VOL. 5/NR 4(19)/2022 ISSN: 2544-9516

Polskie Towarzystwo Bólów Głowy

migrena NEWS

PROGRAM LEKOWY B.133 leczenia migreny przewlekłej: najważniejsze aspekty

RIMEGEPANT w leczeniu napadu migreny

EPTINEZUMAB – nowa strategia leczenia i profilaktyki migreny

FREMANEZUMAB – dane z rzeczywistej praktyki lekarskiej

BÓL GŁOWY PO WYSIŁKU FIZYCZNYM – opis przypadku

Migtan
sumatryptan

Teraz w lepszej cenie!

STANDARD w doraźnym leczeniu napadów migreny z aurą lub bez aury*

Dostępne opakowania:

50 mg
2 tabletki

50 mg
6 tabletek

100 mg
2 tabletki

100 mg
6 tabletek

Nazwa produktu leczniczego. MIGTAN, 50 mg, tabletki powlekane, MIGTAN, 100 mg, tabletki powlekane. **Skład jakościowy i ilościowy.** Jedna tabletka powlekana zawiera 50 mg sumatryptanu (*Sumatriptanum*) w postaci sumatryptanu bursztynianu. Substancja pomocnicza o znanym działaniu: jedna tabletka powlekana zawiera 22,5 mg laktozy jednowodnej. Jedna tabletka powlekana zawiera 100 mg sumatryptanu (*Sumatriptanum*) w postaci sumatryptanu bursztynianu. Substancja pomocnicza o znanym działaniu: jedna tabletka powlekana zawiera 45 mg laktozy jednowodnej. **Postać farmaceutyczna.** Tabletka powlekana. Tabletki 50 mg: obustronnie wypukłe tabletki powlekane w kształcie kapsułek barwy brzoskwiniowej. Tabletki 100 mg: białe, obustronnie wypukłe tabletki powlekane w kształcie kapsułek. **Wskazania do stosowania.** Lek MIGTAN jest wskazany w doraźnym leczeniu napadów migreny z aurą lub bez aury. **Dawkowanie i sposób użycia.** Ogólne zalecenia dotyczące stosowania i podawania. Produktu leczniczego MIGTAN nie należy stosować zapobiegawczo. Sumatryptan stosuje się w monoterapii w doraźnym leczeniu napadów migreny i nie powinien być podawany jednocześnie z ergotaminą lub pochodnymi ergotaminy (w tym z metyzergidem). Produkt MIGTAN należy przyjąć możliwe jak najszybciej po wystąpieniu pierwszych objawów napadu migreny, lecz produkt ten podany w dowolnym stadium napadu jest równie skuteczny. *Dorośli:* Zalecana dawka produktu leczniczego MIGTAN to jedna tabletka 50 mg. U niektórych pacjentów może być konieczne zastosowanie dawki 100 mg. Jeśli pacjent nie reaguje na leczenie po zastosowaniu pierwszej dawki produktu leczniczego MIGTAN, nie należy przyjmować drugiej dawki podczas tego samego napadu. Produkt MIGTAN może być przyjęty w trakcie kolejnych napadów. Jeśli pacjent zareaguje na pierwszą dawkę, lecz objawy nawracają, druga dawka może być podana w ciągu następnych 24 godzin pod warunkiem, że minimalny odstęp pomiędzy dwiema kolejnymi dawkami wynosi 2 godziny i nie zostanie przyjęte więcej niż 300 mg w ciągu 24 godzin. *Dzieci i młodzież:* Dzieci (w wieku poniżej 12 lat). Nie należy stosować sumatryptanu w postaci tabletek powlekanych u dzieci w wieku poniżej 12 lat, ponieważ nie przeprowadzono badań dotyczących jego stosowania w tej grupie wiekowej. *Młodzież (w wieku od 12 do 17 lat).* W badaniach klinicznych przeprowadzonych u młodzieży nie można było wykazać skuteczności sumatryptanu w postaci tabletek powlekanych w tej grupie wiekowej. Dlatego nie zaleca się stosowania produktu MIGTAN u młodzieży. *Osoby w podeszłym wieku (w wieku powyżej 65 lat).* Doświadczenie w stosowaniu sumatryptanu w postaci tabletek powlekanych u pacjentów w podeszłym wieku jest ograniczone. Chociaż farmakokinetyka w tej populacji pacjentów nie różni się znacząco od farmakokinetyki w populacji osób młodszych, to nie zaleca się stosowania sumatryptanu u pacjentów w wieku powyżej 65 lat dopóki nie będą dostępne dalsze dane kliniczne. *Zaburzenia czynności wątroby.* U pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby należy rozważyć stosowanie małych dawek w zakresie od 25 mg do 50 mg. *Zaburzenia czynności nerek.* Stosując produkt MIGTAN u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek należy zachować ostrożność. *Sposób podawania*: podanie doustne. Tabletki powlekane należy połykać w całości, popijając szklanką wody. **Przeciwwskazania.** Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą. Nie należy stosować produktu MIGTAN u pacjentów po przebytym zawale serca lub u pacjentów z chorobą niedokrwienną serca, dławicą Prinzmetala, chorobą naczyń obwodowych oraz u pacjentów, u których występują objawy wskazujące chorobę niedokrwienną serca. Nie należy stosować produktu MIGTAN u pacjentów z udarem naczyniowym mózgu (ang. CVA, *cerebrovascular accident*) lub przemijającym napadem niedokrwienia mózgu (ang. TIA, *transient ischemic attack*) w wywiadzie. Nie należy stosować produktu MIGTAN u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby. Stosowanie produktu MIGTAN u pacjentów z umiarkowanym lub ciężkim nadciśnieniem tętniczym oraz łagodnym niekontrolowanym nadciśnieniem tętniczym jest przeciwwskazane. Jednoczesne stosowanie sumatryptanu z ergotaminą lub pochodnymi ergotaminy (w tym metyzergidem) lub jakimkolwiek tryptanem/agonistą receptora 5-hydroksytryptaminy typu 1 (5HT $_1$) jest przeciwwskazane. Równoczesne podawanie sumatryptanu i odwracalnych inhibitorów monoaminooksydazy (np. moklobemidu) lub nieodwracalnych inhibitorów monoaminooksydazy (np. selegiliny) jest przeciwwskazane. Produktu MIGTAN nie należy stosować w ciągu dwóch tygodni od zaprzestania leczenia inhibitorami monoaminooksydazy. **Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania.** Produkt MIGTAN zawiera laktozę jednowodną. Nie należy podawać tego produktu pacjentom z rzadko występującymi zaburzeniami dziedzicznymi w postaci nietolerancji galaktozy, niedoborem laktazy typu Lapp lub zespołem złego wchłaniania glukozy i galaktozy. Produkt MIGTAN należy stosować wyłącznie u pacjentów z prawidłowo rozpoznaną migreną. Produkt MIGTAN nie jest wskazany w leczeniu migreny hemiplegicznej, podstawnej lub okoporażnej. Nie należy stosować dawek większych niż zalecane. Tak jak w przypadku innych terapii migreny, przed rozpoczęciem leczenia bólu głowy u pacjentów bez uprzedniego rozpoznania migreny oraz u pacjentów z migreną, u których występują nietypowe objawy, należy wykluczyć inne potencjalnie ciężkie choroby neurologiczne. Należy pamiętać, że u pacjentów z migreną może nasilić się ryzyko niektórych zdarzeń naczyniowo-mózgowych (np. udar mózgu, przemijający napad niedokrwienia). Po podaniu sumatryptanu może wystąpić przemijający ból oraz uczucie ucisku w klatce piersiowej i gardle, czasami o znacznym nasileniu (patrz punkt 4.8). Objawy te mogą sugerować chorobę niedokrwienną serca. Nie zaleca się wtedy podawać kolejnych dawek sumatryptanu i należy przeprowadzić właściwą diagnozę stanu klinicznego pacjenta. Produktu MIGTAN nie należy stosować u pacjentów z czynnikami ryzyka choroby niedokrwiennej serca, w tym u pacjentów z cukrzycą, u nałogowych palaczy tytoniu oraz stosujących nikotynową terapię zastępczą bez oceny układu sercowo-naczyniowego. Szczególną ostrożność należy zachować u kobiet po menopauzie i mężczyzn w wieku powyżej 40 lat z czynnikami ryzyka rozwoju choroby niedokrwiennej serca. Należy jednak brać pod uwagę, że przeprowadzone badania nie w każdym przypadku pozwalają prawidłowo zdiagnozować istniejącą chorobę serca oraz to, że bardzo rzadko ciężkie objawy kardiologiczne mogą występować u pacjentów bez współistniejącego schorzenia układu sercowo-naczyniowego. Produkt MIGTAN należy stosować ostrożnie u pacjentów z kontrolowanym nadciśnieniem tętniczym, gdyż u niektórych pacjentów obserwowano przemijający wzrost ciśnienia tętniczego i obwodowego oporu naczyniowego. Po dopuszczeniu sumatryptanu w postaci tabletek powlekanych do obrotu rzadko zgłaszano występowanie zespołu serotoninowego (obejmującego zmiany stanu psychicznego, zaburzenia wegetatywne i zaburzenia nerwowo-mięśniowe) podczas jednoczesnego stosowania sumatryptanu i selektywnych inhibitorów wychwytu zwrotnego serotoniny (ang. SSRI, *selective serotonin reuptake inhibitors*). Wystąpienie zespołu serotoninowego zgłaszano po jednoczesnym stosowaniu leków z grupy tryptanów i inhibitorów wychwytu zwrotnego serotoniny i noradrenaliny (ang. SNRI, *serotonin noradrenaline reuptake inhibitors*). Jeśli jednoczesne leczenie produktem MIGTAN oraz lekami z grupy SSRI/SNRI jest klinicznie uzasadnione, zaleca się odpowiednią obserwację pacjenta. Produkt MIGTAN należy stosować z ostrożnością u pacjentów ze schorzeniami, które mogą istotnie zaburzać wchłanianie, metabolizm lub wydalanie leków, np. zaburzenia czynności wątroby lub nerek. Należy zachować ostrożność stosując produkt MIGTAN u pacjentów z napadami drgawek lub z innymi czynnikami ryzyka obniżającymi próg drgawkowy, ponieważ zgłaszano występowanie drgawek po zastosowaniu sumatryptanu. Po podaniu produktu MIGTAN pacjentom ze stwierdzoną nadwrażliwością na sulfonamidy mogą wystąpić reakcje alergiczne. Mogą mieć one różne nasilenie, od zmian skórnych do wstrząsu anafilaktycznego. Dane dotyczące występowania nadwrażliwości krzyżowej są ograniczone, jednak u tych pacjentów produkt MIGTAN należy stosować z ostrożnością. Działania niepożądane mogą występować częściej podczas jednoczesnego stosowania tryptanów i produktów roślinnych zawierających ziele dziurawca (*Hypericum perforatum*). Długotrwałe stosowanie jakiegokolwiek leku przeciwbólowego w leczeniu bólu głowy może spowodować nasilenie bólu. Jeśli taka sytuacja wystąpi lub podejrzewa się jej wystąpienie, pacjenta należy poinformować, aby przerwał leczenie i niezwłocznie zasięgnął porady lekarza. U pacjentów, którzy mają częste lub codziennie występujące bóle głowy spowodowane regularnym stosowaniem leków przeciwbólowych lub występujące niezależnie od leczenia należy podejrzewać rozpoznanie bólu głowy spowodowanego nadużywaniem tych leków (ang. MOH, *medication overuse headache*). Po wprowadzeniu do obrotu sumatryptanu w postaci tabletek powlekanych rzadko opisywano występowanie osłabienia, wzmożenia odruchów i braku koordynacji u pacjentów przyjmujących jednocześnie inhibitor wychwytu zwrotnego serotoniny (SSRI) i sumatryptan. **Działania niepożądane.** Poniżej wymieniono zdarzenia niepożądane z podziałem na poszczególne grupy układowo-narządowe oraz częstość występowania. Częstość występowania określono w następujący sposób: Bardzo często (≥ 10); Często (≥ 1/100 do < 1/10); Niezbyt często (≥ 1/1 000 do < 1/100); Rzadko (≥ 1/10 000 do < 1/1 000); Bardzo rzadko (< 1/10 000). Nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych). Niektóre objawy zgłaszane jako działania niepożądane mogą mieć związek z objawami migreny. *Zaburzenia układu nerwowego*. Często: zawroty głowy, senność, zaburzenia czucia, w tym parestezje i niedoczulica. Częstość nieznana: napady drgawek – chociaż niektóre występowały u pacjentów z napadami drgawek stwierdzanymi w wywiadzie lub współistniejącymi czynnikami predysponującymi do ich wystąpienia, oraz u osób bez czynników ryzyka. Drżenie, dystonia, oczopląs, mroczki. *Zaburzenia naczyniowe*. Często: przemijające zwiększenie ciśnienia tętniczego krwi wkrótce po przyjęciu produktu leczniczego. Nagłe zaczerwienienie twarzy. Częstość nieznana: niedociśnienie, zespół Raynauda. *Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia*. Często: duszność. *Zaburzenia żołądka i jelit*. Często: u niektórych pacjentów występowały nudności i wymioty, jednak nie wiadomo, czy miały one związek z zastosowaniem sumatryptanu czy z podstawową chorobą (migreną). Częstość nieznana: niedokrwienne zapalenie okrężnicy, biegunka. *Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej*. Często: uczucie ciężkości (objaw zazwyczaj przemijający, może być silny i występować w różnych częściach ciała, w tym w klatce piersiowej i gardle). Bóle mięśniowe. Częstość nieznana: sztywność karku, bóle stawów. *Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania*. Często: ból, uczucie gorąca, ucisku lub napięcia (objawy zazwyczaj przemijające, mogą być silne i występować w różnych częściach ciała, w tym w klatce piersiowej i gardle). Osłabienie, zmęczenie (objawy te najczęściej mają nasilenie łagodne do umiarkowanego i są przemijające). *Badania diagnostyczne*. Bardzo rzadko: obserwuje się niewielkie zmiany wartości parametrów czynności wątroby. *Zaburzenia psychiczne*. Częstość nieznana: lęk. *Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej*. Częstość nieznana: nadmierne pocenie. *Zaburzenia układu immunologicznego*. Częstość nieznana: objawy nadwrażliwości od zmian skórnych (takich jak pokrzywka) do rzadko występującego wstrząsu anafilaktycznego. *Zaburzenia oka*. Częstość nieznana: migotanie światła, podwójne widzenie, zmiany w polu widzenia. Utrata widzenia, w tym stałe ubytki widzenia. Zaburzenia widzenia mogą być składową napadu migreny. *Zaburzenia serca*. Częstość nieznana: bradykardia, tachykardia, kołatanie serca, zaburzenia rytmu serca, przemijające zmiany niedokrwienne w zapisie EKG, skurcz tętnic wieńcowych, zawał mięśnia sercowego (patrz: „Przeciwwskazania", „Ostrzeżenia i środki ostrożności"). *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.: 22 49 21 301, faks: 22 49 21 309, strona internetowa: https://smz.ezdrowie.gov.pl. Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu. **Podmiot odpowiedzialny.** Bausch Health Ireland Limited, 3013 Lake Drive, Citywest Business Campus, Dublin 24, D24PPT3, Irlandia. **Numer pozwolenia na dopuszczenie do obrotu.** MIGTAN, 50 mg: 20727, MIGTAN, 100 mg: 20728. **Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu i data przedłużenia pozwolenia.** MIGTAN, 50 mg. Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 07.11.2012. Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 09.11.2017. MIGTAN, 100 mg. Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 07.11.2012. Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 09.11.2017. **Dystrybucja i marketing.** Bausch Health Poland Sp. z o.o., ul. Przemysłowa 2, 35-959 Rzeszów, tel. 22 627 28 88.

