

Leczenie doraźne i profilaktyka napadów migreny

Abortive and prophylactic treatment of migraine

Maria Łukasik, Michał K. Owecki, Wojciech Kozubski

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

Neuropsychiatria i Neuropsychologia 2012; 7, 1: 7–18

Adres do korespondencji:

dr n. med. Maria Łukasik
Klinika Neurologii
ul. Przybyszewskiego 49, 60-355 Poznań
tel. +48 61 869 15 35, faks +48 61 869 16 97
e-mail: mlukasik@ump.edu.pl

Streszczenie

Migrena jest jednym z częściej występujących idiopatycznych bólów głowy. Napady migreny z uwagi na dużą intensywność bólu oraz wegetatywne objawy towarzyszące znacznie ograniczają sprawność psychofizyczną i mogą się stać powodem krótkotrwałej niezdolności do pracy. Leczenie farmakologiczne migreny obejmuje postępowanie doraźne mające na celu przerwanie napadu oraz leczenie profilaktyczne. Celem leczenia doraźnego jest jak najszybsze uwolnienie chorego od bólu, zmniejszenie liczby i nasilenia towarzyszących objawów autonomicznych (jak nudności, wymioty, światłowstręt) oraz przywrócenie funkcji społecznej. W leczeniu napadu migreny stosuje się leki niespecyficzne (acetaminofen, aspirynę, niesteroidowe leki przeciwzapalne i złożone leki przeciwbólowe) oraz specyficzne (tryptany, ergotaminę). Skuteczne leczenie napadu jest uwarunkowane jak najszybszym zastosowaniem odpowiedniego leku w efektywnej dawce. Nowoczesne podejście do leczenia doraźnego polega na stosowaniu tryptanów, co wiąże się z rzadszymi nawrotami bólu, mniejszą liczbą przyjmowanych leków nieswoistych i rzadszym występowaniem działań niepożądanych. Wiele osób jednak wymaga zastosowania leczenia profilaktycznego, którego celem jest zmniejszenie częstości występowania napadów i nasilenia objawów, uzyskanie lepszej odpowiedzi na leczenie doraźne oraz poprawa jakości życia. Obecnie w leczeniu profilaktycznym migreny stosuje się β -adrenolityki, leki przeciwpadaczkowe, przeciwdepresyjne oraz leki z grupy antagonistów kanału wapniowego. W pracy omówiono również leczenie migreny w stanach szczególnych, jakimi są okres okołomiesiączkowy, a także czas ciąży i karmienia.

Słowa kluczowe: migrena, terapia, profilaktyka.

Migrena jest schorzeniem opisywanym już w czasach starożytnych. Charakteryzuje się epizodycznie występującym bólem głowy, o typowej morfologii i czasie trwania, któremu towarzyszą objawy autonomiczne (*Headache Classification Subcommittee of the International*

Abstract

Migraine is a common, chronic-intermittent primary headache disorder. Due to their intensity, migraine attacks are usually a cause of intermittent incapacity. The present paper reviews contemporary migraine therapeutic attempts including abortive treatment of attacks and long-term preventive therapy. The aims of abortive treatment are to make the patient headache-free as soon as possible, to reduce associated autonomic symptoms (such as nausea, vomiting, photophobia), and to reduce social disability. Medications used for acute attacks can be divided into nonspecific (acetaminophen, aspirin, non-steroidal anti-inflammatory agents, and combination analgesics) and specific (triptans, ergotamine). Effective treatment depends on the use of an effective dose as early as possible. Early treatment with specific medications such as triptans is a current approach to migraine therapy and it results in less recurrence of headaches, less need of multiple medications, and fewer side effects. However, a significant number of patients require preventive treatment. The goals of migraine prophylaxis are reduction in frequency and severity of attacks, improvement of the responsiveness of acute attacks to abortive therapy, and improvement of the quality of life. The currently used medications in migraine prevention are β -adrenergic blockers, antiepileptic agents, antidepressants, and calcium channel blockers. We discuss in the paper the treatment in specific conditions such as menstruation, pregnancy and breast feeding.

Key words: migraine, therapy, prevention.

Headache Society 2004). Szczegółową charakterystykę tego samoistnego bólu głowy, z uwzględnieniem Międzynarodowej Klasyfikacji Bólów Głowy z 2004 r., przedstawiono w tabeli 1. Efektywne leczenie migreny ma istotne znaczenie m.in. ze względu na fakt, że napad

Tabela 1. Kryteria diagnostyczne migreny na podstawie Międzynarodowej Klasyfikacji Bólów Głowy (*Headache Classification Subcommittee of the International Headache Society 2004*).

I. Definicja migreny bez aury

Nawracające, trwające od 4 do 72 godzin (u osoby dorosłej) napady jednostronnego, pulsującego, umiarkowanego lub ciężkiego w swym nasileniu bólu głowy, nasilanego przez typową codzienną aktywność fizyczną, z towarzyszącymi mu nudnościami i/lub światłowstrętem oraz nadwrażliwością na dźwięki.

Kryteria diagnostyczne migreny bez aury:

- A. Co najmniej 5 napadów spełniających kryteria B–D.
- B. Napad bólu głowy trwający od 4 do 72 godzin (leczony lub leczony nieskutecznie).
- C. Ból głowy ma co najmniej 2 z poniższych cech charakterystycznych:
 - 1) lokalizacja jednostronna,
 - 2) charakter pulsujący,
 - 3) ból umiarkowany lub ciężki,
 - 4) ból nasila typowa codzienna aktywność fizyczna (np. chodzenie, wchodzenie po schodach) lub powoduje jej unikanie.
- D. Bólowi głowy towarzyszy co najmniej jeden z 2 poniższych objawów:
 - 1) nudności i/lub wymioty,
 - 2) fotofobia i fonofobia.
- E. Ból nie ma związku z inną jednostką chorobową.

II. Definicja migreny z aurą

Typowa aura z bólem migrenowym:

Na typową aurę składają się objawy wzrokowe i/lub czuciowe i/lub zaburzenia mowy. Charakteryzuje je: stopniowe narastanie, czas trwania nie dłuższy niż 60 minut, obecność objawów pozytywnych i negatywnych oraz całkowite ich cofnięcie się. Aura towarzyszy bólom głowy spełniającemu kryteria migreny bez aury, choć u niektórych pacjentów mogą się pojawiać izolowane napady aury.

Kryteria diagnostyczne migreny z aurą:

- A. Co najmniej 2 napady spełniające kryteria B–D.
- B. Na aurę składa się co najmniej 1 z poniższych objawów, jednak z wykluczeniem niedowładu:
 - 1) w pełni odwracalne pozytywne objawy wzrokowe (np. mroczek migocący, plamy lub linie w polu widzenia) i/lub negatywne objawy wzrokowe (np. ubytki pola widzenia),
 - 2) w pełni odwracalne pozytywne objawy czuciowe (mrowienie) i/lub negatywne (drętwienie) w pełni odwracalne zaburzenia dysfajacyjne.
- C. Co najmniej 2 objawy z poniższych:
 - 1) jednoimienne objawy wzrokowe i/lub jednostronne objawy czuciowe,
 - 2) co najmniej 1 objaw aury rozwija się stopniowo w ciągu 5 lub więcej minut i/lub różne objawy aury pojawiają się kolejno w odstępach co najmniej 5-minutowych,
 - 3) każdy objaw trwa nie krócej niż 5 i nie dłużej niż 60 minut.
- D. Ból głowy spełniający kryteria dla migreny bez aury rozpoczyna się w trakcie aury lub w ciągu 60 minut od jej zakończenia.
- E. Brak związku z inną jednostką chorobową.

