

## **Zalecenia ekspertów i konsultantów krajowych dotyczące postępowania u pacjentów leczonych z powodu migreny ze współwystępującą depresją. Diagnoza. Strategie terapeutyczne. Część 2**

### **Experts and national consultants' recommendations regarding management of patients treated for migraine with comorbid depression. Diagnosis. Therapeutic strategies. Part 2**

Adam Stępień<sup>1</sup>, Agnieszka Słowik<sup>2</sup>, Izabela Domitrz<sup>3</sup>,  
Wojciech Kozubski<sup>4</sup>, Konrad Rejdak<sup>5</sup>, Jacek Roźniecki<sup>6</sup>,  
Jarosław Woron<sup>7,8,9</sup>, Katarzyna Wachowska<sup>10</sup>, Piotr Gałęcki<sup>10</sup>

<sup>1</sup> Wojskowy Instytut Medyczny, Centralny Szpital Kliniczny MON, Klinika Neurologiczna

<sup>2</sup> Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum, Katedra i Klinika Neurologii

<sup>3</sup> Warszawski Uniwersytet Medyczny, Wydział Medyczny, Klinika Neurologii

<sup>4</sup> Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu, Katedra i Klinika Neurologii

<sup>5</sup> Lubelski Uniwersytet Medyczny, Katedra i Klinika Neurologii

<sup>6</sup> Uniwersytet Medyczny w Łodzi, Klinika Neurologii, Udarów Mózgu i Neurorehabilitacji

<sup>7</sup> Szpital Uniwersytecki w Krakowie, Kliniczny Oddział Anestezjologii i Intensywnej Terapii nr 1

<sup>8</sup> Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum, Klinika Leczenia Bólu i Opieki Paliatywnej

<sup>9</sup> Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum,  
Katedra Farmakologii, Zakład Farmakologii Klinicznej

<sup>10</sup> Uniwersytet Medyczny w Łodzi, Klinika Psychiatrii Dorosłych

#### **Summary**

Depressive disorders are currently diagnosed based on the ICD-10 and DSM-5 diagnostic criteria and include axial depressive symptoms and additional symptoms that must coexist for at least two weeks. Migraine is diagnosed based on the International Classification of Headache Disorders. It is generally divided into migraine with and without aura, and with regard to the frequency of attacks into episodic and chronic migraine. The therapeutic strategy in the treatment of depression is pharmacotherapy combined with psychotherapy, whereas in the treatment of migraine the strategy depends on the frequency of headache attacks (episodic migraine vs. chronic migraine) and comorbidities. A novelty is the introduction of monoclonal

antibodies directed against CGRP or the receptor of CGRP. There are numerous reports which indicate specific usefulness of monoclonal antibodies that modify the action of CGRP in the treatment of migraine in people suffering from depression.

**Słowa kluczowe:** migrena, depresja

**Key words:** migraine, depression

## Wstęp

Zaburzenia depresyjne (MDD) są najczęstszym schorzeniem obserwowanym u pacjentów z migreną [1–3], a ryzyko zachorowania na depresję w grupie osób cierpiących na migrenowe bóle głowy przewyższa ryzyko populacyjne [4].

Standardem w postępowaniu w migrenie, zanim rozpocznie się leczenie farmakologiczne lub pozafarmakologiczne, jest prawidłowe rozpoznanie choroby [5], a następnie szczegółowe przedyskutowanie z pacjentem istoty choroby i planowanego postępowania. Ważne jest zidentyfikowanie czynników wyzwalających napady lub nasilających dolegliwości migrenowe oraz zalecenie pacjentowi próby ich unikania. Chory powinien zrozumieć istotę choroby oraz zaakceptować fakt, że leczenie migreny ma na celu poprawę funkcjonowania, ale nie jej wyleczenie, gdyż migrena jest dolegliwością całego życia. Dobór odpowiedniego leczenia jest uzależniony od występowania i współwystępowania innych chorób, a także od wieku i płci pacjenta. Leczenie doraźne i profilaktyczne jest więc ostatnim elementem prawidłowego procesu diagnostyczno-terapeutycznego [6]. Standardy postępowania diagnostyczno-terapeutycznego, leczenia doraźnego i profilaktycznego migreny epizodycznej oraz leczenia profilaktycznego migreny przewlekłej zostały opracowane przez towarzystwa międzynarodowe – amerykańskie i europejskie, jak również wywodzące się z poszczególnych państw, w tym z Polski (Polskie Towarzystwo Bólów Głowy oraz Polskie Towarzystwo Neurologiczne) [5, 6–17].

## Kryteria rozpoznania migreny

Migrena ma ściśle określone kryteria rozpoznania, które wyraźnie pozwalają ją odróżnić od napięciowego bólu głowy, trójdzielno-autonomicznych bólów głowy czy jeszcze innych rzadszych samoistnych bólów głowy. Migrenę według Międzynarodowej Klasyfikacji Bólów Głowy (*International Classification of Headache Disorders* – ICHD-3) dzieli się na migrenę bez aury oraz migrenę z aurą [5].

Kryteria rozpoznania migreny bez aury to:

- A. Przynajmniej pięć napadów spełniających kryteria B–D.
- B. Napady bólu głowy trwające od 4 do 72 godzin (nieleczone lub leczone nieskutecznie).
- C. Ból głowy wykazuje co najmniej dwie z czterech następujących cech:
  - 1) jest umiejscowiony po jednej stronie;
  - 2) ma pulsujący charakter;
  - 3) ma umiarkowane lub ciężkie natężenie;

- 4) nasila się w czasie zwykłej aktywności fizycznej (np. chodzenia lub wchodzenia po schodach) lub zmusza do jej unikania.
- D. Podczas bólu głowy występuje co najmniej jeden z objawów towarzyszących:
- 1) mdłości i/lub wymioty;
  - 2) nadwrażliwość na światło i dźwięki.
- E. Inne rozpoznanie ICHD-3 nie opisuje lepiej stwierdzanych zaburzeń.

Aura to 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 przeważnie poprzedzają ból głowy oraz inne objawy migreny.

Kryteria rozpoznania migreny z aurą to:

- A. Co najmniej dwa napady spełniające kryteria B i C.
- B. Co najmniej jeden z następujących w pełni odwracalnych objawów aury:
- 1) zaburzenia widzenia;
  - 2) zaburzenia czucia;
  - 3) zaburzenia mowy i/lub językowe (lingwistyczne);
  - 4) zaburzenia motoryczne;
  - 5) zaburzenia czynności pnia mózgu;
  - 6) zaburzenia czynności siatkówki.
- C. Przynajmniej trzy z sześciu następujących cech:
- 1) co najmniej jeden objaw aury rozwija się stopniowo w ciągu  $\geq 5$  minut;
  - 2) dwa lub więcej objawów aury następuje kolejno po sobie;
  - 3) każdy pojedynczy objaw aury trwa od 5 do 60 minut;
  - 4) co najmniej jeden objaw aury występuje jednostronnie;
  - 5) co najmniej jeden objaw aury jest „dodatni”;
  - 6) w czasie aury lub w ciągu 60 minut od jej ustąpienia pojawia się ból głowy.
- D. Inne rozpoznanie ICHD-3 nie opisuje lepiej stwierdzanych zaburzeń.

Migrena z aurą według ICHD-3 dzieli się na:

- 1) migrenę z typową aurą;
- 2) migrenę z aurą z pnia mózgu;
- 3) migrenę połowiczoporażną;
- 4) migrenę siatkówkową.