* Stępień A., Kozubski W., Roźniecki J. J. 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): s. 33–51.

Val-PL-2301-294

BAUSCH Health

migrena NEWS

Migrena News
Vol. 5/Nr 4(19)/2022: 89-124
ISSN: 2544-9516

Redaktor naczelna
prof. dr hab. n. med. i n. o zdr. Izabela Domitrz
Klinika Neurologii, Wydział Lekarsko-Stomatologiczny, 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. Rożniecki
prof. dr hab. n. med. Adam Stępień
dr n. med. Maria Magdalena Wysocka-Bąkowska

Wydawca
Medical Education Sp. z o.o.
ul. Włodarzewska 30 lok. U2,
02-384 Warszawa
tel.: 502 134 767

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

91 **Słowo wstępne**

93 **Program lekowy B.133 leczenia migreny przewlekłej: najważniejsze aspekty**
Piotr Chądzyński

100 **Rimegepant w leczeniu napadu migreny**
Maria Łukasik

105 **Eptinezumab – nowa strategia leczenia i profilaktyki migreny**
Katarzyna Kępczyńska, Izabela Domitrz

112 **Fremanezumab – dane z rzeczywistej praktyki lekarskiej**
Marcin Kopka

117 **Ból głowy po wysiłku fizycznym – opis przypadku**
Marta Waliszewska-Prosół

Szanowni Państwo!

Drodzy Czytelnicy!

