

migrena

NEWS

MIGRENA MIESIĄCZKOWA

– diagnostyka, patofizjologia i leczenie

MIGRENA U KOBIET

– hormony, antykoncepcja, ciąża

NAPAD MIGRENY

– postępowanie farmakologiczne

WIELOASPEKTOWE DZIAŁANIE FREMANEZUMABU W LECZENIU MIGRENY

ALMOTRYPTAN – charakterystyka
i miejsce w terapii migreny

**WYBRANE METODY
FIZJOTERAPEUTYCZNE**
w bólach głowy



Redaktor naczelna

dr hab. n. med. Izabela Domitrz

Klinika Neurologii,
Wydział Medyczny,
Warszawski Uniwersytet Medyczny

Rada Naukowa

dr hab. n. med. Maria Łukasik

prof. dr hab. n. med. Krystyna
Mitosek-Szewczyk

prof. nadzw. dr hab. n. med. Jacek J.
Różniecki

prof. dr hab. n. med. Adam Stępień

dr n. med. Maria Magdalena
Wysocka-Bąkowska

Wydawca

Medical Education Sp. z o.o.



ul. Kukielki 3a, 02-207 Warszawa

tel.: (22) 862-36-63

Prezes zarządu

Jagoda Kowalczyk

Dyrektor zarządzający

Andrzej Kowalczyk

andrzej.kowalczyk@mededu.pl

Redaktor medyczny

Andrzej Jabłoński

andrzej.jablonski@mededu.pl

Product manager

Agnieszka Szlanta

agnieszka.szlanta@mededu.pl

Dział graficzny

Agnieszka Jaworska-Bułdan

Redakcja językowa

Kinga Olszewska

Korekta

Dominika Zaborowska

Reklama

Anna Bogusz

anna.bogusz@mededu.pl

Wersją pierwotną jest wersja
drukowana.

Copyright © Medical Education

Wszelkie prawa zastrzeżone. Redakcja
nie ponosi odpowiedzialności za treść
reklam i ogłoszeń.

SPIS TREŚCI

- 107 **Słowo wstępne**
- 109 **Migrena miesięczkowa – diagnostyka, patofizjologia i leczenie**
Wojciech Kozubski
- 114 **Migrena u kobiet – hormony,
antykoncepcja, ciąża**
Izabela Domitrz
- 123 **Napad migreny – postępowanie
farmakologiczne**
Izabela Domitrz
- 129 **Wieloaspektowe działanie
fremanezumabu w leczeniu migreny**
Izabela Domitrz
- 134 **Almotryptan – charakterystyka i miejsce w terapii migreny**
Piotr Chądzyński, Izabela Domitrz
- 138 **Wybrane metody fizjoterapeutyczne w bólach głowy**
Karolina Krzysztoń, Beata Mielańczuk-Lubecka,
Jakub Stolarski, Rafał Piaścik, Agata Zdrowowicz



Szanowni Państwo!

Drodzy Czytelnicy!

Kolejny numer naszego pisma trafia do Państwa rąk. Zawarliśmy w nim kilka artykułów dotyczących terapii migreny – zarówno napadu, jak i leczenia profilaktycznego. Warto zwrócić szczególną uwagę na aspekt postępowania pozafarmakologicznego w migrenie i przeczytać pracę przygotowaną przez doświadczonych w tym zakresie fizjoterapeutów z Kliniki Neurologii Wydziału Medycznego Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego oraz Szpitala Bielańskiego w Warszawie.

W dwóch artykułach – w tym profesora Wojciecha Kozubskiego, Kierownika Katedry i Kliniki Neurologii Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu – próbowano pokazać, dlaczego migrena częściej dotyczy kobiet, zwłaszcza w wieku prokreacyjnym. Migrena miesięczkowa, a także inne aspekty cyklu hormonalnego u kobiet mogą być podstawą zrozumienia tego problemu.

Zachęcam Państwa do zapoznania się z numerem, jak również pragnę przypomnieć o nowościach w leczeniu profilaktycznym migreny i odesłać do artykułu opisującego aktualne trendy.

*Milej i owocnej lektury
dr hab. n. med. Izabela Domitrz*

Migrena miesięczkowa – diagnostyka, patofizjologia i leczenie

Menstrual migraine – diagnosis, pathophysiology
and treatment

prof. dr hab. n. med. Wojciech Kozubski

Katedra i Klinika Neurologii, Uniwersytet Medyczny
im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu

STRESZCZENIE

Migrena jest jedną z najczęstszych chorób ośrodkowego układu nerwowego, upośledzającą w znacznym stopniu funkcjonowanie chorego oraz mającą duży wpływ na efektywność zawodową i funkcjonowanie społeczne. Choroba rozpoczyna się najczęściej w młodym wieku i osiąga najintensywniejsze natężenie pod koniec wieku produkcyjnego pacjenta. Wiele kobiet akcentuje istotny związek czasowy napadów migreny z krwawieniem miesięcznym, przy czym u niewielkiego odsetka z nich ataki migreny pojawiają się wyłącznie wraz z krwawieniem. W patofizjologii omawianych ataków choroby podkreśla się rolę wahania stężenia estrogenów w cyklu miesięcznym. W leczeniu stosuje się terapię hormonalną, niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ) i tryptany.

Słowa kluczowe: migrena, krwawienie miesięczne, estrogeny, tryptany

ABSTRACT

Migraine is one of the most common diseases of the central nervous system, which impairs, to a large extent, functioning of the patient and has a significant impact on professional efficiency and social functioning. The disease usually starts in young patients and reaches its most intensive course during the peak productive years. Many women report the association of their attacks with menstrual period and, in some of them, the attacks appear exclusively during the bleeding. In the pathophysiology of these attacks the role of waving estrogen level is especially underlined. In the treatment of the attacks the hormonal perimenstrual prophylaxis, non-steroidal anti-inflammatory drugs and triptans are used.

Key words: migraine, menstruation, estrogens, triptans

Adres do korespondencji:

Wojciech Kozubski, Katedra i Klinika Neurologii, Uniwersytet Medyczny im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu
30-355 Poznań, ul. Przybyszewskiego 49, e-mail: wkozubski@ump.edu.pl

KLASYFIKACJA

Charakterystyka migreny miesięczkowej została ujęta w trzeciej wersji Międzynarodowej Klasyfikacji Bólów Głowy (ICHD-3, *International Classification of Headache Disorders*) [1], opracowanej przez Międzynarodowe Towarzystwo Bólów Głowy (IHS, *International Headache Society*), w której przedstawiono kryteria rozpoznania migreny. W ramach rozpoznania migreny epizodycznej wyróżnia się „czystą” migrenę miesięczkową (*pure menstrual migraine*) oraz migrenę zależną od miesiączki (*menstrually related migraine*). W tabeli 1 przedstawiono kryteria rozpoznania tego rodzaju napadów.

Tabela 1. Kryteria rozpoznania migreny miesięczkowej wg trzeciej wersji Międzynarodowej Klasyfikacji Bólów Głowy (ICHD-3, *International Classification of Headache Disorders*) Międzynarodowego Towarzystwa Bólów Głowy (IHS, *International Headache Society*) [1].

Migrena miesięczkowa zależna od miesiączki

Opis: Krwawieniem miesięcznym nazywamy każde krwawienie endometrialne – w naturalnym cyklu lub zaktywowane egzogennym podaniem i/lub odstawieniem hormonów. Pierwszy dzień miesiączki to pierwszy dzień krwawienia – nie wyróżnia się dnia 0.

Kryteria rozpoznania migreny miesięczkowej:

- A. Napad migreny u kobiety miesięczkującej spełniający kryteria rozpoznania migreny bez aury (migreny z aurą) jw. oraz kryterium B
- B. Napad występuje bezwzględnie 2 dni przed planowanym terminem miesiączki i trwa 3 dni, w co najmniej 2 na 3 cykle miesięczne i w żadnym innym dniu cyklu

Kryteria rozpoznania migreny zależnej od miesiączki:

- A. Napad migreny u kobiety miesięczkującej spełniający kryteria rozpoznania migreny bez aury (migreny z aurą) jw. oraz kryterium B
- B. Napad występuje bezwzględnie 2 dni przed planowanym terminem miesiączki i trwa 3 dni, w co najmniej 2 na 3 cykle miesięczne i dodatkowo w innych dniach cyklu

Napady migreny miesięczkowej w istocie nie różnią się od bezaurycznych napadów występujących poza miesiączką czy napadów migreny u mężczyzn. Cechy dystynktywne napadów są te same – migrenę miesięczkową wyróżnia skojarzenie czasowe i – jak się wydaje – przyczynowe z krwawieniem miesięcznym. Różnica pomiędzy migreną miesięczkową i migreną zależną od miesiączki wiąże się z częstością występowania napadów – w migrenie miesięczkowej napady pojawiają się tylko w okresie krwawienia miesięcznego. W migrenie zależnej od miesiączki ataki choroby występują w czasowej korelacji z miesiączką, a także bez tej zależności czasowej. Prawidłowe rozpoznanie warunkuje inne postępowanie farmakologiczne.

EPIDEMIOLOGIA. CZYNNIKI RYZYKA

Krwawienie miesięczne jako czynnik ryzyka napadów migreny – głównie bez aury – dotyczy 45–55% pacjentek raportujących spontanicznie wymienione ryzyko [2, 3]; u tego odsetka chorych okres krwawienia miesięcznego sprzyja pojawieniu się ataku choroby. W istocie, w większości przypadków pacjentki z napadami migreny w okresie okołomiesięczkowym doznają napadów również i poza czasem krwawienia [4]. U mniej niż 10% (mediana 8–10%) chorych z migreną występują napady wyłącznie w okresie menstruacyjnym [5] (jest to tzw. czysta migrena miesięczkowa).

ROZKŁAD NAPADÓW W CZASIE. CHARAKTERYSTYKA ATAKÓW

Czas występowania/pojawiania się napadów migreny miesięczkowej w stosunku do krwawienia obejmuje najczęściej czas 2 dni przed spodziewanym krwawieniem i 3 pierwszych dni miesiączki [6, 7]. Istotne są różnice w fenotypie napadów migreny miesięczkowej i niezwiązanych z krwawieniem – powszechnie uważa się, że napady miesięczkowe są dłuższe i przynoszą bardziej intensywne doznania bólowe; słabiej również reagują na leczenie doraźne, zwłaszcza nieswoiste [8]. W napadach migreny miesięczkowej bardziej odczuwalne jest także uczucie rozbicia i zmęczenia [9]. Podkreśla się rolę obserwacji w diagnozowaniu tego rodzaju migreny – zwłaszcza jej postaci „czystej”. Potwierdzenie rozpoznania migreny miesięczkowej jest możliwe po 3 miesiącach obserwacji pacjentki, przy czym rozpoznanie jest tym pewniejsze, im ściślej opiera się na zapisach w dzienniczku migrenowym prowadzonym przez chorą [10].

PATOFIZJOLOGIA

W patofizjologii napadów migreny miesięczkowej powszechnie podkreśla się znaczenie spadku stężenia estrogenu i, w mniejszym stopniu, progesteronu – w okresie okołomiesięczkowym, w późnej fazie lutealnej [11, 12]. Najprawdopodobniej również i prostaglandyny – wahania ich stężenia pomiędzy fazą folikularną a lutealną cyklu miesięcznego odgrywają rolę w patofizjologii migreny skojarzonej z krwawieniem miesięcznym. Stwierdzono bowiem 3-krotny wzrost ich stężenia w endometrium w okresie między wymienionymi wyżej fazami cyklu [13]. Uwalnianie prostaglandyn najprawdopodobniej wiąże się ze wspomnianym spadkiem stężeń estrogenu i progesteronu, natomiast penetracja prostaglandyny do krążenia ogólnego także i nieswoiście wywołuje ból głowy w połączeniu z bardzo obfitym przedłużającym się w czasie krwawieniem (*menorrhagia*) i/lub bolesnym miesięczkowaniem (*dysmenorrhea*) [14].

LECZENIE

W terapii doraźnej w leczeniu pojedynczych napadów migreny rutynowo stosuje się głównie preparaty tryptanowe. Odpowiedź na nie jest zwykle podobna do tej na terapię napadów pozamenstruacyjnych – z użyciem zolmitryptanu, naratryptanu, almotryptanu, rizatryptanu; nieco słabsza jest odpowiedź na sumatryptan w porównaniu z wynikami uzyskiwanymi w leczeniu ataku poza krwawieniem [15, 16].

W zakresie strategii hormonalnej kobiety do 50. roku życia, z napadami migreny miesięczkowej bez aury, mogą otrzymywać złożoną (estrogenowo-progesteronową) doustną antykoncepcję hormonalną (COC, *combined oral contraceptive*) [17]. Profilaktycznej terapii estrogenowej, ze względu na wzrost ryzyka niedokrwienia ośrodkowego układu nerwowego (OUN), nie powinny natomiast otrzymywać pacjentki z napadami migreny aurycznej [18]. Stosowanie ciągłej COC – tak w ocenie neurologów, jak ginekologów – jest skuteczne i bezpieczne [17].

Preparaty zawierające w swoim składzie wyłącznie progesteron potencjalnie są również skuteczne, zwłaszcza gdy hamują owulację i powodują brak miesiączki (*amenorrhea*) [19]. Można wśród nich wymienić szczególnie octan medroksyprogesteronu w postaci depot (o przedłużonym uwalnianiu) lub – jako drugi wybór – etonogestrel podawany podskórnie lub doustnie [17]. Leczenie to uznane jest jednak za średnio skuteczne ze względu na fakt, że w większości przypadków nie dochodzi do zahamowania owulacji, a jedynie do zaburzenia cyklu miesięcznego [20]. W leczeniu napadów migreny prowokowanych *menorrhagia* bardzo skuteczny jest domaciczny system terapeutyczny (IUS, *intrauterine system*) zawierający lewonorgestrel [21]. Metoda ta jest natomiast nieskuteczna u kobiet, u których napad migreny prowokowany jest przez spadek stężenia estrogenów [17].

W okresie okołomenstruacyjnym u pacjentek cierpiących z powodu któregośkolwiek z typów napadów migreny związanych z krwawieniem miesięcznym można stosować techniki terapeutyczne o zróżnicowanej modalności. W wielu badaniach potwierdzono skuteczność podawanego przezskórnie estradiolu [22, 23], jakkolwiek trzeba pamiętać, że bezpośrednio po rozpoczęciu leczenia może dojść do krótkotrwałego zwiększenia częstości napadów [24]. Uważa się, że okołomiesięczne leczenie estrogenowe powinno być wydłużone do 7. dnia cyklu [17] – należy również uprzedzić pacjentkę, że terapia może spowodować nieregularność cyklu miesięcznego [25]. Należy zaznaczyć, że ten typ leczenia wskazany jest u kobiet z regularnym cyklem miesięcznym, jak również i to, że nie wiąże się ze zwiększonym ryzykiem zachorowania na nowotwór czy zakrzepicę żył głębokich [26].

Co oczywiste, terapia ta nie może być rekomendowana, w jakimkolwiek kształcie, kobietom, u których stwierdzono obecność guzów estrogenowozależnych czy z historią choroby zakrzepowej naczyń [17].

W prewencji napadów migreny miesięczkowej ustaloną pozycję zajmuje jeden z leków tryptanowych – frowatryptan, skuteczny w prewencji napadu, gdy przyjmowany jest (w dawce $2 \times 2,5$ mg/d.) na 2–3 dni przed spodziewanym krwawieniem miesięcznym i pojawianiem się ataku migreny [27]. Należy zaznaczyć, że jest on w tym module podawania najbardziej skuteczny w przypadkach rzeczywistej migreny miesięczkowej [28]. Rekomendowanym lekiem w prewencji ataków miesięczkowych jest – podobnie skuteczny – naratryptan, podawany 2×1 mg dziennie na 2 dni przed spodziewanym krwawieniem, a następnie jeszcze przez kolejne 6 dni. Inne preparaty tryptanowe – tj. sumatryptan, zolmitryptan, połączenie sumatryptanu z naproksenem – wykazują słabsze działanie [17].

Również niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ) i przeciwbólowe – przede wszystkim naproksen podawany 2×550 mg dziennie, w czasie 2 tygodni okołomiesięczkowych [29], czy kwas mefanemowy w dobowej dawce ok. 1500 mg, w 3 dawkach podzielonych, podawany przez 5–6 dni okołomiesięczkowych [17] – mogą być skuteczne głównie u pacjentek z przeciwwskazaniami do stosowania tryptanów.

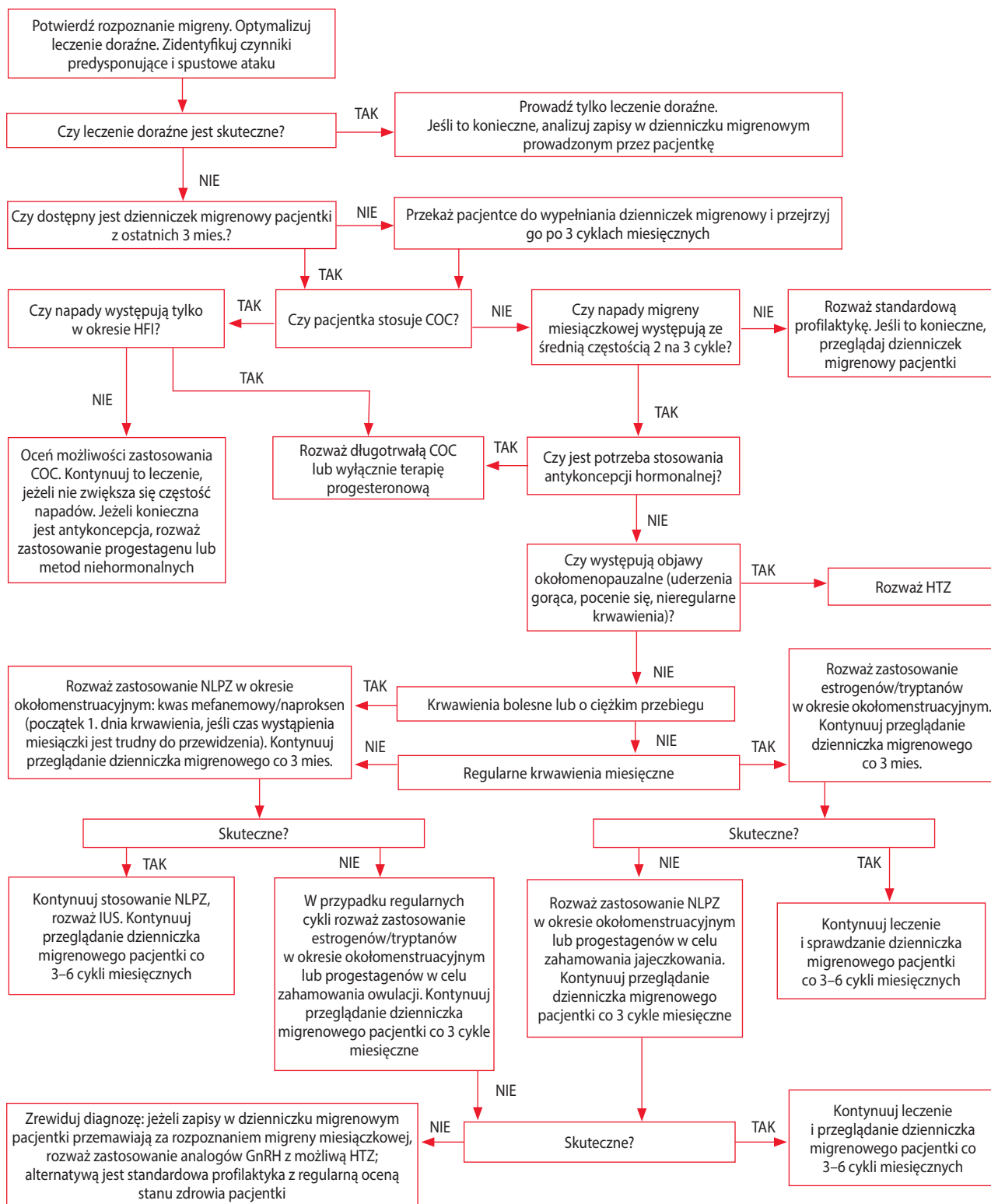
Uwzględniając możliwe działania niepożądane (np. napadowe zaczerwienienia twarzy) i potencjalne długotrwałe skutki uboczne (odwapnienie kości), niektórzy autorzy donoszą o korzystnym wpływie analogów hormonu uwalniającego gonadotropinę (GnRH, *gonadotropin-releasing hormone*) [30], którą to opcję prawdopodobnie warto rozważyć, gdy inne metody leczenia migreny miesięczkowej zawodzą.

Jeśli chodzi o leczenie chirurgiczne, ooforektomia nie jest rekomendowana w leczeniu migreny miesięczkowej. Według danych z piśmiennictwa stan bólów głowy ulega bardzo często pogorszeniu po oboustronnym usunięciu jajników [31].

Podsumowując, migrena miesięczkowa stanowi zespół bólowy charakteryzujący się ciężkimi, długotrwałymi, niełatwo poddającymi się leczeniu bólami głowy, względnie łatwo diagnozowany, a także leczony – zarówno doraźnie, jak i profilaktycznie – z przewidywalnym sukcesem.

Algorytm postępowania w migrenie miesięczkowej przedstawiono na rycinie 1.

Rycina 1. Rekomendowane postępowanie w migrenie miesięczkowej [32].



COC (*combined oral contraceptive*) – złożona doustna antykoncepcja; GnRH (*gonadotropin-releasing hormone*) – hormon uwalniający gonadotropinę; HFI (*hormone-free interval*) – okres nieprzyjmowania leczenia hormonalnego; HTZ – hormonalna terapia zastępcza; NLPZ – niesteroidowe leki przeciwzapalne; IUS (*intrauterine system*) – system wewnątrzmaciczny.

Piśmiennictwo

1. Headache Classification Committee of the International Headache Society, International Classification of Headache Disorders, 3rd ed. *Cephalalgia* 2018; 38: 1–211.
2. Granella F., Sances G., Pucci E. i wsp. Migraine with aura and reproductive life events: a case control study. *Cephalalgia* 2000; 20: 701–707.
3. Couturier E.G., Bomhof M.A., Neven A.K. i wsp. Menstrual migraine in a representative Dutch population sample: prevalence, disability and treatment. *Cephalalgia* 2003; 23: 302–308.
4. MacGregor E.A., Chia H., Vohrah R.C. i wsp. Migraine and menstruation: a pilot study. *Cephalalgia* 1990; 10: 305–310.
5. Dzoljic E., Sipetic S., Vlajinac H. i wsp. Prevalence of menstrually related migraine and nonmigraine primary headache in female students of Belgrade University. *Headache* 2002; 42: 185–193.
6. Johannes C.B., Linet M.S., Stewart W.F. i wsp. Relationship of headache to phase of the menstrual cycle among young women: a daily diary study. *Neurology* 1995; 45: 1076–1082.
7. MacGregor E.A., Hackshaw A. Prevalence of migraine on each day of the natural menstrual cycle. *Neurology* 2004; 63: 351–353.
8. Pinkerman B., Holroyd K. Menstrual and nonmenstrual migraines differ in women with menstrually-related migraine. *Cephalalgia* 2010; 30: 1187–1194.
9. Dowson A.J., Kilminster S.G., Salt R. i wsp. Disability associated with headaches occurring inside and outside the menstrual period in those with migraine: a general practice study. *Headache* 2005; 45: 274–282.
10. MacGregor E.A., Igarashi H., Wilkinson M. Headaches and hormones: subjective versus objective assessment. *Headache Quarterly* 1997; 8: 126–136.
11. MacGregor E.A., Hackshaw A. Prevention of migraine in the pill-free interval of combined oral contraceptives: a double-blind, placebo-controlled pilot study using natural oestrogen supplements. *J. Fam. Plann. Reprod. Health Care* 2002; 28: 27–31.
12. MacGregor E.A., Frith A., Ellis J. i wsp. Incidence of migraine relative to menstrual cycle phases of rising and falling estrogen. *Neurology* 2006; 67: 2154–2158.
13. Downie J., Poyser N., Wonderlich M. Levels of prostaglandins in human endometrium during normal menstrual cycle. *J. Physiol.* 1974; 236: 465–472.
14. Benedetto C. Eicosanoids in primary dysmenorrhea, endometriosis and menstrual migraine. *Gynecol. Endocrinol.* 1989; 3: 71–94.
15. MacGregor E.A. Menstrual migraine: Therapeutic approaches. *Ther. Adv. Neurol. Disord.* 2009; 2: 327–338.
16. MacGregor E.A. A review of frovatriptan for the treatment of menstrual migraine. *Int. J. Womens Health* 2014; 6: 523–535.
17. MacGregor E.A. Diagnosis and management of menstrual migraine. *Progress in Neurology and Psychiatry* 2011: 11–16.
18. World Health Organization. Medical eligibility criteria for contraceptive use. 4th ed. Geneva 2009.
19. Somerville B., Carey M. The use of continuous progestogen contraception in the treatment of migraine. *Med. J. Aust.* 1970; 1: 1043–1045.
20. Chumnijarak T., Sunyavivat S., Onthum Y. i wsp. Study on the factors associated with contraception discontinuation in Bangkok. *Contraception* 1984; 29: 241–248.
21. Crosignani P., Vercellini P., Mosconi P. i wsp. Levonorgestrel-releasing intrauterine device versus hysteroscopic endometrial resection in the treatment of dysfunctional uterine bleeding. *Obstet. Gynecol.* 1997; 90: 257–263.
22. Smits M.G., van der Meer Y.G., Pfeil J.P. i wsp. Perimenstrual migraine: effect of Estraderm TTS and the value of contingent negative variation and exteroceptive temporalis muscle suppression test. *Headache* 1994; 34: 103–106.
23. Pfaffenrath V. Efficacy and safety of percutaneous estradiol vs. placebo in menstrual migraine. *Cephalalgia* 1993; 13(supl. 13): 244.
24. Somerville B.W. The role of estradiol withdrawal in the etiology of menstrual migraine. *Neurology* 1972; 22: 355–365.
25. MacGregor E.A., Frith A., Ellis J. i wsp. Prevention of menstrual attacks of migraine: a double-blind placebo-controlled crossover study. *Neurology* 2006; 67: 2159–2163.
26. North American Menopause Society. Estrogen and progestogen use in postmenopausal women: 2010 position statement of The North American Menopause Society. *Menopause* 2010; 17: 242–255.
27. Brandes J.L., Poole A., Kallela M. i wsp. Short-term frovatriptan for the prevention of difficult-to-treat menstrual migraine attacks. *Cephalalgia* 2009; 29: 1133–1148.
28. Silberstein S.D., Berner T., Tobin J. i wsp. Scheduled short-term prevention with frovatriptan for migraine occurring exclusively in association with menstruation. *Headache* 2009; 49: 1283–1297.
29. Sances G., Martignoni E., Fioroni L. i wsp. Naproxen sodium in menstrual migraine prophylaxis: a double-blind placebo controlled study. *Headache* 1990; 30: 705–709.
30. Murray S.C., Muse K.N. Effective treatment of severe menstrual migraine headaches with gonadotropin-releasing hormone agonist and 'add-back' therapy. *Fertil. Steril.* 1997; 67: 390–393.
31. Martin V., Wernke S., Mandell K. i wsp. Medical oophorectomy with and without estrogen add-back therapy in the prevention of migraine headache. *Headache* 2003; 43: 309–321.
32. MacGregor E.A. Menstrual migraine: a clinical review. *J. Fam. Plann. Reprod. Health Care* 2007; 33: 36–47.

