Varia Medica 2018
tom 2, nr 5, strony 402–408
Copyright © 2018 Via Medica
ISSN 2544-4212

# Leczenie migreny przewlekłej — zalecenia opracowane przez Grupę Ekspertów Polskiego Towarzystwa Bólów Głowy i Sekcji Badania Bólu Polskiego Towarzystwa Neurologicznego na podstawie międzynarodowych zaleceń i najnowszej literatury

Jacek J. Rożniecki[1, 2], Adam Stępień[2, 3, 5], Izabela Domitrz[2, 3]

[1]Klinika Neurologii, Udarów Mózgu i Neurorehabilitacji, Uniwersytet Medyczny w Łodzi
[2]Polskie Towarzystwo Bólów Głowy
[3]Klinika Neurologii, Wojskowy Instytut Medyczny, Warszawa
[4]Klinika Neurologii, Warszawski Uniwersytet Medyczny, Warszawa
[5]Sekcja Badania Bólu Polskiego Towarzystwa Neurologicznego

## Streszczenie

Migrena przewlekła jest chorobą, w której ból głowy występuje przez co najmniej 15 dni w miesiącu, z których co najmniej 8 jest dniami, kiedy ból głowy spełnia kryteria rozpoznania migreny i występuje co najmniej przez kolejne 3 miesiące. W praktyce chorzy cierpią na migrenę przewlekłą wiele miesięcy i lat, a częstość tej choroby wynosi około 3% populacji ogólnej. Wiąże się z tym znaczący wzrost absencji w pracy i szkole, a w przypadku wykonywania pracy lub uczestniczenia w zajęciach dydaktycznych — słaba wydajność w tych czynnościach. Jakość życia znacząco spada. Konsekwencje długofalowe mają implikacje ekonomiczne i socjalne. Pacjenci cierpiący na migrenę przewlekłą także znacznie częściej niż cierpiący na migrenę epizodyczną poszukują pomocy lekarskiej i konsultacji specjalistów. Ponadto liczba przyjmowanych, a więc także i kupowanych leków przeciwmigrenowych i ogólnie przeciwbólowych, zarówno doraźnych jak i profilaktycznych, jest wyraźnie ponadprzeciętna. Migrena przewlekła stanowi więc znaczne obciążenie w rozumieniu zarówno medycznym, jak i ekonomicznym, zarówno dla chorych, jak i dla społeczeństwa, a równocześnie nie jest prawidłowo leczona. W niniejszym opracowaniu przedstawiono stanowisko i zalecenia ekspertów Polskiego Towarzystwa Bólów Głowy w sprawie postępowania w migrenie przewlekłej oparte na międzynarodowych rekomendacjach.

Słowa kluczowe: migrena przewlekła, migrena epizodyczna, leczenie, toksyna botulinowa, kwas walproinowy, amitryptylina, topiramat

Przedrukowano za zgodą z: Polski Przegląd Neurologiczny 2018; 14 (2): 60–66

## Rozpoznanie migreny przewlekłej

Migrena przewlekła jest chorobą dotyczącą 2–3% ogólnej populacji, przy czym występuje częściej u kobiet niż u mężczyzn (3:1) [1]. Zgodnie z aktualną klasyfikacją *International Classification of Headache Disorders 3-beta* (ICHD-3 beta) [2] migrena przewlekła to ból głowy występujący przez co najmniej 15 dni w miesiącu, z których co najmniej 8 to dni, w których ból głowy spełnia kryteria rozpoznania migreny lub ustępuje pod wpływem tryptanów albo ergotaminy oraz powstał z typu bólu głowy, który uprzednio spełniał kryteria migreny epizodycznej bez aury lub z aurą. Definicje migreny bez aury, migreny z aurą oraz migreny przewlekłej w klasyfikacji ICHD-3 beta w polskim tłumaczeniu opublikowane przez Wydawnictwo Neurologia Praktyczna podano w ramce poniżej (definicje 1.–3.). Patogeneza migreny przewlekłej nie jest znana. Rozważane jest nakładanie się różnych mechanizmów biologicznych,

Adres do korespondencji: dr hab. n. med. Izabela Domitrz, Klinika Neurologii, Warszawski Uniwersytet Medyczny, ul. Banacha 1a, 02–097 Warszawa, e-mail: izabela.domitrz@wum.edu.pl

**Definicja 1. Definicja migreny bez aury (ICHD–3 -beta)**

**Opis:** nawracający ból głowy przejawiający się napadami trwającymi 4–72 h. Typowe cechy bólu głowy obejmują: umiejscowienie po jednej stronie, pulsujący charakter, umiarkowane lub ciężkie natężenie, nasilanie się w czasie zwykłej aktywności fizycznej oraz nudności i/lub nadwrażliwość na światło i dźwięk

**Kryteria rozpoznania:**

A. Co najmniej 5 napadów bólu głowy spełniających kryteria B–D

B. Napady bólu głowy trwające 4–72 h (nieleczone lub leczone nieskutecznie)

C. Ból głowy wykazuje co najmniej dwie z czterech następujących cech:
- jest umiejscowiony po jednej stronie
- ma pulsujący charakter
- ma umiarkowane lub ciężkie natężenie
- nasila się w czasie zwykłej aktywności fizycznej (np. chodzenia lub wchodzenia po schodach) lub zmusza do jej unikania

