

WSPÓŁCZESNE ZASADY FARMAKOTERAPII MIGRENY

PRESENT VIEWS ON MIGRAINE TREATMENT

Katedra i Klinika Neurologii
Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu
Kierownik: prof. dr hab. med. Wojciech Kozubski

Streszczenie

Migrena jest jedną z najczęstszych przyczyn idiopatycznych bólów głowy. Napady migreny, z uwagi na swoje nasilenie, są zazwyczaj przyczyną przemijającej niesprawności psychofizycznej. Farmakoterapia migreny obejmuje postępowanie doraźne, mające na celu przerwanie napadu oraz profilaktyczne – zmniejszające częstość epizodów choroby, ich nasilenie i czas trwania. W pracy przedstawiono współczesne poglądy na temat doraźnego i profilaktycznego leczenia migreny, z uwzględnieniem okresu ciąży.

SŁOWA KLUCZOWE: migrena, terapia.

Summary

Migraine is a common, chronic-intermittent primary headache disorder. Due to intensity migraine attacks are usually a reason of intermittent incapacity. The present paper reviews contemporary migraine therapeutic attempts including abortive treatment of attack and long-term preventive therapy to reduce attack frequency, severity and duration.

KEY WORDS: migraine, therapy.

Wprowadzenie

Migrena jest przewlekłą chorobą neurologiczną manifestującą się napadami o charakterystycznej symptomatologii – epizodom bólów głowy towarzyszą objawy określane jako wegetatywne: mdłości/wymioty, foto-/fono-/osmofobia [1]. Ze względu na znaczne nasilenie bólu oraz dolegliwości autonomicznych (Tab. 1.) napady migreny zazwyczaj wiążą się z przemijającą niesprawnością psychofizyczną, a w konsekwencji niezdolnością do pracy/nauki. Właściwa terapia migreny – zarówno doraźna (przerwanie napadu), jak i profilaktyczna – łączy się zatem z poprawą jakości życia pacjenta, a także z wymiernymi korzyściami społeczno-ekonomicznymi.

Tabela 1. Kliniczna charakterystyka migreny, na podstawie Międzynarodowej Klasyfikacji Bólów Głowy, 2004 [1]
Table 1. Clinical presentation of migraine – based upon the International Headache Disorders Classification [1]

Charakterystyka kliniczna migreny

Nasilenie:	Ból umiarkowany lub ciężki
Aktywność fizyczna:	Nasila objawy
Charakter bólu:	Pulsujący
Objawy autonomiczne:	Nudności/wymioty, światłowstręt, nadwrażliwość na hałas
Lokalizacja bólu:	Ból połowiczny
Czas trwania:	4–72 godz. (dzieci: 1–72 godz.)
Aura:	5–60 min (wzrokowa, dysfatyczna, czuciowa, ruchowa) – nie jest objawem stałym
Powikłania:	Udar migrenowy, stan migrenowy (napad powyżej 72 godz.)

W pracy przedstawiono współczesne zasady terapii migreny w oparciu o najnowsze wytyczne Europejskiej Federacji Towarzystw Neurologicznych (European Federation of Neurological Societies, EFNS) [2].

Terapia napadu migreny

W farmakoterapii napadu migreny zastosowanie znajdują leki nieswoiste (wykorzystywane również w leczeniu niemigrenowych bólów głowy) oraz swoiste – zarezerwowane wyłącznie dla terapii migreny (potencjalnie także i klasterowych bólów głowy). Celem postępowania leczniczego jest możliwie szybkie przerwanie napadu bólu oraz objawów wegetatywnych.

Wybór preparatu powinien być uzależniony od ciężkości napadu, stopnia nasilenia dolegliwości autonomicznych, dotychczasowych niepowodzeń terapeutycznych, a także możliwości ekonomicznych pacjenta. Decyzja co do drogi podania leku musi uwzględniać stopień nasilenia zaburzeń perystaltyki przewodu pokarmowego.

Leki nieswoiste

Lekami pierwszego wyboru w terapii napadów migreny o lekkim-umiarkowanym nasileniu są preparaty z grupy niesteroidowych leków przeciwzapalnych oraz leki przeciwbólowe. Ich wysoka skuteczność została potwierdzona w licznych badaniach klinicznych, między innymi dla: kwasu acetylosalicylowego (w dawce 900–1000 mg) [3–5], ibuprofenu (600–1600 mg) [6–7], naproksenu (500–1000 mg)

[8–9], połączenia acetaminofenu z kwasem acetylosalicylowym i kofeiną [10], diklofenaku (50–100 mg) [11], kwasu mefenamowego (500 mg) [12–13], ketoprofenu (75–150 mg) [14], nabumetonu (500–1000 mg) [15], metamizolu (500–1500 mg) [15–16] i paracetamolu (1000–2000 mg) [15, 17].

Leki te są zazwyczaj bardzo dobrze tolerowane, nie bez znaczenia pozostaje również ich niska cena. Preparaty powyższe mogą być również stosowane w terapii ciężkich napadów migreny, jeżeli w przeszłości uzyskiwano dobrą odpowiedź kliniczną.

Podstawowym warunkiem zadowalającej poprawy dolegliwości (znacząca redukcja lub ustąpienie bólu w ciągu 2 godzin od podania leku) jest przyjęcie leku możliwie wcześnie (na początku napadu) oraz w odpowiednio wysokiej dawce.

W sytuacji, gdy nie uzyskano zadowalającego efektu terapeutycznego, należy w kolejnym napadzie zastosować inny preparat spośród leków pierwszego wyboru. Wskazane jest kilkukrotne powtórzenie takiej próby, ponieważ reakcja organizmu danego pacjenta bywa różna w odniesieniu do różnych preparatów. Zbyt pochopne rozpoznanie braku skuteczności leków pierwszego rzutu może pozbawić chorego taniej i stosunkowo bezpiecznej terapii.

W przypadku nasilonych nudności/wymiotów podanie leków w postaci tabletek/kapsułek nie zawsze jest celowe lub możliwe; niekiedy lepiej tolerowaną postacią doustną jest zawieszina lub tabletki rozpuszczalne. Alternatywą są ponadto preparaty o formule doodbytniczej (czopki, wlewki) lub w postaci iniekcji.

Leki pierwszego wyboru nie oddziałują na dolegliwości autonomiczne, dlatego uporczywe nudności lub wymioty wymagają równoległej terapii. Do leków przeciwwymiotnych o potwierdzonej skuteczności, znajdujących zastosowanie w terapii napadu migreny, należy metoklopramid (10 mg) [18–19], a także prochlorperazyna (10–25 mg) [20], tetylperazyna (6,5 mg) [15] i domperidon (20–60 mg) [17]. Interesującą alternatywą są preparaty łączące lek przeciwbólowy z lekiem przeciwwymiotnym e.g. lizynian kwasu acetylosalicylowego z metoklopramidem [21].

