

migrena

NEWS

TRYPTANY CZY NIESTEROIDOWE LEKI PRZECIWZAPALNE – które z nich są lekami pierwszego rzutu w leczeniu napadów migreny?

MIEJSCE SUMATRYPTANU w leczeniu migreny

SILNE NAPADY MIGRENY skutecznie przerywane almotryptanem – opis przypadku

CHORA Z MIGRENĄ PRZEWLEKŁĄ leczona fremanezumabem – opis przypadku



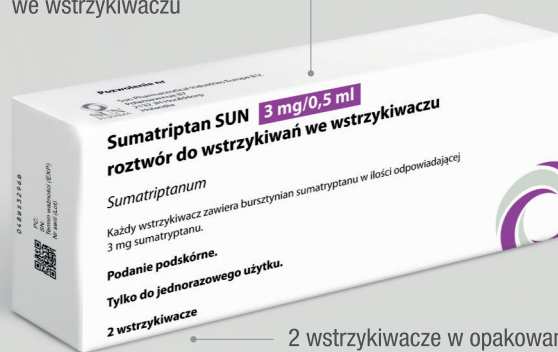
Sumatriptan SUN

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

Redaktor naczelna
prof. dr hab. n. med. i n. o zdr.
Izabela Domitrz
Klinika Neurologii,
Wydział Medyczny,
Warszawski Uniwersytet Medyczny

Rada Naukowa
dr hab. n. med. Maria Łukasik
prof. dr hab. n. med. Krystyna
Mitosek-Szewczyk
prof. nadzw. dr hab. n. med. Jacek J.
Różniecki
prof. dr hab. n. med. Adam Stępień
dr n. med. Maria Magdalena
Wysocka-Bąkowska

Wydawca
Medical Education Sp. z o.o.

ul. Kukielki 3a, 02-207 Warszawa
tel.: (22) 862-36-63

Prezes zarządu
Jagoda Kowalczyk

Dyrektor zarządzający
Andrzej Kowalczyk
andrzej.kowalczyk@mededu.pl

Redaktor medyczny
Andrzej Jabłoński
andrzej.jablonski@mededu.pl

Product manager
Barbara Walkusz
barbara.walkusz@mededu.pl

Dział graficzny
Katarzyna Gadamska-Rewucka

Redakcja językowa i 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

- 63 **Słowo wstępne**
- 65 **Tryptany czy niesteroidowe leki przeciwzapalne – które z nich są lekami pierwszego rzutu w leczeniu napadów migreny?**
Aleksandra Stankowska, Izabela Domitrz
- 71 **Miejsce sumatryptanu w leczeniu migreny**
Marcin Kopka
- 78 **Silne napady migreny skutecznie przerywane almotryptanem – opis przypadku**
Joanna Bielewicz
- 84 **Chora z migreną przewlekłą leczona fremanezumabem – opis przypadku**
Małgorzata Czernichowska-Kotiuszko

SŁOWO WSTĘPNE



Szanowni Państwo!

Drodzy Czytelnicy!

Kolejny numer naszego pisma jest już dostępny. Skoncentrowaliśmy się w nim na terapii – jeden artykuł dotyczy leczenia profilaktycznego z opisem przypadku, a pozostałe wskazują na leczenie abortywne migreny z użyciem tryptanów jako złotego standardu terapii napadu tej choroby, ale także zawierają porównanie do innych opcji leczenia.

Warto podkreślić fakt, że w polskiej migrenologii dochodzi do zmian – mamy dostępny pierwszy w Polsce program leczenia migreny przewlekłej, ale o nim więcej w kolejnym numerze.

Mam nadzieję, że aktualny numer spełni Państwa oczekiwania.

Milej i owocnej lektury
prof. dr hab. Izabela Domitrz

Sumatriptan SUN

sumatriptanum

Sumatriptan SUN, 3 mg/0,5 ml, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu. **Skład jakościowy i ilościowy:** 3 mg sumatriptanu. **Postać farmaceutyczna:** Roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu. **Wskazania do stosowania:** Podskórne wstrzyknięcie leku Sumatriptan SUN jest wskazane w doraźnym leczeniu ataku migreny, z aurą lub bez aury. Sumatriptan SUN powinien być stosowany tylko wtedy, gdy migrena została jednoznacznie zdiagnozowana. **Dawkowanie i sposób podawania:** Sumatriptanu nie należy stosować profilaktycznie. Skuteczność sumatriptanu jest niezależna od czasu trwania ataku na początku leczenia. Podanie produktu leczniczego podczas aury tj. przed wystąpieniem innych objawów może nie zapobiec wystąpieniu bólu głowy. **Dorośli:** Zaleca się rozpoczęcie leczenia w momencie wystąpienia pierwszych objawów migrenowego bólu głowy lub objawów towarzyszących, takich jak nudności, wymioty czy światłowstręt. Produkt leczniczy jest równie skuteczny na każdym etapie trwania ataku. Zalecaną dawką dla osób dorosłych leczonych sumatriptanem jest podskórne wstrzyknięcie 6 mg sumatriptanu. Jednak ze względu na zmienność napadów migreny i tolerancję pomiędzy pacjentami, u niektórych pacjentów skuteczna może okazać się mniejsza dawka tj. 3 mg, którą można podawać stosując produkt leczniczy Sumatriptan SUN 3 mg/0,5 ml. Pacjenci, którzy nie reagują na tę dawkę, podczas tego samego ataku nie powinni przyjmować drugiej dawki produktu leczniczego Sumatriptan SUN. Drugą dawkę można przyjąć podczas kolejnego ataku, w dowolnym momencie jego trwania, w ciągu najbliższych 24 godzin, pod warunkiem, że upłynęła godzina od momentu przyjęcia pierwszej dawki. Pacjenci, którzy początkowo zareagowali na produkt leczniczy, ale u których objawy migreny powracają mogą w ciągu 24 godzin w dowolnym momencie przyjąć drugą dawkę, pod warunkiem, że upłynęła godzina od przyjęcia pierwszej dawki. Sumatriptan jest zalecany w formie monoterapii w leczeniu ostrego ataku migreny. Nie należy stosować tego produktu leczniczego w połączeniu z innymi wykorzystywanymi w leczeniu migreny, takimi jak ergotamina czy jej pochodne. **Dzieci i młodzież (w wieku poniżej 18 lat):** Sumatriptan nie jest zalecany do stosowania u dzieci i młodzieży, ponieważ w postaci roztworu do wstrzykiwań nie został przebadany w tej grupie wiekowej. **Osoby w podeszłym wieku (w wieku powyżej 65 lat):** Doświadczenie w stosowaniu sumatriptanu u pacjentów w wieku powyżej 65 lat jest ograniczone. Farmakokinetyka nie różni się znacząco od opisanej dla młodszej populacji. Stosowanie sumatriptanu nie jest jednak zalecane u pacjentów w wieku powyżej 65 lat, z powodu braku danych klinicznych. Sposób podania: Sumatriptan należy wstrzykiwać podskórnie za pomocą wstrzykiwacza. Po usunięciu osłonki igły, otwartą końcówkę wstrzykiwacza należy umieścić w miejscu wstrzyknięcia (na przykład na ramieniu lub udzie), pod kątem prostym (90°). Sumatriptanu nie należy wstrzykiwać w miejsca, w których skóra jest delikatna, posiniaczona, zaczerwieniona lub stwardniała. Po naciśnięciu i natychmiastowym zwolnieniu niebieskiego przycisku słychać dźwięk pierwszego kliknięcia wskazujący, że podawanie dawki zostało rozpoczęte. Wstrzykiwacz musi być dociśnięty do skóry, aż momentu usłyszenia drugiego kliknięcia. Oznacza to, że podawanie dawki zostało zakończone. Po tym można odsunąć wstrzykiwacz z powierzchni skóry. Osłonka zabezpieczająca igłę wstrzykiwacza automatycznie wysunie się, aby zakryć igłę. Okienko kontrolne będzie miało kolor niebieski, co potwierdza, że wstrzykiwanie zostało zakończone. Pacjenci powinni zostać poinstruowani o konieczności ścisłego przestrzegania zasad zamieszczonych w ulotce dla pacjenta, szczególnie w odniesieniu do obsługi wstrzykiwacza. **Przeciwwskazania:** Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą. Sumatriptanu nie należy podawać pacjentom po zawale mięśnia sercowego lub z chorobą niedokrwinną serca, skurczem naczyń wieńcowych, chorobą naczyń obwodowych lub osobom z objawami sugerującymi chorobę niedokrwinną serca. Sumatriptanu nie należy podawać pacjentom po przebytym udarze naczyniowo-mózgowym lub przemijającym ataku niedokrwinnym. Sumatriptanu nie należy podawać pacjentom z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby. Stosowanie sumatriptanu jest przeciwwskazane u pacjentów z umiarkowanym i ciężkim nadciśnieniem tętniczym oraz łagodnym niekontrolowanym nadciśnieniem tętniczym. Przeciwwskazane jest jednoczesne podawanie ergotaminy, jej pochodnych (w tym metysergidu) lub dowolnego tryptanu/agonisty receptora 5-hydroksytryptaminy1 (5-HT₁). Przeciwwskazane jest jednoczesne podawanie sumatriptanu i inhibitorów monoaminooksydazy. Sumatriptanu nie wolno stosować w ciągu dwóch tygodni od zakończenia leczenia inhibitorami monoaminooksydazy. **Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania:** Ostrzeżenia: Sumatriptan należy stosować wyłącznie w przypadku jednoznacznie zdiagnozowanej migreny. Sumatriptan nie jest wskazany w leczeniu migreny hemiplegicznej, podstawnej ani ośrodkowej. Nie należy przekraczać zalecanych dawek produktu leczniczego. Sumatriptanu nie należy podawać dożylnie, ponieważ może on powodować skurcz naczyń. Skurcz naczyń może prowadzić do zaburzeń rytmu serca, zmian niedokrwiniowych w EKG i zawału mięśnia sercowego. Przed leczeniem bólu głowy u pacjentów, u których nie zdiagnozowano wcześniej migreny oraz u osób z nietypowymi objawami migreny należy wykluczyć inne potencjalnie poważne schorzenia neurologiczne. Należy zaznaczyć, że osoby cierpiące na migrenę mogą być obciążone większym ryzykiem zdarzeń naczyniowo-mózgowych. Po podaniu sumatriptanu może powodować przejściowe objawy, takie jak ból i ucisk w klatce piersiowej, które mogą być intensywne i obejmować również gardło. Jeżeli istnieje podejrzenie choroby niedokrwiennej serca nie należy podawać kolejnych dawek sumatriptanu i rozpocząć odpowiednią diagnozę. Sumatriptanu nie należy podawać pacjentom obciążonym czynnikami ryzyka choroby niedokrwiennej, w tym nalogowym palaczom czy osobom stosującym substytucyjną terapię nikotynową, bez uprzedniej diagnostyki układu sercowo-naczyniowego. Szczególną uwagę należy zwrócić na kobiety po menopauzie i mężczyzn w wieku powyżej 40 lat obciążonych czynnikami ryzyka. Jednak tego typu postępowanie nie jest w stanie zidentyfikować każdego pacjenta z chorobą serca. W bardzo rzadkich przypadkach odnotowano wystąpienie poważnego zdarzenia sercowego u osób, które uprzednio nie cierpiały na chorobę układu sercowo-naczyniowego. Jeżeli u pacjenta wystąpią poważne lub utrzymujące się objawy, lub odpowiadają dławicy piersiowej, przed przyjęciem kolejnych dawek należy przeprowadzić odpowiednie badania w kierunku zmian niedokrwiniowych. Po wprowadzeniu produktu leczniczego na rynek, po zastosowaniu selektywnego inhibitora wychwyty zwrotnego serotoniny (SSRI) i sumatriptanu odnotowano pojedyncze przypadki zespołu serotoninowego (w tym problemy psychiczne, zaburzenia układu autonomicznego i nerwowo-mięśniowego). Przy jednoczesnym leczeniu tryptanami i inhibitorami wychwyty zwrotnego serotoniny i noradrenaliny (SNRI) odnotowano wystąpienie zespołu serotoninowego. Jeżeli klinicznie uzasadnione jest jednoczesne stosowanie sumatriptanu i SSRI/SNRI zaleca się uważną obserwację pacjenta. Sumatriptan należy stosować ostrożnie u pacjentów ze schorzeniami znacząco zaburzającymi wchłanianie, metabolizm i wydalanie produktu leczniczego, np. u osób z zaburzeniami czynności wątroby lub nerek. U pacjentów z nadwrażliwością na sulfonamidy po podaniu sumatriptanu może wystąpić reakcja alergiczna. **Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji:** Możliwa jest interakcja pomiędzy sumatriptanem i IMAO. Po wprowadzeniu produktu leczniczego na rynek, po zastosowaniu selektywnego inhibitora wychwyty zwrotnego serotoniny (SSRI) i sumatriptanu odnotowano pojedyncze przypadki pacjentów z zespołem serotoninowym. **Wpływ na płodność, ciążę i laktacja:** Podanie sumatriptanu należy rozważyć tylko wtedy, gdy oczekiwane korzyści dla matki są większe niż jakiegokolwiek możliwe ryzyko dla płodu. Wykazano, że po podskórnym podaniu sumatriptanu przenika do mleka matki. Narażenie niemowląt można zminimalizować poprzez unikanie karmienia piersią przez okres 12 godzin po zakończeniu leczenia, w tym czasie mleko należy odciągać i nie podawać go dziecku. Brak danych dotyczących wpływu sumatriptanu na płodność u ludzi. **Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn:** Sumatriptan ma niewielki do umiarkowanego wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. **Działania niepożądane:** Zaburzenia układu nerwowego: Często: zawroty głowy, senność, zaburzenia czucia, w tym parestezje i niedoczulica. Zaburzenia naczyniowe: Często: Przejściowy wzrost ciśnienia krwi wkrótce po leczeniu. Zaczerwienienie. Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia: Często: duszność Zaburzenia żołądka i jelit. Często: Nudności i wymioty występowały u niektórych pacjentów, jednak nie jest jasne, czy miały one związek z przyjęciem sumatriptanu, czy z chorobą podstawową. Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej: Często: Uczucie ciężkości (zwykle przemijające, może być intensywne i dotyczyć dowolnej części ciała, w tym klatki piersiowej i gardła). Bóle mięśni. Zaburzenia ogólne i zmiany w miejscu podania: Bardzo często: przemijający ból w miejscu wstrzyknięcia. Zgłaszano również klucie/pieczenie w miejscu wstrzyknięcia, obrzęk, rumień, zasinienie i krwawienie. Często: ból, uczucie gorąca lub zimna, ucisk (zdarzenia te są zwykle przemijające, mogą być intensywne i dotyczyć dowolnej części ciała, w tym klatki piersiowej i gardła). Badania diagnostyczne: Bardzo rzadko: sporadycznie obserwowano niewielkie zaburzenia czynności wątroby. **Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu:** Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V. Polarisavenue 87 2132 JH Hoofddorp Holandia. **Nr pozwolenia na dopuszczenie do obrotu:** Pozwolenie nr 25967. Produkt wypisywany na receptę. Przed zastosowaniem należy zapoznać się z pełną informacją o leku. Kontakt: Ranbaxy (Poland) sp. z o.o. ul. Kubickiego 11, 02-954 Warszawa, Polska, tel. 22 6420775.

Przypisy:

1. „Therapeutic applications for subcutaneous triptans in the acute treatment of migraine” Erlichson Kathy, Waight Julie. Curr Med. Res Opin 2012; 28:1231-38
2. Charakterystyka Produktu Leczniczego Sumatriptan SUN z 01.2021 r.
3. „Sumatriptan w leczeniu napadu migreny - przegląd piśmiennictwa” Aleksandra Kacprzak, Izabela Domitrz. Migrena news vol. 3/Nr 4(11)/2020

Tryptany czy niesteroidowe leki przeciwzapalne – które z nich są lekami pierwszego rzutu w leczeniu napadów migreny?

