

# migrena

## NEWS

**SUMATRYPTAN W LECZENIU  
NAPADU MIGRENY –**  
przegląd piśmiennictwa

**RÓŻNICOWANIE MIGRENY**  
z migrenopodobnym objawowym  
bólom głowy o charakterze przewlekłym

**ZAWROTY GŁOWY** u dzieci ze szczególnym  
uwzględnieniem występujących w migrenie –  
nowe spojrzenie

**KOMENTARZ DO PUBLIKACJI**  
*No “Wearing-Off Effect” Seen in Quarterly  
or Monthly Dosing of Fremanezumab:  
Subanalysis of a Randomized Long-Term Study*

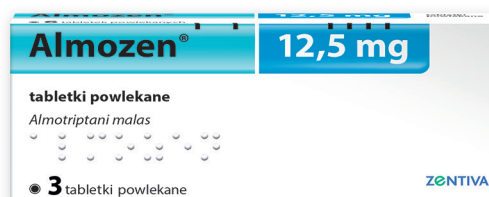
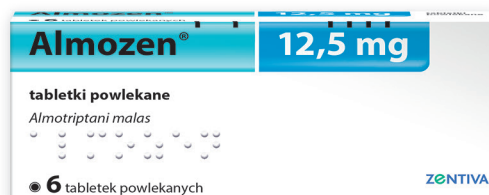




# Almozen

Almotriptan

# Czy zdążysz na czas?




10945

DORAŻNE LECZENIE **BÓLU GŁOWY** W NAPADACH MIGRENY Z AURĄ LUB BEZ AURY.

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.  
Roźniecki  
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

- 63 **Słowo wstępne**
- 65 **Sumatryptan w leczeniu napadu migreny – przegląd piśmiennictwa**  
Aleksandra Kacprzak, Izabela Domitrz
- 72 **Różnicowanie migreny z migrenopodobnym objawowym bólem głowy o charakterze przewlekłym**  
Ewa K. Czapińska-Ciepiela
- 77 **Zawroty głowy u dzieci ze szczególnym uwzględnieniem występujących w migrenie – nowe spojrzenie**  
Ewa Pilarska
- 84 **Komentarz do publikacji *No “Wearing-Off Effect” Seen in Quarterly or Monthly Dosing of Fremanezumab: Subanalysis of a Randomized Long-Term Study***  
Anna Gryglas-Dworak



## SŁOWO WSTĘPNE

---



*Szanowni Państwo!*

*Drodzy Czytelnicy!*

*Oddajemy w Państwa ręce kolejny numer naszego pisma, zawierający kilka interesujących artykułów.*

*Warto zwrócić uwagę na pracę prof. Ewy Pilarskiej – znanego neurologa dziecięcego, eksperta w dziedzinie migreny u dzieci, a także członka naszego Towarzystwa. Artykuł jej autorstwa w aktualnym numerze „Migreny news” jest omówieniem ważnego problemu zawrotów głowy u dzieci w korelacji z migreną. Kolejna istotna merytorycznie praca, dr Ewy Czapińskiej-Ciepieli, porusza bardzo praktyczne aspekty migrenopodobnego bólu głowy. Ponadto podjęto ważny temat terapii migreny – sumatryptanem i fremanezumabem.*

*Warto zatem sięgnąć po najnowszy numer czasopisma, do czego gorąco zachęcam.*

*dr hab. n. med. Izabela Domitrz*



# Sumatryptan w leczeniu napadu migreny – przegląd piśmiennictwa

Sumatriptan in the treatment of a migraine attack – a literature review

**lek. Aleksandra Kacprzak, dr hab. n. med. Izabela Domitrz**

Klinika Neurologii, Wydział Medyczny, Warszawski Uniwersytet Medyczny

Kierownik Kliniki: dr hab. n. med. Izabela Domitrz

## STRESZCZENIE

Sumatryptan jest selektywnym agonistą receptora 5-HT<sub>1B/1D</sub> i pierwszym zarejestrowanym lekiem z grupy tryptanów. Co więcej, stanowi najszerzej przebadaną substancję stosowaną w przerywaniu napadu migrenowego bólu głowy w historii. Prawidłowo podawany cechuje się udowodnioną skutecznością, dobrą tolerancją i profilem bezpieczeństwa, a jego zażycie wiąże się z niewielkim ryzykiem istotnych działań niepożądanych. Jego dostępność na rynku w wielu formacjach umożliwia dostosowywanie go do indywidualnych potrzeb pacjenta migrenowego.

**Słowa kluczowe:** migrena, pierwotne bóle głowy

## ABSTRACT

Sumatriptan is a selective 5-HT<sub>1B/1D</sub> receptor agonist and the first approved triptan. Moreover, it is the best studied drug to stop migraine headache attacks. Administered correctly, it has good efficacy, tolerability and a safety profile; the drug is cause a low risk of significant side effects. Sumatriptan is available in many formulations, that's why it can be fit to the individual needs of a migraine patient.

**Key words:** migraine, primary headaches

---

Adres do korespondencji:

lek. Aleksandra Kacprzak, Klinika Neurologii, Szpital Bielański, 01-809 Warszawa, ul. Ceglowska 80, e-mail: olak1991@o2.pl

## PERSPEKTYWA HISTORYCZNA

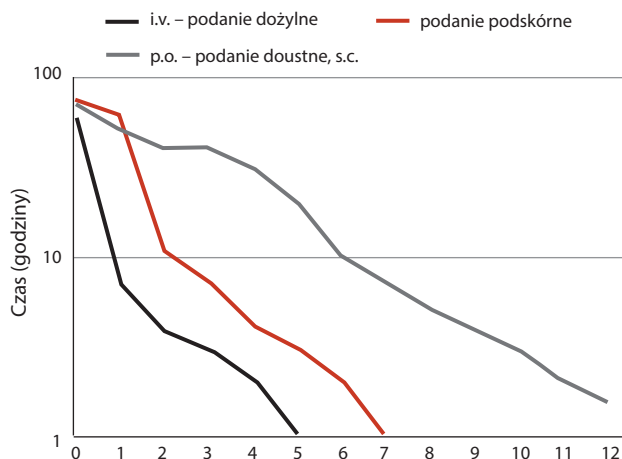
Profesor Patrick Humphrey podczas badań nad krążeniem mózgowym i wpływem leków o działaniu serotonergicznym na naczynia mózgowe w brytyjskim laboratorium GlaxoSmith-Kline zsyntetyzował sumatryptan, pierwszego selektywnego agonistę receptora 5-HT<sub>1B/1D</sub>. W 1991 r. lek stał się dostępny w Europie w postaci zastrzyku podskórnego, następnie jako tabletkę doustną w 1993 r. i spray donosowy w 1996 r. W ponad 15 krajach jest także dopuszczony do użytku w postaci czopków doodbytniczych w dawce 25 mg. Od czasu wprowadzenia leku na rynek określa się go jako złoty standard doraźnego leczenia napadu migreny. Wedle szacunkowych danych do 1999 r. zastosowało go prawie 10 mln pacjentów w terapii ponad 200 mln napadów [1, 2].

## FARMAKOKINETYKA I FARMAKODYNAMIKA

Sumatryptan jest szybko absorbowany po podaniu podskórnym, donosowym i doustnym, a jego profil farmakokinetyczny wydaje się nie zależeć ani od płci, ani od wieku pacjenta. Przy stosowaniu podskórnym lek charakteryzuje się prawie całkowitą biodostępnością, która wynosi w przybliżeniu 97% biodostępności uzyskiwanej przy podaniu dożylnym. Biodostępność przy przyjęciu doustnym i donosowym waha się pomiędzy 15% a 17% – głównie z powodu jego przedsystemowego metabolizmu sumatryptanu i niekompletnej absorpcji. Indywidualne różnice w absorpcji leku po podaniu doustnym prowadzą się do dwóch wartości maksymalnych stężenia w osoczu. Większość, bo 75–80% maksymalnego stężenia leku w osoczu, jest osiągnięta w 45 min po zażyciu. Pokarmy nie wpływają w znaczący sposób na biodostępność przy przyjęciu doustnym sumatryptanu, jednak stosowanie go z pokarmami wydłuża czas do osiągnięcia szczytowego stężenia we krwi [3]. Lek w 14–21% wiąże się z białkami osocza, dzięki czemu uzyskuje koncentrację w osoczu w zakresie 10–1000 ng/ml. Zmiany stężenia sumatryptanu w osoczu w zależności od drogi podania przedstawiono na rycinie 1. W badaniach na zwierzętach lek ten, jako relatywnie hydrofilowy przedstawiciel tryptanów, nie był zaliczany do grupy substancji zdolnych przekraczać barierę krew–mózg. Po ponad 10 latach obserwacji klinicyści zauważyli sporadyczne występowanie działań niepożądanych sumatryptanu, takich jak: przemijająca senność, sedacja, zawroty głowy, zmęczenie, co sugeruje, że może on jednak wpływać na ośrodkowy układ nerwowy, czyli przekraczać barierę krew–mózg; wskazywały na to również nowsze badania przeprowadzane na zwierzętach [4]. Średni czas połowicznego rozpadu leku po podaniu podskórnym oraz doustnym wynosi 2 h. Większość dawki sumatryptanu jest wydalana z organizmu w ciągu 10–24 h. Główną drogą eliminacji tej substancji

stanowi metabolizm wątrobowy. Najważniejszym metabolitem jest nieaktywny analog kwasu indoloocetowego, który osiąga od 6 do 7 razy wyższe stężenie w osoczu niż sam sumatryptan, jednak czas półtrwania w przypadku obydwu substancji jest podobny.

**Rycina 1.** Zmiany stężenia sumatryptanu w osoczu w zależności od drogi podania: dożylniej, podskórnej, doustnej (na podstawie [5]).



## MECHANIZM DZIAŁANIA

Sumatryptan jest agonistą receptora serotoninowego 5-HT z selektywnym powinowactwem do receptora 5-HT<sub>1B/1D</sub>. Lek charakteryzuje się wieloma farmakologicznymi mechanizmami odgrywającymi rolę w przerywaniu napadu migrenowego bólu głowy. Jako agonista receptora 5-HT<sub>1B</sub> jest silnym i selektywnym środkiem naczynioskurczowym w obrębie naczyń tętniczych mózgowia. Poprzez interakcję z receptorem 5-HT<sub>1D</sub> hamuje neuronalne uwalnianie wazoaktywnych peptydów, takich jak: peptyd zależny od genu dla kalcytoniny (CGRP, *calcitonin gene-related peptide*), substancja P, neurokinina A [6]. W kolejnym prawdopodobnym mechanizmie podnosi próg pobudzenia neuronów trójdzielnych. W badaniu Bursteina z 2005 r. sumatryptan podawany wcześniej w patofizjologicznym procesie migreny hamował neurotransmisję w neuronach jądra ogoniastego nerwu trójdzielnego i w ten sposób zapobiegał dalszemu pobudzeniu czuciowemu [7].

W badaniu z 2018 r. na modelu zwierzęcym wykazano, że jonowe kanały kwasozależne (ASICs, *acid-sensing ion channels*) stanowią obwodowy cel sumatryptanu w walce z migreną. Są one uważane za detektory zewnątrzkomórkowego spadku pH i potencjalnie mają związek z dośrodkowymi pobudzeniami z opon mózgowych, które pośredniczą w powstawaniu bólu



migrenowego. Lek może hamować elektrofizjologiczną aktywność ASICs w neuronach zwoju trójdzielnego [8]. W dodatku spadek pH w obrębie opony twardej mózgu jest w stanie stymulować uwalnianie CGRP z opony twardej oraz komórek zwoju trójdzielnego [9]. Badania pokazują, że CGRP wpływa na degranulację mastocytów w obrębie opony twardej, zaś w zianności komórek tłuszczowych w opisanej sytuacji wyzwalają się protony i obniżają oponowe pH [10].

## POSTACI FARMAKOLOGICZNE LEKU I SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA

### Postać podskórna

Jak podkreślono wcześniej, sumatryptan stosowany podskórnie ma bardzo korzystny profil farmakokinetyczny, osiąga maksymalne stężenie w osoczu w ciągu 10 min po podaniu, a jego biodostępność wynosi 96%. Wyniki wielośrodkowych badań w latach 90. XX w. pozwoliły określić skuteczne dawki tego leku do przyjmowania podskórnego od 1 mg do 8 mg. Dawki 6 mg i 8 mg miały większą efektywność, jednak towarzyszył temu wzrost ryzyka wystąpienia działań niepożądanych. Dawka 6 mg wydawała się mieć najlepszą skuteczność działania w kontekście równoczesnej dobrej tolerancji sumatryptanu [11, 12]. W badaniu przeprowadzonym w Stanach Zjednoczonych na grupie 242 pacjentów z rozpoznaniem migreny istotna statystycznie skuteczność w zmniejszeniu bólu głowy po godzinie od podania podskórnie 6 mg leku wyniosła 73% [11]. W innym amerykańskim badaniu przeprowadzonym na grupie 158 osób wykazano efektywność sumatryptanu w zmniejszeniu migrenowego bólu głowy na poziomie 73–79% po 2 h od przyjęcia 6 mg leku w porównaniu z grupą otrzymującą placebo [12]. Wybór odpowiedniej dawki leku jest kompromisem pomiędzy skutecznością a możliwością wystąpienia działań niepożądanych. Ryzyko nawrotu migrenowego bólu głowy w ciągu 24 h po poprawie w czasie 2 h od podania sumatryptanu waha się między 34% a 38%.

### Postać doustna

Według badań najmniejszą efektywną dawką sumatryptanu w tabletkach jest 25 mg, a optymalne dawki wahają się pomiędzy 50 a 100 mg, nie udowodniono jednak wzrostu skuteczności przy stosowaniu wyższych dawek, lecz tylko zwiększone ryzyko działań niepożądanych. Rezultaty dwóch wielośrodkowych randomizowanych badań wykazały, że do ustąpienia migrenowego bólu głowy w ciągu 2 h od podania leku dochodziło w 24% w przypadku placebo oraz w 43% i 49% odpowiednio dla dawek sumatryptanu 50 mg oraz 100 mg podawanego doustnie [13].

