

# Zastosowanie leków OTC i słabych opioidów w leczeniu bólu migrenowego

The use of OTC drugs and weak opioids in the treatment of migraine pain

Bartosz Kościński<sup>1</sup>, dr hab. n. med. prof. UMK Katarzyna Pawlak-Osińska<sup>2</sup>, dr hab. n. med. Michał Wiciński<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Katedra i Zakład Farmakologii i Terapii, Collegium Medicum w Bydgoszczy, Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu  
Kierownik Katedry: dr hab. n. med. Michał Wiciński

<sup>2</sup> Zakład Patofizjologii Narządu Słuchu i Układu Równowagi, Collegium Medicum w Bydgoszczy, Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu  
Kierownik Zakładu: dr hab. n. med. prof. UMK Katarzyna Pawlak-Osińska

PDF [www.lekwpolsce.pl](http://www.lekwpolsce.pl)

**Streszczenie:** Migrena jest chorobą nerwowo-naczyniową, występującą z różnym nasileniem u 12% populacji. Do najbardziej typowych objawów tego schorzenia należą: jednostronny pulsujący ból głowy, trwający od 4 do 72 godzin, który ulega nasileniu podczas aktywności fizycznej, możliwość występowania aury, nudności, wymioty, foto- i fonofobia. Według danych Światowej Organizacji Zdrowia migrena jest najczęstszą przyczyną niepełnosprawności wpływającej na jakość życia ludzi poniżej 50. r.ż. Pomimo powszechności tego problemu i precyzyjnych wytycznych, rozpoznawanie i leczenie tej choroby pozostaje nadal na niezadowalającym poziomie. Lekiem pierwszego wyboru, który znajduje zastosowanie w terapii bólu migrenowego o umiarkowanym nasileniu, jest paracetamol (acetaminofen). Został on zakwalifikowany do grupy leków silnie rekomendowanych w leczeniu migreny na podstawie wysokiej jakości dowodów naukowych. Paracetamol w dawce 1000 mg nie tylko łagodził lub całkowicie niwelował dolegliwości bólowe, ale również łagodził objawy dodatkowe występujące w przebiegu migreny. Dostępną opcją terapeutyczną jest połączenie paracetamolu ze słabym opioidem, takim jak kodeina czy tramadol. Preparaty zawierające kodeinę i paracetamol należą do najczęstszych połączeń analgetyków wykorzystywanych w leczeniu bólu zarówno ostrego, jak i przewlekłego. Analgezja multimodalna pozwala nie tylko lepiej kontrolować dolegliwości bólowe, ale także zmniejsza dawkę i częstość stosowanego opioidu, a co za tym idzie – występowanie potencjalnych działań niepożądanych. Jednak połączenie słabego opioidu z nieopioidowym lekiem przeciwbólowym nie powinno być leczeniem pierwszego wyboru bólów głowy pochodzenia migrenowego. **Słowa kluczowe:** migrena, paracetamol, kodeina, opioidy.

**Abstract:** Migraine is a neurovascular disease occurs in 12% of the population. The most typical symptoms of this disease include a one-sided, throbbing headache lasting from 4 to 72 hours, which gets worse during physical activity, the possibility of aura, nausea, vomiting, photo- and phonophobia. According to the World Health Organization, migraine is the most common cause of disability affecting the quality of life of people under 50s. Despite the high prevalence of this problem and precise guidelines, the recognition and treatment of this disease remains unsatisfactory. The first-line treatment for moderate intensity of migraine pain is paracetamol (acetaminophen). It has been qualified as a group of drugs strongly recommended in the treatment of migraine with high-quality scientific evidence. Paracetamol 1000 mg not only relieved or completely eliminated the pain, but also relieved the additional symptoms occurring in migraine. An available therapeutic is a paracetamol and a weak opioid such as codeine or tramadol. The drugs containing codeine and paracetamol are one of the most common combinations of analgesics used to treat both acute and chronic pain. Multimodal analgesia allows not only better control of pain, but also reduces the dose and frequency of the opioid used, and consequently – potential adverse reactions. However, the combination should not be the treatment of first-choice migraine headaches. **Keywords:** migraine, paracetamol, codeine, opioids.

