

ARTYKUŁ POGLĄDOWY

Migrena: współczesne kierunki leczenia

Migraine: a review and future directions for treatment

Mattias Linde

Cephalea Headache Centre and Institute of Neuroscience and Physiology, Sahlgrenska Academy, Göteborg University, Gothenburg, Szwecja

Przedrukowano za zgodą z: *Acta Neurologica Scandinavica* 2006; 114: 71–83

STRESZCZENIE

Migrena jest przewlekłym schorzeniem neurologicznym objawiającym się głównie atakami silnych bólów głowy, z towarzyszącymi nudnościami oraz zwiększoną wrażliwością na bodźce zewnętrzne. Za nadmierną reaktywność neuronów, powodującą bóle migrenowe, odpowiadają czynniki genetyczne, jednak na ostateczną manifestację choroby wpływa również fenotyp. Zapadalność na tę chorobę w okresie roku wynosi około 13% i jest wyższa u kobiet. U pacjentów stwierdza się zwykle dysfunkcję neuropsychologiczną, a czasami dochodzi do wystąpienia przemijających neurologicznych objawów ogniskowych. W ostrej migrenie charakterystyczne objawy kliniczne są bardzo podobne, co jest warunkowane między mechanizmami leżącymi u ich podstawy. Wiele badań wskazuje na nadmierną reaktywność ośrodkowego układu nerwowego. Migrena nie jest chorobą ograniczającą się do samych ataków bólu jako takich. Wielu pacjentów zgłasza także wyczerpanie również między napadami. Skarżą się oni na opóźnienie codziennego funkcjonowania w najważniejszych obszarach życia i oczekują nowych sposobów leczenia. U młodych osób częstość napadów jest większa. Leczenie doraźne ostrego napadu migreny rutynowo powinno składać się z leku przeciwbólowego oraz przeciwwymiotnego. Nie należy wcześniej wprowadzać tryptanów do leczenia ostrego napadu migrenowego bólu głowy. W naturalnym przebiegu choroby zazwyczaj dochodzi do

sytuacji, gdy leczenie doraźne napadów migreny staje się niewystarczające. Ważnym zagadnieniem są działania profilaktyczne, zarówno nefarmakologiczne, jak i przy użyciu leków. W bardziej złożonych przypadkach powinno się wdrożyć leczenie skojarzone. Nowe strategie łączenia istniejących leków mogą się niekiedy okazać bardziej efektywne niż próby wprowadzania nowych substancji leczniczych.

Polski Przegląd Neurologiczny 2008; supl. C: C1–C13

Słowa kluczowe: zdyscyplinowanie pacjentów, ćwiczenia fizyczne, przeszłość, migrena, naturalny przebieg, metody nefarmakologiczne, profilaktyka, leczenie, tryptany

Klasyfikacja i kryteria diagnostyczne migreny

Migrena nie jest homogeną jednostką chorobową — to raczej grupa kilku zespołów (tab. 1). *International Headache Society* (IHS) stworzyło, pomocny w diagnostyce i leczeniu pacjentów z bólami głowy, system klasyfikacji *International Classification of Headache Disorders* (ICHD, 2. edycja) [1], będący jednym z najważniejszych opracowań dotyczących tego zagadnienia. Najnowszą wersję kryteriów diagnostycznych dla bólu migrenowego z aurą oraz dla migreny bez aury przedstawiono w tabelach 2 i 3.

Najczęściej występującym podtypem bólu migrenowego jest migrena bez aury. Jest to przewlekła choroba objawiająca się atakami bólu głowy trwającymi 4–72 godzin. Ból lokalizuje się jednostronnie, jest pulsujący (pacjent może odczuwać tętnienie zgodne z biciem serca, zarówno w trakcie wysiłku fizycznego, jak i w spoczynku), o umiarkowanym lub znacznym natężeniu, nasila się w trakcie rutynowej aktywności fizycznej, towarzyszą mu nudności, fotofobia i fonofobia.

Adres do korespondencji: Dr Mattias Linde
Cephalea Headache Centre, Läkarhuset
Södra vägen 27, SE-41135 Gothenburg, Sweden
tel.: +46 31 810900, faks: +46 31 814259
e-mail: mattias.linde@neuro.gu.se

Copyright © 2006 by the Author

Copyright for the journal compilation © 2006 by Blackwell Munksgaard

Reproduced with permission of Blackwell Publishing Ltd.

Polski Przegląd Neurologiczny 2008, supl. C, C1–C13

Tłumaczenie: lek. Magdalena Błońska

Wydanie polskie: Via Medica

Tabela 1. Postacie migreny według *International Headache Society*

- 1.1. Migrena bez aury
- 1.2. Migrena z aurą
 - 1.2.1. Typowa aura z migrenowym bólem głowy
 - 1.2.2. Typowa aura z niemigrenowym bólem głowy
 - 1.2.3. Typowa aura bez bólu głowy
 - 1.2.4. Rodzinna migrena połowiczoporażna
 - 1.2.5. Sporadyczna migrena połowiczoporażna
 - 1.2.6. Migrena typu podstawnego
- 1.3. Dziecięce zespoły okresowe, często poprzedzające migrenę
 - 1.3.1. Cykliczne wymioty
 - 1.3.2. Migrena brzuszna
 - 1.3.3. Łagodne napadowe zawroty głowy wieku dziecięcego
- 1.4. Migrena siatkówkowa
- 1.5. Powikłania migreny
 - 1.5.1. Migrena przewlekła
 - 1.5.2. Stan migrenowy
 - 1.5.3. Uporczywa aura bez zawału mózgu
 - 1.5.4. Migrenowy zawał mózgu
 - 1.5.5. Napady padaczkowe wywołane przez migrenę
- 1.6. Migrena prawdopodobna
 - 1.6.1. Migrena prawdopodobna bez aury
 - 1.6.2. Migrena prawdopodobna z aurą
 - 1.6.3. Prawdopodobna migrena przewlekła

Tabela 2. Kryteria diagnostyczne migreny bez aury według klasyfikacji *International Classification of Headache Disorders (ICHD, 2. edycja)*

- A. Co najmniej 5 napadów spełniających kryteria B–D
- B. Czas trwania bólu 4–72 h (nieleczonych lub leczonych nieskutecznie)
- C. Ból charakteryzuje się co najmniej 2 z następujących cech:
 - 1. Lokalizacja jednostronna
 - 2. Pulsujący charakter
 - 3. Umiarkowane lub znaczne natężenie
 - 4. Nasilający się podczas zwykłej aktywności fizycznej lub zmuszający do jej unikania
- D. Napadom towarzyszy co najmniej 1 z następujących dolegliwości:
 - 1. Nudności i/lub wymioty
 - 2. Fotofobia i fonofobia
- E. Brak związku z inną chorobą

Tabela 3. Kryteria diagnostyczne dla migreny z aurą według klasyfikacji *International Classification of Headache Disorders (ICHD, 2. edycja)*

- A. Co najmniej 2 napady spełniające kryterium B
- B. Aura w podtypach migreny 1.2.1–1.2.6 spełniająca kryteria B i C poniżej
- C. Brak związku z inną chorobą
 - 1.2.1. Typowa aura z migrenowym bólem głowy
 - A. Co najmniej 2 napady spełniające kryteria B–D
 - B. Aura przebiega z co najmniej 1 z następujących objawów, ale bez niedowładu:
 - 1. W pełni odwracalne zaburzenia widzenia składające się z objawów dodatkowych (np. migoczące światła, plamy lub linie) i/lub objawy ubytkowe (np. zaniwidzenie)
 - 2. W pełni odwracalne zaburzenia czucia składające się z objawów dodatkowych (np. uczucie klucia lub mrowienia) i/lub objawy ubytkowe (np. drętwienie)
 - 3. W pełni odwracalne zaburzenia mowy
 - C. Co najmniej 2 z następujących cech:
 - 1. Jednoimienne zaburzenia widzenia lub jednostronne zaburzenia czucia
 - 2. Co najmniej 1 z objawów aury rozwijający się stopniowo w ciągu ≥ 5 min i/lub różne objawy aury następujące po sobie w ciągu ≥ 5 min
 - 3. Każdy z objawów aury trwa ≥ 5 min i ≤ 60 min
- D. Ból głowy spełniający kryteria B–D dla 1.1 rozpoczynający się w czasie aury lub w ciągu 60 min od jej ustąpienia
- E. Brak związku z inną chorobą

Z analizy *post hoc* doniesień naukowych publikowanych od 1966 roku wynika, że za najbardziej diagnostyczne cechy bólu migrenowego uważano wystąpienie: nudności, fotofobii, fonofobii, ograniczenia normalnej aktywności życiowej w połączeniu z pulsującym charakterem bólu oraz pojawienie się aury [2]. Czas trwania bólu uznano za cechę o słabej wartości różnicującej ból migrenowy od napięciowego bólu głowy [3]. Co więcej, w wielu przypadkach migreny czas trwania bólu był krótszy niż 4 godziny lub dłuższy niż 72 godziny. W praktyce klinicznej należy mieć na uwadze, że nie wszystkie ataki migrenowe będą spełniać kryterium IHS dotyczące ich czasu trwania. W ocenie klinicznej należy pamiętać o tej różnorodności i analizować każdy przypadek na podstawie całości objawów [4]. Diagnostyka bólów głowy opiera

się w głównej mierze na danych z wywiadu chorobowego, po części także na badaniu przedmiotowym, a w niektórych przypadkach wykonywane są specyficzne badania diagnostyczne w celu wykluczenia wtórnych bólów głowy. Doświadczony klinicysta może postawić diagnozę na podstawie dobrze przeprowadzonej rozmowy z pacjentem.