Nadużywanie leków łączy się z ryzykiem wystąpienia polekowych bólów głowy. Z tego względu wymienionych powyżej leków pierwszego wyboru nie należy stosować częściej niż w ciągu 15 dni w miesiącu, zaś w odniesieniu do terapii łączonej (więcej niż jeden lek stosowany podczas napadu) – nie więcej niż w ciągu 10 dni w miesiącu. Konieczność częstszego niż powyżej stosowania leków jest wskazaniem do włączenia terapii profilaktycznej.

Leki swoiste

Alkaloidy sporyszu

Pochodne alkaloidów sporyszu stanowią alternatywę dla terapii ciężkich napadów migreny oraz napadów opornych na leki pierwszego wyboru. W leczeniu doraź-

nym stosuje się preparaty ergotaminy (winian ergotaminy, winian ergotaminy z kofeiną) w dawce 1–2 mg oraz postać donosową (0,5–1 mg) i dożylną dihydroergotaminy (DHE) [22–24]. Postać doustna DHE jest wykorzystywana w terapii profilaktycznej migreny [15].

Z uwagi na ryzyko powikłań (polekowe bóle głowy, nudności, wymioty, parestezje, ergotyzm) dawka dobową nie powinna przekraczać 3–6 mg, tygodniowa 12 mg [25], zaś częstość stosowania nie powinna przekraczać 10 dni w miesiącu [2].

Z uwagi na nioselektywną 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.

Tryptany (agoniści receptora 5-HT_{1B/1D})

Tryptany stanowią grupę agonistów receptora 5-HT_{1B/1D} oraz w mniejszym stopniu receptorów 5-HT_{1A} i 5-HT_{1F}. Ich oddziaływanie terapeutyczne wynika z wpływu wywieranego na receptor 5-HT_{1B/1D} i polega na indukcji skurczu naczyniowego tętnic wewnątrzczaszkowych (szyjnych wewnętrznych, środkowych mózgu, kręgowych) oraz anastomoz tętniczo-żylnych, jednakże bez upośledzenia perfuzji mózgowia. Równoległe tryptany wywierają hamujący wpływ na przewodnictwo czuciowe na poziomie jądra nerwu trójdzielnego i jądra pasma samotnego [26–27].

Z uwagi na efekt wazokonstrykcyjny, tryptany są przeciwwskazane w chorobie wieńcowej, zaburzeniach rytmu serca, nieuregulowanym nadciśnieniu tętniczym, chorobie Raynauda, ponadto w niewydolności wątroby i nerek, podczas ciąży i laktacji, a także u pacjentów po udarze mózgu [28]. Niemniej tryptany należą do leków dobrze tolerowanych, ponieważ działania niepożądane mają zazwyczaj łagodne nasilenie, ustępują szybko i samoistnie. Najczęściej pojawiają się parestezje i uczucie gorąca w obrębie głowy, szyi, klatki piersiowej i kończyn, rzadziej zaś – nieukładowe zawroty głowy, zaczerwienienie skóry, uczucie bólu lub sztywności karku. Szczególnie niepokojącym objawem 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 skutecznością terapeutyczną, sięgającą od 70–85% [15, 29]. Leki te powodują nie tylko poprawę/ustąpienie bólu głowy, ale również redukcję dotkliwych wegetatywnych objawów napadu migreny: nudności, wymiotów oraz światłowstrętu. Aktualnie wydaje się, że tryptany stanowią korzystniejszą alternatywę dla ergotaminy i DHE: charakteryzują się one większym profilem bezpieczeństwa, wyższą skutecznością oraz selektywnością działania, przy bardzo podobnym zakresie przeciwwskazań [25].

Wskazaniem do zastosowania tryptanów są średnio ciężkie i ciężkie napady migreny oraz nieskuteczność tera-

pii przy użyciu leków przeciwzapalnych/przeciwbólowych pierwszego wyboru. Optymalnym momentem przyjęcia tryptanów jest początek fazy bólowej ataku. Leków tych nie należy stosować podczas aury, ponieważ podane w tym okresie są nieskuteczne. Ponadto z uwagi na efekt wazokonstrykcyjny, wzrasta wówczas ryzyko powikłań, i.e. potencjalnych incydentów niedokrwiennych ośrodkowego układu nerwowego [2].

Podczas terapii z wykorzystaniem tryptanów obserwuje się względnie wysoki (sięgający 15–40%) odsetek nawrotu dolegliwości, definiowany jako ponowne wystąpienie napadu migreny w ciągu 24 godzin. Jednakże powtórne przyjęcie leku wiąże się zazwyczaj z bardzo dobrą poprawą kliniczną. Częstość występowania nawrotowych napadów migreny jest niższa w przypadku terapii tryptanami nowej generacji [29].

Ryzyko wystąpienia polekowych bólów głowy – podobnie jak w przypadku pozostałych leków wykorzystywanych w doraźnej terapii migreny – nakłada ograniczenie do stosowania tryptanów nie częściej niż w ciągu 9 dni w miesiącu [2].

Spośród tryptanów w Polsce dostępne są preparaty najstarszego reprezentanta grupy – sumatryptanu (tabl. powł. a 50 i 100 mg, czopki a 25 mg, ampulkostrzykawki a 6 mg, aerozol do nosa a 20 mg) oraz tryptanów nowszej generacji: ryzatryptanu (лиофилizat doustny a 10 mg) [30], zolmitryptanu (tabl. powł. a 2,5 mg) [31] i eletryptanu (tabl. powł. a 20 i 40 mg) [32]; dotychczas nie zarejestrowano preparatów almotryptanu [33], naratryptanu [34] i frowartyptanu [35]. W fazie badań klinicznych pozostaje donitryptan [36]. W porównaniu do sumatryptanu, preparaty nowej generacji charakteryzują się korzystniejszym profilem farmakokinetycznym i dłuższym okresem półtrwania, a także słabiej zaznaczonymi działaniami niepożądanymi.

Szybkość działania leku zależna jest zarówno od rodzaju leku, jak i drogi podania. Najszybszy efekt kliniczny obserwuje się w przypadku podskórnego podania sumatryptanu (około 10 minut) [27, 29, 37–40]. Osiągalny w tej formule sumatryptan charakteryzuje się bardzo wysoką biodostępnością (sięgającą 96%), krótkim czasem dystrybucji (10 minut do maksymalnej koncentracji) oraz wyższą od podawanych doustnie tryptanów skutecznością terapeutyczną. Niestety, ryzyko pojawienia się działań niepożądanych jest również wyższe, ponadto nie wszyscy pacjenci są skłonni wybrać taką drogę podania leku. Po doustnym podaniu ryzatryptanu i eletryptanu poprawę obserwuje się po około 30 minutach, po doustnych preparatach sumatryptanu, almotryptanu i zolmitryptanu – po 45–60 minutach [29], natomiast naratryptanu i frowartyptanu – po około 4 godzinach [41].

W razie niezadowolającego efektu dawkę leku można powtórzyć: iniekcję sumatryptanu nie wcześniej niż po 1 godzinie, w pozostałych przypadkach nie wcześniej niż po 2 godzinach, nie przekraczając maksymalnych dawek dobowych.

