



**NOWE FAKTY  
W NEUROLOGII**

Nr 2 • 2018



REKOMENDACJE  
NIEZALEŻNEGO INSTYTUTU  
OCHRONY ZDROWIA

# Rekomendacje leczenia migreny 2019

– jak profilaktyka migreny  
może wpływać na przebieg choroby?

prof. Wojciech Kozubski  
kierownik Katedry i Kliniki Neurologii Uniwersytetu Medycznego  
im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu

## Migrena – epidemiologia, dane demograficzne

Migrena jest przewlekłą chorobą ośrodkowego układu nerwowego (OUN), charakteryzującą się nawracającymi atakami bólów głowy, którym towarzyszą specyficzne objawy, głównie takie jak niechęć do jedzenia, mdłości/wymioty i nadwrażliwość sensoryczna na światło, dźwięk, zapach; u około 1/3 chorych występują swoiste objawy aury migrenowej. Migrena obejmując około 10-12% dorosłej populacji w krajach Europy Zachodniej i Środkowej oraz Ameryki Północnej i wpływając decydująco na jakość życia osób na nią cierpiących stanowi istotny problem – tak biologiczny, ekonomiczny jak i socjalny. Migrena jest również znacznym obciążeniem ekonomicznym – szczególnie i paradoksalnie dla zamożnych społeczeństw: ewokuje ona znaczną absencję i/lub znaczne zmniejszenie efektywności zawodowej.

W badaniach populacyjnych społeczeństw świata zachodniego migrena obejmuje około 6% męskiej, a 18% żeńskiej populacji, stanowiąc w tych społecznościach – przy uwzględnieniu nierównej i nieproporcjonalnej zgłaszalności do lekarza – głównie problem kobiet. Początek choroby u większości (75%) pacjentów przypada na 18-35 r.ż.

Dominująca większość chorych na migrenę prezentuje ataki o średnim i znacznym nasileniu – wynika stąd, że ponad 75% cierpiących ma znacznie zmniejszoną zdolność efektywnego funkcjonowania w czasie napadu.

## Cechy kliniczne napadu migreny

Obraz kliniczny migreny charakteryzuje się spontanicznym, nawracającym bólem głowy, pojawiającym się napadowo i trwającym od 4 do 72 godzin u osób dorosłych. Typowymi cechami napadu są bóle jednostronne o pulsującym charakterze, średnim lub znacznym nasileniu, pogarszające się pod wpływem zwykłej aktywności fizycznej, z towarzyszącymi nudnościami lub wymiotami, wrażliwością na światło, hałas i zapachy. W związku z obecnością – u niektórych chorych – ogniskowych objawów neurologicznych poprzedzających napad bólu głowy i trwających do 60 minut (a czasami towarzyszących napadowi) podzielono migrenę na migrenę bez aury, która występuje znacznie częściej, a odsetek jej występowania określany jest na 75% wśród wszystkich chorych na migrenę, oraz na migrenę z aurą.

Migrenę bez aury należy rozpoznać, gdy stwierdzimy u chorego wystąpienie przynajmniej 5 napadów spełniających kryteria diagnostyczne opracowane przez Komitet Klasyfikacyjny Bólów Głowy IHS:

- napad trwa od 4 do 72 godzin (wyjątkiem są dzieci poniżej 15 roku życia, u których napad może trwać od 1 godziny),

- napad jest związany, z co najmniej dwoma objawami z poniższych:
  - połowiczny ból głowy,
  - pulsujący charakter bólu,
  - nasilenie bólu umiarkowane lub znaczne, upośledzające codzienną aktywność,
  - pogorszenie stanu chorego przez zwykłą aktywność fizyczną,
- w czasie napadu występują:
  - nudności i/lub wymioty,
  - fotofobia i fonofobia.