Triptans or non steroidal anti-inflammatory drugs – which are first choice drugs in a migraine attack treatment?

**lek. Aleksandra Stankowska¹,
prof. dr hab. n. med. i n. o zdr. Izabela Domitrz²**

¹ Oddział Neurologii, Nowy Szpital w Świebodzinie
Kierownik Oddziału: dr n. med. Jan Paweł Mejnartowicz

² Klinika Neurologii, Wydział Medyczny, Warszawski Uniwersytet Medyczny, Szpital Bielański
Kierownik Kliniki: prof. dr hab. n. med. i n. o zdr. Izabela Domitrz

STRESZCZENIE

Właściwości farmakologiczne, potencjalne działania niepożądane, drogi podania są znacząco zróżnicowane w przypadku leków możliwych do zastosowania w napadzie migreny, co pozwala zindywidualizować terapię w oparciu o swoisty wzór występowania napadów charakterystyczny dla każdego pacjenta i ich nasilenie. Wiele znanych zasad postępowania, m.in. przyjęcie leku na wczesnym etapie napadu bólu głowy, oraz koncepcja wyboru leczenia w zależności od nasilenia bólu i występowania lub braku objawów autonomicznych takich jak nudności czy wymioty, może zapewnić efektywniejszą odpowiedź terapeutyczną i zmniejszyć koszty leczenia.

Słowa kluczowe: migrena, niesteroidowe leki przeciwzapalne, pierwotne bóle głowy

ABSTRACT

The pharmacologic properties, potential adverse effects, cost, and routes of administration vary widely, allowing therapy to be individualized based on the pattern characteristic for every patient and severity of attacks. Several treatment principles, including taking medication early in an attack and using a stratified treatment approach, what means drug administration depending on headache severity and presence or lack of additional symptoms like nausea or vomiting, can help ensure that migraine treatment is cost-effective.

Key words: migraine, non-steroidal anti-inflammatory drugs, primary headaches

Adres do korespondencji:

lek. Aleksandra Stankowska

Oddział Neurologii, Nowy Szpital w Świebodzinie; 66-200 Świebodzin, ul. Młyńska 6; e-mail: olak1991@o2.pl

WSTĘP

Migrena jest samoistnym bólem głowy charakteryzującym się nawracającymi napadami bólu głowy o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego ze współwystępującymi objawami autonomicznymi i neurologicznymi. Zgodnie z wytycznymi ICHD-3 (*International Classification of Headache Disorders 3rd edition*) ból migrenowy jest często pulsujący, jednostronny, nasilany przez wysiłek fizyczny, z towarzyszącymi nudnościami lub wymiotami, foto- bądź fonofobią.

Napadów migreny doświadcza ok. 15% populacji (18% kobiet i 6% mężczyzn) w krajach zachodnich, zaś 20–40% pacjentów doświadcza więcej niż jednego napadu migrenowego w miesiącu. Według różnych źródeł naukowych migrena określana jako ciężka lub bardzo ciężka dotyczy ponad 80% pacjentów, a czas trwania pojedynczego napadu bólu głowy przekracza 24 h u ponad 50% chorych [1–3]. Z tego powodu epidemiologiczna analiza Światowej Organizacji Zdrowia (WHO, World Health Organization) *Global Burden of diseases, Injuries and Risk Factors 2013* (GBD 2013) umieściła migrenę jako ósmą najbardziej upośledzającą codzienne funkcjonowanie chorobę [4]. W badaniu tym przeanalizowano funkcjonowanie pacjentów w 291 chorobach przy użyciu wskaźnika DALYs (*disability adjusted life-years*), który charakteryzuje łącznie utracone lata życia wskutek przedwczesnej śmierci, uszczerbku na zdrowiu lub w wyniku urazu czy choroby. Migrena negatywnie wpływa na życie chorych przez powodowanie częstej niezdolności do pracy. W Stanach Zjednoczonych oszacowano, że roczne koszty spowodowane zmniejszoną produktywnością czy dniami opuszczonymi w pracy u osób cierpiących z powodu napadu migreny wynoszą 5,6–17,2 mld dolarów (2,571 dolara na osobę rocznie) [5, 6].

PODSTAWOWE ZASADY LECZENIA

Wytyczne europejskie, kanadyjskie i amerykańskie dostarczają spójnych rekomendacji leczenia, włączając modyfikację stylu życia, unikanie czynników wyzwalających napad migreny i powielanie zdrowych wzorców. Leki rekomendowane w napadzie migrenowego bólu głowy względem siły dowodu naukowego wyszczególniono w tabeli 1. Szeroki wybór leków pozwala na indywidualne podejście terapeutyczne oparte na objawach pacjenta, preferencjach, skuteczności leku, możliwych działaniach niepożądanych i kosztach [7, 8].

Leczenie migreny polega na doraźnym zwalczaniu jej napadu, a u chorych z częstymi napadami na zabezpieczeniu pacjenta przed nowymi napadami choroby [9].

Zalecane są trzy strategie postępowania w zależności od nasilenia bólu głowy. Ból głowy o niewielkim czy lekkim nasileniu

może być leczony niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi (NLPZ), podczas gdy nasilony ból głowy jest na wstępnym etapie leczony tryptanami. W kolejnym podejściu początkowe leczenie wybiera się, biorąc pod uwagę koszty i profil działań niepożądanych, jeśli jednak taka terapia prostym lekiem przeciwbólowym nie przynosi oczekiwanych korzyści, zalecane jest zastosowanie silniejszego leku przy kolejnym napadzie bólu głowy. W innej strategii postępowania zalecono stosowanie prostego leku przeciwbólowego na wstępnym etapie, jednak gdy nie przynosi to wymiernych korzyści – zamianę na silniejszy lek w trakcie tego samego epizodu bólowego [10].

Niemniej ważnym aspektem jest zrozumienie przez pacjenta warunków i strategii leczenia oraz faktu, że lek powinien zostać przyjęty bez zwłoki, na wczesnym etapie napadu migrenowego bólu głowy. Równie istotne są *follow-up*, ocena skuteczności zastosowanego leczenia w kolejnych napadach bólu, a także dostosowywanie leczenia do potrzeb. Część pacjentów potrzebuje więcej niż jednego leku, czasem też inna postać leku okazuje się bardziej skuteczna. Wiele leków jest dostępnych w postaci tabletek doustnych, tabletek ulegających rozpadowi w jamie ustnej, sprayu donosowego czy iniekcji ułatwiających podanie leku w przypadku, gdy pojawią się nudności i wymioty. Zawsze należy poinformować pacjenta o możliwości transformacji migreny epizodycznej w codzienny ból głowy w przypadku nadużywania leków przeciwbólowych, nieprzyjmowania ich zgodnie z zaleceniami. Leki takie jak tryptany nie powinny być stosowane częściej niż 2–3 razy w tygodniu; jeśli u pacjenta pojawia się potrzeba częstszej terapii tryptanami, należy rozważyć włączenie leczenia profilaktycznego migreny [11].

LECZENIE I LINII

Paracetamol i niesteroidowe leki przeciwzapalne

Wiele prac naukowych podkreśla skuteczność paracetamolu i doustnych niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ), takich jak: kwas acetylosalicylowy, diklofenak, ibuprofen, naproksen, jako leków I linii w leczeniu łagodnych do umiarkowanych w swoim nasileniu napadów bólu głowy w migrenie [12]. Paracetamol okazał się mniej skuteczny niż leki z grupy NLPZ, jednak jego stosowanie nie sprzyja podrażnieniu błony śluzowej żołądka czy działaniu hamującemu agregację płytek krwi. Kwas acetylosalicylowy jest efektywnym lekiem w dawce 1 g, lecz jego stosowanie niesie za sobą większe ryzyko podrażnienia żołądka [13]. Często wybieranym lekiem przez pacjentów jest ibuprofen z uwagi na swoją dobrą dostępność oraz tolerancję. Charakteryzuje się jednak dość krótkim cza-

TABELA 1.

Zestawienie rekomendacji leczniczych względem siły dowodu naukowego.

Zalecenia	Siła dowodu	Źródło
Niesteroidowe leki przeciwzapalne są I linią leczenia w przypadku łagodnego do umiarkowanego migrenowego bólu głowy. Wybór leku powinien być oparty na dostępności i profilu działań niepożądanych.	A	[7, 10, 12, 27]
Tryptany są I linią leczenia w przypadku umiarkowanego do ciężkiego migrenowego bólu głowy. Leki te różnią się farmakokinetyką i drogami podania.	A	[7, 17, 28]
Wybór tryptanu powinien być zindywidualizowany dla każdego pacjenta, uzależniony od przebiegu jego historii migrenowej, preferowanej drogi podażu leku, farmakokinetyki i kosztów leczenia.	C	[7, 17, 28]
Leki z grupy antagonistów dopaminowych (prochlorperazyna, droperydol, chlorpromazyna, metoklopramid) są II linią leczenia migrenowego bólu głowy.	B	[7, 26]

A – zalecenia są oparte na wiarygodnych przesłankach i jednoznacznych wnioskach wypływających z metaanaliz, przeglądów systematycznych oraz randomizowanych badań klinicznych o wysokich walorach metodologicznych.

B – zalecenia są oparte na stosunkowo wiarygodnych przesłankach i dość jednoznacznych wnioskach wypływających z randomizowanych badań klinicznych o niskich i średnich walorach metodologicznych, nierandomizowanych badań klinicznych, badań przedklinicznych, opracowań retrospektywnych.

C – zalecenia są oparte na niejasnych przesłankach i niejednoznacznych wnioskach wypływających jedynie z opisów przypadków (prace kazuistyczne), prób *in vitro* i eksperymentów zwierzęcych, komentarzy i opinii eksperckich.

sem półtrwania, więc konieczne może okazać się powtórzenie dawki. Naproksen cechuje późniejszy początek działania, ale okres jego półtrwania jest odpowiednio dłuższy. Standardowa dawka to 500 mg, jednak dawka 825 mg okazuje się nieznacznie skuteczniejsza. Wartość NNT (*number needed to treat*), czyli liczba osób, które trzeba leczyć, aby wystąpił pożądany efekt u jednej, w przypadku naproksenu dla częściowej ulgi w bólu w ciągu 2 h od przyjęcia leku wynosi 7, z kolei dla całkowitego ustąpienia bólu głowy w czasie 2 h – 10 [14]. Popularne wśród pacjentów z migreną połączenie paracetamolu, kwasu acetylosalicylowego i kofeiny ma dość silne dowody skuteczności i może być stosowane jako I linia leczenia bólu migrenowego. Kofeina, tak jak dwa pozostałe związki, w specyficznych warunkach działa przeciwbólowo, przewyższając efekt placebo [15]. Powszechnie stosowana jest także sól sodowa metamizolu. Badania randomizowane z zastosowaniem podwójnie ślepej próby dowiodły wysokiej skuteczności tego leku w zwalczaniu napadów migreny [16]. Badania porównujące efektywność NLPZ względem placebo wskazują jednoznacznie na skuteczność tych pierwszych, brakuje jednak badań *head-to-head* porównujących działanie poszczególnych leków z grupy między sobą, dlatego wybór konkretnego leku powinien się opierać na dostępności i panelu możliwych działań niepożądanych.

Tryptany

Tryptany znajdują zastosowanie jako skuteczna I linia leczenia migrenowego bólu głowy o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego. Jako agoniści receptora 5-HT_{1B} i 5-HT_{1D} są farmakologicznie specyficzne w leczeniu migrenowego bólu głowy i mogą być stosowane w skutecznych dawkach przy relatywnie małym ryzyku działań niepożądanych. Tryptany łączy ten sam mecha-

nizm działania, ale różnią: sposób podawania, koszty leczenia i farmakokinetyka, co otwiera drogę do zindywidualizowania sposobu terapii w zależności od potrzeb pacjenta. Z uwagi na czynniki genetyczne leżące u podłoża migreny pacjenci mogą reagować dobrze na konkretny tryptan, podczas gdy inny lek z tej grupy może nie wykazywać żadnego działania [9].

Metaanaliza skuteczności siedmiu tryptanów: almotryptanu, eletriptanu, frowatryptanu, naratryptanu, ryzatryptanu, sumatryptanu i zolmitryptanu, wykazała, że standardowo stosowane dawki przynoszą ulgę w bólu migrenowym w ciągu 2 h od zastosowania u 42–76% pacjentów, a całkowite ustąpienie bólu głowy w ciągu 2 h u 18–50% pacjentów [17]. Sumatryptan jest najlepiej przebadanym lekiem z tej grupy, a jego efektywność zależy od dawki i drogi podania. Optymalne dawki doustne wahają się między 50 mg a 100 mg, dawka 6 mg w postaci iniekcji podskórnej wydawała się mieć najlepszą skuteczność działania w kontekście równoczesnej dobrej tolerancji leku (NNT = 2) [18–20]. Nowym stosowanym połączeniem jest NLPZ (np. naproksen 500 mg) z tryptanem (np. sumatryptan 85 mg) – zmniejsza ono ryzyko nawrotowości ataku po terapii pojedynczego ataku za pomocą tryptanów [21]. Najwięcej doniesień i badań potwierdzających skuteczność dotyczy podskórnego podawania sumatryptanu, ryzatryptanu i zolmitryptanu w postaci tabletek ulegających rozpadowi w jamie ustnej oraz doustnego eletriptanu w tabletkach.

Tryptany mogą nie wykazywać skuteczności u wszystkich pacjentów, jak również podczas każdego epizodu migrenowego. Powtarzanie przy kolejnych napadach migreny stosowania tej samej dawki tego samego leku może nie przynieść ulgi

w utrzymującym się bólu [10]. Trypan uznaje się za skuteczny, jeśli ból głowy ustąpi po przyjęciu leku, nawet jeśli następnie powróci w ciągu 24 h.

Tryptany są dobrze tolerowaną grupą leków. W badaniach klinicznych mniej niż połowa chorych sygnalizuje występowanie działań niepożądanych, głównie przemijających i o łagodnym nasileniu. Najczęściej zgłaszane przez pacjentów i dotyczące większości tryptanów były: zmęczenie, zawroty głowy, dyskomfort w klatce piersiowej, senność, nudności. Przeciwwskazaniami do stosowania tryptanów są: niekontrolowane nadciśnienie tętnicze, choroba niedokrwienna serca, zespół Raynauda, przebyty zawał serca i udar mózgu, okres ciąży i laktacji, ciężkie choroby nerek i wątroby, wiek poniżej 18. r.ż. (poza sumatryptanem w postaci donosowej) oraz wiek powyżej 65. r.ż.

Tryptany, mimo że są skuteczne, dla wielu pacjentów mogą okazać się drogie. Pewne strategie stosowania leków w migrenie mogą poprawić stosunek poniesionych kosztów do efektywności leczenia napadu bólu głowy, włączając zalecenia zastosowania leku na samym początku od wystąpienia bólu oraz dobór początkowej terapii w zależności od nasilenia bólu głowy i objawów współtowarzyszących. Większe prawdopodobieństwo sukcesu w leczeniu pozwoli pacjentowi uniknąć zakupu leku, który się nie sprawdza, jak również ponoszenia ceny za swoje gorsze funkcjonowanie w pracy, zmniejszoną produktywność czy powtarzające się wizyty w gabinecie lekarskim z powodu nieustępującego bólu głowy [22].