### Postać aerozolu donosowego

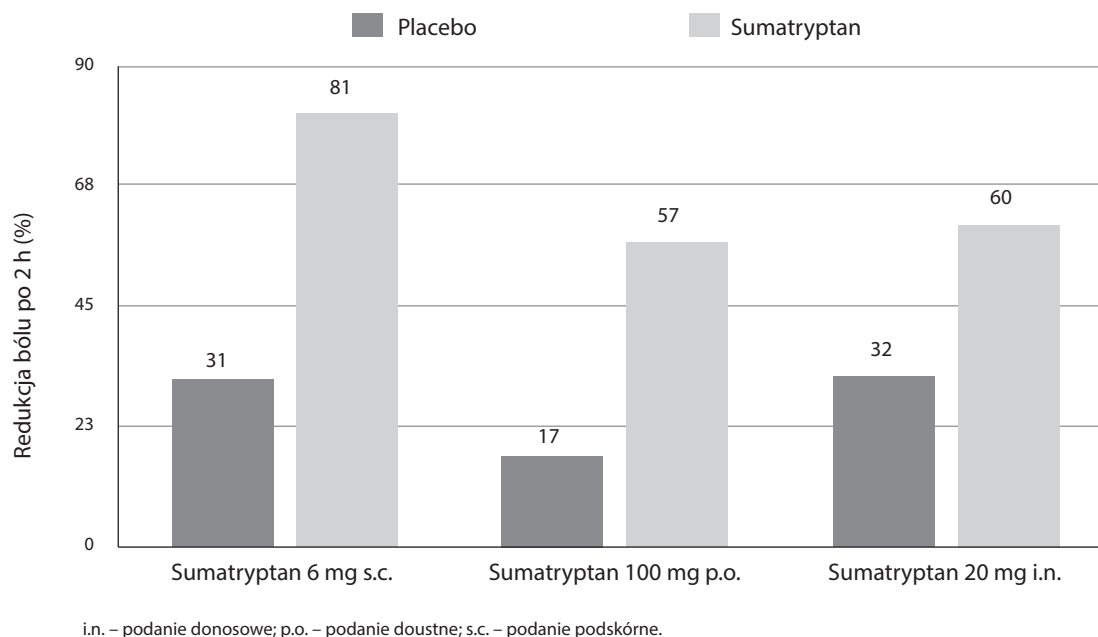
Postać donosowa leku (NS, *nasal spray*) jest szybciej absorbowana niż doustna i osiąga wyższe stężenie w osoczu po ok. 40 min od podania. W badaniu przeprowadzonym na grupie 653 nastolatków ustalono, że zmniejszenie nasilenia bólu głowy godzinę po podaniu leku było znacząco większe u pacjentów otrzymujących 10 mg (53%) i 20 mg (53%) sumatryptanu w porównaniu z placebo (41%). Całkowite ustąpienie bólu głowy 2 h po zastosowaniu leku było większe w grupie pacjentów przyjmujących 20 mg sumatryptanu NS niż w grupie pacjentów otrzymujących placebo (36% vs 25%). Każda dawka sprayu donosowego (5 mg, 10 mg, 20 mg) okazała się w badaniu lepsza niż placebo pod względem odsetka chorych zgłaszających ulgę w bólu głowy w ciągu 2 h od zastosowania [14]. W powyższym badaniu najczęściej podawanym przez pacjentów działaniem niepożądanym leku było zaburzenie smaku (2% w grupie placebo, 19% przy dawce 5 mg sumatryptanu, 30% przy dawce 10 mg, 26% przy dawce 20 mg), nie odnotowano poważnych działań niepożądanych i klinicznie istotnych zmian w parametrach laboratoryjnych oraz zapisie elektrokardiograficznym (EKG) podczas badania. Lek jest zarejestrowany do terapii napadu migreny u pacjentów od 12 r.ż.

### Postać doodbytnicza

Analiza stężenia sumatryptanu w osoczu po podaniu doodbytniczym wykazała szybką absorpcję i osiągnięcie maksymalnego stężenia we krwi po średnio 1–1,5 h, poziom biodostępności wyniósł 19%. W wielośrodkowym randomizowanym badaniu 431 pacjentom podawano w leczeniu pojedynczego napadu migrenowego bólu głowy sumatryptan w postaci czopka w pojedynczej dawce 6 mg, 12,5 mg, 25 mg, 50 mg, 100 mg lub placebo. Wszystkie dawki leku wykazały znacząco wyższą skuteczność niż placebo ( $p < 0,004$ ) i uzyskały podobny wynik w zmniejszeniu dolegliwości bólowych po 2 h od podaniu. Najwyższa odpowiedź w zakresie redukcji bólu głowy wystąpiła w grupie przyjmującej sumatryptan w dawce 25 mg (72%) w porównaniu z grupą otrzymującą placebo (37%). Większość chorych była zdolna do pracy i prawidłowego funkcjonowania 2 h po przyjęciu leku (41% dla dawki 100 mg, 20% dla placebo) [15].

Porównanie w zakresie redukcji bólu po 2 h od zastosowania poszczególnych postaci leku względem placebo przedstawia rycina 2.

**Rycina 2.** Redukcja w zakresie migrenowego bólu głowy po 2 h od przyjęcia leku (na podstawie GlaxoSmithKline: Imitrex [sumatriptan succinate injection] prescribing information. GlaxoSmithKline, Research Triangle Park, NC [2006], \*  $p < 0,05$  compared with placebo).



## BEZPIECZEŃSTWO I TOLERANCJA

Pojęcie tolerancji odnosi się do działań niepożądanych, które są subiektywnie dokuczliwe dla pacjenta, ale których nie uważa się za objawy o dużym znaczeniu klinicznym, np. uczucie niestabilności czy zawroty głowy. Bezpieczeństwo oznacza brak klinicznie istotnych, groźnych objawów, takich jak: zawał serca, udar mózgu bądź toksyczne działanie leku na wątrobę.

Tryptany są dobrze tolerowaną grupą leków. W badaniach klinicznych mniej niż połowa pacjentów zgłasza występowanie działań niepożądanych, głównie przemijających i o łagodnym nasileniu. Większość tryptanów wykazała niewielki wzrost występowania działań niepożądanych przy stosowaniu w większych dawkach.

Tryptany mają niskie ryzyko wpływu na istotne zwężenie tętnic wieńcowych mogące prowadzić do objawów dławicy piersiowej, wzrostu enzymów sercowych, zmian w zakresie odcinka ST w EKG, zaburzeń rytmu serca lub zawału serca. Dane sugerują, że receptory 5-HT<sub>1B</sub> pośredniczą w mniej niż 25% całkowitego potencjału skurczowego tętnic wieńcowych. Odmierna regionalna selektywność naczynioskurczowa tryptanów wynika ze znacząco wyższej gęstości rozmieszczenia receptorów 5-HT<sub>1B</sub> w tętnicach oponowych mózgowia niż w tętnicach wieńcowych [16]. Pierwszy dostępny opis przypadku zawału serca po zastosowaniu sumatryptanu pochodzi z 1993 r. Dotyczył 47-letniej pacjentki bez wywiadu chorób

sercowo-naczyniowych, która po zastosowaniu tego leku w dawce 6 mg podskórnie doświadczyła zawału serca ze zmianami charakterystycznymi w badaniu EKG oraz ze wzrostem CK-MB. W ciągu kolejnych dni kobieta powróciła do zdrowia bez powikłań [17]. Nie udowodniono jednoznacznie związku pomiędzy przyjętym lekiem a incydentem niedokrwiennym serca, była możliwa koincydencja obydwu zdarzeń. Mimo że zdarzenia sercowo-naczyniowe po zastosowaniu tryptanów są opisywane sporadycznie, leki nie powinny być przepisywane pacjentom z historią choroby niedokrwiennej serca, zawału serca bądź objawami chorób naczyniowych mózgowia lub naczyń obwodowych.

Najważniejsze działania niepożądane przy podaniu podskórnym leku to zaburzenia czucia powierzchownego oraz łagodne reakcje miejscowe w miejscu wkłucia. Dla postaci doustnej w dawce 100 mg u 8% pacjentów zaobserwowano niespecyficzne, zmiennie zlokalizowane bóle ciała i zmiany ciśnienia tętniczego, a w 2% przypadków występowało uczucie ścisku, dyskomfortu w klatce piersiowej. Przy przyjęciu donosowym najczęściej występowały zaburzenia smaku oraz dyskomfort w obrębie gardła [15].

Najczęstsze objawy niepożądane zgłaszane przez więcej niż 1% pacjentów uczestniczących w dużych badaniach klinicznych przedstawiono w tabeli 1.

**Tabela 1.** Występowanie działań niepożądanych po zastosowaniu leku zgłaszane przez więcej niż 1% pacjentów w badaniach klinicznych (na podstawie [15]).

Działanie niepożądane	Sumatryptan s.c. (n = 547) (%)	Placebo s.c. (n = 370) (%)	Sumatryptan tabletki 100 mg (%)	Placebo tabletki (%)	Sumatryptan NS 20 mg (%)	Placebo NS (%)
Parestezje	42	9,2	6	4	1,4	0,1
Dyskomfort w klatce piersiowej	4,5	0,8	2	1	< 1	< 1
Dyskomfort w obrębie szyi, gardła, żuchwy	10	1	2	< 1	2,4	0,9
Zawroty głowy	11,9	4,3	2	< 1	1,4	0,9
Zmęczenie	1,1	0,8	3	< 1	< 1	< 1
Reakcje miejscowe po iniekcji	58,7	23,8	-	-	-	-
Zaburzenia smaku po NS	-	-	-	-	24,5	1,7

n – liczba pacjentów; NS – spray donosowy; s.c. – podanie podskórne.

## JAKOŚĆ ŻYCIA CHORYCH

W badaniu na grupie 344 pacjentów migrenowych, prowadzonym przez 24 miesiące, uczestnikom udostępniono do terapii napadu bólu migrenowego dawkę 6 mg sumatryptanu podawaną podskórnie. Doustny sumatryptan w dawce 100 mg mógł być użyty przez pacjenta 1–24 h po iniekcji w celu leczenia nawrotu bólu migrenowego lub przetrwałego bólu. Analizę ogólnego stanu zdrowia przeprowadzano za pomocą narzędzi takich, jak SF-36, Kwestionariusz jakości życia pacjentów migrenowych (MSQ, *Migraine-Specific Quality of Life*), oraz serii autorskich pytań ukierunkowanych na ocenę wpływu migreny na produktywność chorych. Wyniki świadczą, że użycie sumatryptanu było związane ze statystycznie znaczącą poprawą w zakresie ogólnego postrzegania własnego zdrowia, społecznego funkcjonowania oraz z podniesieniem produktywności w ocenie badanych [18]. Lek podawany podskórnie wiąże się z 50-procentową redukcją skorelowanego z migreną ryzyka utraty pracy w porównaniu ze stosowaniem placebo [19].

W dużym badaniu ankietowym przeprowadzonym we Francji przeanalizowano grupę 10 539 pacjentów z rozpoznaniem migreny pod kątem efektywności, zadowolenia ze stosowania tryptanów oraz takich leków, jak: kwas acetylosalicylowy, paracetamol, niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ), opioidy, ergotamina, stosowanych w terapii napadu migreny. 83% pacjentów przyjmujących tryptany było usatysfakcjonowanych z wdrożonego leczenia, podczas gdy tylko 32% zażywających pozostałe leki wyraziło satysfakcję z dotychczasowej terapii [20].

## NOWSZE POSTACI I POŁĄCZENIA

Terapia skojarzona sumatryptanem i naproksenem w postaci pojedynczej tabletki została dopuszczona do użytku w Stanach Zjednoczonych. Badania porównawcze działania tego połączenia lekowego z działaniem samego sumatryptanu lub samego naproksenu wydają się najlepiej odzwierciedlać ideę wprowadzenia terapii skojarzonej na rynek. W jednym z badań połączenie sumatryptanu 100 mg z naproksenem 550 mg wykazało znacząco niższy wskaźnik nawrotów migrenowego bólu głowy niż sumatryptan 100 mg w połączeniu z placebo [21]. W innej próbie ustalono, że połączenie kapsułki 50 mg sumatryptanu z naproksenem 500 mg jest statystycznie istotnie skuteczniejsze niż podawanie osobno pojedynczej kapsułki sumatryptanu 50 mg, postaci niekapsułkowej naproksenu 500 mg lub placebo. Porównywano efekt końcowy leków przy różnym nasileniu bólu migrenowego, częstości nawrotów bólu i nasileniu objawów towarzyszących napadowi migreny [22]. Lek zarejestrowano w formie tabletki zawierającej 85 mg sumatryptanu i 500 mg naproksenu.

Sumatryptan w postaci szybko uwalniającej się tabletki ulegającej rozpadowi w jamie ustnej (RRT/FDT, *rapid release tablet/fast disintegrating tablet*) stworzono z myślą o lepszym rozproszeniu leku w żołądku oraz przyspieszeniu absorpcji i początku działania. W randomizowanym, podwójnie zaślepionym badaniu postać szybko uwalniająca się w porównaniu z placebo wykazała wczesny początek działania w zakresie zmniejszenia bólu (najwcześniej 17 min przy stosowaniu dawki 100 mg

sumatryptanu), całkowite ustąpienie bólu głowy (najwcześniej po 47 min dla dawki 100 mg), powrót do normalnego funkcjonowania (najwcześniej po 45 min dla dawki 100 mg), przy dobrej tolerancji leku [23].

Pojawiają się również nowatorskie formułacje sumatryptanu, dostępne na rynku amerykańskim, takie jak: postać bezigłowa podawana podskórną (preparat Sumavel DosePro), jonoforetyczny plaster, aerozol doustny oraz proszek donosowy. W badaniu przeprowadzonym na grupie 223 pacjentów z migreną statystycznie więcej badanych doświadczyło redukcji bólu migrenowego o średnim lub dużym natężeniu w czasie 30 min po zastosowaniu sumatryptanu w postaci proszku donosowego w porównaniu z grupą przyjmującą placebo [24].