Najwyższą skuteczność kliniczną, definiowaną jako znaczącą redukcję lub ustąpienie bólu w ciągu 2 godzin od podania leku, obserwuje się w przypadku podskórnej iniek-

cji sumatryptanu (80%) [37], zaś najskuteczniejszym tryptanem w formie doustnej jest eletryptan w dawce 80 mg. Niestety, wyższa skuteczność łączy się w obydwu tych przypadkach ze zwiększonym ryzykiem działań niepożądanych. Efekt terapeutyczny 10 mg ryzatryptanu jest nieco korzystniejszy od sumatryptanu w dawce doustnej 100 mg lub doodbytniczej 25 mg. Nie obserwuje się natomiast istotnych różnic w skuteczności postaci donosowej, doustnej i doodbytniczej sumatryptanu. Odpowiedź kliniczna jest zbliżona w przypadku terapii z wykorzystaniem zolmitryptanu, almotryptanu lub eletryptanu w dawce 40 mg [42–44]. Najśłabszy efekt terapeutyczny obserwowano w odniesieniu do naratryptanu i frowartyptanu.

Terapia stanu migrenowego

Napad migreny trwający powyżej 72 godzin przyjęto określać jako stan migrenowy. W terapii zastosowanie znajdują podskórne iniekcje sumatryptanu oraz podawane dożylnie sterydy (10 mg deksametazonu, 50–100 mg prednizonu lub 500–1000 mg metylprednizolonu); obydwie grupy leków można stosować łącznie. W leczeniu stanu migrenowego wykorzystuje się ponadto kwas acetylosalicylowy (podawany dożylnie w dawce 1000 mg) lub DHE (2 mg w postaci aerozolu lub czopków doodbytniczych). Zastosowanie znajduje ponadto kwas walproinowy, podawany we wlewie dożylnym.

Zalecanym środkiem przeciwwymiotnym pozostaje metoklopramid (w dawce dożylnej 10 mg) [15, 45]. Z uwagi na ryzyko wystąpienia zaburzeń elektrolitowych oraz odwodnienia ważnym elementem terapii stanu migrenowego jest parenteralna substytucja płynów i elektrolitów.

Stan migrenowy jest wskazaniem do rozpoczęcia terapii profilaktycznej migreny.

Postępowanie profilaktyczne

Celem postępowania profilaktycznego jest zmniejszenie częstości, czasu trwania i intensywności napadów, potencjalizacja oddziaływania leków doraźnych oraz redukcja stopnia niesprawności związanej z atakiem migreny. Farmakoprofilaktykę migreny należy poprzedzić szczegółowym ustaleniem strategii leczenia doraźnego napadów oraz – co bardzo ważne – edukacją pacjenta. O ile to możliwe należy skłonić chorego do wyeliminowania tych elementów stylu życia oraz zwyczajów dietetycznych, które zwiększają ryzyko pojawienia się napadu migreny. Przed podjęciem decyzji o rozpoczęciu profilaktyki farmakologicznej należy uwzględnić dotychczasowy przebieg choroby (częstość i ciężkość napadów), skuteczność leczenia doraźnego (z odnotowaniem objawów niepożądanych stosowanych leków), a także oczekiwania pacjenta, w tym aspekt ekonomiczny terapii doraźnej vs. profilaktyki. Pacjent powinien przez okres co najmniej 1 miesiąca prowadzić obserwację, odnotowując częstość napadów, intensywność bólu oraz objawów vegetatywnych, a także zaznaczać przyjmowane leki

z dokładnym podaniem ich dawki. Tego rodzaju dziennik pozwoli lekarzowi na bardziej precyzyjną ocenę zaawansowania choroby, ponadto wykaże potencjalne nadużywanie leków przeciwbólowych a w przyszłości pozwoli na obiektywną ocenę skuteczności terapii prewencyjnej.

W tabeli 2. zestawiono sytuacje kliniczne, które uzasadniają wprowadzenie farmakologicznej profilaktyki migreny. Znaczenie mają również preferencje pacjenta – pacjent ma prawo, pomimo dobrego efektu leków stosowanych doraźnie, pragnąć całkowitego lub znacznego ustąpienia epizodów choroby [46], jednak w takiej sytuacji należy pacjentowi uświadomić możliwość wystąpienia objawów niepożądanych wynikających z przewlekłego stosowania leków. U kobiet w ciąży bardzo ostrożne włączenie terapii profilaktycznej należy rozważyć wyłącznie w przypadku ciężkich napadów, powiązanych z nudnościami, wymiotami, ryzykiem odwodnienia i dyselektrolitemii. Należy wówczas bezwzględnie pamiętać o potencjale teratogennym niektórych preparatów – przede wszystkim kwasu walproinowego [47].

Podawanie leku należy rozpocząć od niskich dawek, powoli i stopniowo zwiększanych do momentu osiągnięcia efektu profilaktycznego, dawki maksymalnej lub nasilonych objawów ubocznych. Zazwyczaj pierwsze korzyści obserwuje się po upływie miesiąca a dopiero po około 3–6 miesiącach uzyskuje się pełny efekt profilaktyczny, o czym należy poinformować pacjenta. Dlatego też nie wolno rezygnować z kontynuacji leczenia przed upływem tego okresu, nawet jeśli wydaje się, że nie przynosi ono efektu. Ostateczną ocenę skuteczności profilaktyki można uzyskać dopiero po ok. trzech miesiącach. Pacjentowi nie wolno w tym czasie nadużywać analgetyków, opioidów, tryptanów i ergotaminy. W sytuacji braku skuteczności należy upewnić się co do słuszności postawionego rozpoznania (w przypadku wątpliwości lub zmiany obrazu klinicznego choroby konieczne staje się powtórzenie procedur diagnostycznych), ocenić przestrzeganie zaleceń lekarskich przez pacjenta (przede wszystkim zasad przyjmowania leku) i dopiero po wykluczeniu innych przyczyn braku efektywności – zmienić lek.

Istotnym aspektem postępowania profilaktycznego migreny jest ocena chorób współistniejących oraz dotychczas przyjmowanych leków. Dobór środka profilaktycznego musi bowiem uwzględniać wzajemne interakcje (w tym potencjalne działania antagonistyczne) pomiędzy preparatami, również tymi, przyjmowanymi z powodu chorób współistniejących.

Po uzyskaniu wyraźnego efektu terapeutycznego leczenie profilaktyczne kontynuuje się przez kilka miesięcy, do pół roku. Następnie, dokonuje się powolnej redukcji dawki, aż do odstawienia leku. U części pacjentów poprawa utrzymuje się przy zredukowanej dawce lub bez podawania leku przez okres kilku kolejnych miesięcy. W przypadku nawrotu ponownie włącza się postępowanie profilaktyczne.