LECZENIE II LINII

Dihydroergotamina

Alkaloidy sporyszu mają długą historię stosowania w migrenie. Dihydroergotamina (DHE) ma znacznie mniejszy potencjał wazokonstrykcyjny niż ergotamina, co czyni ją potencjalnie bezpieczniejszym lekiem. Dodatkowo jej stosowanie jest związane z mniejszym występowaniem polekowych bólów głowy, mdłości i wymiotów niż w przypadku ergotaminy. Z uwagi na swoje właściwości wazokonstrykcyjne obydwa substancje mogą powodować kurcze nóg lub mrowienie [23]. Największe dowody skuteczności przypadły postaci donosowej dihydroergotaminy, jednak obydwa leki charakteryzują się ryzykiem większej liczby działań niepożądanych z uwagi na mniejszą specyficzność receptorową niż w przypadku tryptanów [24]. Nie powinny być stosowane przez kobiety w ciąży, jak również przez pacjentów z chorobą wieńcową czy dotyczącą mózgowych i obwodowych naczyń tętniczych, a także chorych z nieuregulowanym nadciśnieniem tętniczym.

Kwas walproinowy

W niektórych badaniach klinicznych wykazano, że kwas walproinowy jest skuteczny w leczeniu silnych napadów migreny. W badaniu otwartym ustąpienie bólu głowy po podaniu doustnym 300 mg kwasu walproinowego odnotowano u 56% leczonych już po 30 min, podobną skuteczność zaobserwowano po zastosowaniu dawki 500 mg [25].

Opioidy

Istnieją umiarkowane dowody skuteczności opioidów w migrenie. Niezalecane jest rutynowe korzystanie z tych leków z uwagi na wysoki potencjał uzależniający, indukowanie zmian receptorowych, które mogą obniżyć odpowiedź terapeutyczną [17]. Stosowanie kodeiny w bólu migrenowym charakteryzują się siłą dowodu B w zaleceniach.

Leki przeciwwymiotne

Antagoniści dopaminowi, jak: chlorpromazyna, metoklopramid, prochlorperazyna, są często stosowane podczas napadu migreny. Metoklopramid i prochlorperazyna były najczęściej poddawane analizom badawczym, obydwa leki mają udowodnioną wyższą skuteczność niż placebo. Leki te często są podawane parenteralnie. Stosowanie antagonistów dopaminowych niesie za sobą ryzyko wystąpienia objawów polekowego zespołu pozapiramidowego [26].

Leki rekomendowane w napadzie migreny wyszczególniono w tabeli 2.

PODSUMOWANIE

Poniżej zebrano kilka uniwersalnych zasad stosowanych w leczeniu napadu migreny epizodycznej, opracowanych przez grupę ekspertów Polskiego Towarzystwa Bólów Głowy, Polskiego Towarzystwa Badania Bólu i Sekcji Badania Bólu Polskiego Towarzystwa Neurologicznego (na podstawie [31]):

- Leczenie należy wdrożyć zaraz po rozpoczęciu napadu migreny.
- W przypadku migreny z aurą lek można przyjąć dopiero po ustąpieniu aury, na początku okresu bólowego.
- Leki powinny być stosowane w adekwatnych dawkach.
- W ciężkich i średnio ciężkich napadach lekami z wyboru są tryptany.
- W napadach umiarkowanych zalecane są NLPZ, zwłaszcza w formie rozpuszczalnej, musującej.
- Przy współistnieniu wymiotów należy unikać doustnych postaci leków.
- Podczas jednego napadu migreny chory nie powinien przyjmować więcej niż trzy tabletki jednego leku.

- Leczenie farmakologiczne powinno być ograniczone do 2 dni w tygodniu i 9 dni w miesiącu.
- Skuteczność leczenia powinna być oceniana po dwóch leczonych napadach jednym lekiem.

TABELA 2.

Leki stosowane w napadzie migreny.

Lek	Komentarz
Leczenie I linii	
Paracetamol	nie uszkadza błony śluzowej żołądka, nie hamuje agregacji płytek krwi i krzepnięcia
NLPZ	
Kwas acetylosalicylowy	najwyższe ryzyko działań niepożądanych spośród NLPZ, może powodować m.in.: uszkodzenie błony śluzowej żołądka z krwawieniem, wystąpienie wrzodu trawiennego, małopłytkowość
Diklofenak	również chętnie stosowany w dolegliwościach kostno-stawowych, gdyż przenika do płynu maziowego i utrzymuje tam stężenie przez 12 h
Ibuprofen	jeden z najczęściej wybieranych leków bez recepty
Naproxen	powolny początek działania, dłuższy okres półtrwania
Tryptany	
Almotryptan	wykazuje mniej działań niepożądanych niż sumatryptan
Eletryptan	mnijšie ryzyko sercowo-naczyniowe
Frowatryptan	zalecany w migrenie miesięczkowej
Naratryptan	długi czas działania – > 20 h
Rizatryptan	dostępna postać tabletek rozpuszczalnych na języku
Sumatryptan	dostępnych jest wiele postaci – doustna, donosowa, podskórna, doodbytnicza; dawka 100 mg p.o. uznawana jest za złoty standard
Zolmitryptan	dostępna postać rozpuszczalna w jamie ustnej
Leki łączone	
Paracetamol + kwas acetylosalicylowy + kofeina	preferowane u pacjentów z przeciwwskazaniami do stosowania leków wazokonstrykcyjnych
Leczenie II linii	
Leki przeciwwymiotne	
Chlorpromazyna	zwiększa ryzyko wystąpienia objawów pozapiramidowych
Droperydol	ryzyko objawów pozapiramidowych, nadmiernej sedacji; najczęściej stosowane dawki to 2,5 mg i 5 mg, domięśniowo lub dożylnie
Metoklopramid	dostępna również postać doustna
Prochlorperazyna	również stosowana w leczeniu zawrotów głowy w zespole Ménière’a, chorobach błędnika
Prometazyna	dodatkowo działanie przeciwhistaminowe, cholinolityczne, uspokajające
Dihydroergotamina	częste występowanie nudności
Możliwości terapeutyczne w opornej na leczenie migrenie	
Deksametazon dożylnie	stosowany w zapobieganiu nawrotów
Dihydroergotamina parenteralnie (DHE 45)	częste silne nudności; nie stosować w ciągu 24 h od zastosowania tryptanu
Siarczan magnezu dożylnie	stosowany w przypadku migreny z aurą
Leki opioidowe	wysoki potencjał uzależniający; stosowanie oszczędne i rzadkie
Kwas walproinowy dożylnie	badania wykazywały niespójne rezultaty

Piśmiennictwo

1. Stovner LJ, Zwart JA, Hagen K et al. Epidemiology of headache in Europe. Eur J Neurol. 2006; 13: 333–45.
2. Stewart WF, Lipton RB, Celentano DD et al. Prevalence of migraine headache in the United States. Relation to age, income, race, and other socio-demographic factors. JAMA. 1992; 267: 64–9.
3. Hamelsky SW, Stewart WF, Lipton RB. Epidemiology of migraine. Curr Pain Headache Rep. 2001; 5: 189–94.
4. Vos T, Flaxman AD, Naghavi M et al. Years lived with disability (YLDs) for 1160 sequelae of 289 diseases and injuries 1990–2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. Lancet. 2012; 380(9859): 2163–96.
5. Hu XH, Markson LE, Lipton RB et al. Burden of migraine in the United States: Disability and economic costs. Arch Intern Med. 1999; 159: 813–8.
6. Hawkins K, Wang S, Rupnow M. Direct cost burden among insured US employees with migraine. Headache. 2008; 48: 553–63.

7. Marmura MJ, Silberstein SD, Schwedt TJ. The acute treatment of migraine in adults: the American Headache Society evidence assessment of migraine pharmacotherapies. *Headache*. 2015; 55(1): 3-20.
8. Agency for Healthcare Research and Quality. Diagnosis and treatment of headache. Updated January 2013. <https://www.guideline.gov/summaries/summary/43791> (access: 8.11.2016).
9. Domitrz I, Kozubski W. Rekomendacje diagnostyczno-terapeutyczne postępowania w migrenie. *Pol Przegl Neurol*. 2019; suppl B; 15: 1-20.
10. Becker WJ. Acute migraine treatment. *Continuum (Minneapolis Minn)*. 2015; 21(4 Headache): 953-72.
11. Silberstein SD, Holland S, Freitag F et al. Evidence-based guideline update: pharmacologic treatment for episodic migraine prevention in adults: report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Headache Society [published correction appears in *Neurology*. 2013; 80(9): 871]. *Neurology*. 2012; 78(17): 1337-45.
12. Becker WJ, Findlay T, Moga C et al. Guideline for primary care management of headache in adults. *Can Fam Physician*. 2015; 61(8): 670-9.
13. Kirthi V, Derry S, Moore RA. Aspirin with or without an antiemetic for acute migraine headaches in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013; (4): CD008041.
14. Suthisang CC, Poolsup N, Suksomboon N et al. Meta-analysis of the efficacy and safety of naproxen sodium in the acute treatment of migraine. *Headache*. 2010; 50(5): 808-18.
15. Goldstein J, Silberstein SD, Saper JR et al. Acetaminophen, aspirin, and caffeine in combination versus ibuprofen for acute migraine: results from a multicenter, double-blind, randomized, parallel-group, single-dose, placebo-controlled study. *Headache*. 2006; 46(3): 444-53.
16. Bigal MF, Bordini CA, Tepper SJ et al. Intravenous Dipyron in the acute treatment of migraine without aura and migraine with aura: a randomized, double blind, placebo-controlled study. *Headache*. 2002; 42: 862-71.
17. Cameron C, Kelly S, Hsieh SC et al. Triptans in the acute treatment of migraine: a systematic review and network meta-analysis. *Headache*. 2015; 55(suppl 4): 221-35.
18. Mathew NT, Dexter J, Couch J et al. Dose ranging efficacy and safety of subcutaneous sumatriptan in the acute treatment of migraine. US Sumatriptan Research Group. *Arch Neurol*. 1992; 49(12): 1271-6.
19. Mushet GR, Cady RK, Baker CC et al. Efficacy and tolerability of subcutaneous sumatriptan administered using the IMITREX STATdose System. *Clin Ther*. 1996; 18(4): 687-99.
20. Kacprzak A, Domitrz I. Sumatriptan w leczeniu napadu migreny – przegląd piśmiennictwa. *Migrena News*. 2020; 3-4(11): 65-70.
21. Stępień A, Słowik A, Domitrz I et al. Zalecenia ekspertów i konsultantów krajowych dotyczące postępowania u pacjentów leczonych z powodu migreny ze współwystępującą depresją. *Diagnoza. Strategie terapeutyczne. Część 2. Psychiatr Pol*. 2021; 243: 1-18.
22. Lipton RB, Stewart WF, Stone AM et al.; Disability in Strategies of Care Study group. Stratified care vs step care strategies for migraine: the Disability in Strategies of Care (DISC) Study: a randomized trial. *JAMA*. 2000; 284(20): 2599-605.
23. Saper JR, Silberstein S. Pharmacology of dihydroergotamine and evidence for efficacy and safety in migraine. *Headache*. 2006; 46(suppl 4): S171-S181.
24. Bigal ME, Tepper SJ. Ergotamine and dihydroergotamine: A review. *Curr Pain Headache Rep*. 2003; 7: 55-62.
25. Mathew N, Kailasam J, Meadors L et al. Intravenous valproate sodium (Depacon) aborts migraine rapidly: a preliminary report. *Headache*. 2000; 40: 720-3.
26. Kelley NE, Tepper DE. Rescue therapy for acute migraine, part 2: neuroleptics, antihistamines, and others [published correction appears in *Headache*. 2012; 52(3): 527]. *Headache*. 2012; 52(2): 292-306.
27. Derry S, Moore RA. Paracetamol (acetaminophen) with or without an antiemetic for acute migraine headaches in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013; (4): CD008040.
28. Derry CJ, Derry S, Moore RA. Sumatriptan (all routes of administration) for acute migraine attacks in adults – overview of Cochrane reviews. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014; (5): CD009108.
29. Kelley NE, Tepper DE. Rescue therapy for acute migraine, part 3: opioids, NSAIDs, steroids, and post-discharge medications. *Headache*. 2012; 52(3): 467-82.
30. Friedman BW, Garber L, Yoon A et al. Randomized trial of IV valproate vs metoclopramide vs ketorolac for acute migraine. *Neurology*. 2014; 82(11): 976-83.
31. Stępień A, Kozubski W, Rożniecki J et al. Leczenie migreny. Zalecenia opracowane przez Grupę Ekspertów Polskiego Towarzystwa Bólów Głowy i Sekcji Badania Bólu Polskiego Towarzystwa Neurologicznego. *Ból*. 2020; 21(2): 11-30.

Miejsce sumatryptanu w leczeniu migreny

The place of sumatriptan in the treatment of migraine

dr n. med. Marcin Kopka

Centrum Medyczne NeuroProtect

STRESZCZENIE

Sumatriptan jest agonistą receptorów 5-HT_{1B/1D}. Został zarejestrowany do leczenia abortywnego napadów migreny z aurą lub bez aury. Wczesne leczenie napadu migreny jest bardziej skuteczne niż opóźnianie leczenia. Sumatriptan istotnie zmniejsza nasilenie bólu głowy u 44,2–53,4% chorych. Wolność od bólu po 2 h uzyskuje 24,9–32,1% pacjentów. Szacuje się, że leczenie sumatriptanem nie jest skuteczne u 1/3 chorych. Choć wyniki dostępnych badań nie sugerują, aby leczenie napadów migreny tryptanami zwiększało ryzyko powikłań sercowo-naczyniowych, to wiążące wnioski nie mogą zostać wyciągnięte. Sumatriptan jest przeciwwskazany u pacjentów z niekontrolowanym nadciśnieniem tętniczym, ze schorzeniami sercowo-naczyniowymi oraz z chorobami naczyń obwodowych. Ryzyko wystąpienia zespołu serotoninowego związanego z przyjmowaniem tryptanów i SSRI lub SNRI jest stosunkowo niskie. Częste stosowanie sumatriptanu (więcej niż 10 dni w miesiącu) zwiększa ryzyko wystąpienia polekowego bólu głowy. Pomimo przydatności w leczeniu migreny sumatriptan ma pewne ograniczenia: niską biodostępność po podaniu doustnym, dużą liczbę nawrotów bólu głowy oraz przeciwwskazania u pacjentów z chorobą wieńcową. Tryptany są nadal lekami z wyboru w umiarkowanych i ciężkich napadach migreny.

Słowa kluczowe: migrena, sumatriptan, leczenie abortywne

ABSTRACT

Sumatriptan is a 5-HT_{1B/1D} receptor agonist. It is approved as an abortive treatment for migraine attacks with or without aura in adults. Early treatment of migraine attack is more effective than delayed treatment. Sumatriptan relieved headaches in 2 hours in 44,2% to 53,4% of patients, and 2-hour freedom of pain was achieved in 24,9% to 32,1% of patients. It is estimated that, as other triptans, sumatriptan is ineffective in one-third of patients. The results of available studies do not suggest that treatment of migraine attacks with triptans may be associated with an increased risk of serious ischemic complica-

Adres do korespondencji:

dr n. med. Marcin Kopka

Centrum Medyczne NeuroProtect, 01-684 Warszawa, ul. Klaudyń 16C, 1 piętro, e-mail: mkopka@neuroprotect.pl

tions, although no firm conclusions can be drawn. Sumatriptan is contraindicated in patients with uncontrolled hypertension, cerebrovascular syndromes and peripheral vascular disease. The risk of serotonin syndrome associated with concomitant use of triptans and SSRI or SNRI is relative low. The frequent use of sumatriptan (more than 10 day per month) increase the risk of medication overuse headache. Despite its utility in migraine treatment, sumatriptan has certain limitations: low oral bioavailability, high headache recurrence and contraindication in patients with coronary artery disease. Triptans are still the drugs of choice in moderate to severe migraine attacks.

Key words: migraine, sumatriptan, abortive treatment

MIEJSCE SUMATRYPTANU W LECZENIU MIGRENY

Migrena (*migraine*) jest definiowana jako nawracający ból głowy przejawiający się napadami bólu o pulsującym charakterze trwającymi 4–72 h z towarzyszącymi nudnościami i/lub nadwrażliwością na hałas i/lub światło nasilającymi się podczas zwykłej aktywności fizycznej [1]. Leczenie farmakologiczne migreny może być ostre (abortywne) i prewencyjne (profilaktyczne).