D. W czasie bólu głowy występuje co najmniej jeden z następujących objawów:
- nudności i/lub wymioty
- nadwrażliwość na światło i dźwięk

E. Inne rozpoznanie ICHD-3 nie opisuje lepiej stwierdzanych zaburzeń

**Definicja 2. Definicja migreny z aurą (ICHD-3 beta)**

**Opis:** nawracające napady całkowicie odwracalnych jednoimiennych zaburzeń widzenia jednostronnych zaburzeń czucia lub innych jednostronnych ośrodkowych zaburzeń neurologicznych. Napady te zwykle rozwijają się stopniowo, trwają kilka minut i zazwyczaj poprzedzają ból głowy i inne objawy migreny

**Kryteria rozpoznania:**

A. Co najmniej dwa napady spełniające kryteria B i C

B. Co najmniej jeden z następujących w pełni odwracalnych objawów aury:
- zaburzenia widzenia
- zaburzenia czucia
- zaburzenia mowy i/lub języka
- zaburzenia ruchowe
- zaburzenia czynności pnia mózgu
- zaburzenia czynności siatkówki

C. Co najmniej dwie z czterech następujących cech:
- co najmniej jeden objaw aury rozwija się stopniowo w ciągu ≥ 5 min i/lub dwa lub więcej objawów aury następuje kolejno po sobie
- każdy objaw aury trwa 5–60 min
- co najmniej jeden objaw aury występuje jednostronnie
- w czasie aury lub w ciągu 60 min od jej ustąpienia pojawia się ból głowy

D. Inne rozpoznanie ICHD-3 nie opisuje lepiej stwierdzanych zaburzeń oraz wykluczono napad przemijającego niedokrwienia mózgu (TIA, *transient ischaemic attack*)

w tym wzmożonej ekspresji peptydu związanego z genem kalcytoniny (CGRP, *calcitonin-calcitonin gene-related peptide*) na zakończeniach neuronalnych unerwiających wewnątrzczaszkowe naczynia z następowym indukowaniem zapalenia neurogennego [3]. Odnotowano także wzmożoną aktywność neuronów w obrębie jąder pnia mózgu, a zwłaszcza substancji szarej okołowodociągowej i rogu tylnego rdzenia [4].

## Leczenie doraźne w migrenie przewlekłej

Leczenie doraźne w migrenie przewlekłej w zasadzie nie różni się od zalecanego w migrenie epizodycznej, ale trzeba zaznaczyć, że przyjmowanie leków doraźnych ze wszystkich grup do przerwania bólu głowy, który jest codzienny lub prawie codzienny, może prowadzić do ich nadużywania i w konsekwencji do polekowego bólu głowy (MOH, *medication-overuse headache*). Nadużywanie leków przeciwbólowych może być zarówno przyczyną chronifikacji migreny, jak i skutkiem, co prowadzi do wytworzenia się dodatkowego bólu głowy z nadużywania leków, czyli MOH (definicja 4. w kolejnej ramce). Który z mechanizmów jest pierwotny, a który wtórny, pozostaje kwestią sporną. Lekami, które najbardziej usposabiają do zwiększenia częstotliwości napadów migreny lub wytworzenia MOH, są tryptany, opioidy, proste i złożone leki przeciwbólowe oraz niesteroidowe leki przeciwzapalne i przeciwbólowe (NLPZ). Należy zaznaczyć, że leczenie MOH jest trudne i często nie przynosi spodziewanych efektów. Zasadą powinno być w tym przypadku zalecenie odstawienia leków przeciwbólowych, które są przyczyną tego typu bólu głowy, oraz włączenie leczenia profilaktycznego pokrywającego się ze stosowanym w leczeniu migreny przewlekłej. Należy podkreślić, że w migrenie przewlekłej zaleca się ograniczanie leczenia doraźnego na rzecz jak najskuteczniejszego postępowania profilaktycznego.

## Profilaktyka migreny przewlekłej

Wśród leków o udokumentowanej skuteczności w profilaktycznym leczeniu migreny w kontrolowanych badaniach randomizowanych najczęściej oceniano topiramat [5]. Przyjmuje się, że blokuje on kanały sodowe i wapniowe, hamuje neurotransmisję glutaminergiczną poprzez działanie antagonistyczne w stosunku do receptora AMPA/kainowego oraz wzmacniania działanie hamujące kwas gamma-aminomasłowy (GABA, *gamma aminobutyric acid*), oddziałując na receptor GABAA [6]. Dowiedziono, że poprzez tłumienie aktywności nocyceptywnej nerwu trójdzielnego topiramat hamuje rozwój korowej depolaryzacji — głównego

**Definicja 3. Definicja migreny przewlekłej (ICHD-3 beta)**

**Opis:** Ból głowy występujący w co najmniej 15 dniach w miesiącu przez ponad trzy miesiące, mający cechy migrenowego bólu głowy w co najmniej 8 dniach w miesiącu

**Kryteria rozpoznania:**

A. Ból głowy (przypominający ból głowy typu napięciowego i/lub migrenowy ból głowy) występujący w co najmniej 15 dniach w miesiącu przez ponad 3 miesiące i spełniający kryteria B i C

B. Występuje u pacjenta, który przebył co najmniej 5 napadów spełniających kryteria B–D migreny bez aury i/lub kryteria B i C migreny z aurą