## » Wprowadzenie

Migrena jest chorobą nerwowo-naczyniową, występującą z różnym nasileniem u 12% populacji (15% u kobiet i 6% u mężczyzn) [1]. Stanowi najczęstszą przyczynę bólów głowy, z którymi zwracają się pacjenci do lekarzy rodzinnych i neurologów [2].

U podstaw patofizjologicznych tego zagadnienia leży nadmierna reaktywność neuronów, które wywołują odpowiedź naczyń krwiono-

śnych – powodując ból i dalszą aktywację układu nerwowego [1]. Związane może być to z nieprawidłowym stężeniem serotoniny oraz magnezu w tkankach ośrodkowego układu nerwowego, nieprawidłowym funkcjonowaniem transportu jonowego przez błony neurocytów oraz z wadliwym funkcjonowaniem przemian metabolicznych mitochondriów, co w połączeniu z czynnikami wyzwalającymi, takimi jak zaburzenia snu,

# Nowość

500 mg paracetamol  
12,8 mg kodeiny fosforan półwodny  
i 30 mg kofeina

# Solpadeine® MAX



- **Najsilniejszy wariant Solpadeine® na rynku<sup>1</sup>**
- **60% więcej kodeiny w jednej dawce**
- **Dla osób stosujących NLPZ i/lub paracetamol (przeszłość tego samego bólu) i potrzebują wzmacnić efekt przeciwbólowy; osobom z migreną<sup>2</sup>**
- **Badania kliniczne wskazują na dobrą tolerancję nawet znacząco wyższych dawek kodeiny (60 mg) niż Solpadeine® Max (12,8 mg).<sup>3</sup>**

1. W porównaniu do produktu Solpadeine z zawartością kodeiny 10mg 2. Charakterystyka Produktu Leczniczego – Solpadeine Max, 500 mg + 30 mg + 12,8 mg, tabletki musujące. Płatki: Każda tabletki zawiera 500 mg paracetamolu, 30 mg kofeiny i 12,8 mg kodeiny fosforanu półwodnego. Ponadto tabletki zawierają sorbitol (E420), sacharynę sodową, sodu wodorowęglan, sodu barylosiarczan, kwas cytrynowy bezwodny, sodu węgla bezwodny, powidon K-25, dimetylen 350

**Wskazania do stosowania:** Solpadeine Max jest zalecany do krótkotrwałego odmierzenia ostrego, umiarkowanego bólu wymagającego silniejszego działania przeciwbólowego niż obserwowanie po podaniu samego jedynokomponentowego leku przeciwbólowego. Leczenie bólu głowy, migreny (za wyjątkiem), ból zęba (w tym ból po ekstrakcji), bolesnego miesiączkowania, bólu mięśni, reumatyzmu, bólu pleców, bólu kciuka stawów związane z zapaleniem stawów (reumatyzm), bólu związanego z uszkodzeniem i wyniki nadmiernej wysiłku i skręcaniem oraz rwy kulszowej. Ten produkt jest wskazany dla osób w wieku 12 lat i powyżej.

**Dawkowanie i sposób podawania:** Dawkowanie i sposób podawania – Wyłącznie do podawania doustnego. **Dzieci:** Rozpuścić jedną lub dwie tabletki w co najmniej połowie szklanki wody (200 ml) i podawać co 4–6 godzin, maks. wymiarne 4 razy na dobę, w razie potrzeby. **Wzrostki w wieku od 12 do 18 roku życia:** Rozpuścić jedną tabletkę w co najmniej połowie szklanki wody (200 ml) i podawać co 6 godzin, maks. wymiarne 4 razy na dobę, w razie potrzeby. **Osoby w wieku powyżej 18 lat:** Rozpuścić jedną lub dwie tabletki w co najmniej połowie szklanki wody (200 ml) i podawać co 4–6 godzin, maks. wymiarne 4 razy na dobę, w razie potrzeby. Nie należy przyjmować więcej niż 4 tabletki na dobę (co jest równoważne 2 g paracetamolu, 51,2 mg kodeiny fosforanu półwodnego i 120 mg kofeiny). Tabletki rozpuszcza się przez maksymalnie 2 minuty. **Osoby w podwyższonym ryzyku:** Osoby w podwyższonym ryzyku zmniejszonej dawki. **Dawka w wieku powyżej 12 lat:** Kodeiny nie należy stosować w dawce w wieku do 12 lat ze względu na ryzyko wystąpienia toksycznego działania opiumowego w związku ze zmniejszonym nieprzewodnym metabolizmem kodeiny do morfiny (patrz punkt 4.3 i 4.4).

