

Leki złożone w terapii bólów głowy

Fixed-dose combination drugs for the management of headaches



dr n. med. Robert Tomasz Kuthan

Warszawski Uniwersytet Medyczny, Katedra i Zakład Mikrobiologii Lekarskiej

ORCID: 0000-0002-9680-1632

DOI: 10.57591/GP.202501.03

ISSN 2353-8600; ISSN 1230-4719; nr art. GP.202501.03 © P

Abstract

Headaches are among the most common neurological disorders. Globally, headache-related conditions affect nearly 40% of the population, significantly impacting patients' daily functioning. Headaches can have various causes, and their treatment involves using different active substances, including aspirin, paracetamol and caffeine. These compounds can be used as single preparations or in combination. They are effective in managing episodic headaches, including migraines and tension-type headaches.

Keywords: headache, acetylsalicylic acid, caffeine, paracetamol.

Streszczenie

Bóle głowy należą do najczęstszych chorób układu nerwowego. Na świecie zaburzenia o charakterze bólów głowy dotyczą blisko 40% populacji. Ich występowanie wpływa na codzienne funkcjonowanie pacjentów. Ból głowy może mieć różne przyczyny, a ich leczenie obejmuje zastosowanie różnych substancji czynnych, m.in. aspiryny, paracetamolu i kofeiny. Związki te mogą być stosowane jako preparaty proste lub zawierające połączenie tych składników. Są skuteczne w przypadku epizodycznych bólów głowy, w tym migreny i napięciowych bólów głowy.

Słowa kluczowe: ból głowy, kwas acetylosalicylowy, kofeina, paracetamol.

Wprowadzenie

Czy – jak głosi przysłowie – „od przybytku głowa nie boli”, trudno orzec, ale wiadomo, że ból głowy może mieć bardzo wiele różnych przyczyn. Lista czynników, zarówno biotycznych, jak i abiotycznych, które przyczyniają się do wystąpienia bólu głowy, jest długa. Podobnie bardzo obszerna jest międzynarodowa klasyfikacja bólów głowy (wydanie 3), opracowana przez Międzynarodowe Towarzystwo Bólu Głowy (International Headache Society), w której opisano ponad 280 typów i podtypów bólów głowy, pierwotnych i wtórnych, oraz kryteria diagnostyczne dla ich rozpoznawania [1].

Bóle głowy należą do najczęstszych chorób układu nerwowego. Ich występowanie wpływa na codzienne funkcjonowanie pacjentów dorosłych, jak też dzieci.

Na świecie zaburzenia o charakterze bólów głowy dotyczą blisko 40% populacji (w roku 2021 to

3,1 mld ludzi), występują nawet 3-krotnie częściej u kobiet niż u mężczyzn. Prewalencja bólów głowy wykazuje zróżnicowanie pod względem regionów geograficznych, warunków socjoekonomicznych, rasowych i innych, niemniej nadal stanowią problem ogólnoświatowy, przyczyniając się istotnie do obniżenia jakości życia. Według Global Health Estimates 2019 zaburzenia związane z bólem głowy są trzecią najczęstszą przyczyną utraconych lat życia skorygowanych o niepełnosprawność (DALY) na świecie, po udarze i demencji [2].

W przypadku bólów głowy epizodycznych oraz nawracających niejednokrotnie ich następstwem jest absencja w miejscu pracy lub szkole i obniżenie wydajności intelektualnej.

Bóle głowy klasyfikowane są jako pierwotne i wtórne. W przypadku pierwotnych bólów głowy, nazywanych też samoistnymi, do najczęściej występujących należą: migrena (z aurą i bez aury),

napięciowy ból głowy, klaserowy ból głowy i szeregi innych, których etiologia nie jest związana z uszkodzeniami strukturalnymi. Wtórne bóle głowy są tym samym następstwem innych zaburzeń zdrowia i homeostazy organizmu.