W latach 50.–60. sformułowano serotoninową teorię patogenezy migreny [2]. Ustalono, że w migrenie rolę odgrywają receptory 5-HT znajdujące się m.in. w szlakach nerwu trójdzielnego (1B) i naczyń głowy (1D). Pobudzenie tych receptorów hamuje przewodnictwo, uwalnianie neuropeptydów wazoaktywnych oraz prozapalnych na zakończeniach nerwu trójdzielnego i zwęża nadmiernie poszerzone naczynia w czasie napadu migreny. Wprowadzenie selektywnych agonistów receptora serotoninowego 5-HT (tryptanów) rozszerzyło możliwości terapeutyczne leczenia objawowego migreny. Pierwszym tryptanem, zsyntetyzowanym przez Pata Humphreya w laboratorium firmy Glaxo w Wielkiej Brytanii, był sumatriptan.

CHARAKTERYSTYKA SUMATRYPTANU

Sumatriptan jest dostępny w różnych postaciach, m.in. tabletek oraz iniekcji. Zalecana jednorazowa dawka przy stosowaniu doustnym wynosi 50 mg lub 100 mg. Zaleca się rozpoczynanie terapii od dawki wyższej oraz jej redukcję przy satysfakcjonującej odpowiedzi. Średnia biodostępność sumatriptanu po podaniu w postaci doustnej wynosi 14%. Okres półtrwania sumatriptanu w osoczu wynosi w przybliżeniu 2 h. Główny produkt przemiany – analog kwasu indoloocetowego – jest wydalany z moczem i występuje on w moczu w postaci wolnego kwasu oraz glukuronianów. Nie potwierdzono działania metabolitów sumatriptanu na receptory 5-HT₁ i 5-HT₂ [3].

SKUTECZNOŚĆ SUMATRYPTANU

Po raz pierwszy skuteczność sumatriptanu (w postaci doustnej) wykazano w grupie 30 chorych [4]. Wyniki potwierdzono w podwójnie zaślepionym randomizowanym badaniu, w którym zastosowano sumatriptan w iniekcjach podskórnych [5]. Skuteczność sumatriptanu w postaci doustnej oceniano w zakresie dawek od 25 mg do 300 mg i uznano 100 mg za dawkę referencyjną (służącą do porównań z innymi terapiami) [6].

Zgodnie z rekomendacjami Międzynarodowego Towarzystwa Bólów Głowy (IHS, International Headache Society) głównym punktem końcowym w ocenie skuteczności leków stosowanych w leczeniu doraźnym migreny jest uzyskanie wolności od bólu po 2 h od zastosowania leku [7]. Uzyskuje ją 27,5% chorych po zastosowaniu doustnie sumatriptanu w dawce 50 mg oraz 32,1% – w dawce 100 mg [8]. Jak wynika z metaanaliz randomizowanych badań kontrolowanych, skuteczność tryptanów jest porównywalna [9–11]. Po 2 h od przyjęcia tryptanu u 43–76% chorych ból istotnie się zmniejsza, a u 18–50% całkowicie ustępuje [11]. W tej analizie odsetki dla sumatriptanu stosowanego w dawkach 50 mg i 100 mg wynosiły odpowiednio 44,2% i 24,9% oraz 53,4% i 32,1% i były porównywalne z innymi tryptanami [11]. Szacuje się, że u co trzeciego pacjenta leczenie tryptanami jest nieskuteczne. Warto podkreślić, że brak skuteczności jednego z tryptanów u danego chorego nie wyklucza skuteczności innego.

Zgodnie z rekomendacjami Polskiego Towarzystwa Bólów Głowy skuteczność sumatriptanu, podobnie jak innych tryptanów, oceniano na poziomie A [12].

Coraz więcej danych przemawia za tym, że tryptany są najbardziej skuteczne, gdy są przyjmowane na początku napadu migreny. Sugerują to m.in. wyniki analizy *post-hoc* badań, w których oceniano skuteczność sumatriptanu [13]. Trzeba jednak uświadamiać chorych, że zbyt częste stosowanie tryptanów

(częściej niż przez 10 dni w miesiącu) zwiększa ryzyko wystąpienia polekowego bólu głowy [14].

Zdaniem niektórych skuteczność tryptanów zależy nie tylko od czasu zastosowania terapii od wystąpienia napadu migreny, ale także od współwystępowania allodynii skórnej [15]. Jest ona wykładnikiem sensytyzacji ośrodkowych włókien nerwu trójdzielnego. W badaniu przeprowadzonym w małej grupie 31 chorych z migreną wolność od napadu po zastosowaniu tryptanów uzyskano u 93% bez objawów towarzyszącej allodynii oraz u 15% z objawami allodynii [15]. Wczesne przyjęcie tryptanu zmniejsza możliwość rozwinięcia się allodynii i sensytyzacji. Dotychczas nie potwierdzono tej obserwacji w badaniach kontrolowanych.

Zgodnie z wynikami badań Ferrari i Visser nawet u 75% chorych leczonych sumatryptanem dochodzi do nawrotu napadu migreny [16]. Definiowany jest on jako ponowne wystąpienie bólu głowy po upływie co najmniej 2 h (ale wcześniej niż w ciągu 24 h) od zmniejszenia jego nasilenia z umiarkowanego/silnego do małego. Chociaż mechanizm nawrotu nie jest znany, to przypuszczalnie jest on związany z krótkim czasem półtrwania sumatryptanu.

U chorych z nawrotami migreny pomocne może być dodanie do sumatryptanu niesteroidowego leku przeciwzapalnego. Szczególnie rekomendowany jest naproksen. W jednym z perspektywnych badań dodanie naproksenu do sumatryptanu zmniejszyło częstość nawrotów z 62,5% z 14,2% ($p < 0,0001$) [17]. Podobnie w randomizowanym, wieloośrodkowym, podwójnie zaślepionym badaniu częstość występowania nawrotów migreny po zastosowaniu sumatryptanu i naproksenu wynosiła 29% i była mniejsza niż w przypadku zastosowania tych leków osobno (41% po sumatryptanie i 47% po naproksenie) [18]. Terapia łączona nie tylko przynosi chorym większe korzyści, ale też nie zwiększa ryzyka wystąpienia działań niepożądanych [18].

BEZPIECZEŃSTWO SUMATRYPTANU

Działania niepożądane tryptanów są dość częste, ale zazwyczaj są też łagodne i szybko ustępują. Obejmują m.in.: parestezje, zawroty głowy, ucisk w klatce piersiowej, nudności, senność, uczucie zmęczenia, ucisk w gardle oraz palpacje.

Z uwagi na właściwości naczynioskurczowe wprowadzenie tryptanów na rynek wiązało się ze znacznymi obawami dotyczącymi ich bezpieczeństwa. Pomimo upływu lat nie udało się dotychczas jednoznacznie wykazać, że istotnie podwyższają one ryzyko wystąpienia incydentów sercowo-naczynio-

wych [19]. Niemniej jak dotychczas stosowanie tryptanów jest przeciwwskazane u chorych ze źle kontrolowanym nadciśnieniem tętniczym, z wysokim ryzykiem wystąpienia udaru mózgu i/lub niedokrwienia mięśnia sercowego, ciężkim upośledzeniem czynności wątroby lub nerek bądź migreną podstawną czy hemiplegiczną [20].

W 2006 r. amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (FDA, Food and Drug Administration) wydała ostrzeżenie dotyczące ryzyka wystąpienia zespołu serotoninowego u pacjentów stosujących SSRI/SNRI oraz tryptany [21]. Oparte ono było na 27 przypadkach chorych, z czego u 2 odnotowano zagrożenie życia, a 13 wymagało hospitalizacji [21]. Zespół serotoninowy wynika z podwyższonego stężenia serotoniny [22]. Charakteryzuje się triadą objawów klinicznych: zmianami stanu psychicznego, nadpobudliwością autonomiczną i zaburzeniami nerwowo-mięśniowymi [22]. Nasilenie objawów jest różne, opisano również zgony. Zdaniem niektórych badaczy istnieją wątpliwości co do trafności rozpoznania zespołu serotoninowego w analizowanej przez FDA grupie chorych [23]. Ponadto tryptany są agonistami receptorów 5-HT_{1B} i 5-HT_{1D}, podczas gdy wystąpienie objawów zespołu serotoninowego wiąże się z aktywacją receptorów 5-HT_{1A} i 5-HT_{2A}. Wydaje się, więc, że ten niewielki i mało istotny wpływ sumatryptanu na receptory 1A jest kluczowy w występowaniu zespołu serotoninowego. Zgodnie z opublikowanym w 2010 r. stanowiskiem Amerykańskiego Towarzystwa Bólów Głowy (AHS, American Headache Society) nie ma wystarczających danych, aby oszacować ryzyko wystąpienia zespołu serotoninowego u chorych leczonych SSRI/SNRI i tryptanami [24]. AHS sugeruje aktualizację stanowiska FDA [24]. Zgodnie z niedawno opublikowanymi danymi zapadalność na pełnoobjawowy zespół serotoninowy u chorych leczonych SSRI/SNRI oraz tryptanami jest niska i wynosi 0,6 na 10 000 pacjentolat w ciągu roku (2,3 dla niepełnoobjawowych przypadków) [25]. Ryzyko wystąpienia tego zespołu u chorych leczonych tylko SNRI w monoterapii oszacowano na 0,5–0,9 przypadków na 1000 pacjentomiesięcy [26]. Ponadto dotychczas nie opublikowano przypadku wystąpienia zespołu serotoninowego u chorych leczonych samymi tryptanami [27].

STOSOWANIE SUMATRYPTANU U KOBIET W CIĄŻY

Właściwości teratogenne sumatryptanu oceniano w dużym perspektywnym badaniu kohortowym [28]. Analizowano wyniki 432 cięż kobiet leczonych tryptanami (z czego w 253 przypadkach sumatryptanem). Kobiety podczas terapii nie wiedziały, że są w ciąży. Nie wykazano zwiększonego odsetka defektów urodzeniowych ani spontanicznych aborcji [28]. Po-

mimo tego nie zmieniono dotychczasowej rekomendacji dotyczącej stosowania sumatryptanu w ciąży.

SUMATRYPTAN, DITANY I GEPANTY

Szacuje się, że odsetek chorych, u których nie można zastosować tryptanów, zwiększa się z 11% poniżej 40 lat do 34% po 60. r.ż. [29]. Z uwagi na powyższe konieczne jest poszukiwanie innych, skuteczniejszych oraz lepiej tolerowanych metod leczenia o innych mechanizmach działania, niepowodujących skurczu naczyń. W odróżnieniu od tryptanów lasmiditan działa poprzez receptory 5HT_{1F} (a nie przez 5HT_{1B} oraz 5HT_{1D} jak tryptany) i nie ma działania naczynioskurczowego. Dostępne dane sugerują, że nie mają ich także gepanty. Lasmiditan i gepanty mogłyby stanowić alternatywę dla tryptanów. Dotychczas nie przeprowadzono badań *head-to-head* porównujących skuteczność tryptanów ze skutecznością ditanów lub gepantów. Chociaż w jednym z badań poza rimegepantem (jeden z gepantów) stosowano również sumatryptan (w dawce 100 mg), to nie zostało one zaprojektowane z mocą statystyczną pozwalającą na porównanie jego skuteczności z rimegepantem [30]. Tfelt-Hansen i Loder porównali pośrednio skuteczność tryptanów oraz innych terapii stosowanych w leczeniu abortywnym migreny [31]. Analizowali tzw. zysk terapeutyczny (*therapeutic*

gain) stanowiący różnicę między odsetkiem chorych uzyskujących wolność od bólu 2 h po zastosowaniu aktywnej terapii oraz placebo. Okazało się, że po zastosowaniu tryptanów był on wyższy niż w przypadku rimegepantu lub acetaminofenu (16–32% vs 5–8% i 8%) i porównywalny z niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi (13–14%) [31]. Lasmiditan i gepanty mogą być alternatywą u chorych z przeciwwskazaniami do stosowania tryptanów. Ponadto z uwagi na inne mechanizmy działania lasmiditanu i gepantów mogą one okazać się skuteczne u pacjentów nieuzyskujących odpowiedzi po tryptanach.

PODSUMOWANIE

Tryptany stanowią leczenie pierwszego rzutu u chorych z migrenowymi bólami głowy o nasileniu umiarkowanym lub silnym, u których dotychczasowe leczenie przeciwbólowe okazało się nieskuteczne. Chociaż nadal są złotym standardem leczenia migreny, u części chorych są przeciwwskazane, nieskuteczne lub źle tolerowane. Opracowano alternatywne metody leczenia abortywnego migreny, czyli gepanty czy ditany, ale nie przeprowadzono bezpośrednich badań porównawczych. Wydaje się, że ich skuteczność jest porównywalna i mogą stanowić alternatywę dla chorych, u których tryptany okazały się nieskuteczne lub były źle tolerowane.

Piśmiennictwo

1. The International Classification of Headache Disorders, 3rd ed. Cephalalgia. 2018; 38(1): 1-211.
2. Prusiński A. Współczesne poglądy na patogenezę migreny. Cz. I-IV. Neurol Neurochir Pol. 1995; 29: 6.
3. Fowler PA, Lacey LF, Thomas M et al. The clinical pharmacology, pharmacokinetics and metabolism of sumatriptan. Eur Neurol. 1991; 31: 291-94.
4. Doenicke A, Brand J, Perrin VL. Possible benefit of GR43175, a novel 5-HT₁-like receptor agonist, for the acute treatment of severe migraine. Lancet. 1988; 1: 1309-11.
5. The Subcutaneous Sumatriptan International Study Group. Treatment of migraine attacks with sumatriptan. N Engl J Med. 1991; 325: 316-21.
6. Dechant KL, Clissold SP. Sumatriptan: a review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic efficacy in the acute treatment of migraine and cluster headache. Drugs. 1992; 43: 776-98.
7. Tfelt-Hansen P, Block G, Dahlöf C et al.; International Headache Society Clinical Trials Subcommittee. Guidelines for controlled trials of drugs in migraine: Third edition. A guide for investigators. Cephalalgia. 2012; 32: 6-38.
8. Ashina M. Migraine. N Engl J Med. 2020; 383(19): 1866-76.
9. Ferrari MD, Roon KI, Lipton RB et al. Triptans (serotonin, 5-HT_{1B/1D} agonists) in acute migraine treatment: a meta-analysis of 53 trials. Lancet. 2001; 358: 1668-75.
10. Thorlund K, Mills EJ, Wu P et al. Comparative efficacy of triptans for the abortive treatment of migraine: a multiple treatment comparison meta-analysis. Cephalalgia. 2014; 34(4): 258-67.
11. Cameron C, Kelly S, Hsieh SC et al. Triptans in the acute treatment of migraine a systematic review and network meta-analysis. Headache. 2015; 55(suppl 4): 221-35.
12. Stępień A, Kozubski W, Roźniński 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.
13. Ferrari MD. Should we advise patients to treat migraine attacks early: methodologic issues. Eur Neurol. 2005; 53(suppl 1): 17-21.
14. Diener HC, Dodick D, Evers S et al. Pathophysiology, prevention, and treatment of medication overuse headache. Lancet Neurol. 2019; 18: 891-902.
15. Burstein R, Collins B, Jakubowski M. Defeating migraine pain with triptans: A race against the development of cutaneous allodynia. Ann Neurol. 2004; 55: 19-26.
16. Ferrari MD, Visser WH. Sumatriptan in clinical practice: a 2-year review of its effects and limitations. In: Olesen J, Tfelt-Hansen P (ed). Headache treatment: trial methodology and new drugs. Lippincott-Raven, Philadelphia 1997; 30: 181-8.