C. W co najmniej 8 dniach w miesiącu przez ponad 3 miesiące wykazuje jedną z następujących cech:
- spełnia kryteria C i D migreny bez aury
- spełnia kryteria B i C migreny z aurą
- w ocenie pacjenta ma od początku charakter migreny i ustępuje po zażyciu tryptanu lub alkaloidu sporyszu

D. Inne rozpoznanie ICHD-3 nie opisuje lepiej stwierdzanych zaburzeń

**Definicja 4. Definicja bólu głowy spowodowanego nadużywaniem leków**

**Opis:** ból głowy występujący w co najmniej 15 dniach w miesiącu, rozwijający się w następstwie regularnego nadużywania doraźnego lub objawowego leku przeciw bólowi głowy (przez co najmniej 10 dni [tryptany, ergotamina, opioidy] lub co najmniej 15 dni [proste leki przeciwbólowe, NLPZ] w miesiącu) dłużej niż przez 3 miesiące. Zazwyczaj (ale nie zawsze) ustępuje po zaprzestaniu nadużywania leku

**Kryteria rozpoznania:**

A. Ból głowy występujący w co najmniej 15 dniach w miesiącu u pacjenta z występującym wcześniej zespołem bólu głowy

B. Regularne nadużywanie przez ponad 3 miesiące jednego lub większej liczby leków stosowanych w doraźnym i/lub objawowym leczeniu bólu głowy

C. Inne rozpoznanie ICHD-3 nie opisuje lepiej stwierdzanych zaburzeń

elementu patogenetycznego migreny [7]. Okazał się lekiem skutecznym w profilaktyce napadów zarówno w migrenie epizodycznej [8], jak i przewlekłej [9]. Jego tolerancja jest zwykle lepsza niż w przypadku kwasu walproinowego bądź walproatu sodowego. Objawy niepożądane obejmują głównie parestezje i zaburzenia koncentracji uwagi, zmniejszenie masy ciała (u około 8% chorych) oraz senność. Doniesienia o niekorzystnym wpływie leku na funkcje poznawcze, osłabienie pamięci i nasilenie depresji staje się poważnym ograniczeniem w jego stosowaniu. Jest również coraz więcej doniesień wskazujących, że u chorych, u których monoterapia nie przynosi oczekiwanych rezultatów, korzystne jest połączenie topiramatu z beta-adrenolitykiem [10].

Lekiem o udowodnionej skuteczności w migrenie przewlekłej jest także wspomniany już kwas walproinowy. Mechanizm działania tego leku pozostaje niewyjaśniony. Przyjmuje się, że wiąże się on z oddziaływaniem na receptory GABA w mózgu, zwłaszcza w obrębie jąder szwu, i hamowaniem nadmiernego pobudzenia receptorów serotoninergicznych w obrębie jąder nerwu trójdzielnego zwiększających aktywność aminokwasów pobudzających [11–13]. W dużym badaniu kontrolowanym placebo Klapper [14] potwierdził skuteczność kwasu walproinowego w dawce dobowej 500–1000 mg, wskazując równocześnie, że leczenie to jest obarczone niewielką liczbą działań niepożądanych. Niektóre z nich są jednak poważne, na przykład działanie teratogenne na płód, dlatego leku nie można stosować u kobiet w ciąży ani nawet tych, które rozważają zajście w ciążę. Ponadto lek często wywołuje zwiększenie masy ciała oraz pogarsza kondycję włosów, paznokci i skóry. Należy także zachować dużą ostrożność w związku z jego toksycznym wpływem na wątrobę. Po leczeniu kwasem walproinowym częstotliwość napadów migreny zmniejsza się średnio o około połowę. Lek jest skuteczny zarówno u osób dorosłych, jak i u dzieci [15, 16], głównie w migrenie epizodycznej, ale istnieją także dane przemawiające za korzystnym efektem terapeutycznym także w migrenie przewlekłej. Ostatnio wykazano, że kwas walproinowy jest również skuteczny w doraźnym leczeniu napadów migreny [17, 18]. Skuteczności innych leków przeciwpadaczkowych, takich jak lamotrygina, lewetiracetam czy gabapentyna, w leczeniu profilaktycznym migreny nie potwierdzono w kontrolowanych badaniach randomizowanych.

Trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne stosuje się zarówno w leczeniu bólu głowy typu napięciowego (postaci przewlekłej), jak i migreny, w tym przewlekłej. Spośród nich najbardziej ugruntowaną pozycję ma amitryptylina [19, 20]. Zmniejszenie częstości napadów następuje po okresie 4 tygodni od rozpoczęcia terapii [21]. Dowiedziono, że dawki 50–100 mg/dobę są wystarczające u większości chorych [22].

Propranolol i metoprolol uznaje się za leki o wysokiej skuteczności i rekomenduje do stosowania w pierwszej kolejności [23] w leczeniu migreny epizodycznej. Metaanalizy służące ocenie efektywności tych leków wykazały, że zmniejszają one częstość napadów migreny o 44%, w porównaniu z 14% redukcji po podawaniu placebo. Leki te cechuje najlepszy stosunek korzyści do objawów niepożądanych, ale co szósty chory przerywa leczenie z powodu ich występowania [24, 25]. Nie udowodniono jednak korzystnego działania antagonistów receptora beta-adrenergicznego w migrenie przewlekłej.

