

migrena

NEWS

BÓLE GŁOWY W CZASACH COVID-19
z punktu widzenia lekarza rodzinnego

**MIGRENA PRZEDSIONKOWA JAKO
PRZYCZYNA NAWRACAJĄCYCH
ZAWROTÓW GŁOWY**

– czy rozpoznajemy ją wystarczająco
często?

**JAKIE POSTĘPOWANIE NALEŻY
WDROŻYĆ, ABY NIE DOPUŚCIĆ
DO TRANSFORMACJI MIGRENY
EPIZODYCZNEJ W PRZEWLEKŁĄ?**

LECZENIE TRYPTANAMI
w gabinecie lekarza rodzinnego





Teraz Cinie® w niższej cenie



*Cinie 100 mg x 6 tabl.

SKRÓCONA INFORMACJA O LEKU

Cinie 50, Cinie 100. Tabletki. Jedna tabletkę zawiera odpowiednio 50 mg lub 100 mg sumatriptanu w postaci bursztynianu sumatriptanu. Substancje pomocnicze o znanym działaniu: Cinie 50: Jedna tabletkę zawiera 199 mg laktozy. Cinie 100: Jedna tabletkę zawiera 133 mg laktozy. **Wskazania do stosowania:** Doraźne leczenie napadów migreny w monoterapii w doraźnym leczeniu napadów migreny i nie powinien być stosowany jednocześnie z ergotaminą lub pochodnymi ergotaminy (w tym metylergidem). Sumatriptan należy stosować jak najszybciej po wystąpieniu bólu migrenowego. Jednakże sumatriptan jest tak samo skuteczny po podaniu w późniejszej fazie napadu migrenowego. Nie należy stosować dawek większych niż zalecane poniżej. **Dorośli:** zalecana dawka u dorosłych to pojedyncza dawka 50 mg. Niektórzy pacjenci mogą wymagać dawki 100 mg. Pomimo, że zalecana dawka doustna sumatriptanu wynosi 50 mg, należy brać pod uwagę fakt, że siła napadów migreny może być różna u tego samego pacjenta, jak i u różnych pacjentów. W badaniach klinicznych wykazano, że dawki w zakresie od 25 mg do 100 mg są bardziej skuteczne niż placebo, ale dawka 25 mg jest statystycznie znacząco mniej skuteczna od dawki 50 mg i 100 mg. Jeżeli pacjent nie zareaguje na pierwszą dawkę sumatriptanu, nie należy przyjmować następnej dawki w czasie tego samego napadu. Sumatriptan można stosować w leczeniu kolejnych napadów. Jeśli objawy ustąpią po pierwszej dawce, a następnie nawrócą, w ciągu 24 godzin można przyjąć 1 lub 2 dodatkowe dawki, pod warunkiem, że odstęp pomiędzy dawkami będzie wynosił 2 godziny i zastosowana w tym czasie dawka nie będzie większa niż 300 mg. **Dzieci i młodzież:** nie określono skuteczności i bezpieczeństwa stosowania sumatriptanu w postaci tabletek u dzieci w wieku poniżej 10 lat. Nie na dostępnych danych klinicznych w tej grupie wiekowej. W badaniach klinicznych przeprowadzonych w grupie dzieci w wieku od 10 do 17 lat nie wykazano skuteczności oraz nie określono bezpieczeństwa stosowania sumatriptanu w postaci tabletek. Dlatego też, stosowanie sumatriptanu w postaci tabletek u dzieci w wieku od 10 do 17 lat nie jest zalecane. **Pacjenci w podeszłym wieku:** doświadczenie dotyczące stosowania sumatriptanu u pacjentów w wieku powyżej 65 lat jest ograniczone. Nie wykazano znaczących różnic właściwości farmakokinetycznych między tą grupą badanych a osobami młodszymi, jednak do czasu zebrania szczegółowych danych klinicznych nie zaleca się stosowania produktu leczniczego Cinie u pacjentów w wieku powyżej 65 lat. **Pacjenci z niewydolnością wątroby:** Pacjenci z niewydolnością wątroby niewielkiego do umiarkowanego stopnia: u tych pacjentów należy rozważyć stosowanie małych dawek wynoszących 25 mg do 50 mg. **Sposób podawania:** Tabletki należy połykać w całości i popijać wodą. **Przeciwwskazania:** Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą. Sumatriptan nie wolno stosować u pacjentów po zawale mięśnia sercowego lub pacjentów z chorobą niedokrwienną serca, dławicą piersiową Prinzmetala/skurczem naczyń wieńcowych lub z chorobą naczyń obwodowych lub u pacjentów z objawami przedmiotowymi lub podmiotowymi wskazującymi na chorobę niedokrwienną serca. Sumatriptan nie wolno podawać pacjentom z udarem mózgu w wywiadzie lub po epizyodzie przejściowego niedokrwienia mózgu. Stosowanie sumatriptanu u pacjentów z umiarkowanym lub ciężkim nadciśnieniem tętniczym lub niewyodróżnionym łagodnym nadciśnieniem tętniczym jest przeciwwskazane. Sumatriptan nie wolno stosować u pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności wątroby. Jednoczesne stosowanie sumatriptanu i ergotaminy lub pochodnych ergotaminy (w tym metylergidu), lub jakichkolwiek tryptanów, lub antagonistów receptora 5-hydroksytryptaminowego (5-HT₂) jest przeciwwskazane. Jednoczesne stosowanie sumatriptanu i odwracalnych (moksobemid) lub nieodwracalnych (selegilina) inhibitorów monoaminoooksydazy (MAOI) jest przeciwwskazane. Ponadto, sumatriptan nie wolno stosować przez pierwsze 2 tygodnie po zakończeniu leczenia inhibitorami monoaminoooksydazy. **Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania:** Tabletki zawierające sumatriptan można stosować tylko w przypadku jednoznacznej rozpoznania migreny. Sumatriptan nie jest wskazany do stosowania w migrenie hemiplegicznej, podstawnej lub oftalmoplegicznej. Podobnie jak w przypadku innych doraźnych metod terapii migreny, przed rozpoczęciem doraźnego leczenia pacjentów z bólami głowy, u których migrena nie była wcześniej zdiagnozowana lub u których stwierdza się nietypowe objawy migreny, należy wykluczyć inne, potencjalnie poważne schorzenia neurologiczne. Należy pamiętać o tym, że u pacjentów z migreną mogą występować zaburzenia krążenia mózgowego (np. udar mózgu) lub przejściowe niedokrwienie mózgu). Po podaniu sumatriptanu może powodować przejściowe objawy, takie jak ból lub uczucie ucisku w klatce piersiowej, które mogą być silne, jak również odczuwane w okolicy gardła. W przypadku podejrzenia, że objawy wskazują na chorobę niedokrwienną serca, nie należy stosować kolejnych dawek sumatriptanu i należy przeprowadzić odpowiednią diagnostykę. Sumatriptan nie należy stosować u pacjentów z czynnikami ryzyka choroby niedokrwiennej serca, w tym u pacjentów z cukrzycą, nalógowo palących papierosy lub pacjentów stosujących nikotynową terapię zastępczą, bez wcześniejjszej diagnostyki w kierunku chorób serca. Szczególną uwagę należy zwrócić na kobiety po menopauzie i mężczyzn w wieku powyżej 40 lat, u których występują wspomniane czynniki ryzyka. Nie u każdego pacjenta można zdiagnozować chorobę serca w pierwszym badaniu. W niektórych, bardzo rzadkich, przypadkach poważne zdarzenia sercowe występują u pacjentów, u których nie stwierdzano wcześniej choroby serca. Po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu rzadko zgłaszano wystąpienie zespołu serotoninowego (objęmującego zmiany stanu psychicznego, niestabilność układu autonomicznego i zaburzenia nerwowo-mięśniowe) po zastosowaniu selektywnych inhibitorów wychwyty zwrotnego serotoniny (SSRI) i sumatriptanu. Wystąpienie zespołu serotoninowego zgłaszano również podczas jednoczesnego stosowania leków z grupy tryptanów i selektywnych inhibitorów zwrotnego wychwyty serotoniny i noradrenaliny (SNRI). Jeśli jednoczesne stosowanie sumatriptanu i leku z grupy SSRI/SNRI jest uzasadnione klinicznie, zalecana jest odpowiednia obserwacja pacjenta. Należy zachować ostrożność stosując sumatriptan u pacjentów z napadami drgawkowymi w wywiadzie lub u pacjentów z innymi czynnikami ryzyka, które mogą obniżyć próg drgawkowy, gdyż opisywano występowanie napadów drgawkowych w związku z zastosowaniem sumatriptanu. U pacjentów ze znaną nadwrażliwością na sulfonamidy może wystąpić reakcja alergiczna na sumatriptan. Nasilenie reakcji może być różnego stopnia, od nadwrażliwości skórnej po anafilaksję. Dane dotyczące wrażliwości krzyżowej są ograniczone, niemniej jednak należy zachować ostrożność, stosując sumatriptan u tych pacjentów. Podobnie jak w przypadku innych produktów leczniczych stosowanych doraźnie w migrenie, w przypadku nadużywania sumatriptanu opisywano przewlekłe, codzienne bóle głowy lub nasilenie bólów głowy. W niektórych przypadkach konieczne może okazać się odstawienie produktu leczniczego. Długotrwałe stosowanie leków przeciwbólowych może nasilać bóle głowy. Jeżeli taki stan wystąpił lub istnieje podejrzenie jego wystąpienia, należy zasięgnąć porady lekarza i przerwać leczenie. U pacjentów, którzy mają częste lub codzienne bóle głowy pomimo (lub z powodu) regularnego stosowania leków przeciwbólowych, należy rozważyć rozpoznanie bólu głowy zależnego od nadużywania leków. U niewielkiej liczby pacjentów z wyrównanym nadciśnieniem tętniczym, przejściowym zwiększeniem ciśnienia krwi i oporem w naczyń obwodowych należy zachować ostrożność podczas stosowania sumatriptanu. Nie należy stosować większych dawek sumatriptanu niż zalecane. Ten produkt leczniczy zawiera laktozę. Pacjenci z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy typu Lapp lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy nie powinni przyjmować tego produktu leczniczego. **Działania niepożądane:** Działania niepożądane sumatriptanu, podzielono na grupy zgodnie z klasyfikacją układów i narządów MedDRA i częstością ich występowania. Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$): Zawroty głowy, senność, zaburzenia czucia, w tym parestezje i niedowładność; przemieszczanie zwiększenia ciśnienia tętniczego, występujące w krótkim czasie po podaniu produktu leczniczego. Zaczernienie skóry twarzy; duszność; u niektórych pacjentów występowały nudności i wymioty, lecz nie wiadomo, czy mają one związek z podawaniem sumatriptanu czy z podstawowym schorzeniem; uczucie ciężkości (objawy te zazwyczaj są przemijające, mogą być silne i występować w różnych częściach ciała, w tym w klatce piersiowej i gardle), bóle mięśni; ból, uczucie gorąca lub zimna, ucisku lub napięcia (objawy te zazwyczaj są przemijające, mogą być silne i występować w różnych częściach ciała, w tym w klatce piersiowej i gardle), uczucie słabości, zmęczenie (oba objawy mają zwykłe nasilenie łagodne do umiarkowanego i są przemijające). Bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$): Niewielkie nieprawidłowości wyników testów czynności wątroby. Częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych): Reakcje nadwrażliwości: od nadwrażliwości skórnej (np. pokrzywka); lek, drgawki, chociaż niektóre występowały u pacjentów z padaczką w wywiadzie lub innymi stanami predysponującymi do drgawek - objawy te zgłaszano także u pacjentów bez jakichkolwiek ewidentnych czynników predysponujących, oczopląs, mroczki, drżenie, dystonia; migotanie światła, podwójne widzenie, ograniczenie pola widzenia, utrata widzenia, także trwałe ubytki wzroku, zaburzenia widzenia mogą również wywoływać same napady migreny; bradykardia, tachykardia, kołatanie serca, zaburzenia rytmu serca, przemieszczanie zmiany niedokrwiennej w EKG, skurcz tętnicy wieńcowej, dławica piersiowa, zawal mięśnia sercowego; niedociśnienie, objaw Raynauda; niedokrwienne zapalenie otrzewnicy, biegunka; nadmierne pocenie się; sztywność karku, bóle stawów.

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 181 C, 02 - 222 Warszawa. Tel.: + 48 22 49 21 301. Faks: + 48 22 49 21 309. E-mail: ndi@urpl.gov.pl.

Opracowano na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego z datą 05/2015.

Rp - produkt leczniczy wydawany z przepisu lekarza. Przed przepisaniem należy zapoznać się z pełną informacją o leku.

Podmiot odpowiedzialny: Zentiva a.s., U Kabelovny 130, Dolní Měcholupy, 102 37 Praha 10, Republika Czeska.

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu wydane przez Ministra Zdrowia numer: 12401 (Cinie 50), 12402 (Cinie 100).


Informacji w Polsce udziela: Zentiva Polska Sp. z o.o., ul. Bonifaterska 17, 00-203 Warszawa, tel.: (22) 375 92 00.

8288

ZENTIVA

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
Barbara Walkusz
barbara.walkusz@mededu.pl

Dział graficzny
Agnieszka Jaworska-Bułdan

Redakcja językowa
Dominika Zaborowska

Korekta
Weronika Trzeciak

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

- 3 **Słowo wstępne**
- 5 **Bóle głowy w czasach COVID-19 z punktu widzenia lekarza rodzinnego**
Marcin Straburzyński
- 13 **Migrena przedśionkowa jako przyczyna nawracających zawrotów głowy – czy rozpoznajemy ją wystarczająco często?**
Magdalena Nowaczewska
- 20 **Jakie postępowanie należy wdrożyć, aby nie dopuścić do transformacji migreny epizodycznej w przewlekłą?**
Magdalena Boczarska-Jedynak
- 27 **Leczenie tryptanami w gabinecie lekarza rodzinnego**
Marcin Straburzyński

SŁOWO WSTĘPNE



Szanowni Państwo!

Drodzy Czytelnicy!

Kolejny numer naszego pisma trafia w Państwa ręce.

Zwróćmy uwagę na artykuł – bardzo na czasie – autorstwa dr. n. med. Marcina Straburzyńskiego, specjalisty medycyny rodzinnej na co dzień przyjmującego wielu pacjentów, w tym bardzo wielu z bólami głowy. W dobie koronawirusa Autor musi się mierzyć z problemem bólów głowy związanych z tą infekcją lub z nią współistniejących. Doktor Straburzyński niezwykle przystępnie przedstawił dane literaturowe dotyczące tej tematyki.

W aktualnym numerze zamieściliśmy także artykuł dr n. med. Magdaleny Nowaczewskiej, łączącej w swojej codziennej praktyce problemy neurologiczne i laryngologiczne. Autorka w swojej publikacji koncentruje się na problemie migreny przedsionkowej.

Dr n. med. Magdalena Boczarska-Jedynak podpowiada nam z kolei, „jakie postępowanie należy wdrożyć, aby nie dopuścić do transformacji migreny epizodycznej w przewlekłą”.

Ostatni artykuł tradycyjnie dotyczy terapii migreny tryptanami – tematu ważnego i często omawianego.

Zachęcając Państwa do lektury, pragnę zwrócić uwagę na ogromne doświadczenie kliniczne w pracy z pacjentami z bólem głowy naszych Autorów.

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

Bóle głowy w czasach COVID-19 z punktu widzenia lekarza rodzinnego

Headache in the time of COVID-19 – general practitioner
perspective

dr n. med. Marcin Straburzyński

Poradnia Medycyny Rodzinnej w Orzynch

STRESZCZENIE

Opieka nad pacjentami z bólami głowy staje przed licznymi wyzwaniami związanymi z pandemią choroby wywołanej przez typ 2. koronawirusa ciężkiego ostrego zespołu oddechowego. Ból głowy jest częstym objawem tej infekcji i chorzy z nowym bólem głowy muszą być uznawani za potencjalnie zakażonych. Z drugiej strony wprowadzenie często opartych na telemedycynie zasad bezpieczeństwa nie może odbywać się kosztem podwyższonego ryzyka dla chorych zgłaszających się z nowym bólem głowy. Należy podkreślić, że pacjenci leczeni przewlekle z powodu pierwotnych bólów głowy zwykle mogą i powinni być zaopatrywani głównie za pomocą teleporad. Brak jest obecnie dowodów na gorsze rokowanie pacjentów z chorobą koronawirusową otrzymujących niesteroidowe leki przeciwzapalne oraz inhibitory konwertazy angiotensyny. Jednak z ostrożnością trzeba podchodzić do stosowania glikokortykosteroidów układowo oraz w blokadach nerwów obwodowych.

Słowa kluczowe: ból głowy, migrena, COVID-19

ABSTRACT

Healthcare systems face multiple challenges related to the severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 pandemic. Headache is a common symptom of this infection, and patients with new headache should be managed as potentially infected. On the other hand, safety rules often based on telemedicine should not be introduced at the expense of increased risk for patients reporting new headache. Patients with known primary headache can and should be usually managed with teleconsultations. There is no evidence supporting worse prognosis for coronavirus-disease patients treated with non-steroidal anti-inflammatory drugs or angiotensin-converting-enzyme inhibitors. However, corticosteroids administered systemically or in nerve blocks should be prescribed with caution.