17. Krymchantowski AV. Naproxen sodium decreases migraine recurrence when administered with sumatriptan. *Arq Neuropsychiatr*. 2000; 58(2B): 428-30.
18. Smith TR, Sunshine A, Stark SR et al. Sumatriptan and naproxen sodium for the acute treatment of migraine. *Headache*. 2005; 45(8): 983-91.
19. Roberto G, Raschi E, Piccinni C et al. Adverse cardiovascular events associated with triptans and ergotamines for treatment of migraine: Systematic review of observational studies. *Cephalalgia*. 2015; 35: 118-31.
20. Dodick D, Lipton RB, Martin V et al. Consensus statement: cardiovascular safety profile of triptans (5-HT agonists) in the acute treatment of migraine. *Headache*. 2004; 44: 414-25.
21. Research Center for Drug Evaluation and Drug Safety Information for Healthcare Professionals. Information for Healthcare Professionals: Selective Serotonin Reuptake Inhibitors (SSRIs), Selective Serotonin-Norepinephrine Reuptake Inhibitors (SNRIs), 5-Hydroxytryptamine Receptor Agonists (Triptans). <https://wayback.archiveit.org/7993/20170406044818/https://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/DrugSafetyInformationforHealthcareProfessionals/ucm085845.htm> (access: 14.06.2017).
22. Boyer EW, Shannon M. The serotonin syndrome. *N Engl J Med*. 2005; 352(11): 1112-20. Erratum in: *N Engl J Med*. 2007; 356(23): 2437. Erratum in: *N Engl J Med*. 2009; 361(17): 1714.
23. Evans RW. The FDA alert on serotonin syndrome with combined use of SSRIs or SNRIs and triptans: an analysis of the 29 case reports. *Medscape Gen Med*. 2007; 9(3): 48.
24. Evans RW, Tepper SJ, Shapiro RE et al. The FDA alert on serotonin syndrome with use of triptans combined with selective serotonin reuptake inhibitors or selective serotonin-norepinephrine reuptake inhibitors: American Headache Society position paper. *Headache*. 2010; 50(6): 1089-99.
25. Orlova Y, Rizzoli P, Loder E. Association of Coprescription of Triptan Antimigraine Drugs and Selective Serotonin Reuptake Inhibitor or Selective Norepinephrine Reuptake Inhibitor Antidepressants With Serotonin Syndrome. *JAMA Neurol*. 2018; 75: 566.
26. Mackay FJ, Dunn NR, Mann RD. Antidepressants and the serotonin syndrome in general practice. *Br J Gen Pract*. 1999; 49: 871-4.
27. Shapiro RE, Tepper SJ. The serotonin syndrome, triptans, and the potential for drug-drug interactions. *Headache*. 2007; 47: 266-9.
28. Spielmann K, Kayser A, Beck E et al. Pregnancy outcome after anti-migraine triptan use: A prospective observational cohort study. *Cephalalgia*. 2018; 38: 1081-92.
29. Lipton RB, Buse DC, Fanning KM et al. Cardiovascular contraindications to triptans in the migraine population: Results from the American Migraine Prevalence and Prevention (AMPP) Study. *Cephalalgia*. 2013; 33(suppl 8): 17-8.
30. Lipton R, Coric V, Stock E et al. Rimegepant 75 mg, an oral calcitonin gene-related peptide antagonist, for the acute treatment of migraine: Two phase 3, double-blind, randomized, placebo-controlled trials. *Cephalalgia*. 2018; 38: 140-1.
31. Tfelt-Hansen P, Loder E. The Emperor's New Gepants: are the effects of the new oral CGRP antagonists clinically meaningful? *Headache*. 2018; 59: 113-7.

Almozen, 12,5 mg, tabletki powlekane. Każda tabletkę zawiera 12,5 mg almotryptanu w postaci almotryptanu jabłczanu (*Almotriptani malas*). **Wskazania do stosowania:** Doraźne leczenie bólu głowy w napadach migreny z aurą lub bez aury. **Dawkowanie i sposób podawania:** Almotryptan nie powinien być stosowany w profilaktyce migreny. **Dawki:** Dorośli (w wieku 18-65 lat): Zalecana dawka to jedna tabletkę zawierająca 12,5 mg almotryptanu. Druga dawka może być przyjęta w razie ponownego wystąpienia objawów w ciągu 24 godzin. Tę drugą dawkę można przyjąć pod warunkiem, że od przyjęcia poprzedniej dawki upłynęły co najmniej dwie godziny. W kontrolowanych badaniach nie oceniano skuteczności drugiej dawki w leczeniu tego samego napadu, jeżeli pierwsza dawka okazała się nieskuteczna. W związku z tym, jeżeli pacjent nie zareaguje na pierwszą dawkę, nie należy przyjmować drugiej dawki podczas tego samego napadu. Maksymalna zalecana dawka to dwie dawki (tabletki) w ciągu 24 godzin. **Dzieci i młodzież:** Brak jest danych dotyczących stosowania almotryptanu u dzieci i młodzieży, w związku z czym nie zaleca się jego stosowania w tej grupie wiekowej. **Osoby w podeszłym wieku (powyżej 65 lat):** Nie ma konieczności modyfikacji dawkowania u pacjentów w podeszłym wieku. Nie oceniano w sposób systematyczny skuteczności i bezpieczeństwa stosowania almotryptanu u pacjentów w wieku powyżej 65 lat. **Zaburzenia czynności nerek:** Nie ma konieczności modyfikacji dawkowania u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek. Pacjenci z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek nie powinni przyjmować więcej niż jednej tabletki 12,5 mg na 24 godziny. **Zaburzenia czynności wątroby:** Brak jest danych dotyczących stosowania almotryptanu u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby. **Sposób podawania:** Almotryptan należy przyjmować z płynem jak najszybciej po wystąpieniu migrenowego bólu głowy, jednakże jest skuteczny także w przypadku przyjęcia w późniejszym stadium. Tabletki można przyjmować jednocześnie z posiłkiem lub niezależnie od posiłku. **Przeciwwskazania:** Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą. Podobnie jak w przypadku innych agonistów receptorów 5-HT_{1B/1D}, nie należy stosować almotryptanu u pacjentów z objawami następujących chorób lub z takimi chorobami w wywiadzie: choroba niedokrwienna serca (zawał mięśnia sercowego, dusznica bolesna, udokumentowane nieme niedokrwienie, dusznica Prinzmetal'a) lub ciężkie nadciśnienie tętnicze lub niekontrolowane łagodne lub umiarkowane nadciśnienie tętnicze. Pacjenci z przebytym zdarzeniem naczyniowo-mózgowym (CVA) lub przemijającym napadem niedokrwiennym mózgu (TIA). Choroba naczyń obwodowych. Przeciwwskazane jest podawanie jednocześnie z ergotaminą, pochodnymi ergotaminy (w tym metysergidem) i innymi agonistami receptorów 5-HT_{1B/1D}. Pacjenci z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby. **Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania:** Almotryptan należy stosować tylko w przypadku jednoznacznego rozpoznania migreny. Nie należy go stosować w leczeniu migreny podstawnej, hemiplegicznej ani oftalmoplegicznej. Podobnie jak w przypadku innych doraźnych leków przeciwmigrenowych, przed rozpoczęciem leczenia bólu głowy u pacjentów bez rozpoznania migreny lub u pacjentów z rozpoznaną uprzednio migreną, u których wystąpią nietypowe objawy, należy dołożyć starań, aby wykluczyć inne, potencjalnie ciężkie zaburzenia neurologiczne. Zgłaszano występowanie zdarzeń naczyniowo-mózgowych u pacjentów leczonych agonistami receptorów 5-HT_{1B/1D}. Należy pamiętać, że osoby, u których występuje migrena, mogą mieć zwiększone ryzyko występowania pewnych incydentów naczyniowo-mózgowych (np. zdarzenie naczyniowo-mózgowe, przemijający napad niedokrwienny mózgu). W bardzo rzadkich przypadkach, podobnie jak przy stosowaniu innych agonistów receptorów 5-HT_{1B/1D}, zgłaszano występowanie skurczu naczyń wieńcowych i zawału mięśnia sercowego. W związku z tym nie należy podawać almotryptanu pacjentom, którzy mogą mieć nierozpoznane zaburzenia w obrębie naczyń wieńcowych bez uprzedniej oceny w kierunku choroby sercowo-naczyniowej. Do takich pacjentów zaliczają się kobiety po menopauzie, mężczyźni w wieku powyżej 40 lat oraz pacjenci z innymi czynnikami ryzyka choroby sercowo-naczyniowej, takimi jak niekontrolowane nadciśnienie tętnicze, hipercholesterolemia, otyłość, cukrzyca, palenie tytoniu oraz dodatni wywiad rodzinny w kierunku choroby sercowo-naczyniowej. Jednakże ocena taka może nie zidentyfikować każdego pacjenta, u którego występuje choroba serca i w bardzo rzadkich przypadkach po podaniu agonisty 5-HT₁ pacjentom bez zasadniczej choroby sercowo-naczyniowej mogą wystąpić ciężkie zdarzenia sercowe. Leczenie almotryptanem może być związane z występowaniem po podaniu przejściowych objawów obejmujących ból i uczucie ściskania w klatce piersiowej, które mogą być silne i obejmować także gardło. Jeżeli objawy takie zostaną uznane za wskazujące na chorobę niedokrwienną serca, nie należy podawać kolejnej dawki leku i należy przeprowadzić odpowiednie postępowanie diagnostyczne. Należy zachować ostrożność przepisując almotryptan pacjentom ze stwierdzoną nadwrażliwością na sulfonamidy. Podczas jednoczesnego stosowania tryptanów i selektywnych inhibitorów wychwyty zwrotnego serotoniny (ang. selective serotonin reuptake inhibitor, SSRI) lub inhibitorów wychwyty zwrotnego serotoniny i noradrenaliny (ang. serotonin noradrenaline reuptake inhibitors, SNRI) obserwowano zespół serotoninowy (obejmujący zmiany stanu psychicznego, niestabilność układu autonomicznego i zaburzenia nerwowo-mięśniowe). Takie reakcje mogą być ciężkie. Jeśli jednocześnie stosowanie almotryptanu i leku z grupy SSRI lub SNRI jest uzasadnione klinicznie, zalecana jest odpowiednia obserwacja pacjenta, szczególnie podczas rozpoczynania leczenia i zwiększania dawek lub w przypadku dodania do leczenia innego leku serotonergicznego. Zaleca się odczekanie co najmniej 6 godzin od podania almotryptanu przed podaniem ergotaminy. Almotryptan można podać najwcześniej po 24 godzinach od podania produktu zawierającego ergotaminę. W badaniu klinicznym obejmującym 12 zdrowych ochotników przyjmujących doustnie almotryptan i ergotaminę nie zaobserwowano addytywnego działania kurczącego naczyń, jednakże takie działanie addytywne jest teoretycznie możliwe. Pacjenci z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek nie powinni przyjmować więcej niż jednej tabletki 12,5 mg na 24 godziny. Zaleca się ostrożność przy stosowaniu leku u pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności wątroby, natomiast leczenie jest przeciwwskazane u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby. Działania niepożądane mogą występować częściej w razie jednoczesnego stosowania tryptanów i produktów ziołowych zawierających ziele dziurawca (*Hypericum perforatum*). Podobnie jak w przypadku innych agonistów receptorów 5-HT_{1B/1D}, almotryptan może spowodować łagodne, przejściowe zwiększenie ciśnienia tętniczego, które może być wyraźniejsze u pacjentów w podeszłym wieku. **Ból głowy związany z nadużywaniem leków (MOH):** Długotrwałe stosowanie jakiegokolwiek leku przeciwbólowego przy bólu głowy może go nasilić. W razie wystąpienia lub podejrzenia takiego stanu, należy zwrócić się o poradę lekarską i przerwać leczenie. Rozpoznanie MOH należy podejrzewać u pacjentów, u których występują częste lub codzienne bóle głowy pomimo (lub z powodu) regularnego stosowania leków przeciwko bólom głowy. Nie należy przekraczać maksymalnej zalecanej dawki almotryptanu. **Działania niepożądane:** Almotryptan był oceniany u ponad 2700 pacjentów biorących udział w badaniach klinicznych przez okres do jednego roku. Najczęstsze działania niepożądane występujące przy stosowaniu dawek terapeutycznych obejmowały zawroty głowy, senność, nudności, wymioty i zmęczenie. Żadne z tych działań niepożądanych nie występowało z częstością przekraczającą 1,5%. Następujące działania niepożądane oceniano w badaniach klinicznych i (lub) zgłaszano po wprowadzeniu produktu do obrotu. Zostały one przedstawione w kolejności malejącej częstości występowania. **Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$):** zawroty głowy, senność, nudności, wymioty, zmęczenie. **Niezbędnie często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$):** parestezje, ból głowy, dzwonienie w uszach, kołatanie serca, uczucie ucisku w gardle, biegunka, niestrawność, suchota błony śluzowej jamy ustnej, bóle mięśni, bóle kości, ból w klatce piersiowej, astenia. **Bardzo rzadko ($< 1/1000$) w tym pojedyncze przypadki:** skurcz naczyń wieńcowych, zawał mięśnia sercowego, częstoskurcz. **Nieznane (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych):** reakcje nadwrażliwości (w tym obrzęk naczynioruchowy), reakcje anafilaktyczne, napady padaczkowe, zaburzenia widzenia (jednakże zaburzenia widzenia mogą również wystąpić podczas samego napadu migreny), niewyraźne widzenie (jednakże zaburzenia widzenia mogą również wystąpić podczas samego napadu migreny), niedokrwienie jelit. **Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych:** Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych. Al. Jerozolimskie 181 C, 02-222 Warszawa, tel.: + 48 22 49 21 301, faks: + 48 22 49 21 309, e-mail: ndi@urpl.gov.pl.

Opracowano na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego z datą 10/2019.

Rp - Lek wydawany na receptę.

Przed przepisaniem należy zapoznać się z pełną informacją o leku.

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

*IQVIA Poland Pharmascope 04/2021, MOL: ALMOTRIPTANE, Units, MAT/04/2021© 2021 IQVIA and its affiliates. All rights reserved.



Almozen

Almotriptan

Niezbędnik! na migrenę!

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



Jedyny **almotriptan** w Polsce*

ZENTIVA

OPIS PRZYPADKU

Silne napady migreny skutecznie przerywane almotryptanem – opis przypadku

Severe migraine attacks successfully stopped by almotriptan – a case report

dr n. med. Joanna Bielewicz

Klinika Neurologii, Uniwersytet Medyczny w Lublinie

STRESZCZENIE

Tryptany są lekami rekomendowanymi do przerywania napadów średnio ciężkich i ciężkich migreny. Pierwszym lekiem z tej grupy wprowadzonym na rynek był sumatriptan. Obecnie dostępnych jest więcej preparatów z grupy agonistów receptorów serotoninowych $5HT_{1B/1D}$. Różnią się między sobą farmakokinetyką, skutecznością i profilem bezpieczeństwa. Brak wystarczającej skuteczności jednego z tryptanów nie warunkuje skutecznego zastosowania innego. W pracy opisano przypadek chorej, u której zastosowano skutecznie almotriptan w przerywaniu napadów migreny, przy braku zadowalającego efektu leczenia sumatriptanem i zolmitriptanem.

Słowa kluczowe: napady migreny, tryptany, almotriptan, sumatriptan, zolmitriptan

ABSTRACT

Triptans are recommended to treat moderate and severe migraine attacks. Sumatriptan was the first triptan launched. Currently there are more available drugs belonging to serotonin receptors $5HT_{1B/1D}$ agonists. They differ themselves in pharmacokinetics, efficacy and safety profile. Lack of enough efficacy of one of them does not exclude the satisfactory response on the other. I am describing the case of patient treated successfully with almotriptan after insufficient management of migraine attacks with sumatriptan and zolmitriptan.