## PODSUMOWANIE

Dane zebrane przez lata badań nad sumatryptanem dowodzą, że jest to substancja zasadniczo dobrze tolerowana, z akceptowalnym stosunkiem korzyści do ryzyka, gdy jest stosowana prawidłowo. Od czasu odkrycia leku postęp badań nad nim doprowadził badaczy do zrozumienia patofizjologii migreny i był kluczowy w procesie traktowania jej jako istotnej neurobiologicznie jednostki chorobowej. Badania na sumatryptanem podniosły również znaczenie terapii innych bólów głowy, takich jak klastrkowe bóle głowy. Dodatkowo doprowadziły do zmiany podejścia i włączania leczenia na wczesnym etapie napadu migreny, co znacząco zredukowało negatywny wpływ bólu migrenowego na funkcjonowanie pacjentów i poprawiło kliniczne efekty terapii.

## Piśmiennictwo

1. Tepper SJ, Rapoport AM. The triptans: a summary. *CNS Drugs*. 1999; 12: 403-17.
2. Humphrey PPA, Feniuk W, Perren MJ et al. GR43175, a selective agonist for the 5-HT-1-like receptor in dog saphenous vein. *Br J Pharmacol*. 1988; 94: 1123-32.
3. Warner PE, Brouwer KLR, Hussey EK et al. Sumatriptan absorption from different regions of the human gastrointestinal tract. *Pharm Res*. 1995; 12: 138-43.
4. Tfelt-Hansen PC. Does sumatriptan cross the blood-brain barrier in animals and man? *The Headache Pain*. 2009; 11(1): 5-12. <http://doi.org/10.1007/s10194-009-0170-y>.
5. Fowler PA, Lacey LF, Thomas M et al. The Clinical Pharmacology, Pharmacokinetics and Metabolism of Sumatriptan. *Eur Neurol*. 1991; 31(5): 291-4. <http://doi.org/10.1159/000116756>.
6. Olesen J, Diener HC, Husstedt IW et al. Calcitonin gene-related peptide receptor antagonist BIBN 4096 BS for the acute treatment of migraine. *N Engl J Med*. 2004; 350(11): 1104-10.
7. Burstein R, Jakubowski M, Levy D. Anti-migraine action of triptans is preceded by transient aggravation of headache caused by activation of meningeal nociceptors. *Pain*. 2005; 115(1-2): 21-8.
8. Guo L, Zhao L, Ming P et al. Sumatriptan inhibits the electrophysiological activity of ASICs in rat trigeminal ganglion neurons. *Eur J Pharmacol*. 2018; 841: 98-103. <http://doi.org/10.1016/j.ejphar.2018.10.013>.
9. Durham PL, Masterson CG. Two mechanisms involved in trigeminal CGRP release: implications for migraine treatment. *Headache*. 2013; 53: 67-80.
10. Kweon HJ, Suh BC. Acid-sensing ion channels (ASICs): therapeutic targets for neurological diseases and their regulation. *BMB reports*. 2013; 46: 295-304.
11. Mathew NT, Dexter J, Couch J et al. Dose ranging efficacy and safety of subcutaneous sumatriptan in the acute treatment of migraine. *US Sumatriptan Research Group. Arch Neurol*. 1992. 49(12): 1271-6.
12. Mushet GR, Cady RK, Baker CC et al. Efficacy and tolerability of subcutaneous sumatriptan administered using the IMITREX STATdose System. *Clin Ther*. 1996; 18(4): 687-99.
13. Winner P, Mannix LK, Putnam DG et al. Pain-free results with sumatriptan taken at the first sign of migraine pain: two randomized, double-blind, placebo controlled studies. *Mayo Clin Proc*. 2003; 78(10): 1214-22.
14. Winner P, Rothner AD, Saper J et al. A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of Sumatriptan Nasal Spray in the Treatment of Acute Migraine in Adolescents. *Pediatrics*. 2000; 106(5): 989-97. <http://doi.org/10.1542/peds.106.5.989>.
15. Sheftell FD, Bigal ME, Tepper SJ et al. Sumatriptan: a decade of use and experience in the treatment of migraine. *Exp Rev Neurother*. 2004; 4(2): 199-209. <http://doi.org/10.1586/14737175.4.2.199>.
16. Welch K, Mathew N, Stone P et al. Tolerability of sumatriptan: clinical trials and post-marketing experience. *Cephalalgia*. 2000; 20(8): 687-95. <http://doi.org/10.1111/j.1468-2982.2000.00116.x>.
17. Ottervanger JP, Ch Stricker BH, Paalman HJA et al. Transmural myocardial infarction with sumatriptan. *The Lancet*. 1993; 341(8849): 861-2. [http://doi.org/10.1016/0140-6736\(93\)93064-8](http://doi.org/10.1016/0140-6736(93)93064-8).
18. Jhingran P, Cody RK, Rubino J et al. Improvement in health-related quality of life with sumatriptan treatment for migraine. *J Fam Pract*. 1996; 42: 36-42.
19. Cady RK, Ryan R, Jhingran P et al. Sumatriptan injection reduces productivity loss during a migraine attack. *Arch Intern Med*. 1998; 158: 1013-8.
20. Lantéri-Minet M, Massiou H, Romatet S et al. An Instrument to Assess Patient Perceptions of Satisfaction With Acute Migraine Treatment (EXPERT Study). *Headache*. 2011; 51(4): 590-601. <http://doi.org/10.1111/j.1526-4610.2011.01867.x>.
21. Krymchantowski AV. Naproxen sodium decreases migraine recurrence when administered with sumatriptan. *Arq Neuropsiquiatr*. 2000; 58(2B): 428-30.
22. Smith TR, Sunshine A, Stark SR et al. Sumatriptan and naproxen sodium for the acute treatment of migraine. *Headache*. 2005; 45(8): 983-91.
23. Barbanti P, Le Pera D, Cruccu G. Sumatriptan fast-disintegrating/rapid-release tablets in the acute treatment of migraine. *Exp Rev Neurother*. 2007; 7(8): 927-34. <http://doi.org/10.1586/14737175.7.8.927>.
24. Cady RK, McAllister PJ, Spierings ELH et al. A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of Breath Powered Nasal Delivery of Sumatriptan Powder (AVP-825) in the Treatment of Acute Migraine (The TARGET Study). *Headache*. 2014; 55(1): 88-100. <http://doi.org/10.1111/head.12472>.



**Almozen, 12,5 mg, tabletki powlekane.** Każda tabletkę zawiera 12,5 mg almotryptanu w postaci almotryptanu jabłczanu (*Almotriptani malas*). Wskazania do stosowania: Doraźne leczenie bólu głowy w napadach migreny z aurą lub bez aury. **Dawkowanie i sposób podawania:** Almotryptan nie powinien być stosowany w profilaktyce migreny. Dawkowanie: *Dorośli (w wieku 18-65 lat):* Zalecana dawka to jedna tabletkę zawierająca 12,5 mg almotryptanu. Druga dawka może być przyjęta w razie ponownego wystąpienia objawów w ciągu 24 godzin. Tę drugą dawkę można przyjąć pod warunkiem, że od przyjęcia poprzedniej dawki upłynęły co najmniej dwie godziny. W kontrolowanych badaniach nie oceniano skuteczności drugiej dawki w leczeniu tego samego napadu, jeżeli pierwsza dawka okazała się nieskuteczna. W związku z tym, jeżeli pacjent nie zareaguje na pierwszą dawkę, nie należy przyjmować drugiej dawki podczas tego samego napadu. Maksymalna zalecana dawka to dwie dawki (tabletki) w ciągu 24 godzin. *Dzieci i młodzież:* Brak jest danych dotyczących stosowania almotryptanu u dzieci i młodzieży, w związku z czym nie zaleca się jego stosowania w tej grupie wiekowej. *Osoby w podeszłym wieku (powyżej 65 lat):* Nie ma konieczności modyfikacji dawkowania u pacjentów w podeszłym wieku. Nie oceniano w sposób systematyczny skuteczności i bezpieczeństwa stosowania almotryptanu u pacjentów w wieku powyżej 65 lat. *Zaburzenia czynności nerek:* Nie ma konieczności modyfikacji dawkowania u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek. Pacjenci z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek nie powinni przyjmować więcej niż jednej tabletki 12,5 mg na 24 godziny. *Zaburzenia czynności wątroby:* Brak jest danych dotyczących stosowania almotryptanu u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby. Sposób podawania: Almotryptan powinien być przyjmowany z płynem jak najszybciej po wystąpieniu migrenowego bólu głowy, jednakże jest skuteczny także w przypadku przyjęcia w późniejszym stadium. Tabletki mogą być przyjmowane jednocześnie z posiłkiem lub niezależnie od posiłku. **Przeciwwskazania:** Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą. Podobnie jak w przypadku innych agonistów receptorów 5-HT<sub>1B/1D</sub>, nie należy stosować almotryptanu u pacjentów z objawami następujących chorób lub z takimi chorobami w wywiadzie: choroba niedokrwienna serca (zawał mięśnia sercowego, dusznica bolesna, udokumentowane nieme niedokrwienie, dusznica Prinzmetal) lub ciężkie nadciśnienie tętnicze lub niekontrolowane łagodne lub umiarkowane nadciśnienie tętnicze. Pacjenci z przebyłym zdarzeniem naczyniowo-mózgowym (CVA) lub przemijającym napadem niedokrwiennym mózgu (TIA). *Choroba naczyń obwodowych.* Przeciwwskazane jest podawanie jednocześnie z ergotaminą, pochodnymi ergotaminy (w tym metysergidem) i innymi agonistami receptorów 5-HT<sub>1B/1D</sub>. Pacjenci z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby. **Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania:** Almotryptan należy stosować tylko w przypadku jednoznacznego rozpoznania migreny. Nie należy go stosować w leczeniu migreny podstawnej, hemiplegicznej ani oftalmoplegicznej. Podobnie jak w przypadku innych doraźnych leków przeciwmigrenowych, przed rozpoczęciem leczenia bólu głowy u pacjentów bez rozpoznania migreny lub u pacjentów z rozpoznaną uprzednio migreną, u których wystąpią nietypowe objawy, należy dołożyć starań, aby wykluczyć inne, potencjalnie ciężkie zaburzenia neurologiczne. Zgłaszano występowanie zdarzeń naczyniowo-mózgowych u pacjentów leczonych agonistami receptorów 5-HT<sub>1B/1D</sub>. Należy pamiętać, że osoby, u których występuje migrena, mogą mieć zwiększone ryzyko występowania pewnych incydentów naczyniowo-mózgowych (np. zdarzenie naczyniowo-mózgowe, przemijający napad niedokrwienny mózgu). W bardzo rzadkich przypadkach, podobnie jak przy stosowaniu innych agonistów receptorów 5-HT<sub>1B/1D</sub>, zgłaszano występowanie skurczu naczyń wieńcowych i zawału mięśnia sercowego. W związku z tym nie należy podawać almotryptanu pacjentom, którzy mogą mieć nierozpoznane zaburzenia w obrębie naczyń wieńcowych bez uprzedniej oceny w kierunku możliwej choroby sercowo-naczyniowej. Do takich pacjentów zaliczają się kobiety po menopauzie, mężczyźni w wieku powyżej 40 lat oraz pacjenci z innymi czynnikami ryzyka choroby wieńcowej, takimi jak niekontrolowane nadciśnienie tętnicze, hipercholesterolemia, otyłość, cukrzyca, palenie tytoniu oraz dodatni wywiad rodzinny w kierunku choroby sercowo-naczyniowej. Jednakże ocena taka może nie zidentyfikować każdego pacjenta, u którego występuje choroba serca i w bardzo rzadkich przypadkach po podaniu agonisty 5-HT<sub>1</sub> pacjentom bez zasadniczej choroby sercowo-naczyniowej mogą wystąpić ciężkie zdarzenia sercowe. Leczenie almotryptanem może być związane z występowaniem po podaniu przejściowych objawów obejmujących ból i uczucie ściskania w klatce piersiowej, które mogą być silne i obejmować także gardło. Jeżeli objawy takie zostaną uznane za wskazujące na chorobę niedokrwienną serca, nie należy podawać kolejnej dawki leku i należy przeprowadzić odpowiednie postępowanie diagnostyczne. Należy zachować ostrożność przepisując almotryptan pacjentom ze stwierdzoną nadwrażliwością na sulfonamidy. Podczas jednoczesnego stosowania tryptanów i selektywnych inhibitorów wychwytu zwrotnego serotoniny (*ang. selective serotonin reuptake inhibitor, SSRI*) lub inhibitorów wychwytu zwrotnego serotoniny i noradrenaliny (*ang. serotonin noradrenaline reuptake inhibitors, SNRI*) obserwowano zespół serotoninowy (obejmujący zmiany stanu psychicznego, niestabilność układu autonomicznego i zaburzenia nerwowo-mięśniowe). Takie reakcje mogą być ciężkie. Jeśli jednocześnie stosowanie almotryptanu i leku z grupy SSRI lub SNRI jest uzasadnione klinicznie, zalecana jest odpowiednia obserwacja pacjenta, szczególnie podczas rozpoczęcia leczenia i zwiększania dawek lub w przypadku dodania do leczenia innego leku serotonergicznego. Zaleca się odczekanie co najmniej 6 godzin od podania almotryptanu przed podaniem ergotaminy. Almotryptan można podać najwcześniej po 24 godzinach od podania produktu zawierającego ergotaminę. W badaniu klinicznym obejmującym 12 zdrowych ochotników przyjmujących doustnie almotryptan i ergotaminę nie zaobserwowano addytywnego działania kurczącego naczynia, jednakże takie działanie addytywne jest teoretycznie możliwe. Pacjenci z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek nie powinni przyjmować więcej niż jednej tabletki 12,5 mg na 24 godziny. Zaleca się ostrożność przy stosowaniu leku u pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności wątroby, natomiast leczenie jest przeciwwskazane u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby. Działania niepożądane mogą występować częściej w razie jednoczesnego stosowania tryptanów i produktów ziołowych zawierających ziele dziurawca (*Hypericum perforatum*). Podobnie jak w przypadku innych agonistów receptorów 5-HT<sub>1B/1D</sub>, almotryptan może spowodować łagodne, przejściowe zwiększenie ciśnienia tętniczego, które może być wyraźniejsze u pacjentów w podeszłym wieku. Ból głowy związany z nadużywaniem leków (MOH): Długotrwałe stosowanie jakiegokolwiek leku przeciwbólowego przy bólu głowy może go nasilić. W razie wystąpienia lub podejrzenia takiego stanu, należy zwrócić się o poradę lekarską i przerwać leczenie. Rozpoznanie MOH należy podejrzewać u pacjentów, u których występują częste lub codzienne bóle głowy pomimo (lub z powodu) regularnego stosowania leków przeciwko bólom głowy. Nie należy przekraczać maksymalnej zalecanej dawki almotryptanu. **Działania niepożądane:** Almotryptan był oceniany u ponad 2700 pacjentów biorących udział w badaniach klinicznych przez okres do jednego roku. Najczęstsze działania niepożądane występujące przy stosowaniu dawek terapeutycznych obejmowały zawroty głowy, senność, nudności, wymioty i zmęczenie. Żadne z tych działań niepożądanych nie występowało z częstością przekraczającą 1,5%. Następujące działania niepożądane oceniano w badaniach klinicznych i (lub) zgłaszano po wprowadzeniu produktu do obrotu. Zostały one przedstawione w kolejności malejącej częstości występowania. Często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ): zawroty głowy, senność, nudności, wymioty, zmęczenie. Niezbyt często ( $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ ): parestezje, ból głowy, dzwonienie w uszach, kołatanie serca, uczucie ucisku w gardle, biegunka, niestrawność, suchość błony śluzowej jamy ustnej, bóle mięśni, bóle kości, ból w klatce piersiowej, astenia. Bardzo rzadko ( $< 1/10000$ ) w tym pojedyncze przypadki: skurcz naczyń wieńcowych, zawał mięśnia sercowego, częstoskurcz. Nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych): reakcje nadwrażliwości (w tym obrzęk naczynioruchowy), reakcje anafilaktyczne, napady padaczkowe, zaburzenia widzenia (jednakże zaburzenia widzenia mogą również wystąpić podczas samego napadu migreny), niewyraźne widzenie (jednakże zaburzenia widzenia mogą również wystąpić podczas samego napadu migreny), niedokrwienie jelit. 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: ndl@urpl.gov.pl.