Obecnie w profilaktyce migreny stosuje się szereg preparatów o zróżnicowanych mechanizmach działania, przeciwwskazaniach i działaniach niepożądanych. Do leków pierwszego rzutu zgodnie z zaleceniami EFNS należą: blo-

kery receptorów β -adrenergicznych (β -bloker) – metoprolol i propranolol, blokery kanału wapniowego (flunaryzyna) oraz leki przeciwpadaczkowe – kwas walproinowy i topiram. Lekami drugiego rzutu, jednak mniej skutecznymi w profilaktyce niż wymienione powyżej lub obarczone poważniejszymi objawami niepożądanymi są leki przeciwdepresyjne (amitryptylina, wenlafaksyna), NLPZ (naproksen) oraz β -bloker – bisoprolol. Lekami trzeciego rzutu o prawdopodobnej skuteczności są: kwas acetylosalicylowy, gabapentyna, preparaty magnezu oraz ryboflawina [2].

Blokery receptorów β -adrenergicznych

Do skutecznych leków z grupy β -blokerów stosowanych w profilaktyce migreny należą propranolol (120–240 mg) [48–49] i metoprolol (100–200 mg) [50–51]. Rzadziej zastosowanie znajdują: bisoprolol [52–53], tymolol (20–60 mg) [54], atenolol (50–200 mg) [55–56] oraz nadolol (20–160 mg) [57–59]. Mechanizm działania przeciwmigrenowego tej grupy leków nie został dotychczas ostatecznie wyjaśniony. Prawdopodobnie wiąże się z hamowaniem uwalniania noradrenaliny w wyniku blokady presynaptycznych receptorów β oraz oddziaływaniem antyserotoninergicznym w ośrodkowym układzie nerwowym [60]. Dobrze udokumentowaną skutecznością w profilaktyce migreny charakteryzuje się propranolol i metoprolol. Najczęstsze działania niepożądane β -blokerów obejmują depresję, uczucie zmęczenia, nudności, bezsenność i nieukładowe zawroty głowy. Rzadziej występuje bradykardia, ortostatyczne spadki ciśnienia oraz zaburzenia potencji. Lekami z tej grupy znacznie zmniejszają tolerancję wysiłku, zatem nie powinny być przyjmowane przez osoby aktywnie uprawiające sport i regularnie ćwiczące. Chociaż są szeroko stosowane jako leki pierwszego rzutu, należy pamiętać o przeciwwskazaniach, którymi są: astma, wrodzone wady serca, niskie wartości ciśnienia tętniczego, hipotonia ortostatyczna czy zaburzenia przewodnictwa w mięśniu sercowym. W takich sytuacjach lekami z wyboru stają się leki przeciwpadaczkowe.

Leki przeciwpadaczkowe

Mechanizm działania profilaktycznego leków przeciwpadaczkowych w migrenie nie jest szczegółowo poznany. Istnieją przypuszczenia, że wiąże się on z modulacją neurotransmisji GABA-ergiczną [61]. Lekami o dobrze udokumentowanej w badaniach kontrolowanych skuteczności, porównywalnej z propranololem i metoprololem [62] jest sól kwasu walproinowego (600–1500 mg) [63–64] oraz topiram w dawce dobowej 25–100 mg [65–66]. Ten ostatni jest skuteczny również w leczeniu migreny przewlekłej oraz w sytuacji nadużywania leków przeciwbólowych [67–68]. Przeprowadzono również badania kliniczne, w których wykazano, że lamotrygina, choć nie zmniejsza częstości samych napadów, to skutecznie ogranicza występowanie aury migrenowej [69] a gabapentyna jest skuteczna w profi-

laktyce, ale w wysokiej dawce dobowej 1200 i 1600 mg [70–71]. Karbamazepina, okskarbamazepina i klonazepam nie wywierają działania profilaktycznego w migrenie [46, 72–73].

Ze względu na efekt hepatotoksyczny podczas stosowania leków przeciwpadaczkowych należy kontrolować czynność wątroby. Najczęstszymi objawami niepożądanymi stosowania walproinianu są nudności, drżenie kończyn górnych, przyrost masy ciała i wypadanie włosów. Natomiast topiramate nawet w niskich dawkach może powodować parestezje w zakresie rąk, stóp oraz warg, które ustępują po dłuższym stosowaniu leku lub uzupełnieniu diety o pokarmy bogate w potas (banany, sok pomarańczowy lub pomidorowy). Należy jednak pamiętać, że przewlekła terapia topiramatem może prowadzić do zaburzeń poznawczych objawiających się zaburzeniami pamięci, koncentracji oraz trudnościami w doborze słów. Objawem ubocznym, który jest przeważnie dobrze przyjmowany, zwłaszcza przez pacjentki, jest ok. 5% spadek masy ciała [74].

Blokery kanału wapniowego

Mechanizm działania profilaktycznego blokerów kanału wapniowego w migrenie nie jest jasny, prawdopodobnie wynika z aktywności przeciwserotoninowej [75]. Na uwagę zasługuje fakt, że mutacja w obrębie genu CACNL4 kanału wapniowego P/Q odpowiada za rozwój rodzinnej migreny hemiplegicznej [66]. W profilaktyce migreny udokumentowaną skuteczność, zbliżoną do propranololu posiada flunarazylna w dawce 5–10 mg/d, przy czym niższa dawka wydaje się bardziej skuteczna u kobiet niż u mężczyzn [76–81]. Mimo mniejszej skuteczności w porównaniu z flunarazylną, częściej stosowanym blockerem kanału wapniowego jest werapamil (180–240 mg), głównie ze względu na bardzo dobrą tolerancję, co nie jest bez znaczenia w przewlekłej terapii [15, 82]. Najczęstsze objawy niepożądane flunarazyliny to przyrost masy ciała, senność, hypotensja, nieukładowe zawroty głowy, depresja i objawy pozapiramidowe natomiast po werapamilu obserwowano zaparcia, retencję sodu oraz zaburzenia przewodnictwa przedsionkowo-komorowego.

Leki przeciwdepresyjne

Spśród leków przeciwdepresyjnych najwyraźniejszy efekt profilaktyczny obserwuje się dla leków trójcyklicznych, zwłaszcza amitryptyliny [83–85]. Co interesujące, w przypadku współistnienia migreny i napięciowych bólów głowy wykazano większą skuteczność profilaktyczną amitryptyliny w porównaniu z propranololem, jednakże w izolowanej migrenie skuteczniejszy okazał się propranolol [86]. Dawkowanie amitryptyliny powinno być ustalane indywidualnie – dawka początkowa wynosi 10–25 mg, natomiast dawka terapeutyczna waha się w bardzo szerokim przedziale: 10–400 mg na dobę. Trójcykliczne leki

przeciwdepresyjne są szczególnie skuteczne u chorych nadużywających leków przeciwbólowych, z bardzo częstymi napadami migreny, w bezsenności lub przewlekłym codziennym bólu głowy. Skutecznym sposobem terapii zwłaszcza u chorych z depresją, lękiem i bezsennością jest leczenie skojarzone za pomocą amitryptyliny i β -blokera [86]. Niekorzystnym efektem stosowania amitryptyliny pozostają stosunkowo częste działania niepożądane tego leku, między innymi: sedacja, objawy antycholinergiczne – suchość w ustach i dyzuria, efekt kardiotoxyczny, zaburzenia przebiegu snu (vivid dreams) a także objawy pozapiramidowe. Mniej niepożądanych objawów antycholinergicznym obserwowano przy stosowaniu nortryptyliny, która wydaje się być dobrym wyborem w sytuacji nasilonych działań niepożądanych amitryptyliny, jednak przy osiągniętym dzięki niej korzystnym efekcie profilaktycznym. Niektórzy autorzy zalecają imipraminę i mianserynę [15].