**Sposób podawania:** Nie przekraczać całej dawki doustnej ani określonej liczby dawek ze względu na ryzyko uszkodzenia wątroby (patrz punkt 4.4 i 4.9). Minimalny odstęp między dawkami 4 godziny, jeżeli ból lub gorączka trwa dłużej niż 3 dni albo wystąpiło pogorszenie lub inne objawy. Leczenie należy przerwać, jeśli ustąpił się z lekarzem.

**Przeciwwskazania:** Produkt Solpadeine Max jest przeciwwskazany u pacjentów z nadwrażliwością na substancje czynne (paracetamol, kofeina, kodeina, opioide lub przeciwbólne) lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Produkt jest przeciwwskazany w następujących przypadkach:

- koby lub karmiące piersią (patrz punkt 4.6)
- bieguna oddychania, przewlekłe zaparcia
- pacjenci, w przypadku których wiadomo, że mają bardzo szybki metabolizm CYP2D6
- w przypadku pacjentów pediatrycznych w wieku 0–18 lat poddawanych zabiegowi uszczelnienia mięśni (podniekniecia) (i/lub) gardłowego (admidokniecia) i z powodu oburącznego bezdechu sennego ze względu na podwyższone ryzyko wystąpienia powożenia i zagrażających życiu działań niepożądanych (patrz punkt 4.4).

**Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania:** Należy poinformować pacjentów, aby jednocześnie nie stosowali innych produktów zawierających paracetamol.

W następujących przypadkach paracetamol należy podawać wyłącznie z zastrzeżeniem szczególnej ostrożności:

- niewydolność wątrobowokomórkowa (Child-Pugh < 9)
- niewydolność nerek (GFR < 50 ml/min)
- zespół Gilberta (podwyższona niehemolizująca żółtaczka)
- jednoczesne stosowanie innych leków wpływających na czynność wątroby
- niedobór dehydrogenazy glukozy-6-fosforanowej (G6PD)
- niedokrwistość hemolizacyjna
- niedobór glutatenu
- odwodnienie
- przewlekłe niedociśnienie
- osoby w podwyższonym ryzyku, dorośli i młodzież o masie ciała poniżej 50 kg

Przewlekłe stosowanie dowolnego typu leku przeciwbólowego w przypadku bólu głowy może spowodować jego uporczywość. Jeżeli występuje taki sytuacja lub jej podjęcie, należy uzyskać poradę medyczną i rozważyć leczenie. Rozpoznanie bólu głowy i powoniu nadmiernej ilości leku należy podzielić z pacjentem cierpiącym na częste lub codzienne bóle głowy pomimo regularnego stosowania leków przeciwbólowych lub ze względu na takie stosowanie.

Należy zachować ostrożność u pacjentów chorych na astmę oskrzelową na kwas acetylosalicylowy, ponieważ obserwowanie niewłaściwej dawce oskrzeli zwiększa do stosowania paracetamolu (reakcja krzyżowa). W razie przedkwalifikacji należy niezwłocznie uzyskać poradę medyczną nawet w przypadku dobrego samopoczucia, ponieważ istnieje ryzyko nieodwracalnego uszkodzenia wątroby (patrz punkt 4.9).