Migrena u kobiet – hormony, antykoncepcja, ciąża

Migraine in women – hormones, contraception, pregnancy

dr hab. n. med. Izabela Domitrz

Klinika Neurologii, Wydział Medyczny, Warszawski Uniwersytet Medyczny

STRESZCZENIE

Ból głowy jest częstą dolegliwością występującą u kobiet. Niektóre samoistne bóle głowy, np. migrena, ból głowy typu napięciowego, przewlekła napadowa hemikrania, występują znacznie częściej u kobiet. Ciąża, połóg, okres karmienia piersią często sprzyjają ustąpieniu lub, wręcz przeciwnie, nasilają niektóre samoistne bóle głowy. Te okresy w życiu kobiety wiążą się także z występowaniem chorób, takich jak rzucawka czy zakrzepica zatok żylnych, których jednym z głównych objawów jest ból głowy. Napadom migreny sprzyjają okresy miesiączki i okołoklimakteryeczny. Ciąża i połóg są czasem względnie spokojne, ale już w okresie karmienia piersią napady migreny nawracają.

Słowa kluczowe: bóle głowy, migrena, menstruacja, ciąża

ABSTRACT

Headache is the most frequent condition in women. Some of the primary headaches, like migraine, tension type headache or chronic paroxysmal hemicrania are more prevalent in women. Pregnancy, lactation, breast feeding supply withdrawal or, on the contrary, intensify some of the primary headaches. These periods create a risk of some conditions such as eclampsia or cerebral venous thrombosis, in which headache is one of the main symptom. Migraine attacks are favored by menstrual periods and perimenopause. Pregnancy and puerperium are periodic relative tranquility, but already during breast-feeding fits by converting.

Key words: headaches, migraine, menstruation, pregnancy

Adres do korespondencji:

Izabela Domitrz, Klinika Neurologii, Wydział Medyczny, Warszawski Uniwersytet Medyczny
01-809 Warszawa, ul. Ceglowska 80, tel./faks: (22) 569-02-39, e-mail: izabela.domitrz@wum.edu.pl

WSTĘP

Migrena jest samoistnym bólem głowy i jedną z najczęstszych dolegliwości w populacji żeńskiej. Należy jednak pamiętać, że ból głowy przypominający/imitujący migrenę może być objawem określonej choroby lub zespołu objawowego i wtedy jest to wtórny ból głowy do innych chorób, być może zagrażających zdrowiu/życiu pacjentki. Niektóre okresy w życiu kobiety predysponują do wzrostu lub zmniejszenia nasilenia niektórych bólów głowy. Ze względu na specyfikę leczenia i postępowania diagnostycznego ważne są okresy ciąży, połogu, karmienia piersią, a także cały okres rozrodczy kobiety, okresy miesiączki oraz okołomenopauzalny. Zmiany wydzielania hormonów płciowych predysponują do zaostrzenia istniejących migrenowych bólów głowy lub wyzwolenia napadów migreny związanych z przyjmowaniem lub odstawieniem preparatów zawierających estrogeny [1, 2].

Typowym czasem zmian hormonalnych w organizmie kobiety jest okres ciąży, tym bardziej istotny z punktu widzenia terapeutycznego, że z ograniczonymi możliwościami farmakoterapii, a także diagnostyki radiologicznej [3].

MIGRENA U KOBIET

Na migrenę choruje od 4% do 20% populacji ludzkiej wszystkich ras, w Polsce odsetek ten jest szacowany na około 10%. Około 3-krotnie częściej chorują na nią kobiety [4–6]. MacGregor [7, 8] szacuje, że wśród 16% chorujących kobiet 11% stanowią kobiety z migreną bez aury, a 5% z migreną z aurą, natomiast wśród 5% chorujących mężczyzn 2% stanowią mężczyźni z migreną bez aury, a 3% z migreną z aurą. Szczyt zachorowania na migrenę przypada na trzecią dekadę życia kobiet [8]. Pierwsze napady pojawiają się często już w dzieciństwie lub wieku młodzieńczym. U dziewczynek 13–15-letnich częstość migreny znacznie przeważa nad częstością u chłopców w tej grupie wiekowej, taka predominacja zaczyna być widoczna w populacji 11-latków, podczas gdy u młodszych dzieci nie ujawnia się predominacja płci żeńskiej, a nawet występuje nieznamienna przewaga chłopców do 10. roku życia [9, 10].

Wyraźnie więc widać związek z okresem pokwitania u dziewczynek oraz z – przypadającą na wiek średnio 12,8 roku – pierwszą miesiączką. W średnim wieku kobiety 3-krotnie częściej chorują na migrenę i szacuje się, że w populacji 40-latek częstość migreny sięga 25%. Taki odsetek może utrzymywać się do osiągnięcia przez kobiety wieku 50 lat, kiedy to zaczyna się okres menopauzy i częstość migreny maleje. Dodatkowo MacGregor podkreśla wyraźną zależność napadów migreny od okresów okołomiesiączkowego i okołoolulacyjnego [7, 8].

Obraz kliniczny migreny charakteryzuje się spontanicznym, nawracającym bólem głowy, pojawiającym się napadowo i trwającym od 4 do 72 godzin. Typowymi cechami napadu są bóle jednostronne o pulsującym charakterze, średnim lub znacznym nasileniu, narastające pod wpływem zwykłej aktywności fizycznej, z towarzyszącymi nudnościami lub wymiotami, wrażliwością na światło, hałas i zapachy [11–14]. W związku z obecnością ogniskowych objawów neurologicznych poprzedzających napad bólu głowy i trwających do 60 minut podzielono migrenę na postać bez aury, która występuje znacznie częściej (75%), oraz na migrenę z aurą [14].

Migrenę bez aury rozpoznaje się, gdy u chorego występuje przynajmniej 5 napadów spełniających kryteria diagnostyczne opracowane przez Komitet Klasyfikacyjny Bólów Głowy Międzynarodowego Towarzystwa Bólów Głowy (IHS, *International Headache Society*) [14]:

- napad trwa od 4 do 72 godzin (wyjątkiem są dzieci poniżej 15. roku życia, u których napad może trwać od 1 godziny)
- napad jest związany z co najmniej dwoma objawami z poniższych:
 - połowiczny ból głowy
 - pulsujący charakter bólu
 - nasilenie bólu umiarkowane lub znaczne, upośledzające codzienną aktywność
 - pogorszenie stanu chorego przez zwykłą aktywność fizyczną
- w czasie napadu występują:
 - nudności i/lub wymioty
 - fotofobia i fonofobia.

Migrena z aurą rozpoczyna się jednym lub więcej odwracalnymi objawami neurologicznymi, dotyczącymi kory lub pnia mózgu, które narastają powoli w ciągu kilku minut (5–20 minut) i trwają do 60 minut, po nich następuje najczęściej krótkotrwała przerwa bezobjawowa i ból głowy z nudnościami, wymiotami, wrażliwością na światło i hałas.

Właściwy napad migreny zarówno z aurą, jak i bez aury może być poprzedzony, częściej u kobiet, objawami prodromalnymi (zapowiadającymi), które występują na kilka godzin do 2 dni przed napadem. Są to nietypowe dolegliwości, takie jak zaburzenia łaknienia, apatia, obniżenie nastroju (lub pobudzenie), ziewanie. Napady mogą być prowokowane przez czynniki zewnętrzne: zmiany pogody (wiatry halne, zmiana frontu atmosferycznego), nieprawidłowy reżim snu (zbyt krótki lub zbyt długi sen, ten drugi – w dzień wolny od pracy może spowodować napad migreny nazywanej migreną weekendową), niektóre produkty spożywcze (np. czekolada, wysokogatunkowe sery, czerwone wino, pomidory, produk-

ty białkowe, niektóre owoce cytrusowe, orzechy i inne) oraz niektóre leki (m.in. doustne środki antykoncepcyjne, nitraty), a także alkohol.

Wyodrębniono również **migrenę przewlekłą**, która dotyczy w przeważającej większości (4:1) kobiet i stanowi około 20% wszystkich przypadków migreny, w których po wielu latach trwania typowych napadów migreny dochodzi do jej ewolucji w prawie codzienne bóle głowy. Chociaż u części kobiet może powstać migrena przewlekła *de novo*. Do przemiany migreny epizodycznej w migrenę przewlekłą najczęściej dochodzi wskutek nadużywania leków przeciwbólowych, ergotaminy lub tryptanów – w tych przypadkach codzienny ból można identyfikować z polekowym bólem głowy [14]. Transformacja migreny w codzienny ból głowy może zachodzić także u kobiet w okresie okołomenopauzalnym. W migrenie przewlekłej mamy do czynienia z codziennym lub prawie codziennym bólem głowy, a cechy migrenowe ulegają zatarciu, jakkolwiek aby ją rozpoznać, pacjentka musi doświadczać 8 dni bólowych z echami migrenowymi [14, 15].

Uważa się, że częstsze występowanie migreny u kobiet w wieku rozrodczym jest związane z wpływem hormonów płciowych, które prowokują napad. Napady migreny mogą występować w różnych fazach cyklu miesięcznego. Dość częste są napady migreny występujące regularnie w, co najmniej, 3 na 4 cykle miesięczne na 2 dni przed do 3 dni po wystąpieniu miesiączki. Tę postać migreny nazywamy **migreną miesięczkową** [14]. U kobiet, które poza napadami migreny w wymienionym okresie miesięczkowym miewają napady w innym okresie, rozpoznaje się **migrenę związaną z miesiączką** [14]. Rzadziej występują napady migreny w okresie okołoolulacyjnym. Rozważa się możliwy patomechanizm napadu migreny w tych okresach: spadek stężenia estrogenów w końcu fazy lutealnej oraz uwalnianie prostaglandyn w początku krwawienia miesięcznego, dysproporcja stężenia progesteronu do estrogenów oraz wahania stężenia prolaktyny [16].

Ze zmianami w stężeniach hormonów związane są najprawdopodobniej: dysregulacja nocyceptywna, dysfunkcja układu współczulnego, zaburzenia tolerancji węglowodanów, uwalnianie prostaglandyn, dysfunkcja płytek krwi i niedobór magnezu [16]. Migrenę miesięczkową i migrenę zależną od miesiączki należy różnicować z **bólem głowy występującym w zespole napięcia miesięczkowego** [17]. W przypadku migreny miesięczkowej zwykle wystarczające jest leczenie doraźne zwalczające napad. Często jednak napady te są odporne na leczenie i mają wybitnie wysokie nasilenie. W takich wypadkach należy rozważyć standardowe leczenie profilaktyczne migreny lub leczenie doustnymi środkami antykoncepcyjnymi.

Warto jednak poprzedzić je schematem skróconym. Skrócona profilaktyka migreny miesięczkowej polega na podawaniu na 2 dni przed spodziewanym napadem migreny frowatryptanu w dawce 2,5 mg 2 razy dziennie (klasa A zaleceń) i należy kontynuować takie leczenie do 5. dnia miesiączki. Jako skróconą (czyli trwającą 6–7 dni) profilaktykę migreny miesięczkowej podaje się także inne tryptany w klasie B – naratryptan i zolmitryptan w takim samym schemacie jak frowatryptan [18–21]. Jako profilaktykę skróconą migreny miesięczkowej stosowano także naproksen z miernym efektem.

Napady migreny u kobiet cierpiących na migrenę miesięczkową i migrenę zależną od miesiączki najczęściej ustępują w okresie przekwitania. Jednakże okres okołomenopauzalny u tych kobiet przebiega z nasileniem napadów migreny lub (częściej) powstaniem migreny transformowanej o znacznym nasileniu.

Należy zaznaczyć, że u niektórych kobiet chorujących na migrenę doustne środki antykoncepcyjne lub hormonalna terapia zastępcza (HTZ) są niewskazane lub wręcz przeciwwskazane. Niewskazane jest stosowanie wymienionych leków hormonalnych w migrenie z aurą, ale migrena z aurą przedłużoną, migrena połowiczoporażna, migrena o typie podstawnym stanowią przeciwwskazanie do stosowania doustnych środków antykoncepcyjnych i HTZ. Także kumulacja u chorej z migreną z aurą więcej niż dwóch czynników ryzyka udaru niedokrwinnego: nadciśnienia tętniczego, zaburzeń lipidowych, cukrzycy, palenia tytoniu czy dodatkowe leczenie lekami naczyniokurczącymi stanowią przeciwwskazanie do leczenia wyżej wymienionymi lekami hormonalnymi. U pacjentek chorujących na migrenę bez aury, ale z towarzyszącymi przywołanymi czynnikami należy odstawić lub przynajmniej zmodyfikować leczenie doustnymi środkami antykoncepcyjnymi (środki zawierające najmniejszą dawkę estrogenów) [22].

MIGRENA A MENSTRUACJA

Zależność napadów migreny od miesiączki jest (jak wspomniano powyżej; patrz także [23]) dobrze znana i ujęta w klasyfikacji bólów głowy IHS zarówno poprzedniej [13], jak i ostatniej z 2018 roku [14]. Występuje tam w dwóch kategoriach:

- jako migrena miesięczkowa
- jako migrena zależna od miesiączki.

Różnica pomiędzy migreną miesięczkową i migreną zależną od miesiączki polega na częstotliwości występowania napadów – w migrenie miesięczkowej tylko w okresie krwawienia miesięcznego, zgodnie z definicją, w której krwawieniem mie-

sięcznym nazywamy każde krwawienie endometrialne – w naturalnym cyklu lub zaktywowane egzogennym podaniem i/ lub odstawieniem hormonów, a 1. dzień miesiączki to 1. dzień krwawienia, oraz gdy spełnione są **kryteria rozpoznania migreny miesięczkowej**:

- A. napad migreny u kobiety miesiączkującej spełniający kryteria rozpoznania migreny bez aury (migreny z aurą) oraz
- B. napad występuje bezwzględnie 2 dni przed planowanym terminem miesiączki i trwa 3 dni, w co najmniej 2 na 3 cykle miesięczne i w żadnym innym dniu cyklu; **a dla migreny zależnej od miesiączki**:
 - A. napad migreny u kobiety miesiączkującej spełniającej kryteria rozpoznania migreny bez aury (migreny z aurą) – jak wyżej oraz
 - B. napad występuje bezwzględnie 2 dni przed planowanym terminem miesiączki i trwa 3 dni, w co najmniej 2 na 3 cykle miesięczne i dodatkowo w innych dniach cyklu.

Prawidłowe rozpoznanie warunkuje inne postępowanie farmakologiczne, o którym wspomniano powyżej.

MacGregor [7, 8] uważa, że występowanie migreny miesięczkowej lub zależnej od miesiączki jest związane z kompleksowym oddziaływaniem poniższych czynników:

- niskim stężeniem progesteronu
- wysokim stężeniem progesteronu
- niskim stężeniem estrogenów
- wysokim stężeniem estrogenów
- nagłym spadkiem stężenia estrogenów
- wysokim wskaźnikiem estrogenów do progesteronu
- niskim stężeniem prolaktyny
- wysokim stężeniem prolaktyny
- dysregulacją hormonalną na poziomie receptorów opioidowych
- dysregulacją hormonalną aktywności współczulnej
- zaburzoną reakcją prostaglandynową
- dysfunkcją płytek krwi
- zaburzeniami stężenia magnezu
- deficytami witaminowymi
- wrodzonymi predyspozycjami kobiety.

MacGregor [8] podkreśla fakt, że napady migreny miesięczkowej są dłuższe, znacznie bardziej nasilone z dużym natężeniem dolegliwości, także mdłości i wymiotów oraz znacznie słabiej oddziałują na zastosowane leczenie doraźne. Poza tym częściej są obarczone ryzykiem nawrotów w porównaniu do napadów pozamiesiączkowych i częściej dotyczą napadów bez aury.

MIGRENA A HORMONY

W fazie owulacyjnej cyklu miesięcznego (około 14. dnia prawidłowego cyklu) dochodzi do wyrzutu estradiolu z jednoczesnym niższym stężeniem progesteronu, ale już w fazie wzrostu jego poziomu (najniższe stężenie progesteronu stwierdza się w fazie folikularnej cyklu miesięcznego), między 14. a 28. dniem dochodzi do odwrotnego wyrzutu progesteronu jeszcze z dość wysokim stężeniem estradiolu, po czym stężenie obu hormonów drastycznie spada, prowadząc do krwawienia miesięcznego, a tym samym napadu migreny związanego z bardzo niskim poziomem żeńskich hormonów płciowych, a także szybkim spadkiem ich stężeń. Niski poziom hormonów skutkuje pobudzeniem przysadki i aktywacją hormonów gonadotropowych, a także wstecznym pobudzeniem podwzgórza oraz wyższych ośrodków wraz z wydzielaniem neurotransmiterów wpływających na grę naczyniową i czynność bioelektryczną kory mózgu.

Zgodnie z badaniami MacGregor [8] można podsumować, że:

- napady migreny są odwrotnie skorelowane ze stężeniem estrogenów w surowicy
- stosowanie 100 µg estradiolu doustnie lub 1,5 mg w plastrach (stosowanych przez 6 dni w okresie okołomiesiączkowym) może być skuteczną metodą prewencji migreny miesięczkowej
- napady migreny pojawiają się w fazie lutealnej, a zmniejszają się lub nie występują w fazie folikularnej
- faza owulacyjna związana ze spadkiem estrogenów nie wpływa na nasilenie napadów migreny
- spadek progesteronu w fazie lutealnej ma dyskusyjny związek z napadami migreny
- niewiele badań dotyczących złożonych leków antykoncepcyjnych odpowiada na pytanie o rolę tych hormonów w napadach migreny.

Badanie przeprowadzone przez Pavlović i wsp. [24] obejmowało 114 kobiet z historią migreny i 223 kobiet w grupie kontrolnej. Wykazano, że spadek stężenia estrogenów w ciągu 2 dni po szczytowym stężeniu lutealnym był większy u migreniczek. Nie odnotowano jednak istotnej różnicy między grupą chorującą na migrenę a grupą kontrolną w bezwzględnym szczyście lub dziennym wydzielaniu estrogenów, pregnanodiolu, hormonu luteinizującego (LH) i hormonu folikulotropowego (FSH). Stwierdzono, że migreniczki charakteryzują się szybszym spadkiem hormonalnym w późnej fazie lutealnej w porównaniu z grupą kontrolną, i wnioskowano, że czas i tempo odstawienia estrogenów przed miesiączką mogą być wskaźnikiem podatności neuroendokrynnej u kobiet z migreną [24]. W cyklach miesięcznych leczonych estrogenami nie dochodzi do znacznego spadku hormonalnego, dlatego u części pacjen-

tek leki z zawartością estrogenów wpływają łagodząco na napady migreny w okresie miesiączki, tak jak podawanie progesteronu u innych chorych.

Związek z napadami migreny i hormonami płciowymi najlepiej zauważa się, gdy pacjentka prowadzi dzienniczek napadów z jednoczesnym zaznaczaniem dni cyklu i dokładną obserwacją cyklu miesięcznego. Szczególnie ważne jest to przy nieregularnych, nieprawidłowych cyklach miesięcznych i/lub w okresie przedmenopauzalnym, gdy rozważa się włączenie leczenia hormonalnego jako normującego cykl lub jako HTZ. Przy nieregularności cyklu miesięcznego i/lub w okresie okołomenopauzalnym rozważa się suplementację estrogenami. Plastry estrogenowe 1,5 mg są zalecane jako prewencja migreny jedynie przez Amerykańską Akademię Neurologii (AAN, *American Academy of Neurology*) w klasie C [25].

Według niektórych autorów [26] stosowanie złożonych hormonalnych środków antykoncepcyjnych może wywoływać lub nasilać migrenę, zapobiegać lub zmniejszać niektóre jej formy. Dowody z badań naukowych sugerują, że utrzymywanie stężenia estrogenów na stabilnym poziomie jest korzystne. W ten sposób może działać kilka strategii antykoncepcyjnych [26, 27]:

- przedłużonym cyklu uwalniania
- ze skróconym odstępem bez podawania hormonów
- zawierające wyłącznie progestagen
- zawierające nowe generacje leków hormonalnych.

Wiadomo jednakże, że hormonalne środki antykoncepcyjne mogą pozostawać bez jakiegokolwiek wpływu na napady migreny. W niektórych przypadkach są one czynnikiem wywołującym pierwszy w życiu napad migreny, szczególnie z aurą. Należy w takich sytuacjach być szczególnie ostrożnym, gdyż migrenopodobny ból głowy może być maską np. zakrzepicy zatok żylnych mózgowia. W przypadkach stosowania leków hormonalnych przez młode kobiety z migreną z aurą zaleca się unikanie innych czynników ryzyka dla chorób naczyniowych.

MIGRENA A UDAR MÓZGU U KOBIECI

Migrenę uważa się za czynnik ryzyka udaru niedokrwiennego u młodych kobiet. Bogousslavsky i wsp. [28] stwierdzili występowanie migrenowego udaru mózgu u 10,4% pacjentów z udarem niedokrwiennym poniżej 45. Roku życia, ze znaczną (77%) przewagą kobiet w tej grupie. Inne czynniki ryzyka udaru mózgu były porównywalne z czynnikami występującymi u pacjentów z udarem mózgu bez migreny, łącznie z przyjmowaniem doustnych środków antykoncepcyjnych.

Donaghy i wsp. [29] stwierdzili natomiast częstsze występowanie migrenowego udaru mózgu w grupie kobiet pomiędzy 20. a 44. rokiem życia, które spełniały dodatkowe warunki, takie jak: napady migreny od początku są napadami migreny z aurą, częstotliwość napadów sięga co najmniej 12 epizodów w roku i migrena trwa przynajmniej 12 lat. Ryzyko udaru u chorego na migrenę jest jednak niewielkie i stanowi mniej niż 1% wszystkich udarów mózgu u chorych do 45. roku życia [30–32]. Carolei i wsp. [33] uznali migrenę za istotny czynnik ryzyka udaru mózgu u kobiet przed 35. rokiem życia. Ryzyko to wzrasta, gdy dodatkowym czynnikiem jest palenie tytoniu [34].

Kolejnym czynnikiem ryzyka udaru mózgu u kobiet poniżej 45. roku życia, chorujących na migrenę – zarówno z aurą, jak i bez aury – jest także przyjmowanie doustnych środków antykoncepcyjnych [35] oraz nadciśnienie tętnicze [36]. Bousser [37, 38] uważa, że należałoby uznać migrenę za czynnik ryzyka udaru mózgu u młodych kobiet, ale nie w populacji ogólnej. Należy zaznaczyć, że uważa ona obie postaci migreny za taki czynnik, choć migrena z aurą wydaje się być istotniejszym czynnikiem ryzyka udaru mózgu. Na podstawie badań własnych Bousser uważa, że ryzyko to wzrasta u palących tytoń, a jeszcze bardziej u stosujących doustne środki antykoncepcyjne. Biorąc jednak pod uwagę niską częstość występowania udaru mózgu u kobiet z migreną nie należy bezwzględnie zalecać im odstawienia doustnej antykoncepcji, a jedynie zmianę na leki zawierające najmniejszą dawkę estrogenów oraz zaprzestanie palenia tytoniu [37, 38].

MIGRENA A CIĄŻA I POŁÓG

Kobiety w okresie ciąży są predysponowane do różnych postaci bólów głowy: zarówno samoistnych, jak i objawowych. Migrena jako taka nie wpływa negatywnie na przebieg ciąży i płód, a ustępuje lub zmniejsza swoje nasilenie u części kobiet (około 70%) w ciąży [39, 40]. Uważa się, że w I trymestrze ciąży napady migreny bez aury ustępują. Szacowany odsetek ustąpienia napadów migreny wynosi około 33% kobiet w I trymestrze ciąży, około 58% w II i III trymestrze. Natomiast zmniejszenie się nasilenia napadów migreny ocenia się na 33% w I i II trymestrze oraz 16% w III trymestrze [40]. Nie stwierdzono [40, 41] różnicy w częstości ustępowania lub zmniejszenia nasilenia napadów migreny w zależności od tego, czy ciąża jest pierwsza, czy kolejna. Jak już zaznaczono, znacznie częściej następuje poprawa w okresie ciąży w zakresie migreny bez aury [42] niż migreny z aurą, która nie tylko nie ulega poprawie, ale może wystąpić po raz pierwszy w życiu w okresie ciąży lub może dochodzić do znacznego nasilenia napadów migreny z aurą [39, 41–43].

