

# Idiopatyczne bóle głowy u kobiet w ciąży i karmiących piersią: patogeneza, epidemiologia i postępowanie terapeutyczne

WIESŁAW MACIEJ KANADYS<sup>1</sup>

## Streszczenie

Pierwotne bóle głowy (migrena, ból głowy typu napięciowego, oraz sporadycznie klastrkowy ból głowy) są jednymi z najczęstszych zaburzeń neurologicznych w ciąży. Występują u około 35% kobiet, co może mieć negatywny wpływ na jakość ich życia. Ciążowe zmiany hormonalne mogą wpływać na częstotliwość i nasilenie napadów bólu głowy. W farmakoterapii wykorzystuje się nieswoiste leki przeciwbólowe, znajdujące zastosowanie w leczeniu migreny i bólu typu napięciowego; swoiste leki selektywne, działające tylko na ból migrenowy (potencjalnie także na klastrkowy ból głowy) oraz leki przeciwwymiotne. Paracetamol (acetaminofen) wykazuje bezpieczeństwo na wszystkich etapach ciąży w standardowych dawkach terapeutycznych, jest uważany za lek pierwszego wyboru. Niesteroïdowe leki przeciwzapalne (NLPZ) mogą być podawane w drugim trymestrze, po tym okresie należy ich unikać ze względu na potencjalną nefrotoksyczność. Nisko dawkowy kwas acetylosalicylowy (60-100 mg/dz.) jest relatywnie bezpiecznym lekiem, ale może nie być skuteczny. Często bóle te wymagają równoległej terapii środkami przeciwwymiotnymi, jak prochlorperazyna, domperidon i metoklopramid. Podanie tryptanów w ciąży jest zalecane, jeśli płód jest bardziej narażony na ciężkie, często powtarzające się napady z wymiotami, niż na możliwy wpływ tryptanu. Strategie niefarmakologiczne (modyfikacja zachowań, unikanie czynników spustowych, zarządzania stresem, techniki relaksacyjne, biofeedback, ćwiczenia), należy uznać za pierwszoplanowe leczenie bólu głowy. W przypadku migreny, dla długotrwałej profilaktyki, zalecane są tylko preparaty magnezu i metoprololu. W czasie karmienia piersią za bezpieczne, z minimalnym ryzykiem dla dziecka, uważa się paracetamol, NLPZ i tryptany. Kwas acetylosalicylowy powinien być unikany.

**Słowa kluczowe:** pierwotne bóle głowy, ciąża, karmienie piersią, patogeneza, epidemiologia, postępowanie terapeutyczne

Ból głowy jest często występującą dolegliwością neurologiczną w ciąży, notuje się ją u ok. 35% kobiet [1]. Może pojawiać się w jej trakcie, ale najczęściej jest to ból występujący jeszcze przed ciążą, który nasila się, zwłaszcza w pierwszym trymestrze.

Wyróżnia się ból głowy pierwotny (idiopatyczny) i wtórny (objawowy).

A) Ból idiopatyczny dzieli się na:

a) migrena z aurą (klasyczna),

– bez aury (zwykła),

– skojarzona;

b) napięciowy ból głowy;

c) klastrkowy ból głowy.

B) Ból głowy objawowy związany z urazami, zaburzeniami naczyniowymi, infekcjami, zapaleniem zatok lub zaburzeniami psychicznymi. Bóle głowy mogą ujawniać się w pewnych stanach związanych z ciążą i położeniem, takich jak nadciśnienie indukowane ciążą lub stan przedrzucawkowy, odwracalny

kurcz naczyń mózgowych, samoistne nadciśnienie wewnątrzczaszkowe oraz w okresie poporodowym niskociśnieniowy ból głowy z komponentą pozycyjną po nakłuciu opony twardej (nakłuciu zamierzone w znieczuleniu podpajęczynówkowym lub niezamierzone przy nieprawidłowo wykonanym znieczuleniu zewnątrzoponowym) [2-4].

## MIGRENA

Migrena (MI, ang. *migraine*) jest jednym z częściej występujących idiopatycznych bólów głowy. Charakteryzuje się epizodycznym, pulsującym bólem zlokalizowanym zwykle jednostronnie, najczęściej w okolicy czołowej, skroniowej, a może być także umiejscowiony za gałką oczną. Napad o zmiennym natężeniu, od umiarkowanego do ciężkiego, trwający przeciętnie od 4 do 72 godz., któremu towarzyszą nudności i/lub wymioty, fotofobia, fonofobia i hipersomnia. Ból występuje z różną częstością; od kilku razy w ty-

<sup>1</sup> Poradnia Ginekologiczno-Położnicza, Specjalistka Czechów w Lublinie

godniu do jednego, dwóch epizodów w roku. MI klinicznie dzieli się na dwa główne podtypy (migrena bez aury i migrena z aurą), które oparte są na obecności aury, w pełni odwracalnych objawów ogniskowych, takich jak zaburzenia widzenia, czucia, motoryki i mowy lub objawy z pnia mózgu [2].

### Patogeneza

Mimo prowadzenia intensywnych badań, MI nadal pozostaje chorobą o niejasnej patofizjologii. Istnieją liczne teorie, które próbują wyjaśnić jej patomechanizm [5]. Uważa się, że za jej powstanie odpowiada złożone, wieloczynnikowe dziedziczenie wielogenowe ze zmienną penetracją [6]. Uwarunkowana genetycznie może być wzmożona reaktywność neuronów, zaburzenie w układzie serotoninerгіcznym oraz nadwrażliwość na bodźce bólowe. Podstawową rolę odgrywają takie zjawiska, jak: a) rozprzestrzeniająca się depresja korowa z towarzyszącą jej hipoperfuzją; b) aktywacja niektórych struktur pnia mózgu; c) depolaryzacja neuronów prowadząca do aktywacji układu trójdzielnego z następowym rozszerzeniem naczyń oponowych i powstaniem zapalenia neurogenego (układ trójdzielno-naczyniowy) oraz d) nieadekwatne uwalnianie neurotransmiterów, takich jak serotonina, dopamina, peptyd związany z genem kalcytoniny (CGRP), substancja P oraz endogennego tlenu azotu [7-10]. W percepcji bólu ważną rolę odgrywają steroidy płciowe, wpływając modulująco na obwodowe i ośrodkowe szlaki przetwarzania bólu [11, 12].

### Epidemiologia

W przybliżeniu 10-25% kobiet uskarża się na migrenowe bóle głowy przed lub w czasie ciąży [13]. Około 50-80% kobiet z MI doświadcza redukcji częstości i natężenia lub całkowitego ustania napadów w tym okresie [14, 15]. W przebiegu ciąży obserwuje się obniżenie częstości napadów u 47% kobiet w pierwszym, u 83% w drugim i u 87% w trzecim trymestrze, natomiast zupełną remisję odpowiednio u 11%, 53% i 79% [13, 16-18]. Ciąża ma korzystny wpływ na oba podtypy MI, szczególnie u kobiet z MI bez aury (76,8% vs 43,6%) [19]. Również większą poprawę notuje się u ciężarnych z MI związaną z menstruacją w wywiadzie [20]. Wpływ ciąży na MI i możliwość pogorszenia objawów po porodzie są związane z jednolicie wysokim i stabilnym poziomem estrogenów w okresie ciąży i następnie jego szybkim spadkiem [21, 22]. Równocześnie ok. 10% kobiet z MI notuje

wzrost częstotliwości napadów w pierwszym trymestrze, dotyczy to zwłaszcza MI z aurą [23]. Również i w tych przypadkach wykazano obniżenie częstości występowania bólu głowy w przebiegu ciąży, odpowiednio o 18,1%, 11,5% i 8,9% w pierwszym, drugim i trzecim trymestrze [20, 24]. Poniżej 3% kobiet ciężarnych doznaje po raz pierwszy napadów MI. Zazwyczaj pojawiają się one w pierwszym trymestrze, najczęściej jest to MI z aurą [13, 24, 25]. W przypadkach niewykazujących remisji lub redukcji obserwuje się zwiększone występowanie nadciśnienia tętniczego, stanu przedrzucawkowego, udaru związanego z ciążą i innych powikłań naczyniowych, porodu przedwczesnego oraz przedwczesnego oddzielenia się łożyska [26-30].

W okresie poporodowym MI rozwija się u ok. 30-40% kobiet, nie tylko u wcześniej cierpiących na nią; odsetek ten wzrasta istotnie u kobiet z rodzinnym obciążeniem MI [14, 16]. W badaniu Hoshiyama'y i wsp. odsetek kobiet, które doświadczyły nawrotu w pierwszym, trzecim, szóstym i dwunastym miesiącu po porodzie wyniósł odpowiednio 63%, 75%, 78% i 87,5%. Wśród karmiących piersią wskaźnik ten przedstawia się odpowiednio 50%, 65,8%, 71,1% i 91,7%, a u karmiących butelką 86,4%, 90,9%, 95,5% i 81,3%. Nawrót w pierwszym miesiącu był częstszy u kobiet > 30 r.ż. niż ≤ 30 r.ż. [18].

### Postępowanie terapeutyczne

#### Farmakoterapia doraźna

Farmakoterapia napadu migrenowego bólu głowy opiera się na wykorzystaniu (a) nieswoistych leków przeciwbólowych, znajdujących również zastosowanie w leczeniu bólów głowy typu napięciowego; (b) selektywnie swoistych leków przeciwmigrenowych, działających tylko na ból MI (potencjalnie także na klastrerowy ból głowy) oraz (c) leków przeciwymiotnych [31, 32].