Epidemiologia

Dane na temat zapadalności na migrenę pochodzą z publikowanych danych populacyjnych [5]. Istotne jest, by opisywana w doniesieniach populacja stanowiła grupę reprezentatywną; w przeciwnym razie podstawowe dane dotyczące choroby mogą być mylnie zinterpretowane z powodu wpływu czynników zewnętrznych. Najlepszy sposób to wyodrębnienie z ogólnej populacji próby w procesie randomizacji. Istotnym czynnikiem zakłócającym jest także fakt różnorodnego obrazu klinicznego choroby, zmieniającego się w czasie. Mierzalnym parametrem jest zapadalność na migrenę w ciągu roku, definiowana jako liczba osób, u których kiedykolwiek wystąpiły dwa napady bólu migrenowego z aurą lub pięć napadów bólu migrenowego bez aury, z czego co najmniej jeden z nich — w ciągu ostatniego roku. W ostatniej dekadzie przeprowadzono znamienne metodologicznie badania nad epidemiologią bólów głowy, w których oceniano wspólny wskaźnik zapadalności w krajach zachodnich [5–8]. W badaniach stosowano klasyfikację IHS; zapadalność roczną na migrenę w grupie mężczyzn oceniono na 6–9%, zaś w grupie kobiet — na 15–17%. Stosunek liczby mężczyzn do liczby kobiet w grupie chorych z migrenowymi bólami głowy wynosi 1:2–3 [5, 6, 9, 10]. Drugim po płci czynnikiem, który istotnie wpływa na zapadalność na tę chorobę, jest wiek. Migrena może się ujawnić w każdym wieku, lecz zauważa się wyraźny wzrost liczby zachorowań w grupie osób w średnim wieku. W badaniach europejskich nie zaobserwowano związku zapadalności na migrenę z przynależnością do poszczególnych grup społecznych [5, 6].

Według wyliczeń co czwarta osoba z bólami migrenowymi głowy doświadcza aury; częstym problemem jest jednak niezgłaszanie wszystkich przypadków oraz błędne rozpoznanie aury. Ponieważ aurę w większości przypadków można rozpoznać jedynie na podstawie dokładnego wywiadu — o ile pacjent zgłasza charakterystyczne objawy — to wszelkie dane epidemiologiczne na jej temat należy interpretować ostrożnie [5]. W badaniu prze-

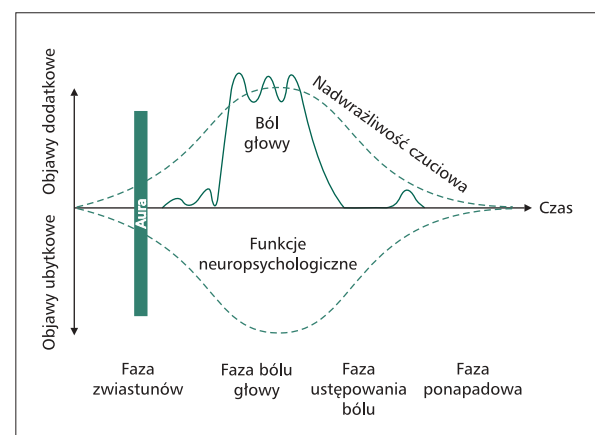
prowadzonym w Szwecji stwierdzono dwa razy częstszą aurę wśród osób diagnozowanych przez lekarza niż w grupie niediagnozowanej [6]. Prawdopodobnie wynika to z częstszego zgłaszania się chorych z migrenowymi bólami głowy z aurą w połączeniu z tendencją wśród lekarzy do częstszego dokonywania rozpoznania migreny w przypadku wystąpienia bólów głowy z charakterystycznymi objawami aury.

Średnia częstość napadów migrenowych wśród chorych wynosi jeden lub dwa na miesiąc, jednak większa część wszystkich napadów dotyczy relatywnie małej części chorych. Najczęstsze napady występują w grupie młodych dorosłych [4, 11].

Objawy kliniczne napadów migrenowych bólów głowy

Istnieje wiele doniesień naukowych opisujących kliniczne objawy migreny [12–17]. Tradycyjnie wyróżnia się pięć faz napadu migrenowego bólu głowy: fazę zwiastunów, aurę, fazę bólu głowy, fazę ustępowania bólu i fazę ponapadową [18]. Jednak nie zawsze wszystkie fazy występują w trakcie napadu, a także, z wyjątkiem aury, nie można wyraźnie określić granic między poszczególnymi stadiami (ryc. 1).

Większość pacjentów (59–63%, przedział ufności 95% [CI, *confidence interval*]) doświadcza fazy zwiastunów i jest w stanie przewidzieć napad bólu kilka godzin lub dni przed jego wystąpieniem [6]. Do objawów prodromalnych należą: pobudzenie, zaburzenia koncentracji, nawracające ziewanie, specyficzne zachcianki na niektóre potrawy i odczuwalna sztywność karku [18–20]. Objawy nadwrażliwości czuciowej (fotofobia, fonofobia, hipermisja oraz zaburzenia czucia skóry głowy pod



Rycina 1. Naturalny przebieg napadu migrenowego bólu głowy [25]

postacią nadmiernej reakcji bólowej na dotychczas nieszkodliwe bodźce), towarzyszące fазie bólu głowy, często rozpoczynają się już w fazie prodromalnej [21]. Pacjenci często zgłaszają nudności przed wystąpieniem bólu.

Aura (tab. 3) zazwyczaj pojawia się tuż przed lub łącznie z bólem głowy. W niewielu przypadkach może się pojawić już po rozpoczęciu fazy bólu głowy. Obraz aury jest bardzo różnorodny. Jedną z typowych cech jest wystąpienie w pełni odwracalnych objawów ogniskowych (zaburzenia widzenia, zaburzenia czucia, motoryki, mowy lub objawy z pnia mózgu), rozwijających się stopniowo w trakcie 5–20 minut. Każdy z tych objawów trwa krócej niż 60 minut [22–24]. W postaci migreny bez aury występuje napad bólu głowy bez dodatkowych objawów. U wielu pacjentów mogą wystąpić zarówno napady bólu migrenowego z aurą, jak i bez aury. W pojedynczych przypadkach następujący ból głowy nie ma charakteru migrenowego lub w ogóle się nie pojawia (tab. 1) [1].

U dzieci migrenowe bóle głowy często występują obustronnie, a w trakcie dorastania przekształcają się w typowy u osób dorosłych ból o lokalizacji jednostronnej (80–84%; 95% CI). Najczęściej rozpoczyna się on w okolicy potylicy/karku i przechodzi w kierunku czołowo-skroniowym. Ma charakter pulsujący i u 78–82% (95% CI) nasila się w trakcie aktywności fizycznej [6]. Niestety, jak dotychczas nawet najbardziej szczegółowe i porywające opisy symptomatologii fazy bólu głowy nie zawierają jasno określonego kryterium — czasu trwania bólu. Dostępne informacje na temat dynamiki zmian w czasie są niejasne, sztywne i nieoparte rzetelnymi dowodami. Dokładniejsze dane autorzy pracy otrzymali dzięki prospektywnej obserwacji nieleczonych ostrych napadów migrenowego bólu głowy [25]. W trakcie naturalnego przebiegu napadu nie można ustalić związku między czasem trwania napadu a jego intensywnością. Przeciwnie, krzywe czas trwania–natężenie są ewidentnie heterogenne, zarówno w przypadku porównania napadów u jednego pacjenta, jak i między różnymi pacjentami. Zazwyczaj jednak można zaobserwować korelację natężenia fotofobii i fonofobii z natężeniem bólu głowy w trakcie ataku, a także z wystąpieniem nudności.

Faza bólu głowy może się rozpocząć o każdej porze dnia, ale najczęściej ból pojawia się rano po przebudzeniu. Następnie w ciągu godzin stopniowo narasta, aż do osiągnięcia szczytowego natężenia — od umiarkowanego, po najbardziej nasilony [15, 25, 26]. W nieleczonym napadzie natężenie

bólu migrenowego płynnie i równomiernie narasta w czasie i po osiągnięciu szczytu płynnie się zmniejsza. U niektórych pacjentów początek lub faza ustępowania mogą być krótsze. W niektórych przypadkach ból w początkowych godzinach osiąga *plateau*, po czym falowo oscyluje (w następnych godzinach) między umiarkowanym a bardzo silnym. W dotychczasowych doniesieniach zwracano uwagę na możliwość wystąpienia takiego obrazu napadu, jednak nie zostało to wcześniej udokumentowane [16, 25]. Każdy bodziec zewnętrzny może spowodować nasilenie migrenowego bólu głowy [26].

Zazwyczaj (93–97%, 95% CI) podczas napadu migrenowego pojawiają się fotofobia i fonofobia [6], choć w niektórych przypadkach nie występują mimo nasilonego bólu i nudności. Obydwie dolegliwości mogą się pojawić w okresie między napadami, w trakcie fazy zwiastunów [20, 27, 28] lub rozpocząć się już po wystąpieniu nasilonego bólu głowy [15]. Natężenie objawów jest zazwyczaj stałe, lecz czas ich wystąpienia w trakcie nieleczonego napadu może być różnorodny. Owa dynamika w czasie zazwyczaj koreluje z bólem głowy [25].

Nudności i/lub wymioty to objawy występujące u 66–70% (95% CI) chorych na migrenę — znacznie częściej u kobiet [6]. W napadach z dużym natężeniem bólu oraz fotofobią i fonofobią (objawami nadwrażliwości) mogą nie wystąpić. W dużej części przypadków nasilenie nudności koreluje z profilem natężenia bólu głowy. Wymioty mogą się pojawić wiele godzin przed szczytowym natężeniem bólu głowy, jednak najczęściej pojawiają się wraz ze wzrostem intensywności bólu. W przeciwieństwie do tego, co głosiły wcześniejsze teorie, wymioty nie zawsze prowadzą do ustępowania bólu głowy [25].

Ból głowy zazwyczaj „wygasa” w ciągu kilku godzin. Jest to często ostatni z objawów przed fazą ustępowania napadu [25] i często, choć nie zawsze, ustępuje podczas snu. Średni czas trwania fazy bólu głowy to ogólnie mniej niż jeden dzień. Tak jest zwykle u młodych i dorastających pacjentów, u których napady są zazwyczaj krótsze [1]. U dorosłych dłuższe napady stwierdza się wśród kobiet. Po dokładnej ocenie czasu trwania bólu głowy u dorosłych okazało się, że spora część pacjentów miewa napady krótsze niż 4 godziny lub dłuższe niż 72 godziny [4]. Po całkowitym ustąpieniu napadu ból głowy może powrócić. Jeżeli pojawia się po mniej niż 24 godzinach, badacze uważają to za kontynuację tego samego napadu migrenowego; jest to napad o ekstremalnej fluktuacji natężenia bólu głowy. Potwierdza to występowanie wówczas po-

dobnych objawów jak w środkowej fazie napadu migrenowego [4].