Migrenę z aurą należy rozpoznać, gdy stwierdzimy u chorego wystąpienie przynajmniej 2 napadów o ww. symptomatologii, poprzedzonych swoistymi objawami aktywności OUN. Atak rozpoczyna się jednym lub więcej odwracalnymi objawami neurologicznymi, pochodzącymi z okolic kory lub pnia mózgu, które narastają powoli w ciągu kilku minut (5-20) i trwają do 1 godziny, po nich następuje najczęściej krótkotrwała, nie dłużej niż 60 minut trwająca przerwa bezobjawowa i ból głowy z nudnościami, wymiotami, wrażliwością na światło i hałas. Najczęstszą postacią aury jest jej postać typowa, w której dochodzi, zwykle niejednocześnie, do zaburzeń wzrokowych i/lub jednostronnych zaburzeń czucia, i/lub niedowładu połowicznego, zaburzeń mowy. Migrena z aurą typową w postaci mroczka migocącego, czyli błyszczącej, drgającej i rozszerzającej się plamy w środku pola widzenia, zygaków, błysków, ubytków w polu widzenia, jest migreną z aurą wzrokową. Rzadką postacią migreny z aurą jest rodzinna migrena połowiczoporażna. Podstawą rozpoznania tej postaci migreny jest pojawienie się w przebiegu aury niedowładu połowicznego i występowanie podobnych napadów przynajmniej u jednej osoby spokrewnionej w pierwszym lub drugim stopniu z chorym. Migrena z aurą, w której objawy ogniskowe związane są z pniowymi i/lub mózdkowymi zaburzeniami czynności (dyzartria, zawroty głowy, szum w uszach, upośledzenie słuchu, podwójne widzenie, ataksja, obustronne parestezje, obustronny niedowład, ilościowe zaburzenia świadomości) jest określana jako migrena typu podstawowego. Właściwy napad migreny zarówno z aurą jak i bez aury może być poprzedzony objawami prodromalnymi (zapowiadającymi), które występują na kilka godzin do dwóch dni przed napadem. Są to nietypowe dolegliwości takie jak zaburzenia łaknienia, zwiększone pragnienie, apatia, obniżenie nastroju (lub pobudzenie), nadmierne ziewanie itp.

U większości dorosłych chorych napady występują spontanicznie; mogą być także prowokowane przez czynniki zewnętrzne: zmiany pogody (wiatry górskie – halny, foen, zmiana frontu atmosferycznego), nieprawidłowy reżim snu (zbyt krótki lub zbyt długi sen, ten drugi

– w dzień wolny od pracy może sprowokować napad migreny nazywanej migreną weekendową), niektóre produkty spożywcze (np. czekolada, wysokogatunkowe sery, czerwone wino, pomidory, produkty białkowe, niektóre owoce cytrusowe, orzechy i in.) oraz niektóre leki – m.in. doustne środki antykoncepcyjne, nitraty, alkohol. Prowokacja napadów migrenowych jest zmienna i mało powtarzalna, szczególnie u osób dorosłych, bardziej typowa dla dzieci. Szczególną uwagę należy zwrócić na wyodrębnioną w ostatnich latach migrenę transformowaną. Dotyczy ona co najmniej 20% wszystkich przypadków migreny, w których po wielu latach trwania typowych napadów migreny dochodzi do jej ewolucji w codzienne bóle głowy. Najczęściej dzieje się tak wskutek nadużywania leków przeciwbólowych, ergotaminy lub tryptanów – w tych przypadkach migrenę transformowaną identyfikujemy z polekowym bólem głowy „z odbicia”. Transformacja migreny w codzienny ból głowy może zachodzić także w wyniku dołączenia do migreny innych procesów, np. klimakterium, nadciśnienie tętnicze, depresja lub uraz czaszki. W migrenie transformowanej mamy do czynienia z codziennym bólem głowy, a cechy migrenowe ulegają zatarciu. Jeżeli u chorego z rozpoznaną migreną występują codzienne lub prawie codzienne bóle głowy, a nie można zidentyfikować przyczyny przewlekania się bólu, to w takim przypadku należy rozpoznać powikłanie migreny jakim jest migrena przewlekła. Ból głowy w migrenie przewlekłej – zajmujący 15 lub więcej dni w miesiącu, może mieć cechy migrenowe, ale większość z nich cechy te zatracą.

