

Wiktor STEIN, Wiesław KAWIAK,
Zbigniew STELMASIAK, Adela GIERACZ

Wpływ podawania deserilu-retard i migristénu na wydalanie kwasu 5-hydroksyindolooctowego (5-HIO) i kwasu 3-metoksy-4-hydroksy-migdałowego (HMM) w moczu u cierpiących na migrenę

Влияние десерил-ретарда и мигристена на выделение 5-гидроксиндолоуксусной и 3-метокси-4-гидрокси-миндальной кислот в моче больных мигренью

The Effect of Deseril-Retard and Migristén on the Excretion of 5-hydroxy-indolooct-acetic Acid and P-hydroxy-M-methoxymandelic Acid in the Urine of Patients suffering from Migraine

Pogląd, że zaburzenia naczynioruchowe mają zasadnicze znaczenie w patogenezie znacznej większości przypadków samoistnego bólu głowy, jest ogólnie przyjęty; jednak zapatrywania na zachodzące zmiany są rozbieżne. Na podstawie prac Pickeringa, a zwłaszcza badań Wolffa i jego szkoły przyjmuje się, że w napadzie migreny w okresie zwiastunów (ocznych lub innych) powstają skurcze naczyń w ograniczonych obszarach kory mózgowej. Główny okres tętniącego bólu głowy ma być wynikiem rozszerzenia przede wszystkim zewnątrzczaszkowych gałęzi tętnicy szyjnej zewnętrznej, a trzeci okres, głuchego rozlanego bólu odnosi się do obrzęku ściany tętnic i otaczającej tkanki wskutek działania polipeptydu neurokininy (Wolff).

Według Heycka w czasie napadu migreny, a także zwykłego naczynioruchowego bólu głowy, krew opuszki żyły szyjnej wewnętrznej zawiera nadmiar tlenu, co wskazuje na nieprawidłową w czasie napadu bólu czynność zespołów tętniczozylnych mózgu. Ten mechanizm ma powodować ból przez niedotlenienie. Wedle poprzednio podanych zapatrywań główne źródło bólu leży w obszarze tętnicy szyjnej zewnętrznej, przede wszystkim jej zewnątrzczaszkowych gałęzi; wg Heycka patomechanizm bólu polega na wewnątrzczaszkowych zaburzeniach krążenia.

Te i niektóre inne teorie pomijają powszechnie znany fakt, że w napadzie migreny występują także zaburzenia w przewodzie pokarmowym, wymioty, nudności, rzadziej biegunka, czasem zatrzymanie wody w ustroju z oddawaniem dużej ilości moczu po napadzie i inne. Jest też wiadomo, że regulacja naczynioruchowa tętnic śródczaszkowych różni się znacznie od działania wazomotorów w innych

obszarach. Stąd poszukiwanie czynników o szerszym działaniu, czynników humoralnych.

Ostfeld zwrócił uwagę na serotoninę (5-HT), która rozszerza drobne naczynia, zwęża większe oraz wywiera działanie na przewod pokarmowy, nerki i układ nerwowy. Wedle tego autora wstrzyknięcie roztworu 5-HT w okolice tętnicy skroniowej może w pewnych warunkach wywołać napad migreny. Jakkolwiek Kimball, Friedman i Vallejo oraz inni zaprzeczyli temu, jednak z uwagi na farmakologiczne działanie 5-HT rozpoczęto stosować w leczeniu środki blokujące 5-HT, zwłaszcza metyzergid (deseril) (Ostfeld, Heyck). Równocześnie rozpoczęto badania przemiany 5-HT u cierpiących na migrenę i u leczonych antagonistami.

Synteza 5-HT jest przede wszystkim dziełem przewodu pokarmowego, a jej transport funkcją płytek krwi. Rozkłada ją wątroba, a główny produkt rozpadu kwas 5-hydroksyindolooctowy (kwas 5-HIO) jest wydalany z moczem, w którym można go oznaczyć. Wspomnieć należy o serotoninie endogennej ośrodkowego układu nerwowego, jej przemianie w ośrodkowym układzie nerwowym, jej prawdopodobnej funkcji jako neurohormonu oraz o roli w działaniu środków psychofarmakologicznych, choć wiele zasadniczych problemów jest dalekich od wyjaśnienia.

Wyniki wspomnianych badań dotyczących wydalania z moczem kwasu 5-HIO nie są zgodne. Sicuteri, Testi i Anselimi (1961, cyt. wg Anthony i wsp.) stwierdzili, że w czasie napadu migreny wydalanie wzrasta znacznie (np. z 4 do 10 mg), ale nie we wszystkich przypadkach. Curran, Hinterberger i Lance (1955) potwierdzili to spostrzeżenie i wskazali, że wzrost wydalania występuje w ciągu pierwszych 12 godzin przed nudnościami i wymiotami; wnioskowali stąd, że nie jest prawdopodobne, by wzrost zawartości metabolitu miał wskazywać na zwiększenie produkcji 5-HT w przewodzie pokarmowym, a także poddali w wątpliwość przypuszczenie Wolffa, że metabolity mogą ulegać zatrzymaniu w okresie oligurii, a wydalaniu w fazie wzrostu diurezy. Podobnie jak Sicureti i wsp., autorzy ci stwierdzili w moczu zwiększenie wydalania kwasu hydroksy-metoksy-migdałowego.