Wystąpienie napadu migreny z aurą po raz pierwszy w życiu w okresie ciąży wiąże się z problemami diagnostycznymi, z koniecznością różnicowania z chorobami, których objawem są migrenopodobne bóle głowy, a dla których ciąża jest czynnikiem sprzyjającym: zakrzepica zatok żylnych lub zagrażająca życiu rzucawka. Mechanizm wpływu ciąży na częstotliwość i nasilenie napadów migreny nie jest jasny. Być może wiąże się ze wzrostem stężeń hormonów – głównie progesteronu, lub też wpływem na układ serotoninergiczny i stężenie endorfin [43].

Ciąża może więc być postrzegana jako pozytywny czas dla kobiet z migreną. Podwyższone stężenia estrogenów i endogennych opioidów podnoszą próg bólu, a stabilny poziom hormonów, który nie zmienia się, eliminuje główny czynnik wywołujący ataki, czyli wahania hormonalne.

Po porodzie wskaźnik nawrotów ataków migreny wzrasta, zwłaszcza w 1. miesiącu; karmienie piersią wywiera ochronny wpływ na ponowne wystąpienie ataków – stały poziom hormonów przed powrotem miesiączkowania chroni przed napadami. Należy podkreślić, że migrena, ciąża i połóg mają wspólny stan nadkrzepliwości i dlatego należy zwrócić uwagę na ryzyko zaburzeń sercowo-naczyniowych, takich jak żylna choroba zakrzepowo-zatorowa i udary niedokrwienne lub krwotoczne. Niektóre z tych chorób mogą być związane z ciążowym stanem przedrzucawkowym. Stan ten jest bardziej powszechny u kobiet cierpiących na migrenę niż u osób bez migreny; ponadto u kobiet, u których ataki choroby nasilają się w czasie ciąży, ryzyko zaburzeń nadciśnieniowych było 13-krotnie wyższe niż u kobiet, u których migrena w okresie ciąży ustępowała lub ulegała poprawie. Ogólnie uważa się, że ciąża wywiera korzystny wpływ na migrenę; niemniej jednak należy zwracać uwagę na możliwe powikłania sercowo-naczyniowe, które wydają się być częstsze w tej populacji [44].

Ciąża i okres poporodowy są czynnikami ryzyka udaru niedokrwiennego mózgu. Mechanizm udaru mózgu w tych okresach wiąże się z zaburzeniami koagulologicznymi i fibrynolitycznymi prowadzącymi do nadmiernej krzepliwości krwi i zakrzepicy zarówno tętniczej, jak i zatok żylnych mózgowia [45]. Pierwszym objawem zakrzepicy żylnych lub udaru mózgu może być ból głowy. Przy takim podejrzeniu konieczna jest szeroka diagnostyka neuroobrazowa i wdrożenie odpowiedniego leczenia. W zakrzepicy zatok żylnych ból głowy występuje w 80–90% przypadków. Nie ma on żadnych cech charakterystycznych, choć najczęściej jest rozlany, narastający, o dużym nasileniu. Towarzyszą mu inne objawy neurologiczne, najczęściej będące konsekwencją obrzęku mózgu, zarówno deficyt neurologiczny, jak i drgawki. Rzadko ból głowy może być jed-

nostronny i nagły, czasami migrenopodobny lub piorunowy ból głowy sugeruje rozpoznanie wylewu podpajęczynówkowego [14]. W okresie ciąży objawowe bóle głowy mogą być związane z rzucawką, w przebiegu której także mogą pojawiać się ogniskowe objawy neurologiczne imitujące aurę wzrokową – zaniewidzenie, niewyraźne widzenie, niedowidzenie połowicze lub częściowe [45]. Badania neuroobrazowe, konieczne w takich wypadkach, mogą uwidoczniać ogniska hipodensyjne lub obrzęk w regionach mózgu związanych topograficznie z objawami ogniskowymi. Zapowiedzią rzucawki jest stan przedrzucawkowy, w czasie którego pojawiają się bóle głowy o lokalizacji obustronnej, tętniącym charakterze i nasilające się pod wpływem aktywności fizycznej. Ból głowy związany jest ze wzrostem ciśnienia tętniczego krwi i ustępuje w czasie 7 dni po jego obniżeniu [14].

CIĄŻA A LECZENIE NAPADÓW MIGRENY

W doraźnym leczeniu napadu migreny w czasie ciąży przeciwwskazane są pochodne ergotaminy i tryptany. Nie prowadzono specyficznych badań klinicznych nad skutecznością i bezpieczeństwem stosowania tryptanów u ciężarnych. Wyniki badań z użyciem sumatryptanu przeprowadzane na zwierzętach nie wykazały większej częstości występowania wad płodu przy dawkach stosowanych u ludzi, ale przy dawkach 500 mg/kg masy ciała/dobę i większych – tak. Nie stwierdzono częstszych poronień lub porodów przedwczesnych u kobiet, które przyjmowały sumatryptan, ani zwiększonego ryzyka uszkodzeń płodu u kobiet, które w początkowym okresie ciąży otrzymywały tryptany. Jedynie badacze duńscy sugerowali niską masę urodzeniową – poniżej 2500 g [46].

Leczeniem z wyboru napadów migreny w ciąży pozostaje paracetamol. Stosowanie kwasu acetylosalicylowego, zdaniem większości autorów, jest niewskazane [7, 47], gdyż może być przyczyną niezamknięcia przewodu tętniczego, nadciśnienia płucnego noworodka, wczesnych poronień lub przedłużonego okresu ciąży i porodu oraz przedłużonego krwawienia w okresie porodu i połogu. Niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ) wiążą się z podobnymi działaniami niepożądanymi, a także zwiększają ryzyko rzucawki. Wyraźne działanie teratogenne (co wykazano na modelach zwierzęcych) stwierdzono po stosowaniu indometacyny i diklofenaku, ale nie po ibuprofenie, ketoprofenie i naproksenie [48]. Niemniej jednak Parikh [48] stwierdziła, że w ostatnio przeprowadzonych badaniach wykazano bezpieczeństwo stosowania tryptanu podczas ciąży oraz ibuprofenu w I trymestrze ciąży. Pozytywnie odniosła się do zastosowania pojawiającego się leczenia zapobiegającego migrenie, takiego jak nieinwazyjna neurostymulacja [49]. Hamilton i wsp. [50] przeprowadzili badanie w grupie 72 ciężarnych

kobiet z migreną, które były leczone lekami przeciwbólowymi. Pięćdziesiąt jeden procent (37/72) było w III trymestrze ciąży, 39% (28/72) w II trymestrze ciąży i 10% (7/72) w I trymestrze ciąży. Większość z napadem migreny otrzymywała leki uważane za stosunkowo bezpieczne w ciąży, choć występowały różnice w wyborze i kolejności leczenia. Niektóre leki uważane za potencjalnie niebezpieczne dla zdrowia płodu i mniej skuteczne w przypadku migreny (opioidy i butalbital) były często stosowane, podczas gdy inne metody leczenia, które mogą mieć niskie ryzyko teratogenne (blokady nerwów, np. potylicznych, bolusy płynów dożylnych, np. glukozy 5–10% i tryptany) były stosowane mniej lub wcale. McGregor [7, 8] natomiast dopuszcza podawanie leków przeciwwymiotnych, takich jak metoklopramid i prochlorperazyna.

Leczenie profilaktyczne migreny u ciężarnych jest zagadnieniem problematycznym i coraz więcej klinicystów unika takiego postępowania. Wyniki przedstawione przez tych autorów wskazują na potrzebę opracowania wytycznych i protokołów w celu standaryzacji ostrego leczenia migreny u kobiet w ciąży [50].

MIGRENA A POŁÓG I LAKTACJA

Wiele kobiet rodzących (35–40%) w okresie połogu cierpi na przejściowe bóle głowy, które przed ciążą nie występowały. Bóle te pojawiają się między 3. a 6. dniem połogu i mogą mieć różnicowany charakter, nie zawsze migrenowy. U większości kobiet bóle te ustępują samoistnie i nie wymagają swoistego postępowania [43]. Natomiast napady migreny w okresie połogu powracają aż u 34% kobiet już w 1. tygodniu, a u 56% w ciągu 1. miesiąca [42]. Czynnikiem sprzyjającym nawrotom napadów migreny jest zaprzestanie karmienia piersią [42]. Leczenie napadów migreny w okresie karmienia piersią jest także ograniczone. Leczeniem z wyboru pozostaje paracetamol. Przeciwwskazane jest stosowanie pochodnych ergotaminy, a tryptany (sumatryptan) dozwolone są tylko w przypadku zaprzestania karmienia piersią na 24 godziny, choć sumatryptan zostaje całkowicie wyeliminowany z organizmu w czasie do 12 godzin od przyjęcia ostatniej dawki. Kwas acetylosalicylowy i większość NLPZ są przeciwwskazane. Dopuszczalny jest ibuprofen, zarejestrowany do leczenia u niemowląt od 3. miesiąca życia. MacGregor [7, 8] dopuszcza okresowe stosowanie kodeiny (przeciwwskazanej w okresie ciąży ze względu na ryzyko wystąpienia wad cewy nerwowej), prochlorperazyny, ale nie metoklopramidu.

Przegląd artykułów [51] opublikowanych w ubiegłych latach na temat leczenia migreny u kobiet w okresie ciąży i laktacji okazał się mało satysfakcjonujący. Niewiele jest badań dotyczących farmakoterapii w tej grupie pacjentek.

Konieczne jest opracowanie nowych wytycznych dotyczących bezpieczeństwa stosowania leków podczas ciąży i laktacji, które byłyby pomocne w podejmowaniu decyzji związanych z leczeniem kobiet cierpiących z powodu migreny [52].

MIGRENA A OKRES OKOŁOMENOPAUALNY I MENOPAUZA

Okres okołomenopauzalny oznacza zwiększoną częstotliwość występowania bólów głowy, w tym nasilenia napadów migreny, ale w okresie postmenopauzalnym – czyli okresie po 2 latach bez miesiączkowania – dolegliwości migrenowe ustępują u około 70% pacjentek. Należy zaznaczyć, że wiele kobiet w okresie okołomenopauzalnym skarży się na przedłużanie się pojedynczego napadu, przy jednoczesnym złagodzeniu nasilenia napadów do takich, w których nie mają konieczności przyjmowania leków przeciwbólowych. Na migrenę wpływają fluktuacje poziomu estrogenów, które w okresie okołomenopauzalnym przejawiają się brakiem lub skąpy mi krwawieniami miesięcznymi, wydłużaniem przerw bezmiesiączkowych i znów powrotu menstruacji. Zmniejszenie stężenia estrogenów w surowicy powoduje ustabilizowanie występowania migreny. Utrzymanie stabilnego poziomu hormonalnego z zastąpieniem estrogeny naturalnego egzogenym może korzystnie wpłynąć na migrenę w okresie okołomenopauzalnym.

W przeciwieństwie do antykoncepcyjnych dawek etynyloestradiolu aura migrenowa nie stanowi przeciwwskazania do stosowania fizjologicznych dawek naturalnego estrogeny, zaleca się stosowanie tylko najmniejszych dawek estrogeny przezskórnego i takie preferuje się w okresie okołomenopauzalnym.

U kobiet z migreną cyklicznie przyjmowane progestageny mogą wywierać niekorzystny wpływ na migrenę, dlatego w okresie okołomenopauzalnym korzystne są progestageny (np. lewonorgestrel) dostarczone przez układ wewnętrzmaciczny lub w postaci złożonych preparatów przezskórnych [53]. W obserwacyjnych badaniach populacyjnych stwierdzono, że HTZ po menopauzie wiąże się z pogorszeniem migreny. Zbadano również wpływ kilku schematów leczenia na migrenę, dochodząc do niejednoznacznych wyników. Do tej pory nie zaleca się stosowania specjalnych środków zapobiegawczych u kobiet po menopauzie z migreną. Istnieje potrzeba dalszych badań w celu wyjaśnienia związku między migreną a zmianami hormonalnymi u kobiet oraz ilościowego określenia rzeczywistego obciążenia migreną po menopauzie [54].

PODSUMOWANIE

Migrena jest schorzeniem dotyczącym w dużej mierze kobiet w każdym wieku, także wieku reprodukcyjnym. Według Światowej Organizacji Zdrowia (WHO, *World Health Organization*) migrena stanowi główną przyczynę wieloletniego życia z upośledzoną sprawnością. Umiarkowana do ciężkiej niesprawność związana z migreną występuje u kobiet 2-krotnie częściej niż u mężczyzn, wpływając na absencję w szkole, w pracy, uniemożliwiając wykonywanie czynności domowych lub aktywność w życiu towarzyskim.

Okolo 10–20% kobiet doświadcza pierwszego napadu migreny w tym samym roku, w którym pojawia się u nich pierwsza menstruacja. Przez okres reprodukcyjny menstruacja jest jednym z istotniejszych czynników ryzyka wystąpienia migreny bez aury.

Okres postmenopauzalny wiąże się najczęściej ze zmniejszeniem objawów migreny. Wydaje się, że zdrowe kobiety z migreną bez aury mogą do 50. roku życia stosować skojarzoną antykoncepcyjną terapię hormonalną. Jednakże w czasie comiesięcznej przerwy w przyjmowaniu hormonów estrogenowych może zwiększać się ryzyko wystąpienia migreny bez aury. Antykoncepcja zawierająca estrogeny nie powinna być

stosowana u kobiet z migreną z aurą ze względu na zwiększone ryzyko udaru niedokrwiennego.

Wiele kobiet z migreną w czasie ciąży ma zmniejszoną częstotliwość napadów w porównaniu z czasem przed ciążą, szczególnie jeśli napady bólu związane są z menstruacją, choć migrena sama w sobie nie wpływa na przebieg ciąży. Wydaje się jednak, że pacjentki te powinny być monitorowane w czasie ciąży ze względu na wzrastające ryzyko zakrzepicy mózgowia, stanu przedrzucawkowego i gestozy. W czasie karmienia piersią zwykle obserwuje się poprawę u pacjentek z migreną.

Migrena jest częstym problemem w okresie okołomenopauzalnym, kiedy zmienia się poziom estrogenów. Kobiety z objawami menopauzalnymi, takimi jak uderzenia gorąca, nadmierne potliwość, mogą odczuwać poprawę po zastosowaniu HTZ, ale może to spowodować dolegliwości migrenowe. Zastosowanie innej niż doustna drogi podania leków zazwyczaj ma mniej niekorzystny wpływ na migrenę niż estrogeny doustne. Stała skojarzona HTZ zamiast cyklicznej terapii skojarzonej jest lepiej tolerowana. Niemniej okres menopauzy jest okresem wolnym od migreny u dużej części chorujących na nią kobiet [55].

Piśmiennictwo

1. Aegidius K., Zawrt J.A., Hagen K. i wsp. Oral contraceptives and increased headache prevalence: the Head-HUNT Study. *Neurology* 2006; 66: 349–353.
2. Ashkenazi A., Silberstein S.D. Hormone-related headache: pathophysiology and treatment. *CNS Drugs* 2006; 20: 125–141.
3. Lay C.L., Bronser S.W. Special considerations in treatment of migraine in women. *Semin. Neurol.* 2006; 26: 217–222.
4. Ferrari M. Migraine. *Lancet* 1998; 351: 1043–1051.
5. Goadsby P.J., Olesen J. Fortnightly review: Diagnosis and management of migraine. *BMJ* 1996; 312: 1279–1283.
6. Lance J.W., Goadsby P.J. Bóle głowy. Patofizjologia i leczenie. Wyd. polskie. Nowak S. (red.). Polish Edition. Co. Cleveland OH, USA, 1999.
7. MacGregor A. Migraine in women. M. Dunitz, London 1999.
8. MacGregor A. Menstrual migraine: the role of oestrogen. MD Thesis. University of London, London 2008.
9. Pakalnis A. Migraine and hormones. *Semin. Pediatr. Neurol.* 2016; 23: 92–94.
10. Delaruelle Z., Ivanova T.A., Khan S. i wsp. European Headache Federation School of Advanced Studies (EHF-SAS). Male and female sex hormones in primary headaches. *J. Headache Pain* 2018; 19: 117.
11. Headache Classification Committee of the International Headache Society. Classification and diagnostic criteria for headache disorders, cranial neuralgias, and facial pain. *Cephalalgia* 1988; 8 (supl. 7): 1–96.
12. Headache Classification Committee of the International Headache Society, International Classification of Headache Disorders. *Cephalalgia* 2004; 24 (supl. 1): 9–160.
13. Headache Classification Committee of the International Headache Society, International Classification of Headache Disorders, 3rd edition beta version. *Cephalalgia* 2013; 33: 629–808.
14. Headache Classification Committee of the International Headache Society, International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. *Cephalalgia* 2018; 38: 1–211.
15. Mathew N.T. Transformed migraine. *Cephalalgia* 1993; 13: 78.
16. MacGregor E.A. Oestrogen and attacks of migraine with and without aura. *Lancet Neurol.* 2004; 3: 354–361.
17. Silberstein S., Merriam G.R. Estrogens, progestins and headache. *Neurology* 1991; 41: 786–793.
18. European principles of management of common headache disorders in primary care. *J. Headache Pain* 2007; 8: S1–S49.
19. Bendtsen L., Birk S., Kasch H. Reference programme: Diagnosis and treatment of headache disorders and facial pain. Danish Headache Society 2nd Edition, 2012. *J. Headache Pain* 2012; 13: S1–S29.
20. Sarchielli P., Granella F., Prudenzano M.P. Italian guidelines for primary headaches: 2012 revised version. *J. Headache Pain* 2012; 13: S31–S70.
21. Evers S., Afra J., Frese A. i wsp. European Federation of Neurological Societies. EFNS guideline on the drug treatment of migraine – revised report of an EFNS task force. *Eur. J. Neurol.* 2009; 16: 968–981.
22. Mac Gregor E.A. Menstruation, sex, hormones and migraine. *Neurol. Clin.* 1997; 15: 125–141.

23. Kozubski W. Migrena miesięczkowa – diagnostyka, patofizjologia i leczenie. *CNS Reviews* 2019; 2 [w druku].
24. Pavlović J.M., Allshouse A.A., Santoro N.F. i wsp. Sex hormones in women with and without migraine: Evidence of migraine-specific hormone profiles. *Neurology* 2016; 87: 49–56.
25. Marmura M.J., Silberstein S.D., Schwedt T.J. The acute treatment of migraine in adults: the American Headache Society evidence assessment of migraine pharmacotherapies. *Headache* 2015; 55: 3–20.
26. Allais G., Chiarle G., Sinigaglia S. i wsp. Treating migraine with contraceptives. *Neurol. Sci.* 2017; 38 (supl. 1): 85–89.
27. Allais G., Chiarle G., Bergandi F. i wsp. The use of progestogen-only pill in migraine patients. *Expert Rev. Neurother.* 2016; 16: 71–82.
28. Bogousslavsky J., Regli F., Van Melle G. i wsp. Migraine stroke. *Neurology* 1988; 38: 223–227.
29. Donaghy M., Chang C.L., Poulter N. Duration, frequency, recency, and type of migraine and risk of ischemic stroke in women of childbearing age. *J. Neurol. Neurosurg. Psych.* 2002; 73: 747–750.
30. Johnson C.J., Kittner S.J., McCarter R.J. i wsp. Interrater reliability of an etiologic classification of ischemic stroke. *Stroke* 1995; 26: 46–51.
31. Kristensen B., Malm J., Carlberg B. i wsp. Epidemiology and etiology of ischemic stroke in young adults aged 18 to 44 years in Northern Sweden. *Stroke* 1997; 28: 1702–1709.
32. Merikangas K.R., Fenton B., Cheng S.H. i wsp. Association between migraine and stroke in large-scale epidemiological study of the United States. *Arch. Neurol.* 1997; 54: 362–368.
33. Carolei A., Marini C., De Matteis G. History of migraine and risk of cerebral ischemia in young adults. *Lancet* 1996; 347: 1503–1506.
34. Tzurio C., Iglesias S., Hubert J.-B. i wsp. Migraine and risk of ischemic stroke: Case-control study. *BMJ* 1993; 307: 289–292.
35. Tzurio C., Tehindrazanarivelo A., Iglesias S. i wsp. Case-control of migraine and risk of ischemic stroke in young women. *BMJ* 1995; 310: 830–833.
36. Chang C.L., Donaghy M., Poulter N. Migraine and stroke in young women: Case-control study. *BMJ* 1999; 318: 13–18.
37. Bousser M.-G. Stroke in women. *Circulation* 1999; 99: 463–468.
38. Bousser M.-G., Conrad J., Kittner S. i wsp. Recommendations on the risk of ischemic stroke associated with use of combined oral contraceptive and hormone replacement therapy in women with migraine. The International Headache Society Task Force on Combined Oral Contraceptive and Hormone Replacement Therapy. *Cephalalgia* 2000; 20: 155–156.
39. Prusiński A. Bóle głowy i twarzy. W: Kozubski W., Liberski P. (red.). *Choroby układu nerwowego*. PZWL, Warszawa 2004: 467–480.
40. Ratinhira H., Darbois Y., Bousser M.G. Migraine and pregnancy: a prospective study in 702 women. *Neurology* 1990; 40 (supl. 1): 437–437.
41. Moggioni F., Alessi C., Moggino T. i wsp. Headache during pregnancy. *Cephalalgia* 1997; 17: 765–769.
42. Sances G., Granella F., Nappi G. i wsp. Course of migraine during pregnancy and postpartum. *Cephalalgia* 2000; 20: 308–308.
43. Prusiński A. Bóle głowy a ciąża. *Migrena* 2000; 2: 10–14.
44. Allais G., Chiarle G., Sinigaglia S. i wsp. Migraine during pregnancy and in the puerperium. *Neurol. Sci.* 2019; doi: 10.1007/s10072-019-03792-9.
45. Pack A.M., Morrell M.J. Neurologic disease during pregnancy. In: Rowland L.P. (ed.). *Merrit's Neurology*. Lippincott, Philadelphia 2000: 911–916.
46. Loder E. Safety of sumatriptan in pregnancy. A review of data so far. *CNS Drugs* 2003; 17: 1–5.
47. Marcus D.A., Scharff L. Headache during pregnancy and in the postpartum. *Headache* 1998; 38: 392–393.
48. Bousser M.G., Massiou H. Migraine in the reproductive cycle. In: Olesen J. (ed.). *The headache*. Raven-Press, New York 1993: 413–421.
49. Parikh S.K. Unique populations with episodic migraine: Pregnant and lactating women. *Curr. Pain Headache Rep.* 2018; 22: 80. doi: 10.1007/s11916-018-0737-x.N.
50. Hamilton K.T., Robbins M.S. Migraine treatment in pregnant women presenting to acute care: A retrospective observational study. *Headache* 2019; 59: 173–179.
51. Calhoun A.H. Migraine treatment in pregnancy and lactation. *Curr. Pain Headache Rep.* 2017; 21: 46. doi: 10.1007/s11916-017-0646-4.
52. Todd C., Lagman-Bartolome A.M., Lay C. Women and migraine: The role of hormones. *Curr. Neurol. Neurosci. Rep.* 2018; 18: 42. doi: 10.1007/s11910-018-0845-3.
53. MacGregor E.A. Migraine, menopause and hormone replacement therapy. *Post Reprod. Health* 2018; 24: 11–18.
54. Ripa P., Ornello R., Degan D. i wsp. Migraine in menopausal women: a systematic review. *Int. J. Womens Health* 2015; 7: 773–782.
55. Domitrz I. Bóle głowy u kobiet. *Ginekol. Pol.* 2006; 77: 811–819.

Napad migreny – postępowanie farmakologiczne

Migraine attack – pharmacological treatment

dr hab. n. med. Izabela Domitrz

Klinika Neurologii, Wydział Medyczny,
Warszawski Uniwersytet Medyczny

STRESZCZENIE

Zalecenia dotyczące przerwania napadu migreny zostały opracowane przez narodowe i międzynarodowe towarzystwa bólów głowy. Złotym standardem przerwania napadu migreny pozostają tryptany, jednakże leki z innych grup także mają ugruntowaną pozycję w tym zakresie. W artykule przedstawiono aktualne zalecenia terapeutyczne dotyczące napadu migreny.

Słowa kluczowe: napad migreny, tryptany, rekomendacje

ABSTRACT

Recommendations how to abort migraine attack have been developed by national and international headache societies. The gold standard for treatment migraine attack remains triptans, but drugs from other groups also have an established position in this treatment. The article presents current therapeutic recommendations for migraine attacks.

Key words: migraine attack, triptans, recommendations

Adres do korespondencji:

Izabela Domitrz, Klinika Neurologii, Wydział Medyczny, Warszawski Uniwersytet Medyczny
01-809 Warszawa, ul. Ceglowska 80, tel./faks: (22) 569-02-39, e-mail: izabela.domitrz@wum.edu.pl

WSTĘP

Podejmując leczenie doraźne migreny [1], należy pamiętać o doborze adekwatnego leku z uwzględnieniem profilu pacjenta, nasilenia napadu, jak i specyfiki samego leku. Wiadomo, że złotym standardem leczenia przerywającego napad migreny pozostają tryptany, jednakże leki proste przeciwbólowe i niesteroidowe przeciwzapalne również mają utrwaloną pozycję w rekomendacjach postępowania doraźnego w migrenie. Rekomendacje leczenia doraźnego migreny epizodycznej pochodzą z 2009 r. [2] i opracowane zostały przez *European Federation of Neurological Societies* (EFNS), a następnie zaadaptowane przez *European Academy of Neurology* (EAN). W Polsce najświeższe opracowanie dotyczące postępowania doraźnego w napadzie migreny [1] zostało opublikowane w 2019 r., a poprzednie zalecenia polskich ekspertów Polskiego Towarzystwa Bólów Głowy (PTBG) pochodzą z 2011 r. [3]. Poniższe zalecenia oparte są na wytycznych *American Headache Society* (AHS) [4] z uwzględnieniem zaleceń EFNS-EAN, EHF (*European Headache Federation*) oraz innych towarzystw bólów głowy, przede wszystkim PTBG [1, 5–7].