### Przebieg migreny

Migrena jest dla większości pacjentów chorobą całego życia, a całkowite wyleczenie migreny jest niemożliwe. Przypadki migreny dziecięcej i młodzieńczej mogą ustąpić wraz z dorastaniem, chociaż przebieg migreny jest zmienny, z okresami poprawy, remisji i pogorszeniami. W większości przypadków częstość napadów migreny bez aury zmniejsza się w pierwszych dwóch trymestrach ciąży, natomiast w I trymestrze narasta względnie i paradoksalnie ilość izolowanych ataków aury migrenowej, które należy odróżnić od incydentów przemijających ataków niedokrwienych w OUN. W okresie przekwitania u części pacjentek migrena może ustąpić, ale u nielicznych chorych, w tym okresie, siła ataków może ulec znacznemu nasileniu.

Opanowanie napadów, czyli znaczne zmniejszenie ich częstości i nasilenia, umożliwiające prowadzenie względnie znormalizowanego trybu życia, udaje się u znacznej części chorych przy cierpliwym i właściwym leczeniu.

### Postępowanie z chorym na migrenę

Rozpoznanie migreny można postawić na podstawie badania podmiotowego i przedmiotowego wykluczającego odchylenia od stanu prawidłowego. Wywiad od chorego powinien być zebrany w sposób dokładny uwzględniający punkty wymienione w poprzednim podrozdziale. Badanie przedmiotowe chorego z podejrzeniem migreny obejmuje badanie ogólne włącznie z pomiarem ciśnienia tętniczego krwi oraz pełne badanie neurologiczne z oceną dna oka. Migrena jest chorobą przewlekłą i jak w każdym przypadku choroby przewlekłej, wykonuje się podstawowe badania laboratoryjne. Badanie EEG nie ma istotnego znaczenia dla rozpoznania migreny. Wykonanie badań neuroobrazowych nie jest konieczne w przypadkach typowych, a zalecając badanie MRI u pacjenta z migreną należy pamiętać, iż u niemalże co trzeciego chorego można stwierdzić w istocie białej pojedyncze hiperintensywne ogniska, których natura nie jest jasna. Natomiast badania neuroobrazowe należy wykonać, gdy stwierdza się:

- obecność ogniskowanych zmian w zapisie EEG,
- migrenę z aurą inną niż wzrokowa,
- migrenę transformowaną,
- obecność istotnych odchyień w badaniu neurologicznym,
- wszelkie nietypowości obrazu klinicznego, np. późny początek napadów, oporność terapeutyczną,
- zmianę wzorca klinicznego napadów – wzrost częstości, zmianę obrazu klinicznego,
- wybitną jednostronność ataków, przy wyłącznie polowicznym bólu głowy.

Rozpoznanie migreny powinno być postawione ostatecznie przez specjalistę neurologa, natomiast leczeniem chorego z migreną może zajmować się skutecznie lekarz rodzinny, przy zasięgnięciu – w przypadku wątpliwości (np. nietypowość zmieniającego się obrazu klinicznego) – opinii specjalisty.

Postępowanie terapeutyczne z chorym na migrenę obejmuje:

- edukację pacjenta, np. wiedzę nt. unikania potencjalnych czynników mogących prowokować napady,
- wyjaśnienie pacjentowi istoty choroby, uspokojenie, że nie prowadzi ona do ciężkich następstw oraz dokładne omówienie diagnostyki i leczenia,
- doraźne zwalczanie napadów,
- leczenie profilaktyczne,
- weryfikację leczenia i/lub rozpoznania przy więcej niż 8 napadach (ale nie dni migrenowych) w miesiącu.

Wybór sposobu leczenia doraźnego napadów zależy od ich nasilenia, zindywidualizowanych przeciwwskazań do poszczególnych leków oraz względów ekonomicznych, np. wysoki koszt leków tryptanowych. Najskuteczniejsze we wszystkich typach napadów jest stosowanie tryptanów. Leki tryptanowe to agoniści naczyniowych i neuralnych receptorów dla serotoniny. W Polsce dostępne są następujące tryptany:

- sumatriptan, stosowany doustnie w dawce 50-100 mg, w iniekcji podskórnej – 6 mg, donosowo, w dawce 20 mg oraz w czopkach – 25 mg,
- zolmitriptan stosowany doustnie w dawce 2,5-5,0 mg,
- rizatriptan - doustnie 10 mg (dostępne tabletki 5 mg należy zalecić tylko choremu przyjmującemu jednocześnie antagonistów receptora  $\beta$ -adrenergicznego, np. propranolol),
- eletriptan – doustnie w dawce 40-80 mg,
- almotriptan – stosowany doustnie w dawce 12,5 mg.