migrenowy jest przyczyną przejściowej nie-sprawności psychofizycznej i może istotnie upośledzać pracę zawodową, naukę oraz pełnienie ról społecznych. Również nie bez znaczenia jest, że jedno z rzadkich, ale poważnych powikłań migreny stanowi migrenowy udar mózgu, a sama migrena jest uznawana za czynnik ryzyka wystąpienia udaru w populacji młodych kobiet (w wieku 25–45 lat), zwłaszcza tych sto-

sujących doustne środki antykoncepcyjne, palących tytoń i/lub chorujących na nadciśnienie tętnicze i/lub zakrzepicę żylną. Ze względu na charakterystykę kliniczną problem migreny dotyczy głównie kobiet w wieku rozrodczym, a przewlekłe nierozwiązany może prowadzić nie tylko do zaburzeń emocjonalnych, lecz także sprzyja rozwojowi depresji, która istotnie częściej występuje w populacji chorych z migreną niż

w populacji ogólnej. Dlatego tak ważne jest zarówno właściwe, maksymalnie ograniczające niesprawność, leczenie doraźne pojedynczego napadu, jak i określenie właściwego czasu dla wdrożenia leczenia profilaktycznego. Skuteczna terapia migreny wiąże się z istotną poprawą jakości życia oraz wymiernymi korzyściami społeczno-ekonomicznymi. Poniżej autorzy prezentują współczesne zasady leczenia tego typu bólu głowy, które zostały opracowane na podstawie najnowszych wytycznych Europejskiej Federacji Towarzystw Neurologicznych (*European Federation of Neurological Societies – EFNS*) (Evers i wsp. 2009).

Leczenie napadu migreny

W leczeniu pojedynczego napadu migreny stosowane są leki nieswoiste, do których należą proste i złożone leki przeciwbólowe (paracetamol, metamizol – samodzielnie lub w połączeniu z kofeiną i/lub kodeiną) oraz niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ). Drugą grupą odgrywającą istotną rolę w farmakoterapii migreny są leki swoiste (stosowane wyłącznie w migrenie i sporadycznie również w klasterym bólu głowy), czyli tryptany oraz alkaloidy sporyszu. Celem postępowania farmakologicznego w napadzie migreny jest możliwie szybkie przerwanie zarówno bólu, jak i zmniejszenie nasilenia i liczby towarzyszących objawów wegetatywnych. Przy wyborze preparatu oraz drogi jego podania należy zwrócić uwagę na nasilenie bólu i objawów autonomicznych. Nie bez znaczenia pozostają możliwości ekonomiczne pacjenta. Ważne jest, by w leczeniu kolejnych napadów nie stosować leków, które wcześniej przyjmowane w odpowiedniej dawce nie przynosiły pożądanego efektu.

Leki nieswoiste

W leczeniu napadów migreny o nasileniu lekkim i umiarkowanym środkami pierwszego wyboru są preparaty z grupy niesteroidowych leków przeciwzapalnych oraz proste leki przeciwbólowe, które przyjęte na początku napadu i w odpowiednio wysokich dawkach charakteryzują się wysoką skutecznością, co potwierdzono w licznych badaniach klinicznych. Opierając się na ich wynikach, należy podkreślić, że efektywne dawki dla poszczególnych preparatów kształtują się następująco: kwas acetylosalicylowy 900–1000 mg (Boureau i wsp. 1994; Limmroth i wsp. 1999; Tfelt-Hansen i Olesen 1984), paracetamol 1000–2000 mg (Peatfield

i wsp. 1983), ibuprofen 600–1600 mg (Havanka-Kanniaianen 1989; Kellstein i wsp. 2000), naproksen 500–1000 mg (Johnson i wsp. 1985), diklofenak 50–100 mg (The Diclofenac-K/Sumatriptan Migraine Study Group 1999), kwas mefenamowy 500 mg (Peatfield i wsp. 1983), ketoprofen 75–150 mg (Dib i wsp. 2002), nabumeton 500–1000 mg (Prusiński 1999), metamizol 500–1500 mg (Bigal i wsp. 2001). Dużą skuteczność ma również preparat złożony kwasu acetylosalicylowego z paracetamolem i kofeiną (Lipton i wsp. 1998). Powyższe leki mogą być także stosowane w terapii ciężkich napadów migreny, o ile w przeszłości uzyskiwano dobrą odpowiedź kliniczną.

Podkreślenia wymaga, że podstawowym warunkiem zadowalającej poprawy stanu klinicznego (istotna redukcja lub ustąpienie bólu w ciągu 2 godzin od podania leku) jest jak najszybsze przyjęcie leku (na początku napadu) oraz zastosowanie go w odpowiednio wysokiej dawce. Jeśli nie uzyskano zadowalającego efektu terapeutycznego, należy w kolejnym napadzie zastosować inny lek pierwszego wyboru. Wskazane jest kilkukrotne powtórzenie takiej próby, ponieważ reakcja chorego na działanie różnych preparatów nie musi być jednakowa, a zbyt pochopna rezygnacja z leków pierwszego rzutu może pozbawić chorego taniej i stosunkowo bezpiecznej terapii.

Objawem towarzyszącym migrenie ze strony układu wegetatywnego, obok wymiotów, jest spowolnienie motoryki przewodu pokarmowego, co znacznie utrudnia nie tylko przyjmowanie leku, lecz także jego wchłanianie. W przypadku nasilonych wymiotów przyjmowanie leków w postaci tabletek lub kapsułek nie zawsze jest możliwe; niekiedy lepiej tolerowaną i wchłanianą postacią doustną jest zawiesina lub tabletki rozpuszczalna. Warto pamiętać również o alternatywnych drogach podania: doodbytniczej (czopki, wlewki) lub w postaci iniekcji.

Leki pierwszego wyboru nie oddziałują na dolegliwości autonomiczne, dlatego uporczywe nudności lub wymioty wymagają równoległej terapii. Środkami przeciwwymiotnymi o potwierdzonej skuteczności w napadzie migreny są: metoklopramid (10 mg) (Ellis i wsp. 1993), a także domperidon (20–60 mg) (MacGregor i wsp. 1993), tietylperazyna (6,5 mg) (Prusiński 1999) oraz prochlorperazyna (10–25 mg) (Di Monda i wsp. 2003). Korzystnym rozwiązaniem dla chorych są preparaty łączące lek przeciwwymiotny z przeciwbólowym (lizynian kwasu acetylosalicylowego z metoklopramidem) (Chabriat i wsp. 1994).

Powyższe leki, o ile nie ma przeciwwskazań do ich podania, są zazwyczaj bardzo dobrze tolerowane i chętnie stosowane, na co wpływ ma ich duża dostępność (część z powyższych leków sprzedawana jest bez recepty) oraz niska cena. Niestety, czynniki te sprzyjają ich nadużywaniu, co może doprowadzić do wystąpienia wtórnych, polekowych bólów głowy i – paradoksalnie – narastającego w czasie nasilenia dolegliwości bólowych, coraz słabiej reagujących na leczenie doraźne. Z tego powodu wymienionych powyżej środków nie należy stosować częściej niż przez 15 dni w miesiącu, w odniesieniu zaś do terapii łączonej (więcej niż jeden lek stosowany podczas napadu) nie więcej niż przez 10 dni w miesiącu. Konieczność częstszego stosowania leków jest wskazaniem do włączenia terapii profilaktycznej.

Leki swoiste

Tryptany

Tryptany są agonistami receptorów serotoninowych 5-HT_{1B/1D} oraz w mniejszym stopniu receptorów 5-HT_{1A} i 5-HT_{1F}. Ich mechanizm terapeutyczny poprzez agonistyczne działanie na receptor 5HT_{1B} polega na skurczu rozszerzonych w trakcie napadu wewnątrzczaszkowych naczyń tętniczych, przede wszystkim tętnic oponowych oraz anastomoz tętniczo-żylnych, jednakże bez upośledzenia perfuzji mózgowia. Mają również hamujący wpływ na przewodnictwo czuciowe na poziomie jądra nerwu trójdzielnego i jądra pasma samotnego (Fowler i wsp. 1991; Tfelt-Hansen i wsp. 2000b). Leki te, ograniczając uwalnianie wazoaktywnych peptydów (neuropeptydu Y, neurokininy A, substancji P), zmniejszają obszar neurogennego jałowego zapalenia, które w trakcie napadu rozwija się w przestrzeni okołonaczyniowej.