Z klinicznego punktu widzenia ważniejszy jest podział na migrenę epizodyczną oraz migrenę przewlekłą. Ta ostatnia wywodzi się z migreny epizodycznej i jest konsekwencją chronifikacji, czyli zwiększenia ilości bólów głowy migreny epizodycznej.

Klasyfikacja ICHD-3 definiuje migrenę przewlekłą jako ból głowy występujący co najmniej 15 dni w miesiącu przez ponad 3 miesiące, mający cechy migrenowego bólu głowy co najmniej 8 dni w miesiącu.

Kryteria rozpoznania migreny przewlekłej:

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

- B. Występuje u pacjenta, który przeżył co najmniej 5 napadów spełniających kryteria B–D migreny bez aury i/lub kryteria B i C migreny z aurą.
- C. Co najmniej 8 dni w miesiącu przez ponad 3 miesiące wykazuje jedną z następujących cech:
  - 1) spełnia kryteria C i D migreny bez aury;
  - 2) spełnia kryteria B i C migreny z aurą;
  - 3) 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.

Obecność aury u chorych z migreną determinuje rodzaj zalecanych leków doraźnych. U pacjentów chorujących na migrenę z aurą inną niż wzrokowa nie należy stosować leków z grupy tryptanów i pochodnych ergotaminy.

W migrenie epizodycznej i migrenie przewlekłej zaleca się odmienne terapie profilaktyczne. Nie wszystkie leki skuteczne w leczeniu migreny epizodycznej mają potwierdzoną skuteczność w migrenie przewlekłej. I odwrotnie – nie wszystkie leki zarejestrowane do leczenia migreny przewlekłej wykazują skuteczność w migrenie epizodycznej.

### Depresja – kryteria rozpoznania

Pod pojęciem depresja w psychiatrii kryją się trzy kategorie diagnostyczne: epizod depresyjny i zaburzenia depresyjne nawracające (ZDN) oraz depresja w przebiegu choroby afektywnej dwubiegunowej. W kontekście niniejszej publikacji skoncentrujemy się na dwóch pierwszych kategoriach diagnostycznych: epizodzie depresyjnym i ZDN. Kryteria diagnostyczne epizodu depresji zawarte w ICD-10 [18] obejmują objawy osiowe (obniżenie nastroju, anhedonia i spadek energii) oraz objawy dodatkowe (dotyczące m.in. aspektów funkcjonowania poznawczego, zaburzeń rytmów dobowych i in.) [18]. Zespół somatyczny w przebiegu depresji obejmuje co najmniej 4 objawy spośród następujących: utrata zainteresowań lub brak przyjemności przy wykonywaniu czynności, które zazwyczaj sprawiają przyjemność; brak reaktywności emocjonalnej na wydarzenia, które zazwyczaj sprawiają przyjemność; wczesne budzenie się rano (2 i więcej godzin przedwcześnie), narastanie depresji w godzinach porannych; obiektywne przejawy wyraźnego spowolnienia lub pobudzenia psychoruchowego (zauważane przez innych); wyraźna utrata apetytu; ubytek masy ciała (o 5% lub więcej w ciągu miesiąca). Na podstawie nasilenia objawów wyróżniamy epizody łagodny, umiarkowany, ciężki z objawami psychotycznymi/bez objawów psychotycznych [18].

Zaburzenia depresyjne nawracające według ICD-10 obejmują przebycie wcześniej przynajmniej jednego epizodu depresyjnego o dowolnym stopniu nasilenia, trwającego minimum dwa tygodnie i oddzielonego od obecnego epizodu co najmniej dwoma miesiącami wolnymi od jakichkolwiek istotnych przejawów zaburzeń nastroju [18].

Złoty standard w samoocenie objawów depresji [19] stanowią dwie skale: *Skala depresji Becka (Beck Depression Inventory – BDI)* i *Kwestionariusz zdrowia pacjenta-9 (Patient Health Questionnaire-9)*.

### *Skala depresji Becka (Beck Depression Inventory – BDI)*

Test służy do samooceny nasilenia objawów depresji. Składa się z 21 pytań, na które pacjent odpowiada, wybierając nasilenie obserwowanych u siebie objawów. Przy każdym pytaniu są 4 warianty odpowiedzi, za które przyznawane są punkty na skali od 0 do 3.

Ocena wyników: 0–10 pkt brak depresji; 11–19 pkt łagodne nasilenie objawów; 20–27 pkt umiarkowane nasilenie objawów; >28 pkt depresja ciężka [19].

### *Kwestionariusz zdrowia pacjenta-9 (Patient Health Questionnaire-9)*

Kwestionariusz stanowi część większego narzędzia *Patient Health Questionnaire*. Zbudowany jest z 9 pytań, które odpowiadają objawom depresji zawartym w kryteriach diagnostycznych DSM-IV [44].

Ocena wyników: 0–4 pkt brak depresji; 5–9 pkt depresja łagodna; 10–14 pkt umiarkowana; 15–19 pkt umiarkowanie ciężka; 20–27 pkt ciężka [20].

## **Standardy leczenia migreny**

### Leczenie napadu migreny

Celem leczenia doraźnego [21] jest szybkie przerwanie bólu i doprowadzenie do ustąpienia innych objawów napadu migreny, trwałe jego przerwanie, powrót do funkcjonowania sprzed napadu, zredukowanie potrzeby przyjmowania ponownej dawki leku, zminimalizowanie potrzeby korzystania ze specjalistycznej pomocy ostrodyżurowej. Pierwszym standardem leczenia przerywającego napad migreny jest odpowiedni dobór leku [7]. Leczenie przerywające napad migreny powinno być dostosowane do nasilenia dolegliwości migrenowych, oceniane w czterostopniowej skali (0 – bez bólu, 1 – ból łagodny, 2 – ból umiarkowany, 3 – ból silny) lub w skali wzrokowej zwanej *Wizualną skalą analogową (Visual Analogue Scale – VAS)* [6]. Jest to metoda klinimetryczna, w której 0 oznacza brak bólu, a 10 – ból nie do zniesienia. W zależności od stopnia nasilenia napadu dobieramy leczenie. Napady o łagodnym i umiarkowanym nasileniu bólu zwalczamy prostymi lekami przeciwbólowymi lub niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi (NLPZ). Lek dobierany jest indywidualnie, ważne jest przyjęcie leku jak najszybciej i w odpowiednio wysokiej dawce [6, 21]. W nasilonych napadach stosujemy preparaty zawierające ergotaminę (powoli wycofywana z terapii migreny) lub leki z grupy tryptanów, które pozostają złotym standardem leczenia napadów migreny.

W klasie A zaleceń znajdują się leki, które rekomendowane są do przyjęcia w podanej dawce jednorazowej [5, 6–17]:

- Paracetamol 1000 mg.
- Kwas acetylosalicylowy (ASA) 1000 mg.
- Lizynian kwasu acetylosalicylowego 900 mg.
- Naproksen 500–1000 mg.
- Diklofenak (sól potasowa) 50–100 mg.
- Ibuprofen 600–800 mg.