Wybór optymalnej farmakoterapii w ciąży i okresie karmienia piersią powinien opierać się na kryteriach bezpieczeństwa leków stosowanych w ciąży wg *Food and Drug Administration* (tab. 1) oraz na kategoriach ryzyka laktacyjnego wg Hale'a (tab. 2) [33-35]. Zaleca się stosowanie najniższej, skutecznej dawki i najkrótszego czasu, niezbędnego do zwalczania objawów [36, 38]. Dla uzyskania poprawy dolegliwości (znacząca redukcja lub ustąpienie bólu w ciągu 2 godz. od podania leku) jest przyjęcie leku możliwie wcześnie, na początku napadu [32].

Tabela 1. Kategorie ryzyka stosowania leku w ciąży wg Food and Drug Administration (FDA)

Kategoria	Omówienie
Kat. A	Kontrolowane badania kliniczne wykazujące brak ryzyka dla płodu w 1. trymestrze ciąży oraz nie ma dowodów ryzyka w późniejszym okresie ciąży. <i>Możliwość uszkodzenia płodu wydaje się mało prawdopodobna</i>
Kat. B	Badania na zwierzętach nie wykazały ryzyka dla płodu, jednakże nie przeprowadzono badań kontrolowanych u ludzi lub w badaniach na zwierzętach, zaobserwowano efekt niepożądany u płodu, ale badania u kobiet ciężarnych nie potwierdziły istnienia ryzyka dla płodu. <i>Stosowanie leku dopuszczalne</i>
Kat. C	Badania na zwierzętach wykazały działania niepożądane u płodu (teratogenność, embriotoksyczność lub inne), ale nie ma badań kontrolowanych przeprowadzonych na kobietach ciężarnych albo badania na zwierzętach i u ludzi są niedostępne. <i>Lek powinien być zastosowany tylko w przypadku, kiedy oczekiwany efekt przewyższa ryzyko</i>
Kat. D	Istnieją dowody szkodliwego działania na ludzkie płody, ale z ich zastosowanie u kobiet ciężarnych jest akceptowalne pomimo ryzyka. <i>Zastosowanie leku jest konieczne w sytuacji zagrożenia życia lub chorobach, w których nie można zastosować leku bezpieczniejszego lub jest on nieskuteczny</i>
Kat. X	Badania na zwierzętach albo u ludzi wykazały istnienie nieprawidłowości płodu i/lub istnieją dowody na niekorzystne działanie na płód ludzki i ryzyko z jego zastosowania zdecydowanie przewyższa wszelkie korzyści. <i>Leki przeciwwskazane w u kobiet w ciąży oraz u kobiet, które mogą zajść w ciążę</i>

*Paracetamol (acetaminofen)*. Mechanizm działania paracetamolu, APAP (kat. B) polega na hamowaniu aktywności cyklooksygenazy COX-3 występującej w ośrodkowym układzie nerwowym, co skutkuje spadkiem wytwarzania prostaglandyn, powodując obniżenie progu pobudliwości nocyceptorów na inne mediatory bólu; prawdopodobnie na aktywacji zstępujących szlaków serotonergicznym, co powstrzymuje transmisję sygnałów bólowych w rdzeniu kręgowym oraz na blokadzie receptorów CB1 układu endokannabinoidowego [39, 40].

Może być stosowany w każdym okresie ciąży przez krótki czas w standardowych dawkach terapeutycznych (1-4 g/dobę). Przy braku korzyści przeciwbólowych poleca się stosowanie preparatu skojarzonego z kodeiną (kat. B). Charakteryzuje się wysokim profilem bezpieczeństwa dla ciężarnej kobiety i nie wykazuje działania teratogennego oraz toksycznego na płód [41-45].

Jednak długotrwałe i wielokrotne podawanie APAP w ciąży może wiązać się z działaniem niepożądanym. Istnieją sprzeczne doniesienia dotyczące występowania astmy i świszczącego oddechu u dzieci kobiet zażywających ten lek w tym okresie [41, 44,

46-49]. Wykazano, że może przyczyniać się do występowania wyprysku we wczesnym dzieciństwie [50]. Wyniki badań oceniających ryzyko wystąpienia wytrzewienia (wrodzony rozszczep powłok brzusznych) i wnetrostwa (niezstąpienie jednego lub obu jąder) u płodów narażonych na APAP są sporne [51-57]. Stosowanie APAP w trzecim trymestrze może prowadzić do zwiększonego ryzyka wystąpienia stanu przedrzucawkowego, zaś jego stosowanie w drugim i trzecim zwiększa ryzyko choroby zakrzepowatozatorowej [58]. Ostatnio przedstawiono badanie wykazujące, że u dzieci w wieku 3 lat, matek często przyjmujących APAP w ciąży, obserwuje się zaburzenia neurorozwojowe: problemy z koncentracją, gorszy rozwój motoryczny, zaburzenia uzewnętrzniania i porozumiewania się oraz wyższy poziom aktywności [59].

APAP (L1) przenika do mleka w ilości 0,1-1,85% dawki przyjętej przez matkę i jest uważany za bezpieczny w czasie karmienia piersią [60-62].

*Niesteroidowe leki przeciwzapalne*. Pomimo różnic w budowie chemicznej mechanizm działania niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ) jest bardzo podobny i polega na hamowaniu w różnym

Tabela 2. Kategorie ryzyka laktacyjnego wg Hale'a

Kategoria	Omówienie
L1 „najbezpieczniejsze”	Leki, które były przyjmowane podczas laktacji przez dużą liczbę matek, bez negatywnego wpływu na dzieci karmione piersią lub były przeprowadzane badania wśród matek karmiących, które nie wykazały ryzyka dla dziecka ani możliwości odległego działania szkodliwego.
L2 „bezpieczniejsze”	Leki, które były stosowane u ograniczonej liczby matek i które nie wykazały działań niepożądanych u karmionych dzieci lub leki, dla których istnienie ryzyka po ich zastosowaniu jest mało prawdopodobne
L3 „prawdopodobnie bezpieczne”	Leki dla których nie istnieją badania kontrolowane na grupie kobiet karmiących piersią, jednakże ryzyko niepożądanego działania u karmionego dziecka jest możliwe albo leki, dla których badania wykazały tylko minimalny, niezagrażający efekt niepożądany albo leki zakwalifikowane do tej grupy niemające przeprowadzonych odpowiednich badań i są automatycznie kwalifikowane do tej grupy, co jest niezależne od tego, jak bardzo mogą być bezpieczne dla karmionego dziecka. <i>Lek powinien być podany tylko wtedy, gdy korzystny efekt przewyższa ryzyko, które niesie dla karmionego dziecka</i>
L4 „prawdopodobnie szkodliwe”	Leki dla których istnieją dowody szkodliwego wpływu na karmione dziecko albo wytwarzanie mleka, jednakże korzyści z ich zastosowania u matek karmiących mogą być akceptowalne pomimo ryzyka dla dziecka. <i>Zastosowanie leku jest niezbędne dla ratowania życia albo z powodu zagrażającej poważnej choroby lub w sytuacji, w której nie ma możliwości zastosowania innego, bezpieczniejszego preparatu lub jest on nieskuteczny</i>
L5 „szkodliwe”	Badania na matkach karmiących piersią wykazały istotne i udokumentowane ryzyko dla dziecka oraz leki o wysokim ryzyku szkodliwości dla dziecka. <i>Leki przeciwwskazane są u kobiet karmiących piersią</i>

stopniu aktywności trzech izoform cyklooksygenazy (COX), odpowiedzialnej za syntezę prostanoidów z kwasu arachidonowego, wpływając również na próg pobudliwości nocyceptorów na inne mediatory bólu i ośrodkową percepcję bólu.

Stosowanie NPLZ w okresie ciąży wciąż budzi kontrowersje. Istnieją badania wykazujące zwiększone występowanie poronień samoistnych [63-65]. Jednak są i takie, w których nie zaobserwowano podwyższonego ryzyka [66, 67]. Do tej pory badania nie wykazały spójnych dowodów na zwiększone działanie teratogenne NPLZ. W jednych pracach opisano wzrost ryzyka poważnych wad wrodzonych, w innych nie potwierdzono tych wyników [63, 68-72]. Pojedyncze doniesienia wykazują zwiększone ryzyko wytrzewienia u płodów [55, 56, 73]. Chociaż na ogół stosowanie NPLZ w drugim trymestrze jest uważane za bezpieczne, przedstawiono dowody na zwiększone występowanie wrodzonego wnetrostwa i spodziectwa [52, 53]. W odróżnieniu są badania przedstawiające odmienne wyniki [51]. U niektórych płodów narażonych na działaniu NPLZ obserwuje się objawy

nefrotoksyczności. Klinicznie różnią się od przejściowego małowodzia do ciężkiej i letalnej niewydolności nerek u noworodków, jak i zmian strukturalnych i rozwoju wad wrodzonych u płodów [74-77]. Stosowanie NPLZ w późnym okresie ciąży związane jest ze znacznym wzrostem ryzyka przedwczesnego zamknięcia przewodu tętniczego Botala i rozwoju nadciśnienia płucnego u dzieci, jednak niedawno ogłoszono wyniki dużego, wieloośrodkowego badania epidemiologicznego wykazujące brak dowodów na poparcie tych danych [78, 79].

Wśród NPLZ, jednym z najczęściej stosowanych jest ibuprofen (kat. B – 1. i 2. trymestr, kat. D – 3. trymestr; L1). Ryzyko związane z jego użyciem jest uważane za małe, gdy lek stosowany jest epizodycznie w dawce nieprzekraczającej 600 mg/dz. i jeśli unika się go podczas ostatniego trymestru [80].