Key words: headache, migraine, COVID-19

Adres do korespondencji:

dr n. med. Marcin Straburzyński, Poradnia Medycyny Rodzinnej, 12-120 Orzyny, ul. Orzyny 32, e-mail: marcinstraburzynski@gmail.com

WSTĘP

Znana kłątwa przypisywana przez Anglosasów starożytnym Chińczykom brzmi: „Obyś żył w ciekawych czasach”. Podobno jednak Chińczycy nie przyznają się do tego stwierdzenia, wskazując jako autorów Anglosasów z końca XIX w. Uważni obserwatorzy faktów medialnych dostrzegą w tej sytuacji analogię do przerzucania się odpowiedzialnością za pandemię, jaka ogarnęła świat w 2020 r. Niezależnie jednak od autorstwa ww. powiedzenia, a także pochodzenia koronawirusa, z całą pewnością czasy, w których żyjemy, stały się bardzo ciekawe. Jest to wynikiem reakcji na chorobę wywoływaną przez typ 2. koronawirusa ciężkiego ostrego zespołu oddechowego (SARS-CoV-2, *severe acute respiratory syndrome coronavirus 2*), nazywaną chorobą koronawirusową (COVID-19, *coronavirus disease 2019*). Następstwa pandemii dotyczą wszystkich aspektów życia, w tym tak powszechnego objawu, jakim są bóle głowy. Poniższy przegląd piśmiennictwa został napisany z perspektywy lekarza rodzinnego konsultującego pacjentów z bólami głowy w poradniach podstawowej opieki zdrowotnej oraz poradni bólów głowy. Praca ta ma za zadanie uporządkować obecny stan wiedzy na temat powiązań pomiędzy bólami głowy a COVID-19.

Czytając ten przegląd, należy pamiętać, że wiedza na temat SARS-CoV-2 rozwija się bardzo dynamicznie. W efekcie większość cytowanych w poniższym przeglądzie piśmiennictwa prac nie ma więcej niż kilka miesięcy. Gwałtowny przyrost danych naukowych oznacza, że zarówno autorzy badań, jak i ich recenzenci pracują pod znaczną presją czasu. Niestety niekiedy przekłada się to na niski poziom opublikowanych danych lub wręcz ich zafałszowanie. Błędów nie uniknęły nawet najbardziej prestiżowe periodyki, w tym „Lancet” [1] i „New England Journal of Medicine” [2]. Dlatego poniższy przegląd piśmiennictwa należy traktować jako *status quo ante* odpowiadający stanowi wiedzy w momencie oddania go do druku przez autora.

COVID-19 JAKO PRZYCZYNA BÓLÓW GŁOWY

Za najbardziej wartościowe diagnostycznie objawy COVID-19 uznaje się obecnie gorączkę, kaszel i duszność [3]. Kluczową rolę tych symptomów potwierdza metaanaliza danych uzyskanych retrospektywnie z wpisów do historii chorób chińskich pacjentów [4] (tab. 1). Przegląd ten dotyczył danych hospitalizowanych chorych z potwierdzonymi badaniami genetycznymi z rozpoznaniem COVID-19. W poddanej metaanalizie grupie 6414 chorych z 34 badań bóle głowy towarzyszyły chorobie koronawirusowej w 11,3% przypadków. Na podstawie wyników jednego z badań ujętych w tej metaanalizie

można przyjąć, że bóle głowy występują z podobną częstością u chorych z łagodnym i ciężkim przebiegiem infekcji [5]. Powyższe dane zostały dodatkowo poddane analizie pod kątem wartości poszczególnych objawów w wysuwaniu podejrzenia COVID-19. Opublikowane w przeglądzie Cochrane’a wyniki wskazują, że **bóle głowy powinny być uznawane za objaw alarmowy dla COVID-19, z uwagi na wysoką czułość i swoistość** [6].

Oprócz badań retrospektywnych opublikowano również kilka prac prospektywnych. Na szczególną uwagę zasługuje wielośrodkowe prospektywne badanie ankietowe analizujące objawy 1420 europejskich chorych na COVID-19 o łagodnym lub umiarkowanym przebiegu [7]. W tej publikacji **ból głowy był najczęściej występującym objawem COVID-19 (70,3%)**. Istotnie częściej ($p < 0,001$) zgłaszały go kobiety oraz osoby przed 60. r.ż. Oprócz bólu głowy pacjentów pytano m.in. o obecność bólu lub rozpierania twarzy (45,4%) oraz bóle uszu (25,2%). Podobne wyniki uzyskano z prospektywnej analizy objawów 90 pracowników opieki zdrowotnej, którzy zachorowali na COVID-19. Tu również bóle głowy okazały się najczęściej występującym objawem (71,1%) [8]. Znacznie mniejszą częstość bólów głowy (27,6–46%) opisano wśród chorych hospitalizowanych [9, 10]. Co ciekawe, ustne doniesienie przedstawione przez prof. Patricię Pozo-Rosich podczas Zjazdu Amerykańskiego Towarzystwa Bólów Głowy sugeruje, że ból głowy może się wiązać z lepszym rokowaniem u pacjentów leczonych w szpitalu.

W kilku badaniach oceniano charakterystykę bólu głowy towarzyszącego infekcji SARS-CoV-2. Badanie Vacchiano i wsp. wskazuje na **fenotyp objawów zbliżony do bólu typu napięciowego** [10]. Z kolei wśród 90 pracowników służby zdrowia z łagodnym przebiegiem COVID-19 bóle najczęściej (80,4%) miały charakter uciskający, jedno- lub obustronny, a dolegliwości były nasilane przez aktywność fizyczną u połowy chorych [11].

Pomimo stosunkowo częstego występowania bólu głowy w COVID-19 jedynie pojedyncze doniesienia mówią o tym objawie jako przyczynie zgłoszenia się do lekarza pacjentów z COVID-19 [12, 13]. Co interesujące, u obydwu opisanych w pracy Singh i wsp. pacjentek wcześniej rozpoznano migreny, a bóle przypisywane COVID-19 miały istotnie inny charakter od dotychczasowych ataków oraz ustępowały po kilku/kilkunastu dniach.

Obecnie brakuje danych na temat mechanizmu powodowania bólu głowy przez SARS-CoV-2. Układowa choroba wirusowa może być przyczyną bólu głowy zgodnie z trzecią edycją

Tabela 1. Porównanie występowania objawów COVID-19 w wynikach metaanalizy danych retrospektywnych (na podstawie [4]) oraz w badaniu prospektywnym (na podstawie [7]).

Typ badania	Zhu i wsp., 2020	Lechien i wsp., 2020
	Metaanaliza 34 badań retrospektywnych	Prospektywne badanie obserwacyjne
Liczba pacjentów	6414	1420
Gorączka (> 38°C)	78,4%	45,4%
Kaszel	58,3%	63,2%
Zmęczenie/osłabienie	34%	63,3%
Odkrztuszenie wydzieliny	23,7%	15,6%
Brak łaknienia	22,9%	45,7%
Ucisk/ból w klatce piersiowej	22,9%	27,2%
Bóle mięśniowe	21,9%	62,5%
Duszność	20,6%	49,1%
Dreszcze	15,2%	
Bóle gardła	11,6%	52,9%
Ból głowy	11,3%	70,3%
Ból/rozpieranie twarzy	-	45,4%
Ból uszu	-	25,2%
Ból brzucha	-	19,1%
Biegunka	8,2%	38,1%
Katar (wydzielina z nosa)	7,3%	60,1%
Anosmia	-	70,2%
Zaburzenia smaku	-	54,2%
Niedrożność nosa	-	67,8%
Nudności/wymioty	6,6%	19,2%
Bez objawów	5,4%	-

Międzynarodowej Klasyfikacji Bólów Głowy (tab. 2) [14]. Inną przyczyną bólu głowy w przebiegu COVID-19 może być kaszel, stanowiący potencjalnie źródło pierwotnego – łagodnego kaszlowego bólu głowy [15]. Jeszcze inna propozycja mówi, że ból jest następstwem bezpośredniego zajęcia przez proces chorobowy zakończeń nerwu trójdzielnego [12]. Istnieją jednak przesłanki, że za powstawanie bólu głowy może odpowiadać inny mechanizm. Wiele doniesień wskazuje bowiem na powinowactwo SARS-CoV-2 do układu nerwowego. Niektórzy autorzy sugerują, że wirus dostaje się do ośrodkowego układu nerwowego poprzez strop jamy nosowej i/lub wykorzystując krążenie mózgowe. Według tej teorii, wzorowanej na doświadczeniach z wcześniej opisanymi typami koronawirusów SARS, patogen przechodzi przez barierę krew–mózg, wykorzystując powinowactwo do konwertazy angiotensyny typu II (ACE2, *angiotensin-converting enzyme*) na komórkach śródbłonna.

Ten sam enzym umożliwia przyłączenia się wirusa do komórek nerwowych [16, 17]. Z punktu widzenia klasyfikacji oznaczać by to mogło, że bóle głowy w przebiegu COVID-19 są nie tyle efektem układowej choroby wirusowej, ile bezpośredniego zajęcia ośrodkowego układu nerwowego. Do czasu złożenia tego artykułu nie ukazały się jednak prace potwierdzające tę hipotezę wynikami badań płynu mózgowo-rdzeniowego lub sekcyjnymi.

Pandemia COVID-19 może wpływać na występowanie bólów głowy nie tylko w wyniku bezpośredniej infekcji SARS-CoV-2. Należy pamiętać, że w efekcie wprowadzenia regulacji przeciwdziałających rozprzestrzenianiu się koronawirusa styl życia olbrzymich grup ludzi uległ znaczącej zmianie, co może doprowadzić do narażenia na czynniki wpływające na ataki migreny, w tym: stres, niedobór snu, brak aktywności fizycznej,

Tabela 2. Kryteria rozpoznawania bólu głowy spowodowanego przez układową infekcję wirusową według trzeciej edycji Międzynarodowej Klasyfikacji Bólów Głowy (na podstawie [14]).

A. Bóle głowy niezależnie od czasu trwania spełniające kryteria C
B. Spełnione są obydwie z poniższych warunków:
1. rozpoznano układową infekcję wirusową
2. nie ma dowodów na zajęcie opon mózgowo-rdzeniowych lub mózgu
C. Dowodem wywoływania objawów przez infekcję wirusową są co najmniej dwie spośród następujących cech bólu głowy:
1. pojawił się w tym samym czasie co objawy układowej choroby wirusowej
2. znacząco się zaostrzył wraz z nasileniem układowej infekcji wirusowej
3. znacząco się zmniejszył lub ustąpił wraz z poprawą lub ustąpieniem układowej infekcji wirusowej
4. spełnia co najmniej jeden z poniższych warunków
a) jest niezlokalizowany
b) ma natężenie średnie lub silne
D. Inne rozpoznanie oparte na trzeciej edycji Międzynarodowej Klasyfikacji Bólów Głowy nie tłumaczy objawów lepiej

złe odżywianie czy spożycie alkoholu [18]. Ponadto izolacja i ograniczenie dostępności usług medycznych sprzyjają samoleczeniu, a to z kolei może w dłuższej perspektywie prowadzić do bólów głowy z nadużywania leków. Jednak pierwsze opublikowane dane wskazują, że **w okresie największych ograniczeń związanych z pandemią liczba ataków u osób z migreną istotnie się zmniejszyła** [19].

Szczególną grupą osób zagrożonych występowaniem pierwotnych bólów głowy w okresie pandemii są pracownicy opieki zdrowotnej. Dowodzą tego badania wskazujące, że 32,3% personelu medycznego zaangażowanego w walkę z SARS-CoV-2 zgłasza bóle głowy [20]. Oprócz presji, jakiej poddawana jest reszta społeczeństwa, są oni narażeni na ryzyko zakażenia w pracy. Aby je zmniejszyć, konieczne jest stosowanie środków ochrony osobistej, które są również źródłem bólów głowy i twarzy. Potwierdza to przekrojowe badanie przeprowadzone wśród 158 pracowników medycznych w Singapurze [21]. 81% badanych opisywało niewystępujące w przeszłości bóle głowy i twarzy w trakcie stosowania sprzętu ochronnego. Ból odczuwany był w miejscu ucisku przez maski

i gogle. Wcześniejsze rozpoznanie któregoś z pierwotnych bólów głowy wiązało się z podwyższonym ryzykiem wystąpienia bólu głowy i twarzy podczas noszenia sprzętu ochronnego. Ponadto 91,3% badanych, u których wcześniej rozpoznano migrenę lub bóle typu napięciowego, zauważyła nasilenie się tych pierwotnych bólów głowy w związku z jego stosowaniem. Część tej grupy przyznała jednak, że wpływ na to zaostrzenie mogły mieć współistniejące niedobory snu, stres i nieregularne posiłki. Autorzy zakwalifikowali ból występujący u większości badanych jako ból głowy z ucisku zewnętrznego (tab. 3). Autor tego artykułu uważa jednak, że Ong i wsp. [21] mogli niekiedy niewłaściwie określić typ bólu odczuwanego przez respondentów. Z doświadczenia wynika bowiem, że noszenie właściwie dopasowanej maski i gogli wiąże się z uciskiem i uszkodzeniem tkanek miękkich głowy i twarzy. Przejawami tego są: zaczerwienienie, obrzęk i tkliwość tych tkanek bezpośrednio po zdjęciu sprzętu ochronnego. Tymczasem bóle głowy z ucisku zewnętrznego powinny się pojawiać pod nieobecność zmian uciśniętych struktur. Przyznają to pośrednio sami autorzy, którzy w dyskusji wskazują uszkodzenie tkanek jako możliwą przyczynę bólu.

Tabela 3. Kryteria rozpoznawania bólu głowy spowodowanego przez ucisk zewnętrzny według trzeciej edycji Międzynarodowej Klasyfikacji Bólów Głowy (na podstawie [14]).

A. Co najmniej dwa epizody bólu spełniającego kryteria B–D
B. Ból jest wywołany przez ucisk zewnętrzny czoła lub skóry głowy (pojawia się w ciągu godziny podczas utrzymującego się ucisku)
C. Ból jest najsilniejszy w miejscu ucisku
D. Ból ustępuje w ciągu godziny od ustąpienia ucisku
E. Inne rozpoznanie oparte na trzeciej edycji Międzynarodowej Klasyfikacji Bólów Głowy nie tłumaczy objawów lepiej

OPIEKA NAD PACJENTAMI Z BÓLAMI GŁOWY W DOBIE PANDEMII

Pandemia COVID-19 stworzyła zupełnie nowe wyzwania w opiece nad pacjentami z bólami głowy. Lekarze rodzinni i specjaliści pracujący w opiece ambulatoryjnej musieli wypracować sposoby pomocy chorym bez zwiększania ryzyka zakażeń. W prasie fachowej i zaleceniach towarzystw naukowych szeroko omawiane są zmiany organizacji pracy poradni obejmujące ograniczanie kontaktów bezpośrednich, zastosowania telemedycyny oraz wykorzystanie środków ochrony osobistej. W kolejnej części tego opracowania nie będą powtarzane te powszechnie dostępne wytyczne. Zamiast tego zostaną omówione dane dotyczące specyfiki opieki nad pacjentami z bólami głowy w dobie pandemii.

Zapewne najbardziej zauważalnym efektem pandemii w pracy ambulatoriów było gwałtowne zwiększenie wykorzystania rozwiązań telemedycznych. Rozmowy telefoniczne i wideo, komunikacja za pośrednictwem poczty elektronicznej oraz komunikatorów internetowych, a także ocena zdjęć wykonywanych przez pacjentów z dnia na dzień stały się standardem postępowania. Przejście na ten typ pracy nie może być jednak pozbawione refleksji. **Udzielanie teleporad wymaga od lekarza klarownego wytłumaczenia pacjentowi zagrożeń związanych z brakiem bezpośredniego kontaktu, przekazania planu postępowania oraz zapewnienia otwartych kanałów komunikacji w sytuacjach nagłych** [22]. Preferowane powinny być rozmowy wideo umożliwiające obserwację niewerbalnych metod komunikacji, a niekiedy także np. objawów autonomicznych zgłaszanych przez chorego [23]. W odniesieniu do bólów głowy należy zaznaczyć, że wiele publikacji potwierdziło bezpieczeństwo, skuteczność i satysfakcję pacjentów korzystających z teleporad w populacji dorosłych [24–26] i dzieci [27]. Badania te prowadzono jednak wśród chorych z pierwotnymi bólami głowy wymagających jedynie porad kontrolnych i u których wtórne bóle głowy były uznane za mało prawdopodobne. Innymi słowy – brak jest danych na temat bezpieczeństwa stosowania telemedycyny w przypadku nowych bólów głowy, a z takimi w swoich praktykach lekarze rodzinni spotykają się bardzo często. **Ograniczenie dostępu osobistego do lekarza może w takich przypadkach przekładać się na istotny wzrost ryzyka pominięcia groźnych dla pacjenta zaburzeń.** W praktyce oznacza to, że w większości przypadków niewystępującego wcześniej lub zmieniającego fenotyp bólu głowy zaburzenia opisywane przez pacjenta podczas teleporady wymagają przeprowadzenia badania fizykalnego, a w przypadkach szczególnych natychmiastowego wezwania zespołu pogotowia (np. piorunujące bóle głowy lub ostre ogniskowe objawy neurologiczne).

Decyzje podjęte na etapie teleporady i kwalifikacji do wizyty osobistej są szczególnie istotne w kontekście tego, iż ból głowy może być także pierwszym objawem infekcji SARS-CoV-2, co wykazano w pierwszej części niniejszego artykułu. **O chorobę koronawirusową podejrzani powinni być pacjenci zgłaszający niewystępujący wcześniej ból głowy lub pojawienie się bólu fenotypowo różnego od występujących wcześniej ataków, np. migreny.** Chory taki powinien być traktowany jako pacjent podwyższonego ryzyka. Należy wówczas rozważyć wykonanie testu w kierunku COVID-19, zanim chory zostanie przyjęty w poradni. W sytuacji, gdy zgłosi się osobiście na poradę w warunkach ambulatoryjnych, **konieczne jest stosowanie przez personel środków ochrony osobistej obejmujących: maski chirurgiczne, gogle i/lub przyłbice oraz fartuchy i rękawiczki** [3]. Wdrożenie tych procedur jest o tyle istotne, że kluczowy element badania fizykalnego pacjentów z bólem głowy stanowi badanie jamy ustnej i nosa, co może się wiązać ze zwiększonym narażeniem personelu na aerozole zawierające wirusa.

