



Prof. dr hab. n. med. Adam Stępień
Klinika Neurologii, Wojskowy Instytut Medyczny
Warszawa

Oblicza migreny przewlekłej – epidemiologia, demografia i strategie leczenia

Bert B. Vargas, MD,^a David W. Dodick, MD^b

^aCenter for Neurosciences,
Tucson, Arizona,
Stany Zjednoczone

^bDepartment of Neurology,
Mayo Clinic, Phoenix,
Arizona, Stany Zjednoczone

Adres do korespondencji:
Bert B. Vargas, MD
Center for Neurosciences,
2450 East River Road, Tucson,
AZ 85718, USA

e-mail: bvargas@
neurotucson.com

Neurol Clin 27 (2009) 467-479

Neurologia po Dyplomie
2010; 5 (6): 57-67

Słowa kluczowe: migrena przewlekła, migrena transformowana, przewlekły codzienny ból głowy, leczenie migreny przewlekłej, epidemiologia przewlekłego codziennego bólu głowy

Na podstawie badań epidemiologicznych^{1,2} rozpowszechnienie przewlekłego codziennego bólu głowy (chronic daily headache, CDH) na świecie szacuje się na 4%. Według definicji CDH ból głowy występuje przez co najmniej 15 dni w miesiącu przez ponad 3 miesiące.³ Migrena przewlekła (chronic migraine, CM) dotyczy pewnej podgrupy tej populacji razem z innymi pierwotnymi bólami głowy, jak przewlekły ból głowy typu napięciowego (chronic tension-type headache, CTTH) i nowy codzienny ból głowy. Częstość występowania migreny przewlekłej w populacji ocenia się na około 2%.²

Mimo że zjawisko migreny przewlekłej nie jest nowe, dopiero w 2. wydaniu Międzynarodowej Klasyfikacji Bólów Głowy (ICHD) ustalono kryteria pozwalające na rozpoznanie tego stanu. Od tego czasu zestawiano je z innymi definicjami migreny przewlekłej, zarówno bardziej, jak i mniej restrykcyjnymi. Ich stosowanie w praktyce zaowocowało bardziej praktyczną definicją migreny przewlekłej, którą umieszczono w dodatku do ICHD.⁴

Mimo że nie jest znany dokładny mechanizm przejścia migreny epizodycznej (episodic migraine, EM) w fenotyp o bardziej agresywnym przebiegu, istnieje wiele teorii na ten temat, które krążą wokół koncepcji sensytyzacji ośrodkowej jako zjawiska prowadzącego do znacznego obniżenia progu transmisji obwodowej i ośrodkowego przetwarzania dośrodkowych bodźców nocyceptywnych.⁵ Ponadto zidentyfikowano wiele czynników ryzyka przejścia migreny epizodycznej w przewlekłą, jak płeć żeńska, rasa biała, niski status socjoekonomiczny,⁶ nawykowe chrapanie⁷ i zwiększone spożywanie kofeiny.⁸ Za czynnik ryzyka uznano również otyłość,^{6,9,10} zwłaszcza przy towarzyszącej depresji czy lęku.¹¹ Ponadto nadmierne przyjmowanie leków przeciwbólowych prowadzące do powstania bólu głowy spowodowanego nadużywaniem tych substancji (medication overuse headache, MOH) często może utrudnić postawienie rozpoznania migreny przewlekłej.⁶

Potencjalne możliwości terapeutyczne są liczne i obejmują leczenie niefarmakologiczne, farmakologiczne i inwazyjne interwencje chirurgiczne (stymulacja nerwu potylicznego^{12,13} i nerwu błędnego¹⁴). Jedynie amitryptylinę, topiramę, gabapentynę, tizanidynę, fluoksetynę i toksynę botulinową typu A poddano ocenie w randomizowanych kontrolowanych placebo badaniach z podwójnie ślełą próbą lub z aktywną grupą porównawczą.¹⁵

Ogólnie rzecz ujmując, szansa na uzyskanie poprawy wydaje się znacząca, pod warunkiem że wykluczy się przyczyny wtórne, postawi właściwe rozpoznanie, a wdrożone leczenie jest odpowied-

nie i obejmuje nie tylko podawanie leków profilaktycznych, lecz także próbę modyfikacji niektórych czynników ryzyka, jak nadużywanie leków przeciwbólowych i obecność chorób współistniejących, np. otyłości, zaburzeń snu i depresji.⁵

Definiowanie migreny przewlekłej

Przewlekły codzienny ból głowy, migrena transformowana i migrena przewlekła są określeniami często stosowanymi w odniesieniu do chorych, u których w przeszłości rozpoznano migrenę, a u których ból głowy pojawia się przez ponad połowę dni w miesiącu. Ponieważ rozpoznanie migreny transformowanej wymaga szczególnego połączenia objawów czasowych i klinicznych znamionujących przejście postaci epizodycznej w transformowaną, komitet klasyfikacyjny nie zdecydował się na zastosowanie powyższych nazw.⁴ Określenie migreny przewlekłej razem z kryteriami jej rozpoznawania zostało wprowadzone w 2004 r. w 2. wydaniu ICHD. Do rozpoznania tego schorzenia konieczne jest występowanie bólu głowy spełniającego kryteria migreny bez aury co najmniej 15 dni w miesiącu przez ponad 3 miesiące.³ Ponieważ chorych z migreną przewlekłą może dotyczyć znaczna zmienność fenotypowa, oceniono, że w praktyce klinicznej u wielu z nich ten typ bólu głowy nie został rozpoznany.

Ponadto w trakcie badań nad kryteriami migreny transformowanej równoległe z pierwotnymi kryteriami Silbersteina-Liptona definicja migreny przewlekłej ponownie okazała się zbyt restrykcyjna. Bigal i wsp.¹⁶ zaobserwowali istotną rozbieżność między migreną transformowaną a migreną przewlekłą rozpoznawaną według kryteriów ICHD polegającą na tym, że zaledwie 5,6% chorych spełniających kryteria migreny transformowanej bez nadużywania leków spełniało kryteria rozpoznania migreny przewlekłej. Dodatkowo biorąc pod uwagę nadużywanie leków przeciwbólowych, zaledwie 10,2% chorych z migreną transformowaną z towarzyszącym nadużyciem analgetyków spełniało kryteria prawdopodobnej migreny przewlekłej z prawdopodobnym polekowym bólem głowy.¹⁶ Kryteria alternatywne obejmowały występowanie bólu głowy spełniającego kryteria migreny lub migreny prawdopodobnej przez co najmniej 15 dni w miesiącu, występowanie bólu głowy przez co najmniej 15 dni, z czego przez co najmniej 50% dni spełniał on kryteria ICHD rozpoznania migreny bez aury, i występowanie bólu głowy przez co najmniej 15 dni, z czego przez co najmniej 8 dni spełniał on kryteria migreny bez aury.¹⁶ Powyższe wytyczne pozwalają na rozpoznanie migreny transformowanej odpowiednio u 48,7, 88 i 94,9% chorych, co pokazuje, że kryteria zawarte w dodatku najlepiej charakteryzowały migrenę przewlekłą.¹⁶

Do najczęściej kwestionowanych w ICHD należą kryteria rozpoznawania migreny przewlekłej, które nie tylko wydają się zbyt restrykcyjne, ale także mają liczne konsekwencje związane z rozpoznaniem schorzenia przewlekłego w zależności od typu pierwotnego zespołu bólu głowy.⁴ Uwzględniając powyższe kwestie, zmodyfikowano te kryteria, a uwzględniona w dodatku do ICHD mniej restrykcyjna definicja oczekuje na

dalszą ocenę w praktyce. W zmodyfikowanych kryteriach ból głowy, który występuje przez co najmniej 15 w miesiącu i nie jest polekowym bólem głowy, przez co najmniej 8 dni musi spełniać kryteria dla migreny bez aury lub odpowiadać na typowe leczenie przeciwmigrenowe, zanim uzyska cechy odpowiadające kryteriom migreny bez aury.^{4,17}