W tabelach 1–4 przedstawiono leki rekomendowane w leczeniu profilaktycznym migreny; kolorem zaznaczono leki zalecane w terapii migreny przewlekłej.

W leczeniu profilaktycznym migreny stosuje się toksynę botulinową (BoNT-A, *botulinum neurotoxin type A*),

**Tabela 1.** Leki pierwszego wyboru w leczeniu profilaktycznym migreny

| Lek | Dawka dobowa [mg] | Klasa zaleceń |
|---|---|---|
| Beta-adrenolityki | | |
| Metoprolol | 50–200 | A |
| Propranolol | 40–240 | A |
| Antagoniści wapnia | | |
| Flunaryzyna | 5–10 | A |
| Leki przeciwpadaczkowe | | |
| Kwas walproinowy | 500–1500 | A |
| Topiramat | 25–200 | A |

Kolorem zaznaczono leki zalecane w terapii migreny przewlekłej

**Tabela 2.** Leki drugiego wyboru w leczeniu profilaktycznym migreny

| Lek | Dawka dzienna [mg] | Klasa zaleceń |
|---|---|---|
| Amitriptylina | 50–150 | B |
| Naproksen | 2 × 250–500 | B |
| Bisoprolol | 5–10 | B |
| Toksyna botulinowa A | 150–195 jm. preparatu Botox co 12 tygodni | B/A |

Kolorem zaznaczono leki zalecane w terapii migreny przewlekłej

**Tabela 3.** Inne leki zalecane w profilaktycznym leczeniu migreny

| Lek | Dawka dzienna | Klasa zaleceń |
|---|---|---|
| Kwas acetylosalicylowy | 300 mg | C |
| Gabapentyna | 1200–1600 mg | C |
| Magnez | 24 mmol | C |
| Ryboflawina | 400 mg | C |
| Koenzym Q10 | 300 mg | C |

**Tabela 4.** Dawki toksyny botulinowej oraz miejsca wykonania iniekcji

| Mięsień | Zalecana dawka w jednostkach | Liczba miejsc iniekcji |
|---|---|---|
| Czołowy | 20 | 4 |
| Marszczący brwi | 10 | 2 |
| Podłużny | 5 | 1 |
| Potyliczny | 30–40 | 6–8 |
| Skroniowy | 40–50 | 8–10 |
| Czworoboczny | 30–50 | 6–10 |
| Przykręgosłupowe | 20 | 4 |
| Suma | 155–195 | 31–39 |

która jest miejscowo działającą neurotoksyną hamującą uwalnianie acetylocholiny i innych neurotransmiterów z presynaptycznych zakończeń przywspółczulnych oraz pozazwojowych cholinergicznych włókien współczulnych, powodując miejscową denerwację chemiczną [26]. W badaniach doświadczalnych wykazano jej działanie przeciwzapalne i antynocyceptywne związane ze zmniejszeniem uwalniania neuropeptydów [27]. Pierwsze kazuistyczne doniesienia o potencjalnej skuteczności BoNT w migrenie pochodziły z przypadkowych obserwacji powziętych przez chirurgów plastyków i dermatologów, którzy stosowali tę neurotoksynę w celu likwidacji zmarszczek i objawów starzenia się skóry twarzy [28–30]. Następnie opublikowano wyniki kilku badań, na przykład wieloośrodkowego badania Lipton i wsp. [31] u pacjentów doznających średnio 2–8 napadów migrenowych miesięcznie, którym podawano 25 lub 75 j. BoNT-A lub placebo — pacjenci oceniali leczenie lekiem lepiej niż przyjmowanie placebo. Kolejne wyniki badań publikowali Brin i wsp. [32], Elkind i wsp. [33] oraz Relja i wsp. [34]. W niedawnej metaanalizie randomizowanych badań klinicznych BoNT-A okazała się nieskuteczna w leczeniu migreny epizodycznej. Przełomem w leczeniu migreny za pomocą BoNT okazały się publikacje dwóch badań PREEMPT (PREEMPT I i PREEMPT II) [35, 36] oraz publikacje, w których przedstawiono połączone wyniki tych badań obejmujących 1384 chorych z migreną przewlekłą [37–39]. Wyniki badań PREEMPT stały się podstawą do rejestracji leku ze wskazaniami w migrenie przewlekłej i do dziś preparat Botox jest jedynym lekiem, który zaakceptowała amerykańska rządowa Agencja ds. Żywności i Leków (FDA, *Food and Drug Administration*) do leczenia profilaktycznego migreny przewlekłej. Migrena przewlekła zaś jest jedynym typem bólu głowy z taką rekomendacją FDA w odniesieniu do preparatu Botox. W 2015 roku na kongresie *American Headache Society* przedstawiono wyniki porównawcze badania z zastosowaniu BoNT-A — COMPEL — i badania PREEMPT [40], w którym potwierdzono podobną, dobrą tolerancję leku i porównywalną skuteczność, jaką wykazano w badaniu PREEMPT. Bardzo podobne okazały się również wyniki, jak do tej pory częściowej, tymczasowej analizy przeprowadzonej w trakcie badania REPOSE. U chorych leczonych BoNT-A odnotowuje się mniej polekowych działań niepożądanych niż w przypadku leczenia topiramatem lub amitryptyliną [41]. Leczenie iniekcjami BoNT-A powtarza się co 12 tygodni (nie częściej) — kilkakrotnie, nawet jeśli po pierwszym i drugim podaniu nie dochodzi do spodziewanego efektu terapeutycznego. U niektórych pacjentów poprawę osiąga się po drugim, a nawet po trzecim podaniu BoNT-A. Podsumowując Amerykańska Akademia Neurologii (AAN, *American Academy of Neurology*) w 2016 roku [42] zarekomendowała BoNT-A do leczenia migreny przewlekłej w klasie B w celu poprawy jakości życia oraz w klasie A w celu zwiększenia liczby dni bez bólu głowy.