Oprócz bólu głowy pojawiającego się *de novo* także opieka nad pacjentami z wcześniej rozpoznanymi pierwotnymi bólami głowy rodzi liczne wątpliwości. Pojawiły się podsycane przez media obawy o pogorszenie rokowania u pacjentów zakażonych koronawirusem, którzy otrzymywali ibuprofen lub inhibitory konwertazy angiotensyny (ACE-I). Leki te wykorzystywane są w leczeniu bólów głowy: ibuprofen powszechnie w samoleczeniu, a lizynopryl w profilaktyce ataków migreny. Dotychczas opublikowane opinie Europejskiej Agencji Leków wskazują jednak na całkowity **brak dowodów podwyższonego ryzyka ciężkiego przebiegu COVID-19 u pacjentów otrzymujących leki z grupy niesteroidowych leków przeciwzapalnych, inhibitorów konwertazy angiotensyny oraz antagonistów receptora angiotensyny** [28]. Także kardiologiczne towarzystwa naukowe dostrzegają większe ryzyko w odstawieniu ACE-I niż w kontynuacji tej terapii.

Znaczne kontrowersje związane są ze stosowaniem ogólnoustrojowym glikokortykosteroidów, które mogą być wykorzystywane w terapii pomostowej pacjentów z bólami głowy leczonych na oddziałach pomocy doraźnej oraz na oddziałach szpitalnych. Leki te w kontekście COVID-19 postrzegane są zarówno jako zagrożenie prowadzące do obniżenia odporności, jak i szansa na wygaszenie tzw. burzy cytokinowej. Jest to jednak zagadnienie w niewielkim stopniu dotyczące opieki ambulatoryjnej. Mniejsze obiekty budzi miejscowe podanie glikokortykosteroidów w blokadach nerwów obwodowych [29] wykorzystywane w terapii pomostowej u chorych na migrenę oraz klastrowy ból głowy. Niemniej jednak wydaje się, że na obecnym etapie, przed wykonaniem takiej iniekcji,

chory powinien być poinformowany o możliwym zwiększeniu ryzyka zakażenia SARS-CoV-2 w wyniku immunosupresji posteroïdowej. Szczególną formą blokady o istotnie podwyższonym ryzyku może być przenosowa blokada zwoju skrzydłowo-podniebiennego. Należy bowiem założyć, że w tym ostatnim przypadku może dojść także do miejscowego obniżenia odporności, a co za tym idzie – zwiększenia prawdopodobieństwa infekcji przenoszonej drogą kropelkową. Także rekomendacje niektórych towarzystw naukowych sugerują ostrożność w donosowym i układowym stosowaniu glikokortykosteroidów [30].

Temat blokad obwodowych w terapii pomostowej pierwotnych bólów głowy jest związany także z iniekcjami toksyny botulinowej w migrenie przewlekłej. Obydwie te procedury wymagają bowiem osobistej wizyty chorego w przychodni. Wydaje się zatem, że metody te powinny być wdrażane w sytuacji braku możliwości wykorzystania innych sposobów terapii niewymagających bezpośredniego kontaktu z chorym. Gdy inne opcje zostały wyczerpane, w obecnej fazie epidemii, kiedy zalecenia Ministerstwa Zdrowia umożliwiają planowe zabiegi medyczne, nie ma bezwzględnych przeciwwskazań do wykonywania tych procedur. Nie zwalnia to jednak ze stosowania środków ostrożności przez personel i chorego. Przy-

kładowo wykonanie iniekcji toksyny botulinowej zgodnie z algorytmem nie stanowi przeciwwskazania do noszenia przez pacjenta większości typów masek.

PODSUMOWANIE

- Bóle głowy są najprawdopodobniej najczęstszym, ale rzadko odnotowywanym objawem COVID-19.
- Nowe bóle głowy oraz bóle o innej niż dotychczasowa charakterystyce wymagają ostrożnej ewaluacji i zwykle przeprowadzonego bez zbędnej zwłoki przedmiotowego badania chorego.
- Stabilne, pierwotne bóle głowy (np. migrena) u chorego pozostającego w długofalowej obserwacji mogą być bezpiecznie i skutecznie prowadzone w formie teleporady.
- Brakuje dowodów na pogorszenie rokowania w COVID-19 u osób stosujących niesteroidowe leki przeciwzapalne, inhibitory konwertazy angiotensyny oraz leki blokujące receptor angiotensyny.
- Leczenie pomostowe z zastosowaniem glikokortykosteroidów oraz procedury wymagające wizyty chorego w poradni (iniekcje toksyny botulinowej) powinny być, o ile to możliwe, zamieniane na metody terapii niewymagające fizycznego kontaktu z pacjentem.

Piśmiennictwo

1. Mehra MR, Ruschitzka F, Patel AN. Retraction – Hydroxychloroquine or chloroquine with or without a macrolide for treatment of COVID-19: a multinational registry analysis. *Lancet*. 2020; 395: 1820.
2. Mehra MR, Desai SS, Kuy S et al. Retraction: Cardiovascular Disease, Drug Therapy, and Mortality in Covid-19. *N Engl J Med*. 2020; NEJMc2021225. <http://doi.org/10.1056/NEJMoa2007621>.
3. Flisiak R, Horban A, Jaroszewicz J et al. Recommendations of management in SARS-CoV-2 infection of the Polish Association of Epidemiologists and Infectiologists. *Pol Arch Intern Med*. 2020; 130: 352-7.
4. Zhu J, Zhong Z, Ji P et al. Clinicopathological characteristics of 8697 patients with COVID-19 in China: a meta-analysis. *Fam Med Community Health*. 2020; 8: e000406.
5. Guan W, Ni Z, Hu Y et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med*. 2020; 382: 1708-20.
6. Struyf T, Deeks JJ, Dinnes J et al. Signs and symptoms to determine if a patient presenting in primary care or hospital outpatient settings has COVID-19 disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020: 1-93.
7. Lechien JR, Chiesa-Estomba CM, Place S et al. Clinical and Epidemiological Characteristics of 1,420 European Patients with mild-to-moderate Coronavirus Disease 2019. *J Intern Med*. 2020; joim.13089: 1-10.
8. Tostmann A, Bradley J, Bousema T et al. Strong associations and moderate predictive value of early symptoms for SARS-CoV-2 test positivity among healthcare workers, the Netherlands, March 2020. *Euro Surveill* 2020; 25(16): 2000508.
9. Karadaş Ö, Öztürk B, Sonkaya AR. A prospective clinical study of detailed neurological manifestations in patients with COVID-19. *Neurol Sci*. 2020; 41: 1-5.
10. Vacchiano V, Riguzzi P, Volpi L et al. Early neurological manifestations of hospitalized COVID-19 patients. *Neurol Sci*. 2020; 41: 1-3.
11. Porta-Etessam J, Matías-Guiu JA, González-García N et al. Spectrum of Headaches Associated With SARS-CoV-2 Infection: Study of Healthcare Professionals. *Headache J Head Face Pain*. 2020; head.13902: 1-8.
12. Bolay H, Gül A, Baykan B. COVID-19 is a Real Headache! *Headache J Head Face Pain*. 2020; head.13856: 1-7.
13. Singh J, Ali A. Headache as the Presenting Symptom in 2 Patients with COVID-19 and a History of Migraine: 2 Case Reports. *Headache J Head Face Pain*. 2020; head.13890: 1-6.
14. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS) The International Classification of Headache Disorders, 3rd ed. *Cephalalgia*. 2018; 38: 1-211.
15. Belvis R. Headaches During COVID-19: My Clinical Case and Review of the Literature. *Headache J Head Face Pain*. 2020; head.13841: 1-5.
16. Baig AM, Khaleeq A, Ali U et al. Evidence of the COVID-19 Virus Targeting the CNS: Tissue Distribution, Host-Virus Interaction, and Proposed Neurotropic Mechanisms. *ACS Chem Neurosci*. 2020; 11: 995-8.
17. Li Y, Bai W, Hashikawa T. The neuroinvasive potential of SARS-CoV2 may play a role in the respiratory failure of COVID-19 patients. *J Med Virol*. 2020; 92: 552-5.

18. Marmura MJ. Triggers, Protectors, and Predictors in Episodic Migraine. *Curr Pain Headache Rep.* 2018; 22: 81.
19. Parodi IC, Poeta MG, Assini A et al. Impact of quarantine due to COVID infection on migraine: a survey in Genova, Italy. *Neurol Sci.* 2020; 41: 1-3.
20. Chew NWS, Lee GKH, Tan BYQ et al. A multinational, multicentre study on the psychological outcomes and associated physical symptoms amongst healthcare workers during COVID-19 outbreak. *Brain Behav Immun.* 2020: S0889159120305237.
21. Ong JJY, Bharatendu C, Goh Y et al. Headaches Associated With Personal Protective Equipment – A Cross-Sectional Study Among Frontline Healthcare Workers During COVID-19. *Headache J Head Face Pain.* 2020; 60: 864-77.
22. Ali A. Delay in OnabotulinumtoxinA Treatment During the COVID-19 Pandemic-Perspectives from a Virus Hotspot. *Headache J Head Face Pain.* 2020; 60: 1183-6.
23. Begasse de Dhaem O, Bernstein C. Headache Virtual Visit Toolbox: The Transition From Bedside Manners to Webside Manners. *Headache J Head Face Pain.* 2020; head.13885: 1-4.
24. Friedman DJ, Rajan B, Seidmann A. A randomized trial of telemedicine for migraine management. *Cephalalgia.* 2019; 39: 1577-85.
25. Müller KI, Alstadhaug KB, Bekkelund SI. Telemedicine in the management of non-acute headaches: A prospective, open-labelled non-inferiority, randomised clinical trial. *Cephalalgia.* 2017; 37: 855-63.
26. Müller KI, Alstadhaug KB, Bekkelund SI. A randomized trial of telemedicine efficacy and safety for nonacute headaches. *Neurology.* 2017; 89: 153-62.
27. Qubty W, Patniyot I, Gelfand A. Telemedicine in a pediatric headache clinic: A prospective survey. *Neurology.* 2018; 90: e1702-5.
28. Arca KN, Smith JH, Chiang C et al. COVID-19 and Headache Medicine: A Narrative Review of Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drug (NSAID) and Corticosteroid Use. *Headache J Head Face Pain.* 2020; head.13903: 1-11.
29. Gill JS, Breeze JL, Simopoulos TT. Pain Management Best Practices from Multispecialty Organizations During the COVID-19 Pandemic and Public Health Crises-Evaluating the Risk of Infection Associated with Corticosteroid Injections. *Pain Med.* 2020: pnaa167.
30. Herman P, Vincent C, Parietti Winkler C et al. Consensus statement. Corticosteroid therapy in ENT in the context of the COVID-19 pandemic. *Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis.* 2020: S1879729620301046.

Migrena przedsionkowa jako przyczyna nawracających zawrotów głowy – czy rozpoznajemy ją wystarczająco często?

Vestibular migraine as a cause of recurrent vertigo – do we recognize it frequently enough?

dr n. med. Magdalena Nowaczewska

Klinika Otolaryngologii i Onkologii Laryngologicznej, Wydział Lekarski,
Collegium Medicum w Bydgoszczy, Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu
Athleticomed – Centrum Leczenia Bólu i Kontuzji z Centrum Leczenia Migreny i Bólów Głowy
w Bydgoszczy

STRESZCZENIE

Migrena przedsionkowa jest jedną z najczęstszych przyczyn napadowych zawrotów głowy, a jej występowanie szacuje się na 1–3% populacji ogólnej. Schorzenie to charakteryzuje się nawracającymi epizodami zawrotów głowy z towarzyszącymi objawami migrenowymi i występuje u osób, które obecnie chorują na migrenę lub cierpiały na nią w przeszłości. Choroba ta stanowi duże wyzwanie diagnostyczne, ponieważ u części pacjentów ataki zawrotów głowy przebiegają bez bólu głowy, a przerwa pomiędzy występowaniem typowych napadów migrenowych a pojawieniem się zawrotów może trwać wiele lat. Rozpoznanie migreny przedsionkowej oparte jest na kryteriach klinicznych zamieszczonych w trzeciej edycji Międzynarodowej Klasyfikacji Bólów Głowy i obecnie brak wiarygodnych badań laboratoryjnych lub obrazowych potwierdzających tę chorobę. Patofizjologia schorzenia nie jest do końca wyjaśniona i ma prawdopodobnie związek ze współdziałaniem układu nerwu trójdzielnego z układem przedsionkowym. Z uwagi na brak dużych, randomizowanych badań klinicznych w leczeniu migreny przedsionkowej znajdują zastosowanie rekomendacje dotyczące terapii klasycznych form migreny. Należy podkreślić, że pomimo istniejących kryteriów diagnostycznych oraz wielu publikacji migrena przedsionkowa to wciąż zbyt rzadko rozpoznawane i leczone schorzenie. W diagnostyce ważna jest współpraca pomiędzy specjalistami z zakresu neurologii i laryngologii. U pacjentów z migreną w wywiadzie oraz ze współistniejącymi epizodami zawrotów głowy o nieustalonej etiologii zawsze należy rozważyć rozpoznanie migreny przedsionkowej.

Słowa kluczowe: migrena, bóle głowy, migrena przedsionkowa, zawroty głowy, objawy przedsionkowe

Adres do korespondencji:

dr n. med. Magdalena Nowaczewska, Klinika Otolaryngologii i Onkologii Laryngologicznej, Collegium Medicum w Bydgoszczy,
Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu, 85-090 Bydgoszcz, ul. Marii Skłodowskiej-Curie 9, e-mail: m.nowaczewska@cm.umk.pl

ABSTRACT

Vestibular migraine is one of the most common causes of vertigo and may affect 1% to 3% of the general population. In the core of this disease are recurrent attacks of vestibular symptoms with coexisting migraine features which occurs in patients with current or previous history of migraine. Diagnosing vestibular migraine is a challenge, as vertigo attacks may occur without concurrent headache, and the delay between onset of headache and vertigo may be long. The diagnosis is based on the clinical criteria published in International Classification of Headache Disorders and there is lack of established confirmatory tests or biomarkers. The mechanism of vestibular migraine remains unclear and seems to be interaction between trigeminal and vestibular systems. Due to lack of specific trials treatment recommendation are based on typical migraine guidelines. It should be emphasized, that regardless published strict diagnostic criteria this condition remains underdiagnosed and undertreated. For better diagnosis neurologist and ENT specialists should cooperate. In cases with vertigo of unknown origin and migraine history vestibular migraine diagnosis should always be considered.

Key words: migraine, headache, vertigo, vestibular migraine, vestibular symptoms

WSTĘP

Migrena i zawroty głowy występują w populacji ogólnej bardzo często – jako schorzenia zarówno osobne, jak i współistniejące ze sobą [1]. Związek tych dwóch jednostek jest większy, niż sugerowałyby bezpośrednie dane statystyczne, co potwierdzają dane epidemiologiczne. Po pierwsze, zawroty głowy pojawiają się u pacjentów z migreną 2 do 3 razy częściej niż w populacji ogólnej [2]. Po drugie, współistnieją one z innymi objawami migreny nawet podczas połowy ciężkich ataków oraz mogą być częścią aury u pacjentów z migreną z aurą z pnia mózgu [3, 4]. Niezależnie od tego głównym schorzeniem łączącym ból i zawroty głowy jest migrena przedsionkowa (VM, *vestibular migraine*), nazywana również w przeszłości migrenowymi zawrotami głowy. Pomimo częstego występowania oraz jasno opisanych kryteriów diagnostycznych migrena przedsionkowa to choroba wciąż mało znana, a także zbyt rzadko rozpoznawana i leczona [5, 6].

EPIDEMIOLOGIA MIGRENY PRZEDSIONKOWEJ

Jak wynika z badań, migrena przedsionkowa występuje u ok. 1–3% populacji ogólnej, częściej u kobiet, i może dotyczyć nawet do 21% wszystkich osób z migreną, zwłaszcza tych z migreną z aurą [1, 7, 8]. Szacuje się, że VM to najczęstsza przyczyna spontanicznych, nawracających ataków układowych zawrotów głowy. Odsetek pacjentów z migreną przedsionkową jest szczególnie wysoki u chorych diagnozowanych w specjalistycznych ośrodkach zajmujących się zawrotami lub bólami głowy i dochodzi tam do 30% [9]. Zaskakująco dużo pacjentów spełniających kryteria rozpoznania migreny przedsionkowej

znajduje się w grupie osób z nawracającymi zawrotami głowy o nieustalonej etiologii diagnozowanych na specjalistycznych oddziałach otolaryngologicznych (od 60% do 80%) [10]. Średni wiek, w którym rozpoczyna się VM, wynosi 38–50 lat; warto też podkreślić, że rozpoznanie migreny poprzedza wystąpienie objawów VM o ok. 8–14 lat. U pacjentek w okresie postmenopauzalnym bardzo często ataki typowej migreny są zastępowane atakami zawrotów w przebiegu migreny przedsionkowej [11]. Nierzadko również obserwuje się bezobjawową przerwę pomiędzy występowaniem typowej migreny a pojawieniem się objawów przedsionkowych w późniejszym okresie życia [12]. Większość pacjentów z migreną przedsionkową to osoby z migreną epizodyczną, 25% stanowią chorzy z migreną przewlekłą [13]. Wielu (nawet do 70%) pacjentów z VM to osoby z migreną w wywiadzie rodzinnym, a – co ciekawe – w ich rodzinach są też przypadki osób z zawrotami głowy o nieustalonej etiologii [14]. Poza tym w wywiadzie dotyczącym dzieciństwa pacjenci z VM często podają również chorobę lokomocyjną, cykliczne wymioty lub epizodyczne bóle brzucha [14]. Z VM mogą współistnieć też inne schorzenia, zwłaszcza zaburzenia nastroju i snu [9, 13]. Udowodniono, że VM, podobnie jak zwykła migrena, negatywnie wpływa na jakość życia oraz aktywności dnia codziennego; nawet do 40% pacjentów opuszcza dni pracy z powodu ataków choroby [1]. Wielu autorów podkreśla, że VM jest zbyt rzadko diagnozowana. Geser i wsp. wykazali, że tylko 2% lekarzy kierujących pacjentów z zawrotami głowy do specjalistycznego ośrodka podejrzewało u nich VM, zaś finalnie rozpoznano tę chorobę aż u 20% chorych [6]. Inne badanie ujawniło, że tylko u 10% pacjentów spełniających kryteria VM rozpoznano tę jednostkę chorobową [9]. Odsetek niepowodzeń diagnostycznych wzrasta, gdy u pacjentów epizody zawrotów

nie współistnieją z bólem głowy [13]. Większość pacjentów z migreną przedsionkową jest diagnozowana na oddziałach laryngologicznych, a nie neurologicznych, stąd w celu ustalenia rozpoznania konieczna jest współpraca specjalistów laryngologii z neurologami, gdyż ci pierwsi zwykle nie są biegli w rozpoznawaniu klasycznych form migreny [15].