Key words: migraine attacks, triptans, almotriptan, sumatriptan, zolmitriptan

Adres do korespondencji:

dr n. med. Joanna Bielewicz

Klinika Neurologii, Uniwersytet Medyczny w Lublinie, 20-954 Lublin, ul. Jaczewskiego 8

WSTĘP

Tryptany należą do leków abortywnych stosowanych w przypadku napadów średnio ciężkich i ciężkich migreny rekomendowanych m.in. przez Polskie Towarzystwo Bólów Głowy [1] i European Academy of Neurology (EAN) [2]. Pierwszym lekiem wprowadzonym do przerywania napadów migreny w 1993 r. był sumatryptan. Od tego czasu dostępnych jest więcej agonistów receptora serotoninowego 5HT_{1B/1D}. Leki z tej grupy różnią się między sobą farmakokinetyką, skutecznością i profilem bezpieczeństwa. U poszczególnych pacjentów obserwuje się odmienne odpowiedzi na dany preparat.

W pracy zaprezentowano przypadek pacjentki, która skutecznie przerywała ciężkie napady migreny almotryptanem, po wcześniejszych, mało efektywnych terapiach innymi tryptanami.

OPIS PRZYPADKU

36-letnia kobieta zgłosiła się do poradni neurologicznej z powodu występowania silnych napadów migreny. Migrenę zdiagnozowano w 20. r.ż. Dotychczas pacjentka miewała napady rzadko, średnio raz w miesiącu. Najczęściej pojawiały się one w godzinach rannych, po deprywacji snu, zmianie pogody lub przed miesiączką. Napady nie były poprzedzone aurą, miały niewielką intensywność, ok. 3–4 według skali numerycznej (NRS, *numerical rating scale*), były zlokalizowane jednostronnie, głównie w prawej okolicy czołowo-skroniowej. Ustępowały w ciągu ok. 40 min po przyjęciu doustnie ibuprofenu w dawce 400 mg lub 800 mg albo paracetamolu w dawce 1000 mg. Od ok. roku chora zauważała nasilenie dolegliwości bólowych, co wiązała z przebytym stresem (rozwód). Obecnie oceniała intensywność bólu podczas napadu na 8–9 według NRS. Bardziej dokuczliwe stały się wcześniejsze objawy towarzyszące, głównie nadwrażliwość na dźwięk i zapach, nudności, a także niepokój i rozdrażnienie. Częstotliwość, czynniki wywołujące i lokalizacja pozostały niezmienione. Wcześniej stosowane leki nie przerywały skutecznie napadów. Również nieskuteczny okazał się naproksen w dawce 1000 mg doustnie, metamizol 1000 mg doustnie i diklofenak w dawce 100 mg doodbytniczo. Napad migreny trwał ok. 8–10 h; ustępował powoli, zmuszając chorą do przebywania w pozycji leżącej w zaciemnionym pomieszczeniu. Pacjentka jest osobą czynną zawodowo. Pojawienie się napadu uniemożliwiało jej wykonywanie pracy w tym dniu i wymagało zwolnienia lekarskiego. Silny napad nie pozwalał również na wykonywanie zwykłych czynności codziennych. Skalą *Migraine Disability Assessment* (MIDAS) chora oceniła siebie na II.

Ze względu na zmianę intensywności bólu wykonano badanie obrazujące angio-TK głowy (tomografia głowy z opcją

naczyniową), a następnie MRI (rezonans magnetyczny), które nie ujawniło znaczących patologii. Badania laboratoryjne również nie wykazały nieprawidłowości sugerujących schorzenia dodatkowe. Konsultacja ginekologiczna nie wniosła dodatkowych zaleceń.

Początkowo chorej zaproponowano sumatryptan w dawce 50 mg doustnie, która okazała się niewystarczająca. Skuteczne przerwanie napadu uzyskano przy zastosowaniu dawki 100 mg doustnie po blisko godzinie. Chora była zadowolona z zastosowanego leczenia. Pacjentka ponownie zgłosiła się do poradni po mniej więcej 2 latach po leczeniu sumatryptanem. Lek nadal był skuteczny w przerywaniu napadów migreny, ale chora doznawała nawrotowego ataku w ciągu 12–24 h po pierwszym napadzie. Ponowne zastosowanie leku lub jego kombinacja z wcześniej stosowanymi niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi (naproksen) skutkowały nieznacznym złagodzeniem dolegliwości, ale nie ich całkowitym ustąpieniem. Chorej zaproponowano zmianę leczenia. Wprowadzono zolmitriptan w dawce 2,5 mg podjęzykowo. Pacjentka nie chciała przyjmować leku, ponieważ skuteczność w postaci złagodzenia objawów była zadowalająca, ale występowała znaczna senność, co również zaburzało codzienne funkcjonowanie.

Ponownie zmieniono leczenie. Zaproponowano almotryptan w dawce 12,5 mg doustnie. Lek okazał się skuteczny. W ciągu ok. 45 min od zażycia chora obserwowała zmniejszenie nasilenia dolegliwości, a w ciągu następnych 2 h – całkowite ich ustąpienie. Ustępowały również wcześniej opisywane objawy towarzyszące. Kilukrotnie pojawiały się po kilkunastu godzinach napady nawrotowe, o mniejszym nasileniu, ale całkowicie ustępowały po kolejnej dawce 12,5 mg almotryptanu. Oprócz suchości jamy ustnej, o niewielkim nasileniu i występującej sporadycznie, chora nie zgłaszała działań niepożądanych. Napady migreny, które były efektywnie leczone almotryptanem, nie zaburzały istotnie funkcjonowania zawodowego i prywatnego. W skali MIDAS chora oceniła siebie na I. Okres obserwacji pacjentki po ostatniej zmianie leczenia trwa ok. 4 lat.

DYSKUSJA

Tryptany są rekomendowane do przerywania ciężkich napadów migreny [1, 2]. Chociaż mechanizm ich działania jest podobny, są agonistami receptorów 5HT_{1B/1D}, różnią się między sobą farmakokinetyką, ale też skutecznością w przerywaniu napadów i profilem działań niepożądanych. Brak wystarczającej skuteczności jednego z leków z tej grupy nie jest przeciwwskazaniem do zastosowania innego [3] ani nie wyklucza pozytywnej odpowiedzi na kolejnego agonistę receptora serotoninowego u danego pacjenta. Ocenę efektywności lecze-

nia opiera się na stopniu złagodzenia lub ustąpienia objawów bólowych w ciągu 2 h, a także stopniu złagodzenia objawów towarzyszących, takich jak nudności i wymioty, rozdrażnienie, nadwrażliwość na bodźce zewnętrzne. W ewaluacji powinno się również uwzględnić skuteczność przerywania napadu nawrotowego. 15–40% pacjentów doznaje napadu nawrotowego, definiowanego jako ponowne wystąpienie bólu głowy po okresie bezbólowym lub nasilenie bólu złagodzonego wcześniej zażytych lekiem abortywnym. W większości przypadków zażycie ponownej dawki tryptanu jest skuteczne [2].

Jak wspomniano, pierwszym wprowadzonym na rynek tryptanem był sumatryptan i stanowił on niewątpliwie przełom w leczeniu przerywającym napady migreny. Sumatryptan w dawce 100 mg przerywa ok. 60% ataków w ciągu 2 h, ale napad nawrotowy może się pojawić u ¼ chorych w ciągu następnych 16 h [4]. Niepełna skuteczność sumatryptanu, jego działania niepożądane i ograniczenia farmakokinetyczne (mała biodostępność po podaniu doustnym, tj. ok. 14%) spowodowały poszukiwanie innych tryptanów o korzystniejszym profilu działania. Następne leki z tej grupy wprowadzane na rynek były porównywane z sumatryptanem; brak jest wystarczających badań porównawczych tryptanów *head-to-head*.

Almotryptan jabłczanu dostępny jest w leczeniu migreny już od 1999 r., toteż możliwa jest długotrwała obserwacja jego stosowania. Działa na receptory 5-HT_{1B/1D} i również na 5-HT_{1F}. Powoduje skurcz dużych naczyń śródmózgowych i oponowych oraz hamuje zapalenie neurogenne poprzez inhibicję wyzwalenia wazoaktywnych peptydów zlokalizowanych w układzie trójdzielno-naczyniowym. Jego biodostępność po podaniu doustnym to ok. 70%, t_{max} (czas do osiągnięcia maksymalnego stężenia w osoczu) ok. 1,5–3 h, a $t_{1/2}$ (okres półtrwania) 3,5 h. Lek wydalany jest w 75% przez nerki [5]. Podawany w dawce 12,5 mg doustnie działa po blisko 30 min, powodując zmniejszenie dolegliwości napadu migrenowego – bólu, ale też objawów towarzyszących, takich jak: nudności, nadwrażliwość na światło i dźwięk. W ciągu 2 h obserwuje się odpowiedź terapeutyczną u 70% pacjentów w porównaniu z 38%

po placebo [6]. Lek może być zażyty ponownie w ciągu 24 h, po upływie 2 h od pierwszej dawki.

Zdecydowanie wyróżnia go korzystny profil bezpieczeństwa. Działania niepożądane występują u zaledwie ok. 3% chorych. W przeprowadzonych badaniach klinicznych ich częstość nie była wyższa niż w przypadku placebo. Najczęstsze działania niepożądane to: zawroty głowy, nudności, wymioty, senność i zmęczenie. Rzadko występują parestezje, ból głowy, szum w uszach, kołatanie serca, uczucie ucisku w gardle, biegunka, suchość błon śluzowych czy bóle mięśni i kości. Na uwagę zasługuje fakt, że rzadziej niż w przypadku sumatryptanu pojawia się ból w klatce piersiowej [7]. W badaniach porównawczych z sumatryptanem w dawce 100 mg doustnie, almotryptan w dawce 12,5 mg doustnie charakteryzuje się podobną skutecznością, ale mniejszą liczbą napadów nawrotowych, lepszą powtarzalną odpowiedzią i mniejszą częstotliwością działań niepożądanych [8, 9]. Nie zauważono zjawiska tachyfilaksji [10].

Almotryptan rzadko wchodzi w interakcje z innymi lekami, toteż może być polecany pacjentom ze współchorobowością, którzy stosują inne leki. Jest również wysoce efektywny w leczeniu napadów migreny miesiączkowej [11].

PODSUMOWANIE

U prezentowanej pacjentki almotryptan okazał się skuteczny. Lepsza odpowiedź na ten lek może wynikać z jego bardzo dobrej biodostępności. Rzadziej w stosunku do sumatryptanu występowały napady nawrotowe, co może być skutkiem dłuższego okresu półtrwania almotryptanu 12,5 mg w porównaniu z sumatryptanem 100 mg doustnie. Badania wskazują na występowanie mniejszej liczby działań niepożądanych almotryptanu w porównaniu z sumatryptanem, ale i zolmitryptanem [3, 12]. Opisany powyżej przypadek pokazuje, że almotryptan może być skutecznym lekiem do przerywania napadów migreny u pacjentów, u których inne tryptany okazały się niewystarczająco efektywne bądź miały działania niepożądane, co pokazują wyniki dotychczas publikowanych badań [13, 14].

Piśmiennictwo

1. Domitrz I, Kozubski W. Rekomendacje diagnostyczno-terapeutyczne postępowania w migrenie. *Polski Przegląd Neurologiczny*. 2019; 15(suppl B).
2. Evers S, Áfra J, Frese A et al. EFNS guideline on the drug treatment of migraine-revised report of an EFNS task force. *EUR J Neurol*. 2009.
3. Jastrzębski K. Tryptany w migrenowych bólach głowy – bilans korzyści i ryzyka. *Aktualn Neurol*. 2017; 17(2): 104-14. <http://doi.org/10.15557/AN.2017.0011>.
4. Ferrari MD, James MH, Bates D et al. Oral sumatriptan: effect of a second dose, and incidence and treatment of headache recurrences. *Cephalalgia*. 1994; 14(5): 330-8. <http://doi.org/10.1046/j.1468-2982.1994.1405330.x>.
5. Gras J, Llenas J, Jansat JM et al. Almotriptan, a new anti-migraine agent: a review. *CNS Drug Rev*. 2002; 8(3): 217-34. <http://doi.org/10.1111/j.1527-3458.2002.tb00226.x>.
6. Pascual J, Falk RM, Piessens F et al. Consistent efficacy and tolerability of almotriptan in the acute treatment of multiple migraine attacks: results of a large, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Cephalalgia*. 2000; 20(6): 588-96. <http://doi.org/10.1046/j.1468-2982.2000.00091.x>.
7. Mannix LK, Adelman JU, Goldfarb SD et al. Almotriptan versus sumatriptan in migraine treatment: direct medical costs of managing adverse chest symptoms. *Am J Manag Care*. 2002; 8(3 suppl): S94-101.
8. Dodick DW. Oral almotriptan in the treatment of migraine: safety and tolerability. *Headache*. 2001; 41(5): 449-55. <http://doi.org/10.1046/j.1526-4610.2001.01082.x>.
9. Ferrari MD, Roon KI, Lipton RB et al. Oral triptans (serotonin 5-HT_{1B/1D} agonists) in acute migraine treatment: a meta-analysis of 53 trials. *Lancet*. 2001; 358(9294): 1668-75. [http://doi.org/10.1016/S0140-6736\(01\)06711-3](http://doi.org/10.1016/S0140-6736(01)06711-3).
10. Keam SJ, Goa KL, Figgitt DP. Spotlight on almotriptan in migraine. *CNS Drugs*. 2002; 16(7): 501-7. <http://doi.org/10.2165/00023210-200216070-00006>.
11. Bussone G, Allais G, Castagnoli Gabellari I et al. Almotriptan for menstrually related migraine. 2011; 12(12): 1933-43. <http://doi.org/10.1517/14656566.2011.594794>.
12. Tfelt-Hansen P. Optimal balance of efficacy and tolerability of oral triptans and telcagepant: a review and a clinical comment. *J Headache Pain*. 2011; 12(3): 275-80.
13. Pascual J, Vila C. Almotriptan: a review of 20 years' clinical experience. *Expert Rev Neuroth*. 2019; 19(8): 759-68. <http://doi.org/10.1080/14737175.2019.1591951>.
14. Diener H-C. Efficacy of almotriptan 12.5 mg in achieving migraine-related composite endpoints: a double-blind, randomized, placebo-controlled study in patients controlled study in patients with previous poor response to sumatriptan 50 mg. *Curr Med Res Opin*. 2005; 21(10): 1603-10. <http://doi.org/10.1185/030079905X65448>.

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

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO: AJOVY 225 mg, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce; AJOVY 225 mg, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu. **2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY:** Każda ampułko-strzykawka

zawiera 225 mg fremanezumabu. Każdy wstrzykiwacz półautomatyczny napętniony 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 (wstrzyknięcie). Przejrzysty do opalizującego, bezbarwny do lekko żółtego roztwór o pH 5,5 i osmolalności 300-450 mOsm/kg. **4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE:** **4.1 Wskazania do stosowania:** Produkt leczniczy AJOVY jest wskazany do stosowania w profilaktyce migreny u osób dorosłych, u których występują co najmniej 4 dni z migreną w miesiącu. **4.2 Dawkowanie i sposób podawania:** Leczenie powinien rozpocząć lekarz z doświadczeniem w rozpoznawaniu i leczeniu migreny. **Dawkowanie:** Leczenie jest przeznaczone dla pacjentów, u których w momencie rozpoczęcia leczenia fremanezumabem występują co najmniej 4 dni z migreną w miesiącu. Dostępne są dwie opcje dawkowania: • 225 mg raz na miesiąc (dawkowanie co miesiąc) lub • 675 mg co trzy miesiące (dawkowanie co kwartał). W przypadku zmiany schematu dawkowania pierwszą dawkę w ramach nowego schematu należy podać w następnym zaplanowanym terminie dawkowania według poprzedniego schematu. Po rozpoczęciu leczenia fremanezumabem można kontynuować jednocześnie stosowanie 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. **Ciężkie reakcje nadwrażliwości:** Reakcje anafilaktyczne zgłaszano rzadko w związku ze stosowaniem fremanezumabu (patrz punkt 4.8 ChPL). Większość reakcji wystąpiła w ciągu 24 godzin od podania, chociaż niektóre reakcje były opóźnione. Należy ostrzec pacjentów o objawach związanych z reakcjami nadwrażliwości. Jeśli wystąpi ciężka reakcja nadwrażliwości, należy wdrożyć odpowiednie leczenie i przerwać podawanie fremanezumabu (patrz punkt 4.3 ChPL). **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”. **4.8 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%)]. **Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych:** Działania niepożądane produktu leczniczego obserwowane w badaniach klinicznych oraz zgłaszane po wprowadzeniu produktu do obrotu 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 ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$); bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$). W obrębie każdej klasy układów i narządów działania niepożądane produktu leczniczego zostały uporządkowane według częstości występowania, przy czym jako pierwsze wymieniono najczęstsze działania niepożądane. Zidentyfikowano następujące działania niepożądane dotyczące produktu leczniczego AJOVY (patrz tabela 1).

