

migrena

NEWS

BÓLE GŁOWY występujące
w przebiegu udarów mózgu

RÓŻNICOWANIE MIGRENY
z migrenopodobnym objawowym
bólom głowy o początku ostrym


WPŁYW FREMANEZUMABU
na jakość życia pacjentów cierpiących
na migrenowe bóle głowy

NIETYPOWY PRZEBIEG MIGRENY
podczas infekcji COVID-19 – opis przypadku



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

- 3 **Słowo wstępne**
- 5 **Bóle głowy występujące w przebiegu udarów mózgu**
Piotr Chądzyński
- 14 **Różnicowanie migreny z migrenopodobnym objawowym bólem głowy o początku ostrym**
Ewa K. Czapińska-Ciepiela
- 22 **Wpływ fremanezumabu na jakość życia pacjentów cierpiących na migrenowe bóle głowy**
Anna K. Szewczyk, Krystyna Mitosek-Szewczyk
- 28 **Nietypowy przebieg migreny podczas infekcji COVID-19 – opis przypadku**
Marta Waliszewska-Prosół



Szanowni Państwo!

Drodzy Czytelnicy!

Oddajemy w Państwa ręce kolejny numer naszego pisma!

W aktualnym numerze zamieściliśmy niezwykle interesującą pracę – opartą na najnowszej klasyfikacji bólów głowy i najświeższych doniesieniach w literaturze – dotyczącą bólów głowy w przebiegu chorób naczyniowych mózgu, zarówno udarów niedokrwiennych, jak i krwotocznych, krwotoku podpajęczynówkowego oraz udarów żylnych.

W kolejnym artykule dr n. med. Ewa Czapińska-Ciepiela przedstawia różnicowanie migreny z migrenopodobnym bólem głowy o ostrym początku w przebiegu różnych jednostek chorobowych i zespołów chorobowych – to temat niezwykle ważny z punktu widzenia lekarza praktyka.

Zachęcając Państwa do lektury, pragniemy (wraz z autorkami artykułu – lek. Anną Szewczyk i prof. Krystyną Mitosek-Szewczyk) przypomnieć o nowościach w leczeniu profilaktycznym migreny i odesłać do artykułu dotyczącego leczenia fremanezumabem w kontekście poprawy jakości życia, co stanowi bardzo aktualne zagadnienie.

Na koniec polecam lekturę adekwatnego do sytuacji epidemicznej doniesienia dr n. med. Marty Waliszewskiej-Prosół z ośrodka wrocławskiego. Praca ta stanowi opis przypadku pacjentki – wieloletniej migreniczki. Infekcja SARS-CoV-2 miała u niej nietypowy przebieg, z dolegliwościami mogącymi być pierwszym w życiu napadem migreny siatkówkowej, bardzo rzadkiej i rzadko rozpoznawanej, często mylonej z napadem migreny wzrokowej, postaci migreny z aurą.

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

Bóle głowy występujące w przebiegu udarów mózgu

Headaches associated with strokes

Ilek. Piotr Chądzynski

Klinika Neurologii, Wydział Medyczny, Warszawski Uniwersytet Medyczny
Kierownik Kliniki: dr hab. n. med. Izabela Domitrz

STRESZCZENIE

Szacuje się, że ponad 50% pacjentów ze stwierdzonym udarem mózgu może doświadczać wtórnych bólów głowy w związku z uszkodzeniem ośrodkowego układu nerwowego. W zależności od etiologii udaru obserwuje się istotne różnice epidemiologiczne i symptomatologiczne powyższych bólów głowy, a także współwystępowanie lub brak innych objawów uszkodzenia układu nerwowego. Biegła znajomość typowych cech bólów głowy w kontekście całego obrazu klinicznego może ułatwiać postępowanie diagnostyczne. W poniższym artykule przedstawiono charakterystykę bólów głowy związanych z udarami mózgu z uwzględnieniem potencjalnych procesów patofizjologicznych.

Słowa kluczowe: ból głowy, udar niedokrwienny, udar krwotoczny, udar żylny, udar przysadki

ABSTRACT

It is estimated that more than half of the patients with strokes suffer from secondary headaches due to the damage of the central nervous system. Multiple possible etiologies of strokes result in the differences of epidemiology and symptomatology of said headaches. Additional differences involve the occurrence or absence of other symptoms of nervous system damage. The whole clinical presentation and typical characteristics of headaches could facilitate diagnostic procedures. This article contains the description of the secondary headaches attributed to strokes and their pathophysiology.

Key words: headache, ischemic stroke, hemorrhagic stroke, cerebral venous thrombosis, pituitary apoplexy

Adres do korespondencji:

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

WSTĘP

Klasyczny podział udarów mózgu ze względu na etiologię wyróżnia udary niedokrwienne, krwotoki śródmózgowe, krwotoki podpajęczynówkowe oraz udary żyłne [1]. Wśród wtórnych bólów głowy ujętych w trzeciej edycji Międzynarodowej Klasyfikacji Bólów Głowy (ICHD-3, *International Classification of Headache Disorders, 3rd edition*) wyodrębniono bóle w przebiegu wszystkich powyższych jednostek chorobowych [2]. Ze względu na odmienne etiologie udarów oraz dodatkowe czynniki, takie jak lokalizacja czy rozległość uszkodzenia tkanki nerwowej, można zaobserwować różnorodną symptomatologię bólów głowy. Niewątpliwie ostre bóle głowy związane z udarami są zjawiskiem częstym, występującym nawet u 65% pacjentów [3]. W części przypadków charakterystyczny dla danej jednostki ból może być jedynym objawem choroby lub wyprzedza inne objawy uszkodzenia układu nerwowego. Znajomość typowych manifestacji bólów może być kluczowa w praktyce klinicznej. Ważnym i do dziś mało poznanym zagadnieniem są także bóle głowy o charakterze przewlekłym, które mogą dotyczyć ok. 20% osób po przebytych udarze mózgu [4].

BÓLE GŁOWY ZWIĄZANE Z UDARAMI NIEDOKRWIENNYMI

Epidemiologia

Dane epidemiologiczne wskazują, iż w Polsce roczna zapadalność na udar mózgu na 100 tys. mieszkańców wynosi 125 dla kobiet i 177 dla mężczyzn, co przekłada się na sumaryczną liczbę 60 tys. osób rocznie [5]. Udary niedokrwienne są najczęstszym rodzajem udarów mózgu, stanowiącym 80–85% wszystkich przypadków [6, 7]. Bóle głowy mogą występować od momentu zachorowania nawet u 44% pacjentów z udarami niedokrwiennymi i utrzymywać się przewlekłe u 11–23% chorych [4, 8]. Według ICHD-3 bóle głowy trwające do 3 miesięcy od momentu stabilizacji stanu pacjenta określane są mianem bólów ostrych, natomiast bóle utrzymujące się dłużej należy klasyfikować jako przewlekłe [2]. W tabeli 1 zostały przedstawione kryteria diagnostyczne bólów głowy związanych z udarami niedokrwiennymi mózgu według ICHD-3.

Tabela 1. Kryteria diagnostyczne bólów głowy związanych z udarami niedokrwiennymi mózgu według ICHD-3.

Ostre bóle głowy związane z udarem niedokrwiennym	Przewlekłe bóle głowy związane z udarem niedokrwiennym
A. Każdy nowy ból głowy spełniający kryteria C i D	A. Ból głowy wcześniej zaklasyfikowany jako ostry ból głowy związany z udarem niedokrwiennym i spełniający kryterium C
B. Rozpoznano wystąpienie ostrego udaru niedokrwiennego mózgu	B. Udar mózgu uległ stabilizacji, samoistnie lub w wyniku leczenia
C. Potwierdzenie związku udaru z bólem głowy poprzez spełnienie przynajmniej jednego z poniższych warunków: 1. ból głowy wystąpił w bardzo krótkim czasie od wystąpienia innych objawów udaru niedokrwiennego lub spowodował rozpoznanie udaru 2. ból głowy uległ istotnemu osłabieniu w związku ze stabilizacją i z poprawą innych objawów udaru mózgu	C. Ból głowy utrzymuje się > 3 miesięcy od stabilizacji udaru niedokrwiennego
D. Jedna z poniższych cech: 1. ból ustąpił w ciągu 3 miesięcy 2. ból nie ustąpił, ale okres 3 miesięcy jeszcze nie minął	D. Bólu nie można zaklasyfikować precyzyjnie według innych kryteriów ICHD-3
E. Bólu nie można zaklasyfikować precyzyjnie według innych kryteriów ICHD-3	

ICHD-3 (*International Classification of Headache Disorders, 3rd edition*) – Międzynarodowa Klasyfikacja Bólów Głowy.

Patofizjologia

Do dziś brak jest jednoznacznego stanowiska naukowego tłumaczącego mechanizmy patofizjologiczne odpowiedzialne za powstawanie bólów głowy w przebiegu udarów niedokrwiennych, jednakże większość badań wskazuje na przeważający udział układu trójdzielno-naczyniowego [3, 9, 10]. Uszkodzenie ośrodków mózgowych niezwiązanych z przekąźnictwem nocycyptywnym wydaje się mieć mniejsze znaczenie, chociaż procesy wtórne, takie jak obrzęk czy miejscowy stan zapalny, mogą wyzwać reakcję bólową w obrębie struktur nocycyptywnych [10]. Co ważne, sama wielkość ogniska niedokrwiennego nie koreluje z występowaniem bólów głowy, natomiast zaobserwowano istotny związek pomiędzy lokalizacją ogniska niedokrwiennego a częstością występowania bólów głowy [3, 10]. Bóle głowy często towarzyszą udarom niedokrwiennym w obszarze tylnego kręgu unaczynienia (27–59%), co tłumaczy się większym nagromadzeniem włókien układu trójdzielno-naczyniowego w tym obszarze mózgowia [3, 10]. Również zdecydowanie częściej bóle występują w udarach korowych (29–56%) w porównaniu z udarami podkorowymi (12–26%) [3]. Znaczenie wydaje się mieć także etiologia niedokrwienia. W udarach na tle zatorowym bóle występują w 9–39% przypadków, w sytuacji zamknięcia dużych pni tętniczych odczuwa je 12–41% pacjentów, natomiast najrzadziej obserwowano bóle związane z udarami lakunarnymi (3–23%) [3, 10]. Jednym z potencjalnych mechanizmów rozpatrywanych w patofizjologii bólów głowy związanych z udarami niedokrwiennymi jest również zjawisko szerzącej się depresji korowej [10]. W tabeli 2 przedstawiono potencjalne czynniki ryzyka predysponujące do występowania bólów głowy u pacjentów z udarem niedokrwiennym mózgu [3, 8–10]. Wydaje się, że ośrodkowe zmiany strukturalne powstające na skutek udaru mózgu mogą się przyczyniać do chroniczności bólu [10].

Tabela 2. Potencjalne czynniki ryzyka predysponujące do wystąpienia bólu głowy w przebiegu udaru niedokrwiennego mózgu.

- | |
|--|
| <ul style="list-style-type: none"> • płeć żeńska • młodszy wiek • wywiad migreny przed zachorowaniem • ciśnienie tętnicze krwi < 120/80 mmHg w momencie zachorowania • udar w obrębie tylnego kręgu unaczynienia |
|--|

Charakterystyka

Bóle głowy występujące w przebiegu udarów niedokrwiennych są grupą heterogenną pod względem charakteru. Pacjenci najczęściej zgłaszają dolegliwości o umiarkowanym nasile-

niu i typie ucisku, lecz część chorych opisuje ból jako pulsujący lub przeszywający [8, 10]. Lokalizacja bólu jest obustronna nawet w 75–80% przypadków z tendencją do częstszego występowania w okolicy czołowej [8]. Rzadką manifestacją udaru niedokrwiennego może być piorunujący (piorunowy) ból głowy (TCH, *thunderclap headache*) [11]. Charakterystykę piorunującego bólu głowy według ICHD-3 przedstawiono w tabeli 3. Warto zwrócić uwagę, iż we wspomnianych powyżej kryteriach diagnostycznych nie został ujęty charakter bólu, a jedynie korelacja czasowa ze stwierdzanym udarem mózgu. Dominującym obrazem udarów niedokrwiennych są objawy ogniskowego uszkodzenia ośrodkowego układu nerwowego (OUN), co ułatwia diagnostykę różnicową [2].

Tabela 3. Kryteria diagnostyczne TCH według ICHD-3.

A. Silny ból głowy spełniający kryteria B i C
B. Nagły początek, osiągnięcie maksymalnej intensywności bólu w czasie < 1 min
C. Czas trwania \geq 5 min
D. Bólu nie można zaklasyfikować precyzyjnie według innych kryteriów ICHD-3

ICHD-3 (*International Classification of Headache Disorders, 3rd edition*) – Międzynarodowa Klasyfikacja Bólów Głowy; TCH (*thunderclap headache*) – piorunujący (piorunowy) ból głowy.

BÓLE GŁOWY ZWIĄZANE Z KRWOTOKAMI ŚRÓDMÓZGOWYMI

Epidemiologia

Samoistne krwotoki śródmózgowe (ICH, *intracerebral hemorrhage*) odpowiadają za ok. 10–20% wszystkich udarów, przy średniej rocznej zapadalności wynoszącej ok. 25 na 100 tys. populacji ogólnej [12–14]. Bóle głowy występują zdecydowanie częściej w przebiegu ICH niż udarów niedokrwiennych i mogą dotyczyć nawet do 88% pacjentów [3]. Dostępne dane wskazują, że bóle głowy po przebytych ICH mogą utrzymywać się u prawie 50% pacjentów i wiązać ze współwystępowaniem zaburzeń depresyjnych [15]. Istotnym czynnikiem predysponującym do wystąpienia bólu głowy w związku z ICH jest płeć żeńska [15]. Bóle głowy mogą być też ważnym czynnikiem prognostycznym, ponieważ wystąpienie bólu w momencie zachorowania z powodu ICH jest związane z wyższą śmiertelnością we wczesnym okresie choroby [2, 9]. Kryteria diagnostyczne bólów głowy w przebiegu ICH przedstawiono w tabeli 4.

Tabela 4. Kryteria diagnostyczne bólów głowy związanych z ICH według ICHD-3.

Ostry ból głowy związany z atraumatycznym ICH	Przewlekły ból głowy związany z atraumatycznym ICH
A. Każdy nowy ból głowy spełniający kryteria C i D	A. Ból głowy wcześniej klasyfikowany jako ostry ból głowy związany z ICH
B. Rozpoznano atraumatyczny ICH	B. Krwotok wewnątrzczaszkowy uległ stabilizacji, samoistnie lub w wyniku leczenia
C. Potwierdzenie związku ICH z bólem głowy poprzez spełnienie przynajmniej dwóch z poniższych warunków: 1. ból wystąpił w bliskim związku czasowym z innymi objawami ICH lub doprowadził do rozpoznania ICH 2. nasilenie bólu uległo istotnemu zmniejszeniu wraz ze stabilizacją lub z poprawą w zakresie ICH 3. ból posiada przynajmniej jedną z poniższych cech: • nagły lub piorunujący początek • maksymalne natężenie w dniu zachorowania • zlokalizowanie po stronie stwierdzonego ICH	C. Ból głowy utrzymuje się > 3 miesięcy od stabilizacji krwotoku
D. Jedna z poniższych cech: 1. ból ustąpił w ciągu 3 miesięcy 2. ból nie ustąpił, ale okres 3 miesięcy jeszcze nie minął	D. Bólu nie można zaklasyfikować precyzyjnie według innych kryteriów ICHD-3
E. Bólu nie można zaklasyfikować precyzyjnie według innych kryteriów ICHD-3	

ICH (*intracerebral hemorrhage*) – krwotok śródmózgowy; ICHD-3 (*International Classification of Headache Disorders, 3rd edition*) – Międzynarodowa Klasyfikacja Bólów Głowy.

Patofizjologia

W przypadku ICH zaobserwowano istotny związek pomiędzy wielkością ogniska krwotocznego a występowaniem i nasileniem dolegliwości bólowych [3]. Wydaje się, że główny mechanizm odpowiedzialny za powstawanie bólów głowy stanowią bezpośredni ucisk i podrażnienie struktur nocycyptywnych spowodowane efektem masy, stąd im większe ognisko, tym większe ryzyko wystąpienia bólu [3, 9]. Gdy ICH jest objętościowo niewielki, ból głowy może mieć nieduże nasilenie lub w ogóle nie występuje. Podobnie jak w przypadku udarów niedokrwiennych dużą rolę przypisuje się również lokalizacji uszkodzenia OUN. Najczęściej bóle głowy zgłaszają pacjenci z ICH w obrębie mózdzku (48–80%), chociaż równie często występują bóle w przebiegu ICH w zakresie płatów mózgu (46–68%). Rzadszymi lokalizacjami predysponującymi do występowania bólów głowy są krwotoki w moście (35%), we wzgórzu (30%) i w skorupie (13%) [3]. Dodatkowym czynnikiem związanym z lokalizacją ICH jest wynaczynienie krwi do układu komorowego, co najczęściej obserwuje się w przypadku krwotoków w obrębie struktur podkorowych (np. krwotoki wzgórzowe) [3, 9]. Natomiast ICH zlokalizowany w tylnym dole czaszki może doprowadzić do ostrego wodogłowia związanego z uciskiem wodociągu mózgu i komory czwartej [3]. Obydwa opisane przypadki przyczyniające się do poszerzenia układu komorowego skutkują wzrostem ciśnienia śródczaszkowego i w efekcie podrażnieniem elementów układu trójdzielno-naczynio-

wego związanego z przekąźnictwem bólowym [3, 9]. Wśród potencjalnych mechanizmów generujących wrażenia bólowe rozpatrywane jest ponadto bezpośrednie uszkodzenie ściany naczynia krwionośnego odpowiedzialnego za wynaczynienie krwi, a także przemieszczenie krwi do przestrzeni podpajęczynówkowej [3].

Charakterystyka

Nasilenie dolegliwości bólowych głowy związanych z ICH jest zazwyczaj większe niż w przypadku udarów niedokrwiennych [2, 9]. Bóle o największej intensywności zgłaszane są przez pacjentów z krwotokami w obrębie tylnego dołu czaszki i struktur podkorowych. Również w tych obszarach ból częściej cechuje się nagłym początkiem i szybkim osiągnięciem maksymalnego natężenia [3]. Typowo bóle występują tożstronie do ogniska krwotocznego w lokalizacji korespondującej z miejscem uszkodzenia OUN, niekiedy z tendencją do uogólniania [3, 9]. Obustronne bóle głowy najczęściej obserwowano w przypadku krwotoków w obrębie struktur głębokich (wzgórze, skorupa) oraz płatów czołowych [3]. Podobnie jak w udarach niedokrwiennych, w ICH również dominujące stają się objawy ogniskowego uszkodzenia OUN bądź zaburzenia świadomości, które ułatwiają ustalenie wstępnego rozpoznania [2]. Zdarza się jednak, że ból głowy może być pierwszym objawem ICH, a u 2–6% pacjentów diagnozowanych z powodu TCH stwierdza się krwotoki śródmózgowe [2, 11].

BÓLE GŁOWY ZWIĄZANE Z KRWOTOKAMI PODPAJĘCZYNÓWKOWYMI

Epidemiologia

Spontaniczne krwotoki podpajęczynówkowe (SAH, *subarachnoid haemorrhage*) są stosunkowo rzadką przyczyną udarów mózgu, stanowiącą ok. 5% wszystkich przypadków. Jak pokazują dane epidemiologiczne z drugiej połowy ubiegłego stulecia, zapadalność na SAH spada rocznie o 0,6%, a obecnie szacowana jest na 9 przypadków na 100 tys. populacji ogólnej [16]. Szacuje się, że 85% spontanicznych SAH związanych jest z pękniętym tętniakiem, a zatem z potencjalnie odwracalną przyczyną wymagającą natychmiastowej interwencji zabiegowej [3, 16]. Bóle głowy są jedną z najczęstszych manifestacji SAH dotyczącą ok. 70% pacjentów, z czego 50% zgłasza ból o charakterze TCH [11]. Bardzo istotny jest fakt, że nawet w 50% SAH ból głowy może być jedynym objawem choroby [16]. Ciekawe zjawisko to również tzw. *sentinel headache* (ból głowy strażniczy/wartowniczy), który jest bólem zwiastującym, poprzedzającym wystąpienie SAH [3, 11]. W badaniach retrospektywnych 10–43% pacjentów zgłaszało powyższy ból w okresie dni lub tygodni przed pęknięciem tętniaka [11]. W tabeli 5 przedstawiono kryteria diagnostyczne bólów głowy związanych z SAH.

Patofizjologia

Najbardziej prawdopodobnym mechanizmem odpowiedzialnym za powstawanie bólu głowy w SAH są zmiany zachodzące w obrębie tętniakowatego naczynia i przylegających opon mózgowia. Ponieważ zarówno ściany naczyń tętnicznych, jak i opony mózgowia posiadają unerwienie bólowe, ich mechaniczne poszerzenie i rozerwanie związane z wynacynieniem krwi może wywoływać dolegliwości bólowe. Dodatkowym czynnikiem przypuszczalnie przyczyniającym się do wystąpienia bólu głowy jest wzmożone ciśnienie śródczaszkowe spowodowane przemieszczeniem krwi do przestrzeni podpajęczynówkowej [3]. Nie ustalono również dokładnego mechanizmu odpowiedzialnego za wspomniany wcześniej ból strażniczy, chociaż przypuszcza się, że jest on związany ze zmianami strukturalnymi ściany naczynia tętniczego poprzedzającymi pęknięcie [3, 11].

Charakterystyka

Najbardziej typową cechą bólu głowy związanego z SAH jest jego nagły początek, równoczesny z wystąpieniem krwawienia [2]. Jak wspomniano, w 50% przypadków ból osiąga maksymalną intensywność w bardzo krótkim czasie i spełnia kryteria diagnostyczne dla TCH [11]. Pacjenci często określają ból głowy w przebiegu SAH jako „najgorszy ból w życiu”, jednak duża intensywność bólu nie jest cechą swoistą SAH i w sytuacji każ-

Tabela 5. Kryteria diagnostyczne bólów głowy związanych z SAH według ICHD-3.

Ostry ból głowy związany z atraumatycznym SAH	Przewlekły ból głowy związany z atraumatycznym SAH
A. Każdy nowy ból głowy spełniający kryteria C i D	A. Ból głowy wcześniej klasyfikowany jako ostry ból głowy związany z SAH
B. Rozpoznano atraumatyczne krwawienie podpajęczynówkowe	B. Krwotok wewnątrzczaszkowy uległ stabilizacji, samoistnie lub w wyniku leczenia
C. Potwierdzenie związku SAH z wystąpieniem bólu poprzez spełnienie przynajmniej dwóch z poniższych warunków: 1. ból głowy wystąpił w bliskim związku czasowym z innymi objawami SAH lub doprowadził do rozpoznania SAH 2. ból uległ osłabieniu w związku z poprawą w zakresie SAH 3. nagły lub piorunujący początek bólu głowy	C. Ból głowy utrzymuje się > 3 miesiące od stabilizacji krwotoku
D. Jedna z poniższych cech: 1. ból ustąpił w ciągu 3 miesięcy 2. ból nie ustąpił, ale okres 3 miesięcy jeszcze nie minął	D. Bólu nie można zaklasyfikować precyzyjnie według innych kryteriów ICHD-3
E. Bólu nie można zaklasyfikować precyzyjnie według innych kryteriów ICHD-3	

ICHD-3 (*International Classification of Headache Disorders, 3rd edition*) – Międzynarodowa Klasyfikacja Bólów Głowy; SAH (*subarachnoid haemorrhage*) – krwotok podpajęczynówkowy.

dego nagłego wystąpienia bólu należy uwzględnić SAH w diagnostyce różnicowej [2]. W 70% przypadków ból jest obustronny, rozlany, bez ewidentnej ogniskowości [3]. W pozostałych przypadkach ma on tendencję do umiejscowienia w okolicy czołowej lub czołowo-ciemieniowej i lokalizuje się tożstronnie do pękniętego naczynia [3, 11]. Ból niezwiązany z pęknięciem tętniaka częściej ma charakter stopniowy i narastający [3]. Ból głowy może być pierwszym, a czasem i jedynym objawem SAH, co przyczynia się do problemów diagnostycznych [16]. Innymi objawami sugerującymi SAH są zaburzenia świadomości (ze śpiączką włącznie) i zespół oponowy (przede wszystkim sztywność karku) [3, 16]. Obecne mogą być również objawy ogniskowe związane z efektem masy spowodowanym przez tętniaka lub śródmózgowym wynaczynieniem krwi jak w ICH [3].

BÓLE GŁOWY ZWIĄZANE Z UDARAMI ŻYLNymi

Epidemiologia

Udary żyłne rozwijają się na podłożu zakrzepicy naczyń żylnych mózgu (CVT, *cerebral venous thrombosis*) i stanowią niepełną 1% wszystkich udarów [17]. Obecnie roczna zapadalność na CVT szacowana jest na 1,3–1,6 na 100 tys. osób, przy czym w młodszych grupach wiekowych obserwuje się znaczną przewagę płci żeńskiej. Szczyt zachorowań przypada na wiek pomiędzy 20. a 50. r.ż. [18]. Bóle głowy są najczęstszym objawem CVT, stwierdzanym u 60–95% pacjentów, i również najczęściej stanowią pierwszy objaw choroby [17, 18]. Ze względu na różnice językowe należy zaznaczyć, że w ICHD-3 funkcjonuje termin *bóle głowy związane z CVT*, natomiast nie pojawia się nazwa *udar żylny* [2]. Kryteria diagnostyczne bólów głowy związanych z CVT zostały przedstawione w tabeli 6.

Patofizjologia

Przypuszcza się, że głównym mechanizmem przyczyniającym się do generowania bólu w przypadku CVT jest rozszerzenie naczynia żylnego spowodowane zakrzepem powstającym w jego świetle. W wyniku rozszerzania naczynia drażnione są włókna nerwowe wrażliwe na ból zlokalizowane w ścianie naczynia. Dodatkowym elementem może być również aktywacja układu trójdzielno-naczyniowego wynikająca z rozciągania opon mózgowych otaczających naczynie objęte procesem zakrzepowym [19]. Ponadto CVT przyczynia się do zaburzeń krążenia płynu mózgowo-rdzeniowego (PMR), czego efektem może być wzmożone ciśnienie śródczaszkowe [19, 20]. Ten ostatni element również jest brany pod uwagę w rozważaniach na temat patofizjologii bólu głowy w przebiegu CVT [19].

Charakterystyka

Bóle głowy w przebiegu CVT mogą imitować pierwotne bóle głowy, a przede wszystkim migrenę, co znacznie utrudnia diagnostykę [2, 19]. Pacjenci z CVT często opisują ból jako pulsujący i zgłaszają objawy towarzyszące, takie jak nudności (z wymiotami lub bez nich) czy foto- i fonofobia [19]. Jednakże ból częściej ma charakter rozlany, a nie jednostronny jak w typowym napadzie migreny [2, 19]. Ciekawym testem diagnostycznym jest nasilenie bólu głowy u pacjentów z CVT poprzez wykonywanie próby Valsalvy [19]. Początek bólu głowy zazwyczaj jest opisywany jako podostry, rozwijający się w ciągu pierwszych 2 tygodni od zachorowania, natomiast u 2–5% osób obserwuje się ból o charakterze TCH [11, 17, 19]. W ramach diagnostyki różnicowej należy wspomnieć, że drugim najczęstszym objawem u pacjentów z CVT są napady padaczkowe, występujące u 30–40% chorych, a badanie neurologiczne wykazuje odchylenia w ok. 68% [18, 20].

Tabela 6. Kryteria diagnostyczne bólów głowy związanych z CVT według ICHD-3.

A. Każdy nowy ból głowy spełniający kryterium C
B. Rozpoznano CVT
C. Potwierdzenie związku CVT z bólem poprzez spełnienie obydwu z poniższych warunków: 1. ból wystąpił w ścisłym związku czasowym z innymi objawami CVT lub doprowadził do rozpoznania CVT 2. przynajmniej jedna z poniższych cech: <ul style="list-style-type: none">• ból uległ istotnemu pogorszeniu wraz ze zwiększeniem CVT• ból uległ istotnemu zmniejszeniu lub całkowitemu ustąpieniu wraz z poprawą w zakresie CVT
D. Bólu nie można zaklasyfikować precyzyjnie według innych kryteriów ICHD-3

CVT (*cerebral venous thrombosis*) – zakrzepica naczyń żylnych mózgu; ICHD-3 (*International Classification of Headache Disorders, 3rd edition*) – Międzynarodowa Klasyfikacja Bólów Głowy.

BÓLE GŁOWY ZWIĄZANE Z UDARAMI PRZYSADKI MÓZGOWEJ

Epidemiologia

W ICHD-3 osobno zostały wyszczególnione bóle głowy występujące w przebiegu udarów przysadki mózgowej [2]. Udar przysadki mózgowej jest chorobą rzadką, na którą roczna zapadalność wynosi 0,17 na 100 tys. osób [21]. Bóle głowy są jedną z podstawowych manifestacji udarów przysadki i wchodzi w skład klasycznej triady objawów przedstawionej w tabeli 7 [22]. Wydaje się, że bóle głowy są też najczęściej zgłaszanym objawem przez pacjentów z udarem przysadki [21, 22]. Kryteria diagnostyczne bólów głowy związanych z udarami przysadki przedstawiono w tabeli 8.

podrażnieniu opon mózgowych wtórnie do przemieszczenia wynaczynionej krwi i tkanki martwiczej do przestrzeni podpajęczynówkowej [23].

Charakterystyka

Bezsprzecznie najpowszechniejszą postacią bólu głowy związanego z udarami przysadki mózgowej jest ból o charakterze TCH; podobnie jak w przypadku SAH pacjenci często określają ten ból jako „najgorszy w życiu” [11, 23]. Chociaż zazwyczaj ból cechuje się dużą intensywnością od początku zachorowania, to opisywane są również przypadki bólu narastającego stopniowo w okresie kilku dni lub tygodni [23]. Diagnostykę różnicową ułatwiają objawy współwystępujące, wspomniane powyżej w ramach klasycznej triady objawów [2]. Dodatkowymi

Tabela 7. Klasyczna triada objawów udaru przysadki mózgowej.

1. Ból głowy o nagłym początku
2. Zaburzenia widzenia (ograniczenie pola widzenia, zaburzenia ostrości, zaburzenia gałkoruchowe)
3. Ostra niedoczynność przysadki (przełom nadnerczowy, hiponatremia)

Tabela 8. Kryteria diagnostyczne bólów głowy związanych z udarem przysadki mózgowej według ICHD-3.

A. Każdy nowy ból głowy spełniający kryterium C
B. Rozpoznano ostry krwotoczny zawał przysadki
C. Potwierdzenie związku udaru z bólem poprzez spełnienie przynajmniej dwóch z poniższych warunków: <ol style="list-style-type: none"> ból wystąpił w ścisłym związku czasowym z innymi objawami udaru lub doprowadził do jego diagnozy przynajmniej jedna z poniższych cech: <ul style="list-style-type: none"> ból uległ istotnemu pogorszeniu wraz z nasileniem udaru przysadki ból uległ istotnemu zmniejszeniu w przypadku poprawy w zakresie udaru przysadki ból o bardzo dużym natężeniu i nagłym lub piorunującym początku
D. Ból nie można zaklasyfikować precyzyjnie według innych kryteriów ICHD-3

ICHD-3 (*International Classification of Headache Disorders, 3rd edition*) – Międzynarodowa Klasyfikacja Bólów Głowy.

Patofizjologia

Rozważając patofizjologię bólu głowy związanego z udarem przysadki, należy wspomnieć o specyficznym umiejscowieniu tego narządu w obrębie siodła tureckiego. Udary przysadki w większości przypadków rozwijają się na podłożu makrogruczolaków, a zatem wyjściowo powiększonego organu [21–23]. W takiej sytuacji wystąpienie udaru niedokrwiennego lub krwotocznego (a często współwystępowanie obydwu) przyczynia się do nagłego dalszego powiększenia przysadki, zwiększenia ciśnienia wewnątrzsiodłowego i kompresji okolicznych struktur nerwowych. Przypuszcza się, że w mechanizmie odpowiedzialnym za generowanie bólu w przypadku udarów przysadki współuczestniczą dwa procesy. Pierwszy z nich związany jest z mechanicznym rozciąganiem opon mózgowia na skutek opisanego powyżej efektu masy. Drugi proces polega na

objawami mogącymi występować w przebiegu udarów przysadki mogą być nudności i zaburzenia świadomości [22].

POSTĘPOWANIE Z PACJENTEM, U KTÓREGO PODEJRZEWANA SIĘ BÓL GŁOWY ZWIĄZANY Z UDAREM MÓZGU

Jedynie u 4% pacjentów zgłaszających się rocznie na szpitalny oddział ratunkowy (SOR) lub izbę przyjęć (IP) z powodu bólu głowy stwierdzana jest organiczna przyczyna dolegliwości [24]. Odsetek ten rośnie do ponad 14%, jeżeli kryteria zostaną zawężone do bólów głowy o bardzo dużym nasileniu i spełniających kryteria TCH. Każdy pacjent zgłaszający się na SOR czy IP z nowym bólem głowy wymaga oceny pod kątem potencjalnych przyczyn bólu zagrażających życiu, ze szcze-

gólnym uwzględnieniem pacjentów z klinicznymi cechami TCH [11, 24]. Standardowym postępowaniem powinno być przeprowadzenie badania neurologicznego w celu oceny pacjenta pod kątem zaburzeń świadomości, obecności deficytów neurologicznych czy cech zespołu oponowego [25]. Kiedy istnieje podejrzenie przyczyny organicznej, trzeba bezzwłocznie rozpocząć diagnostykę obrazową [11, 24, 25]. Najczęściej jest do tego wykorzystywane obrazowanie z zastosowaniem tomografii komputerowej (TK), za pomocą której można w przystępny sposób uwidocznić ostry krwotok śródczaszkowy lub cechy obrzęku mózgu [24]. Należy wspomnieć, iż czułość TK w zakresie wykrywania SAH jest bliska 100% w okresie 6 h od zachorowania, następnie stopniowo spada, po czym osiąga 90–93% po 24 h od początku objawów i ok. 50% po 4–7 dniach [2, 11, 24]. W przypadku istotnego klinicznego podejrzenia SAH i braku cech krwawienia w obrazach TK, kolejnym elementem postępowania jest wykonanie punkcji lędźwiowej w celu oceny PMR [2, 11]. W badaniu PMR można stwierdzić charakterystyczną ksantochromię po 12 h od wystąpienia krwawienia, która może się utrzymywać przez 2 tygodnie [2, 11]. Obecnie coraz częściej zastosowanie znajdują metody obrazowania z wykorzystaniem rezonansu magnetycznego (RM). Niewątpliwą zaletą RM jest możliwość wczesnego wykrywania zmian niedokrwiennych oraz ognisk o małych rozmiarach [16]. Istotne wydaje się zaznaczenie, że badanie RM jest preferowaną metodą obrazowania w sytuacji podejrzenia udaru przysadki

mózgowej z powodu znacznie większej czułości niż badanie TK [2, 21, 24]. Podsumowując, postępowanie diagnostyczne ma na celu przede wszystkim ustalenie etiologii bólu głowy, natomiast w przypadku stwierdzenia przyczyny organicznej – wdrożenie swoistego leczenia. W kontekście wystąpienia udaru mózgu bóle głowy wydają się odsuwać na dalszy plan w praktyce klinicznej. Należy jednak zwracać uwagę na zgłaszane przez pacjentów dolegliwości i wdrażać leczenie objawowe. Natomiast charakterystyczną cechą omawianych bólów głowy, ujętą również w kryteriach diagnostycznych, jest poprawa w zakresie dolegliwości korespondująca z leczeniem choroby podstawowej [2].

PODSUMOWANIE

Wtórne bóle głowy występujące w przebiegu udarów mózgu nadal pozostają mało poznanym zagadnieniem. Dane epidemiologiczne dostępne w literaturze sugerują powszechność opisywanego zjawiska, jednak brak jest obecnie opracowanych schematów leczenia omawianych bólów głowy. Postępowanie z osobami zgłaszającymi się po poradę lekarską z powodu bólów głowy skoncentrowane jest głównie na diagnostyce przyczyn dolegliwości i wdrożeniu leczenia swoistego choroby podstawowej. Na szczególną uwagę zasługują przetrwałe bóle głowy, nieustępujące po opanowaniu choroby naczyniowej i obniżające jakość życia pacjentów.

Piśmiennictwo

1. Amarenco P, Bogousslavsky J, Caplan LR et al. Classification of stroke subtypes. *Cerebrovasc Dis.* 2009; 27(5): 493-501. <http://doi.org/10.1159/000210432>.
2. Vincent M, Wang S. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS) The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. *Cephalalgia.* 2018; 38(1): 1-211. <http://doi.org/10.1177/0333102417738202>.
3. Carolei A, Sacco S. Headache attributed to stroke, TIA, intracerebral haemorrhage, or vascular malformation. *Handb Clin Neurol.* 2010; 97: 517-28. [http://doi.org/10.1016/S0072-9752\(10\)97047-4](http://doi.org/10.1016/S0072-9752(10)97047-4).
4. Lai J, Harrison RA, Plecash A et al. A Narrative Review of Persistent Post-Stroke Headache – A New Entry in the International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. *Headache.* 2018; 58(9): 1442-53. <http://doi.org/10.1111/head.13382>.
5. Członkowska A, Ryglewicz D. Epidemiology of cerebral stroke in Poland. *Neurol Neurochir Pol.* 1999; 32(suppl 6): 99-103.
6. Béjot Y, Bailly H, Durier J et al. Epidemiology of stroke in Europe and trends for the 21st century. *Presse Med.* 2016; 45(12): e391-8. doi:10.1016/j.lpm.2016.10.003.
7. Guzik A, Bushnell C. Stroke Epidemiology and Risk Factor Management. *Continuum (Minneapolis).* 2017; 23(1): 15-39. <http://doi.org/10.1212/CON.0000000000000416>.
8. Harriott AM, Karakaya F, Ayata C. Headache after ischemic stroke: A systematic review and meta-analysis. *Neurology.* 2020; 94(1): e75-86. <http://doi.org/10.1212/WNL.0000000000008591>.
9. Jamieson DG, Cheng NT, Skliut M. Headache and Acute Stroke. *Curr Pain Headache Rep.* 2014; 18(9): 444. <http://doi.org/10.1007/s11916-014-0444-1>.
10. Oliveira FAA, Sampaio Rocha-Filho PA. Headaches Attributed to Ischemic Stroke and Transient Ischemic Attack. *Headache.* 2019; 59(3): 469-76. <http://doi.org/10.1111/head.13478>.
11. Yang C-W, Fuh J-L. Thunderclap headache: an update. *Expert Rev Neurother.* 2018; 18(12): 915-24. <http://doi.org/10.1080/14737175.2018.1537782>.
12. Ikram MA, Wieberdink RG, Koudstaal PJ. International epidemiology of intracerebral hemorrhage. *Curr Atheroscler Rep.* 2012; 14(4): 300-6. <http://doi.org/10.1007/s11883-012-0252-1>.
13. Rincon F, Mayer SA. Intracerebral haemorrhage. In: Matta BF, Menon DK, Smith M (ed). *Core Topics Neuroanaesthesia and Neurointensive Care.* Cambridge University Press, Cambridge 2011: 359-68. <http://doi.org/10.1017/CBO9780511977558.024>.
14. Grysiewicz RA, Thomas K, Pandey DK. Epidemiology of Ischemic and Hemorrhagic Stroke: Incidence, Prevalence, Mortality, and Risk Factors. *Neurol Clin.* 2008; 26(4): 871-95. <http://doi.org/10.1016/j.ncl.2008.07.003>.

15. Ferro JM, Mélo TP, Guerreiro M. Headaches in intracerebral hemorrhage survivors. *Neurology*. 1998; 50(1): 203-7. <http://doi.org/10.1212/WNL.50.1.203>
16. Macdonald RL, Schweizer TA. Spontaneous subarachnoid haemorrhage. *Lancet*. 2017; 389(10069): 655-66. [http://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)30668-7](http://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)30668-7).
17. Rajewski P, Książkiewicz B. Zakrzepica żył i zatok mózgu. *Udar Mózgu*. 2010; 12(1-2): 47-50.
18. Silvis SM, de Sousa DA, Ferro JM et al. Cerebral venous thrombosis. *Nat Rev Neurol*. 2017; 13(9): 555-65. <http://doi.org/10.1038/nrneurol.2017.104>.
19. Mehta A, Danesh J, Kuruvilla D. Cerebral Venous Thrombosis Headache. *Curr Pain Headache Rep*. 2019; 23(7): 47. <http://doi.org/10.1007/s11916-019-0786-9>.
20. Coutinho JM. Cerebral venous thrombosis. *J Thromb Haemost*. 2015; 13(suppl 1): S238-44. <http://doi.org/10.1111/jth.12945>.
21. Glezer A, Bronstein MD. Pituitary apoplexy: Pathophysiology, diagnosis and management. *Arch Endocrinol Metab*. 2015; 59(3): 259-64. <http://doi.org/10.1590/2359-3997000000047>.
22. Barkhoudarian G, Kelly DF. Pituitary Apoplexy. *Neurosurg Clin N Am*. 2019; 30(4): 457-63. <http://doi.org/10.1016/j.nec.2019.06.001>.
23. Suri H, Dougherty C. Presentation and Management of Headache in Pituitary Apoplexy. *Curr Pain Headache Rep*. 2019; 23(9): 1-4. <http://doi.org/10.1007/s11916-019-0798-5>.
24. Guryildirim M, Kontzialis M, Ozen M et al. Acute headache in the emergency setting. *Radiographics*. 2019; 39(6): 1739-59. <http://doi.org/10.1148/rg.2019190017>.
25. Filler L, Akhter M, Nimlos P. Evaluation and Management of the Emergency Department Headache. *Semin Neurol*. 2019; 39(1): 20-6. <http://doi.org/10.1055/s-0038-1677023>.

Różnicowanie migreny z migrenopodobnym objawowym bólem głowy o początku ostrym

The differential diagnosis of migraine and migraine-like acute headache

dr n. med. Ewa K. Czapińska-Ciepiela

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

STRESZCZENIE

Ciężki ból głowy o nagłym początku zazwyczaj wymaga różnicowania z napadem migreny. Pierwszym etapem oceny są wywiad i badanie neurologiczne. Objawy nasuwające przypuszczenie ciężkiej choroby neurologicznej, na której podłożu występuje ból głowy, to tzw. czerwone flagi. Należą do nich: silny ból głowy występujący po raz pierwszy, ból głowy najsilniejszy w życiu lub o innym niż zazwyczaj charakterze, szybko narastający, poprzedzony wysiłkiem fizycznym lub urazem, obecność ubytkowych objawów neurologicznych bądź niepokojących objawów ogólnoustrojowych, współistnienie ciąży, choroby nowotworowej lub choroby układowej. Ból głowy może być pierwszym lub wiodącym objawem infekcji, takiej jak zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych czy infekcja COVID-19. Pacjenci z migreną są obarczeni zwiększonym ryzykiem chorób naczyniowych mózgu. W przypadku silnego bólu głowy należy wykluczyć obecność m.in. krwotoku podpajęczynówkowego, krwawienia śródczaszkowego, zakrzepicy naczyń żylnych mózgu, rozwarstwienia tętnic domózgowych, krwawienia do guza, zapalenia tętnicy skroniowej. Ostry napad jaskry może być indukowany przez leczenie przeciwmigrenowe. Rzadko występujący zespół Brunsza może stanowić przyczynę silnych napadów bólu głowy przypominających migrenę.

Słowa kluczowe: migrena, migrenopodobny ból głowy, objawowy ból głowy, wtórny ból głowy, ciężki ból głowy, infekcja COVID-19, zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych, krwawienie podpajęczynówkowe, krwotok śródmózgowy, guz mózgu, rozwarstwienie tętnic domózgowych, zapalenie tętnicy skroniowej, zakrzepica naczyń żylnych mózgu, ostry atak jaskry, zespół Brunsza

Adres do korespondencji:

dr n. med. Ewa K. Czapińska-Ciepiela, Centrum Leczenia Padaczki i Migreny w Krakowie
31-209 Kraków, ul. Generała Augusta Fiedorfa-Nila 14/JU-4, e-mail: eczapinska@clpim.med.pl

ABSTRACT

An acute severe headache usually has to be differentiated from a migraine attack. The first step in the evaluation is medical history taking and neurological examination. Symptoms that may indicate a severe disease manifesting with headache are the so-called "red flags", which include: severe headache for the first time, headache that is worst in life or is unusual in nature, headache that is growing rapidly preceded by physical exercise or head trauma, the presence of neurological symptoms or disturbing systemic symptoms, coexistence of pregnancy, cancer or systemic disease. A headache may be the first or leading symptom of an infection such as meningitis or COVID-19. People suffering from migraines are at increased risk of cerebrovascular diseases. In the case of severe headache, the presence of subarachnoid hemorrhage, intracranial bleeding, thrombosis of the cerebral veins, dissection of the intracerebral arteries, haemorrhage into a tumor, and temporal artery inflammation should be excluded. The acute attack of glaucoma may be induced by anti-migraine treatment. The rare Bruns syndrome can cause severe attacks of a migraine-like headache.

Key words: migraine, migraine-like headache, secondary headache, severe headache, COVID-19 infection, meningitis, subarachnoid haemorrhage, intracerebral haemorrhage, brain tumor, dissection of intracerebral arteries, temporal arteritis, cerebral venous thrombosis, acute attack of glaucoma, Bruns syndrome

WSTĘP

40% populacji ludzkiej doświadcza ciężkiego bólu głowy każdego roku [1]. Objawowe bóle głowy zagrażające życiu występują stosunkowo rzadko, konieczne jest jednak zachowanie czujności diagnostycznej, żeby prawidłowo rozpoznać i odpowiednio leczyć przyczynę objawowego bólu głowy. W ostrym bólu głowy pojawiającym się po raz pierwszy prawdopodobieństwo stwierdzenia potencjalnie ciężkiej przyczyny jest znacznie większe niż w nawracającym bólu głowy. Dlatego pacjenci, u których ból głowy wystąpił niedawno, wymagają szybkiej oceny. Gdy są obecne niepokojące objawy podmiotowe i przedmiotowe, prawidłowe rozpoznanie i postępowanie mają istotne znaczenie. Pierwszy etap oceny stanowią wywiad i badanie neurologiczne [1, 2]. Objawy nasuwające przypuszczenie ciężkiej choroby neurologicznej, na której podłożu występuje ból głowy, to czerwone flagi. Należą do nich:

- ból głowy „najsilniejszy w życiu”
- ból głowy o nagłym początku, szybko narastający
- pierwszy ciężki ból głowy, zwłaszcza po 55. r.ż.
- ból głowy wywołany wysiłkiem fizycznym
- pourazowy ból głowy
- podostre narastanie bólu przez kilka dni bądź tygodni
- zmiana charakteru dotychczasowego bólu głowy
- ból z tkliwością miejscową, np. w okolicy tętnicy skroniowej
- ból głowy w przebiegu ciąży i połogu, choroby nowotworowej, choroby układowej
- obecność objawów towarzyszących, takich jak: zaburzenia świadomości, napady padaczkowe, neurologiczne objawy ogniskowe, gorączka, objawy wzmożonego ciśnienia

śródczaszkowego, aura migrenowa inna niż wzrokowa lub przedłużająca się ponad 60 min.

W poniższej części artykułu wymieniono i krótko scharakteryzowano najczęstsze przyczyny wtórnych bólów głowy o ostrym lub podoстрыm przebiegu.

BÓL GŁOWY W PRZEBIEGU INFEKЦИИ

Ból głowy to częsty objaw towarzyszący infekcjom, takim jak: grypa, sepsa czy infekcja COVID-19 (*coronavirus disease 2019*). Ból głowy w przebiegu infekcji jest zdefiniowany w Międzynarodowej Klasyfikacji Bólów Głowy, wersja 3 (ICHD-3, *International Classification of Headache Disorders, 3rd edition*) jako ból głowy pojawiający się w bliskiej korelacji czasowej z infekcją. Rozpoznanie to dotyczy zarówno osób, u których został wcześniej zdiagnozowany pierwotny ból głowy, a w przebiegu infekcji doszło do jego zaostrzenia lub chronifikacji, jak i osób, u których ból głowy pojawił się *de novo* w związku z infekcją. Pod względem przebiegu klinicznego ból głowy w infekcji można podzielić na ból ostry, który ustępuje wraz z końcem infekcji, ból przewlekły związany z przewlekłą infekcją, trwającą powyżej 3 miesięcy, oraz ból przetrwały, który trwa ponad 3 miesiące, mimo ustąpienia infekcji [3].

BÓL GŁOWY W PRZEBIEGU INFEKЦИИ COVID-19

Najbardziej interesującym zagadnieniem w obecnym czasie wydaje się ból głowy w przebiegu infekcji COVID-19. Na po-

czątku pandemii wirusa SARS-CoV-2 za objawy typowe dla infekcji uznano gorączkę, kaszel, duszność i ból gardła, jednak dość szybko okazało się, że charakterystyczne są też objawy spoza układu oddechowego, takie jak: ból głowy, anosmia i ageuzja, oraz ból w podbrzuszu, biegunka, bóle mięśni, zmęczenie i ogólne złe samopoczucie. Według najnowszych publikacji ból głowy występuje u 11–34% pacjentów hospitalizowanych w przebiegu infekcji COVID-19 [4]. Jego charakterystyka bywa różna, często jest silny, pulsujący, obustronny i nie reaguje na leczenie przeciwbólowe wysokimi dawkami niesteroidowych leków przeciwzapalnych, czas jego trwania jest dłuższy niż w przypadku migreny, zazwyczaj utrzymuje się ponad 72 h. Często stanowi wczesny objaw infekcji i może skłaniać do poszukiwania pomocy medycznej [5]. Postuluje się, że w genezie bólu głowy w przebiegu infekcji COVID-19 znaczenie mają aktywacja obwodowych włókien nerwu trójdzielnego bezpośrednio przez wirusa lub pośrednio przez krążące czynniki prozapalne, w tym CGRP (*calcitonin gene-related peptide* – peptyd związany z genem kalcytoniny) [4, 5]. Objawowy ból głowy może towarzyszyć zdiagnozowanej wcześniej migrenie, powodując trudności diagnostyczne [5]. Doświadczenie autora wskazuje, że potwierdzona infekcja COVID-19 powoduje silne i odporne na leczenie bóle głowy u pacjentów ze współistniejącą migreną, które mogą się utrzymywać przez cały czas obecności objawów ogólnoustrojowych lub przetrwać nawet po ich ustąpieniu. Niestety nie wszyscy pacjenci z takimi objawami, jak: silny ból głowy, ból podbrzusza i bóle mięśniowo-szkieletowe, mają wykonywany test na COVID-19, jeśli nie towarzyszą im inne typowe objawy tej infekcji, a w wywiadzie stwierdza się migrenę. Skutkuje to wykonaniem innych licznych badań diagnostycznych, które nie odpowiadają na pytanie o przyczynę nagłego pogorszenia przebiegu bólu głowy i pojawienia się objawów ogólnoustrojowych. Tymczasem ból głowy w przebiegu infekcji COVID-19 może występować także bez gorączki, a objawy, które najczęściej mu towarzyszą, to anosmia i ageuzja oraz ból w podbrzuszu i biegunka [4, 5]. Należy zatem pamiętać o tym, że u pacjenta ze stwierdzoną wcześniej migreną znaczne pogorszenie jej przebiegu lub nagle występujący, silny ból głowy nieustępujący pod wpływem leków zwykle przerywających ból u tego pacjenta mogą być objawem infekcji koronawirusem SARS-CoV-2.

ZAPALENIE OPON MÓZGOWO-RDZENIOWYCH

Zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych może wystąpić u pacjentów w każdym wieku, jednak częściej stanowi przypadłość młodych dorosłych, nastolatków i dzieci. Wywołuje ostry, ciężki, pulsujący ból głowy, któremu towarzyszą: foto- i fonofobia, nudności i wymioty. Cechą różnicującą z napadem migreny

zazwyczaj jest obecność objawów oponowych i gorączki. W przebiegu zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych mogą wystąpić również zaburzenia świadomości i napady padaczkowe. Badaniem z wyboru jest nakłucie lędźwiowe z pobraniem płynu mózgowo-rdzeniowego do diagnostyki, po wykluczeniu obecności nadciśnienia śródczaszkowego w badaniu TK głowy lub badaniu dna oka. W leczeniu stosuje się dożylną antybiotykoterapię empiryczną do czasu uzyskania wyników posiewu.

BÓL GŁOWY SPOWODOWANY WEWNĄTRZCZASZKOWĄ LUB SZYJNĄ CHOROBA NACZYNIOWĄ

Ból głowy wywołany chorobą naczyniową zazwyczaj stanowi powód zgłoszenia się chorego na SOR, choć przebieg dolegliwości może mieć również charakter podostry. Ból głowy zwykle jest silny, a jego intensywność szybko narasta. Rzadko bywa on izolowanym objawem choroby, a inne objawy neurologiczne, takie jak: niedowład, zaburzenia świadomości czy napady padaczkowe, zazwyczaj wskazują na wtórną przyczynę dolegliwości. Są jednak sytuacje, w których ból głowy jest objawem dominującym. Rozpoznanie oraz postępowanie będzie wówczas opierało się na dokładnej ocenie klinicznej pacjenta i wykonaniu odpowiednich badań dodatkowych. Diagnostyka różnicowa będzie miała na celu odróżnienie bólu głowy pierwotnego od objawowego. Nie zawsze jest to łatwe, zwłaszcza że osoby chore na migrenę są obciążone dodatkowo zwiększonym ryzykiem wystąpienia chorób naczyniowych mózgu [6, 7]. W tych przypadkach prawidłowa diagnoza będzie umożliwiała zastosowanie odpowiedniego leczenia.

Krwawienie podpajęczynówkowe

Krwawienie podpajęczynówkowe (SAH, *subarachnoid hemorrhage*) typowo powoduje silny, piorunujący ból głowy o nagłym początku, który w ciągu kilku sekund osiąga maksymalne nasilenie. Chorzy opisują go jako „najgorszy ból głowy w życiu” lub „nagłą eksplozję w głowie”. Początek bólu zazwyczaj jest związany z wysiłkiem fizycznym, podnoszeniem ciężarów, defekacją czy stosunkiem płciowym. Często ostrzegawczy ból głowy pojawiał się wcześniej, w okresie 2–8 tygodni. W przebiegu SAH poza bólem głowy zazwyczaj występują też nudności i wymioty (u 50–70% pacjentów), rzadziej objawy oponowe (tylko u 35% chorych), neurologiczne objawy ogniskowe, krótkotrwała utrata przytomności, narastające zaburzenia świadomości, napady padaczkowe. Należy jednak pamiętać, że ból głowy może być izolowanym objawem SAH. W celu potwierdzenia krwotoku podpajęczynówkowego złotym standardem postępowania diagnostycznego jest wykonanie badania TK głowy bez kontrastu. U 90% pacjentów z SAH świeża krew w przestrzeni podpajęczynówkowej jest widoczna w ciągu

pierwszych 24 h od zachorowania. Jeśli jednak od początku objawów upłynęło ponad 24 h lub jeśli krwotok jest niewielki, wtedy wynik tomografii komputerowej (TK) głowy może być prawidłowy. W takiej sytuacji badaniem potwierdzającym obecność SAH będzie wypływ krwistego płynu mózgowo-rdzeniowego w trakcie nakłucia lędźwiowego, który po odwirowaniu będzie miał barwę ksantochromiczną. Ksantochromia w płynie mózgowo-rdzeniowym pojawia się na skutek rozpadu erytrocytów po 12 h od krwotoku i utrzymuje się przez 2 tygodnie. W przypadku potwierdzonego krwotoku podpajęczynówkowego kolejnym zalecanym badaniem diagnostycznym jest angio-TK tętnic wewnątrzczaszkowych, które umożliwia zobrazowanie pękniętego tętniaka, będącego najczęstszą przyczyną SAH. Do czasu konsultacji neurochirurgicznej i oceny wskazań do klipsowania lub embolizacji tętniaka należy zachować reżim łóżkowy pacjenta, monitorować funkcje życiowe oraz zwalczać ból głowy za pomocą paracetamolu, tramadolu bądź morfiny [8, 9].

Krwotok śródmózgowy

Najczęściej występuje u chorych w starszym wieku z nadciśnieniem tętniczym w wywiadzie i/lub leczonych przeciwzakrzepowo doustnymi antagonistami witaminy K. Klinicznie manifestuje się jako silny ból głowy z objawami ogniskowego uszkodzenia ośrodkowego układu nerwowego (OUN). Zwykle występują również objawy nadciśnienia śródczaszkowego, takie jak nudności i wymioty, a także zaburzenia świadomości i napady padaczkowe. Krwotok śródczaszkowy można uwidocznić za pomocą badania TK głowy bez kontrastu. Chorego należy skonsultować neurochirurgicznie, jak również monitorować parametry krzepnięcia we krwi oraz ciśnienie tętnicze [8, 9].

Krwawienie do guza mózgu

Zazwyczaj występuje u pacjentów z chorobą nowotworową w wywiadzie lub u osób, u których w ostatnim czasie występował stopniowo narastający ból głowy. Ból głowy w przebiegu krwawienia do guza zazwyczaj jest silny, często towarzyszą mu: zaburzenia świadomości, wymioty, obecność tarczy zastoinowej na dnie oka, objawy ogniskowe i napady padaczkowe. W przypadku podejrzenia krwawienia do guza mózgu zaleca się wykonanie TK głowy w trybie pilnym, a następnie poszerzenie diagnostyki o badanie MRI głowy po ustabilizowaniu stanu pacjenta [9].

Zakrzepica naczyń żylnych mózgu

Najczęściej występuje u kobiet w ciąży i w połogu lub przyjmujących antykoncepcję hormonalną albo w przebiegu innych stanów pozakrzepowych, takich jak trombofilia lub choroba nowotworowa. Często bywa pierwszą manifestacją trombofilii

u młodego chorego. Ból głowy w zakrzepicy naczyń żylnych mózgu występuje u 90% pacjentów, zwykle ma charakter rozlany i przebieg stopniowo narastający w ciągu dni lub tygodni. Inne objawy zakrzepicy to: obrzęk tarczy nerwu wzrokowego, objawy ogniskowego uszkodzenia OUN, zaburzenie świadomości i ogniskowe bądź wtórnie uogólnione napady padaczkowe. W 25% przypadków ból głowy jest izolowanym objawem zakrzepicy naczyń mózgu. Dlatego też nowy, nietypowy ból głowy narastający stopniowo w ciągu dni lub tygodni pomimo leczenia przeciwbólowego u chorego zarówno z dodatnim, jak i ujemnym wywiadem w kierunku występowania migreny może nasuwać podejrzenie tej choroby. Badaniem diagnostycznym z wyboru jest badanie wenografii TK lub wenografii MRI, ponieważ standardowe badanie TK głowy wykazuje zmiany zaledwie u 30% chorych. Należy pamiętać o tym, że prawidłowe stężenie D-dimerów nie wyklucza zakrzepicy żyłnej mózgu. W leczeniu zakrzepicy naczyń żylnych mózgu stosuje się heparynę drobnocząsteczkową [8, 9].

Rozwarstwienie tętnicy domózgowej

Rozwarstwienie tętnicy domózgowej typowo występuje u pacjentów między 25. a 45. r.ż. Do rozwarstwienia tętnic domózgowych często dochodzi pod wpływem urazu w okolicy szyi, jednak rozwarstwienie może również wystąpić samoistnie. Objawy obejmują jednostronny ból głowy, zwykle narastający w ciągu godzin lub dni. U 20% chorych ból ma nagły początek, jest ostry, kłujący lub pulsujący, współwystępuje z nim ból szyi bądź karku, promieniujący do twarzy, co może imitować napad migreny. Objawy nasuwające podejrzenie rozwarstwienia tętnicy szyjnej to: zespół Hornera, ból gałki ocznej i uszkodzenie nerwów czaszkowych, zwłaszcza nerwu podjęzykowego. W miarę progresji rozwarstwienia narastają również stopniowo objawy ogniskowe (połowicze lub objawy z pnia mózgu), a pełne rozwarstwienie może prowadzić do udaru niedokrwiennego mózgu. W diagnostyce stosuje się badanie USG tętnic domózgowych metodą Dopplera oraz angio-TK lub angio-MRI tętnic domózgowych. Leczenie w fazie ostrej jest zazwyczaj zachowawcze, w trybie planowym wykonuje się stentowanie zajętego naczynia. W razie wystąpienia udaru mózgu należy postępować według standardów leczenia udaru niedokrwiennego [10].

Zapalenie tętnicy skroniowej

Zazwyczaj występuje u pacjentów starszych, a szczyt zachorowań przypada na okres po 70. r.ż. Manifestuje się jako jedno- lub obustronny ból głowy w okolicy skroniowej, który pacjenci opisują jako tępy lub świdrujący, z nakładaniem się epizodycznych kłujących bólów. Ból zwykle nasila się w nocy i po ekspozycji na zimno, towarzyszy mu znaczna tkliwość skóry głowy. Początek bólu zazwyczaj jest podostry i współistnieją z nim ob-

jawy ogólnoustrojowe, takie jak: osłabienie, gorączka i spadek masy ciała. W badaniu palpacyjnym tętnica skroniowa zwykle jest pogrubiała i bolesna. W badaniach laboratoryjnych wskaźniki stanu zapalnego mogą być podwyższone, jednak ich prawidłowy poziom nie wyklucza rozpoznania. W każdym przypadku podejrzenia zapalenia tętnicy skroniowej na podstawie obrazu klinicznego należy wykonać biopsję tętnicy skroniowej w celu weryfikacji diagnozy. U 50% pacjentów z nieleczonym zapaleniem tętnicy skroniowej rozwija się niedokrwienna neuropatia nerwu wzrokowego spowodowana zajęciem tętnicy ocznej, co może doprowadzić do utraty wzroku. Stosuje się glikokortykosteroidoterapię [2].

OSTRY ATAK JASKRY

Najczęściej występuje u kobiet w 6.–7. dekadzie życia. Ma ostry charakter, pojawia się jako silny i głęboki ból oka promieniujący do czoła, skroni i szczęki z towarzyszącym bólem głowy po tej samej stronie. Towarzyszą mu nudności i wymioty, a także zaburzenia widzenia, takie jak: widzenie za mgłą, widzenie barwnych pierścieni wokół źródeł światła, łzawienie, fotofobia. W badaniu fizykalnym oko jest zaczerwienione, źrenica poszerzona, niereagująca na światło, rogówka zmętniała, gałka oczna przy ucisku „twarda jak kamień”. Rozpoznanie różnicowe z napadem migreny jest bardzo istotne, ponieważ nieleczony ostry atak jaskry powoduje nieodwracalne uszkodzenie widzenia. W terapii stosuje się leki osmotycznie czynne (mannitol), zmniejszające produkcję cieczy wodnistej w oku (acetazolamid) i działające miejscowo (tymolol), a w trybie planowym irydotomię laserową [11, 12]. Rozpoznanie może być trudne, ponieważ migrena, tak jak ostry atak jaskry, manifestuje się nie tylko bólem głowy, ale też nudnościami, wymiotami, fotofobią i zaburzeniami źrenicznymi. U chorych na jaskrę migrena występuje dwukrotnie częściej niż w populacji ogólnej [9]. Co więcej, leki stosowane w profilaktycznym leczeniu migren, takie jak: topiramata, amitryptylina i wenlafaksyna [13], mogą in-

dukować ostry atak jaskry zamkniętego kąta [14–16]. Dlatego w przypadku podejrzenia ostrego ataku jaskry istotne znaczenie ma wywiad dotyczący przebiegu wcześniejszych epizodów i zażywanych leków. Jeśli to pierwszy epizod bólu głowy lub epizod ten jest inny od dotychczasowych, wskazane jest badanie okulistyczne [9].

ZESPÓŁ BRUNSA

U podłoża zespołu Brunsa leży obecność przeszkody mechanicznej powodującej intermitujące zaburzenia odpływu płynu mózgowo-rdzeniowego z komory bocznej mózgu. Przeszkodę mogą tworzyć: torbiel koloidowa komory III, oponiak lub brodawczak splotu naczyniówkowego. Zespół Brunsa manifestuje się napadami jednostronnego, silnego bólu głowy, któremu towarzyszą gwałtowne wymioty, co może nasuwać podejrzenie napadu migreny. Ból głowy, nieco inaczej niż w migrenie, ma tendencję do narastania do swojego maksymalnego natężenia w ciągu kilku minut, a wymioty nie są poprzedzone nudnościami. Ponadto napady mogą być wywoływane zmianą pozycji i ustępować pod wpływem odpowiedniego ułożenia. Etiologię objawów może potwierdzać badanie TK lub MRI głowy.

PODSUMOWANIE

Kluczowy w rozpoznaniu bólu głowy o początku ostrym jest wywiad na temat przebiegu wcześniejszych epizodów bólu głowy, zażywanych leków i chorób towarzyszących. Pacjenci z migreną obarczeni są większym ryzykiem chorób naczyniowych mózgu. Wystąpienie ostrego ataku jaskry zamkniętego kąta może się wiązać z leczeniem przeciwmigrenowym. W przypadku silnego bólu głowy pojawiającego się po raz pierwszy, najsilniejszego w życiu bólu głowy lub obecności niepokojących objawów neurologicznych lub ogólnoustrojowych wskazana jest pilna diagnostyka.

Piśmiennictwo

1. Lewis RP, Pedley TA. Neurologia Meritta. 3rd ed. Elsevier Urban & Partner, Wrocław 2012.
2. Hauser SL, Josephson SA, English JD et al. Bóle głowy. In: Goadsby PJ, Raskin NH. Neurologia w medycynie klinicznej. Vol 2. Wydawnictwo Czelej, Lublin 2008.
3. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS) The International Classification of Headache Disorders, 3rd ed. Cephalalgia. 2018; 38: 1-211.
4. Bolay H, Gül A, Baykan B. COVID-19 is a Real Headache! Headache. 2020; 60: 1415-21.
5. Uygun Ö, Ertaş M, Ekizoğlu E et al. Headache characteristics in COVID-19 pandemic-a survey study. J Headache Pain. 2020; 21: 121.
6. Sacco S, Ricci S, Carolei A. Migraine and vascular diseases: a review of the evidence and potential implications for management. Cephalalgia. 2012; 32: 785-95.
7. Sacco S, Merki-Feld GS, Aegidius KL et al. Hormonal contraceptives and risk of ischemic stroke in women with migraine: a consensus statement from the European Headache Federation (EHF) and the European Society of Contraception and Reproductive Health (ESC). J Headache Pain. 2017; 18: 108.
8. Wnuk M, Słowik A. Udar mózgu na dyżurze. Termedia, Poznań 2016.
9. Mumenthaler M, Bassetti CL, Daetwyler C et al. Diagnostyka różnicowa w neurologii. Elsevier/Urban & Partner, Wrocław 2008.

10. Misztal M, Kwiatkowska W, Ohly P, Nessler J. [Internal carotid artery dissection – symptomatology, diagnosis and treatment]. *Kardiol Pol.* 2011; 69: 958-62.
11. Pogrzebielski A. Jaskra zamkniętego kąta przesączania (ostry atak jaskry). Epub 2015. <https://www.mp.pl/okulistyka/okulistyka-dla-nieokulistow/artykuly/129064,jaskra-zamknietego-kata-przesaczania-ostry-atak-jaskry>.
12. Bowling B, Szaflik J, Izdebska J et al. Kanski. *Okulistyka kliniczna*. Edra Urban & Partner, Wrocław 2017.
13. Evers S, Afra J, Frese A et al. EFNS guideline on the drug treatment of migraine – revised report of an EFNS task force. *Eur J Neurol.* 2009; 16: 968-81.
14. Osaba M, Reviglio VE. Case report: the role of OCT in examination of a patient with topiramate-induced acute angle closure, acute myopia and macular striae. *Oxf Med Case Reports.* 2018; 2018: omy030.
15. Murphy RM, Bakir B, O'Brien C et al. Drug-induced Bilateral Secondary Angle-Closure Glaucoma: A Literature Synthesis. *J Glaucoma.* 2016; 2(5): e99-105.
16. Flores-Sánchez BC, Tatham AJ. Acute angle closure glaucoma. *Br J Hosp Med (Lond).* 2019; 80: C174-C9.

AJOVY[®]

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). Przejrzysty 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 ≥ 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 pacjento-łat). 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 MIGRENY¹

AJOVY[®] ▼
fremanezumab

**DOSTĘPNY
DLA PACJENTÓW²
W POLSCE!**

**Jedynie³ zarejestrowane przeciwciało monoklonalne
anty-CGRP, które może być podawane sc RAZ NA
KWARTAŁ lub RAZ NA MIESIĄC².**



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

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

1. Krishnaswamy R et al. Anti-CGRP monoclonal antibodies: breakthrough in migraine therapeutics. Progress in Neurology and Psychiatry. Volume 23.03 July-September 2019.
<https://www.progressnp.com/article/anti-cgrp-mono-clonal-antibodies-breakthrough-in-migraine-therapeutics/>.
2. Charakterystyka Produktu Leczniczego AJOVY[®] 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.

Wpływ fremanezumabu na jakość życia pacjentów cierpiących na migrenowe bóle głowy

Effect of fremanezumab on the quality of life of patients suffering from migraine headaches

lek. Anna K. Szewczyk¹, prof. dr hab. n. med. Krystyna Mitosek-Szewczyk²

¹ Katedra i Klinika Neurologii, Uniwersytet Medyczny w Lublinie

² Klinika Neurologii Dziecięcej, III Katedra Pediatrii, Uniwersytet Medyczny w Lublinie

STRESZCZENIE

Migrena jest zaburzeniem nerwowo-naczyniowym charakteryzującym się nawracającymi epizodami bólów głowy o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego. To choroba przewlekła, mająca znaczący wpływ na życie emocjonalne, prywatne i zawodowe chorego. Framenezumab stosuje się w leczeniu profilaktycznym migreny przewlekłej i epizodycznej. Jest to skuteczne i bezpieczne przeciwciało monoklonalne zakłócające szlak sygnałowy peptydu związanego z genem kalcytoniny – CGRP. Stosowanie go umożliwia zmniejszenie średniej liczby dni z migreną lub bólami głowy, a także pozytywnie wpływa na jakość życia, zdrowie emocjonalne, pracę zawodową oraz życie rodzinne.

Słowa kluczowe: migrena, fremanezumab, jakość życia

ABSTRACT

Migraine is a neurovascular disorder characterized by recurrent episodes of moderate to severe headache. This chronic disease has a significant impact on the emotional, private and professional life of the patient. Framenezumab is used for prophylactic treatment of chronic and episodic migraine. It is an effective and safe monoclonal antibody that interferes with the calcitonin gene-related peptide – CGRP signalling pathway. Its use allows to reduce the average number of days with migraines or headaches, and has a positive effect on quality of life, emotional health, work and family life.

Key words: migraine, fremanezumab, quality of life

Adres do korespondencji:

prof. dr hab. n. med. Krystyna Mitosek-Szewczyk, Klinika Neurologii Dziecięcej, III Katedra Pediatrii, Uniwersytet Medyczny w Lublinie, 20-092 Lublin, ul. prof. Antoniego Gębali 6

WSTĘP

Migrena należy do kategorii chorób przewlekłych, które prowadzą do spadku jakości życia. Obok bólów dolnego odcinka kręgosłupa i utraty słuchu związanej z wiekiem migrenowe bóle głowy są zaliczane do globalnych czynników sprzyjających pojawieniu się niepełnosprawności w krajach zarówno wysoko, jak i nisko rozwiniętych, u obu płci i w każdym wieku [1]. Zgodnie z wynikami *Global Burden of Disease Study 2019* (GBD 2019) migrena zajęła drugie miejsce wśród przyczyn globalnej niepełnosprawności wyrażonych jako lata życia z niepełnosprawnością (YLDs, *years lived with disability*), ale pierwsze miejsce w przypadku młodych kobiet w wieku 15–49 lat [2, 3]. Migrena może negatywnie wpływać na życie emocjonalne, prywatne i zawodowe, a także powodować bezpośrednie i pośrednie konsekwencje ekonomiczne. Jakość życia związana ze zdrowiem (HRQoL, *health related quality of life*) w przypadku osób z migrenowymi bólami głowy jest znacznie niższa w porównaniu z populacją ogólną [4], a pojawiające się umiarkowany lub silny ból i inne objawy towarzyszące migrenie mogą mieć znaczący negatywny wpływ na codzienne życie osób doświadczających ataków bólów głowy [5].

Migrena jest zaburzeniem nerwowo-naczyniowym i charakteryzuje się nawracającymi epizodami bólów głowy o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego [6]. W trakcie napadu migreny pacjenci oprócz bólu głowy doświadczają wielu odwracalnych objawów, wśród których wymienia się fotofobię i fonofobię, zaburzenia żołądkowo-jelitowe oraz szum w uszach lub zaburzenia poznawcze. Przed napadem bólu głowy chorzy mogą obserwować objawy ostrzegawcze, takie jak: drażliwość, senność bądź łzawienie. Rozpoznanie tych objawów i prawidłowa następcza reakcja behawioralna albo farmakologiczna mogą wpłynąć na zapobieganie wystąpieniu bólu lub jego łagodzenie [7]. U pacjentów cierpiących na migrenę obniża się też próg czuciowy. Zmienione odczucia somatosensoryczne są obserwowane pod postacią nadwrażliwości na takie bodźce, jak: dźwięki, światło lub zapachy, oraz tkliwości i drażliwości, które mogą wykraczać poza obszar czaszki i objawiać jako alodynia. Fotofobia występuje u ok. 80–90% chorych, fonofobia u ok. 70–83%, a osmofobia zgłasza 38,5–84% pacjentów. W literaturze podaje się również zmiany progów dla bólu mechanicznego i termicznego, jednak potwierdzenie tych danych wymaga dalszych badań [8]. *International Association for the Study of Pain* (IASP) definiuje alodynię jako ból spowodowany bodźcem, który w normalnych warunkach bólu nie wywołuje. Alodynia wiąże się ze zmianą jakości doznania sensorycznego i utraty specyficzności modalności sensorycznej [9].

Można wyróżnić migrenę epizodyczną i migrenę przewlekłą. Pierwszy typ charakteryzuje się bólami głowy trwającymi

4–72 h. Ból głowy ma nasilenie od umiarkowanego do ciężkiego i towarzyszą mu: nudności, wymioty, światłowstręt i nadwrażliwość na dźwięki.

Migrenę przewlekłą, zgodnie z klasyfikacją bólów głowy opublikowaną przez *International Headache Society* w 2018 r. [10], diagnozuje się, kiedy:

1. bóle głowy migrenowe lub przypominające napięciowe występują przez 15 lub więcej dni w miesiącu, i ma to miejsce co najmniej przez 3 miesiące, oraz
2. występują u pacjentów, którzy poprzednio przebyli co najmniej pięć napadów bólów głowy spełniających kryteria migreny bez aury lub z aurą, i
3. przez 8 lub więcej dni w miesiącu, w ciągu 3 miesięcy, spełniają kryteria migreny z aurą lub bez aury oraz pacjent podaje złagodzenie objawów po przyjęciu tryptanów lub ergotaminy/alkaloidu sporyszu
4. nie ma lepszego wytłumaczenia powyższego stanu.

Migrena przewlekła dotyka ok. 2–3% ogółu populacji, u kobiet występuje 3 razy częściej niż u mężczyzn [7]. Z migreny epizodycznej wydzielono typ przewlekły, gdyż bóle głowy w tym przypadku są bardzo częste lub mają charakter ciągłych bólów głowy. Ból głowy zmienia się w ciągu dnia lub w kolejnych dobach, przybierając charakter migrenowego bólu głowy z aurą lub bez aury bądź bólu napięciowego. Nadużywanie leków przeciwbólowych w migrenie powoduje ból głowy spowodowany nadużywaniem leków i jest to najczęstsza przyczyna sugerująca migrenę przewlekłą (50% chorych spełnia kryterium rozpoznania). Nadużywanie leków może być zarówno przyczyną, jak i skutkiem chronifikacji migreny i trudno powiedzieć, który z mechanizmów jest pierwotny, a który wtórny. Może to prowadzić do pojawienia się bólu głowy z nadużywania leków [11]. Nawet u 8% pacjentów cierpiących na migrenę epizodyczną istnieje prawdopodobieństwo jej przejścia w migrenę przewlekłą [12, 13].

Uważa się, że nakładanie się różnych mechanizmów może wpływać na wystąpienie migrenowych bólów głowy. Wśród nich udowodniono wzmożoną ekspresję peptydu związanego z genem kalcytoniny (CGRP, *calcitonin gene-related peptide*), którego patofizjologia jest powiązana z zapaleniem neurogennym [14] oraz ze wzmożoną aktywnością neuronów pnia mózgu, zwłaszcza substancji szarej okołowodociągowej i w zakresie rogu tylnego rdzenia [15].

Za pojawienie się bólu i objawów migreny odpowiadają: aktywacja układu trójdzielno-naczyniowego, uwolnienie neuropeptydów (m.in. CGRP) oraz aktywacja neuronów w pniu mózgu i przodomózgowiu [16]. Impulsy nerwowe są przekazywane drogą gałęzi drugiego rzędu do ośrodkowego układu

nerwowego (pień mózgu, podwzgórze, wzgórze i zwoje podstawy), co prowokuje pojawienie się specyficznych objawów: autonomicznych, afektywnych oraz związanych z utrzymaniem homeostazy (np. brak apetytu). Objawy prodromalne mogą się pojawić przed bólem głowy lub po nim, a związane jest to albo z nieprawidłową aktywnością neuronalną struktur korowych, międzymózgowia i/lub pnia mózgu, albo bombardowaniem struktur nadrdzeniowych. W przewodzeniu na drodze czuciowej, nocycytywnej (afferentnej) unerwiającej oponę oraz wewnątrzczaszkowe naczynia krwionośne, udział biorą aksony włókien C (niezmielinizowane) oraz A δ (zmielinizowane), które zawierają i uwalniają trzy naczyniorozszerzające peptydy: CGRP, substancję P oraz polipeptyd aktywujący cyklazę przysadkową (PACAP, *pituitary adenylate cyclase-activating peptide*). CGRP i substancja P mają podobny efekt działania, a uwalniane są z okołonaczyniowych aksonów nerwu trójdzielnego, jednak w przeciwieństwie do CGRP jedynie niewielka liczba komórek zawiera substancję P. Rola PACAP nie jest jeszcze jednoznacznie określona. Neuropeptyd można znaleźć we włóknach nerwu trójdzielnego otaczających mózgowie naczynia krwionośne oraz w jego zwoju [17, 18]. Receptory CGRP są obecne w neuronach czuciowych, w tym w zwoju trójdzielnym i korzeniu grzbietowym zwoju, ale również poza układem nerwowym w mięśniach gładkich, układzie naczyniowym, trzustce, nerkach i nadnerczach [19–21].

CGRP to 37-aminokwasowy peptyd, należący do rodziny kalcytoniny. Zlokalizowany jest we włóknach czuciowych A δ i C, dlatego pełni funkcję czuciową i efektorową (nocycepcja oraz łuk odruchowy – część eferentna). Peptyd pełni też funkcję protekcyjną w układzie sercowo-naczyniowym, w którym działa wazodylatacyjnie. W zależności od sytuacji może pełnić też funkcję pro- i przeciwzapalną. Istnieją dwie izoformy CGRP: α i β , które różnią się między sobą trzema aminokwasami, jednak dzielą te same szlaki i aktywności biologiczne. Obydwie formy są kodowane na różnych *loci* chromosomu 11. Przyjęto, że forma α częściej znajduje się w ośrodkowym i obwodowym układzie nerwowym, podczas gdy forma β – w jelitowym układzie nerwowym [22].

Do grupy białek z rodziny kalcytoniny należą: kalcytonina α i β (CT), adrenomedullina (AM), amylina (AMY), CGRP oraz adrenomedullina 2/intermedina (AM2/IMD), należące do rodziny pokrewnych peptydów. Receptory CGRP (CGRP-R) należą do rodziny przezbłonowych receptorów sprzężonych z białkiem G (GPCR, *G protein-coupled receptor*) i mają trzy komponenty strukturalne, które łączą się z receptorem RAMP i modyfikują jego aktywność [23, 24].

FREMANEZUMAB W TERAPII MIGRENY

Najnowszą strategią leczniczą w migrenie jest zakłócenie sygnałowego szlaku CGRP [25], który można blokować, kierując bezpośrednio do peptydu lub jego receptora przeciwciała monoklonalne. Terapia przeciwciałami monoklonalnymi zrewołucjonizowała leczenie migreny. Zostały opracowane cztery przeciwciała monoklonalne: fremanezumab (TEV-48215), galcanezumab (LY2951742) i eptinezumab (ALD403) [26, 27], które wiążą CGRP, podczas gdy erenumab (AMG-334) wiąże się z zewnątrzkomórkową domeną receptora CGRP [28].

Fremanezumab jest lekiem specyficznym w terapii migreny, skutecznym i bezpiecznym w leczeniu profilaktycznym migreny przewlekłej, jak również epizodycznej. Preparat selektywnie łączy się z zaangażowanym w ośrodkową i obwodową patologię migreny peptydem pochodnym genu kalcytoniny CGRP [26]. Jest drugim przeciwciałem monoklonalnym zatwierdzonym przez FDA do leczenia migreny, we wrześniu 2018 r. Lek został dopuszczony do obrotu w Unii Europejskiej w marcu 2019 r.

Fremanezumab jest humanizowanym przeciwciałem monoklonalnym IgG2 Δ a/k pozyskiwanym z prekursora mysiego o masie 148 kDa. Wiążąc się wybiórczo z ligandem peptydu związanego z genem kalcytoniny, blokuje wiązania obydwu izoform α -CGRP i β -CGRP z receptorami CGRP i AMY₁. Dokładny mechanizm zapobiegania atakom migreny nie został poznany, uważa się jednak, że wynika on z modulującego wpływu na układ trójdzielny. Fremanezumab wykazuje wysoką swoistość do CGRP [29] i nie wiąże się z innymi białkami należącymi do rodziny kalcytoniny. Substancja charakteryzuje się wydłużonym okresem półtrwania (31–39 dni), zmniejszoną możliwością interakcji z innymi lekami oraz zmniejszonym potencjałem organotoksyczności. W enzymatycznym procesie proteolitycznym podczas metabolizmu przeciwciał monoklonalnych są wytwarzane nietoksyczne krótkie peptydy i aminokwasy, które są pomijane podczas nerkowej czy wątrobowej ścieżki eliminacji i usuwane głównie na drodze proteolizy wewnątrzkomórkowej [30, 31], dlatego leczenie fremanezumabem prawdopodobnie wiąże się z mniejszym ryzykiem wystąpienia poważnych działań niepożądanych, jednak długoterminowe skutki jego stosowania, jako substancji blokującej funkcje fizjologiczne, dotyczące układu sercowo-naczyniowego, żołądkowo-jelitowego i kostnego, powinny być oceniane w nadal trwających badaniach.

Badania kliniczne II fazy opisywały skuteczność fremanezumabu podawanego podskórnym u pacjentów z dużą częstotliwością bólów głowy w migrenie epizodycznej. Badanie rando-

mizowane, podwójnie zaślepione, kontrolowane placebo [32] opisywało skuteczność kliniczną i bezpieczeństwo stosowania tego przeciwciała monoklonalnego. Grupę badaną podzielono na trzy podgrupy. W podgrupie pierwszej fremanezumab stosowano w pojedynczej dawce 225 mg co miesiąc przez 3 miesiące, a następnie podawano jedną dawkę placebo. Podgrupa druga otrzymała początkową dawkę 675 mg fremanezumabu, a następnie co miesiąc podawano jej trzy dawki placebo. Podgrupa trzecia otrzymywała co miesiąc placebo, w sumie cztery dawki. W ciągu 12 tygodni po podaniu pierwszej dawki obie grupy z fremanezumabem osiągnęły pierwszorzędowy i drugorzędowy punkt końcowy, w odróżnieniu od grupy placebo. Ogółem w ciągu 12 tygodni po pierwszej dawce pacjenci zgłaszali zmniejszenie liczby dni z migreną i bólami głowy, jak również liczby dni z towarzyszącymi objawami i leczenia ostrych napadów migreny. Zmniejszyła się też liczba dni i godzin bólów głowy o co najmniej umiarkowanym nasileniu. Obniżenie o 50% liczby dni z migreną było obserwowane u 28% pacjentów z grupy placebo oraz 53% i 59% chorych, którzy otrzymali fremanezumab (odpowiednio dawka 225 mg i 675 mg). Wśród najczęstszych zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem chorzy zgłaszali łagodny ból w miejscu wkłucia lub rumień.

Przeprowadzono również badanie II fazy u pacjentów z migreną przewlekłą [33, 34]. Lek podawano raz na 28 dni w trzech cyklach w trzech badanych grupach: leczonych fremanezumabem 675 mg + 225 mg + 225 mg, fremanezumabem 900 mg + 900 mg + 900 mg i placebo przez 3 miesiące. Lek zmniejszył średnią częstość występowania bólów głowy i średnią długość czasu ich trwania. Utrzymującą się poprawę kliniczną obserwowano u pacjentów już po 1. miesiącu leczenia, a pierwszy efekt był widoczny już między 3. a 7. dobą od podania leku. Podobnie jak w badaniu poprzednim główne działanie niepożądane stanowił ból w miejscu wstrzyknięcia.

W badaniach II fazy oceniano wpływ leku na jakość życia (jakość pracy, sprawność, samopoczucie, koncentrację uwagi). Zauważono, że fremanezumab był w stanie poprawić sprawność funkcjonowania w dniach bez bólu głowy u pacjentów obu grup badanych w migrenie epizodycznej i migrenie przewlekłej.

Skuteczność kliniczną i bezpieczeństwo stosowania oceniano w kilku randomizowanych badaniach III fazy, z udziałem dorosłych pacjentów. Jedno z badań [35], trwające 12 tygodni i prowadzone metodą podwójnie zaślepioną, z grupą kontrolną otrzymującą placebo, dotyczyło pacjentów z migreną

epizodyczną. Z badania wyłączono m.in. pacjentów po 70. r.ż. i przed 18. r.ż. oraz stosujących opiaty, barbiturany lub otrzymujących toksynę botulinową typu A na 4 miesiące przed badaniem. Wyniki potwierdziły zmniejszenie średniej liczby dni z migreną.

Również badania III fazy były prowadzone dla migreny epizodycznej i migreny przewlekłej, włączając w to migrenę trudną do leczenia. Pacjenci otrzymywali lek raz na miesiąc (225 mg co 4 tygodnie) lub raz na kwartał (675 mg co 12 tygodni). Ocenę skuteczności mierzono zmianą średniej liczby dni z migreną lub bólem głowy o nasileniu co najmniej umiarkowanym i biorąc pod uwagę towarzyszącą im niepełnosprawność [36]. Efektywność leku oceniano również w przypadku pacjentów nadużywających leków, co zdarza się szczególnie w migrenie przewlekłej i może prowadzić do spadku jakości życia i do większej niepełnosprawności. Nadużywanie leków wydaje się nie wpływać na efektywność przeciwciał monoklonalnych, a prawie 60% pacjentów je otrzymujących przestaje nadużywać leków prewencyjnych (w porównaniu z 46% pacjentów otrzymujących placebo). Wydaje się, że nowe terapie prewencyjne dzięki większej skuteczności i poprawie tolerancji mogą poprawić jakość życia chorych oraz zmniejszać niepełnosprawność i nasilenie zaburzeń depresyjnych [37]. U pacjentów z migreną przewlekłą fremanezumab wpływał pozytywnie na ogólny stan zdrowia oraz produktywność w pracy [38].

W 12-miesięcznych badaniach III fazy wykazano również brak efektu wypłukania (*wearing-off effect*), objawiającego się powrotem lub nasileniem objawów klinicznych pod koniec okresu dawkowania, dla fremanezumabu przyjmowanego zarówno co miesiąc, jak i kwartalnie [39, 40].

PODSUMOWANIE

Istnieje potrzeba skutecznej profilaktyki ukierunkowanej na patofizjologię migreny. Musi być ona bezpieczna i dobrze tolerowana przez pacjenta. Szybka skuteczność takiej terapii, a także łatwość jej stosowania oraz większy odstęp między poszczególnymi dawkami wydają się mieć kluczowe znaczenie dla pacjenta oraz wpływać pozytywnie na przeciwdziałanie nadużywaniu leków. Badania pokazują, że blokowanie sygnałowego szlaku CGRP jest obiecującym kierunkiem terapii migreny, a fremanezumab może być stosowany u dorosłych jako lek specyficzny w terapii migreny. Stosowanie go umożliwia zmniejszenie średniej liczby dni z migreną lub bólami głowy, a także pozytywnie wpływa na jakość życia, zdrowie emocjonalne, pracę zawodową oraz życie rodzinne.

Piśmiennictwo

1. Steiner TJ, Stovner LJ, Vos T et al. Migraine is first cause of disability in under 50s: will health politicians now take notice? *J Headache Pain*. 2018; 19: 17-20. <http://doi.org/10.1186/s10194-018-0846-2>.
2. Steiner TJ, Stovner LJ, Jensen R et al. Migraine remains second among the world's causes of disability, and first among young women: findings from GBD2019. *J. Headache Pain*. 2020, 21(1): 137. <http://doi.org/10.1186/s10194-020-01208-0>.
3. Abbafati C, Machado DB, Cislaghi B et al. Global burden of 369 diseases and injuries in 204 countries and territories, 1990–2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet*. 2020; 396: 1204-22. [http://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30925-9](http://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30925-9).
4. Lipton RB, Lee L, Saikali NP. et al. Effect of Headache-Free Days on Disability, Productivity, Quality of Life, and Costs Among Individuals with Migraine. *J Manag Care Spec Pharm*. 2020; 26: 1344-52.
5. Lombard L, Farrar M, Ye W et al. A global real-world assessment of the impact on health-related quality of life and work productivity of migraine in patients with insufficient versus good response to triptan medication. *J Headache Pain*. 2020; 21(1): 41.
6. Goadsby PJ, Lipton RB, Ferrari MD. Migraine – Current Understanding and Treatment. *N Engl J Med*. 2002; 346: 257-70. <http://doi.org/10.1056/nejmra010917>.
7. Dodick DW. Migraine. *Lancet*. 2018; 391: 1315-30. [http://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)30478-1.7](http://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)30478-1.7).
8. Peng KP, May A. Migraine understood as a sensory threshold disease. *Pain*. 2019; 160: 1494-1501. <http://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000001531>.
9. <https://www.iasp-pain.org/Education/Content.aspx?ItemNumber=1698#Allodynia> (access:).
10. Olesen J. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS) The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. *Cephalalgia*. 2018; 38: 1-211. <http://doi.org/10.1177/0333102417738202>.
11. Lipton RB, Fanning KM, Serrano D et al. Ineffective acute treatment of episodic migraine is associated with new-onset chronic migraine. *Neurology*. 2015; 84: 688-95.
12. Buse DC, Scher AI, Dodick DW et al. Impact of Migraine on the Family: Perspectives of People With Migraine and Their Spouse/Domestic Partner in the CaMEO Study. *Mayo Clin Proc*. 2016; 91: 596-611. <http://doi.org/10.1016/j.mayocp.2016.02.013>.
13. Bigal ME, Lipton RB. Clinical course in migraine: conceptualizing migraine transformation. *Neurology*. 2008; 71(11): 848-55.
14. Tajti J, Uddman R, Möller S et al. Messenger molecules and receptor mRNA in the human trigeminal ganglion. *J Auton Nerv Syst*. 1999; 76: 176-83. [http://doi.org/10.1016/S0165-1838\(99\)00024-7](http://doi.org/10.1016/S0165-1838(99)00024-7).
15. Benarroch EE. CGRP: sensory neuropeptide with multiple neurologic implications. *Neurology*. 2011; 77(3): 281-7. <http://doi.org/10.1212/WNL.0b013e31822550e2>.
16. Vetvik KG, MacGregor EA. Sex differences in the epidemiology, clinical features, and pathophysiology of migraine. *Lancet Neurol*. 2017; 16(1): 76-87. [http://doi.org/10.1016/S1474-4422\(16\)30293-9](http://doi.org/10.1016/S1474-4422(16)30293-9).
17. Ashina M, Hansen JM, Do TP et al. Migraine and the trigeminovascular system – 40 years and counting. *Lancet Neurol*. 2019; 18: 795-804. [http://doi.org/10.1016/S1474-4422\(19\)30185-1](http://doi.org/10.1016/S1474-4422(19)30185-1).
18. Nosedá R, Burstein R. Migraine pathophysiology: Anatomy of the trigeminovascular pathway and associated neurological symptoms, cortical spreading depression, sensitization, and modulation of pain. *Pain*. 2013; 154(suppl 1). <http://doi.org/10.1016/j.pain.2013.07.021>.
19. Majima M, Ito Y, Hosono K et al. CGRP/CGRP Receptor Antibodies: Potential Adverse Effects Due to Blockade of Neovascularization? *Trends Pharmacol Sci*. 2019; 40: 11-21. <http://doi.org/10.1016/j.tips.2018.11.003>.
20. Edvinsson L, Eftekhari S, Salvatore CA et al. Cerebellar distribution of calcitonin gene-related peptide (CGRP) and its receptor components calcitonin receptor-like receptor (CLR) and receptor activity modifying protein 1 (RAMP1) in rat. *Mol Cell Neurosci*. 2011; 46: 333-9. <http://doi.org/10.1016/j.mcn.2010.10.005>.
21. Schou WS, Ashina S, Amin FM et al. Calcitonin gene-related peptide and pain: a systematic review. *J Headache Pain*. 2017; 18(1). <http://doi.org/10.1186/s10194-017-0741-2>.
22. Russell FA, King R, Smillie SJ et al. Calcitonin gene-related peptide: physiology and pathophysiology. *Physiol Rev*. 2014; 94: 1099-142. <http://doi.org/10.1152/physrev.00034.2013>.
23. Hay DL, Garejla ML, Poyner DR et al. Update on the pharmacology of calcitonin/CGRP family of peptides: IUPHAR Review 25. *Br J Pharmacol*. 2018; 175: 3-17. <http://doi.org/10.1111/bph.14075>.
24. Lennerz JK, Ruehle V, Ceppa EP et al. Calcitonin Receptor-Like Receptor (CLR), Receptor Activity-Modifying Protein 1 (RAMP1), and Calcitonin Gene-Related Peptide (CGRP) Immunoreactivity in the Rat Trigeminal System: Differences between Peripheral and Central CGRP Receptor Distribution. *J Comp Neurol*. 2008; 507: 1277-99. <http://doi.org/10.1002/cne>.
25. Messina R, Goadsby PJ. CGRP – a target for acute therapy in migraine: Clinical data. *Cephalalgia*. 2019; 39(3): 420-7.
26. Silberstein SD, Dodick DW, Bigal ME et al. Fremanezumab for the Preventive Treatment of Chronic Migraine. *N Engl J Med*. 2017; 377: 2113-22. <http://doi.org/10.1056/nejmoa1709038>.
27. Goadsby PJ, Reuter U, Hallström Y et al. A Controlled Trial of Erenumab for Episodic Migraine. *N Engl J Med*. 2017; 377: 2123-32. <http://doi.org/10.1056/nejmoa1705848>.
28. Shi L, Lehto SG, Zhu DXD et al. Pharmacologic Characterization of AMG 334, a Potent and Selective Human Monoclonal Antibody against the Calcitonin Gene-Related Peptide Receptor. *J Pharmacol Exp Ther*. 2016; 356: 223-31. <http://doi.org/10.1124/jpet.115.227793>.
29. Ohlsson L, Kronvall E, Stratton J et al. Fremanezumab blocks CGRP induced dilatation in human cerebral, middle meningeal and abdominal arteries. *J. Headache Pain*. 2018; 19. <http://doi.org/10.1186/s10194-018-0905-8>.
30. Lionetto L, Curto M, Cisale GY et al. Fremanezumab for the preventive treatment of migraine in adults. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2019; 12: 741-8. <http://doi.org/10.1080/17512433.2019.1635452>.
31. Lionetto L, Cipolla F, Guglielmetti M et al. Fremanezumab for the prevention of chronic and episodic migraine. *Drugs Today*. 2019; 55. <http://doi.org/10.1358/dot.2019.55.4.2970909>.
32. Bigal ME, Dodick DW, Rapoport AM et al. Safety, tolerability, and efficacy of TEV-48125 for preventive treatment of high-frequency episodic migraine: A multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2b study. *Lancet Neurol*. 2015; 14: 1081-90. [http://doi.org/10.1016/S1474-4422\(15\)00249-5](http://doi.org/10.1016/S1474-4422(15)00249-5).
33. Bigal ME, Edvinsson L, Rapoport AM et al. Safety, tolerability, and efficacy of TEV-48125 for preventive treatment of chronic migraine: A multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2b study. *Lancet Neurol*. 2015; 14: 1091-100. [http://doi.org/10.1016/S1474-4422\(15\)00245-8](http://doi.org/10.1016/S1474-4422(15)00245-8).
34. Bigal ME, Dodick DW, Krymchantowski AV et al. TEV-48125 for the preventive treatment of chronic migraine: Efficacy at early time points. *Neurology*. 2016; 87: 41-8.

35. Dodick DW, Silberstein SD, Bigal ME et al. Effect of Fremanezumab compared with placebo for prevention of episodic migraine a randomized clinical trial. *JAMA*. 2018; 319(19): 1999-2008. <http://doi.org/10.1001/jama.2018.4853>.
36. Friedman DI, Cohen JM. Fremanezumab: A disease-specific option for the preventive treatment of migraine, including difficult-to-treat migraine. *Emerg Top Life Sci*. 2020; 4: 179-90. <http://doi.org/10.1042/ETLS20200018>.
37. Silberstein SD, Cohen JM, Seminerio MJ et al. The impact of fremanezumab on medication overuse in patients with chronic migraine: Subgroup analysis of the HALO CM study. *J Headache Pain*. 2020; 21: 1-10. <http://doi.org/10.1186/s10194-020-01173-8>.
38. Lipton RB, Cohen JM, Gandhi SK et al. Effect of fremanezumab on quality of life and productivity in patients with chronic migraine. *Neurology*. 2020; 95: e878-e88. <http://doi.org/10.1212/WNL.0000000000010000>.
39. Blumenfeld AM, Stevanovic DM, Ortega M et al. No "Wearing-Off Effect" Seen in Quarterly or Monthly Dosing of Fremanezumab: Subanalysis of a Randomized Long-Term Study. *Headache*. 2020; 60: 2431-43. <http://doi.org/10.1111/head.13994>.
40. Quintas S, Garc D, Heredia P et al. Wearing Off Response to OnabotulinumtoxinA in Chronic Migraine: Analysis in a Series of 193 Patients. *Pain Med*. 2019; 20: 1815-21. <http://doi.org/10.1093/pm/pny282>.

Nietypowy przebieg migreny podczas infekcji COVID-19 – opis przypadku

Atypical course of migraine during COVID-19 infection – case report

dr n. med. Marta Waliszewska-Prosół

Katedra i Klinika Neurologii, Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich we Wrocławiu
Centrum Leczenia Migreny Premium Clinic we Wrocławiu

STRESZCZENIE

Wpływ choroby wywołanej przez koronawirusa typu 2 (COVID-19) na układ nerwowy pozostaje nieznanym. Niektóre badania wykazały, że ból głowy jest jednym z najczęstszych objawów i często pierwszym objawem neurologicznym u pacjentów z potwierdzoną infekcją. Najczęściej jest on fenotypowo zbliżony do bólu typu napięciowego i opisywany jako uciskający lub rozpierający, obustronny i trudno poddający się leczeniu. Istnieje niewiele doniesień na temat wpływu COVID-19 na wcześniej występujące bóle głowy, w tym na przebieg migreny.

W artykule przedstawiono przypadek 36-letniej kobiety chorującej od wielu lat na migrenę bez aury, u której obserwowano nietypową fenomenologię i przebieg napadu migreny podczas zakażenia koronawirusem.

Słowa kluczowe: migrena, aura migrenowa, migrena siatkówkowa, wirus SARS-CoV-2, COVID-19

ABSTRACT

The way that coronavirus type 2 (COVID-19) disease impact on the nervous system remains unknown. Some studies have found headache to be one of the most common symptoms, and often the first neurological symptom, in patients with a confirmed infection. Most often it is phenotypically similar to tension pain and described as pressing or distressing pain, bilateral; and it is difficult to treat. There are few reports on the effects of COVID-19 on pre-existing headaches, including migraine.

The article presents the case of a 36-year-old woman suffering for many years from migraine without aura, in whom unusual phenomenology and the course of a migraine attack during coronavirus infection were observed.

Key words: migraine, migraine aura, retinal migraine, SARS-CoV-2 virus, COVID-19

Adres do korespondencji:

dr n. med. Marta Waliszewska-Prosół, Katedra i Klinika Neurologii, Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich we Wrocławiu, 50-556 Wrocław, ul. Borowska 213, e-mail: marta.waliszewska@gmail.com

WSTĘP

Choroba koronawirusowa (COVID-19, *coronavirus disease 2019*), która pojawiła się w Wuhanie w Chinach w listopadzie 2019 r., stała się globalną pandemią [1]. Mimo że wiedza na temat tej jednostki chorobowej i samego wirusa SARS-CoV-2 (*severe acute respiratory syndrome coronavirus 2*), który ją wywołuje, jest coraz większa, nadal nie znamy mechanizmu powstawania objawów neurologicznych COVID-19 [2].

Wirus SARS-CoV-2, oprócz wirusów SARS-CoV i MERS-CoV (*middle east respiratory syndrome coronavirus*), należy do grupy koronawirusów o wysokiej patogenności [2, 3]. Obecnie jest postulowanych kilka możliwych dróg rozprzestrzeniania się wirusa SARS-CoV-2 w organizmie człowieka: wykorzystanie krwiobiegu z następczym rozsiewem neuronalnym, zakażenie komórek śródbłonna występujących w obrębie bariery krew–mózg lub bariery krew–płyn mózgowo-rdzeniowy, wykorzystanie dróg transsynaptycznych po zakażeniu zakończeń nerwowych (transport postępowy lub wsteczny), głównie w obrębie opuszki węchowej, przejście przez barierę krew–mózg na skutek zainfekowania leukocytów (mechanizm konia trojańskiego) lub poprzez wykorzystanie układu limfatycznego [4–6]. Wydaje się jednak, że najbardziej prawdopodobny jest mechanizm receptorowy z wykorzystaniem enzymu konwertującego angiotensynę typu 2 (ACE2, *angiotensin-converting enzyme*) do przerywania bariery krew–mózg. Ekspresja ACE2 poza tkanką płucną została potwierdzona w neuronach, astrocytach, oligodendrocytach, opuszcze węchowej, istocie czarnej, pniu mózgu oraz tylnej korze zkrętu obręczy [4, 7]. Wykazano, że SARS-CoV-2 jest wirusem neurotropowym, który ma zdolności do infekowania i replikacji w kulturach komórek neuronalnych i mózgowych. W badaniach pośmiertnych w ok. 30–40% przypadków wykryto RNA wirusa w mózgu [8, 9].

Wydaje się, że powstanie objawów neurologicznych w COVID-19 odbywa się w trzech możliwych mechanizmach: bezpośredniego zajęcia układu nerwowego, powikłań pozapalnych o podłożu immunologicznym oraz w mechanizmie wtórnym do uszkodzenia płuc i choroby ogólnoustrojowej [9, 10].

Chociaż głównymi objawami COVID-19 są: gorączka, kaszel i duszność, to jednym z najczęściej obserwowanych symptomów poprzedzających zakażenie SARS-CoV-2 lub występujących podczas tego zakażenia i po nim jest ból głowy [11, 12]. Częstość występowania bólów głowy jest według rozmaitych badań różna i mieści się w szerokim przedziale 10–70% [1, 13, 14]. Mechanizm powstawania bólu głowy w COVID-19 pozostaje niejasny. Można postulować, że jest podobny do mechanizmów obserwowanych w przypadku

innych wirusów układu oddechowego, takich jak grypa A i B, w których ból głowy często towarzyszy gorączce i zmęczeniu. Kryteria bólu głowy spowodowanego przez infekcję wirusową dokładnie określa Międzynarodowa Klasyfikacja Bólów Głowy, wersja 3 (ICHD-3, *International Classification of Headache Disorders, 3rd edition*) [15].

Niektórzy autorzy sugerują, że ból głowy może być konsekwencją bezpośredniego zajęcia struktur układu trójdzielno-naczyniowego w mechanizmie receptorowym ACE2 [16]. Chociaż dokładny fenotyp bólu głowy bezpośrednio przypisywany COVID-19 nie jest swoisty [17, 18], to na podstawie dotychczasowych obserwacji możemy opisać jego pewne stałe cechy, które przedstawiono w tabeli 1.

Tabela 1. Cechy bólu głowy u pacjentów z COVID-19.

- uciskający lub rozpierający
- obustronny, obejmujący całą głowę (rzadziej jednostronny)
- uporczywy, stały, mogący trwać kilka–kilkanaście dni
- nasila się podczas aktywności fizycznej, schyłania się, kaszlu, gorączki
- nie występuje fonofobia ani fotofobia
- umiarkowane lub ciężkie nasilenie
- słaba odpowiedź na leczenie przeciwbólowe

Migrena bez aury jest najczęstszą postacią migreny i występuje u ok. 80% pacjentów z tą chorobą. Kryteria jej rozpoznania przedstawiono w tabeli 2 [15].

Tabela 2. Kryteria ICHD-3 rozpoznania migreny bez aury.

- A. Co najmniej pięć napadów bólu głowy spełniających kryteria B–D
- B. Napady bólu głowy trwające 4–72 h (nieleczone lub leczone nieskutecznie)
- C. Ból głowy wykazuje co najmniej dwie z czterech następujących cech:
 1. jest umiejscowiony po jednej stronie
 2. ma pulsujący charakter
 3. ma umiarkowane lub znaczne nasilenie
 4. nasila się w czasie zwykłej aktywności fizycznej lub zmusza do jej unikania
- D. W czasie bólu głowy występuje co najmniej jeden z następujących objawów:
 1. nudności i/lub wymioty
 2. nadwrażliwość na światło i dźwięki
- E. Inne rozpoznanie ICHD-3 nie opisuje lepiej stwierdzonych zaburzeń

W przypadku migreny z aurą należy pamiętać, że według kryteriów rozpoznania u pacjenta muszą wystąpić przynajmniej dwa takie same napady, żeby móc rozpoznać migrenę z aurą. Jeśli wystąpi jeden napad, wówczas rozpoznajemy prawdopodobną migrenę z aurą [15].

Migrena siatkówkowa to bardzo rzadka postać migreny i częściej występuje u kobiet. Mechanizm jej powstawania jest nieznan, ale zaburzenia widzenia w jej przebiegu mają najprawdopodobniej podłoże neuronalne. Rzadko stanowi ona izolowaną postać choroby i najczęściej ujawnia się u pacjentów z rozpoznaną już migreną z aurą [19, 20]. Kryteria rozpoznania migreny siatkówkowej przedstawiono w tabeli 3 [15].

Tabela 3. Kryteria ICHD-3 rozpoznania migreny siatkówkowej.

A. Napady spełniające kryteria rozpoznania migreny z aurą oraz poniższe kryterium B.
B. Aura mająca obydwie cechy:
• w pełni odwracalne, jednooczne pozytywne i/lub negatywne objawy wzrokowe (np. migotania, mroczki lub ślepota) potwierdzone w trakcie ataku poprzez badanie pola widzenia lub rysunek pacjenta
• co najmniej dwie z poniższych cech aury:
a. rozszerza się stopniowo w ciągu co najmniej 5 min
b. trwa 5–60 min
c. towarzyszy jej ból głowy lub pojawia się on w ciągu godziny od zakończenia aury
C. Inne rozpoznanie nie odpowiada lepiej objawom zgłaszanym przez chorego, a inne przyczyny przejściowego zaniewidzenia zostały wykluczone.

Aura występująca w migrenie siatkówkowej, podobnie jak klasyczna aura wzrokowa, jest związana ze zjawiskiem rozprzestrzeniania się depresji korowej (CSD, *cortical spreading depression*) od kory wzrokowej do pierwotnej kory czuciowo-ruchowej, ale z zajęciem siatkówki [21–23]. Najnowsze badania sugerują, że takie zjawisko występuje także u pacjentów, u których nie rozwija się aura i jej brak może być związany z tym, iż zjawisko CSD nie obejmuje swoim zasięgiem pól wzrokowych [22–24]. Teoria naczyniowa zakłada, że przyczyną migreny siatkówkowej jest niedokrwienie w obszarze zaopatrywanym przez tętnicę środkową siatkówki [19, 25].

W przypadku migreny siatkówkowej aura i/lub w pełni odwracalne zaniewidzenie obejmuje jedno oko, a nie – jak w aurze wzrokowej – połówkę pola widzenia w obu oczach. W przeciwieństwie do napadu migreny z aurą, w migrenie siatkówkowej objawy wzrokowe narastają wolniej i pojawiają się po tej samej stronie co ból głowy [15, 19, 20]. Ból głowy może wystąpić po ustąpieniu objawów wzrokowych albo w ich trakcie [20, 25].

Istotne jest, żeby wykluczyć inne przyczyny jednoocznej utraty widzenia, np.: niedokrwienie lub odklejenie siatkówki, zapalenie tętnicy skroniowej, przemijający napad niedokrwienia mózgu (*amaurosis fugax*), rozwarstwienie tętnicy szyjnej bądź neuropatię nerwu wzrokowego [26, 27]. Należy podkreślić, że w leczeniu doraźnym migreny siatkówkowej przeciwwskazane

są tryptany, w przeciwieństwie do migreny z aurą, w której po ustąpieniu aury wzrokowej można je przyjmować. W leczeniu profilaktycznym należy unikać stosowania leków z grupy β -blokerów, ponieważ istnieje zwiększone ryzyko nieodwracalnej utraty wzroku [28].

OPIS PRZYPADKU

U 36-letniej kobiety, pozostającej pod stałą opieką neurologiczną, w 22. r.ż. ustalono rozpoznanie migreny bez aury. Napady bólu głowy występowały średnio raz lub 2 razy w miesiącu. Ból głowy miał zawsze charakter pulsujący, rozpoczął się w okolicy skroni i/lub za gałką oczną i obejmował w końcu całą połowę twarzy po stronie lewej. Kilukrotnie się zdarzyło, że u chorej podczas jednego napadu ból początkowo obejmował lewą, a następnie prawą połowę głowy. Okresowo występowały nudności bez wymiotów i nadwrażliwość na dźwięki i zapachy. Pacjentka ból głowy opisywała jako umiarkowany, a w 10-stopniowej skali bólu oceniała go zwykle na 3–5. Napady bólu migrenowego nie miały związku z cyklem miesięcznym, a główny czynnik prowokujący napady stanowiły deprywacja snu lub za długi sen, przede wszystkim w dni odpoczynku od pracy, i odprężenie po stresie. W leczeniu doraźnym chora stosowała sumatryptan w dawce 50 mg lub paracetamol w dawce 1000 mg z dobrym efektem. Wywiad chorobowy nie był obciążony, pacjentka nie chorowała przewlekłe, nigdy nie doznała urazu głowy lub kręgosłupa, nie przyjmowała na stałe żadnych leków. W wywiadzie rodzinnym odnotowano, że na migrenę z aurą cierpiała mama chorej, natomiast u babci występowały częste bóle głowy, ale nigdy nie ustalono u niej rozpoznania migreny.

W maju 2020 r. w lewym oku pojawiła się u pacjentki pierwsza w życiu aura, której towarzyszyła znacznego stopnia nadwrażliwość węchowa. Chora swoją aurę opisywała jako geometryczny kształt przypominający nałożone na siebie różne figury, który pojawił się w peryferyjnym polu widzenia i powiększał się proksymalnie, co prowadziło do całkowitego zaciemnienia pola widzenia. Obserwowany kształt miał ciemne barwy – zieloną, szaroniebieską, granatową z nielicznymi jaśniejszymi przebłyskami. Objawy aury ustąpiły po prawie 40 minutach, a po kolejnych 20 minutach pacjentka doświadczyła najsilniejszego w swoim życiu bólu głowy. Obejmował on lewą połowę głowy, był pulsujący z nudnościami i ze światłowstrętem, z nadwrażliwością na dźwięki i zapachy. Charakter tego bólu nie różnił się istotnie od charakteru napadów migreny, które występowały w przeszłości, ale miał zdecydowanie większe nasilenie.

Ponieważ nie zaobserwowano istotnej poprawy po zażyciu sumatryptanu w dawce 100 mg przyjętego po ustąpieniu ob-

jawów ogniskowych, a następnie paracetamolu, chora zgłosiła się na szpitalny oddział ratunkowy. W badaniu neurologicznym nie stwierdzono odchyień od stanu prawidłowego. Wykonano tomografię komputerową (TK) głowy, która nie wykazała nieprawidłowości, oraz angiografię (angio-TK) głowy, która wykluczyła obecność tętniaka i cech zakrzepicy żylniej. Podstawowe badania laboratoryjne oraz badanie elektrokardiografii (EKG) nie wykazywały odchyień, wartości ciśnienia tętniczego i tętna pozostawały prawidłowe. W związku z poprzedzającymi ból zaburzeniami widzenia pacjentkę skonsultowano okulistycznie; w badaniu okulistycznym również nie stwierdzono odchyień. Na SOR podano 1000 mg metamizolu dożylnie oraz 600 mg magnezu w powolnym wlewie kroplowym, po czym zaobserwowano stopniowe zmniejszanie się nasilenia objawów.

Po prawie 2 dniach ból głowy ustąpił całkowicie i w tym samym dniu pacjentka straciła węch. Po kilku godzinach wystąpiły gorączka (ok. 39°C) i silny ból mięśni. Z uwagi na specyficzny objaw, jakim jest utrata węchu, chora poddała się badaniu na obecność koronawirusa, które potwierdziło zakażenie. W trakcie infekcji, trwającej ok. 10 dni, pacjentka miała stale podwyższoną temperaturę ciała, krótkotrwale reagowała na doraźnie przyjmowane leki przeciwgorączkowe. Ponadto w 3. dobie od utraty węchu wystąpił u niej nowy ból głowy, który miał inny charakter niż ból migrenowy. Był on uporczywy, uciskający, tępy, obustronny, zlokalizowany głównie w okolicy czołowej i rzucie zatok obocznych nosa oraz obu okolic skroniowych, nasilał się podczas codziennej aktywności. Nie towarzyszyły mu inne objawy. Ból głowy słabo reagował na stosowane doraźne leczenie przeciwbólowe, a w 10-stopniowej skali pacjentka określała go na 5. Ból ten występował jeszcze przez blisko 2 tygodnie od czasu ustąpienia objawów ogólnych infekcji. Ponadto chora odczuwała ogólne zmęczenie oraz miała problemy z pamięcią i koncentracją.

Po prawie miesiącu od zachorowania na COVID-19 u pacjentki wykonano badanie metodą rezonansu magnetycznego (MRI, *magnetic resonance imaging*) głowy, które wykazało drobne, pojedyncze zmiany hiperintensywne w obrazach T2-zależnych. Obraz nie różnił się od wyniku badania MRI przeprowadzonego 3 lata wcześniej. Wykonano również ultrasonografię (USG) tętnic dogłównych, która nie wykazała nieprawidłowości, oraz kontrolną konsultację okulistyczną, której wynik był prawidłowy. Powonienie zaczęło stopniowo wracać kilka tygodni po infekcji.

W lutym 2021 r. pacjentka zgłosiła się na wizytę kontrolną. Od czasu wyzdrowienia nigdy więcej nie wystąpiła u niej aura. Napady migreny bez aury pojawiały się sporadycznie, z częstotścią i nasileniem podobnym jak przed zakażeniem koronawirusem i charakteryzowały się dobrą odpowiedzią na leczenie sumatryptanem. Obecnie chora nie odczuwa żadnych istotnych objawów i dolegliwości, które mogłyby być następstwami zakażenia.

DYSKUSJA

U pacjentki z rodzinnym obciążeniem migreną wiele lat temu rozpoznano migrenę bez aury [15]. Częstość napadów i ich nasilenie oraz dobra odpowiedź na szybko przyjęty tryptan były dla chorej akceptowalne i nigdy nie rozważała ona włączenia leczenia profilaktycznego. Pacjentka nie chorowała przewlekłe, a w przeszłości nie odnotowano istotnych zaburzeń okulistycznych, w tym przemijających zaburzeń czy pogorszenia ostrości widzenia.

W przedstawionym przypadku wystąpienie pierwszej w życiu aury, po której pojawił się najsilniejszy w życiu napad migreny, miało istotny związek z zakażeniem wirusem SARS-CoV-2 i najprawdopodobniej było pierwszym objawem zakażenia. Interesujące jest to, że podczas aury obserwowano u chorej także znaczną nadwrażliwość węchową, a w konsekwencji straciła ona węch, co było pierwszym objawem sugerującym COVID-19. U pacjentki rozpoznano pierwszy w życiu napad migreny siatkówkowej. W trakcie zakażenia poza objawami ogólnymi, takimi jak gorączka i bóle mięśniowe, wystąpił typowy dla infekcji koronawirusowej ból głowy, który trwał ok. 2 tygodni. W ponad 9-miesięcznej obserwacji od przebycia infekcji nie obserwowano u chorej napadu migreny z aurą i tak silnym bólem głowy.

Przedstawiony przypadek może dowodzić, że wirus SARS-CoV-2 cechuje się tropizmem do struktur układu naczyniowo-trójdzielnego i może bezpośrednio wpływać na aktywność bioelektryczną mózgu oraz odpowiadać za wyzwolenie zjawiska CSD, co u opisywanej pacjentki skutkowało rozwinięciem się napadu migreny siatkówkowej. Mechanizm niniejszego zjawiska pozostaje nieznanym, a obserwacja ta wymaga potwierdzenia na większych grupach chorych i przy zastosowaniu nowoczesnych technik obrazowania czynnościowego.

Piśmiennictwo

1. Mao L, Jin H, Wang M et al. Neurologic manifestations of hospitalized patients with coronavirus disease 2019 in Wuhan, China. *JAMA Neurol.* 2020; 77(6): 683-90.
2. Rodriguez-Morales AJ, Bonilla-Aldana DK, Balbin-Ramon GJ et al. History is repeating itself: probable zoonotic spillover as the cause of the 2019 novel coronavirus epidemic. *Infez Med.* 2020; 28: 3-5.
3. Dhama K, Khan S, Tiwari R et al. Coronavirus disease 2019 – COVID-19. *Clin Microbiol Rev.* 2020; 33: e00028-20.
4. Baig AM, Khaleeq A, Ali U et al. Evidence of the COVID-19 Virus Targeting the CNS: Tissue Distribution, Host-Virus Interaction, and Proposed Neurotropic Mechanisms. *ACS Chem Neurosci.* 2020; 11: 995-8.
5. Li Y, Bai W, Hashikawa T. The neuroinvasive potential of SARS-CoV2 may play a role in the respiratory failure of COVID-19 patients. *J Med Virol.* 2020; 92: 552-5.
6. Kipnis J. Immune system: The "seventh sense". *J Exp Med.* 2018; 215(2): 397-8.
7. Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S et al. SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor. *Cell.* 2020; 181: 271-80.
8. von Weyhern C, Kaufmann I, Neff F. Early evidence of pronounced brain involvement in fatal COVID-19 outcomes. *Lancet.* 2020; 395(10241): e109.
9. Singh A, Zaheer S, Kumar N et al. Covid19, beyond just the lungs: a review of multisystemic involvement by Covid19. *Pathol Res Pract.* 2021; 16: 153384.
10. Wu Y, Xu X, Yang L et al. Nervous system damage after COVID-19 infection: Presence or absence? *Brain Behav Immun.* 2020; 87: 55.
11. Asadi-Pooya AA, Simani L. Central nervous system manifestations of COVID-19: A systematic review. *J Neurol Sci.* 2020; 413: 116832.
12. Straburzyński M. Headache in the time of COVID-19 – general practitioner perspective. *Migrena news.* 2020; 2(9): 5-11.
13. Sampaio Rocha-Filho PA, Voss L. Persistent Headache and Persistent Anosmia Associated With COVID-19. *Headache.* 2020; 60(8): 1797-9.
14. Lechien JR, Chiesa-Estomba CM, Place S et al. Clinical and Epidemiological Characteristics of 1,420 European Patients with mild-to-moderate Coronavirus Disease 2019. *J Intern Med.* 2020; 13089: 1-10.
15. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS). The International Classification of Headache Disorders. 3rd ed. *Cephalalgia.* 2018; 38: 1-211.
16. Bolay H, Gül A, Baykan B. COVID-19 is a Real Headache! *Headache.* 2020; 60(7): 1415-21.
17. Uygun Ö, Ertaş M, Ekizoğlu E. Headache characteristics in COVID-19 pandemic – a survey study. *J Headache Pain.* 2020; 21: 121.
18. Bobker SM, Robbins MS. COVID-19 and Headache: A Primer for Trainees. *Headache.* 2020; 60(8): 1806-11.
19. Istrate BM, Vilciu C, Răgan C. Retinal migraine. *Rom J Ophthalmol.* 2020; 64(2): 96-9.
20. Grosberg BM, Solomon S, Lipton RB. Retinal migraine. *Curr Pain Headache Rep.* 2005; 9(4): 268-71.
21. Lai J, Dilli E. Migraine Aura: Updates in Pathophysiology and Management. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2020; 20(6): 17.
22. Stępień A. Modern migraine treatment. *Ból.* 2019; 20(1): 39-44.
23. de Boer I, Terwindt GM, van den Maagdenberg AMJM. Genetics of migraine aura: an update. *J Headache Pain.* 2020; 21(1): 64.
24. Qubty W, Patniyot I. Migraine Pathophysiology. *Pediatr Neurol.* 2020; 107: 1-6.
25. Reggio E, Chisari CG, Ferrigno G et al. Migraine causes retinal and choroidal structural changes: evaluation with ocular coherence tomography. *J Neurol.* 2017; 264(3): 494-502.
26. Al-Moujahed A, Tran EM, Azad A et al. Risk of Retinal Artery Occlusion in Patients with Migraine. *Am J Ophthalmol.* 2020; 24: S0002-9394(20)30632-2.
27. Bagheri N, Mehta S. Acute Vision Loss. *Prim Care.* 2015; 42(3): 347-61.
28. Zhang Y, Parikh A, Qian S. Migraine and stroke. *Stroke Vasc Neurol.* 2017; 2(3): 160-7.

Sprostowanie

Niniejszym oświadczamy, że dr n. o zdr. Beata Mielańczuk-Lubecka jest równorzędnym pierwszym autorem artykułu *Wybrane metody fizjoterapeutyczne w bólach głowy*, opublikowanego w czasopiśmie „Migrena news” vol. 2-3/nr 4-1(7-8) 2019/2020.

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 powlekanej), 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 powlekanej). 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-HT₁ 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. 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 migreny¹
bursztynian sumatryptanu

W doraźnym zwalczaniu napadów migreny,
w tym również migreny podczas miesiączki²

Dostępne opakowania:

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

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