OBJAWY I KRYTERIA DIAGNOSTYCZNE MIGRENY PRZEDSIONKOWEJ

Głównym objawem migreny przedsionkowej są zawroty głowy o zróżnicowanym charakterze. Większość pacjentów zgłasza zawroty wewnętrzne oraz indukowane zmianą pozycji ciała i głowy [14, 16]. Zawroty najczęściej opisywane są jako wirowanie, bujanie, zbaczanie, huśtanie, jak również wrażenie zapadania się, bujania jak na łodzi lub usuwania się gruntu pod nogami [13]. Warto podkreślić, że podczas ataku VM występuje zwykle kilka różnych objawów przedsionkowych [14]. Niezależnie od ataków prawie połowa pacjentów skarży się na ciągłe uczucie niestabilności typu *dizziness* w okresie międzynaпадowym.

Podczas epizodów VM mogą wystąpić różne objawy migrenowe (według kryteriów muszą być one obecne podczas przynajmniej połowy ataków), jednak warto zwrócić uwagę na to, że połowa pacjentów nigdy nie odczuwa bólu głowy podczas ataku. Część chorych zgłasza tylko uczucie pełnej głowy lub ucisku w głowie. Jeśli ból głowy towarzyszy zawrotom, zwykle nie wysuwa się na pierwszy plan, jest mniej dokuczliwy niż podczas typowej migreny, a pacjenci zgłaszają, że zawroty są dla nich znacznie większym problemem niż ból [17]. Poza bólem głowy podczas ataków VM pacjenci często doświadczają nudności, światłowstrętu, nadwrażliwości na dźwięki i zapachy, mogą też u nich wystąpić alodynia i wymioty [5, 16]. Zaleca się, aby dokładnie wypytać pacjentów z zawrotami głowy o współtowarzyszące objawy migrenowe, gdyż najczęściej,

skupiając się na zawrotach, nie podają ich spontanicznie podczas zbierania wywiadu [15].

Poza zawrotami oraz objawami migrenowymi podczas epizodów VM pacjenci zgłaszają również szумы uszne, uczucie pełności w uchu, a nawet przemijający niedosłuch, co może powodować trudności diagnostyczne i prowadzić do błędnego rozpoznania choroby Ménière'a [16]. Kilku autorów opisało ciekawe przypadki zespołu Alicji w Krainie Czarów towarzyszącego innym objawom VM, z wrażeniem zniekształcenia obrazu, ze zjawiskiem zmienionej percepcji, postrzegania wielkości, kształtu własnego ciała lub innych obiektów [18]. Z innych badań wynika, że atakom VM mogą towarzyszyć: lęk, obniżony nastrój oraz agorafobia [5].

Epizody VM mogą trwać od kilku sekund do nawet kilku dni [16]. Większość pacjentów miewa krótkie, kilkunastosekundowe ataki, powtarzające się w okresie kilku godzin lub dni [13]. Epizody VM mogą być wywołane przez stres, deprywację snu, zmianę pogody lub opuszczanie posiłków – czynniki spustowe zwykle nie różnią się od tych prowokujących typową migrenę [19]. Część ataków może być wywołana zmianami pozycji ciała, ruchem głowy lub stymulacją wzrokową [13].

U większości pacjentów z VM nie stwierdza się odchyień w badaniu neurologicznym i otolaryngologicznym w okresie międzynaпадowym, zaś w trakcie ataku czasem obserwuje się spontaniczny lub pozycyjny niewyczerpujący się oczopląs poziomy, ataksję oraz dodatnią próbę Romberga [20, 21].

Kryteria diagnostyczne VM zostały opracowane przez Międzynarodowe Towarzystwo Bólów Głowy (International Headache Society) oraz Towarzystwo Bárány (Bárány Society) jako konsensus dodany do trzeciej edycji Międzynarodowej Klasyfikacji Bólów Głowy (ICHD-3 beta) w postaci załącznika [4] (tab. 1).

Tabela 1. Kryteria diagnostyczne migreny przedsionkowej zgodnie z trzecią edycją Międzynarodowej Klasyfikacji Bólów Głowy (ICHD-3, The International Classification of Headache Disorders 3rd edition) [4].

Kryteria diagnostyczne migreny przedsionkowej
A. Przynajmniej pięć epizodów spełniających kryteria C i D
B. Migrena z aurą lub bez aury w wywiadzie obecnie lub w przeszłości, rozpoznana według ICHD-3
C. Objawy przedsionkowe o umiarkowanym lub dużym nasileniu trwające od 5 min do 72 h
D. Obecność jednego lub więcej objawów migreny podczas przynajmniej połowy ataków przedsionkowych: <ul style="list-style-type: none">• ból głowy charakteryzujący się co najmniej dwiema cechami z następujących: jednostronna lokalizacja, pulsujący charakter, nasilenie od umiarkowanego do silnego, wzmagany przez codzienną aktywność fizyczną• fotofobia i fonofobia• aura wzrokowa
E. Nie ma bardziej trafnego wyjaśnienia objawów wśród pozostałych rozpoznań ICHD-3
Aby rozpoznać migrenę prawdopodobną, muszą być spełnione kryteria A, C i E oraz B lub D (jedno z dwóch)

Objawy przedsionkowe wymienione w kryteriach definiuje się jako: spontaniczne zawroty, zarówno wewnętrzne (wrażenie poruszania się własnej osoby), jak i zewnętrzne (wrażenie poruszania się otoczenia), zawroty związane z pozycją ciała, zawroty wywołane bodźcami wzrokowymi (np. widokiem poruszających się przedmiotów), zawroty wywołane ruchem głowy, oraz niestabilność z nudnościami wywołana ruchem głowy. Zgodnie z kryteriami objawy przedsionkowe typu *dizziness* charakteryzujemy jako wrażenie zaburzenia orientacji przestrzennej. Objawy niezaliczane do objawów przedsionkowych to: objawy przedomdleniowe, depersonalizacja, splątanie, osłabienie ogólne, zmęczenie. O umiarkowanych objawach przedsionkowych mówimy wówczas, gdy ograniczają one codzienne funkcjonowanie, zaś ciężkie objawy przedsionkowe to takie, które uniemożliwiają aktywność dnia codziennego. Warto zwrócić uwagę, że nudności i wymioty nie znalazły się w kryteriach diagnostycznych, głównie z uwagi na ich nieprzydatność w różnicowaniu VM z innymi schorzeniami. Chociaż kryteria definiują czas trwania objawów przedsionkowych w przedziale od 5 min do 72 h, to jednak w rozpoznaniu można też uwzględnić krótkie, kilkusekundowe zawroty, o ile występują one seryjnie, powtarzając się przez ponad 5 min [4].

RÓŻNICOWANIE

Dwie główne jednostki, z którymi należy różnicować migrenę przedsionkową, to choroba Ménière'a (MD, *Ménière disease*) oraz łagodne położeniowe zawroty głowy (BPPV, *benign paroxysmal positional vertigo*). Pomimo wielu różnic, które występują między powyższymi schorzeniami w ich wczesnym okresie, objawy mogą być bardzo podobne.

MD charakteryzuje się napadowymi zawrotami głowy z towarzyszącym szumem usznym, uczuciem pełności w uchu oraz niedosłuchem [22]. Warto podkreślić, że migrena występuje nawet dwukrotnie częściej u pacjentów z MD w porównaniu z populacją zdrową, poza tym u niektórych osób w czasie ataku MD pojawiają się również ból głowy, fotofobia lub aura [22, 23]. Shin i wsp. stwierdzili, że aż u 35% pacjentów z MD współwystępują ataki spełniające też kryteria migreny przedsionkowej [24]. Taką przypadłość określa się w literaturze jako zespół nakładania się MD/VM [25]. Wiadomo, że przyczyną objawów u pacjentów z MD jest wodniak endolimfacyjny. Co ciekawe, w jednej z analiz obecność wodniaka stwierdzono w badaniu metodą rezonansu magnetycznego (RM) również u 20% pacjentów z VM [26]. Jakkolwiek w początkowej fazie różnicowanie pomiędzy MD a VM może być bardzo trudne, po dłuższej obserwacji zwykle udaje się postawić prawidłową diagnozę, gdyż migrena przedsionkowa nie prowadzi (w odróż-

nieniu od MD) do postępującego i trwałego osłabienia słuchu. Wielu autorów sugeruje, że VM i MD mogą dzielić patofizjologię i być w spektrum jednego schorzenia.

BPPV stanowią częstą przyczynę nawracających układowych zawrotów głowy. Ataki są bardzo krótkie, trwają do kilkunastu sekund, ale nawracają. Dla BPPV typowe jest również występowanie jednego rodzaju zawrotów głowy: układowych, prowokowanych ułożeniem lub zmianą pozycji ciała, pozwalających na identyfikację konkretnego nieprawidłowo funkcjonującego kanału półkolistego. W BPPV często przynoszą ulgę manewry uwalniające, nieskuteczne w napadach migreny przedsionkowej. Również w tej chorobie migrena występuje częściej niż w populacji zdrowej, a jej rozpoznanie zwiększa ryzyko BPPV [10]. W różnicowaniu tych jednostek przydatne są manewry pozycyjne, np. próba Dix-Hallpike'a.

Inne schorzenia, które należy wziąć po uwagę w procesie różnicowania VM, to: przemijające niedokrwienie mózgu w rejonie unaczynienia tętnic kręgowo-podstawnych, nerwiak nerwu VIII, ucisk nerwu VIII przez naczynie, autoimmunologiczne schorzenia ucha wewnętrznego, zaburzenia lękowe i przewlekłe posturalno-percepcyjne zawroty głowy [14, 27].

BADANIA LABORATORYJNE

Obecnie nie istnieje badanie laboratoryjne patognomiczne dla VM, jednak w każdym przypadku należy przeprowadzić diagnostykę w celu wykluczenia innych schorzeń. Istnieje wiele doniesień o nieprawidłowych wynikach badań u pacjentów z VM. Niewielkie zaburzenia funkcjonowania obwodowego lub centralnego układu przedsionkowego mogą być widoczne w niektórych badaniach nawet w okresie międzynapadowym. Odchylenia stwierdzano w próbie kalorycznej, posturografii, badaniu ruchów gałek ocznych w teście HIT (*head impulse test*), audiometrii, RM oraz w badaniu miogennych przedsionkowych potencjałów wywołanych (VEMP), jednak wyniki są niejednoznaczne. Najczęściej opisywano jednostronne lub obustronne osłabienie odpowiedzi kalorycznej, ruchy sakkadowe w teście HIT lub zredukowaną odpowiedź VEMP [15].

PATOFIZJOLOGIA MIGRENY PRZEDSIONKOWEJ

Mechanizm migreny przedsionkowej nie został jeszcze do końca wyjaśniony, jednak podkreśla się kluczową rolę zarówno centralnego, jak i obwodowego układu przedsionkowego. Migrena wpływa na układ przedsionkowy na różnych poziomach, prawdopodobnie poprzez czynniki genetyczne, zapal-

ne oraz neuroprzebieżniki. Wiadomo, że cechami wspólnymi dróg przewodzenia bodźców z układu przedsionkowego, a także dróg przewodzenia bodźców bólowych w przebiegu ataku migreny są anatomiczna bliskość i prawdopodobnie łączność funkcjonalna [5]. Jądra przedsionkowe wysyłają liczne projekcje do ośrodków związanych z percepcją bólu, takich jak jądro grzbietowe szwu czy miejsce sinawe, poza tym istnieją połączenia serotoninowe pomiędzy jądrami szwu a przedsionkowymi. Dodatkowo wiadomo o sieci bezpośrednich połączeń pomiędzy jądrami przedsionkowymi a jądrami nerwu trójdzielnego. Ich wzajemna bliskość może wpływać na funkcjonowanie: stymulacja nerwu przedsionkowego prowadzi do wzbudzenia przewodzenia bodźców bólowych z nerwu trójdzielnego, a aktywacja nerwu trójdzielnego może prowokować nieprawidłową aktywację jąder przedsionkowych [28]. Potwierdzają to badania doświadczalne, gdyż bólowa stymulacja nerwu trójdzielnego u pacjentów z migreną powoduje oczopląs, czego nie obserwuje się w grupie kontrolnej.

LECZENIE MIGRENY PRZEDSIONKOWEJ

Z powodu braku dużych, randomizowanych badań leczenie VM oparte jest przede wszystkim na rekomendacjach terapii klasycznych postaci migreny. Istniejące badania naukowe dotyczące leczenia VM były najczęściej przeprowadzane na małych grupach pacjentów bez uwzględnienia grupy kontrolnej. Warto zwrócić uwagę, że definicja VM zmieniała się w przebiegu ostatnich lat, dlatego badane grupy są niejednorodne. U pacjentów z rzadkimi epizodami VM rekomenduje się leki przerywające ataki, głównie tryptany, podczas gdy u chorych z częstymi napadami istnieje konieczność wdrożenia leczenia profilaktycznego.

W zapobieganiu VM skuteczne wydają się wszystkie grupy leków stosowane w profilaktyce zwykłej formy migreny, czyli leki przeciwpadaczkowe, β -adrenolityki, leki przeciwdepresyjne lub blokery kanałów wapniowych. Pojawiają się też doniesienia o korzystnym działaniu neuromodulacji [15]. W profilaktyce warto również uwzględnić modyfikację trybu życia, unikanie czynników wyzwalających oraz rehabilitację przedsionkową [15, 29]. Leczenie migreny przedsionkowej podsumowano w tabeli 2. Ponieważ ostatnio w leczeniu migreny pojawiła się nowa grupa leków – przeciwciała monoklonalne przeciwko receptorowi dla peptydu związanego z genem kalcytoniny (CGRP, *calcitonin gene-related peptide*), lub przeciwko CGRP, nasuwa się pytanie, czy będą one skuteczne również w leczeniu VM. Wiadomo, że CGRP znajduje się też w ślimaku oraz narządzie przedsionkowym i prawdopodobnie ma swój udział w patofizjologii choroby lokomocyjnej [30, 31]. W związku z tym wydaje się, że leki z tej grupy mogą znaleźć zastosowanie również w leczeniu VM, jednak obecnie brak publikacji na ten temat.

PODSUMOWANIE

Migrena przedsionkowa to jedna z najczęstszych przyczyn napadowych zawrotów głowy, jednak pomimo opublikowanych jasnych kryteriów diagnostycznych jest ona wciąż zbyt rzadko rozpoznawana i leczona. Choroba polega na nawracających atakach zawrotów głowy o różnej morfologii z towarzyszącymi objawami migrenowymi (przynajmniej podczas połowy ataków), występującymi u osób z migreną w wywiadzie. Trudności diagnostyczne mogą wynikać z braku współistniejącego bólu głowy podczas ataków, kilkuletniej przerwy pomiędzy występowaniem klasycznych migrenowych bólów głowy a pojawianiem się napadowych zawrotów oraz

Tabela 2. Możliwości leczenia migreny przedsionkowej (na podstawie [15, 29]).