Oddajemy w Państwa ręce kolejny numer naszego pisma dostosowany do aktualnych potrzeb i zmian dotyczących leczenia migreny w Polsce. Zwracamy Państwa uwagę na artykuł dr. Piotra Chądzyńskiego będący krótkim i przystępnym omówieniem nowego programu terapeutycznego refundowanego przez NFZ – B.133: „Profilaktyczne leczenie osób chorych na migrenę przewlekłą". Artykuł ten jest bardzo ważny, tym bardziej że wszystkie ośrodki prowadzące program B.133 otrzymują wiele pytań na temat realizacji programu – warto więc zapoznać się z jego omówieniem.
Polecamy Państwu pracę autorstwa dr hab. Marii Łukasik dotyczącą nowo dostępnego w Polsce leku przeciwmigrenowego. Wiedza zawarta w artykule jest bardzo istotna dla klinicystów pracujących przede wszystkim ambulatoryjnie – rimegepant to antagonista receptora CGRP łączący w sobie dwa wskazania: zarówno doraźne (abortywne) w terapii obu postaci migreny (epizodycznej i przewlekłej), jak i profilaktyczne w terapii migreny epizodycznej. Dwa kolejne artykuły traktują na temat innych nowych opcji leczenia profilaktycznego w migrenie – eptinezumabu i fremanezumabu.
Warto przeczytać pracę doc. Marty Waliszewskiej-Prosół z klinicznego ośrodka wrocławskiego, która dzieli się z nami swoim doświadczeniem w postępowaniu diagnostyczno-terapeutycznym w przypadku łagodnego wysiłkowego bólu głowy. Artykuł zawiera bardzo istotne informacje, ze względu na konieczność zwrócenia szczególnej uwagi zarówno na wykluczenie przyczyn wysiłkowego bólu głowy jako objawu innej choroby, jak i prawidłowe postępowanie terapeutyczne w tym pierwotnym bólu głowy.
Zachęcam gorąco do lektury!

prof. dr hab. Izabela Domitrz

Migrena News
Vol. 5/Nr 4(19)/2022: (s. 93-97)

ARTYKUŁ POGLĄDOWY

Program lekowy B.133 leczenia migreny przewlekłej: najważniejsze aspekty

The National Health Fund's therapy program B.133 for chronic migraine: a summary

lek. Piotr Chądzyński

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

STRESZCZENIE

Nowy program lekowy B.133 Narodowego Funduszu Zdrowia dla pacjentów z migreną przewlekłą wprowadza niewątpliwą rewolucję w dostępności terapii profilaktycznych migreny. Dotychczas względy ekonomiczne w znaczącym stopniu utrudniały pacjentom dostęp do specjalistycznych form leczenia. W programie lekowym pacjenci z migreną przewlekłą otrzymają możliwość zastosowania w pełni refundowanego leczenia z wykorzystaniem toksyny botulinowej typu A oraz jednego z dwóch przeciwciał monoklonalnych anty-CGRP (erenumabu lub fremanezumabu). W pracy przybliżono zasady kwalifikacji pacjentów do programu lekowego i ogólny przebieg leczenia.

Słowa kluczowe: migrena przewlekła, toksyna botulinowa typu A, przeciwciała monoklonalne anty-CGRP, erenumab, fremanezumab

ABSTRACT

The new National Health Fund's therapy program B.133 for chronic migraine patients revolutionizes availability of prophylactics treatments for chronic migraine. Until now significant number of patients relinquished specialised forms of therapies due to economic reasons. The treatment program offers fully refundable therapies for chronic migraine with the use of botulinum toxin type A and two anti-CGRP monoclonal antibodies (erenumab and fremanezumab). The article presents general rules for patients' qualifications and overall treatment process.

Key words: chronic migraine, botulinum toxin type A, anti-CGRP monoclonal antibodies, erenumab, fremanezumab

Adres do korespondencji:
lek. Piotr Chądzyński
Klinika Neurologii, Wydział Lekarsko-Stomatologiczny, Warszawski Uniwersytet Medyczny
01-809 Warszawa, ul. Cegłowska 80

Copyright © Medical Education

WSTĘP

Ogłoszenie przez Narodowy Fundusz Zdrowia (NFZ) refundowanego programu lekowego B.133 dla pacjentów z migreną przewlekłą było niewątpliwym przełomem w terapii bólów głowy dla polskich pacjentów. Nieocenioną zasługę w osiągnięciu tego sukcesu należy przypisać ekspertom i sympatykom Polskiego Towarzystwa Bólów Głowy (PTBG) oraz Sekcji Bólów Głowy Polskiego Towarzystwa Neurologicznego (PTN). To dzięki ich wieloletnim staraniom budowano świadomość społeczeństwa na temat bólów głowy, a także zwracano uwagę rządzących na istotność problemu [1]. Ostatnie lata dostarczyły również nowych, aczkolwiek dość kosztownych opcji terapeutycznych w zakresie leczenia migreny [2, 3]. Dzięki wprowadzeniu refundacji drogich terapii profilaktycznych leczenie może być dostępne wśród szerszego grona pacjentów. W poniższym artykule omówiono ogólne zasady funkcjonowania programu leczenia migreny przewlekłej.

ZASADY KWALIFIKACJI DO PROGRAMU LEKOWEGO

Do uzyskania refundowanego leczenia w programie kwalifikują się wszyscy dorośli pacjenci (> 18. r.ż.) z rozpoznaną migreną przewlekłą oraz udokumentowaną nieskutecznością przynajmniej dwóch doustnych terapii profilaktycznych migreny przewlekłej [4]. Proces kwalifikacji powinien być przeprowadzony przez lekarza specjalistę – neurologa, który posiada dodatkowe kwalifikacje i doświadczenie w prowadzeniu pacjentów z bólami głowy. W celu uzyskania wymaganych kwalifikacji można wziąć udział w kursach doszkalających organizowanych dla lekarzy pod patronatem PTBG.

Rozpoznanie migreny przewlekłej powinno być ustalone zgodnie z aktualną Międzynarodową Klasyfikacją Bólów Głowy (ICHD, International Classification of Headache Disorders) i potwierdzone przez lekarza specjalistę w ramach wizyty kwalifikacyjnej [5, 6]. W celu ułatwienia procesu diagnostycznego i weryfikacji rozpoznania wymagane jest prowadzenie przez pacjenta dzienniczka bólów głowy omówionego w dalszej części artykułu [4, 7]. Kryteria migreny przewlekłej według obecnie obowiązującej trzeciej edycji ICHD przedstawiono poniżej – w tabeli 1.

TABELA 1.

Kryteria migreny przewlekłej według ICHD-3.

A. Ból głowy (przypominający ból głowy typu napięciowego i/lub migrenowy ból głowy) występujący w przynajmniej 15 dniach w miesiącu przez ponad 3 miesiące i spełniający kryteria B i C.
B. Ból występuje u pacjenta, który przebył co najmniej 5 napadów spełniających kryteria B–D migreny bez aury i/lub kryteria B i C migreny z aurą.
C. W przynajmniej 8 dniach w miesiącu przez ponad 3 miesiące ból wykazuje jedną z następujących cech: 1) spełnia kryteria C i D migreny bez aury 2) spełnia kryteria B i C migreny z aurą 3) w ocenie pacjenta ma od początku charakter migreny i ustępuje po zażyciu tryptanu lub alkaloidu sporyszu.
D. Stwierdzanych u pacjenta zaburzeń nie można precyzyjniej zaklasyfikować według innych kryteriów ICHD-3.

Drugim warunkiem koniecznym do spełnienia przy kwalifikacji pacjenta do programu lekowego jest udokumentowana nieskuteczność przynajmniej dwóch terapii profilaktycznych migreny spośród trzech rekomendowanych leków: kwasu walproinowego, topiramatu i amitryptyliny [4, 8]. Skuteczność terapii należy mierzyć poprzez ocenę redukcji dni z bólami głowy w miesiącu (MHD, *monthly headache days*) [4]. Zmniejszenie wartości MHD przynajmniej o połowę w stosunku do wartości wyjściowej świadczy o skuteczności terapii, jednakże przy założeniu, że lek był stosowany regularnie, w prawidłowej dawce oraz przez okres co najmniej 3 miesięcy [4, 7].

W sytuacji, gdy pacjent w przeszłości podejmował nieskuteczne próby leczenia jednym z wymienionych leków, wymagane jest okazanie zaświadczenia lekarskiego o przebiegu terapii podczas wizyty kwalifikacyjnej. Zaświadczenie powinno zawierać informacje na temat nazwy stosowanego preparatu, jego dawki, okresu przyjmowania leczenia, a także jego efektów [7]. W tabeli 2 zostały przedstawione wymienione powyżej leki wraz z wymaganymi na zaświadczeniu lekarskim parametrami stosowanej terapii.

TABELA 2.

Wstępne doustne leczenie profilaktyczne migreny przewlekłej wymagane w ramach kwalifikacji do programu lekowego.

Nazwa	Dawka dobowa (mg)	Czas trwania terapii	Nieskuteczność leczenia
topiramat	100–200	≥ 3 miesiące	< 50% redukcji MHD względem wartości wyjściowej
amitryptylina	50–150		
kwas walproinowy i jego pochodne	500–1500		

MHD (*monthly headache days*) – liczba dni z bólami głowy w miesiącu.

W przypadku, kiedy w trakcie stosowania terapii jednym z wymienionych leków wystąpią działania niepożądane uniemożliwiające jej kontynuowanie lub istnieją przeciwwskazania do stosowania leku, nie jest wymagane udokumentowanie nieskuteczności danego leku [4, 7]. Nie zwalnia to jednak pacjenta z podjęcia próby leczenia drugim lekiem (wymagana potwierdzona nieskuteczność co najmniej dwóch leków).