Curzon, Theaker i Phillips (1966) przeprowadzili analogiczne badania u 9 cierpiących na migrenę i w 4 przypadkach kontrolnych, wyłączając czynniki zewnętrzne, które mogłyby wpłynąć na wynik badania. Z diety wyłączono banany, ananasy, orzechy, brzoskwinie, grapefruity oraz alkohol; leki odstawiono 3 dni przed rozpoczęciem badań. W moczu obok kwasu 5-HIO oznaczano także siarczan indoksyłu i metabolity kreatyniny. Te badania doprowadziły do odmiennych wyników; tylko u 2 z 9 cierpiących stwierdzono wzrost wydalania kwasu 5-HIO, a i te wartości były niższe niż ogłoszone przez Sicuteriego i wsp.

Nasze badania u cierpiących na migrenę dotyczą wpływu podawania antagonistów serotoniny na wydalanie w moczu kwasu 5-HIO i kwasu HMM. Stosowane leki¹ to: deseril-retard (Sandoz) i migristéne (Specia). Oba środki należą do grupy leków zapobiegających napadom bólu głowy, dlatego badaniem objęto leczonych w okresie wolnym od bólu.

Deseril (metyzergid) jest antagonistą serotoniny, podobnie jak serotonina jest pochodną indolu, ale o bardziej złożonej budowie (1-metylobutanolamid kwasu d-lyzergowego).

Migristéne (8509 R. P.) jest pochodną fenotiazyny (dwumetylosulfanoil 3-dwumetylamino-2-propyl-10-fenotiazyna) i wywiera działanie przeciwserotoninowe, przeciwhistaminowe i przeciwanafilaktyczne; dlatego preparat ten znalazł zastosowanie w leczeniu migreny i innych naczyniowych bólów głowy.

¹ Oba środki otrzymaliśmy z Instytutu Leków w Warszawie do klinicznego wypróbowania.

MATERIAŁ I METODA

Materiał nasz obejmuje 12 chorych leczonych deserilem i 13 leczonych migristémem. Jako kontrolę użyto wyników badań wykonanych u 10 nie cierpiących na ból głowy (leczonych z powodu rwy kulszowej), u których oznaczano dobowe wydalanie kwasu 5-HIO. Uzyskane wyniki nie różnią się od norm znanych z piśmiennictwa. Wiek chorych wahał się między 7 a 56 lat, w tym mężczyźni było 6, a kobiet 19. Czas trwania dolegliwości był różnie długi. U większości typowe napady migreny występowały w różnych odstępach czasu, u niektórych także pojawiał się okresowo naczynioruchowy ból głowy.

Większość chorych była hospitalizowana w okresie prowadzenia badań, nieliczni dokładnie pouczeni przynosili moc. Dieta na ogół nie zawierała pokarmów wpływających na wynik prowadzonych badań.

Zbierano dobowy mocz przed rozpoczęciem leczenia i w pierwszej, trzeciej i dziesiątej dobie podawania leków. Badania wykonywano po zakończeniu zbiórki dobowej. Kwas 5-hydroksyindoloocetowy oznaczano metodą Mc Farlane'a i wsp. (4), a kwas hydroksy-metoksymigdałowy wg Pisano i wsp. (7). Normy nasze wynoszą dla kwasu 5-HIO 2,2 do 12,4 mg na dobę, średnio 6 ($\pm 2,5$), a dla kwasu HMM 1,65 do 4,67 mg na dobę, średnio 2,71 ($\pm 0,82$).

Dzienna dawka podawanych leków wynosiła: w jednej grupie 1 tabletkę deserilu-retard zawierającą 3 mg substancji czynnej, w dwu podzielonych dawkach; w drugiej grupie — 2 tabletki migristénu po 20 mg.