DOBÓR LEKU

W zależności od nasilenia napadu migreny [8–10] możemy zastosować proste leki przeciwbólowe lub niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ) – zawsze najszybciej jak to możliwe i w odpowiednio wysokiej dawce. Takie leczenie możemy wdrożyć w napadach o łagodnym oraz umiarkowanym nasileniu [11]. Jednakże w napadach ciężkich stosujemy już leki swoiste, takie jak tryptany [12]. Nasilenie napadów oceniamy w:

- czterostopniowej skali oceny bólu:
 - 0 – bez bólu
 - 1 – ból łagodny
 - 2 – ból umiarkowany
 - 3 – ból silny
- skali wzrokowej zwanej wizualną skalą analogową (VAS, *visual analogue scale*), będącej metodą klinimetryczną, w której 0 oznacza brak bólu, a 10 – ból nie do zniesienia.

W takiej ocenie napady lekkie oznaczają, że pacjent ma zachowaną zdolność do wykonywania codziennych zajęć, choć jest ona ograniczona w porównaniu z okresem bez napadu; napady średnio ciężkie – zdolność pacjenta do pracy jest znacznie ograniczona, a napady ciężkie – chory pozostaje w łóżku, najczęściej w zaciemnionym pokoju, w ciszy, z dala od źródeł wszelkich bodźców [1].

Leki pierwszego rzutu

W klasie A zaleceń AAN oraz EFNS/EAN dotyczących przerwania napadu migreny znajdują się poniższe preparaty:

- paracetamol – jednorazowa dawka doustna 1000 mg przerywająca napad
- kwas acetylosalicylowy (ASA) – jednorazowa dawka doustna 1000 mg przerywająca napad
- lizynian kwasu acetylosalicylowego – jednorazowa dawka doustna 900 mg przerywająca napad
- naproksen – jednorazowa dawka doustna 500–1000 mg przerywająca napad
- diklofenak (sól potasowa) – jednorazowa dawka doustna 50–100 mg przerywająca napad
- ibuprofen – jednorazowa dawka doustna 600–800 mg przerywająca napad
- ASA + paracetamol + kofeina – jednorazowa dawka doustna 250 + 200 + 50 mg przerywająca napad
- tryptany [1, 6–11]
 - sumatriptan – jednorazowa dawka doustna 50–100 mg przerywająca napad, 25 g doodbytniczo, 10–20 mg donosowo, 6 mg podskórnice
 - zolmitriptan – jednorazowa dawka doustna 2,5–5 mg przerywająca napad, tabletki rozpuszczalne/rozpadające się w jamie ustnej, spray donosowy – niedostępny w Polsce
 - ryzatriptan – jednorazowa dawka doustna 10 mg przerywająca napad
 - eletryptan – jednorazowa dawka doustna 40–80 mg przerywająca napad
 - almotriptan – jednorazowa dawka doustna 6,25–12,5 mg przerywająca napad (tab. 1).

Tabela 1. Zalecane leki pierwszego rzutu z rekomendowanymi dawkami do przerwania napadu migreny [1].

Lek	Dawka jednorazowa (mg)	Klasa zaleceń
Paracetamol	1000	A
Kwas acetylosalicylowy	1000	A
Naproksen	1000	A
Diklofenak	50–100	A
Ibuprofen	400–800	A
Tryptany		
Sumatriptan	doustnie doodbytniczo donosowo podskórnice	50–100 25 20 6
Zolmitriptan	5	A
Ryzatriptan	10	A
Eletryptan	40–80	A
Almotriptan	12,5	A

Należy pamiętać o przeciwwskazaniach do stosowania powyższych leków. W przypadku NLPZ są to przede wszystkim objawy hematologiczne i z przewodu pokarmowego, natomiast w przypadku leków tryptanowych [13] choroby sercowo-naczyniowe, w tym choroba wieńcowa lub duże ryzyko choroby wieńcowej, a także nieopanowane nadciśnienie tętnicze. Ryzatryptan, sumatryptan i zolmitryptan są przeciwwskazane przy jednoczesnym stosowaniu inhibitora monoaminooksydazy. Eletryptan nie powinien być podawany w ciągu 72 h od ostatniej dawki leku o działaniu hamującym aktywność CYP3A4. Zwraca się uwagę na ryzyko wystąpienia zespołu serotoninowego na skutek używania tryptanów łącznie z wybiórczymi inhibitorami wychwytu zwrotnego serotonininy (SSRI, *selective serotonin reuptake inhibitor*) lub serotonininy i noradrenaliny (SNRI, *serotonin norepinephrine reuptake inhibitor*). Tryptanów nie powinno się stosować w okresie aury, zwłaszcza innej niż wzrokowa. Naratryptan (tabl. po 2,5 mg) jest niedostępny w Polsce, tak jak frowatryptan, który jest lekiem szczególnie skutecznym w prewencji ataków migreny miesięczkowej.

Leki drugiego rzutu

W klasie B zaleceń AAN oraz EFNS/EAN dotyczących przerwania napadu migreny znajdują się:

- metoklopramid – w jednorazowej dawce doustnej 10–20 mg, 20 mg doodbytniczo, 10 mg parenteralnie
- domperidon w jednorazowej dawce doustnej 20–30 mg
- ergotamina – w jednorazowej dawce doustnej 1–2 mg
- dwuhydroergotamina – w jednorazowej dawce doustnej 1–2 mg
- prochlorperazyna – w jednorazowej dawce doustnej 10 mg
- metamizol – w jednorazowej dawce doustnej 1000 mg
- kwas tolfenamowy – w jednorazowej dawce doustnej 200–400 mg (tab. 2).

Tabela 2. Zalecane leki drugiego rzutu z dawkami do przerwania napadu migreny [1].

Lek	Dawka jednorazowa (mg) doustna		Klasa zaleceń
Przeciwwymiotne/prokinetyczne			
Metoklopramid	doustnie doodbytniczo parenteralnie (dożylnie/ domięśniowo/ podskórnie)	10–20 20 10	B
Domperidon	20–30		B
Prochlorperazyna	10		B
Pozostałe			

Metamizol	1000	B
Kwas tolfenamowy	200–400	B

Połączenia leków [14, 15] z grupy prostych przeciwbólowych, NLPZ z metoklopramidem, kodeiną, kofeiną mogą być korzystne i zwiększać efektywność przerwania pojedynczego napadu migreny; należy jednak pamiętać, że leki łączone (jw.) zwiększają ryzyko rozwoju polekowego bólu głowy. Nowym połączeniem, które się stosuje, jest NLPZ (naproksen 500 mg) z tryptanem (sumatryptan 85 mg). Zmniejsza ono ryzyko nawrotu napadu [16].

SZCZEGÓLNE SYTUACJE

Postępowanie w stanie migrenowym [17–19] odbiega nieco od leczenia pojedynczego napadu migreny. Stan migrenowy to napad migreny, który trwa dłużej niż 72 h, zwykle 5–10 dni, znacznie pogarszając, wskutek odwodnienia i powstałych zaburzeń elektrolitowych, ogólny stan pacjenta. Leczenie chorego w stanie migrenowym ze względów zarówno diagnostycznych, jak i terapeutycznych powinno być prowadzone w szpitalu, a przynajmniej na szpitalnym oddziale ratunkowym (SOR). Konieczne jest wyrównanie gospodarki wodno-elektrolitowej min. 500 ml 5–10% glukozy we wlewie dożylnym, które poza nawodnieniem chorego może zmniejszyć nasilenie bólu głowy. Inne opcje terapeutyczne stanu migrenowego obejmują:

- podawanie sumatryptanu podskórnie/doodbytniczo/donosowo, ale nie u tych chorych, którzy w trakcie obecnego napadu migreny przyjmowali tryptany bez wyraźnego efektu klinicznego
- dożylnie podawanie leków steroidowych, które powinno być kontynuowane drogą doustną po ustąpieniu stanu migrenowego
- dożylnie podawanie kwasu walproinowego bezpośrednio strzykawką, a następnie kontynuowane we wlewie kroplowym.

Istotnym problemem jest leczenie doraźne pacjentów z napadem migreny, którzy zgłosili się do izby przyjęć lub na SOR. Zalecenia leczenia napadu migreny w warunkach ostrego dyżuru zostały opracowane przez AHS i opublikowane w 2016 r. [4]. Niestety w klasie A nie znalazł się żaden preparat, klasa B zaleceń obejmuje leki podawane dożylnie: metoklopramid 10–20 mg, prochlorperazynę 10 mg oraz sumatryptan 6 mg podskórnie. W klasie C zaleceń znajdują się:

- acetaminofen 1000 mg dożylnie
- kwas acetylosalicylowy 500–1000 mg dożylnie
- chlorpromazyna 10–25 mg dożylnie

- deksketoprofen 50 mg dożylnie
- diklofenak 75 mg dożylnie
- droperidol 2,5–8,25 mg domięśniowo
- haloperidol 5 mg dożylnie
- kwas walproinowy 500–1000 mg dożylnie.

Jednocześnie AHS zaleca unikanie stosowania lidokainy, morfiny i oktreotydu do przerywania napadu migreny, ponadto nie zaleca dihydroergotaminy, ergotaminy, magnezu czy tramadolu jako leków nieskutecznych.

PODSUMOWANIE

Migrena – choć należy do samoistnych bólów głowy, czyli tzw. chorób łagodnych – to często dolegliwość bardzo kłopotliwa, utrudniająca codzienne funkcjonowanie i mało łagodna dla pacjenta, dlatego bardzo istotne jest prawidłowe postępowanie w leczeniu napadu migreny, tak aby skutecznie i szybko go przerwać. Złotym standardem leczenia napadu migreny jak dotychczas pozostaje grupa leków tryptanowych.

Piśmiennictwo

1. Domitrz I, Kozubski W. Rekomendacje diagnostyczno-terapeutyczne postępowania w migrenie. PPN 2019; suppl. B(15): 1-20.
2. Evers S, Afra J, Frese A et al; European Federation of Neurological Societies: EFNS guideline on the drug treatment of migraine-revised report of an EFNS task force. *Eur J Neurol.* 2009; 16: 968-81.
3. Stępień A, Roźniecki J, Domitrz I. Leczenie pierwotnych bólów głowy. *Ból* 2011; 12(4): 7-14.
4. Orr SL, Friedman BW, Christie S et al. Management of adults with Acute Migraine in Emergency Department: The American Headache Society Evidence Assessment of Parental Pharmacotherapies. *Headache.* 2016; 56: 911-40.
5. Dodick DW. Migraine. *Lancet.* 2018; 391(10127): 1315-1330. doi: 10.1016/S0140-6736(18)30478-1.
6. Goadsby PJ, Holland PR. Migraine Therapy: Current Approaches and New Horizons. *Neurotherapeutics.* 2018; 15: 271-73.
7. Worthington I, Pringsheim T, Gawel MJ et al.; Canadian Headache Society Acute Migraine Treatment Guideline Development Group. Canadian Headache Society Guideline: acute drug therapy for migraine headache. *Can J Neurol Sci.* 2013; 40(suppl. 3): S1-S80.
8. European principles of management of common headache disorders in primary care. *J Headache Pain.* 2007; 8: S1-S49.
9. Bendtsen L, Birk S, Kasch H. Reference programme: Diagnosis and treatment of headache disorders and facial pain. Danish Headache Society 2nd ed., 2012. *J Headache Pain.* 2012; 13: S1-S29.
10. Sarchielli P, Granella F, Prudenzano MP. Italian guidelines for primary headaches: 2012 revised version. *J Headache Pain.* 2012; 13: S31-S70.
11. Marmura MJ, Silberstein SD, Schwedt TJ. The acute treatment of migraine in adults: the American Headache Society evidence assessment of migraine pharmacotherapies. *Headache.* 2015; 55: 3-20.
12. Becker WJ. Acute Migraine Treatment in Adults. *Headache.* 2015; 55: 778-93.
13. Ferrari MD, Roon KI, Lipton RB et al. Oral triptans (serotonin 5-HT_{1B/1D} agonists) in acute migraine treatment: a meta-analysis of 53 trials. *Lancet.* 2001; 358: 1668-75.
14. Kirthi V, Derry S, Moore RA et al. Aspirin with or without an antiemetic for acute migraine headaches in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010: CD008041.
15. Tfelt-Hansen P. A review of evidence-based medicine and meta-analytic reviews in migraine. *Cephalalgia.* 2006; 26: 1265-74.
16. Thorlund K, Mills EJ, Wu P et al. Comparative efficacy of triptans for the abortive treatment of migraine: a multiple treatment comparison meta-analysis. *Cephalalgia.* 2014; 34: 258-267.
17. Friedman BW, Solorzano C, Esses D et al. Treating headache recurrence after emergency department discharge: a randomized controlled trial of naproxen versus sumatriptan. *Ann Emerg Med.* 2010; 56: 7-17.
18. Silberstein SD. Current management: migraine headache. *CNS Spectr.* 2017; 22 (S1): S1-S13.
19. Pringsheim T, Davenport WJ, Marmura MJ et al. How to apply the AHS evidence assessment of the acute treatment of migraine in adults to your patient with migraine. *Headache.* 2016; 56: 1194-1200.

Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane – patrz punkt 4.8.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO: AJOVY 225 mg roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce. **2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY:** Każda ampułko-strzykawka zawiera 225 mg fremanezumabu. Fremanezumab jest humanizowanym przeciwciałem monoklonalnym wytwarzanym metodą rekombinacji DNA w komórkach jajnika chomika chińskiego (ang. *Chinese hamster ovary*, CHO). Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1. **3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA:** Roztwór do wstrzykiwań (wstrzyknięcie). Przezroczysty do opalizującego, bezbarwny do lekko żółtego roztwór o pH 5,5 i osmolalności 300-450 mOsm/kg.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE: **4.1 Wskazania do stosowania:** Produkt leczniczy AJOVY jest wskazany do stosowania w profilaktyce migreny u osób dorosłych, u których występują co najmniej 4 dni z migreną w miesiącu. **4.2 Dawkowanie i sposób podawania:** Leczenie powinien rozpocząć lekarz z doświadczeniem w rozpoznawaniu i leczeniu migreny. **Dawkowanie:** Leczenie jest przeznaczone dla pacjentów, u których w momencie rozpoczęcia leczenia fremanezumabem występują co najmniej 4 dni z migreną w miesiącu. Dostępne są dwie opcje dawkowania: 225 mg raz na miesiąc (dawkowanie co miesiąc) lub 675 mg co trzy miesiące (dawkowanie co kwartał). W przypadku zmiany schematu dawkowania pierwszą dawkę w ramach nowego schematu należy podać w następnym zaplanowanym terminie dawkowania według poprzedniego schematu. Po rozpoczęciu leczenia fremanezumabem można kontynuować jednocześnie stosowane profilaktyczne leczenie migreny, jeśli lekarz przepisujący uzna to za konieczne (patrz punkt 5.1). Korzyści wynikające z leczenia należy ocenić po upływie 3 miesięcy od rozpoczęcia leczenia. Wszelkie późniejsze decyzje dotyczące kontynuowania leczenia należy podejmować indywidualnie dla każdego pacjenta. Następnie zaleca się regularne oceny potrzeby kontynuowania leczenia. **Pominięcie dawki:** W razie pominięcia wstrzyknięcia fremanezumabu w planowanym terminie dawkowanie należy wznowić możliwie jak najszybciej, stosując zaleconą dawkę i schemat. Nie należy podawać dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej dawki. **Szczególnie grupy pacjentów:** **Osoby w podeszłym wieku:** Dostępne są ograniczone dane na temat stosowania fremanezumabu u pacjentów w wieku \geq 65 lat. Zgodnie z wynikami analizy farmakokinetyki populacyjnej modyfikacja dawki nie jest wymagana (patrz punkt 5.2). **Zaburzenia czynności nerek lub wątroby:** U pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności nerek lub wątroby modyfikacja dawki nie jest konieczna (patrz punkt 5.2). **Dzieci i młodzieży:** Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego AJOVY u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat. Dane nie są dostępne. **Sposób podawania:** Podanie podskórne. Produkt leczniczy AJOVY jest przeznaczony wyłącznie do wstrzyknięć podskórnych. Nie należy go podawać drogą dożylną ani domięśniową. Produkt leczniczy AJOVY może być wstrzykiwany w okolice brzucha, ud lub górne części ramion, w miejsce gdzie skóra nie jest tkliwa, zasiniona, zaczerwieniona ani stwardniała. W przypadku wielokrotnych wstrzyknięć należy zmieniać miejsca wstrzyknięć. Pacjenci poinstruowani przez fachowy personel medyczny w zakresie techniki samodzielnego wstrzykiwania podskórnego mogą sami wstrzykiwać sobie produkt leczniczy. Szczegółowe instrukcje dotyczące podawania, patrz punkt 6.6. **4.3 Przeciwwskazania:** Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1. **4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania:** **Identyfikowalność:** Aby poprawić identyfikowalność biologicznych produktów leczniczych, należy wyraźnie odnotować nazwę i numer serii podawanego produktu. **Nadwrażliwość:** W badaniach klinicznych zgłaszano reakcje nadwrażliwości u mniej niż 1% pacjentów otrzymujących fremanezumab. W razie wystąpienia reakcji nadwrażliwości należy rozważyć przerwanie podawania fremanezumabu i wdrożyć odpowiednie leczenie. **Ciężkie choroby układu sercowo-naczyniowego:** Pacjenci z niektórymi ciężkimi chorobami układu sercowo-naczyniowego byli wykluczeni z badań klinicznych (patrz punkt 5.1). Dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania u tych pacjentów nie są dostępne. **Substancje pomocnicze:** Produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na dawkę, to znaczy produkt leczniczy uznaje się za „wolny od sodu”. **4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację:** **Ciąża:** Istnieją tylko ograniczone dane dotyczące stosowania produktu leczniczego AJOVY u kobiet w okresie ciąży. Badania na zwierzętach nie wykazały bezpośredniego ani pośredniego szkodliwego wpływu na reprodukcję (patrz punkt 5.3). W celu zachowania ostrożności zaleca się unikanie stosowania produktu AJOVY w okresie ciąży. **Karmienie piersią:** Nie wiadomo, czy fremanezumab przenika do mleka ludzkiego. Wiadomo, że ludzkie przeciwciała klasy IgG przenikają do mleka ludzkiego przez pierwsze dni po porodzie, następnie jednak ich stężenie szybko się zmniejsza do niewielkiego poziomu. W związku z tym podczas tego krótkiego okresu nie można wykluczyć zagrożenia dla niemowląt karmionych piersią. Później stosowanie fremanezumabu podczas karmienia piersią można rozważać tylko, jeśli jest to wymagane ze względów klinicznych. **Płodność:** Brak danych dotyczących wpływu na płodność u ludzi. Dostępne dane niekliniczne nie sugerują wpływu na płodność (patrz punkt 5.3). **4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn:** AJOVY nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. **4.8 Działania niepożądane:** **Podsumowanie profilu bezpieczeństwa:** W badaniach rejestracyjnych produkt leczniczy AJOVY stosowało łącznie ponad 2500 pacjentów (ponad 1900 pacjentolat). Ponad 1400 pacjentów leczono przez co najmniej 12 miesięcy. Do często zgłaszanych działań niepożądanych produktu leczniczego należały miejscowe reakcje w miejscu wstrzyknięcia [ból (24%), stwardnienie (17%), rumień (16%) i świąd (2%)]. **Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych:** Działania niepożądane produktu leczniczego obserwowane w badaniach klinicznych przedstawiono zgodnie z klasyfikacją układów i narządów MedDRA. W obrębie każdej klasy układów i narządów działania niepożądane produktu leczniczego zostały uporządkowane według częstości występowania, przy czym jako pierwsze wymieniono najczęstsze działania niepożądane. W obrębie każdej kategorii częstości występowania działania niepożądane produktu leczniczego zestawiono w kolejności malejącej ciężkości. Kategorie częstości występowania oparto na następującej konwencji: bardzo często (\geq 1/10); często (\geq 1/100 do $<$ 1/10); niezbyt często (\geq 1/1000 do $<$ 1/100); rzadko (\geq 1/10 000 do $<$ 1/1000); bardzo rzadko ($<$ 1/10 000). W programie badań klinicznych nad produktem leczniczym AJOVY zidentyfikowano następujące działania niepożądane (tabela 1). **Tabela 1: Działania niepożądane w badaniach klinicznych.**

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Częstość występowania	Działanie niepożądane
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Bardzo często	Ból w miejscu wstrzyknięcia
		Stwardnienie w miejscu wstrzyknięcia
		Rumień w miejscu wstrzyknięcia
	Często	Świąd w miejscu wstrzyknięcia
Niezbyt często	Wysypka w miejscu wstrzyknięcia	

Opis wybranych działań niepożądanych: **Reakcje w miejscu wstrzyknięcia:** Najczęściej obserwowanymi miejscowymi reakcjami w miejscu wstrzyknięcia był ból, stwardnienie i rumień. Wszystkie miejscowe reakcje w miejscu wstrzyknięcia miały charakter przemijający, a ich nasilenie było przeważnie łagodne do umiarkowanego. Ból, stwardnienie i rumień zazwyczaj obserwowano bezpośrednio po wstrzyknięciu, podczas gdy świąd i wysypka pojawiały się w ciągu mediany czasu wynoszącej, odpowiednio, 24 i 48 godzin. Wszystkie reakcje w miejscu wstrzyknięcia ustępowały najczęściej w ciągu kilku godzin lub dni. Reakcje w miejscu wstrzyknięcia zasadniczo nie wymagały odstawienia produktu leczniczego. **Immunogenność:** W badaniach kontrolowanych placebo u 0,4% pacjentów (6 z 1701) leczonych fremanezumabem wykształciły się przeciwciała przeciwekowe. Miano tych przeciwciał było niskie. U jednego z tych 6 pacjentów wykształciły się przeciwciała neutralizujące. W trakcie 12-miesięcznego leczenia przeciwciała przeciwekowe wykryto u 2,3% pacjentów (43 z 1888), a u 0,95% pacjentów wykształciły się przeciwciała neutralizujące. Wykształcenie przeciwciał przeciwekowych nie wpływało na bezpieczeństwo stosowania ani skuteczność fremanezumabu. **Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych:** Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych: Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa, tel.: +48 22 49 21 301, faks: +48 22 49 21 309, e-mail: ndl@urpl.gov.pl. **PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU:** TEVA GmbH, Graf-Arco-Str. 3, 89079 Ulm, Niemcy. **NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU wydane przez Komisję Europejską:** 1 ampułko-strzykawka EU/1/19/1358/001, 3 ampułko-strzykawki EU/1/19/1358/002. **Kategoria dostępności:** Rpz – Produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania. **Informacji udziela:** Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o., ul. Osmańska 12, 02-823 Warszawa, tel.: +48 22 345 93 00, www.teva.pl. Pełna informacja zawarta w Charakterystyce Produktu Leczniczego. Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.

CGRP (ang. *calcitonin gene-related peptide*) – peptyd związany z genem kalcytoniny; **sc injection** (ang. *subcutaneous injection*) – wstrzyknięcie podskórne

1. Charakterystyka Produktu Leczniczego AJOVY® 225 mg, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce z dnia 28 listopada 2019 r.

2. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines>, dostęp z dnia 3 lutego 2020 r.

PO/AJO/20/0005

AJOVY[®] ▼

fremanezumab



JUŻ DOSTĘPNE DLA PACJENTÓW¹ W POLSCE!

*Mniej migren,
więcej wspólnych chwil*

Jedyn² zarejestrowane
przeciwciało monoklonalne
anty-CGRP, które może być
podawane sc raz na kwartał
lub raz na miesiąc¹.

Jako profilaktyka migreny dla pacjentów dorosłych, u których występują co najmniej 4 dni z migreną w miesiącu.

teva

Wieloaspektowe działanie fremanezumabu w leczeniu migreny

Multifaceted effect of fremanezumab in the treatment of migraine

dr hab. n. med. Izabela Domitrz

Klinika Neurologii, Wydział Medyczny, Warszawski Uniwersytet Medyczny

STRESZCZENIE

Fremanezumab jest nowym lekiem stosowanym w leczeniu migreny. To przeciwciało monoklonalne oddziałujące przeciwko peptydowi związanemu z genem kalcytoniny. Fremanezumab jest wysoce efektywnym lekiem. W efekcie jego działania udaje się zmniejszyć liczbę dni z bólem głowy i dni z objawami towarzyszącymi migrenie, a także potrzebę przyjmowania leków przeciwbólowych.

Słowa kluczowe: migrena, fremanezumab, CGRP, fotofobia, fonofobia, nudności, wymioty

ABSTRACT

Fremanezumab is a new medicine used to treat migraine. It is a monoclonal antibody interacting against the peptide associated with the calcitonin gene. Fremanezumab is a highly effective drug. As a result, it reduces the number of days with headache, the number of days with migraine symptoms, and the need to take painkillers.

