gładkiej naczyń, zaangażowany jest w funkcję kurczenia rozszerzonych w trakcie napadu, wewnątrzczaszkowych naczyń tętniczych, natomiast receptor 5-HT_{1D}, rozmieszczony w zakończeniach nerwu/

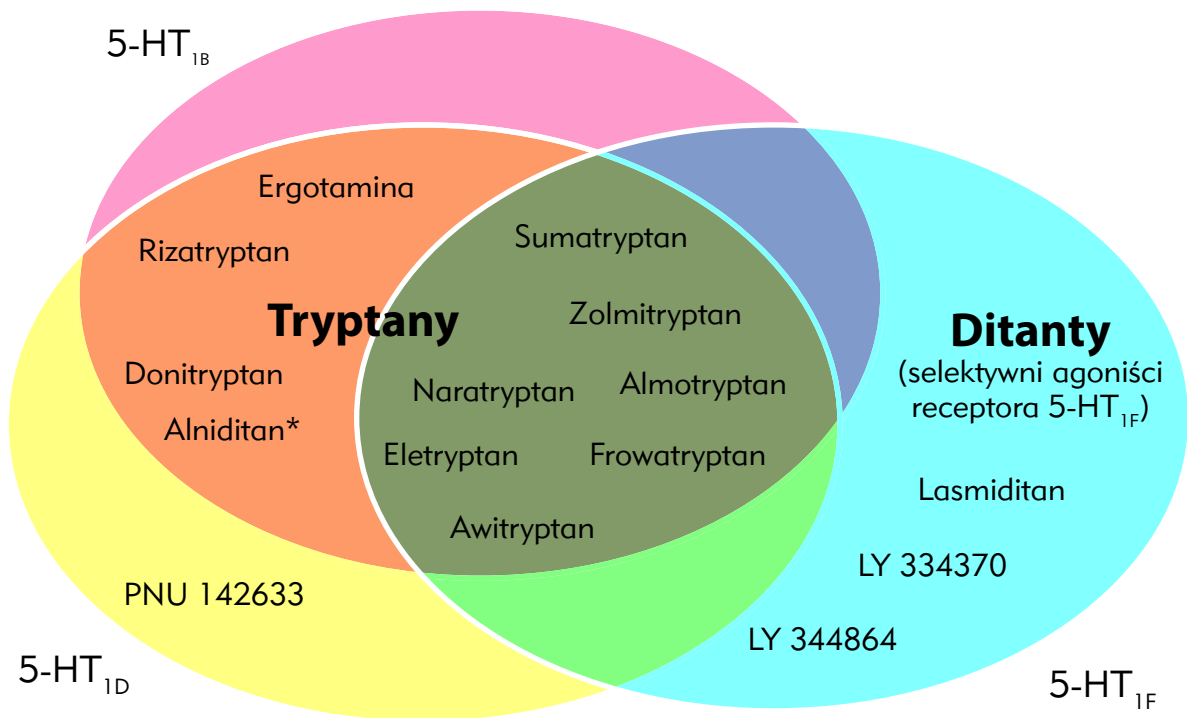


Rycina 3. Rola receptorów serotoninowych w rozwoju i leczeniu napadu migreny (na podstawie [24])

/układu trójdzielnego, w funkcję hamowania uwalniania peptydów zapalenia neurogennego naczyń, a także, w ujęciu „ośrodkowym” – w funkcję hamowania transmisji nocycyptywnej [54, 55]. Z drugiej niejako strony w badaniach immunohistochemicznych wykazano kolokacyjne położenie receptorów serotoninowych 5-HT_{1B}, 5-HT_{1D} i receptora 5-HT_{1A/1F} na neuronach glutaminergicznym układu trójdzielnego, których pobudzenie hamuje uwalnianie glutaminianów – również zaangażowanych w patogenezę ataku migreny [56]. Z powyższych uwag konsekwentnie wynika działanie tryptanów w napadzie choroby: dzięki swojemu pobudzającemu oddziaływaniu na receptor 5-HT_{1B} preparaty te z jednej strony wywierają działanie naczyniokurczące w stosunku do rozszerzonych dużych oponowych mięśniowych naczyń, z drugiej zaś – oddziałując hamująco na układ trójdzielny (poprzez receptor 5-HT_{1D}), ograniczają uwalnianie przez zwój trójdzielny neuropeptydów (CGRP, NPY, NKA, SP) i w ten sposób hamują rozwój jałowego zapalenia neurogennego w przydanie naczyń oponowych [24] (ryc. 3). Prawdopodobna jest też ich, wspomniana już wyżej, rola w hamowaniu ośrodkowej transmisji nocycyptywnej, czyli ha-