WYNIKI BADAŃ

I — Wpływ deserilu-retard

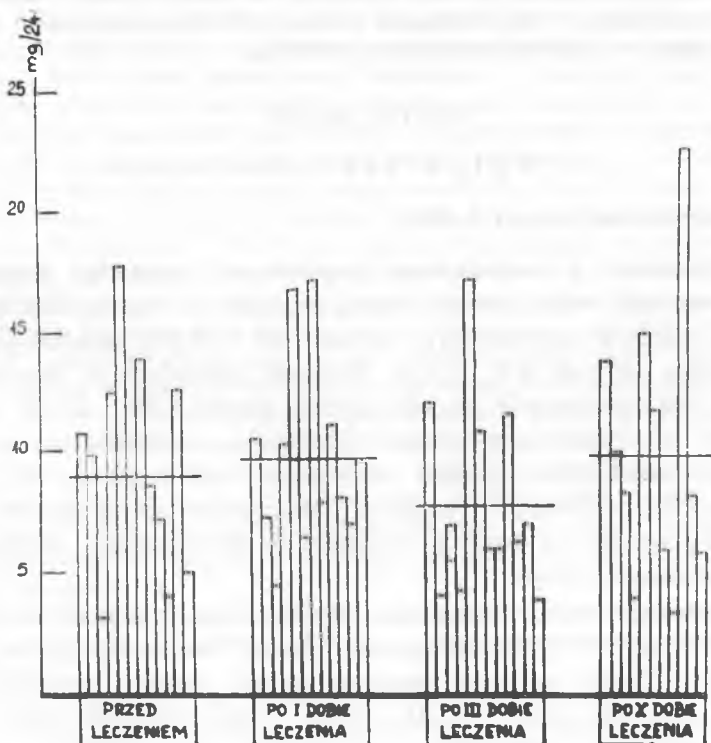
a) na wydalanie kwasu 5-HIO

W porównaniu z wartościami kontrolnymi zarówno średnie, jak i rozrzut wartości wyjściowych różnią się (tab. 1, ryc. 1). Średnia wyjściowa przypadków migrenowych wynosi 9,2 ($\pm 3,76$), podczas gdy średnia kontrolna wynosi 6,0 ($\pm 2,5$). Wartości graniczne u chorych 3,24 i 17,48, u nie cierpiących na bóle głowy 2,20 i 12,40, co może wskazywać na zwiększony rozpad serotoniny i zwiększone wydalanie końcowego metabolitu u części cierpiących na migrenę. W czterech z 12 badanych przypadków wydalanie przekraczało górną granicę normy, a w 8 było wyższe od średniej kontrolnej. Statystyczne obliczenie nie wykazało istotności różnic.

Po pierwszym dniu podawania deserilu średnia ilość wydalanego kwasu 5-HIO ($9,79 \pm 2,88$) okazała się prawie równa średniej wyjściowej ($9,20 \pm 3,76$). Także wartości graniczne uległy małym zmianom: przed leczeniem wynosiły 3,24 i 17,48, a po 1 dniu leczenia 4,50 i 17,20. Po 3 dniach obserwowano nieistotny spadek średniej wydalania ($7,87 \pm 3,32$) w stosunku do pierwszej doby i obniżenie w stosunku do średniej wyjściowej, a średnie odchylenie uległo raczej zbliżeniu do wartości wyjściowej. Z wartości skrajnych górna nie zmieniła się

Tab. 1. Wpływ deserilu na wydalanie kwasu 5-HIO z moczem
Influence of deseril-retard on urinary excretion of HIAA

L.P.	INICJALNY CHOROBY	ILOŚĆ 5-HIOK W DOBOWYM MOCZU /mg/ W PRZEBIEGU LECZENIA			
		PRZED LECZENIEM	I DOBA	III DOBA	X DOBA
1.	M.H.	10.80	10.64	12.04	13.80
2.	W.M.	10.05	7.44	4.00	10.00
3.	P.G.	3.24	4.50	7.00	8.48
4.	J.H.	12.60	10.40	4.25	4.00
5.	P.H.	17.48	16.80	17.28	15.00
6.	P.Z.	9.30	6.50	10.98	11.80
7.	P.G.	13.80	17.20	6.00	6.00
8.	M.A.	4.64	7.98	6.00	3.48
9.	B.W.	7.26	14.25	11.60	22.50
10.	C.E.	4.00	8.14	6.31	-
11.	U.C.	12.60	6.96	7.02	8.28
12.	S.A.	4.93	9.66	4.92	5.80
		$\Sigma = 110.70$	$\Sigma = 117.47$	$\Sigma = 94.40$	$\Sigma = 109.14$
		$\bar{x} = 9.22 / \pm 3.76 /$	$\bar{x} = 9.79 / \pm 2.88 /$	$\bar{x} = 7.87 / \pm 3.32 /$	$\bar{x} = 9.92 / \pm 4.23 /$
		$/ 3.24 - 17.48 /$	$/ 4.50 - 17.20 /$	$/ 1.92 - 17.28 /$	$/ 3.48 - 22.50 /$