**Kofeina:** Przewlekłe regularne stosowanie, o ile nie jest prowadzone pod nadzorem medycznym, może prowadzić

do uzależnienia fizycznego oraz psychicznego po przeważającym czasie może skutkować objawami odstąpienia, takimi jak niepokój i rozdrażnienie. Pacjenci stosujący inhibitory monoaminooksydazy (MAOI) obecnie lub w ciągu ostatnich dwóch tygodni (patrz punkt 4.5) nie powinni stosować tego produktu. **Metabolizm CYP2D6:** Kodeina jest metabolizowana przez enzym wątrobowy CYP2D6 do morfiny. Jeśli pacjent ma niedobór lub jest całkowicie pozbawiony tego enzymu, nie zostanie uzyskane odpowiednie działanie przeciwbólowe. Stwierdzono dane wskazujące, że do 7% populacji kaukaskiej może mieć niedobór tego enzymu. Jednak u osób z przetrzonym lub bardzo słabym metabolizmem, istnieje zwiększone ryzyko działań niepożądanych toksyczności opiumowej podwyższonej dawek. U tych pacjentów kodeina jest szybko przekształcana do morfiny, co prowadzi do osiągnięcia większego niż spodziewanego stężenia morfiny. Objawami objawami toksyczności opiumowej są: dezorientacja, senność, płytki oddech, męczliwość, nudności, wymioty, zaparcia i brak apetytu. W ciężkich przypadkach mogą być objawy związane z hamowaniem czynności układu krążenia i układu oddechowego, które mogą zagrażać życiu, a w rzadkich przypadkach prowadzić do zgonu. Słabszą wrażliwość występowania bardziej szybkiego metabolizmu w różnych populacjach przedstawiono poniżej.

Populacja	Występowanie %
Miłybaskia/Etiopia	29
Misranijaskia	3,4 do 6,5
Nigryjska	1,2 do 2
Włoska	3,2 do 6,5
Genoa	6,0
Węgierska	1,9
Polisho-neurologia	1-2

Populacja pediatryczna Stosowanie u dzieci w okresie poporaczajnym W publikowanej literaturze istnieją doniesienia, że kodeina stosowana pooperacyjnie u dzieci po zabiegu uszczelnienia mięśni podniekniecia (i/lub) gardłowego w obrzeczonym bezdechu sennym, prowadzi do rzadkich, lecz zagrażających życiu działań niepożądanych, w tym do zgonu (patrz punkt 4.3). Wszystkie dzieci otrzymane w dawkach, które były w odpowiednim zakresie dawek, jednak istnieją dowody, że te dawki bardzo szybko, albo szybko metabolizują kodeinę do morfiny.

Dlatego zabieraniem czynności układu oddechowego Kodeina nie jest zalecana do stosowania u dzieci, w których czynności układu oddechowego może być zaburzona, w tym u dzieci z zaburzeniami nerwowo-mięśniowymi, ciężkimi zaburzeniami serca lub układu oddechowego, zakażeniami głębię dróg oddechowych lub płuc, wielonarazowymi urazami lub rozległymi zabiegami chirurgicznymi. Te czynności mogą nasilać objawy toksyczności morfiny.

Kodeina, podobnie jak inne opioide, powinna być stosowana ostrożnie u pacjentów z niedociśnieniem, niedociśnieniem tachycy, urazem głowy albo podwyższonym ciśnieniem wewnątrzczaszkowym. Pacjenci z zaburzeniami niedociśnienia płuć albo podwyższonym ciśnieniem wewnątrzczaszkowym z lekarzem przed przyjęciem tego produktu. Pacjenci, u których wykazano chętność, powinni skonsultować się z lekarzem przed przyjęciem tego produktu, ponieważ u niektórych pacjentów może wystąpić ostre zapalenie trzustki. Należy poinformować pacjentów, aby jednocześnie nie stosowali innych produktów zawierających kodeinę.