Także w fazie ponapadowej pacjenci opisują występowanie objawów nadwrażliwości — fotofobii i fonofobii [14]. Najczęstszym problemem są zaburzenia koncentracji, ociężałość intelektualna [29]. Przeprowadzono kilka badań z użyciem testów neuropsychologicznych u osób cierpiących na migrenę. Większość z nich przeprowadzono w okresie międzynaapadowym, ale niektóre odbyły się w fazie bólu głowy lub w fazie ponapadowej [30, 31]. W porównaniu z grupą kontrolną odnotowano różnego rodzaju zaburzenia: deficyty uwagi, pamięci, reakcji wzrokowo-motorycznych. Najbardziej zmiennym objawem były zaburzenia czasu reakcji. Odnotowano odwrotną zależność w stosunku do natężenia i częstości napadów migrenowych [32]. Jednak nie do końca wiadomo, na ile powyższe zaburzenia są spowodowane chorobą, a na ile zastosowanym leczeniem [33].

Patofizjologia

Z jednej strony, u prawie u każdego człowieka w ciągu życia dochodzi do jednego lub kilku napadów migrenowego bólu głowy, co jest podstawą do stwierdzenia, że stanowi on normalną reakcję fizjologiczną mózgu. Z drugiej strony, powtarzające się napady bez istotnych okoliczności zewnętrznych upoważniają do rozpoznania patologii — choroby. Ryzyko zachorowania wśród krewnych pierwszego stopnia osób z migreną jest 2–3-krotnie większe niż w populacji ogólnej i dziedziczny jest wieloczynnikowo [34]. Niski próg wystąpienia bólu migrenowego jest uwarunkowany genetycznie, jednak badania z udziałem bliźniąt wskazują na duży udział fenotypu w modulowaniu objawów choroby [35]. Napad może być wywołany przez jeden lub kilka czynników spustowych w połączeniu z odmiennym metabolizmem energetycznym mitochondrium, dysfunkcją transportu jonów przez błony komórek ośrodkowego układu nerwowego (OUN), niskim stężeniem magnezu w tkankach mózgu oraz nieprawidłowym stężeniem neuroprzekazników, takich jak serotonina (5-HT). Wszystkie powyższe mechanizmy leżą u podstawy nadmiernej reaktywności neuronów [36–39]. Najczęstszymi czynnikami wywołującymi napad są reakcja na stres oraz owulacja lub miesiączka. Do innych zalicza się: nieregularne posiłki, alkohol, odwodnienie, różne rodzaje bodźców świetlnych, nieprzyjemny zapach lub niektóre potrawy [2, 40].

U osób cierpiących na migrenę reakcja mózgu w odpowiedzi na zwyczajne bodźce jest wyolbrzy-

miona. Nadreaktywność mózgu potwierdzono w serii przeprowadzonych badań neuropsychologicznych [38, 41]. W przeciwieństwie do spodziewanego wytworzenia tolerancji na powtarzający się bodziec, na przykład światło, u osób z migreną dochodzi do stopniowego wzrostu potencjałów elektrycznych komórek korowych, tak zwanego zjawiska utraty habituacji [36, 42]. Nie wiadomo, czy u podstaw leżą uwrażliwienie i/lub rozerwanie centralnych dróg modulacji bólu, na przykład zaburzenia inhibicji [43]. Zaobserwowano, że między napadami próg bólowy skóry głowy obniża się po stymulacji światłem i jest to skorelowane z wystąpieniem nudności [44, 45]. Także w trakcie elektrycznej stymulacji rogówki próg percepcji bodźca, bólu oraz wywołania objawów wzrokowych w postaci błysków był niższy [41]. W badaniu ankietowym wśród osób z pierwotnymi bólami głowy wykazano, że u chorych z migreną w trakcie fazy bólu głowy występuje zwiększona wrażliwość nie tylko na światło i dźwięki, ale także na nieprzyjemne zapachy, niektóre potrawy oraz zmniejszona wydolność fizyczna. Występuje także zwiększona wrażliwość na światło w okresach międzynaapadowych, czego nie zaobserwowano u osób z napięciowym bólem głowy. Odczucia wzrokowe oraz wywołane światłem są opisywane przez chorych jako nieprzyjemne [46].

Znaczna część osób cierpiących na migrenę nie wraca do pełnej formy między atakami [4]. Może to oznaczać, że w mózgu utrzymuje się status „migrenowy”. Przykładowo, w badaniach nad metabolizmem energetycznym tkanek mózgu oraz kontrolą ruchów ciała wykazano subkliniczne zaburzenia pochodzenia centralnego także w okresie międzynaapadowym [47, 48]. Jedna trzecia chorych na migrenę zgłasza nadwrażliwość skóry na bodźce termiczne lub mechaniczne w okresach wolnych od bólu głowy. Większość badań dotyczących migreny koncentruje się na okresie napadu bólu. Jednak nadal nie wiadomo, w jakim dokładnie mechanizmie w trakcie fazy zwiastunów dochodzi do rozpoczęcia napadu. Być może, międzynapadowe i prodromalne objawy są wyrazem globalnej dysfunkcji w zakresie metabolizmu i transmisji sygnałów, a nie zlokalizowanego uszkodzenia. Z histologicznego punktu widzenia może to być zjawisko zachodzące w neurogleju, bo przecież astrocyty pełnią istotną funkcję w neurosygnalizowaniu, metabolizmie energetycznym, zewnątrzkomórkowej homeostazie jonowej, regulacji płynowej oraz neuroprotekcji w OUN [49, 50]. Ze względu na pewien charakterystyczny około-

dobowy rytm (większość napadów rozpoczyna się rano) oraz charakter objawów zwiastunowych (opisanych wyżej) uważa się, że istotnym w patogeniezie wczesnego okresu napadu obszarem mózgu jest pień. Potwierdzają to wyniki badań przy użyciu pozytronowej tomografii emisyjnej (PET, *positron emission tomography*), w których w trakcie pełnoobjawowego napadu bólu migrenowego obserwowano największą aktywację w obrębie grzbietowej części mostu. Aktywacja utrzymywała się po skutecznej terapii bólu głowy, fotofobii i fonofobii [51, 52].

Na podstawie klinicznego obrazu aury już wcześniej sugerowano, że początek procesów ma miejsce w korze potylicznej i rozprzestrzenia się do przodu z prędkością 2–3 mm/min. Wnioski te potwierdzono w kolejnych badaniach [53]. Nie zostało to dowiedzione, jednak wydaje się prawdopodobne, że u podstaw tych mechanizmów leży rozprzestrzeniająca się depolaryzacja generująca neurologiczne objawy nadmiarowe i następujące po nich objawy ubytkowe wraz z wtórną umiarkowaną oligemią [54, 55]. Jeśli tak, to prawdopodobnie proces ten jest mediowany przez rozprzestrzeniające się pobudzenie w sieci połączeń komórek astrocytowych i neuroglejowych [49, 56, 57]. Pobudzenie stwierdzono również w przypadku migreny bez subiektywnego odczuwania aury, ale miało ono charakter wygasający; zmiany ukrwienia części potylicznej mózgu są bardziej charakterystyczne dla migreny z aurą [58].

Faza bólu głowy stanowi największą część napadu migrenowego. Ból lokalizuje się najczęściej w okolicy czołowo-skroniowej. Dane na temat anatomicznej struktury odpowiedzialnej za początek powstawania bólu są ograniczone — częściowo z powodu bliskiego połączenia szyjnych włókien aferentnych i neuronów nerwu trójdzielnego (tzw. kompleks szyjno-trójdzielny). Paradoksalnie, ból jest czasami projektowany do innych dermatonów. Miąższ mózgu jest niewrażliwy na ból, histologicznie w odpowiedzi na szkodliwe bodźce dochodzi do rozszerzenia wewnątrzczaszkowych i/lub oponowych naczyń krwionośnych [59]. Mimo sygnału o aktualnym uszkodzeniu tkanek, ból jest mylnie interpretowany jako bodziec nieszkodliwy; tętnienie naczyń lub stymulacja opony twardej prowadzą do obniżenia progu bólowego. Ogólnie wiadomo, że rozszerzenie naczyń wewnątrzczaszkowych jest bolesne, ale — co bardzo interesujące — ból migrenowy rozpoczyna się w warunkach hipoperfuzji, powodując zmiany w średnicy naczyń krwionośnych, a nie odwrotnie [60–63]. System

krwionośny mózgu jest unerwiony przez włókna układu współczulnego, przywspółczulnego oraz włókna czuciowe; co zapewnia odpowiedni zasób neurotransmiterów. W trakcie fazy bólu głowy z włókien nerwu trójdzielnego prawdopodobnie są uwalniane wazoaktywne neuropeptydy, takie jak neuropeptyd CGRP (*calcitonin ganerelated peptide*) — peptyd związany z genem kalcytoniny, co skutkuje jałowym procesem zapalnym oraz rozszerzeniem naczyń krwionośnych. Stymulowany w tym mechanizmie proces zapalny powoduje powstanie dodatniego sprzężenia zwrotnego, stymulując włókna nerwu trójdzielnego. Dochodzi do powstania „błędnego koła” — pacjent odczuwa ból głowy o jedno- lub obustronnej lokalizacji [64]. Z jednej strony, teoretycznie, czynnikiem spustowym mogłyby być procesy zachodzące w mózgu w trakcie aury, lecz nie określono, w którym momencie napadu rozpoczyna się faza bólu głowy. Z drugiej strony, istnieją prace sugerujące, że neurogeny proces zapalny nie jest głównym czynnikiem leżącym u podstaw napadu migrenowego [54, 65]. Według nich przyczyną bólu jest uwalnianie z naczyń krwionośnych, okołonaczyniowych zakończeń nerwowych lub tkanek mózgowych endogenego tlenku azotu (NO, *nitric oxide*). Dużą rolę mogą także odgrywać nagle zmiany stężenia serotoniny (5-HT) w organizmie [66] oraz autonomiczny układ nerwowy [67]. Nie wiadomo, w jakim mechanizmie dochodzi do wygaśnięcia napadu migrenowego bólu głowy. Czas trwania fazy bólu głowy zależy od wieku pacjenta oraz czynników wywołujących napad.

O wspólnym patomechanizmie klasycznych objawów migreny (ból głowy, fotofobii, fonofobii i nudności) świadczy fakt, że w większości przypadków występują łącznie oraz mają podobny przebieg w czasie, ewentualnie z małymi odchyleniami [25]. Ponieważ foto- i fonofobia zazwyczaj pojawiają przed wystąpieniem fazy bólu głowy, wykluczono procesy somatosensoryczne (nerw trójdzielny) jako wspólny mechanizm wywołujący objawy klasyczne. Napad migrenowy rozpoczyna się już w fazie zwiastunów i trwa nadal po ustąpieniu bólu głowy (faza ponapadowa), co wiąże się z zachodzącymi nadal procesami w OUN [19, 20]. Słusznym wydaje się postawienie hipotezy o globalnej, zachodzącej prawdopodobnie w astrogliu, dysfunkcji wywołującej główne objawy neuropsychologiczne migreny, jak na przykład zaburzenia koncentracji w fazie ponapadowej.