Alternatywne kryteria obejmowały mniej restrykcyjną definicję migreny przewlekłej, w której ból głowy występujący przez co najmniej 15 dni w miesiącu musiał spełniać kryteria migreny przez co najmniej 4 dni, co różniło się od bardziej zachowawczej definicji migreny przewlekłej określanej jako ból głowy występujący przez co najmniej 15 dni w miesiącu i spełniający przez co najmniej 50% dni kryteria migreny. Zeeberg i wsp.¹⁸ zestawili w praktyce aktualne kryteria dla migreny przewlekłej zawarte zarówno w ICHD, jak i w dodatku do klasyfikacji. Wśród 685 chorych z Duńskiego Centrum Bólów Głowy (z wyłączeniem bólu głowy spowodowanego nadużyciem leków przeciwbólowych) 3% spełniało aktualne kryteria ICDH dla migreny przewlekłej w porównaniu z 7% spełniającymi kryteria zawarte w dodatku do klasyfikacji.¹⁸ Według badaczy wyniki pokazują, że alternatywne kryteria nie są ani zbyt restrykcyjne, ani zbyt liberalne i warto rozważyć włączenie ich do głównej części następnego wydania ICHD.¹⁸

Epidemiologia migreny przewlekłej

Szacunkowa częstość występowania codziennego przewlekłego bólu głowy, czyli występującego przez co najmniej 15 dni w miesiącu wynosi około 4%.^{1,2} W Stanach Zjednoczonych chorzy z tym typem bólu głowy stanowią podobny odsetek wśród chorych z przewlekłym bólem głowy typu napięciowego i migreną przewlekłą, przy czym ta ostatnia wywiera największy wpływ na jakość życia, co związane jest z wydłużaniem się napadów, większą absencją w szkole lub pracy i częstszym zasięgnięciem porad lekarza.^{2,5}

W badaniu zaprojektowanym w celu określenia możliwych czynników ryzyka zapowiadających początek lub ustąpienie przewlekłego codziennego bólu głowy Scher i wsp.⁶ zauważyli, że u 3% chorych z migreną epizodyczną przewlekły codzienny ból głowy rozwija się w ciągu roku. Powyższe spostrzeżenie zostało potwierdzone przez Bigalą¹⁹ i wsp. w niedawnym badaniu z udziałem 8219 chorych z migreną epizodyczną, u 2,5% których doszło do progresji do migreny transformowanej w ciągu roku. Do czynników ryzyka związanych z rozwojem przewlekłego codziennego bólu głowy należały: płeć żeńska, rozwód, separacja lub śmierć współmałżonka i rasa biała.⁶ Ponadto stwierdzono związek pomiędzy podwyższonym ryzykiem pojawienia się przewlekłego codziennego bólu głowy a niższym statusem socjoekonomicznym.^{6,20} Powyższe wyniki wydają się mieć wymiar globalny, ponieważ w krajach borykających się z trudnościami ekonomicznymi rozpowszechnienie przewlekłego bólu jest większe w porównaniu z Europą i Stanami Zjednoczonymi.¹⁷ Nawykowe (codzienne) chrapanie również wydaje się być czynnikiem ryzyka, ponieważ pojawia się ono częściej u cho-

rych z przewlekłym codziennym bólem głowy nawet po modyfikacji pod względem czynników ryzyka związanych z zaburzeniami oddychania w czasie snu, jak nadciśnienie, wskaźnik masy ciała (BMI), płeć i spożywanie alkoholu. W porównaniu z chorymi z epizodycznym bólem głowy, chorzy z przewlekłym codziennym bólem głowy częściej plasują się w górnym kwartylu spożycia kofeiny (311 mg/24 h lub 3 filiżanki o objętości około 280 ml na dzień) lub najchętniej przyjmują leki przeciwbólowe zawierające kofeinę w leczeniu napadów bólu głowy przed pojawieniem się przewlekłego codziennego bólu głowy.⁸

Ponadto możliwy jest związek między otyłością i ryzykiem rozwoju przewlekłego codziennego bólu głowy i migreny transformowanej^{6,9,10} a większą częstością i natężeniem napadów migreny.^{21,22} Bigal i wsp.⁹ zaproponowali wiele potencjalnych mechanizmów łączących otyłość z migreną przewlekłą, w tym możliwość bezpośredniego wpływu każdego ze schorzeń na powstawanie i postęp drugiego (tzn. migrena może wymuszać siedzący tryb życia i częstsze przyjmowanie leków, których działaniem niepożądanym jest zwiększenie masy ciała) w przeciwieństwie do czynników biologicznych mogących wpływać na postęp otyłości i migreny. Dotyczy to zwłaszcza peptydu zależnego od genu dla kalcytoniny (CGRP), neuropeptydu o możliwym istotnym znaczeniu w patogenezie migreny, którego stężenie jest podwyższone u osób otyłych i dodatkowo zwiększa się po spożyciu tłuszczów. Co ciekawe, podwyższone stężenie CGRP utrzymuje się nawet po utracie masy ciała, co sugeruje genetyczne predyspozycje do wyższych stężeń. Okazało się również, że inne peptydy, jak oreksyny odpowiedzialne za modulację łaknienia i odżywiania poprzez mechanizmy zależne od rytmu dobowego, modulują wstępujące bodźce nocycytywne na poziomie podwzgórza i wywierają działanie przeciwbólowe porównywalne z morfiną podawaną pozajelitowo lub dokałowo. Adiponektyna, która jest adipocytokiną wydzielaną przez adipocyty, wywiera istotny wpływ modulujący na kontrolę glikemii i metabolizm kwasów tłuszczowych i najpewniej odgrywa istotną rolę w otyłości. Ponadto stężenie adiponektyny jest odwrotnie proporcjonalne do BMI i wydaje się wywierać działanie przeciwzapalne poprzez pobudzenie wytwarzania cytokin przeciwzapalnych, a przy niewielkim stężeniu indukuje stan prozapalny, co koreluje z dużym stężeniem białka C-reaktywnego, interleukiny 6 i czynnika martwicy nowotworu α .⁹

W przeprowadzonym przez Tietjena i wsp.¹¹ wielośrodkowym badaniu przekrojowym z udziałem chorych z migreną ($n=721$) wpływ otyłości na częstość napadów migrenowych i związanej z nią niesprawności dodatkowo wzrastał przy towarzyszących objawach lękowych i depresyjnych. Test Wpływu Bólu Głowy (Headache Impact Test, HIT-6), Kwestionariusz Zdrowia Pacjenta (PHZ-9) i Skala Lęku Becka (BAI) zastosowano odpowiednio w celu oceny wpływu bólu głowy, obecności depresji i lęku. Odpowiedzi z kwestionariusza następnie porównano z wyliczonym BMI każdego chorego, przy czym osoby z BMI powyżej 30 kg/m² zaklasyfikowano jako otyłe. Znacząco większe rozpowszechnienie depresji i lęku stwier-

dzono wśród chorych otyłych z większym BMI korelującym z wyższą punktacją w skali PHZ-9 ($r=0,14$, $p < 0,001$) i BAI ($r=0,13$, $p < 0,001$). Co więcej, otyłość korelowała z nasileniem depresji (iloraz szans [OR] = 1,86, 95% przedział ufności [PU] 1,25-2,78) i lęku (OR = 1,58, 95% PU 1,12-2,22). Przeprowadzono również korelację między BMI a częstością napadów bólu głowy ($r=0,12$, $p < 0,0002$) oraz między częstością bólów głowy a depresją ($r=0,29$, $p < 0,0001$). Analiza regresji logistycznej wykazała, że depresja i lęk wywierają istotny wpływ na siłę związku między zwiększonym BMI a częstością bólów głowy: u osób otyłych z migreną i depresją ryzyko większej częstości napadów jest czterokrotnie wyższe (OR = 4,16, 95% PU 1,92-8,99), zaś przy współtowarzyszącym lęku – dwukrotnie wyższe (OR 1,96, 95% PU 1,07-3,61). Wyniki w skali HIT-6 były istotnie podwyższone u osób otyłych z migreną i depresją (OR = 7,10, 95% PU 2,69-18,77) oraz lękiem (OR 3,59, 95% PU 1,64-7,86), co sugeruje większą skłonność do rozwoju niesprawności związanej z bólem głowy.¹¹

Vieira i wsp. zaobserwowali również związek między migreną przewlekłą a samoistnym nadciśnieniem wewnątrzczaszkowym bez obrzęku tarczy nerwu wzrokowego, z czego u znaczącej liczby chorych obecne były otyłość i niepoddający się leczeniu ból głowy. Spośród 62 chorych z migreną przewlekłą włączonych do badania u 6 stwierdzono podwyższone ciśnienie otwarcia, z czego u pięciu BMI wynosiło ponad 25 kg/m², zaś u żadnego nie stwierdzono ani obrzęku tarczy nerwu wzrokowego, ani nieprawidłowości w wenografii rezonansu magnetycznego.¹⁹