Dane na temat skuteczności inhibitorów wychwytu zwrotnego serotoniny (ang.: Serotonine Reuptake Inhibitors, SSRI), w tym F-fluoksetyny w prewencji migreny pozostają ograniczone [87–89], natomiast korzystniejszy efekt S-fluoksetyny wymaga dalszych badań [90]. Najważniejszym objawem niepożądanym stosowania leków z grupy SSRI są zaburzenia seksualne. Ponadto często obserwuje się nawrót dolegliwości przy próbie odstawienia leku, zwłaszcza w przypadku paroksetyny. Mimo że nadal brakuje wystarczającej liczby doniesień na temat skuteczności leczenia inhibitorami wychwytu zwrotnego serotoniny i noradrenaliny w leczeniu profilaktycznym z powodzeniem stosuje się również wenlafaksynę.

Wydaje się, że efekt profilaktyczny w migrenie leki przeciwdepresyjne wywołują poprzez hamowanie wychwytu zwrotnego noradrenaliny i serotoniny lub pełniąc funkcję antagonistów receptorów 5-HT₂. Odrębną korzyścią jest terapia nierzadko współistniejącej depresji [61], co więcej leki trójcykliczne są skuteczniejsze niż inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny.

Antagoniści receptora 5-HT₂

Profilaktyczny wpływ leków tej grupy wydaje się być związany z ich działaniem antagonistycznym w odniesieniu do receptorów 5-HT₂ B oraz 5-HT₂ C. Dobre efekty uzyskuje się stosując ipرازochrom (15 mg) [91]. Pizotifen, lek niegdyś często zalecany, ze względu na brak istotnej skuteczności przy nasilonych objawach niepożądanych (senność, zwiększony apetyt i przyrost masy ciała) [92–93] nie znalazł się obecnie wśród leków rekomendowanych w profilaktyce migreny [2]. Cyproheptadyna (12–36 mg) bywa stosowana w profilaktyce migreny u dzieci [94]. Do działań niepożądanych, nakszujących ostrożność w jej stosowaniu należy między innymi wzrost łaknienia i, idący za tym, przyrost masy ciała, sedacja oraz zahamowanie procesu wzrostu [95]. Jednym z najskuteczniejszych leków w profilaktyce migreny jest niezarejestrowany w Polsce metysergid (2–14 mg), wprowadzony do leczenia profilaktycznego mi-

greny w latach 60-tych ubiegłego stulecia. Niekorzystnym efektem, który istotnie ogranicza stosowanie tego leku jest ryzyko rzadkich, lecz bardzo poważnych skutków ubocznych – halucynoz oraz włóknienia płuc, wstępnia i przestrzeni zaotrzewnowej [96].

Pochodne alkaloidów sporyszu

Pochodne alkaloidów sporyszu wykazują liczne powinowactwa do ośrodkowych receptorów serotoninergicznych, dopaminergicznych i noradrenergicznych, tj. w niskich stężeniach terapeutycznych działają jako: agoniści receptora α -adrenergicznego, agoniści receptora serotonowego 5-HT_{1B/1D} oraz agoniści receptora dopaminowego D₂.

Dihydroergotamina, niegdyś szeroko stosowana, dziś m.in. ze względu na niejednoznaczne wyniki oceny skuteczności oraz objawy niepożądane straciła na znaczeniu w terapii migreny. Jej przyjmowanie wiąże się z szeregiem niekorzystnych efektów jak nudności, bóle kończyn dolnych czy parestezje; przy stosowaniu wziewnym często występuje przejściowy wyciek z nosa i bóle gardła. Lek jest przeciwwskazany w chorobach serca, ciąży i okresie karmienia piersią oraz w nieprawidłowo kontrolowanym nadciśnieniu tętniczym.

Inne

Skuteczność w profilaktyce migreny wykazano dla ryboflawiny, stosowanej w wysokich dawkach (400 mg), przy bardzo dobrej tolerancji oraz zadowalającym aspekcie ekonomicznym [97]. Próby terapeutyczne z zastosowaniem suplementacji magnezu (600 mg) nie przyniosły dotychczas jednoznacznych efektów [98–99]. Wśród leków ziołowych skuteczność potwierdzoną w badaniach klinicznych z udziałem *placebo* wykazuje wyciąg z korzenia podbiału (łac. *Petasites hybridus*) przyjmowany w dawce dobowej 75 mg [100–101]. Wielokrotnie w badaniach kontrolowanych oceniano również skuteczność wyciągu z chryzantemy, jednak wyniki nadal pozostają niejednoznaczne a ich metaanaliza okazała się negatywna [102]. Korzystne oddziaływanie profilaktyczne wykazano natomiast dla toksyny botulinowej typu A, podawanej w iniekcjach w mięśnie okolicy czołowej i skroniowej (25, 75 jednostek) [103–104]. Ostateczna ocena tych leków wymaga jednakże dalszych badań i obserwacji klinicznych.

Niesterydowe leki przeciwzapalne

Podstawowy mechanizm działania tej grupy leków opiera się na hamowaniu jałowego neurogenego okołonaczyniowego stanu zapalnego oraz na wpływie na ośrodkową neurotransmisję serotoniny. W tej grupie leków skuteczność w profilaktyce migreny oceniano w odniesieniu do kwasu acetylosalicylowego, wykazując korzystny efekt leku dawkowanego 200–300 mg/d w

zmniejszeniu częstości napadów migreny [105]. Lekami p/zapalnymi, których efektywność oceniono w badaniach klinicznych były naproksen oraz kwas tolfenamowy. Ich skuteczność nie jest tak duża jak β -blokerów czy leków p/padaczkowych a niepożądane objawy ze strony przewodu pokarmowego i nerek powodują, że ta grupa leków nie jest najlepszym wyborem w terapii przewlekłej. Leki te znalazły jednak zastosowanie w krótkoterminowej prewencji związanej przede wszystkim z migreną miesięczkową.

Profilaktyka migreny miesięczkowej

W odniesieniu do migreny skojarzonej z miesiączką wykazano skuteczność naproksenu w dawce 550 mg 2 razy na dobę [106]. Lek ten z bardzo dobrym efektem stosuje się 1 tydzień przed oraz 1 tydzień po miesiączce. W krótkotrwałej okołomiesięczkowej profilaktyce stosuje się również z powodzeniem tryptany; pozytywne wyniki badań uzyskano dla naratryptanu stosowanego 2 x 1 mg przez 5 dni, rozpoczynając na 2 dni przed spodziewaną miesiączką oraz dla fowatryptanu, stosowanego okołomiesięczkowo w dawce 2 x 2,5 mg przez 6 dni [107–108].