Podsumowując, migrena jest pierwotną chorobą OUN powodującą wtórnie zaburzenia w ukrwieniu tkanek mózgu. Niewiele wiadomo o patofizjo-

logii fazy zwiastunów i fazy ponapadowej napadu bólu migrenowego.

Wpływ migreny na jakość życia chorych

Ludzie cierpiący z powodu migreny skarżą się na nią nie bez istotnej przyczyny. Większość osób, która podejrzewa u siebie objawy tej choroby, spełnia kryteria IHS [4]. Z kolei co czwarta, a nawet co druga osoba, u której bóle głowy spełniają kryteria IHS dla rozpoznania migreny, nie jest świadoma swej choroby [68]. Większość pacjentów za najgorszy objaw występujący w napadzie migreny uważa ból głowy [4]. Uciążliwość choroby nie ogranicza się tylko do okresów napadów bólu. Wielu pacjentów nie odzyskuje pełnej formy również w okresach międzynaapadowych. Strach przed niespodziewanym wystąpieniem następnego ataku oraz ciągle myślenie o unikaniu czynników wywołujących zakłócając normalne funkcjonowanie [4, 69, 70]. Choroba wpływa również na rodzinę chorego, powodując stres i frustracje [4, 69–71]. Jest to szczególnie istotne, ponieważ większość chorych na migrenę jako najpoważniejszy wskaźnik zakłócenia przez nią jakości życia wskazuje wpływ choroby na relacje rodzinne [4].

Inne badania wskazują na mniejszą ilość czasu przeznaczaną na edukację u osób cierpiących z powodu migrenowych bólów głowy. W kilku publikacjach amerykańskich częstość migreny była odwrotnie proporcjonalna do poziomu wykształcenia [5]. Takich obserwacji nie odnotowano w Skandynawii [4].

Koszty leczenia choroby są zdecydowanie niższe niż ekonomiczny rachunek strat wynikających z nieobecności chorych w pracy lub ich obniżonej produktywności z powodu napadu bólu. Wyliczenia populacyjne wskazują na utratę 1–4 dni roboczych w roku z powodu migreny [4]. Dodatkowo, wielu chorych chodzi do pracy lub szkoły w trakcie napadu, a ich efektywność jest wówczas znacznie obniżona. Może to prowadzić do poczucia winy, niskiej samooceny, braku zaangażowania i nieodczuwania satysfakcji z pracy zawodowej. Dane na temat wpływu choroby na osiągnięte sukcesy finansowe są sprzeczne. Jednak z wielu raportów wynika, że osoby z migreną często wykonują pracę poniżej swoich możliwości i kwalifikacji, nie rozwijając się zawodowo, co w przełożeniu na całe ich życie generuje konkretne straty finansowe [70].

Podsumowując, wpływ choroby na finanse (głównie ponoszenie kosztów) oraz sferę psychosocjalną, a także wywoływane przez nią cierpienia jest ogromny [72]. Co więcej, migrena stanowi czynnik ryzyka wystąpienia innych chorób. Przykłado-

wo, migrena z aurą wiąże się z częstszymi udarami niedokrwiennymi, zwłaszcza u kobiet [73, 74].

Zakres opieki zdrowotnej w migrenie

Migrena jest często niezdiagnozowaną jednostką chorobową, a co za tym idzie — nieodpowiednio lub wcale nieleczoną. W Skandynawii [4] tylko 56% pacjentów z migreną konsultuje się z lekarzem, i jest to niższy wskaźnik niż w Ameryce Północnej. Spora część chorych, która odwiedziła lekarza z powodu dolegliwości związanych z napadem bólu migrenowego, nie została objęta stałą opieką. Tylko co trzecia osoba cierpiąca na migrenę jest pod stałą opieką lekarską [4]. Za prawdopodobne przyczyny takiego stanu uważa się brak wiary pacjenta w możliwość zdiagnozowania i efektywnego leczenia jego choroby przez lekarza, niewiara w istnienie skutecznej metody terapii oraz niezadowolenie z wcześniejszych konsultacji czy stosowanego leczenia. W Szwecji co trzecia osoba konsultująca się z lekarzem z powodu migreny oceniła proponowane możliwości terapii jako niewystarczające w stosunku do poziomu swoich dolegliwości [4].

Być może, wielu z chorych nie czuje się na tyle źle, by szukać pomocy lekarskiej, dlatego dane na temat wpływu ich choroby na jakość życia są nieznane. Jednak wielu pacjentów aktywnie poszukuje możliwości radzenia sobie z bólem, co ostatecznie prowadzi do skorzystania z porady lekarskiej [4]. Zatem wzrastanie zainteresowania opieką zdrowotną ze strony chorych na migrenowe bóle głowy jest oczywiste.

Leczenie doraźne

Leczeniem pierwszego rzutu w łagodnym lub umiarkowanym napadzie migrenowego bólu głowy są leki przeciwbólowe. Wykazano skuteczność w co najmniej jednym badaniu kontrolowanym placebo takich leków jak: kwas acetylosalicylowy (ASA, *acetylsalicylic acid*) w dawce do 1000 mg [75, 76], ibuprofen w dawce 200–800 mg [76], diklofenak w dawce 50–100 mg i paracetamol w dawce 1000 mg. W przypadku nudności zaleca się stosowanie leków przeciwwymiotnych: metoklopramidu (10–20 mg), domperidonu (20–60 mg) lub prochlorperazyny (10–25 mg). Pierwsze dwa leki należą do grupy prokinetyków; powodują przyspieszenie motoryki przewodu pokarmowego, co może wpływać na wchłanianie innych leków przyjętych doustnie [77–82, 83].

Długo stosowane alkaloidy sporyszu również poddano badaniom efektywności i bezpieczeństwa w kilku badaniach z randomizacją i próbą kontro-

lowaną z użyciem placebo. Obserwowano poważne działania niepożądane. U niektórych pacjentów, ze względu na dłuższy okres półtrwania, stosowanie tych leków może się wiązać ze zmniejszoną częstością nawrotów, jednak w badaniach porównawczych z tryptanami te drugie wypadają zdecydowanie lepiej [84, 85]. Dodatkowo alkaloidy sporyszu często indukują zależny od leków ból głowy, nawet w przypadku stosowania bardzo małych dawek [86].

Odkrycie tryptanów (selektywnych agonistów receptora 5-HT_{1B/1D}) stanowi alternatywną drogę terapii napadów migrenowego bólu głowy. Jako pierwszy wynaleziono sumatryptan. Na jego temat opublikowano najwięcej wyników badań w stosunku do pozostałych leków stosowanych w migrenie. Istnieje potrzeba zintensyfikowania badań nad kolejnymi substancjami II generacji z tej grupy leków: almotryptanem, eletryptanem, frowatryptanem, naratryptanem, rizatryptanem oraz zolmitryptanem. Skuteczność tryptanów udowodniono w wielu badaniach z randomizacją kontrolowanych placebo, które podsumowano w opublikowanej metaanalizie [87]. W badaniach porównawczych sumatryptanu [75, 88] oraz zolmitryptanu [89] z ASA i metoklopramidem wykazano porównywalną skuteczność lub trochę lepszą w przypadku tryptanów. Tryptany są skuteczne u 60% pacjentów nieodpowiadających na terapię niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi (NLPZ). Ogólnie, tryptany to homogeniczna grupa leków pod względem skuteczności, farmakologii i bezpieczeństwa, ale w praktyce klinicznej można zaobserwować pewne różnice [90].

Dla wielu pacjentów cierpiących z powodu migreny jedynie podane doustnie tryptany są sposobem całkowitego zniesienia bólu w trakcie napadu. Istnieją co najmniej dwie teorie wyjaśniające taką dobrą odpowiedź na terapię. Najbardziej prawdopodobna głosi, że w trakcie napadu migreny dochodzi do zahamowania motoryki przewodu pokarmowego i co za tym idzie — do wydłużenia czasu opróżniania żołądka. Same tryptany również, poza działaniem antymigrenowym, mogą przedłużać opróżnianie żołądka [91–93]. Potwierdzeniem są badania, w których zaobserwowano różnice w czasie odpowiedzi na leczenie między sumatryptanem podanym podskórnie (działa szybciej) a podanym w postaci doustnej u tych samych pacjentów. Większość chorych wybiera postać doustną. Jednak, z uwagi na czas reakcji, siłę działania oraz preferowaną drogę podania leku, należy przedyskutować zalety alternatywnych dróg podania tryptanów, takich jak donosowa, doodbytnicza czy podskórna [94].

Przyjmowanie tryptanów w trakcie aury jest nieskuteczne. Powinny być stosowane w trakcie fazy bólu głowy, jednak przyjęcie ich wcześniej nie powoduje szkodliwych działań niepożądanych [95, 96]. Wczesna terapia napadu migrenowego, przed fazą bólu głowy, jest często rekomendowana w celu uniknięcia upośledzonego wchłaniania leków w związku z pojawiającymi się w trakcie napadu zaburzeniami motoryki przewodu pokarmowego [90]. Jednak, jak wcześniej wspomniano, inne niż doustne formy tryptanów działają szybko i skutecznie także po podaniu w późniejszej fazie napadu, tuż przed wystąpieniem nasilonych objawów [97]. W szczegółowych badaniach z udziałem pacjentów cierpiących na napady bólu migrenowego trwające 72 godziny wykazano, że efekt działania tryptanów utrzymuje się w stałym przedziale czasowym (kilku godzin), po czym objawy wracają we wcześniejszej formie. Obserwacje te dowodzą, że leki z tej grupy ograniczają objawy napadu dzięki powtarzanym dawkom. Tryptany nie znoszą napadu migrenowego *per se*, lecz zmniejszają objawy tak długo, jak długo utrzymuje się ich odpowiednie stężenie we krwi [25]. Udowodniono, że podskórne podanie sumatryptanu powoduje krótkotrwałą alłodynię [98]. Być może, pozwoli to zrozumieć przyczyny nieprzyjemnych działań niepożądanych związanych ze stosowaniem leków z tej grupy.