Współczesna farmakologia oferuje szeroką gamę leków przeznaczonych zarówno do leczenia, jak i profilaktyki bólów głowy. Preparaty te zawierają pojedyncze substancje czynne lub kilka związków wykazujących działanie addycyjne bądź synergistyczne. Do popularnych substancji czynnych o działaniu analgetycznym, stosowanych w leczeniu bólów głowy należą m.in. kofeina, kwas acetylosalicylowy oraz paracetamol. Substancje te mają zastosowanie w leczeniu samoistnych bólów głowy. Leki te są dostępne zarówno jako preparaty OTC, jak też wydawane z przepisu lekarza.

Warto zaznaczyć, że bóle głowy bardzo często mają charakter epizodyczny. W takich przypadkach pacjenci najczęściej decydują się na wybór leków OTC na podstawie doświadczenia własnego lub porady farmaceuty. Najczęściej epizodyczny ból głowy o umiarkowanym lub średnim nasileniu nie skłania pacjenta do konsultacji lekarskiej. Takie postępowanie niesie ze sobą ryzyko zbyt częstego oraz nieadekwatnego stosowania leków przeciwbólowych, a także może się przyczyniać do niezdiagnozowania lub opóźnionego rozpoznania poważnego problemu zdrowotnego. Samoleczenie może także być przyczyną nadużywania leków przeciwbólowych i związanym z tym wystąpieniem poważnych działań niepożądanych, w tym zagrażających życiu zatruc, wynikających z przyjęcia zbyt dużej dawki substancji czynnej, będącej składową różnych preparatów dostępnych bez recepty. Z tego względu edukacja zdrowotna, pośrednia oraz bezpośrednia powinna być kierowana do szerokiej grupy odbiorców, nie tylko w sytuacjach wystąpienia problemów zdrowotnych, ale także w okresie pełnego zdrowia.

Wśród bólów głowy wywierających największy negatywny wpływ na samopoczucie i jakość

życia pacjentów na pierwszym miejscu plasuje się migrena. Sugerowane jest, że częstość występowania migreny na świecie wynosi 14–15% i dane te są prawdopodobnie niedoszacowane, a nie przeszacowane. Migrena odpowiada za 4,9% złego stanu zdrowia populacji na świecie, mierzonego w latach życia z niepełnosprawnością (YLD, *Years of healthy life lost due to disability* – lata utracone przez niepełnosprawność) [3].

Substancje terapeutyczne stosowane w leczeniu bólu głowy

Kwas acetylosalicylowy

Kwas acetylosalicylowy – powszechnie nazywany aspiryną – jako związek chemiczny znany jest od roku 1853, a jako substancja lecznicza został wprowadzony do lecznictwa w roku 1899. Odkrycie jego właściwości terapeutycznych przypisywane jest Arturowi Eichengrűmowi, zaś do jego syntezy jako związku do zastosowania farmaceutycznego przyczynił się Felix Hoffmann. Kwas acetylosalicylowy jest substancją powszechnie występującą w roślinach, głównie w korze wierzby [4]. Wywary z kory wierzby stosowano w lecznictwie już od czasów starożytnych. Właściwości lecznicze kory wierzby po raz pierwszy opisali starożytni Grecy, szczególnie Hipokrates (ok. 400 r. p.n.e.). Zalecali używanie wywarów z kory wierzbowej do leczenia bólów i gorączki [5, 6].

Współcześnie kwas acetylosalicylowy stosuje się jako samodzielną substancję czynną lub w połączeniu z innymi substancjami czynnymi, przede wszystkim w lekach i wyrobach farmaceutycznych o działaniu przeciwbólowym, przeciwzapalnym i przeciwgorączkowym.