W większości krajów NPLZ mogą być podawane w drugim trymestrze, ale należy je odstawić przed 32. tygodniem ciąży. Są kraje, w których dopuszcza się stosowanie ich w pierwszym trymestrze. Według stanowiska Ekspertów Polskiego Towarzystwa Badania

Bólu i Polskiego Towarzystwa Ginekologicznego NLPZ powinny być rozważane wyłącznie w sytuacji braku innej alternatywy terapeutycznej [61]. Ibuprofen przenika do mleka kobiecego w bardzo niskim stężeniu (średni wskaźnik mleko/osocze wynosi 0,6%) i jest mało prawdopodobne, aby wpływał negatywnie na karmione piersią niemowlę [60, 81]. Stąd jest lekiem z wyboru w tym okresie [61, 62, 82]. Ze względu na małą liczbę doniesień dotyczących bezpieczeństwa innych NLPZ, jak diklofenak lub ketorolak, stosowanie ich w okresie ciąży i laktacji jest ograniczone.

**Kwas acetylosalicylowy (aspiryna).** Kwas acetylosalicylowy, ASA (przy dawce 75-150 mg/dobę – kat. C; w dawce >150 mg/dobę – kat. D) jest inhibitorem cyklooksygenazy, działa nieodwracalnie poprzez acetylację jej centrum katalitycznego, katalizuje reakcje syntezy prostaglandyn, które są mediatorami reakcji zapalnej oraz hamuje również powstawanie prostacyklin.

Niskie dawki ASA są względnie bezpieczne w stosowaniu w drugim i trzecim trymestrze ciąży, jednak jako środek przeciwbólowy może być nieefektywny [61, 62, 82]. Wykazuje pozytywny wpływ na wyniki reprodukcyjne, takie jak poronienia nawrotowe, wewnątrzmaciczne zahamowanie wzrastania płodu oraz może zapobiegać stanowi przedrzucawkowemu lub nadciśnieniu indukowanemu ciążą [31, 83-88].

Wewnątrzmaciczna ekspozycja na ASA nie prowadzi u płodów do wzrostu ryzyka wad wrodzonych, co również potwierdza metaanaliza z 2002 r. [89-92]. Są doniesienia przedstawiające umiarkowanie zwiększone ryzyko wytrzewienia u płodów, niemniej w ostatnich badaniach nie obserwowano tego związku [57, 73, 92-94]. Istnieją prace wykazujące zwiększone ryzyko wnetrostwa i spodziectwa u płodów męskich kobiet przyjmujących przez dłuższy okres ASA w pierwszym i drugim trymestrze [52, 53]. Notuje się sprzeczne doniesienia dotyczące ryzyka poronień samoistnych [64, 66, 83].

Podczas karmienia piersią niska dawka (<100 mg/dobę) ASA (L3) może być do zaakceptowania, niemniej wysoka dawka nie jest zalecana, ponieważ stężenie salicylanu w surowicy noworodków karmionych piersią osiąga w przybliżeniu 40% matczynej dawki terapeutycznej [95, 96]. Opisywane są u dzieci działania niepożądane, takie jak wysypka, nieprawidłowości płytek krwi, krwawienie, kwasica metaboliczna oraz ryzyko zespołu Reye'a [81, 97, 98].

**Agoniści receptorów serotoninowych 5-HT<sub>1B/1D</sub> (tryptany).** Tryptany przerywają napad migrenowy

poprzez pobudzenie receptorów serotoninowych 5-HT (1B/1D), co prowadzi do: (1) selektywnego zwężenia mózgowych i oponowych naczyń krwionośnych; (2) obniżenia aktywacji nerwu trójdzielnego na zakończeniach naczyniowych włókien c, powodując zmniejszenie wydzielania neuropeptydów rozszerzających naczynia: CGRP, substancja P i neurokinina; (3) obniżenia aktywności neuronów kończących się w pniu mózgu, w sąsiedztwie jądra nerwu trójdzielnego, co skutkuje hamowaniem neurotransmisji nocycyptywnej; (4) modulacji szlaku transdukcji sygnału zależnego od tlenu azotu; (5) usuwania tlenu azotu z mózgu oraz (6) obniżenia komórkowej aktywności metabolicznej zależnej od jonów sodowych [99, 100].

Tryptany przeciwskazane są u pacjentów ze schorzeniami sercowo-naczyniowymi, zaburzeniami przepływu mózgowego i niekontrolowanym ciśnieniem krwi. Tylko ok. 15% dawki przechodzi w ciągu 4 godz. do płodu, z tym, że połowiczny okres eliminacji wynosi ok. 2 godz., co świadczy, że po pojedynczej dawce sumatryptyn przenika niewielka jej wartość [101, 102].

Ocena płodów i noworodków po ekspozycji na tryptany podczas ciąży wykazała, że nie ma dowodów na działanie teratogenne tego leku, co również znalazło odbicie w ostatnio opublikowanym 16-letnim obserwacyjnym badaniu prospektywnym *Sumatriptan, Naratriptan, and Treximet Pregnancy Registry* [103, 104]. Ryzyko wad wrodzonych w sumie nie odbiega od ryzyka populacyjnego dla kobiet ciężarnych [105]. Jednak niektórzy autorzy zwracają uwagę na możliwość umiarkowanego wzrostu ryzyka dla konkretnej wady [104, 106]. Nie stwierdzono, aby miały wpływać na zwiększone występowanie poronień samoistnych [105, 107, 108]. Terapia tryptanami w drugim lub trzecim trymestrze jest związana z umiarkowanym wzrostem ryzyka niskiej masy urodzeniowej (< 2500 g) oraz porodu przedwczesnego [105, 109, 110]. Istnieją publikacje dostarczające przeciwstawne wyniki [107, 108]. W literaturze przedmiotu znajduje się również doniesienia podające podwyższone ryzyko zwiększonego krwawienia poporodowego (macica atoniczna, utrata krwi > 500 ml), ale bez ryzyka działania niepożądanego na płód [110, 111]. W jednym badaniu odnotowano zwiększone występowanie stanu przedrzucawkowego [105].

Najwięcej wyników badań dotyczących bezpieczeństwa w ciąży opublikowano o sumatryptanie (kat. C), w stosunku do pozostałych leków z tej gru-

py. Sumatryptan może być potencjalnym rozwiązaniem w leczeniu migreny w ciąży, ale nie zaleca się go w rutynowym stosowaniu. Podawanie go może być brane pod uwagę w pierwszym trymestrze ciąży, podczas ciężkiego pod względem intensywności napadu migrenowego, ze znacznym stopniem niepełnosprawności i/lub wymiotami, szczególnie, przy braku skuteczności terapii przy użyciu nieswoistych leków przeciwbólowych. Przyjęcie sumatryptanu w początkowej fazie ataku bólowego powoduje poprawę i/lub ustąpienie bólu głowy, ale również redukcję objawów wegetatywnych (nudności, wymiotów oraz światłowstrętu). Napady przerywa się przez podanie podskórnie leku w dawce 6 mg, można ją powtórzyć dopiero po upływie 1 godz.; maksymalna dawka dobową wynosi 12 mg. Doustnie 100 mg jako dawka początkowa, w razie konieczności można podać w ciągu doby najwyżej 3 razy po 100 mg. Donosowo 5 mg, 10 mg lub 20 mg, dawkę można powtórzyć po 2 godz.; maksymalna dawka dobową wynosi 40 mg [80, 100].

Wiedza na temat bezpieczeństwa innych tryptanów, takich jak frowatryptan, almotryptan, izatryptan i zolmityptan (wszystkie kat. C; L3) w czasie ciąży pozostaje bardzo ograniczona. W badaniu skrzyżowanym w oparciu o dane z badań Norwegian Mother and Child Cohort Study i Norwegian Medical Birth Registry nie stwierdzono związku między tryptanami wykupywanymi w okresie ciąży i wadami wrodzonymi [103, 110, 112]. Z uwagi na niedostateczną ilość dostępnych danych o bezpieczeństwie innych tryptanów w czasie ciąży powinny one być unikane [82, 100, 114].

Sumatryptan (L3) przenika do mleka matki na poziomie 0,7-4,9% przyjętej dawki [113]. Nie ma doniesień o jego działaniach niepożądanych u dzieci karmionych piersią [60].

*Pochodne alkaloidów sporyszu.* Stosowanie dihydroergotaminy (kat. X) i ergotaminy (kat. X; L4) w okresie ciąży i karmienia piersią jest przeciwwskazane [115, 116].

*Leki przeciwwymiotne.* W dużej części przypadków nasilenie nudności i/lub wymiotów koreluje z natężeniem bólu głowy. Leki przeciwbólowe pierwszego wyboru nie wpływają na dolegliwości autonomiczne, stąd należy brać pod uwagę konieczność włączenia do terapii leków przeciwwymiotnych z mało prawdopodobnym szkodliwym wpływem na płód i dziecko karmione piersią: prochlorperazyna (kat. C; L3) w dawce 5-10 mg/6-8 godz. doustnie; domperidon (kat. C; L1) w dawce 10-20 mg/6-8 godz. doustnie, 60

mg/8-12 godz. dorektalnie i metoklopramid (kat. B; L2) w dawce 10 mg/8 godz. doustnie [45, 82].