W przypadku, gdy nie można jednoznacznie ocenić skuteczności różnych metod leczenia na podstawie rzetelnych badań naukowych, logiczne jest, że trzeba poinformować pacjenta o różnych opcjach leczenia doraźnego napadu migrenowego i zaproponować ich wypróbowanie i porównanie skuteczności i preferencji pacjenta w jego konkretnym przypadku. Dobrą strategią jest rozpoczęcie leczenia od rutynowego połączenia leku przeciwbólowego z przeciwwymiotnym. Jeżeli po 40–60 minutach nie nastąpi oczekiwana poprawa, należy dodać lek działający wybiórczo. U osób, które potrzebują kolejnego leku w trakcie każdego z napadów, należy w przyszłości rozpoczynać leczenie od razu lekiem z grupy tryptanów, ewentualnie w połączeniu z lekiem przeciwbólowym. Przy zastosowaniu powyższej strategii droższą terapię specyficznymi lekami stosuje się u tych chorych, którzy na pewno ich potrzebują.

Ból głowy wywołany lekami

Częste przyjmowanie leków przeciwbólowych może powodować codzienne lub prawie codzienne bóle głowy. Stwarza to problem kliniczny u osób leczonych z powodu migreny — czy dany ból gło-

wy jest spowodowany zastosowanym leczeniem, czy też jest to już następny napad bólu migrenowego. Podejrzenie bólów głowy wywoływanych stosowaniem leków dotyczy tych chorych, u których bóle głowy pojawiają się co najmniej przez 15 dni w miesiącu i u których leczenie przeciwbólowe stosowano co najmniej przez 10 dni w miesiącu [1]. Nieznany jest mechanizm transformacji bólów epizodycznych w codzienne, choć w przypadku tryptanów może się to wiązać z sensytyzacją receptorów 5-HT 1B/1D przez ich długotrwałą stymulację [98]. W przypadku podejrzenia bólów głowy związanych z leczeniem należy ograniczyć przyjmowanie leków przeciwbólowych do 15 dni w miesiącu, a w przypadku terapii skojarzonej lekiem przeciwbólowym i/lub tryptanami — do 10 dni w miesiącu [90]. Jak wynika z doświadczenia klinicznego, odstawienie leków przeciwbólowych jest leczeniem z wyboru w takich przypadkach [99]. Ograniczenia należy wprowadzać w możliwie najszybszym tempie — takim, na jakie pozwoli stan pacjenta. Ważne jest wspomaganie motywacji pacjenta; w niektórych przypadkach pomocna jest akupunktura [100]. Jeżeli po miesiącu nie stwierdza się spodziewanej poprawy, zaleca się zastosowanie małych dawek amitryptyliny [99].

Profilaktyka farmakologiczna

W profilaktyce migreny stosuje się leki z kilku grup. Nie ma jasno określonych kryteriów włączenia profilaktyki farmakologicznej. Według *European Federation of Neurological Societies* (EFNS) [90] należy ją rozważyć i zaproponować pacjentowi, u którego choroba poważnie zaburza funkcjonowanie, odbijając się na ważnych dla niego sferach życia; gdy napady zdarzają się co najmniej 2 razy w miesiącu; leczenie doraźnie zawodzi lub gdy aura jest wyjątkowo ciężka. Należy indywidualnie u każdego pacjenta rozważyć potencjalne działania niepożądane i interakcje z innymi lekami.

Lekami pierwszego wyboru są: antagoniści receptora β — propranolol [101, 102], metoprolol; flunarizyna [103], kwas walproinowy [104] oraz topiramata [105–107]. U pacjentów z depresją, zaburzeniami snu lub częstymi napięciowymi bólami głowy zaleca się amitryptylinę [108, 109]. W przypadku migreny menstruacyjnej innego rodzaju leki, na przykład estrogenowe, podawane w okresie okołomenstruacyjnym mogą okazać się skuteczne [40]. Do leków trzeciego rzutu (słabo udowodniona skuteczność, możliwość wystąpienia poważnych działań niepożądanych) należą: suplementy ziołowe (*Petasites hybridus*) [110], kande-

sartan [111], koenzym Q₁₀ [112], gabapentyna [113], lisinopril [114], magnez [115, 116], metysergid [117] i ryboflawina [118].

Ważnym elementem oceny skuteczności profilaktyki jest dzienniczek objawów prowadzony przez pacjenta. Profilaktykę uważa się za skuteczną, jeżeli częstość napadów zmniejszy się o 50% w ciągu 3 miesięcy. Zazwyczaj udaje się to osiągnąć u około połowy pacjentów.

Współpraca pacjentów w leczeniu farmakologicznym

Przeprowadzono wiele badań klinicznych z randomizacją, w których oceniano profilaktykę farmakologiczną w migrenie. Wiele z nich — szczególnie ostatnio — dotyczyło topiramatu. W praktyce klinicznej takie postępowanie przynosi niekiedy rezultaty w postaci ustąpienia napadów, jednak w badaniach klinicznych wskaźniki skuteczności terapeutycznej są niskie. Jednym z powodów może być słaba współpraca pacjenta i nieprzyjmowanie leków według określonych wskazań. Nawet wśród starannie wybranych pacjentów obserwowanych ambulatoryjnie zdarzają się przypadki nieprzyjmowania leków przez długi czas, co umyka uwadze lekarza. Jak wskazuje praktyka kliniczna, niektórzy chorzy przerywają profilaktykę farmakologiczną bez ewidentnej przyczyny [119]. To trudne do zrozumienia zjawisko jest dość znamienne w populacji osób z migreną, powodując trudności w wiarygodnej ocenie efektywności leczenia [120]. Obecnie prowadzone obserwacje skupiają się na ocenie oczekiwań pacjentów co do leczenia doraźnego oraz na ocenie czynników ważnych przy podejmowaniu przez nich decyzji o terapii profilaktycznej [121]. Dotychczas przeprowadzono niewiele badań oceniających współpracę pacjentów poddanych leczeniu profilaktycznemu. Co więcej, są one zazwyczaj przeprowadzane wśród małej liczby pacjentów. W jednym z nich poddano ocenie chorych w zależności od prezentowanych podtypów migreny [122].

Profilaktyka nefarmakologiczna

W przypadku gdy leczenie farmakologiczne zawodzi, jest mało efektywne i nie spełnia oczekiwań wielu pacjentów, należy rozważyć inne możliwości działania. Faktem jest, że pacjenci preferują i doceniają działania nefarmakologiczne, nie — jak się zazwyczaj sądzi — z powodu niechęci do przyjmowania leków, lecz z powodu przekonania o aktywizującym wpływie takich działań na endogenne, pozytywne mechanizmy oraz poczucia,

że mogą aktywnie uczestniczyć w terapii i wpływać na swój powrót do zdrowia. W związku z powyższymi obserwacjami zaleca się działania nefarmakologiczne u wszystkich chorych, którzy wymagają profilaktyki, zarówno w monoterapii, jak i w połączeniu z przyjmowaniem leków [123].

Ważnym postępowaniem warunkującym poprawę jest przedyskutowanie z pacjentem wprowadzenia zmian stylu życia, polegających na unikaniu czynników wywołujących napady bólu [124]. W Szwecji najważniejszym postępowaniem w ramach nefarmakologicznej profilaktyki napadów jest unikanie czynników wywołujących oraz odpowiednia ilość snu.

Leczenie behawioralne w nawracającej migrenie jest stosowane i opisywane przez ostatnie dekady. Najczęstsze sposoby terapii można podzielić na następujące kategorie: techniki relaksacyjne, terapia kognitywno-behawioralna („zarządzanie stresem”) oraz *biofeedback*. Istnieją dowody potwierdzające skuteczność powyższych strategii, jednak nie stwierdzono, która z nich jest najbardziej efektywna. Podobnie do skuteczności terapii lekami, w przypadku postępowania nefarmakologicznego indeks bólu głowy (wskaźnik częstości, ciężkości i/lub czasu trwania bólu) zmniejsza się o 50% u 30–60% pacjentów. W praktyce klinicznej rodzaj zastosowanej interwencji zależy od preferencji i indywidualnego nastawienia pacjenta i terapeuty. Ważnym elementem prowadzonego leczenia jest powtarzanie kilkusekundowych–minutowych sesji ćwiczeń samodzielnie w domu. Część chorych wymaga regularnych wizyt u specjalisty, by móc kontynuować terapię. Uzyskane rezultaty mogą się utrzymywać nawet kilka lat. Starania w zakresie odnalezienia mechanizmów działania technik behawioralnych dały pewne efekty [123, 125–128].

Do technik relaksacyjnych zalicza się: 1) progresywną relaksację mięśni, na przykład naprzemienne naprężanie i rozluźnianie odrębnych grup mięśniowych; 2) relaksację autogenną, na przykład uzyskiwanie stanu głębokiego rozluźnienia poprzez autoinstrukcje wyobrażenia ciepła i ocieężałości w danych partiach ciała; 3) medytację, na przykład osiągnięcie równowagi psychicznej i relaksacji poprzez ciche powtarzanie słowa lub dźwięku. Terapia kognitywno-behawioralna to interwencja psychoterapeutyczna, której podstawowym celem jest uświadomienie pacjentowi roli jego nastawienia w generowaniu odpowiedzi na sytuacje stresowe i powiązania między stresem, natężeniem wysiłku i bólami głowy. Powyższe działania psychologiczne mają szczególną wartość właśnie w migrenie [123, 125, 126]. Wśród dorastających pacjentów z częsty-

mi napadami bólów głowy najlepsze efekty przynosi terapia relaksacyjna pod opieką terapeuty [129].

Biofeedback oznacza wszelkie procedury dostarczające informacji o fizjologicznych procesach organizmu, na przykład temperaturze skóry palca, odbierane zazwyczaj za pośrednictwem urządzeń elektronicznych. Ma on zastosowanie w wielu specjalistycznych klinikach zajmujących się leczeniem bólów głowy, a w kilku przeprowadzonych badaniach naukowych potwierdzono skuteczność *biofeedback* w leczeniu migreny. Połączenie *biofeedback* z farmakoterapią może zwiększyć efektywność leczenia o 10–20% [123, 125, 126, 130].