Mechanizm działania kwasu acetylosalicylowego opiera się głównie na hamowaniu enzymów cyklooksygenaz 1 i 2 (COX-1 i COX-2), które odgrywają kluczową rolę w syntezie prostaglandyn, odpowiedzialnych za procesy zapalne, odczuwanie bólu, regulację temperatury ciała oraz agregację płytek krwi. W odróżnieniu od innych niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ) kwas acetylosalicylowy inhibuje aktywność enzy-

mów COX-1 i COX-2 poprzez ich trwałą acetylację. Hamowanie aktywności COX-1 i COX-2 przez kwas acetylosalicylowy prowadzi do różnych efektów terapeutycznych: działanie przeciwzapalne, przeciwbólowe, przeciwgorączkowe i przeciwwazopryczne.

COX-1 jest enzymem konstytutywnym, co oznacza, że pełni funkcje fizjologiczne w organizmie, takie jak ochrona błony śluzowej żołądka czy regulacja przepływu krwi w nerkach. Trwałe hamowanie COX-1 powoduje również działania niepożądane, takie jak uszkodzenie błony śluzowej żołądka. Z tego względu u pacjentów z chorobą wrzodową żołądka substancja ta często nie może być stosowana w wysokich dawkach lub musi być zastosowana w postaci tabletek dojelitowych, które ograniczają bezpośrednie działanie ASA na śluzówkę żołądka, ale nie eliminują ryzyka gastrotoksyczności, ponieważ mechanizm uszkodzenia jest głównie ogólnoustrojowy. Z kolei COX-2 jest enzymem indukowanym głównie w stanach zapalnych i odpowiada za produkcję prostaglandyn w miejscach uszkodzenia tkanek. Prostaglandyny odgrywają kluczową rolę w procesach zapalnych, bólowych oraz regulacji funkcji naczyniowych. Hamowanie cyklooksygenazy zmniejsza ilość prostaglandyn w organizmie, co bezpośrednio prowadzi do obniżenia wrażliwości receptorów bólowych – nocyceptorów. W następstwie dochodzi do obniżenia aktywności nerwów czuciowych przewodzących sygnały bólowe do mózgu i redukcji odczuwania bólu. ASA w szczególności obniża aktywność prostaglandyn w oponach mózgowych oraz w naczyniach krwionośnych, będących jednymi z kluczowych źródeł bólu głowy, zwłaszcza w przypadkach napięciowego bólu głowy lub migreny. Działanie kwasu acetylosalicylowego na poziomie centralnego układu nerwowego prowadzi do zmniejszenia aktywności prostaglandyn w podwzgórzu, które pełni funkcję centrum regulacji bólu i temperatury w mózgu. Dzięki temu ASA może obniżać podwyższoną temperaturę ciała, która czasami towarzyszy

bólom głowy związanym z infekcjami czy gorączką. Przeciwzapalne właściwości ASA przyczyniają się do zmniejszenia obrzęku i ucisku na otaczające tkanki, prowadząc do złagodzenia bólu. Hamowanie stanu zapalnego ma również wpływ na zmniejszenie uwalniania innych mediatorów zapalnych, takich jak bradykinina, które dodatkowo nasilają ból.

Kolejnym istotnym aspektem działania ASA w bólu głowy jest wpływ na układ naczyniowy. Kwas acetylosalicylowy zmniejsza agregację płytek krwi poprzez zahamowanie produkcji tromboksanu A₂, odpowiedzialnego za agregację trombocytów i zwężanie naczyń krwionośnych. Działanie przeciwplatekcyjne może być szczególnie korzystne w przypadkach bólu głowy związanego z problemami naczyniowymi, takimi jak bóle pochodzenia niedokrwiennego.

Zastosowanie ASA w łagodzeniu bólu migrenowego było przedmiotem licznych badań naukowych oraz metaanaliz wyników badań [7,8]. W znakomitej większości wykazano, że pacjenci przyjmujący ASA w wysokich dawkach (900–1000 mg), głównie w porównaniu do grup kontrolnych otrzymujących placebo, uzyskiwali zadowalające efekty uśmierzania bólu – jego znaczące zmniejszenie lub całkowite ustąpienie w ciągu 2 godzin od zastosowania [9].