### *Zmiana zachowań i fizykoterapia*

Aby zmniejszyć lub zapobiec występowaniu migreny w okresie ciąży i po porodzie, powinno się w pierwszej kolejności unikać potencjalnych czynników spustowych. Należą do nich m.in. sen (długi sen, zmiana rytmu snu), stres (stres, odpoczynek po stresie, strach), pożywienie (np. określone rodzaje serów, czekolada, tłuste potrawy, owoce cytrusowe, orzechy, a u osób pijących kawę obniżenie poziomu kofeiny we krwi), czy pogoda (nagły spadek ciśnienia, nagła zmiana pogody) [118-120]. Trzeba jednak wiedzieć, że napad może być wywołany przez jeden lub kilka wyzwalaczy, reakcja na nie jest indywidualna, nie każdy reaguje na te same czynniki i nie w takim samym stopniu, i może nastąpić natychmiast lub dopiero po 24-48 godz. od ich wystąpienia. Zaleca się postępowanie nefarmakologiczne, obejmujące zmianę zachowań i fizykoterapię: zdrowa dieta, ograniczenie spożycia kofeiny, soli i cukru; przyjmowanie preparatów magnezu (600 mg/dobę) i ryboflawiny (witamina B<sub>2</sub>); regularne i umiarkowane ćwiczenia fizyczne (aerobowe) oraz regularny wzorzec snu. U kobiet z MI, które z zasady charakteryzują się nadmierną reakcją na stres, a wyeliminowanie go z codziennego życia jest niemożliwe, zaleca się unikanie nagłych zmian poziomu stresu. Pomocna jest nauka technik radzenia sobie ze stresem, jak biofeedback, relaksacja lub terapie poznawczo-zachowawcze [61, 82, 120, 121].

### *Profilaktyka farmakologiczna*

Pozostaje nadal kwestią otwartą stosowanie leków w profilaktyce migreny. Możliwość wystąpienia powikłań w czasie ciąży wiąże się z zaleceniami jej odstawienia i powinna być również wstrzymana u kobiet planujących ciążę [117, 122]. Dopuszcza się leczenie profilaktyczne w przypadkach, gdy MI poważnie utrudnia funkcjonowanie ciężarnej; napady zdarzają się co najmniej dwa razy w tygodniu; występują ciężkie napady powiązane z wymiotami i ryzykiem odwodnienia i zaburzeń elektrolitowych; ataki migreny nie reagują na doraźne leczenie lub gdy aura występuje często, bardzo długo i jest uciążliwa [82, 117]. Jedyne środki, które są preferowane w ciąży należą do grupy antagonistów receptorów beta-adrenergicznych (zaprzestać dwa tygodnie przed porodem) [31, 123, 124]. W kilku badaniach wykazano,

że stosowanie ich w ciąży zwiększa ryzyko wewnątrzmacicznego ograniczenia wzrastania płodu (IUGR) oraz bradykardii noworodkowej [125]. Według *European Federation of Neurological Societies* (EFNS) w profilaktyce migreny w ciąży zalecany jest tylko metoprolol (kat. C; L3) i magnez (kat. B, L1) [82]. U kobiet z migreną z aurą może być skuteczne leczenie prewencyjne kwasem acetylosalicylowym w dawce 75 mg na dobę, wykazujące niski profil ryzyka w ciąży [80, 126].

## BÓL GŁOWY TYPU NAPIĘCIOWEGO

Ból głowy typu napięciowego (TTH, ang. *tension-type headache*) ma charakter bólu uciskowego lub opasującego (niepulsujący), umiejscowionego zazwyczaj obustronnie i nieulegającego zaostrzeniu pod wpływem zwykłej aktywności fizycznej, nie towarzyszą mu inne dolegliwości, nasila się powoli, trwa kilkanaście minut, cały dzień lub kilka dni. Rzadko pojawia się tuż po przebudzeniu. Przewlekły TTH może trwać powyżej 15 dni w miesiącu, często występuje przy przebudzeniu [2, 127].

### Patogeneza

Mechanizm powstawania TTH nadal pozostaje nieustalony. Prawdopodobnie za jego rozwojem kryje się wiele mechanizmów, które mogą być skojarzone z pewnymi czynnikami środowiskowymi, nieprawidłowymi reakcjami na obciążenie emocjonalne, jak stres, przemęczenie, urazy i mikrourazy, zaburzenia układowe itp. [128]. Obecnie zakłada się, że u podstaw etiologii leży obwodowa dysfunkcja połączeń nerwowo-mięśniowych [129]. W jej wyniku dochodzi do uwolnienia nadmiernej ilości acetylocholiny (ACh) i aktywizacji receptorów nikotynowych, zapoczątkowując tym samym potencjał czynnościowy i kurczenie się mięśnia. Przypuszcza się, że nadmierne uwalnianie ACh może powstawać w wyniku defektu kanałów wapniowych L-typu i N-typu, nadmiaru jej w szparze synaptycznej powstałego w wyniku genetycznego defektu acetylocholinoestrazy lub defektu receptorowego, prowadząc do nadpobudliwości mięśniowej, określanej jako mięśniowo-powięziowy punkt spustowy (ang. *myofascial trigger point*) [130, 131]. Nadmierny skurcz włókna mięśniowego powoduje miejscowy ucisk nerwów czuciowych i naczyń krwionośnych, a wywołane niedokrwienia i niedotlenienia przy zwiększonym zapotrzebowaniu metabolicznym prowadzi do obniżenia

zapasów ATP. Wskutek tego zwiększa się uwalnianie ACh, a zmniejsza ponowny wychwyt jonów  $Ca^{2+}$ , co prowadzi do ponownego wzrostu skurczu mięśnia. Brak ATP powoduje również uwolnienie czynników aktywizujących włókna nocyceptywne w tym regionie (bradykinina, cytokiny, serotonina, histamina, potas, prostaglandyny, substancja P), tłumacząc zjawisko szczególnej tkliwości punktów spustowych [132]. Bezustanny napływ bodźców nocyceptywnych z tych punktów ostatecznie uczuła centralny układ nerwowy, powodując tzw. sensytyzację ośrodkową i przyczynia się do wyzwolenia napadu TTH [133-135]. Zwiększona pobudliwość ośrodkowego układu nerwowego, generowana przez powtarzającą się i długotrwałe podwyższoną aktywność bodźcową tkanki mięśniowo-powięziowej czaszki może być odpowiedzialna za przekształcenie TTH napadowego w postać przewlekłą [136, 137]. W ostatnio opublikowanej pracy pogładowej są sugestie, że dominujący jest mechanizm ośrodkowy związany ze zmianami w funkcji motoneuronu alfa, wynikającymi z trwałej depolaryzacji plateau, a nie lokalnej dysfunkcji płytki końcowej [138]. Estrogen jest potężnym modulatorem szlaków serotoninergetycznych, które również podwyższają poziom syntezy prostaglandyn i może wywierać wpływ na patogenezę TTH przez ten szlak [139].

### Epidemiologia

TTH stanowi 26% przypadków bólów głowy w ciąży [13]. Sześćdziesiąt dwa procent cierpiących na migrenę również doświadcza TTH i wiele z TTH mają cechy migrenowe [1]. U 51-67% kobiet z TTH nie obserwowano zmian w charakterze bólów głowy w przebiegu ciąży, u 28-41% notowano obniżenie ich częstości występowania i intensywności, a u 4,2-8% nasilenie [15, 24, 140]. W badaniu Maggioniego i wsp. żadna z kobiet z TTH nie odczuwała nasilenia bólu głowy, 18% donosiło o braku zmiany ich częstotliwości, podczas gdy 36% zgłosiło obniżenie liczby napadów co najmniej o 50%, a 46% było całkowicie wolne od bólu [141]. TTH utrzymujący się po pierwszym trymestrze prawdopodobnie będzie nadal występował przez pozostały okres ciąży [24].

### Postępowanie terapeutyczne

W leczeniu bólu epizodycznego stosuje się w ciąży paracetamol, natomiast w drugim trymestrze dopuszczalne są preparaty z grupy NLPZ (patrz farmakoterapia doraźna migreny) [127]. Również leczenie niefarmakologiczne (ćwiczenia rozluźniające, psycho-

terapia, masaż mięśni czepca oraz przykręgosłupowych, wydłużony odpoczynek) może mieć wpływ na redukcję częstości występowania bólu głowy [117, 127]. Głównym środkiem zapobiegającym napadom jest unikanie czynników i sytuacji, które wyzwalają i/lub pogłębiają ich wystąpienie [128, 142].

## KLASTEROWY BÓL GŁOWY

Klasterowy ból głowy (CH, ang. *cluster headache*) charakteryzuje się jednostronnym bólem, określanym jako świdrujący, kłujący, palący czy żrący, zlokalizowanym w okolicy ocznej, nadocznej i/lub okolicy skroniowej. Niekiedy może on promieniować do szczęki, karku lub ramienia. Towarzyszy mu przeważnie jeden z następujących objawów ze strony układu autonomicznego: łzawienie, przekrwienie spojówek, wyciek z nosa lub uczucie zatkanego nosa, opadnięcie powieki lub jej obrzęk, zwężenie źrenicy, osłabienie odruchu rogówkowego oraz jednostronne pocenie się i zaczerwienienie twarzy. Dodatkowo częstymi objawami towarzyszącymi są przyspieszenie lub zwolnienie akcji serca, nudności i wymioty; chorzy najczęściej są jednak pobudzeni psychoruchowo [2]. U ok. 1/3 pacjentów ból głowy występuje o określonej porze w nocy, w fazie snu zwanej REM (faza tzw. szybkich ruchów gałek ocznych – właśnie wtedy pojawiają się sny). Mogą pojawiać się także wczesnym rankiem, wieczorem lub po poobiedniej drzemce. U niektórych pacjentek występowanie może mieć związek z porami roku. W postaci epizodycznej ból głowy występuje okresowo, pojawia się nagle, narasta i po ok. 20 minut osiąga swoje maksimum. Czas trwania napadu utrzymuje się 15 do 180 min., choć zazwyczaj zanika całkowicie w ciągu dwóch godz. Występuje z częstością od 1 do 8 razy dziennie przez kilka tygodni (średni czas klasteru 6-12 tygodni), po którym następuje okres remisji, który może trwać do 12 miesięcy. U około 1 na 10 pacjentów z CH mamy do czynienia z przewlekłą postacią, gdzie nie obserwuje się okresów przerwy [143].