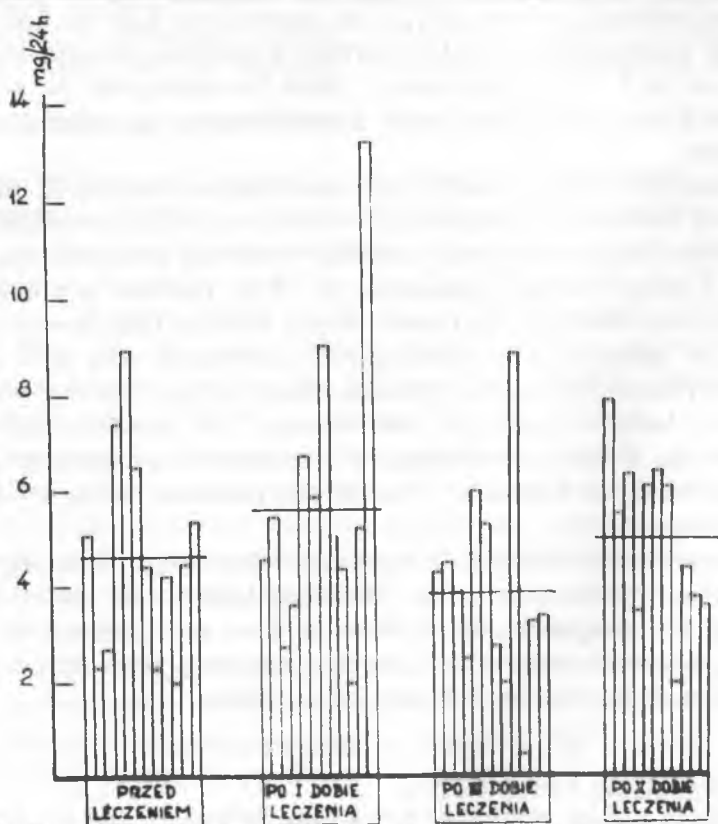


Ryc. 1. Graficzne przedstawienie wartości kwasu 5-HIO wydalanego z moczem w czasie stosowania deserilu

Diagram showing daily urinary excretion of HIAA during treatment with deseril-retard

Tab. 2. Wpływ deserilu na wydalanie kwasu HMM z moczem
Influence of deseril-retard on urinary excretion of HMMA

Lp.	INICJAŁY CHOREGO	ILOŚĆ mg KMHM W DOBOWYM MOCZU			
		PRZED LECZENIEM	W PRZEBIEGU LECZENIA		
			I DOBA	III DOBA	X DOBA
1.	M. H.	5.09	4.50	4.34	7.87
2.	W. M.	2.36	5.40	4.50	5.40
3.	P. G.	2.70	2.70	3.93	6.30
4.	J. J.	7.43	3.60	2.48	3.43
5.	P. H.	8.97	6.74	5.94	6.07
6.	P. Z.	6.46	5.85	5.26	6.30
7.	P. G.	4.38	9.00	2.70	6.07
8.	M. A.	2.20	5.00	1.92	4.45
9.	G. W.	4.23	4.03	8.80	4.32
10.	C. E.	1.93	1.19	0.46	-
11.	U. C.	4.40	5.28	3.21	3.71
12.	S. A.	5.37	13.28	3.30	3.57
		$\Sigma = 55.52$	$\Sigma = 66.57$	$\Sigma = 46.84$	$\Sigma = 54.49$
		$\bar{x} = 4.63 \pm 1.61$	$\bar{x} = 5.55 \pm 2.21$	$\bar{x} = 3.90 \pm 1.56$	$\bar{x} = 4.95 \pm 1.68$
		$/1.93 - 8.97/$	$/1.19 - 13.28/$	$/0.46 - 8.80/$	$/1.45 - 7.87/$



Ryc. 2. Graficzne przedstawienie wartości kwasu HMM wydalanego z moczem w czasie stosowania deserilu
Diagram showing serial daily urinary excretion of HMMA during treatment with deseril-retard

wyraźnie, natomiast dolna obniżyła się wyraźnie (1,92 i 17,28). Po dziesięciu dobach średnia wydalania nieco wzrosła ($9,92 \pm 4,23$) przekraczając wyjściową o 0,7 mg; graniczne wartości przesunęły się, dolna zbliżyła się do wartości wyjściowej, a górna nieznacznie ją przekroczyła. W 5 (z 12) przypadków ilość wydalanego kwasu 5-HIO przekroczyła średnią wyjściową, podobnie jak po 1 i po 3 dniach leczenia.

W porównaniu z wartościami kontrolnymi, wartości uzyskane u chorych były wyższe także w okresie stosowania deserilu. Górną granicę normy wydalanie przekroczyło po jednym dniu 2 razy, po trzech — raz, a po dziesięciu dniach — 3 razy. W stosunku do średniej wartości kontrolnej wydalanie przekroczyło normę po jednym dniu 11 razy na 12 badań, po trzech dniach — 7 razy, a po 10 — także 7.

b) na wydalanie kwasu HMM

U cierpiących na migrenę średnia wydalania różniła się od wartości kontrolnej (norma $2,71 \pm 0,82$; u chorych $4,63 \pm 1,61$). Wartości graniczne podobnie różniły się, szczególnie wartości górne; rozrzut w grupie kontrolnej wynosił 1,65 do 4,67, a u chorych od 1,93 do 8,97 (tab. 2, ryc. 2). W 5 przypadkach (z 12) wartość wyjściowa przewyższała górną kontrolną, a w 8 — średnią normy. Może to wskazywać na odchylenia w produkcji czy przemianie amin katecholowych u części cierpiących na migrenę.