Warto zwrócić uwagę na sytuację szczególną, jaką jest stosowanie kwasu walproinowego i jego pochodnych u kobiet

w wieku rozrodczym. Konsensus ekspertów PTBG i Sekcji Bólów Głowy PTN jednoznacznie stanowi, iż stosowanie tych preparatów u kobiet w wieku reprodukcyjnym (15–49 lat) jest przeciwwskazane, o ile nie są spełnione warunki programu zapobiegania ciąży według Europejskiej Agencji Leków (EMA, European Medicines Agency) [7].

Dzienniczek bólów głowy

W ramach wizyty kwalifikacyjnej pacjent powinien okazać prawidłowo sporządzony dzienniczek bólów głowy, prowadzony przez min. 3 miesiące [4, 7]. Dzienniczek może być prowadzony w dowolnej formie (np. papierowej, elektronicznej), o ile będą w nim zawarte wszystkie wymagane informacje [4]. Niezależnie od prowadzonej formy dzienniczka, kopia w postaci papierowej (np. wydruk dzienniczka elektronicznego) musi być dostarczona lekarzowi w trakcie wizyty kontrolnej i dołączona do dokumentacji medycznej. W tabeli 3 przedstawiono podstawowe informacje, które powinny zostać umieszczone w dzienniczku, zdefiniowane w programie lekowym NFZ. Zalecany model dzienniczka migrenowego można znaleźć w opublikowanych na łamach Polskiego Przeglądu Neurologicznego zaleceniach ekspertów PTBG i PTN [7]. Prowadzenie dzienniczka bólu głowy powinno być kontynuowane przez cały okres leczenia, a także po jego zakończeniu przez kolejne 12 miesięcy w celu monitorowania stanu pacjenta. Program lekowy obliguje pacjentów do okazywania dzienniczka w ramach wizyt kontrolnych [4].

TABELA 3.
Informacje wymagane w dzienniczku bólów głowy, zdefiniowane w programie lekowym NFZ.

Liczba dni z bólem głowy
Typ bólu głowy (m.in. charakter, lokalizacja)
Natężenie bólu (ocenione np. na podstawie numerycznej skali bólu [NRS, *numerical rating scale*] 0–10)
Czas trwania bólu
Objawy towarzyszące (np. nudności, wymioty, nadwrażliwość na światło i dźwięki)
Nazwa, liczba i dawki przyjmowanych doraźnie leków przeciwbólowych/przeciwmigrenowych
Informacje o efekcie przyjmowanych leków przeciwbólowych/przeciwmigrenowych (np. ustąpienie bólu w ciągu 2 h, zmniejszenie bólu, zmniejszenie dokuczliwości objawów towarzyszących)

LECZENIE

Program lekowy podzielony jest na terapie dwóch linii. W I linii pacjenci będą mogli otrzymać toksynę botulinową typu A (BoNT-A, *botulinum toxin type A*), natomiast przy nieskuteczności BoNT-A pacjent może być zakwalifikowany do terapii jednym z przeciwciał monoklonalnych anty-CGRP dostępnych w II linii leczenia [4, 8]. Leki dostępne w programie przedstawiono w tabeli 4.

TABELA 4.
Leki dostępne w programie lekowym migreny przewlekłej.

	Nazwa leku	Dawka	Częstotliwość podawania leku	Droga podania
I linia leczenia	Toksyna botulinowa typu A	155–195 j.	co 12–16 tygodni	iniekcje podskórne według protokołu PREEMPT
II linia leczenia	Erenumab	140 mg	co 4 tygodnie	iniekcja podskórna
	Fremanezumab	225 mg	co 4 tygodnie	iniekcja podskórna
		675 mg	co 12 tygodni	

I linia leczenia: toksyna botulinowa typu A

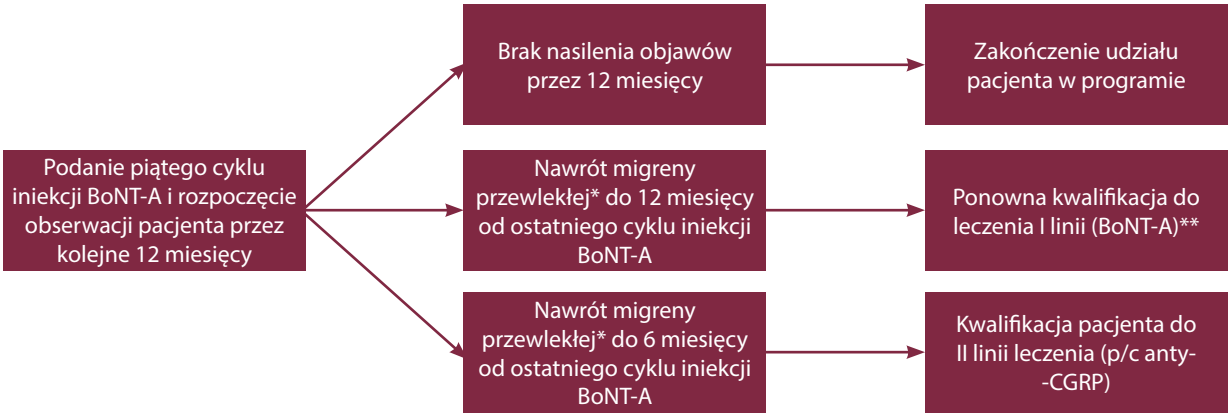
Skuteczność BoNT-A w terapii profilaktycznej migreny przewlekłej została dobrze udokumentowana na przestrzeni lat, jednakże wyłącznie pod warunkiem stosowania toksyny w prawidłowym schemacie leczenia [6, 9]. Obecnie jedynym obowiązującym schematem podawania leku jest tzw. protokół PREEMPT zakładający podanie 155 j. toksyny w ściśle określone miejsca oraz dodatkowych 40 j. w tzw. schemacie *follow-the-pain* [7, 9]. Schemat *follow-the-pain* zakłada pewną dozę elastyczności w wyborze miejsc iniekcji w celu dostosowania terapii do indywidualnych potrzeb pacjenta [9].

Schemat podawania BoNT-A zakłada wykonywanie pełnych cykli iniekcji w 12-tygodniowych odstępach [4]. Efekty terapii mogą być zauważalne już po pierwszym podaniu leku, natomiast część pacjentów reaguje na leczenie dopiero po wykonaniu trzeciego cyklu terapii [9]. Stąd też program lekowy zakłada wykonanie min. 3 cykli terapii przed orzeczeniem o ewentualnej nieskuteczności leczenia (ocena przeprowadzona w planowanym dniu wykonania czwartego cyklu iniekcji) [4]. Skuteczność leczenia jest mierzona jak we wcześniej opisywanych terapiach, poprzez ocenę zmniejszenia MHD względem wartości wyjściowej (przed rozpoczęciem iniekcji) [7].

W przypadku stwierdzenia poprawy klinicznej pacjenta terapię BoNT-A w programie lekowym należy kontynuować aż do wykonania sumarycznych 5 pełnych cykli iniekcji. Następnie pacjent podlega 12-miesięcznej obserwacji, w ramach której jest zobligowany do zgłaszania się na regularne wizyty kontrolne (co 12 tygodni) z wypełnionym dzienniczkiem bólów głowy [4, 7]. Plan postępowania z pacjentem w trakcie okresu obserwacyjnego przedstawia rycina 1.

Jeżeli terapia okaże się nieskuteczna (liczba MHD zmniejszy się o mniej niż połowę), pomimo wykonania 3 pełnych cykli iniekcji BoNT-A, lub wystąpią istotne działania niepożądane uniemożliwiające kontynuację terapii, wówczas lekarz może

RYCINA 1.
Schemat postępowania w trakcie 12-miesięcznej obserwacji po zakończeniu leczenia BoNT-A.



p/c – przeciwciało.
* Nawrót migreny rozumiany jako zwiększenie o co najmniej ⅓ liczby dni z bólem głowy w miesiącu lub o co najmniej ⅓ liczby dni z migrenowym bólem głowy w miesiącu lub o ⅓ dni, w których zażywane są leki abortywne.
** Ponowna kwalifikacja pacjenta do leczenia w programie możliwa jest tylko jednorazowo.

podjąć decyzję o kwalifikacji pacjenta do dalszego leczenia dostępnego w II linii programu [4].

II linia leczenia: przeciwciała monoklonalne anty-CGRP

W ramach II linii leczenia dostępne są dwa przeciwciała monoklonalne anty-CGRP: erenumab i fremanezumab. Decyzja co do wyboru zastosowanego przeciwciała leży wyłącznie w gestii lekarza kwalifikującego [4]. Dodatkowym czynnikiem wpływającym na wybór konkretnego leku jest zmienna dostępność preparatów w placówkach leczniczych. Jeżeli w momencie wdrażania leczenia jedno z przeciwciał jest niedostępne, wówczas drugie, dostępne przeciwciało zostanie przepisane pacjentowi, bez możliwości wyboru leku.

Erenumab jest przeciwciałem monoklonalnym skierowanym przeciwko receptorowi dla CGRP. Lek w ramach programu podawany jest w postaci stosowanych regularnie co miesiąc iniekcji podskórnych w jednej dawce 140 mg [2, 4].