Odnotowano także ustąpienie towarzyszących migrenie objawów, takich jak: nudności, światłowstręt oraz nadwrażliwość na dźwięki (fonofobia) [10].

W leczeniu napadu migreny zgodnie z rekomendacjami Grupy Ekspertów Sekcji Bólu Głowy Polskiego Towarzystwa Neurologicznego i Polskiego Towarzystwa Badania Bólu z roku 2024 r. [11] zaleca się zastosowanie tryptanów lub niesteroidowych leków przeciwzapalnych, np. kwasu acetylosalicylowego. Leki te powinny być stosowane u chorych, u których nie występują przeciwwskazania do ich podania. Rekomendowane jest, aby leki były podawane w formie rozpuszczalnej, musującej lub w formie tabletek ulegających rozpadowi w jamie ustnej.

Kwas acetylosalicylowy, w doustnej dawce 1000 mg, należy do leków pierwszego wyboru do przerywania napadu migreny.

Zgodnie z rekomendacjami kwas acetylosalicylowy może zostać również zastosowany z innymi substancjami czynnymi, tj. paracetamolem oraz kofeiną, odpowiednio w dawkach 250 mg (p.o.), 200–250 mg i 50 mg.

Kofeina

Kofeina to alkaloid purynowy naturalnie występujący w roślinach. Najczęściej kojarzona jest z nasionami kawowca (kawy) i przygotowanymi z niej napojami. Kofeina pod innymi nazwami: teina (w liściach krzewu herbacianego), guaranina (w nasionach Paulinia gwarana), metaina (w liściach i gałązkach ostrokrzewu paragwajskiego, lepiej znanego jako mate czy herba mate oraz yerba mate). Kofeina występuje także w wielu innych roślinach spożywczych, w tym w ziarnach kakaowych oraz surowcach roślinnych stosowanych w farmacji i przemyśle spożywczym. Może być pozyskiwana ze składników naturalnych lub na drodze syntezy chemicznej.

Kofeina została wprowadzona do farmacji na początku XIX w. Współcześnie jest stosowana jako lek (cytrynian kofeiny w leczeniu bezdechu pierwotnego u wcześniaków) oraz jako składowa leków i preparatów przeciwbólowych, przeciwo-rączkowych i łagodzących objawy przeziębienia, najczęściej w połączeniu z paracetamolem oraz różnymi niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi, np. z kwasem acetylosalicylowym. Kofeina wzmacnia przeciwbólowe działanie kwasu acetylosalicylowego, co powoduje, że obie substancje często występują razem w lekach przeciwbólowych. Ich synergiczne działanie opiera się na kilku mechanizmach, które zwiększają skuteczność łagodzenia bólu, zwłaszcza bólu głowy o różnym charakterze i przyczynie, w tym w przebiegu migren. Jednym z kluczowych aspektów jest zdolność kofeiny do zwiększania biodostępności ASA. Kofeina zwiększa absorpcję leku z przewodu pokarmowego, przyspieszając osiągnięcie sku-

tecznego stężenia substancji czynnej we krwi. W efekcie ulga w bólu głowy, np. napięciowym lub migrenowym, pojawia się szybciej w porównaniu do zastosowania samego kwasu acetylosalicylowego.

Ponadto kofeina jest antagonistą receptora adenozynowego. W niskich stężeniach kofeina blokuje aktywność receptorów A1, A2A, A2B, A3. W wyniku tego oddziaływania dochodzi do wzrostu uwalniania neuroprzekazników, m.in.: acetylocholin, noradrenalin, dopamin, kwasu gamma-aminomasłowego i serotoniny. W następstwie tego dochodzi do pobudzenia organizmu, przyspieszenia tętna, rozszerzenia naczyń krwionośnych [12].