## Patogeneza

Patofizjologia klasterowego bólu głowy jest wciąż słabo poznana. Przebieg ustępująco-nawracający, zmiany sezonowe, występowanie dolegliwości o określonej porze oraz funkcjonalne badania obrazowe z użyciem pozytronowej tomografii emisyjnej (PET) sugerują zaangażowanie w powstawaniu tego

schorzenia podwzgórza. Zaobserwowano wysoce specyficzną aktywację w obrębie ipsilateralnej substancji szarej podwzgórza, w pobliżu komórek regulujących rytm dobowy w jądrze nadskrzyżowaniowym [144]. Podwzgórze jest odpowiedzialne za inicjowanie ataku, a jednostronny ból okołoczołowo-czołowy jest indukowany i podtrzymywany mechanizmem nocyceptywnym poprzez szlak trójdzielno-podwzgórzowy, łączący dwukierunkowo tylne podwzgórze i część ogoniastą jądra trójdzielnego [145, 146]. Objawy autonomiczne są odzwierciedleniem aktywacji czaszkowych dróg przywspółczulnych (łzawienie i wyciek z nosa) i sympatycznych (opadanie powieki i zwężenie źrenicy) [147].

## Epidemiologia

Dokładna częstość występowania CH nie jest znana, w ciąży występuje rzadko, dotyczy on tylko 0,01-0,24% kobiet ciężarnych [126]. Wśród kobiet z epizodycznym CH wg różnych autorów u 5% do 19% występuje ból głowy w przebiegu ciąży [148-150]. 57,9% ciężarnych, które doznały napadu CH nie zgłaszało zmian w intensywności i częstotliwości napadów, 26,3% zauważyło ich nasilenie, a 15,8% obniżenie [150]. U kobiet zgłaszających remisję napadów bólowych w czasie ciąży obserwowano nawrót objawów w kilka dni po porodzie [151].

## Postępowanie terapeutyczne

W podejściu nefarmakologicznym kobiety ciężarne z CH należy zachęcać do ograniczenia, a najlepiej zaprzestania palenia tytoniu i spożywania alkoholu [102]. Innym postępowaniem jest przeprowadzenie wywiadu oceniającego występowanie zespołu bezdechu śródśennego, który dominuje u 80% pacjentów z napadami CH epizodycznego [152, 153]. W obturacyjnym bezdechu sennym zaleca się przyjmowanie odpowiedniej pozycji ciała podczas snu, zaś w przypadkach nasilonych zachodzi konieczność stosowania aparatu nazębnego wysuwającego żuchwę (MAD, ang. *mandibular advancement device*) lub nosowe ciągle dodatnie ciśnienie w drogach oddechowych (nCPAP, ang. *nasal continuous positive airway pressure*) [102]. Nie stwierdzono aby alternatywne metody leczenia jak akupunktura, fitoterapia, homeopatia, refleksologia, hipnoza, terapia relaksacyjna, fizjoterapia i joga były skuteczne w przypadkach CH [149].

W celu przerwania trwającego już napadu w okresie ciąży i karmienia piersią lekiem pierwszego wy-



boru jest czysty (100%) tlen aplikowany przez maskę twarzową, z przepływem co najmniej 7 l/min przez okres 15 min, w wyprostowanej pozycji siedzącej. Podanie tlenu powoduje zwężenie naczyń mózgowych i stymulację syntezy serotoniny w centralnym układzie nerwowym. W ciągu 20 min u ok. 60% osób z CH odnotowuje się ustąpienie objawów [102]. W drugim rzucie terapii stosuje się sumatryptan. Lek jest podawany w iniekcji podskórnej w dawce 4 do 6 mg, maksymalnie 2 razy na dobę lub donosowo 5 do 25 mg. Jest skuteczny u 75% wszystkich pacjentek z CH; ulga w ciągu 20 min [154-156]. Jak wspomniano wyżej nie notowano objawów niepożądanych u niemowląt karmionych piersią [155]. Inną opcją jest donosowe wkraplanie lidokainy (kat. B), powodując znieczulenie dołu skrzydłowo-podniebienne, co skutkuje szybką ulgą z niskim profilem działania ubocznego [154, 156, 157]. U kobiet, u których klastery występują często, stosuje się leczenie przedłużone, które obejmuje przyjmowanie werapamilu (kat. C) lub prednizonu/prednizolonu (kat. C) [155].

## Piśmiennictwo

- [1] Martin S.R., Foley M.R. (2005) *Approach to the pregnant patient with headache*. Clin. Obstet. Gynecol. 48: 2-11.
- [2] Headache Classification Subcommittee of the International Headache Society. (2004) *The International Classification of Headache Disorders*. Cephalalgia 24 (Suppl. 1): 9-160.
- [3] Domitrz I. (2006) *Bóle głowy u kobiet*. Ginekol. Pol. 77: 811-819.
- [4] Klein A.M., Loder E. (2010) *Postpartum headache*. Int. J. Obstet. Anesth. 19: 422-430.
- [5] Zgorzalewicz M. (2005) *Patomechanizm migrenowych bólów głowy*. Neurol. Dziec. 14: 7-14.
- [6] de Vries B., Frants R.R., Ferrari M.D., van den Maagdenberg A.M. (2009) *Molecular genetics of migraine*. Hum. Genet. 126: 115-132.
- [7] Lauritzen M. (2001) *Cortical spreading depression in migraine*. Cephalalgia 21: 757-760.
- [8] Eikermann-Haerter K., Negro A., Ayata C. (2013) *Spreading depression and the clinical correlates of migraine*. Rev. Neurosci. 24: 353-363.
- [9] May A., Goadsby P.J. (1999) *The trigeminovascular system in humans: pathophysiologic implications for primary headache syndromes of the neural influences on the cerebral circulation*. J. Cereb. Blood Flow Metab. 19: 115-127.
- [10] Johnson K.W., Phebus L.A., Cohen M.L. (1998) *Serotonin in migraine: theories, animal models and emerging therapies*. Prog. Drug Res. 51: 219-244.
- [11] Lieba-Samal D., Wöber C. (2011) *Sex hormones and primary headaches other than migraine*. Curr. Pain Headache Rep. 15: 407-414.
- [12] Pakalnis A., Gladstein J. (2010) *Headaches and hormones*. Semin. Pediatr. Neurol. 17: 100-104.
- [13] Shehata H.A., Okosun H. (2004) *Neurological disorders in pregnancy*. Curr. Opin. Obstet. Gynecol. 16: 117-122.
- [14] Kvisvik E.V., Stovner L.J., Helde G. i wsp. (2011) *Headache and migraine during pregnancy and puerperium: the MIGRA-study*. J. Headache Pain 12: 443-451.
- [15] Karlı N., Baykan B., Ertaş M. i wsp. (2012) *Impact of sex hormonal changes on tension-type headache and migraine: a cross-sectional population-based survey in 2,600 women*. J. Headache Pain 13: 557-565.
- [16] Sances G., Granella F., Nappi R.E. i wsp. (2003) *Course of migraine during pregnancy and postpartum: a prospective study*. Cephalalgia 23: 197-205.
- [17] Serva W.A., Serva V.M., de Fátima Costa Caminha M. i wsp. (2011) *Course of migraine during pregnancy among migraine sufferers before pregnancy*. Arq. Neuropsiquiatr. 69: 613-619.
- [18] Hoshiyama E., Tatsumoto M., Iwanami H. i wsp. (2012) *Postpartum migraines: a long-term prospective study*. Intern. Med. 51: 3119-3123.
- [19] Granella F., Sances G., Pucci E. i wsp. (2000) *Migraine with aura and reproductive life events: a case control study*. Cephalalgia 20: 701-707.
- [20] Melhado E., Maciel J.A. Jr, Guerreiro C.A. (2005) *Headaches during pregnancy in women with a prior history of menstrual headaches*. Arq. Neuropsiquiatr. 63: 934-940.
- [21] Herzog A.G. (2007) *Neuroactive properties of reproductive steroids*. Headache 47 (Suppl 2): S68-S78.
- [22] Finocchi C., Ferrari M. (2011) *Female reproductive steroids and neuronal excitability*. Neurol. Sci. 32 (Suppl. 1): S31-S35.
- [23] Aubé M. (1999) *Migraine in pregnancy*. Neurology 53 (Suppl. 1): S26-S28.
- [24] Marcus D.A., Scharff L., Turk D. (1999) *Longitudinal prospective study of headache during pregnancy and postpartum*. Headache 39: 625-632.
- [25] Silberstein S.D. (2004) *Headaches in pregnancy*. Neurol. Clin. 22: 727-756.
- [26] Chen H.M., Chen S.F., Chen Y.H., Lin H.C. (2010) *Increased risk of adverse pregnancy outcomes for women with migraines: a nationwide population-based study*. Cephalalgia 30: 433-438.
- [27] Cripe S.M., Frederick I.O., Qiu C., Williams M.A. (2011) *Risk of preterm delivery and hypertensive disorders of pregnancy in relation to maternal co-morbid mood and migraine disorders during pregnancy*. Paediatr. Perinat. Epidemiol. 25: 116-123.
- [28] Marozio L., Facchinetti F., Allais G. i wsp. (2012) *Headache and adverse pregnancy outcomes: a prospective study*. Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. 161: 140-143.
- [29] James A.H., Bushnell C.D., Jamison M.G., Myers E.R. (2005) *Incidence and risk factors for stroke in pregnancy and the puerperium*. Obstet. Gynecol. 106: 509-516.
- [30] Sanchez S.E., Williams M.A., Pacora P.N. i wsp. (2010) *Risk of placental abruption in relation to migraines and headaches*. BMC Womens Health 10: 30.