Key words: migraine, fremanezumab, CGRP, photophobia, phonophobia, nausea, vomiting

Adres do korespondencji:

Izabela Domitrz, Klinika Neurologii, Wydział Medyczny, Warszawski Uniwersytet Medyczny
01-809 Warszawa, ul. Ceglowska 80, tel./faks: (22) 569-02-39, e-mail: izabela.domitrz@wum.edu.pl

WSTĘP

Migrena to szeroko występująca choroba charakteryzującą się silnymi, pulsującymi bólami głowy, którym towarzyszą inne objawy: nadwrażliwość na światło i hałas, nudności, wymioty, często także alodynia skórna, a nawet (ostatnio bardzo podkreślane) zaburzenia poznawcze [1–5]. Uważa się, że migrena jest jedną z najważniejszych przyczyn neurologicznych niepełnosprawności na świecie [6–8].

Mdłości występują u połowy pacjentów z migreną epizodyczną i uważane są przez niektórych ekspertów za czynnik zwiększający ryzyko progresji do migreny przewlekłej [9]. Napady migreny powodują ponadprzeciętne zużycie leków przeciwbólowych, nadmierne wykorzystanie zasobów opieki zdrowotnej, a także obniżają jakość życia [10, 11]. Prawie 30% migreników doświadcza bólu głowy częściej niż raz w tygodniu, dodatkowo ok. 8% osób z migreną epizodyczną doświadcza częstych ataków (co najmniej 10–14 dni z bólem głowy miesięcznie) i znajduje się w grupie ryzyka przekształcenia się formy epizodycznej w przewlekłą (takiej, w której dochodzi do min. 15 dni z bólem głowy miesięcznie, w tym 8 dni migrenowych) [6, 8, 12]. Reed i wsp., amerykańscy eksperci, zalecają rozpoczęcie leczenia profilaktycznego u osób, u których przez co najmniej 4 dni w miesiącu występuje ból głowy z cechami migreny [8]. Wśród osób z migreną epizodyczną mniej niż 15% stosuje profilaktykę [8, 13]. W leczeniu doraźnym migreny można przyjmować proste leki przeciwbólowe, niesteroidowe leki przeciwzapalne oraz swoiste i specyficzne leki przeciwmigrenowe – tryptany [15]. Wiele z leków stosowanych przez pacjentów w napadzie migreny jest jednak niespecyficznych i ma ograniczoną skuteczność, co powoduje zwiększoną potrzebę ich stosowania. Zwiększone zużycie zaś wiąże się z rozwojem bólu głowy wynikającym z nadużywania leków i transformacją migreny epizodycznej w przewlekłą [16]. Skuteczne leczenie zapobiegawcze może ograniczyć stosowanie leków przyjmowanych z powodu silnego bólu głowy, w tym tych przeciwko migrenie.

Zastosowanie właściwej profilaktyki migreny jest utrudnione, ponieważ do tej pory nie znamy w pełni patofizjologii choroby. Uważa się, że obejmuje ona aktywację układu trójdzielno-naczyniowego, w trakcie której dochodzi do uwalniania neuropeptydów. Jednym z nich jest silnie rozszerzający naczynia krwionośne peptyd związany z genem kalcytoniny (CGRP, *calcitonin gene-related peptide*). Prawdopodobnie wywołuje on również neurogenne zapalenie okołonaczyniowe [17]. Blokowanie CGRP lub jego receptora stało się zatem obiecującą opcją w profilaktyce leczenia migreny [18].

CGRP jest 37-aminokwasowym neuropeptydem zaangażowanym centralnie i obwodowo w patogenezę migreny [1, 19]. Fremanezumab jest humanizowanym przeciwciałem monoklonalnym IgG2Δa/kappa pozyskiwanym z prekursora mysiego. Fremanezumab wiąże się wybiórczo z ligandem peptydu związanego z genem kalcytoniny (CGRP, *calcitonin gene related peptide*) i blokuje wiązanie się obydwu izoform CGRP (CGRP α oraz β) z receptorem CGRP. Ma elastyczny schemat dawkowania i jest podawany we wstrzyknięciu podskórnym. Zalecana dawka to 225 mg raz na miesiąc lub 675 mg raz na 3 miesiące (w trzech kolejnych wstrzyknięciach po 225 mg każde), podawane podskórnie.

WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOKINETYCZNE

Po podaniu pojedynczej podskórnej dawki 225 lub 675 mg mediana czasu do maksymalnego stężenia fremanezumabu wynosiła 5–7 dni. Stan stacjonarny lek osiąga po prawie 6 miesiącach, a mediana wskaźnika kumulacji wynosiła ok. 2,4 (225 mg raz na miesiąc) i 1,2 (675 mg raz na 3 miesiące). Fremanezumab ma objętość dystrybucji ok. 3,6 l (35,1% CV) i wydaje się minimalnie rozmieszczony w tkankach pozanaczyniowych. Podobnie jak w przypadku innych przeciwciał monoklonalnych lek jest rozkładany na małe peptydy i aminokwasy przez enzymatyczną proteolizę. Szacowany okres półtrwania wynosi ok. 30 dni [26].

W badaniu I fazy parametry farmakokinetyczne fremanezumabu 225, 675 mg były podobne u zdrowych ochotników japońskich i rasy białej [20]. Jako leczenie zapobiegające w migrenie epizodycznej zmniejszał on średnią liczbę dni migreny w miesiącu w okresie 12 tygodni w porównaniu z placebo.

Interakcje z towarzyszącymi lekami, które są induktorami, inhibitorami lub substratami enzymów CYP, są uważane za mało prawdopodobne, ponieważ fremanezumab nie jest metabolizowany przez enzymy CYP.

HALO EM

Podwójnie zaślepienie, kontrolowane placebo badanie z grupami równoległymi HALO EM zostało przeprowadzone w 123 ośrodkach na całym świecie. Jego celem była ocena skuteczności fremanezumabu w zapobieganiu migrenie epizodycznej. W badaniu wzięło udział 875 pacjentów z migreną epizodyczną, zostali oni losowo przydzieleni w stosunku 1 : 1 : 1 do grup: comiesięcznego podawania leku (225 mg na początku oraz w tygodniach 4. i 8., n = 290), kwartalnego podawania (675 mg w trzech iniekcjach po 225 mg na początku, oraz placebo w tygodniach 4. i 8., n = 291) i grupy placebo (n = 294; placebo na początku i w tygodniach 4. i 8.). Badanie składało się z wizyty przesiewowej,

28-dniowego okresu przed włączeniem leczenia fremanezumabem, 12-tygodniowego okresu leczenia i oceny końcowej w 12. tygodniu. Osoby zakwalifikowane do badania odbyły zaplanowane wizyty kontrolne: na początku oraz w tygodniach 4., 8. i 12. U pacjentów, którzy wycofali się z badania przed końcem 12-tygodniowego okresu oceny, przewidziane podczas wizyty końcowej oceny dokonywane były możliwie najszybciej po wycofaniu. Informacje dotyczące bólu głowy i objawów towarzyszących rejestrowano codziennie przez cały okres badania za pomocą elektronicznego urządzenia. Jako pierwszorzędowy punkt końcowy badacze przyjęli zmianę średniej liczby dni migreny w miesiącu w okresie 12 tygodni po pierwszym wstrzyknięciu. Dzień migreny zdefiniowano jako dzień kalendarzowy z trwającym nieprzerwanie co najmniej 2 h bólem głowy spełniającym kryteria dla migreny (z aurą lub bez aury) lub prawdopodobnej migreny (brak tylko jednego kryterium migreny) albo dzień, gdy pacjent stosował silne leki przeciwmigrenowe (tryptany lub sporsyz). Drugorzędowe punkty końcowe obejmowały: odsetek pacjentów osiągających co najmniej 50-procentowe zmniejszenie liczby miesięcznych dni migreny, zmianę miesięcznej liczby dni, kiedy musiały być stosowane leki na ostry ból głowy, zmianę liczby dni z migreną w 4. tygodniu leczenia, zmianę liczby dni z migreną w 12. tygodniu u pacjentów nieotrzymujących jednocześnie leków zapobiegających migrenie i średnią zmianę wyniku w kwestionariuszu *Migraine Disability Assessment* (MIDAS), oceniającym niepełnosprawność związaną z bólem głowy na podstawie utraconych dni aktywności w ciągu ostatnich 3 miesięcy. Wyjściowo u badanych wskazywał on na ciężką niepełnosprawność (średnio 39 pkt). Badanie ukończyło 791 pacjentów (262 otrzymujących fremanezumab co miesiąc, 264 otrzymujących pojedynczą większą dawkę fremanezumabu i 265 otrzymujących placebo). W przypadku 10 (1%) z 875 pacjentów w populacji ITT (*intention-to-treat*) brakowało danych dotyczących pierwotnego punktu końcowego [21].

Wyniki wykazały, że zastosowanie fremanezumabu doprowadziło do redukcji liczby dni z migreną. W ciągu 12 tygodni średnia miesięczna liczba dni z migreną zmniejszyła się o 3,7 dnia u przyjmujących lek w schemacie miesięcznym i o 3,4 dnia w grupie dawkowania kwartalnego. W grupie placebo zmiana wyniosła tylko 2,2 dnia. Różnica między grupami leczenia aktywnego a grupą placebo była statystycznie istotna ($p < 0,001$).

Również w zakresie drugorzędowych punktów końcowych fremanezumab okazał się skuteczniejszy od placebo. Odsetek pacjentów, u których doszło do zmniejszenia średniej miesięcznej liczby dni migreny o co najmniej 50%, wyniósł 47,7% w grupie otrzymującej fremanezumab co miesiąc i 44,4% w grupie, w której podawano go raz na kwartał. Oba wyniki były statystycznie lepsze od wyników w grupie placebo ($p < 0,01$). Poprawa była widocz-

na już w 4. tygodniu leczenia: liczba dni z migreną zmniejszyła się w stosunku do danych wyjściowych o 3,5 (fremanezumab co miesiąc) i 3,3 (fremanezumab kwartalnie) dnia w stosunku do 1,7 dnia w grupie placebo. Zmniejszenie liczby dni doraźnego stosowania leków przeciwmigrenowych w porównaniu do danych wyjściowych podczas 12 tygodni leczenia wynosiło: 3 dni w grupie leczenia comiesięcznego, 2,9 dnia w grupie otrzymującej pojedynczą większą dawkę i 1,6 dnia w grupie placebo. Uzyskano znamienność statystyczną vs placebo.

W efekcie poprawiły się wyniki badanych mierzone za pomocą kwestionariusza MIDAS. W 4 tygodnie po podaniu ostatniej (trzeciej) dawki średni wynik kwestionariusza MIDAS w stosunku do danych wyjściowych zmniejszył się o 24,6 pkt i wyniósł 12,6 pkt w grupie comiesięcznego dawkowania fremanezumabu oraz o 23 pkt i wyniósł 14,6 pkt w grupie dawkowania kwartalnego, natomiast w grupie placebo redukcja wyniosła 17,2 pkt i ostateczny wynik wyniósł 19,4 pkt. Wyniki znamienne statystycznie w porównaniu do placebo.

Leczenie fremanezumabem było stosunkowo bezpieczne. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem występowały częściej w grupach leczonych fremanezumabem (48% w grupie miesięcznej i 47% w grupie otrzymującej pojedynczą większą dawkę) w porównaniu z placebo (37%). Większość z nich miała charakter łagodny i umiarkowany. Odsetek pacjentów, którzy przerwali leczenie z powodu zdarzeń niepożądanych, był podobny w każdej grupie leczenia (2%). Najczęstsze zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia w grupie leczonej fremanezumabem obejmowały: rumień w miejscu wstrzyknięcia ($n = 3$), stwardnienie w miejscu wstrzyknięcia ($n = 2$), biegunkę ($n = 2$), lęk ($n = 2$) i depresję ($n = 2$) [21].

Brandes i wsp. przeprowadzili 12-tygodniową analizę wyników badania HALO EM pod kątem redukcji u pacjentów stosujących fremanezumab liczby dni w miesiącu z bólem głowy, konieczności stosowania doraźnych leków przeciwbólowych i nasilenia objawów związanych z migreną, takich jak: nadwrażliwość na światło i hałas, nudności, wymioty.

Po 12-tygodniowym okresie leczenia zaobserwowali większe zmniejszenie średniej liczby dni w miesiącu stosowania doraźnych leków na ostry ból głowy w stosunku do wartości wyjściowej w grupie fremanezumabu podawanego co miesiąc (-3,0 [$\pm 0,22$] dnia; różnica w porównaniu z placebo: -1,4 [95% CI: -1,84 – -0,89], $p < 0,001$) i kwartalnie (-2,9 [$\pm 0,22$] dnia; różnica w porównaniu z placebo: -1,3 [-1,76 – -0,82], $p < 0,001$) niż w grupie placebo (-1,6 [$\pm 0,21$] dni). U pacjentów, którzy stosowali leki przeciwbólowe związane z migreną na początku leczenia fremanezumab spowodował zmniejszenie miesięcznej średniej

liczby dni konieczności stosowania doraźnych leków na ostry migrenowy ból głowy w stosunku do wartości wyjściowej: zarówno w grupie comiesięcznego poddawania (-3,1 [±0,26] dnia, zmniejszenie o 50,8%; różnica w stosunku do placebo: -2,2 [-2,80 – -1,56], $p < 0,001$), jak i w grupie leczenia co kwartał (-3,1 [±0,26] dnia, zmniejszenie o 47,0%; różnica w stosunku do placebo: -2,2 [-2,81 – -1,58], $p < 0,001$) w porównaniu z placebo (-0,9 [±0,27] dnia, zmniejszenie o 12,7%).

Fremanezumab bardziej zmniejszył średnią miesięczną liczbę dni z nudnościami lub wymiotami w stosunku do wartości wyjściowej w grupie leczenia comiesięcznego (-2,1 [±0,19] dnia; różnica w porównaniu z placebo: -0,7 [-1,12 – -0,29], $p < 0,001$) i kwartalnego (-1,9 [±0,19] dnia; różnica w porównaniu z placebo: -0,5 [-0,87 – -0,04], $p = 0,031$) niż placebo (-1,4 [±0,19] dnia).

Leczenie fremanezumabem zmniejszyło też średnią miesięczną liczbę dni z nadwrażliwością na światło w stosunku do wartości wyjściowej w grupie leczenia comiesięcznego (-3,0 [±0,22] dnia; różnica w porównaniu z placebo: -1,0 [-1,45 – -0,49], $p < 0,001$) i kwartalnego (-2,7 [±0,22] dnia; różnica w porównaniu z placebo: -0,6 [-1,12 – -0,16], $p = 0,009$) w porównaniu z placebo (-2,1 [±0,22] dnia).

HALO CM

W trakcie rekrutacji do badania HALO EM badacze włączyli pacjentów z historią migreny (ICHD-3 β) przez co najmniej 12 miesięcy oraz spełniających kryteria przewlekłej migreny podczas 28-dniowego okresu przed włączeniem leczenia fremanezumabem (ból głowy o dowolnym czasie trwania lub nasileniu przez ≥ 15 dni i ból głowy spełniający kryteria ICHD-3 β dla migreny przez ≥ 8 dni). Protokół pozwolił na włączenie do 30% pacjentów stosujących stałą dawkę jednego leku zapobiegającego migrenie przez co najmniej 2 miesiące przed rozpoczęciem okresu przed rozpoczęciem leczenia. Łącznie do badania HALO CM zakwalifikowano 1130 chorych. Schemat dawkowania w grupach kwartalnej i placebo był analogiczny jak w badaniu HALO EM, natomiast w grupie dawkowania miesięcznego pacjentom podawano kolejno dawki 675 mg, 225 mg, 225 mg.

Pierwszorzędownym punktem końcowym była zmiana średniej liczby dni w miesiącu z bólem głowy (nieprzerwanie co najmniej 4 h i szczytowe nasilenie co najmniej umiarkowanego poziomu lub stosowanie silnych leków przeciwmigrenowych, takich jak tryptany i pochodne sporyszu) w stosunku do wyjściowego 28-dniowego okresu przedinterwencyjnego w ciągu 12 tygodni po podaniu pierwszej dawki. Drugorzędowymi punktami końcowymi były: zmiana średniej liczby dni z migreną w miesiącu, odsetek pacjentów z redukcją o co najmniej 50% średniej liczby dni z bólem

głowy w miesiącu i średnia zmiana w stosunku do wartości wyjściowej w średniej liczbie dni w miesiącu, w których stosowano leki na ostry ból głowy w okresie 12 tygodni po pierwszej dawce. Inne wtórne punkty końcowe obejmowały średnią zmianę w stosunku do wartości wyjściowej liczby dni z bólem głowy w okresie 4 tygodni po pierwszej dawce u wszystkich pacjentów oraz w okresie 12 tygodni po pierwszej dawce u pacjentów nieotrzymujących jednocześnie innych leków, jak również średnią zmianę wyniku w sześciopunktowym teście wpływu bólu głowy (HIT-6; wyniki wahają się od 36 do 78, przy czym wyższe wyniki wskazują na większy stopień niepełnosprawności związanej z bólem głowy).

Po zastosowaniu fremanezumabu u pacjentów stwierdzono zmniejszenie średniej liczby dni z bólem głowy o 4,3 ($\pm 0,3$) dnia w grupie leczenia kwartalnego, o 4,6 ($\pm 0,3$) dnia w grupie leczonej co miesiąc i 2,5 ($\pm 0,3$) dnia w grupie placebo. Wszystkie różnice w porównaniu z placebo były istotne statystycznie ($p < 0,001$).

Stopień niepełnosprawności związanej z bólem głowy zmniejszył się między początkowym a 4-tygodniowym okresem po ostatniej dawce, ze znacznie większym zmniejszeniem wyników HIT-6 dla fremanezumabu kwartalnie (o $6,4 \pm 0,5$ pkt) i fremanezumabu co miesiąc (o $6,8 \pm 0,4$ pkt) niż z placebo (o $4,5 \pm 0,5$ pkt) ($p < 0,001$ dla obu porównań z placebo).

WNIOSKI

Jak dowodzą powyższe wyniki, fremanezumab jest lekiem skutecznym i bezpiecznym u pacjentów cierpiących na migrenę, zarówno w postaci epizodycznej, jak i przewlekłej. Oddziałuje on bezpośrednio – zmniejszając dni z migrenowymi bólami głowy – i pośrednio – przez zmniejszanie konieczności stosowania leków przeciwbólowych, szczególnie specyficznych przeciwmigrenowych, czyli tryptanów i pochodnych sporyszu. Pośrednio takie postępowanie chroni pacjenta z migreną epizodyczną przed rozwojem migreny przewlekłej, a także przed ogólnoustrojowymi działaniami niepożądanymi, lękiem związanym z ograniczoną dostępnością oraz wysokimi kosztami terapii [14–16]. Ważne jest też to, że pacjenci bardzo szybko dostrzegają efekt terapeutyczny w postaci zmniejszenia innych objawów migreny: nie tylko bólu głowy, ale też nudności/wymiotów, a także nadwrażliwości na światło i hałas. Biorąc pod uwagę, że nudności są częstym, przykrym i wyniszczającym objawem związanym ze zwiększonym ryzykiem progresji od migreny epizodycznej do migreny przewlekłej [8], zmniejszenie nudności/wymiotów obserwowane podczas leczenia fremanezumabem może być szczególnie istotne [24, 25].

Obie formy podawania: comiesięczna i kwartalna, cechowały się podobną skutecznością, dlatego wydaje się, że wybór konkretnej powinien być dostosowany do możliwości i preferencji pacjenta. Zwłaszcza że oba schematy zwiększają prawdopodobieństwo przestrzegania przez pacjenta zaleceń terapeutycznych, ponieważ nie wymagają jego codziennego zaangażowania w przyjmowanie leku.

PODSUMOWANIE

Przedstawione wyniki pokazują, że fremanezumab (dawkowany zarówno co miesiąc, jak i co kwartał) jest skuteczny w leczeniu zapobiegawczym u pacjentów z migreną – zmniejsza liczbę dni migrenowych, dni z bólem głowy oraz potrzebę przyjmowania leków przeciwbólowych.

Piśmiennictwo

1. Burstein R, Noseda R, Borsook D. Migraine: multiple processes, complex pathophysiology. *J Neurosci*. 2015; 35(17): 6619-29.
2. Headache Classification Committee of the International Headache Society The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition (beta version). *Cephalalgia*. 2013; 33(9): 629-808.
3. Lipton RB, Silberstein SD. Episodic and chronic migraine headache: breaking down barriers to optimal treatment and prevention. *Headache*. 2015; 55(suppl 2): 103-22.
4. Lipton RB, Stewart WF, Diamond S et al. Prevalence and burden of migraine in the United States: data from the American Migraine Study II. *Headache*. 2001; 41(7): 646-57.
5. Goadsby PJ, Holland PR, Martins-Oliveira M et al. Pathophysiology of migraine: a disorder of sensory processing. *Physiol Rev*. 2017; 97(2): 553-622.
6. Buse DC, Scher AI, Dodick DW et al. Impact of migraine on the family: perspectives of people with migraine and their spouse/domestic partner in the CaMEO study [published online April 25, 2016]. *Mayo Clin Proc*. doi: 10.1016/j.mayocp.2016.02.013.
7. GBD 2016 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 328 diseases and injuries for 195 countries, 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet*. 2017; 390(10100): 1211-59.
8. Reed ML, Fanning KM, Serrano D et al. Persistent frequent nausea is associated with progression to chronic migraine: AMPP study results. *Headache*. 2015; 55: 76-87.
9. Gajria K, Lee LK, Flores NM et al. Humanistic and economic burden of nausea and vomiting among migraine sufferers. *J Pain Res*. 2017; 10: 689-98.
10. Hanson LL, Ahmed Z, Katz BJ et al. Patients with migraine have substantial reductions in measures of visual quality of life. *Headache*. 2018; 58: 1007-13.
11. Lipton RB, Bigal ME, Diamond M et al; AMPP Advisory Group. Migraine prevalence, disease burden, and the need for preventive therapy. *Neurology*. 2007; 68(5): 343-9.
12. Bigal ME, Lipton RB. Clinical course in migraine: conceptualizing migraine transformation. *Neurology*. 2008; 71(11): 848-55.
13. Blumenfeld AM, Bloudek LM, Becker WJ et al. Patterns of use and reasons for discontinuation of prophylactic medications for episodic migraine and chronic migraine: results from the second international burden of migraine study (IBMS-II). *Headache*. 2013; 53(4): 644-55.
14. Wells RE, Markowitz SY, Baron EP et al. Identifying the factors underlying discontinuation of triptans. *Headache*. 2014; 54: 278-89.
15. Saper JR, Da Silva AN. Medication overuse headache: History, features, prevention and management strategies. *CNS Drugs*. 2013; 27: 867-77.
16. Estemalik E, Tepper S. Preventive treatment in migraine and the new US guidelines. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2013; 9: 709-20.
17. Maasumi K, Michael RL, Rapoport AM. CGRP and migraine: the role of blocking calcitonin gene-related peptide ligand and receptor in the management of migraine. *Drugs*. 2018; 78(9): 913-28. doi: 10.1007/s40265-018-0923-5.
18. Silberstein SD, Edvinsson L. Is CGRP a marker for chronic migraine? *Neurology*. 2013; 81(14): 1184-5. doi: 10.1212/WNL.0b013e3182a6cc33.
19. Ho TW, Edvinsson L, Goadsby PJ. CGRP and its receptors provide new insights into migraine pathophysiology. *Nat Rev Neurol*. 2010; 6(10): 573-82.
20. Cohen-Barak O, Weiss S, Rasamoeliso M et al. A phase 1 study to assess the pharmacokinetics, safety, and tolerability of fremanezumab doses (225 mg, 675 mg and 900 mg) in Japanese and Caucasian healthy subjects. *Cephalalgia*. 2018. doi: 10.1177/0333102418771376.
21. Dodick DW, Silberstein SD, Bigal ME et al. Effect of fremanezumab compared with placebo for prevention of episodic migraine: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2018; 319(19): 1999-2008. doi: 10.1001/jama.2018.4853.
22. Silberstein SD, Dodick DW, Bigal ME et al. Fremanezumab for the preventive treatment of chronic migraine. *N Engl J Med*. 2017; 377(22): 2113-2122. doi: 10.1056/NEJMoa1709038.
23. Brandes JL, Kudrow D, Yeung PP et al. Effects of fremanezumab on the use of acute headache medication and associated symptoms of migraine in patients with episodic migraine. *Cephalalgia*. 2019; 333102419885905. doi: 10.1177/0333102419885905.
24. Guo S, Vollesen AL, Olesen J et al. Premonitory and nonheadache symptoms induced by CGRP and PACAP38 in patients with migraine. *Pain*. 2016; 157: 2773-81.
25. Mason BN, Kaiser EA, Kuburas A et al. Induction of migraine-like photophobic behavior in mice by both peripheral and central CGRP mechanisms. *J Neurosci*. 2017; 37: 204-16.
26. Charakterystyka produktu leczniczego AJOVY [online: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/ajovy-epar-product-information_pl.pdf].

ARTYKUŁ POGLĄDOWY

Almotryptan – charakterystyka i miejsce w terapii migreny

The characteristics of almotriptan and its place in migraine therapy

lek. Piotr Chądryński, dr hab. n. med. Izabela Domitrz

Klinika Neurologii, Wydział Medyczny,
Warszawski Uniwersytet Medyczny

STRESZCZENIE

Tryptany od lat pozostają bezkonkurencyjnymi faworytami w doraźnym leczeniu napadów migreny. Niewątpliwie swoją pozycję wśród leków przeciwmigrenowych zawdzięczają wysokiej skuteczności działania przy jednocześnie korzystnym profilu bezpieczeństwa. Dzięki wieloletnim doświadczeniom mamy szczegółowe dane na temat właściwości poszczególnych tryptanów, pozwalające zoptymalizować leczenie migreny. Jednym z przedstawicieli tej grupy jest almotryptan, od 20 lat obecny w terapii migreny na świecie. Jego charakterystyka pozwala na znalezienie odpowiedniego miejsca w zindywidualizowanej terapii pacjentów dzisiejszych czasów.