W innym badaniu z grupą kontrolną dotyczącym migreny przewlekłej Peres i wsp.²³ oceniali stężenie glutamianu w płynie mózgowo-rdzeniowym u 20 chorych z migreną przewlekłą. Chorych z migreną przewlekłą podzielono następnie na tych ze współistniejącą fibromialgią i bez niej. Podwyższone stężenie glutamianu korelowało dodatnio z migreną i podwyższonymi wynikami w skali bólu i wzrastało jeszcze bardziej u chorych z migreną i fibromialgią.²³ Autorzy postulują, że powyższe obserwacje mogą mieć implikacje terapeutyczne, ponieważ leki, które działają na receptor glutaminergiczny, jak topiramata i lamotrygina, mogą wywierać większe korzyści terapeutyczne.²³

W innym badaniu dotyczącym progresji migreny epizodycznej do przewlekłego codziennego bólu głowy Katsarava i wsp.²⁴ przez rok obserwowali 532 chorych, u których ból głowy występował rzadziej niż przez 15 dni w miesiącu. W porównaniu z chorymi, u których ból głowy występował rzadziej niż przez 5 dni w miesiącu, u osób z bólem głowy występującym przez 10-14 dni w miesiącu wykazano wyraźną zależność między częstością bólów głowy a progresją do przewlekłego codziennego bólu głowy w ciągu roku, a OR zwiększenia częstości napadów do co najmniej 15 dni w miesiącu wynosiło 20,1.²⁴ Co więcej, u chorych z bólem głowy przez 6-9 dni w miesiącu OR rozwoju przewlekłego codziennego bólu głowy wynosił 6,2 w porównaniu z chorymi, u których ból głowy występował rzadziej niż przez 5 dni w miesiącu.²⁴ Również Bigal i wsp.¹⁹ zaobserwowali, że częstość bólów głowy stanowi czynnik ryzyka przejścia migreny w postać transformowa-

ną. W badaniu Katsaravy stwierdzono ponadto, że wśród chorych nadużywających leków OR powstania przewlekłego codziennego bólu głowy wynosi 19,4.²⁴ Co więcej, Bigal i wsp. nie wykazali podwyższenia ryzyka progresji do migreny przewlekłej u chorych nadużywających tryptanów ani pozornie ochronnego wpływu niesteroidowych leków przeciwzapalnych (u chorych z niewielką częstością bólów głowy) w porównaniu z grupą kontrolną, którą stanowi pacjenci nadużywający paracetamolu. Nadużywanie preparatów zawierających barbiturany i opiaty związane było z istotnym statystycznie dwukrotnie zwiększonym ryzykiem rozwoju migreny transformowanej w ciągu roku.¹⁹

Migrena i jej postać przewlekła występuje częściej u kobiet w wieku rozrodczym. Często jest współwystępowanie migreny miesięczkowej z migreną przewlekłą i bólem głowy spowodowanym nadużywaniem leków.²⁵ Calhoun i wsp.²⁵ próbowali ustalić, czy obecność migreny miesięczkowej i jej leczenie wpływa na remisję migreny przewlekłej i bólu głowy spowodowanego nadużywaniem leków. Do badania włączono 229 kobiet z migreną miesięczkową, z których u 92% obecna była migrena przewlekła, a u 72% ból głowy spowodowany był nadużywaniem leków. Włączono leki hormonalne w ramach profilaktyki migreny miesięczkowej, uzyskując jej ustąpienie w 81% przypadków, przy czym 59% chorych zaobserwowało również remisję migreny przewlekłej do epizodycznej.²⁵ Ponadto u 54% chorych zanotowano zmniejszenie bólu głowy spowodowanego nadużywaniem leków, co potwierdza, że leczenie migreny miesięczkowej i zastosowanie leków hormonalnych może odgrywać rolę w leczeniu migreny przewlekłej i bólu głowy spowodowanego nadużywaniem leków.²⁵

Strategie leczenia w migrenie przewlekłej

Jedną z najważniejszych korzyści dla chorych płynącą z opracowania użytecznej definicji migreny przewlekłej jest zestaw konkretnych kryteriów rozpoznawczych umożliwiających standaryzację badań klinicznych dotyczących leczenia tego typu bólu głowy.⁴ Z powodu stosunkowo niedawnego opracowania definicji migreny przewlekłej niewiele jest opartych na dowodach naukowych opcji terapeutycznych dla migreny przewlekłej. Zbadane metody leczenia przewlekłego codziennego bólu głowy obejmują terapię farmakologiczną i chirurgiczną, jak stymulacja nerwu potylicznego i błędnego.

Leczenie farmakologiczne

AMITRYPTYLINA

Krymchantowski i wsp.²⁶ badali skuteczność i tolerancję amitryptyliny w monoterapii w porównaniu z leczeniem skojarzonym amitryptyliną i fluoksetyną u 27 chorych z migreną transformowaną. Pomiarów wskaźnika bólu głowy (ciężkości i częstości) dokonano przed leczeniem i po nim, a w obu grupach zaobserwowano istotną poprawę w ogólnej odpowie-

dzi na leczenie. Nie zaobserwowano istotnych różnic między grupami, jednak wydaje się, że amitryptylina w monoterapii jest skuteczna w migrenie transformowanej.²⁶

Jednym z ograniczeń stosowania amitryptyliny są częste działania niepożądane, które mogą wpływać na nieprzestrzeganie przez chorego zaleceń w trakcie osiągania stężenia terapeutycznego.²⁶ Wśród 13 chorych włączonych do grupy przyjmującej ten lek w monoterapii najczęstszymi działaniami niepożądanymi były suchość w jamie ustnej (46%), przyrost masy ciała (30,8%) i zgaga (30,8%). Amitryptylina działa najpewniej przez zwiększanie stężenia amin synaptycznych (noradrenaliny i serotoniny), wzmacnianie zstępującej modulacji bodźców nocyceptywnych w obrębie trójdzielnego jądra ogonowego i rogu tylnego rdzenia kręgowego oraz nasilenie działania endogennych receptorów opiatowych.^{26,27} Ponadto na modelach szczurzych wykazano hamowanie przez amitryptylinę szerzenia się depresji korowej.²⁸

FLUOKSETYNA

W kontrolowanym placebo badaniu z podwójnie ślepią próbą z udziałem 64 chorych z przewlekłym codziennym bólem głowy (co najmniej 16 napadów bólów głowy w miesiącu przez co najmniej 3 miesiące) wykazano umiarkowany wpływ fluoksetyny na przewlekły codzienny ból głowy.²⁹ Chorzy przyjmujący lek zauważyli istotną poprawę w zakresie częstości bólów głowy i nastroju przy niezmiennym nasileniu bólu.²⁹ Należy podkreślić, że poprawa nastroju następowała na początku drugiego miesiąca leczenia, przy czym zmniejszenia bólu głowy nie obserwowano przed końcem trzeciego miesiąca. Ponadto poprawę w zakresie bólu głowy częściej zgłaszali chorzy, u których nastąpiła poprawa nastroju. Powyższe obserwacje doprowadziły autorów do wniosków, że skuteczność fluoksetyny jest prawdopodobnie związana z jej wpływem na nastrój, a nie bezpośrednio na ból głowy. Do najczęstszych działań niepożądanych notowanych w grupie chorych leczonych fluoksetyną należały: zaburzenia snu (28%), drżenie (20%) i ból brzucha (13%).²⁹

TIZANIDYNA

W kontrolowanym placebo badaniu z podwójnie ślepią próbą Saper i wsp.³⁰ oceniali skuteczność tizanidyny jako leczenia pomocniczego w przewlekłym codziennym bólu głowy. Czterdziestu czterech chorych, których losowo przydzielono do grupy leczonej tizanidyną, ukończyło 12 tygodni leczenia i zostało włączonych do końcowej analizy. W porównaniu z placebo lek skutecznie zmniejszał wskaźnik bólów głowy (częstość napadów bólu głowy pomnożona przez nasilenie bólu), średnią liczbę napadów bólu głowy w tygodniu, liczbę dni z silnym bólem, średnie nasilenie bólów głowy i średni czas trwania napadu.³⁰ Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi w grupie chorych przyjmujących tizanidynę były: senność (47%), nieukładowe zawroty głowy (24%), suchość w jamie ustnej (23%) i uczucie osłabienia (19%).³⁰ Według autorów tizanidyna najpewniej nie działała poprzez zmniejszanie napięcia mięśni szkieletowych, lecz przez wpływ na noradrenergiczne receptory α_2 w pniu mózgu.³⁰

GABAPENTYNA

W wieloośrodkowym przekrojowym badaniu randomizowanym kontrolowanym placebo Spira i wsp.³¹ oceniali skuteczność gabapentyny w leczeniu przewlekłego codziennego bólu głowy. Do badania włączono 133 chorych otrzymujących albo gabapentynę w dawce 2400 mg na dobę albo placebo. Po 4-tygodniowym okresie wstępnym rozpoczęto stopniowe zwiększanie dawek aż do osiągnięcia dawki docelowej w ciągu 2 tygodni z następnym 6-tygodniowym okresem leczenia. Po tym czasie następował tygodniowy okres wypłukiwania, a później dokonywano zmiany metody leczenia między grupami z ponownym 2-tygodniowym zwiększaniem dawki i 6-tygodniowym okresem leczenia.

Pod koniec badania 95 chorych zostało włączonych do analizy końcowej, która pokazała 9,1% różnicę w niwelowaniu bólu w porównaniu z placebo.³¹ Gabapentyna również okazała się skuteczniejsza w porównaniu z placebo, jeśli chodzi o liczbę dni bez bólu głowy w miesiącu, nasilenie bólu głowy, wyniki we wzrokowej skali analogowej, zmniejszenie objawów towarzyszących, jak nudności i nadwrażliwość na światło lub dźwięki, niesprawność upośledzającą codzienne funkcjonowanie i liczbę napadów zmuszających do pozostania w łóżku.³¹ Najczęstszymi działaniami niepożądanymi w grupie leczonej gabapentyną były: nieukładowe zawroty głowy (21%), senność (18%), ataksja (8%) i nudności (7%).³¹ Uważa się, że lek ten wzmacnia przekazywanie zależne od GABA i hamuje aktywność bramkowanych napięciem kanałów wapniowych i sodowych, co zmniejsza neurotransmisję glutaminergiczną.³²

TOPIRAMAT

W małym badaniu ($n=28$) z podwójnie ślełą próbą, kontrolowanym placebo Silvestrini i wsp.³³ wykazali, że małe dawki topiramatu (50 mg/24 h) mogą być skuteczne w zmniejszaniu częstości bólów głowy u chorych z migreną przewlekłą i ostrymi napadami migreny bez aury. W ostatnich 4 tygodniach fazy podtrzymującej (8 tygodni) chorzy leczeni topiramatem zgłaszali istotne zmniejszenie częstości bólów głowy w porównaniu z grupą placebo (średnia liczba dni z bólem głowy [\pm odchylenie standardowe, SD]: $8,1 \pm 8,1$ vs $20,6 \pm 3,4$, $p < 0,0007$). Wskaźnik odpowiedzi na leczenie wyniósł 71% (poprawa w zakresie częstości bólów głowy w miesiącu o co najmniej 50%) wśród chorych leczonych topiramatem w porównaniu z 7% odpowiedzią w grupie placebo.

Silberstein i wsp.³⁴ przeprowadzili niedawno wieloośrodkowe randomizowane kontrolowane placebo badanie z podwójnie ślełą próbą oceniające skuteczność i bezpieczeństwo topiramatu w dawce 100 mg/24 h w leczeniu migreny przewlekłej. W badaniu chorzy w grupie przyjmującej topiramatu otrzymywali 25 mg/24 h, a następnie co tydzień zwiększano dawkę o 25 mg do osiągnięcia 100 mg/24 h lub największej tolerowanej dawki. Stosowanie doraźnych leków przeciwbólowych ograniczono do 4 dni w tygodniu. Do badania włączono 328 chorych, spośród których leczeniu poddano 306 osób (intent-to-treat, ITT). Migrenę przewlekłą określono jako występowanie bólu głowy przez co najmniej

15 z 28 dni, z czego co najmniej 50% powinny stanowić migrenowe bóle głowy lub ból przypominający migrenę (kryteria Silbersteina-Liptona migreny transformowanej z dodatkowym warunkiem dotyczącym częstości bólów głowy o cechach migrenowych). Powyższe kryteria są podobne (ale nie identyczne) do niedawno przyjętych w 2. wydaniu ICHD. Populacja ITT składała się z 306 chorych ($n=153$ [topiramatu], $n=153$ [placebo]).³⁴

Średnia podtrzymująca dawka topiramatu wyniosła 86 mg/24 h, a średni czas trwania leczenia – 91,7 dnia dla grupy przyjmującej topiramatu i 90,6 dnia dla grupy placebo. Kluczowymi wskaźnikami skuteczności były zmniejszenie średniej (\pm SD) liczby dni w miesiącu z migreną lub bólem głowy przypominającym migrenę u chorych przyjmujących topiramatu ($6,4 \pm 5,8$ dnia) w porównaniu z placebo ($4,7 \pm 6,1$ dnia, $p=0,010$) i zmniejszenie średniej liczby dni z migreną w miesiącu w porównaniu do początku obserwacji o 5,6 dnia ($\pm 6,0$) u osób przyjmujących topiramatu i o 4,1 ($\pm 6,1$) w grupie placebo ($p=0,032$). Najczęstszym zdarzeniem niepożądanym związanym z podawaniem topiramatu było drętwienie ($28,8$ vs $7,5\%$ w grupie placebo), zakażenie górnych dróg oddechowych ($13,8$ vs $12,4\%$) i zmęczenie ($11,9$ vs $9,9\%$). Zdarzenia niepożądane wynikające z leczenia miały nasilenie łagodne do umiarkowanego i nie odbiegały od obserwowanych w poprzednich badaniach z zastosowaniem topiramatu. W żadnej z grup nie zaobserwowano poważnych działań niepożądanych, zaś 10,9% chorych przyjmujących topiramatu zrezygnowało z udziału w badaniu z powodu zdarzeń niepożądanych.³⁴ Diener i wsp.³⁵ opublikowali ostatnio wyniki wielośrodkowego randomizowanego kontrolowanego placebo badania z podwójnie ślełą próbą i grupami równoległymi oraz 16-tygodniowym okresem leczenia. Migrenę przewlekłą definiowano jako występowanie migrenowego bólu głowy przez co najmniej 15 dni w miesiącu przez co najmniej 3 miesiące przed włączeniem do badania niezależnie od ewentualnego nadużywania leków do stosowania doraźnego (ICHD-2). Do badania włączono chorych, u których ból głowy występował przez co najmniej 12 dni podczas 4-tygodniowej (28-dniowej) fazy wstępnej. Populacja ITT objęła 59 chorych ($n=32$ [topiramatu], $n=27$ [placebo]). Główną zmienną dotyczącą skuteczności była zmiana liczby dni z migreną w miesiącu między początkiem obserwacji a ostatnimi 4 tygodniami podwójnie zaślepionej fazy. Leczenie topiramatem przyniosło znaczące zmniejszenie średniej liczby dni z migreną w miesiącu ($-3,5$ dnia) w porównaniu z placebo ($0,2$ dni, $p=0,02$). Topiramatu istotnie zmniejszył również średnią liczbę dni z migreną i częstość napadów na każdym etapie podwójnie zaślepionej fazy (poza 8. tygodniem) w porównaniu z placebo. Zasadniczą różnicą między badaniami Silbersteina i Dienera było to, że w tym ostatnim istniała możliwość przyjmowania leków doraźnych jak wcześniej. Również w podgrupie chorych nadużywających leków doraźnych obserwowano korzyści z leczenia topiramatem (topiramatu $n=23$, placebo $n=23$) objawiające się istotnym zmniejszeniem się dni bólowych w miesiącu ($-3,5$ dnia) w porównaniu z placebo ($0,8$ dni, $p=0,03$).³⁵

TOKSYNA BOTULINOWA TYPU A (BoNT-A)

Zastosowanie BoNT-A w przewlekłym codziennym bólu głowy było przedmiotem oceny w dwóch dużych wielośrodkowych kontrolowanych placebo badaniach z podwójnie ślełą próbą.^{36,37} Są one największe spośród licznych badań otwartych i mniejszych kontrolowanych placebo.¹⁵