- ASA + paracetamol + kofeina 250 + 200 + 50 mg.
- Tryptany – przeciwwskazane u osób z chorobami sercowo-naczyniowymi, nieopanowanym nadciśnieniem tętniczym [22]; nie należy ich stosować w czasie aury:
  - Sumatryptan 50–100 mg (dodatkowo: 25 mg doodbytniczo, 10–20 mg donosowo, 6 mg podskórnio) – nie wolno łączyć z inhibitorami wychwyty zwrotnego serotoniny [23];
  - Zolmitryptan 2,5–5 mg (dodatkowo: tabletki rozpuszczalne/rozpadające się w jamie ustnej, spray donosowy – niedostępny w Polsce) – nie wolno łączyć z inhibitorami wychwyty zwrotnego serotoniny;
  - Rizatryptan 10 mg – nie wolno łączyć z inhibitorami wychwyty zwrotnego serotoniny; mniejsza dawka przy jednoczesnym stosowaniu propranololu;
  - Eletryptan 40–80 mg;
  - Almotryptan 6,25–12,5 mg;
  - Naratryptan 2,5 mg – niedostępny w Polsce;
  - Frowatryptan (niedostępny w Polsce) jest lekiem szczególnie skutecznym w prewencji ataków migreny miesięczkowej – stosowany w dawce 5 mg dziennie, codziennie, na 2 dni przed spodziewanym krwawieniem miesięcznym, przez 5 kolejnych dni.

W klasie B zaleceń leczenia przerywającego napad migreny (dawki doustne) znajdują się:

- Metoklopramid 10–20 mg (dodatkowo: 20 mg doodbytniczo, 10 mg parenteralnie).
- Domperidon 20–30 mg.
- Ergotamina 1–2 mg.
- Dwuhydroergotamina 1–2 mg.
- Prochlorperazyna 10 mg.
- Metamizol 1000 mg.
- Kwas tolfenamowy 200–400 mg.

Korzystne bywają połączenia leków [24–26] – możemy łączyć leki z grupy prostych przeciwbólowych, NLPZ z innymi, które zwiększają wchłanianie, działanie przeciwbólowe (metoklopramid, kodeina, kofeina). Nowym stosowanym połączeniem jest NLPZ (np. naproksen 500 mg) z tryptanem (np. sumatryptan 85 mg) – zmniejsza to ryzyko nawrotowości ataku po terapii pojedynczego ataku za pomocą tryptanów [27].

### Leczenie profilaktyczne w migrenie epizodycznej

Celem leczenia profilaktycznego jest redukcja częstości, nasilenia, czasu trwania napadów oraz niesprawności będącej ich konsekwencją, poprawa odpowiedzi na leczenie doraźne, poprawa funkcjonowania chorego i jego jakości życia oraz zmniejszenie kosztów ponoszonych z powodu leczenia migreny. Leczenie profilaktyczne należy rozpocząć, gdy napady znacząco upośledzają codzienne funkcjonowanie i są częste (czyli 4 lub więcej dni migrenowych w miesiącu) [21]. Poza tym jeśli istnieją przeciwwskazania

do stosowania leków doraźnych, występują poważne objawy niepożądane stosowanych leków doraźnych, ich nadużywanie (lub znaczne ryzyko powstania nadużywania) oraz znaczne ryzyko transformacji migreny epizodycznej w migrenę przewlekłą, również należy zalecić leczenie profilaktyczne, uwzględniające wybór i preferencje pacjenta.

W niektórych szczególnych postaciach migreny (migreny połowiczoporażnej, migreny z aurą z pnia mózgu, migreny z przedłużoną aurą, migrenowego zawału mózgu) standardem jest wprowadzenie leczenia profilaktycznego. Leczenie profilaktyczne należy rozpoczynać niską dawką leku i stopniowo zwiększać ją do dawki skutecznej. Należy pozostawić leczenie dawką skuteczną przez minimum 8 tygodni, aby ostatecznie ustalić jej efekt, przy braku objawów niepożądanych, ale następnie utrzymywać takie leczenie profilaktyczne przez 6–12 miesięcy (min. 3 mies.). Skuteczność leczenia określa się jako redukcję liczby dni z bólem głowy o połowę (w tym celu zaleca się pacjentowi prowadzenie dzienniczka), jako znaczące w odczuciu pacjenta zmniejszenie czasu trwania pojedynczego napadu, jako znaczące w odczuciu pacjenta zmniejszenie nasilenia pojedynczego napadu, a także jako poprawę efektywności leczenia doraźnego, zmniejszenie niesprawności chorego, poprawę jego codziennego funkcjonowania i jakości życia.

Standardem (klasa A zaleceń) w leczeniu profilaktycznym migreny epizodycznej są [7, 11, 12, 28]:

- Antagoniści (blokery) receptorów  $\beta$ -adrenergicznych [28–30] – dawki dzienne:
  - Propranolol 40–240 mg;
  - Metoprolol 50–200 mg;
  - Timolol 10–15 mg – niestosowany w Polsce, gdyż brak jest dostępnej postaci doustnej.
- Leki przeciwpadaczkowe [31–36] – dawki dzienne:
  - Kwas walproinowy 500–1500 mg – ostatnie zalecenia European Medicines Agency (EMA) są jednoznacznie negatywne co do jego stosowania u dziewcząt i kobiet w wieku rozrodczym [37–39];
  - Topiramate 25–200 mg.
- Antagoniści (blokery) kanałów wapniowych [7, 8] – jedynie według zaleceń europejskich:
  - Flunaryzyna 5–10 mg/dziennie.
- Profilaktyka skrócona w migrenie miesięczkowej [40, 41]:
  - Frowatryptan 2 x 2,5 mg/dziennie, stosowany na 2 dni przed planowanym terminem krwawienia miesięcznego, przez 5 kolejnych dni.
- Inne:
  - Lepięznik (*Petasites hybridus*) kłocze/liść 50–75 mg/dziennie – według AAN, która w ostatnich dniach zmienia pozycjonowanie lepiężnika bez zalecenia [41].

Pozostałe leki rekomendowane w leczeniu profilaktycznym migreny obejmują poniższe preparaty klasy B [42–46]:

- Leki przeciwdepresyjne– dawki dzienne:
  - Amitriptylina 50–150 mg;
  - Wenlafaksyna 150 mg.
- Antagoniści (blokery) receptorów  $\beta$ -adrenergicznych [29, 30, 44] – dawki dzienne:
  - Atenolol 100 mg;
  - Nadolol 40–80 mg;
  - Bisoprolol 5–10 mg.
- Profilaktyka migreny miesięczkowej – triptany – dawki dzienne [40, 41]:
  - Naratryptan 2 x 1 mg;
  - Zolmitryptan 2–3 x 2,5 mg.

Inne preparaty, których skuteczność nie została dostatecznie potwierdzona, to witamina B6, magnez czy preparaty galenowe takie jak złocień maruna (*Tanacetum parthenium*) [45], ksartany, estrogeny, a mało prawdopodobna skuteczność profilaktyczna w migrenie występuje przy stosowaniu: SSRI/SSNRI, acetazolamidu, bisoprololu, pindololu, werapamilu, gabapentyny, NLPZ czy suplementów diety i wielu preparatów galenowych [45]. Rozważa się potencjalne metody pozafarmakologiczne (techniki neurostymulacyjne [46, 47]). Terapie neuromodulujące i behawioralne mogą być stosowane w wypadku preferencji pacjenta do leczenia pozafarmakologicznego, niewystarczającej odpowiedzi na dostępne leczenie farmakologiczne, znaczących przeciwwskazań do leczenia farmakologicznego, nadużywania leczenia doraźnego i rozpoznania polekowego bólu głowy, planowania ciąży, ciąży, karmienia piersią [21]. Nowe leki, od niedawna dostępne w Polsce, czyli przeciwciała monoklonalne przeciwko receptorowi peptydu zależnego od genu dla kalcytoniny (CGRP) – erenumab lub przeciwko CGRP – fremanezumab (oba dostępne w Polsce), galkanezumab, eptinezumab – stają się nowym, skutecznym standardem leczenia w migrenie [48].