- [31] Contag S.A., Bushnell C. (2010) *Contemporary management of migrainous disorders in pregnancy*. Curr. Opin. Obstet. Gynecol. 22: 437-445.
- [32] Owecki M.K., Łukasik M., Kozubski W. (2011) *Współczesne zasady farmakoterapii migreny*. Now. Lek. 80: 116-125.
- [33] <http://www.perinatology.com/exposures/druglist.htm>.
- [35] Hale T. (2010) *Medications and Mothers' Milk*. 14<sup>th</sup> edition. Amarillo, TX: Hale Publishing.
- [36] <http://www.kobiety.med.pl/leki/search.php>.
- [37] Gilmore B., Michael M. (2011) *Treatment of acute migraine headache*. Am. Fam. Physician. 83: 271-280.
- [38] Fox A.W., Diamond M.L., Spierings E.L. (2005) *Migraine during pregnancy: options for therapy*. CNS Drugs 19: 465-481.
- [39] Anderson B.J. (2008) *Paracetamol (Acetaminophen): mechanisms of action*. Paediatr. Anaesth. 18: 915-921.
- [40] Graham G.G., Davies M.J., Day R.O. i wsp. (2013) *The modern pharmacology of paracetamol: therapeutic actions, mechanism of action, metabolism, toxicity and recent pharmacological findings*. Inflammopharmacology 21: 201-232.
- [41] Rebordosa C., Kogevinas M., Bech B.H. i wsp. (2009) *Use of acetaminophen during pregnancy and risk of adverse pregnancy outcomes*. Int. J. Epidemiol. 38: 706-714.
- [42] Rebordosa C., Kogevinas M., Horváth-Puhó E. i wsp. (2008) *Acetaminophen use during pregnancy: effects on risk for congenital abnormalities*. Am. J. Obstet. Gynecol. 198: 178.e1-7.
- [43] Feldkamp M.L., Meyer R.E., Krikov S., Botto L.D. (2010) *Acetaminophen use in pregnancy and risk of birth defects: findings from the National Birth Defects Prevention Study*. Obstet. Gynecol. 115: 109-115.
- [44] Scialli A.R., Ang R., Breitmeyer J., Royal M.A. (2010) *A review of the literature on the effects of acetaminophen on pregnancy outcome*. Reprod. Toxicol. 30: 495-507.
- [45] Láinez M.J., García-Casado A., Gascón F. (2013) *Optimal management of severe nausea and vomiting in migraine: improving patient outcomes*. Patient Relat. Outcome Meas. 4: 61-73.
- [46] Persky V., Piorkowski J., Hernandez E. i wsp. (2008) *Prenatal exposure to acetaminophen and respiratory symptoms in the first year of life*. Ann. Allergy Asthma Immunol. 101: 271-278.
- [47] Kang E.M., Lundsberg L.S., Illuzzi J.L., Bracken M.B. (2009) *Prenatal exposure to acetaminophen and asthma in children*. Obstet. Gynecol. 114: 1295-1306.
- [48] Shaheen S.O., Newson R.B., Smith G.D., Henderson A.J. (2010) *Prenatal paracetamol exposure and asthma: further evidence against confounding*. Int. J. Epidemiol. 39: 790-794.
- [49] Evers S., Weatherall M., Jefferies S., Beasley R. (2011) *Paracetamol in pregnancy and the risk of wheezing in offspring: a systematic review and meta-analysis*. Clin. Exp. Allergy 41: 482-489.
- [50] Jedrychowski W., Spengler J.D., Maugeri U. i wsp. (2011) *Effect of prenatal exposure to fine particulate matter and intake of Paracetamol (Acetaminophen) in pregnancy on eczema occurrence in early childhood*. Sci. Total. Environ. 409: 5205-5209.
- [51] Jensen M.S., Rebordosa C., Thulstrup A.M. i wsp. (2010) *Maternal use of acetaminophen, ibuprofen, and acetylsalicylic acid during pregnancy and risk of cryptorchidism*. Epidemiology 21: 779-785.
- [52] Kristensen D.M., Hass U., Lesne L. i wsp. (2010) *Intrauterine exposure to mild analgesics is a risk factor for development of male reproductive disorders in human and rat*. Hum. Reprod. 26: 235-244.
- [53] Snijder C.A., Kortenkamp A., Steegers E.A. i wsp. (2012) *Intrauterine exposure to mild analgesics during pregnancy and the occurrence of cryptorchidism and hypospadias in the offspring: the Generation R Study*. Hum. Reprod. 27: 1191-1201.
- [54] (2012) *Paracetamol during pregnancy: no particular danger for the child*. Prescrire Int. 21: 186-187, 190.
- [55] Werler M.M., Mitchell A.A., Shapiro S. (1992) *First trimester maternal medication use in relation to gastroschisis*. Teratology 45: 361-367.
- [56] Torfs C.P., Katz E.A., Bateson T.F. i wsp. (1996) *Maternal medications and environmental exposures as risk factors for gastroschisis*. Teratology. 54: 84-92.
- [57] Werler M.M., Sheehan J.E., Mitchell A.A. (2002) *Maternal medication use and risks of gastroschisis and small intestinal atresia*. Am. J. Epidemiol. 155: 26-31.
- [58] Rebordosa C., Zelop C.M., Kogevinas M. i wsp. (2010) *Use of acetaminophen during pregnancy and risk of preeclampsia, hypertensive and vascular disorders: a birth cohort study*. J. Matern. Fetal Neonatal Med. 23: 371-378.
- [59] Brandlistuen R.E., Ystrom E., Nulman I. i wsp. (2013) *Prenatal paracetamol exposure and child neurodevelopment: a sibling-controlled cohort study*. Int. J. Epidemiol. 42: 1702-1713.
- [60] Hutchinson S., Marmura M.J., Calhoun A. i wsp. (2013) *Use of common migraine treatments in breast-feeding women: a summary of recommendations*. Headache 53: 614-627.
- [61] Kotarski J., Dobrogowski J., Poręba A. i wsp. (2008) *Rekomendacje dotyczące postępowania przeciwbólowego w ginekologii i położnictwie. Część II: Leczenie bólu u kobiet ciężarnych, rodzących oraz w porożu*. Ginekol. Pol. 79: 567-577.
- [62] Worthington I., Pringsheim T., Gawel M.J. i wsp. (2013) *Canadian Headache Society Guideline Acute Drug Therapy for Migraine Headache*. Can. J. Neurol. Sci. 40 (Suppl. 3): S1-S80.
- [63] Nielsen G.L., Sørensen H.T., Larsen H., Pedersen L. (2001) *Risk of adverse birth outcome and miscarriage in pregnant users of non-steroidal anti-inflammatory drugs: population based observational study and case-control study*. BMJ 322: 266-270.
- [64] Li D.K., Liu L., Odouli R. (2003) *Exposure to non-steroidal anti-inflammatory drugs during pregnancy and risk of miscarriage*. BMJ 327: 368.
- [65] Nakhai-Pour H.R., Broy P., Sheehy O., Bérard A. (2011) *Use of nonaspirin nonsteroidal anti-inflammatory drugs during pregnancy and the risk of spontaneous abortion*. CMAJ 183: 1713-1720.