Mathew i wsp.³⁶ oceniali działanie BoNT-A w 11-miesięcznym badaniu prowadzonym w 13 ośrodkach w Stanach Zjednoczonych, obejmującym chorych z bólem głowy pojawiającym się częściej niż 15 dni w miesiącu. Fenotypy bólu głowy pozwalały na włączenie osób z migreną z aurą lub bez niej, migreną prawdopodobną, bólem głowy o cechach migrenowych oraz epizodycznym i przewlekłym bólem głowy typu napięciowego. Charakter bólu głowy i kryteriów włączenia do badania oceniano w 30-dniowym okresie wstępnym, a następnie rozpoczynano 30-dniową pojedynczo zaślepioną ocenę odpowiedzi. Jeśli w ciągu miesiąca podawania placebo liczba dni z bólem głowy spadała poniżej 16 dni lub o 30% wyjściowej częstości, uznawano, że chorzy ci odpowiedzieli na placebo. 355 chorych, w tym 76 osób (21%), które odpowiedziały na placebo, i 279 (79%) osób, które nie odpowiedziały na podanie placebo, losowo przydzielano do grupy otrzymującej placebo lub BoNT-A (podawano między 105 a 260 jednostek BoNT-A).³⁶ Chorych oceniano co 30 dni, zaś dodatkowe leczenie powtarzano 4-krotnie w odstępach 90-dniowych.

Po 180 dniach i dwóch zaślepionych iniekcjach leku lub placebo nie stwierdzono między grupami różnic w wyślepianiu pierwszorzędnego punktu końcowego, jakim był wzrost liczby dni bez bólu.³⁶ Natomiast w porównaniu z placebo (15,0%) stwierdzono istotne zmniejszenie (o co najmniej 50%) liczby dni z bólem w miesiącu (32,7%) po 180 dniach leczenia. Ponadto istotną poprawę zaobserwowano pod względem średniej częstości bólów głowy w grupie otrzymującej BoNT-A ($-6,1$) w porównaniu z placebo ($-3,1$).³⁶

Wśród 173 chorych leczonych BoNT-A najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi były osłabienie mięśni (22,0%), ból szyi (13,3%), ból głowy (6,9%) i opadnięcie powieki (6,9%).³¹ Większość zdarzeń niepożądanych opisywano jako łagodne do umiarkowanych, a zaledwie 4 chorych wycofało się z ich powodu z badania.³⁶

Silberstein i wsp.³⁷ oceniali skuteczność trzech różnych dawek BoNT-A w oddzielnych randomizowanych kontrolowanych placebo badaniach z podwójnie ślełą próbą wśród chorych z przewlekłym codziennym bólem głowy. Było to 11-miesięczne badanie, w którym po 30-dniowym okresie wstępnym następowała 30-dniowa faza podawania placebo z pojedynczą ślełą próbą, a potem 4 okresy z podwójnie ślełą próbą w odstępach 90-dniowych. Dane na temat chorych gromadzono co 30 dni.

Spośród 702 chorych włączonych do fazy placebo z pojedynczą próbą 538 osób (76,6%) oceniono jako nieodpowiadające na placebo, a 164 osoby (23,4%) jako odpowiadające na placebo.³⁷ Chorych w każdej grupie przydzielono do leczenia placebo lub BoNT-A w iniekcjach w dawkach 225,

150 lub 75 jednostek. Nie stwierdzono różnic między grupami w odniesieniu do pierwszorzędnego punktu końcowego, czyli zmiany liczby dni bez bólu w 180. dniu od randomizacji.

Najczęstszym zdarzeniem niepożądanym w badaniu Silbersteina w grupach przyjmujących 225, 150 lub 75 jednostek leku było osłabienie mięśniowe w miejscu wstrzyknięcia (odpowiednio u 30,8, 26,2 i 16,7%), bóle szyi (22,5, 22,0, 17,2%), sztywność szyi (14,8, 8,3, 8,0%) i wzmożenie napięcia mięśniowego (7,1, 8,9, 7,5%). BoNT-A jest neurotoksyną hamującą uwalnianie acetylocholiny w złączy nerwowo-mięśniowym, a w chorobach, takich jak ból głowy, hamuje wydzielanie neuroprzekaźników nocyceptywnych, jak substancja P, peptyd zależny od genu dla kalcytoniny (CGRP) i glutaminian.³⁸⁻⁴⁰

W niedawnym randomizowanym kontrolowanym placebo badaniu z podwójnie ślełą próbą, w którym podawano BoNT-A w stałej dawce 100 jednostek i w stałym miejscu wstrzyknięcia, do grupy otrzymującej lek lub placebo przydzielono 41 chorych.⁴¹ Statystyczną przewagę BoNT-A nad placebo wykazano w odniesieniu do pierwszorzędnego punktu końcowego, którym było zmniejszenie się liczby epizodów migrenowych. U sześciu chorych przyjmujących BoNT-A w porównaniu z trzema otrzymującymi placebo zanotowano co najmniej 50% zmniejszenie częstości napadów bólu. Aktywne leczenie okazało się skuteczniejsze od placebo w odniesieniu do drugorzędowego punktu końcowego określanego przez całkowitą liczbę dni z bólem, wskaźnik bólów głowy i wyniki pomiarów jakości życia.

Z powodu niespójnych wyników badań z zastosowaniem BoNT-A przeprowadzono dwa duże badania kontrolowane III fazy oceniające bezpieczeństwo i skuteczność BoNT-A w leczeniu profilaktycznym przewlekłego codziennego bólu głowy u chorych z migreną, które wkrótce zostaną zakończone.

KWAS WALPROINOWY

W retrospektywnym badaniu przeglądowym opartym na analizie dokumentacji medycznej ($n=138$) 67% chorych z przewlekłym codziennym bólem przyjmujących dwuwalproinian sodu w leczeniu profilaktycznym migreny zaobserwowało co najmniej 50% zmniejszenie częstości migreny w ciągu miesiąca.⁴² Skuteczność leku w postaci o przedłużonym uwalnianiu u chorych z prawdopodobną migreną przewlekłą i prawdopodobną migreną bez aury oceniano w prospektywnych seriach przypadków obejmujących 15 chorych z migreną leczonych w klinice bólów głowy, którzy spełniali kryteria ICHD-2 rozpoznania migreny przewlekłej i migreny bez aury.⁴³ Dwuwalproinian sodu włączono w dawce 500 mg przyjmowanej na noc i zwiększonej po 2 tygodniach do 1000 mg/24 h podawanej wieczorem. Całkowity czas leczenia wyniósł 2 miesiące. Leczenie istotnie zmniejszyło średnią liczbę dni z bólem głowy z 21,6 na początku badania do 10,4 w pierwszym miesiącu i 8,9 w drugim ($p < 0,0001$ w porównaniu z początkiem każdego miesiąca).

Niefarmakologiczne leczenie przewlekłego codziennego bólu głowy

Terapia behawioralna (tzn. biofeedback, techniki relaksacyjne, terapia poznawczo-behawioralna) jest skuteczna w leczeniu pierwotnych bólów głowy, takich jak migrena czy migrena przewlekła. Niestety hipotezę tę oceniano tylko w kilku badaniach, a składowych wyniku leczenia nie raportowano, co utrudnia ocenę udziału metody niefarmakologicznej w sukcesie terapeutycznym. Grazi i wsp. dokonali dokładniejszej oceny roli terapii behawioralnej w leczeniu przewlekłego codziennego bólu głowy związanego z nadużywaniem leków. W 3-letnim badaniu prospektywnym, u 61 chorych z przewlekłym bólem głowy nadużywających leków przeciwbólowych zastosowano albo wyłącznie leczenie farmakologiczne, albo leczenie farmakologiczne uzupełnione o techniki relaksacyjne oparte na biofeedbacku. W obu grupach osiągnięto podobną poprawę utrzymującą się do roku od zakończenia leczenia. W trzecim roku obserwacji u chorych leczonych biofeedbackiem wspomagającym metodę farmakologiczną zaobserwowano trwalszą poprawę w dwóch z trzech wskaźników wyniku leczenia (tzn. mniejsza liczba dni z bólem głowy i ograniczenie zazywania leków przeciwbólowych) oraz rzadsze nawroty.⁴⁴

LECZENIE CHIRURGICZNE

BLOKADA NERWU POTYLICZNEGO WIĘKSZEGO

Blokada nerwu potylicznego większego (greater occipital nerve blockade, GONB) ma udowodnione działanie w zespołach pierwotnych bólów głowy, takich jak przewlekły codzienny ból głowy obejmującym migrenę przewlekłą, klastrerowy ból głowy i jego postać przewlekłą, w których dochodzi najprawdopodobniej do nakładania się czynności jądra ogonowego nerwu trójdzielnego i korzeni C2 dających początek nerwom potylicznym większym.⁴⁵⁻⁴⁷ Ponieważ migrenie często towarzyszy ból okolicy potylicznej, Afridi i wsp.⁴⁵ zbadali odpowiedź 54 chorych z migreną przewlekłą na blokadę nerwu potylicznego większego z zastosowaniem 3 ml 2% lidokainy i 80 mg metyloprednizolonu. U 26 chorych uzyskano co najmniej częściową odpowiedź określaną jako ponad 30% zmniejszenie częstości bólów głowy po 4 tygodniach. U 9 chorych stwierdzono całkowite ustąpienie dolegliwości i brak bólu w 4. tygodniu od zastosowania leczenia.⁴⁵ Tkliwość w rzucie nerwu potylicznego większego była czynnikiem rokowniczym korzystnego działała w przeciwieństwie do nadużywania leków lub ich nieprzyjmowania czy miejscowego znieczulenia po zabiegu.⁴⁵

Konieczność łącznego podawania kortykosteroidu z miejscowym lekiem znieczulającym w GONB w leczeniu migreny przewlekłej stała się przedmiotem dalszych badań przeprowadzonych przez Ashkenaziego i wsp.⁴⁷ Chorych z tym typem bólu głowy przydzielono do blokady za pomocą 2% lidokainy i 0,5% bupiwakainy oraz soli fizjologicznej lub triamcynolonu. Nie zaobserwowano istotnej statystycznie różnicy

między grupami w zmniejszeniu natężenia bólu głowy lub liczby dni z bólem po 4 tygodniach.⁴⁷

STYMULACJA NERWU POTYLICZNEGO

Istnieją dowody na względną skuteczność stymulacji nerwu potylicznego większego (GONS) w leczeniu migreny przewlekłej nieodpowiadającej na leczenie farmakologiczne.^{12,13} Mechanizm działania GONS w opornych na leczenie farmakologiczne pierwotnych bólach głowy pozostaje niejasny. Wydaje się, że stymulacja tego nerwu hamuje nocycyptywną czynność wstępujących małych włókien c i a-delta.^{12,13} Wyniki nowszych badań wykazują, że za skuteczność GONS w migrenie przewlekłej odpowiedzialne mogą być ośrodkowe mechanizmy antynocycyptywne.^{13,48}

Schwedt i wsp. opisał wyniki badania z udziałem 15 chorych, z których 8 z migreną przewlekłą leczono za pomocą GONS i obserwowano przez średnio 19 miesięcy. Mimo że wyników nie zróżnicowano w zależności od rozpoznania typu pierwotnego bólu głowy, znaczącą poprawę zanotowano w całej populacji badanej, jeśli chodzi o częstość i nasilenie bólów głowy mierzonych w Skali Nieśprawności w Migrenie (MIDAS), Teście Wpływu Bólu Głowy (HIT-6) i Skali Depresji Becka (BDI).¹²

Ostatnio opublikowano wieloośrodkowe prospektywne randomizowane badanie z pojedynczą ślepą próbą dotyczące bezpieczeństwa i skuteczności GONS u 110 chorych z migreną. Chorych spełniających kryteria ICHD-2 rozpoznania migreny przewlekłej przydzielano w stosunku 2:1:1 do grupy leczonej odpowiednio za pomocą regulowanej stymulacji (AS), stymulacji o uprzednio ustawionych parametrach (PS) lub do grupy leczonej farmakologicznie (MM). W grupie leczonej za pomocą PS wdrożono stymulację o uprzednio określonych parametrach, która służyła jako kontrola wszczepionych stymulatorów. U wszystkich chorych zastosowano przed randomizacją diagnostyczną blokadę nerwu potylicznego (ONB). Pierwszych ośmiu chorych, u których ONB okazała się nieskuteczna włączono do grupy pomocniczej leczonej za pomocą AS. Po 3 miesiącach nie zaobserwowano istotnej różnicy między grupą leczoną AS i PS, jeśli chodzi o pierwszorzędowny punkt końcowy dotyczący zmiany liczby dni z bólem głowy. Odpowiedź na leczenie (ponad 50% zmniejszenie częstości lub nasilenia bólu głowy) w grupie AS wyniosła jednak 39% w porównaniu z 6% w grupie PS ($p=0,032$) i 0% ($p=0,003$) w grupie MM. Badanie pokazuje, że GONS może być obiecującą metodą u niektórych chorych z migreną przewlekłą oporną na leczenie farmakologiczne, konieczne są jednak dalsze badania randomizowane z grupą kontrolną. Dostępne dane wykazują również, że GONB może nie stanowić czynnika rokowniczego odpowiedzi na GONS. Najczęstszym zdarzeniem niepożądanym związanym z samym urządzeniem było przemieszczenie się przewodu, do którego doszło u 12 z 51 (24%) pacjentów.⁴⁹

STYMULACJA NERWU BŁĘDNEGO

Obserwacje poczynione podczas badań nad stymulacją nerwu błędnego (VNS) w padaczkę wykazały, że metoda ta

może odgrywać pewną rolę w leczeniu bólu głowy opornego na leczenie farmakologiczne. Uważa się, że poprzez wpływ na neuroprzekazniki, metabolizm mózgu i mózgowy przepływ krwi, a także hamowanie wstępujących bodźców nocycyptywnych VNS modyfikuje dysfunkcję układu przywspółczulnego, która rozwija się w pierwotnych zespołach bólów głowy, takich jak migrena i klastrowy ból głowy.¹⁴ Mauskop opublikował serię opisów przypadków chorych z pierwotnymi bólami głowy leczonych za pomocą VNS. U dwóch z trzech chorych z migreną przewlekłą uzyskano znakomitą odpowiedź na leczenie, natomiast u jednego po początkowo dobrej odpowiedzi doszło do nawrotu wyjściowej częstości bólów głowy w następnym miesiącu.¹⁴ Metoda ta nie została jednak sprawdzona w formalnych badaniach randomizowanych.

Podsumowanie

Stosunkowo małe rozpowszechnienie przewlekłego codziennego bólu głowy i migreny przewlekłej jest nieproporcjonalne do znacznego stopnia niesprawności rozwijającej się u chorych z tymi chorobami. Biorąc pod uwagę intensywność wpływających na ośrodkowy układ nerwowy bodźców nocycyptywnych, które skutkują sensytyzacją ośrodkową i obwodową, oraz następową tendencją do nadużywania leków przeciwbólowych, przewlekły codzienny ból głowy stanowi dla wielu klinicystów wyzwanie terapeutyczne.

Strategie leczenia należy ukierunkować na prawidłowe rozpoznanie przewlekłego codziennego bólu głowy. Należy także pamiętać, że wielu chorych z przewlekłym bólem głowy może nie zgłaszać bólów głowy, z którymi sobie radzą, a podawać jedynie te bardzo nasilone. Ponadto należy wdrożyć skuteczne leczenie profilaktyczne oraz skoncentrować się na problemie nadużywania leków, które należy bezwzględnie odstawić. Poza nadużywaniem leków należy zająć się innymi modyfikowalnymi czynnikami ryzyka związanymi z rozwojem migreny przewlekłej i przewlekłego codziennego bólu głowy, jak otyłość, spożywanie kofeiny, a także wdrożyć skuteczne leczenie współistniejących chorób, takich jak depresja, lęk i zaburzenia oddychania w czasie snu.

Artykuł z *Neurologic Clinics of North America* (Volume 27, Number 2, Pages 467-479, May 2009, Bert B. Vargas, MD, David W. Dodick, MD) jest publikowany za zgodą Elsevier Inc., New York, New York, USA. Tłumaczenie Medical Tribune Polska. Ani autorzy, licencjonodawca, Elsevier Inc., i wydawca, Medical Tribune Polska, nie gwarantują ani nie odnoszą się do jakości i wartości reklamowanych produktów i usług, ani stanowiska reprezentowanego przez reklamodawców.

PIŚMIENNICTWO

- Castillo J, Munoz P, Guitera V, et al. Epidemiology of chronic daily headache in the general population. *Headache*. 1999; 39: 190–196.
- Scher AI, Stewart WF, Liberman J, et al. Prevalence of frequent headache in a population sample. *Headache*. 1998; 38: 497–506.
- Headache Classification Committee of the International Headache Society. The international classification of headache disorders. *Cephalalgia*. 2004; 24: 1–160.
- Olesen J, Boussier M-G, Diener H-C, et al., Headache Classification Committee. New appendix criteria open for a broader concept of chronic migraine. *Cephalalgia*. 2006; 26: 742–746.
- Dodick DW. Chronic daily headache. *N Engl J Med*. 2006; 354: 158–165.
- Scher AI, Stewart WF, Ricci JA, et al. Factors associated with the onset and remission of chronic daily headache in a population-based study. *Pain*. 2003; 106: 81–89.
- Scher AI, Lipton RB, Stewart WF. Habitual snoring as a risk factor for chronic daily headache. *Neurology*. 2003; 60: 1366–1368.
- Scher AI, Stewart WF, Lipton RB. Caffeine as a risk factor for chronic daily headache: a population-based study. *Neurology*. 2004; 63: 2022–2027.
- Bigal ME, Lipton RB, Holland PR, et al. Obesity, migraine, and chronic migraine: possible mechanisms of interaction. *Neurology*. 2007; 68: 1851–1861.
- Bigal ME, Lipton RB. Obesity is a risk factor for transformed migraine but not chronic tension-type headache. *Neurology*. 2006; 67: 252–257.
- Tietjen GE, Peterlin BL, Brandes JL, et al. Depression and anxiety: effect on the migraine-obesity relationship. *Headache*. 2007; 47: 866–875.
- Schvedt TJ, Dodick DW, Hentz J, et al. Occipital nerve stimulation for chronic headache—long-term safety and efficacy. *Cephalalgia*. 2007; 27: 153–157.
- Goadsby PJ, Bartsch T, Dodick DW. Occipital nerve stimulation for headache: mechanisms and efficacy. *Headache*. 2008; 48: 313–318.
- Mauskop A. Vagus nerve stimulation relieves chronic refractory migraine and cluster headaches. *Cephalalgia*. 2005; 25: 82–86.
- Mathew NT. The prophylactic treatment of chronic daily headache. *Headache*. 2006; 46: 1552–1564.
- Bigal ME, Tepper SJ, Sheftell FD, et al. Field testing alternative criteria for chronic migraine. *Cephalalgia*. 2006; 26: 477–482.
- Silberstein S, Diener H-C, Lipton R, et al. Epidemiology, risk factors, and treatment of chronic migraine: a focus on Topiramate. *Headache*. 2008; 48: 1087–1095.
- Zeeberg P, Olesen J, Jensen R. Medication overuse headache and chronic migraine in a specialized headache center: field-testing proposed new appendix criteria. *Cephalalgia*. 2009; 29: 214–220.
- Bigal ME, Serrano D, Buse D, et al. Acute migraine medications and evolution from episodic to chronic migraine: a longitudinal population-based study. *Headache*. 2008; 48: 1157–1168.
- Hagen K, Vatten L, Stovner LJ, et al. Low socioeconomic status is associated with increased risk of frequent headache: a prospective study of 22,718 adults in Norway. *Cephalalgia*. 2002; 22: 672–679.
- Bigal ME, Liberman JN, Lipton RB. Obesity and migraine: a population study. *Neurology*. 2006; 66: 545–550.
- Vieira DSS, Masruha MR, Gonçalves AL, et al. Idiopathic intracranial hypertension with and without papilloedema in a consecutive series of patients with chronic migraine. *Cephalalgia*. 2008; 28: 609–613.
- Peres MFP, Zukerman E, Senne Soares CA, et al. Cerebrospinal fluid glutamate levels in chronic migraine. *Cephalalgia*. 2004; 24: 735–739.
- Katsarava Z, Schneeweiss S, Kurth T, et al. Incidence and predictors for chronicity of headache in patients with episodic migraine. *Neurology*. 2004; 62: 788–790.
- Calhoun A, Ford S. Elimination of menstrual-related migraine beneficially impacts chronicity and medication overuse. *Headache*. 2008; 48: 1186–1193.
- Saper JR, Silberstein SD, Lake AE, et al. Double-blind trial of fluoxetine: chronic daily headache and migraine. *Headache*. 1994; 34: 497–502.
- Saper JR, Lake AE, Cantrell DT. Chronic daily headache prophylaxis with tizanidine: a double-blind, placebo-controlled, multicenter outcome study. *Headache*. 2002; 42: 470–482.
- Spira PJ, Beran RG, Australian Gabapentin Chronic Daily Headache Group. Gabapentin in the prophylaxis of chronic daily headache: a randomized, placebo-controlled study. *Neurology*. 2003; 61: 1753–1759.
- Landmark CJ. Antiepileptic drugs in nonepileptic disorders: relations between mechanisms of action and clinical efficacy. *CNS Drugs*. 2008; 22: 27–47.
- Silvestrini M, Bartolini M, Coccia M, et al. Topiramate in the treatment of chronic migraine. *Cephalalgia*. 2003; 23: 820–824.
- Silberstein SD, Lipton RB, Dodick DW. Efficacy and safety of topiramate for the treatment of chronic migraine: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Headache*. 2007; 47: 170–180.

35. Diener HC, Bussone G, Van Oene JC, et al., TOPMAT-MIG-201 (TOP-CHROME) Study Group Topiramate reduces headache days in chronic migraine: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Cephalalgia*. 2007; 27 (7): 814–823.
36. Mathew NT, Frishberg BM, Gawel M, et al. Botulinum toxin type A (BOTOX) for the prophylactic treatment of chronic daily headache: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Headache*. 2005; 45: 293–307.
37. Silberstein SD, Stark SR, Lucas SM, et al. Botulinum toxin type A for the prophylactic treatment of chronic daily headache: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Mayo Clin Proc*. 2005; 80: 1126–1137.
38. Cui M, Khanijou S, Rubino J, et al. Subcutaneous administration of botulinum toxin type A reduces formalin-induced pain. *Pain*. 2004; 107: 125–133.
39. Durham PL, Cady R, Cady R. Regulation of calcitonin gene-related peptide secretion from trigeminal nerve cells by botulinum toxin type A: implications for migraine therapy. *Headache*. 2004; 44: 35–43.
40. Aoki KR. Evidence for antinociceptive activity of botulinum toxin type A in pain management. *Headache*. 2003; 43 (Suppl 1): S9–S15.
41. Freitag FG, Diamond S, Diamond M, et al. Botulinum toxin type A in the treatment of chronic migraine without medication overuse. *Headache*. 2008; 48: 201–209.
42. Freitag FG, Diamond S, Diamond ML, et al. Divalproex in the long-term treatment of chronic daily headache. *Headache*. 2001; 41: 271–278.
43. Landy SH, Baker JD. Divalproex ER prophylaxis in migraineurs with probable chronic migraine and probable medication overuse headache: a case series. *Pain Pract*. 2004; 4: 292–294.
44. Grazzi L, Andrasik F, D'Amico D, et al. Behavioral and pharmacologic treatment of transformed migraine with analgesic overuse: outcome at 3 years. *Headache*. 2002; 42: 483–490.
45. Afridi SK, Shields KG, Bhola R, et al. Greater occipital nerve injection in primary headache syndromes—prolonged effects from a single injection. *Pain*. 2006; 122: 126–129.
46. Ambrosini A, Vandenheede, Rossi P, et al. Suboccipital injection with a mixture of rapid- and long-acting steroids in cluster headache: a double-blind placebo-controlled study. *Pain*. 2005; 118: 92–96.
47. Ashkenazi A, Matro R, Shaw JW, et al. Greater occipital nerve block using local anesthetics alone or with triamcinolone for transformed migraine: a randomized comparative study. *J Neurol Neurosurg Psychiatr*. 2008; 79: 415–417.
48. Marathu MS, Bartsch T, Ward N, et al. Central neuromodulation in chronic migraine patients with suboccipital stimulators: a PET study. *Brain*. 2004; 127: 220–230.
49. Saper JR. Occipital nerve stimulation (ONS) for treatment of intractable migraine headache: 3 month results from the ONSTIM feasibility study. Presented at the American Headache Society Meeting; Boston, June, 2008.

Komentarz

Prof. dr hab. n. med. Adam Stępień
Klinika Neurologii,
Wojewski Instytut Medyczny w Warszawie

Migrena pozostaje najczęściej rozpoznawanym bólem głowy, a określenie „migrena przewlekła” jest dobrze znane większości lekarzy. O jej niekorzystnym oddziaływaniu na człowieka w zasadzie nie trzeba już nikogo przekonywać. Zwłaszcza że niedawno Światowa Organizacja Zdrowia zaliczyła migrenę do jednej z dwudziestu chorób o najbardziej niekorzystnym oddziaływaniu na ludzkie życie (wśród kobiet jest na miejscu dziewiątym). Problem przeistaczania się migreny epizodycznej w jej postać przewlekłą jest wciąż badany i dyskutowany, istnieją przy tym wiele sprzecznych opinii. Wprowadzenie tego terminu i kryteriów rozpoznawania było długo dyskutowane. Wielu autorów, w tym z naszego kraju, proponowało termin „migrena transformowana” dla podkreślenia faktu przeistaczania się jednej postaci choroby w drugą, ponieważ nie może wystąpić ona od początku w postaci przewlekłej. Dodatkowo ustalenie obligatoryjne przez podkomitet IHS ds. klasyfikacji bólów głowy wymogu czasowego od samego początku budził liczne sprzeciwy. Podawano przykłady chorych z ewidentnie transformowaną postacią choroby, których jednak nie można było do niej zaliczyć. Ale z czasem, jak przypominają autorzy i jak to zwykle bywa, uległy

one pewnej modyfikacji polegającej na spełnieniu obowiązku występowania bólu głowy przez co najmniej 15 dni, z czego przez co najmniej 8 dni powinien on spełniać kryteria migreny bez aury. To ważne uściślenie. Niemniej w praktyce widzimy chorych z częstymi migrenami, z czasem trwania bólu głowy powyżej 15 dni w miesiącu, którzy nie spełniają tych kryteriów. Problem migreny przewlekłej jest poważny ze społecznego punktu widzenia i mam wrażenie, że ważniejszy niż postaci epizodycznej. Ostatnie europejskie badania epidemiologiczne dowodzą, że migrena przewlekła występuje aż u 4% populacji.¹ Badania te dotyczyły jedynie zachodniej części naszego kontynentu. Jego wschodnia część uznawana jest niestety wciąż za terra incognita. Problem dotyczy osób w różnym wieku i o różnym czasie trwania migreny w jej postaci epizodycznej. Z obserwacji wiem, że u starszych chorych ważnymi czynnikami w przechodzeniu napadów bólu w postać przewlekłą migreny są nadużywanie leków i występowanie zaburzeń emocjonalnych. Te dwa elementy nie zawsze występują natomiast u osób młodszych cierpiących na migrenę. U wielu chorych nie odnotowuje się także innych wymienianych przez autorów czynników sprzyjających tej niekorzystnej dla pacjenta przemianie. Zatem musi być jakieś inne uwarunkowanie, najpewniej biologiczne. Zwłaszcza że u większości chorych na migrenę do takiej przemiany w czasie wielu lat jej trwania nie dochodzi. Może zatem przeistaczaniu takiemu sprzyja nieznane, ale istotne w tej chorobie tło genetyczne. W praktyce klinicznej ważne jest jednak to by móc skutecznie leczyć chorych na migrenę przewlekłą. Autorzy przytaczają zaledwie kilka pre-

paratów, których skuteczność została poddana analizie zgodnej z współczesnymi wymogami. Ta skromna liczba wymienionych leków dowodzi naszej ograniczonej możliwości terapeutycznej. Trzeba jednak podkreślić, że po ich zastosowaniu u wielu chorych migrena ponownie wraca do swojego naturalnego rytmu biologicznego. Początkowo zalecana jest monoterapia. Wybór leku zależy od stwierdzonych u chorego objawów dodatkowych (np. występowania zaburzeń emocjonalnych). Przypomnieć tu warto, że chorzy cierpiący na migrenę przewlekłą, u których odnotowuje się zmiany w czynności bioelektrycznej mózgu, dobrze odpowiadają na leki przeciwpadaczkowe. Wśród nich szczególnie korzystne są dwa – topiramata i kwas walproinowy. Pierwszy z nich był przed laty mocno reklamowany, zwłaszcza w Stanach Zjednoczonych, ale doświadczenie wskazuje, że rzeczywista skuteczność obydwu preparatów jest podobna. Mają one jednak poważne działania niepożądane i wdrożenie takiej terapii powinno być rozważne. Inne leki przeciwpadaczkowe nie wykazują tak korzystnego działania i nie są rekomendowane. Wymieniona w artykule gabapentyna ma ograniczony korzystny wpływ w przewlekłych bólach głowy. Nigdy go nie widziałem. Amitryptylina jest lekiem o potwierdzonej klinicznie skuteczności, choć badań klinicznych jest rzeczywiście niewiele. Obecnie część autorów uważa, że korzystne jest łączenie dwóch leków o odmiennych właściwościach farmakologicznych, np. leku przeciwdepresyjnego z lekiem blokującym kanał wapniowy czy też niewymienionym w artykule propranololem. Mam w tym względzie własne dobre doświadczenia. Zastosowanie toksyny botulinowej w leczeniu bólów głowy jest od wielu lat opisywane w piśmiennictwie. Przez długi czas nie otrzymywano jednak jednoznacznych wyników. Stąd wielu powątpiewało w skuteczność tak prowadzonej terapii. Widzieliśmy jednak chorych, którzy odnosili rzeczywiste korzyści. Do chwili obecnej nie ustalono skutecznej dawki ani miejsca podania leku. Odnotowuje się jednak tendencję wzrostową skuteczności wraz ze zwiększeniem

dawki leku. W licznych publikacjach autorzy podawali ok. 200 j.m. (dawka dotyczy preparatu Dysport™) w jednym cyklu. Podkreśla się także, że zmniejszenie natężenia bólu i częstości napadów jest odroczone w czasie i pojawia się dopiero po dwóch, trzech podaniach leku, czyli co najmniej po pół roku. Wyniki te nie są zachęcające zarówno dla pacjentów, jak i dla nas, lekarzy. Niemniej przed miesiącem w Stanach Zjednoczonych, po otrzymaniu wyników z ostatnich badań, FDA zaaprobowало lek do leczenia migreny przewlekłej. Myślę, że jako lek dodany do wcześniej wymienionych może być cennym uzupełnieniem skromnego arsenału. Ciekawa jest obserwacja porównująca skuteczność toksyny botulinowej i histaminy podawanej podskórnie. Okazało się, że obydwa preparaty są jednakowo skuteczne.² Stosunkowo nową metodą leczenia bólów głowy jest stymulacja nerwu potylicznego większego. W kilku badaniach dowiedziono, że jest ona skuteczna zarówno w leczeniu przewlekłego klasterowego bólu głowy, jak i migreny przewlekłej. Biorąc pod uwagę inwazyjność metody, uważam, że powinna być ona stosowana jedynie u wybranych chorych jako jedna z ostatnich opcji terapeutycznych. Na koniec chciałem przypomnieć rekomendacje Europejskiej Federacji Towarzystw Neurologicznych w zakresie leczenia migreny przewlekłej. Do leków o poziomie zaleceń A zaliczono beta-adrenolityki (metoprolol w dawce 50-200 mg na dobę, propranolol 40-240 mg na dobę) antagonistów wapnia (flunarizyna 5-10 mg na dobę) leki przeciwpadaczkowe (kwas walproinowy 500-1800 mg na dobę oraz topiramata 25-100 mg na dobę). Pozostałe leki i metody uznane zostały za przypuszczalnie skuteczne, jednak wymagające potwierdzenia w dalszych badaniach klinicznych.

PIŚMIENNICTWO

1. Stovner IJ. Epidemiology of headache in Europe. *European Journal of Neurology* 2006; 13 (4): 333-345.
2. Millán-Guerrero RO. Subcutaneous histamine versus botulinum toxin type A in migraine prophylaxis: a randomized, double-blind study. *European Journal of Neurology* 2008; 16 (1): 88-94.