Z uwagi na efekt naczynioskurczowy tryptany są przeciwwskazane w chorobie wieńcowej, zaburzeniach rytmu serca, nieuregulowanym nadciśnieniu tętniczym, chorobie Raynauda oraz w niewydolności wątroby i nerek, podczas ciąży i laktacji, a także u pacjentów po udarze mózgu (Nappi 2003). Niemniej tryptany należą do leków dobrze tolerowanych, ponieważ działania niepożądane mają zazwyczaj łagodne nasilenie, ustępują szybko i samoistnie. Najczęściej pojawia się uczucie gorąca w obrębie głowy, szyi, klatki piersiowej i kończyn, niekiedy parestezje, a rzadziej – nieukładowe zawroty głowy lub rumień. Szczególnie niepokojącym działaniem niepożądanym jest uczucie ucisku i bólu w klatce piersiowej, jednak dolegliwości te u osób kardiologicznie zdrowych rzadko

pozostają w związku z faktycznym niedokrwieniem mięśnia sercowego.

Tryptany charakteryzują się dobrze udokumentowaną, wysoką (sięgającą 70–85%) skutecznością terapeutyczną (Ferrari i wsp. 2001; Prusiński 1999). W efekcie ich działania następuje zmniejszenie lub ustąpienie bólu głowy, jak również istotne ograniczenie objawów wegetatywnych: nudności, wymiotów oraz światłowstrętu.

Wskazaniem do zastosowania tryptanów są średnio ciężkie i ciężkie napady migreny oraz nieskuteczność terapii przy użyciu leków przeciwzapalnych lub przeciwbólowych pierwszego wyboru. Optymalnym momentem przyjęcia tryptanów jest początek fazy bólowej napadu. Chorym bezwzględnie należy zwrócić uwagę, by nie stosowali tych leków podczas aury, gdyż podane w tym okresie nie tylko są nieskuteczne, lecz także – z uwagi na efekt wazokonstrykcyjny – zwiększają ryzyko wystąpienia krytycznego ograniczenia przepływu mózgowego i w konsekwencji – incydentu niedokrwienego mózgu o charakterze przemijającym lub nawet dokonanego udaru (Evers i wsp. 2009).

Przerwanie napadu migreny za pomocą tryptanów uzyskuje się u 60–85% chorych. W pozostałej grupie w ciągu 24 godzin dochodzi do nawrotu dolegliwości, jednak przyjęcie kolejnej dawki leku skutkuje zazwyczaj bardzo dobrym efektem klinicznym, a stosowanie tryptanów nowej generacji istotnie zmniejsza częstość występowania bólu nawrotowego (Ferrari i wsp. 2001). Zbyt częste przyjmowanie leków z tej grupy rodzi ryzyko wystąpienia polekowych bólów głowy – stąd ograniczenie ich stosowania do co najwyżej 9 dni w miesiącu (Evers i wsp. 2009).

W Polsce szeroko dostępne są preparaty najstarszego reprezentanta grupy – sumatryptanu (tabletki powlekane po 50 mg i 100 mg, czopki 25 mg, ampułkostrzykawki 6 mg, aerozol do nosa 20 mg) oraz tryptanów nowszej generacji: eletriptanu (tabletki powlekane 20 mg i 40 mg) (Smith i wsp. 2001), ryzatryptanu (liofilizat doustny 10 mg) (Wellington i Plosker 2002) i zolmitryptanu (tabletki powlekane 2,5 mg) (Dowson i Charlesworth 2002). Dotychczas w Polsce nie zostały zarejestrowane preparaty almotryptanu (Dodick 2003), naratryptanu (Salonen 1999) i frowatryptanu (Markus i Mikko 2007). W fazie badań klinicznych pozostaje donitryptan (Dukat 2001). W porównaniu z sumatryptanem preparaty nowej generacji charakteryzują się rzadkimi działaniami niepożądanymi oraz korzystniejszym profilem farmakokinetycznym i dłuższym okresem półtrwania.

Szybkość działania leku zależy od jego rodzaju, ale co nie mniej ważne – od drogi podania. Najszybszy efekt kliniczny obserwuje się po sumatryptanie w formie iniekcji podskórnej (ok. 10 min) (Dahlöf 1999; Fowler i wsp. 1991; Tepper i wsp. 1998; The Subcutaneous Sumatriptan International Study Group 1991), co wynika z jego bardzo dużej biodostępności (96%) i krótkiego czasu dystrybucji (ok. 10 minut do maksymalnej koncentracji w surowicy). Ta forma sumatryptanu charakteryzuje się również najwyższą (80%) skutecznością kliniczną, definiowaną jako znacząca redukcja lub ustąpienie bólu w ciągu 2 godzin od podania leku (The Subcutaneous Sumatriptan International Study Group 1991). Niestety, w przypadku iniekcji wzrasta również ryzyko wystąpienia działań niepożądanych, a ponadto nie wszyscy chorzy są skłonni wybrać tę drogę podania leku. W przypadku postaci doustnych najszybciej poprawę obserwuje się po podaniu eletriptanu i ryzatryptanu (po ok. 30 min), nieco później po sumatryptanie, almotryptanie i zolmitryptanie (po 45–60 min) (Ferrari i wsp. 2001), natomiast przyjęcie naratryptanu lub frowatryptanu daje efekt po ok. 4 godzinach (Stark 2000). W sytuacji, gdy uzyskana poprawa jest niepełna, dawkę leku można powtórzyć: iniekcję sumatryptanu nie wcześniej niż po godzinie, w pozostałych przypadkach – nie wcześniej niż po 2 godzinach, jednak nie przekraczając maksymalnych dawek dobowych.

Najsukuteczniejszym tryptanem w formie doustnej jest eletriptan w dawce 80 mg. Niestety, wyższa skuteczność zarówno formy podskórnej sumatryptanu, jak i doustnej eletriptanu łączy się ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia działań niepożądanych. Wyniki badań porównawczych wykazały korzystniejszy efekt terapeutyczny ryzatryptanu w dawce 10 mg w porównaniu ze 100 mg sumatryptanu w formie doustnej lub 25 mg w formie doodbytniczej. Nie zaobserwowano istotnych różnic między skutecznością postaci donosowej, doustnej i doodbytniczej sumatryptanu, a odpowiedź kliniczna w przypadku terapii zolmitryptanem, almotryptanem lub eletriptanem w dawce 40 mg jest podobna. Najlepszy efekt terapeutyczny obserwowano w odniesieniu do naratryptanu i frowatryptanu (Goadsby 2007; Tfelt-Hansen i wsp. 2000a).

Alkaloidy sporyszu

Pochodne alkaloidów sporyszu mogą stanowić alternatywę dla leków pierwszego wyboru w terapii ciężkich napadów migreny oraz napadów opor-