### Leczenie migreny przewlekłej

W migrenie przewlekłej nie zaleca się leczenia doraźnego, gdyż istnieje duże ryzyko rozwinięcia się polekowego bólu głowy [5]. Leczenie profilaktyczne migreny przewlekłej jest nieco inne niż w migrenie epizodycznej, gdyż w klasie A zaleca się trzy preparaty: dwa doustne z grupy przeciwpadaczkowych [41] (z takimi samymi zastrzeżeniami jak w migrenie epizodycznej), czyli kwas walproinowy w dawce dobowej 500–1500 mg i topiramata w dawce dobowej 25–200 mg, oraz iniekcje toksyny botulinowej w dawce 150–195 j. co 12 tygodni (A/B) [42]. W klasie B zaleceń znajduje się jedynie amitriptylina [42] stosowana w dawce dobowej 50–150 mg. Nową grupą leków są przeciwciała monoklonalne skierowane przeciwko receptorowi dla CGRP (erenumab dostępny w Polsce – 70 lub 140 mg podskórnie raz w miesiącu) i przeciwko CGRP [48] (fremanezumab dostępny w Polsce – 225 mg podskórnie raz w miesiącu lub 675 mg raz na 3 miesiące) (obok galkanezumabu – dostępnego w Europie, i od niedawna w Polsce, i nie zarejestrowanego eptinezumabu) [48].



## Standardy leczenia depresji

Obecnie stosowane leki przeciwdepresyjne są preparatami bezpiecznymi i skutecznymi w leczeniu choroby podstawowej. Powodują poprawę i remisję u 70% chorych w trakcie 3-miesięcznej terapii. Podstawą rozpoczęcia leczenia depresji jest postawione prawidłowo rozpoznanie, ocena nasilenia aktualnego epizodu choroby oraz wywiad chorobowy dotyczący liczby poprzednich epizodów, ich czasu trwania, stosowanego leczenia i jego skuteczności [49]. Ważne są także informacje dotyczące współchorobowości somatycznej i psychiatrycznej, stosowanych leków, ocena ryzyka samobójstwa, a w uzasadnionych przypadkach – badania laboratoryjne oceniające m.in. funkcję wątroby, tarczycy, morfologię krwi, a także EKG [50, 51].

Decyzja o podjęciu leczenia i wyborze leków przeciwdepresyjnych uzależniona jest od nasilenia objawów depresji. W wypadku epizodu o łagodnym nasileniu można rozważyć metody niefarmakologiczne (psychoterapia, interwencje psychospołeczne), gdyż farmakoterapia może mieć mniejszą skuteczność [50]. W wypadku epizodów o umiarkowanymi i ciężkim nasileniu należy wdrożyć leczenie lekiem przeciwdepresyjnym w połączeniu z psychoterapią [50].

Pierwszą linię leczenia stanowią leki z grupy SSRI (*Selective Serotonine Reuptake Inhibitors* – selektywne inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny) [49]. Leki te przez hamowanie wychwyty zwrotnego serotoniny w szczelinie synaptycznej zwiększają jej ilość [49]. W literaturze przedmiotu są one wskazywane jako najbezpieczniejsze [50], należy jednak wziąć pod uwagę możliwe działania niepożądane, w tym ryzyko m.in. krwawienia, hiponatremii, wydłużenia odcinka QTc oraz zespołu serotoninowego [50].

Drugą często stosowaną grupą leków są SNRI (*Serotonin Norepinephrine Reuptake Inhibitors*). Są to inhibitory wychwyty zwrotnego dwóch neuroprzekaźników – serotoniny i noradrenaliny z przestrzeni synaptycznej [49]. Trzecia grupa leków to TCA – *Tricyclic Antidepressants* (TLP – trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne) [49]. Cechą charakterystyczną tych leków jest działanie wieloreceptorowe (m.in. antycholinergiczne, antyadrenergiczne), co stanowi czynnik ryzyka licznych powikłań [51], w związku z czym obecnie są rzadziej stosowane [49]. Zestawienie powyższych grup leków prezentują tabele 1–3.

Tabela 1. Charakterystyka leków z grupy selektywnych inhibitorów wychwyty zwrotnego serotoniny (SSRI)

Lek	Dawka	Cechy charakterystyczne
Fluoksetyna	10–60 mg/d	Może działać „pobudzająco”, wskazana w stanach spowolnienia czy zahamowania.
Fluwoksamina	100–300 mg/d	Wchodzi w interakcje z innymi lekami.
Citalopram	10–40 mg/d	Wysoce selektywny, niewielkie ryzyko interakcji.
Escitalopram	5–20 mg/d	Wysoce selektywny, niewielkie ryzyko interakcji, małe ryzyko objawów ubocznych.
Sertralina	50–200 mg/d	Małe ryzyko objawów ubocznych.
Paroksetyna	10–60 mg/d	Zalecana przy współwystępujących zaburzeniach somatycznych.
Wortiooksetyna	5–20 mg/d	Zalecana w wypadku współwystępującego niepokoju i lęku. Zalecana w przypadku występujących zaburzeń funkcji poznawczych.