Leczenie migreny przedsionkowej			
Leczenie ataku VM	Profilaktyka farmakologiczna	Neuromodulacja	Postępowanie wspomagające
zolmitryptan almotryptan	topiramata propranolol metoprolol amitryptylina wenlafaksyna flunaryzyna cynaryzyna acetazolamid lamotrygina kwas walproinowy pizotifen werapamil	zewnętrzna stymulacja nerwu trójdzielnego (e-TNS, Cefaly®) nieinwazyjna stymulacja nerwu błędnego (n-VNS)	modyfikacja stylu życia unikanie czynników spustowych rehabilitacja przedsionkowa

podobieństwa klinicznego do innych jednostek chorobowych. W terapii migreny przedsionkowej skuteczne są grupy leków rekomendowane w leczeniu klasycznych form migreny. Aby zwiększyć wykrywalność choroby, każdy pacjent

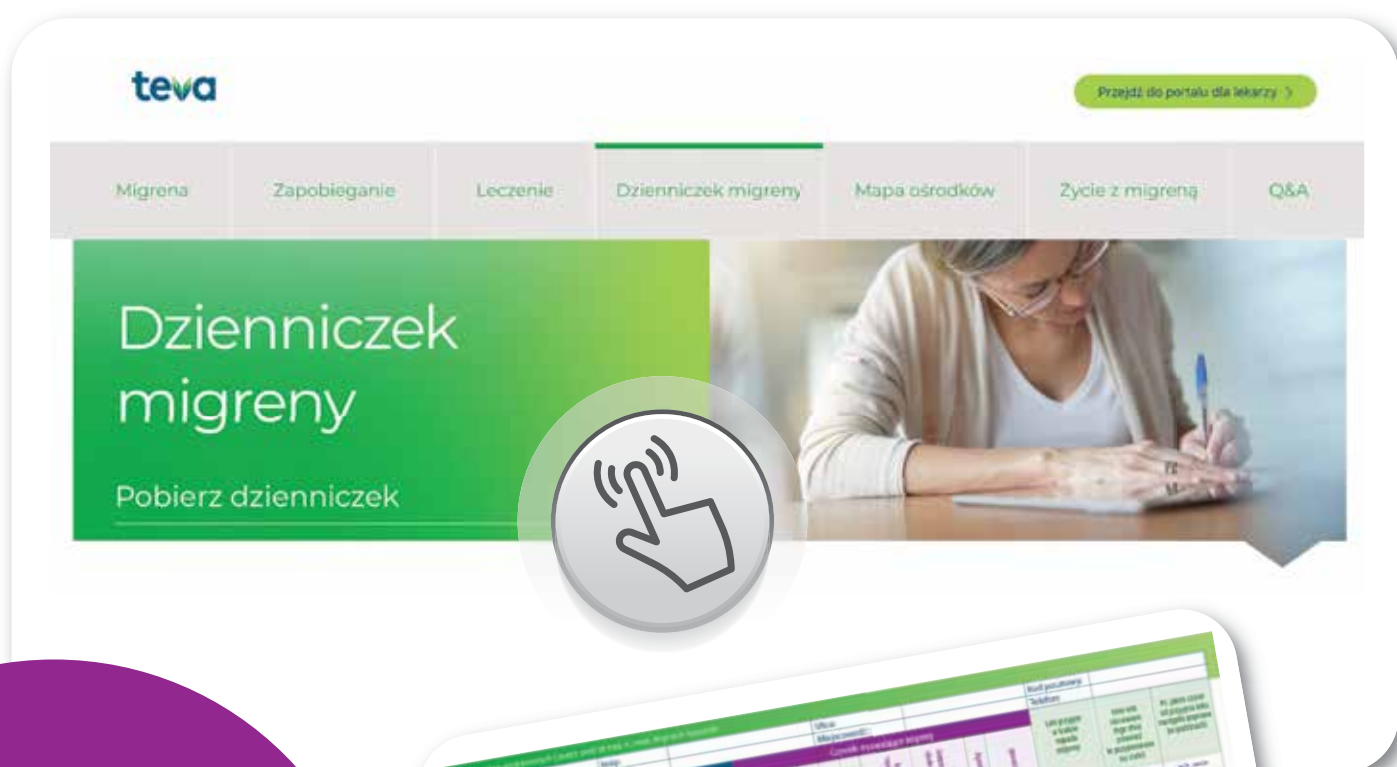
z nawracającymi zawrotami głowy o nieustalonej etiologii powinien zostać zapytany o współwystępowanie objawów migrenowych podczas ataku oraz o obecność migreny w wywiadzie.

Piśmiennictwo

1. Neuhauser HK, Radtke A, von Brevern M et al. Migrainous vertigo: prevalence and impact on quality of life. *Neurology*. 2006; 67: 1028-33.
2. Vuković V, Plavec D, Galinović I et al. Prevalence of vertigo, dizziness, and migrainous vertigo in patients with migraine. *Headache*. 2007; 47: 1427-35.
3. Calhoun AH, Ford S, Pruitt AP et al. The point prevalence of dizziness or vertigo in migraine – and factors that influence presentation. *Headache*. 2011; 51: 1388-92.
4. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS). The International Classification of Headache Disorders. 3rd ed. *Cephalalgia*. 2018; 38: 1-211.
5. Lempert T, von Brevern M. Vestibular Migraine. *Neurol Clin*. 2019; 37: 695-706.
6. Geser R, Straumann D. Referral and final diagnoses of patients assessed in an academic vertigo center. *Front Neurol*. 2012; 3: 169.
7. Yollu U, Uluduz DU, Yilmaz M et al. Vestibular migraine screening in a migraine-diagnosed patient population, and assessment of vestibulocochlear function. *Clin Otolaryngol*. 2017; 42: 225-33.
8. Cho SJ, Kim BK, Kim BS et al. Vestibular migraine in multicenter neurology clinics according to the appendix criteria in the third beta edition of the International Classification of Headache Disorders. *Cephalalgia*. 2016; 36: 454-62.
9. Formeister EJ, Rizk HG, Kohn MA et al. The Epidemiology of Vestibular Migraine: A Population-based Survey Study. *Otol Neurotol*. 2018; 39: 1037-44.
10. Cha YH, Lee H, Santell LS et al. Association of benign recurrent vertigo and migraine in 208 patients. *Cephalalgia*. 2009; 29: 550-5.
11. Lempert T, Neuhauser H. Epidemiology of vertigo, migraine and vestibular migraine. *J Neurol*. 2009; 256: 333-8.
12. Thakar A, Anjaneyulu C, Deka RC. Vertigo syndromes and mechanisms in migraine. *J Laryngol Otol*. 2001; 115: 782-7.
13. Vurali D, Yildirim F, Akcali DT et al. Visual and Postural Motion-Evoked Dizziness Symptoms Are Predominant in Vestibular Migraine Patients. *Pain Med*. 2018; 19: 178-83.
14. Beh SC, Masrour S, Smith SV et al. The Spectrum of Vestibular Migraine: Clinical Features, Triggers, and Examination Findings. *Headache*. 2019; 59: 727-40.
15. Nowaczewska M. Vestibular migraine – an underdiagnosed cause of vertigo. Diagnosis and treatment. *Neurol Neurochir Pol*. 2020; 54: 106-15.
16. Teggi R, Colombo B, Albera R et al. Clinical Features, Familial History, and Migraine Precursors in Patients With Definite Vestibular Migraine: The VM-Phenotypes Projects. *Headache*. 2018; 58: 534-44.
17. Colombo B, Teggi R, Project N. Vestibular migraine: who is the patient? *Neurol Sci*. 2017; 38: 107-10.
18. Beh SC, Masrour S, Smith SV et al. Clinical characteristics of Alice in Wonderland syndrome in a cohort with vestibular migraine. *Neurol Clin Pract*. 2018; 8: 389-96.
19. Chądzyński P, Kacprzak A, Domitrz W et al. Migraine headache facilitators in a population of Polish women and their association with migraine occurrence – preliminary results. *Neurol Neurochir Pol*. 2019; 53: 377-83.
20. Neugebauer H, Adrion C, Glaser M et al. Long-term changes of central ocular motor signs in patients with vestibular migraine. *Eur Neurol*. 2013; 69: 102-7.
21. von Brevern M, Zeise D, Neuhauser H et al. Acute migrainous vertigo: clinical and oculographic findings. *Brain*. 2005; 128: 365-74.
22. Liu YF, Xu H. The Intimate Relationship between Vestibular Migraine and Meniere Disease: A Review of Pathogenesis and Presentation. *Behav Neurol*. 2016; 2016: 3182735.
23. Radtke A, Lempert T, Gresty MA et al. Migraine and Ménière's disease: is there a link? *Neurology*. 2002; 59: 1700-4.
24. Shin CH, Kim Y, Yoo MH et al. Management of Ménière's Disease: How Does the Coexistence of Vestibular Migraine Affect Outcomes? *Otol Neurotol*. 2019; 40: 666-73.
25. Murofushi T, Tsubota M, Kitao K et al. Simultaneous Presentation of Definite Vestibular Migraine and Definite Ménière's Disease: Overlapping Syndrome of Two Diseases. *Front Neurol*. 2018; 9: 749.
26. Gürkov R, Kantner C, Strupp M et al. Endolymphatic hydrops in patients with vestibular migraine and auditory symptoms. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2014; 271: 2661-7.
27. Popkirov S, Staab JP, Stone J. Persistent postural-perceptual dizziness (PPPD): a common, characteristic and treatable cause of chronic dizziness. *Pract Neurol*. 2018; 18: 5-13.
28. Espinosa-Sanchez JM, Lopez-Escamez JA. New insights into pathophysiology of vestibular migraine. *Front Neurol*. 2015; 6: 12.
29. Byun YJ, Levy DA, Nguyen SA et al. Treatment of Vestibular Migraine: A Systematic Review and Meta-analysis. *Laryngoscope*. 2020. <http://doi.org/10.1002/lary.28546>. Epub ahead of print.
30. Kong WJ, Scholtz AW, Kammen-Jolly K et al. Ultrastructural evaluation of calcitonin gene-related peptide immunoreactivity in the human cochlea and vestibular endorgans. *Eur J Neurosci*. 2002; 15: 487-97.
31. Xiaocheng W, Zhaohui S, Junhui X et al. Expression of calcitonin gene-related peptide in efferent vestibular system and vestibular nucleus in rats with motion sickness. *PLoS One*. 2012; 7: e47308.

Monitoruj terapię migreny wspólnie z pacjentem

Dzienniczek migrenowy zalecany w Rekomendacjach diagnostyczno-terapeutycznych postępowania w migrenie¹ – do pobrania również na stronie edukacyjnej www.migrena.pl



**JUŻ DZIŚ
POWIEDZ
PACJENTOWI
O STRONIE:**

www.migrena.pl



AJO-PL-NP-00002

1. Domitrz I., Kozubski W. Rekomendacje diagnostyczno-terapeutyczne postępowania w migrenie. Polski Przegląd Neurologiczny 2019; 15(Supl. B): 1-18, www.ppn.viamedica.pl.

teva

Jakie postępowanie należy wdrożyć, aby nie dopuścić do transformacji migreny epizodycznej w przewlekłą?

What procedures should be taken to prevent chronification of migraine?

dr n. med. Magdalena Boczarska-Jedynak

Klinika Neurologii i Medycyny Regeneracyjnej,
Instytut Zdrowia dr Boczarska-Jedynak w Oświęcimiu

STRESZCZENIE

Migrena przewlekła jest jednym z poważniejszych typów migreny, przysparzającym pacjentom wielu cierpień i znacząco pogarszającym jakość ich życia. Z uwagi na niesatysfakcjonującą skuteczność i liczne działania niepożądane terapii doustnych, a także współistniejącą komponentę polekowych bólów głowy farmakoterapia migreny przewlekłej jest szczególnie problematyczna i często kończy się niepowodzeniem. Przeciwciała monoklonalne są skutecznymi i bezpiecznymi lekami zapobiegającymi występowaniu migreny przewlekłej, a ich zastosowanie w praktyce klinicznej gwałtownie wzrasta. Ukierunkowany na patogenezę choroby mechanizm działania, efektywność, łatwość użycia i korzystny profil bezpieczeństwa powodują, że leki te stały się istotnym narzędziem w terapii zarówno migreny epizodycznej z częstymi napadami, jak i migreny przewlekłej.

Słowa kluczowe: ból głowy, migrena przewlekła, przeciwciała monoklonalne

ABSTRACT

Chronic migraine is one of the more serious types of migraine that causes patients to suffer and deteriorate their quality of life. Pharmacotherapy of chronic migraine is problematic and often fails, due to the unsatisfactory efficacy and numerous side effects of oral therapies, as well as due to the concomitant component of drug-induced headaches. Monoclonal antibodies are effective and safe medications in preventing of chronic migraine, and their role in clinical practice is rapidly increasing. Their mechanism of action is focused on the cause of the disease. The efficiency, simplicity of use and favorable safety profile make them the basic tool in the treatment of both episodic migraine with frequent attacks as well as chronic migraine.

Key words: headache, chronic migraine, monoclonal antibodies

Adres do korespondencji:

dr n. med. Magdalena Boczarska-Jedynak, Klinika Neurologii i Medycyny Regeneracyjnej,
Instytut Zdrowia dr Boczarska-Jedynak
32-600 Oświęcim, ul. Generała Jarosława Dąbrowskiego 4

WSTĘP

Szacuje się, że na migrenę cierpi 11–12% populacji ogólnej na całym świecie, a przewlekła postać tej choroby dotyczy aż 1,4–2,2% ludzi [1]. W Polsce na migrenę choruje ok. 3,6 mln osób [2]. Migrena występuje częściej u kobiet (18%) niż u mężczyzn (6%), a różnice międzypłciowe zwiększają się wraz z wiekiem; są największe ok. 40. r.ż. (27% kobiet vs 7% mężczyzn) [3].

Migrena jest drugą najczęstszą przyczyną niepełnosprawności liczonej jako lata życia z niepełnosprawnością [4]. Obniża jakość życia chorych i zaburza ich codzienne funkcjonowanie. Bardzo często współwystępuje z zaburzeniami snu, depresją, zaburzeniami lękowymi, nadciśnieniem i otyłością [4–6]. Współistnienie tych jednostek chorobowych znacznie częściej dotyczy pacjentów z migreną przewlekłą [7].

Migrena generuje olbrzymie koszty leczenia, zarówno bezpośrednio, jak i pośrednio (6–8,5 mld zł), związane z absenteizmem i prezenteizmem [2]. Bardzo istotne i wciąż niedoszacowane są jednak koszty społeczne tej choroby. Przewlekłe bóle głowy i objawy migreny ograniczają zdolność do nauki, pracy, samorozwoju, odgrywania ról rodzinnych i zawodowych. Brak zrozumienia ze strony otoczenia, niedowierzenie i inne negatywne postawy w stosunku do chorego generują wstyd związany z chorobą i mogą prowadzić do ograniczania poszukiwania pomocy medycznej przez pacjentów. Funkcjonują oni z bólem tak długo, jak to możliwe, zażywając leki przeciwbólowe dostępne bez recepty, co prowadzi do rozwoju polekowych bólów głowy i chronicznej migreny.

ETIOLOGIA MIGRENY

Przyczyna migreny wciąż nie jest dokładnie poznana. Uważa się, że u jej podłoża leży nadwrażliwość układu nerwowego na bodźce środowiskowe i sensoryczne, modyfikowana przez czynniki genetyczne. Główną strukturą nerwową odpowiedzialną za patogenezę migreny są włókna nerwu trójdzielnego (n. V), a zwłaszcza jego pierwszej gałęzi (n. V1). Podrażnienie zakończeń wewnątrzczaszkowych n. V przez czynniki powodujące przekazywanie impulsu bólowego do zwoju trójdzielnego i dalej do jądra pasma śródmózgowiowego n. V w pniu mózgu, gdzie następnie jest modulowane przez monoaminergiczne neurony jąder szwu i przekazywane do wyższych pięter układu sensorycznego – wzgórze i kory mózgu. Sam bodziec bólowy stanowi wynik wydzielania neuromediatorów bólu na zakończeniach n. V (tzw. neuropeptydów wazoaktywnych), zwłaszcza białka związanego z genem kalcytoniny (CGRP, *calcitonin gene-related peptide*), a także substancji P i innych neurokinin [8, 9]. Powoduje to pojawienie się jałowego

zapalenia wokół naczyń mózgowych i opon mózgowo-rdzeniowych, czego skutkiem jest silny, tętniący ból nasilający się wraz z aktywnością fizyczną chorego. Wielokrotnie powtarzane napady migreny powodują trwałe uwrażliwienie włókien n. V i zwoju trójdzielnego (tzw. sensytyzację obwodową) oraz zmianę aktywności układów modulujących w pniu mózgu, wzgórze i korze mózgu (tzw. sensytyzację ośrodkową), co jest podstawą chronicznej migreny i przechodzenia formy epizodycznej migreny w jej postać przewlekłą.

POLEKOWE BÓLE GŁOWY

Proces chronicznej migreny dotyczy 2,5–4,6% chorych rocznie i polega na stopniowej intensyfikacji nasilenia oraz częstości występowania bólów głowy, najczęściej współistniejąc z komponentą polekową, czyli polekowymi bólami głowy (MOH, *medication-overuse headache*). MOH definiowane są jako stan, w którym chory przyjmuje tryptany, pochodne ergotaminy lub opioidy > 10 dni/miesiąc, lub niesteroidowe leki przeciwzapalne > 15 dni/miesiąc bądź kombinację co najmniej dwóch leków – 10 dni [10]. Co ciekawe, u ok. 50% chorych z przewlekłą migreną odstawienie leków przeciwbólowych powoduje redukcję częstości bólu głowy i powrót do migreny epizodycznej. Dane te wskazują na groźne zjawisko generowania polekowych bólów głowy przez samych chorych lub lekarzy. Obecnie chorzy mają nieograniczony dostęp do leków bez recepty, ale są też nieświadomi zagrożeń z tego wynikających. Polekowe bóle głowy komplikują możliwość stworzenia czystej definicji migreny przewlekłej, bowiem w codziennej praktyce mamy najczęściej do czynienia z chorymi nadużywającymi leków przeciwbólowych, które jest bardzo trudno odstawić w warunkach ambulatoryjnych [11].

MIGRENA PRZEWLEKŁA

Definicja migreny przewlekłej obejmuje ból głowy, który występuje przez co najmniej 15 dni w miesiącu, z czego przez co najmniej 8 dni spełnia definicję migrenowych bólów głowy lub ustępuje pod wpływem leczenia tryptanami bądź ergotaminą oraz powstały z typu bólu głowy, który spełniał wcześniej kryteria migreny epizodycznej z aurą lub bez aury [10]. Przez resztę dni bólowych charakter dolegliwości może przypominać stałe, tępe, bóle głowy typu napięciowego. Ważny jest czas trwania objawów – aby rozpoznać migrenę przewlekłą, taki stan musi się utrzymywać przynajmniej przez 3 ostatnie miesiące. Rozpoznanie migreny przewlekłej nie wyklucza również współistnienia MOH, wówczas ustalane są oba rozpoznania [10].

Rozpoznanie migreny przewlekłej oraz jej prawidłowe leczenie to, jak się okazuje, jedno z większych wyzwań dla neurologa. Lipton i wsp. przeanalizowali ścieżkę diagnostyczną i terapeutyczną

tyczną 1254 pacjentów zgłaszających więcej niż 15 dni z bólem głowy w miesiącu. Okazało się, że tylko 4,5% z nich finalnie otrzymało właściwą diagnozę migreny przewlekłej oraz skorzystało z właściwego leczenia [12]. Barię dla podjęcia odpowiedniej terapii wciąż stanowią tendencja do samoleczenia wśród pacjentów i brak dostatecznej wiedzy na temat konieczności terapii profilaktycznej oraz momentu, kiedy należy takie postępowanie wdrożyć.