nych na leczenie lekami nieswoistymi czy tryptanami. W leczeniu doraźnym stosuje się preparaty ergotaminy (winian ergotaminy, winian ergotaminy z kofeiną) w dawce 1–2 mg oraz postaci donosową (0,5–1 mg) i dożylną dihydroergotaminę (DHE) (Dihydroergotamine Nasal Spray Multicenter Investigators 1995; Gallagher 1996; Klapper i Stanton 1991). Zarówno ergotamina, jak i DHE w małych stężeniach terapeutycznych działają jako: agoniści receptora α -adrenergicznego, serotoninowego 5-HT_{1B/1D} oraz dopaminowego D₂. W leczeniu doraźnym napadu migreny wykorzystuje się głównie ich działanie agonistyczne w stosunku do receptora serotoninowego. Ponadto ergotamina wykazuje działanie skurczowe przede wszystkim na naczynia tętnicze (tętnice płucne, wieńcowe, skroniowe i mózgowie, szczególnie silnie oddziałując na tętnicę szyjną zewnętrzną i jej gałęzie) oraz w mniejszym stopniu na tętniczki (naczynia wysokooporowe). Ze względu na długotrwałe (powyżej 24 godzin) działanie naczynioskurczowe pojedynczej dawki ergotaminy i ryzyko wystąpienia powikłań (półkowe bóle głowy, nudności, wymioty, parestezje, ergotyzm) bezwzględnie nie zaleca się codziennego jej stosowania. Dawka dobową leku nie powinna być wyższa niż 3–6 mg, tygodniowa 12 mg (Tfelt-Hansen i wsp. 2000c), częstość stosowania winna zaś ograniczać się do co najwyżej 10 dni w miesiącu (Evers i wsp. 2009). Nie zaleca się również stosowania ergotaminy w napadach z aurą trwającą powyżej 30 minut. Z uwagi na nieselektywną indukcję skurczu naczyń krwionośnych (zarówno oponowych, jak i obwodowych) alkaloidy sporyszu są przeciwwskazane w przypadku chorób naczyniowych (mózgu, wieńcowych, obwodowych), chorobie Raynauda, nadciśnieniu tętniczym, niewydolności nerek, a także w ciąży i podczas laktacji, a szczególną ostrożność należy zachować w przypadku jednoczesnego stosowania ich z β -adrenolitykiem i/lub tryptanem. Ze względu na wyższy profil bezpieczeństwa, większą selektywność, jak również skuteczność działania korzystniejszą alternatywę dla ergotaminy i DHE stanowią tryptany (Tfelt-Hansen i wsp. 2000a). Zaznaczyć należy, że w migrenie ergotaminę stosuje się wyłącznie do przerywania napadów, natomiast DHE – głównie w ich profilaktyce (Prusiński 1999); obydwa leki tracą w ostatnich latach na znaczeniu w terapii migreny.

Leczenie stanu migrenowego

Stan migrenowy jest napadem migreny przedłużającym się powyżej 72 godzin. Ze względu na towarzyszące nasilone objawy wegetatywne

w postaci uporczywych wymiotów, mogących doprowadzić do istotnych zaburzeń gospodarki wodno-elektrolitowej, większość leków jest podawana drogą parenteralną. Stąd lekiem szczególnie zalecanym w celu zniesienia objawów migrenowych są podskórne iniekcje sumatryptanu oraz podawane dożylnie steroidy (10 mg deksametazonu lub 50–100 mg prednizonu, lub 500–1000 mg metyloprednizolonu); obie grupy leków można stosować łącznie. Ponadto wykorzystuje się kwas acetylosalicylowy (podawany dożylnie w dawce 1000 mg) lub DHE (2 mg w postaci aerozolu lub czopków doodbytniczych). Zastosowanie znajduje również kwas walproinowy, podawany we wlewie dożylnym w dawce 900–1200 mg (Shahien i wsp. 2011). Zalecanym środkiem przeciwwymiotnym pozostaje metoklopramid (w dawce dożylnej 10 mg) (Marcus 2001). Z uwagi na ryzyko wystąpienia zaburzeń elektrolitowych ważnym elementem terapii stanu migrenowego jest parenteralna substytucja płynów i elektrolitów. Stan migrenowy jest wskazaniem do rozpoczęcia terapii profilaktycznej migreny.

Terapia profilaktyczna migreny

Postępowanie profilaktyczne ma na celu redukcję częstości i czasu trwania napadów migrenowych, ograniczenie intensywności bólu głowy oraz objawów autonomicznych, a także potencjalizację leków stosowanych doraźnie.

Dla skuteczności terapii profilaktycznej niezwykle istotna jest współpraca pacjenta. Przed wdrożeniem leków o działaniu profilaktycznym należy poinformować pacjenta o konieczności wyeliminowania modyfikowalnych czynników prowokujących napady migreny (m.in. zmiany zwyczajów dietetycznych, deprywacji snu). Ponadto przez co najmniej miesiąc poprzedzający rozpoczęcie terapii profilaktycznej pacjent powinien odnotowywać każdy epizod migreny, z zaznaczeniem nasilenia bólu i objawów autonomicznych, czasu trwania, a także nazw i dawek preparatów przyjętych w celu przerwania napadu. Oprócz szczegółowej oceny dotychczasowego przebiegu choroby (częstości i nasilenia napadów) niezbędna jest też weryfikacja skuteczności – oraz ewentualna modyfikacja – aktualnej strategii postępowania doraźnego. Należy ponadto urealnić oczekiwania pacjenta, jakie wiąże on z wdrożeniem terapii profilaktycznej. Warto także uwzględnić aspekt ekonomiczny związany z przewlekłym stosowaniem leków profilaktycznie. Po rozpoczęciu terapii profilaktycznej pacjent powinien konty-

nuować raportowanie pojawiających się ataków migreny według dotychczasowego schematu. Powyższe postępowanie pozwoli na precyzyjne określenie zaawansowania choroby, ujawni ewentualne nadużywanie leków doraźnych, ponadto pozwoli na obiektywną ocenę skuteczności postępowania profilaktycznego.

Wskazaniem do rozpoczęcia profilaktycznej farmakoterapii migreny pozostają następujące sytuacje kliniczne (Evers i wsp. 2009):

- występowanie co najmniej 2 ciężkich napadów migreny w miesiącu, trwających łącznie co najmniej 3 dni,
- niesatysfakcjonujące leczenie doraźne napadów,
- przeciwwskazania do skutecznego leczenia doraźnego lub nasilone objawy niepożądane stosowanych doraźnie leków,
- nadużywanie leków doraźnych (co najmniej 2 razy na tydzień),
- występowanie postaci nietypowej lub powikłań migreny (migreny hemiplegicznej, o przedłużonej aurze i/lub udaru migrenowego)
- bardzo częste napady lub ich zwiększająca się częstość.

W przypadku dobrej odpowiedzi na preparaty stosowane doraźnie wskazaniem do terapii profilaktycznej może być pragnienie pacjenta redukcji lub całkowitej eliminacji napadów (Ramadan 2000). Odmienną sytuacją jest migrena u kobiet ciężarnych – postępowanie profilaktyczne jest zastrzeżone dla ciężkich napadów z nasilonymi objawami autonomicznymi, gdy intensywne wymioty wiążą się z ryzykiem odwodnienia i zaburzeń elektrolitowych. Dobór leku musi wówczas uwzględniać potencjalny efekt teratogenny (Silberstein 1997).

Należy pamiętać, że wybór leku w terapii profilaktycznej migreny musi uwzględniać ewentualne choroby współistniejące oraz inne leki przyjmowane przez pacjenta.

Terapię profilaktyczną rozpoczyna się od niskich dawek, stopniowo zwiększając dawkę dobową leku do uzyskania optymalnego efektu klinicznego lub ujawnienia się objawów niepożądanych. Korzystna odpowiedź terapeutyczna pojawia się najwcześniej po około miesiącu, a pełny efekt profilaktyczny – przy odpowiedniej dawce leku – po 3–6 miesiącach. W ciągu pierwszych 3 miesięcy postępowania profilaktycznego pacjent nie powinien odstawiać leku ani nadużywać leków doraźnych, przede wszystkim preparatów ergotaminy, opioidów, tryptanów i analgetyków. Brak efektu profilaktycznego jest wskazaniem do oceny

przestrzegania zaleceń lekarskich przez pacjenta (przede wszystkim w odniesieniu do dawek i częstości przyjmowania profilaktycznie leków), a także do weryfikacji rozpoznania migreny, ewentualnie – do powtórzenia procedur diagnostycznych. Dopiero po wykluczeniu innych przyczyn należy zmienić lek.

Po uzyskaniu satysfakcjonującej odpowiedzi terapeutycznej leczenie profilaktyczne kontynuuje się przez kilka miesięcy (do pół roku). Po tym okresie dokonuje się powolnej redukcji dawki, aż do odstawienia leku. Efekt profilaktyczny może się utrzymywać zarówno przy zredukowanej dawce leku, jak i po jego odstawieniu przez kolejne kilka miesięcy. Nawrót choroby stanowi wskazanie do ponownego włączenia leku.