Opracowano na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego z datą 12/2015.

Rp - Lek wydawany na receptę.

Przed przepisaniem należy zapoznać się z pełną informacją o leku.

**Podmiot odpowiedzialny:** Zentiva k.s., U kabelovny 130, Dolní Měcholupy, 102 37 Prague 10, Republika Czeska. **Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu wydane przez Prezesa URPLWMIIP nr:** 20504. Informacji w Polsce udziela: Zentiva Polska Sp. z o.o., ul. Bonifraterska 17, 00-203 Warszawa, tel.: (22) 375 92 00

# Różnicowanie migreny z migrenopodobnym objawowym bólem głowy o charakterze przewlekłym

The differential diagnosis of migraine and migraine-like chronic headache

**dr n. med. Ewa K. Czapińska-Ciepiela**

Centrum Leczenia Padaczki i Migreny w Krakowie  
Kierownik: dr n. med. Piotr Czapiński

## STRESZCZENIE

Objawowe bóle głowy są wynikiem patologii, która leży u ich podłoża. Częściej rozwijają się u osób, u których występują także pierwotne bóle głowy. Mogą mieć przebieg imitujący migrenę. Do migrenopodobnych, objawowych bólów głowy o charakterze przewlekłym należą m.in.: ból głowy spowodowany nadużywaniem leków przeciwbólowych, stosowaniem lub wycofaniem pewnych substancji (najczęściej estrogenów, opioidów, kofeiny), pourazowy ból głowy, szyjnopochodny ból głowy, ból głowy spowodowany nowotworem wewnątrzczaszkowym lub gruczolakiem przysadki. Znajomość cech charakterystycznych przebiegu wtórnych bólów głowy pozwala na ich różnicowanie z migreną epizodyczną lub migreną przewlekłą. O rozpoznaniu i leczeniu decydują dokładny wywiad, badanie neurologiczne i zaplanowane na podstawie ich wyniku dodatkowe badania diagnostyczne.

**Słowa kluczowe:** migrena, migrenopodobny ból głowy, objawowy ból głowy, wtórny ból głowy, leki przeciwbólowe, estrogen, kofeina, pourazowy ból głowy, szyjnopochodny ból głowy, nowotwór wewnątrzczaszkowy, guz mózgu, gruczolak przysadki

---

Adres do korespondencji:

dr n. med. Ewa K. Czapińska-Ciepiela, Centrum Leczenia Padaczki i Migreny w Krakowie  
31-209 Kraków, ul. Generała Augusta Fieldorfa-Niła 14/JU-4  
e-mail: [eczapinska@clpim.med.pl](mailto:eczapinska@clpim.med.pl)

## ABSTRACT

Secondary headaches are a result of an underlying pathology. They are more prevalent in people who suffer from the primary headaches as well. They may mimic migraine. Among migraine-like secondary chronic headaches are: medication overuse headache, headache attributed to substance use or withdrawal (frequently estrogens, opioids or caffeine), post-traumatic headache, cervicogenic headache, headache attributed to intracranial tumor or pituitary gland tumor. The knowledge of key features and the course of secondary headaches may allow to differentiate them from episodic or chronic migraine. A detailed medical history, neurological examination and additional diagnostic procedures are essential to make a diagnosis and implement an adequate treatment.

**Key words:** migraine, migraine-like headache, secondary headache, medication overuse headache, estrogen, caffeine, post-traumatic headache, cervicogenic headache, intracranial tumor, brain tumor, pituitary adenoma

## WSTĘP

Objawowe bóle głowy często mogą przypominać bóle pierwotne. Ich odróżnienie ma niezwykłą wagę, ponieważ prawidłowa diagnoza choroby, która leży u ich podłoża, jest pierwszym krokiem do skutecznej terapii.

W niniejszym artykule przedstawiono objawowe bóle głowy o przebiegu przewlekłym, które zwykle skłaniają chorego do wizyty w gabinecie lekarza rodzinnego lub specjalisty neurologa, oraz diagnostykę niezbędną do różnicowania ich z migreną.

## BÓL GŁOWY SPOWODOWANY NADUŻYWANIEM LEKÓW PRZECIWBÓLOWYCH

Ból głowy spowodowany nadużywaniem leków przeciwbólowych (MOH, *medication overuse headache*) jest definiowany jako ból głowy spowodowany przyjmowaniem prostych leków przeciwbólowych przez co najmniej 15 dni w miesiącu lub leków złożonych, tryptanów i opioidów przez 10 dni w miesiącu, w ciągu ostatnich 3 miesięcy. Rozpoznanie MOH towarzyszy diagnoza leżącego u jego podłoża pierwotnego bólu głowy, najczęściej migreny [1]. Nierzadko współistnieją z nim także depresja i zespół lękowy, oraz inne zespoły bólowe. Rozpoznanie MOH jest niezwykle istotne, ponieważ pociąga za sobą implikacje w terapii, m.in. poprzez odstawienie leków nadużywanych przez pacjenta. Zazwyczaj detoksykacja jest połączona z wdrożeniem leczenia profilaktycznego migreny. Niektóre leki doraźne, takie jak niesteroidowe leki przeciwzapalne czy tryptany, mogą zostać wycofane od razu, podczas gdy odstawienie innych substancji, takich jak opioidy, może powodować objawy zespołu odstawiennego. Dlatego konieczna może się okazać hospitalizacja chorego oraz konsultacja psychologiczna lub psychiatryczna [2].

## BÓL GŁOWY SPOWODOWANY UŻYCIEM SUBSTANCJI LUB JEJ WYCOFANIEM

Ból głowy spowodowany przez określoną substancję zazwyczaj dość łatwo zdiagnozować. Substancje typowo wywołujące ból głowy to: alkohol, tlenek azotu, tlenek węgla i kofeina. Warto jednak pamiętać, że większą predyspozycję do rozwinięcia bólu głowy po kontakcie z tego typu substancjami mają osoby, u których występują również pierwotne bóle głowy.

Więcej problemów diagnostycznych nastęrcza ból głowy spowodowany wycofaniem pewnych substancji, takich jak: kofeina, opioidy czy estrogeny. Również dla rozwinięcia się tego rodzaju bólu głowy duże znaczenie ma predyspozycja do występowania bólu głowy w ogóle. Zazwyczaj dokładny wywiad pozwala na postawienie diagnozy i wdrożenie odpowiednich metod terapii. Mogą one obejmować leczenie profilaktyczne współwystępującego pierwotnego bólu głowy, edukację pacjenta na temat stopniowej redukcji spożycia kofeiny czy redukcji użycia leków opioidowych oraz zapewnienie ciągłości przyjmowanej antykoncepcji hormonalnej [2, 3].

## POURAZOWY BÓL GŁOWY

Pourazowy ból głowy odpowiada za 4% objawowych bólów głowy i jest zazwyczaj konsekwencją urazu głowy, któremu towarzyszy wstrząśnienie mózgu [4]. Według Międzynarodowej Klasyfikacji Bólów Głowy, wersja 3 (ICHD-3, *International Classification of Headache Disorders, 3<sup>rd</sup> edition*) jest on definiowany jako ból głowy pojawiający się w ciągu 7 dni po urazie głowy [1]. Najczęstszymi fenotypami pourazowego bólu głowy są ból głowy podobny do typu napięciowego oraz migrenopodobny ból głowy z cechami typowymi dla migreny, takimi jak: nudności i/lub wymioty, foto- i fonofobia. Czynnikiem ryzyka przebiegu bólu głowy podobnego

do migreny są wcześniej występująca migrena lub dodatni wywiad rodzinny w kierunku występowania migreny.

Często bólowi głowy towarzyszą problemy neurokognitywne i psychiatryczne, takie jak: zaburzenia pamięci, depresja i zespół lękowy. Około 30% chorych wykazuje objawy zespołu stresu pourazowego. W patofizjologii tego rodzaju bólu głowy mogą być istotne zapoczątkowane przez uraz zaburzenia funkcji zstępujących szlaków modulacji nocycencji, zmiany neurometaboliczne i zapalne w mózgu oraz aktywacja układu trójdzielno-naczyniowego. W ok. 40% przypadków ostry ból głowy trwa dłużej niż 3 miesiące, przechodząc w ból przewlekły, u pozostałej części chorych zaś ustępuje samoistnie [4]. Czynnikiem ryzyka utrwalenia bólu jest nadużywanie doraźnych leków przeciwbólowych. W momencie diagnozy pourazowego bólu głowy część chorych spełnia również kryteria dla bólu głowy spowodowanego nadużywaniem leków przeciwbólowych [4, 5]. Dokładny wywiad dotyczący relacji czasowej bólu głowy w kontekście przebytego urazu głowy pozwala na prognozowanie co do możliwości samoistnej remisji bólu. Istotną jest edukacja pacjenta przeciwdziałająca nadużyciu leków doraźnych, a także leczenie dolegliwości współistniejących. W terapii pourazowego bólu głowy o fenotypie migrenopodobnym proponuje się stosowanie leków takich jak w leczeniu profilaktycznym migreny, nie zawsze jednak są one skuteczne [6]. Istnieją doniesienia o skuteczności przeciwciał skierowanych przeciwko CGRP (*calcitonin gene-related peptide*, peptyd związany z genem kalcytoniny), w modelach zwierzęcych [7]. W zapobieganiu rozwojowi pourazowego bólu głowy są prowadzone również badania kliniczne mające na celu określenie ich skuteczności w terapii pourazowego bólu głowy u ludzi [6, 8].

## SZYJNOPOCHODNY BÓL GŁOWY

Jest to objawowy ból głowy spowodowany patologią w obrębie kręgosłupa szyjnego, któremu może towarzyszyć także ból w obrębie szyi. Występowanie określa się na 0,13–4,1% populacji. Szyjnopochodny ból głowy rozwija się statystycznie później niż migrena, zazwyczaj ok. 30. r.ż. [9, 10]. Ustalenie właściwego rozpoznania może nastęrczać trudności, dlatego znajomość jego cech charakterystycznych może pomóc w diagnostyce różnicowej.

Szyjnopochodny ból głowy zazwyczaj lokalizuje się jednostronnie, najczęściej w potylicy, i promieniuje ku przodowi do skroni i czoła. Nasila się pod wpływem określonych ruchów szyi i głowy, lub ich ustawienia w przymusowej pozycji, oraz podczas ucisku mięśni szyi w trakcie badania neurologicznego [1, 9]. Czasami ból może też promieniować do kończy-

ny górnej po tej samej stronie i powodować ograniczenie ruchomości odcinka szyjnego kręgosłupa. Ból jest zwykle umiarkowanie nasilony, a napady mogą trwać od kilku godzin do kilku dni lub tygodni. Bólowi mogą towarzyszyć objawy takie jak: nudności, wymioty oraz nadwrażliwość na światło i hałas, zwykle są one jednak mniej nasilone niż w przebiegu migreny [1, 9].