LECZENIE PROFILAKTYCZNE

Wskazania do podjęcia leczenia profilaktycznego istnieją wtedy, gdy napady bólu głowy znacząco pogarszają jakość życia, występują ≥ 2 razy w miesiącu, nie ustępują pod wpływem leczenia doraźnego, współistnieją z uciążliwą aurą [10]. Zapobiegawcze leczenie migreny uważa się za skuteczne, jeżeli częstość jej napadów w miesiącu zmniejszy się o co najmniej 50% [13]. Wobec braku leczenia ukierunkowanego na przyczynę migreny przez wiele lat wykorzystywano terapie stworzone do stosowania w innych schorzeniach, takich jak: depresja, padaczka i nadciśnienie tętnicze. W leczeniu profilaktycznym najwyższy poziom zaleceń uzyskało tylko kilka leków doustnych: β -bloker (propranolol i metoprolol), bloker kanałów wapniowych (flunaryzyna) i leki przeciwpadaczkowe (kwas walproinowy i topiramata) [14]. Lekii drugiego rzutu to leki przeciwdepresyjne (amitryptylina i wenlafaksyna) [14]. Niestety z uwagi na niesatysfakcjonującą skuteczność i liczne działania niepożądane terapii wszystkimi z ww. leków prawie połowa chorych rezygnuje z nich do 6 miesięcy od rozpoczęcia leczenia [15]. Dla nich alternatywą są nowoczesne terapie przeciwmigrenowe.

PRZECIWCIAŁA MONOKLONALNE

Przeciwciała monoklonalne (mAbs, *monoclonal antibodies*) to celowane leki, które są przeznaczone do stosowania u pacjentów z migreną. Działają na peptyd związany z genem kalcytoniny (CGRP, *calcitonin gene-related peptide*) lub na jego receptor (rCGRP), blokując jego działanie. Opracowano już cztery przeciwciała monoklonalne: jedno skierowane przeciwko receptorowi CGRP (erenumab) i trzy skierowane przeciwko samemu CGRP (eptinezumab, fremanezumab i galkanezumab).

Ich efektywność i bezpieczeństwo oceniano w wielu randomizowanych badaniach klinicznych (RBK). Z analizy wybranych z nich wynika, że wszystkie cztery mAbs CGRP/rCGRP mają korzystny profil bezpieczeństwa i tolerancji oraz wysoką skuteczność i są rekomendowane do leczenia migreny epizodycznej z częstymi napadami (> 4 dni bólowe w miesiącu) oraz migreny przewlekłej [16]. Skuteczność eptinezumabu oceniano w RBK II fazy

w zapobieganiu migrenie epizodycznej w dawce 100 mg [17]. Kolejne RBK III fazy analizowały skuteczność kwartalnego dożylnego podawania 30 mg, 100 mg i 300 mg eptinezumabu w leczeniu migreny epizodycznej z częstymi napadami (PROMISE-1) oraz eptinezumabu 100 mg i 300 mg w przypadku migreny przewlekłej (PROMISE-2) [18, 19]. Efektywność erenumabu oceniano w RBK III fazy (STRIVE i ARISE) w terapii migreny epizodycznej oraz w leczeniu migreny przewlekłej, w dawkach 70 mg i 140 mg podawanych podskórnie co miesiąc [20–22]. Kolejne otwarte badania zakończyły się niedawno (TELESCOPE) [23].

Fremanezumab w leczeniu migreny epizodycznej był badany w RBK III fazy w dawkach 225 mg/miesiąc i 675 mg/kwartał (HALO-EM), w dawkach 675 mg/kwartał i 225 mg/miesiąc (z pojedynczą dawką nasycającą 675 mg), w prewencji migreny przewlekłej (HALO-CM), a następnie w migrenie opornej na leczenie (FOCUS) [24–26]. Galkanezumab badano w RBK III fazy w dawkach 120 mg (z pojedynczą dawką nasycającą 240 mg) i 240 mg/miesiąc w leczeniu migreny epizodycznej (EVOLVE-1 i EVOLVE-2) i migreny przewlekłej (REGAIN) [27, 28]. We wszystkich badaniach mAbs wykazały większą skuteczność w redukcji liczby dni migrenowych w skali miesiąca w porównaniu z placebo. U pacjentów z migreną epizodyczną erenumab, fremanezumab i galkanezumab powodowały istotny spadek średniej liczby dni z migreną, znaczące zmniejszenie miesięcznego stosowania doraźnych leków przeciwbólowych i poprawę jakości życia w odniesieniu do placebo po 12–24 tygodniach leczenia. Terapia eptinezumabem była efektywniejsza niż placebo pod względem zmniejszenia liczby dni z migreną w tygodniach 5.–8. oraz zmniejszenia miesięcznego doraźnego stosowania leków. U pacjentów z migreną przewlekłą 12-tygodniowe leczenie erenumabem, fremanezumabem i galkanezumabem wiązało się z istotnym spadkiem średniej liczby dni migrenowych, wyższym odsetkiem pacjentów z co najmniej 50-procentową redukcją liczby dni z migreną oraz znaczącą redukcją liczby stosowanych leków doraźnych.

Co równie istotne, mAbs rCGRP okazały się skuteczne w zmniejszeniu nasilenia towarzyszących objawów migreny – nudności lub wymiotów, światłowstrętu i fonofobii [29]. Leki te są skuteczne i rekomendowane u chorych na migrenę epizodyczną i przewlekłą, u których wcześniej nie powiodło się leczenie zapobiegawcze, a także u chorych z migreną przewlekłą i ze współistniejącym MOH [16].

Nie należy stosować mAbs CGRP/rCGRP u kobiet ciężarnych i karmiących, u osób uzależnionych od alkoholu i/lub substancji psychoaktywnych, u pacjentów z wywiadem w kierunku

chorób sercowo-naczyniowych oraz u osób z ciężkimi zaburzeniami psychicznymi [16].

CGRP ma silne działanie rozszerzające naczynia krwionośne w całym układzie naczyniowym i może wywołać nadciśnienie oraz ułatwić wywołanie hipoperfuzji wieńcowej lub mózgowej [30]. Z tych powodów pacjenci z chorobami sercowo-naczyniowymi i mózgowo-naczyniowymi, takimi jak: zawał mięśnia sercowego, udar mózgu, przemijający napad niedokrwienny, niestabilna dławica piersiowa, operacja pomostowania tętnic wieńcowych lub inne zabiegi rewaskularyzacyjne, zostali wykluczeni z dostępnych RBK. Profil bezpieczeństwa mAbs CGRP/rCGRP wydaje się jednak bardzo korzystny. Większość zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem miała nasilenie łagodne do umiarkowanego, a te, które prowadziły do przerwania terapii, występowały rzadko ($\leq 1-4\%$). Najczęściej zgłaszanym zdarzeniem niepożądanym było występowanie reakcji w miejscu wstrzyknięcia, w tym: bólu, stwardnienia i rumienia po zastosowaniu preparatów podskórnych [18–28]. Nie zgłoszono żadnych dowodów na hepatotoksyczność mAbs CGRP/rCGRP [18–28]. W badaniach klinicznych nie pojawiły się też żadne sygnały dotyczące bezpieczeństwa sercowo-naczyniowego ani immunologicznego. Dane na temat bezpieczeństwa i skuteczności tych leków u pacjentów w wieku poniżej 18 lat i ponad 70 lat są skąpe. Natomiast niektóre rekomendacje dopuszczają stosowanie mAbs CGRP/rCGRP u dzieci z ciężką migreną, u których odnotowuje się więcej niż 8 dni z bólem głowy w miesiącu, po niepowodzeniu minimum dwóch rodzajów terapii i po okresie dojrzewania [31].

Fremanezumab, galkanezumab i erenumab zostały już zatwierdzone w USA i Europie. W oparciu o dane z badań nie ma powodu, dla którego te mAbs nie miałyby stać się w przyszłości lekami pierwszego rzutu [32]. Na razie w USA i w niektórych krajach europejskich mAbs CGRP/rCGRP mają zastosowanie w profilaktyce migreny u pacjentów, u których nie udało się przeprowadzić co najmniej dwóch standardowych

terapii doustnych – po niepowodzeniach dwóch dostępnych, a także przy braku możliwości stosowania innych form leczenia z powodu chorób współistniejących lub działań niepożądanych. Jedynym kryterium nakazującym wcześniejsze wykorzystanie terapii doustnych wydają się wysokie koszty leczenia mAbs CGRP/rCGRP. Ważnym aspektem wpływającym na decyzje terapeutyczne jest to, że mAbs CGRP/rCGRP są również skuteczne u pacjentów z migreną nadużywających leków oraz ze współistniejącą depresją lub z zaburzeniami lękowymi. Leczenie mAbs CGRP/rCGRP zaleca się prowadzić przez 6–12 miesięcy [16]. Pojawiają się już dowody na bezpieczeństwo i skuteczność ich długofalowego stosowania.

PODSUMOWANIE

Podsumowanie i warunki prawidłowego postępowania w migrenie epizodycznej z częstymi napadami oraz zasady prewencji chronifikacji migreny przedstawiono w tabeli 1.

Tabela 1. Warunki prawidłowego postępowania w migrenie epizodycznej z częstymi napadami i prewencja chronifikacji migreny.

1. Prawidłowo postawiona diagnoza migreny epizodycznej z częstymi napadami lub migreny przewlekłej.
2. Weryfikacja dotychczasowego leczenia prewencyjnego.
3. Ocena ewentualnego współwystępowania MOH i wdrożenie odpowiedniego postępowania.
4. Indywidualne dostosowanie terapii do potrzeb pacjenta z uwzględnieniem schorzeń towarzyszących.
5. Ścisła współpraca pacjenta z lekarzem w trakcie leczenia.
6. Analiza liczby dni z bólem głowy w miesiącu i stopnia nasilenia bólu (dzienniczek migreny).
7. Kontrola liczby zażywanych dodatkowych leków przeciwbólowych (tryptany, leki dostępne bez recepty).
8. Eliminacja czynników prowokujących napady migreny i utrzymanie zdrowego trybu życia.

Piśmiennictwo

1. Woldeamanuel YW, Cowan RP. Migraine affects 1 in 10 people worldwide featuring recent rise: A systematic review and meta-analysis of community-based studies involving 6 million participants. *J Neurol Sci.* 2017; 372: 307-15.
2. Czerw A. Społeczne znaczenie migreny z perspektywy zdrowia publicznego i systemu ochrony zdrowia. *Zakład Analiz Ekonomicznych i Systemowych. Narodowy Instytut Zdrowia Publicznego – Państwowy Zakład Higieny* 2019: 18.
3. 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.
4. GBD 2015 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 310 diseases and injuries, 1990–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet.* 2016; 388(10053): 1545-602.
5. Pavlovic JM, Vieira JR, Lipton RB et al. Association Between Obesity and Migraine in Women. *Curr Pain Headache Rep.* 2017; 21(10): 41.
6. Song TJ, Cho SJ, Kim WJ et al. Anxiety and depression in probable migraine: A population-based study. *Cephalalgia.* 2017; 37(9): 845-54.
7. Blumenfeld AM, Varon SF, Wilcox TK et al. Disability, HRQoL and resource use among chronic and episodic migraineurs: Results from the International Burden of Migraine Study (IBMS). *Cephalalgia.* 2011; 31(3): 301-15.

8. Goadsby PJ. Pathophysiology of migraine. *Ann Indian Acad Neurol.* 2012; 15(suppl 1): S15-S22.
9. Lipton RB. Tracing transformation: chronic migraine classification, progression, and epidemiology. *Neurology.* 2009; 72(5 suppl): S3-7.
10. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS). The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition beta version. *Cephalalgia.* 2018; 38(1): 1-211.
11. Boczarska-Jedynak M, Sławek J. Praktyczne aspekty leczenia migreny przewlekłej toksyną botulinową typu A. *Pol Przegl Neurol.* 2017; 13(4): 189-98.
12. Lipton R, Diamond ML, Tepper SJ. Migraine prevention for highly impacted patients. *US Neurology.* 2018, 14(suppl 2): 3-10.
13. American Headache Society. The American Headache Society Position Statement On Integrating New Migraine Treatment Into Clinical Practice. *Headache.* 2019; 59: 1-18.
14. Domitrz I, Kozubski W. Rekomendacje diagnostyczno-terapeutyczne postępowania w migrenie. *Pol Przegl Neurol.* 2019; 15(suppl B): B1-B18.
15. Hepp Z, Bloudek L, Varon S. Systematic review of migraine prophylaxis adherence and persistence. *J Manag Care Sharm.* 2014; 20(1): 22-3.
16. Sacco S, Bentsen L, Ashina M et al. European headache federation guideline on the use of monoclonal antibodies acting on the calcitonin gene related peptide or its receptor for migraine prevention. *J Headache Pain.* 2019; 20(1): 6.
17. Dodick DW, Goadsby PJ, Silberstein SD et al. ALD403 study investigators. Safety and efficacy of ALD403, an antibody to calcitonin gene-related peptide, for the prevention of frequent episodic migraine: a randomised, double-blind, placebo-controlled, exploratory phase 2 trial. *Lancet Neurol.* 2014; 13: 1100-7.
18. Ashina M, Saper J, Cady R et al. Eptinezumab in episodic migraine: A randomized, double-blind, placebo-controlled study (PROMISE-1). *Cephalalgia.* 2020; 40(3): 241-54.
19. Lipton R, Goadsby PJ, Smith J et al. Efficacy and safety of eptinezumab in patients with chronic migraine: PROMISE-2. *Neurology.* 2020; 94(13): e1365-e77.
20. Goadsby PJ, Reuter U, Hallström Y et al. A controlled trial of erenumab for episodic migraine. *N Engl J Med.* 2017; 377: 2123-32.
21. Dodick DW, Ashina M, Brandes JL et al. ARISE: a phase 3 randomized trial of erenumab for episodic migraine. *Cephalalgia.* 2018; 38: 1026-37.
22. Tepper S, Ashina M, Reuter U et al. Safety and efficacy of erenumab for preventive treatment of chronic migraine: a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 2 trial. *Lancet Neurol.* 2017; 16: 425-34.
23. Straube A, Stude P, Gaul C et al. First one-year real world evidence data with the monoclonal antibody erenumab in Germany. *Neurology.* 2020; 94(15 suppl): 1873.
24. 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: 1999-2008.
25. Silberstein SD, Dodick DW, Bigal ME et al. Fremanezumab for the preventive treatment of chronic migraine. *N Engl J Med.* 2017; 377: 2113-22.
26. Ferrari M, Diener H, Ning X et al. Fremanezumab versus placebo for migraine prevention in patients with documented failure to up to four migraine preventive medication classes (FOCUS): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3b trial. *Lancet.* 2019; 394(10203): 1030-40.
27. Stauffer VL, Dodick DW, Zhang Q et al. Evaluation of galcanezumab for the prevention of episodic migraine: the EVOLVE-1 randomized clinical trial. *JAMA Neurol.* 2018; 75: 1080-8.
28. Skljarevski V, Matharu M, Millen BA et al. Efficacy and safety of galcanezumab for the prevention of episodic migraine: results of the EVOLVE-2 phase 3 randomized controlled clinical trial. *Cephalalgia.* 2018; 38: 1442-54.
29. McAllister P, Yeung PP, Aycardi E et al. The impact of fremanezumab on symptoms associated with migraine in patients with chronic migraine. *J Headache Pain.* 2018; 19(suppl 1): P4.
30. MaassenVanDenBrink A, Meijer J, Villalón CM et al. Wiping Out CGRP: Potential cardiovascular risks. *Trends Pharmacol Sci.* 2016; 37(9): 779-88.
31. Szperka C, Pluym JV, Orr SL et al. Recommendations on the Use of Anti-CGRP Monoclonal Antibodies in Children and Adolescents. *Headache.* 2018; 58(10): 1658-69.
32. Raffaelli B, Neeb L, Reuter U. Monoclonal antibodies for the prevention of migraine. *Expert Opin Biol Ther.* 2019; 19(12): 1307-17.

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. SZCZEGÓLNE 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. **Szczególne grupy pacjentów:** Osoby w podeszłym wieku: Dostępne są ograniczone dane na temat stosowania fremanezumabu u pacjentów w wieku ≥ 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 młodzież:** 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:** Niezbyt często zgłaszano reakcje nadwrażliwości, takie jak wysypka, świąd, pokrzywka i obrzęk, w związku ze stosowaniem fremanezumabu (patrz punkt 4.8). Większość reakcji zgłaszano w przedziale czasu od kilku godzin do miesiąca po podaniu. Miały one nasilenie od łagodnego do umiarkowanego, ale niektóre z nich prowadziły do przerwania leczenia lub wymagały leczenia kortykosteroidami. 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 pacjento-lat). 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%)]. **Tabularyczne 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 ($\geq 1/10000$ do $< 1/1000$); bardzo rzadko ($< 1/10000$). 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 układu immunologicznego	Niezbyt często	Reakcje nadwrażliwości, takie jak wysypka, świąd, pokrzywka i obrzęk
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 były 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 przeciwlekowe. Miano tych przeciwciała było niskie. U jednego z tych 6 pacjentów wykształciły się przeciwciała neutralizujące. W trakcie 12-miesięcznego leczenia przeciwciała przeciwlekowe wykryto u 2,3% pacjentów (43 z 1888), a u 0,95% pacjentów wykształciły się przeciwciała neutralizujące. Wykształcenie przeciwciał przeciwlekowych 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. Kategorie 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. Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.