Fremanezumab to przeciwciało monoklonalne skierowane przeciwko samej cząsteczce CGRP. Lek ten jest również stosowany w formie iniekcji podskórnych, jednak możliwe są dwa schematy podawania [2]. Pierwszym schematem są pojedyncze iniekcje dawki 225 mg co miesiąc, zaś alternatywnie można wykonać jednocześnie 3 iniekcje dawkami 225 mg (sumarycznie 675 mg) w trzech różnych miejscach ciała [2, 4]. Nie ma przesłanek klinicznych, które świadczyłyby o wyższości jednego schematu nad drugim, zatem schemat podawania powinien zależeć wyłącznie od preferencji pacjenta [2]. Niezależnie od wybranego schematu podawania, zarówno w przypadku erenumabu, jak i fremanezumabu, wizyty kontrolne w celu oceny skuteczności leczenia powinny się odbywać co 12 tygodni [4, 7].

W razie nietolerancji wybranego początkowo przeciwciała można dokonać jednorazowej zmiany leczenia na drugi preparat, jednak nie później niż do 12. tygodnia od rozpoczęcia terapii przeciwciałem monoklonalnym [4]. Schemat postępowania w terapii II linii przedstawiono na rycinie 2.

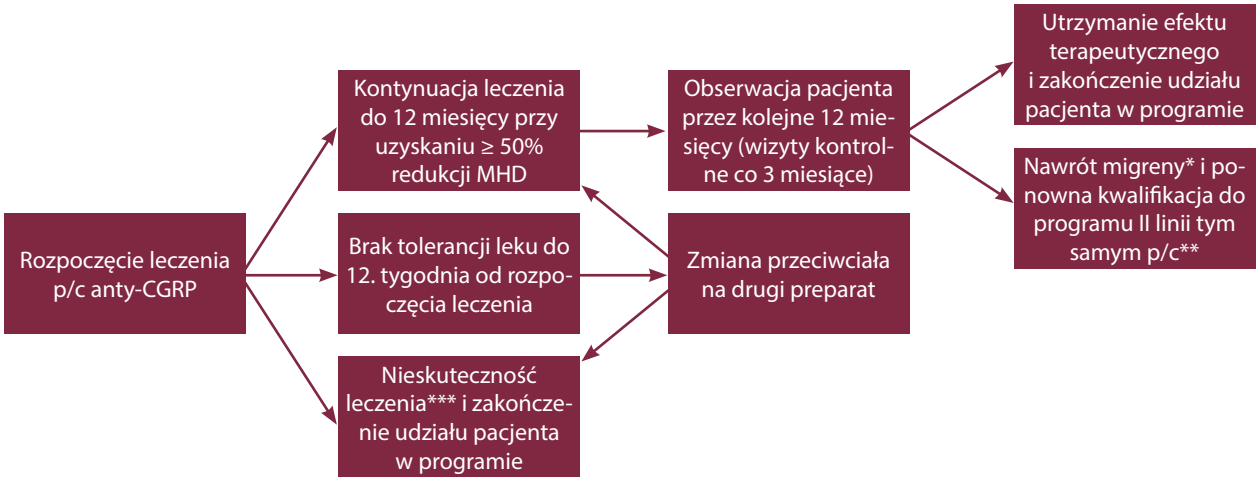
W razie nieskuteczności któregokolwiek z wybranych przeciwciał udział pacjenta w programie lekowym ulega zakończeniu, bez możliwości zmiany leczenia na drugie przeciwciało [4].

Monitorowanie i ocena skuteczności leczenia

Ważnym aspektem leczenia profilaktycznego migreny przewlekłej jest sam cel terapii. Niestety niezmiernie rzadko dochodzi do całkowitego ustąpienia bólów głowy, niezależnie od stosowanego rodzaju leczenia. Jak już wspomniano, redukcja MHD o co najmniej 50% względem wartości wyjściowej już stanowi o skuteczności terapii. Przykładowo u pacjenta z migreną przewlekłą redukcja MHD do 10 dni w miesiącu w stosunku do wyjściowych 22 jest uznawana za sukces terapeutyczny. W praktyce klinicznej część pacjentów nie jest usatysfakcjonowana z efektów terapii; twierdzą oni, że oczekiwali całkowitej redukcji bólu. Stąd też bardzo istotne jest poinformowanie pacjentów jeszcze przed rozpoczęciem leczenia o jego potencjalnych korzyściach i skonfrontowanie ich oczekiwań z realiami.

Dodatkowym narzędziem diagnostycznym wykorzystywanym w ramach monitorowania pośrednich efektów leczenia jest kwestionariusz MIDAS (*Migraine Disability Assessment*) [3, 4]. Służy on ocenie jakości życia pacjentów z migreną i wpływu choroby na ich codziennie funkcjonowanie [7]. Wymagania programu dyktują, aby ocena skali MIDAS była przeprowadzona w ramach wizyty kwalifikacyjnej, a także każdorazowo w ramach wizyt kontrolnych [4, 7]. Narzędzie jest proste, a odpo-

RYCINA 2.
Schemat postępowania w terapii II linii programu lekowego.



p/c – przeciwciało.
* Nawrót migreny rozumiany jako zwiększenie o co najmniej ⅓ liczby dni z bólem głowy w miesiącu lub o co najmniej ⅓ liczby dni z migrenowym bólem głowy w miesiącu, lub o ⅓ liczby dni, w których zażywane są leki abortywne.
** Ponowna kwalifikacja pacjenta do leczenia w programie możliwa jest tylko jednorazowo.
*** Nieskuteczność definiowana jako redukcja MHD < 50% w stosunku do wartości wyjściowej.

wiednio poinstruowany pacjent może samodzielnie uzupełnić kwestionariusz w ramach przygotowań do wizyty kontrolnej.

PODSUMOWANIE

Chociaż wprowadzanie programu lekowego dla pacjentów z migreną przewlekłą jest ogromnym osiągnięciem w skali kraju, to jednak stanowi dopiero pierwszy krok do poprawy jakości życia pacjentów z bólami głowy w Polsce. Szacuje się, że w Polsce z powodu migreny cierpi ok. 10% populacji, z czego zaledwie 1,5–2% społeczeństwa to pacjenci z migreną przewlekłą [6, 9]. Zatem realną poprawę w dostępności terapii odczuje naprawdę niewielki odsetek chorych. Należy pamiętać, że przeciwciała monoklonalne anty-CGRP są również rekomendowane w terapii profilaktycznej migreny epizodycznej, czego program nie obejmuje [3]. Niewątpliwie konieczne są dalsze prace mające na celu poprawę jakości życia osób mierzących się z bólami głowy. W przyszłości trzeba się spodziewać poszerzenia dostępnego w programie asortymentu lekowego o kolejne przeciwciała monoklonalne [8].

Piśmiennictwo

1. Mielańczuk-Lubecka B, Durko A, Domitrz I. Od Flataua do… Historia migrenologii w Polsce. Pol Przegląd Neurol. 2022; 18(3): 169-78. http://doi.org/10.5603/PPN.2022.0024.
2. Chądzyński P, Domitrz I. Nowe leki w pierwotnych bólach głowy. Neurologia po Dyplomie. 2020; 15(6): 35-40.
3. Stępień A, Kozubski W, Rozniecki JJ et al. Migraine treatment recommendations developed by an expert group of the polish headache society, the headache section of the polish neurological society, and the polish pain society. Neurol Neurochir Pol. 2021; 55(1): 33-51. http://doi.org/10.5603/PJNNS.A2021.0007.
4. Profilaktyczne leczenie chorych na migrenę przewlekłą (B.133). Published 2022. https://www.gov.pl/web/zdrowie/choroby-nieonkologiczne (access: 17.12.2022).
5. Vincent M, Wang SJ. The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. Cephalalgia. 2018; 38(1): 1-211. http://doi.org/10.1177/0333102417738202.
6. Domitrz I, Kozubski W. Rekomendacje diagnostyczno-terapeutyczne postępowania w migrenie. Pol Przegląd Neurol. 2019; 15(suppl B).
7. Boczarska-Jedynak M, Domitrz I, Kozubski W et al. Komentarz ekspertów Sekcji Bólu Głowy Polskiego Towarzystwa Neurologicznego oraz Polskiego Towarzystwa Bólów Głowy do programu leczenia migreny przewlekłej (B.133) Narodowego Funduszu Zdrowia. Pol Przegląd Neurol. Published online November 25, 2022: 220-30. http://doi.org/10.5603/PPN.a2022.0027.
8. Domitrz I, Kozubski W, Rożniecki J et al. The Polish Headache Society and the Headache Section of the Polish Neurological Society Consensus Statement: update on new pharmacological therapies for migraine in clinical practice and public medication reimbursement program for chronic migraine. Arch Med Sci. 2022; 18(6): 1705-7. http://doi.org/10.5114/aoms/153955.
9. Boczarska-Jedynak M, Sławek J. Praktyczne aspekty leczenia migreny przewlekłej toksyną botulinową typu A. Pol Przegląd Neurol. 2017; 13(4): 189-98. www.neuroedu.pl (access: 17.12.2022).