W czasie podawania deserilu nie spostrzegano znacznych przesunięć uzyskanych wartości w stosunku do wyjściowych. Najwyraźniejsze były po pierwszym dniu stosowania, średnia wydalania podniosła się do 5,55 ($\pm 2,21$), a górna wartość graniczna do 13,28, podczas gdy dolna tylko nieznacznie się obniżyła. Po trzech dniach różnice były mniej wyraźne, podobnie po ostatniej dobie badania. Po pierwszym dniu w 2 przypadkach stwierdzono wydalanie przekraczające górną granicę wyjściową, w dalszym badaniu tego nie obserwowano. W stosunku do średniej wyjściowej po 1 dniu stwierdzono w 7 przypadkach wyraźne podwyższenie wartości, po 3 dniach — w 3 przypadkach, a po dziesięciu — w 6 przypadkach.

W stosunku do wartości kontrolnych podawanie leku łączyło się z mniejszym wydalaniem kwasu HMM mniejszym od dolnej wartości granicznej w 1 przypadku po 1 dobie, w 2 — po 3 dobie i w 1 — po 10 dobie. Wartości większe od górnej granicznej uzyskano 6 razy po 1 dobie, 3 razy po trzeciej i 6 razy po 10 dobie.

II — Wpływ migristenu

a) na wydalanie kwasu 5-HIO

Wydalanie kwasu 5-HIO w tej grupie odbiegało nieco od wartości kontrolnych także przed leczeniem; zarówno średnia była nieco wyższa,

jak i rozrzut większy (tab. 3, ryc. 3). Po pierwszym dniu leczenia średnia obniżyła się, po trzecim dniu nie osiągnęła jeszcze wartości wyjściowej, ale po dziesiątym przekroczyła ją znacznie. Rozrzut zmniejszył się po pierwszym i trzecim dniu, a po dziesiątym był podobny do wyjściowego. Wyraźniejszy obraz zachodzących zmian daje zebranie przypadków o wartościach przewyższających średnią wyjściową; przed leczeniem było ich 5, po pierwszym dniu leczenia — 5, po trzecim — 4, a po dziesiątym — 9, z tego 6 powyżej 10 mg. Rozpatrując przekroczenie wartości kontrolnych granicznych w materiale leczonym stwierdzono przed leczeniem 2 razy przekroczenie dolnej granicy, a raz górnej; w czasie leczenia wyniki stwierdzone po pierwszej dobie raz przekroczyły górną, raz dolną granicę normy, po 3 dobach raz dolną, a po 10 dobach 6 razy (na 13 badanych) górną granicę.

W dwu przypadkach, w których wyjściowe wartości leżały poniżej dolnej granicy kontrolnej, po podawaniu migristenu przez 10 dni wydalanie podniosło się, nie przekraczając górnej granicy. W przypadku P. E. początkowo wysoka wartość (20,8 mg) po leczeniu obniżyła się do wartości leżącej w granicach normy. Statystyczne obliczenie (prawdopodobieństwo błędu 1%) nie wykazało istotności stwierdzonych różnic.

b) na wydalanie kwasu HMM

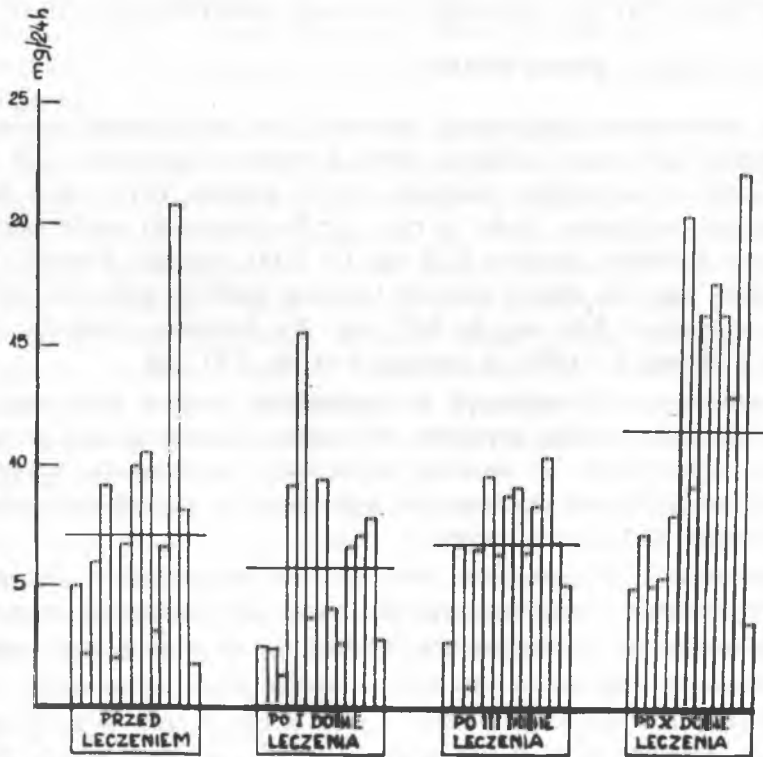
Przed podawaniem migristenu dobową ilość wydalanego kwasu wynosiła średnio 3,57 mg ($\pm 0,98$) na dobę, a wartości graniczne 1,76 i 6,87, a więc zarówno najwyższe wartości, jak i średnia były nieco wyższe niż w grupie kontrolnej (tab. 4, ryc. 4). Po pierwszej dobie uzyskano następujące wartości: średnia 3,15 mg ($\pm 1,14$), rozrzut większy, bo aż 0,98 do 6,93 mg. Po trzech dobach leczenia średnia wynosiła 3,29 mg ($\pm 1,55$), a rozrzut 0,66 mg do 5,77 mg. Po dziesięciu dobach średnia wynosiła 3,71 mg ($\pm 1,58$), a rozrzut 0,44 do 7,47 mg.