**Kofeina:** Należy unikać nadmiernego spożycia kofeiny (np. kawy, herbaty i niektórych napojów w puszkach) w trakcie przyjmowania tego produktu (patrz punkt 4.9). Przekwalifikowanie kofeina. Ostrzeżenia dotyczące substancji pomocniczych Solpadeine Max zawiera sod (427 mg sodu na każdej tabletkę). Należy uważać na pod uwagę, w przypadku gdy pacjent przyjmuje dietę obniżającą sod, pacjent z nadciśnieniem tętniczym, niewydolnością serca lub nerek, z objawami, bądź pacjentami w trybie Solpadeine Max zawiera sorbitol (E420). Pacjenci z rzadką dziedziczną nietolerancją fruktozy nie powinni przyjmować tego leku.

**Działania niepożądane:** Poniżej wymienione działania niepożądane pochodzą z obecnymi badaniami po wprowadzeniu leku do obrotu według klasyfikacji układowo i narządowo oraz częstotliwości. Do klasyfikacji działań niepożądanych zastosowano następującą konwencję: bardzo często (>10%), często (>100 do <100), niezbyt często (<1/100 do <1/100), rzadko (<1/1000 do <1/1000), bardzo rzadko (<1/10000, często niemożliwa częstota) nie można określić na podstawie dostępnych danych).

**Paracetamol:**

Klasyfikacja układowo i narządowo	Działanie niepożądane	Częstota
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Trombocytopenia	Bardzo rzadko
Zaburzenia układu immunologicznego	Analizacja Alergie (bez obrzęku naczynioruchowego)	Bardzo rzadko
Zaburzenia układu oddechowego	Skurz oskrzeli u pacjentów uczulonych na aspirynę i inne NLPZ	Bardzo rzadko
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Zaburzenia czynności wątroby	Bardzo rzadko
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Słone reakcje nadwrażliwości, w tym wysypka skórna, świąd, podrażnienie, plamica, pokrzywka i obrzęk naczynioruchowy	Bardzo rzadko
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Toksyczne martwicze oddziaływanie na nerkach (TEN), zapalenie skóry wywołane lekami, zespół Stevensa-Johnsona (SJS)	Bardzo rzadko
	Sterylny oporność (negatywny moc)	Bardzo rzadko

**Kodeina:** Działania niepożądane zależą od dawki i metabolizmu u indywidualnego pacjenta.

Klasyfikacja układowo i narządowo	Działanie niepożądane	Częstota
Zaburzenia psychiczne	W przypadku przedłużonego stosowania kodeiny w wyższych dawkach może wystąpić uzależnienie od leku.	Niemana
Zaburzenia układu nerwowego	Zawroty głowy pochodzenia osłabkowego, pogorszenie bólu głowy w przypadku przedłużonego stosowania, senność	Niemana
Zaburzenia przewodu pokarmowego	Zaparcia, nudności, wymioty, mniemność, uczucie suchości w jamie ustnej, ostre zapalenie trzustki u pacjentów z obniżoną chętnością w wywiadzie	Niemana
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Świąd, podrażnienie	Niemana
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Trudności w oddawaniu moczu	Niemana

**Zgłaszanie działań niepożądanych:** Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwanie monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Pracownicy służby zdrowia powinni zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wydział Biologii i Medycyny, ul. Leszczyńskiego 15C, 02-222 Warszawa, tel. + 48 22 49 21 301, fax + 48 22 49 21 309 e-mail: rdms@pi.lub.pl Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

**Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu:** Onco Pharma Poland Sp. z o.o.

**Numer porożenia na dopuszczenie do obrotu:** 23957

**Produkt leczniczy wydany bez przepisu lekarskiego – OTC.** Przygotowane na podstawie: CHL z dnia 2017.07.10.

SOLP/06/2016/076

**Paracetamol:**

Klasyfikacja układowo i narządowo	Działanie niepożądane	Częstota
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Trombocytopenia	Bardzo rzadko
Zaburzenia układu immunologicznego	Analizacja Alergie (bez obrzęku naczynioruchowego)	Bardzo rzadko
Zaburzenia układu oddechowego	Skurz oskrzeli u pacjentów uczulonych na aspirynę i inne NLPZ	Bardzo rzadko
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Zaburzenia czynności wątroby	Bardzo rzadko
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Słone reakcje nadwrażliwości, w tym wysypka skórna, świąd, podrażnienie, plamica, pokrzywka i obrzęk naczynioruchowy	Bardzo rzadko
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Toksyczne martwicze oddziaływanie na nerkach (TEN), zapalenie skóry wywołane lekami, zespół Stevensa-Johnsona (SJS)	Bardzo rzadko
	Sterylny oporność (negatywny moc)	Bardzo rzadko