Tabela 1: Działania niepożądane

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Częstość występowania	Działanie niepożądane
Zaburzenia układu immunologicznego	Niezbyt często	Reakcje nadwrażliwości, takie jak wysypka, świąd, pokrzywka i obrzęk
	Rzadko	Reakcja anafilaktyczna
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Bardzo często	Ból w miejscu wstrzyknięcia
		Stwardnienie w miejscu wstrzyknięcia
	Często	Rumień w miejscu wstrzyknięcia
		Świąd w miejscu wstrzyknięcia
	Niezbyt często	Wysypka w miejscu wstrzyknięcia

Opis wybranych działań niepożądanych: **Reakcje w miejscu wstrzyknięcia:** Najczęściej obserwowanymi miejscowymi reakcjami w miejscu wstrzyknięcia był ból, stwardnienie i rumień. Wszystkie miejscowe reakcje w miejscu wstrzyknięcia miały charakter przemijający, a ich nasilenie było przeważnie łagodne do umiarkowanego. Ból, stwardnienie i rumień zazwyczaj obserwowano bezpośrednio po wstrzyknięciu, podczas gdy świąd i wysypka pojawiały się w ciągu mediany czasu wynoszącej, odpowiednio, 24 i 48 godzin. Wszystkie reakcje w miejscu wstrzyknięcia ustępowały najczęściej w ciągu kilku godzin lub dni. Reakcje w miejscu wstrzyknięcia zasadniczo nie wymagały odstawienia produktu leczniczego. **Ciężkie reakcje nadwrażliwości:** Reakcje anafilaktyczne zgłaszano rzadko. Reakcje występowały w większości w ciągu 24 godzin od podania, chociaż niektóre były opóźnione. **Immunogenność:** W badaniach kontrolowanych placebo u 0,4% pacjentów (6 z 1701) leczonych fremanezumabem wykształciły się przeciwciała przeciwleukowe. Miano tych przeciwciał było niskie. U jednego z tych 6 pacjentów wykształciły się przeciwciała neutralizujące. W trakcie 12-miesięcznego leczenia przeciwciała przeciwleukowe wykryto u 2,3% pacjentów (43 z 1888), a u 0,95% pacjentów wykształciły się przeciwciała neutralizujące. Wykształcenie przeciwciał przeciwleukowych nie wpłynęło 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. NUMERY POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU:** Ampułko-strzykawka: EU/1/19/1358/001 – 1 ampułko-strzykawka; EU/1/19/1358/002 – 3 ampułko-strzykawki. **Wstrzykiwacz:** EU/1/19/1358/003 – 1 wstrzykiwacz półautomatyczny napętniony; EU/1/19/1358/004 – 3 wstrzykiwacze półautomatyczne napętnione. Wydane przez Komisję Europejską. **10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO:** Maj 2022. Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków, <http://www.ema.europa.eu>. **Kategoria dostępności:** Rpz – produkt wydawany z przepisu lekarza do zastrzeżonego stosowania. **Informacji udziela:** Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o., ul. Osmańska 12, 02-823 Warszawa, tel.: +48 22 345 93 00, www.teva.pl. Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków, <http://www.ema.europa.eu>. Odpłatność dla pacjenta: w ramach programu lekowego produkt leczniczy bezpłatny dla pacjenta. Na podstawie Obwieszczenia MZ na dzień 1 września 2022 r. Charakterystyka Produktu Leczniczego dostępna na stronie www.tevamed.pl.

1. Aktualna treść Programu Lekowego B.133. PROFILAKTYCZNE LECZENIE CHORYCH NA MIGRENĘ PRZEWLEKŁĄ (ICD-10: G43) obowiązująca od 1 września 2022 zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 22 sierpnia br. dostępna pod linkiem: <https://www.gov.pl/web/zdrowie/choroby-nieonkologiczne>.
2. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines>, dostęp z dn. 5.09.2022 r.
3. Charakterystyka Produktu Leczniczego AJOVY[®] 225 mg, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce z maja 2022 r.

**AJOVY[®] już dostępny
w programie lekowym¹**

Program lekowy:

PROFILAKTYCZNE LECZENIE CHORYCH NA MIGRENĘ PRZEWLEKŁĄ (ICD-10: G43)¹

W programie finansuje się **dwie linie leczenia** migreny przewlekłej



W pierwszej linii leczenia
stosuje się toksynę
botulinową typu A



**Fremanezumab
jest dostępny
w drugiej linii leczenia**

**AJOVY[®] to jedyne²
przeciwciało monoklonalne anty-CGRP,
które oferuje opcję podawania leku podskórnie
zaledwie 4 dni w roku^{*#3}**

Więcej informacji o leku



www.migrena.pl

* 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 leczenia³.

OPIS PRZYPADKU

Chora z migreną przewlekłą leczona fremanezumabem – opis przypadku

A female patient with chronic migraine treated with fremanezumab – case study

lek. Małgorzata Czernichowska-Kotiuszko

Oddział Neurologii, I Kliniczny Szpital Wojskowy z Polikliniką

STRESZCZENIE

Migrena to najczęstszy ostry i nawracający ból głowy. Pacjenci z migreną przewlekłą odczuwają ból głowy przez co najmniej 15 dni w miesiącu, przy czym przez 8 dni te bóle i objawy im towarzyszące spełniają kryteria diagnostyczne migreny. Celem leczenia migreny jest uzyskanie jak największej liczby dni bez bólu głowy. W migrenie przewlekłej często zdarza się, że pacjenci biorą wiele leków, ale nie uzyskują dobrego efektu terapeutycznego. Fremanezumab jest przeciwciałem monoklonalnym, którego skuteczność oraz dobrą tolerancję u chorych z migreną przewlekłą potwierdzono w badaniach klinicznych. W artykule przedstawiono przypadek kobiety, u której zastosowano leczenie fremanezumabem z bardzo dobrym efektem, co doprowadziło do całkowitego ustąpienia bólu po 3 miesiącach stosowania leku.

Słowa kluczowe: migrena przewlekła, fremanezumab, leczenie profilaktyczne, przeciwciała monoklonalne

ABSTRACT

Migraine is the most common acute and recurrent headache syndrome. Patients with chronic migraine have headaches on at least 15 days a month, with at least 8 days a month on which their headaches and associated symptoms meet diagnostic criteria for migraine. Purpose of treatment of migraine is to get as many days without pain as possible. Patients with chronic migraine take too many medications without an appropriate therapeutic effect. Fremanezumab is monoclonal antibody whose effectiveness and reduction of migraine days per month versus placebo have been confirmed in the study. In this article a case of 43-year-old female with chronic migraine treated with fremanezumab is presented. Complete pain relief was achieved after 3 months of treatment.

Key words: chronic migraine, fremanezumab, prophylactic treatment, monoclonal antibodies

Adres do korespondencji:

lek. Małgorzata Czernichowska-Kotiuszko

Oddział Neurologii, I Kliniczny Szpital Wojskowy z Polikliniką, 20-049 Lublin, Al. Racławickie 23

WSTĘP

Migrena to samoistny ból głowy, ujawniający się okresowo, często jednostronny, pulsujący i nasilający się w czasie zwykłej aktywności fizycznej związany z nudnościami i/lub wymiotami, nadwrażliwością na światło i/lub dźwięki [1]. Przy rozpoznaniu typu migreny bierze się pod uwagę liczbę dni z napadami migreny oraz dni z bólem głowy. Ocenia się także liczbę przyjmowanych leków przeciwbólowych.

Migrena przewlekła jest to ból głowy, który pojawia się 15 dni lub więcej w miesiącu przez ponad 3 miesiące i przez przynajmniej 8 dni ma charakter bólu migrenowego, przy czym pojawiają się inne objawy migreny [2].

Migrena należy do chorób negatywnie wpływających na życie chorych poprzez ograniczenie zdolności do wykonywania pracy zawodowej, nauki i funkcjonowania społecznego [3]. Ze względu na to konieczne jest stosowanie leczenia prewencyjnego mającego zmniejszyć częstość, czas trwania i nasilenie napadów [4]. Zgodnie z zaleceniami Polskiego Towarzystwa Bólów Głowy w leczeniu profilaktycznym u chorych z migreną przewlekłą rekomendowane są: kwas walproinowy, topiramát, amitryptylina oraz toksyna botulinowa [2]. W ciągu ostatnich kilku lat opracowano nową grupę leków – przeciwciała monoklonalne skierowane przeciwko receptorowi CGRP i peptydowi CGRP. Fremanezumab jest przeciwciałem monoklonalnym, które wiąże się z CGRP i zapobiega jego działaniu. We wszystkich badaniach rejestracyjnych potwierdzono ich dobrą tolerancję w migrenie zarówno epizodycznej, jak i przewlekłej oraz wysoką skuteczność w redukcji dni z bólem głowy [5–7].

OPIS PRZYPADKU

Kobieta, lat 43, została przywieziona przez zespół ratownictwa medycznego na szpitalny oddział ratunkowy z powodu silnego bólu głowy ze światłowstrętem i z wymiotami trwającymi od 4 dni. Ból nie ustępował pomimo stosowania leków przeciwbólowych, a chora bała się przyjmować kolejne dawki ze względu na wystąpienie takiego epizodu bólu po raz kolejny w tym miesiącu. Ból głowy doprowadził do pogorszenia stanu ogólnego ze względu na ograniczenie przyjmowania posiłków i płynów. Rozpoznano stan migrenowy i podjęto adekwatne leczenie.

TABELA 1.

Leczenie stanu migrenowego (na podstawie [2]).

Nazwa leku	Dawka dobową (mg)
Sumatriptan – podskórnice	6–12
Deksametazon – dożylnie	16
Hydrokortyzon – dożylnie	100–500
Metyprednizon – dożylnie	100–500
Chloropromazyna – dożylnie	12,5–50
Dihydroergotamina – dożylnie	0,5–1,0
Ergotamina – podskórnice	0,25
Kwas walproinowy – dożylnie	1000–2000
Droperidol – dożylnie, domięśniowo	2,2–8,5
Metoklopramid – dożylnie	10
Diazepam – domięśniowo, dożylnie	5–10
Siarczan magnezu – dożylnie	300–1000

Pacjentkę nawodniono oraz wyrównano zaburzenia elektrolitowe. Zastosowano leczenie dożylnie metoklopramidem 20 mg w czterech dawkach podzielonych co 2 h, 4 mg deksametazonu oraz chloropromazyny w dawce 25 mg dożylnie. Uzyskano zmniejszenie dolegliwości bólowych o 75%. Chora otrzymała doustną kontynuację leczenia deksametazonem.

Przy pogłębieniu wywiadu okazało się, iż pacjentka cierpi na bóle głowy od 21. r.ż. Początkowo były to bóle poprzedzone zaburzeniami widzenia w postaci rozmazania obrazu z błakającym się migającym zygzakiem. Ból głowy, który występował później, był jednostronny, pulsujący, w okolicy oczodołu, zlokalizowany zawsze po stronie prawej i narastał w czasie aktywności fizycznej, np. wchodzenia po schodach. Ból występował raz w miesiącu i ulegał osłabieniu po podaniu ibuprofenu w dawce 600 mg/24 h. Dolegliwości bólowe stawały się bardziej intensywne, kiedy pojawiały się po nieprzespanej nocy, więc chora zaczęła unikać wychodzenia na spotkania czy dyskoteki. Pacjentkę diagnozowano w poradni neurologicznej, wykonano rezonans magnetyczny głowy. Wynik badania był prawidłowy.

TABELA 2.

Wskazania do rozważenia neuroobrazowania u osób z migreną (na podstawie [12]).

1. Przedłużająca się aura migrenowa
2. Narastająca częstość lub natężenie bólu głowy
3. Zmiana charakteru bólu głowy
4. Pierwszy, silny ból głowy
5. Migrena z aurą inną niż typowa – pochodząca z pnia mózgu, połowiczoporażna
6. Ból głowy z zaburzeniami świadomości
7. Ból głowy, który zmienia się wraz ze zmianą pozycji ciała
8. Początek bólu głowy > 50. r.ż. lub < 5. r.ż.
9. Objawy ogniskowe w badaniu neurologicznym lub elektroencefalograficznym (jeśli takie było wykonane)

W czasie studiów silny ból głowy występował u chorej ok. 2 razy w ciągu miesiąca, a liczba dni z migreną w sumie wynosiła pięć, ale przez ok. 7 dni pojawiał się ból o miernym nasileniu, przez co okresowo wymagane było stosowanie leków przeciwbólowych, ponieważ ból przeszkadzał pacjentce w skupieniu się na nauce. Z czasem, w wyniku narażenia na więcej sytuacji stresowych związanych już z pracą zawodową, ból głowy się nasilił. Liczba dni z bólem głowy wzrosła do 18, w tym przez połowę z nich ból miał charakter migrenowy. Bólowi towarzyszyła nadwrażliwość na światło, a każdy ruch głową wzmagał dolegliwości, co sprawiało, że kobieta coraz częściej pozostawała w domu. Leczenie było ograniczone z powodu uporczywych wymiotów.

Pacjentka ponownie zgłosiła się do neurologa, gdyż groziło jej zwolnienie z pracy z powodu absencji. Rozpoznano migrenę przewlekłą u osoby z transformującą migreną epizodyczną bez aury oraz z aurą. Dotychczas chora przyjmowała ok. 56 tabletek tryptanów oraz ok. 50 tabletek leków przeciwbólowych: paracetamol, ibuprofen, kofeinę przez 18 dni w miesiącu. Dodatkowo rozpoznano polekowy ból głowy zarówno przy stosowaniu tryptanów, jak i prostych leków przeciwbólowych oraz niesteroidowych leków przeciwzapalnych. Zadecydowano o włączeniu leczenia profilaktycznego. Początkowo zastosowano topiramate. Ten lek pacjentka stosowała w dwóch dawkach podzielonych po 50 mg/24 h. Niestety w krótkim czasie od zastosowania pierwszych dawek wystąpiły zaburzenia koncentracji uwagi, jak również uczucie dużego zmęczenia, a po pewnym czasie dołączyło się znaczne obniżenie nastroju. Lek odstawiono i włączono amitryptylinę w dawce dobowej 50 mg. Efekty leczenia były dobre. Pacjentka lepiej spała, ból głowy zmniejszył się zarówno pod względem częstości występowania, jak i natężenia. Chora wróciła do obowiązków w pracy, zaczęła też planować swoją przyszłość. Niestety po dłuższym stosowaniu leku pojawiła się coraz większa senność poranna, pacjentka miała problemy z porannym wstawaniem. Często spóźniała się do pracy, pojawiły się omdlenia. Po wizycie u kardiologa okazało się, iż występują u niej spadki ciśnienia tętniczego krwi oraz blok przedsionkowo-komorowy w EKG. Kardiolog kategorycznie zabronił przyjmowania amitryptyliny. Po odstawieniu leku napady migreny powróciły ze zdwojoną siłą. Przed zgłoszeniem się na SOR u pacjentki od kwartału ból głowy występował przez ok. 26 dni w miesiącu. Chora codziennie przyjmowała leki przeciwbólowe, tj.: ibuprofen, paracetamol, ketoprofen, naproksen, kofeinę i kodeinę; w sumie ok. 30 tabletek na miesiąc, a mimo to trafiła na SOR w stanie migrenowym trwającym ponad 4 dni.

Po przerwaniu napadu migreny zdecydowano o włączeniu leczenia profilaktycznego fremanezumabem w dawce 225 mg

podskórnie raz w miesiącu. Zakazano pacjentce przyjmowania dodatkowych leków przeciwbólowych. Leczeniem tym uzyskano znaczącą redukcję dni z bólem głowy. Na początku terapii pojawiły się dwa napady migreny, ale dawka 50 mg sumatriptanu była wystarczająca do ich przerywania. Po 4 miesiącach stosowania fremanezumabu napady migreny ustały całkowicie. Pojawiają się jedynie lekkie bóle głowy, które nie wymagają stosowania leków przeciwbólowych. Bóle te występują blisko 1-2 razy w miesiącu i nie trwają dłużej niż 3 h. Pacjentka natężenie bólu ocenia na 3–4 w skali VAS. Tolerancja leczenia jest bardzo dobra. U pacjentki, poza lekkim zaczerwienieniem w miejscu wkłucia, nie obserwuje się żadnych innych działań niepożądanych.

DYSKUSJA

Fremanezumab jest to humanizowane przeciwciało monoklonalne, które przez łączenie się selektywnie z ligandem peptydu związanego z genem kalcytoniny (CGRP, *calcitonin gene-related peptide*) zapobiega jego biologicznej aktywności. Wykazuje wysoką swoistość wobec CGRP i nie wiąże się z innymi białkami o podobnej budowie [8, 9]. Jest to specyficzny związek oddziałujący na rzeczywisty mechanizm patogenetyczny migreny [1]. Z badania Ferrariego i wsp. wynika, iż u pacjentek z migreną przewlekłą, u których leczenie profilaktyczne kilkoma lekami nie przyniosło spodziewanego efektu, podawany podskórnie fremanezumab istotnie zmniejszył, w porównaniu z placebo, liczbę dni z migreną w miesiącu [10]. Taki efekt udało się również uzyskać w omawianym przypadku. U chorej zastosowano leczenie topiramatem oraz amitryptyliną. Mimo początkowo dobrych efektów kontroli bólu głowy, ze względu na pojawiające się i nasilające działania niepożądane nie można było kontynuować tych terapii. Już po jednorazowej iniekcji podskórnej fremanezumabu uzyskano bardzo dobry efekt terapeutyczny. Napady migreny całkowicie ustały po 3 miesiącach leczenia. Wielu ekspertów, w tym krajowych, uważa, że dobry profil bezpieczeństwa oraz wysoka skuteczność kliniczna powodują, iż przeciwciała monoklonalne to obecnie leki pierwszego wyboru w terapii migreny przewlekłej [1, 2, 11].

PODSUMOWANIE

Migrena przewlekła pogłębia niepełnosprawność pacjentów i pogarsza jakość ich życia. Wiąże się z tym: unikanie kontaktów towarzyskich, absencja w pracy i szkole oraz słaba wydajność w czasie wykonywanych czynności. Fremanezumab jest przeciwciałem monoklonalnym, którego skuteczność oraz dobrą tolerancję u chorych z migreną przewlekłą potwierdzono w randomizowanych badaniach kontrolowanych placebo [9].

Dla kobiet, u których stosowanie leczenia profilaktycznego wiąże się ze złą tolerancją lub pojawiają się u nich przeciwwskazania do stosowania danych leków, fremanezumab jest dobrą alternatywą. Zwłaszcza że we wszystkich badaniach rejestracyjnych potwierdzono jego dobrą tolerancję zarówno

w migrenie epizodycznej, jak i przewlekłej oraz wysoką skuteczność w redukcji dni z bólem głowy [5]. Dodatkowy atut tego leku stanowi podawanie go raz w miesiącu, co jest bardzo wygodne, a należy pamiętać, że istnieje również możliwość stosowania go w schemacie raz na kwartał.

Piśmiennictwo

1. American Headache Society: The American Headache Society Position Statement On Integrating New Migraine Treatments Into Clinical Practice. *Headache*. 2021; 59(1): 1-18.
2. Stępień A, Kozubski W, Różniecki J et al. Leczenie migreny. Zalecenia opracowane przez grupę ekspertów Polskiego Towarzystwa Bólu Głowy, Polskiego Towarzystwa Badania Bólu i Sekcji Badania Bólu Polskiego Towarzystwa Neurologicznego. *Neurol Neurochir Pol*. 2021; 55(1): 33-51.
3. Derry S, Moore RA, McQuay HJ. Paracetamol (acetaminophen) with or without an antiemetic for acute migraine headaches in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013; 2013 (4): CD008040.
4. Silberstein S. Preventive Migraine Treatment. *Continuum (Minneapolis)*. 2015; 21(4 Headache): 973-89.
5. Kopka M. Przeciwciała monoklonalne przeciw CGRP w leczeniu przewencyjnym migreny. *Farmakoterapia w Psychiatrii i Neurologii*. 2018; 34(3): 221-9.
6. Ashina M, Cohen JM, Galic M et al. Efficacy and safety of fremanezumab in patients with episodic and chronic migraine with documented inadequate response to 2 to 4 classes of migraine preventive medications over 6 months of treatment in the phase 3b FOCUS study. *J Headache Pain*. 2021; 22(1): 68.
7. Goadsby PJ, Silberstein SD, Yeung PP et al. Long-term safety, tolerability, and efficacy of fremanezumab in migraine: A randomized study. *Neurology*. 2020; 95(18): e2487-99.
8. Bigal ME, Dodick DW, Rapoport AM et al. Safety, tolerability, and efficacy of TEV-48125 for preventive treatment of high-frequency episodic migraine: a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2b study. *Lancet Neurol*. 2015; 14(11): 1081-90.
9. Silberstein SD, Dodick DW, Bigal ME et al. Fremanezumab for the preventive treatment of chronic migraine. *N Engl J Med*. 2017; 377: 2113-22.
10. Ferrari MD, Diener HC, Ning X et al. Fremanezumab versus placebo for migraine prevention in patients with documented failure to up to four migraine preventive medication classes (FOCUS): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3b trial. *Lancet*. 2019; 394(10203): 1030-40. (Correction in: *Lancet*. 2019; Oct 29).
11. Sacco S, Bendtsen L, Messoud A 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.
12. Evans RW. Diagnosis of headaches and medico-legal aspects. In: Evans RW, Mathew NT (ed). *Handbook of headache*. 2nd ed. Lippincott-Wilkins & Wilkins, Philadelphia 2005: 21.

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 tabletka powlekana zawiera 50 mg sumatriptanu (Sumatriptanum) w postaci 70 mg bursztynianu sumatriptanu. Substancje pomocnicze o znanym działaniu: laktoza jednowodna (123,5 mg w każdej tabletkce powlekanej), lak czerwieni koszenilowej (E 124). Sumamigren, 100 mg: każda tabletkka powlekana zawiera 100 mg sumatriptanu (Sumatriptanum) w postaci 140 mg bursztynianu sumatriptanu. Substancja pomocnicza o znanym działaniu: laktoza jednowodna (247 mg w każdej tabletkce powlekanej). Tabletkka powlekana Sumamigren, 50 mg: tabletki powlekane, podługne, obustronnie wypukłe, barwy jasnoróżowej, z linią. Linia na tabletkce nie jest przeznaczona do przełamania tabletki. Sumamigren, 100 mg: Tabletki powlekane, podługne, obustronnie wypukłe, barwy białej. **Wskazania:** Doraźne zwalczanie napadów migreny. **Dawkowanie i sposób podawania:** Sumamigren jest dostępny w postaci tabletek powlekanych 50 mg i 100 mg. Sumatriptanu nie należy stosować profilaktycznie. Sumatriptan jest wskazany do leczenia napadu migreny jako jedyny lek i nie należy go podawać jednocześnie z ergotaminą lub pochodnymi ergotaminy (włącznie z metyzergidem). Lek należy stosować jak najszybciej po wystąpieniu napadu migreny. Jest on również skuteczny po zastosowaniu w dowolnym stadium napadu bólu. Dorosli. Zalecaną doustną dawkę sumatriptanu jest 50 mg. U niektórych pacjentów wymagane jest podanie dawki 100 mg. W przypadku nie ustąpienia objawów po podaniu jednorazowej dawki leku, podczas trwania tego samego napadu migreny, nie należy przyjmować kolejnej dawki sumatriptanu, można zastosować paracetamol, kwas acetylosalicylowy lub niesteroidowe leki przeciwzapalne. Następną dawkę sumatriptanu można przyjąć podczas kolejnego napadu. Jeżeli zastosowanie jednorazowej dawki leku spowodowało ustąpienie objawów, jednak napad migreny powrócił, drugą dawkę sumatriptanu można przyjąć w ciągu kolejnych 24 godzin, pod warunkiem, co najmniej 2-godzinny 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 szczególnych danych klinicznych stosowanie sumatriptanu w tej grupie pacjentów nie jest zalecane. U pacjentów z łagodnymi i umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby, maksymalna dawka dobową wynosi 50 mg. **Przeciwwskazania:** Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą. Nie stosować w zapobieganiu napadom migrenowym. Nie stosować u pacjentów w wieku poniżej 18 lub powyżej 65 lat. Sumatriptanu nie należy stosować u pacjentów po przebytych zawałach mięśnia sercowego lub z chorobą niedokrwienną serca, dusznicą Prinzmetala, chorobą naczyń obwodowych lub objawami przedmiotowymi i podmiotowymi wskazującymi na chorobę niedokrwienną serca. Sumatriptanu nie należy stosować u pacjentów z udarem mózgu lub przemijającym mózgowym napadem niedokrwiennym w wywiadzie. Nie stosować u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby. Stosowanie sumatriptanu u pacjentów z umiarkowanymi i ciężkimi nadciśnieniem tętniczym oraz z łagodnym niekontrolowanym nadciśnieniem tętniczym jest przeciwwskazane. Jednoczesne stosowanie sumatriptanu i ergotaminy lub jej pochodnych (w tym metyzergidu) lub jakiegokolwiek leku z grupy tryptanów lub innych agonistów receptora 5-HT₁ jest przeciwwskazane. Stosowanie sumatriptanu jednocześnie z inhibitorami monoaminooksydazy (IMAO) jest przeciwwskazane. Sumatriptanu nie wolno stosować przez dwa tygodnie od zaprzestania stosowania inhibitorów monoaminooksydazy. **Ostrzeżenia i zalecane środki ostrożności:** Sumatriptan należy stosować tylko u pacjentów po dokładnym rozpoznaniu migreny. Sumatriptan nie jest wskazany u pacjentów z migreną hemiplegiczną, podstawną lub okoporażną. U pacjentów z bólem głowy typu migrenowego, u których wcześniej nie rozpoznano migreny oraz u pacjentów z uprzednio rozpoznaną migreną, ale z nietypowym obrazem danego napadu bólu głowy, należy brać pod uwagę inną przyczynę dolegliwości – pochodzenia neurologicznego. Należy pamiętać, że pacjenci, u których występuje migrena, mogą należeć do osób z grupy ryzyka wystąpienia naczyniopochodnego uszkodzenia mózgu, jak np. przemijający mózgowy napad niedokrwienny czy udar mózgu. Po podaniu sumatriptanu może wystąpić przemijający ból oraz uczucie ucisku w klatce piersiowej i gardle, czasami o znacznym nasileniu. Objawy te mogą wskazywać na chorobę niedokrwienną serca. W razie ich wystąpienia, zaleca się odstawienie leku i wykonanie odpowiednich badań. Sumatriptanu nie należy stosować u pacjentów z grupy ryzyka wystąpienia choroby niedokrwiennej serca, w tym pacjentów palących tytoń lub stosujących substytut nikotyny bez uprzedniej oceny stanu układu krążenia. Szczególną ostrożność należy zachować u kobiet po menopauzie oraz u mężczyzn w wieku powyżej 40 lat, których także zalicza się do grupy ryzyka. Należy jednak wziąć pod uwagę, że nie w każdym przypadku przeprowadzone badania pozwalają prawidłowo zdiagnozować istniejącą chorobę serca, oraz to, że w bardzo rzadkich przypadkach ciężkie objawy sercowe mogą wystąpić bez współistniejącego schorzenia układu sercowo-naczyniowego. Sumatriptan należy stosować ostrożnie u pacjentów z łagodnym kontrolowanym nadciśnieniem, gdyż u niewielkiego odsetka pacjentów obserwowano przejściowe zwiększenie ciśnienia krwi i zwiększenie obwodowego oporu naczyniowego. Podczas jednoczesnego stosowania sumatriptanu i selektywnych inhibitorów wychwyty zwrotnego serotoniny (SSRI) odnotowano wystąpienie zespołu serotoninowego [w tym zmiany stanu psychicznego, niestabilność układu autonomicznego (np. niemiernie tętno lub wahania ciśnienia tętniczego krwi, tachykardia, obfite pocenie się i zaburzenia rytmu serca) oraz zaburzenia nerwowo-mięśniowe]. Wystąpienie zespołu serotoninowego (choroby mogącej zagrażać życiu) odnotowano także po jednoczesnym stosowaniu tryptanów z inhibitorami wychwyty zwrotnego serotoniny i noradrenaliny (SNRI), a także z buprenorfiną. Jeżeli jednocześnie leczyć sumatriptanem i lekami z grupy SSRI lub SNRI lub buprenorfiną jest klinicznie uzasadnione zaleca się odpowiednią, uważną obserwację pacjenta (patrz punkt 4.5). Jeśli podejrzewa się występowanie zespołu serotoninowego, należy rozważyć zmniejszenie dawki lub przerwanie leczenia, w zależności od nasilenia objawów. Sumatriptan należy podawać ostrożnie pacjentom, u których można spodziewać się zmian we wchłanianiu, metabolizmie lub wydalaniu leku np. z łagodnymi czy umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby lub zaburzeniami nerek. Sumatriptan należy stosować z dużą ostrożnością u pacjentów, u których stwierdzano napady drgawek lub czynniki ryzyka obniżające próg drgawkowy. U pacjentów z nadwrażliwością na sulfonamidy po podaniu sumatriptanu mogą wystąpić objawy alergii o różnym nasileniu, od zmian skórnych do wstrząsu anafilaktycznego. Informacje na ten temat są ograniczone, niemniej jednak należy zachować ostrożność u tych pacjentów. Podczas jednoczesnego stosowania sumatriptanu i preparatów zawierających ziele dziurawca (*Hypericum perforatum*) działania niepożądane mogą występować częściej. Długotrwałe stosowanie jakiegokolwiek 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 laktazy 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 $< 1/100$); niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$); bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), nieznaną (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych). Niektóre z wymienionych działań niepożądanych mogą być objawem migreny. Zaburzenia układu immunologicznego: nieznana - objawy nadwrażliwości od zmian skórnych (jak pokrzywka) do rzadkich przypadków wstrząsu anafilaktycznego. Zaburzenia układu nerwowego: często - zawroty głowy, senność, zaburzenia czucia, w tym parestezie i niedoczułica; 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, nagle zaczerwienienie, zwłaszcza twarzy; nieznana - niedociśnienie, zespół Raynouda. 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, dysfagia. 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). Nieznana: ból wywołany urazem, ból wywołany zapaleniem. 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. Lek wydawany na podstawie recepty. ChPL: 2021.02.15.

1. A. Stępień, 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



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.

SUM/350/02-2022