## Sposób wykonywania iniekcji BoNT w migrenie przewlekłej według obecnych rekomendacji

Zgodnie z metodologią badań PREEMPT Botox podaje się w 31–39 punktów siedmiu okolic w obrębie głowy i szyi, a dawka leku zawiera się między 155 j. a 195 j. Iniekcje są dokonywane według zasady „stała dawka, stały punkt". Pojedyncza iniekcja zawiera 5 j. BoNT-A i najlepiej, jeśli lek jest zawieszony w objętości 0,1 ml (by uzyskać takie stężenie, należy do fiolki ze 100 j. toksyny dodać 2 ml 0,9-proc. NaCl). Pojedynczej iniekcji dokonuje się w mięsień podłużny (*m. procerus*), 2 iniekcje (po 1 z każdej strony) w mięsień marszczący brwi (*m. corrugator*), 4 iniekcje (po 2 z każdej strony) w mięsień czołowy (*m. frontalis*), minimum 8 iniekcji (po 4 z każdej strony) w mięsień skroniowy (*m. temporalis*), minimum 6 iniekcji (po 3 z każdej strony) w mięsień potyliczny (*m. occipitalis*), 4 iniekcje (po 2 z każdej strony) w mięśnie przykręgowe (*mm. paraspinalis*) oraz mimimum 6 iniekcji (po 3 z każdej strony) w mięsień czworoboczny (*m. trapezius*). Poza wymienionymi standardowymi miejscami iniekcji, w które podaje się łącznie 155 j. BoNT-A, istnieją miejsca iniekcji opcjonalnych; w tym wykonuje się do 2 iniekcji (po 1 z każdej strony lub 2 po jednej stronie) w mięsień skroniowy, do 2 iniekcji (po jednej z każdej strony) w mięsień potyliczny oraz do 4 iniekcji (po 2 z każdej strony) w mięsień czworoboczny. Łączna dawka iniekcji dodatkowych nie może przekraczać 40 j., a zasadność ich podania opiera się na zgłaszaniu przez pacjenta szczególnie silnych dolegliwości bólowych w wymienionych miejscach przeznaczonych do iniekcji. Dawki podawanego leku w odniesieniu do miejsc iniekcji przedstawiono w tabeli 4. Szczegóły dotyczące metody wykonywania iniekcji BoNT u pacjentów z migreną przewlekłą, wraz z opisem punktów iniekcji, są zawarte w monografii poświęconej zastosowaniu BoNT w praktyce neurologicznej [43].

## Leczenie uzupełniające migreny przewlekłej

Należy także wspomnieć o pozafarmakologicznych metodach leczenia migreny przewlekłej, jeszcze niezawartych w rekomendacjach międzynarodowych, ale zaaprobowanych przez wielu ekspertów. Niefarmakologiczne metody leczenia można stosować niezależenie lub w połączeniu z farmakoterapią, zarówno podczas stabilizacji, jak i w okresie częstszych napadów migreny. Uzasadnione jest stosowanie treningów relaksacyjnych, terapii poznawczo-behawioralnej, a także elektromiograficznego sprzężenia zwrotnego. Istotne elementy to uregulowanie trybu życia, zwłaszcza snu, posiłków oraz aktywność fizyczna. Coraz częściej stosuje się również zapomniane w ostatnich latach ziołolecznictwo oraz suplementację elektrolitów (głównie magnez) i witamin (głównie pirydoksyna i ryboflawina). Dotychczas przeprowadzono niewiele badań randomizowanych służących ocenie efektywności preparatów ziołowych w leczeniu profilaktycznym migreny [44, 45]. Skuteczność akupunktury i akupresury w leczeniu migreny przewlekłej nie przekracza efektu placebo.

Techniki neurostymulacyjne zwiększają możliwości terapeutyczne, stając się dodatkową metodą leczenia pacjentów z migreną oporną na leczenie farmakologiczne. Techniki neurostymulacyjne wykorzystywane w leczeniu migreny obejmują różne metody — od głębokiej stymulacji mózgu, poprzez stymulację nerwów obwodowych, aż do nieinwazyjnych metod stymulacji przezczaszkowej. Stymulacja nerwów obwodowych (nerwów potylicznych, nadoczodołowych) jest jedną z nieinwazyjnych, bezpiecznych metod leczenia pierwotnych bólów głowy [46–49]. CEFALY® to innowacyjne urządzenie stosowane w leczeniu większości typów migren, w tym do leczenia migreny przewlekłej, i jedyne dopuszczone przez FDA. Urządzenie to dopuszczono także do sprzedaży w Europie; jest opatrzone certyfikatem medycznym CE i spełnia standardy ISO dla urządzeń medycznych. Jest ogólnie dostępne i szeroko stosowane przez specjalistów leczących pacjentów z migreną. Emituje mikroimpulsy, które oddziałują na nerwy nadoczodołowe i nadbloczkowe — gałęzie nerwu trójdzielnego, zmniejszając częstość ataków migrenowych.