Badania dodatkowe, takie jak czynnościowe RTG kręgosłupa szyjnego czy badanie metodą rezonansu magnetycznego (MRI, *magnetic resonance imaging*) kręgosłupa szyjnego, mogą być pomocne w diagnostyce różnicowej, jednak dość często zdarza się, że nie znajdujemy w nich patologii, która mogłaby odpowiadać za genezę bólu. Ponadto wielu pacjentów ze zmianami w obrębie kręgosłupa szyjnego, które są widoczne w badaniach obrazowych, nie rozwija szyjnopochodnego bólu głowy. Istotne jednak jest wykluczenie radikulopatii, guzów czy przepuklin krążków międzykręgowych leżących u podłoża tego zespołu. Patofizjologia rozwoju szyjnopochodnego bólu głowy obejmuje nie tylko przewodzenie bólu za pośrednictwem nerwów szyjnych, lecz także za pomocą włókien czuciowych nerwu trójdzielnego. Prawdopodobnie do rozwinięcia się tego zespołu jest konieczna nie tylko patologia w obrębie struktur kręgosłupa, ale też osobnicza predyspozycja do występowania bólów głowy. Dlatego objawy szyjnopochodnego bólu głowy często nakładają się na symptomy migreny i z nią współwystępują, co stwarza dodatkowe trudności diagnostyczne i terapeutyczne [9].

W leczeniu proponuje się przede wszystkim fizykoterapię, a także blokady nerwów potylicznych i szyjnych oraz farmakoterapię obejmującą takie leki, jak: amitryptylina, duloksetyna i pregabalina, jednak brakuje randomizowanych badań potwierdzających ich skuteczność. Jeśli możliwe jest chirurgiczne leczenie przyczynowe, np. w przypadku protruzji dysku i ucśnięcia korzeni nerwów rdzeniowych, to takie działanie może również przynieść korzyść [9, 10].

## BÓL GŁOWY SPOWODOWANY NOWOTWOREM WENĄTRZCZASZKOWYM

Ból głowy jako izolowany objaw guza mózgu występuje jedynie u 2–16% pacjentów. W pozostałych przypadkach bólowi głowy towarzyszą deficyty neurologiczne i/lub napady padaczkowe. Ból głowy w przebiegu guza mózgu występuje częściej u młodszych pacjentów i dzieci oraz u osób z dodatnim wywiadem w kierunku pierwotnych bólów głowy. Jego cechą charakterystyczną, odróżniającą go od migreny, jest stopniowe narastanie w czasie.



Objawy klasycznie uznawane za patognomiczne dla guza mózgu, takie jak zwiększenie natężenia bólu rano z towarzyszącymi nudnościami i wymiotami, występują rzadziej niż się powszechnie uważa i są związane z lokalizacją guza w tylnym dole czaszki lub wzrostem ciśnienia śródczaszkowego z powodu dużej masy guza. Inne charakterystyczne symptomy to nasilanie się bólu w czasie próby Valsalvy lub w pozycji leżącej. Ból głowy może być ipsilateralny do lokalizacji guza, jeśli guz jest położony powierzchownie, lub może obejmować całą głowę, gdy dochodzi do wzrostu ciśnienia śródczaszkowego [1]. Rozwój guza mózgu u osoby z migreną może pozostać niezauważony, dlatego pojawienie się nowego bólu głowy lub pogorszenie przebiegu bólu dotychczasowego jest objawem ostrzegawczym i powinno skłonić do czujności. W diagnostyce różnicowej kluczowe będzie neuroobrazowanie mózgu, najlepiej za pomocą MRI.

## **BÓL GŁOWY SPOWODOWANY GRUCZOLAKIEM PRZYSADKI MÓZGOWEJ**

Częstość występowania gruczolaka przysadki mózgowej szacuje się na 16% populacji. Podobnie jak w przypadku migreny występuje on częściej u kobiet. Szacuje się, że aż w 10% wykonywanych badań MRI głowy jest znajdowany gruczolak przysadki. Bywa on częstym przypadkowym znaleziskiem u pacjenta, u którego wykonano badanie MRI głowy z powodu diagnostyki różnicowej migreny. W tym wypadku związek przyczynowo-skutkowy z występowaniem bólu głowy może jednak nie być łatwy do oceny, ponieważ gruczolaki przysadki powodują bóle głowy w 33–72% przypadków [11]. Według klasyfikacji ICHD-3, aby rozpoznać ból głowy spowodowany guzem przysadki, rozwój guza przysadki powinien wykazywać czasową korelację z bólem głowy, a także u pacjenta musi dodatkowo wystąpić co najmniej jeden z innych objawów, takich jak: zaburzenia termoregulacji, zaburzenia emocjonalne bądź zaburzenia apetytu lub pragnienia [1], choć niektóre badania wskazują na to, że również hormonalnie nieczynne guzy przysadki mogą być przyczyną bólów głowy [11].

Guzy przysadki często powoduje ból głowy podobny do migrenowego, który bywa mylony z migreną przewlekłą. Ból głowy w przebiegu gruczolaka przysadki jest spowodowany zarówno mechanicznym uciskiem guza na otaczające struktury, jak i jego aktywnością hormonalną. Guzy nieczynne hormonalnie mające średnicę mniejszą niż 10 mm zazwyczaj są asymptomatyczne. Tymczasem guzy większe niż 10 mm mogą powo-

dować ból głowy na skutek penetracji do zatoki jamistej oraz podrażnienia włókien nocyceptywnych I i II gałęzi nerwu trójdzielnego w obrębie opony twardej wyściełającej siodło tureckie. Tej wielkości guzy mogą również uciskać na skrzyżowanie wzrokowe, prowadząc do zawężenia pola widzenia, a dalej do niedowidzenia dwuskroniowego.

Ból głowy najczęściej występuje w przebiegu gruczolaka przysadki wydzielającego prolaktynę, co prawdopodobnie wiąże się z jego dysfunkcją hormonalną. Tego typu guzy powodują hiperprolaktynemię, której objawami są: mlekotok i nieregularne miesiączki u kobiet, ginekomastia u mężczyzn i zaburzenia seksualne u obu płci. Inne czynniki mające wpływ na genezę bólu głowy obejmują produkcję substancji zapalnych, w tym także CGRP, w przebiegu wzrostu guza. Najczęściej gruczolaki przysadki manifestują się bólem głowy u osób, u których występuje także pierwotny ból głowy, a więc objawy wtórnego bólu głowy mogą współistnieć z symptomami migreny.

Dlatego we wszystkich przypadkach nawracających bólów głowy połączonych z zaburzeniami endokrynologicznymi lub zmianami w polu widzenia zaleca się wykonanie badania MRI głowy i komputerowe badanie pola widzenia. U wszystkich pacjentów, u których wykryto gruczolaka przysadki w badaniu MRI głowy, należy również oznaczyć poziom prolaktyny we krwi, ponieważ mogą oni być dobrymi kandydatami do leczenia farmakologicznego doustnymi agonistami dopaminy. Rozmiar guza można dokładniej określić w celowanym badaniu MRI przysadki mózgowej. Jeśli gruczolak jest duży lub uciska na skrzyżowanie nerwów wzrokowych, konieczna jest kwalifikacja do zabiegu chirurgicznego [11].

## **PODSUMOWANIE**

Diagnostyka różnicowa migreny i przewlekłych objawowych bólów głowy nie jest łatwa. Wtórne bóle głowy zazwyczaj występują częściej u osób, które mają również pierwotne bóle głowy. Kluczowy w rozpoznaniu jest wywiad co do przebiegu wcześniejszych epizodów bólu głowy, stosowanych leków przeciwbólowych, leków hormonalnych i używek, przebytych urazów głowy i współistniejących zaburzeń endokrynologicznych czy zaburzeń widzenia. W przypadku zmiany charakteru dotychczasowych bólów głowy lub obecności dodatkowych objawów neurologicznych czy ogólnoustrojowych jest wskazane pogłębienie diagnostyki.

### Piśmiennictwo

1. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS) The International Classification of Headache Disorders, 3<sup>rd</sup> edition. *Cephalalgia*. 2018; 38: 1-211.
2. Toom K, Braschinsky M, Obermann M et al. Secondary headache attributed to exposure to or overuse of a substance. *Cephalalgia*. Epub 2020 Aug 20; 333102420942238.
3. Todd C, Lagman-Bartolome AM, Lay C. Women and Migraine: the Role of Hormones. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2018; 18: 42.
4. Ashina H, Porreca F, Anderson T et al. Post-traumatic headache: epidemiology and pathophysiological insights. *Nat Rev Neurol*. 2019; 15: 607-17.
5. Baandrup L, Jensen R. Chronic post-traumatic headache – a clinical analysis in relation to the International Headache Classification 2<sup>nd</sup> Edition. *Cephalalgia*. 2005; 25: 132-8.
6. Labastida-Ramírez A, Benemei S, Albanese M et al. Persistent post-traumatic headache: a migrainous loop or not? The clinical evidence. *J Headache Pain*. 2020; 21: 55.
7. Bree D, Levy D. Development of CGRP-dependent pain and headache related behaviours in a rat model of concussion: Implications for mechanisms of post-traumatic headache. *Cephalalgia*. 2018; 38: 246-58.
8. Ashina H, Iljazi A, Al-Khazali HM et al. Efficacy, tolerability, and safety of erenumab for the preventive treatment of persistent post-traumatic headache attributed to mild traumatic brain injury: an open-label study. *J Headache Pain*. 2020; 21: 62.
9. Vincent MB. Headache and neck. *Curr Pain Headache Rep*. 2011; 15: 324-31.
10. Al Khalili Y, Ly N, Murphy PB. Cervicogenic Headache. *StatPearls* [online]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK507862> (access: 18.12.2020).
11. Suri H, Dougherty C. Clinical Presentation and Management of Headache in Pituitary Tumors. *Curr Pain Headache Rep*. 2018; 22: 55.

# Zawroty głowy u dzieci ze szczególnym uwzględnieniem występujących w migrenie – nowe spojrzenie

Vertigo in children especially these occurring in migraine – new perspective

**prof. dr hab. n. med. Ewa Pilarska**

Klinika Neurologii Rozwojowej, Katedra Neurologii, Gdański Uniwersytet Medyczny  
Kierownik Kliniki: prof. dr hab. n. med. Ewa Pilarska

## STRESZCZENIE

Autorka przedstawiła najczęstsze przyczyny zawrotów głowy u dzieci. Jedną z częstszych, zarówno u dorosłych, jak i u dzieci, jest migrena. Zawroty głowy w migrenie mogą występować w czasie jej napadu bądź między napadami. U dzieci szczególnym zespołem są łagodne napadowe zawroty głowy. W rozpoznaniu zawrotów głowy u dzieci, niezależnie od ich przyczyny, najbardziej istotne znaczenie ma uzyskany od rodziców wywiad ustalający morfologię napadu, jego charakter, czas trwania oraz objawy towarzyszące. Jednak w wielu przypadkach jest konieczne wykonanie badań dodatkowych, zwłaszcza badania neuroobrazowego.

**Słowa kluczowe:** zawroty głowy, dzieci, przyczyny, diagnostyka

## ABSTRACT

The author presents the most common causes of vertigo in children. One of them which appear quite often either in adults or in children is migraine. Vertigo in migraine can appear during the migraine attack or the period free of attacks. Benign paroxysmal vertigo of childhood belongs to the special periodic syndromes of childhood.

In the diagnostic process of vertigo in children, regardless of the causes, the most important is medical interview from parents about the morphology of the attack, its character, the duration and concomitant symptoms. In many cases the additional examinations, especially neuroradiological, are necessary.

**Key words:** vertigo, children, causes, diagnosis

---

*Adres do korespondencji:*

**prof. dr hab. n. med. Ewa Pilarska**, Klinika Neurologii Rozwojowej,  
Katedra Neurologii, Gdański Uniwersytet Medyczny  
80-952 Gdańsk, ul. Dębinki 7  
e-mail: pilar@amg.gda.pl

## WSTĘP

W populacji dzieci i młodzieży zawroty głowy stanowią zwykle duży problem diagnostyczny z uwagi na to, że samo pojęcie zawrotu głowy jest mało specyficzne, subiektywne i trudne do opisanego, szczególnie przez młodsze dzieci, i w konsekwencji można je przeoczyć w procesie diagnostycznym danego pacjenta.

Małe dzieci mogą używać takich określeń, jak np.: kręcenie się w kółko, bujanie na huśtawce, ślizganie, jazda na karuzeli, lub zgłaszać ból głowy. Bardzo uważnie należy szukać współwystępowania objawów neurologicznych, jak: zaburzenia widzenia czy też napady padaczkowe, utrata słyszenia, uczucie pełności lub dzwonienie w uchu. Należy też uzyskać obiektywne dowody na istnienie zaburzeń słuchu.

Wywiad powinien uwzględniać również objawy towarzyszące zawrotom (nudności, wymioty, zaburzenia równowagi, bóle głowy, zblednięcie, zaburzenia świadomości), a także czynniki prowokujące i ocenę napadowości zawrotów.

## PRZYCZYNY ZAWROTÓW GŁOWY

Przyczyny zawrotów głowy, zarówno u dzieci, jak i u dorosłych, są liczne i bardzo zróżnicowane. Mogą one występować w różnych chorobach – wymagających szybkiej diagnostyki i leczenia (np. w przypadku guzów mózgu), a także o podłożu emocjonalnym.

Od wielu lat wiadomo, że zawroty głowy są często klinicznie związane z migrenowym bólem głowy, mimo że związki patofizjologiczne tego fenomenu nie są do końca poznane.

Częstość zawrotów jest oceniana jako 20–30% ogólnej populacji [1]. U dzieci ich występowanie to 0,45%, nawet do 15%, co może wynikać z włączenia do badań dzieci w różnych grupach wiekowych, ale przede wszystkim z trudności w prawidłowym rozpoznaniu zawrotów [2].

Przyczynami zawrotów głowy u dzieci są:

- łagodne napadowe zawroty głowy
- łagodny napadowy kręcz karku niemowląt
- łagodne napadowe położeniowe zawroty głowy
- migrena
- padaczka
- choroba omdleniowa
- choroba lokomocyjna
- guzy i wady mózgu (tylna jama)
- powikłania zapalenia ucha środkowego
- przyczyny ogólnoustrojowe

- stany gorączkowe
- choroby tarczycy
- cukrzyca
- zaburzenia wodno-elektrolitowe
- niedokrwistość
- napadowa, okresowa ataksja
- zawroty psychogenne [3].