- [66] Edwards D.R., Aldridge T., Baird D.D. i wsp. (2012) *Periconceptional over-the-counter nonsteroidal anti-inflammatory drug exposure and risk for spontaneous abortion*. *Obstet. Gynecol.* 120: 113-122.
- [67] Nielsen G.L., Skriver M.V., Pedersen L., Sørensen H.T. (2004) *Danish group reanalyses miscarriage in NSAID users*. *BMJ* 328: 109.
- [68] Ofori B., Oraichi D., Blais L. i wsp. (2006) *Risk of congenital anomalies in pregnant users of non-steroidal anti-inflammatory drugs: A nested case-control study*. *Birth Defects Res. B Dev. Reprod. Toxicol.* 77: 268-279.
- [69] van Gelder M.M., Roeleveld N., Nordeng H. (2011) *Exposure to non-steroidal anti-inflammatory drugs during pregnancy and the risk of selected birth defects: a prospective cohort study*. *PLoS One* 6: e22174.
- [70] Hernandez R.K., Werler M.M., Romitti P. i wsp. (2012) *Nonsteroidal antiinflammatory drug use among women and the risk of birth defects*. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 206: 228.e1-8.
- [71] Daniel S., Matok I., Gorodischer R. i wsp. (2012) *Major malformations following exposure to nonsteroidal antiinflammatory drugs during the first trimester of pregnancy*. *J. Rheumatol.* 39: 2163-2169.
- [72] Nezvalová-Henriksen K., Spigset O., Nordeng H. (2013) *Effects of ibuprofen, diclofenac, naproxen, and piroxicam on the course of pregnancy and pregnancy outcome: a prospective cohort study*. *BJOG* 120: 948-959.
- [73] Werler M.M., Mitchell A.A., Moore C.A., Honein M.A. (2009) *Is there epidemiologic evidence to support vascular disruption as a pathogenesis of gastroschisis?* *Am. J. Med. Genet. A* 149A: 1399-1406.
- [74] Cuzzolin L., Dal Cerè M., Fanos V. (2001) *NSAID-induced nephrotoxicity from the fetus to the child*. *Drug Saf.* 24: 9-18.
- [75] Cataldi L., Leone R., Moretti U. i wsp. (2005) *Potential risk factors for the development of acute renal failure in preterm newborn infants: case-control study*. *Arch. Dis. Child Fetal Neonatal Ed.* 90: F514-F519.
- [76] Boubred F., Vendemmia M., Garcia-Meric P. i wsp. (2006) *Effects of maternally administered drugs on the fetal and neonatal kidney*. *Drug Saf.* 29: 397-419.
- [77] Antonucci R., Fanos V. (2009) *NSAIDs, prostaglandins and the neonatal kidney*. *J. Matern. Fetal Neonatal Med.* 22 (Suppl. 3): 23-26.
- [78] Koren G., Florescu A., Costei A.M. i wsp. (2006) *Non-steroidal antiinflammatory drugs during third trimester and the risk of premature closure of the ductus arteriosus: a meta-analysis*. *Ann. Pharmacother.* 40: 824-829.
- [79] van Marter L.J., Hernandez-Diaz S., Werler M.M. i wsp. (2013) *Nonsteroidal antiinflammatory drugs in late pregnancy and persistent pulmonary hypertension of the newborn*. *Pediatrics.* 131: 79-87.
- [80] Torelli P., Allais G., Manzoni G.G. (2010) *Clinical review of headache in pregnancy*. *Neurol. Sci.* 31 (Suppl. 1): S55-S58.
- [81] Bloor M., Paech M. (2013) *Nonsteroidal anti-inflammatory drugs during pregnancy and the initiation of lactation*. *Anesth. Analg.* 116: 1063-1075.
- [82] Evers S., Afra J., Frese A. i wsp. (2009) *EFNS guideline on the drug treatment of migraine – revised report of an EFNS task force*. *Eur. J. Neurol.* 16: 968-981.
- [83] Kozer E., Costei A.M., Boskovic R. i wsp. (2003) *Effects of aspirin consumption during pregnancy on pregnancy outcomes: meta-analysis*. *Birth Defects Res. B Dev. Reprod. Toxicol.* 68: 70-84.
- [84] James A.H., Brancazio L.R., Price T. (2008) *Aspirin and reproductive outcomes*. *Obstet. Gynecol. Surv.* 63: 49-57.
- [85] Kaandorp S., Di Nisio M., Goddijn M., Middeldorp S. (2009) *Aspirin or anticoagulants for treating recurrent miscarriage in women without antiphospholipid syndrome*. *Cochrane Database Syst. Rev.* 1: CD004734.
- [86] Leitich H., Egarter C., Husslein P. i wsp. (1997) *A meta-analysis of low dose aspirin for the prevention of intrauterine growth retardation*. *Br. J. Obstet. Gynaecol.* 104: 450-459.
- [87] Villa P.M., Kajantie E., Räikkönen K. i wsp. (2013) *Aspirin in the prevention of pre-eclampsia in high-risk women: a randomised placebo-controlled PREDO Trial and a meta-analysis of randomised trials*. *BJOG* 120: 64-74.
- [88] Roberge S., Nicolaides K.H., Demers S. i wsp. (2013) *Prevention of perinatal death and adverse perinatal outcome using low-dose aspirin: a meta-analysis*. *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 41: 491-499.
- [89] Slone D., Siskind V., Heinonen O.P. i wsp. (1976) *Aspirin and congenital malformations*. *Lancet* 1: 1373-1375.
- [90] Werler M.M., Mitchell A.A., Shapiro S. (1989) *The relation of aspirin use during the first trimester of pregnancy to congenital cardiac defects*. *N. Engl. J. Med.* 321: 1639-1642.
- [91] Källén B.A., Otterblad Olausson P. (2003) *Maternal drug use in early pregnancy and infant cardiovascular defect*. *Reprod. Toxicol.* 17: 255-261.
- [92] Kozer E., Nikfar S., Costei A. i wsp. (2002) *Aspirin consumption during the first trimester of pregnancy and congenital anomalies: a meta-analysis*. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 187: 1623-1630.
- [93] Draper E.S., Rankin J., Tonks A.M. i wsp. (2008) *Recreational drug use: a major risk factor for gastroschisis?* *Am. J. Epidemiol.* 167: 485-491.
- [94] Nørgård B., Puhó E., Czeizel A.E. i wsp. (2005) *Aspirin use during early pregnancy and the risk of congenital abnormalities: a population-based case-control study*. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 192: 922-923.
- [95] Sachs H.C. (2013) *The transfer of drugs and therapeutics into human breast milk: an update on selected topics*. *Pediatrics* 132: e796-809.
- [96] Garrettson L.K., Procknal J.A., Levy G. (1975) *Fetal acquisition and neonatal elimination of a large amount of salicylate. Study of a neonate whose mother regularly took therapeutic doses of aspirin during pregnancy*. *Clin. Pharmacol. Ther.* 17: 98-103.
- [97] Clark J.H., Wilson W.G. (1981) *A 16-day-old breast-fed infant with metabolic acidosis caused by salicylate*. *Clin. Pediatr. (Phila)* 20: 53-54.
- [98] Bar-Oz B., Bulkowstein M., Benyamini L. i wsp. (2003) *Use of antibiotic and analgesic drugs during lactation*. *Drug Saf.* 26: 925-935.

- [99] Tepper S.J., Rapoport A.M., Sheftell F.D. (2002) *Mechanisms of action of the 5-HT<sub>1B</sub>/1D receptor agonists*. Arch. Neurol. 59: 1084-1088.
- [100] Soldin O.P., Dahlin J., O'Mara D.M. (2008) *Triptans in pregnancy*. Ther. Drug Monit. 30: 5-9.
- [101] Schenker S., Yang Y., Perez A. i wsp. (1995) *Sumatriptan (Imitrex) transport by the human placenta*. Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 210: 213-220.
- [102] Calhoun A.H., Peterlin B.L. (2010) *Treatment of luster headache in pregnancy and lactation*. Curr. Pain Headache Rep. 14: 164-173.
- [103] Ephross S.A., Sinclair S.M. (2014) *Final results from the 16-Year Sumatriptan, Naratriptan, and Treximet Pregnancy Registry*. Headache doi: 10.1111/head.12375. [Pub. elektroniczna przed drukiem].
- [104] Cunnington M., Ephross S., Churchill P. (2009) *The safety of sumatriptan and naratriptan in pregnancy: what have we learned?* Headache 49: 1414-1422.
- [105] Reiff-Eldridge R., Heffner C.R., Ephross S.A. i wsp. (2000) *Monitoring pregnancy outcomes after prenatal drug exposure through prospective pregnancy registries: a pharmaceutical company commitment*. Am. J. Obstet. Gynecol. 182: 159-163.
- [106] Källén B., Nilsson E., Otterblad O.P. (2011) *Delivery outcome after maternal use of drugs for migraine: a register study in Sweden*. Drug Saf. 34: 691-703.
- [107] Shuhaiber S., Pastuszak A., Schick B. i wsp. (1999) *Pregnancy outcome following first trimester exposure to sumatriptan*. Neurology 51: 581-583.
- [108] O'Quinn S., Ephross S.A., Williams V. i wsp. (1999) *Pregnancy and perinatal outcomes in migraineurs using sumatriptan: a prospective study*. Arch. Gynecol. Obstet. 263: 7-12.
- [109] Källén B., Lygner P.E. (2001) *Delivery outcome in women who used drugs for migraine during pregnancy with special reference to sumatriptan*. Headache 41: 351-356.
- [110] Nezvalová-Henriksen K., Spigset O., Nordeng H. (2013) *Triptan safety during pregnancy: a Norwegian population registry study*. Eur. J. Epidemiol. 28: 759-769.
- [111] Nezvalová-Henriksen K., Spigset O., Nordeng H. (2010) *Triptan exposure during pregnancy and the risk of major congenital malformations and adverse pregnancy outcomes: results from the Norwegian Mother and Child Cohort Study*. Headache 50: 563-575.
- [112] Nezvalová-Henriksen K., Spigset O., Nordeng H.M. (2012) Errata in "Triptan exposure during pregnancy and the risk of major congenital malformations and adverse pregnancy outcomes: results from the norwegian mother and child cohort study". Headache 52: 1319-1320.
- [113] Wojnar-Horton R.E., Hackett L.P., Yapp P. i wsp. (1996) *Distribution and excretion of sumatriptan in human milk*. Br. J. Clin. Pharmacol. 41: 217-221.
- [114] Duong S., Bozzo P., Nordeng H., Einarson A. (2010) *Safety of triptans for migraine headaches during pregnancy and breastfeeding*. Can. Fam. Physician. 56: 537-539.
- [115] Bérard A., Kori S. (2012) *Dihydroergotamine (DHE) use during gestation and the risk of adverse pregnancy outcomes*. Headache 52: 1085-1093.
- [116] Demirel G., Oguz S.S., Erdeve O., Dilmen U. (2012) *Unilateral renal agenesis and urethral atresia associated with ergotamine intake during pregnancy*. Ren. Fail. 34: 643-644.
- [117] Digre K.B. (2013) *Headaches during pregnancy*. Clin. Obstet. Gynecol. 56: 317-129.
- [118] Linde M. (2006) *Migraine: a review and future directions for treatment*. Acta Neurol. Scand. 114: 71-83.
- [119] Marcus D.A. (2008) *Managing headache during pregnancy and lactation*. Expert Rev. Neuro. 8: 385-395.
- [120] Airola G., Allais G., Castagnoli Gabellari I. i wsp. (2010) *Non-pharmacological management of migraine during pregnancy*. Neurol. Sci. 31 (Suppl 1): S63-S65.
- [121] Bianchi A., Salomone S., Caraci F. i wsp. (2004) *Role of magnesium, coenzyme Q10, riboflavin, and vitamin B12 in migraine prophylaxis*. Vitam. Horm. 69: 297-312.
- [122] Goadsby P.J., Goldberg J., Stilberstein S.D. (2008) *Migraine in pregnancy*. BMJ 336: 1502-1504.
- [123] Pfaffenrath V., Rehm M. (1998) *Migraine in pregnancy: what are the safest treatment options?* Drug Saf. 19: 383-388.
- [124] Marcus D.A. (2002) *Pregnancy and chronic headache*. Expert Opin. Pharmacother. 3: 389-393.
- [125] Magee L.A., Duley L. (2003) *Oral beta-blockers for mild to moderate hypertension during pregnancy*. Cochrane Database Syst. Rev. 3: CD002863.
- [126] Pearce C.F., Hansen W.F. (2012) *Headache and neurological disease in pregnancy*. Clin. Obstet. Gynecol. 55: 810-828.
- [127] Bendtsen L., Evers S., Linde M. i wsp. (2010) *EFNS guideline on the treatment of tension-type headache – report of an EFNS task force*. Eur. J. Neurol. 17: 1318-1325.
- [128] Nicholson R.A., Houle T.T., Rhudy J.L., Norton P.J. (2007) *Psychological risk factors in headache*. Headache 47: 413-426.
- [129] Gerwin R.D., Dommerholt J., Shah J.P. (2004) *An expansion of Simons' integrated hypothesis of trigger point formation*. Curr. Pain Headache Rep. 8: 468-475.
- [130] Simons D.G., Hong C.Z., Simons L.S. (2002) *Endplate potentials are common to midfiber myofascial trigger points*. Am. J. Phys. Med. Rehabil. 81: 212-222.
- [131] Kimura Y., Ge H.Y., Zhang Y. i wsp. (2009) *Evaluation of sympathetic vasoconstrictor response following nociceptive stimulation of latent myofascial trigger points in humans*. Acta Physiol. (Oxf). 196: 411-417.
- [132] Shah J.P., Danoff J.V., Desai M.J. i wsp. (2008) *Biochemicals associated with pain and inflammation are elevated in sites near to and remote from active myofascial trigger points*. Arch. Phys. Med. Rehabil. 89: 16-23.