Należy pamiętać o przeciwwskazaniach do stosowania tych leków:

- choroba wieńcowa (łącznie z jej czynnikami ryzyka),
- nie leczone lub leczone nieskutecznie nadciśnienie tętnicze,
- obecne i przeszłe choroby naczyń OUN,
- okres aury.

W napadach o lekkim nasileniu mogą być skuteczne proste środki przeciwbólowe: paracetamol, kwas acetylosalicylowy, acetylosalicylan lizyny, naproksen, ibuprofen, diklofenak, nabumeton, kwas tolfanemowy, meloksykam, rofekoksyb, doustnie lub w czopkach, a także deksketoprofen i nimesulid. Istotą oddziaływania jest stosowanie leku natychmiast po rozpoczęciu się napadu i pobieranie go we właściwej dawce.

A w napadach o umiarkowanym nasileniu:

- proste środki przeciwbólowe (szczególnie lizynian kwasu acetylosalicylowego) i lek przeciwymiotny (metoklopramid, tietylopernazyna, prochloropernazyna, domperidon), który zwalcza nie tylko mdłości i wymioty lecz wspomaga także działanie przeciwbólowe,
- podskórne iniekcje (0,25 mg) ergotaminy,
- podawanie dwuhydroergotaminy w sprayu donosowym,
- nienarkotyczne środki przeciwbólowe (metamizol) w iniekcjach,
- leki steroidowe.

Takie leczenie jest wskazane szczególnie u pacjentów mających przeciwwskazania do stosowania leków tryptanowych. Należy zaznaczyć, że preparaty te

odznaczają się niższą, niż tryptany, skutecznością zwalczania zarówno elementów bólowych, jak i wegetatywnych ataku migreny.

Napady migreny, oprócz doraźnych dolegliwości bólowych i wegetatywnych (mdłości, wymioty, nadwrażliwość multisensoryczna) w istotny sposób obniżają jakość życia. Ich zwiększona częstość wybitnie niekorzystnie wpływa na życie zawodowe pacjentów (zwłaszcza w zawodach interakcji z innymi: lekarz, nauczyciel), jak i prywatne. Dlatego zwiększona częstość napadów w danej jednostce czasu (np. w miesiącu) wymaga stosowania leczenia profilaktycznego.

Leczenie profilaktyczne wdrażane jest gdy napady migreny istotnie ograniczają codzienne funkcjonowanie, gdy doraźne leczenie napadów jest nieskuteczne lub przeciwwskazane (głównie tryptany) lub nadużywane (głównie preparaty ergotaminy, NLPZ, tryptany) oraz gdy nieakceptowalne są działania niepożądane leków stosowanych w napadach.

Uważa się, że powyżej 6 dni z migrenowym bólem głowy w miesiącu (2-3 napady w tym czasie), lub 4-ech dni migrenowych z wyraźnym wpływem na życie codzienne i zawodowe lub co najmniej 3 dni migrenowe w miesiącu, które wymagają pozostania w dłuższej pozycji leżącej – zasługują na rozważenie wdrożenia leczenia profilaktycznego. Leczenie zapobiegawcze wdrażane jest również w przypadkach długotrwałych, kłopotliwych incydentów aurycznych – wzrokowych, czuciowych, dysfazycznych a także szczególnych sytuacjach zawodowych, np. w zawodach wymagających ciągłej, precyzyjnej uwagi, z koniecznością utrzymywania jak najmniejszej liczby napadów, np. pilot, kontroler ruchu (lotnictwo, marynarka wojenna, transport morski), zawodowa służba wojskowa, zawodowe kierowanie pojazdami, policja bezpośrednio interweniująca a także modelki. Uważa się, że ponad  $\frac{1}{4}$  pacjentów z migreną powinna pobierać profilaktykę farmakologiczną.