Według aktualnych wytycznych EFNS lekami pierwszego wyboru w terapii profilaktycznej migreny pozostają: blokery receptorów β -adrenergicznych (β -adrenolityki) – metoprolol i propranolol, blokery kanału wapniowego (flunarizyna) oraz leki przeciwpadaczkowe – kwas walproinowy i topiramate (Evers i wsp. 2009).

Wśród leków drugiego wyboru, o niższej skuteczności i poważniejszym ryzyku wystąpienia działań niepożądanych, znajdują się: leki przeciwdepresyjne (amitryptylina, wenlafaksyna), NLPZ (naproksen) oraz β -adrenolityki – bisoprolol. Do leków, których skuteczność określona została jako prawdopodobna, należą: kwas acetylosalicylowy, gabapentyna, preparaty magnezu oraz ryboflawina (Evers i wsp. 2009).

Blokery receptorów β -adrenergicznych

Mechanizm profilaktycznego oddziaływania przeciwmigrenowego leków z grupy blokerów receptorów β -adrenergicznych nie został dotychczas jednoznacznie określony: przypuszczalnie wynika z inhibicji uwalniania noradrenaliny w mechanizmie blokady presynaptycznych receptorów β , a także z wpływu antyserotonergicznego w ośrodkowym układzie nerwowym (Ablad i Dahlöf 1986). Do najczęstszych działań niepożądanych należą: obniżenie nastroju, bezsenność i nieukładowe zawroty głowy. Na szczególną uwagę zasługują bradykardia oraz hipotonia ortostatyczna, a także upośledzenie potencji. Leków z tej grupy nie zaleca się u osób aktywnie uprawiających sport, ze względu na ich wpływ na obniżenie tolerancji wysiłku fizycznego.

Do najskuteczniejszych leków o udowodnionym działaniu profilaktycznym w terapii migreny zalicza się propranolol (120–240 mg)

(Pradalier i wsp. 1989; Tfelt-Hansen i wsp. 1984) oraz metoprolol (100–200 mg) (Kangasniemi i wsp. 1987; Steiner i wsp. 1988). Do rzadziej stosowanych należą: bisoprolol (Wörz i wsp. 1991; van de Ven i wsp. 1997), tymolol (20–60 mg) (Stellar i wsp. 1984), atenolol (50–200 mg) (Johannsson i wsp. 1987; Forsman i wsp. 1983) i nadolol (20–160 mg) (Fretag i Diamond 1984; Olerud 1986).

Należy pamiętać o dość licznych przeciwwskazaniach wykluczających terapię z wykorzystaniem blokerów receptorów β -adrenergicznych – astmie oskrzelowej, hipotonii ortostatycznej, wrodzonych wadach serca, niskich wartościach ciśnienia tętniczego, bradykardii oraz zaburzeniach przewodnictwa w mięśniu sercowym.

Leki przeciwpadaczkowe

Terapia profilaktyczna z wykorzystaniem leków przeciwpadaczkowych jest postępowaniem z wyboru, gdy przeciwwskazane jest stosowanie β -adrenolityków.

Podobnie do poprzedniej grupy leków – mechanizm profilaktycznego przeciwmigrenowego oddziaływania leków przeciwpadaczkowych nie został jednoznacznie wyjaśniony – wynika on prawdopodobnie z modulacji neurotransmisji GABA-ergicznej (Corbo 2003).

Wśród leków o udokumentowanej skuteczności znajdują się kwas walproinowy (600–1500 mg/dobę) (Hering i Kuritzky 1992; Jensen i wsp. 1994) i topiramate (25–100 mg/dobę) (Diener i wsp. 2007; Steiner i wsp. 2007). Korzystny efekt profilaktyczny odnotowano również w przypadku zastosowania wysokich dawek gabapentyny (1200–1600 mg/dobę) (Di Trapani i wsp. 2000; Mathew i wsp. 2001). Terapia lamotryginą może prowadzić do ograniczenia częstości występowania aury migrenowej, jednak bez redukcji częstości występowania incydentów choroby (Steiner i wsp. 1997). Oddziaływania profilaktycznego nie odnotowano natomiast w odniesieniu do karbamazepiny i okskarbamazepiny oraz klonazepamu (Silberstein i wsp. 2008; Stensrud i Sjaastad 1979).

Na szczególną uwagę zasługuje topiramate, jego skuteczność bowiem ujawnia się również w przypadkach nadużywania leków przeciwbólowych oraz w terapii migreny przewlekłej (Diener i wsp. 2007; Steiner i wsp. 2007).

U pacjentów poddanych terapii lekami przeciwpadaczkowymi należy kontrolować czynność wątroby i szpiku kostnego ze względu na hepato- i mielotoksyczny wpływ tych preparatów.

Do najczęściej występujących objawów niepożądanych stosowania kwasu walproinowego i jego pochodnych należą nudności, drżenie kończyn, łysienie oraz przyrost masy ciała. Niepożądanymi działaniami terapii topiramatem najczęściej są parestezje dystalnych części kończyn i/lub perioralne (ustępujące po dłuższym stosowaniu leku lub wprowadzeniu diety bogatej w potas), ponadto redukcja masy ciała. W przypadku długotrwałej terapii mogą się pojawić zaburzenia funkcji poznawczych: pamięci, koncentracji, funkcji językowych (Evans i Mathew 2005).

Antagoniści kanału wapniowego

Pośród antagonistów kanału wapniowego zastosowanie w terapii profilaktycznej migreny znajdują tylko 2 leki: flunaryzyna (5–10 mg/dobę) oraz werapamil (180–240 mg/dobę). (Diener i wsp. 2002; Frenken i Nuijten 1984; Markley i wsp. 1984). Ich efekt profilaktyczny wynika prawdopodobnie z oddziaływania przeciwserotoninowego (Wauquier i wsp. 1985). W porównaniu z werapamilem flunaryzyna charakteryzuje się wyższą skutecznością. Do działań niepożądanych werapamilu należą zaparcia, retencja sodu oraz zaburzenia przewodnictwa przedsionkowo-komorowego, natomiast flunaryzyny – objawy pozapiramidowe, przyrost masy ciała, senność, hipotensja, nieukładowe zawroty głowy oraz obniżenie nastroju.

Leki przeciwdepresyjne

Leki przeciwdepresyjne swój efekt profilaktyczny w migrenie zawdzięczają prawdopodobnie mechanizmowi hamowania wychwytu zwrotnego noradrenaliny i serotoniny i/lub pełnieniu funkcji antagonistów receptorów 5-HT₂. Wśród leków przeciwdepresyjnych najskuteczniejsze pozostają leki trójcykliczne, przede wszystkim amitryptylina, zwłaszcza w przypadku współistnienia migreny i napięciowych bólów głowy (Couch i Hassanein 1979; Gomersall i Stuart 1973; Ziegler i wsp. 1987). Początkowa dawka dobową amitryptyliny wynosi 10–25 mg, natomiast dawka podtrzymująca waha się w bardzo szerokim zakresie 10–400 mg, powinna zatem być ustalana indywidualnie. Leki trójcykliczne są szczególnie skuteczne w przypadku nadużywania leków przeciwbólowych, bardzo częstych napadów migreny, ponadto przy współistniejącej bezsenności, a także w przewlekłym codziennym bólu głowy. W przypadku gdy migrenie towarzyszą depresja, lęk i bezsenność skuteczną formą terapii jest leczenie skojarzone za pomo-

cą amitryptyliny i β -adrenolityku (Mathew 1981).

Dostępne dane określające skuteczność inhibitorów wychwytu zwrotnego serotoniny (*selective serotonin reuptake inhibitors* – SSRI) w terapii profilaktycznej migreny pozostają ograniczone. Zagadnienie to wymaga dalszych badań. Niestety, po odstawieniu leków z tej grupy często obserwuje się nawrót dolegliwości, zwłaszcza w odniesieniu do paroksetyny. Podobnie, dalszej obserwacji wymaga oddziaływanie profilaktyczne w migrenie inhibitorów wychwytu zwrotnego serotoniny i noradrenaliny – mimo braku wystarczającej liczby doniesień lekiem skutecznym wydaje się wenlafaksyna (d'Amato i wsp. 1999; Saper i wsp. 1994).