PRZEŁOM W PROFILAKTYCZNYM LECZENIU MIGRENY¹

AJOVY[®] ▼
fremanezumab

**JUŻ DOSTĘPNY
DLA PACJENTÓW²
W POLSCE!**

**Jedyn³ zarejestrowane przeciwci^o monoklonalne
anty-CGRP, które może być podawane sc RAZ NA
KWARTAŁ lub RAZ NA MIESIĄC².**



**Dla pacjentów dorosłych,
u których występują co najmniej
4 dni z migreną w miesiącu².**

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

1. Krishnaswamy R et al. Anti-CGRP monoclonal antibodies: breakthrough in migraine therapeutics. Progress in Neurology and Psychiatry. Volume 23.03 July-September 2019.
<https://www.progressnp.com/article/anti-cgrp-monoclonal-antibodies-breakthrough-in-migraine-therapeutics/>.
2. Charakterystyka Produktu Leczniczego AJOVY[®] 225 mg, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce z dnia 26 czerwca 2020 r.
3. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines>, dostęp z dnia 7 lipca 2020 r.

Leczenie tryptanami w gabinecie lekarza rodzinnego

Treatment with triptans in primary care

dr n. med. Marcin Straburzyński

Poradnia Medycyny Rodzinnej w Orzynch

STRESZCZENIE

Większość przypadków migreny epizodycznej powinna być leczona w poradniach podstawowej opieki zdrowotnej. Tryptany są jedną z najważniejszych opcji terapeutycznych pozostających do dyspozycji lekarzy rodzinnych. Leki te przerywają ból głowy w migrenie oraz skutecznie redukują objawy towarzyszące (nudności, wymioty, nadwrażliwość na światło i dźwięki). Obecnie w Polsce dostępne są cztery leki z tej grupy: sumatriptan, zolmitriptan, eletriptan i almotriptan. Tryptany powinno się podawać jak najwcześniej po pojawieniu się bólu towarzyszącego napadowi migreny. Stosując leki z tej grupy, należy pamiętać o ryzyku rozwinięcia się bólu głowy wynikającego z nadużywania leków u pacjentów przyjmujących je przez co najmniej 10 dni w miesiącu. Identyfikacja takich chorych i wczesna interwencja zapobiegająca chronifikacji bólu to jedno z najważniejszych zadań lekarzy rodzinnych w opiece nad pacjentami z bólami głowy.

Słowa kluczowe: tryptany, migrena, podstawowa opieka zdrowotna

ABSTRACT

The majority of migraine patients should be managed in a primary care setting. Triptans are one of the most important treatment options available for general practitioners. This class of drugs effectively eliminates headache in migraine and reduces accompanying symptoms (nausea, vomiting, light and sound hypersensitivity). Four triptans are currently available in Poland: sumatriptan, zolmitriptan, eletriptan and almotriptan. Triptans should be administered at the beginning of migraine headache. Risk of medication-overuse headache should be considered when prescribing this class of drugs to patients taking abortive medications for at least 10 days per month. Identification of those patients and early intervention preventing headache chronification are one of the most important tasks of primary care physicians in headache patients.

Key words: triptans, migraine, primary care

Adres do korespondencji:

dr n. med. Marcin Straburzyński, Poradnia Medycyny Rodzinnej, 12-120 Orzyny, ul. Orzyny 32, e-mail: marcinstraburzynski@gmail.com

WSTĘP

Migrena jest jedną z najczęstszych chorób układu nerwowego na świecie. To, że choruje na nią ok. 15,6–25,6% populacji [1], oznacza, iż statystycznie lekarz rodzinny w Polsce ma pod swoją opieką 200–600 pacjentów z tym zaburzeniem. Jednak zdecydowana większość osób z migreną nigdy nie miała ustalonego rozpoznania ani nie otrzymuje leczenia zgodnego z rekomendacjami [2]. To z kolei przyczynia się do obniżenia jakości życia tych chorych i przekłada się na wyższe koszty społeczne i ekonomiczne. Ponadto nieleczone lub niewłaściwie leczona migrena epizodyczna może ulegać progresji do trudnej w leczeniu postaci przewlekłej oraz bólu głowy wynikającego z nadużywania leków [3]. Pozycja lekarzy rodzinnych w systemie opieki zdrowotnej sprawia, że mają oni największy potencjał, aby zmienić ten stan rzeczy. **Migrena to bowiem zaburzenie, które rozpoznać i leczyć może z powodzeniem specjalista medycyny rodzinnej.** Jedną zaś z podstawowych metod postępowania jest farmakoterapia agonistami receptorów serotoninowych – tryptanami.

ROZPOZNAWANIE I LECZENIE MIGRENY W PODSTAWOWEJ OPIECE ZDROWOTNEJ

Rozpoznanie migreny ustalane jest na podstawie wywiadu i badania przedmiotowego [4]. Bóle głowy w migrenie epizodycznej mają zwykle nasilenie średnie do znacznego i trwają od 4 do 72 h, po czym w pełni ustępują. Nawracają przez nie więcej niż 14 dni w miesiącu. Są często zlokalizowane jednostronnie oraz mają pulsujący charakter, a nawet niewielka aktywność fizyczna powoduje nasilenie bólu. Co istotne, bólowi towarzyszą nadwrażliwość na dźwięki oraz światło i/lub nudności bądź wymioty. U niektórych pacjentów ból głowy może być poprzedzony aurą, czyli powoli narastającymi objawami neurologicznymi. Trwają one od 5 do 60 min i najczęściej obejmują objawy wzrokowe (zwykle mroczki migoczące).

U pacjenta z napadami bólów głowy mających powyższe cechy można ustalić rozpoznanie migreny epizodycznej z aurą lub bez niej. **Rozpoznanie migreny epizodycznej nie wymaga zlecenia dodatkowych badań diagnostycznych ani konsultacji specjalistycznych.** Należy jednak pamiętać, że istnieją sytuacje, kiedy konieczne jest skierowanie chorego na dalszą diagnostykę. Objawy alarmowe wskazujące na taką konieczność wymieniono w tabelach 1 i 2. Poza nimi jako wskazanie do konsultacji specjalistycznej pacjenta z migreną należy wymienić bóle występujące przez większość dni w miesiącu oraz sytuacje, w których zalecane leczenie nie przynosi poprawy.

Leczenie migreny obejmuje modyfikację stylu życia, interwencje mające na celu przerwanie napadu oraz terapię zapobiegającą wystąpieniu ataków [5]. Zmiana zachowań pacjenta powinna polegać na unikaniu czynników w powtarzalny sposób wywołujących ataki migreny i wdrożeniu regularnego trybu życia w takich obszarach, jak: odżywianie, nawodnienie, sen, stres i wysiłek fizyczny. Jednak większość chorych pomimo tych środków wymaga podawania leków przerywających atak. Do rekomendowanych opcji terapeutycznych należą m.in.: niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ) oraz paracetamol, tryptany i ergotamina. Ważne jest także zwalczanie nudności i wymiotów, o ile towarzyszą one atakom. Leczenie profilaktyczne rekomenduje się, gdy skuteczność doraźnej terapii jest niesatysfakcjonująca, a ataki występują często (zwykle 4 lub więcej dni w miesiącu) lub powodują znaczne upośledzenie funkcjonowania.

MECHANIZM DZIAŁANIA TRYPTANÓW

Ciekawe jest, że tryptany opracowano na skutek błędnego pominięcia przyczyn migreny, która przez wiele lat była uznawana za naczyniową chorobę mózgu. Gdy zorientowano się, że ergotamina powoduje skurcz naczyń mózgowych, uznano, iż w tym mechanizmie powoduje ona ustąpienie ataku migreny. Poszukiwano zatem leków, które mając zbliżone działanie, będą pozbawione niepożądanych efektów stosowania alkaloidów sporyszu. W związku z tym, że ergotamina jest agonistą wielu podtypów receptorów serotoninowych, badania skoncentrowano na poszukiwaniu bardziej selektywnych cząsteczek. W ten sposób zespół sir Patricka Humphreya opracował pierwszy tryptan (sumatryptan), wprowadzony do obrotu w 1991 r. [6]. I choć teoria naczyniowa stała się nieaktualna, to do dziś tryptany pozostają podstawową metodą leczenia ataków migreny.

Efekt terapeutyczny tryptanów jest wywierany poprzez pobudzenie receptorów serotoninowych (5-HT) podtypu 1B i 1D. Receptory te obecne są w naczyniach krwionośnych oraz neuronach wchodzących w skład struktur zaangażowanych w odczuwanie bólu w trakcie ataku migreny. W efekcie agonistycznego działania tryptanów na receptory 5-HT_{1B} i 5-HT_{1D} dochodzi do kilku zjawisk sprzyjających przerwaniu bólu. Pierwszym z nich jest zahamowanie wydzielania w zakończeniach nerwu trójdzielnych kluczowych dla powstawania ataku migreny neuromodulatorów: peptydu związanego z genem kalcytoniny (CGRP, *calcitonin gene-related peptide*) oraz substancji P. Drugie zjawisko polega na zahamowaniu szlaków nocycetywnych w neuronach układu trójdzielno-szyjnego. Trzeci mechanizm działania tryptanów to skurcz naczyń mózgowych, choć nie jest jasne, czy to zjawisko wpływa na odczuwanie bólu [6, 7].

Tabela 1. Objawy alarmowe („czerwone flagi”) w wywiadzie pacjenta z bólami głowy (na podstawie [3] w modyfikacji autora).

Dane z wywiadów	Możliwa przyczyna
Piorunujący ból głowy (intensywny ból głowy z nagłym początkiem)	krwotok podpajęczynówkowy
Ból głowy z nietypową aurą (czas trwania > 1 h lub z objawami innymi niż mroczek migocący)	TIA lub udar
Aura bez bólu głowy	
Aura występująca po raz pierwszy podczas stosowania zawierających estrogeny hormonalnych środków antykoncepcyjnych	ryzyko udaru (wskazane odstawienie antykoncepcji)
Nowy ból głowy w ciągu 3 miesięcy od urazu głowy	krwiak podtwardówkowy
Postępujący ból głowy, nasilający się z upływem tygodni lub dłużej	guzy/zaburzenia wewnątrzczaszkowe powodujące wzrost ciśnienia płynu mózgowo-rdzeniowego
Ból głowy nasilany przez zmianę postawy lub manewry, które podnoszą ciśnienie wewnątrzczaszkowe	
Ból głowy spowodowany kaszlem, ćwiczeniami lub aktywnością seksualną	
Łagodny do umiarkowanego postępujący lub nawracający ból głowy z drażliwością, zawrotami, nudnościami i/lub ze zmęczeniem i splątaniem	zatrucie tlenkiem węgla
Ból głowy związany z ogniskowymi objawami neurologicznymi lub napadami padaczkowymi	wymaga wykluczenia wtórnych bólów głowy
Ból głowy związany z zaburzeniami pamięci lub osobowości	
Ból głowy związany z utratą masy ciała	
Nowy ból głowy u pacjenta w wieku powyżej 50 lat	olbrzymiokomórkowe zapalenie tętnic lub guz wewnątrzczaszkowy
Ból głowy u dziecka przed ukończeniem 5. r.ż.	wymaga wykluczenia wtórnych bólów głowy
Nowy ból głowy u pacjenta z nowotworem złośliwym lub niedoborem odporności (w tym zakażeniem HIV)	
Nowy ból głowy u pacjenta z historią polimialgii reumatycznej	olbrzymiokomórkowe zapalenie tętnic
Nowy ból głowy u pacjenta z jaskrą w wywiadzie rodzinnym	jaskra

Tabela 2. Objawy alarmowe („czerwone flagi”) w badaniu przedmiotowym pacjenta z bólami głowy (na podstawie [3]).

Objaw	Możliwa przyczyna
Gorączka o nieustalonej przyczynie	zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych
Sztynność karku	zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych lub krwotok podpajęczynówkowy
Ogniskowe objawy neurologiczne	wymaga wykluczenia wtórnych bólów głowy
Zaburzenia świadomości, pamięci lub osobowości	
Utrata masy ciała lub średni/ciężki stan ogólny	

WSKAZANIA DO STOSOWANIA TRYPTANÓW

Polskie rekomendacje zalecają (klasa A) stosowanie następujących dostępnych w kraju tryptanów w przerywaniu ataku migreny [5]:

- sumatryptan 50–100 mg doustnie/10–20 mg donosowo/ 6 mg podskórnym
- zolmitryptan 2,5–5 mg doustnie (w tym tabletki rozpuszczające się w jamie ustnej)

- eletriptan 40–80 mg doustnie
- almotryptan 6,25–12,5 mg doustnie.

W komentarzu do rekomendacji autorzy podkreślają, że tryptany przeznaczone są do zwalczania nasilonych napadów, podczas gdy łagodniejsze ataki można leczyć NLPZ lub paracetamolem. Odnosząc się do tych zaleceń, trzeba podkreślić, że leczenie należy rozpocząć od wczesnego podania tryptanu, gdy ataki chorego zwykle zaczynają się łagodnie, aby rozwinąć

się do silnego bólu, zwłaszcza gdy w przeszłości podanie NLPZ lub paracetamolu nie było skuteczne.

W praktyce lekarzy rodzinnych konieczne jest niekiedy także doraźne przerywanie rozwiniętego już ataku migreny, gdy chory zgłasza się z nasilonym bólem do poradni lub nocnej i świątecznej pomocy lekarskiej. W takich sytuacjach lekiem przeciwbólowym z wyboru powinien być sumatryptan (6 mg podskórnie), gdy tylko jest on dostępny, a chory nie ma przeciwwskazań do jego stosowania.

Drugim, poza migreną, wskazaniem do leczenia tryptanami jest przerywanie ataku kłasterowego bólu głowy. Należy jednak podkreślić, że terapia tego zaburzenia powinna być prowadzona w ośrodkach wyspecjalizowanych w leczeniu bólów głowy [5]. W tym wskazaniu skuteczne są preparaty zapewniające szybką dystrybucję leku – iniekcje podskórne i donosowa postać sumatryptanu. Niższy poziom rekomendacji dotyczy zolmitryptanu w tabletkach ulegających rozpadowi w jamie ustnej.

DOSTĘPNE PREPARATY

Na świecie zarejestrowano siedem tryptanów. Wszystkie one są skuteczną i bezpieczną metodą przerywania ataków migreny. Naratryptan, frowatryptan, a od niedawna także ryzatryptan są niedostępne na polskim rynku, zatem poniżej omówiono jedynie cząsteczki obecnie dystrybuowane w kraju. Najważniejszymi parametrami skuteczności działania tryptanów są ustąpienie bólu w 2 h od podania leku lub istotne zmniejszenie się nasilenia bólu po tym samym czasie. Są to też najpowszechniej wykorzystywane punkty końcowe w badaniach poszczególnych substancji. W kwestii szybkości i czasu działania poszczegól-

nych tryptanów kluczową rolę odgrywają droga podania oraz czas półtrwania (tab. 3).

Sumatryptan

Pierwszym zarejestrowanym na świecie tryptanem, a zarazem substancją mającą najczęściej postaci farmakologicznych jest sumatryptan. W Polsce dostępny jest on w formie tabletek (50 i 100 mg), aerozolu donosowego oraz wstrzykiwacza do podania podskórnego. Postać doustna była oceniana w przeglądzie Cochrane'a z 2012 r. [8]. Uwzględniono w nim 61 badań obejmujących łącznie ponad 37 tys. pacjentów. Sumatryptan był dobrze tolerowany i skuteczniejszy od placebo w dawce 50 i 100 mg nie tylko w zwalczaniu bólu głowy, ale również nudności oraz nadwrażliwości na światło i dźwięki. Ustąpienie bólu obserwowano u 32% pacjentów, którzy otrzymali 100 mg sumatryptanu, i 11% w grupie placebo (zmniejszenie bólu dotyczyło odpowiednio 61% i 32% chorych). Dawka 50 mg miała nieco niższą skuteczność, ale równocześnie wywoływała mniej działań niepożądanych. Co warto podkreślić, **przyjęcie leku w początkowej fazie bólu wiązało się z jego wyższą skutecznością** niż po rozwinięciu się napadu. Liczba osób otrzymujących leczenie potrzebna do uzyskania efektu terapeutycznego (NNT, *number needed to treat*) wynosiła 6,1 w przypadku ustąpienia bólu po 2 h i 4,0 w przypadku zmniejszenia się bólu u otrzymujących dawkę 50 mg. Dla dawki 100 mg NNT wynosiła odpowiednio 4,7 i 3,5.

Iniekcje podskórne sumatryptanu cechują się bardzo wysoką skutecznością oraz szybszym początkiem działania w stosunku do tabletek doustnych (tab. 3). Jednak ich cena oraz niska dostępność sprawiają, że nie są one powszechnie stosowane. Tymczasem parametry postaci podskórnej są wy-

Tabela 3. Farmakokinetyka tryptanów (na podstawie [7]).

Substancja czynna	Postać	Dawka (mg)	Czas do osiągnięcia maksymalnego stężenia w surowicy (h)	Dostępność biologiczna (%)	Czas półtrwania (h)
Sumatryptan	doustna	50–100	2,5	14	2
Sumatryptan	donosowa	10–20	1–1,5	16	2
Sumatryptan	iniekcja podskórna	6	0,42	96	2
Zolmitryptan	doustna	2,5–5	1,5	40–48	2,7–3
Zolmitryptan	doustna (tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej)	2,5–5	3,3	40–48	2,7–3
Eletryptan	doustna	20–80	1–2	50	3,6–5,5
Almotryptan	doustna	12,5	1,4–3,8	70–80	3,2–3,7

rażnie lepsze od doustnej: NNT dla ustąpienia bólu po 2 h wynosi 2,3, przy czym działanie to jest najczęściej widoczne już w 1. godzinie po podaniu leku [9]. Ta postać sumatryptanu jest szczególnie przydatna w przerywaniu ataku migreny w ośrodkach pomocy doraźnej [10], takich jak nocna i świąteczna pomoc lekarska. Na koniec należy dodać, że aerozol donosowy także umożliwia szybszą dystrybucję leku niż forma doustna. Jednak ta postać sumatryptanu wiąże się z istotnymi zaburzeniami smaku występującymi po przyjęciu leku, a skuteczność wchłaniania substancji czynnej jest uzależniona od stanu błony śluzowej nosa [11].