- [133] Bendtsen L. (2000) *Central sensitization in tension-type headache-possible pathophysiological mechanisms*. Cephalalgia 20: 486-508.
- [134] Fernández-de-las-Peñas C., Cuadrado M.L., Arendt-Nielsen L. i wsp. (2007) *Myofascial trigger points and sensitization: an updated pain model for tension-type headache*. Cephalalgia 27: 383-393.
- [135] Bendtsen L., Fernández-de-la-Peñas C. (2011) *The role of muscles in tension-type headache*. Curr. Pain Headache Rep. 15: 451-458.
- [136] Ashina S., Bendtsen L., Ashina M. (2005) *Pathophysiology of tension-type headache*. Curr. Pain Headache Rep. 9: 415-422.
- [137] Ashina M. (2007) *Pathophysiology of tension-type headache: potential drug targets*. CNS Neurol. Disord. Drug Targets 6: 238-239.
- [138] Hocking M.J. (2013) *Exploring the central modulation hypothesis: do ancient memory mechanisms underlie the pathophysiology of trigger points?* Curr. Pain Headache Rep. 17: 347.
- [139] Marcus D.A. (2001) *Estrogen and tension-type headache*. Curr. Pain Headache Rep. 5: 449-453.
- [140] Rasmussen B.K. (1993) *Migraine and tension-type headache in a general population: precipitating factors, female hormones, sleep pattern and relation to lifestyle*. Pain 53: 65-72.
- [141] Maggioni F., Alessi C., Maggino T., Zanchin G. (1997) *Headache during pregnancy*. Cephalalgia 17: 765-769.
- [142] Spierings E.L.H., Ranke A.H., Honkoop P.C. (2001) *Precipitating and aggravating factors of migraine versus tension-type headache*. Headache 41: 554-558.
- [143] Weaver-Agostoni J. (2013) *Cluster headache*. Am. Fam. Physician. 88: 122-128.
- [144] DaSilva A.F., Goadsby P.J., Borsook D. (2007) *Cluster headache: a review of neuroimaging findings*. Curr. Pain Headache Rep. 11: 131-136.
- [145] May A., Bahra A., Büchel C. i wsp. (1998) *Hypothalamic activation in cluster headache attacks*. Lancet 352: 275-278.
- [146] Malick A., Strassman R.M., Burstein R. (2000) *Trigeminothalamic and reticulohypothalamic tract neurons in the upper cervical spinal cord and caudal medulla of the rat*. J. Neurophysiol. 84: 2078-2112.
- [147] Bussone G., Usai S. (2004) *Trigeminal autonomic cephalalgias: from pathophysiology to clinical aspects*. Neurol. Sci. 25 (Suppl 3): S74-S76.
- [148] Manzoni G.C., Micieli G., Granella F. i wsp. (1988) *Cluster headache in women: clinical findings and relationship with reproductive life*. Cephalalgia 8: 37-44.
- [149] Bahra A., May A., Goadsby P.J. (2002) *Cluster headache: a prospective clinical study with diagnostic implications*. Neurology 58: 354-361.
- [150] van Vliet J.A., Favier I., Helmerhorst F.M. i wsp. (2006) *Cluster headache in women: relation with menstruation, use of oral contraceptives, pregnancy, and menopause*. J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry 77: 690-692.
- [151] Ekblom K., Waldenlind E. (1981) *Cluster headache in women: evidence of hypofertility(?) Headaches in relation to menstruation and pregnancy*. Cephalalgia 1: 167-174.
- [152] Graff-Radford S.B., Teruel A. (2009) *Cluster headache and obstructive sleep apnea: are they related disorders?* Curr. Pain Headache Rep. 13: 160-163.
- [153] Facco F.L., Kramer J., Ho K.H. i wsp. (2010) *Sleep disturbances in pregnancy*. Obstet. Gynecol. 115: 77-83.
- [154] May A., Leone M., Afra J. i wsp. (2006) *EFNS guidelines on the treatment of cluster headache and other trigeminal-autonomic cephalalgias*. Eur. J. Neurol. 13: 1066-1077.
- [155] Jürgens T.P., Schaefer C., May A. (2009) *Treatment of cluster headache in pregnancy and lactation*. Cephalalgia. 29: 391-400.
- [156] Law S., Derry S., Moore R.A. (2013) *Triptans for acute cluster headache*. Cochrane Database Syst. Rev. 7, CD008042.
- [157] Zeisler J.A., Gaarder T.D., De Mesquita S.A. (1985) *Lidocaine excretion in breast milk*. Drug Intell. Clin. Pharm. 20: 691-693.

✉ Wiesław Maciej Kanadys  
 Poradnia Ginekologiczno-Położnicza  
 Specjalistyka Czechów w Lublinie  
 20-848 Lublin, ul. Kompozytorów Polskich 8

### **Idiopathic headache in pregnant women and breast-feeding: pathogenesis, epidemiology and therapeutic procedures**

Primary headaches (eg, migraine, tension-type headache, and occasionally cluster headache) are of the most common neurological disorders during pregnancy. It occurs in approximately 35% of pregnant women, which could have a negative impact on their quality of life. Hormonal changes of pregnancy may influence the frequency and severity of headache attacks. In pharmacotherapy of headache attack non-specific analgesics are used in treating migraine and tension-type headache; selective specific drugs acting on the migraine pain only (potentially also cluster headache), and anti-emetics. Acetaminophen (paracetamol) has demonstrated efficacy and safety at all stages of pregnancy in standard therapeutic doses, is considered as the first choice drug. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) can be given in the second trimester, after this period, these drugs should be avoided. Low-dose aspirin (60-100 mg/day) is a relatively safe treatment for acute headache in pregnancy, but it may provide no benefit. The drugs of

first choice do not affect the severe nausea and/or vomiting in a migraine attacks, so parallel treatment with antiemetics, as prochlorperazine, domperidone and metoclopramide is required. Administration of triptans in the first trimester of pregnancy is recommended if the child is more at risk by severe attacks with vomiting than by the potential impact of the triptan. Nonpharmacologic strategies (behavior modification, trigger avoidance, stress management, relaxation techniques, biofeedback, exercises) should be considered as the first-line therapy of headache. For migraine long-term prophylaxis, only magnesium and metoprolol are recommended during pregnancy. Acetaminophen, NSAIDs, and triptans are considered to be safe during breastfeeding, with minimal risk to infant. Aspirin should be avoided or used with caution.

**Key words:** primary headaches, pregnancy, breastfeeding, pathogenesis, epidemiology, therapeutic treatment