Słowa kluczowe: migrena, ból głowy, almotryptan, tryptany

ABSTRACT

For many years triptans have been the leading abortive migraine treatment, due to its high efficacy while maintaining good tolerability. As a consequence of long experience, we gained detailed knowledge about this particular group of drugs, allowing us to optimize the migraine therapy. An example of such a drug is almotriptan, which has already been for use for 20 years. Understanding of its specific characteristics can further improve its usage for individualized migraine therapy.

Key words: migraine, headache, almotriptan, triptans

Adres do korespondencji:

lek. Piotr Chądryński, Klinika Neurologii, Wydział Medyczny, Warszawski Uniwersytet Medyczny
01-809 Warszawa, ul. Ceglowska 80, tel.: (22) 569-02-39, faks: (22) 569-02-07, e-mail: piotr.chdzyski@gmail.com

WPROWADZENIE

Tryptany, czyli wybiórczy agoniści receptorów serotoninowych 5-HT₁, są wyspecjalizowaną grupą leków, stworzoną w celu doraźnego leczenia napadów migreny [1]. Niespełna 30 lat minęło od zarejestrowania pierwszego tryptanu, a na przestrzeni lat pojawiały się coraz to nowsze leki tryptanowe. Każdy z dostępnych tryptanów charakteryzują różnice w farmakokinetyce i farmakodynamice, pomimo wspólnego mechanizmu działania [1–3]. Dzięki wspomnianym różnicom, przekładającym się na efekt terapeutyczny, możliwa jest zindywidualizowana terapia odpowiadająca konkretnym potrzebom pacjentów. Dla almotryptanu, podobnie jak dla innych tryptanów, można wyznaczyć pewną grupę pacjentów, którzy odniosą szczególne korzyści ze stosowania tego leku. Dwudziestoletnie doświadczenia związane z terapią almotryptanem na świecie oraz dostępne dane naukowe w zdecydowanym stopniu ułatwiają wyłonienie wspomnianej niszy pacjentów migrenowych [4].

MECHANIZM DZIAŁANIA

Almotryptan jest selektywnym agonistą receptorów serotoninowych z rodziny 5-HT₁, co bez wątpienia jest cechą wspólną tryptanów, natomiast cechą różnicującą działanie leków tryptanowych jest m.in. stopień powinowactwa do podtypów owych receptorów. Almotryptan wykazuje największe powinowactwo do receptorów 5-HT_{1B}, 5-HT_{1D} i 5-HT_{1F} oraz niewielkie powinowactwo do receptorów 5-HT_{1A} i 5-HT₇ [4, 5]. Podobnie jak w przypadku pozostałych tryptanów, almotryptan zawdzięcza efekt terapeutyczny silnemu działaniu na receptory typu 5-HT_{1B/1D} zlokalizowane m.in. w wewnątrzczaszkowych naczyniach krwionośnych oraz szlakach trójdzielnych [4–6]. Na skutek działania tryptanu dochodzi do neutralizacji nadmiernej wazodylatacji naczyń i pobudzenia nocyceptywnych szlaków trójdzielnych, występujących podczas napadu migreny, a także do zmniejszenia wydzielania neuropeptydów [4, 5]. Opisane mechanizmy odpowiadają za działanie terapeutyczne, czyli zmniejszenie nasilenia bólu lub całkowite przerwanie napadu migreny.

FARMAKOKINETYKA

Wyróżniającą cechą almotryptanu jest jego niezwykle wysoka biodostępność po podaniu doustnym, która sięga nawet 70% [4, 6]. Pozostałe tryptany dostępne w Polsce, przy tej samej drodze podania, charakteryzują się niższymi wartościami, mieszczącymi się w granicach 15–50% [2]. Istotną rolę przypisuje się również szybkości wchłaniania leku. Stężenie maksymalne (C_{max}) almotryptanu osiąga po niespełna 3 h od przyjęcia dawki, przy czym aż 70% C_{max} obserwowano już po 1 h [6]. Stężenie leku w osoczu krwi bezpośrednio przekłada się na efekt terapeutyczny, którego początek działania występuje nawet po

30 min od przyjęcia leku [6]. Udowodniono również, iż wchłanianie almotryptanu jest niezależne od spożytych pokarmów, a przyswojony almotryptan w ponad 60% pozostaje niezwiązany z białkami osocza, co zwiększa jego aktywność i szybkość rozprowadzania w organizmie [5]. Nie wykazano również istotnego wpływu czynników niemodyfikowalnych, takich jak płeć i wiek, na wchłanianie i aktywność almotryptanu [5, 6]. Główną drogą eliminacji almotryptanu są nerki, gdzie ponad 50% dawki almotryptanu jest wydalane w postaci niezmienionej z moczem [4, 6, 7]. Pozostała część dawki w znacznej części podlega metabolizmowi w wątrobie przez monoaminoooksydazę i cytochrom P450 do nieaktywnych metabolitów [4, 6, 7]. Okres półtrwania eliminacji (t_{1/2}) almotryptanu wynosi ok. 3–4 h, natomiast u pacjentów z ciężkim upośledzeniem czynności nerek obserwowano wydłużenie t_{1/2} do 7 h [2, 7]. W badaniach klinicznych nie zaobserwowano istotnych interakcji lekowych wpływających na farmakokinetykę i farmakodynamikę almotryptanu [5]. Podstawowe dane farmakokinetyczne zestawiono w tabeli 1.

Tabela 1. Profil farmakokinetyczny tryptanu.

Farmakokinetyka almotryptanu		
Biodostępność	C _{max}	t _{1/2}
70%	po 3h (70% po 1 h)	3–4 h

DROGA PODANIA I DAWKOWANIE

Na polskim rynku almotryptan dostępny jest w postaci tabletek doustnych w stałej dawce 12,5 mg [7]. Droga doustna wydaje się najbardziej korzystna, biorąc pod uwagę farmakokinetykę almotryptanu, natomiast zawartość 12,5 mg substancji czynnej jest jednocześnie zalecaną dawką terapeutyczną [7, 8]. Przy braku skuteczności dawki początkowej możliwe jest powtórne zastosowanie leku, lecz nie wcześniej niż po 2 h od przyjęcia pierwszej tabletki [7]. Stała dawka leku oraz przyjazna pacjentowi droga podania mogą znacząco ułatwiać stosowanie preparatu, wpływając bezpośrednio na wyniki terapii. Zalecane dawkowanie almotryptanu przedstawiono w tabeli 2.

Tabela 2. Zalecane dawkowanie almotryptanu.

	Dawka jednorazowa	Dawka dobową
Pacjenci bez dodatkowych obciążeń	12,5 mg	25 mg
Pacjenci z ciężką niewydolnością nerek	12,5 mg	12,5 mg

SKUTECZNOŚĆ

W randomizowanych badaniach klinicznych wykazano istotną statystycznie skuteczność almotryptanu w porównaniu z pla-

cebo [4, 6, 9]. W ocenie po 2 h od przyjęcia dawki obserwowano znaczące zmniejszenie dolegliwości bólowych u ok. 60% pacjentów i całkowite ustąpienie bólu u 34–38% chorych, natomiast w przypadku placebo zarejestrowano odpowiednio 32–35% i 11–14% [2, 4, 9]. W badaniach porównawczych almotryptan stosowany w dawce 12,5 mg wykazywał podobną skuteczność co sumatryptan podany doustnie w dawkach 50 i 100 mg oraz zolmitryptan w dawce 2,5 mg, a także nie odbiegał znacząco od ryzatryptanu (10 mg) i eletriptanu (80 mg) [2, 4]. W badaniach zauważono także wyższy odsetek pacjentów bezbólowych przy wczesnym zastosowaniu leku (poniżej 1 h od wystąpienia objawów), wykazując niekiedy podwójną skuteczność [4, 6, 10]. Almotryptan należy do grupy agonistów receptorów 5-HT₁, cechujących się jedną z najniższych częstości nawrotów napadów migreny w ciągu 24 h, pozostających w granicach 15–30% [4, 6, 10]. Oprócz działania przeciwbólowego almotryptan działa także na inne objawy migreny, takie jak nudności, fono- czy fotofobia, zmniejszając ich nasilenie [4].

DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANE

Profil działań niepożądanych nie odbiega od pozostałych leków z tej grupy, lecz zaobserwowano dobrą, zbliżoną do placebo, tolerancję almotryptanu [6, 10, 11]. Najczęściej zarejestrowanymi skutkami ubocznymi były objawy niezagrażające życiu, takie jak: senność, zmęczenie, zawroty głowy, nudności, bóle w klatce piersiowej czy kołatania serca [7, 11]. Najrzadziej natomiast obserwowane objawy, mogące mieć poważne konsekwencje dla zdrowia pacjentów, są rezultatem naczynioskurczowego mechanizmu działania, a pośród nich można wymienić skurcz naczyń wieńcowych czy zawał serca [7, 11].

Przed rozpoczęciem terapii lekarz powinien uprzedzić pacjenta o możliwości wystąpienia powyższych objawów, a także o możliwości wystąpienia bólów głowy z nadużywania leków (MOH, *medication overuse headache*). W celu uniknięcia MOH pacjenci powinni stosować tryptan nie częściej niż 10 dni w miesiącu [9, 11, 12]. Najczęściej zgłaszane działania niepożądane przedstawiono w tabeli 3.

PRZECIWWSKAZANIA

Przeciwwskazania do stosowania almotryptanu, podobnie jak innych tryptanów, są ściśle związane z mechanizmem ich działania oraz wspomnianymi już działaniami niepożądanymi. Ze względu na występujący podczas leczenia skurcz naczyń obwodowych, almotryptanu nie należy stosować u pacjentów z grup wysokiego ryzyka zdarzeń naczyniowo-sercowych, czyli pacjentów z niekontrolowanym nadciśnieniem tętniczym czy chorobą niedokrwienną serca [2, 7, 11, 13]. Przebyte incydenty naczyniowo-mózgowe oraz choroba naczyń obwodowych również należą do czynników dyskwalifikujących pacjentów z leczenia almotryptanem [7, 11]. Almotryptan przeciwwskazany jest także u pacjentów z ciężkim upośledzeniem czynności wątroby, natomiast u chorych z zaburzeniami czynności nerek wystarczy ograniczyć dawkę maksymalną do 12,5 mg/24 h [4, 5, 7]. Równocześnie z almotryptanem nie należy stosować innych selektywnych agonistów receptorów 5-HT₁, a także ergotaminy i jej pochodnych [7]. Ponadto, ze względu na brak badań dotyczących wpływu almotryptanu na płód oraz dzieci karmione piersią, nie zaleca się stosowania tego leku u kobiet w czasie ciąży i laktacji [4, 7, 11]. Przeciwwskazania do stosowania almotryptanu zestawiono w tabeli 4.

Tabela 3. Działania niepożądane almotryptanu wraz z częstością ich występowania.

Działania niepożądane	Częstość
Zawroty głowy, senność, nudności, wymioty, zmęczenie	często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)
Parestezje, ból głowy, dzwonięcie w uszach, kołatanie serca, uczucie ucisku w gardle, biegunka, niestrawność, suchość błony śluzowej jamy ustnej, bóle mięśni, bóle kości, ból w klatce piersiowej, astenia	niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$)
Skurcz naczyń wieńcowych, zawał mięśnia sercowego, częstoskurcz	bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$)
Napady padaczkowe	nieznana

Tabela 4. Przeciwwskazania do stosowania almotryptanu.

Przeciwwskazania do stosowania almotryptanu
Rozpoznana choroba niedokrwienna serca
Ciężkie nadciśnienie tętnicze lub niekontrolowane nadciśnienie tętnicze
Przebyte zdarzenie naczyniowo-mózgowe lub przemijający napad niedokrwienny mózgu
Choroba naczyń obwodowych
Ciężkie upośledzenie czynności wątroby
Stosowanie innych agonistów receptorów 5-HT _{1B/1D}
Stosowanie ergotaminy i jej pochodnych
Ciąża i okres karmienia piersią

WSKAZANIA KLINICZNE

Almotryptan został ujęty zarówno w polskich, jak i międzynarodowych wytycznych jako lek pierwszego rzutu w przerywaniu napadów migreny bez aury, jak i z aurą [8, 12–14]. Podobnie jak inni agonści receptorów 5-HT₁, almotryptan jest zalecany w leczeniu napadów migreny o umiarkowanym i silnym natężeniu, lecz dopiero po ustąpieniu objawów aury, jeśli taka występuje [8]. Jednakże przed zaleceniem pacjentowi leczenia almotryptanem, w pierwszej kolejności należy upewnić się o poprawności rozpoznania migreny u pacjenta, zgodnej z Międzynarodową Klasyfikacją Bólów Głowy, wersją trzecią (ICHD-3) [15]. Almotryptan zalecany jest u pacjentów częściej doświadczających nawrotów migreny, a także u chorych ze słabszą tolerancją leków tryptanowych [10, 12]. Wykazano również dobrą skuteczność przerywania napadów migreny u kobiet z migreną związaną z miesiączką i w migrenie miesiączkowej, zatem również w tych grupach pacjentów można preferować rozpoczęcie terapii od almotryptanu [4, 16]. Należy jednak pamiętać

o zmienności osobniczej, a także przyzwyczajeniach i preferencjach migreników. W praktyce klinicznej można zaobserwować inne od oczekiwanych efekty poszczególnych tryptanów, a brak skuteczności jednego z nich nie wyklucza efektywnego działania innego [12].

PODSUMOWANIE

Wydaje się, iż almotryptan dzięki tolerancji zbliżonej do placebo i efektywności porównywalnej z pozostałymi lekami tej grupy może być z powodzeniem stosowany w doraźnej terapii napadów migreny jako lek pierwszego wyboru. Dodatkowymi atutami almotryptanu są niska częstość nawrotów, a także działanie na pozostałe objawy napadu migreny. Różnorodność dostępnych leków daje nam możliwość zindywidualizowania terapii i dobrania leczenia pod kątem preferencji i potrzeb pacjentów.

Piśmiennictwo

1. Humphrey PPA. The discovery and development of the triptans, a major therapeutic breakthrough. *Headache*. 2008; 48(5): 685-687. doi: 10.1111/j.1526-4610.2008.01097.x.
2. Dahlöf CGH, Dodick D, Dowson AJ, Pascual J. How does almotriptan compare with other triptans? A review of data from placebo-controlled clinical trials. *Headache*. 2002; 42(2): 99-113. doi: 10.1046/j.1526-4610.2002.02025.x.
3. Thorlund K, Mills EJ, Wu P et al. Comparative efficacy of triptans for the abortive treatment of migraine: A multiple treatment comparison meta-analysis. *Cephalalgia*. 2014; 34(4): 258-267. doi: 10.1177/0333102413508661.
4. Pascual J, Vila C. Almotriptan: a review of 20 years' clinical experience. *Expert Rev Neurother*. 2019; 19(8): 759-768. doi:10.1080/14737175.2019.1591951.
5. McEnroe JD, Fleishaker JC. Clinical pharmacokinetics of almotriptan, a serotonin 5-HT_{1B/1D} receptor agonist for the treatment of migraine. *Clin Pharmacokinet*. 2005; 44(3): 237-246. doi: 10.2165/00003088-200544030-00002.
6. Von SRL. Almotriptan: a review of pharmacology, clinical efficacy, and tolerability. *Am J Manag Care*. 2002; 8(3 Suppl).
7. Charakterystyka Produktu Leczniczego Almozen.
8. Domitrz I, Kozubski W. Rekomendacje diagnostyczno-terapeutyczne postępowania w migrenie. *Pol Przegląd Neurol*. 2019; 15(Supl. B).
9. Marmura MJ, Silberstein SD, Schwedt TJ. The acute treatment of migraine in adults: The american headache society evidence assessment of migraine pharmacotherapies. *Headache*. 2015; 55(1): 3-20. doi: 10.1111/head.12499.
10. Dodick DW. A review of the clinical efficacy and tolerability of almotriptan in acute migraine. *Expert Opin Pharmacother*. 2003; 4(7): 1157-1163. doi: 10.1517/14656566.4.7.1157.
11. González-Hernández A, Marichal-Cancino BA, MaassenVanDenBrink A et al. Side Effects Associated with Current and Prospective Antimigraine Pharmacotherapies. Vol 14. Taylor & Francis; 2018. doi: 10.1080/17425255.2018.1416097.
12. Sinclair AJ, Sturrock A, Davies B, Matharu M. Headache management: Pharmacological approaches. *Pract Neurol*. 2015; 15(6): 411-423. doi: 10.1136/practneurol-2015-001167.
13. Pringsheim T, Davenport WJ, Marmura MJ et al. How to Apply the AHS Evidence Assessment of the Acute Treatment of Migraine in Adults to your Patient with Migraine. *Headache*. 2016; 56(7): 1194-1200. doi: 10.1111/head.12870.
14. Evers S, Áfra J, Frese A, et al. EFNS guideline on the drug treatment of migraine – Revised report of an EFNS task force. *Eur J Neurol*. 2009; 16(9): 968-981. doi: 10.1111/j.1468-1331.2009.02748.x.
15. Vincent M, Wang S. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS) The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. *Cephalalgia*. 2018; 38(1): 1-211. doi: 10.1177/0333102417738202.
16. Bussone G, Allais G, Gabellari IC et al. Almotriptan for menstrually related migraine. *Expert Opin Pharmacother*. 2011; 12(12): 1933-1943. doi: 10.1517/14656566.2011.594794.

ARTYKUŁ POGLĄDOWY

Wybrane metody fizjoterapeutyczne w bólach głowy

Selected physiotherapeutic methods in headaches

**mgr Karolina Krzysztoń^{1, 2}, dr n. o zdr. Beata Mielańczuk-Lubecka²,
dr n. med. Jakub Stolarski^{1, 2}, mgr Rafał Piaścik², mgr Agata Zdrowowicz^{1, 2}**

¹ Klinika Neurologii, Wydział Medyczny, Warszawski Uniwersytet Medyczny

² Oddział Neurologii, Szpital Bielański

STRESZCZENIE

Problem bólów głowy zawsze towarzyszył człowiekowi. Pierwsze opisy migreny, neuralgii czy ataków bólu głowy datuje się na 1200 r. p.n.e. (papyrus Ebersa). WHO podaje, że bóle głowy plasują się na szczycie przyczyn długotrwałej absencji w pracy, negatywnie wpływają na aktywność społeczną i życie rodzinne, znacząco obniżając jakość życia pacjentów. 68% pozafarmakologicznych metod leczenia w Europie to postępowanie fizjoterapeutyczne. Na uwagę zasługuje terapia manualna odcinka szyjnego kręgosłupa, terapia punktów spustowych oraz neuromobilizacja nerwu trójdzielnego. Metody te, stosowane przez doświadczonego fizjoterapeutę, mogą stanowić skuteczne uzupełnienie leczenia bólów głowy.

Słowa kluczowe: ból głowy, neuromobilizacja, terapia manualna, punkty spustowe, fizjoterapia

ABSTRACT

Headaches have accompanied man since the dawn of time. First descriptions of migraine, neuralgia or headache attacks date back to 1200 B.C.E. (Ebers papyrus). WHO reports that headaches rank at the top of long-term absenteeism, negatively affect social activity and family life, significantly reducing patients' quality of life. 68% of non-pharmacological treatments in Europe are physiotherapy. Noteworthy is manual therapy of the cervical spine, trigger point therapy and neuromobilization of the trigeminal nerve. These methods, used by an experienced physiotherapist, can be an effective complement to the treatment of headaches.

Key words: headache, neuromobilization, manual therapy, trigger points, physiotherapy

Adres do korespondencji:

Beata Mielańczuk-Lubecka, Oddział Neurologii, Szpital Bielański, 01-809 Warszawa, ul. Ceglowska 80
e-mail: beataannalubecka@gmail.com, tel.: 508-098-523

WSTĘP

Problem bólów głowy zawsze towarzyszył człowiekowi. Pierwsze opisy migreny, neuralgii czy ataków bólu głowy, które prawdopodobnie odnoszą się do przekazów medycznych z 2500 r. p.n.e., datuje się na 1200 r. p.n.e. (papiirus Ebersa). Zanim Areteusz z Kapadocji stworzył klasyczne opisy migreny, stając się odkrywcą bólu migrenowego, Hipokrates i Celsus scharakteryzowali niektóre objawy towarzyszące migrenie, a także czynniki wyzwalające dolegliwości. Rozwój medycyny przyniósł nowe teorie mechanizmów powstawania, modulacji i leczenia bólów głowy [1].

Według WHO problem dotyczy obecnie 47% w populacji ogólnej. Dodatkowo Światowa Organizacja Zdrowia podaje, że bóle głowy plasują się na szczycie przyczyn długotrwałej absencji w pracy, negatywnie wpływają na aktywność społeczną i życie rodzinne, znacząco obniżając jakość życia pacjentów [2].

Coraz częściej pacjenci sięgają po niefarmakologiczne sposoby radzenia sobie z bólem głowy. Podaje się, że 68% pozafarmakologicznych metod leczenia w Europie to postępowanie fizjoterapeutyczne [3]. Na uwagę zasługują tu terapia manualna odcinka szyjnego kręgosłupa, terapia punktów spustowych oraz neuromobilizacja nerwu trójdzielnego.

NEUROMOBILIZACJA NERWU TRÓJDZIELNEGO

Innerwacja mózgowych naczyń krwionośnych, naczyń krwionośnych opony twardej i dużych zatok żylnych pochodzi ze zwoju trójdzielnego i z korzeni nerwowych górnego odcinka szyjnego. Projekcje z korzeni górnego kręgosłupa szyjnego i zwoju trójdzielnego zbiegają się w jądrze pasma rdzeniowego nerwu trójdzielnego. Aktywacja zwoju trójdzielnego powoduje uwolnienie wazoaktywnych neuropeptydów związanych z neurogennym zapaleniem, takich jak: substancja P, peptyd związany z genem kalcytoniny (CGRP) i neurokinina A. Peptydy te powodują aseptyczną odpowiedź zapalną w oponie twardej i uczulają na bodźce czuciowe włókna wcześniej niewrażliwe. Zatem odczuwanie bólu głowy jest spowodowane funkcjonalnym kontinuum między włóknami trójdzielnymi a szyjnymi, które zbiegają się w jądrze trójdzielnym zlokalizowanym w rdzeniu kręgowym szyjnego odcinka kręgosłupa [4].

Terapią, którą z powodzeniem można zaproponować pacjentom cierpiącym z powodu bólu głowy, jest neuromobilizacja nerwu trójdzielnego. To metoda leczenia zachowawczego obejmująca tkankę nerwową oraz wszystkie tkanki do niej przylegające. Opiera się przede wszystkim na odtwarzaniu prawidłowej neuromechaniki i właściwości adaptacyjnych [5].

Ten rodzaj postępowania można dołączyć pomocniczo do planu terapii farmakologicznej i innych form działania przeciwbólowego (neuromobilizacja nie jest monoterapią!) na każdym etapie dolegliwości. Kwalifikacji do terapii dokonuje fizjoterapeuta lub lekarz, wykluczając przeciwwskazania.

Przebieg terapii nie jest uciążliwy dla pacjenta. Spodziewane efekty to raczej działanie przeciwbólowe i zmniejszające napięcie skóry twarzoczaszki. Terapeuta chwyta fałd skóry pomiędzy palce i przesuwa go (ryc. 1). Kierunek manewru determinowany jest przez lokalizację nerwu, a zwłaszcza miejsca, gdzie włókna wychodzą z czaszki i biegną w skórze. W przypadku gdy skóra twarzy jest bardzo napięta i rolowanie jej nie jest możliwe, manewr wykonuje się, dociskając delikatnie skórę nad miejscem wyjścia nerwu, przesuując tkanki zawsze na zewnątrz twarzy (ryc. 2). Manewry łączą napięcia wzdłuż głównych i mniejszych gałązek nerwów (neuromobilizacja po jednej stronie twarzy, rozszerzenie nozdrza ze skórą przedniej okolicy skroniowej) lub dwie gałązki tego samego nerwu (skóra czoła i brody) [6]. Neuromobilizację powinna poprzedzać ocena tkliwości w badaniu palpacyjnym wyjść gałązek nerwu trójdzielnego (otwór nadoczołowy, otwór podoczołowy, otwór bródkowy) oraz przesuwalności tkanek. Aby zbudować napięcie nerwu trójdzielnego, można zastosować napięcie opony twardej – w tym celu wykonuje się zgięcie boczne kręgosłupa szyjnego. Technika ta sprawdza się, gdy badanie palpacyjne potwierdzi bardzo duży dyskomfort w obrębie twarzy i budowanie napięcia będzie możliwe tylko poprzez mobilizację opony twardej (terapia zawsze bezbolesna!).

DYSFUNKCJE TKANEK MIĘKKKICH PRZYCZYNIAJĄCE SIĘ DO POWSTAWANIA BÓLÓW GŁOWY – PUNKTY SPUSTOWE

Punkty spustowe są to niewielkie obszary głębokiej wrażliwości w mięśniu szkieletowym z typowym, wyczuwalnym palpacyjnie zgrubieniem w napiętym paśmie mięśniowym. To miejsce charakteryzuje się nadwrażliwością przy manualnej kompresji i może powodować charakterystyczny ból przeniesiony do mniej więcej stałych stref projekcji [7]. Strefy te przy tej samej lokalizacji punktu spustowego wykazują niewielką zmienność międzyosobniczą. Żadne inne dysfunkcje tkanek miękkich nie mają tego osobliwego atrybutu [8]. Aby rozpoznać punkt spustowy w badaniu manualnym, powinny zostać spełnione dwa z trzech następujących kryteriów: wyczuwalne w badaniu manualnym napięte pasmo mięśniowe, zgrubienie (guzek) w środku tego pasma oraz ból wywołany manualną kompresją tego punktu [9]. W wielu przypadkach (choć nie zawsze) manualna kompresja punktu spustowego powoduje przeniesiony ból w typowe obszary.

Rycina 1. Manewr neuromobilizacji – chwyt fałdów skóry.



Rycina 2. Manewr neuromobilizacji – chwyt poprzez dociśnięcie tkanek.

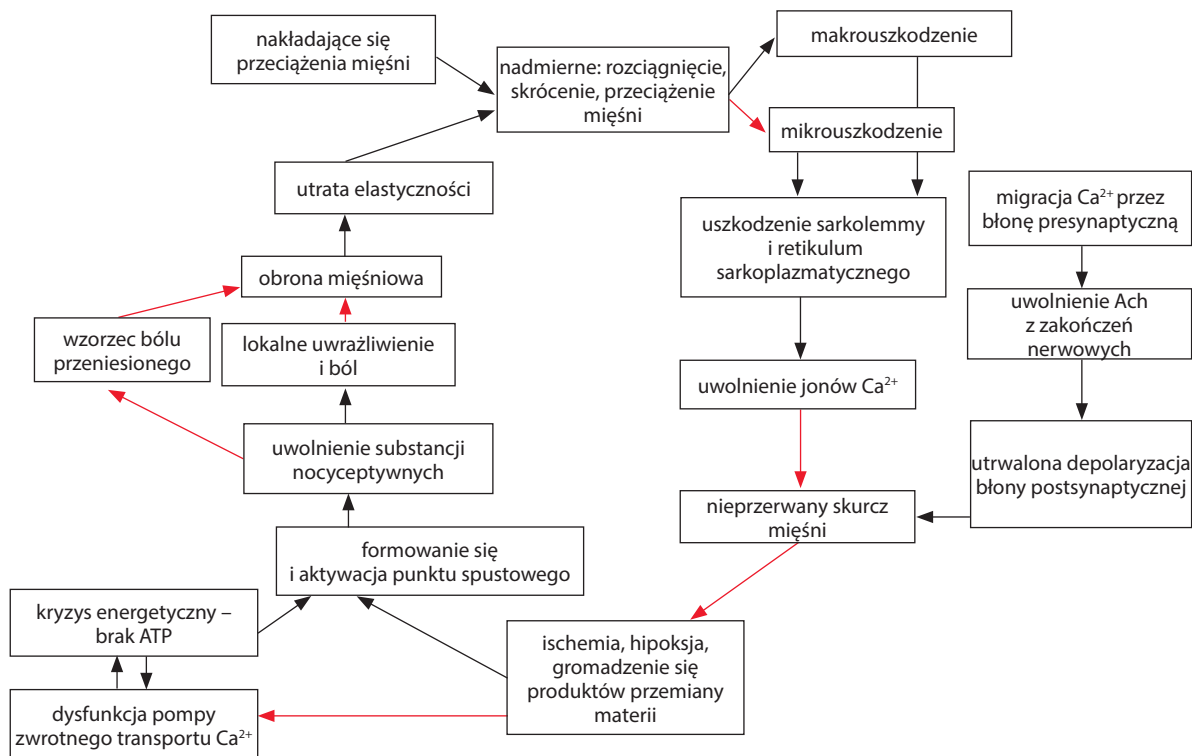


W celu lepszego zrozumienia problematyki punktów spustowych, w kontekście bólów głowy, istotne jest zwrócenie uwagi na przyczyny ich powstawania. Do najczęstszych należy zaliczyć: zaburzenia posturalne, dysbalans mięśniowy, przeciążenia mięśni, urazy i stres. Prawidłowe ustawienie struktur w obrębie kręgosłupa szyjnego jest związane z prawidłowym funkcjonowaniem mięśni. Zaburzenia posturalne i przewlekła adaptacja do nich powodują zmianę normalnego ustawienia w obrębie kręgosłupa szyjnego, co prowadzi do zmian przeciążeniowych w mięśniach szkieletowych i powstawania punktów spustowych. W opublikowanych badaniach naukowych zwraca się uwagę na predyspozycję do powstawania punktów spustowych u pacjentów prezentujących protrakcyjne ustawienie głowy, wyprostne ustawienie głowy w stawie szczytowo-potylicznym oraz zniesioną lordozę szyjną [10].

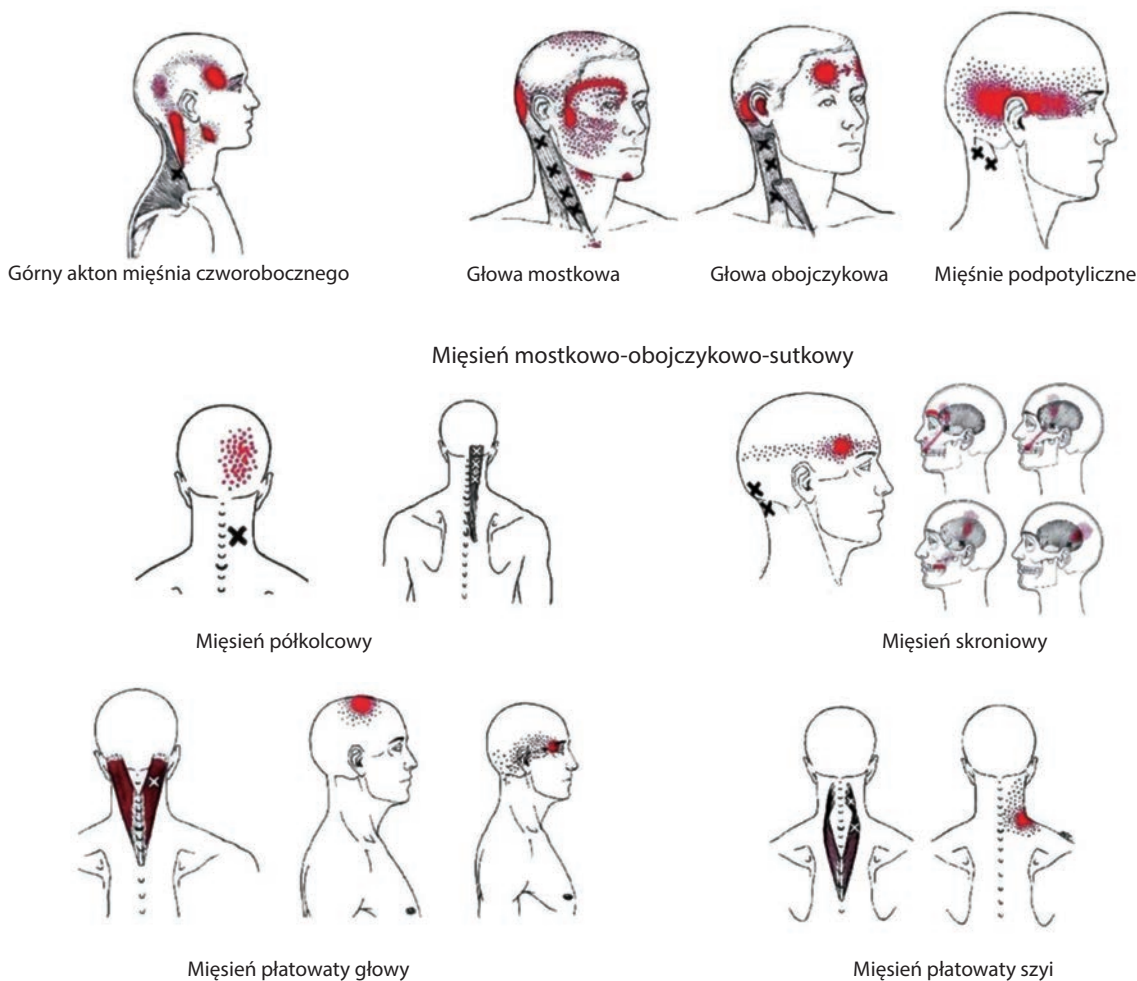
Znając czynniki predisponujące do powstawania punktów spustowych, należy przyjrzeć się, jakie zmiany determinują one na poziomie komórki mięśniowej. Omówione powyżej zaburzenia prowadzą do wystąpienia przeciążenia, mikrourazu w obrębie mięśni szkieletowych – uszkodzenia sarkolemmy i retikulum sarkoplazmatycznego. Pojawia się stan swoistego kryzysu metabolicznego z nadmiernym wydzielaniem acetylocholiny w rejonie synaps. Powstające niedokrwienie doprowadza do niedoboru tlenu i składników odżywczych, czyli stanów kryzysu metabolicznego. Przy niedostępności ATP jony wapnia otwierające bramki dla acetylocholiny nie mogą zostać usunięte. Pojawia się podtrzymywany chemicznie skurcz włókien mięśniowych. Jest on całkowicie bezwarunkowy i niezwiązany z potencjałem czynnościowym. Przy utrzymującym się przepływie acetylocholiny w rejonie płytki końcowej filamenty aktyny/miozyny skracają się i ścieśniają. Powstający „węzeł” skurczu stanowi wyczuwalne palpacyjnie zgrubienie włókien punktu spustowego. Pozostałe sarkomery tych włókien zostają rozciągnięte, tworząc równie charakterystyczne, możliwe do wycucia napięte pasmo wokół centralnego „węzła”. Aplikacja technik prowadzących do modyfikacji stanu sarkomerów, zmian chemicznych wywołuje przerwanie błędnego koła (ryc. 3) i relaksację tkanki [8].

Wyróżniono następujące mięśnie, które mogą generować ból przeniesiony w typowe obszary głowy: włókna zstępujące mięśnia czworobocznego, mięsień mostkowo-obojędkowo-sutkowy (MOS), mięśnie podpotyliczne, żwacz, skroniowy i płatowaty głowy (ryc. 4). Czarne krzyżyki, zlokalizowane na rycinie, wskazują miejsca, gdzie najczęściej tworzą się punkty spustowe. Warto zwrócić uwagę na typową lokalizację – w środku brzośca mięśniowego lub w pobliżu przyczepów mięśnia. Obszary zaznaczone kolorem czerwonym wskazują obszar przeniesionego bólu, który może zostać odtworzo-

Rycina 3. Mechanizm powstawania punktów spustowych.



Rycina 4. Punkty spustowe i obszary projekcji bólu przeniesionego. Źródło: [14].



ny przez manualną kompresję punktu spustowego. W wielu przypadkach odtworzenie przeniesionego bólu jest zgłaszane przez pacjentów jako ten sam ból lub podobny do tego, który stał się powodem konsultacji [8].

Istnieje kilka sposobów pracy z punktami spustowymi, których główny cel stanowią ich dezaktywacja i zapobieganie powtórzeniu ich wytworzeniu. Do obecnie najczęściej stosowanych praktyk należą: terapia manualna tkanek miękkich wykorzystująca m.in. kompresję ischemiczną, ćwiczenia rozciągające, poizometryczną relaksację mięśni, suche igłowanie, zabiegi fizjoterapeutyczne (np. ultradźwięki, elektroterapia), lokalne ostrykiwanie tkanek np. lidokainą, glikokortykosteroidami lub toksyną botulinową. Mając na uwadze częste przyczyny powstawania punktów spustowych, istotnymi elementami skutecznego ich leczenia są: reedukacja posturalna pacjenta, instruktaż ćwiczeń mających na celu wzmocnienie osłabionych mięśni i wydłużenie mięśni skróconych, przystosowanie stanowiska pracy i wprowadzenie prawidłowych zasad jej ergonomii [8, 10].

TERAPIA MANUALNA

Możliwości fizjoterapeutyczne dotyczące pacjentów z bólem głowy obejmują również terapię manualną anatomicznie i funkcjonalnie połączonych ze sobą stawów górnej części szyjnego odcinka kręgosłupa (od kości potylicznej do kręgu C3 włącznie) oraz mięśni tej okolicy. Taka terapia może okazać się skuteczna w dolegliwościach, które występują jako efekt promieniowania bólu mięśniowo-stawowego w kierunku głowy.

Należy zauważyć, że w większości przypadków przyczyna bólu głowy nie jest ograniczona do jednej konkretnej struktury (stawu, mięśnia czy nerwu), dlatego nawet po przeprowadzeniu badania funkcjonalnego i wytypowaniu najbardziej prawdopodobnej struktury powodującej ból terapia powinna obejmować cały kompleks stawowo-mięśniowy okolicy podpotylicznej.

W wywiadzie i badaniu fizjoterapeutycznym ból głowy spowodowany uszkodzeniem struktur mięśniowo-stawowych kompleksu podpotylicznego będzie najczęściej opisywany przez pacjenta jako jednostronny ból promieniujący od okolicy podpotylicznej aż do czoła, który towarzyszy ruchom rotacyjnym kręgosłupa szyjnego (szczególnie końcowym zakresem tego ruchu) lub – rzadziej – ruchom zgięcia i wyprostów tego odcinka. Będzie miał nasilenie ok. 7 w 10-stopniowej skali, nie będzie się zmniejszał, kiedy pacjent się położy, jednak może się nasilać podczas kichania czy kaszlu. Pacjenci nie zgłaszają

również promieniowania do kończyn górnych, a głowę i szyję ustawiają w pozycji przeciwbólowej. Pacjentom z dysfunkcją stawową okolicy podpotylicznej często towarzyszy nieprzyjemne uczucie kulki w przełyku.

Charakterystyczny dla tego rodzaju bólu głowy jest również brak w wywiadzie urazu odcinka szyjnego kręgosłupa. Uraz (szczególnie typu *whiplash*) może spowodować uszkodzenie struktur mięśniowo-stawowych tej okolicy, jednak fizjoterapia w takim przypadku nie ogranicza się do opracowania mięśni i stawów, gdyż pod uwagę należy wziąć również terapię struktur nerwowych (poprzez opracowanie opony twardej rdzenia kręgowego oraz nerwu trójdzielnego), jako bezpośredniej przyczyny bólu głowy.

Po zebraniu wywiadu, wykonaniu koniecznych testów bezpieczeństwa dla odcinka szyjnego kręgosłupa i zapoznaniu się z wynikiem ewentualnych badań obrazowych fizjoterapeuta przechodzi do badania funkcjonalnego [11, 12]. Wykonuje się ocenę ruchomości stawów kompleksu podpotylicznego, porównując z zakresami fizjologicznymi [13]. Dokonuje się potwierdzenia, że zaburzenia zakresu ruchomości dotyczą stawów górnej części odcinka szyjnego kręgosłupa. Takim potwierdzeniem dla ruchów rotacyjnych jest prosty test wykonania biernej i czynnej rotacji w pozycji maksymalnego zgarbienia się i przy wyprostowanej postawie. Jeśli w żadnej z tych pozycji ograniczenie zakresu rotacji się nie zmieni, będzie to oznaczało, że problem dotyczy właśnie kompleksu podpotylicznego. Ponieważ zwiększenie ograniczenia rotacji w pozycji maksymalnego zgarbienia się może wskazywać na problem w środkowej części odcinka szyjnego, zwiększenie ograniczenia przy postawie wyprostowanej może świadczyć o zaburzeniach w stawach dolnej części odcinka szyjnego.

W terapii manualnej bólu głowy spowodowanej dysfunkcją stawów kompleksu podpotylicznego stosuje się techniki mobilizacyjne w celu poprawy zakresu ruchomości rotacji, zgięcia lub wyprostów, a także zgięcia boczne, zgodnie z biomechanicznymi możliwościami tych stawów. W przypadku stwierdzenia, że przyczyną ograniczenia ruchomości odcinka szyjnego kręgosłupa mogą być mięśnie, można do terapii stawowej dołączyć techniki terapii punktów spustowych, statycznej bądź dynamicznej elongacji mięśni, a także techniki aktywizacyjne – masaż funkcyjny oraz ćwiczenia, łącznie z oporowymi aktywnościami zwiększającymi wytrzymałość i siłę mięśni. Należy podkreślić, że w nowoczesnej fizjoterapii nie wolno ograniczać technik jedynie do biernej mobilizacji, lecz każdą jednostkę terapeutyczną uzupełnić o ćwiczenia wykonywane przez pacjenta – również samodzielnie w domu.

PODSUMOWANIE

Każda z przedstawionych metod terapeutycznych może stanowić skuteczne uzupełnienie leczenia bólów głowy. Należy

podkreślić, że może prowadzić je tylko doświadczony fizjoterapeuta, który po postępowaniu kwalifikującym i wykonaniu badania funkcjonalnego bezpiecznie przeprowadzi terapię.

Piśmiennictwo

1. Silberstein SD, Stiles A, Young WB et al. Atlas bólu głowy: ilustrowany podręcznik dla lekarzy. Via Medica, Gdańsk 2004.
2. Atlas of headache disorders and resources in the world 2011. A Collaborative project of World Health Organization and Lifting The Burden.
3. Cesarik M, Zavoreo I, Zadro-Matovina L et al. Effects of Trigeminal Nerve Dysfunction in Various Types of Headaches. *Coll Antropol.* 2016; 40: 1-6.
4. Piovesan EJ, Kowacs PA, Oshinsky ML. Convergence of Cervical and Trigeminal Sensory Afferents. *Curr Pain Headache Rep.* 2003, 7: 377-83.
5. Dwornik M, Białoszewski D, Korabiewska I et al. Zasady stosowania neuromobilizacji w schorzeniach narządu ruchu. *Ortop Traumatol Rehabil.* 2001; 9(2): 111-21.
6. Szprynger J, Sozańska G. Neuromobilizacje. Kined, Warszawa 2013.
7. Money S. Pathophysiology of Trigger Points in Myofascial Pain Syndrome. *J Pain Palliat Care Pharmacother.* 2017; 31(2): 158-9.
8. Chaitow L. Techniki nerwowo-mięśniowe. Elsevier Urban & Partner, Wrocław 2012.
9. Rivers WE, Garrigues D, Graciosa J et al. Signs and symptoms of myofascial pain: An international survey of pain management providers and proposed preliminary set of diagnostic criteria. *Pain Med.* 2015; 16: 1794-805.
10. Jull G, Hall T. Cervical musculoskeletal dysfunction in headache: How should it be defined. *Musculoskelet Sci Pract.* 2018; 38: 148-50.
11. Hutting N, Scholten-Peeters GG, Vijverman V et al. Diagnostic accuracy of upper cervical spine instability tests: a systematic review. *Phys Ther.* 2013; 93(12): 1686-95. DOI: 10.2522/ptj.20130186.
12. Mintken PE, Metrick L, Flynn TW. Upper cervical ligament testing in a patient with os odontoideum presenting with headaches. *J Orthop Sports Phys Ther.* 2008; 38(8): 465-75. DOI: 10.2519/jospt.2008.2747.
13. Kapandji IA, red. wyd. pol. Gnat R. Anatomia funkcjonalna stawów. T. 3. Kręgosłup i głowa. Elsevier Urban & Partner, Wrocław 2014.
14. Travell J, Simons D. Travell and Simons' Trigger Point Flip Charts. Lippincott Williams & Wilkins 1996.

REGULAMIN ZAMIESZCZANIA PRAC

Kwartalnik „Migrena news” zamieszcza prace oryginalne, poglądowe i inne z zakresu problematyki jednostki chorobowej, jaką jest migrena.

Prawa autorskie

Przyjmując pracę do druku, wydawca nabywa na zasadzie wyłączności prawa autorskie do wydrukowanych prac (w tym prawo do wydawania drukiem, na nośnikach elektronicznych oraz w Internecie). Dopuszcza się jedynie drukowanie streszczeń bez zgody wydawcy.

Format prac

- Objętość (łącznie z piśmiennictwem, tabelami i rycinami) nie powinna przekraczać 10 standardowych stron w przypadku prac oryginalnych, doświadczalnych i klinicznych, 7 w przypadku prac kazuistycznych, 12 w przypadku prac poglądowych, 5 w przypadku pozostałych prac.
- Prace powinny być nadesłane e-mailem na adres redakcji:
izabela.domitrz@wum.edu.pl
- Prosimy o zachowanie następujących zasad formatowania tekstu: wielkość czcionki 12 punktów, odstępy między wierszami 1,5 linii, margines lewy 2 cm, margines prawy 3 cm.
- Na pierwszej stronie pracy należy podać:
 - pełne imię i nazwisko autora (autorów),
 - tytuł pracy (polski i angielski),
 - streszczenie i słowa kluczowe (polskie i angielskie),
 - pełną nazwę ośrodka (ośrodków), z którego (których) praca pochodzi,
 - tytuł naukowy oraz imię i nazwisko kierownika ośrodka,
 - adres, na jaki autor życzy sobie otrzymywać korespondencję, wraz z tytułem naukowym, pełnym imieniem i nazwiskiem oraz numerem telefonu (prosimy o zaznaczenie, czy autor wyraża zgodę na publikację numeru telefonu) i adresem poczty elektronicznej.
- Streszczenie powinno zawierać ok. 150–250 słów. Nie należy stosować skrótów. Po streszczeniu należy podać słowa kluczowe (3–5) w językach polskim i angielskim.
- Do pracy należy dołączyć zgodę wszystkich autorów na publikację. Zgoda na publikację jest równoznaczna z oświadczeniem autorów, że praca nie była publikowana w całości w innym czasopiśmie medycznym.
- Tekst pracy oryginalnej powinien się składać z następujących części: wstęp, cel pracy, materiał i metody, wyniki, omówienie, wnioski, piśmiennictwo, ryciny i opisy do nich. Wszystkie skróty muszą być wyjaśnione w artykule przy ich pierwszym użyciu, a także dodatkowo w każdym opisie wszystkich tabel i rycin w obydwu wersjach językowych.
- W pracy nie należy podawać nazw handlowych produktów leczniczych.

Piśmiennictwo

- Piśmiennictwo powinno być ułożone według kolejności cytowania w pracy. Liczba cytowanych prac w przypadku prac oryginalnych i poglądowych nie powinna przekraczać 25 pozycji.
- Przy opisach artykułów z czasopism należy podać: nazwisko autora, pierwszą literę imienia (przy większej niż 3 liczbie autorów podaje się tylko pierwszych trzech i adnotację „et al.”), tytuł pracy, skrót tytułu czasopisma, rok wydania, numer tomu (rocznika), numery stron, na których zaczyna się i kończy artykuł. Należy zachować zapis i interpunkcję ściśle według poniższego przykładu: Kowalski J.: Zasady publikacji prac naukowych. *Migrena news* 2018; 1(1): 32.
- Przy opisach książek należy podać: nazwisko autora, pierwszą literę imienia, tytuł, oznaczenie kolejności wydania, wydawnictwo, miejsce i rok wydania, numery stron; przy pracach zbiorowych nazwisko redaktora odpowiedzialnego podaje się po tytule książki i skrócie „red.”. Należy zachować zapis i interpunkcję ściśle według poniższego przykładu: Kowalski J.: Zasady publikacji prac naukowych. *Medical Education*, Warszawa 2013: 354-366.

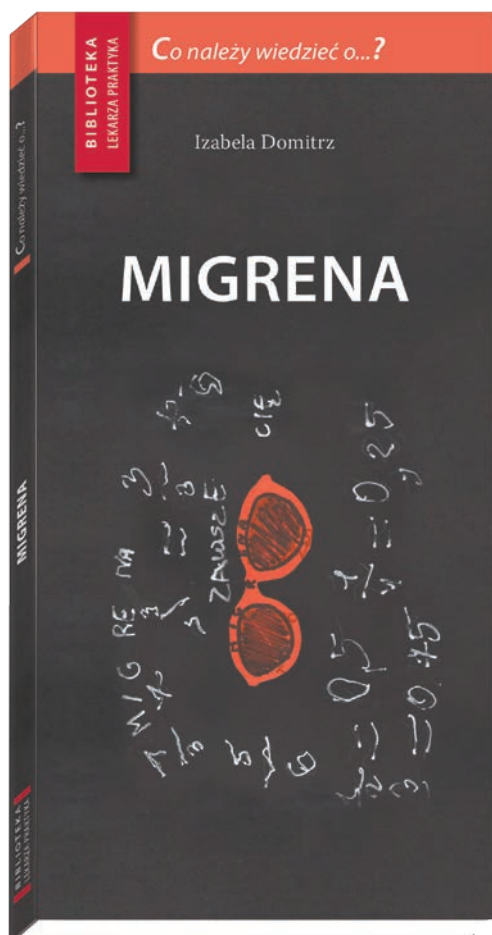
Zdjęcia, grafiki

- Jeśli zdjęcia i grafiki mają rozmiar większy niż 8 MB, powinny być nadesłane na adres Redakcji na CD-ROM-ie lub DVD w jednym z podanych formatów: *.jpg, *.eps, *.bmp, *.gif, *.tif, *.cdr, *.ai.
- Materiały skanowane powinny mieć rzeczywisty rozmiar, jaki ma być użyty w publikacji, oraz rozdzielczość 300 dpi.
- Wszystkie dostarczone materiały powinny być dokładnie opisane.

MIGRENA

w pytaniach i odpowiedziach

Dr hab. n. med. Izabela Domitrz



Prezentowana monografia jest poświęcona migrenie, jednej z najczęstszych chorób neurologicznych. Mimo że występuje ona bardzo często i pozornie uchodzi za dobrze znaną klinicyście jednostkę chorobową, to jednak wiedza o niej jest wciąż niewystarczająca. Nie tylko ogół społeczeństwa, pacjenci, lecz także wielu lekarzy nie posiada dostatecznej wiedzy dotyczącej migreny, jej rozpoznawania oraz leczenia. W niniejszym opracowaniu w bardzo prosty i przystępny sposób przedstawiono problem migreny, szczególnie w Polsce.

Książka przeznaczona jest przede wszystkim dla lekarzy pierwszego kontaktu, którzy stoją na początku medycznej drogi pacjenta migrenowego. Jednakże lekarze innych specjalności również z pewnością znajdą w niej praktyczne informacje. Z drugiej strony wielu pacjentów poszukuje wiadomości na temat swojej choroby – także oni mogą skorzystać z podstawowych informacji zawartych w książce.

Książki Medical Education do nabycia w następujących punktach:



GDAŃSK 1

ul. Korzenna 33/35, 80-851 Gdańsk
tel. (58) 305 24 49; (58) 305 24 50
fax (58) 305 24 49
tel. kom. 510 111 467
ksiegarnia.gdansk@pwn.com.pl

GDAŃSK 2

ul. Narutowicza 11/12, 80-233 Gdańsk
tel. (58) 347 11 25; tel. kom. 507 153 408
ksiegarnia.gdansk2@pwn.com.pl

KATOWICE

ul. Teatralna 2, 40-003 Katowice
tel. (32) 258 13 47; fax (32) 258 13 46
tel. kom. 504 221 433
ksiegarnia.katowice@pwn.com.pl

KRAKÓW

ul. Piłsudskiego 3/1, 31-110 Kraków
tel. (12) 421 75 64; fax (12) 421 54 34
tel. kom. 510 110 654
ksiegarnia.krakow@pwn.com.pl

ŁÓDŹ 1

ul. Więckowskiego 13, 90-721 Łódź
tel. (42) 630 67 69; fax (42) 630 67 74
tel. kom. 510 110 893
ksiegarnia.lodz@pwn.com.pl

ŁÓDŹ 2

ul. Kopcińskiego 31, 90-142 Łódź
tel./fax (42) 678 39 20
tel. kom. 510 110 574
ksiegarnia.lodz2@pwn.com.pl

POZNAŃ

ul. Mielżyńskiego 27/29, 61-725 Poznań
tel. (61) 851 93 20; tel. kom. 510 110 719
ksiegarnia.poznan2@pwn.com.pl

WARSZAWA RESURSA

ul. Krakowskie Przedmieście 62, 00-322 Warszawa
tel. (22) 828 18 16
ksiegarnia.warszawa2@pwn.com.pl

WROCŁAW 1

ul. Kuźnica 56, 50-138 Wrocław
tel. (71) 343 54 52; fax (71) 372 36 69
tel. kom. 510 109 676
ksiegarnia.wroclaw@pwn.com.pl

WROCŁAW 2

ul. Szczytnicka 51, 50-382 Wrocław
tel. (71) 322 06 61; fax (71) 322 10 73
tel. kom. 510 109 861
ksiegarnia.wroclaw2@pwn.com.pl

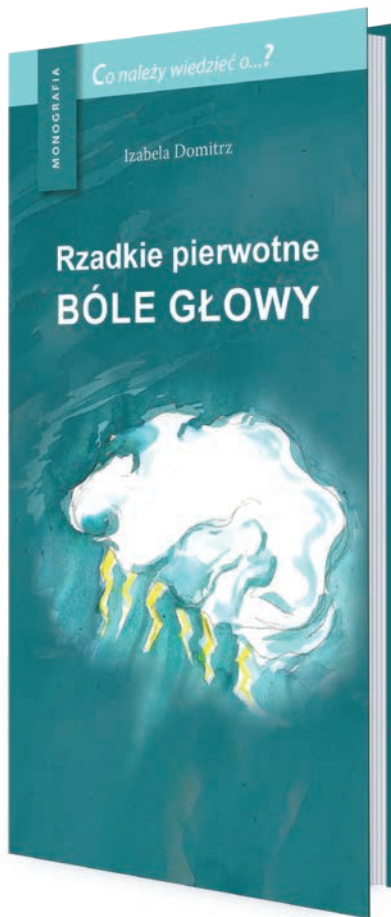
Książki można zamówić:

- przez stronę internetową
- wysyłając fax
- dzwoniąc
- wysyłając e-mail.

www.mededu.pl
fax (22) 862 36 63 wew. 30
tel. (22) 862 36 63 wew. 36
marek.klebowski@mededu.pl; ksiazki@mededu.pl

Rzadkie pierwotne BÓLE GŁOWY

Dr hab. n. med. Izabela Domitrz



Monografia jest dziełem wyjątkowym w krajowym dorobku publikacyjnym. Dotychczas bowiem nie było książek poświęconych rzadko występującym bólom głowy w praktyce klinicznej. Miało to swoje niekorzystne implikacje kliniczne, gdyż rozpoznawalność tych postaci bólów głowy była niedostateczna i z tego powodu chorzy nie otrzymywali adekwatnego leczenia. Luka ta została wreszcie wypełniona.

Autorka wnikliwie opisuje różne postaci bólow głowy, mechanizmy ich powstawania, często będące jedynie teoriami naukowymi, oraz symptomatologię kliniczną i metody leczenia. Zawarta w książce wiedza jest odzwierciedleniem aktualnego stanu badań nad tymi rodzajami bólów głowy. Informacje są rzetelne, opierają się na aktualnych doniesieniach i wynikach badań neuroobrazowych i molekularnych.

Czytelnik znajdzie w publikacji wiele cennych informacji pomocnych w jego codziennej pracy klinicznej. Książka będzie służyć nie tylko neurologom, ale wszystkim lekarzom, do których trafiają chorzy z nawrotowymi bólami głowy.

prof. dr hab. n. med. Adam Stępień

Książki Medical Education do nabycia w następujących punktach:



GDAŃSK 1
ul. Korzenna 33/35, 80-851 Gdańsk
tel. (58) 305 24 49; (58) 305 24 50
fax (58) 305 24 49
tel. kom. 510 111 467
ksiegarnia.gdansk@pwn.com.pl

GDAŃSK 2
ul. Narutowicza 11/12, 80-233 Gdańsk
tel. (58) 347 11 25; tel. kom. 507 153 408
ksiegarnia.gdansk2@pwn.com.pl

KATOWICE
ul. Teatralna 2, 40-003 Katowice
tel. (32) 258 13 47; fax (32) 258 13 46
tel. kom. 504 221 433
ksiegarnia.katowice@pwn.com.pl

KRAKÓW
ul. Piłsudskiego 3/1, 31-110 Kraków
tel. (12) 421 75 64; fax (12) 421 54 34
tel. kom. 510 110 654
ksiegarnia.krakow@pwn.com.pl

ŁÓDŹ 1
ul. Więckowskiego 13, 90-721 Łódź
tel. (42) 630 67 69; fax (42) 630 67 74
tel. kom. 510 110 893
ksiegarnia.lodz@pwn.com.pl

ŁÓDŹ 2
ul. Kopcińskiego 31, 90-142 Łódź
tel./fax (42) 678 39 20
tel. kom. 510 110 574
ksiegarnia.lodz2@pwn.com.pl

POZNAŃ
ul. Mielżyńskiego 27/29, 61-725 Poznań
tel. (61) 851 93 20; tel. kom. 510 110 719
ksiegarnia.poznan2@pwn.com.pl

WARSZAWA RESURSA
ul. Krakowskie Przedmieście 62, 00-322 Warszawa
tel. (22) 828 18 16
ksiegarnia.warszawa2@pwn.com.pl

WROCŁAW 1
ul. Kuźnicza 56, 50-138 Wrocław
tel. (71) 343 54 52; fax (71) 372 36 69
tel. kom. 510 109 676
ksiegarnia.wroclaw@pwn.com.pl

WROCŁAW 2
ul. Szczycńska 51, 50-382 Wrocław
tel. (71) 322 06 61; fax (71) 322 10 73
tel. kom. 510 109 861
ksiegarnia.wroclaw2@pwn.com.pl

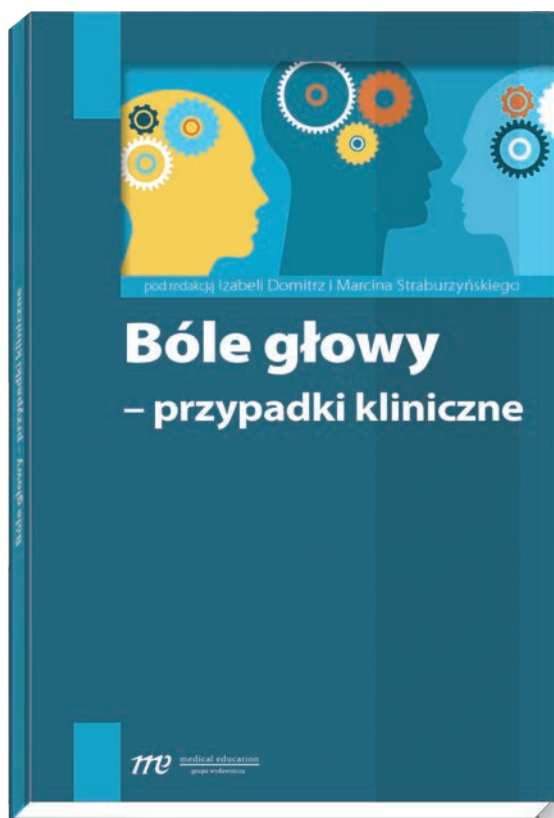
Książki można zamówić:

- przez stronę internetową
- wysyłając fax
- dzwoniąc
- wysyłając e-mail.

www.mededu.pl
fax (22) 862 36 63 wew. 30
tel. (22) 862 36 63 wew. 36
marek.klebowski@mededu.pl; ksiazki@mededu.pl

Bóle głowy – przypadki kliniczne

pod redakcją Izabeli Domitrz i Marcina Straburzyńskiego



Książka przedstawia sposób postępowania z pacjentami zgłaszającymi się do lekarza z powodu bólu głowy. Chorzy ci często nie prezentują podręcznikowych objawów, dlatego wymagają spojrzenia interdyscyplinarnego popartego szeroką wiedzą medyczną. Dzięki zastosowaniu uniwersalnego języka opis złożonych przypadków klinicznych nabiera klarowności.

W publikacji pokazujemy, jak uniknąć licznych pułapek na drodze do właściwej diagnozy i skutecznego leczenia.

Książki Medical Education do nabycia w następujących punktach:



GDAŃSK 1
ul. Korzenna 33/35, 80-851 Gdańsk
tel. (58) 305 24 49; (58) 305 24 50
fax (58) 305 24 49
tel. kom. 510 111 467
ksiegarnia.gdansk@pwn.com.pl

GDAŃSK 2
ul. Narutowicza 11/12, 80-233 Gdańsk
tel. (58) 347 11 25; tel. kom. 507 153 408
ksiegarnia.gdansk2@pwn.com.pl

KATOWICE
ul. Teatralna 2, 40-003 Katowice
tel. (32) 258 13 47; fax (32) 258 13 46
tel. kom. 504 221 433
ksiegarnia.katowice@pwn.com.pl

KRAKÓW
ul. Piłsudskiego 3/1, 31-110 Kraków
tel. (12) 421 75 64; fax (12) 421 54 34
tel. kom. 510 110 654
ksiegarnia.krakow@pwn.com.pl

ŁÓDŹ 1
ul. Więckowskiego 13, 90-721 Łódź
tel. (42) 630 67 69; fax (42) 630 67 74
tel. kom. 510 110 893
ksiegarnia.lodz@pwn.com.pl

ŁÓDŹ 2
ul. Kopcińskiego 31, 90-142 Łódź
tel./fax (42) 678 39 20
tel. kom. 510 110 574
ksiegarnia.lodz2@pwn.com.pl

POZNAŃ
ul. Mielżyńskiego 27/29, 61-725 Poznań
tel. (61) 851 93 20; tel. kom. 510 110 719
ksiegarnia.poznan2@pwn.com.pl

WARSZAWA RESURSA
ul. Krakowskie Przedmieście 62, 00-322 Warszawa
tel. (22) 828 18 16
ksiegarnia.warszawa2@pwn.com.pl

WROCLAW 1
ul. Kuźnicza 56, 50-138 Wrocław
tel. (71) 343 54 52; fax (71) 372 36 69
tel. kom. 510 109 676
ksiegarnia.wroclaw@pwn.com.pl

WROCLAW 2
ul. Szczytnicka 51, 50-382 Wrocław
tel. (71) 322 06 61; fax (71) 322 10 73
tel. kom. 510 109 861
ksiegarnia.wroclaw2@pwn.com.pl

Książki można zamówić:

- przez stronę internetową
- wysyłając fax
- dzwoniąc
- wysyłając e-mail.

www.mededu.pl
fax (22) 862 36 63 wew. 30
tel. (22) 862 36 63 wew. 36
marek.klebowski@mededu.pl; ksiazki@mededu.pl


medical education
grupa wydawnicza



Sumamigren

sumatriptanum

Sumamigren (Sumatriptanum). **Skład i postać:** Sumamigren, 50 mg: każda tabletkowa powlekana zawiera 50 mg sumatriptanu (Sumatriptanum) w postaci 70 mg bursztynianu sumatriptanu. Substancje pomocnicze o znanym działaniu: laktoza jednowodna (123,5 mg w każdej tabletkowej powlekanej), lak czerwień koszenilowej (E 124). Sumamigren, 100 mg: każda tabletkowa powlekana zawiera 100 mg sumatriptanu (Sumatriptanum) w postaci 140 mg bursztynianu sumatriptanu. Substancja pomocnicza o znanym działaniu: laktoza jednowodna (247 mg w każdej tabletkowej powlekanej). Tabletkowa powlekana Sumamigren, 50 mg: tabletki powlekane, podługne, obustronnie wypukłe, barwy jasnoróżowej, z linią. Linia na tabletkach nie jest przeznaczona do przełamania tabletki. Sumamigren, 100 mg: Tabletki powlekane, podługne, obustronnie wypukłe, barwy białej. **Wskazania:** Doraźne zwalczanie napadów migreny. **Dawkowanie i sposób podawania:** Sumamigren jest dostępny w postaci tabletek powlekanych 50 mg i 100 mg. Sumatriptanu nie należy stosować profilaktycznie. Sumatriptan jest wskazany do leczenia napadu migreny jako jedyny lek i nie należy go podawać jednocześnie z ergotaminą lub pochodnymi ergotaminy (włącznie z metyzergidem). Lek należy stosować jak najszybciej po wystąpieniu napadu migreny. Jest on również skuteczny po zastosowaniu w dowolnym stadium napadu bólu. Dorosli. Zalecaną doustną dawkę sumatriptanu jest 50 mg. U niektórych pacjentów wymagane jest podanie dawki 100 mg. W przypadku nie ustąpienia objawów po podaniu jednorazowej dawki leku, podczas trwania tego samego napadu migreny, nie należy przyjmować kolejnej dawki sumatriptanu, można zastosować paracetamol, kwas acetylosalicylowy lub niesteroidowe leki przeciwzapalne. Następną dawkę sumatriptanu można przyjąć podczas kolejnego napadu. Jeżeli zastosowanie jednorazowej dawki leku spowodowało ustąpienie objawów, jednak napad migreny powrócił, drugą dawkę sumatriptanu można przyjąć w ciągu kolejnych 24 godzin, pod warunkiem, co najmniej 2-godzinny odstęp pomiędzy dwiema dawkami. Nie należy stosować dawki większej niż 300 mg w ciągu 24 godzin. Tabletki należy polykać w całości popijając wodą. Dzieci i młodzież. Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania sumatriptanu w postaci tabletek powlekanych u dzieci w wieku poniżej 10 lat nie zostało ustalone. Brak jest danych klinicznych dla tej grupy wiekowej. W badaniach klinicznych nie wykazano skuteczności i bezpieczeństwa stosowania sumatriptanu w postaci tabletek powlekanych u dzieci w wieku od 10 do 17 lat. Dlatego nie zaleca się stosowania sumatriptanu w postaci tabletek powlekanych u dzieci w wieku od 10 do 17 lat. Pacjenci w podeszłym wieku (powyżej 65 lat). Dane na temat stosowania sumatriptanu w postaci tabletek u pacjentów w wieku powyżej 65 lat są ograniczone. Nie wykazano znaczących różnic w farmakokinetyce między tą grupą badanych, a osobami młodszymi. Do czasu zebrania szczegółowych danych klinicznych stosowanie sumatriptanu w tej grupie pacjentów nie jest zalecane. U pacjentów z łagodnymi i umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby, maksymalna dawka dobową wynosi 50 mg. **Przeciwwskazania:** Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą. Nie stosować w zapobieganiu napadom migrenowym. Nie stosować u pacjentów w wieku poniżej 18 lub powyżej 65 lat. Sumatriptanu nie należy stosować u pacjentów po przebytym zawale mięśnia sercowego lub z chorobą niedokrwinną serca, dusznicą Prinzmetala, chorobą naczyń obwodowych lub objawami przedmiotowymi i podmiotowymi wskazującymi na chorobę niedokrwinną serca. Sumatriptanu nie należy stosować u pacjentów z udarem mózgu lub przemijającym mózgowym napadem niedokrwinnym w wywiadzie. Nie stosować u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby. Stosowanie sumatriptanu u pacjentów z umiarkowanym i ciężkim nadciśnieniem tętniczym oraz z łagodnym niekontrolowanym nadciśnieniem tętniczym jest przeciwwskazane. Jednoczesne stosowanie sumatriptanu i ergotaminy lub jej pochodnych (w tym metyzergidu) lub jakiegokolwiek leku z grupy tryptanów lub innych agonistów receptora 5-HT₁ jest przeciwwskazane. Stosowanie sumatriptanu jednocześnie z inhibitorami monoaminooksydazy (MAO) jest przeciwwskazane. Sumatriptanu nie wolno stosować przez dwa tygodnie od zaprzestania stosowania inhibitorów monoaminooksydazy. **Ostrzeżenia i zalecane środki ostrożności:** Sumatriptan należy stosować tylko u pacjentów po dokładnym rozpoznaniu migreny. Sumatriptan nie jest wskazany u pacjentów z migreną hemiplegiczną, podstawną lub okoporażną. U pacjentów z bólem głowy typu migrenowego, u których wcześniej nie rozpoznano migreny oraz u pacjentów z uprzednio rozpoznaną migreną, ale z nietypowym obrazem danego napadu bólu głowy, należy brać pod uwagę inną przyczynę dolegliwości - pochodzenia neurologicznego. Należy pamiętać, że pacjenci, u których występuje migrena, mogą należeć do osób z grupy ryzyka wystąpienia naczyniopochodnego uszkodzenia mózgu, jak np. przemijający mózgowy napad niedokrwiniowy czy udar mózgu. Po podaniu sumatriptanu może wystąpić przemijający ból oraz uczucie ucisku w klatce piersiowej i gardle, czasami o znacznym nasileniu. Objawy te mogą wskazywać na chorobę niedokrwinną serca. W razie ich wystąpienia, zaleca się odstawienie leku i wykonanie odpowiednich badań. Sumatriptanu nie należy stosować u pacjentów z grupy ryzyka wystąpienia choroby niedokrwiennej serca, w tym pacjentów palących tytoń lub stosujących substytuty nikotyny bez uprzedniej oceny stanu układu krążenia. Szczególną ostrożność należy zachować u kobiet po menopauzie oraz u mężczyzn w wieku powyżej 40 lat, których także zalicza się do grupy ryzyka. Należy jednak wziąć pod uwagę, że nie w każdym przypadku przeprowadzone badania pozwalają prawidłowo zdiagnozować istniejącą chorobę serca, oraz to, że w bardzo rzadkich przypadkach ciężkie objawy sercowe mogą wystąpić bez współistniejącego schorzenia układu sercowo-naczyniowego. Sumatriptan należy stosować ostrożnie u pacjentów z łagodnym kontrolowanym nadciśnieniem, gdyż u niewielkiego odsetka pacjentów obserwowano przejściowe zwiększenie ciśnienia krwi i zwiększenie obwodowego oporu naczyniowego. Podczas jednoczesnego stosowania sumatriptanu i selektywnych inhibitorów wychwyty zwrotnego serotoniny (SSRI) odnotowano wystąpienie zespołu serotoninowego [w tym zmiany stanu psychicznego, niestabilność układu autonomicznego (np. niemiernie tętno lub wahania ciśnienia tętniczego krwi, tachykardia, obfite pocenie się i zaburzenia rytmu serca) oraz zaburzenia nerwowo-mięśniowe]. Wystąpienie zespołu serotoninowego odnotowano także po jednoczesnym stosowaniu tryptanów z inhibitorami wychwyty zwrotnego serotoniny i noradrenaliny (SNRI). Jeżeli równoczesne leczenie sumatriptanem i lekami z grupy SSRI lub SNRI jest klinicznie uzasadnione zaleca się odpowiednią obserwację pacjenta. Sumatriptan należy podawać ostrożnie pacjentom, u których można spodziewać się zmian we wchłanianiu, metabolizmie lub wydalaniu leku np. z łagodnymi czy umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby lub zaburzeniami nerek. Sumatriptan należy stosować z dużą ostrożnością u pacjentów, u których stwierdzano napady drgawek lub czynniki ryzyka obniżające próg drgawkowy. U pacjentów z nadwrażliwością na sulfonamidy po podaniu sumatriptanu mogą wystąpić objawy alergii o różnym nasileniu, od zmian skórnych do wstrząsu anafilaktycznego. Informacje na ten temat są ograniczone, niemniej jednak należy zachować ostrożność u tych pacjentów. Podczas jednoczesnego stosowania sumatriptanu i preparatów zawierających ziele dziurawca (*Hypericum perforatum*) działania niepożądane mogą występować częściej. Długotrwałe stosowanie jakichkolwiek leków przeciwbólowych może spowodować nasilenie bólu głowy. Jeśli u pacjenta występuje lub jest podejrzewana taka przyczyna bólu głowy, powinien on odstawić lek i zasięgnąć porady lekarza. U pacjentów, u których występują częste lub codzienne bóle głowy pomimo (lub z powodu) regularnego stosowania leków przeciw tym bólom, należy rozważyć rozpoznanie bólu głowy zależnego od ciągłego stosowania leków. Nie należy stosować dawki większej niż zalecana. Ze względu na zawartość laktozy produktu nie należy stosować u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, brakiem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozygalaktozy. Tabletki powlekane Sumamigren o mocy 50 mg zawierają lak czerwień koszenilowej, który może wywołać reakcje alergiczne. **Działania niepożądane:** Działania niepożądane zostały pogrupowane według częstości występowania, określonej w następujący sposób: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10000$ do $< 1/1000$); bardzo rzadko ($< 1/10000$); nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych). Niektóre z wymienionych działań niepożądanych mogą być objawem migreny. Zaburzenia układu immunologicznego: nieznana - objawy nadwrażliwości od zmian skórnych (jak pokrzywka) do rzadkich przypadków wstrząsu anafilaktycznego. Zaburzenia układu nerwowego: często - zawroty głowy, senność, zaburzenia czucia, w tym parestezie i niedoculicia; nieznana - napady drgawek, które wystąpiły u osób z napadami drgawek stwierdzanymi w przeszłości lub współistniejącymi czynnikami predysponującymi do ich wystąpienia, jak i u osób bez czynników ryzyka. Drżenie, dystonia, oczopląs, mroczek. Zaburzenia oka: nieznana - migotanie światła, podwójne widzenie, zmiany w polu widzenia, utrata widzenia, w tym stałe ubytki widzenia. Zaburzenia widzenia mogą być wywołane także napadem migrenowym. Zaburzenia serca: nieznana - bradykardia, tachykardia, kołatanie serca, zaburzenia rytmu serca, przemijające zmiany niedokrwienne w zapisie EKG, skurcz naczyń wieńcowych, dusznica bolesna, zawał mięśnia sercowego. Zaburzenia naczyniowe: często - przemijające zwiększenie ciśnienia tętniczego krwi wkrótce po podaniu sumatriptanu, nagłe zaczerwienienie, zwłaszcza twarzy; nieznana - niedociśnienie, zespół Raynauda. Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia: często - duszność. Zaburzenia żołądka i jelit: często - u niektórych pacjentów występują nudności i wymioty, ale ich związek z podawaniem sumatriptanu nie jest jasny; nieznana - niedokrwienne zapalenie okrężnicy, biegunka. Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej: często - uczucie ciężkości (objaw zazwyczaj przemijający, może być silny i występować w różnych częściach ciała, w tym w klatce piersiowej i gardle), bóle mięśni; nieznana - sztywność karku, bóle stawów. Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania: często - ból, uczucie gorąca lub zimna, napięcia lub ucisku (objawy te zazwyczaj są przemijające, mogą być silne i występować w różnych częściach ciała, w tym w klatce piersiowej i gardle). Uczucie słabości, zmęczenie (objawy te najczęściej mają nasilenie łagodne do umiarkowanego i są przemijające). Badania diagnostyczne: bardzo rzadko - niewielkie zmiany wartości parametrów czynności wątroby. Zaburzenia psychiczne: nieznana - lęk. Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej: nieznana - nadmierne pocenie się. Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych; Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa; tel.: +48 22 49 21 301; faks: +48 22 49 21 309; e-mail: ndl@urpl.gov.pl. Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu. **Podmiot odpowiedzialny:** Zakłady Farmaceutyczne Polpharma S.A. Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu leku Sumamigren: 50 mg, 100 mg odpowiednio nr: 8967 i 8968 wydane przez MZ. Dodatkowe informacje o leku udziela: Polpharma Biuro Handlowe Sp. z o.o., ul. Bobrowiecka 6, 00-728 Warszawa; tel.: +48 22 364 61 00; faks: +48 22 364 61 02; www.polpharma.pl. Lek wydawany na podstawie recepty. ChPL: 2019.03.26.

PRZYPISY

1. Stępień A. Kryteria diagnostyczne i leczenie migreny w oparciu o obowiązujące zalecenia międzynarodowe. *Medycyna po Dyplomie* 2011(20); 9(186):81–87.

SUM/298/10-2019



Sumamigren

sumatriptanum



Miej **GO** zawsze przy sobie!



Dostępne opakowania:

100 mg x 6 tabl. / 50 mg x 6 tabl.

100 mg x 2 tabl. / 50 mg x 2 tabl.

Złoty standard leczenia migreny¹

Więcej znajdziesz na:

www.abcmigrena.pl/dlalekarzy

www.abcmigrena.pl www.facebook.com/migrenazglowy

 **polpharma**