Kofeina wpływa również na aktywność cAMP-fosfodiesterazy, działając jako jej nieselektywny inhibitor, co doprowadza do wzrostu stężenia cAMP w komórce, aktywacji kinazy białkowej A, a to z kolei wywiera działanie przeciwzapalne, m.in. przez hamowanie aktywności 5-lipooksygenazy i następne hamowanie przemian kwasu arachidonowego do leukotrienów, prowadząc do zmniejszenia stanu zapalnego [13].

Kofeina dzięki właściwościom wpływającym na zwężenie naczyń krwionośnych przyczynia się do obniżenia odczuwania bólu zarówno u pacjentów z migreną, jak również w innych przypadkach bólów głowy, w których rozszerzenie naczyń w mózgu jest jedną z głównych ich przyczyn. Kofeina zawarta w preparatach przeciwbólowych wzmacnia aktywność antynocyceptywną kwasu acetylosalicylowego oraz paracetamolu, występuje zwykle w ilościach wynoszących kilkadziesiąt miligramów. Większość leków przeciwbólowych zawiera kofeinę w dawkach od 30 mg do 65 mg na tabletkę, w nielicznych preparatach, np. w połączeniu z ergotaminą, stężenie kofeiny wynosi 100 mg. W dawkach dobowych nie większych niż 400 mg nie wywiera ona istotnego wpływu na układ sercowo-naczyniowy.

Choć kofeina sama w sobie jest powszechnie stosowana jako składowa leków przeciwbólowych wykorzystywanych w terapii bólów głowy, sama

może być ich przyczyną. Dotyczy to pacjentów regularnie spożywających kofeinę powyżej 200 mg/dzień przez ponad 2 tygodnie i tych, u których podaż kofeiny została przerwana [1]. Przeciętna filiżanka pojedynczego espresso (30 ml) zawiera ok. 63 mg kofeiny.

W leczeniu bólów głowy kofeina stosowana jest głównie jako adiuwant innych substancji czynnych, głównie kwasu acetylosalicylowego oraz paracetamolu. Wykazano w licznych badaniach klinicznych z udziałem pacjentów z rozpoznaną migreną oraz z napięciowymi bólami głowy, że skuteczność leków przeciwbólowych zawierających takie substancje jak ibuprofen, paracetamol i kwas acetylosalicylowy jest wyższa, jeśli są one podawane łącznie z kofeiną [14].

Skuteczność kofeiny, w dawkach większych i równych 100 mg, stosowanej jako dodatek do innych substancji czynnych w leczeniu ostrych bólów głowy u pacjentów dorosłych potwierdzają konkluzje autorów analizy Cochrane, którzy wskazują, że efekt działania kofeiny wywiera ważny wpływ na wzrost odsetka pacjentów doświadczających uśmierzania bólu [15].

Paracetamol

Paracetamol (acetaminofen) został wprowadzony do lecznictwa w latach 50. XX w. jako bezpieczniejsza alternatywa dla acetanilidu i fenacetyny. Jego dostępność, skuteczność i profil bezpieczeństwa sprawiły, że szybko stał się jednym z najczęściej stosowanych leków o działaniu przeciwbólowym oraz przeciwgorączkowym na całym świecie. Działanie przeciwgorączkowe paracetamolu związane jest hamowaniem biosyntezy prostaglandyn w ośrodkowym układzie nerwowym. Mechanizm aktywności przeciwbólowej jest nadal nie do końca poznany. Podobnie jak kofeina i kwas acetylosalicylowy po podaniu doustnym wchłania się szybko i całkowicie, w niewielkim stopniu ulega wiązaniu z białkami osocza. Przyjmowanie wraz z pokarmami może opóźnić jego wchłanianie, przyczyniając się do opóźnienia wystąpienia efektów działania. Paracetamol w odróż-

nieniu od wielu NLPZ nie wywiera negatywnego wpływu na śluzówkę żołądka.