Vydura® 75 mg

liofilizat doustny

rimegepant

NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO VYDURA® 75 mg liofilizat doustny. **SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY** Każdy liofilizat doustny zawiera siarczan rimegepantu w ilości odpowiadającej 75 mg rimegepantu. **POSTAĆ FARMACEUTYCZNA** Liofilizat doustny. Liofilizat doustny jest biały lub prawie biały, okrągły, o średnicy 14 mm z wytłoczonym symbolem ⊕. **WSKAZANIA DO STOSOWANIA** Do leczenia doraźnego migreny z aurą lub bez aury u pacjentów dorosłych; w ramach profilaktyki migreny epizodycznej u pacjentów dorosłych, u których występują co najmniej 4 napady migrenowe w miesiącu. **DAWKOWANIE** *Doraźne leczenie migreny* Zalecana dawka to 75 mg rimegepantu, przyjmowane w razie potrzeby, raz na dobę. *Profilaktyka migreny* Zalecana dawka to 75 mg rimegepantu co drugi dzień. Maksymalna dawka na dobę to 75 mg rimegepantu. Produkt leczniczy VYDURA® można przyjmować podczas posiłku lub niezależnie od posiłków. *Podawane jednocześnie produkty lecznicze* Należy unikać przyjmowania w ciągu 48 godzin kolejnej dawki rimegepantu, jeśli jest on stosowany jednocześnie z umiarkowanymi inhibitorami enzymu CYP3A4. Szczególne grupy pacjentów *Osoby w podeszłym wieku (w wieku 65 lat i starsze)* Dane dotyczące stosowania rimegepantu u pacjentów w wieku 65 lat i starszych są ograniczone. Nie jest konieczna modyfikacja dawki, gdyż wiek nie wpływa na parametry farmakokinetyczne rimegepantu. *Zaburzenia czynności nerek* Nie ma konieczności dostosowywania dawki u pacjentów z łagodnymi, umiarkowanymi ani ciężkimi zaburzeniami czynności nerek. Ciężkie zaburzenia czynności nerek skutkowały ponad 2-krotnym zwiększeniem wartości AUC dla rimegepantu w postaci niezwiązanej, ale nieprzekraczającym 50% wzrostem całkowitej wartości AUC. Należy zachować ostrożność w sytuacji częstego stosowania u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek. Stosowania rimegepantu nie oceniano u pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek ani u poddawanych dializie. Rimegepantu nie należy stosować u pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek (CrCl <15 ml/min). *Zaburzenia czynności wątroby* Nie ma konieczności dostosowywania dawki u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby o nasileniu łagodnym (klasa A w skali Childa-Pugha) lub umiarkowanym (klasa B w skali Childa-Pugha). Stężenia rimegepantu w osoczu (wartość AUC dla leku w postaci niezwiązanej) były istotnie wyższe u pacjentów z ciężkimi (klasa C w skali Childa-Pugha) zaburzeniami czynności wątroby. Rimegepantu nie należy stosować u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby. *Dzieci i młodzież* Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego VYDURA® u dzieci i młodzieży w wieku <18 lat. Dane nie są dostępne. Sposób podawania Produkt leczniczy VYDURA® jest przeznaczony do podawania doustnego. Liofilizat doustny należy umieścić na języku lub pod językiem. Ulegnie on rozpuszczeniu w jamie ustnej i można go stosować bez płynu. Pacjentów należy poinstruować, aby otwierali blister suchymi rękoma oraz aby zapoznali się z ulotką dołączoną do opakowania w celu uzyskania pełnych instrukcji. **PRZECIWWSKAZANIA** Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą: żelatyna, mannitol, aromat miętowy, sukraloza. **SPECJALNE OSTRZEŻENIA I ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE STOSOWANIA** U mniej niż 1% pacjentów leczonych rimegepantem w badaniach klinicznych wystąpiły reakcje nadwrażliwości, w tym duszność i wysypka. Reakcje nadwrażliwości, w tym ciężkie reakcje nadwrażliwości, mogą wystąpić po kilku dniach od podania produktu leczniczego. W razie wystąpienia reakcji nadwrażliwości należy przerwać podawanie rimegepantu i wdrożyć odpowiednie leczenie. Stosowanie produktu leczniczego VYDURA® nie jest zalecane: u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby; u pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek (CrCl <15 ml/min); w sytuacji jednoczesnego stosowania silnych inhibitorów enzymu CYP3A4; w sytuacji jednoczesnego stosowania silnych lub umiarkowanych induktorów enzymu CYP3A4. Ból głowy z nadużywania leków (ang. *medication overuse headache* – MOH). Nadużywanie każdego rodzaju produktów leczniczych stosowanych na ból głowy może doprowadzić do jego nasilenia. W razie podejrzenia lub wystąpienia takiej sytuacji należy zasięgnąć porady lekarza, a leczenie powinno zostać przerwane. Należy podejrzewać rozpoznanie MOH w przypadku pacjentów, u których często lub codziennie występują bóle głowy mimo (lub z powodu) regularnego stosowania produktów leczniczych przeznaczonych do leczenia ostrego bólu głowy. **INTERAKCJE Z INNYMI PRODUKTAMI LECZNICZYMI I INNE RODZAJE INTERAKCJI** Rimegepant jest substratem enzymu CYP3A4 oraz transporterów wypływu — glikoproteiny P (P-gp) i białka oporności raka piersi (ang. *breast cancer resistance protein* – BCRP). Inhibitory enzymu CYP3A4 Inhibitory enzymu CYP3A4 powodują zwiększenie stężenia rimegepantu w osoczu. Nie jest zalecane jednoczesne podawanie rimegepantu z silnymi inhibitorami enzymu CYP3A4 (np. klarytromycyną, itrakonazolem, rytonawirem). Jednoczesne podawanie rimegepantu z itrakonazolem skutkowało istotnym zwiększeniem ekspozycji na rimegepant (4-krotnym wzrostem wartości AUC i 1,5-krotnym wzrostem wartości C_{max}). Jednoczesne podawanie rimegepantu z produktami leczniczymi, które w umiarkowanym stopniu hamują aktywność enzymu CYP3A4 (np. diltiazemem, erytromycyną, flukonazolem), może zwiększać ekspozycję na rimegepant. Jednoczesne podawanie rimegepantu z flukonazolem skutkowało zwiększeniem ekspozycji na rimegepant (1,8-krotnym wzrostem wartości AUC) bez istotnego wpływu na wartość C_{max}. Należy unikać przyjmowania w ciągu 48 godzin kolejnej dawki rimegepantu, jeśli jest on stosowany razem z umiarkowanymi inhibitorami enzymu CYP3A4 (np. flukonazolem). Induktory enzymu CYP3A4 Induktory enzymu CYP3A4 powodują zmniejszenie stężenia rimegepantu w osoczu. Nie jest zalecane jednoczesne podawanie produktu leczniczego VYDURA® z silnymi induktorami enzymu CYP3A4 (np. fenobarbitalem, ryfampicyną, zielem dziurawca zwyczajnego [*Hypericum perforatum*]) ani z umiarkowanymi induktorami enzymu CYP3A4 (np. bozentanem, efawirenzem, modafinilem). Efekt indukcji aktywności enzymu CYP3A4 może utrzymywać się przez maksymalnie 2 tygodnie po przerwaniu stosowania silnego lub umiarkowanego induktora enzymu CYP3A4. Jednoczesne podawanie rimegepantu z ryfampicyną skutkowało istotnym zmniejszeniem ekspozycji na rimegepant (zmniejszenie wartości AUC o 80% i wartości C_{max} o 64%), co może prowadzić do utraty skuteczności. Inhibitory glikoproteiny P oraz białka BCRP Inhibitory transporterów wypływu – P-gp i BCRP – mogą prowadzić do zwiększenia stężenia rimegepantu w osoczu. Należy unikać przyjmowania w ciągu 48 godzin kolejnej dawki produktu leczniczego VYDURA®, jeśli jest on jednocześnie stosowany z silnymi inhibitorami P-gp (np. cyklosporyną, werapamilem, chinidyną). Jednoczesne podawanie rimegepantu z cyklosporyną (silnym inhibitorem P-gp i białka BCRP) lub chinidyną (selektywnym inhibitorem P-gp) skutkowało istotnym zwiększeniem, o podobnym nasileniu, ekspozycji na rimegepant (zwiększeniem wartości AUC i C_{max} o >50%, jednak mniejszym niż dwukrotny). **WPŁYW NA PŁODNOŚĆ, CIĄŻĘ I LAKTACJĘ** Ciąża Dane dotyczące stosowania rimegepantu u kobiet w ciąży są ograniczone. W badaniach u zwierząt wykazano, że rimegepant nie powoduje obumarcia zarodka, a dla istotnych klinicznie poziomów ekspozycji nie zaobserwowano wpływu teratogennego. Niepożądany wpływ na rozwój zarodka i płodu (zmniejszenie masy ciała płodu oraz większa częstość występowania zaburzeń budowy układu kostnego u szczurów) po podaniu rimegepantu w okresie ciąży stwierdzono jedynie dla ekspozycji związanych z toksycznym wpływem na matkę (przekraczających około 200-krotnie poziom ekspozycji klinicznej). W celu zachowania ostrożności zaleca się unikanie stosowania produktu leczniczego VYDURA® w okresie ciąży. Karmienie piersią W jednoośrodkowym badaniu z udziałem 12 kobiet karmiących piersią, które otrzymały pojedynczą dawkę 75 mg rimegepantu, w mleku ludzkim stwierdzono minimalne stężenia rimegepantu. Szacuje się, że względny odsetek dawki przyjętej przez matkę, która trafi do niemowlęcia, nie przekracza 1%. Brak danych dotyczących wpływu na produkcję mleka. Należy wziąć pod uwagę i rozważyć korzystny wpływ karmienia piersią na rozwój oraz stan zdrowia dziecka, a także kliniczną potrzebę zastosowania produktu leczniczego VYDURA® u matki wobec wszelkich możliwych działań niepożądanych u karmionego dziecka wynikających ze stosowania rimegepantu przez matkę lub z występującej u niej choroby. Płodność W badaniach u zwierząt nie wykazano istotnego klinicznie wpływu na płodność u samic i samców. **DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANE** Podsumowanie profilu bezpieczeństwa Najczęściej występującym działaniem niepożądanym w przypadku leczenia doraźnego oraz profilaktyki migreny były nudności – odpowiednio u 1,2% i 1,4% pacjentów. Większość działań niepożądanych miała nasilenie łagodne lub umiarkowane. Nadwrażliwość, w tym duszność i ciężka wysypka, wystąpiła u mniej niż 1% leczonych pacjentów. Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych W Tabeli 1 przedstawiono działania niepożądane z podziałem według klasyfikacji układów i narządów MedDRA. Poszczególne kategorie częstości dla każdego działania niepożądanego produktu leczniczego opierają się na następującej konwencji (CIOMS III): bardzo często (≥1/10); często (≥1/100 do <1/10), niezbyt często (≥1/1000 do <1/100), rzadko (≥1/10 000 do <1/1000), bardzo rzadko (<1/10 000).