Zestawienie ryc. 3 wskazuje, że jakkolwiek średnia mało się różni, wartości najniższe spadają wyraźnie. W czasie podawania leku po pierwszej dobie ilości niższe od średniej wyjściowej uzyskano w 8 przypadkach, podczas gdy przed podawaniem było takich przypadków 6, po trzeciej dobie było ich 7, a po 10 także 7.

W porównaniu z rozrzutem wartości w przypadkach kontrolnych wartości wyjściowe w żadnym wypadku nie leżały poniżej dolnej granicy, w dwu przekraczały górną granicę; uderza to, że w obu tych przypadkach podawanie migristenu obniżyło znacznie ilość wydalanego kwasu HMM. W innych wypadkach 3 razy — po 1 dobie, 3 razy — po 3 dobach, a 2 razy — po 10 dobach uzyskano wartości poniżej dolnej granicy normy. Przekroczenie górnej granicy normy spostrzegano w 3 przypad-

Tab. 3. Wpływ migristénu na wydalanie kwasu 5-HIO z moczem
Influence of migristén on urinary excretion of HIAA

L.P.	INICJAŁY CHOROBO	ILOŚĆ 5-HIOK W DOBOWYM MOCZU /mg/ W PRZEBIEGU LECZENIA			
		PRZED LECZENIEM	I DOBA		
			III DOBA	X DOBA	
1.	I. J.	5.10	2.48	2.79	4.96
2.	T. Z.	2.25	2.40	6.75	7.22
3.	C. J.	6.08	1.36	0.68	5.00
4.	G. L.	9.24	9.20	6.60	5.40
5.	K. E.	2.00	15.60	9.60	8.00
6.	Z. E.	6.80	3.78	6.40	20.32
7.	S. H.	10.08	9.50	8.80	9.24
8.	D. R.	10.64	4.08	9.20	16.38
9.	R. Z.	3.24	2.64	6.48	17.60
10.	O. C.	6.72	6.72	8.40	16.38
11.	P. E.	20.80	7.26	10.44	12.96
12.	D. Z.	8.23	7.92	6.97	22.10
13.	S. J.	1.84	2.90	5.12	3.67
		$\Sigma = 93.02$	$\Sigma = 76.84$	$\Sigma = 88.23$	$\Sigma = 149.13$
		$\bar{x} = 7.15 / \pm 3.60 /$	$\bar{x} = 6.23 / \pm 3.16 /$	$\bar{x} = 6.79 / \pm 2.95 /$	$\bar{x} = 11.47 / \pm 6.44 /$
		$/ 1.84 - 20.80 /$	$/ 1.36 - 15.60 /$	$/ 0.68 - 10.44 /$	$/ 3.67 - 22.10 /$

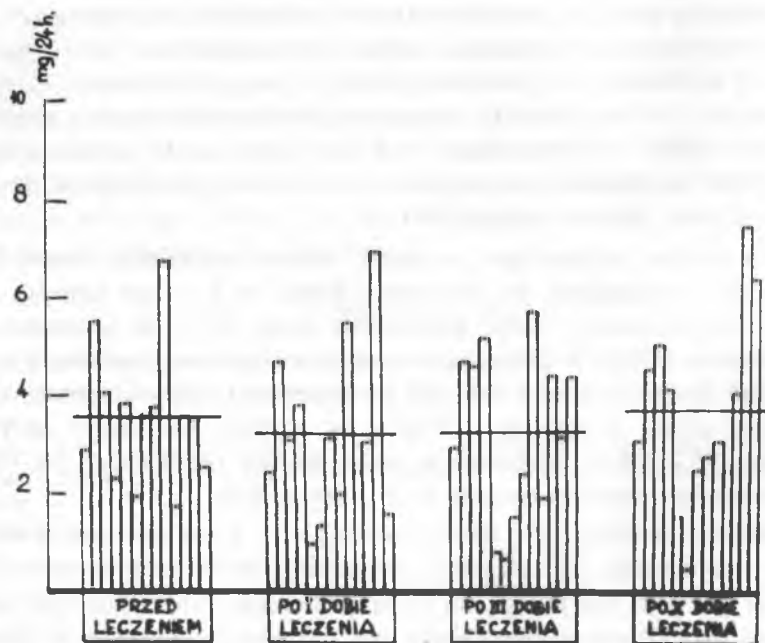


Ryc. 3. Graficzne przedstawienie wartości kwasu 5-HIO wydalanego z moczem w czasie stosowania migristénu