Kolejną propozycją wspomagania terapii w migrenie jest regularny i często uprawiany aerobik [125, 131–134]. W randomizowanym badaniu klinicznym wykazano, że multidyscyplinarne postępowanie zaplanowane przez neurologów i fizykoterapeutów wykazywało znamienne lepszą efektywność wśród chorych na migrenę niż konwencjonalna terapia proponowana przez lekarzy rodzinnych. Pacjenci uważali za priorytetowe sesje ćwiczeń w grupie oraz porady fizykoterapeutów [135]. Ponieważ nie ma możliwości przeprowadzenia badań metodą podwójnie ślepej próby, w których oceniano by skuteczność ćwiczeń fizycznych w migrenie, nadal jest to kwestia niewyjaśniona.

Kolejną, dość często wykorzystywaną, metodą w profilaktyce migreny jest akupunktura. W trakcie przeglądania medycznych baz piśmiennictwa można napotkać wiele publikacji potwierdzających jej skuteczność. W kilku dokładnie zaplanowanych, dobrej jakości badaniach klinicznych porównywaną skuteczność standardowej akupunktury z pozorowanym zabiegiem akupunktury [136] lub profilaktyką farmakologiczną [137, 138]. W porównaniu z flunaryzyną czy metoprololem akupunktura wykazuje podobne efekty, ale jest dużo lepiej tolerowana. W przeglądzie systematycznym biblioteki *Cochrane* uznano tę metodę terapii za skuteczną i znaczącą w leczeniu bólów głowy. Przeprowadzenie metaanalizy nie było możliwe z uwagi na heterogeny charakter doniesień oraz brak wystarczających danych [139]. Prowadzona przez wyszkolonych licencjonowanych terapeutów akupunktura jest bezpieczna. Nie istnieją udowodnione naukowo opisy sposobu umieszczenia igieł ani ich liczby w leczeniu migreny. Jednak, według tradycyjnej koncepcji, w osiągnięciu pozytywnego efektu głębokość i miejsca wkluc nie mają istotnego znaczenia [140]. Biorąc pod uwagę wyniki badań z zastosowaniem tępych igieł, można stwierdzić, że pozytywny efekt zabiegu zależy od innych mechani-

zmów niż perforacja tkanki podskórnej. Równie ważny jest efekt rozluźnienia i świadomości bycia pod specjalistyczną opieką [100].

Innymi metodami fizykoterapii wykorzystywanymi u chorych z migreną są masaże, ćwiczenia postawy, ćwiczenia karku, chiropraktyka oraz inne zabiegi manualne dotyczące kręgosłupa. Niewiele jest doniesień na temat skuteczności powyższych metod; zaleca się dokładne rozważenie ich użyteczności u danego pacjenta. Nie zaleca się stosowania intensywnych zabiegów chiropraktycznych z uwagi na możliwość niebezpiecznych powikłań zdrowotnych [130, 141, 142].

W podsumowaniu, zarówno profilaktyka niefarmakologiczna, jak i farmakologiczna mogą się okazać przydatne u osób cierpiących na migrenę. W bardziej skomplikowanych przypadkach należy rozważyć terapię skojarzoną [123, 126].

Wskazówki dla przyszłych badaczy zajmujących się migreną i jej leczeniem

Dla wielu pacjentów badania nad poprawą skuteczności dotychczas stosowanych chemioterapeutyków mogą się okazać korzystniejsze niż poszukiwania zupełnie nowych strategii leczenia. Istnieje potrzeba badań nad czynnikami poprawiającym współpracę chorych na migrenę i przestrzeganie przez nich zaleceń standardowej terapii.

W środowisku medycznym świadomość dostępności i skuteczności niefarmakologicznych metod leczenia migreny oraz istniejących na ten temat doniesień naukowych są niewielkie. Zatem istnieje potrzeba dalszych badań porównujących leczenie niefarmakologiczne i farmakologiczne.

Jak dotychczas, nie przeprowadzono badań zgodnie z zasadami dobrej praktyki klinicznej dotyczących wpływu różnych programów ćwiczeń fizycznych na obraz choroby. Wiele z nich jest niedopracowanych pod względem metodologicznym, a z uwagi na dużą heterogenność ocenianych punktów końcowych przeprowadzenie metaanalizy jest niemożliwe. W celu zastosowania takiej terapii w praktyce klinicznej na szerszą skalę wymagane jest przeprowadzenie dalszych, dobrze zaplanowanych, badań klinicznych.

PIŚMIENNICTWO

- Headache Classification Subcommittee of the International Headache Society. The international classification of headache disorders. *Cephalalgia* 2004; 24 (supl. 1): 1–160.
- Smetana G. The diagnostic value of historical features in primary headache syndromes. *Arch. Intern. Med.* 2000; 160: 2729–2737.
- Bruehl S., Lofland K., Semenchuk E., Rokicki L., Penzien D. Use of cluster analysis to validate IHS diagnostic criteria for migraine and tension-type headache. *Headache* 1999; 39: 181–189.
- Linde M., Dahlöf C. Attitudes and burden of disease among self-considered migraineurs. A nation-wide, population-based survey in Sweden. *Cephalalgia* 2004; 24: 455–465.
- Rasmussen B., Stewart W. Epidemiology of migraine. W: Olesen J., Tfelt-Hansen P., Welch K. (red.). *The headaches*. 2nd edn. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia 2000: 227–233.
- Dahlöf C., Linde M. One-year prevalence of migraine in Sweden: a population-based study in adults. *Cephalalgia* 2001; 21: 664–671.
- Terwindt G., Ferrari M., Tijhuis M., Groenen S., Picavet H., Launer L. The impact of migraine on quality of life in the general population. *The GEM study*. *Neurology* 2000; 55: 624–629.
- Wang S.-J., Fuh J.-L., Lu S.-R., Juang K.-D. Quality of life differs among headache diagnoses: analysis of SF-36 survey in 901 headache patients. *Pain* 2001; 89: 285–292.
- Takehima T., Ishizaki K., Fukuhara Y. i wsp. Population-based door-to-door survey of migraine in Japan: the Daisen study. *Headache* 2004; 44: 8–19.
- Henry P., Michel P., Brochet B., Dartigues J., Tison S., Salamon R. A nationwide survey of migraine in France: prevalence and clinical features in adults. *Cephalalgia* 1992; 12: 229–237.
- Lipton R., Stewart W., Diamond S., Diamond M., Reed M. Prevalence and burden of migraine in the United States: data from the American Migraine Study II. *Headache* 2001; 41: 646–657.
- Gowers W. A manual of diseases of the nervous system. J & A Churchill, London 1888. 13. Jackson H. Remarks on the diagnosis and treatment of diseases of the brain. *Br. Med. J.* 1888; 14: 59–63.
- Liveing E. On megrim, sick-headache, and some allied disorders: a contribution to the pathology of nervestorms. Arts & Boeve, Nijmegen 1873 (facsimile reprint 1997).
- Olesen J. Some clinical features of the acute migraine attack. An analysis of 750 patients. *Headache* 1978; 18: 268–271.
- Sacks O. *Migraine*. 2nd edn. Brombergs Bokförlag, Köping 1992.
- Selby G., Lance W. Observations on 500 cases of migraine and allied vascular headache. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 1960; 23: 23–32.
- Blau J. Migraine prodromes separated from the aura: complete migraine. *Br. Med. J.* 1980; 281: 658–660.
- Gin N., Ruggiero L., Lipton R. i wsp. Premonitory symptoms in migraine. An electronic diary study. *Neurology* 2003; 60: 935–940.
- Kelman L. The premonitory symptoms (prodrome): a tertiary care study of 893 migraineurs. *Headache* 2004; 44: 865–872.
- Smith R., Hasse L., Vonder Meulen M. Scalp and forearm tenderness during the different phases of the migraine cycle. *Headache Care* 2005; 2: 15–21.
- Eriksen M., Thomsen L., Andersen I., Nazim F., Olesen J. Clinical characteristics of 362 patients with familial migraine with aura. *Cephalalgia* 2004; 24: 564–575.
- Jensen K., Tfelt-Hansen P., Lauritzen M., Olesen J. Classic migraine. A prospective recording of symptoms. *Acta Neurol. Scand.* 1986; 73: 359–362.
- Russell M., Olesen J. A nosographic analysis of the migraine aura in a general population. *Brain* 1996; 119: 355–361.
- Linde M., Mellberg A., Dahlöf C. The natural course of migraine attacks. A prospective analysis of untreated attacks compared to treated. *Cephalalgia* 2006; 26: 712–721.
- Christiansen V. *Migrænen*. En klinisk studie. Levin & Munksgaard Forlag, Copenhagen 1927.
- Vanagaite J., Pareja J., Støren O., White L., Sand T., Stovner L. Light-induced discomfort and pain in migraine. *Cephalalgia* 1997; 17: 733–741.
- Vanagaite Vingen J., Pareja J., Støren O., White L., Stovner L. Phonophobia in migraine. *Cephalalgia* 1998; 18: 243–249.
- Blau J. Migraine prodromes: symptoms after attacks. *Cephalalgia* 1991; 11: 229–231.
- Mulder E., Linssen W., Passchier J., Orlebeke J., de Geus E. Interictal and postictal cognitive changes in migraine. *Cephalalgia* 1999; 19: 557–565.
- Meyer J., Thornby J., Ceawford K., Rauch G. Reversible cognitive decline accompanies migraine and luster headache. *Headache* 2000; 40: 638–646.
- Calandre E., Bembibre J., Arnedo A., Becerra D. Cognitive disturbances and regional cerebral blood flow abnormalities in migraine patients: their relationship with the clinical manifestations of the illness. *Cephalalgia* 2002; 22: 291–302.
- Evers S., Rüssenschmidt J., Frese A., Rahmann A., Husstedt I.-W. Impact of antimigraine compounds on cognitive processing: a placebo-controlled crossover study. *Headache* 2003; 43: 1102–1108.
- Aromaa M., Rautava P., Sillanpaa M., Helenius H., Ojanlatva A. Familial occurrence of headache. *Cephalalgia* 1999; 25: 49–52.
- Kors E., Vanmolkot K., Haan J., Frants R., van den Maagdenberg A., Ferrari M. Recent findings in headache genetics. *Curr. Opin. Neurol.* 2004; 17: 283–288.
- Welch K. Contemporary concepts of migraine pathogenesis. *Neurology* 2003; 61 (8 supl. 4): 2–8.