Tabela 1 Lista działań niepożądanych

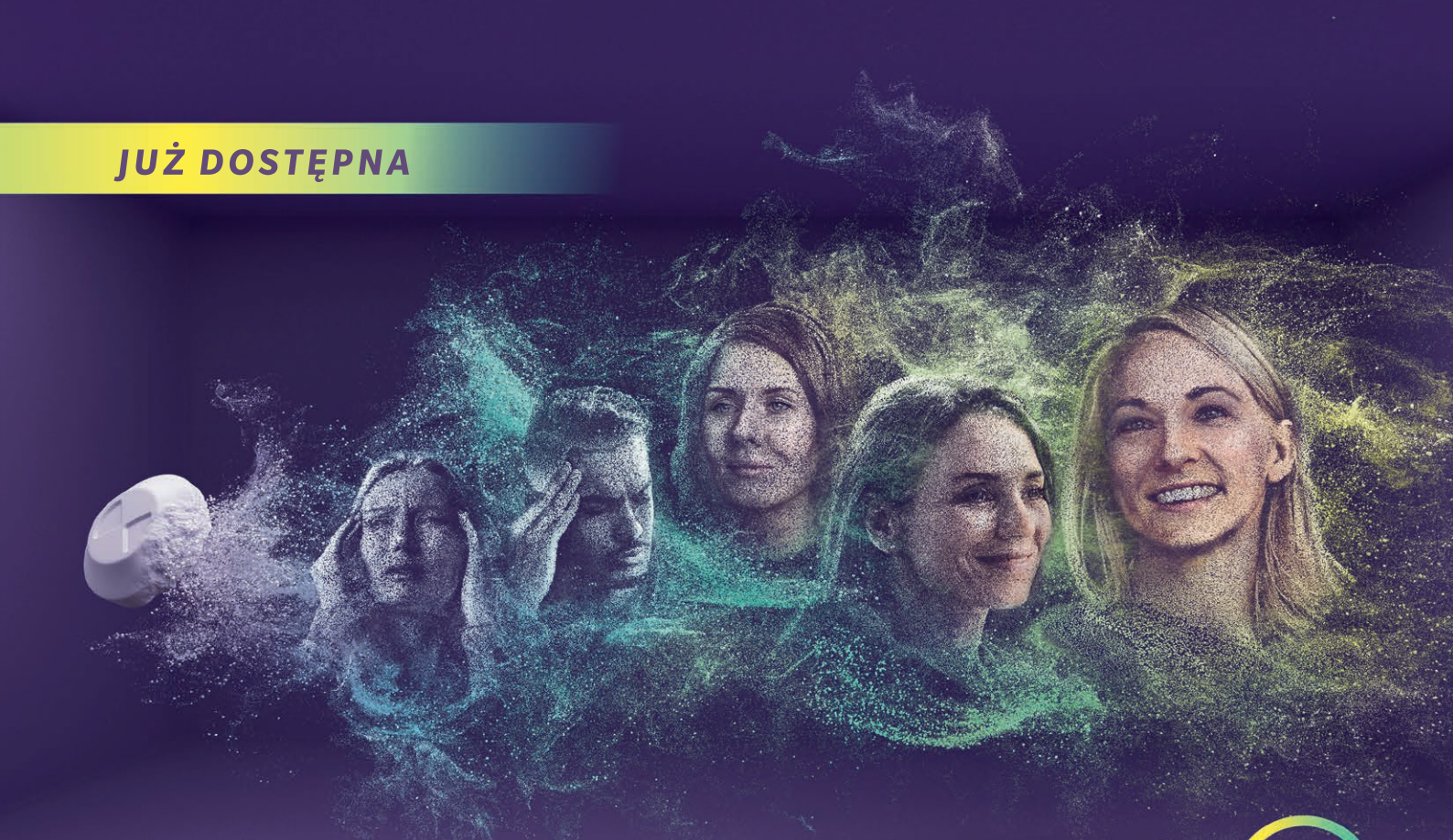
Klasyfikacja układów i narządów	Działanie niepożądane	Częstość występowania
Leczenie doraźne		
Zaburzenia układu immunologicznego	Nadwrażliwość, w tym duszność i ciężka wysypka	Niezbyt często
Zaburzenia żołądka i jelit	Nudności	Często
Leczenie profilaktyczne		
Zaburzenia żołądka i jelit	Nudności	Często

Długoterminowe bezpieczeństwo stosowania Bezpieczeństwo stosowania rimegepantu w ujęciu długoterminowym oceniono w dwóch trwających jeden rok fazach przedłużenia badań prowadzonych metodą otwartej próby; 1662 pacjentów otrzymywało rimegepant przez co najmniej 6 miesięcy, a 740 przez co najmniej 12 miesięcy w ramach leczenia doraźnego lub profilaktyki. Opis wybranych działań niepożądanych *Reakcje nadwrażliwości* Nadwrażliwość, w tym duszność i ciężka wysypka, wystąpiła u mniej niż 1% pacjentów leczonych w ramach badań klinicznych. Reakcje nadwrażliwości mogą wystąpić po kilku dniach od podania leku. Zaobserwowano późne ciężkie reakcje nadwrażliwości. 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, PL-02 222 Warszawa, tel.: + 48 22 49 21 301, faks: + 48 22 49 21 309, strona internetowa: **https://smz.ezdrowie.gov.pl**. **PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU** Biohaven Pharmaceutical Ireland DAC, 6th Floor, South Bank House, Barrow Street, Dublin D04 TR29, Irlandia. **NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU** EU/1/22/1645/001; EU/1/22/1645/002; EU/1/22/1645/003. **DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA** Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 25 kwietnia 2022. **ORGAN WYDAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU** EMA. **DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO** 03.06.2022. Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków **https://www.ema.europa.eu**.

PP-NNT-POL-0028/10/2022

Pfizer

JUŻ DOSTĘPNA



RÓŻNE OBLICZA MIGRENY –

JEDNO PROSTE ROZWIĄZANIE

Vydura® 75 mg
liofilizat doustny
rimegepant

Pierwszy i jedyny lek stosowany w LECZENIU migreny oraz ZAPOBIEGANIU jej napadom[1]

Wskazania dla leku VYDURA®:

- Leczenie doraźne migreny z aurą lub bez aury u osób dorosłych
- Profilaktyczne leczenie migreny epizodycznej u osób dorosłych, u których występują co najmniej 4 napady migreny w miesiącu

Dostępne opakowania 75 mg x 2 tabletki

Profil działań niepożądanych VYDURA® jest podobny do placebo[1,2]

PROSTY SCHEMAT DAWKOWANIA

Leczenie i profilaktyka przy użyciu jednej tabletki, która ulega rozpadowi w jamie ustnej[1]:
- **W leczeniu doraźnym:** 1 tabletka przyjmowana nie częściej niż raz na dobę
- **W ramach profilaktyki:** przyjmować 1 tabletkę co drugi dzień[1]

Nie należy przyjmować więcej niż 1 tabletkę w okresie 24 h.