Diagram showing daily urinary excretion of HIAA during treatment with migristén

Tab. 4. Wpływ migristenu na wydalanie kwasu HMM z moczem
Influence of migristén on urinary excretion of HMMA

L.P.	INICJAŁY CHOREGO	ILOŚĆ mg KMHM W DOBOWYM MOCZU			
		PRZED LECZENIEM	W PRZEBIEGU LECZENIA		
			I DOBA	III DOBA	X DOBA
1.	I.J.	2.98	2.43	2.94	3.08
2.	T.Z.	5.56	4.79	4.74	4.54
3.	C.J.	4.06	3.03	4.67	6.05
4.	G.L.	2.30	3.85	5.22	4.12
5.	K.E.	3.85	0.98	0.82	1.51
6.	Z.E.	1.92	1.36	0.66	0.44
7.	S.H.	3.62	3.09	1.54	2.42
8.	D.R.	3.85	1.98	2.47	2.75
9.	R.Z.	6.87	5.44	5.77	3.03
10.	D.C.	1.76	2.42	1.92	2.49
11.	P.E.	3.57	3.02	4.45	4.03
12.	D.Z.	3.50	6.93	3.19	7.47
13.	S.J.	2.53	1.89	4.40	6.32
		$\Sigma = 46.37$	$\Sigma = 40.91$	$\Sigma = 42.79$	$\Sigma = 48.25$
		$\bar{x} = 3.57/\pm 0.98/$	$\bar{x} = 3.15/\pm 1.14/$	$\bar{x} = 3.29/\pm 1.55/$	$\bar{x} = 3.71/\pm 1.58/$
		$/1.76-6.87/$	$/0.98-6.93/$	$/0.66-5.77/$	$/0.44-7.47/$



Ryc. 4. Graficzne przedstawienie wartości kwasu HMM wydalanego z moczem w czasie stosowania migristenu

Diagram showing daily urinary excretion of HMMA during treatment with migristén

kach po pierwszej, w 3 — po trzeciej i w 3 — po dziesiątej dobie leczenia. Znaczne różnice (statystycznie nieistotne) wskazują jednak na dużą zmienność międzyosobniczą.

OMÓWIENIE

Przedmiotem badań był wpływ dwu środków farmakologicznych na wydalanie metabolitów, których substratom wyjściowym przypisuje się istotną rolę w patogenezie napadu migreny. Badania wykonano w okresie wolnym od napadu. Wartości wyjściowe zarówno kwasu HMM, jak i 5-HIO były stosunkowo wysokie. Obliczenie statystyczne (przy prawdopodobieństwie błędu mniejszym niż 1%) nie wykazało istotności tych różnic ($P > 0,01$), mimo to nie można pominąć tego stwierdzenia, które może wskazywać na zaburzenie lub chwiejność przemiany serotoniny i amin katecholowych u niektórych cierpiących na migrenę, w szczególności na zwiększenie rozpadu serotoniny.

Uderza też znaczna zmienność wyników badania w czasie podawania deseril-retard i migristéne oraz wielki rozrzut wartości, wskazujące na dużą zmienność międzyosobniczą, którą można uważać za wykładnik chwiejności regulacji przemiany w badanym zakresie u tych chorych. Nie znaleźliśmy podstaw do stwierdzenia statystycznie istotnego wpływu podawanych leków na wydalanie badanych metabolitów. Choć po deserilu-retard wydalanie w pierwszej dobie 6 razy, w trzeciej — 4 razy, a w dziesiątej — 5 razy (na 12 oznaczeń) przekroczyło średnią wyjściową dla kwasu 5-HIO i odpowiednio 7, 3 i 6 razy na 12 przypadków dla kwasu HMM, to jednak statystyczna analiza nie potwierdziła istotności tych zmian (przy błędzie poniżej 1%).

Po migristénie widzieliśmy wyraźny wzrost wydalania kwasu 5-HIO w 3 (na 13) przypadkach po pierwszej dobie, w 5 — po trzeciej dobie, a w 9 — po dziesiątej dobie stosowania leku. W tych warunkach zawartość kwasu HMM w 24-godzinnej objętości moczu przekroczyła średnią wartość wyjściową u 4 chorych po pierwszej dobie leczenia, u 6 — po trzeciej dobie i dziesiątej. Także te różnice nie były statystycznie istotne ($P > 0,01$). Zastrzeżenie może budzić okoliczność, że obliczenia statystyczne dotyczą małych liczb przypadków.