Ocenę skuteczności terapii – właściwym (rekomendowanym) preparatem, we właściwej dawce – przeprowadza się po 4-6 tygodniach, aby mogła być oceniona jej wartość kliniczna. Lek jest uważany za skuteczny profilaktycznie, jeżeli w czasie 3 miesięcy zmniejszy miesięczną częstość napadów  $\geq 50\%$ ; kontynuacja leczenia powinna być prowadzona przez 3-6 miesięcy.

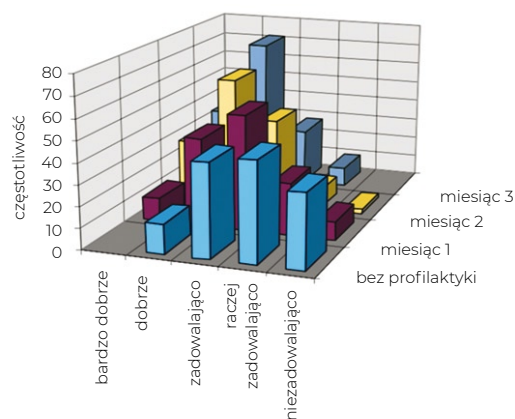
Nowością ostatnich lat w leczeniu profilaktycznym migreny jest lek galenowy – lepiężnik, który uzyskał poziom rekomendacji A, szczególnie przydatny w przypadku przeciwwskazań do leczenia profilaktycznego – np. okres ciąży.

Lekiem stosowanym w profilaktycznym leczeniu migreny jest iprazochrom. Lek poprzez oddziaływanie na układ serotonergiczny OUN i śródbłonek naczyń wywiera istotny wpływ na zdarzenia patofizjologiczne napadu migreny. Iprazochrom zapobiega miejscowym zaburzeniom metabolicznym w migrenie. Powoduje zablokowanie amin biogennych, a tym samym hamuje: pobudzenie chemoreceptorów, wzrost przepuszczalności naczyń i rozwój obrzęku okołogniskowego. Iprazochrom wykazuje działanie antagonistyczne wobec serotoniny i zmniejsza przepuszczalność i kruchość naczyń krwionośnych w układzie kapilarnym. Lek jest powszechnie dostępny w kraju od 1992 r. – z powodzeniem stosowany w leczeniu profilaktycznym migreny. Jak wykazały liczne badania farmakokliniczne – przeprowadzane tak w próbach otwartych, jak i kontrolowanych placebo – iprazochrom pobierany w dawce 15 mg/dz wywiera istotnie znamieny wpływ na liczbę napadów migreny, ich nasilenie oraz cechy towarzyszące – mdłości/wymioty i nadwrażliwość sensoryczna – lek łagodzi objawy migreny i zmniejsza częstość napadów. Iprazochrom stanowi skuteczną i bezpieczną (przy nieznacznych objawach niepożądanych) alternatywę w leczeniu profilaktycznym migreny u tych pacjentów, którzy nie reagują na dotychczasowe leczenie zapobiegawcze lub u których to istnieją przeciwwskazania do stosowania innych leków profilaktycznych w migrenie. Warunkiem oddziaływania leku jest jego właściwa dawka (15 mg/dz) i wystarczająco długi (4-6 tyg.) czas pobierania. Właściwą ocenę skuteczności leku można przeprowadzić po ok. 3 miesiącach stosowania we właściwej dawce; leczenie kontynuowane powinno być optymalnie przez około 6 miesięcy.

Właściwie prowadzona terapia profilaktyczna migreny w istotny sposób wpływa na jakość życia pacjenta. Migrena jest, wg badania europejskiego *Euro-light* – główną przyczyną niepełnosprawności osób poniżej 50 r.ż., jest istotnym czynnikiem skracającym dalszą przeżywalność osób względnie młodych, wpływającym negatywnie na jakość życia w stopniu większym, niż cukrzyca czy nadciśnienie tętnicze. Wiele zmienić może prawidłowo prowadzona terapia profilaktyczna. Właściwie prowadzone leczenie profilaktyczne we wszystkich chorobach przewlekłych przyczynia się do istotnej poprawy

Tab. 1. Wytyczne w prewencji napadów migreny – wg Amerykańskiej Akademii Neurologii (AAN), 2014:

Leki skuteczne w prewencji migreny epizodycznej (poziom A rekomendacji)	
Leki przeciwpadaczkowe	kwas walproinowy, topiramát
β-blokery	propranolol, metoprolol, timolol
Leki tryptanowe	frowatrypan w krótkotrwałej prewencji migreny miesięczkowej
Leki prawdopodobnie skuteczne w prewencji migreny epizodycznej (poziom B rekomendacji)	
Leki przeciwciepne	amitryptylina, wenlafaksyna
β-blokery	atenolol, nadolol
Leki tryptanowe	naratrypan, zolmitrypan w krótkotrwałej prewencji migreny miesięczkowej
Leki prawdopodobnie skuteczne w prewencji migreny epizodycznej (poziom B rekomendacji) są również:	
NLPZ	fenoprofen, ibuprofen, ketoprofen, naproksen
Preparaty magnezu	
Ryboflawina (witamina B2)	
Leki o możliwej skuteczności w prewencji migreny epizodycznej (poziom C rekomendacji)	
ACE-inhibitory	lizinopril
Blokery receptora angiotensyny	kandesartan
Agoniści receptora α-adrenergicznego	klonidyna, guanfacyna
Leki przeciwpadaczkowe	karbamazepina
β-blokery	nebiwolol, pindolol



Ryc. 1. Wpływ terapii profilaktycznej migreny za pomocą iprazochromu na wskaźniki jakości życia

jakości życia, przyczynia się do zmniejszania tzw. obciążenia chorobą, wydłuża, co istotne zwłaszcza w migrenie – chorobie ludzi względnie młodych, dalszą spodziewaną przeżywalność.

Umieszczając terapię profilaktyczną w migrenie w całokształcie postępowania chorym na migrenę i mając na uwadze wpływ na jakość życia pacjenta należy zacząć od:

1. Określenia (kwestionariuszowe, za pomocą dwóch różnych i niezależnych modułów) wartości wskaźnika jakości życia (QoL).
2. Określenia potrzeb terapeutycznych w zakresie profilaktyki migreny (wskazówki w tekście).
3. Określenia współczynnika migreny [WM] (wg Couch'a i wsp.\*) – prowadzenie dzienniczka migren.
4. Zlecenia terapii – kontynuacja leczenia przez 6 tygodni.
5. Określenia współczynnika migreny [WM] (wg Couch'a i wsp.\*).
6. Określenia (kwestionariuszowe, za pomocą dwóch różnych i niezależnych modułów) wartości wskaźnika jakości życia (QoL).
7. Oceny zależności zmian WM i QoL.

\*  $WM = 2 (F \times D)$  bardzo silny M1 + I (F X D) = silny ból

gdzie:

F – liczba napadów w tygodniu,

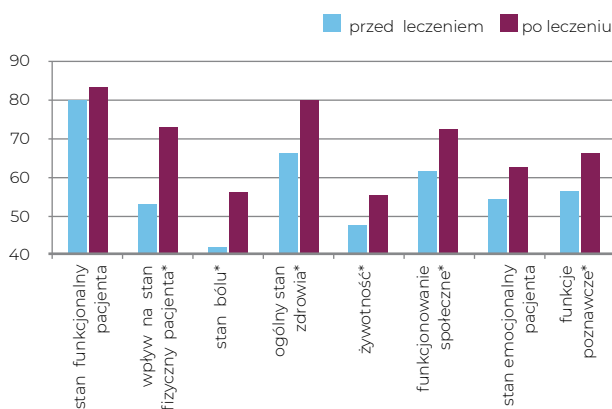
D – czas trwania napadu w godzinach

*silny ból* – ból migrenowy, który wpływa na codzienną aktywność, lecz nie uniemożliwia jej całkowicie