Działania niepożądane amitryptyliny są niestety dość częste i nierzadko trudne do zaakceptowania przez pacjenta – należą do nich m.in.: sedacja, szczególnie dotkliwe objawy antycholinergiczne (suchość w ustach i dyzuria), objawy pozapiramidowe, zaburzenia snu (*vivid dreams*), ponadto efekt kardi toksyczny. Nortryptylina łączy się ze słabiej wyrażonymi objawami antycholinergicznymi, dlatego lek ten wydaje się wskazany w przypadku, gdy skuteczna profilaktyka migreny z zastosowaniem amitryptyliny nie może być kontynuowana z uwagi na objawy niepożądane. Niektórzy autorzy zalecają podanie imipraminy i mianseryny (Prusiński 1999). Lepszym profilem bezpieczeństwa charakteryzują się leki z grupy SSRI, niemniej niektóre z ich działań niepożądanych są trudne do zaakceptowania przez pacjenta, zwłaszcza zaburzenia funkcji seksualnych.

Warto pamiętać, że szczególną korzyścią w przypadku zastosowania leków przeciwdepresyjnych jest równoległe leczenie ewentualnie współistniejących zaburzeń depresyjno-lękowych.

Antagoniści receptora 5-HT₂

Efekt profilaktyczny leków należących do tej grupy prawdopodobnie wynika z ich antagonistycznego działania wobec receptorów 5-HT_{2B} i 5-HT_{2C}.

Do leków o wysokiej skuteczności należy metysergid, podawany w dawce dobowej 2–14 mg. Lek ten nie został zarejestrowany w Polsce. Działania niepożądane metysergidu są rzadkie, ale bardzo poważne: włóknienie płuc, woszczyk i przestrzeni zaotrzewnowej, a także halucynozny (Silberstein 1998).

Wśród leków dostępnych w Polsce wysoką skutecznością w profilaktyce migreny charakteryzuje się ipرازochrom w dawce dobowej

15 mg (Kozubski i Prusiński 1999). W terapii profilaktycznej u dzieci zastosowanie znajduje cyproheptadyna (w dawce dobowej 12–36 mg), jednak działania niepożądane tego leku są dość istotne: zahamowanie wzrostu ze wzmożeniem łaknienia i wtórnym przyrostem masy ciała, a także sedacja (Lewis i wsp. 2002; Smythe i Lazarus 1974).

Pochodne alkaloidów sporyszu

Pochodne alkaloidów sporyszu w stężeniach terapeutycznych pełnią funkcję agonistyczną względem ośrodkowych receptorów: α -adrenergicznego, serotoninowego 5-HT_{1B/1D} oraz dopaminowego D₂. W przeszłości lekiem powszechnie wykorzystywanym w terapii profilaktycznej migreny była dihydroergotamina. Obecnie, z uwagi na niejednoznaczne dane dotyczące skuteczności tego leku, jak również ze względu na szereg przeciwwskazań (ciąża, laktacja, choroby serca, niekontrolowane nadciśnienie tętnicze) i objawy niepożądane, dihydroergotamina straciła na znaczeniu w terapii migreny (Evers i wsp. 2009).

Niesteroidowe leki przeciwzapalne

Niesteroidowe leki przeciwzapalne swój efekt profilaktyczny w migrenie wywierają poprzez hamowanie neurogennego okołonaczyniowego jałowego stanu zapalnego, a także przez wpływ na ośrodkową neurotransmisję serotoniny. Skuteczne oddziaływanie profilaktyczne wykazano dla kwasu acetylosalicylowego w dawce 200–300 mg/dobę, a także w mniejszym stopniu dla naproksenu oraz kwasu tolfenamowego (Buring 1990). Z uwagi na niższą skuteczność w porównaniu z β -adrenolitykami i lekami przeciwpadaczkowymi, a także ze względu na występowanie objawów niepożądanych ze strony przewodu pokarmowego i nerek, leki te są stosowane w profilaktyce krótkoterminowej, przede wszystkim w przypadku migreny okołomenstruacyjnej (Sances i wsp. 1990).

Inne

Korzystny efekt profilaktyczny odnotowano w przypadku terapii z zastosowaniem wysokich dawek ryboflawiny (400 mg/dobę), a także dla toksyny botulinowej typu A podawanej domięśniowo w okolicy czołowej i skroniowej (25 i 75 jednostek) (Schoenen i wsp. 1998; Binder i wsp. 2000). Skuteczność terapeutyczną potwierdzono również w odniesieniu do wyciągu z korzenia podbiału (łac. *Petasites hybridus*)

w dawce 75 mg/dobę (Lipton i wsp. 2004). Brakuje natomiast jednoznacznych danych potwierdzających efekt profilaktyczny w odniesieniu do suplementacji magnezu (600 mg) lub wyciągu z chryzantemy (Pfaffenrath i wsp. 1996; Pittler i Ernst 2004) – ostateczna ocena tych leków wymaga dalszych badań i obserwacji klinicznych.

Profilaktyka migreny miesięczkowej

Skuteczna i korzystna ekonomicznie metoda profilaktyki migreny skojarzonej z miesiączką opiera się na terapii z zastosowaniem naproksenu. Lek podaje się w dawce 550 mg 2 razy na dobę tydzień przed menstruacją, podczas niej oraz do tygodnia po menstruacji (Sances 1990).

Alternatywnie w krótkotrwałej profilaktyce okołomiesiączkowej zastosowanie znajdują tryptany: naratryptan w dawce 2 × 1 mg przez 5 dni (z podaniem pierwszej dawki 2 dni przed spodziewaną miesiączką) oraz frowatryptan w dawce 2 × 2,5 mg przez 6 dni, podawany okołomiesiączkowo. Leki te charakteryzują się wysoką skutecznością (Newman i wsp. 2007; Silberstein i wsp. 2004).

Dotychczas nie odnotowano korzystnego wpływu terapii hormonalnej na redukcję częstości występowania incydentów migreny podczas całego cyklu menstruacyjnego (De Lignieres i wsp. 1986).

Migrena w ciąży

Podczas ciąży, z uwagi na ochronę rozwijającego się organizmu dziecka, przeciwwskazana jest większość leków stosowanych w profilaktyce i terapii doraźnej migreny.

Lekiem służącym do przerwania ataku migreny w ciąży pozostaje paracetamol, podanie NLPZ dopuszcza się w II trymestrze. Bezwzględnie przeciwwskazane są alkaloidy sporyszu. Przeciwwskazane są również tryptany, jednakże w analizie rejestru badającego profil bezpieczeństwa sumatryptanu i rizatryptanu podczas ciąży nie odnotowano niepokojących działań niepożądanych. Z tego względu według aktualnych wytycznych EFNS (2009 rok) zastosowanie tryptanów w I trymestrze ciąży jest uzasadnione wyłącznie pod warunkiem, że ryzyko zagrożenia ciąży z powodu napadu migreny i uporczywych wymiotów jest większe niż to wynikające z podania leku. Jedynymi lekami dopuszczonymi do stosowania w profilaktyce migreny podczas ciąży są preparaty metoprololu oraz magnezu (Evers i wsp. 2009; Owecki 2011).