W grupie 62 dzieci w wieku 3–18 lat (śr. 11,8 roku) obserwowanych przez Ravid i wsp. przyczyną zawrotów głowy u 24 (39%) była migrena, u 10 (16%) łagodne napadowe zawroty głowy, u 9 dzieci (14%) zapalenie nerwu przedsionkowego, u 8 (13%) zawroty wywoływał lęk, u 5 (9%) podciśnienie ortostatyczne, u 2 (3%) wstrząśnienie oraz u 2 (2%) napady częścicowe złożone [4].

Natomiast wśród 31 dzieci w wieku 6–17 lat badanych przez Weisledera i wsp. u 11 (35%) rozpoznano migrenę przedsionkową (migrenowe zawroty głowy), u 6 (19%) łagodne napadowe zawroty głowy, u 3 dzieci napady lęku, u 2 rozpoznano chorobę Ménière'a, również u 2 – napadową okresową ataksję, a u 2 – symulowanie. Nie ustalono przyczyny zawrotów u 5 (15%) dzieci [5].

W badaniach w grupie 100 dzieci przeprowadzonych przez autorów ze szpitala w Ankarze (średni wiek dziecka 7,5 roku) najczęstszą przyczyną zawrotów głowy były łagodne napadowe zawroty głowy, notowane u 39% dzieci, zawroty miały charakter psychogeny u 21%, przyczyną zawrotów była padaczka u 15% dzieci, a migrena – u 11% dzieci [6].

Podobne wyniki przedstawiła Durate i wsp., w grupie 117 dzieci (średni wiek pacjentów to 10 lat) najczęściej obserwowano łagodne napadowe zawroty głowy – u 41,9% – oraz zawroty w migrenie przedsionkowej – u 16,2% [7].

Jedną z częstych przyczyn zawrotów głowy, zarówno u dorosłych, jak i u dzieci, stanowi migrena. Rozpowszechnienie migreny jest znaczne; to jedna z częstszych chorób układu nerwowego. Częstość jej występowania w populacji dzieci i młodzieży wynosi 2,7–10,6% [5]. Poniżej 10. r.ż. występuje u 1,5–6,8%, częściej wśród chłopców, powyżej tego wieku jej występowanie plasuje się na poziomie 3,0–17,6%, głównie u dziewczynek [8].

**Zgodnie z nową Międzynarodową Klasyfikacją Bólów Głowy, wersja 3 beta** (ICHD-3 beta, *International Classification of Headache Disorders Third Edition beta version*) migrena, jak poprzednio, znalazła się w części pierwszej, wśród pierwotnych bólów głowy [9].

W podziale uwzględniono również zespoły uznawane dawniej za równoważniki migreny. Obecnie są one określane jako zespoły epizodyczne, które mogą się wiązać z migreną.

Zgodnie z nową klasyfikacją do zespołów epizodycznych, które mogą się wiązać z migreną, zalicza się:

- nawracające zaburzenia żołądkowo-jelitowe
  - zespół wymiotów cyklicznych
  - migrenę brzusznią
- łagodne napadowe zawroty głowy
- łagodny napadowy kręczy szyi.

W Dodatku ICHD-3 beta znalazły się:

- kolki niemowlęce
- naprzemienne dziecięce porażenie połowicze i migrena przedsionkowa.

Zawroty głowy w migrenie mogą:

- być ekwiwalentem napadu migreny (łagodne napadowe zawroty głowy)
- stanowić część typowego napadu migreny – migrena z aurą z pnia mózgu
- być dodatkowym objawem w fazie bólowej napadu
- występować między napadami migreny – m.in. w migrenie przedsionkowej [10].

**Łagodne napadowe zawroty głowy** są jedną z częstszych schorzeń notowanych u małych dzieci, u których występują zawroty głowy. Zostały opisane po raz pierwszy przez Bassera w 1964 r. [11]. Występują pomiędzy 2. a 6. r.ż., najczęściej między 3. a 4. Charakteryzują się nagłymi, kilkusekundowymi lub kilkuminutowymi, rzadziej kilkugodzinnymi, nawracającymi zawrotami głowy, połączonymi z zaburzeniami równowagi, oczopląsem i wymiotami. Napadom tym często towarzyszy lęk. Dziecko sprawia wrażenie przestraszonego, chwyta się rodziców/opiekunów lub opiera o znajdujące się w pobliżu przedmioty. Nie stwierdza się zaburzeń świadomości. Po napadzie dziecko czuje się dobrze. Częstość występowania tych incydentów waha się zwykle od 1 dziennie do 1–2 na 3 miesiące. Pomiędzy napadami nie obserwuje się odchyłań w badaniu neurologicznym, badaniu elektroencefalograficznym (EEG) nie wykazuje zmian. Wyniki badań audiometrycznych, funkcje przedsionkowe pomiędzy napadami są prawidłowe. Zespół ten zwykle ustępuje samoistnie w 5.–6. r.ż. i nie wymaga leczenia. W rodzinach opisywanych dzieci często stwierdzana jest migrena [12].

Łagodne napadowe zawroty głowy wymagają różnicowania z padaczką, jednakże prawidłowy zapis EEG, brak zaburzeń świadomości i zwykle krótki czas trwania napadu przemawiają

przeciw rozpoznaniu napadu padaczkowego. Ze względu na występowanie w tym przedziale wiekowym guzów mózdzku i komory IV, które charakteryzują się podobną symptomatologią, w przypadkach wątpliwych należy wykonać badanie neuroobrazowe.

W nowej klasyfikacji **migrena typu podstawnego** została określona jako **migrena z aurą z pnia mózgu**, gdyż objawy w tym typie migreny nie wynikają z zajęcia tylko tętnicy podstawnej, jak wcześniej sądzono. Migrena ta została po raz pierwszy opisana przez Bickerstaffa, w 1961 r. [13]. Stanowi 3–19% przypadków występowania tej choroby u dzieci. Według ICHD-3 muszą wystąpić co najmniej dwa napady spełniające następujące kryteria [9]:

1. aura obejmująca w pełni odwracalne zaburzenia widzenia, czucia i/lub mowy/języka, ale przebiegająca bez niedowładu bądź objawów nieprawidłowej czynności siatkówki
2. co najmniej dwa z poniższych objawów zaburzenia czynności pnia mózgu:
  - dyzartria
  - zawroty głowy
  - szum w uszach
  - pogorszenie słuchu
  - podwójne widzenie
  - ataksja
  - zaburzenia świadomości.

Ponadto w tym typie migreny muszą wystąpić dwie z czterech podanych cech:

1. co najmniej jeden z objawów rozwija się stopniowo w ciągu  $\geq 5$  min i/lub dwa lub więcej objawów aury następują kolejno po sobie
2. każdy objaw aury trwa 5–60 min
3. co najmniej jeden objaw aury występuje jednostronnie
4. w czasie aury lub w ciągu 60 min od jej ustąpienia pojawia się ból głowy.

Należy podkreślić, że w nowej klasyfikacji w tej migrenie w odróżnieniu do typu podstawnego nie uwzględniono objawów ruchowych i siatkówkowych. Zgodnie z klasyfikacją, jeżeli pojawi się niedowład, należy rozpoznać migrenę połowiczoporażną.

Rodzajem migreny, w której zawroty głowy są istotnym objawem, jest **migrena przedsionkowa** – w nowej klasyfikacji została ona umieszczona w Dodatku. Migrena przedsionkowa była nazywana wcześniej migrenowymi zawrotami głowy, używano również określenia *zawroty głowy zależne od migreny*. Kryteria rozpoznawania tego typu migreny podali po raz

pierwszy Neuhauser oraz Lempert [14]. Migrena przedsionkowa może występować w każdym wieku, znacznie częściej u kobiet niż u mężczyzn (5 : 1). Wśród 31 badanych dzieci w wieku 6–17 lat Weisleder i wsp. rozpoznali migrenę przedsionkową u 11 (35%) [5].

Zwykle na początku pojawiają się tylko napady migrenowe, a incydenty zawrotów dołączają później, nawet po kilku latach. Zawroty mają charakter układowy, towarzyszą im nudności, wymioty oraz zaburzenia równowagi.

Według ICHD-3, aby można było rozpoznać migrenę przedsionkową, powinno wystąpić co najmniej pięć epizodów spełniających następujące kryteria [9]:

- objawy przedsionkowe umiarkowane lub ciężkie trwające od 5 min do 72 h
- przynajmniej 50% epizodów towarzyszy minimum jeden z poniższych objawów:
  1. bóle głowy spełniające dwa z trzy podanych poniżej objawów
    - a. jednostronny
    - b. pulsujący
    - c. umiarkowany lub ciężki
    - d. narastający pod wpływem codziennej aktywności
  2. fotofobia i fonofobia
  3. aura wzrokowa.

Czas trwania epizodów jest bardzo zróżnicowany, u ok. 10% pacjentów może on wynosić zaledwie kilka sekund lub minut bądź godzin, a nawet dni. Warunkiem rozpoznania migreny przedsionkowej jest równoczesne rozpoznanie u pacjenta migreny z aurą lub bez aury, obecnie albo w przeszłości.

## DIAGNOSTYKA ZAWROTÓW GŁOWY

W diagnostyce zawrotów głowy u dzieci należy uwzględnić guz mózdzku i komory IV. Zawroty są nasilane przez ruchy głowy, dziecko wybiera pozycję leżącą na boku lub pochyła głowę. W każdym przypadku napadowych zawrotów głowy, połączonych z bólem głowy, wymiotami występującymi przy zmianie pozycji jest konieczne wykonanie badania neuroobrazowego.

Zawroty głowy mogą występować w niektórych wadach tylnej jamy czaszki. Najczęściej są one obserwowane w zespole Arnolda-Chiariego typu 1, w którym dochodzi do przemieszczenia się migdałków mózdzku i pnia mózgu w kierunku rdzenia kręgowego.

Zaburzenia wzrokowe występujące w migrenie z aurą można różnicować z dziecięcą padaczką potyliczną typu Gastaut (COE-G) [15]. Występuje ona między 3. a 15. r.ż. (średni wiek zachorowania to 8–9 lat) u dzieci uprzednio zdrowych, prawidłowo rozwiniętych intelektualnie, bez obciążenia ciążywo-okoloporodowego w wywiadzie. Napady zwykle mają gwałtowny początek i polegają na występowaniu omamów wzrokowych lub zaniewidzenia. Zaburzenia wzrokowe w przeciwieństwie do obserwowanych w migrenie z aurą wzrokową polegają na pojawieniu się, najpierw w skroniowych częściach pola widzenia, małych kolorowych kulek lub piłek, które wędrują w przeciwnym kierunku. Zwykle trwają bardzo krótko, poniżej 3 min, ale mogą się utrzymywać nawet do 20 min. Może wystąpić ponapadowy ból głowy, obserwowany u 1/2 pacjentów, co z kolei może sugerować napad migreny z aurą wzrokową. W zapisie EEG stwierdza się zwykle charakterystyczne zmiany w postaci iglic i zespołów iglicy z falą wolną w okolicy potylicznej, u części dzieci zmiany pojawiają się tylko podczas snu [16].

Częściej niż zawroty głowy z padaczką współistnieją bóle głowy. Najczęściej są obserwowane po napadzie padaczkowym, nawet u 10–50% chorych [16]. Do zespołów padaczkowych u dzieci, u których występują napadowe bóle głowy, należą: zespół Panayiotopoulou, padaczka płata czołowego oraz łagodna ogniskowa padaczka z wyładowaniami iglic w potylicy – typ Gastaut.

W różnicowaniu duże znaczenie ma zapis EEG, który jest charakterystyczny w każdym z ww. zespołów, natomiast w migrenie najczęściej są to wyładowania wysokonapięciowych fal wolnych, aktywowane przez hiperwentylację, lub badanie nie wykazuje zmian.

Diagnostyka zawrotów głowy u dzieci powinna obejmować:

- dokładny wywiad ustalający charakter zawrotów, objawy towarzyszące, a także czas ich trwania
- badanie neurologiczne z uwzględnieniem próby obracania Unterbergera oraz próby z użyciem stroika – próba Riniego i Schwabacha (w migrenowych bólach głowy nie wykazuje nieprawidłowości)
- badanie otolaryngologiczne, testy błędnikowe, badanie elektronystagmograficzne (ENG), badanie audiologiczne
- EEG – służy ono do różnicowania niektórych napadów migreny z aurą z napadami padaczkowymi
- badania neuroobrazowe: u dzieci głównie MRI, szczególnie u tych pacjentów, u których występują zawroty napadowe z towarzyszącymi nudnościami i nagłymi wymiotami oraz przy podejrzeniu wady tylnej jamy czaszki
- badanie okulistyczne – dna oka
- podstawowe badania laboratoryjne



- w niektórych przypadkach badania metaboliczne (gazometria, glukoza, kwas mlekowy).

Najważniejszym narzędziem diagnostycznym w zawrotach głowy u dzieci jest dokładnie zebrany wywiad od dziecka

i jego opiekunów. Należy ustalić czas trwania zawrotów, częstość ich występowania, zmienność dobową, ewentualnie sezonową, oraz objawy towarzyszące, a także obecność innych chorób, szczególnie migreny.