Od lat podkreśla się przydatność ćwiczeń fizycznych w profilaktyce migreny. W badaniu klinicznym wykazano skuteczność i przydatność wysiłku fizycznego w profilaktycznym leczeniu migreny [50].

## Podsumowanie

Przedstawione w niniejszym artykule zestawienie wyników leczenia migreny przewlekłej lekami doustnymi oraz iniekcjami BoNT czy metodami neurostymulacyjnymi opracowali eksperci Polskiego Towarzystwa Bólów Głowy (PTBG) na podstawie międzynarodowych zaleceń leczenia bólów głowy.

W migrenie przewlekłej PTBG rekomenduje stosowanie następujących terapii:

- topiramat/kwas walproinowy (klasa rekomendacji A);
- amitryptylina (klasa rekomendacji B);
- preparat Botox (klasa rekomendacji A/B);
- stymulacja nerwów nadoczodołowych (w trakcie kwalifikacji);
- ograniczenie/unikanie leków przeciwbólowych — tak aby nie dopuścić do powstania MOH (klasa rekomendacji C).
- rozwinięcie się MOH nie jest przeciwwskazaniem do stosowania wymienionych wyżej metod leczenia, w tym iniekcji preparatu Botox ani stymulacji nerwów nadoczodołowych (w trakcie kwalifikacji).