**Kodeina:** Działania niepożądane zależą od dawki i metabolizmu u indywidualnego pacjenta.

Klasyfikacja układowo i narządowo	Działanie niepożądane	Częstota
Zaburzenia psychiczne	W przypadku przedłużonego stosowania kodeiny w wyższych dawkach może wystąpić uzależnienie od leku.	Niemana
Zaburzenia układu nerwowego	Zawroty głowy pochodzenia osłabkowego, pogorszenie bólu głowy w przypadku przedłużonego stosowania, senność	Niemana
Zaburzenia przewodu pokarmowego	Zaparcia, nudności, wymioty, mniemność, uczucie suchości w jamie ustnej, ostre zapalenie trzustki u pacjentów z obniżoną chętnością w wywiadzie	Niemana
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Świąd, podrażnienie	Niemana
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Trudności w oddawaniu moczu	Niemana

odwodnienie, stres, spożywanie alkoholu, wywołuje napad migrenowy [1].

Szczegółowe kryteria rozpoznania migreny zawarte zostały w klasyfikacji ICHD (Międzynarodowa Klasyfikacja Bólów Głowy; ang. *International Classification of Headache Disorders*).

Do najbardziej typowych objawów tego schorzenia należą: jednostronny pulsujący ból głowy, trwający od 4 do 72 godzin, który ulega nasileniu podczas aktywności fizycznej, możliwość występowania aury, nudności, wymioty, foto- i fonofobia [3].

Ma to negatywny wpływ na komfort życia pacjentów, uniemożliwiając normalne funkcjonowanie w sferze prywatnej i zawodowej [1].

Według danych Światowej Organizacji Zdrowia migrena jest najczęstszą przyczyną niepełnosprawności wpływającej na jakość życia ludzi poniżej 50. r.ż. [4].

Pomimo powszechności tego problemu i precyzyjnych wytycznych, rozpoznawanie i leczenie tej choroby pozostaje nadal na niezadowolającym poziomie [2].

## » Ogólne zasady leczenia bólu migrenowego

W wytycznych wielodyscyplinarnego zespołu US Headache Consortium, dotyczących zasad leczenia migreny przez lekarzy podstawowej opieki zdrowotnej, sformułowane zostały ogólne zasady farmakoterapii ostrego bólu pochodzenia migrenowego [5]:

1. Szybkie i skuteczne leczenie napadów.
2. Przywrócenie normalnego funkcjonowania pacjenta.
3. Ograniczenie liczby stosowanych leków wspomagających oraz dawek ratujących.
4. Czynny udział chorego w podejmowaniu decyzji dotyczących procesu terapeutycznego.
5. Ograniczenie kosztów leczenia.
6. Zminimalizowanie ryzyka wystąpienia działań niepożądanych leków.

Zastosowanie również mają ogólne zasady leczenia bólu wg WHO (Światowa Organiza-

cja Zdrowia; ang. World Health Organization), a przede wszystkim farmakoterapia oparta na tzw. drabinie analgetycznej. Odpowiednia farmakoterapia bólów pochodzenia migrenowego powinna być zindywidualizowana i uwzględniać stopień nasilenia dolegliwości, choroby towarzyszące, wskazania i przeciwwskazania do stosowania niektórych preparatów, jak również osobiste preferencje pacjentów.

W przerywaniu napadów migreny zastosowanie mają leki działające swoiście – **tryptany** (selektywni agonści receptorów 5HT<sub>1B/1D</sub>) oraz, coraz rzadziej wykorzystywane, alkaloidy sporyszu.