*bardzo silny ból* – ból migrenowy, który uniemożliwia codzienną aktywność

## Piśmiennictwo

1. Abu-Arafah I. (ed.). Childhood migraine. Mac Keith Press, Cambridge University Press, London 2002.
2. Agosti R. Migraine burden of disease: from patient's experience to a socio-economic view. *Headache* 2018; 58: 17–32.
3. Allais G., Gabellari I.C., Di Lorenzo C., Mana O. Oral contraceptives in migraine. *Expert Rev. Neurother.* 2009; 9: 381–393.
4. American Academy of Neurology 64th Annual Meeting: 23.04.2012. *Neurology* 2012; 78: 1337–1345, 1346–1353.
5. Aurora S.K., Dodick D.W., Diener H.-C. OnabotulinumtoxinA for chronic migraine: Efficacy, safety and tolerability in patients who received all five treatment cycles in the PREEMPT clinical program. *Acta Neurol. Scand.* 2014; 129: 61–70.
6. Blumenfeld A.E., Victorio M.C., Berensen F.R. Complicated migraines. *Sem. Pediat. Neurol.* 2016; 23: 18–22.
7. Carlos A. Bordini C.A., H. M. da Silva, R. P. Garbelini. Effect of preventive treatment on health-related quality of life in episodic migraine. *J Headache Pain* (2005) 6:387–391; DOI 10.1007/s10194-005-0233-7.
8. Dahlöf C.G., Solomon G.D. The burden of migraine to the individual sufferer: A review. *Eur. J. Neurol.* 1998; 5: 525–533.



**Ryc. 2.** Wpływ leczenia profilaktycznego (w badaniu pacjenci stosowali w różnych kombinacjach: betaadrenolityki, trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne (amitryptylina, nortryptylina), neuroleptyki, antagonistów wapnia: werapamil, flunaryzynę, przeciwpadaczkowe: kwas walproinowy) na funkcjonowanie pacjenta; \* – znamienność statystyczna  $p < 0,05$

## Podsumowanie

U pacjentów z rzadkimi/niezbysto uciążliwymi napadami migreny wystarczy zwykle doraźne leczenie ataków za pomocą nieswoistych (NLPZ) lub swoistych (tryptany) preparatów, stosowanych we właściwym czasie i właściwej dawce. U chorych z częstymi napadami, zajmującymi istotną część dni w miesiącu, dokuczliwymi w zakresie swoich objawów (np. aura) konieczne jest stosowanie właściwej (w odpowiedniej dawce i o czasie terapii) prewencji napadów. Leczenie takie prowadzić należy przez co najmniej 6 tyg. – dla oceny skuteczności, a kontynuować przez ok. 3-6 miesięcy dla utrwalenia efektu terapeutycznego.

9. Dodick D.W. Chronic daily headache. *N. Engl. J. Med.* 2006; 354: 158–165.
10. Dodick D.W., Martin V.T., Smith T. Cardiovascular tolerability and safety of triptans. A review of clinical data. *Headache* 2004 (supl. 1): S20–S30.
11. Estemalik E., Tepper S. Preventive treatment in migraine and the new US guidelines. *Neuropsychiatr. Dis. Treat.* 2013; 9: 709–720.
12. Evers S., Jensen R. Treatment of medication overuse headache – guideline of the EFNS headache panel. *Eur. J. Neurol.* 2011; 18: 1115–1121.
13. Ferrari M.D., Goadsby P.J., Roon K.I. Triptans (serotonin 5-HT<sub>1B</sub>-D agonists) in migraine. Detailed results and methods of meta-analysis of 53 trials. *Cephalalgia* 2002; 22: 633–658.
14. Göbel H. Efficacy and tolerability of rizatriptan 10 mg compared with sumatriptan 100 mg: an evidence based analysis. *Expert Rev. Neurother.* 2010; 10: 499–506.
15. Granella F., Sances G., Pucci E. Migraine with aura and reproductive life events: a case-control study. *Cephalalgia* 2000; 20: 701–707.