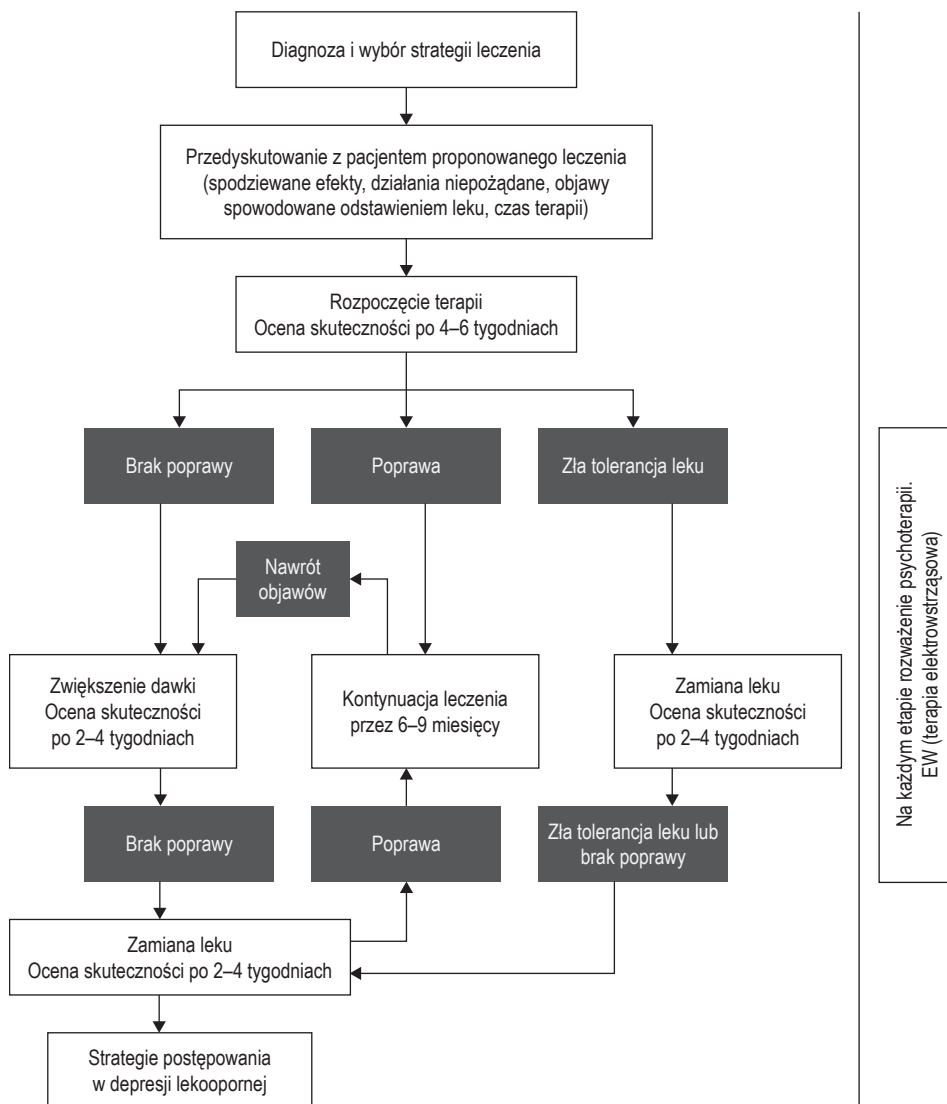
Tabela 2. Charakterystyka leków z grupy inhibitorów wychwytu zwrotnego noradrenaliny i serotoniny (SNRI)

Lek	Dawka	Cechy charakterystyczne
Wenlafaksyna	75–225 mg (maksymalna dawka 375 mg/d)	Jeden z najskuteczniejszych leków przeciwdepresyjnych. Uwaga na interakcje i objawy niepożądane.
Duloksetyna	30–90 mg/d (maksymalna dawka 120 mg/d)	W depresji z towarzyszącym lękiem i objawami bólowymi.

Tabela 3. Inne grupy leków stosowanych w farmakoterapii epizodu depresyjnego

Lek	Dawka	Cechy charakterystyczne
Bupropion	150–300 mg/d	Działa głównie na przewodnictwo dopaminergiczne. Uważany jest za lek o działaniu „pobudzającym”. Ryzyko napadów drgawkowych. Niepokój
Mianseryna	30–90 mg/d	Działa głównie na przewodnictwo noradrenergiczne. Zalecana w depresji z towarzyszącymi zaburzeniami snu (zaleca się podawanie na noc). Objawy niepożądane: przyrost wagi, leukopenia
Mirtazapina	15–45 mg/d	Działa na przewodnictwo noradrenergiczne i selektywnie serotoninergiczne. Skuteczny lek przeciwdepresyjny, zalecany m.in. w depresji z towarzyszącymi zaburzeniami snu (zaleca się podawanie na noc) Objawy niepożądane: wzrost wagi, senność w ciągu dnia
Reboksetyna	4–8 mg (maks. 12 mg/d)	Selektywny inhibitor transportera noradrenaliny. Zalecany w depresji z towarzyszącym zahamowaniem. Objawy niepożądane: m.in. niepokój, zaburzenia snu.
Trazodon	75–300 mg/d	Działa głównie przez układ serotoninergiczny. W mniejszych dawkach (do 150–300 mg/d) zalecany jako lek towarzyszący w depresji z zaburzeniami snu (np. łącznie z lekiem SSRI rano; uwaga na zespół serotoninergiczny). W większych dawkach w monoterapii depresji. Objawy niepożądane: niepokój, bóle głowy
Tianeptyna	37,5 mg/d	Wpływa na przewodnictwo serotoninergiczne. Lek dobrze tolerowany, zalecany w depresji z towarzyszącymi zaburzeniami somatycznymi.
Agomelatyna	25–50 mg/d	Wpływa na receptory melatoninericzne i reguluje rytmy dobowe. Zalecana w depresji z zaburzeniami snu i/lub anhedonią. Podaje się na noc. Objawy niepożądane: niepokój, bóle głowy.
Moklobemid	300–600 mg/d	Odwracalny inhibitor monoaminooksydazy B. Zalecany w depresji z zahamowaniem, w depresji w chorobie Parkinsona, nie należy podawać na noc. Objawy uboczne: niepokój, bóle głowy. Nie należy łączyć z lekami SSRI i SNRI.

Poszczególne leki z tych grup wybierane są przede wszystkim na podstawie szczegółowego obrazu klinicznego choroby pacjenta, z uwzględnieniem uprzednio stosowanego leczenia psychiatrycznego i odpowiedzi na nie, współchorobowości, a także zgodnie z doświadczeniem i preferencjami lekarza prowadzącego. Algorytm leczenia depresji przedstawiono na rysunku 1 [49].



Rysunek 1. Leczenie epizodu depresyjnego [49]

A – adekwatność terapii	<ul style="list-style-type: none"> <li>• adekwatny wybór LPD (profil objawów, typ depresji, tolerancja)</li> <li>• akceptacja przez pacjenta, interakcje z innymi lekami</li> <li>• adekwatne dawkowanie</li> <li>• adekwatny czas terapii</li> <li>• poziom leku we krwi (metabolizm szybki kontra wolny)</li> <li>• strategie zwiększające skuteczność</li> <li>• stosowanie psychoedukacji, budowanie przymierza terapeutycznego</li> </ul>
B – behawioralne i zewnętrzne czynniki podtrzymujące chorobę	<ul style="list-style-type: none"> <li>• utraty</li> <li>• wydarzenia życiowe wymagające adaptacji</li> <li>• bilans życia</li> <li>• problemy w relacjach rodzinnych i partnerskich</li> <li>• problemy ekonomiczne i zawodowe</li> <li>• wtórne korzyści z choroby</li> <li>• objawy jako element kontroli nad otoczeniem</li> </ul>
C – współpraca z pacjentem ( <i>compliance</i> )	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 40 proc. chorych przerywa terapię w ciągu pierwszych 30 dni, dalsze 30 proc. w ciągu następnych 60 dni</li> </ul>
D – diagnoza	<ul style="list-style-type: none"> <li>• współistniejące choroby somatyczne (np. niedoczynność tarczycy)</li> <li>• niedobór witaminy B12 i kwasu foliowego</li> <li>• depresje organiczne</li> <li>• depresje w przebiegu choroby afektywnej dwubiegunowej</li> <li>• współistnienie innych zaburzeń (zaburzenia osobowości, uzależnienia i nadużywanie substancji psychoaktywnych, zaburzenia lękowe)</li> </ul>

Rysunek 2. Wskazówki diagnostyczno-kliniczne w leczeniu depresji

Osobne zagadnienie stanowi farmakoterapia depresji odpornej na leczenie (*treatment resistant depression*). Zgodnie z zaleceniami Konsultanta Krajowego w dziedzinie psychiatrii wskazanych jest pięć głównych sposobów postępowania w wypadku depresji

lekoopornej [52]. Możliwe ścieżki postępowania obejmują optymalizację dawki i czasu trwania leczenia, zmianę leku, połączenie różnych leków, potencjalizację leczenia przez dodanie leku z innej grupy oraz rozważenie terapii nefarmakologicznej (np. stymulacja nerwu błędnego i terapia elektrowstrząsowa) [52, 53]. Przy podejmowaniu decyzji o wdrożeniu konkretnego sposobu leczenia należy uwzględnić stan somatyczny i psychiczny pacjenta [52].