Inną metodą zapobiegania migrenie miesięczkowej jest terapia estrogenowa. Najskuteczniejsze, choć nie tak jak β -blokerzy czy inne leki pierwszego rzutu, jest zastosowanie estradiolu w formie przezskórnej (w postaci żelu lub plastra), w dawce nie mniejszej niż 100 μ g przez 6 dni poprzedzających miesiączkę [109]. Jednak jak dotąd nie wykazano wpływu terapii hormonalnej na zmniejszenie częstości napadów w czasie całego cyklu menstruacyjnego.

Profilaktyka migreny w ciąży

Ponieważ większość leków przeciwmigrenowych jest przeciwwskazana w ciąży, nie przeprowadzono badań klinicznych dedykowanych wyłącznie leczeniu migreny w tym określonym stanie. Jeżeli migrena wystąpi po raz pierwszy właśnie w tym okresie jedynym dozwolonym lekiem przeciwbólowym w leczeniu napadu jest paracetamol. Możliwe jest stosowanie niesterydowych leków przeciwzapalnych w drugim trymestrze. Przeciwwskazane są alkaloidy sporyszu oraz tryptany. W odniesieniu do sumatryptanu prowadzono obszerny rejestr oceniający bezpieczeństwo stosowania tego leku w ciąży i nie odnotowano żadnych niepokojących działań niepożądanych. Podobne wyniki opublikowano w odniesieniu do rizatrypatnu. W związku z powyższymi w zaleceniach EFNS z 2009 dotyczącymi terapii migreny uznano, że stosowanie tryptanów w pierwszym trymestrze ciąży jest uzasadnione, pod warunkiem, że ryzyko zagrożenia ciąży z powodu napadu migreny i uporczywych wymiotów jest większe niż to wynikające z zastosowania tryptanu [2].

Natomiast w profilaktyce migreny w okresie ciąży jako bezpieczne dopuszczone jest stosowanie wyłącznie preparatów magnezu lub metoprololu.

Tabela 2. Wskazania do farmakologicznej profilaktyki migreny
Table 2. Prophylactic therapy of migraine – clinical indications

- występowanie co najmniej dwóch ciężkich napadów migreny w miesiącu, trwających łącznie co najmniej trzy dni
- niezadowolająca leczenie doraźne napadów
- przeciwwskazania do skutecznego leczenia doraźnego lub nasilone objawy niepożądane stosowanych doraźnie leków
- nadużywanie leków doraźnych (co najmniej dwa 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 częstotliwość

Piśmiennictwo

1. Headache Classification Subcommittee of the International Headache Society: The International Headache Disorders Classification, Second Edition. *Cephalalgia*, 2004, 24, Suppl. 1, 1-150.
2. 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.
3. 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, 107-11.
4. Boureau F., Joubert J.M., Lasserre V. et al.: Doubleblind comparison of an acetaminophen 400 mg-codeine 25 mg combination versus aspirin 1000 mg and placebo in acute migraine attack. *Cephalalgia*, 1994, 14, 156-61.
5. Limmroth V., Katsarava Z., Diener H.C.: Acetylsalicylic acid in the treatment of headache. *Cephalalgia*, 1999, 19, 545-51.
6. Havanka-Kanniaianen H.: Treatment of acute migraine attack: ibuprofen and placebo controlled. *Headache*, 1989, 29, 507-9.
7. Kellstein D.E., Lipton R.B., 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, 233-43.
8. Johnson E.S., Ratcliffe D.M., Wilkinson M.: Naproxen sodium in the treatment of migraine. *Cephalalgia*, 1985, 5, 5-10.
9. Welch K.M.A.: Naproxen sodium in the treatment of migraine. *Cephalalgia*, 1986, 6, Suppl 4, 85-92.
10. Lipton R.B., Stewart W.F., Ryan R.E. 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, 210-7.
11. 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, 232-40.
12. Peatfield R.C., Petty R.G., Rose F.C.: Double blind comparison of mefenamic acid and acetaminophen (paracetamol) in migraine. *Cephalalgia*, 1983, 3, 129-34.
13. Al-Waili N.S.: Treatment of menstrual migraine with prostaglandin synthesis inhibitor mefenamic acid: double-blind study with placebo. *Eur. J. Med. Res.*, 2000, 5, 176-82.
14. 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, 1660-5
15. Prusiński A.: Bóle głowy. Warszawa, PZWL 1999.
16. Bigal M.E., Bordini C.A., Speciali J.G.: Intravenous metamizol (Dipyrone) in acute migraine treatment and in episodic tension-type headache-a placebo-controlled study. *Cephalalgia*, 2001, 21, 90-5
17. MacGregor E.A., Wilkinson M., Bancroft K.: Domperidone plus paracetamol in the treatment of migraine. *Cephalalgia*, 1993, 13, 124-7.
18. Ellis G.L., Delaney J., DeHart D.A. et al.: The efficacy of metoclopramide in the treatment of migraine headache. *Ann. Emerg. Med.*, 1993, 22, 191-5.
19. Tfelt-Hansen P., Olesen J., Aebelholt-Krabbe A. i wsp.: A double blind study of metoclopramide in the treatment of migraine attacks. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, 1980, 43, 369-71.
20. 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, 835-44.
21. Chabriat H., Joire J.E., 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.
22. Dihydroergotamine Nasal Spray Multicenter Investigators: Efficacy, safety, and tolerability of dihydroergotamine nasal spray as monotherapy in the treatment of acute migraine. *Headache*, 1995, 35, 177-84.
23. Gallagher R.M.: Dihydroergotamine Working Group. Acute treatment of migraine with dihydroergotamine nasal spray. *Arch. Neurol.*, 1996, 53, 1285-91.
24. Klapper J., Stanton J.: The emergency treatment of acute migraine headache, a comparison of intravenous dihydroergotamine, dexamethasone, and placebo. *Cephalalgia*, 1991, Suppl. 11, 159-60.
25. Tfelt-Hansen P., Saxena P.R., Dahlof C. et al.: Ergotamine in the acute treatment of migraine: a review and European consensus. *Brain*, 2000, 123, 9-18.
26. Tfelt-Hansen P., De Vries P., Saxena P.R.: Triptans in migraine: a comparative review of pharmacology, pharmacokinetics and efficacy. *Drugs*, 2000, 60, 1259-87.
27. Fowler P.A., Lacey L.F., Thomas M. et al.: The clinical pharmacology, pharmacokinetics and metabolism of sumatriptan. *Eur. Neurol.*, 1991, 31, 291-4.
28. Nappi G., Sandrini G., Sances G.: Tolerability of the triptans: clinical implications. *Drug Saf.*, 2003, 26, 93-107.

29. Ferrari M.D., Roon K.I., Lipton R.B. i wsp.: Triptans (serotonin, 5-HT_{1B/1D} agonists) in acute migraine treatment: a meta-analysis of 53 trials. *Lancet*, 2001, 358, 1668-75.
30. Wellington K., Plosker G.L.: Rizatriptan: an update of its use in the management of migraine. *Drugs*, 2002, 62, 1539-74.
31. Dowson A.J., Charlesworth B.: Review of zolmitriptan and its clinical applications in migraine. *Expert Opin. Pharmacother.*, 2002, 3, 993-1005.
32. Smith L.A., Oldman A.D., McQuay H.J. i wsp.: Eletriptan for acute migraine. *Cochrane Database Syst. Rev.*, 2001, CD003224.
33. Dodick D.W.: A review of the clinical efficacy and tolerability of almotriptan in acute migraine. *Expert Opin. Pharmacother.*, 2003, 4, 1157-63.
34. Salonen R.: Naratriptan. *Int. J. Clin. Pract.*, 1999, 53, 552-6.
35. Easthope S.E., Goa K.L.: Frovatriptan. *CNS Drugs*, 2001, 15, 969-76.
36. Dukat M.: Donitriptan (Pierre Fabre). *Curr. Opin. Investig. Drugs*, 2001, 2, 415-8.
37. The Subcutaneous Sumatriptan International Study Group: Treatment of migraine attacks with sumatriptan. *N. Engl. J. Med.*, 1991, 325, 316-21.
38. Tepper S.J., Cochran A., Hobbs S. et al.: Sumatriptan suppositories for the acute treatment of migraine. *Int. J. Clin. Pract.*, 1998, 52, 31-5.
39. Dahlof C.: Sumatriptan nasal spray in the acute treatment of migraine: a review of clinical studies. *Cephalalgia*, 1999, 19, 769-78.
40. Stark S., Spierings E.L., McNeal S. i wsp.: Naratriptan efficacy in migraineurs who respond poorly to oral sumatriptan. *Headache*, 2000, 40, 513-520.
41. Goadsby P.J.: Role of naratriptan in clinical practice. *Cephalalgia* 1997, 17, 472-473. Markus F., Mikko K. Frovatriptan review. *Expert Opin. Pharmacother.*, 2007, 8, 3029-3033.
42. Goldstein J., Ryan R., Jiang K. et al.: Crossover comparison of rizatriptan 5 mg and 10 mg versus sumatriptan 25 and 50 mg in migraine. *Headache*, 1998, 38, 737-747.
43. Tfelt-Hansen P., Teall J., Rodriguez F. et al.: Oral rizatriptan versus oral sumatriptan: a direct comparative study in the acute treatment of migraine. *Headache*, 1998, 38, 748-755.
44. Tfelt-Hansen P., Ryan R.E.: Oral therapy for migraine: comparisons between rizatriptan and sumatriptan. A review of four randomized, double-blind clinical trials. *Neurology*, 2000, 55, Suppl. 2, S19-S24.
45. Marcus D.A.: Treatment of status migrainosus. *Expert Opin. Pharmacother.*, 2001, 2, 549-55.
46. Ramadan N.M., Silberstein S.D., Freitag F.G. et al.: Evidenced-based guidelines for migraine headache in the primary care setting: pharmacological management for prevention of migraine. 2000, <http://www.neurology.org>.
47. Silberstein S.D.: Migraine and pregnancy. *Neurologic Clinics*, 1997, 15, 209-31.
48. 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, 247-53.
49. Tfelt-Hansen P., Standnes B., Kangasneimi P. et al.: Timolol vs propranolol vs placebo in common migraine prophylaxis: a doubleblind multicenter trial. *Acta. Neurol. Scand.*, 1984, 69, 1-8.
50. Kangasneimi P., Andersen A.R., Andersson P.G. et al.: Classic migraine: effective prophylaxis with metoprolol. *Cephalalgia*, 1987, 7, 231-8.
51. Steiner T.J., Joseph R., Hedman C. et al.: Metoprolol in the prophylaxis of migraine: parallel-groups comparison with placebo and dose-ranging followup. *Headache*, 1988, 28, 15-23.
52. Wörz R., Reinhard-Benmalek B., Grottemeyer K.H.: 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.
53. van de Ven L.L.M., Franke C.L., Koehler P.J.: Prophylactic treatment of migraine with bisoprolol: a placebo-controlled study. *Cephalalgia*, 1997, 17, 596-99.
54. Stellar S., Ahrens S.P., Meibohm A.R. et al.: Migraine prevention with timolol. A double-blind crossover study. *JAMA*, 1984, 252, 2576-80.
55. Forssman B., Lindblad C.J., Zbornikova V.: Atenolol for migraine prophylaxis. *Headache*, 1983, 23, 188-90.
56. Johannsson V., Nilsson L.R., Widelius T. et al.: Atenolol in migraine prophylaxis a double-blind cross-over multicentre study. *Headache*, 1987, 27, 372-4.
57. Freitag F.G., Diamond S.: Nadolol and placebo comparison study in the prophylactic treatment of migraine. *J. Am. Osteopath. Assoc.*, 1984, 84, 343-7.
58. Olerud B., Gustavsson C.L., Furberg B.: Nadolol and propranolol in migraine management. *Headache*, 1986, 26, 490-3.
59. Sudilovsky A., Stern M.A., Meyer J.H.: Nadolol: the benefits of an adequate trial duration in the prophylaxis of migraine. *Headache*, 1986, 26, 325.
60. Ablad B., Dahlof C.: Migraine and b-blockade: modulation of sympathetic neurotransmission. *Cephalalgia*, 1986, 6, 7-13.
61. Corbo J.: The Role of Anticonvulsants in Preventive Migraine Therapy. *Curr. Pain Headache Rep.*, 2003, 7, 63-6.
62. Kaniecki R.G.: A comparative study of propranolol and divalproex sodium in the prophylaxis of migraine. *Arch. Neurol.*, 1997, 54, 1141-44.
63. 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, 647-51.
64. Hering R., Kuritzky A.: Sodium valproate in the prophylactic treatment of migraine: a double-blind study versus placebo. *Cephalalgia*, 1992, 12, 81-4.
65. Brandes J., Saper J., Dimond M. et al.: Topiramate for migraine prevention: a randomized controlled trial. *JAMA*, 2004, 291, 965-73.
66. Diener H., Tfelt-Hansen P., Dahlof C. et al.: Topiramate in migraine prophylaxis: results from a placebo-controlled trial with propranolol as an active control. *J. Neurol.*, 2004, 251, 943-50.

67. Diener H.C., Bussone G., Van Oene J.C. et al.: Topiramate reduces headache days in chronic migraine: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Cephalalgia*, 2007, 27, 814-23.
68. Steiner T.J., Lipton R.B., Dodick D.W. et al.: Efficacy and safety of topiramate for the treatment of chronic migraine: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Headache*, 2007, 47, 170-80.
69. Steiner T.J., Findley L.J., Yuen A.W.C.: Lamotrigine versus placebo in the prophylaxis of migraine with and without aura. *Cephalalgia*, 1997, 17, 109-112
70. 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, 145-8.
71. Mathew N.T., Rapoport A., Saper J. et al.: Efficacy of gabapentin in migraine prophylaxis. *Headache*, 2001, 41, 119-28.
72. Stensrud P., Sjaastad O.: Clonazepam (rivotril) in migraine prophylaxis. *Headache*, 1979, 19, 333-34.
73. Silberstein S., Saper J., Berenson F. et al.: Ox-carbamazepine in migraine headache: a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Neurology*, 2008, 70, 548-55
74. Evans R.W., Mathew N.T.: Handbook of headache. 2nd edition. Lippincott Williams&Wilkins 2005.
75. Wauquier A., Ashton D., Marranes R.: The effects of flunarizine in experimental models related to the pathogenesis of migraine. *Cephalalgia*, 1985, 5, 119-20.
76. Gawel M.J., Kreeft J., Nelson R.F. i wsp.: Comparison of the efficacy and safety of flunarizine to propranolol in the prophylaxis of migraine. *Can. J. Neurol. Sci.*, 1992, 19, 340-5.
77. Lucking C.H., Oestreich W., Schmidt R. et al.: Flunarizine vs propranolol in the prophylaxis of migraine: two doubleblind comparative studies in more than 400 patients. *Cephalalgia*, 1988, 8, 21-26.
78. Cerbo R., Casacchia M., Formisano R. et al.: Flunarizine-pizotifen single-dose double-blind cross-over trial in migraine prophylaxis. *Cephalalgia*, 1986, 6, 15-18.
79. Louis P., Spierings E.L.: Comparison of flunarizine (Sibelium) and pizotifen (Sandomigran) in migraine treatment: a double-blind study. *Cephalalgia*, 1982, 2, 197-203.
80. Frenken C.W., Nuijten S.T.: Flunarizine, a new preventive approach to migraine: a double-blind comparison with placebo. *Clin. Neurol. Neurosurg.*, 1984, 86, 17-20.
81. Diener H., Mathias-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.
82. Markley H.G., Cheronis J.C., Piepho R.W.: Verapamil in prophylactic therapy of migraine. *Neurology*, 1984, 34, 973-6.
83. Couch J.R., Hassanein R.S.: Amitriptyline in migraine prophylaxis. *Arch. Neurol.*, 1979, 36, 695-9.
84. Gomersall J.D., Stuart A.: Amitriptyline in migraine prophylaxis. Changes in pattern of attacks during a controlled clinical trial. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, 1973, 36, 684-90.
85. Ziegler D.K., Hurwitz A., Hassanein R.S. et al.: Migraine prophylaxis. A comparison of propranolol and amitriptyline. *Arch. Neurol.*, 1987, 44, 486-9.
86. Mathew N.T.: Prophylaxis of migraine and mixed headache. A randomized controlled study. *Headache*, 1981, 21, 105-9.
87. Adly C., Straumanis J., Chesson A.: Fluoxetine prophylaxis of migraine. *Headache*, 1992, 32, 101-4.
88. Saper J.R., Silberstein S.D., Lake A.E. et al.: Double-blind trial of fluoxetine: chronic daily headache and migraine. *Headache*, 1994, 34, 497-502.
89. d'Amato C.C., Pizza V., Marmolo T. et al.: Fluoxetine for migraine prophylaxis: a double-blind trial. *Headache*, 1999, 39, 716-9.
90. Steiner T.J., Ahmed F., Findley L.J. et al.: S-fluoxetine in the prophylaxis of migraine: a phase II double-blind randomized placebo-controlled study. *Cephalalgia*, 1998, 18, 283-6.
91. Kozubski W., Prusiński A.: Kontrolowane badania skuteczności ipirazochromu (Divascan) w profilaktycznym leczeniu migreny. *Neurol. Neurochir. Pol.*, 1999, 33, 369-76.
92. Arthur G.P., Hornabrook R.W.: The treatment of migraine with BC 105 (pizotifen): a double blind trial. *N. Z. Med. J.*, 1971, 73, 5-9.
93. Carroll J.D., Maclay W.P.: Pizotifen (BC 105) in migraine prophylaxis. *Curr. Med. Res. Opin.*, 1975, 3, 68-71.
94. Lewis D.W., Scott D., Rendin V.: Treatment of paediatric headache. *Expert Opin. Pharmacother.*, 2002, 3, 1433-42.
95. Smyth G.A., Lazarus L.: Suppression of growth hormone secretion by melatonin and cyproheptadine. *J. Clin. Invest.*, 1974, 54, 116-21.
96. Silberstein S.D.: Methysergide. *Cephalalgia*, 1998, 18, 421-35.
97. Schoenen J., Jacqy J., Lenaerts M.: Effectiveness of high-dose riboflavin in migraine prophylaxis. A randomized controlled trial. *Neurology*, 1998, 50, 466-70.
98. Pfaffenrath V., Wessely P., Meyer C. et al.: Magnesium in the prophylaxis of migraine – a double-blind placebo-controlled study. *Cephalalgia*, 1996, 16, 436-40.
99. Peikert A., Wilimzig C., Kohne-Volland R.: Prophylaxis of migraine with oral magnesium: results from a prospective, multi-center, placebo-controlled and double-blind randomized study. *Cephalalgia*, 1996, 16, 257-63.
100. Diener H.C., Rahlfs V.W., Danesch U.: The first placebo-controlled trial of a special butterbur root extract for the prevention of migraine: reanalysis of efficacy criteria. *Eur. Neurol.*, 2004, 51, 89-97.
101. Lipton R.B., Gobel H., Einhaupl K.M. et al.: Petasites hybridus root (butterbur) is an effective preventive treatment for migraine. *Neurology*, 2004, 63, 2240-2244.
102. Pittler M.H., Ernst E.: Feverfew for preventing migraine. *Cochrane Database Syst. Rev.*, 2004, 1, CD002286.
103. Silberstein S.D., Mathew N., Saper J. i wsp.: Botulinum toxin type A as a migraine preventive treatment: for the BotoxH Migraine Clinical Research Group. *Headache*, 2000, 40, 445-50.

104. Binder W.J., Brin M.F., Blitzer A. i wsp.: Botulinum toxin type A (BOTOX) for treatment of migraine headaches: an open-label study. *Otolaryngol. Head Neck Surg.*, 2000, 123, 669-76.
105. Buring J.E., Peto R., Hennekens C.H.: Low-dose aspirin for migraine prophylaxis. *JAMA*, 1990, 264, 1711-1713.
106. Sances G., Martignoni E., Fioroni L. i wsp.: Naproxen sodium in menstrual migraine prophylaxis: a double-blind placebo controlled study. *Headache*, 1990, 30, 705-709.
107. Newman L., Mannix L.K., 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.
108. Silberstein S.D., Elkind A.H., Schreiber C. et al.: A randomized trial of frovatriptan for the intermittent prevention of menstrual migraine. *Neurology*, 2004, 63, 261-269.
109. De Lignieres B., Mauvais-Javis P., Mas J.M.L. et al.: Prevention of menstrual migraine by percutaneous oestradiol. *BMJ*, 1986, 293, 1540.

Adres do korespondencji:

Michał K. Owecki
Katedra i Klinika Neurologii UM
ul. Przybyszewskiego 49
60-355 Poznań