Pośród substancji działających nieswoiście wykorzystywane są: **paracetamol i niesteroidowe leki przeciwzapalne** – NLPZ (I poziom drabiny analgetycznej) oraz **słabe opioidy**, szczególnie w połączeniu z paracetamolem lub NLPZ (II stopień drabiny analgetycznej) [5].

## I stopień drabiny analgetycznej – paracetamol i niesteroidowe leki przeciwzapalne

Lekiem pierwszego wyboru, który znajduje zastosowanie w terapii bólu migrenowego o umiarkowanym nasileniu, jest paracetamol (acetaminofen – nazwa stosowana głównie na półkuli zachodniej).

Został on zakwalifikowany do grupy leków silnie rekomendowanych w leczeniu migreny na podstawie wysokiej jakości dowodów naukowych [6].

W przeglądzie randomizowanych badań klinicznych przeprowadzonym przez Derry S. i wsp. [6] wykazano istotnie statystycznie zmniejszenie dolegliwości bólowych u badanych przyjmujących 1000 mg paracetamolu w stosunku do grupy kontrolnej przyjmującej placebo. Dwugodzinny okres całkowitego braku bólu głowy uzyskano u 19% pacjentów przyjmujących 1 g paracetamolu doustnie, natomiast w grupie placebo – 10% (NNT = 12). Złagodzenie dolegliwości bólowych w trakcie dwugodzinnej obserwa-

cji zaobserwowano u 56% badanych przyjmujących lek i u 36% przyjmujących placebo (NNT = 5). W grupie przyjmującej paracetamol wykazano również istotniejsze, w stosunku do grupy przyjmującej placebo, zmniejszenie występowania nudności i wymiotów, foto- i fonofobii, jak również poprawę w codziennym funkcjonowaniu pacjentów [6].

Częstym zjawiskiem na rynku farmaceutycznym jest **łączenie standardowych dawek paracetamolu z adiuwantem – kofeiną**. Takie połączenie zapewnia lepszą kontrolę bólu, tym samym zwiększa skuteczność działania analgetyku, jednocześnie nie zwiększając ryzyka hepatotoksyczności leku w dawkach standardowych [7].

Dostępną opcją terapeutyczną migreny w zakresie leków OTC są również NLPZ, takie jak **ibuprofen** (w dawkach 400-800 mg), **naproksen** (w dawkach 500-1000 mg), **diklofenak** (w dawkach 50-75 mg) oraz **kwas tolfenamowy** (w dawce 200 mg) [1]. Mimo udowodnionej wysokiej skuteczności tych leków w leczeniu ataków migreny, stosowanie ich jest ograniczone z powodu stosunkowo dużej liczby przeciwwskazań i działań niepożądanych.

## II stopień drabiny analgetycznej – słabe opioidy w połączeniu z paracetamolem

Analgezja multimodalna polegająca na stosowaniu kilku substancji o różnym mechanizmie działania jest bardzo skuteczną formą terapii bólu.

Połączenie leków z I stopnia drabiny analgetycznej ze słabymi opioidami pozwala nie tylko lepiej kontrolować dolegliwości bólowe, ale także zmniejszyć dawkę i częstość stosowanego opioidu, a co za tym idzie – potencjalnych działań niepożądanych.

Preparaty zawierające **kodeinę i paracetamol** są jednymi z najczęstszych połączeń analgetyków wykorzystywanych w leczeniu bólu zarówno ostrego, jak i przewlekłego [8]. Kodeina, ulegając metabolizmowi przez cytochrom

CYP2D6, przekształca się w aktywny metabolit – morfinę. Jest to szczególnie istotne u osób z szybką aktywnością metaboliczną CYP2D6 oraz dzieci poniżej 12. r.ż., u których mogą rozwinąć się działania niepożądane związane z toksycznością opioidów [8]. Około 10% populacji kaukaskiej cechuje się zmniejszoną aktywnością tego cytochromu lub jej całkowitym brakiem, co może wpływać na zmniejszenie działania analgetycznego kodeiny [8]. Skuteczne działanie przeciwbólowe paracetamolu i kodeiny zostało udowodnione w wielu randomizowanych badaniach klinicznych, w których wykazano przewagę tego połączenia w stosunku do monoterapii paracetamolem, jak również porównywalną skuteczność do NLPZ [9].