37. Boska M., Welch K., Barker P., Nelson J., Schultz L. Contrasts in cortical magnesium, phospholipid and energy metabolism between migraine syndromes. *Neurology* 2002; 58: 1227–1233.
38. Sandor P., Afra J., Proietti Cecchini A., Albert A., Schoenen J. From neurophysiology to genetics: cortical information processing in migraine underlies familial influences — a novel approach. *Funct. Neurol.* 2005; 3: 68–72.
39. Knight Y., Bartsch T., Kaube H., Goadsby P. P/Q-type calcium-channel blockade in the periaqueductal gray facilitates trigeminal nociception: a functional genetic link for migraine? *J. Neurosci.* 2002; 22: RC213.
40. Linde M., Dahlöf C. Menstrual migraine: clinical considerations. *Rev. Ser. Neurol.* 2002; 4–8: 24.
41. Ambrosini A., de Noordhout A., Sandor P., Schoenen J. Electrophysiological studies in migraine: a comprehensive review of their interest and limitations. *Cephalalgia* 2003; 23: 13–31.
42. Waeber C., Moskowitz M. Therapeutic implications of central and peripheral neurologic mechanisms in migraine. *Neurology* 2003; 61 (8 suppl. 4): 9–20.
43. Drummond P. Scalp tenderness and sensitivity to pain in migraine and tension headache. *Headache* 1987; 27: 45–50.
44. Drummond P. Motion sickness and migraine: optokinetic stimulation increases scalp tenderness, pain sensitivity in the fingers and photophobia. *Cephalalgia* 2002; 22: 117–124.
45. Kowacs P., Piovesan E., Werneck L. i wsp. Influence of intense light stimulation on trigeminal and cervical pain perception thresholds. *Cephalalgia* 2001; 21: 184–188.
46. Chronicle E., Mulleners W. Visual system dysfunction in migraine: a review of clinical and psychophysical findings. *Cephalalgia* 1996; 16: 525–535.
47. Sandor P., Mascia A., Seidel L., De Pascua V., Schoenen J. Subclinical cerebellar impairment in the common types of migraine: a three-dimensional analysis of reaching movements. *Ann. Neurol.* 2001; 49: 668–672.
48. Rossi C., Albert A., Sarchielli P. i wsp. Balance disorders in headache patients: evaluation by computerized static stabilometry. *Acta Neurol. Scand.* 2005; 111: 407–413.
49. Hansson E., Muyderman H., Leonova J. i wsp. Astroglia and glutamate in physiology and pathology: aspects on glutamate transport, glutamate-induced cell swelling and gap-junction communication. *Neurochem. Int.* 2000; 37: 317–329.
50. Benarroch E. Neuron-astrocyte interactions: partnership for normal function and disease in the central nervous system. *Mayo Clin. Proc.* 2005; 80: 1326–1338.
51. Weiller C., May A., Limmroth V. i wsp. Brain stem activation in spontaneous human migraine attacks. *Nat. Med.* 1995; 1: 658–660.
52. Afridi S., Gin N., Kaube H. i wsp. A positron emission tomographic study in spontaneous migraine. *Arch. Neurol.* 2005; 62: 1270–1275.
53. Lauritzen M., Olsen T., Lassen N., Paulson O. Regulation of regional cerebral blood flow during and between migraine attacks. *Ann. Neurol.* 1983; 14: 569–572.
54. Sanchez del Rio M., Reuter J. Migraine aura: new information on underlying mechanisms. *Curr. Opin. Neurol.* 2004; 17: 289–293.
55. Gorji A. Spreading depression: a review of the clinical relevance. *Brain Res. Brain Res. Rev.* 2001; 38: 33–60.
56. Blomstrand F., Khatibi S., Muyderman H., Hansson E., Olsson T., Ronnback L. 5-hydroxytryptamine and glutamate modulate velocity and extent of intercellular calcium signalling in hippocampal astroglial cells in primary culture. *Neuroscience* 1999; 88: 1241–1253.
57. Leibowitz D. The glial spike theory. I. On an active role of neuroglia in spreading depression and migraine. *Proc. Biol. Sci.* 1992; 250: 287–295.
58. Woods R., Iacoboni M., Mazzotta J. Bilateral spreading cerebral hypoperfusion during spontaneous migraine headaches. *N. Engl. J. Med.* 1994; 331: 1689–1692.
59. Ray B., Wol H. Experimental studies on headache: painsensitive structures of the head and their significance in headache. *Arch. Surg.* 1940; 41: 813–856.
60. Nichols F.I., Mawad M., Mohr J., Stein B., Hilal S., Michelsen J. Focal headache during balloon inflation in the internal carotid and middle cerebral arteries. *Stroke* 1990; 21: 555–559.
61. Olesen J., Friberg L., Olsen T. i wsp. Timing and topography of cerebral blood flow, aura, and headache during migraine attacks. *Ann. Neurol.* 1990; 28: 791–798.
62. May A., Buchel C., Turner R., Goadsby P. Magnetic resonance angiography in facial and other pain: neurovascular mechanisms of trigeminal sensation. *J. Cereb. Blood Flow. Metab.* 2001; 21: 1171–1176.
63. Kruuse C., Thomsen L., Birk S., Olesen J. Migraine can be induced by sildenafil without changes in middle cerebral artery diameter. *Brain* 2003; 126: 241–247.
64. Edvinsson L. Calcitonin gene-related peptide (CGRP) and the pathophysiology of headache: therapeutic implications. *CNS Drugs* 2001; 15: 745–753.
65. May A., Shephard S., Knorr M. i wsp. Retinal plasma extravasation in animals but not in humans: implications for the pathophysiology of migraine. *Brain* 1998; 121 (Pt 7): 1231–1237.
66. Hamel E. The biology of serotonin receptors: focus on migraine pathophysiology and treatment. *Can. J. Neurol. Sci.* 1999; 26 (supl. 3): 2–6.
67. Sanya E., Brown C., von Wilmsowsky C., Neundörfer B., Hilz M. Impairment of parasympathetic baroreflex responses in migraine patients. *Acta Neurol. Scand.* 2005; 111: 102–107.
68. Lipton R., Stewart W., Liberman J. Self-awareness of migraine: interpreting the labels that headache sufferers apply to their headaches. *Neurology* 2002; 58 (supl. 6): 21–26.
69. Dahlöf C., Dimenäs E. Migraine patients experience poorer subjective well-being/quality of life even between attacks. *Cephalalgia* 1995; 15: 31–36.
70. Steiner T. Headache burdens and bearers. *Funct. Neurol.* 2000; 15 (supl. 3): 219–223.
71. Lipton R., Bigal M., Kolodner K., Stewart W., Liberman J., Steiner T. The family impact of migraine: populationbased studies in the USA and UK. *Cephalalgia* 2003; 23: 429–440.
72. Fishman P., Black L. Indirect costs of migraine in a managed care population. *Cephalalgia* 1999; 19: 50–57.
73. Stang P., Carson A., Rose K. i wsp. Headache, cerebrovascular symptoms, and stroke. *Neurology* 2005; 64: 1573–1577.
74. Sochurkova D., Moreau T., Lemesle M., Menassa M., Giroud M., Dumas R. Migraine history and migraine-induced stroke in the Dijon stroke registry. *Neuroepidemiology* 1999; 18: 85–91.
75. Tfelt-Hansen P., Henry P., Mulder L., Scheldewaert R., Schoenen J., Chazot G. The effectiveness of combined oral lysine acetylsalicylate and metoclopramide compared with oral sumatriptan for migraine. *Lancet* 1995; 346: 923–926.
76. Diener H., Bussone G., de Liano H., EMSASI Study Group. Placebo-controlled comparison of effervescent acetylsalicylic acid, sumatriptan and ibuprofen in the treatment of migraine attacks. *Cephalalgia* 2004; 24: 947–954.
77. Ross-Lee L., Eadie M., Heazlewood V., Bochner F., Tyrer J. Aspirin pharmacokinetics in migraine. The effect of metoclopramide. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 1983; 24: 777–785.
78. Schulman E., Dermott K. Sumatriptan plus metoclopramide in triptan-non-responsive migraineurs. *Headache* 2003; 43: 729–733.
79. Brogden R., Carmine A., Heel R., Speight T., Avery G. Domperidone. A review of its pharmacological activity, pharmacokinetics and therapeutic efficacy in symptomatic treatment of chronic dyspepsia and as an anti-emetic. *Drugs* 1982; 24: 360–400.
80. Jones J., Sklar D., Dougherty J., White W. Randomized double-blind trial of intravenous prochlorperazine for the treatment of acute headache. *J. Am. Med. Assoc.* 1989; 261: 1174–1176.
81. MacGregor E., Wilkinson M., Bancroft K. Domperidone plus paracetamol in the treatment of migraine headache. *Cephalalgia* 1993; 13: 124–127.
82. Sharma S., Prasad A., Nehru R., Anand K., Rishi R., Chaturvedi S. Efficacy and tolerability of prochlorperazine buccal tablets in treatment of acute migraine. *Headache* 2002; 42: 896–902.
83. Ellis G., Delaney J., DeHart D., Owens A. The efficacy of metoclopramide in the treatment of migraine headache. *Ann. Emerg. Med.* 1993; 22: 191–195.
84. Christie S., Göbel H., Mateos V., Allen C., Vrijens F., Shivaprakash M. Rizatriptan-Ergotamine/Caffeine Preference Study Group. Crossover comparison of efficacy and preference for rizatriptan 10 mg versus ergotamine/caffeine in migraine. *Eur. Neurol.* 2003; 49: 20–29.
85. Diener H., Reches A., Pascual J., Pitei D., Steiner T. Eletriptan and Cafergot Comparative Study Group. Efficacy, tolerability and safety of oral eletriptan and ergotamine plus caffeine (Cafergot) in the acute treatment of migraine: a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled comparison. *Eur. Neurol.* 2002; 47: 99–107.
86. Evers S., Gralow I., Bauer B. i wsp. Sumatriptan and ergotamine overuse and drug-induced headache: a clinicoepidemiological study. *Neuropharmacology* 1999; 22: 201–206.
87. Ferrari M., Roon K., Lipton R., Goadsby P. Oral triptans (serotonin 5-HT_{1B/1D} agonists) in acute migraine treatment: a meta-analysis of 53 trials. *Lancet* 2001; 358: 1668–1675.
88. The Oral Sumatriptan and Aspirin plus Metoclopramide Comparative Study Group. A study to compare oral sumatriptan with oral aspirin plus oral metoclopramide in the acute treatment of migraine. *Eur. Neurol.* 1992; 32: 177–184.
89. Geraud G., Compagnon A., Rossi A. Zolmitriptan versus a combination of acetylsalicylic acid and metoclopramide in the acute oral treatment of migraine: a double-blind, randomised, three-attack study. *Eur. Neurol.* 2002; 47: 88–98.
90. Evers S., Afra J., Frese A. i wsp. EFNS guideline on the drug treatment of migraine — report of an EFNS task force. *Eur. J. Neurol.* 2006; 13: 560–572.
91. Houghton L., Fowler P., Keene D., Read N. Effect of sumatriptan, a new selective 5HT₁-like agonist, on liquid gastrin emptying in man. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 1992; 6: 685–691.
92. Cipolla G., Sacco S., Crema F., Moro E., De Ponti F., Frigo G. Gastric motor effects of triptans: open questions and future perspectives. *Pharmacol. Res.* 2001; 43: 205–210.