#### Piśmiennictwo

1. Lempert T, Neuhauser H. Epidemiology of vertigo, migraine and vestibular migraine. *J Neurol.* 2009; 256: 333-8.
2. Humphris RL, Hall AJ. Dizziness in 10 year old children: an epidemiological study. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2011; 75: 395-400.
3. Makowski A, Wendorff J. Zawroty głowy u dzieci. In: Prusiński A (ed). *Zawroty głowy.* Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 2002: 213-27.
4. Ravid S, Bienkowski R, Eviatar L. A simplified diagnostics approach to dizziness in children. *Pediatr Neurol.* 2003; 29: 317-20.
5. Weisleder P, Fife TD. Dizziness and headache: A common association In children and adolescents. *J Child Neurol.* 2001; 16: 727-30.
6. Batu ED, Anlar B, Topcu A et al. Vertigo in childhood: A retrospective series of 100 children. *European Paediatr Neurol.* 2015; 19: 226-32.
7. Duarte JA, Leão EL, Fragano DS GJ et al. Brazil Vestibular Syndromes in Childhood and Adolescence. *Int Arch Otorhinolaryngol.* 2020; 24(4): 477-81.
8. Abu-Arafeh I, Razak S, Sivaraman B et al. Prevalence of headache and migraine in child and adolescents: a systematic review of population based studies. *Dev Medicine Child Neurol.* 2010; 52: 1088-97.
9. Headache Classification Committee of the International Headache. The International Classification of Headache Disorders. *Cephalalgia.* 2018; 38(1): 1-211.
10. Prusiński A. Zawroty głowy w migrenie. In: Prusiński A (ed). *Zawroty głowy.* Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 2002: 197-203.
11. Basser L. Benign paroxysmal vertigo of childhood. *Brain.* 1964; 87: 141-52.
12. Marcelli V, Piazza F, Marciano E. Neuro-otological features of benign paroxysmal vertigo and benign paroxysmal positioning vertigo in children: follow-up study. *Brain.* 2006; 28: 80-4.
13. Bickerstaff ER. Basilar artery migraine. *Lancet.* 1967; i: 1517-20.
14. Headache Classification Subcommittee of the International Headache Society. The International Classification of Headache Disorders. 2<sup>nd</sup> ed. *Cephalalgia* 2004; 24: 1-160.
15. Panayiotopoulos CP. A clinical guide to epileptic syndromes and their treatment. Springer-Verlag, London 2007: 303-6.
16. Mazurkiewicz-Beldzińska M, Połatyńska K, Steinborn B et al. Stany napadowe. In: Steinborn B (ed). *Neurologia wieku rozwojowego.* Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 2017.

Aktualizacja artykułu: Piłarska E. Zawroty głowy u dzieci ze szczególnym uwzględnieniem występujących w migrenie. *Vertigoprofil.* 2010; 1(13): 15-9.

# AJOVY<sup>®</sup>

## fremanezumab

▼ 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 dawkowania 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  $\geq 65$  lat. Zgodnie z wynikami analizy farmakokinetyki populacyjnej modyfikacja dawki nie jest wymagana (patrz punkt 5.2). **Zaburzenia czynności nerek lub wątroby:** U pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności nerek lub wątroby modyfikacja dawki nie jest konieczna (patrz punkt 5.2). **Dzieci i 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 okolicę 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 pacjentów-let). Ponad 1400 pacjentów leczono przez co najmniej 12 miesięcy. Do często zgłaszanych działań niepożądanych produktu leczniczego należały miejscowe reakcje w miejscu wstrzyknięcia [ból (24%), stwardnienie (17%), rumień (16%) i świąd (2%)]. **Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych:** Działania niepożądane produktu leczniczego obserwowane w badaniach klinicznych przedstawiono zgodnie z klasyfikacją układów i narządów MedDRA. W obrębie każdej klasy układów i narządów działania niepożądane produktu leczniczego zostały uporządkowane według częstości występowania, przy czym jako pierwsze wymieniono najczęstsze działania niepożądane. W obrębie każdej kategorii częstości występowania działania niepożądane produktu leczniczego zestawiono w kolejności malejącej ciężkości. Kategorie częstości występowania oparto na następującej konwencji: bardzo często ( $\geq 1/10$ ); często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/100$ ); 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 przeciwekowe. Miano tych przeciwciał było niskie. U jednego z tych 6 pacjentów wykształciły się przeciwciała neutralizujące. W trakcie 12-miesięcznego leczenia przeciwciała przeciwekowe wykryto u 2,3% pacjentów (43 z 1888), a u 0,95% pacjentów wykształciły się przeciwciała neutralizujące. Wykształcenie przeciwciał przeciwekowych nie wpływało na bezpieczeństwo stosowania ani skuteczność fremanezumabu. **Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych:** Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych: Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa, tel.: +48 22 49 21 301, faks: +48 22 49 21 309, e-mail: ndl@urpl.gov.pl. **PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU:** TEVA GmbH, Graf-Arco-Str. 3, 89079 Ulm, Niemcy. **NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU wydane przez Komisję Europejską:** 1 ampułko-strzykawka EU/1/19/1358/001, 3 ampułko-strzykawki EU/1/19/1358/002. Kategorie dostępności: Rp – 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 MIGRENY<sup>1</sup>

**AJOVY**<sup>®</sup> ▼  
fremanezumab

**DOSTĘPNY  
DLA PACJENTÓW<sup>2</sup>  
W POLSCE!**

**Jedynie<sup>3</sup> zarejestrowane przeciwciało monoklonalne  
anty-CGRP, które może być podawane sc RAZ NA  
KWARTAŁ lub RAZ NA MIESIĄC<sup>2</sup>.**



**Dla pacjentów dorosłych,  
u których występują co najmniej  
4 dni z migreną w miesiącu<sup>2</sup>.**

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-mono-clonal-antibodies-breakthrough-in-migraine-therapeutics/>.
2. Charakterystyka Produktu Leczniczego AJOVY<sup>®</sup> 225 mg, roztwór do wstrzykiwań w ampulko-strzykawce z dnia 3 września 2020 r.
3. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines>, dostęp z dnia 21 stycznia 2021 r.

# Komentarz do publikacji *No “Wearing-Off Effect” Seen in Quarterly or Monthly Dosing of Fremanezumab: Subanalysis of a Randomized Long-Term Study*

Commentary to: *No “Wearing-Off Effect” Seen in Quarterly or Monthly Dosing of Fremanezumab: Subanalysis of a Randomized Long-Term Study*

**dr n. med. Anna Gryglas-Dworak**

Katedra Pediatrii, Zakład Propedeutyki,  
Pediatrii i Chorób Rzadkich,  
Wydział Nauk o Zdrowiu,  
Wrocławski Uniwersytet Medyczny

## STRESZCZENIE

Efekt końca dawki, zwany efektem *wear-off*, jest zjawiskiem powszechnie znanym, obserwowanym zarówno przez klinicystów, jak i pacjentów w trakcie terapii stosowanych w dużych interwałach czasowych. Efekt ten polega na zmniejszonej skuteczności leku w końcowych tygodniach jego działania, co negatywnie wpływa na jakość życia pacjentów z migreną. W ostatnich 2 latach opublikowano wyniki badań dotyczące efektu *wear-off* obserwowanego w trakcie terapii toksyną botulinową typu A (preparatem onabotulinumtoxin A) stosowanej w profilaktyce migreny przewlekłej. W badaniach tych istotny klinicznie spadek skuteczności leku występował u więcej niż połowy pacjentów leczonych onabotulinumtoxin A w ostatnich tygodniach działania leku.

Przeciwciała monoklonalne skierowane na peptyd zależny od genu kalcytoniny lub receptor CGRP są stosunkowo nową grupą leków profilaktycznych stosowanych w leczeniu migreny, stąd efekt *wear-off* dla tej grupy leków nie był wcześniej oceniany. Blumenfeld i wsp. w publikacji *No “Wearing-Off Effect” Seen in Quarterly or Monthly Dosing of Fremanezumab: Subanalysis of a Randomized Long-Term Study* obszernie i w rzetelny sposób przeanalizowali skuteczność działania fremanezumabu w poszczególnych przedziałach czasowych. Na tej podstawie wykazali, że fremanezumab stosowany w leczeniu migreny w odstępach miesięcznych oraz kwartalnych nie ujawnia efektu końca dawki.

**Słowa kluczowe:** efekt *wear-off*, migrena przewlekła, fremanezumab

Adres do korespondencji:

dr n. med. Anna Gryglas-Dworak, Katedra Pediatrii, Zakład Propedeutyki,  
Pediatrii i Chorób Rzadkich, Wydział Nauk o Zdrowiu,  
Wrocławski Uniwersytet Medyczny  
50-367 Wrocław, Wybrzeże Ludwika Pasteura 1

## ABSTRACT

Wear-off effect is a well known phenomenon observed by clinicians and patients during therapies with long intervals. As a result, the efficacy is reduced in the end weeks of each cycle. This wear-off phenomenon may negatively affect quality of life in migraine patients. During past 2 years we have seen several publications evaluating the wear-off effect among chronic migraine patients treated with onabotulinumtoxin A. Data from cited publications shows that a clinically significant wear-off occurs in more than 50% of patients in the end weeks of each cycle.

Monoclonal antibodies against CGRP are a new class of prophylactic treatment in migraine; therefore, wear-off effect has not yet been evaluated. Blumenfeld et al. in the publication No "Wearing-Off Effect" Seen in Quarterly or Monthly Dosing of Fremanezumab: Subanalysis of a Randomized Long-Term Study honestly analyzed the efficacy of Fremanezumab in respective weeks, showing that when used monthly or quarterly it does not show the wear off-effect in migraine patients.

**Key words:** wear-off effect, chronic migraine, fremanezumab

Blumenfeld i wsp. w swojej publikacji podjęli się zbadania ważnego zagadnienia dotyczącego migreny, która jest uważana za najczęstszą chorobę neurologiczną na świecie. Szacuje się, że jest nią obciążony jeden na siedmiu mieszkańców Ziemi [1]. Znacznie obniża ona jakość życia i uchodzi za drugą co do częstości przyczynę utraty lat życia spowodowanej niepełnosprawnością w grupie osób pomiędzy 15. a 54. r.ż. [2]. Niestety migrena nie jest wystarczająco często rozpoznawana i leczona. W konsekwencji średnio 50% cierpiących na nią osób odczuwa zmęczenie i brak energii przez większość czasu, nie potrafi się skupić na pracy, unika planowania spotkań i ma poczucie winy, iż choroba oddziałuje negatywnie na ich życie rodzinne. Ponadto aż 83% pacjentów z migreną zgłasza problemy ze snem [3]. Pojawienie się przeciwciał monoklonalnych (mAbs, *monoclonal antibodies*) ukierunkowanych na CGRP lub jego receptor (CGRP, *calcitonin gene-related peptide*) stało się początkiem nowej ery w leczeniu profilaktycznym migreny, gdyż po raz pierwszy mamy do czynienia z lekami tak wysoce specyficznymi dla tej choroby. Cechują się one korzystnym profilem bezpieczeństwa, niewielkim ryzykiem interakcji z innymi lekami oraz wysokim poziomem skuteczności. Farmakokinetyka mAbs umożliwia ich stosowanie w dużych odstępach czasowych. Fremanezumab, należący do tej grupy leków, podawany jest za pomocą iniekcji podskórnych. Lek ten jest jedynym przeciwciałem monoklonalnym zarejestrowanym w leczeniu profilaktycznym migreny w odstępach zarówno miesięcznych, jak i 3-miesięcznych. Jego skuteczność i bezpieczeństwo zostały potwierdzone w badaniach fazy I, II, a także w dwóch 12-tygodniowych, randomizowanych, kontrolowanych placebo, prowadzonych metodą podwójnie ślepej próby badaniach fazy III. Badania fazy III obejmowały pacjentów z migreną przewlekłą (HALO CM NCT02621931) oraz z migreną epizodyczną (HALO EM NCT02629861). W badaniach tych fremanezumab lub placebo były podawane w odstępach miesięcznych oraz 3-miesięcznych.

W trakcie terapii stosowanych w dużych interwałach czasowych powszechnie obserwuje się efekt *wear-off*, czyli efekt końca dawki. Polega on na zmniejszonej skuteczności leku w końcowych tygodniach jego działania. Z części badań wynika, iż w przypadku leczenia migreny przewlekłej onabotulinumtoxin A, która powinna być stosowana co 12 tygodni, efekt końca dawki pojawia się u ponad połowy pacjentów [4, 5]. W przypadku przeciwciał monoklonalnych skierowanych na peptyd zależny od genu kalcitoniny lub receptor CGRP, będących stosunkowo nową grupą leków profilaktycznych stosowanych w leczeniu migreny, efekt *wear-off* nie był wcześniej oceniany. Dlatego podjęcie tej tematyki przez zespół prof. Blumenfelda było niezwykle istotną kwestią. Autorzy publikacji No "Wearing-Off Effect" Seen in Quarterly or Monthly Dosing of Fremanezumab: Subanalysis of a Randomized Long-Term Study dokładnie przeanalizowali skuteczność działania fremanezumabu w poszczególnych przedziałach czasowych, by ocenić, czy występuje efekt końca dawki. Analizy dokonali na podstawie 12-miesięcznego, wieloosrodkowego, randomizowanego badania fazy III, prowadzonego metodą podwójnie ślepej próby w układzie równoległym (NCT02638103).

Do badania włączono uczestników dwóch 12-tygodniowych badań fazy III: HALO CM (917 chorych) i HALO EM (661 chorych), oraz dodatkowo zrekrutowano 312 nowych pacjentów z migreną – łącznie oceniano 1890 osób. Okres obserwacji wyniósł do 15 miesięcy dla pacjentów biorących udział w obu badaniach HALO oraz do 12 miesięcy dla nowo rekrutowanych chorych. Do badania kwalifikowano pacjentów w wieku 18–70 lat, u których rozpoznano migrenę co najmniej 12 miesięcy przed wizytą przesiewową na podstawie kryteriów diagnostycznych Międzynarodowej Klasyfikacji Bólów Głowy, wersja 3 beta (ICHD-3 beta, International Classification of Headache Disorders Third Edition beta version). Rozpoznanie typu migreny (epizodyczna lub przewlekła) potwierdza-



no na podstawie codziennych raportów wysyłanych przez chorych za pomocą dzienników elektronicznych podczas 28-dniowego okresu wyjściowego. U pacjentów, którzy wcześniej brali udział w badaniach HALO CM i HALO EM, było dozwolone stosowanie maksymalnie jednego leku profilaktycznego w migrenie przez cały okres trwania badania. Jednakże przyjmowany lek profilaktyczny musiał się wykazywać co najmniej średnią skutecznością w hamowaniu migreny oraz być stosowany w stabilnej dawce leczniczej przez co najmniej 2 miesiące przed wizytą przesiewową. Z kolei chorzy nowo włączeni do badania mogli kontynuować terapię maks. dwoma lekami profilaktycznymi stosowanymi w migrenie, jeśli były one przyjmowane przez okres co najmniej 2 miesiące przed wizytą przesiewową w stabilnej dawce leczniczej. Spośród biorących udział w badaniach HALO wykluczeni zostali pacjenci, u których:

1. stosowano onabotulinumtoxin A w ciągu 4 miesięcy poprzedzających wizytę przesiewową
2. stosowano opioidy lub barbiturany przez więcej niż 4 dni w miesiącu w okresie 2 miesięcy poprzedzających wizytę przesiewową
3. stosowano interwencyjną metodę leczenia migreny lub urządzenia terapeutyczne w okresie 2 miesięcy poprzedzających wizytę przesiewową
4. nie zaobserwowano skuteczności po zastosowaniu leków z co najmniej dwóch grup wymienionych poniżej:
  - walproinian sodu/diwalproinian sodu
  - flunaryzyna/pizotyfen
  - amitryptylina/nortryptylina/wenlafaksyna/duloksetyna
  - atenolol/nadolol/metoprolol/timolol/propranolol.