Podobnie Curran, Hinderberger i Lance nie stwierdzili wpływu metyzergidu na zawartość serotoniny płytkowej w osoczu krwi; ci autorzy zwrócili też uwagę na dużą zmienność, która cechuje dobowe wydalanie 5-HIO przez cierpiących na migrenę w okresie wolnym od napadu.

Wyniki terapeutyczne środków stosowanych dłużej niż prowadzone badania będą ogłoszone odrębnie. Nie można jednak pominąć faktu, że

badania nasze nie wykazały korelacji między korzystnym działaniem stcsowanych leków a poziomem wydalanych końcowych metabolitów, co nasuwa wniosek, że oznaczanie omawianych produktów przemiany nie odzwierciedla wpływu leków i że może nie dotyczy zasadniczego ogniwa w patogenezie migreny, co naturalnie nie przeczy roli serotoniny i katecholamin w patogenezie tego typu bólu głowy.

Nasuwa się też pytanie w jakiej mierze oznaczanie końcowego metabolitu w moczu amin biogennych, występujących i czynnych w różnych układach tkankowych, może pozwolić na ocenę procesów zachodzących w obrębie stosunkowo ograniczonego obszaru. Dalej należy rozważyć znaczenie tego rodzaju stwierdzeń w odniesieniu do procesów metabolicznych podlegających mnogim wpływom. Powyższe rozważania odnoszą się przede wszystkim do badań wykonanych tak jak nasze, tj. w okresie wolnym od bólu.

Wnioski

1. Wydalanie kwasu 3-metoksy-4-hydroksy-migdałowego i 5-hydroksyindolooctowego z moczem u osób z migreną jest zwiększone, ale w sposób statystycznie nieistotny.

2. Zastosowanie deserilu-retard i migristénu powodowało u części badanych osób z migrenowym bólem głowy wzrost wydalania kwasu 5-hydroksyindolooctowego i 3-metoksy-4-hydroksy-migdałowego, jednak przeciętne przyrosty ilości oznaczanych metabolitów w dobowych objętościach moczu były pod względem statystycznym nieistotne.

3. Wpływ deserilu-retard i migristénu na wydalanie kwasu 5-hydroksy-indolooctowego okazał się wyraźniejszy niż na wydalanie kwasu 3-metoksy-4-hydroksy-migdałowego.

PIŚMIENNICTWO

Piśmiennictwo sprzed 1960 r. zawiera monografia wymieniona w pozycji 8.

1. Anthony M., Hinterberger H., Lance J.: Arch. Neurol., **16**, 544, 1967.
2. Curran D. A., Hinterberger H., Lance J. W.: Brain, **88**, 997, 1965.
3. Curzon P., Theaker P., Phillips B.: Neurol. Neurosurg. Psych., **29**, 85, 1966.
4. McFarlane P. S., Dolgliesh R., W. Dutton, B. Leinox, L. M. Nyhus, A. N. Smith: Scot. Med. J., **1**, 148, 1956.
5. Lance J. W., Curran D. A., Antony M.: Med. J. Australia **2**, 909, 1965.
6. Lance J., M. Anthony, A. Ponski: Arch. Neurol., **16**, 553, 1967.
7. Pisano J. J., J. R. Crount, D. Abraham: Clin. Chim. Acta, **7**, 285, 1962.
8. Stein W.: Bóle głowy, PZWL, Warszawa 1961. Tam piśmiennictwo do r. 1960. Otrzymano 18.I.1969.

РЕЗЮМЕ

Исследовалась моча, собранная в течение суток во время первого, третьего и десятого дня лечения, когда больные не страдали головной болью. 12 пациентов принимали десерил-ретард, а 13 — мигристен. Контрольную группу составляли люди не болеющие мигренью.

Результаты исследований представлены в таблицах и диаграммах.

Установлено увеличенное выделение обеих кислот перед лечением. В некоторых случаях процесс лечения вызвал увеличение содержания выделенных в моче метаболитов, но все эти отклонения статистически незначимы.

Автор предполагает отсутствие корреляции между полученными результатами и положительными лечебными эффектами, которые будут опубликованы позднее.

SUMMARY

The estimations of 5-HIAA and HMMA acids were made in 24 hrs urine on the first, third and tenth day of treatment in patients at times when they were free from headache. Twelve and thirteen patients were given deseril-retard and migristén, respectively. Subjects free from headache served as controls. The results are presented in tables and diagrams. The excretion of both acids was found to be increased before treatment. Sometimes higher levels of the excreted metabolites were found in the urine but the differences were found to be statistically insignificant.

There is no correlation between the obtained results and the positive therapeutic results which will be published in a separate paper.