93. Tack J., Coulie B., Wilmer A., Andrioli A., Janssens J. Influence of sumatriptan on gastric fundus tone and on the perception of gastric distension in man. *Gut* 2000; 46: 468–473.
94. Dahlöf C., Linde M., Kerekes E. Zolmitriptan nasal spray provides fast relief of migraine symptoms and is preferred by patients: a Swedish study of preference in clinical practice. *J. Headache Pain* 2004; 5: 237–242.
95. Bates D., Ashford E., Dawson R. i wsp. Subcutaneous sumatriptan during the migraine aura. *Neurology* 1994; 44: 1587–1592.
96. Olesen J., Diener H., Schoenen J., Hettiarachchi J. No effect of eletriptan administration during the aura phase of migraine. *Eur. J. Neurol.* 2004; 11: 671–677.
97. Linde M., Mellberg A., Dahlöf C. Subcutaneous sumatriptan provides symptomatic relief at any pain intensity or time during the migraine attack. *Cephalalgia* 2006; 26: 113–121.
98. Linde M., Elam M., Lundblad L., Olausson H., Dahlöf C. Sumatriptan (5-HT_{1B/1D}-agonist) causes a transient allodynia. *Cephalalgia* 2004; 24: 1057–1066.
99. Linton-Dahlöf P., Linde M., Dahlöf C. Withdrawal therapy improves chronic daily headache associated with long-term misuse of headache medication: a retrospective study. *Cephalalgia* 2000; 20: 658–662.
100. Linde M., Fjell A., Carlsson J., Dahlöf C. Role of the needling *per se* in acupuncture as prophylaxis for menstrual related migraine: a randomized placebo-controlled study. *Cephalalgia* 2005; 25: 41–47.
101. Holroyd K., Penzien D., Cordingley G. Propranolol in the management of recurrent migraine: a meta-analytic review. *Headache* 1991; 31: 333–340.
102. Gawel M., Kreeft J., Nelson R., Simard D., Arnott W. Comparison of the efficacy and safety of flunarizine to propranolol in the prophylaxis of migraine. *Can. J. Neurol. Sci.* 1992; 19: 340–345.
103. Diener H., Matias-Guiu J., Hartung E. i wsp. Efficacy and tolerability in migraine prophylaxis of flunarizine in reduced doses: a comparison with propranolol 160 mg daily. *Cephalalgia* 2002; 22: 209–221.
104. Freitag F., Collins S., Carlson H. i wsp. A randomized trial of divalproex sodium extended-release tablets in migraine prophylaxis. *Neurology* 2002; 58: 1652–1659.
105. Brandes J., Saper J., Diamond M. i wsp. Topiramate for migraine prevention: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004; 291: 965–973.
106. Diener H., Tfelt-Hansen P., Dahlöf C. i wsp. Topiramate in migraine prophylaxis: results from a placebo-controlled trial with propranolol as an active control. *J. Neurol.* 2004; 251: 943–950.
107. Mei D., Capuano A., Vollono C. i wsp. Topiramate in migraine prophylaxis: a randomised double-blind versus placebo study. *Neurol. Sci.* 2004; 25: 245–250.
108. Ziegler D., Hurwitz A., Hassanein R., Kodanaz H., Preskorn S., Mason J. A comparison of propranolol and amitriptyline. *Arch. Neurol.* 1987; 44: 486–489.
109. Ziegler D., Hurwitz A., Preskorn S., Hassanein R., Seim J. Propranolol and amitriptyline in prophylaxis of migraine: pharmacokinetic and therapeutic effects. *Arch. Neurol.* 1993; 50: 825–830.
110. Lipton R., Gobel H., Einhaupl K., Wilks K., Mauskop A. Petasites hybridus root (butterbur) is an effective treatment for migraine. *Neurology* 2004; 63: 2240–2244.
111. Tronvik E., Stovner L., Helde G., Sand T., Bovim G. Prophylactic treatment of migraine with an angiotensin II receptor blocker. A randomized controlled trial. *JAMA* 2002; 289: 65–69.
112. Sandor P., Di Clemente L., Coppola G., Saenger U., Fumal A., Magis D. Efficacy of coenzyme Q10 in migraine prophylaxis: a randomized controlled trial. *Neurology* 2005; 64: 713–715.
113. Mathew N., Rapoport A., Saper J. i wsp. Efficacy of gabapentin in migraine prophylaxis. *Headache* 2001; 41: 119–128.
114. Schrader H., Stovner L., Helde G., Sand T., Bovim G. Prophylactic treatment of migraine with angiotensin-converting enzyme inhibitor (lisinopril): randomised, placebo controlled, crossover study. *Br. Med. J.* 2001; 322: 1–19.
115. Pfaffenrath V., Wessely P., Meyer C. i wsp. Magnesium in the prophylaxis of migraine — a double-blind, placebo-controlled study. *Cephalalgia* 1996; 16: 436–440.
116. Peikert A., Wilimzig C., Köhne-Volland R. Prophylaxis of migraine with oral magnesium: results from a prospective, multi-center, placebo-controlled and double-blind randomized study. *Cephalalgia* 1996; 16: 257–263.
117. Silberstein S. Methysergide. *Cephalalgia* 1998; 18: 421–435.
118. Schoenen J., Jacquy J., Lenaerts M. Effectiveness of highdose riboflavin in migraine prophylaxis — a randomized controlled trial. *Neurology* 1998; 50: 466–470.
119. Rahimtoola H., Buurma H., Tijssen C., Leufkens H., Egberts A. Migraine prophylactic medication usage patterns in the Netherlands. *Cephalalgia* 2003; 23: 293–301.
120. Aubé M. Improving patient compliance to prophylactic migraine therapy. *Can. J. Neurol. Sci.* 2002; 29 (supl. 2): 40–43.
121. Peters M., Huijjer Abu-Saad H., Vydelingum V., Dowson A., Murphy M. Patients' decision-making for migraine and chronic daily headache management. A qualitative study. *Cephalalgia* 2003; 23: 833–841.
122. MacGregor E. The doctor and the migraine patient: improving compliance. *Neurology* 1997; 48 (supl. 3): 16–20.
123. Holroyd K., Penzien D., Lipchik G. Behavioral management of headache. W: Silberstein S., Lipton R., Dalessio D. (red.). *Wolff's headache and other head pain*. 7th edn. Oxford University Press, Oxford 2001: 562–598.
124. Sandor P., Afra J. Nonpharmacologic treatment of migraine. *Curr. Pain Headache Rep.* 2005; 9: 202–205.
125. Reid G., McGrath P. Psychological treatments for migraine. *Biomed. Pharmacother.* 1996; 50: 58–63.
126. McGrath P., Holroyd K., Sorbi M. Psychological and behavioral treatments of migraine. W: Olesen J., Tfelt-Hansen P., Welch K. (red.). *The headaches*. 2nd edn. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia 2000: 371–378.
127. Linde M., May A., Limmroth V., Dahlöf C. Ethical aspects of placebo in migraine research. *Cephalalgia* 2003; 23: 491–495.
128. Hermann C., Kim M., Blanchard E. Behavioral and prophylactic pharmacological intervention studies of pediatric migraine: an exploratory meta-analysis. *Pain* 1995; 60: 239–256.
129. Larsson B., Carlsson J., Fichtel Å., Melin L. Relaxation treatment of adolescent headache sufferers: results from a school-based replication series. *Headache* 2005; 45: 692–704.
130. Marcus D., Schar L., Mercer S., Turk D. Nonpharmacological treatment of migraine: incremental utility of physical therapy with relaxation and thermal feedback. *Cephalalgia* 1998; 18: 266–272.
131. Locket D., Campbell J. The effects of aerobic exercise on migraine. *Headache* 1992; 32: 50–54.
132. Darling M. Exercise and migraine. *J. Sports Med. Phys. Fitness* 1991; 31: 294–302.
133. Köseoglu E., Akboyraz A., Soyuer E., Ersoy A. Aerobic exercise and plasma beta-endorphin levels in patients with migrainous headache without aura. *Cephalalgia* 2003; 23: 972–976.
134. Osün Narin S., Pinar L. The effects of exercise and exerciserelated changes in blood nitric oxide level on migraine headache. *Clin. Rehabil.* 2003; 17: 624–630.
135. Lemstra M., Stewart B., Olszynski W. Effectiveness of multidisciplinary intervention in the treatment of migraine: a randomized clinical trial. *Headache* 2002; 42: 845–854.
136. Vincent C. A controlled trial of the treatment of migraine by acupuncture. *Clin. J. Pain* 1989; 5: 305–312.
137. Hesse J., Mögelvang B., Simonsen H. Acupuncture versus metoprolol in migraine prophylaxis: a randomised trial of trigger point inactivation. *J. Intern. Med.* 1994; 235: 451–456.
138. Allais G., De Lorenzo C., Quirico P. i wsp. Acupuncture in the prophylactic treatment of migraine without aura: a comparison with flunarizine. *Headache* 2002; 42: 855–861.
139. Melchart D., Linde K., Fischer P. i wsp. Acupuncture for idiopathic headache (Cochrane review). Issue 4 ed. Update Software 2002.
140. Linde K., Streng A., Jürgens S. i wsp. Acupuncture for patients with migraine. A randomized controlled trial. *JAMA* 2005; 293: 2118–2125.
141. Biondi D. Physical treatments for headache: a structured review. *Headache* 2005; 45: 738–746.
142. Bronfort G., Nilsson N., Assendelft W.J.J. i wsp. Noninvasive physical treatments for chronic headache. *Cochrane Database Syst. Rev.* 1999; 4: CD001878.