Odrębnego opisu wymaga zagadnienie leczenia ciężkiego epizodu depresji z objawami psychotycznymi. U tych pacjentów należy włączyć – obok leku przeciwdepresyjnego – lek przeciwpsychotyczny [51].

Zasadniczym celem leczenia depresji jest osiągnięcie remisji objawowej i funkcjonalnej. Brak remisji zwiększa ryzyko możliwego pogorszenia stanu psychicznego, a nawet nawrotu depresji [49].

### **Podsumowanie. Postępowanie diagnostyczne i terapeutyczne u osób chorujących na migrenę i depresję**

Leczenie chorych z migreną i współistniejącą depresją lub z innymi współistniejącymi zaburzeniami psychiatrycznymi stanowi poważny problem terapeutyczny. Niemal wszystkie leki, zarówno te stosowane doraźnie w jej napadzie, jak i stosowane w profilaktyce, mogą mieć istotny wpływ na przebieg kliniczny i odpowiedź na leczenie współistniejących schorzeń psychiatrycznych.

U pacjentów z depresją leczonych za pomocą leków antydepresyjnych z grupy inhibitorów zwrotnego wychwytu serotoniny (SSRI) oraz inhibitorów zwrotnego wychwytu serotoniny i noradrenaliny (SNRI) podawanie tryptanów (agonistów receptorów serotoniny) w leczeniu doraźnym napadu migreny może spowodować objawy zespołu serotoninowego (kompleksu bardzo poważnych objawów neurologicznych, psychiatrycznych i autonomicznych, w skrajnych przypadkach nawet zagrażających życiu). Stąd zalecenie, by u osób, które cierpią na migrenę i współistniejącą depresją, nie stosować tryptanów jako leków doraźnie znoszących napady migreny. Chorym tym pozostają więc w leczeniu doraźnym jedynie proste leki przeciwbólowe (paracetamol), kwas acetylosalicylowy (ASA), niesteroidowe leki przeciwbólowe przeciwzapalne (NLPZ) oraz złożone leki przeciwbólowe (ASA, paracetamol, NLPZ, kofeina, kodeina). Leki te jednak są o wiele słabsze w działaniu likwidującym ból migrenowy i objawy towarzyszące niż tryptany i nie cechuje ich specyficzność działania. Obarczone są też licznymi działaniami niepożądanymi. Niektóre z tych leków zawierają kodeinę, co zwłaszcza w razie częstego ich przyjmowania stanowi duże zagrożenie wystąpienia dodatkowo uzależnienia od leków i objawowego „ból głowy z nadużywania leków”. Fakt ten znacząco zmniejsza skuteczność leczenia migreny, bardzo niekorzystnie wpływa na częstość napadów oraz zwiększa ryzyko transformacji migreny epizodycznej w migrenę przewlekłą. Farmakologiczna profilaktyka migreny opiera się przede wszystkim na zastosowaniu leków wskazanych w innych obszarach medycyny.

Stosowane w profilaktyce migreny epizodycznej beta-blokery (antagoniści receptora beta-adrenergicznego), takie jak propranolol lub metoprolol – poza licznymi u niektórych chorych działaniami niepożądanymi z obszaru sercowo-naczyniowego

w postaci znacznych spadków ciśnienia tętniczego oraz znacznego spowolnienia akcji serca – mogą też powodować nasilenie objawów depresji oraz obniżyć libido. Leki te nie wykazują skuteczności w migrenie przewlekłej i są przeciwwskazane w migrenie ze współistniejącą depresją.

Blokery kanałów wapniowych (antagoniści wapnia), zwłaszcza skuteczna w wypadku migreny epizodycznej flunarizyna, mogą powodować znaczącą senność dzienną, wzmożony apetyt i istotny przybór masy ciała. Lek ten nie wykazuje skuteczności w migrenie przewlekłej ze współistniejącą depresją.

Wśród leków przeciwpadaczkowych stosowanych w migrenie potwierdzone działanie zmniejszające częstość napadów migrenowych mają topiramata i kwas walproinowy/walproinian sodowy. Pierwszy z tych leków poza częstą, nie zawsze pożądaną utratą masy ciała ma też inne i bardzo źle tolerowane działania uboczne w postaci zaburzeń zapamiętywania, koncentracji, skupienia uwagi, nieprzyjemnych parestezji kończyn. Może również nasilać objawy depresji oraz zwiększać ryzyko samobójstw. Drugi z tych „przeciwpadaczkowych” leków przeciwmigrenowych ma trudny do zaakceptowania profil działań niepożądanych, począwszy od istotnego wzrostu masy ciała, przez wypadanie włosów i zwiększoną łamliwość paznokci, uszkodzenia wątroby oraz wzrost stężenia prób wątrobowych, a na bardzo istotnym działaniu teratogennym skończywszy.

Lekiem, który można rozważać w migrenie ze współistniejącą depresją, jest amitrypylina (trójpierścieniowy lek antydepresyjny). Trzeba jednak zwrócić uwagę, że dawki leków skuteczne w migrenie, a zarazem zalecane w rekomendacjach leczenia migreny, są o wiele niższe niż dawki zalecane do leczenia depresji [54]. Niestety również terapia amitrypyliną obciążona jest ryzykiem licznych objawów niepożądanych i złej tolerancji.

Wprawdzie w rekomendacjach terapeutycznych w prewencji migreny wymienia się jeszcze wenlafaksynę jako przedstawiciela SNRI, ale nie w pierwszej, tylko w drugiej linii terapeutycznej, do tego dowody naukowe na skuteczność tego leku w migrenie są bardzo słabe. Ponadto należy pamiętać o ryzyku wystąpienia zespołu serotoninowego u tych pacjentów przy leczeniu napadów doraźnie tryptanami.

Z praktycznego punktu widzenia trudna sytuacja kliniczna, jaką jest konieczność wdrożenia leczenia profilaktycznego przeciw migrenie u chorego ze współistniejącą depresją bez ryzyka zaostrzenia depresji lub wystąpienia poważnych objawów niepożądanych, sprowadza się do dwóch opcji terapeutycznych: toksyny botulinowej (onabotulinumtoxin A) oraz grupy przeciwciał monoklonalnych przeciw białku CGRP lub przeciw receptorowi dla tego neurotransmitera. Zarówno w badaniach klinicznych w migrenie z toksyną botulinową (PREEMPT, COMPEL, REPOSE) [55–58], jak i w badaniach rejestracyjnych i pozarejestracyjnych z erenumabem, fremanezumabem oraz galcanezumabem wykazano nie tylko bardzo korzystny wpływ tych leków na zmniejszenie częstości bólów głowy, w tym napadów migreny i epizodycznej, i przewlekłej (dla toksyny botulinowej tylko w migrenie przewlekłej), ale też tolerancję tych leków porównywalną do placebo.