## Piśmiennictwo


1. Dodick D. Chronic daily headache. N Engl J Med. 2006; 354(2): 158–165, doi: 10.1056/nejmcp042897.
2. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS). The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition (beta version). Cephalalgia. 2013; 33(9): 629–808, doi: 10.1177/0333102413485658, indexed in Pubmed: 23771276.
3. Bigal ME, Lipton RB. What predicts the change from episodic to chronic migraine? Curr Opin Neurol. 2009; 22(3): 269–276, doi: 10.1097/WCO.0b013e32832b2387, indexed in Pubmed: 19381087.
4. Welch KM, Nagesh V, Aurora SK, et al. Periaqueductal gray matter dysfunction in migraine: cause or the burden of illness? Headache. 2001; 41(7): 629–637, indexed in Pubmed: 11554950.
5. Edvinsson L, Linde M. New drugs in migraine treatment and prophylaxis: telcagepant and topiramate. Lancet. 2010; 376(9741): 645–655, doi: 10.1016/S0140-6736(10)60323-6, indexed in Pubmed: 20416945.
6. Shank RP, Gardocki JF, Streeter AJ, et al. An overview of the preclinical aspects of topiramate: pharmacology, pharmacokinetics, and mechanism of action. Epilepsia. 2000; 41(Suppl 1): S3–S9, indexed in Pubmed: 10768292.
7. Akerman S, Goadsby PJ. Topiramate inhibits cortical spreading depression in rat and cat: a possible contribution to its preventive effect in migraine. Cephalalgia. 2004; 24: 783–784.
8. Brandes JL, Saper JR, Diamond M, et al. MIGR-002 Study Group. Topiramate for migraine prevention: a randomized controlled trial. JAMA. 2004; 291(8): 965–973, doi: 10.1001/jama.291.8.965, indexed in Pubmed: 14982912.
9. Diener HC, Bussone G, Van Oene JC, et al. TOPMAT-MIG-201(TOPCHROME) Study Group. Topiramate reduces headache days in chronic migraine: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. Cephalalgia. 2007; 27(7): 814–823, doi: 10.1111/j.1468-2982.2007.01326.x, indexed in Pubmed: 17441971.
10. Pascual J, Rivas MT, Leira R. Testing the combination beta-blocker plus topiramate in refractory migraine. Acta Neurol Scand. 2007; 115(2): 81–83, doi: 10.1111/j.1600-0404.2006.00772.x, indexed in Pubmed: 17212609.
11. Cutrer FM, Moskowitz MA. The action of valproate and neurosteroids in a model of trigeminal pain. Headache. 1996; 36: 265.
12. Cutrer FM, Limmroth V, Moskowitz MA. Possible mechanisms of valproate in migraine prophylaxis. Cephalalgia. 1997; 17(2): 93–100, doi: 10.1046/j.1468-2982.1997.1702093.x, indexed in Pubmed: 9137844.
13. Caruso JM, Brown WD, Exil G, et al. The efficacy of divalproex sodium in the prophylactic treatment of children with migraine. Headache. 2000; 40(8): 672–676, indexed in Pubmed: 10971664.
14. Klapper J. Divalproex sodium in migraine prophylaxis: a dose-controlled study. Cephalalgia. 1997; 17(2): 103–108, doi: 10.1046/j.1468-2982.1997.1702103.x, indexed in Pubmed: 9137847.
15. Caruso JM, Brown WD, Exil G, et al. The efficacy of divalproex sodium in the prophylactic treatment of children with migraine. Headache. 2000; 40(8): 672–676, indexed in Pubmed: 10971664.
16. Serdaroglu G, Erhan E, Tekgul H, et al. Sodium valproate prophylaxis in childhood migraine. Headache. 2002; 42(8): 819–822, indexed in Pubmed: 12390647.
17. Mathew NT, Kailasam J, Meadors L, et al. Intravenous valproate sodium (depacon) aborts migraine rapidly: a premilinary report. Headache. 2000; 40(9): 720–723, doi: 10.1046/j.1526-4610.2000.00125.x.
18. Leniger T, Pageler L, Stude P, et al. Comparison of intravenous valproate with intravenous lysine-acetylsalicylic acid in acute migraine attacks. Headache. 2005; 45(1): 42–46, doi: 10.1111/j.1526-4610.2005.05009.x, indexed in Pubmed: 15663612.
19. Cerbo R, Barbanti P, Fabbrini G, et al. Amitriptyline is effective in chronic but not in episodic tension-type headache: pathogenetic implications. Headache. 1998; 38(6): 453–457, indexed in Pubmed: 9664750.
20. Couch JR, Ziegler DK, Hassanein R. Amitriptyline in the prophylaxis of migraine. Effectiveness and relationship of antimigraine and antidepressant effects. Neurology. 1976; 26(2): 121–127, indexed in Pubmed: 943066.
21. Becker WJ. Evidence based migraine prophylactic drug therapy. Can J Neurol Sci. 2014; 26(Suppl 3): 27–32, doi: 10.1017/s0317167100000160, indexed in Pubmed: 10563230.
22. Mathew NT, Bendtsen L. Prophylactic pharmacotheraphy of tension-type headache. In: Mathew NT, Bendtsen L. ed. The headache. 2nd edition. Lippioncott, Williams & Wilkins, Philadelphia; 2000: 667–673.
23. Siniatchkin M, Andrasik F, Kropp P, et al. Central mechanisms of controlled-release metoprolol in migraine: a double-blind, placebo-controlled study. Cephalalgia. 2007; 27(9): 1024–1032, doi: 10.1111/j.1468-2982.2007.01377.x, indexed in Pubmed: 17680819.
24. Linde K, Rossnagel K. Propranolol for migraine prophylaxis. Cochrane Database Syst Rev. 2004; 2, doi: 10.1002/14651858.cd003225.pub2.
25. Holroyd KA, Penzien DB, Cordingley GE. Propranolol in the management of recurrent migraine: a meta-analytic review. Headache. 1991; 31(5): 333–340, indexed in Pubmed: 1830566.
26. Magalhães E, Menezes C, Cardeal M, et al. Botulinum toxin type A versus amitriptyline for the treatment of chronic daily migraine. Clin Neurol Neurosurg. 2010; 112(6): 463–466, doi: 10.1016/j.clineuro.2010.02.004, indexed in Pubmed: 20399553.
27. Aoki KR, Guyer B. Botulinum toxin type A and other botulinum toxin serotypes: a comparative review of biochemical and pharmacological actions. Eur J Neurol. 2001; 8(Suppl 5): 21–29, indexed in Pubmed: 11851731.
28. Blitzer A, Binder W, Aviv J, et al. The Management of Hyperfunctional Facial Lines With Botulinum Toxin. Arch Otolaryngol Head Neck Surg. 1997; 123(4): 389, doi: 10.1001/archoto.123.4.389, indexed in Pubmed: 9109785.
29. Binder WJ, Blitzer A, Brin MF. Treatment of hyperfunctional lines of the face with botulinum toxin A. Dermatol Surg. 1998; 24(11): 1198–1205, doi: 10.1111/j.1524-4725.1998.tb04098.x, indexed in Pubmed: 9834739.
30. Binder WJ, Brin MF, Blitzer A, et al. Botulinum toxin type A (Botox) for treatment of migraine headaches: an open-label study. Otolaryngol Head Neck Surg. 2000; 123(6): 669–676, doi: 10.1067/mhn.2000.110960, indexed in Pubmed: 11112955.
31. Lipton RB, Silberstein SD, Silberstein SD, et al. PREEMPT Chronic Migraine Study Group. Botulinum toxin type A as a migraine preventive treatment. For the Botox Migraine Clinical Research Group. Headache. 2000; 40(6): 445–450, doi: 10.1046/j.1526-4610.2000.00066.x, indexed in Pubmed: 10849039.
32. Brin MF, Swope DM, Abassi S, et al. Botulinum toxin type A (Botox) for migraine. Double blind placebo controlled, region specific evaluation. Poster presented at Headache World 2000, London, 1196, za: Binder W, Brin M, Blitzer A Botulinum toxin type A (Botox) for treatment of migraine. Dis Mon. 2002; 48: 323–335.