Dostępną opcją terapeutyczną jest również **połączenie paracetamolu z tramadolem**, słabym opioidem, mającym także właściwości inhibitora zwrotnego serotoniny i noradrenaliiny [6]. Nie istnieją jednak przekonujące i jednoznaczne dowody naukowe uprawniające do twierdzenia, że takie połączenie jest lepszym lub gorszym rozwiązaniem w leczeniu bólu.

Połączenie słabego opioidu z nieopioidowym lekiem przeciwbólowym nie powinno być leczeniem pierwszego wyboru bólów głowy pochodzenia migrenowego. Z powodu niedostatecznie silnych dowodów naukowych na wysoką skuteczność takiego połączenia w terapii bólu migrenowego, należy to rozważyć w przypadku braku skuteczności monoterapii preparatami pierwszego poziomu drabiny analgetycznej [6]. Taka farmakoterapia powinna również trwać możliwie jak najkrócej ze względu na ryzyko wystąpienia polekowego bólu głowy oraz potencjalnych właściwości uzależniających opioidów [6].

## » Podsumowanie

Paracetamol oraz NLPZ mogą stanowić skuteczną formę farmakoterapii pierwszego rzutu bólu głowy pochodzenia migrenowego.

Wartym uwagi rozwiązaniem jest analgezja multimodalna – polegająca na połączeniu nie-

opiodowego środka przeciwbólowego ze słabym opiodem. Takie rozwiązanie może przynieść korzyści pacjentom, u których monoterapia paracetamolem lub niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi nie przyniosła pożądanych efektów oraz u osób z przeciwwskazaniami do stosowania tryptanów. Terapię należy jednak stosować jak najkrócej z powodu możliwości wystąpienia polekowych bólów głowy oraz potencjalnych właściwości uzależniających opiodów.

Ważnym aspektem profilaktyki i leczenia bólów migrenowych jest również postępowanie niefarmakologiczne, polegające na unikaniu czynników wywołujących napady, odpowiedniej ilości snu czy stosowaniu technik relaksacyjnych [3]. © ®

#### Piśmiennictwo:

1. Miller S, Matharu MS. Migraine is underdiagnosed and undertreated. *Practitioner*. 2014;258 (1774):19-24.
2. Prusiński A. Migrena – rozpoznanie i leczenie. *Przewodnik Lekarza/ Guide for GPs*. 2008;11(2):21-31.
3. Linde M. Migraine: a review and future directions fortreatment. *Acta Neurol Scand*. 2006;114:71-83.
4. Steiner TJ, Stovner L, Vos T, Jensen R, Katsarava Z. Migraine is first cause of disability in under 50s: will health politicians now take notice?. *J Headache Pain*. 2018;19(1):17.
5. Snow V, Weiss K, Wall EM, Mottur-Pilson C, American Academy of Family Physicians and the American College of Physicians–American Society of Internal Medicine. Pharmacologic Management of Acute Attacks of Migraine and Prevention of Migraine Headache. *Ann Intern Med*. 2002;137(10):840-849.
6. Worthington I, Pringsheim T, Gaweł M et al. Acute Drug Therapy for Migraine Headache. *Can J Neurol Sci*. 2013;40.S1-S80.
7. Palmer A, Graham G, Williams K, Day R. A Risk-Benefit Assessment of Paracetamol (Acetaminophen) Combined with Caffeine. *Pain Medicine*. 2010;1:951-965.
8. Mattia C, Coluzzi F. A look inside the association codeine-paracetamol: clinical pharmacology supports analgesic efficacy. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2015;19(3):507-16.
9. Franceschi F, Iacomini P, Marsiliani D et al. Safety and efficacy of the combination acetaminophen-codeine in the treatment of pain of different origin. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2013;17(16):2129-35.

Autor korespondujący:

Bartosz Kościński

bkostak@wp.pl

Nadesłano:26.09.2018; Copyright© Medyk Sp. z o.o.