Sposób dawkowania co najmniej raz na miesiąc oraz wysoka tolerancja przełożyły się na bardzo dobre przestrzeganie zaleceń i adherencję. W odniesieniu do niektórych z tych preparatów wykazano szczególnie korzyści w leczeniu migreny z towarzyszącą depresją i lękiem.

Leczenie depresji u osób chorujących na migrenę wymaga rozważnego doboru leków. Leki przeciwdepresyjne są wskazywane jako potencjalnie zapobiegające migrenie. Wydaje się celowe stosowanie amitryptyliny lub nortryptyliny. Dowiedziona została też skuteczność SNRI, w tym wenlafaksyny i duloksetyny, więc leki można rozważyć u pacjentów ze współistniejącą depresją i migreną. SSRI, w tym fluoksetyna, nie są skuteczne u większości pacjentów a wręcz przeciwnie, nasilają objawy migreny. Leki z grupy TLPD można rozważyć, gdy pacjent oprócz migreny cierpi też na bezsenność. Jednocześnie część leków przeciwdepresyjnych może wywoływać bóle głowy – jako objaw niepożądany leczenia (np. mirtazapina). Łączenie leków przeciwmigrenowych z lekami przeciwdepresyjnymi również wymaga rozważenia potencjalnych interakcji.

Częste współwystępowanie migreny przewlekłej i depresji wskazuje na konieczność ścisłej współpracy neurologów i psychiatrów. Migrena przewlekła zwiększa ryzyko depresji i odwrotnie – depresja zwiększa ryzyko wystąpienia migreny i chronicznej migreny epizodycznej.

### Piśmiennictwo

1. *NFZ o zdrowiu. Depresja*. Warszawa 2020. Centrala Narodowego Funduszu Zdrowia Departament Analiz i Innowacji online: [https://zdrowedane.nfz.gov.pl/pluginfile.php/266/mod\\_resource/content/1/nfz\\_o\\_zdrowiu\\_depresja.pdf](https://zdrowedane.nfz.gov.pl/pluginfile.php/266/mod_resource/content/1/nfz_o_zdrowiu_depresja.pdf) (dostęp: 1.06.2021).
2. Jette N, Patten S, Williams J, Becker W, Wiebe S. *Comorbidity of migraine and psychiatric disorders – A national population-based study*. *Headache*. 2008; 48(4): 501–516.
3. Bigal ME, Lipton RB. *The epidemiology, burden, and comorbidities of migraine*. *Neurol. Clin*. 2009; 27(2): 321–334.
4. Molgat CV, Patten SB. *Comorbidity of major depression and migraine – A Canadian population-based study*. *Can. J. Psychiatry*. 2005; 50(13): 832–837.
5. *Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS) The International Classification of Headache Disorders*, 3rd edition. *Cephalalgia*. 2018; 38(1): 1–211.
6. Domitrz I, Kozubski W. *Rekomendacje diagnostyczno-terapeutyczne postępowania w migrenie*. *Pol. Prz. Neurol*. 2019; 15(Supl. B): 1–18.
7. Silberstein SD, Holland S, Freitag F, Dodick DW, Argoff C, Ashman E; Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Headache Society. *Evidence-based guideline update: Pharmacologic treatment for episodic migraine prevention in adults: Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Headache Society*. *Neurology*. 2012; 78(17): 1337–1345.
8. Evers S, Afra J, Frese A, Goadsby PJ, Linde M, May A i wsp.; European Federation of Neurological Societies. *EFNS guideline on the drug treatment of migraine – Revised report of an EFNS task force*. *Eur. J. Neurol*. 2009; 16(9): 968–981.
9. Stepien A, Roźniecki JJ, Domitrz I. *Leczenie pierwotnych bólów głowy*. *Ból*. 2011; 12(4): 7–14.
10. Orr SL, Friedman BW, Christie S, Minen MT, Bamford C, Kelley NE i wsp. *Management of adults with acute migraine in Emergency Department: The American Headache Society Evidence Assessment of Parental Pharmacotherapies*. *Headache*. 2016; 56(6): 911–940.
11. Dodick DW. *Migraine*. *Lancet*. 2018; 391(10127): 1315–1330.

12. Goadsby PJ, Holland PR. *Migraine therapy: Current approaches and new horizons*. Neurotherapeutics. 2018; 15(2): 271–273.
13. Worthington I, Pringsheim T, Gawel MJ, Gladstone J, Cooper P, Dilli E i wsp.; Canadian Headache Society Acute Migraine Treatment Guideline Development Group. *Canadian Headache Society Guideline: Acute drug therapy for migraine headache*. Can. J. Neurol. Sci. 2013; 40(5 Suppl 3): S1–S80.
14. Steiner TJ, Paemeleire K, Jensen R, Valade D, Savi L, Lainez MJA i wsp.; European Headache Federation; Lifting The Burden: The Global Campaign to Reduce the Burden of Headache Worldwide; World Health Organization. *European principles of management of common headache disorders in primary care*. J. Headache Pain. 2007; 8(Suppl 1): S3–S47.
15. Bendtsen L, Birk S, Kasch H, Aegidius K, Schmidt Sørensen P, Lykke Thomsen L i wsp.; Danish Headache Society. *Reference programme: Diagnosis and treatment of headache disorders and facial pain*. Danish Headache Society, 2nd Edition, 2012. J. Headache Pain. 2012; 13(Suppl 1): S1–S29.
16. Sarchielli P, Granella F, Prudenzianno MP, Pini LA, Guidetti V, Bono G i wsp. *Italian guidelines for primary headaches: 2012 revised version*. J. Headache Pain. 2012; 13(Suppl 2): S31–S70.
17. Marmura MJ, Silberstein SD, Schwedt TJ. *The acute treatment of migraine in adults: The American Headache Society evidence assessment of migraine pharmacotherapies*. Headache. 2015; 55(1): 3–20.
18. *Klasyfikacja zaburzeń psychicznych i zaburzeń zachowania w ICD-10*. Kraków–Warszawa: Vesalius, Instytut Psychiatrii i Neurologii; 1998.
19. Beck AT, Steer RA, Brown GK. *Manual for the Beck Depression Inventory-II*. San Antonio, TX: Psychological Corporation; 1996.
20. Kokoszka A, Jastrzębski A, Obrębski M. *Ocena psychometrycznych właściwości polskiej wersji Kwestionariusza Zdrowia Pacjenta-9 dla osób dorosłych*. Psychiatria. 2016; 13(4): 187–193.
21. American Headache Society. *The American Headache Society position statement on integrating new migraine treatments into clinical practice*. Headache. 2019; 59(1): 1–18.
22. Becker WJ. *Acute migraine treatment in adults*. Headache. 2015; 55(6): 778–793.
23. Ferrari MD, Roon KI, Lipton RB, Goadsby PJ. *Oral triptans (serotonin 5-HT<sub>1B/1D</sub>) agonists) in acute migraine treatment: A meta-analysis of 53 trials*. Lancet. 2001; 358(9294): 1668–1675.
24. Kirthi V, Derry S, Moore RA, McQuay HJ. *Aspirin with or without an antiemetic for acute migraine headaches in adults*. Cochrane Database Syst. Rev. 2010; (14): CD008041.
25. Tfelt-Hansen P. *A review of evidence-based medicine and meta-analytic reviews in migraine*. Cephalalgia. 2006; 26(11): 1265–1274.
26. Thorlund K, Mills EJ, Wu P, Ramos E, Chatterjee A, Druyts E i wsp. *Comparative efficacy of triptans for the abortive treatment of migraine: A multiple treatment comparison meta-analysis*. Cephalalgia. 2014; 34(4): 258–267.
27. Friedman BW, Solorzano C, Esses D, Xia S, Hochberg M, Dua N i wsp. *Treating headache recurrence after emergency department discharge: A randomized controlled trial of naproxen versus sumatriptan*. Ann. Emerg. Med. 2010; 56(1): 7–17.
28. Schwedt TJ. *Preventive therapy of migraine*. Continuum (Minneap. Minn). 2018; 24(4, Headache): 1052–1065.
29. Siniatchkin M, Andrasik F, Kropp P, Niederberger U, Streng H, Averkina N i wsp. *Central mechanisms of controlled-release metoprolol in migraine: A double-blind, placebo-controlled study*. Cephalalgia. 2007; 27(9): 1024–1032.