Powyższe cztery kryteria wykluczające nie obejmowały pacjentów nowo włączanych do badania (chorych spoza badań HALO).

Analizie poddano 1110 pacjentów z migreną przewlekłą oraz 780 – z migreną epizodyczną. W grupie badanej większość stanowiły kobiety ( $\geq 84\%$ ). Średni wiek uczestników z grupy badanej wynosił dla chorych na migrenę przewlekłą 43,7 roku (SD 12,0) w podgrupie otrzymującej lek raz na kwartał oraz 42,6 roku (SD 11,8) w podgrupie przyjmującej lek raz w miesiącu. Z kolei wśród pacjentów z migreną epizodyczną średni wiek wynosił 43,3 roku (SD 11,3) w podgrupie otrzymującej lek raz na kwartał i 44,7 roku (SD 12,2) w podgrupie stosującej lek raz w miesiącu. Wśród chorych na migrenę przewlekłą średnia liczba dni z migreną w miesiącu wynosiła 16,4 (SD 5,1) w podgrupie pacjentów leczonych w interwałach 3-miesięcznych oraz 16,4 (SD 5,3) wśród leczonych w interwałach miesięcznych. Z kolei wśród pacjentów z migreną epizodyczną

średnia liczba dni z migreną w miesiącu wynosiła 9,2 (SD 2,6) u otrzymujących fremanezumab raz na kwartał oraz 9,1 (SD 2,7) u przyjmujących lek co miesiąc. W trakcie badania ok.  $\frac{1}{4}$  uczestników stosowała dodatkowy lek w profilaktyce migreny. W próbach HALO CM i HALO EM chorzy zostali podzieleni na trzy grupy w stosunku 1 : 1 : 1. Grupa pierwsza otrzymywała fremanezumab raz na kwartał (675 mg w dniu 0 oraz placebo w 4. i 8. tygodniu); druga – fremanezumab co miesiąc (pacjenci z migreną przewlekłą 675 mg w dniu 0 oraz 225 mg w 4. i 8. tygodniu, a chorzy na migrenę epizodyczną 225 mg w dniu 0 i w 4. i 8. tygodniu), a trzecia – placebo w dniu 0, a także w 4. oraz 8. tygodniu. Badanie było zaślepione przez cały czas jego trwania.

Efekt *wear-off* został zdefiniowany przez autorów publikacji jako „znacząca utrata efektu działania leku pojawiająca się w końcowych dniach jego działania”. Osobno zdefiniowano *wear-off* dla pacjentów z migreną epizodyczną oraz dla chorych na migrenę przewlekłą. Aby określić efekt *wear-off*, autorzy oznaczyli efekt kliniczny fremanezumabu względem placebo, który był obserwowany w badaniach HALO CM i HALO EM. Przewaga leku nad placebo w HALO EM wynosiła -1,3/-1,5 dnia z migreną na miesiąc, tj. ok. -0,4 dnia z migreną na tydzień, natomiast w HALO CM – -1,7/-1,9 dnia z migreną na miesiąc, czyli ok. -0,5 dnia z migreną na tydzień. Efekt *wear-off* zdefiniowano jako 50-procentową redukcję efektu działania leku, czyli wzrost o 0,2 dnia z migreną na tydzień w przypadku migreny epizodycznej oraz wzrost o 0,25 dnia z migreną na tydzień w przypadku migreny przewlekłej.

W prezentowanym badaniu średnia liczba dni z migreną w tygodniu obniżyła się w ciągu pierwszych 2 tygodni o ok. 34% (z 4,0 [SD 1,2] do 2,7 [SD 2,0]) dni w tygodniu z migreną wśród pacjentów z migreną przewlekłą leczonych w interwałach 3-miesięcznych i o ok. 35% (z 4,0 [SD 1,3] do 2,6 [SD 2,0] dnia w tygodniu z migreną) u osób otrzymujących lek w interwałach miesięcznych. Z kolei u badanych z migreną epizodyczną liczba dni z migreną na tydzień obniżyła się w pierwszych 2 tygodniach terapii o ok. 48% (z 2,3 [SD 0,6] do 1,2 [SD 1,2] dnia z migreną na tydzień) u pacjentów przyjmujących lek w odstępach 3-miesięcznych i o ok. 50% (z 2,3 [SD 0,7] do 1,2 [SD 1,1] dnia z migreną na tydzień) u pacjentów otrzymujących lek w odstępach miesięcznych. Poprawa ta była obserwowana na podobnym lub większym poziomie przez cały okres leczenia.

Autorzy publikacji zestawili średnią liczbę dni z migreną na tydzień w pierwszej połowie miesiąca z liczbą dni z migreną na tydzień w drugiej połowie miesiąca. Nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic ani wśród chorych otrzymujących lek co miesiąc, ani u przyjmujących go raz na kwartał. Nie

stwierdzono również różnicę w średniej liczbie dni z migreną na tydzień przy porównaniu tygodni 1.–3. z tygodniem 4. u pacjentów leczonych w odstępach miesięcznych. Brak efektu *wear-off* odnotowano także przy porównaniu tygodni 1.–2. z tygodniami 11.–12. u pacjentów przyjmujących lek w interwałach 3-miesięcznych. To ważna wiadomość – większość chorych na migrenę preferuje formę podawania leku co 3 miesiące.

Podsumowując, można powiedzieć, iż badanie Blumenfelda i wsp. przeprowadzone na dużej grupie pacjentów wskazuje, że fremanezumab cechuje się równomierną skutecznością działania w całym interwale czasowym pomiędzy kolejnymi dawkami. Z pewnością niezbędna jest jednak dalsza obserwacja kliniczna pacjentów i potwierdzenie uzyskanych wyników w kolejnych badaniach.

### Piśmiennictwo

1. Saylor D, Steiner TJ. The Global Burden of Headache. *Semin Neurol.* 2018; 38(2): 182-90.
2. GBD 2016 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 328 diseases and injuries for 195 countries, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet.* 2017; 390: 1211-59.
3. Martelletti P, Schwedt TJ, Lanteri-Minet M et al. My Migraine Voice survey: a global study of disease burden among individuals with migraine for whom preventive treatments have failed. *J Headache Pain.* 2018; 19: 115.
4. Ruscheweyh R, Athwal B, Gryglas-Dworak A et al. Wear-Off of OnabotulinumtoxinA Effect Over the Treatment Interval in Chronic Migraine: A Retrospective Chart Review With Analysis of Headache Diaries. *Headache.* 2020; 60: 1673-82. <https://doi.org/10.1111/head.13925>.
5. Masters-Israilov A, Robbins MS. OnabotulinumtoxinA Wear-off Phenomenon in the Treatment of Chronic Migraine. *Headache.* 2019; 59: 1753-61. <https://doi.org/10.1111/head.13638>.

## REGULAMIN ZAMIESZCZANIA PRAC

---

Na łamach kwartalnika „Migrena news” zamieszczone są 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 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, podługne, obustronnie wypukłe, barwy jasnorożowej, z linią. Linia na tabletkach nie jest przeznaczona do przełamywania tabletki. Sumamigren, 100 mg: Tabletki powlekane, podługne, obustronnie wypukłe, barwy białej. **Wskazania:** Doraźne zwalczanie napadów migreny. **Dawkowanie i sposób podawania:** Sumamigren jest dostępny w postaci tabletek powlekanych 50 mg i 100 mg. Sumatriptanu nie należy stosować profilaktycznie. Sumatriptan jest wskazany do leczenia napadu migreny jako jedyny lek i nie należy go podawać jednocześnie z ergotaminą lub pochodnymi ergotaminy (włącznie z metyzergidem). Lek należy stosować jak najszybciej po wystąpieniu napadu migreny. Jest on również skuteczny po zastosowaniu w dowolnym stadium napadu bólu. Dorosli. Zalecaną doustną dawkę sumatriptanu jest 50 mg. U niektórych pacjentów wymagane jest podanie dawki 100 mg. W przypadku nie ustąpienia objawów po podaniu jednorazowej dawki leku, podczas trwania tego samego napadu migreny, nie należy przyjmować kolejnej dawki sumatriptanu, można zastosować paracetamol, kwas acetylosalicylowy lub niesteroidowe leki przeciwzapalne. Następną dawkę sumatriptanu można przyjąć podczas kolejnego napadu. Jeżeli zastosowanie jednorazowej dawki leku spowodowało ustąpienie objawów, jednak napad migreny powrócił, drugą dawkę sumatriptanu można przyjąć w ciągu kolejnych 24 godzin, pod warunkiem, co najmniej 2-godzinny odstępu 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 przebytym zawał 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 napadem niedokrwiennym w wywiadzie. Nie stosować u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby. Stosowanie sumatriptanu u pacjentów z umiarkowanymi i ciężkim nadciśnieniem tętniczym oraz z łagodnym niekontrolowanym nadciśnieniem tętniczym jest przeciwwskazane. Jednoczesne stosowanie sumatriptanu i ergotaminy lub jej pochodnych (w tym metyzergidu) lub jakiegokolwiek leku z grupy tryptanów lub innych agonistów receptora 5-HT<sub>1</sub> jest przeciwwskazane. Stosowanie sumatriptanu jednocześnie z inhibitorami monoaminoooksydazy (MAO) jest przeciwwskazane. Sumatriptanu nie wolno stosować przez dwa tygodnie od zaprzestania stosowania inhibitorów monoaminoooksydazy. **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 wychwytu 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 wychwytu zwrotnego serotoniny i noradrenaliny (SNRI). Jeżeli równoczesne leczenie sumatriptanem i lekami z grupy SSRI lub SNRI jest klinicznie uzasadnione zaleca się odpowiednią obserwację pacjenta. Sumatriptan należy podawać ostrożnie pacjentom, u których można spodziewać się zmian we wchłanianiu, metabolizmie lub wydalaniu leku np. z łagodnymi czy umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby lub zaburzeniami nerek. Sumatriptan należy stosować z dużą ostrożnością u pacjentów, u których stwierdzano napady drgawek lub czynniki ryzyka obniżające próg drgawkowy. U pacjentów z nadwrażliwością na sulfonamidy po podaniu sumatriptanu mogą wystąpić objawy alergii o różnym nasileniu, od zmian skórnych do wstrząsu anafilaktycznego. Informacje na ten temat są ograniczone, niemniej jednak należy zachować ostrożność u tych pacjentów. Podczas jednoczesnego stosowania sumatriptanu i preparatów zawierających ziele dziurawca (Hypericum perforatum) działania niepożądane mogą występować częściej. Długotrwałe stosowanie jakichkolwiek leków przeciwbólowych może spowodować nasilenie bólu głowy. Jeśli u pacjenta występuje lub jest podejrzewana taka przyczyna bólu głowy, powinien on odstawić lek i zasięgnąć porady lekarza. U pacjentów, u których występują częste lub codzienne bóle głowy pomimo (lub z powodu) regularnego stosowania leków przeciw tym bólom, należy rozważyć rozpoznanie bólu głowy zależnego od ciągłego stosowania leków. Nie należy stosować dawki większej niż zalecana. Produkt leczniczy zawiera laktozę jednowodną. Produkt leczniczy nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, brakiem laktyazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy. Produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na tabletkę, to znaczy produkt uznaje się za „wolny od sodu”. Sumamigren 50 mg, tabletki powlekane zawiera lak czerwieni koszenilowej. Produkt leczniczy może powodować reakcje alergiczne. **Działania niepożądane:** Działania niepożądane zostały pogrupowane według częstości występowania, określonej w następujący sposób: bardzo często ( $\geq 1/10$ ); często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ); niezbyt często ( $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ ); rzadko ( $\geq 1/10000$  do  $< 1/1000$ ); bardzo rzadko ( $< 1/10000$ ), nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych). Niektóre z wymienionych działań niepożądanych mogą być objawem migreny. Zaburzenia układu immunologicznego: nieznana - objawy nadwrażliwości od zmian skórnych (jak pokrzywka) do rzadkich przypadków wstrząsu anafilaktycznego. Zaburzenia układu nerwowego: często - zawroty głowy, senność, zaburzenia czucia, w tym 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 niedokrwiennie 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 - niedokrwiennie 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; Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.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](http://www.polpharma.pl). Lek wydawany na podstawie recepty. ChPL: 2020.09.16.

1. A. Stepien, W. Kozubski, J. Różniecki, I. Domitrz, Leczenie migreny. Zalecenia opracowane przez grupę ekspertów Polskiego Towarzystwa Bólów Głowy, Polskiego Towarzystwa Badania Bólu i Sekcji Badania Bólu Polskiego Towarzystwa Neurologicznego, BÓL 2020, Tom 21, NR 2, S. 11-30, DOI 10.5604/01.3001.0014.4591
2. ChPL Sumamigren





Sumamigren  
sumatriptanum

MIEJ GO ZAWSZE PRZY SOBIE!



POLSKIE  
ZŁOTO

Złoty standard leczenia migreny<sup>1</sup>  
bursztynian sumatryptanu

W doraźnym zwalczaniu napadów migreny,  
w tym również migreny podczas miesiączki<sup>2</sup>

Dostępne opakowania:

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

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