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

Współczesne leki tryptanowe dzięki selektywności oddziaływania na receptor 5-HT_{1B/1D} pozbawione są w znacznym stopniu tych działań niepożądanych, których występowanie wiąże się zwykle ze stosowaniem ergotaminy i jej pochodnych: mdłości, dysforii, astenii, zwężenia naczyń, nie tylko w OUN, ale także w obwodowym. Preparaty te, oddziałując na receptory serotoninowe 5-HT_{1B}/5-HT_{1D}, pobudzają, jak już wspomniano, także układy adrenergiczny i dopaminergiczny [57]. Co istotne, oddziaływanie leków tryptanowych zaznaczone jest w powyższym kształcie jedynie w czasie ataku choroby – układ TGVS nie jest aktywowany przed rozpoczęciem napadu bólowego [58]. Co także ważne, selektywny rozkład topograficzny receptorów 5-HT_{1D} w obrębie części czuciowej „układu trójdzielnego” może, chociażby w części, wyjaśniać fakt, że leki tryptanowe nie przejawiają „ogólnego” działania przeciwbólowego [59].



Rycina 4. Podsumowanie profilu agonistów receptorów serotoninowych: tryptanów, ditanów i innych ligandów receptora 5-HT dla 5-HT_{1B}, 5-HT_{1D} i 5-HT_{1F}; alniditan, mimo że jest generyczny, ze względu na wysokie powinowactwo do receptorów 5-HT_{1B/1D} został zakwalifikowany do tryptanów [60]

Postaci farmaceutyczne agonistów receptora serotoninowego

Leki tryptanowe (ryc. 4) występują na rynkach europejskich w zróżnicowanych postaciach farmaceutycznych. Pierwszym z zastosowanych był sumatryptan, który początkowo – od 1991 roku – podawany był w formie iniekcji podskórnych [61]. Z czasem pojawiły się inne formy samego sumatryptanu – doustne (w 1994 roku), donosowe, doodbytnicze, a także – z biegiem lat – staliśmy się świadkami pojawienia się nowej generacji leków tryptanowych – preparatów o doskonałej wchłanianości z przewodu pokarmowego, biodostępności i dobrym profilem bezpieczeństwa. Jak dotychczas uważa się tę grupę szeroko dostępnych leków przeciwmigrenowych za „złoty standard” leczenia abortywnego migreny i pozostają one w klasie A zaleceń leczenia napadu migreny według Międzynarodowego Towarzystwa Bólów Głowy (IHS, *International Headache Society*), Europejskiej Federacji Bólów Głowy (EHF, *European Headache Federation*) i Polskiego Towarzystwa Bólów Głowy (PTBG).

Raz jeszcze należy podkreślić, że pomimo zasadniczo tego samego mechanizmu działania na mechanizmy patofizjologiczne napadu migreny – selektywne pobudzenie receptora dla 5-hydroksytryptaminy (5-HT_{1B}/5-HT_{1D}) – zarówno same preparaty tryptanowe, jak i ich postaci farmaceutyczne przedstawiają znaczne zróżnicowanie w indywidualnym oddziaływaniu na pacjenta chorego na migrenę [62, 63]. Fakt ten implikuje logistykę postępowania w leczeniu abortywnym migreny: niepowodzenie w stosowaniu danego leku tryptanowego czy też nawet jego formy farmaceutycznej w niczym nie implikuje skutków terapeutycznych innego, zastosowanego w zwalczaniu ataku choroby tryptanu, czy też (nawet) innej formy farmaceutycznej. Także i odwrotnie: sukces terapeutyczny przy zastosowaniu danego leku tryptanowego nie gwarantuje powodzenia innego, administrowanego w ataku choroby, tryptanu. Niemniej wszystkie tryptany redukują stężenie CGRP, co powoduje złagodzenie dolegliwości bólów [6].

Ditanty – kolejne spojrzenie terapeutyczne na receptory serotoninowe

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

Lekiem działającym antagonistycznie na ten receptor jest lasmiditan – będący przedmiotem dwóch randomizowanych, kontrolowanych placebo, podwójnie zaślepionych badań farmakoklinicznych, w których wykazano znaczącą poprawę w zakresie bólu głowy w czasie 2 godzin od początku leczenia [67, 68]. Główną zaletą tego nowego leku jest brak wpływu na układ sercowo-naczyniowy i na naczynia mózgowie [69], chociaż stwierdzano łagodne działania niepożądane, takie jak zawroty głowy, zmęczenie oraz senność. Należy jednak przyznać, że jak dotychczas dokładne miejsce skutecznego działania przeciwmigrenowego lasmiditanu nadal jest nieznanie. Niewątpliwą zaletą leku jest wysoka lipofilowość, co sugeruje bezpośrednie działanie na ośrodkowe, zstępujące szlaki antynocyceptywne. Obecnie trwają dyskusje nad różnicami i podobieństwami pomiędzy ditanami oraz tryptanami, miejscami działania obu grup leków, ich działaniami niepożądanymi i profilem ryzyka sercowo-naczyniowego, który zdaje się być znacznie korzystniejszy w przypadku ditantów [60, 70, 71]. Niemniej jak dotychczas ditanty nie są grupą leków wprowadzoną do leczenia migreny.

Gepanty – nowe/dawne leki działające antagonistycznie na receptor CGRP

Udowodniona rola CGRP w napadzie migreny spowodowała przed kilkudziesięciu już laty falę badań nad sześcioma cząsteczkami działającymi w sposób antagonistyczny do receptora CGRP, które okazały się skuteczne w przerywaniu napadu migreny [72–76]. Ta grupa substancji będąca selektywnymi antagonistami CGRP i jego receptora, która, jak się początkowo wydawało, miała umożliwić skuteczne leczenie migreny [7], została nazwana gepantami. Wykazano, że drobnocząsteczkowy antagonist receptoru CGRP, telcagepant, jest skuteczny w prewencji napadów migreny. Telcagepant hamuje receptory CGRP obwodowo, poza barierą krew–mózg (BBB, *blood-brain barrier*) [2]. W obrębie BBB telcagepant w dawce terapeutycznej 140 mg blokował receptory jedynie w niewielkim stopniu (4–10%) [2], a nawet znacznie wyższa od terapeutycznej dawka – 1120 mg – zapewniała jedynie umiarkowane blokowanie receptorów w OUN (43–58%) [2]. Jednakże w toku kolejnych badań i długofalowych obserwacji chorych okazało się, że telcagepant i inna badana cząsteczka, określana jako MK-3207, cechują się wysoką hepatotoksycznością – zaprzestano badań klinicznych z tymi cząsteczkami, a kolejne dwie zostały wycofane z badań klinicznych przez firmy. W trakcie badań III fazy pozostaje cząsteczka nazwana ubrogepant [76] w leczeniu abortywnym migreny oraz atogepant w leczeniu prewencyjnym [77].

Przeciwciała monoklonalne – najnowszy gracz na arenie terapii migreny

Kluczowa rola CGRP stała się podstawą do wprowadzenia na rynek przeciwciał monoklonalnych oddziałujących na ten peptyd lub na receptor dla peptydu i stanowi pewnego rodzaju dowód na skuteczność drobnocząsteczkowych antagonistów receptora CGRP w leczeniu migreny [18, 19]. Wykazano, że skuteczne są cztery cząsteczki będące przeciwciałami monoklonalnymi działającymi antagonistycznie

w stosunku do CGRP i jego receptora. Początkowo prace nad wszystkimi cząsteczkami przerwano ze względu na problemy związane z postacią farmaceutyczną, ale obecnie w fazie badań znajdują się dwie kolejne substancje. Cztery przeciwciała monoklonalne, w przypadku których w randomizowanych badaniach klinicznych osiągnięto punkty końcowe w prewencji migreny podawano raz w miesiącu. Substancje te charakteryzują się długim czasem działania – długim czasem maksymalnego stężenia w surowicy oraz znacznie wydłużonym czasem połowicznego rozpadu.

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

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

Klinicznie nie stwierdza się różnicy pomiędzy blokowaniem receptorów CGRP a CGRP, chociaż spekuluje się na temat roli poszczególnych składowych receptora CGRP (np. CTR, CLR, RCP) i wpływu na te składowe, zależności leczenia od wielkości cząstki aktywnej, związku z brakiem przechodzenia przez BBB oraz potencjalnej roli CGRP w prewencji incydentów mózgowo-naczyniowych [89]. Wydaje się jednak, że można uznać wprowadzenie na rynek nowych leków będących przeciwciałami anti-CGRP lub anti-CGRP-R za nową erę leczenia profilaktycznego migreny [90] i wielu badaczy podchodzi do nich entuzjastycznie [91].

Toksyna botulinowa w leczeniu migreny przewlekłej

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

Podsumowanie

Potwierdzenie procesów, do których dochodzi w napadzie migreny, jest głównym czynnikiem wpływającym na tworzenie nowych opcji terapeutycznych w migrenie. Biorąc pod uwagę fazy napadu i patofizjologię pierwszej fazy, czyli objawów przepowiadających, można spekulować na temat potencjalnych implikacji terapeutycznych już w tej fazie, w której stwierdzono aktywację tylnoboczną częś-

ci podwzgórze oraz brzusznej części nakrywki w okolicy śródmózgowia. Rejon ten jest połączony z układem limbicznym, co wyjaśnia zaburzenia snu, nastroju lub łaknienia czy nadmierne ziewanie w tej fazie migreny [100]. Nie wydaje się, aby powstała hipoteza skutecznego postępowania terapeutycznego w tej fazie. W dalszej kolejności następuje zaktywowanie wspomnianych wcześniej substancji szarej okołowodociągowej, grzbietowej części mostu, części aktywnej noradrenergicznie w miejscu sinawym i serotonergicznym w jądrach szwu [101]. Włączenie tych struktur w proces patologiczny w napadzie migreny wyjaśnia objawy nadwrażliwości na światło, hałas, zapachy oraz nadmierną stymulację kory z brakiem zahamowania impulsacji nocyceptywnej. Podstawą patofizjologiczną aury wydaje się być CSD jako depolaryzacja komórek gładkich i neuronów ze zmianami stężeń elektrolitowych i spadkiem przepływu krwi [102] z konsekwentną aktywacją trójdziałną i uwalnianiem neuropeptydów. Ten etap napadu migreny wydaje się częściowo poznany i na tym etapie można wprowadzić skuteczne implikacje terapeutyczne. Dalsza aktywacja układu trójdziałnego z unerwieniem struktur bólotwórczych wewnątrzczaszkowych powoduje powstanie i rozwój fazy bólu głowy. Aktywacja nocyceptywna z włókien obwodowych do drugorzędowych neuronów uwalnia CGRP, a także między innymi PACAP, glutaminę i tlenek azotu – co z kolei powoduje

rozkurcz naczyń mózgowych i degranulację komórek tucznych z następowym wpływem na grę naczyniową i pobudzenie nocyceptorów. W tej fazie również możliwa jest skuteczna terapia. Na podstawie znajomości podstawowych procesów patogenetycznych w migrenie uważa się, że pojawienie się przeciwciał wiążących CGRP oraz receptor CGRP stanowi cenną nową opcję leczenia choroby. W przeciwieństwie do obecnie stosowanych profilaktycznych leków przeciwmigrenowych jest to pierwsza klasa leków opracowana specjalnie do leczenia migreny. Chociaż bezpieczeństwo długoterminowe pozostaje nie do końca potwierdzone, nie wydaje się, aby z przeciwciałami wiązało się zagrożenie wystąpienia poważnych działań niepożądanych. Nadmienić należy wszelako, że ta blokada ścieżki CGRP nie wydaje się być panaceum dla wszystkich pacjentów z migreną. Przyszłe badania powinny koncentrować się na identyfikacji i charakterystyce chorych, którzy nie reagują na takie leczenie, a determinujący wpływ mogą wywierać predyspozycje genetyczne. Znaczenie w napadzie migreny mają, poza CGRP, także inne modulatory układu trójdziałnego i naczyniowego, na przykład SP, VIP, NKA, NO, PACAP.

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

Piśmiennictwo

1. Domitrz I., Kostera-Pruszczyk A., Kwieciński H. A single-fibre EMG study of neuromuscular transmission in migraine patients. *Cephalalgia* 2005; 25: 817–821.
2. Olesen J., Larsen B., Lauritzen M. Focal hyperemia followed by spreading oligemia and impaired activation of regional cerebral blood flow in classic migraine. *Ann. Neurol.* 1981; 9: 344–352.
3. Raddant A.C., Russo A.F. Calcitonin gene-related peptide in migraine: intersection of peripheral inflammation and central modulation. *Expert Rev. Mol. Med.* 2011; 13: 1–22.
4. Harriott A.M., Schwedt T.J. Migraine is associated with altered processing of sensory stimuli. *Curr. Pain Headache Rep.* 2014; 18: 458–467.
5. Burgos-Vega C., Moy J., Dussor G. Meningeal afferent signalling and the pathophysiology of migraine. *Prog. Mol. Biol. Transl. Sci.* 2015; 131: 537–564.
6. Moskowitz M.A. Neurogenic inflammation in the pathophysiology and treatment of migraine. *Neurology* 1993; 43 (supl. 6): S16–S20.
7. Gulbenkian S., Uddman R., Edvinsson L. Neuronal messengers in the human cerebral circulation. *Peptides* 2001; 22: 995–1007.
8. Goadsby P.J., Lipton R.B., Ferrari M.D. Migraine – current understanding and treatment. *N. Engl. J. Med.* 2002; 346: 257–270.

9. Uddman R., Tajti J., Hou M. i wsp. Neuropeptide expression in the trigeminal *nucleus caudalis* and the cervical spinal cord C1 and C2. *Cephalalgia* 2002; 22: 112–116.
10. Kaube H., Hoskin K.L., Goadsby P.J. Activation of trigeminovascular system by mechanical distension of the superior sagittal sinus in the cat. *Cephalalgia* 1992; 12: 133–136.
11. Lashley K.S. Patterns of cerebral integration indicated by the scotoma in migraine. *Arch. Neurol.* 1941; 46: 331–339.
12. Leão A.P. Spreading depression of the activity in the cerebral cortex. *J. Neurophysiol.* 1944; 7: 359–390.
13. Tedeschi D., Russo A., Conte F. i wsp. A. The role of BOLD-fMRI in elucidating migraine pathophysiology. *Neurol. Sci.* 2013; 34 (supl. 1): S47–S50.
14. Rahmann A., Wienecke T., Habnens J.M. i wsp. Vasoactive intestinal peptide causes marked cephalic vasodilatation, but does not induce migraine. *Cephalalgia* 2008; 28: 226–236.
15. Tfelt-Hansen P., Tfelt-Hansen J. Nitroglycerin headache and nitroglycerin-induced primary headaches. *Headache* 2009; 49: 445–456.
16. Goadsby P.J., Edvinsson L. The trigeminovascular system and migraine: studies and characterizing cerebrovascular and neuropeptide changes seen in human and cats. *Ann. Neurol.* 1993; 33: 48–56.
17. Moskowitz M.A. Pathophysiology of headache – past and present. *Headache* 2007; 47 (supl. 1): S58–S63.
18. Moskowitz M.A. Genes, proteases, cortical spreading depression and migraine: impact of pathophysiology and treatment. *Funct. Neurol.* 2007; 22: 133–136.
19. Moskowitz M.A. Neurogenic vs. vascular mechanisms of sumatriptan and ergot alkaloids in migraine. *Trends Pharmacol. Sci.* 1992; 13: 307–311.
20. Eftekhari S., Salvatore C.A., Calamari A. i wsp. Differential distribution of calcitonin gene-related peptide and its receptor components in the human trigeminal ganglion. *Neuroscience* 2010; 169: 683–696.
21. Peroutka S.J. Neurogenic inflammation and migraine: implication for the therapeutics. *Mol. Intervent.* 2005; 5: 304–311.
22. Buzzi M.G., Moskowitz M.A. 5-Hydroxytryptamine receptor agonists for the abortive treatment of vascular headaches block mast cell, endothelial and platelet activation within the rat dura mater after trigeminal stimulation. *Brain Res.* 1992; 583: 137–149.
23. Burnstein R., Levy D., Jakubowski M. Effects of sensitization of trigeminovascular neurons to triptan therapy during migraine. *Rev. Neurol. (Paris)* 2005; 161: 658–660.
24. Hargreaves R.J., Shephard S.L. Pathophysiology of migraine – new insights. *Can. J. Neurol. Sci.* 1999; 26 (supl. 3): S12–S19.
25. Russo A.F. Calcitonin gene-related peptide (CGRP): a new target for migraine. *Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol.* 2015; 55: 533–552.
26. Pietrobon D., Moskowitz M.A. Pathophysiology of migraine. *Ann. Rev. Physiol.* 2013; 75: 365–391.
27. Demarquay G., Mauguière F. Central nervous system underpinnings of sensory hypersensitivity in migraine: insight from neuroimaging and electrophysiological studies. *Headache* 2016; 56: 1413–1438.
28. Burstein R., Nosedá R., Borsook D. Migraine: Multiple processes, complex pathophysiology. *J. Neurosci.* 2015; 35: 6619–6629.
29. Welch K.M., Nagesk V., Aurora S.K. i wsp. Periaqueductal gray matter dysfunction in migraine: cause or the burden of illness. *Headache* 2001; 41: 629–637.
30. Bernstein C., Bernstein R. Sensitisation of the trigeminovascular pathway: perspective and implications to migraine pathophysiology. *J. Clin. Neurol.* 2012; 8: 89–99.
31. de Tommaso M., Fernandes-de-Las-Penas C. Tension type headache. *Curr. Rheumatol. Rev.* 2016; 12: 127–139.
32. Boska M.D., Welch K.M.A., Barker P.B. i wsp. Contrasts in cortical magnesium, phospholipid and energy metabolism between migraine syndromes. *Neurology* 2002; 58: 1227–1233.
33. Ramadan N.M., Baker P., Boska L. Selective occipital cortex magnesium deficiency reduction in familial hemiplegic migraine may reflect an ion channel disorder. *Neurology* 1996; 2 (supl. 168).
34. Ramadan N.M., Halvorson H., Vende-Linde A. i wsp. Low brain magnesium in migraine. *Headache* 1989; 29: 590–593.
35. Aloisi P., Marrelli Al., Porto C. i wsp. Visual evoked potentials and serum magnesium levels in juvenile migraine patients. *Headache* 1997; 37: 383–385.
36. Mishima K., Takeshima T., Shimomura T. i wsp. Platelet ionized magnesium, cyclic AMP, and cyclic GMP levels in migraine and tension-type headache. *Headache* 1997; 37: 561–564.
37. Walkowiak B., Kozubski W., Pawłowska Z. i wsp. Expression of fibrinogen receptors in platelets of migraine patients – correlation with platelet GPIIb content and plasma cholesterol. *Thromb. Haemost.* 1989; 61: 419–422.
38. Walkowiak B., Kozubski W., Prusinski A. i wsp. The increased contents of beta-thromboglobulin and fibrinogen in migraine platelets indicate an abnormality in thrombopoiesis. *Headache* 1989; 29: 257.

39. Walkowiak B., Kozubski W., Cierniewski C.S. i wsp. Correlation between expression of blood platelet receptors for fibrinogen and plasma cholesterol in migraine patients. *Headache* 1988; 28: 435–436.
40. Pawlowska Z., Kozubski W., Walkowiak B. i wsp. Increased platelet glycoprotein IIb reflects an abnormality of the platelet membrane in migraine. *Headache* 1988; 28: 60.
41. Reglodi D., Vaczy A., Rubio-Beltran E. i wsp. Protective effects of PACAP in ischemia. *The Journal of Headache and Pain* 2018; 19: 19. doi.org/10.1186/s10194-018-0845-3.
42. Michalak S., Kalinowska-Lyszczarz A., Wegrzyn D. i wsp. The levels of circulating proangiogenic factors in migraineurs. *Neuromol. Med.* 2017. doi 10.1007/s12017-017-8465-7.
43. Olesen J. Pathophysiology of migraine. In: Ekbom K. (red.). *Migraine in general practice*. Smith-Gordon, London 1993.
44. Dawn A.M. Serotonin and its role in headache pathogenesis and treatment. *The Clinical Journal of Pain* 1993; 9: 159–167.
45. Connor H.E., Beattie D.T. 5-Hydroxytryptamine receptor subtypes: relation to migraine. In: Edvinsson L. (ed.). *Migraine and headache pathophysiology*. Martin Dunitz, London 1999.
46. Ho T.W., Edvinsson L., Goadsby P.J. CGRP and its receptors provide new insight into migraine pathophysiology. *Nat. Rev. Neurol.* 2010; 6: 573–582.
47. Durham P.L. Calcitonin gene-related peptide (CGRP) and migraine. *Headache* 2006; 46 (supl.): S3–S8.
48. Russell F.A., King R., Smille S.J. i wsp. Calcitonin gene-related peptide: physiology and pathophysiology. *Physiol. Rev.* 2014; 94: 1099–1142.
49. Cepetti P., Holtzer P. (eds.). *Neurogenic inflammation*. CRC Press, New York 1996.
50. Goadsby P.J., Edvinsson L., Ekman R. Vasoactive peptide release in the extracerebral circulation of humans during migraine headache. *Ann. Neurol.* 1990; 28: 183–187.
51. Edvinsson L., Goadsby P.J. Neuropeptides in headache. *Eur. J. Neurol.* 1998; 5: 329–341.
52. Lassen L.H., Haderslev P.A., Jacobsen V.B. i wsp. CGRP may play a causative role in migraine. *Cephalalgia* 2002; 22: 54–61.
53. Pietrobon D., Striessnig J. Neurobiology of migraine. *J. Nat. Rev. Neurosci.* 2003; 4: 386–398.
54. Goadsby P.J. Serotonin 5HT_{1D} receptor agonists in migraine. *CNS Drugs* 1998; 10: 271–286.
55. Longmore J., Shaw D., Smith D. i wsp. Differential distribution of 5-HT_{1D} – and 5-HT_{1B}-immunoreactivity within the human trigemino-cerebrovascular system: implications for the discovery of new antimigraine drugs. *Cephalalgia* 1997; 17: 833–842.
56. Ramadan N.M. The link between glutamate and migraine. *CNS Spectr.* 2003; 8: 446–449.
57. Panconesi A., Anselmi B., Curradi C. i wsp. Comparison between vasoconstrictor effects of sumatriptan and ergotamine in migraine patients. *Headache* 1994; 34: 194–197.
58. Goadsby P.J., Hargreaves R.J. Mechanisms of action of serotonin 5-HT_{1B/1D} agonists: insight into migraine pathophysiology using rizatriptan. *Neurology* 2000; 55: S8–S14.
59. Burnstein R., Jakubowski M. Analgesic triptan action in animal model of intracranial pain: a race against development of central sensitization. *Ann. Neurol.* 2004; 55: 27–36.
60. Rubio-Beltrán E., Labastida-Ramírez A., Villalón C.M. i wsp. Is selective 5-HT_{1F} receptor agonism an entity apart from that of the triptans in antimigraine therapy? *Pharmacology & Therapeutics* 2018. doi: 1-s2.0-S0163725818300123.
61. Humphrey P.P., Feniuk W. Mode of action of the anti-migraine drug sumatriptan. *Trends Pharmacol.* 1991; 12: 444–446.
62. Rapoport A.M., Tepper S.J., Bigal M.E. i wsp. The triptan formulations: how to match patients and products. *CNS Drugs* 2003; 17: 431–447.
63. Rapoport A.M., Tepper S.J., Sheftell F.D. i wsp. Which triptan for which patient? *Neurol. Sci.* 2006; 27 (supl. 2): S123–S129.
64. Nelson D.L., Phebus L.A., Johnson K.W. i wsp. Preclinical pharmacological profile of the selective 5-HT_{1F} receptor agonist lasmiditan. *Cephalalgia* 2010; 30: 1159–1169.
65. Goadsby P.J., Classey J.D. Evidence for serotonin (5-HT)_{1B}, 5-HT_{1D} and 5-HT_{1F} receptor inhibitory effects on trigeminal neurons with craniovascular input. *Neuroscience* 2003; 122: 491–498.
66. Vila-Pueyo M., Strother L., Page K. i wsp. Lasmiditan inhibits trigeminovascular nociceptive transmission. *Cephalalgia* 2016; 36: 152.
67. Ferrari M.D., Farkkila M., Reuter U. i wsp. Acute treatment of migraine with the selective 5-HT_{1F} receptor agonist lasmiditan – a randomised proof-of-concept trial. *Cephalalgia* 2010; 30: 1170–1178.
68. Farkkila M., Diener H.C., Geraud G. i wsp. Efficacy and tolerability of lasmiditan, an oral 5-HT_{1F} receptor agonist, for the acute treatment of migraine: a phase 2 randomised, placebo-controlled, parallel-group, dose-ranging study. *Lancet Neurol.* 2012; 11: 405–413.

69. Diener H.C., Charles A., Goadsby P.J. i wsp. New therapeutic approaches for the prevention and treatment of migraine. *Lancet Neurol.* 2015; 14: 1010–1022.
70. Tfelt-Hansen P.C., Pihl T., Hougaard A. i wsp. Drugs targeting 5-hydroxytryptamine receptors in acute treatments of migraine attacks. A review of new drugs and new administration forms of established drugs. *Expert Opin. Investig. Drugs* 2014; 23: 375–385.
71. Wietecha L.A., Kuca B., Case M.G. i wsp. Phase 3 study (SPARTAN) of lasmiditan compared to placebo for acute treatment of migraine. *Cephalalgia* 2017; 37 (supl. 1): 367–368 (abstract).
72. Hewitt D.J., Aurora S.K., Dodick D.W. i wsp. Randomized controlled trial of the CGRP receptor antagonist MK-3207 in the acute treatment of migraine. *Cephalalgia* 2011; 31: 712–722.
73. Ho T.W., Ferrari M.D., Dodick D.W. i wsp. Efficacy and tolerability of MK-0974 (telcagepant), a new oral antagonist of calcitonin gene-related peptide receptor, compared with zolmitriptan for acute migraine: a randomised, placebo-controlled, parallel-treatment trial. *Lancet* 2008; 372: 2115–2123.
74. Marcus R., Goadsby P.J., Dodick D.W. i wsp. BMS-927711 for the acute treatment of migraine: a double-blind, randomized, placebo controlled, dose-ranging trial. *Cephalalgia* 2014; 34: 114–125.
75. Olesen J., Diener H.C., Husstedt I.W. i wsp. Calcitonin gene-related peptide receptor antagonist BIBN 4096 BS for the acute treatment of migraine. *N. Engl. J. Med.* 2004; 350: 1104–1110.
76. Voss T., Lipton R.B., Dodick D.W. i wsp. A phase IIb randomized, double-blind, placebo-controlled trial of ubrogepant for the acute treatment of migraine. *Cephalalgia* 2016; 36: 887–898.
77. Edvinsson L. The CGRP pathway in migraine as a viable target for therapies. *Headache* 2018; 58: 33–47.
78. Tso A., Goadsby P. Anti-CGRP monoclonal antibodies: the next era of migraine prevention? *Curr. Treat. Options Neurol.* 2017; 19: 27. doi: 10.1007/s11940-017-0463-4.
79. Bigal M.E., Dodick D.W., Rapoport A.M. i wsp. Safety, tolerability, and efficacy of TEV-48125 for preventive treatment of high-frequency episodic migraine: a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2b study. *Lancet Neurol.* 2015; 14: 1081–1090.
80. Bigal M.E., Edvinsson L., Rapoport A. i wsp. Safety, tolerability, and efficacy of TEV-48125 for preventive treatment of chronic migraine: a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2b study. *Lancet Neurol.* 2015; 14: 1091–1100.
81. Dodick D.W., Goadsby P.J., Silberstein S.D. i wsp. Safety and efficacy of ALD403, an antibody to calcitonin gene-related peptide, for the prevention of frequent episodic migraine: a randomised, double-blind, placebo-controlled, exploratory phase 2 trial. *Lancet Neurol.* 2014; 13: 1100–1007.
82. Sun H., Dodick D.W., Silberstein S. i wsp. Safety and efficacy of AMG 334 for prevention of episodic migraine: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet Neurol.* 2016; 15: 382–390.
83. Dodick D.W., Goadsby P.J., Spierings E.L. i wsp. Safety and efficacy of LY2951742, a monoclonal antibody to calcitonin gene-related peptide, for the prevention of migraine: a phase 2, randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Lancet Neurol.* 2014; 13: 885–892.
84. Skljarevski V., Oakes T.M., Zhang Q. i wsp. Effect of different doses of galcanezumab vs placebo for episodic migraine prevention: a randomized clinical trial. *JAMA Neurol.* 2018; 75: 187–193.
85. Detke H.C., Wang S., Skljarevski V. i wsp. A phase 3 placebo-controlled study of galcanezumab in patients with chronic migraine: results from the 3-month double-blind treatment phase of the REGAIN study. *Cephalalgia* 2017; 37 (supl. 1): 338 (abstract).
86. Saper J., Lipton R., Kudrow D. i wsp. A phase 3, randomized, double-blind, placebo-controlled study to evaluate the efficacy and safety of eptinezumab in frequent episodic migraine prevention: primary results of the PROMISE 1 (prevention of migraine via intravenous eptinezumab safety and efficacy 1) trial. *Cephalalgia* 2017; 37 (supl. 1): 337 (abstract).
87. Goadsby P.J., Reuter U., Hallström Y. i wsp. A controlled trial of erenumab for episodic migraine. *N. Engl. J. Med.* 2017; 377: 2123–2132.
88. Silberstein S.D., Dodick D.W., Bigal M.E. i wsp. Fremanezumab for the preventive treatment of chronic migraine. *N. Engl. J. Med.* 2017; 377: 2113–2122.
89. Maassen Van Den Brink A., Terwind G.M., van den Maagdenberg A. i wsp. Calcitonin gene-related peptide (receptor) antibodies: an exciting avenue for migraine treatment. *Genome Medicine* 2018; 10:10. <https://doi.org/10.1186/s13073-018-0524-7>.
90. Maassen Van Den Brink A., Terwindt G.M., van den Maagdenberg A. Anti-CGRP monoclonal antibodies: the next era of migraine prevention? *Curr. Treat. Options Neurol.* 2017; 19: 27. doi 10.1007/s11940-017-0463-4.
91. Deen M., Correnti E., Kamm K. i wsp. Blocking CGRP in migraine patients – a review of pros and cons. *The Journal of Headache and Pain* 2017; 18: 96. doi 10.1186/s10194-017-0807-1.

92. Carmichael N.M., Dostrovsky J.O., Charlton M.P. Peptide-mediated transdermal delivery of botulinum neurotoxin type A reduces neurogenic inflammation in the skin. *Pain* 2010; 149: 316–324.
93. Matak I., Rossetto O., Lacković Z. Botulinum toxin type A selectivity for certain types of pain is associated with capsaicin-sensitive neurons. *Pain* 2014; 155: 1516–1526.
94. Gazerani P., Pedersen N.S., Staahl C. i wsp. Subcutaneous botulinum toxin type A reduces capsaicin-induced trigeminal pain and vasomotor reactions in human skin. *Pain* 2009; 141: 60–69.
95. Gazerani P., Pedersen N.S., Drewes A.M. i wsp. Botulinum toxin type A reduces histamine-induced itch and vasomotor responses in human skin. *BJD* 2009; 161: 737–745.
96. Gazerani P., Staahl C., Drewes A.M. i wsp. The effects of botulinum toxin type A on capsaicin-evoked pain, flare, and secondary hyperalgesia in an experimental human model of trigeminal sensitization. *Pain* 2006; 122: 315–325.
97. Gazerani P., Au S., Dong X. i wsp. Botulinum neurotoxin type A (BoNTA) decreases the mechanical sensitivity of nociceptors and inhibits neurogenic vasodilation in a craniofacial muscle targeted for migraine prophylaxis. *Pain* 2010; 151: 606–616.
98. Durham P.L., Cady R., Cady R. Regulation of calcitonin gene-related peptide secretion from trigeminal nerve cells by botulinum toxin type A: implications for migraine therapy. *Headache* 2004; 44: 35–42.
99. Ramachandran R., Lam C., Yaksh T.L. Botulinum toxin in migraine: Role of transport in trigemino-somatic and trigemino-vascular afferents. *Neurobiol. Dis.* 2015; 79: 111–122.
100. Schulte L.H., May A. The migraine generator revisited: continuous scanning of the migraine cycle over 30 days and three spontaneous attacks. *Brain* 2016; 139: 1987–1993.
101. Maniyar F.H., Sprenger T., Monteith T. i wsp. Brain activations in the premonitory phase of nitroglycerin-triggered migraine attacks. *Brain* 2014; 137: 232–241.
102. Pietrobon D., Moskowitz M.A. Pathophysiology of migraine. *Ann. Rev. Physiol.* 2013; 75: 365–391.