Piśmiennictwo

1. Ablad B, Dahlöf C. Migraine and beta-blockade: modulation of sympathetic neurotransmission. *Cephalalgia* 1986; 6 Suppl 5: 7-13.
2. Bigal ME, Bordini CA, Speciali JG. Intravenous metamizol (Dipyrone) in acute migraine treatment and in episodic tension-type headache – a placebo-controlled study. *Cephalalgia* 2001; 21: 90-95.
3. Binder WJ, Brin MF, Blitzer A i wsp. Botulinum toxin type A (BOTOX) for treatment of migraine headaches: an open-label study. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2000; 123: 669-676.
4. Boureau F, Joubert JM, Lasserre V i wsp. Double-blind comparison of an acetaminophen 400 mg-codeine 25 mg combination versus aspirin 1000 mg and placebo in acute migraine attack. *Cephalalgia* 1994; 14: 156-161.
5. Buring JE, Peto R, Hennekens CH. Low-dose aspirin for migraine prophylaxis. *JAMA* 1990; 264: 1711-1713.
6. Chabriet H, Joire JE, Dancho J, et al. Combined oral lysine acetylsalicylate and metoclopramide in the acute treatment of migraine: a multicentre double-blind placebo-controlled study. *Cephalalgia* 1994; 14: 297-300.
7. Corbo J. The role of anticonvulsants in preventive migraine therapy. *Curr Pain Headache Rep* 2003; 7: 63-66.
8. Couch JR, Hassanein RS. Amitriptyline in migraine prophylaxis. *Arch Neurol* 1979; 36: 695-699.
9. Dahlöf C. Sumatriptan nasal spray in the acute treatment of migraine: a review of clinical studies. *Cephalalgia* 1999; 19: 769-778.
10. d'Amato CC, Pizza V, Marmolo T, et al. Fluoxetine for migraine prophylaxis: a double-blind trial. *Headache* 1999; 39: 716-719.
11. De Lignieres B, Mauvais-Javis P, Mas JML i wsp. Prevention of menstrual migraine by percutaneous oestradiol. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1986; 293: 1540.
12. Dib M, Massiou H, Weber M, et al.; Bi-Profenid Migraine Study Group. Efficacy of oral ketoprofen in acute migraine: a double-blind randomized clinical trial. *Neurology* 2002; 58: 1660-1665.
13. Diener HC, Bussone G, Van Oene JC, et al. Topiramate reduces headache days in chronic migraine: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Cephalalgia* 2007; 27: 814-823.
14. Diener HC, Matias-Guiu J, Hartung E, et al. Efficacy and tolerability in migraine prophylaxis of flunarizine in reduced doses: a comparison with propranolol 160 mg daily. *Cephalalgia* 2002; 22: 209-221.
15. Dihydroergotamine Nasal Spray Multicenter Investigators. Efficacy, safety, and tolerability of dihydroergotamine nasal spray as monotherapy in the treatment of acute migraine. *Headache* 1995; 35: 177-184.
16. Di Monda V, Nicolodi M, Aloisio A, et al. Efficacy of a fixed combination of indomethacin, prochlorperazine, and caffeine versus sumatriptan in acute treatment of multiple migraine attacks: a multicenter, randomized, crossover trial. *Headache* 2003; 43: 835-844.
17. Di Trapani G, Mei D, Marra C, et al. Gabapentin in the prophylaxis of migraine: a double-blind randomized placebo-controlled study. *Clin Ter* 2000; 151: 145-148.
18. Dodick DW. A review of the clinical efficacy and tolerability of almotriptan in acute migraine. *Expert Opin Pharmacother* 2003; 4: 1157-1163.
19. Dowson AJ, Charlesworth B. Review of zolmitriptan and its clinical applications in migraine. *Expert Opin Pharmacother* 2002; 3: 993-1005.
20. Dukat M. Donitriptan. *Curr Opin Investig Drugs* 2001; 2: 415-418.
21. Ellis GL, Delaney J, DeHart DA, Owens A. The efficacy of metoclopramide in the treatment of migraine headache. *Ann Emerg Med* 1993; 22: 191-195.
22. Evans RW, Mathew NT. Handbook of headache. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia 2005.
23. Evers S, Afra J, Frese A, et al. EFNS guideline on the drug treatment of migraine – revised report of an EFNS task force. *Eur J Neurol* 2009; 16: 968-981.
24. Ferrari MD, Roon KI, Lipton RB, Goadsby PJ. Oral triptans (serotonin, 5-HT_{1B/1D} agonists) in acute migraine treatment: a meta-analysis of 53 trials. *Lancet* 2001; 358: 1668-1675.
25. Forssman B, Lindblad CJ, Zbornikova V. Atenolol for migraine prophylaxis. *Headache* 1983; 23: 188-190.
26. Fowler PA, Lacey LF, Thomas M, et al. The clinical pharmacology, pharmacokinetics and metabolism of sumatriptan. *Eur Neurol* 1991; 31: 291-294.
27. Freitag FG, Diamond S. Nadolol and placebo comparison study in the prophylactic treatment of migraine. *J Am Osteopath Assoc* 1984; 84: 343-347.
28. Frenken CW, Nuijten ST. Flunarizine, a new preventive approach to migraine: a double-blind comparison with placebo. *Clin Neurol Neurosurg* 1984; 86: 17-20.
29. Gallagher RM. Acute treatment of migraine with dihydroergotamine nasal spray. Dihydroergotamine Working Group. *Arch Neurol* 1996; 53: 1285-1291.
30. Goadsby PJ. Role of naratriptan in clinical practice. *Cephalalgia* 1997; 17: 472-473.
31. Gomersall JD, Stuart A. Amitriptyline in migraine prophylaxis. Changes in pattern of attacks during a controlled clinical trial. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1973; 36: 684-690.
32. Havanka-Kanninen H. Treatment of acute migraine attack: ibuprofen and placebo controlled. *Headache* 1989; 29: 507-509.
33. Headache Classification Subcommittee of the International Headache Society. The International Headache Disorders Classification, Second Edition. *Cephalalgia* 2004; 24 Suppl 1: 1-150.
34. Hering R, Kuritzky A. Sodium valproate in the prophylactic treatment of migraine: a double-blind study versus placebo. *Cephalalgia* 1992; 12: 81-84.
35. Jensen R, Brinck T, Olesen J. Sodium valproate has a prophylactic effect in migraine without aura: a triple-blind, placebo-controlled crossover study. *Neurology* 1994; 44: 647-651.
36. Johannsson V, Nilsson LR, Widelius T, et al. Atenolol in migraine prophylaxis a double-blind cross-over multicentre study. *Headache* 1987; 27: 372-374.
37. Johnson ES, Ratcliffe DM, Wilkinson M. Naproxen sodium in the treatment of migraine. *Cephalalgia* 1985; 5: 5-10.
38. Kangasniemi P, Andersen AR, Andersson PG, et al. Classic migraine: effective prophylaxis with metoprolol. *Cephalalgia* 1987; 7: 231-238.
39. Kellstein DE, Lipton RB, Geetha R, et al. Evaluation of a novel solubilized formulation of ibuprofen in the treatment of migraine headache: a randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-ranging study. *Cephalalgia* 2000; 20: 233-243.
40. Klapper J, Stanton J. The emergency treatment of acute migraine headache, a comparison of intravenous dihydroergotamine, dexamethasone, and placebo. *Cephalalgia* 1991; Suppl 11: 159-160.
41. Kozubski W, Prusiński A. Kontrolowane badania skuteczności iprazochromu (Divascan) w profilaktycznym leczeniu migreny. *Neurol Neurochir Pol* 1999; 33: 369-376.
42. Lewis DW, Scott D, Rendin V. Treatment of paediatric headache. *Expert Opin Pharmacother* 2002; 3: 1433-1442.

43. Limmroth V, Katsarava Z, Diener HC. Acetylsalicylic acid in the treatment of headache. *Cephalalgia* 1999; 19: 545-551.
44. Lipton RB, Göbel H, Einhüpl KM, et al. Petasites hybridus root (butterbur) is an effective preventive treatment for migraine. *Neurology* 2004; 63: 2240-2244.
45. Lipton RB, Stewart WF, Ryan RE Jr, et al. Efficacy and safety of acetaminophen, aspirin, and caffeine in alleviating migraine headache pain: three double-blind, randomized, placebo-controlled trials. *Arch Neurol* 1998; 55: 210-217.
46. MacGregor EA, Wilkinson M, Bancroft K. Domperidone plus paracetamol in the treatment of migraine. *Cephalalgia* 1993; 13: 124-127.
47. Marcus DA. Treatment of status migrainosus. *Expert Opin Pharmacother* 2001; 2: 549-555.
48. Markley HG, Cheronis JC, Piepho RW. Verapamil in prophylactic therapy of migraine. *Neurology* 1984; 34: 973-976.
49. Markus F, Mikko K. Frovatriptan review. *Expert Opin Pharmacother* 2007; 8: 3029-3033.
50. Mathew NT. Prophylaxis of migraine and mixed headache. A randomized controlled study. *Headache* 1981; 21: 105-109.
51. Mathew NT, Rapoport A, Saper J, et al. Efficacy of gabapentin in migraine prophylaxis. *Headache* 2001; 41: 119-128.
52. Nappi G, Sandrini G, Sances G. Tolerability of the triptans: clinical implications. *Drug Saf* 2003; 26: 93-107.
53. Newman L, Mannix LK, Landy S, et al. Naratriptan as short-term prophylaxis in menstrually associated migraine: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Headache* 2001; 41: 248-256.
54. Olerud B, Gustavsson CL, Furberg B. Nadolol and propranolol in migraine management. *Headache* 1986; 26: 490-493.
55. Owecki MK. Bóle głowy. W: Choroby układu nerwowego u kobiet w ciąży. Owecki MK, Bręborowicz G, Kozubski W (red.). Wydawnictwo Via Medica, Gdańsk 2011; 50-54.
56. Peatfield RC, Petty RG, Rose FC. Double blind comparison of mefenamic acid and acetaminophen (paracetamol) in migraine. *Cephalalgia* 1983; 3: 129-134.
57. Pfaffenrath V, Wessely P, Meyer C, et al. Magnesium in the prophylaxis of migraine – a double-blind placebo-controlled study. *Cephalalgia* 1996; 16: 436-440.
58. Pittler MH, Ernst E. Feverfew for preventing migraine. *Cochrane Database Syst Rev* 2004; 1: CD002286.
59. Pradalier A, Serratrice G, Collard M, et al. Long-acting propranolol in migraine prophylaxis: results of a double-blind, placebo-controlled study. *Cephalalgia* 1989; 9: 247-253.
60. Prusiński A. Bóle głowy. PZWL, Warszawa 1999.
61. Ramadan NM, Silberstein SD, Freitag FG, et al. Evidenced-based guidelines for migraine headache in the primary care setting: pharmacological management for prevention of migraine (2000). <http://www.neurology.org>.
62. Salonen R. Naratriptan. *Int J Clin Pract* 1999; 53: 552-556.
63. Sances G, Martignoni E, Fioroni L, et al. Naproxen sodium in menstrual migraine prophylaxis: a double-blind placebo controlled study. *Headache* 1990; 30: 705-709.
64. Saper JR, Silberstein SD, Lake AE 3rd, Winters ME. Double-blind trial of fluoxetine: chronic daily headache and migraine. *Headache* 1994; 34: 497-502.
65. Schoenen J, Jacquy J, Lenaerts M. Effectiveness of high-dose riboflavin in migraine prophylaxis. A randomized controlled trial. *Neurology* 1998; 50: 466-470.
66. Shahien R, Saleh SA, Bowirrat A. Intravenous sodium valproate aborts migraine headaches rapidly. *Acta Neurol Scand* 2011; 123: 257-265.
67. Silberstein SD. Methysergide. *Cephalalgia* 1998; 18: 421-435.
68. Silberstein SD, Lipton RB, Dodick DW, et al. Efficacy and safety of topiramate for the treatment of chronic migraine: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Headache* 2007; 47: 170-180.
69. Silberstein SD. Migraine and pregnancy. *Neurol Clin* 1997; 15: 209-231.
70. Silberstein SD, Elkind AH, Schreiber C, Keywood C. A randomized trial of frovatriptan for the intermittent prevention of menstrual migraine. *Neurology* 2004; 63: 261-269.
71. Silberstein S, Saper J, Berenson F, et al. Oxcarbazepine in migraine headache: a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Neurology* 2008; 70: 548-555.
72. Smith LA, Oldman AD, McQuay HJ, Moore RA. Eletriptan for acute migraine. *Cochrane Database Syst Rev* 2001; 3: CD003224.
73. Smythe GA, Lazarus L. Suppression of growth hormone secretion by melatonin and cyproheptadine. *J Clin Invest* 1974; 54: 116-121.
74. Stark S, Spierings EL, McNeal S, et al. Naratriptan efficacy in migraineurs who respond poorly to oral sumatriptan. *Headache* 2000; 40: 513-520.
75. Steiner TJ, Findley LJ, Yuen AW. Lamotrigine versus placebo in the prophylaxis of migraine with and without aura. *Cephalalgia* 1997; 17: 109-112.
76. Steiner TJ, Joseph R, Hedman C, Rose FC. Metoprolol in the prophylaxis of migraine: parallel-groups comparison with placebo and dose-ranging follow-up. *Headache* 1988; 28: 15-23.
77. Stellar S, Ahrens SP, Meibohm AR, Reines SA. Migraine prevention with timolol. A double-blind crossover study. *JAMA* 1984; 252: 2576-2580.
78. Stensrud P, Sjaastad O. Clonazepam (rivotril) in migraine prophylaxis. *Headache* 1979; 19: 333-334.
79. Tepper SJ, Cochran A, Hobbs S, Woessner M. Sumatriptan suppositories for the acute treatment of migraine. *Int J Clin Pract* 1998; 52: 31-35.
80. Tfelt-Hansen P, De Vries P, Saxena PR. Triptans in migraine: a comparative review of pharmacology, pharmacokinetics and efficacy. *Drugs* 2000a; 60: 1259-87.
81. Tfelt-Hansen P, Olesen J. Effervescent metoclopramide and aspirin (Migravess) versus effervescent aspirin or placebo for migraine attacks: a double-blind study. *Cephalalgia* 1984; 4: 107-111.
82. Tfelt-Hansen P, Ryan RE Jr. Oral therapy for migraine: comparisons between rizatriptan and sumatriptan. A review of four randomized, double-blind clinical trials. *Neurology* 2000b; 55 (Suppl 2): S19-S24.
83. Tfelt-Hansen P, Saxena PR, Dahlöf C i wsp. Ergotamine in the acute treatment of migraine: a review and European consensus. *Brain* 2000c; 123: 9-18.
84. Tfelt-Hansen P, Standnes B, Kangasneimi P i wsp. Timolol vs propranolol vs placebo in common migraine prophylaxis: a double-blind multicenter trial. *Acta Neurol Scand* 1984; 69: 1-8.
85. The Diclofenac-K/Sumatriptan Migraine Study Group. Acute treatment of migraine attacks: efficacy and safety of a nonsteroidal anti-inflammatory drug, diclofenac-potassium, in comparison to oral sumatriptan and placebo. *Cephalalgia* 1999; 19: 232-340.
86. The Subcutaneous Sumatriptan International Study Group. Treatment of migraine attacks with sumatriptan. *N Engl J Med* 1991; 325: 316-321.
87. Wauquier A, Ashton D, Marrannes R. The effects of flunarizine in experimental models related to the pathogenesis of migraine. *Cephalalgia* 1985; 5: 119-123.

88. Wellington K, Plosker GL. Rizatriptan: an update of its use in the management of migraine. *Drugs* 2002; 62: 1539-1574.
89. Wörz R, Reinhardt-Benmalek B, Grotemeyer KH. Bisoprolol and metoprolol in the prophylactic treatment of migraine with and without aura – a randomized, double-blind cross-over multicenter study. *Cephalalgia* 1991; 11 (Suppl 11): 152-153.
90. van de Ven LL, Franke CL, Koehler PJ. Prophylactic treatment of migraine with bisoprolol: a placebo-controlled study. *Cephalalgia* 1997; 17: 596-599.
91. Ziegler DK, Hurwitz A, Hassanein RS i wsp. Migraine prophylaxis. A comparison of propranolol and amitriptyline. *Arch Neurol* 1987; 44: 486-489.