Zolmitryptan

Zolmitryptan został opracowany z myślą o bardziej lipofilnym i – co za tym idzie – szybciej wchłaniającym się tryptanie. koncepcja ta znalazła potwierdzenie w przypadku tradycyjnych tabletek (tab. 3). Ponadto zolmitryptan jest metabolizowany do aktywnej formy o 50% dłuższym czasie półtrwania. Silniej też wiąże się z receptorami serotoninowymi niż sumatryptan. W Polsce dostępny jest w postaci tabletek zwykłych (2,5 mg) oraz rozpadających się w jamie ustnej (2,5–5 mg). Metaanaliza obejmująca 25 badań (20 162 uczestników) potwierdziła przewagę zolmitryptanu nad placebo w osiągnięciu typowych punktów końcowych [12]. NNT dla ustąpienia bólu po 2 h wynosiła 5,0 (2,5 mg) i 4,8 (5 mg), a dla zmniejszenia się nasilenia bólu – 3,2 (2,5 mg) i 3,5 (5 mg). Porównanie do sumatryptanu w dawce 50 mg wykazało podobną skuteczność zolmitryptanu w zmniejszaniu bólu (2,5 i 5 mg).

Eletryptan

W Polsce eletryptan jest dostępny w postaci tabletek doustnych (40 mg). Farmakokinetyka tego leku sprawia, że to obecnie najdłużej działający tryptan na polskim rynku. W połączeniu z szybkim wchłanianiem daje to wysoką skuteczność w porównaniu z innymi preparatami [13, 14], ale też częste występowanie działań niepożądanych [15]. Dotychczas nie opublikowano poświęconej eletryptanowi metaanalizy skuteczności działania. Natomiast dane z badań klinicznych kontrolowanych placebo, zbiorczych metaanaliz i porównania z sumatryptanem wydają się korzystne dla eletryptanu, szczególnie w dawce 80 mg [13, 14].

Almotryptan

Nieco później wprowadzony na rynek almotryptan ma wyższą dostępność biologiczną i dłuższy czas półtrwania niż większość tryptanów. Ponadto metabolizowany jest trzema różnymi szlakami, co wiąże się z rzadziej obserwowanymi interakcjami tego leku. Dostępny jest w postaci tabletek (12,5 mg). Metaanaliza ośmiu badań obejmujących 4995 pacjentów potwierdziła wyż-

szą skuteczność almotryptanu nad placebo [16]. NNT dla ustąpienia bólu po 2 h wynosiła 5,2, a dla zmniejszenia się bólu po tym czasie – 4,0. Porównanie skuteczności z sumatryptanem i zolmitryptanem nie wykazało istotnych różnic, obserwowano zaś istotnie mniej działań niepożądanych almotryptanu [13, 15].

DAWKOWANIE

Istotą doraźnego leczenia napadu migreny jest podanie tryptanu jak najwcześniej po pojawieniu się bólu. Wiele badań wykazało bowiem, że podanie leku wówczas, gdy ból osiągnął już znaczne natężenie, jest mniej skuteczne [5, 7]. Nie oznacza to jednak, że lek należy podawać jeszcze przed wystąpieniem bólu. **Podawanie tryptanu przed pojawieniem się bólu, w tym w trakcie aury migrenowej, nie wiąże się bowiem z lepszymi efektami leczenia** [3]. W przypadku nieskuteczności pierwszej dawki możliwe jest podanie kolejnej w celu zmniejszenia bólu, ale nie później niż 2 h po podaniu pierwszej. W sytuacji gdy ból ustąpił, ale nawrócił w ciągu 48 h, należy ponownie podać lek. Jednak gdy sytuacja taka się powtarza, powinno się rozważyć zmianę na inny preparat z grupy tryptanów. W tym kontekście trzeba wszelako pamiętać, że częste stosowanie tryptanów powinno być ograniczone z uwagi na ryzyko rozwoju bólów głowy wynikających z nadużywania leków (patrz niżej) [3].

Droga podania leku powinna zapewnić jego jak najszybszą dystrybucję w okolice zakończeń nerwu trójdzielnego i do ośrodkowego układu nerwowego. Iniekcja podskórna i rozpylenie donosowe nie są jednak akceptowane przez wielu pacjentów, a i cena tych preparatów nie jest konkurencyjna wobec preparatów doustnych. Tabletki są w związku z tym najczęściej wybieraną metodą podania tryptanów. Należy jednak pamiętać, że przyjęcie i wchłanianie leku doustnego może być zaburzone lub wręcz niemożliwe w przypadku nasilonych nudności i/lub wymiotów. Ich skuteczne zwalczanie jest zatem kluczowe dla efektywnej terapii. Problem nudności i wymiotów ma mniejsze znaczenie, gdy tryptan podany jest w formie iniekcji, aerozolu oraz rozpuszczających się w ustach tabletek, które nie wymagają popijania.

W razie nieskuteczności jednego tryptanu wytyczne leczenia migreny w podstawowej opiece zdrowotnej zalecają zmianę go na inny preparat z tej samej grupy [3]. Natomiast w przypadku, gdy wciąż nie udaje się uzyskać kontroli bólu, wskazana jest zmiana na sumatryptan podawany podskórnie. Inną alternatywą zalecaną w razie nieskuteczności tryptanów stosowanych samodzielnie jest połączenie doustnego sumatryptanu z naproksenem w dawce 500–1000 mg, zwłaszcza

że połączenie to wiąże się z mniejszym ryzykiem nawrotu bólu w ciągu 24 h.

DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANE TRYPTANÓW I PRZECIWWSKAZANIA DO ICH STOSOWANIA

Działania niepożądane tryptanów są niemal zawsze łagodne i ściśle zależne od dawki leku [8]. Pacjenci najczęściej zgłaszają nudności, wymioty, zmęczenie, zawroty głowy, parestezje, mrowienia, senność i ucisk w klatce piersiowej. Zaobserwowano, że przyjmowanie almotryptanu jest związane ze stosunkowo niskim ryzykiem działań niepożądanych [15]. Z kolei stosowanie mającego wysoką skuteczność eletryptanu, szczególnie w dawce 80 mg, wiązało się z ich częstszym występowaniem.

Z uwagi na naczynioskurczowe działanie tryptanów od czasu wprowadzenia ich na rynek wiele obaw wiązano ze zwiększeniem ryzyka naczyniowo-sercowego. Z tego też względu leki te są **przeciwwskazane u osób z niekontrolowanym nadciśnieniem tętniczym, chorobą niedokrwienną serca oraz z naczyniowymi chorobami mózgu**. Za przeciwwskazanie do podawania tryptanów uznaje się także rzadkie postacie aury migrenowej, leczone najczęściej w poradniach specjalistycznych: z pnia mózgu i połowiczoporażną. Dotychczas jednak nie ukazały się badania wskazujące na podwyższone ryzyko powikłań sercowo-naczyniowych u chorych otrzymujących tryptany [17]. Powyższe obserwacje mają istotne znaczenie w kontekście ucisku w klatce piersiowej zgłaszanego przez wielu chorych otrzymujących tryptany [18]. Należy podkreślić, że mimo licznych obserwacji nie udało się powiązać tego objawu z niedokrwieniem mięśnia sercowego. Wydaje się raczej, że ucisk jest związany ze skurczem przełyku, choć i w tym przypadku dowody są ograniczone.

Bóle głowy z nadużywania leków (MOH, *medication-overuse headache*) stanowią ważne powikłanie stosowania tryptanów i innych leków do przerwania bólu głowy. Zjawisko to obserwowane jest u osób przyjmujących tryptany przez co najmniej 10 dni w miesiącu przez 3 kolejne miesiące. MOH wiąże się z istotnie gorszym rokowaniem dla pacjentów z migreną, a leczenie tej postaci bólu głowy jest trudne i często nieskuteczne. Lekarze rodzinni, którzy często kontynuują preskrypcje zlecane przez specjalistów, mają doskonałą pozycję, aby zidentyfikować chorych nadużywających leków. W przypadku wykrycia zwiększonego zużycia tryptanów wskazane jest pouczenie chorego o ryzyku rozwinięcia MOH. Taka interwencja często wystarcza [19], ale gdy nie przyniesie ona skutku, należy skierować pacjenta do poradni specjalistycznej.

Inne przeciwwskazania do stosowania tryptanów obejmują niewydolność wątroby oraz – względne przeciwwskazanie – niewydolność nerek.

INTERAKCJE TRYPTANÓW

Tryptany są agonistami receptorów serotoninowych i teoretycznie mogą wchodzić w interakcje z innymi lekami wywierającymi podobne działanie. Szczególne obawy wiązano z równoczesnym przyjmowaniem inhibitorów zwrotnego wychwytu serotoniny lub noradrenaliny. Takie połączenie mogłoby bowiem prowadzić do wystąpienia zespołu serotoninowego. Analiza danych niemal 50 tys. pacjentów wykazała jednak, że mimo powszechnego stosowania równocześnie tryptanów i leków przeciwdepresyjnych z ww. grup zespół serotoninowy obserwowany jest bardzo rzadko [20].

Pozostałe interakcje tryptanów obejmują inhibitory monoaminooksydazy, leki antykoncepcyjne zawierające estrogeny i leki hamujące cytochrom CYP3A4 (głównie makrolidy). Wydaje się, że szlaki metabolizmu zolmitryptanu i almotryptanu sprawiają, że mają one mniej interakcji z lekami niż pozostałe tryptany.

SZCZEGÓLNE GRUPY CHORYCH

Tryptany należą do kategorii C i – co za tym idzie – nie powinny być zalecane kobietom w ciąży. Ulegają także wydzielaniu z mlekiem matki, co sprawia, że nie są zalecane u kobiet karmiących piersią. Należy jednak zaznaczyć, iż obserwacje na dużych grupach nie wykazały zwiększonego ryzyka powikłań ciąży i wad płodu u kobiet, które przyjmowały tryptany (głównie sumatryptan) [21, 22]. Z tego też powodu część ekspertów uznaje sumatryptan za opcję terapeutyczną w przerywaniu ataków migreny w ciąży i w trakcie karmienia piersią, choć powinna być ona zarezerwowana dla szczególnie opornych na leczenie chorych [23] będących pod opieką wyspecjalizowanych ośrodków [3].

W Polsce tryptany zarejestrowane są wyłącznie dla pacjentów dorosłych. Tymczasem opublikowano wiele badań potwierdzających ich bezpieczeństwo i skuteczność u nastolatków z migreną. Z tego też powodu Amerykańskie Towarzystwo Bólów Głowy rekomenduje stosowanie u nastolatków sumatryptanu w postaci aerozolu donosowego, doustnego sumatryptanu w połączeniu z naproksenem, zolmitryptanu oraz almotryptanu [24]. Takie leczenie powinno być jednak prowadzone przez wyspecjalizowane ośrodki [3].

PODSUMOWANIE

- Tryptany są bezpieczną i skuteczną metodą przerywania silnych ataków migreny, z powodzeniem mogą być zalecane przez lekarzy rodzinnych.
- Należy podawać je jak najwcześniej od momentu wystąpienia bólu migrenowego w postaci najlepiej tolerowanej przez chorego.
- Lekarze rodzinni mogą skutecznie identyfikować chorych nadużywających tryptanów i zapobiegać powstaniu bólów głowy wynikających z ich nadużywania.

Piśmiennictwo

1. Rastenytė D, Mickevičienė D, Stovner LJ et al. Prevalence and burden of headache disorders in Lithuania and their public-health and policy implications: a population-based study within the Eurolight Project. *J Headache Pain*. 2017; 18: 53.
2. Katsarava Z, Mania M, Lampl C et al. Poor medical care for people with migraine in Europe – evidence from the Eurolight study. *J Headache Pain*. 2018; 19(1): 10.
3. Steiner TJ, Jensen R, Katsarava Z et al. Aids to management of headache disorders in primary care (2nd edition): on behalf of the European Headache Federation and Lifting The Burden: the Global Campaign against Headache. *J Headache Pain*. 2019; 20: 57.
4. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS) The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. *Cephalalgia*. 2018; 38: 1-211.
5. Domitrz I, Kozubski W. Rekomendacje diagnostyczno-terapeutyczne postępowania w migrenie. *Pol Prz Neurol*. 2019; 15: 1-18.
6. Johnston MM, Rapoport AM. Triptans for the Management of Migraine: Drugs. 2010; 70: 1505-18.
7. Dodick DW, Diener H-C. Triptans for Migraine. Unitec House, 2 Albert Place, London N3 1QB, UK: Future Medicine Ltd; 2012.
8. Derry CJ, Derry S, Moore RA. Sumatriptan (oral route of administration) for acute migraine attacks in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012.
9. Derry CJ, Derry S, Moore RA. Sumatriptan (subcutaneous route of administration) for acute migraine attacks in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012.
10. Orr SL, Friedman BW, Christie S et al. Management of Adults With Acute Migraine in the Emergency Department: The American Headache Society Evidence Assessment of Parenteral Pharmacotherapies. *Headache J Head Face Pain*. 2016; 56: 911-40.
11. Menshaw A, Ahmed H, Ismail A et al. Intranasal sumatriptan for acute migraine attacks: a systematic review and meta-analysis. *Neurol Sci*. 2018; 39: 31-44.
12. Bird S, Derry S, Moore RA. Zolmitriptan for acute migraine attacks in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014; (5): CD008616.
13. Cameron C, Kelly S, Hsieh S-C et al. Triptans in the Acute Treatment of Migraine: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. *Headache J Head Face Pain*. 2015; 55: 221-35.
14. Hou M, Liu H, Li Y et al. Efficacy of triptans for the treatment of acute migraines: a quantitative comparison based on the dose-effect and time-course characteristics. *Eur J Clin Pharmacol*. 2019; 75: 1369-78.
15. Thorlund K, Toor K, Wu P et al. Comparative tolerability of treatments for acute migraine: A network meta-analysis. *Cephalalgia*. 2017; 37: 965-78.
16. Chen L-C, Ashcroft DM. Meta-Analysis Examining the Efficacy and Safety of Almotriptan in the Acute Treatment of Migraine. *Headache J Head Face Pain*. 2007; 47: 1169-77.
17. Roberto G, Raschi E, Piccinni C et al. Adverse cardiovascular events associated with triptans and ergotamines for treatment of migraine: Systematic review of observational studies. *Cephalalgia*. 2015; 35: 118-31.
18. Visser WH, Jaspers NM, de Vriend RH et al. Chest Symptoms after Sumatriptan: A Two-Year Clinical Practice Review in 735 Consecutive Migraine Patients. *Cephalalgia*. 1996; 16: 554-9.
19. Kristoffersen ES, Straand J, Benth JS et al. Predictors of successful primary care detoxification treatment for medication-overuse headache. *Acta Neurol Scand*. 2017; 136: 486-94.
20. Orlova Y, Rizzoli P, Loder E. Association of Coprescription of Triptan Antimigraine Drugs and Selective Serotonin Reuptake Inhibitor or Selective Norepinephrine Reuptake Inhibitor Antidepressants With Serotonin Syndrome. *JAMA Neurol*. 2018; 75: 566.
21. Marchenko A, Etwel F, Olutunfese O et al. Pregnancy Outcome Following Prenatal Exposure to Triptan Medications: A Meta-Analysis. *Headache J Head Face Pain*. 2015; 55: 490-501.
22. Spielmann K, Kayser A, Beck E et al. Pregnancy outcome after anti-migraine triptan use: A prospective observational cohort study. *Cephalalgia*. 2018; 38: 1081-92.
23. Jarvis S, Dassan P, Piercy CN. Managing migraine in pregnancy. *BMJ*. 2018: k80.
24. Oskoui M, Pringsheim T, Holler-Managan Y et al. Practice guideline update summary: Acute treatment of migraine in children and adolescents: Report of the Guideline Development, Dissemination, and Implementation Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Headache Society. *Headache J Head Face Pain*. 2019; 59: 1158-73.

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 „ed”. Należy zachować zapis i interpunkcję ściśle według poniższego przykładu: Kowalski J. Zasady publikacji prac naukowych. *Medical Education*, Warszawa 2013: 354-66.

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.



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 powlekaney), lak czerwieni 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 powlekaney). Tabletkowa powlekana Sumamigren, 50 mg: tabletki powlekane, podłużne, obustronnie wypukłe, barwy jasnoróżowej, z linią. Linia na tabletkach nie jest przeznaczona do przełamania tabletki. Sumamigren, 100 mg: Tabletki powlekane, podłużne, 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. Zalecana doustna dawka 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 odstępek pomiędzy dwiema dawkami. Nie należy stosować dawki większej niż 300 mg w ciągu 24 godzin. Tabletki należy połykać 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 przebytych zawałach mięśnia sercowego lub z chorobą niedokrwienną serca, dusznicą Prinzmetala, chorobą naczyń obwodowych lub objawami przedmiotowymi i podmiotowymi wskazującymi na chorobę niedokrwienną serca. Sumatriptanu nie należy stosować u pacjentów z udarem mózgu lub przemijającym mózgowym napadem niedokrwiennym w wywiadzie. Nie stosować u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby. Stosowanie sumatriptanu u pacjentów z umiarkowanymi i ciężkimi 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 niedokrwienny 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 niedokrwienną 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 jakiegokolwiek leku 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 czerwieni 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 ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$); bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), nieznaną (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 parestezje i niedoczulica; 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: nd@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. Dodatkowych informacji 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.

PRZYPIŚY

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

SUM/313/08-2020



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**