30. Linde K, Rossenagel K. *Propranolol for migraine prophylaxis*. Cochrane Database Syst. Rev. 2004; (2): CD003225.
31. Shank RP, Gardocki JF, Streeter AJ, Maryanoff BE. *An overview of the preclinical aspects of topiramate: Pharmacology, pharmacokinetics, and mechanism of action*. Epilepsia. 2000; 41(S1): 3–9.
32. Brandes JL, Saper JR, Diamond M, Couch JR, Lewis DW, Jennifer Schmitt J i wsp.; MIGR-002 Study Group. *Topiramate for migraine prevention. A randomized controlled trial*. JAMA. 2004; 291(8): 965–973.
33. Pascual J, Rias MT, Leira R. *Testing the combination beta-blocker plus topiramate in refractory migraine*. Acta Neurol. Scand. 2007; 115(2): 81–83.
34. Cutrer FM, Limmoroth V, Moskowitz MA. *Possible mechanism of valproate in migraine prophylaxis*. Cephalalgia. 1997; 17(2): 93–100.
35. Bagnato F, Good J. *The use of antiepileptics in migraine prophylaxis*. Headache. 2016; 56(3): 603–615.
36. Klapper J. *Divalproex sodium in migraine prophylaxis: A dose-controlled study*. Cephalalgia. 1997; 17(2): 103–108.
37. <https://www.gov.uk/guidance/valproate-use-by-women-and-girls> (dostęp: 1.06.2021).
38. <https://www.ema.europa.eu/news/new-measures-avoid-valproate-exposure-pregnancy-endorsed> (dostęp: 1.06.2021).
39. [https://www.ema.europa.eu/documents/press-release/prac-recommends-new-measures-avoid-valproate-exposure-pregnancy\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/documents/press-release/prac-recommends-new-measures-avoid-valproate-exposure-pregnancy_en.pdf) (dostęp: 1.06.2021).
40. MacGregor EA. *A review of frovatriptan for the treatment of menstrual migraine*. Int. J. Womens Health. 2014; 6: 523–535.
41. Silberstein SD, Elkind AH, Schreiber C, Keywood C. *A randomized trial of frovatriptan for the intermittent prevention of menstrual migraine*. Neurology. 2004; 63(2): 261–269.
42. Cerbo R, Barbanti P, Fabbri G, Pascali MP, Catarci T. *Amitriptyline is effective in chronic but not in episodic tension-type headache: Pathogenetic implications*. Headache. 1998; 38(6): 453–457.
43. 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.
44. Holroyd KA, Penzien DB, Cordingley GE. *Propranolol in the management of recurrent migraine: A meta-analytic review*. Headache. 1991; 31(5): 333–340.
45. De Weerd CJ, Bootsma HP, Hendriks H. *Herbal medicines in migraine prevention: A randomized double-blind placebo-controlled crossover trial of feverfew preparation*. Phytomedicine. 1996; 3(3): 225–230.
46. 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; 4(2): 135–147.
47. Report of the Guideline Development Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Practice guideline update summary: Botulinum neurotoxin for the treatment of blepharospasm, cervical dystonia, adult spasticity, and headache*. Neurology. 2016; 86(19): 1818–1826.
48. Diener H-C, Charles A, Goadsby PJ, Holle D. *New therapeutic approaches for the prevention and treatment of migraine*. Lancet Neurol. 2015; 14(10): 1010–1022.
49. Gałecki P. *Zalecenia konsultanta krajowego w dziedzinie psychiatrii dotyczące leczenia epizodu depresji i zaburzeń depresyjnych nawracających*. Farmakoterapia w Psychiatrii i Neurologii. 2018; 34(3): 157–199.

50. Dudek D. *Leczenie epizodu depresyjnego w przebiegu depresji nawracającej*. W: Jarema M. red. *Standardy leczenia farmakologicznego w niektórych zaburzeniach psychicznych*, wyd. 2. Gdańsk: Via Medica; 2015.
51. Pużyński S. *Choroby afektywne nawracające*. W: Rybakowski J, Pużyński S, Wciórka J. *Psychiatria*, t. 2: *Psychiatria kliniczna*, wyd. 2. Wrocław: Elsevier; 2011.
52. Gałęcki P, Bliźniewska-Kowalska K. *Depresja oporna na leczenie – zalecenia Konsultanta Krajowego w dziedzinie psychiatrii*. *Psychiatr. Pol. ONLINE FIRST* 2019. Nr 158: 1–15.
53. Dudek D. *Optymalizacja leczenia depresji*. *Psychiatria po Dyplomie*. 2013; 27–32.
54. Moschiano F, D'Amico D, Canavero I, Pan I, Micieli G, Bussone G. *Migraine and depression: common pathogenetic and therapeutic ground?* *Neurol. Sci.* 2011; 32(Suppl 1): S85–88. <https://doi.org/10.1007/s10072-011-0545-0>.
55. Diener HC, Solbach K, Holle D, Gaul C. *Integrated care for chronic migraine patients: Epidemiology, burden, diagnosis and treatment options*. *Clin. Med. (Lond)*. 2015; 15(4): 344–350. doi: 10.7861/clinmedicine.15-4-344.
56. Blumenfeld AM, Tepper SJ, Robbins LD, Adams AM, Buse DC, Orejudos A i wsp. *Effects of onabotulinumtoxinA treatment for chronic migraine on common comorbidities including depression and anxiety*. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*. 2019; 0: 1–8. doi:10.1136/jnnp-2018-319290.
57. Ahmed F, Gaul C, García-Moncó JC, Sommer K, Martelletti P; REPOSE Principal Investigators. *An open-label prospective study of the real-life use of onabotulinumtoxinA for the treatment of chronic migraine: The REPOSE study*. *J. Headache Pain*. 2019; 20(1): 26. <https://doi.org/10.1186/s10194-019-0976-1>.
58. Negro A, Curto M, Lionetto L, Crialesi D, Martelletti P. *OnabotulinumtoxinA 155 U in medication overuse headache: A two years prospective study*. *Springerplus*. 2015; 4: 826. doi: 10.1186/s40064-015-1636-9.

Adres: Izabela Domitrz  
Warszawski Uniwersytet Medyczny  
Wydział Medyczny, Klinika Neurologii  
01-809 Warszawa ul. Ceglowska 80  
e-mail: izabela.domitrz@wum.edu.pl

Otrzymano: 9.04.2021  
Zrecenzowano: 8.05.2021  
Otrzymano po poprawie: 31.05.2021  
Przyjęto do druku: 29.06.2021