16. Jones J., Sklar D., Dougherty J. Randomized double-blind trial of intravenous prochlorperazine in the treatment of acute headache. *JAMA* 1989; 261: 1174–1176.
17. Klapper J., Mathew N., Nett R. Triptans in the treatment of basilar migraine and migraine with prolonged aura. *Headache* 2001; 41: 981–984.
18. Kozubski W., Prusiński A. Kontrolowane badania skuteczności iprazochromu (Divascan®) w profilaktycznym leczeniu migreny. *Neurol. Neurochi. Pol.* 1999; 33: 369-376.
19. Láinez M.J.A., Garcia-Casando A., Gascón F. Optimal management of severe nausea and vomiting in migraine: Improving patient outcomes. *Patient Relat. Outcome Meas.* 2013; 4: 61–73.
20. Lee M.J., Chung C.-S. The migraine – stroke connection. *J. Stroke* 2016; 18: 146–156.
21. Lipton R.B., Stewart W.F. Acute migraine therapy: Do doctors understand what patients with migraine want from therapy? *Headache* 1999; 39 (supl. 2): S20–S26.
22. MacGregor E.A. A review of frovatriptan for the treatment of menstrual migraine. *Int. J. Womens Health* 2014; 6: 523–535.
23. Maggioni F., Alessi C., Maggino T. Headache during pregnancy. *Cephalalgia* 1997; 17: 765–769.
24. Maniyar F.H., Sprenger T., Goadsby P.J. The origin of nausea in migraine – A PET study. *J. Headache Pain* 2014; 15: 84–103.
25. Mathew N.T., Kailasam J., Meadors L. Intravenous valproate sodium (Depakon) aborts migraine rapidly. A preliminary report. *Headache* 2000; 40: 720–723.
26. Mc Donald S.A., Hershey A.D., Pearlman E. Long term evaluation of sumatriptan and naproxen sodium for the acute treatment of migraine in adolescents. *Headache* 2011; 51: 1374–1387.
27. Notaro P., Buratti E., Meroni A. The effects of peripheral occipital nerve stimulation for the treatment of patients suffering from chronic migraine a single center experience. *Pain Physician* 2014; 17: E369–E74.
28. Pagonabarraga J., Ulisevsky J.K. Individual triptan selection in migraine attack therapy. *Rec. Patents on CNS Drug Discov.* 2009. Doi: 10.2174/157488909787002555.
29. Peatfield R.C. Relationship between food, wine and beer-precipitated migrainous headache. *Headache* 1995; 35: 355–357.
30. Peatfield R.C., Glover V., Littlewood J.T. The prevalence of diet-induced migraine. *Cephalalgia* 1984; 4: 179–81.
31. Pohlann R. Clinical Expert Report on Divascan®
32. Ramirez-Lassepas M., Espinosa C.E., Cicero J.J. Predictors in intracranial pathologic findings in patients who seek emergency care because of headache. *Arch. Neurol.* 1997; 54: 1506–1509.
33. Rappaport A.M., Silberstein S.D. Emergency treatment of headache. *Neurology* 1992; 42 (supl. 2): 43–44.
34. Raskin N.H. Repetitive intravenous dihydroergotamine as treatment for intractable migraine. *Neurology* 1986; 36: 995–997.
35. Rayhill M., Burch R. PFO and migraine: is there a role for Closure. *Curr. Neurol. Neurosci. Rep.* 2017; 17: 20–26.
36. Robbins L. Precipitating factors in migraine: a retrospective review of 494 patients. *Headache* 1994; 34: 214–216.
37. Sances G., Granella F., Nappi R. Course of migraine during pregnancy and postpartum: a prospective study. *Cephalalgia* 2003; 23: 197–205.
38. Sheftell F.D., Feleppa M., Tepper S.J. Assessment of adverse events associated with triptans – methods of assessment influence on results. *Headache* 2004; 44: 978–982.
39. Silberstein S.D. Chronic daily headache. *J. Am. Osteop. Assn.* 2005; 105 (supl. 4): 23S–29S.
40. Silberstein S.D., Olesen J., Bousser M.-G., FDiener H.-C. The International Classification of Headache Disorders 2nd Edition. (ICHD-II) – revision criteria for 8.2 Medication-overuse headache. *Cephalalgia* 2005; 25: 460–465.
41. Singer R.S. Oral transmucosal fentanyl citrate in the outpatient treatment of severe pain from migraine headache. *Pain Clinic* 2004; 6: 10–13.
42. Stewart W.F., Linet M.S., Celentano D.D. Migraine headache and panic attacks. *Psychosom. Med.* 1989; 51: 559–569.
43. ChPL Divascan 02.2017
44. Pohlann R Clinical Expert Report on Divascan 1997
45. Bordini C A *J Headache Pain* 2005; 6:387–391

PATRONAT NAUKOWY:

