

migrena

NEWS

MIGRENA – diagnostyka i leczenie

**MIEJSCE INIEKCJI PODSKÓRNYCH
SUMATRYPTANU** w leczeniu migreny


JAKOŚĆ ŻYCIA PACJENTÓW z migreną
przyjmujących fremanezumab

MIGRENA PRZEDSIONKOWA w praktyce
fizjoterapeuty



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
Weronika Trzeciak

Korekta
Dominika Zaborowska

Reklama
Anna Bogusz
anna.bogusz@mededu.pl

Wersją pierwotną jest wersja
drukowana.

Copyright © Medical Education

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

SPIS TREŚCI

- 67 **Słowo wstępne**
- 69 **Migrena – diagnostyka i leczenie**
Nina Kamińska-Słyk, Izabela Domitrz, Stanisław Słyk
- 77 **Miejsce iniekcji podskórnych sumatryptanu
w leczeniu migreny**
Piotr Chądzyński
- 85 **Jakość życia pacjentów z migreną przyjmujących
fremanezumab**
Katarzyna Kępczyńska, Izabela Domitrz
- 90 **Migrena przedsionkowa w praktyce fizjoterapeuty**
Beata Mielącuk-Lubecka, Karolina Krzysztoń

SŁOWO WSTĘPNE



Szanowni Państwo!

Drodzy Czytelnicy!

Aktualny numer naszego pisma został już wydany. Mam nadzieję, że opublikowane artykuły spełnią Państwa oczekiwania. Wszystkie są poświęcone migrenie, głównie postępowaniu doraźnemu w tej chorobie – m.in. praca dotycząca tryptanów i sumatryptanu jako złotego standardu leczenia napadu migreny. Ważnym problemem poruszonym w numerze jest jakość życia pacjentów z migreną, która zdecydowanie się poprawia w przypadku zastosowania dobrze dobranej i skutecznej terapii profilaktycznej. Na koniec zwracamy uwagę na migrenę przedsionkową oraz rolę fizjoterapii w jej leczeniu.

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

Migrena – diagnostyka i leczenie

Migraine – diagnosis and treatment

Nina Kamińska-Słyk, dr hab. n. med. Izabela Domitrz, lek. Stanisław Słyk

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

STRESZCZENIE

Migrena to choroba przewlekła, która według Global Burden of Disease 2015 została uznana za trzecią wiodącą przyczynę niepełnosprawności na świecie wśród osób po 50. r.ż. Odpowiednia diagnostyka i skuteczne leczenie pozytywnie wpływają na jakość życia pacjentów. Jedną ze specyficznych, szeroko przebadanych i często stosowanych grup leków są tryptany. Mechanizm ich działania polega na aktywowaniu receptorów 5-HT_{1B/1D}, co skutkuje skurczem naczyniowym oraz ograniczeniem wydzielania mediatorów zapalnych. Pierwszym odkrytym przedstawicielem tryptanów był sumatryptan. Jest on dostępny w wielu postaciach, co umożliwia dostosowanie terapii do preferencji chorego. Postać podskórna ma szybki początek działania i dużą biodostępność, a działania niepożądane są głównie miejscowe i przemijające. Postać doustna, a szczególnie dawki 50 mg i 100 mg, są popularne wśród pacjentów ze względu na swoją skuteczność oraz wygodę stosowania. Postać donosowa zmniejsza objawy migreny po 15 min u ponad 1/3 chorych, jednak ma słabsze działanie przeciwbólowe w ocenie po 4 h w porównaniu z sumatryptanem 100 mg w formie doustnej. Postać doodbytnicza jest skuteczna i dobrze tolerowana przez pacjentów.

Słowa kluczowe: migrena, pierwotne bóle głowy

Adres do korespondencji:

lek. Stanisław Słyk, Klinika Neurologii, Szpital Bielański, 01-809 Warszawa, ul. Ceglowska 80
tel.: +48 22 56 90 239, e-mail: stslyk@gmail.com

ABSTRACT

Migraine is a chronic disease which, according to The Global Burden of Disease 2015, is the third leading cause of disability in both males and females under 50 years old. Correct diagnosis and effective treatment positively affect patients' quality of life. Triptans are specific, well-researched and commonly used group of abortive medication used in migraineurs. They activate 5-HT_{1B/1D} receptors resulting in vasoconstriction of the basal artery and vessels of dura mater as well as reduction in the release of inflammatory mediators. The first of the triptans to have been discovered was sumatriptan. It is now available in many formulations, thus enabling personalizing therapy to the patients' preferences. Subcutaneous form starts to act rapidly and has a high bioavailability. It's adverse events are mostly limited to the injection site and are usually short lasting. Oral formulations, mostly sumatriptan 50 mg and 100 mg, are highly popular with patients for their effectiveness and convenience. Intranasal sumatriptan reduces migraine in 15 min in over 1/3 of patients. However, it has lesser analgesic effect in the evaluation after 4 hours compared to oral dose of sumatriptan 100 mg. Suppository form is effective and well tolerated by the patients.

Key words: migraine, primary headache

WSTĘP

Migrena to przewlekła choroba manifestująca się okresowymi bólami głowy, nudnościami, wymiotami, światłowstrętem i wrażliwością na dźwięki. Dotyczy ona ok. 12% populacji ogólnej [1]. Choroba ta jest niezwykle dokuczliwa dla pacjentów, którzy wciąż spotykają się z niezrozumieniem ze strony otoczenia. Kobiety, które rodziły siłami natury, opisują ból migrenowy jako silniejszy niż ból porodowy (8,6 vs 7,3 w skali od 1 do 10). Jest on również opisywany jako silniejszy (8,6/10) niż ból złamanej kończyny (7,0/10) czy pasaży kamieni nerkowych (8,3/10). Osoby, które nie doświadczały migreny, oszacowują poziom bólu na mniejszy, a długość ataków na krótszą

niż w rzeczywistości [2]. Wszystkie te czynniki obniżają jakości życia chorych, którą może poprawić skuteczna terapia [3, 4].

DIAGNOSTYKA MIGRENY

W 1988 r. wydano pierwszą edycję Międzynarodowej Klasyfikacji Bólów Głowy (ICHD-1, *The International Classification of Headache Disorders, 1st edition*), która doczekała się kolejnych wersji w latach 2004 i 2013 – 3β. Według ICHD-3 rozpoznanie migreny bez aury lub z aurą możemy ustalić, gdy są spełnione kryteria przedstawione odpowiednio w tabelach 1 i 2.

TABELA 1. Kryteria ICHD-3 rozpoznawania migreny bez aury.

- A) Wystąpienie co najmniej pięciu ataków spełniających kryteria B, C i D.
- B) Bóle głowy trwające 4–72 h, nieleczone lub leczone nieskutecznie
- C) Bóle głowy mają przynajmniej dwie z wymienionych cech:
 - jednostronne umiejscowienie bólu
 - pulsujący charakter
 - nasilanie się bólu pod wpływem rutynowej aktywności fizycznej.
- D) Bóle głowy współwystępują z nudnościami i/lub wymiotami, wrażliwością na dźwięk i/lub światło.
- E) Bóle głowy nie są wyjaśnione występowaniem innej jednostki chorobowej.

TABELA 2. Kryteria ICHD-3 rozpoznawania migreny z aurą.

- A) Wystąpienie co najmniej dwóch ataków spełniających kryteria B, C i D.
- B) Aura, na którą składają się:
 - przemijające zaburzenia widzenia (pozytywne i/lub negatywne)
 - przemijające zaburzenia czucia (pozytywne i/lub negatywne)
 - zaburzenia mowy.
- C) Co najmniej dwa z trzech:
 - jednorodne zaburzenia, widzenia i/lub jednostronne zaburzenia sensoryczne
 - co najmniej jeden objaw aury nasila się przez co najmniej 5 min i/lub kolejne pojawiają się i trwają przez co najmniej 5 min
 - każdy objaw utrzymuje się przez 5–60 min.
- D) Bóle głowy spełniające kryteria B, C i D dla rozpoznania migreny bez aury rozpoczynają się podczas aury lub nie dłużej niż w ciągu 60 min.
- E) Bóle głowy nie są wyjaśnione występowaniem innej jednostki chorobowej.

Chociaż kryteria te istotnie pomagają klasyfikować migrenę i znacznie upraszczają proces diagnostyczny, dotyczą one wyłącznie objawów, a rozpoznanie jest ustalane głównie na podstawie wywiadu. Choroba i jej patofizjologia nadal nie są do końca poznane. Wyniki prac na temat rozwoju metod diagnostycznych takich jak rezonans magnetyczny, szczególnie czynnościowy [5], oraz aktualnie prowadzone badania nad komponentami płynu mózgowo-rdzeniowego [6, 7], a także nad powiązaniem migreny z mikrobiomem jelitowym [8] dają nadzieję na potencjalną przyszłą ewolucję tych kryteriów poprzez uwzględnienie obiektywnych parametrów, takich jak wyniki badań laboratoryjnych i obrazowych.

LECZENIE MIGRENY

Terapia migreny może się skupiać na profilaktyce bądź leczeniu doraźnym lub obu. Wybór leku stosowanego przy napadzie jest uwarunkowany nasileniem bólu głowy i innych symptomów migreny. W przebiegu łagodnym i umiarkowanym są stosowane leki z grupy prostych przeciwbólowych, niesteroidowych leków przeciwzapalnych, w tym kwas acetylosalicylowy oraz preparaty złożone zawierające np. paracetamol, kofeinę, czasami kodeinę [9]. Ze względu na bardzo często występujące w napadach nudności i wymioty może być również dołączany lek przeciwwymiotny. Gdy przebieg ma charakter silny lub umiarkowany, lekami z wyboru są tryptany, które także zmniejszają objawy autonomiczne [10, 11]. W stanie migrenowym (napad migreny z fazą bólu trwającą dłużej niż 72 h oraz bez przerw w bólu dłuższych niż 4 h) szczególną uwagę należy zwrócić na kontrolę takich aspektów jak właściwe nawodnienie i profil elektrolitowy pacjenta. Ze względu na przedłużające się nudności i wymioty kluczowa jest właściwa płynoterapia. Dożylnie stosuje się metoklopramid lub tietylperazynę, glikokortykosteroidy (w szczególności deksametazon) oraz sumatryptan w formie podskórnej (pod warunkiem że chory nie przyjmował tryptanów w poprzednich godzinach i dniach trwania stanu migrenowego) [12, 13].

Tryptany w leczeniu migreny

W terapii migreny jest stosowanych wiele preparatów, z różnych grup, wymienionych powyżej. Wyjątkowość tryptanów na tle pozostałych środków polega na ich szerokim przebadaniu oraz skuteczności w leczeniu migreny (w szczególności bez aury). Ich charakterystykę można prześledzić na podstawie pierwszego odkrytego tryptanu – sumatryptanu. Jest on dostępny w wielu postaciach, w tym do iniekcji podskórnej, w formie tabletek, aerozolu donosowego oraz czopków, co umożliwia, z uwzględnieniem przeciwwskazań, dostoso-

wanie terapii pod względem jej tolerowalności, a także preferencji pacjentów.

Farmakokinetyka i farmakodynamika

Sumatryptan jest szybko wchłaniany po podaniu w formie iniekcji podskórnej i osiąga biodostępność na poziomie 96% w ciągu 10 min. W postaci doustnej biodostępność jest niższa, ze względu na efekt pierwszego przejścia, a stężenie 75% stężenia maksymalnego pojawia się zwykle po 45 min od podania. Wiązanie leku z białkiem osocza waha się między 14% a 21%. Klirens jest szybki, z okresem półtrwania wynoszącym ok. 2 h. Sumatryptan jest wydalany w 60% przez nerki, w tym 3% w postaci niezmetabolizowanej. Pozostałe 40% jest usuwane z kałem. Na wchłanianie sumatryptanu nie wpływa wiek ani płeć [14].

Chociaż tryptany kolejnej generacji, takie jak m.in. zolmitryptan, naratryptan czy almotryptan, mają wyższą biodostępność po podaniu doustnym i dłuższy czas półtrwania w organizmie, to ich skuteczność w przerywaniu ataku migreny nieznacznie różni się od skuteczności sumatryptanu [14].

Mechanizm działania

Serotonina (5-hydroksytryptamina) odgrywa ważną rolę w patomechanizmie migreny. Jej metabolizm jest zaburzony u pacjentów doświadczających migreny, a dożylna podaż serotoniny łagodzi przebieg ataków [15]. Tryptany zmniejszają presynaptyczną transmisję bodźców bólowych oraz wydzielanie mediatorów stanu zapalnego, redukując CGRP-zależne rozszerzenie naczyń. Ich działanie skutkuje zwężeniem tętnicy podstawnej i naczyń opony twardej. Sumatryptan jest jednym z agonistów receptora serotoninergicznego 5-HT_{1B/1D}, a jego działanie jest selektywne [16].

Postaci farmakologiczne sumatryptanu: skuteczność oraz działania niepożądane

Postać podskórna

Postać do wstrzyknięć podskórnych sumatryptanu charakteryzuje się dobrą biodostępnością oraz krótkim czasem, w którym jest osiągnięte stężenie maksymalne w osoczu. Według niektórych badań chorzy odczuwają jej działanie po 10 min [17]. Minimalna dawka wykazująca skuteczność w badaniach klinicznych to 1 mg, dawka optymalna wynosi 6 mg, a zwiększenie jej do 8 mg nie wykazuje korzyści klinicznych. Po godzinie sumatryptan w dawce 6 mg przynosił ulgę u 70% pacjentów, a placebo zaledwie u 19%. Skuteczność ta nie zmieniła się po 2 h, co można zapewne powiązać z krótkim czasem osiągnięcia stężenia maksymalnego [18]. W jednym z badań wykazano,

że średnia utrata produktywności (definiowana jako utrata czasu pracy z powodu symptomów migreny lub czasu pracy podczas ich występowania) jest mniejsza u chorych przyjmujących sumatryptan w dawce 6 mg w postaci podskórnej w porównaniu z placebo [19]. Działania niepożądane były zgłaszane przez 46% pacjentów po otrzymaniu 6 mg sumatryptanu, w porównaniu z 31% chorych przyjmujących placebo [17]. Były to głównie działania o niewielkim lub umiarkowanym stopniu nasilenia, występujące przejściowo i obejmowały objawy miejscowe: uczucie ciepła, ucisku, mrowienie, oraz symptomy ogólne: nudności, uderzenia ciepła czy niepokojący wielu pacjentów ucisk w klatce piersiowej. Większość z tych objawów ustąpiła w ciągu 30 min od podania podskórnego. Chociaż postać doustna jest zwykle preferowana przez chorych, to część z nich optuje za wstrzyknięciami ze względu na szybkość działania lub utrudnione przyjęcie tabletki z powodu nudności [20]. Ograniczeniami podskórnej drogi podażi są niechęć do ukłuć występująca u niektórych pacjentów, a także koszt takiej terapii.

Postać doustna

Postać doustna sumatryptanu jest preferowana przez chorych ze względu na łatwość i wygodę stosowania [20]. Według niektórych badań w przypadku tej formy działania niepożądane występują rzadziej niż w przypadku sumatryptanu podawanego podskórnie [17]. Minimalna dawka dostępna w postaci tabletek to 25 mg, optymalna dawka waha się pomiędzy 50 mg a 100 mg, a jej dalsze zwiększanie nie przynosi korzyści klinicznych. Sumatryptan 100 mg w porównaniu z placebo przynosi korzyść terapeutyczną na poziomie 32% w ocenie po 2 h od przyjęcia preparatu [21–27]. Zmniejszenie bólu głowy w ocenie 30 min po dawce sumatryptanu 100 mg było znaczniejsze w porównaniu z placebo. W przypadku tej dawki działania niepożądane wystąpiły u 40% pacjentów oraz u 26% chorych przyjmujących placebo. Działania te były zwykle przejściowe, o niewielkim (do umiarkowanego) nasileniu i obejmowały: zmęczenie, nudności, wymioty, uderzenia gorąca i zawroty głowy. Działania niepożądane są częstsze przy dawce 100 mg w porównaniu z dawkami 25 mg i 50 mg [17, 27]. Dawki 50 mg oraz 100 mg są preferowane przez pacjentów, co może być związane z szybszym działaniem, a także z całkowitym ustąpieniem bólu przy stosowaniu wyższych dawek [28]. Sumatryptan w dawce 100 mg to obecnie złoty standard terapii napadu migreny [9].

Postać donosowa

Jedną z metod podania sumatryptanu jest postać donosowa (i.n.), powszechnie uważana za wygodną. W badaniach klinicznych wykazano, że minimalną dawką donosową wykazującą działanie w porównaniu z placebo jest 5 mg, dawka optymal-

na i powszechnie stosowana wynosi 10–20 mg, a zwiększenie jej do 40 mg nie przynosi korzyści terapeutycznych. Skuteczność po 2 h od zastosowania, oceniana w różnych badaniach dla sumatryptanu 20 mg wynosiła średnio 61% w porównaniu z 31% dla placebo [14]. Sumatryptan 20 mg i.n. miał też przewagę nad placebo w ocenie po 15 min od podania [27]. Głównym działaniem niepożądanym są zaburzenia smaku, występujące przejściowo nawet u 1/3 chorych [29]. W jednym z badań ulgę w bólu głowy po 30 min po podaniu sumatryptanu 20 mg donosowo raportowało 37% pacjentów, w porównaniu z 22% chorych po przyjęciu sumatryptanu 100 mg doustnie. Taką samą przewagę postaci donosowej odnotowano po 30 min, 45 min oraz 60 min. Jednak w ocenie po 4 h postać doustna prawie we wszystkich badaniach miała przewagę nad postacią donosową. Można więc dojść do konkluzji, że postać ta działa szybciej, ale krócej niż postać doustna [30]. Ponadto postać donosowa jest zarejestrowana do podawania od 12. r.ż.

Postać doodbytnicza

W przeprowadzonych dotąd badaniach dawka 25 mg sumatryptanu w podaniu doodbytniczym osiągnęła skuteczność na poziomie 70% w porównaniu z placebo na poziomie 39% w zmniejszaniu bólu głowy ocenianym po 2 h [31, 32]. Postać ta jest efektywna i dość dobrze tolerowana przez pacjentów, co więcej – nie ma różnic pomiędzy dawką 12,5 mg a 25 mg w formie czopka. W ostatnim czasie dostęp do tej postaci sumatryptanu jest ograniczony.

Rzadkie działania niepożądane i przeciwwskazania do stosowania sumatryptanu

W badaniach oceniono, że częstość występowania działań niepożądanych tryptanów jest porównywalna z placebo. Najczęściej obserwowanymi symptomami są: nudności, zawroty głowy, zmęczenie oraz ucisk w klatce piersiowej, budzący niepokój wśród wielu chorych. Po przyjęciu tryptanów zawały mięśnia sercowego, udary oraz zaburzenia rytmu serca występowały u 1/1 000 000 pacjentów. Ryzyko wystąpienia tych incydentów nie jest wyższe niż ryzyko populacyjne [33]. Przeciwwskazania do stosowania tryptanów obejmują źle kontrolowane nadciśnienie, chorobę niedokrwienną serca, występowanie objawu Raynauda, zawały mięśnia sercowego lub udary w wywiadzie. Leki te są także przeciwwskazane w ciąży, podczas karmienia piersią oraz u osób z nagłą niewydolnością wątroby lub nerek. Przeciwwskazaniami do stosowania sumatryptanu są trwająca aura oraz niektóre postaci migreny, takie jak migrena połowiczoporażna lub migrena z aurą pochodzącą z pnia mózgu.

PODSUMOWANIE

Klasyfikacja ICHD-3 pomaga lepiej zrozumieć jednostkę chorobową, jaką jest migrena. Subiektywna ocena jakości życia pacjentów ze skutecznie leczoną migreną jest wyższa, a ich codzienne funkcjonowanie łatwiejsze. Stosunkowo bezpieczną i szeroko poznaną grupą leków przerywających atak migreny są tryptany, których najstarszym przedstawicielem jest sumatriptan. Jego różne postaci dają możliwość personalizowania

terapii w zależności od preferencji chorego. Dostępne formułacje (w postaci podskórnej, doustnej, donosowej i do-odbytniczej) różnią się między sobą profilem farmakokinetycznym i farmakodynamicznym. Osiągają odmienną skuteczność i długość działania oraz różnią się między sobą skutkami ubocznymi, przez co należy dobierać je indywidualnie do potrzeb pacjenta.

Piśmiennictwo

1. Yeh WZ, Blizzard L, Taylor BV. What is the actual prevalence of migraine? *Brain Behav.* 2018; 8(6): e00950. <http://doi.org/10.1002/brb3.950>.
2. Eli Lilly and Company. 2017 Migraine Impact Report: executive summary. 2018.
3. Stępień A. Migrena i jej postaci kliniczne. Termedia, Poznań 2009.
4. Stovner LJ, Zwart JA, Hagen K et al. Epidemiology of headache in Europe. *Eur J Neurol.* 2006; 13(4): 333-45. <http://doi.org/10.1111/j.1468-1331.2006.01184.x>.
5. Kreczmański P, Wolak T, Lewandowska M et al. Altered functional brain imaging in migraine patients: BOLD preliminary study in migraine with and without aura. *Neurol Neurochir Pol.* 2019; 53(4): 304-10. <http://doi.org/10.5603/PJNNS.a2019.0035>.
6. Gross NB, Abad N, Lichtstein D et al. Endogenous Na⁺, K⁺-ATPase inhibitors and CSF [Na⁺] contribute to migraine formation. *PLoS One.* 2019; 14(6): e0218041. <http://doi.org/10.1371/journal.pone.0218041>.
7. van Dongen RM, Zielman R, Noga M et al. Migraine biomarkers in cerebrospinal fluid: A systematic review and meta-analysis. *Cephalalgia.* 2017; 37(1): 49-63. <http://doi.org/10.1177/0333102415625614>.
8. Anderson G. Integrating Pathophysiology in Migraine: Role of the Gut Microbiome and Melatonin. *Curr Pharm Des.* 2019; 25(33): 3550-62. <http://doi.org/10.2174/1381612825666190920114611>.
9. Stępień A, Kozubski W, Roźniecki JJ et al. Migraine treatment recommendations developed by an Expert Group of the Polish Headache Society, the Headache Section of the Polish Neurological Society, and the Polish Pain Society. *Neurol Neurochir Pol.* 2021; 55(1): 33-51. <http://doi.org/10.5603/PJNNS.a2021.0007>.
10. Sinclair AJ, Sturrock A, Davies B et al. Headache management: pharmacological approaches. *Pract Neurol.* 2015; 15(6): 411-23. <http://doi.org/10.1136/practneurol-2015-001167>.
11. Roźniecki JJ, Bodzioch M. Bóle głowy. *Medycyna Praktyczna.* www.mp.pl/interna/chapter/B16.I.1.4 (access: 6.10.2021).
12. Vécsei L, Szok D, Nyári A et al. Treating status migrainosus in the emergency setting: what is the best strategy? *Expert Opin Pharmacother.* 2018; 19(14): 1523-31. <http://doi.org/10.1080/14656566.2018.1516205>.
13. Chua AL, Grosberg BM, Evans RW. Status Migrainosus in Children and Adults. *Headache.* 2019; 59(9): 1611-23. <http://doi.org/10.1111/head.13676>.
14. Tfelt-Hansen P, De Vries P, Saxena PR. Triptans in migraine: a comparative review of pharmacology, pharmacokinetics and efficacy. *Drugs.* 2000; 60(6): 1259-87. <http://doi.org/10.2165/00003495-200060060-00003>.
15. Kimball RW, Friedman AP, Vallejo E. Effect of serotonin in migraine patients. *Neurology.* 1960; 10: 107-11. <http://doi.org/10.1212/wnl.10.2.107>.
16. Williamson DJ, Hargreaves RJ, Hill RG et al. Sumatriptan inhibits neurogenic vasodilation of dural blood vessels in the anaesthetized rat – intravital microscope studies. *Cephalalgia.* 1997; 17(4): 525-31. <http://doi.org/10.1046/j.1468-2982.1997.1704525.x>.
17. Tfelt-Hansen P. Efficacy and adverse events of subcutaneous, oral, and intranasal sumatriptan used for migraine treatment: a systematic review based on number needed to treat. *Cephalalgia.* 1998; 18(8): 532-8. <http://doi.org/10.1046/j.1468-2982.1998.1808532.x>.
18. Tfelt-Hansen P. Sumatriptan for the treatment of migraine attacks – a review of controlled clinical trials. *Cephalalgia.* 1993; 13(4): 238-44. <http://doi.org/10.1046/j.1468-2982.1993.1304238.x>.
19. Cady RC, Ryan R, Jhingran P et al. Sumatriptan injection reduces productivity loss during a migraine attack: results of a double-blind, placebo-controlled trial. *Arch Intern Med.* 1998; 158(9): 1013-8. <http://doi.org/10.1001/archinte.158.9.1013>.
20. Worthington I. Delivery systems for acute migraine medications. *Can Fam Physician.* 2001; 47: 322-9.
21. Geraud G, Olesen J, Pfaffenrath V et al. Comparison of the efficacy of zolmitriptan and sumatriptan: issues in migraine trial design. *Cephalalgia.* 2000; 20(1): 30-8. <http://doi.org/10.1046/j.1468-2982.2000.00004.x>.
22. Havanka H, Dahlöf C, Pop PH et al. Efficacy of naratriptan tablets in the acute treatment of migraine: a dose-ranging study. *Naratriptan S2WB2004 Study Group. Clin Ther.* 2000; 22(8): 970-80. [http://doi.org/10.1016/s0149-2918\(00\)80068-5](http://doi.org/10.1016/s0149-2918(00)80068-5).
23. Heywood J, Bomhof MA, Pradalier A et al. Tolerability and efficacy of naratriptan tablets in the acute treatment of migraine attacks for 1 year. *Naratriptan Long-Term Study Group. Cephalalgia.* 2000; 20(5): 470-4. <http://doi.org/10.1046/j.1468-2982.2000.00066.x>.
24. Visser WH, Terwindt GM, Reines SA et al. Rizatriptan vs sumatriptan in the acute treatment of migraine. A placebo-controlled, dose-ranging study. *Dutch/US Rizatriptan Study Group. Arch Neurol.* 1996; 53(11): 1132-7. <http://doi.org/10.1001/archneur.1996.00550110072014>.
25. Tfelt-Hansen P, Teall J, Rodriguez F et al. Oral rizatriptan versus oral sumatriptan: a direct comparative study in the acute treatment of migraine. *Rizatriptan 030 Study Group. Headache.* 1998; 38(10): 748-55. <http://doi.org/10.1046/j.1526-4610.1998.3810748.x>.
26. Tfelt-Hansen P, Henry P, Mulder LJ et al. The effectiveness of combined oral lysine acetylsalicylate and metoclopramide compared with oral sumatriptan for migraine. *Lancet.* 1995; 346(8980): 923-6. [http://doi.org/10.1016/s0140-6736\(95\)91554-0](http://doi.org/10.1016/s0140-6736(95)91554-0).
27. Pfaffenrath V, Cunin G, Sjonell G et al. Efficacy and safety of sumatriptan tablets (25 mg, 50 mg, and 100 mg) in the acute treatment of migraine: defining the optimum doses of oral sumatriptan. *Headache.* 1998; 38(3): 184-90. <http://doi.org/10.1046/j.1526-4610.1998.3803184.x>.
28. Salonen R, Ashford EA, Gibbs M et al. Patient preference for oral sumatriptan 25 mg, 50 mg, or 100 mg in the acute treatment of migraine: a double-blind, randomized, crossover study. *Sumatriptan Tablets S2CM11 Study Group. Int J Clin Pract Suppl.* 1999; 105: 16-24.

29. Silberstein SD, Marcus DA. Sumatriptan: treatment across the full spectrum of migraine. *Expert Opin Pharmacother*. 2013; 14(12): 1659-67. <http://doi.org/10.1517/14656566.2013.810209>.
30. Swedish Medical Products Agency. Monograph on sumatriptan nasal spray. http://www.mpa.se/lakemedel/nn_lakeindex.html (access: 6.10.2021).
31. Henriksson A; Study Group. Safety and efficacy of sumatriptan suppositories in the acute treatment of migraine attacks. *Cephalalgia*. 1995; 15: 23.
32. Klassen AC, Gabriel H, Hobbs S et al. Safety and efficacy of sumatriptan suppositories in the acute treatment of migraine attacks. *Cephalalgia*. 1995; 15: 234.
33. Hall GC, Brown MM, Mo J et al. Triptans in migraine: the risks of stroke, cardiovascular disease, and death in practice. *Neurology*. 2004; 62(4): 563-8. <http://doi.org/10.1212/01.wnl.0000110312.36809.7f>.

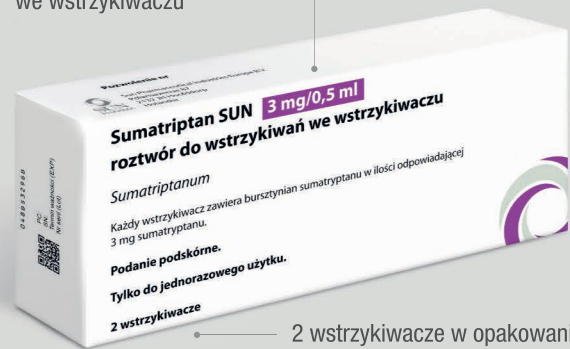
Sumatriptan SUN

sumatriptanum

3 mg/0,5 ml
roztwór do wstrzykiwań



roztwór do wstrzykiwań
we wstrzykiwaczu



2 wstrzykiwacze w opakowaniu



Szybki, Skuteczny

10:00
min. sek.

w walce z migreną



Szybki efekt działania
- już po 10 minutach¹



Wysoka skuteczność³



Łatwy w podaniu²



Dla pacjentów z nudnościami
lub wymiotami¹

Miejsce iniekcji podskórnych sumatryptanu w leczeniu migreny

Clinical applications of subcutaneous sumatriptan in the therapy of migraine

lek. Piotr Chądzynski

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

STRESZCZENIE

Rejestracja sumatryptanu w formie iniekcji podskórnych zrewolucjonizowała terapię migreny, a także zapoczątkowała prace nad kolejnymi swoistymi lekami przeciwmigrenowymi. Od tego historycznego wydarzenia upłynęło 30 lat, jednak sumatryptan nadal pozostaje jednym z najchętniej stosowanych leków w doraźnej terapii migreny. W niniejszym tekście przedstawiono krótką charakterystykę sumatryptanu ze szczególnym uwzględnieniem korzyści i ryzyka związanego z przyjmowaniem leku w formie iniekcji podskórnych.

Słowa kluczowe: sumatryptan, tryptany, iniekcje podskórne, migrena, pierwotne bóle głowy

ABSTRACT

The registration of subcutaneous sumatriptan revolutionized migraine therapy and begun the research of new specific anti-migraine drugs. 30 years have passed since this historical moment, yet sumatriptan is still one of the most preferable anti-migraine drugs. This paper covers a short description of sumatriptan characteristics, particularly considering the subcutaneous injections of said drug.

Key words: sumatriptan, triptans, subcutaneous injection, migraine, primary headache disorders

Adres do korespondencji:

lek. 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.chdzyski@gmail.com

WSTĘP

Wprowadzenie na rynek sumatryptanu na początku lat 90. ubiegłego stulecia rozpoczęło erę wybitnie selektywnych, a także wysoce skutecznych leków przeciwmigrenowych. W czasie 30 lat, które upłynęły od tego rewolucyjnego wydarzenia, przeprowadzono liczne badania nad patofizjologią i terapią migreny, które zaowocowały dostępnym obecnie szerokim asortymentem leków przeciwmigrenowych [1, 2]. Jednakże sumatryptan nadal pozostaje jednym z najczęściej wybieranych leków pierwszego rzutu w doraźnej terapii napadów migreny. Sumatryptan jest również jedynym przedstawicielem grupy tryptanów występującym w Polsce w różnych postaciach farmakologicznych, a także jedynym, który będzie dostępny w formie iniekcji podskórnych [3, 4]. W niniejszym tekście został omówiony profil działania sumatryptanu i jego miejsce w terapii migreny, ze szczególnym uwzględnieniem iniekcji podskórnych leku.

MECHANIZM DZIAŁANIA

Sumatryptan należy do szerszej grupy leków przeciwmigrenowych zwanych tryptanami, które pod względem biochemicznym są cząsteczkami pełniącymi funkcję wybiórczych agonistów receptorów serotonergicznym 5-HT₁. Ideą stojącą u podstawy działania tryptanów jest ich selektywne działanie na kompleks receptorów 5-HT_{1B/D} [5]. Receptory 5-HT_{1B} są zlokalizowane głównie w naczyniach krwionośnych ośrodkowego układu nerwowego, a efektem ich pobudzenia jest bezpośredni skurcz naczyń krwionośnych. W przypadku pobudzenia receptorów 5-HT_{1D} dochodzi do redukcji sekrecji czynników wazoaktywnych, takich jak peptyd związany z genem kalcytoniny (CGRP) [5, 6]. Mechanizm ten przeciwdziała procesom zapalnym leżącym u podstawy napadów migreny.

FARMAKOKINETYKA

Powyżej wspomniano, iż sumatryptan występuje na rynku w czterech różnych formach: pod postacią iniekcji podskórnych, preparatów doustnych, aerozolu donosowego oraz czopków doodbytniczych [4, 6]. W zależności od drogi podania leku obserwuje się istotne różnice w farmakokinetyce, przekładające się na odmienności w efekcie klinicznym. Biodostępność sumatryptanu jest niemal całkowita w przypadku iniekcji podskórnych (96%), natomiast zdecydowanie mniejsza się w przypadku formy doustnej i donosowej (14–16%) oraz doodbytniczej (19%) [3, 6, 7]. Powyższe zjawisko jest tłumaczone ograniczonym wchłanianiem sumatryptanu z przewodu pokarmowego, a także ominięciem efektu pierwszego przejścia związanego z metabolizmem preparatów doustnych

i aerozoli donosowych w wątrobie [3, 6]. Iniekcje podskórne również najszybciej osiągają stężenie maksymalne (C_{max}) w surowicy krwi, bo już po 10–20 min od przyjęcia leku [7, 8]. Dla porównania czas potrzebny do osiągnięcia C_{max} po zastosowaniu sumatryptanu w postaci tabletek doustnych i aerozoli donosowych wynosi odpowiednio 180 i 60 min [3, 5]. Czas półtrwania ($T_{1/2}$) leku w organizmie jest niezależny od drogi podania i wynosi ok. 2 h [3, 5]. Sumatryptan jest metabolizowany głównie w wątrobie poprzez monoaminooksydazę A do nieaktywnych metabolitów, a następnie w większości eliminowany z organizmu przez nerki [9]. W tabeli 1 zestawiono parametry farmakokinetyczne dla poszczególnych postaci sumatryptanu.

TABELA 1. Właściwości farmakokinetyczne sumatryptanu.

| Postać leku | Biodostępność (%) | T _{max} (min) | T _{1/2} (h) |
|---------------------|-------------------|------------------------|----------------------|
| Iniekcje podskórne | 96 | 10–20 | 2 |
| Tabletki doustne | 14 | 180 | |
| Aerozol donosowy | 16 | 60 | |
| Czopki doodbytnicze | 19 | 60–90 | |

T_{1/2} – czas półtrwania leku w organizmie; T_{max} – czas potrzebny do osiągnięcia stężenia maksymalnego leku w surowicy krwi.

WSKAZANIA

Wskazania do przyjmowania sumatryptanu obejmują doraźną terapię migreny z aurą lub bez niej, mającą na celu przerwanie pojedynczego napadu. W przypadku napadu migreny z aurą przyjęcie leku należy opóźnić do czasu ustąpienia objawów aury, natomiast w innych przypadkach zaleca się jak najwcześniejsze zastosowanie leku po rozpoczęciu bólu głowy. Należy nadmienić, że dodatkowym wskazaniem do przyjmowania sumatryptanu w postaci iniekcji podskórnych są również napady klastrowego bólu głowy [4]. Stosowanie leku jest niestety przeciwwskazane u osób z czynnikami istotnie zwiększającymi ryzyko sercowo-naczyniowe i ciężką niewydolnością wątroby [4, 5, 10]. W tabeli 2 przedstawiono najważniejsze choroby stanowiące przeciwwskazanie do przyjmowania sumatryptanu [4, 5, 9–11]. Sumatryptanu nie należy także stosować u osób przyjmujących inhibitory monoaminooksydazy oraz u kobiet w ciąży i karmiących piersią [5, 10]. Zalecane dawkowanie sumatryptanu według Polskiego Towarzystwa Bólów Głowy (PTBG) oraz Sekcji Bólów Głowy Polskiego Towarzystwa Neurologicznego (PTN) przedstawiono w tabeli 3.

TABELA 2. Choroby stanowiące przeciwwskazania do stosowania sumatryptanu.

| |
|--|
| Źle kontrolowane nadciśnienie tętnicze |
| Choroba wieńcowa (w tym angina Prinzmetala) |
| Zespół Raynauda |
| Przebyty zawał mięśnia sercowego |
| Przebyty udar niedokrwienny mózgu |
| Przebyty przemijający atak niedokrwienny (TIA) |
| Ciężkie zaburzenia czynności wątroby |

TABELA 3. Rekomendowane dawkowanie sumatryptanu według Polskiego Towarzystwa Bólów Głowy i Polskiego Towarzystwa Neurologicznego (na podstawie [4]).

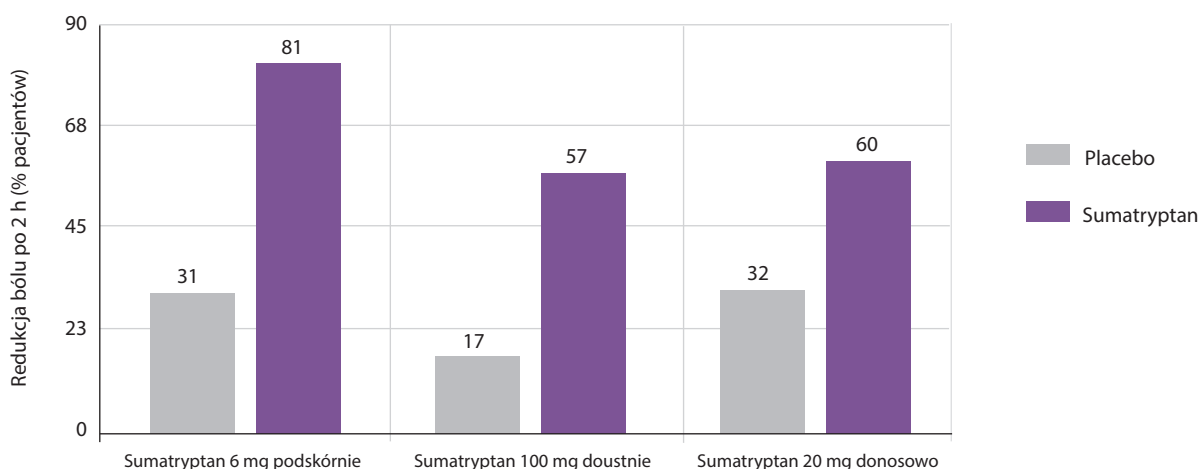
| Postać sumatryptanu | Dawka jednorazowa (mg) | Klasa zaleceń |
|---------------------|------------------------|---------------|
| Doustna | 50–100 | A |
| Doodbytnicza | 25 | |
| Iniekcje podskórne | 6 | |
| Aerozol donosowy | 20 | |

PROFIL DZIAŁANIA SUMATRYPTANU PODSKÓRNEGO

Dawki sumatryptanu w formie podskórnej o udokumentowanej skuteczności i korzystnym profilu bezpieczeństwa

mieszczą się w zakresie 1–8 mg, jednak najwięcej dostępnych danych klinicznych dotyczy przyjmowania leku w rekomendowanej dawce 6 mg [3, 12]. Sumatryptan w postaci iniekcji charakteryzuje się najszybszym początkiem działania, obserwowanym już w ciągu pierwszych 10 min od podania [5, 8]. Powyższy fakt jest odzwierciedleniem wcześniej opisywanych właściwości farmakokinetycznych. W przypadku aerozolu donosowego i preparatów doustnych na pierwszy istotny efekt terapeutyczny należy poczekać minimum 30 min [8, 13].

Niezależnie od zastosowanej postaci sumatryptanu lek ten wykazuje dużą skuteczność w zmniejszaniu dolegliwości bólowych lub całkowitym przerywaniu napadu migreny. Jednakże w przeprowadzonych metaanalizach zobiektywizowano dane na temat skuteczności sumatryptanu w różnych postaciach farmaceutycznych, przy czym wykazano przewagę skuteczności iniekcji podskórnych w stosunku do pozostałych form leku [5, 14, 15]. Ocena skuteczności krótkoterminowej po godzinie od przyjęcia iniekcji podskórnej sumatryptanu w dawce 6 mg wykazała redukcję nasilenia bólu z silnego lub umiarkowanego do łagodnego lub całkowitego ustąpienia u 56–88% pacjentów, natomiast najwyższą skuteczność obserwowano po 2 h (ok. 80% badanych ze zmniejszeniem dolegliwości i co najmniej 50% bez bólu) [14]. Dla porównania powyższa redukcja dolegliwości po 2 h od zastosowania 100 mg sumatryptanu drogą doustną i 20 mg aerozolu donosowego mieści się w zakresach odpowiednio 50–67% i 55–78% [14]. Opracowane na podstawie badań klinicznych porównanie efektu terapeutycznego sumatryptanu po 2 h, w zależności od formy terapeutycznej, przedstawiono na rycinie 1.



RYCINA 1. Ocena skuteczności sumatryptanu w zależności od postaci farmakologicznej (na podstawie [6]).

Pacjenci odczuwający istotną ulgę po 2 h od iniekcji sumatryptanu jedynie w ok. 30% przypadków doświadczają nawrotu bólu w okresie pierwszych 24 h [8, 16]. W przypadku nawrotu napadu w okresie 24 h od zastosowania sumatryptanu, jednak nie wcześniej niż po godzinie od przyjęcia leku, możliwe jest skorzystanie z dodatkowej dawki sumatryptanu w dowolnej postaci. Udowodniono, że takie postępowanie jest skuteczne w ok. 85% przypadków [16]. Co istotne, sumatryptan nie tylko zmniejsza dolegliwości bólowe, lecz także oddziałuje na symptomy towarzyszące napadom migreny. Zarówno objawy żołądkowo-jelitowe (nudności, wymioty), jak i symptomy związane z nadwrażliwością na światło i dźwięki ulegają istotnej redukcji po przyjęciu 6 mg sumatryptanu w iniekcji w porównaniu z placebo [8, 17]. Kolejną zaletą terapii sumatryptanem jest poprawa jakości życia chorych i zdolność do szybkiego zmniejszenia niesprawności pacjentów spowodowanej napadem migreny [5, 8]. Wykazano, że w 50–70% przypadków zastosowanie iniekcji podskórnej potrafi przywrócić chorych do pełnej funkcjonalności w ciągu 2 h [8].

TOLERANCJA I BEZPIECZEŃSTWO

Ponad 80% wszystkich działań niepożądanych związanych z przyjęciem sumatryptanu w maksymalnych zalecanych dawkach ma charakter łagodny [11]. Większość działań niepożądanych jest również krótkotrwała, a czas ich trwania w 70–80% przypadków nie przekracza 3 h [11]. W literaturze można znaleźć pojedyncze opisy incydentów sercowo-naczyniowych (zawał mięśnia sercowego, udar niedokrwienny mózgu) występujących po zastosowaniu tryptanów, jednak w wielu przypadkach nie udowodniono jednoznacznego związku przyczynowo-skutkowego z przyjęciem leku [9]. Niemniej jednak należy pamiętać o naczynioskurczowym mechanizmie

działania tryptanów i zachować szczególną ostrożność w grupie chorych ze stwierdzonymi czynnikami ryzyka incydentów naczyniowych [11]. Tryptany są zasadniczo dobrze tolerowaną grupą leków. Ponadto wcześniejsza edukacja pacjentów w zakresie potencjalnych działań niepożądanych związanych z leczeniem zwiększa pozytywny odbiór terapii i poprawia satysfakcję pacjentów [8, 11, 16]. Najczęściej zgłaszane działania niepożądane zestawiono w tabeli 4.

INDYWIDUALIZACJA TERAPII I MIEJSCE INIEKCJI PODSKÓRNYCH SUMATRYPTANU

Obecnie duży nacisk kładzie się na odpowiedni dobór terapii do indywidualnych potrzeb i problemów chorego. Wśród kryteriów doboru farmakoterapii należy brać pod uwagę zarówno wskazania medyczne, jak i czynniki dodatkowe, takie jak sytuacja ekonomiczna pacjenta czy preferencje dotyczące drogi podania [5]. Okazuje się, że preparaty sumatryptanu dostępne w automatycznych wstrzykiwaczach podskórnych cieszą się dużą popularnością wśród chorych i z powodzeniem są stosowane w każdych warunkach [8, 16]. Warto jednak zwrócić uwagę na sytuacje opisane poniżej, w których pacjenci odniosą szczególne korzyści z iniekcji podskórnych sumatryptanu.

Pacjenci z objawami żołądkowo-jelitowymi

Droga podania leku w formie podskórnej może być bardzo atrakcyjna dla chorych doświadczających symptomów żołądkowo-jelitowych, a w niektórych przypadkach jest wręcz zalecana [8, 15, 18]. Zdecydowana większość pacjentów odczuwa nudności podczas napadów migreny, a u części z nich występują także wymioty o różnej intensywności. W przypadku nasilonych wymiotów wydalanie leków przyjętych doustnie skut-

TABELA 4. Zestawienie często występujących działań niepożądanych po przyjęciu sumatryptanu w zależności od zastosowanego preparatu (na podstawie [4, 11, 16]).

| Działania niepożądane | Odsetek pacjentów zgłaszających występowanie działań niepożądanych | | |
|--|--|--------------------------|------------------------|
| | iniekcje podskórne 6 mg | preparaty doustne 100 mg | aerozol donosowy 20 mg |
| Odczyn w miejscu wkłucia | 58,7% | - | - |
| Dyskomfort w jamie nosowej | - | - | 4% |
| Nieprzyjemny/nietypowy smak | - | - | 25% |
| Zawroty głowy | 12% | 2% | 1,4% |
| Ucisk w klatce piersiowej | 3–4,5% | 2% | < 1% |
| Dyskomfort w okolicy szyi, gardła i żuchwy | 10% | 2% | 1,4% |
| Parestezje | 42% | 6% | 1,4% |

kuje ich całkowitą nieskutecznością, a doświadczanie nudności skłania pacjentów do odroczenia przyjęcia leków [8]. Iniekcja podskórna sumatryptanu, która omija przewód pokarmowy, stanowi skuteczną alternatywę terapii doustnej napadów migreny [15].

Pacjenci odraczający rozpoczęcie leczenia

Powodów opóźnienia rozpoczęcia terapii może być wiele, a wśród nich można wymienić powyżej opisany fakt współwystępowania nudności czy prozaiczne sytuacje, w których chory nie ma leku przy sobie. Skuteczność leków tryptanowych przyjmowanych doustnie jest największa w przypadku niezwłocznego zastosowania leczenia po wystąpieniu migrenowego bólu głowy i sukcesywnie spada w miarę odroczenia rozpoczęcia terapii. Udowodniono jednak, że opóźnienie rozpoczęcia leczenia z zastosowaniem sumatryptanu w iniekcjach podskórnych nie wpływa negatywnie na uzyskany efekt terapeutyczny [8]. Niezależnie od powodu odroczenia leczenia, sumatryptan w formie iniekcji podskórnej może w takiej sytuacji oferować pacjentom pożądany efekt terapeutyczny.

Pacjenci z napadami migreny w godzinach wczesnoporannych

Duża skuteczność iniekcji sumatryptanu została także udowodniona u chorych z napadami migreny występującymi w momencie obudzenia ze snu nocnego. W przypadku tego rodzaju napadów migreny ból jest często w pełni rozwinięty, a w konsekwencji również trudny do opanowania. Udowodniono, że zastosowanie sumatryptanu w iniekcji podskórnej może przynieść istotną ulgę aż w 73–78% powyższych przypadków w porównaniu z 20–28% osób w grupie placebo [8].

Pacjentki z migreną menstruacyjną i migreną związaną z miesiączką

Postacie migreny okołomiesiączkowej są bardzo złożonym problemem klinicznym, stąd też często trudnym do opanowania [19]. Zaobserwowano wysoką skuteczność terapii doraźnej z zastosowaniem sumatryptanu w formie iniekcji w łagodzeniu i przerywaniu napadów migreny menstruacyjnej [8, 22]. W randomizowanych badaniach ocena skuteczności leczenia po godzinie od iniekcji wykazała istotną redukcję dolegliwości w 70–80% przypadków w porównaniu z 20–24% w grupie placebo [20].

POPRAWA WYDAJNOŚCI I FUNKCJONOWANIA PACJENTÓW

Udowodniono również, że stosowanie sumatryptanu w formie iniekcji podskórnej w istotny sposób zwiększa efektywność i wydajność pracy pacjentów w porównaniu z grupą placebo.

Od 52% do 70% chorych jest w stanie wrócić do pełnego stanu funkcjonalnego już po 2 h od iniekcji w porównaniu z 9–30% w grupie placebo [8]. W osiągnięciu tego efektu istotną rolę przypisuje się wcześniej wspomnianemu szybkiemu początkowi działania zastrzyków sumatryptanu. Pierwsze istotne efekty leczenia pacjenci odczuwają już w okresie 10 min od przyjęcia leku [5, 8].

ATRAKCYJNY STOSUNEK KORZYŚCI DO RYZYKA

Sumatryptan w postaci iniekcji podskórnych charakteryzuje się zwiększonym ryzykiem występowania działań niepożądanych, jednakże w wielu przypadkach chorzy godzą się z wyższym ryzykiem, mając na uwadze potencjalną szybką ulgę w bólu [8, 11]. Rekomendacje PTBG oraz Sekcji Bólów Głowy PTN dotyczące postępowania w napadach migreny zalecają stosowanie sumatryptanu w iniekcji podskórnej w jednej dawce 6 mg. Jednakże opinie ekspertów sugerują, iż zasadne może być również przyjmowanie mniejszej dawki – 3 mg lub 4 mg [12, 16]. Powyższa redukcja zalecanej dawki leku może być wystarczająca, aby pacjent uzyskał pożądany, szybki efekt terapeutyczny, a jednocześnie istotnie zmniejszy szansę na wystąpienie dokuczliwych działań niepożądanych. Warto zaznaczyć, że ponad 90% osób leczonych wcześniej tryptanami doustnymi, po zastosowaniu sumatryptanu w postaci automatycznych wstrzykiwaczy było zadowolonych z terapii oraz deklarowało, że ponownie skorzysta z tej formy leczenia w przyszłości [8].

NOWE STRATEGIE ŁĄCZENIA LEKÓW

W przypadku braku uzyskania spodziewanego efektu po iniekcji sumatryptanu możliwe jest również zastosowanie leków o innym mechanizmie działania. Jedną z możliwych opcji terapeutycznych jest stosowanie sumatryptanu w zestawieniu z niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi (NLPZ). Przykładowym połączeniem tryptanów i NLPZ o dobrze udokumentowanej skuteczności jest terapia z wykorzystaniem sumatryptanu i naproksenu [5, 21, 22].

PODSUMOWANIE

Sumatryptan pozostaje jednym z najczęściej stosowanych leków przeciwmigrenowych. Swoją pozycję zawdzięcza wysokiej skuteczności, szczególnie widocznej w przypadku podskórnej iniekcji leku. Wieloletnie doświadczenia ekspertów i dostępne badania kliniczne potwierdzają atrakcyjny profil korzyści do ryzyka terapii sumatryptanem przy jego prawidłowym przyjmowaniu. Najwięcej korzyści z terapii sumatryptanem w postaci iniekcji podskórnych odniosą pacjenci nastawieni na szybkie

uzyskanie poprawy, a także migrenicy doświadczający cięższych objawów żołądkowo-jelitowych, które uniemożliwiają skuteczne stosowanie leków doustnych. W praktyce klinicznej warto również pamiętać o potencjalnych korzyściach ze sto-

sowania sumatryptanu w połączeniu z innymi grupami leków, a także o możliwości przyjęcia powtórnej dawki leku w razie nawrotu symptomów.

Piśmiennictwo

1. Tfelt-Hansen PC, Koehler PJ. One hundred years of migraine research: Major clinical and scientific observations from 1910 to 2010. *Headache*. 2011; 51(5): 752-78. <http://doi.org/10.1111/j.1526-4610.2011.01892.x>.
2. Humphrey PPA. The discovery and development of the triptans, a major therapeutic breakthrough. *Headache*. 2008; 48(5): 685-7. <http://doi.org/10.1111/j.1526-4610.2008.01097.x>.
3. Sheftell FD, Bigal ME, Tepper SJ et al. A decade of use and experience in the treatment of migraine. *Expert Rev Neurother*. 2004; 4(2): 199-209. <http://doi.org/10.1586/14737175.4.2.199>.
4. Domitrz I, Kozubski W. Rekomendacje diagnostyczno-terapeutyczne postępowania w migrenie. *Pol Przegl Neurol*. 2019; 15(suppl B): 1-20.
5. Cady R, Schreiber C. Sumatriptan: Update and review. *Expert Opin Pharmacother*. 2006; 7(11): 1503-14. <http://doi.org/10.1517/14656566.7.11.1503>.
6. Kacprzak A, Domitrz I. Sumatryptan w leczeniu napadu migreny – przegląd piśmiennictwa. *Migrena news*. 2021; 4(11): 65-70.
7. Scott AK. Sumatriptan Clinical Pharmacokinetics. *Clin Pharmacokinet*. 1994; 27(5): 337-44. <http://doi.org/10.2165/00003088-199427050-00002>.
8. Erlichson K, Waight J. Therapeutic applications for subcutaneous triptans in the acute treatment of migraine. *Curr Med Res Opin*. 2012; 28(7): 1231-8. <http://doi.org/10.1185/03007995.2012.674501>.
9. Tepper SJ, Millson D. Safety profile of the triptans. *Expert Opin Drug Saf*. 2003; 2(2): 123-32. <http://doi.org/10.1517/14740338.2.2.123>.
10. González-Hernández A, Marichal-Cancino BA, MaassenVanDenBrink A et al. Side effects associated with current and prospective antimigraine pharmacotherapies. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2018. <http://doi.org/10.1080/17425255.2018.1416097>.
11. Welch K, Mathew N, Stone P et al. Tolerability of sumatriptan: clinical trials and post-marketing experience. *Cephalalgia*. 2000; 20(8): 687-95. <http://doi.org/10.1111/j.1468-2982.2000.00116.x>.
12. Derry CJ, Derry S, Moore RA. Sumatriptan (subcutaneous route of administration) for acute migraine attacks in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012; 2: CD009665. <http://doi.org/10.1002/14651858.CD009665>.
13. Menshawy A, Ahmed H, Ismail A et al. Intranasal sumatriptan for acute migraine attacks: a systematic review and meta-analysis. *Neurol Sci*. 2018; 39(1): 31-44. <http://doi.org/10.1007/s10072-017-3119-y>.
14. Tfelt-Hansen P. Efficacy and adverse events of subcutaneous, oral, and intranasal sumatriptan used for migraine treatment: A systematic review based on number needed to treat. *Cephalalgia*. 1998; 18(8): 532-8. <http://doi.org/10.1046/j.1468-2982.1998.1808532.x>.
15. Hou M, Liu H, Li Y et al. Efficacy of triptans for the treatment of acute migraines: a quantitative comparison based on the dose-effect and time-course characteristics. *Eur J Clin Pharmacol*. 2019; 75(10): 1369-78. <http://doi.org/10.1007/s00228-019-02748-4>.
16. Ferrari MD. Sumatriptan by injection. *Cephalalgia*. 2001; 21(suppl 1): 6-8. <http://doi.org/10.1046/0333102401021s0103>.
17. Pilgrim AJ. The Clinical Profile of Sumatriptan: Efficacy in Migraine. *Eur Neurol*. 1994; 34(2): 26-34. <http://doi.org/10.1159/000119529>.
18. Loder E. Triptan Therapy in Migraine. *N Engl J Med*. 2010; 363(1): 63-70. <http://doi.org/10.1056/NEJMct0910887>.
19. MacGregor EA. Menstrual and perimenopausal migraine: A narrative review. *Maturitas*. 2020; 142: 24-30. <http://doi.org/10.1016/j.maturitas.2020.07.005>.
20. Salonen R, Saiers J. Sumatriptan is effective in the treatment of menstrual migraine: A review of prospective studies and retrospective analyses. *Cephalalgia*. 1999; 19(1): 16-9. <http://doi.org/10.1046/j.1468-2982.1999.1901016.x>.
21. Khoury CK, Couch JR. Sumatriptan-naproxen fixed combination for acute treatment of migraine: A critical appraisal. *Drug Des Devel Ther*. 2010; 4: 9-17. <http://doi.org/10.2147/dddt.s8410>.
22. Syed YY. Sumatriptan/Naproxen Sodium: A Review in Migraine. *Drugs*. 2016; 76(1): 111-21. <http://doi.org/10.1007/s40265-015-0521-8>.

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 ChPL. **3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA:** Roztwór do wstrzykiwań. Przejrzysty do opalizującego, bezbarwny do lekko żółtego roztwór o pH 5,5 i osmolalności 300-450 mOsm/kg. **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 ChPL). Korzyści wynikające z leczenia należy ocenić po upływie 3 miesięcy od rozpoczęcia leczenia. Wszelkie późniejsze decyzje dotyczące kontynuowania leczenia należy podejmować indywidualnie dla każdego pacjenta. Następnie zaleca się regularne oceny potrzeby kontynuowania leczenia. **Pominięcie dawki:** W razie pominięcia wstrzyknięcia fremanezumabu w planowanym terminie dawkowanie należy wznowić możliwie jak najszybciej, stosując zaleconą dawkę i schemat. Nie należy podawać dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej dawki. **Szczególne grupy pacjentów:** *Osoby w podeszłym wieku:* Dostępne są ograniczone dane na temat stosowania fremanezumabu u pacjentów w wieku ≥ 65 lat. Zgodnie z wynikami analizy farmakokinetyki populacyjnej modyfikacja dawki nie jest wymagana (patrz punkt 5.2 ChPL). *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 ChPL). *Dzieci i młodzież:* Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego AJOVY u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat. Dane nie są dostępne. **Sposób podawania:** Podanie podskórne. Produkt leczniczy AJOVY jest przeznaczony wyłącznie do wstrzyknięć podskórnych. Nie należy go podawać drogą dożylną ani domięśniową. Produkt leczniczy AJOVY może być wstrzykiwany w okolice brzucha, ud lub górne części ramion, w miejsce gdzie skóra nie jest tkliwa, zasiniona, zaczerwieniona ani stwardniała. W przypadku wielokrotnych wstrzyknięć należy zmieniać miejsca wstrzyknięć. Pacjenci poinstruowani przez fachowy personel medyczny w zakresie techniki samodzielnego wstrzykiwania podskórnego mogą sami wstrzykiwać sobie produkt leczniczy. Szczegółowe instrukcje dotyczące podawania, patrz punkt 6.6 ChPL. **4.3 Przeciwwskazania:** Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1 ChPL. **4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania:** **Identyfikowalność:** W celu poprawienia identyfikowalności biologicznych produktów leczniczych należy czytelnie zapisać 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 ChPL). 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 ChPL). 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 ChPL). 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 ChPL). **4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn:** AJOVY nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. **4.8 Działania niepożądane:** **Podsumowanie profilu bezpieczeństwa:** W badaniach rejestracyjnych produkt leczniczy AJOVY stosowało łącznie ponad 2500 pacjentów (ponad 1900 pacjento-lat). Ponad 1400 pacjentów leczono przez co najmniej 12 miesięcy. Do często zgłaszanych działań niepożądanych produktu leczniczego należały miejscowe reakcje w miejscu wstrzyknięcia [ból (24%), stwardnienie (17%), rumień (16%) i świąd (2%)]. **Tabularyczne zestawienie działań niepożądanych:** Działania niepożądane produktu leczniczego obserwowane w badaniach klinicznych przedstawiono zgodnie z klasyfikacją układów i narządów MedDRA. W obrębie każdej kategorii częstości występowania, działania niepożądane produktu leczniczego zestawiono w kolejności malejącej ciężkości. Kategorie częstości występowania oparto na następującej konwencji: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10000$ do $< 1/1000$); bardzo rzadko ($< 1/10000$). W obrębie każdej klasy układów i narządów działania niepożądane produktu leczniczego zostały uporządkowane według częstości występowania, przy czym jako pierwsze wymieniono najczęstsze działania niepożądane. 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 był ból, stwardnienie i rumień. Wszelkie 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. Wszelkie 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, strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>. **7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU:** TEVA GmbH, Graf-Arco-Str. 3, 89079 Ulm, Niemcy. **8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU wydany przez Komisję Europejską:** EU/1/19/1358/001 – 1 ampułko-strzykawka. **Kategoria dostępności:** Rpz – produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania. **Informacji udziela:** Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o., ul. Osmańska 12, 02-823 Warszawa, tel.: +48 22 345 93 00, www.teva.pl. Pełna informacja zawarta w Charakterystyce Produktu Leczniczego (ChPL). Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>. **Na podstawie ChPL z dn. 23.06.2021.**

Produkt leczniczy AJOVY® jest wskazany do stosowania w profilaktyce migreny u osób dorosłych, u których występują co najmniej **4 dni z migreną w miesiącu**¹

AJOVY® jako jedyne² przeciwciało monoklonalne anty-CGRP oferuje opcję podawania leku **sc** zaledwie **4 dni w roku**^{*#1}

AJOVY®
fremanezumab



Potrzebujesz **więcej informacji** lub chcesz **skontaktować się** z **przedstawicielem AJOVY®**?



Napisz wiadomość,
w tytule maila wpisując
AJOVY



<http://migrena.pl/lekarze/kontakt/>

sc – iniekcja podskórna (ang. *subcutaneous injection*)

* Dotyczy dawki kwartalnej.

[#] 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.

1. Charakterystyka Produktu Leczniczego AJOVY® 225 mg, roztwór do wstrzykiwań w ampulko-strzykawce z dn. 23.06.2021 r.

2. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines>, dostęp z dn. 28.09.2021 r.

AJO-PL-00090-10-21

teva

Jakość życia pacjentów z migreną przyjmujących fremanezumab

Quality of life of patients with migraine receiving fremanezumab

dr n. med. Katarzyna Kępczyńska, dr hab. n. med. Izabela Domitrz

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

STRESZCZENIE

Migrena należy do najczęstszych pierwotnych bólów głowy. Jest chorobą neurologiczną, która wywiera istotny wpływ na życie społeczne. Dotychczasowe badania wskazują, że upośledza wydajność pracy, ogranicza codzienną aktywność w sferze rodzinnej i towarzyskiej oraz stanowi przyczynę złej jakości życia uwarunkowaną stanem zdrowia. Wykazano skuteczność fremanezumabu – humanizowanego przeciwciała monoklonalnego oddziałującego przeciwko peptydowi związanemu z genem kalcytoniny – w leczeniu profilaktycznym migreny przewlekłej i epizodycznej. Stosowanie opisywanego leku zmniejsza liczbę dni z migreną i bólem głowy, a także pozytywnie wpływa na jakość życia w tej grupie chorych.

Słowa kluczowe: migrena, jakość życia, fremanezumab

ABSTRACT

Migraine is one of the most common primary headaches. It is a neurological disease, which effects a significant impact on social life. Research shows that migraine impaires work performance, limits daily activity in the family and social sphere. It leads to a poor quality of life. Fremanezumab has been shown to be effective in prophylactic treatment of chronic and episodic migraine. It is a humanized monoclonal antibody interacting against the peptide associated with the calcitonin gene. It reduces number of days with migraine, headache and it has a positive effect on quality of life.

Key words: migraine, quality of life, fremanezumab

Adres do korespondencji:

**dr n. med. Katarzyna Kępczyńska, Klinika Neurologii, Wydział Medyczny,
Warszawski Uniwersytet Medyczny, 01-809 Warszawa, ul. Ceglowska 80**

WSTĘP

Migrena należy do najczęstszych pierwotnych bólów głowy, dotyczy bowiem aż 10–15% populacji ogólnej na świecie [1]. Migrena bez aury charakteryzuje się nawracającymi napadami bólu głowy o charakterze pulsującym i natężeniu umiarkowanym bądź silnym oraz o różnym czasie trwania (nawet do kilku dni). Objawami towarzyszącymi są nadwrażliwość na dźwięk lub światło, a także bardzo często nudności i wymioty. Migrena występuje u pacjentów przez długi czas. Dostępne źródła podają, że prawie 30% populacji z migreną odczuwa ból głowy częściej niż raz w tygodniu, a ok. 8% osób z migreną epizodyczną doświadcza tych ataków co najmniej 10–14 dni miesięcznie i znajduje się w grupie ryzyka przekształcenia się formy epizodycznej w przewlekłą [2, 3]. Migrena przewlekła zgodnie z klasyfikacją bólów głowy opublikowaną przez Międzynarodowe Towarzystwo Bólów Głowy (IHS, International Headache Society) w 2018 r. jest diagnozowana, kiedy występuje min. 15 dni z bólem głowy miesięcznie, w tym przez co najmniej 8 dni ból spełnia kryteria migreny i ma to miejsce przez ponad 3 miesiące [4].

W terapii doraźnej migreny są stosowane m.in. proste leki przeciwbólowe, niesteroidowe leki przeciwzapalne oraz swoiste leki przeciwmigrenowe – tryptany. Wiele z tych leków ma jednak ograniczoną skuteczność, co z kolei wiąże się ze zwiększoną potrzebą ich przyjmowania [5]. Nadużywanie leków z jednej strony może być przyczyną, z drugiej – skutkiem chronifikacji migreny. Proces chronifikacji migreny dotyczy 2,5–4,6% chorych w ciągu roku i polega na stopniowej intensyfikacji nasilenia oraz częstości występowania bólów głowy, najczęściej współistniejącej z komponentą polekową. Są to polekowe bóle głowy z nadużycia (MOH, *medication overuse headache*) [6].

Migrena zdecydowanie negatywnie wpływa na jakość życia pacjentów, zaburzając ich codzienne funkcjonowanie. Przeprowadzone w 2012 r. badanie kwestionariuszowe *Migrena w Polsce* wykazało, że aż 80% polskich chorych na migrenę rezygnuje ze swoich planów życiowych i zawodowych właśnie z powodu bólu głowy. 70% z nich stara się opanować ból lekami dostępnymi bez recepty. Pozytywny efekt w postaci uśmierzania bólu uzyskuje jedynie 20% respondentów. 50% badanych chciałoby wypróbować nowe metody leczenia [7].

Pod koniec 2020 r. zostały zaktualizowane rekomendacje Polskiego Towarzystwa Bólów Głowy dotyczące leczenia migreny. Aktualizacja w tym przypadku jest koniecznością, bowiem pojawiły się nowe dane z badań klinicznych nad lekami oddziałującymi na receptor lub peptyd zależny od genu kalcytoniny (CGRP, *calcitonin gene-related peptide*). Badania nad patofizjo-

logią migreny wykazały, że CGRP jest neuropeptydem odgrywającym istotną rolę w patofizjologii migreny [8]. Za pojawienie się bólu i objawów migreny odpowiadają aktywacja układu trójdzielno-naczyniowego, w której trakcie dochodzi do uwalniania neuropeptydów (m.in. CGRP), oraz aktywacja neuronów w pniu mózgu i przodomózgowiu [9]. Przeciwciała monoklonalne skierowane przeciwko białku CGRP (takie jak fremanezumab) lub będące antagonistami receptora CGRP są pierwszymi dostępnymi lekami, których działanie jest ukierunkowane na konkretny czynnik biorący udział w patogenezie napadu migrenowego. To pierwsze obiecujące celowane leczenie profilaktyczne migreny.

FREMANEZUMAB – PRZECIWCIAŁO MONOKLONALNE ANTY-CGRP

Fremanezumab jest humanizowanym przeciwciałem monoklonalnym IgG2Δa/k pozyskiwanym z prekursora mysiego. Wiąże się on z ligandem CGRP, blokując wiązanie obydwu izoform CGRP: α (występującą w ośrodkowym i obwodowym układzie nerwowym) oraz β (obecną w zakończeniach nerwowych w obrębie jelit) z receptorem CGRP [10]. Chociaż nie pewny jest dokładny mechanizm działania, na którego drodze fremanezumab zapobiega atakom migreny, uważa się, że uzyskuje się to przez jego modulujący wpływ na układ trójdzielny poprzez oddziaływanie na CGRP [11]. Podobnie jak w przypadku innych przeciwciał jest rozkładany na drodze proteolizy enzymatycznej na małe peptydy i aminokwasy. Okres połowicznego rozpadu fremanezumabu wynosi 30 dni, zaś biodostępność 55–65% [13]. To jedyne przeciwciało monoklonalne, które ma elastyczny schemat podawania. Fremanezumab może być stosowany zarówno raz na miesiąc, jak i raz na kwartał. Zalecana dawka to 225 mg raz na miesiąc podskórnie lub 675 mg raz na 3 miesiące (trzy ampułkostrzykawki po 225 mg) podskórnie. Co ważne, lek ten nie jest metabolizowany przez wątrobę czy nerki, dlatego też nie spodziewamy się nefro- ani hepatotoksyczności [11–13]. Fremanezumab został dopuszczony do obrotu w krajach Unii Europejskiej w marcu 2019 r., po uzyskaniu pozytywnej opinii Europejskiej Agencji Leków (EMA, European Medicines Agency).

FREMANEZUMAB W TERAPII MIGRENY

Efektywność i bezpieczeństwo przeciwciał monoklonalnych oceniano w wielu randomizowanych badaniach klinicznych. Analizy wykazały, że oprócz korzystnego profilu bezpieczeństwa i tolerancji mają one wysoką skuteczność i są rekomendowane do leczenia migreny epizodycznej z częstymi napadami (gdy występują co najmniej 4 dni z migreną w miesiącu) oraz migreny przewlekłej. Fremanezumab był oceniany

w badaniach III fazy w terapii migreny epizodycznej w dawkach 225 mg na miesiąc i 675 mg na kwartał (HALO-EM); w dawkach 675 mg na kwartał i 225 mg na miesiąc z pojedynczą dawką nasycającą 675 mg w prewencji migreny przewlekłej (HALO-CM), a następnie w migrenie odpornej na leczenie (FOCUS) [14–16].

Badanie HALO-EM zostało wykonane w 123 ośrodkach na całym świecie. Trwające 12 tygodni badanie prowadzono metodą podwójnie zaślepioną z grupą kontrolną otrzymującą placebo. Jego celem była ocena skuteczności fremanezumabu w zapobieganiu migrenie epizodycznej. Z badania wykluczono osoby, u których w wywiadzie stosowano więcej niż dwie terapie profilaktyczne. Wyniki potwierdziły zmniejszenie liczby dni z migreną. W ciągu 12 tygodni obserwacji miesięczna liczba dni z migreną u chorych przyjmujących lek w schemacie miesięcznym zmniejszyła się o 3,7 dnia, zaś u pacjentów dawkujących lek kwartalnie zmniejszyła się o 3,4 dnia. W grupie placebo redukcja wynosiła tylko 2,2 dnia [14]. Skuteczność leku potwierdzono także w zakresie zmniejszenia niepełnosprawności wywołanej migreną mierzonej w skali MIDAS (*Migraine Disability Assessment*) – kwestionariusza oceniającego liczbę utraconych dni aktywności w ciągu ostatnich 3 miesięcy. U chorych, w których przypadku stopień niepełnosprawności na początku był oceniany jako ciężki, po zastosowanym leczeniu zmniejszył się on do umiarkowanego. Świadczy to o istotnym wpływie terapii fremanezumabem na poprawę jakości życia pacjentów.

Cel kolejnego wieloośrodkowego **badania HALO-CM** stanowiła ocena skuteczności fremanezumabu u pacjentów z migreną przewlekłą metodą podwójnie zaślepioną w porównaniu z grupą kontrolną otrzymującą placebo. Schemat dawkowania w grupach kwartalnej oraz placebo był analogiczny jak w badaniu HALO-EM, natomiast w grupie dawkowania miesięcznego chorym podawano kolejno dawki 675 mg na wizycie *baseline*, potem 225 mg co 4 tygodnie przez 12 tygodni. Lek vs placebo zmniejszył średnią liczbę dni z bólem głowy w miesiącu (o ok. 2 dni), a także średnią liczbę dni z migreną w miesiącu. Ten efekt obserwowano 4 tygodnie po ostatniej dawce. W badaniu stwierdzono również znamiennej statystycznie redukcję niepełnosprawności związanej z bólem głowy, mierzonej w skali HIT-6 (*The 6-item Headache Impact Test*); $p < 0,001$ dla obu schematów dawkowania fremanezumabu vs placebo [15].

W **badaniu FOCUS** podjęto się oceny skuteczności i bezpieczeństwa fremanezumabu u osób z trudną do leczenia migreną epizodyczną lub migreną przewlekłą. Była to grupa chorych z udokumentowanym niepowodzeniem dwóch–czterech terapii profilaktycznych zaliczanych do różnych klas. Brak odpowiedzi na leczenie profilaktyczne definiowano jako brak

poprawy klinicznej po co najmniej 3-miesięcznym stosowaniu leku w danej dawce (β -adrenolityki, leki przeciwpadaczkowe oraz trójcykliczne leki przeciwdepresyjne, a także kandesartan, kwas walproinowy, flunaryzyna, toksyna botulinowa) lub przerwaniu terapii z powodu działań niepożądanych lub leczenie było przeciwwskazane, lub nieodpowiednie dla pacjenta. Było to duże, międzynarodowe, wieloośrodkowe, randomizowane badanie prowadzone metodą podwójnie zaślepioną z grupą kontrolną otrzymującą placebo. Włączono ok. 39% pacjentów z migreną epizodyczną oraz 61% z migreną przewlekłą, którym podawano fremanezumab co miesiąc lub co kwartał (z placebo w kolejnych 2 miesiącach) bądź placebo. Po 12 tygodniach redukcja średniej liczby dni z migreną w miesiącu była zdecydowanie wyraźniejsza w porównaniu z placebo, zarówno w grupie przyjmującej lek co miesiąc, jak i co 3 miesiące. Tym samym potwierdzono skuteczność fremanezumabu w populacji chorych z trudną do leczenia migreną epizodyczną i przewlekłą, którzy wcześniej nie odpowiedzieli na kilka (do czterech) terapii lekami z różnych grup farmakologicznych [16]. Dokładny osiągnięty cel dotyczył redukcji liczby dni z migreną w miesiącu, redukcji liczby dni z bólem głowy (co najmniej umiarkowanym) w miesiącu oraz zmniejszenia liczby dni ze stosowaniem leków doraźnych przeciw bólowi głowy o 3,1 dnia dla dawki kwartalnej i o 3,4 dnia dla dawki miesięcznej w porównaniu z placebo. Ponad 1/3 pacjentów stosujących fremanezumab raz w miesiącu oraz raz na kwartał uzyskiwała co najmniej 50-procentową redukcję średniej liczby dni z migreną w miesiącu, 4 tygodnie od podania pierwszej dawki leku, w porównaniu z 10% chorych w grupie placebo [16, 17].

W opublikowanym ostatnio artykule potwierdzono skuteczność leczenia fremanezumabem na podstawie analizy trzech randomizowanych badań kontrolowanych. Lek stosowany zarówno kwartalnie, jak i miesięcznie znacząco zmniejszał nasilenie i czas trwania bólu głowy u pacjentów z migreną przewlekłą lub epizodyczną, a także z udokumentowaną niewystarczającą odpowiedzią na dwie–cztery grupy leków. Wykazano ponadto, że nasilenie bólu głowy jest wprost proporcjonalne do niepełnosprawności związanej z bólem głowy i pogorszenia jakości życia [18].

Działanie fremanezumabu oceniano również u chorych z migreną przewlekłą, którzy nadużywali doraźnych leków przeciw bólowi głowy. Znamiennej statystycznie lepsze wyniki w zakresie 50-procentowej redukcji średniej miesięcznej liczby dni z bólem głowy obserwowano u pacjentów leczonych fremanezumabem – zarówno w grupie nadużywającej, jak i nienadużywającej doraźnych leków przeciwbólowych – w porównaniu z grupą placebo. Co ważne, nadużywanie leków nie wpłynęło na efektywność przeciwciał monoklonalnych. Znacząco wię-

cej chorych leczonych fremanezumabem (55,2% pacjentów poddających się terapii w schemacie kwartalnym oraz 60,6% pacjentów leczonych w schemacie miesięcznym) wróciło do stanu nienadużywania doraźnych leków przeciwbólowych w porównaniu z pacjentami z grupy placebo (46,3%) [19].

Przyjmowanie leków doraźnych ze wszystkich grup stosowanych w celu przerwania bólu głowy, który jest codzienny lub prawie codzienny, może doprowadzić do ich nadużywania i w konsekwencji do MOH. Bóle migrenowe zdecydowanie negatywnie wpływają na jakość życia pacjentów, zaburzając ich codzienne funkcjonowanie. Według Światowej Organizacji Zdrowia (WHO, World Health Organization) migrena jest najczęstszą przyczyną niesprawności u osób przed 50. r.ż., tym samym prowadząc do częstych absencji w pracy oraz rezygnacji z życia osobistego i rodzinnego [20, 21]. Skale jakości życia zastosowane w tej grupie osób wykazują zmniejszoną jakość życia związaną ze zdrowiem oraz znaczne trudności w codziennym funkcjonowaniu. Wzrost intensywności bólu głowy wiąże się z wyższym poziomem stresu oraz z narastającą depresją [18, 20]. Jak wiadomo, częste jest współwystępowanie migreny i zaburzeń depresyjnych (u ok. 80% pacjentów) oraz lękowych (u ok. 70%). Choroby te wzajemnie na siebie oddziałują, występowanie jednej zwiększa częstość drugiej. Z tego powodu zaleca się ocenę stanu emocjonalnego chorego przez neuropsychologa lub psychiatrę. Należy zwrócić uwagę na to, iż migrena przewlekła to choroba nie tylko pojedynczego pacjenta, lecz także całej rodziny i całego społeczeństwa.

Nowoczesne leki będące przeciwciałami monoklonalnymi zastosowane w profilaktyce migreny dzięki większej skuteczności i dobrej tolerancji znacznie poprawiają jakość życia pacjentów oraz zmniejszają niepełnosprawność i nasilenie zaburzeń depresyjnych [23]. Bez względu na rodzaj dawkowania fremanezumab zastosowany u osób z migreną przewlekłą pozytywnie wpływał na ogólny stan zdrowia oraz produktywność w pracy. W badaniu nie tylko oceniano częstość występowania bólu głowy, lecz także dokonywano wielowymiarowej oceny pacjenta, która obejmowała: subiektywne przeżycia emocjonalne, współwystępowanie innych chorób, niepełnosprawność, jak również wpływ migreny na pracę zawodową i życie rodzinne. Chorzy mogli wykonywać wiele codziennych czynności, które dotychczas były dla nich niemożliwe z uwagi na ból głowy. Obserwowano mniejszą frustrację, większe zaangażowanie w codzienne czynności oraz mniejszą absencję w pracy. Lipton i wsp. zwrócili uwagę na to, iż migrena przewlekła generuje znaczne koszty finansowe bezpośrednio i pośrednio dla społeczeństwa. Wyniki badania sugerują, że fremanezumab może zmniejszyć znaczne obciążenie ekonomiczne [22]. Uzyskane dane dają nadzieję zarówno

pacjentowi, jak i społeczeństwu na to, że obciążenie migreną przewlekłą może zostać znacznie zmniejszone, a jakość życia – poprawiona.

Zadowolenie chorych stosujących fremanezumab i ich preferencje dotyczące dawkowania przedstawiono w badaniu ankietowym autorstwa Buse i wsp. Wyniki wykazały wysoką satysfakcję pacjentów leczonych fremanezumabem. Uzyskano bowiem wyraźną poprawę w zakresie nie tylko zmniejszenia liczby dni z bólem, jego natężenia czy czasu trwania napadu, ale też – przede wszystkim – zmniejszenia lęku, poprawy jakości snu oraz zmniejszenia częstości stosowania leków przeciwmigrenowych, a także ich liczby. Fremanezumab wpływał pozytywnie na produktywność w pracy lub w szkole, poprawę relacji z rodziną oraz przyjaciółmi. Większość ankietowanych (69%) preferowała dawkowanie kwartalne fremanezumabu, jednocześnie podkreślając, że konieczność przyjmowania leku co miesiąc nie zniechęciłaby ich do terapii, aczkolwiek elastyczność w dawkowaniu wyraźnie ułatwiłaby jego stosowanie. Wykazano, że wspólne podejmowanie decyzji, uwzględniających preferencje chorego, ma bezpośredni wpływ na przestrzeganie zaleceń, a to z kolei wpływa na sukces leczenia [23]. Uzyskane dane są zgodne z wynikami innego badania obserwacyjnego przeprowadzonego u osób z migreną [24], w którym to pacjenci zgłaszali, że częściej przestrzegają zaleceń, kiedy mają możliwość wyboru schematu dawkowania leku. Nie tylko skuteczność, lecz także możliwość wyboru dawkowania sprawiają, że chorzy chętniej stosują fremanezumab w terapii profilaktycznej migreny. Dawkowanie kwartalne w porównaniu z miesięcznym zapewnia wyjątkową korzyść dla pacjentów poszukujących wygody.

Skuteczność kliniczną i bezpieczeństwo stosowania przeciwciała monoklonalnego oceniano w kilku randomizowanych badaniach z udziałem dorosłych chorych. Jedno z badań Goadsby'ego i wsp., będące kontynuacją badań rejestracyjnych HALO i trwające 52 tygodnie, dotyczyło pacjentów z migreną przewlekłą i epizodyczną. Chorzy przyjmujący fremanezumab zarówno co miesiąc, jak i co kwartał zgłaszali zmniejszenie liczby dni z migreną i bólami głowy. Wśród najczęstszych zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem obserwowano łagodny ból w miejscu wkłucia lub rumień [25]. W enzymatycznym procesie proteolitycznym podczas metabolizmu przeciwciał monoklonalnych są wytwarzane nietoksyczne krótkie peptydy i aminokwasy, pomijane podczas eliminacji nerkowej i wątrobowej. Usuwane są głównie na drodze proteolizy wewnątrzkomórkowej, dlatego terapia fremanezumabem wiąże się z mniejszym ryzykiem wystąpienia poważnych działań niepożądanych [11–13].

WNIOSKI

Kluczem do leczenia migreny jest coraz dokładniejsze poznanie patomechanizmu napadów oraz patomechanizmu chronifikacji tej choroby. W ślad za odkrywaniem nowych neuroprzekazników i ich roli w migrenie podążają nowe leki. Najbardziej obiecujące to przeciwciała monoklonalne skierowane przeciwko CGRP lub będące antagonistami receptora CGRP. Wysoka skuteczność i dobra tolerancja stanowią przewagę tej grupy leków nad dotychczas stosowanymi terapiami doustnymi.

Badania pokazują, że fremanezumab dawkowany zarówno co miesiąc, jak i co kwartał wykazuje skuteczność w leczeniu zapobiegawczym pacjentów z migreną poprzez zmniejszenie liczby dni z tą chorobą lub z bólami głowy. Lek pozytywnie wpływa na jakość życia (poprawia samopoczucie, koncentrację uwagi), pracę zawodową oraz życie rodzinne i towarzyskie.

Piśmiennictwo

1. Stovner LJ, Andree C. Prevalence of headache in Europe: a review for the Eurolight project. *J Headache Pain*. 2010; 11(4): 289-99.
2. Lipton RB, Silberstein SD. Episodic and chronic migraine headache: breaking down barriers to optimal treatment and prevention. *Headache*. 2015; 55(2): 103-22.
3. Dodick DW. Migraine. *Lancet*. 2018; 391: 1315-30.
4. Headache Classification Committee of the International Headache Society, International Classification of Headache Disorders, 3rd ed. *Cephalalgia*. 2018; 38: 629-808.
5. Domitrz I, Kozubski W. Rekomendacje diagnostyczno-terapeutyczne postępowania w migrenie. *PPN*. 2019; 15(suppl B): 1-20.
6. Lipton RB. Tracing transformation: chronic migraine classification, progression and epidemiology. *Neurology*. 2009; 72: 3-7.
7. Migrena w Polsce – badanie kwestionariuszowe. MEC GLOBAL 2012.
8. Sacco S, Bendtsen L, Ashina M et al. European Headache Federation guideline on the use of monoclonal antibodies acting on the calcitonin gene related peptide or its receptor for migraine prevention. *J Headache Pain*. 2019; 20(1): 6.
9. Benarroch EE. CGRP: sensory neuropeptide with multiple neurologic implications. *Neurology*. 2011; 77(3): 281-7.
10. Edvinsson L. Role of CGRP in Migraine. *Handb Exp Pharmacol*. 2019; 255: 121-30.
11. Melo-Carrillo A, Strassman AM, Nir RR et al. Fremanezumab – a humanized monoclonal anti-CGRP antibody-inhibits thinly myelinated (A δ) but not unmyelinated (C) meningeal nociceptors. *J Neurosci*. 2017; 37: 10587-96.
12. Pellesi L, Guerzoni S, Pini LA. Spotlight on Anti-CGRP Monoclonal Antibodies in Migraine: The Clinical Evidence to Date. *Clin Pharmacol Drug Dev*. 2017; 6(6): 534-47.
13. Silberstein SD, Dodick DW, Bigal ME et al. Fremanezumab for the Preventive Treatment of chronic migraine. *N Engl J Med*. 2017; 377: 2113-22.
14. Dodick DW, Silberstein SD, Bigal ME et al. Effect of fremanezumab compared with placebo for prevention of episodic migraine: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2018; 319: 1999-2008.
15. Silberstein SD, Dodick DW, Bigal ME et al. Fremanezumab for the preventive treatment of chronic migraine. *N Engl J Med*. 2017; 377: 2113-22.
16. Ferrari M, Diener H, Ning X et al. Fremanezumab versus placebo for migraine prevention in patients with documented failure to up to four migraine preventive medication classes (FOCUS): a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3 b trial. *Lancet*. 2019; 394: 1030-40.
17. 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.
18. Ashina M, Cohen JM, Gandhi SK et al. Reduction in the severity and duration of headache following fremanezumab treatment in patients with episodic and chronic migraine. *Headache*. 2021; 61: 916-26.
19. 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.
20. Blumenfeld AM, Varon SF, Wilcox TK et al. Disability, HRQoL and resource use among chronic and episodic migraineurs: results from the International Burden of Migraine Study (IBMS). *Cephalalgia*. 2011; 31: 301-15.
21. Dodick DW. Migraine. *Lancet*. 2018; 31: 1315-30.
22. 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: 878-88.
23. Buse DC, Gandhi SK, Cohen JM et al. Improvements across a range of patient-reported domains with fremanezumab treatment: results from a patient survey study. *J Headache Pain*. 2020; 21: 109. <http://doi.org/10.1186/s10194-020-01177-4>.
24. Cowan R, Cohen JM, Rosenman E et al. Physician and patient preferences for dosing options in migraine prevention. *J Headache Pain*. 2019; 20: 50. <http://doi.org/10.1186/s10194-019-0998-8>.
25. Goadsby PJ, Silberstein SD, Yeung PP et al. Long-term safety, tolerability, and efficacy of fremanezumab in migraine: A randomized study. *Neurology*. 2020; 95: 2487-99.

Migrena przedsionkowa w praktyce fizjoterapeuty

Vestibular migraine in the physiotherapeutic practice

dr n. o zdr. Beata Mielańczuk-Lubecka, mgr Karolina Krzysztoń

Klinika Neurologii, Wydział Medyczny, Warszawski Uniwersytet Medyczny

STRESZCZENIE

Migrena przedsionkowa jest jedną z najczęstszych przyczyn występowania zawrotów głowy w populacji osób dorosłych. Jednakże doniesienia naukowe wskazują na problem z prawidłową diagnostyką tego zjawiska. Istotna w tym procesie jest rola fizjoterapeuty, który wspomaga zarówno proces diagnostyczny, jak i leczniczy poprzez zaprogramowanie skutecznej terapii. Rehabilitacja przedsionkowa poprzez zjawiska adaptacji, substytucji oraz habituacji aktywnie wspiera proces leczenia, a także umożliwia stworzenie planu terapii, wpływając bezpośrednio na poprawę w zakresie wykonywania przez pacjenta aktywności dnia codziennego i na jakość życia.

Słowa kluczowe: migrena, zawroty głowy, migrena przedsionkowa, rehabilitacja przedsionkowa

ABSTRACT

Vestibular migraine is one of the most common causes of vertigo in the adult population. However, scientific reports indicate a problem with the correct diagnosis of this phenomenon. The role of the physiotherapist is important in this process, as he supports both the diagnostic and therapeutic processes by programming effective therapy. Vestibular rehabilitation through the phenomena of adaptation, substitution and habituation actively supports the treatment process and enables the creation of a therapy plan that directly improves the patient's daily activities and quality of life.

Key words: migraine, dizziness, vestibular migraine, vestibular rehabilitation

Adres do korespondencji:

dr n. o zdr. Beata Mielańczuk-Lubecka, *Klinika Neurologii, Wydział Medyczny,
Warszawski Uniwersytet Medyczny
01-809 Warszawa, ul. Ceglowska 80, e-mail: bmielanczuk@wum.edu.pl*

WSTĘP

Migrenę przedsionkową (VM, *vestibular migraine*) (terminu po raz pierwszy użyli Dieterich i Brandt w swojej pracy opublikowanej w 1999 r. [1]) określano wcześniej jako zawroty głowy związane z migreną, migrenowe zawroty głowy albo wertykalopatię związaną z migreną [2]. Charakterystyczny obraz kliniczny tego schorzenia to współistnienie nawracających epizodów zawrotów głowy i objawów migrenowych, zarówno u osób, które cierpią z powodu migreny, jak i u pacjentów z epizodami migrenowymi w przeszłości [3]. Zawroty głowy określa się tu jako spontaniczne, związane z rotacją lub wrażliwością wizualną na ruch [4, 5], którym może towarzyszyć spontaniczny oczopląs [4–6]. Należy podkreślić, że u części chorych podczas epizodów migreny klinicznie opisuje się występowanie zawrotów głowy bez współistniejącego bólu głowy [3].

Migrena i zawroty głowy to powszechnie zgłaszane dolegliwości [7], a migrena przedsionkowa stanowi, oprócz łagodnych położeniowych zawrotów głowy, jedną z najczęstszych przyczyn zawrotów głowy w ogóle [8]. Fu i wsp. [9] sygnalizują częste współistnienie objawów przedsionkowych i okoruchowych u pacjentów z VM. Dane epidemiologiczne wskazują na rozpowszechnienie VM w populacji osób dorosłych od 1% do 2,7% [10]. Kobiety chorują 2–3 razy częściej niż mężczyźni [11].

Kryteria diagnostyczne migreny przedsionkowej zostały przedstawione w załączniku Międzynarodowej Klasyfikacji Bólów Głowy, wersja 3 (ICHD-3, *International Classification of Headache Disorders, 3rd edition*) zgodnie z ich opracowaniem przez Towarzystwo Bárány'ego (Bárány Society) oraz Międzynarodowe Towarzystwo Bólów Głowy (IHS, International Headache Society) [2, 3].

MIGRENA PRZEDSIONKOWA – KRYTERIA DIAGNOSTYCZNE

- A. Wystąpienie przynajmniej pięciu epizodów, które spełniają kryteria C i D.
- B. Występująca obecnie lub w przeszłości migrena z aurą lub bez aury, której rozpoznanie jest zgodne z ICHD-3.
- C. Współistnienie objawów przedsionkowych, opisywanych jako umiarkowane lub ciężkie i trwających od 5 min do 72 h.
- D. Występowanie co najmniej jednego z objawów migreny przynajmniej w połowie epizodów:
 1. Ból głowy z co najmniej dwiema przedstawionymi cechami:
 - a) ból zlokalizowany po jednej stronie
 - b) ból o charakterze pulsującym
 - c) ból o umiarkowanej lub ciężkiej intensywności

- d) ból ulegający zaostrzeniu podczas rutynowych aktywności fizycznych.

2. Fotofobia, fonofobia.

3. Aura wzrokowa.

E. Brak bardziej trafnego rozpoznania ICHD-3, które opisaloby stwierdzone zaburzenia.

Wyszczególniono również kryteria prawdopodobnej migreny przedsionkowej [4]:

A. Wystąpienie przynajmniej pięciu epizodów z objawami przedsionkowymi o umiarkowanej lub ciężkiej intensywności trwających od 5 min do 72 h.

B. Spełnienie tylko jednego z kryteriów B i C migreny przedsionkowej (z historią migreny lub cechami migreny w czasie epizodu).

C. Brak bardziej trafnego rozpoznania związanego z przedmiotem lub innej diagnozy ICHD.

Leczenie, oprócz farmakologicznego (terapia ataku migreny przedsionkowej, profilaktyka), ewentualnie neuromodulacji (stymulacja nerwu błędnego [12] lub trójdzielnego), obejmuje zalecenia dotyczące modyfikacji stylu życia, wyeliminowania czynników wywołujących dolegliwości oraz odpowiednio dobraną rehabilitację przedsionkową [3, 13], którą należy traktować jako leczenie wspomagające [14].

Mimo jasno przedstawionych kryteriów diagnostycznych i dowodów epidemiologicznych [15] wydaje się, że migrenę przedsionkową nadal rozpoznaje się zbyt rzadko [3, 10] i niewielu pacjentów jest kierowanych na fizjoterapię [11].

MIGRENA PRZEDSIONKOWA W PRAKTYCE FIZJOTERAPEUTY

Fizjoterapeuci, jako samodzielni pracownicy medyczni, do których trafiają chorzy z bólem czy zawrotami głowy, powinni mieć świadomość występowania wariantu migreny przedsionkowej i znać jej symptomy. Na wczesnym etapie terapii rolę fizjoterapeuty jest przede wszystkim edukacja pacjenta w zakresie modyfikacji stylu życia, a omówienie fizjologii i objawów może złagodzić niepokój chorego. Terapeuta powinien ocenić możliwości leczenia oraz zapewnić pacjentowi odpowiednio dobrane techniki rehabilitacji przedsionkowej, co zdecydowanie wspiera i przyspiesza proces wyzdrowienia.

Fizjoterapeuta może również wspierać proces diagnostyczny poprzez wykonanie oceny równowagi ciała i możliwości funkcjonalnych chorego, wykorzystując do tego odpowiednie narzędzia diagnostyczne, takie jak test integracji sensorycznej, test sięgania w przód, test „wstań i idź” (*timed up and go*)

i inne [16]. Dodatkowo są pomocne dostępne, niektóre walidowane również na język polski, kwestionariusze do oceny poczucia niepełnosprawności, np. *Dizziness Handicap Inventory* (DHI), czy skale poczucia poziomu lęku, m.in. *Activities-specific Balance Confidence Scale (ABC Scale)* [16, 17].

REHABILITACJA PRZEDSIONKOWA

Rehabilitacja przedsionkowa (VRT, *vestibular rehabilitation therapy*) opiera się na wykorzystaniu zjawiska adaptacji, substytucji oraz habituacji [18].

Adaptacja jest związana z regulacją neuronalną odruchu przedsionkowo-ocznego (VOR, *vestibulo-ocular reflex*). Polega na przekształceniu odpowiedzi układu przedsionkowego na działający bodziec, by zachować możliwość ostrego widzenia w warunkach ruchów głowy. Uszkodzenie VOR wywołuje *retinal slip* (przedłużenie czasu utrzymywania się obrazu na siatkówce), co jest odbierane jako błąd sygnału i pobudza ośrodkowy układ nerwowy do wzmocnienia tzw. *gain* (stosunek szybkości ruchów oka do szybkości ruchu głowy, wzmocnienie, współczynnik odwzorowania) odruchu przedsionkowo-ocznego. W oparciu o ten proces należy stosować ćwiczenia stabilizujące spojrzenie, polegające na ruchach głowy przy jednoczesnym ufixowaniu wzroku na przedmiocie/obiekcie nieruchomym lub poruszającym się. Adaptacja nie jest jednak najistotniejszym mechanizmem kompensacji przedsionkowej, ponieważ zaburzenie VOR może się utrzymywać w czasie, nawet po ustąpieniu zawrotów głowy [18–20].

Sz szczególnie istotnym procesem, z uwagi na możliwości rehabilitacji, jest wzrokowa substytucja sensoryczna. To zastępowanie uszkodzonych mechanizmów utrzymania spojrzenia lub równowagi mechanizmami nieuszkodzonymi związane m.in. z ośrodkowym przeprogramowaniem sakkad. Niezbędne jest również wykorzystanie informacji somatosensorycznych i wzrokowych. Dlatego też w terapii dąży się niejako do ograniczenia udziału układu przedsionkowego w utrzymaniu równowagi i stabilizacji spojrzenia na rzecz ww. bodźców [18]. Autorzy [20] zwracają także uwagę na zasadę substytucji behawioralnej, w której nie zaleca się pacjentowi unikania ruchu nawet w przypadku nasilenia się zawrotów głowy. Możliwie szybkie uruchomienie sprzyja szybszemu łagodzeniu symptomów.

Z osłabieniem odczuwania zawrotów głowy, poprzez ekspozycję chorych na wielokrotne powtarzanie aktywności/ruchów/sytuacji wywołujących ten objaw, wiąże się habituacja. Zmiany zachodzące na poziomie neuronalnym prowadzą do zmian strukturalnych komórek czuciowych, zmniejszenia liczby połączeń synaptycznych i neuroprzekazników, na skutek ciągłego

provokowania osłabienia odpowiedzi w interneuronach i neuronach ruchowych. Jest to proces powolny, dlatego zaleca się prowadzenie leczenia przez kilka tygodni, a nawet miesięcy. Zastosowanie znajdują tu trening optokinetyczny i rzeczywistość wirtualna (VR, *virtual reality*), zwłaszcza w przypadku zawrotów głowy provokowanych bodźcami wzrokowymi (*visual vertigo* – dawniej). Rzeczywistość wirtualna wydaje się korzystną metodą dającą możliwość zaprogramowania ćwiczeń w warunkach ruchliwej ulicy, zatłoczonych miejsc, czyli sytuacji, których pacjenci chcą unikać w związku z odczuwanymi dolegliwościami. Zaletą tej terapii jest wykonywanie zadań dynamicznych, co ma na celu dodatkowo poprawę koordynacji, odruchów posturalnych i zmniejszenie poczucia zaburzeń równowagi [18, 21].

Zwykle, w zależności od badania funkcjonalnego i obecnych dolegliwości chorego, stosuje się kombinację ćwiczeń [18]:

1. ćwiczenia adaptacyjne i substytucyjne – ćwiczenia stabilizacji spojrzenia
2. ćwiczenia habituacyjne z wykorzystaniem bodźca optokinetycznego
3. ćwiczenia poprawiające równowagę i chód, z zastosowaniem zmiennych bodźców wzrokowych, przyspieszeń i opóźnień.

Whitney i wsp. [22] zalecają w rehabilitacji przedsionkowej związanej z migreną ćwiczenia adaptacyjne VOR, a także ćwiczenia habituacyjne VOR. Pierwszy rodzaj ćwiczeń pacjent wykonuje w różnych pozycjach ciała: siedzącej, stojącej oraz w chodzie. Drugie mają za zadanie zmniejszenie pobudliwości VOR. Stosuje się tu bodźce optokinetyczne i VR. Wrisley i wsp. [23] wskazują na poprawę sprawności fizycznej chorych z historią migrenową i bez niej. Jednakże nie we wszystkich miarach wyników pacjenci z migreną prezentują istotne zmiany. Różnice dotyczą głównie subiektywnej samooceny zawrotów głowy. Autorzy uważają, że wywiad migrenowy nie może być przeciwwskazaniem do fizjoterapii przedsionkowej, chociaż chorzy mogą wymagać dodatkowego wsparcia emocjonalnego. Whitney i wsp. [22] zwracają uwagę na poprawę jakości życia, lepszą kontrolę postawy, a także zmniejszenie się niepokoju związanego z zawrotami głowy i deficytem równowagi u pacjentów wcześniej skierowanych na leczenie przedsionkowe. Również Waterston [5] zauważa jego skuteczność w grupie osób z zawrotami głowy związanymi z migreną. Podobne spostrzeżenia potwierdzają Vitkovic [24], Sugaya [25] i Deveze [20], który dodatkowo przekonuje do indywidualnego podejścia do pacjenta, a nie systematyzowania programu terapii, wskazując jednocześnie na rolę wykwalifikowanego fizjoterapeuty.

Autorki tego artykułu podkreślają znaczenie interdyscyplinarnej opieki nad pacjentem z migreną przedsionkową w zakresie diagnostyki, farmakoterapii, terapii behawioralnej, a także rehabilitacji zaprogramowanej i przeprowadzonej przez wykwalifikowanego fizjoterapeutę.

Założenia dotyczące kompetencji i zakresu wiedzy oraz umiejętności fizjoterapeuty w zakresie rehabilitacji przedsionkowej przedstawiono w międzynarodowych wytycznych *International guidelines for education in vestibular rehabilitation therapy*, opracowanych przez The Barany Society Ad Hoc Committee on Vestibular Rehabilitation Therapy. W dokumencie zwrócono uwagę na konieczność zapoznania się terapeutów z obecnymi badaniami, zrozumienia powszechnie stosowanych testów diagnostycznych odnoszących się do oceny zawrotów głowy, zaburzeń kontroli postawy i zakresu możliwości wykonywania codziennych aktywności, a także umiejętności doboru odpowiedniego leczenia ze świadomością jej skuteczności oraz ograniczeń [26].

Niepowodzenie VTR lub wydłużenie czasu trwania terapii może mieć związek z nieprawidłowym rozpoznaniem podłoża

dolegliwości, a także aplikacją leków hamujących symptomy. Nie bez znaczenia są również wiek pacjenta i inne czynniki, takie jak: choroby układu kostno-szkieletowego, wady wzroku, zaburzenia czucia, nieskuteczne strategie utrzymania równowagi, zły stan psychiczny. Nie należy jednak pozbawiać pacjentów korzyści płynących z rehabilitacji przedsionkowej, nawet jeśli czas potrzebny na uzyskanie poprawy będzie dłuższy [27]. Podobnie jest w przypadku pacjentów, u których farmakoterapia nie daje zadowalających rezultatów [28].

PODSUMOWANIE

Leczenie w migrenie przedsionkowej powinno być ściśle dobrane do potrzeb chorego. Dotychczas nie pojawiły się jednoznaczne wytyczne opisujące optymalny czas trwania terapii, zarówno pojedynczej sesji, jak i całego programu usprawniania. Liczba spotkań z fizjoterapeutą jest uzależniona od stanu funkcjonalnego pacjenta, chorób współistniejących itd. Dodatkowo zaleca się włączenie zindywidualizowanego planu rehabilitacji do czynności funkcjonalnych w życiu codziennym w celu zoptymalizowania skuteczności ćwiczeń.

Piśmiennictwo

1. Dieterich M, Brandt T. Episodic vertigo related to migraine (90 cases): vestibular migraine? *J Neurol*. 1999; 246(10): 883-92.
2. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS) The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. *Cephalalgia*. 2018; 38(1): 1-211.
3. Nowaczewska M. Vestibular migraine – an underdiagnosed cause of vertigo. Diagnosis and treatment. *Neurol Neurochir Pol*. 2020; 54(2): 106-15.
4. Alghadir AH, Anwer S. Effects of Vestibular Rehabilitation in the Management of a Vestibular Migraine: A Review. *Front Neurol*. 2018; 9: 440.
5. Waterston J. Chronic migrainous vertigo. *J Clin Neurosci*. 2004. 11(4): 384-8.
6. Young AS, Nham B, Bradshaw AP et al. Clinical, oculographic, and vestibular test characteristics of vestibular migraine. *Cephalalgia*. 2021; 41(10): 1039-52.
7. Yan M, Guo X, Liu W et al. Temporal Patterns of Vertigo and Migraine in Vestibular Migraine. *Front Neurosci*. 2020; 14: 341.
8. Formeister EJ, Rizk HG, Kohn MA et al. The Epidemiology of Vestibular Migraine: A Population-based Survey Study. *Otol Neurotol*. 2018; 39(8): 1037-44.
9. Fu W, Wang Y, He F et al. Vestibular and oculomotor function in patients with vestibular migraine. *Am J Otolaryngol*. 2021; 42(6): 103152.
10. Beh SC, Masrour S, Smith SV et al. The Spectrum of Vestibular Migraine: Clinical Features, Triggers, and Examination Findings. *Headache*. 2019; 59(5): 727-40.
11. Power L, Shute W, McOwan B et al. Clinical characteristics and treatment choice in vestibular migraine. *J Clin Neurosci*. 2018; 52: 50-3.
12. Beh SC, Friedman DI. Acute vestibular migraine treatment with noninvasive vagus nerve stimulation. *Neurology*. 2019; 93(18): e1715-e9.
13. Lauritsen CG, Marmura MJ. Current Treatment Options: Vestibular Migraine. *Curr Treat Options Neurol*. 2017; 19(11): 38.
14. Byun YJ, Levy DA, Nguyen SA et al. Treatment of Vestibular Migraine: A Systematic Review and Meta-analysis. *Laryngoscope*. 2021; 131(1): 186-94.
15. Bałci B, Akdal G. Imbalance, motion sensitivity, anxiety and handicap in vestibular migraine and migraine only patients. *Auris Nasus Larynx*. 2020 47(5): 747-51.
16. Ratajczak A, Sobczyk K, Budnicki D et al. Przegląd wybranych kwestionariuszy stosowanych do oceny zawrotów głowy i zaburzeń równowagi. *Nowa Audiofonologia*. 2019; 8(1): 60-71.
17. Szostek-Rogula S, Zmysłowska-Szmytke E. Validation of the Polish version of the Dizziness Handicap Inventory. *Med Pr*. 2019; 70(5): 529-34.
18. Zmysłowska-Szmytke E, Fizia Z, Czernicki K. Rehabilitacja osób z zawrotami głowy i zaburzeniami równowagi pochodzenia przedsionkowego. In: Zmysłowska-Szmytke E, Durmała J (ed). *Zawroty głowy. Podstawy diagnostyki i rehabilitacji*. MedPharm, Wrocław 2020.
19. Baker BJ, Curtis A, Trueblood P. Vestibular functioning and migraine: comparing those with and without vertigo to a normal population. *J Laryngol Otol*. 2013; 127(12): 1169-76.
20. Deveze A, Bernard-Demaze L, Xavier F et al. Vestibular compensation and vestibular rehabilitation. Current concepts and new trends. *Neurophysiol Clin*. 2014; 44(1): 49-57.
21. Zmysłowska-Szmytke E. Rzeczywistość wirtualna jako narzędzie w rehabilitacji zawrotów głowy. In: Zmysłowska-Szmytke E, Durmała J (ed). *Zawroty głowy. Podstawy diagnostyki i rehabilitacji*. MedPharm, Wrocław 2020.

22. Whitney SL, Alghadir AH, Anwer S. Recent Evidence About the Effectiveness of Vestibular Rehabilitation. *Curr Treat Options Neurol.* 2016; 18(3): 13.
23. Wrisley DM, Whitney SL, Furman JM. Vestibular rehabilitation outcomes in patients with a history of migraine. *Otol Neurotol.* 2002; 23(4): 483-7.
24. Vitkovic J, Winoto A, Rance G et al. Vestibular rehabilitation outcomes in patients with and without vestibular migraine. *J Neurol.* 2013; 260(12): 3039-48.
25. Sugaya N, Arai M, Goto F. Is the Headache in Patients with Vestibular Migraine Attenuated by Vestibular Rehabilitation? *Front Neurol.* 2017; 8: 124.
26. Cohen HS, Gottshall KR, Graziano M et al. International guidelines for education in vestibular rehabilitation therapy. *J Vestib Res.* 2011; 21(5): 243-50.
27. Zamysłowska-Szmytka E. Przyczyny niepowodzeń rehabilitacji przedsionkowej VRT. In: Zamysłowska-Szmytka E, Durmała J (ed). *Zawroty głowy. Podstawy diagnostyki i rehabilitacji.* MedPharm, Wrocław 2020.
28. Koc A, Cevizci E. Effects of vestibular rehabilitation in the management of patients with and without vestibular migraine. *Braz J Otorhinolaryngol.* 2021.

Na łamach kwartalnika „Migrena news” zamieszczone są prace oryginalne, poglądowe i inne z zakresu problematyki jednostki chorobowej, jaką jest migrena.

Prawa autorskie

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

Format prac

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

Piśmiennictwo

- Piśmiennictwo powinno być ułożone według kolejności cytowania w pracy. Liczba cytowanych prac w przypadku prac oryginalnych i poglądowych nie powinna przekraczać 25 pozycji.
- Przy opisach artykułów z czasopism należy podać: nazwisko autora, pierwszą literę imienia (przy większej niż 3 liczbie autorów podaje się tylko pierwszych trzech i adnotację „et al”), tytuł pracy, skrót tytułu czasopisma, rok wydania, numer tomu (rocznika), numery stron, na których zaczyna się i kończy artykuł. Należy zachować zapis i interpunkcję ściśle według poniższego przykładu: Kowalski J. Zasady publikacji prac naukowych. *Migrena news*. 2018; 1(1): 32.
- Przy opisach książek należy podać: nazwisko autora, pierwszą literę imienia, tytuł, oznaczenie kolejności wydania, wydawnictwo, miejsce i rok wydania, numery stron; przy pracach zbiorowych nazwisko redaktora odpowiedzialnego podaje się po tytule książki i skrócie „ed”. Należy zachować zapis i interpunkcję ściśle według poniższego przykładu: Kowalski J. Zasady publikacji prac naukowych. *Medical Education*, Warszawa 2013: 354-66.

Zdjęcia, grafiki

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



Sumamigren

sumatriptanum

Sumamigren (Sumatriptanum). Skład i postać: Sumamigren, 50 mg: każda tabletkowa powlekana zawiera 50 mg sumatriptanu (Sumatriptanum) w postaci 70 mg bursztynianu sumatriptanu. Substancje pomocnicze o znanym działaniu: laktoza jednowodna (123,5 mg w każdej tabletkowej powlekaney), lak czerwieni koszenilowej (E 124). Sumamigren, 100 mg: każda tabletkowa powlekana zawiera 100 mg sumatriptanu (Sumatriptanum) w postaci 140 mg bursztynianu sumatriptanu. Substancja pomocnicza o znanym działaniu: laktoza jednowodna (247 mg w każdej tabletkowej powlekaney). Tabletkowa powlekana Sumamigren, 50 mg: tabletki powlekane, podługne, obustronnie wypukłe, barwy jasnorożowej, z linią. Linia na tabletkach nie jest przeznaczona do przełamywania tabletki. Sumamigren, 100 mg: Tabletki powlekane, podługne, obustronnie wypukłe, barwy białej. **Wskazania:** Doraźne zwalczanie napadów migreny. **Dawkowanie i sposób podawania:** Sumamigren jest dostępny w postaci tabletek powlekanych 50 mg i 100 mg. Sumatriptanu nie należy stosować profilaktycznie. Sumatriptan jest wskazany do leczenia napadu migreny jako jedyny lek i nie należy go podawać jednocześnie z ergotaminą lub pochodnymi ergotaminy (włącznie z metyzergidem). Lek należy stosować jak najszybciej po wystąpieniu napadu migreny. Jest on również skuteczny po zastosowaniu w dowolnym stadium napadu bólu. Dorosli. Zalecaną doustną dawkę sumatriptanu jest 50 mg. U niektórych pacjentów wymagane jest podanie dawki 100 mg. W przypadku nie ustąpienia objawów po podaniu jednorazowej dawki leku, podczas trwania tego samego napadu migreny, nie należy przyjmować kolejnej dawki sumatriptanu, można zastosować paracetamol, kwas acetylosalicylowy lub niesteroidowe leki przeciwzapalne. Następną dawkę sumatriptanu można przyjąć podczas kolejnego napadu. Jeżeli zastosowanie jednorazowej dawki leku spowodowało ustąpienie objawów, jednak napad migreny powrócił, drugą dawkę sumatriptanu można przyjąć w ciągu kolejnych 24 godzin, pod warunkiem, co najmniej 2-godzinny odstępu pomiędzy dwiema dawkami. Nie należy stosować dawki większej niż 300 mg w ciągu 24 godzin. Tabletki należy połykać w całości popijając wodą. Dzieci i młodzież. Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania sumatriptanu w postaci tabletek powlekanych u dzieci w wieku poniżej 10 lat nie zostało ustalone. Brak jest danych klinicznych dla tej grupy wiekowej. W badaniach klinicznych nie wykazano skuteczności i bezpieczeństwa stosowania sumatriptanu w postaci tabletek powlekanych u dzieci w wieku od 10 do 17 lat. Dlatego nie zaleca się stosowania sumatriptanu w postaci tabletek powlekanych u dzieci w wieku od 10 do 17 lat. Pacjenci w podeszłym wieku (powyżej 65 lat). Dane na temat stosowania sumatriptanu w postaci tabletek u pacjentów w wieku powyżej 65 lat są ograniczone. Nie wykazano znaczących różnic w farmakokinetyce między tą grupą badanych, a osobami młodszymi. Do czasu zebrania szczegółowych danych klinicznych stosowanie sumatriptanu w tej grupie pacjentów nie jest zalecane. U pacjentów z łagodnymi i umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby, maksymalna dawka dobową wynosi 50 mg. **Przeciwwskazania:** Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą. Nie stosować w zapobieganiu napadom migrenowym. Nie stosować u pacjentów w wieku poniżej 18 lub powyżej 65 lat. Sumatriptanu nie należy stosować u pacjentów po przebytym zawał mięśnia sercowego lub z chorobą niedokrwienną serca, dusznicą Prinzmetala, chorobą naczyń obwodowych lub objawami przedmiotowymi i podmiotowymi wskazującymi na chorobę niedokrwienną serca. Sumatriptanu nie należy stosować u pacjentów z udarem mózgu lub przemijającym napadem niedokrwiennym w wywiadzie. Nie stosować u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby. Stosowanie sumatriptanu u pacjentów z umiarkowanymi i ciężkim nadciśnieniem tętniczym oraz z łagodnym niekontrolowanym nadciśnieniem tętniczym jest przeciwwskazane. Jednoczesne stosowanie sumatriptanu i ergotaminy lub jej pochodnych (w tym metyzergidu) lub jakiegokolwiek leku z grupy tryptanów lub innych agonistów receptora 5-HT₁ jest przeciwwskazane. Stosowanie sumatriptanu jednocześnie z inhibitorami monoaminoooksydazy (IMAO) 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.