Paracetamol stosowany w rekomendowanych dawkach terapeutycznych jest lekiem bezpiecznym dla pacjentów. Toksyczne działanie występuje przy przekroczeniu zalecanych dawek, tj. powyżej 4000 mg. Dawka wynosząca 6000 mg u dorosłych, a u dzieci powyżej 140 mg/kg masy ciała może doprowadzić do nieodwracalnego uszkodzenia wątroby [16]. Z tego względu istotne jest informowanie pacjentów, aby nie stosowali jednocześnie kilku różnych preparatów zawierających paracetamol w swoim składzie.

Podobnie jak w przypadku kwasu acetylosalicylowego rekomendacje ekspertów wskazują na zastosowanie paracetamolu do doraźnego przerywania napadu bólu migrenowego o natężeniu łagodnym. W tych przypadkach dawka leku podawanego doustnie powinna wynosić 1000 mg i nie więcej niż 4000 mg w ciągu doby samego paracetamolu. Rekomendowana dawka paracetamolu w pojedynczej dawce leku złożonego, w skład którego najczęściej wchodzi kofeina i kwas acetylosalicylowy, wynosi 200–250 mg paracetamolu.

Xie i wsp. dokonali metaanalizy sieciowej badającej skuteczność i bezpieczeństwo prostych środków przeciwbólowych w leczeniu ostrego epizodycznego bólu głowy typu napięciowego u dorosłych, na podstawie 6 badań, łącznie z udziałem 3507 pacjentów [17]. Wyniki ich badania porównującego różne leki, w tym paracetamol, wykazały, że choć wyższą skuteczność stwierdzono dla ibuprofenu, diklofenaku soli sodowej i ketoprofenu niż dla paracetamolu, to nadal był on skuteczniejszy niż naproksen. Jednocześnie leki wykazane jako skuteczniejsze niż paracetamol cechował wyższy wskaźnik zdarzeń niepożądanych niż w przypadku stosowania paracetamolu. Z kolei badania Alnasser i wsp. [18], również oparte na przeglądzie systematycznym oraz metaanalizie sieciowej, wykazały wyższą skuteczność paracetamolu w stosunku do ibuprofenu w pierwszej godzinie działania oraz brak różnic w działaniu znoszącym ból głowy w drugiej godzinie. Tym

samym należy stwierdzić, że paracetamol przynosi szybszą ulgę w bólu niż ibuprofen.

Podsumowanie

Ból głowy jest jednym z najczęstszych problemów zdrowotnych, które mają istotny wpływ na codzienne funkcjonowanie. Przyczyny bólów głowy mogą być różnorodne, a ich klasyfikacja obejmuje zarówno pierwotne bóle głowy, jak migrena czy napięciowy ból głowy, oraz wtórne, związane z innymi schorzeniami. W leczeniu bólu głowy często stosowane są substancje o udowodnionej aktywności przeciwbólowej, np. kwas acetylosalicylowy (aspiryna) czy paracetamol, a także związki o charakterze adiuwantów – kofeina. Dobór leków do terapii bólów głowy powinien być poprzedzony szczegółowym badaniem lekarskim. Różnorodność leków mających zastosowanie w terapii bólów głowy umożliwia bardzo dobre dostosowanie ich do potrzeb pacjentów.

Nadesłano: 28-01-2025

Adres do korespondencji: redakcja@gabinetprywatny.pl

Piśmiennictwo:

- Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS). The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition (beta version). Cephalalgia. 2013;33(9):629-808. doi:10.1177/0333102413485658.
- GBD 2021 Nervous System Disorders Collaborators. Global, regional, and national burden of disorders affecting the nervous system, 1990-2021: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2021 [published correction appears in Lancet Neurol. 2024 May;23(5):e9. doi: 10.1016/S1474-4422(24)00114-5] [published correction appears in Lancet Neurol. 2024 Jul;23(7):e11. doi: 10.1016/S1474-4422(24)00231-X]. Lancet Neurol. 2024;23(4):344-381. doi:10.1016/S1474-4422(24)00038-3.
- Steiner TJ, Stovner LJ. Globalna epidemiologia migreny i jej implikacje dla zdrowia publicznego i polityki zdrowotnej. Nat Rev Neurol. 2023;19:109-117. https://doi.org/10.1038/s41582-022-00763-1.
- Sneider W. The discovery of aspirin: a reappraisal. BMJ 2000;321:1591. doi:10.1136/bmj.321.7276.1591
- Hippokrates .Corpus Hippocraticum, m.in. traktat De morbis (O chorobach).
- Dioskurydes. De Materia Medica Księga I, rozdział 25.
- Biglione B, Gitin A, Gorelick PB, Hennekens C. Aspirin in the Treatment and Prevention of Migraine Headaches: Possible Additional Clinical Options for Primary Healthcare Providers. Am J Med. 2020;133(4):412-416. doi:10.1016/j.amjmed.2019.10.023.
- Derry S, Wiffen PJ, Moore RA. Aspirin for acute treatment of episodic tension-type headache in adults. Cochrane Database of Systematic Reviews 2017, Issue 1. Art. No.: CD011888. doi: 10.1002/14651858.CD011888.pub2. Accessed 25 January 2025.
- Lange R, Schwarz JA, Hohn M. Acetylsalicylic acid effervescent 1000 mg (Aspirin) in acute migraine attacks; a multicentre, randomized, double-blind, single-dose, placebo-controlled parallel group study. Cephalalgia. 2000;20(7):663-667. doi:10.1111/j.1468-2982.2000.00101.x.
- Diener HC, Bussone G, de Liano H, et al. Placebo-controlled comparison of effervescent acetylsalicylic acid, sumatriptan and ibuprofen in the treatment of migraine attacks. Cephalalgia. 2004;24(11):947-954. doi:10.1111/j.1468-2982.2004.00783.x.
- Ściepien A, Kozubski W, Rożniecki J, Domitrz I. Rozpoznawanie i leczenie migreny 2024 – aktualizacja rekomendacji – opracowanie Grupy Ekspertów Sekcji Bólu Głowy Polskiego Towarzystwa Neurologicznego i Polskiego Towarzystwa Badania Bólu. BÖL. (2024);25(1):9-33. https://doi.org/10.5604/01.3001.0054.4389.
- Bojarowicz H, Przygoda M. Kofeina. Cz. I. Powszechność stosowania kofeiny oraz jej działanie na organizm. Probl. Hig. Epidemiol. 2012; 93(1): 8-13.
- Stanisz B. Leukotrieny, budowa chemiczna, przykłady i ich zastosowanie w leczeniu. Farm Pol. 2010, 66(5): 323-329.
- Lipton RB, Diener HC, Robbins MS, et al. Caffeine in the management of patients with headache. J Headache Pain 2017;18:107. https://doi.org/10.1186/s10194-017-0806-2.
- Derry CJ, Derry S, Moore RA. Caffeine as an analgesic adjuvant for acute pain in adults. Cochrane Database Syst Rev. 2014;2014(12):CD009281. Published 2014 Dec 11. doi:10.1002/14651858.CD009281.pub3.
- Hinz-Brylew N, Rajewski P, Rajewski P. Forum Medycyny Rodzinnej. 2011;5(5):429-433.
- Xie R, Li J, Jing Y, et al. Efficacy and safety of simple analgesics for acute treatment of episodic tension-type headache in adults: a network meta-analysis. Ann Med. 2024;56(1):2357235. doi:10.1080/07853890.2024.2357235.
- Alnasser A, Alhumran H, Alfehaid M, Alhamoud M, Albunaian N, Ferwana M. Paracetamol versus ibuprofen in treating episodic tension-type headache: a systematic review and network meta-analysis. Sci Rep. 2023;13(1):21532. Published 2023 Dec 6. doi:10.1038/s41598-023-48910-y.