33. Elkind AH, O'Carroll P, Blumenfeld A, et al. BoNTA-024-026-036 Study Group. A series of three sequential, randomized, controlled studies of repeated treatments with botulinum toxin type A for migraine prophylaxis. J Pain. 2006; 7(10): 688–696, doi: 10.1016/j.jpain.2006.03.002, indexed in Pubmed: 17018329.
34. Relja M, Poole AC, Schoenen J, et al. European BoNTA Headache Study Group. A multicentre, double-blind, randomized, placebo--controlled, parallel group study of multiple treatments of botulinum toxin type A (BoNTA) for the prophylaxis of episodic migraine headaches. Cephalalgia. 2007; 27(6): 492–503, doi: 10.1111/j.1468--2982.2007.01315.x, indexed in Pubmed: 17428299.
35. Jackson JL, Kuriyama A, Hayashino Y. Botulinum toxin A for prophylactic treatment of migraine and tension headaches in adults: a meta-analysis. JAMA. 2012; 307(16): 1736–1745, doi: 10.1001/jama.2012.505, indexed in Pubmed: 22535858.
36. Aurora SK, Dodick DW, Turkel CC, et al. PREEMPT 1 Chronic Migraine Study Group. OnabotulinumtoxinA for treatment of chronic migraine: results from the double-blind, randomized, placebo-controlled phase of the PREEMPT 1 trial. Cephalalgia. 2010; 30(7): 793–803, doi: 10.1177/0333102410364676, indexed in Pubmed: 20647170.
37. Diener HC, Dodick DW, Aurora SK, et al. PREEMPT 2 Chronic Migraine Study Group. OnabotulinumtoxinA for treatment of chronic migraine: results from the double-blind, randomized, placebo-controlled phase of the PREEMPT 2 trial. Cephalalgia. 2010; 30(7): 804–814, doi: 10.1177/0333102410364677, indexed in Pubmed: 20647171.
38. Dodick DW, Turkel CC, DeGryse RE, et al. PREEMPT Chronic Migraine Study Group. OnabotulinumtoxinA for treatment of chronic migraine: pooled results from the double-blind, randomized, placebo-controlled phases of the PREEMPT clinical program. Headache. 2010; 50(6): 921–936, doi: 10.1111/j.1526-4610.2010.01678.x, indexed in Pubmed: 20487038.
39. Aurora SK, Winner P, Freeman MC, et al. OnabotulinumtoxinA for treatment of chronic migraine: pooled analyses of the 56-week PREEMPT clinical program. Headache. 2011; 51(9): 1358–1373, doi: 10.1111/j.1526-4610.2011.01990.x, indexed in Pubmed: 21883197.
40. Aurora S, Stark R, Reppine A, et al. A descriptive comparison of the efficacy and safety of onabotulinumtoxinA or headache prophylaxis in adult chronic migraine patients from two long-term, multicenter studies: COMPEL vs. PREEMPT. Meeting of American Headache Society. 2015: PF18.
41. Magalhães E, Menezes C, Cardeal M, et al. Botulinum toxin type A versus amitriptyline for the treatment of chronic daily migraine. Clin Neurol Neurosurg. 2010; 112(6): 463–466, doi: 10.1016/j.clineuro.2010.02.004, indexed in Pubmed: 20399553.
42. Simpson DM, Hallett M, Ashman EJ, et al. Practice guideline update summary: Botulinum neurotoxin for the treatment of blepharospasm, cervical dystonia, adult spasticity, and headache: report of the Guideline Development Subcommittee of the American Academy of Neurology. Neurology. 2016; 86(19): 1818–1826, doi: 10.1212/WNL.0000000000002560, indexed in Pubmed: 27164716.
43. Rożniecki JJ. Toksyna botulinowa w leczeniu bólów głowy. In: Sławek J, Rudzińska M. ed. Toksyna botulinowa w praktyce neurologicznej. Volume 2. Via Medica, Gdańsk 2016: 205–223.
44. De Weerdt CJ, Bootsma H, Hendriks H. Herbal medicines in migraine prevention. Phytomedicine. 1996; 3(3): 225–230, doi: 10.1016/s0944-7113(96)80057-2, indexed in Pubmed: 23195074.
45. Ernst E. Homeopathic prophylaxis of headaches and migraine? A systematic review. J Pain Symptom Manage. 1999; 18(5): 353–357, doi: 10.1016/s0885-3924(99)00095-0, indexed in Pubmed: 10584459.
46. Piquet M, Balestra C, Sava SL, et al. Supraorbital transcutaneous neurostimulation has sedative effects in healthy subjects. BMC Neurol. 2011; 11: 135, doi: 10.1186/1471-2377-11-135, indexed in Pubmed: 22035386.
47. Magis D, Sava S, d'Elia TS, et al. Safety and patients' satisfaction of transcutaneous supraorbital neurostimulation (tSNS) with the Cefaly® device in headache treatment: a survey of 2,313 headache sufferers in the general population. J Headache Pain. 2013; 14: 95, doi: 10.1186/1129-2377-14-95, indexed in Pubmed: 24289825.
48. Russo A, Conte F, Marcuccio L, et al. Transcutaneous supraorbital neurostimulation in „de novo" patients with migraine without aura: the first Italian experience. J Headache Pain. 2015; 16(Suppl 1): 69, doi: 10.1186/s10194-015-0551-3, indexed in Pubmed: 26197977.
49. Riederer F, Penning S, Schoenen J. Transcutaneous supraorbital nerve stimulation (t-SNS) with the cefaly device for migraine prevention: a review of the available data. Pain Ther. 2015 [Epub ahead of print], doi: 10.1007/s40122-015-0039-5, indexed in Pubmed: 26467451.
50. Varkey E, Cider A, Carlsson J, et al. Exercise as migraine prophylaxis: a randomized study using relaxation and topiramate as controls. Cephalalgia. 2011; 31(14): 1428–1438, doi: 10.1177/0333102411419681, indexed in Pubmed: 21890526.