Piśmiennictwo:
1. Charakterystyka Produktu Leczniczego VYDURA® z dnia 03.06.2022.
2. Croop R, Goadsby PJ, Stock DA, *et al.* Efficacy, safety, and tolerability of rimegepant orally disintegrating tablet for the acute treatment of migraine: a randomised, phase 3, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2019;394(10200):737-745.

Pfizer

Migrena News
Vol. 5/Nr 4(19)/2022: (s. 100-104)

ARTYKUŁ POGLĄDOWY

Rimegepant w leczeniu napadu migreny

Rimegepant in abortive treatment of migraine

dr hab. n. med. Maria Łukasik
Katedra i Klinika Neurologii, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

STRESZCZENIE

Nocyceptywny szlak sygnałowy powiązany z CGRP jest kluczowy dla patofizjologii migreny. Przedstawiciel gepantów – rimegepant, antagonista receptora CGRP stosowany m.in. w doraźnym leczeniu migreny, jest obecnie dostępny również w Polsce. Lek ten powoduje ustąpienie bólu w ciągu 2 h u ok. 20% chorych i istotnie zmniejsza objawy pozabólowe. W przeciwieństwie do tryptanów nie wywołuje bólu głowy z nadużywania leków ani nie ma działania naczynioskurczowego, dzięki czemu stanowi korzystną alternatywę zwłaszcza dla chorych, u których stosowanie tryptanów nie jest wskazane. Jako jedyny gepant jest zalecany zarówno w terapii napadu, jak i w profilaktyce migreny. Artykuł stanowi przegląd badań klinicznych i farmakologii rimegepantu oraz określa grupy chorych, które mogą odnieść największą korzyść z takiej terapii.

Słowa kluczowe: migrena, gepanty, CGRP, leczenie doraźne

ABSTRACT

The CGRP-linked nociceptive signalling is crucial for the pathophysiology of migraine. Specific medications targeting this pathway have become available. Recently, rimegepant – a CGRP receptor antagonist used in the acute treatment of migraine – is also available in Poland. Rimegepant causes pain relief within 2 hours in about 20% of patients and significantly reduces most bothersome symptoms. In contrast to triptans, it does not cause medication overuse headache and does not show vasoconstrictive effects. Rimegepant remains a reasonable alternative, especially when triptans are not indicated. Rimegepant, the only one among gepants, is recommended for both abortive and prophylactic treatment of migraine. The summary of clinical trials, pharmacology and target of rimegepant are reviewed in this article.

Key words: migraine, gepants, CGRP, abortive treatment

Adres do korespondencji:
dr hab. n. med. Maria Łukasik
Katedra i Klinika Neurologii, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu
60-356 Poznań, ul. Przybyszewskiego 49

Copyright © Medical Education

WSTĘP

Według badań epidemiologicznych opublikowanych w 2021 r. migrena dotyka ponad miliard osób na całym świecie, jest najpowszechniejszym schorzeniem neurologicznym, a także drugą co do częstości przyczyną dysfunkcji w populacji globalnej i najczęstszą wśród kobiet w wieku 15–49 lat [1]. Migrena wywiera istotny negatywny wpływ na życie rodzinne, zawodowe i społeczne, ma też wyraźne skutki personalne. Chorzy z migreną charakteryzują się niższą samooceną, towarzyszy im lęk przed kolejnym napadem, a jakość ich życia jest gorsza – nie tylko w trakcie napadu, ale i w okresie międzynapadowym [2]. Wobec powszechności schorzenia i szerokiej dostępności leków przeciwbólowych niewielu chorych korzysta z profesjonalnej, specjalistycznej pomocy medycznej. Problem komplikuje fakt, że populacja chorych cierpiących z powodu samoistnego bólu głowy, w tym również migreny, jest szczególnie narażona na wystąpienie powikłań pod postacią bólu głowy z nadużywania leków (MOH, *medication overuse headache*). Lekami, które najczęściej wywołują MOH, są proste leki przeciwbólowe, niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ) oraz tryptany. Stąd nieustająca potrzeba projektowania nowych, skuteczniejszych, a przy tym bezpieczniejszych i lepiej tolerowanych leków przeciwbólowych. Jeszcze do niedawna leczenie zarówno doraźne, jak i profilaktyczne migreny opierało się głównie na lekach, które były stosowane w innych jednostkach chorobowych. Sytuacja ta zmieniła się, gdy odkryto istotny dla patofizjologii migreny nocyceptywny szlak sygnałowy, w którym główną rolę odgrywa peptyd związany z genem kalcytoniny – CGRP (*calcitonin gene-related peptide*). Badania nad tą molekułą zainicjowały nową erę w terapii migreny. Efektem jest synteza leków w sposób celowy, tak by ich działanie było skierowane bezpośrednio w elementy szlaku sygnałowego, czyli w cząstkę CGRP lub jej receptor [3].

ROLA CGRP W PATOFIZJOLOGII MIGRENY

CGRP jest neuropeptydem, który wraz z kalcytoniną, neuromeduliną i amyliną należy do jednej rodziny peptydów o podobnej strukturze. CGRP stanowi efekt alternatywnego szlaku syntezy powiązanego z genem kalcytoniny (stąd nazwa). Co więcej, dystrybucja peptydu w organizmie ludzkim jest bardzo szeroka i obejmuje szereg struktur układu nerwowego, w tym: zwój trójdzielny i zwoje rdzeniowe, okołonaczyniowe zakończenia nerwowe, zwłaszcza te unerwiające naczynia oponowe, opony mózgowe, istotę szarą okołowodociągową, miejsce sinawe, wzgórze, podwzgórze, przysadkę, układ limbiczny, opuszkę węchową, a także nerw podjęzykowy, twarzowy i błędny. Są to zatem miejsca związane m.in. z odczuwaniem bólu i temperatury, przyjmowaniem pożywienia, motoryką przewodu pokarmowego oraz układem endokrynnym [3]. Poza układem nerwowym CGRP uwalniają również komórki układu oddechowego, hepatocyty, komórki wysp trzustkowych, limfocyty, monocyty, komórki śródbłonka (w ciałkach Weibel-Palade'a), błona śluzowa żołądka, jelita czy keratynocyty. Peptyd jest uwalniany z pęcherzyków o gęstym rdzeniu, na drodze egzocytozy, m.in. pod wpływem pobudzenia wybranych receptorów na zakończeniach nerwowych, w tym receptora ankirynowego ($TRPA_1$) i/lub waniloidowego ($TRPV_1$), receptora dla serotoniny $5HT_3$, receptora purynergicznego $P2X_3$, receptora dla bradykininy i prostaglandyny E_2, a także bramkowanego napięciem kanału sodowego. Uwalnianie CGRP jest hamowane przez pobudzenie receptora serotoninowego $5HT_{1D}$, adenozynowego i kanału potasowego [4]. Uwolniony neuropeptyd może się łączyć ze swoim kanonicznym receptorem $CLR/RAMP_1$ lub z receptorem dla amyliny $CTR/RAMP_1$ (AMY_1), i to z tym samym powinowactwem, choć wydaje się, że w mniejszym zakresie. Receptory te są zlokalizowane w wymienionych powyżej miejscach uwalniania, z wyjątkiem wątroby, trzustki i okołonaczyniowych zakończeń nerwowych. Występują też w ścianie naczyń krwionośnych, mimo że mięśniówka naczyń nie syntetyzuje i nie kumuluje pęcherzyków z CGRP [5].

Z punktu widzenia patofizjologii migreny najważniejszym miejscem oddziaływania CGRP jest układ trójdzielno-naczyniowy, w tym zwój trójdzielny, opona twarda i naczynia oponowe oraz wymienione powyżej struktury OUN. W przewodzeniu bodźców nocyceptywnych biorą udział dwa rodzaje włókien nerwowych – cienkie, niezmielinizowane i tym samym wolniej przewodzące włókna C i zmielinizowane włókna Aδ. W obrębie zwoju trójdzielnego CGRP jest uwalniany przez włókna C i wiąże się z receptorami na innych neuronach (włóknach Aδ) oraz komórkach glejowych, inicjując jałowe zapalenie neurogenne. Jest to prawdopodobne miejsce oddziaływania leków – blokerów CGRP i jego receptorów, bowiem zwój trójdzielny nie jest ograniczony barierą krew–mózg i pozostaje w zasięgu oddziaływania substancji terapeutycznych dystrybuowanych drogą krwi. CGRP uczestniczy również w transmisji bodźców nocyceptywnych na poziomie ośrodkowym pomiędzy układem szyjno-trójdzielnym, strukturami pnia mózgu, wzgórzem, podwzgórzem oraz ośrodkami korowymi. Odgrywa też rolę w ośrodkowej sensytyzacji i w zjawisku rozprzestrzeniającej się depresji korowej [6]. Co więcej, CGRP jest uwalniany przez aksony zwoju trójdzielnego także do oponowych naczyń krwionośnych, gdzie łącząc się ze swoim receptorem w mięśniowej ścianie naczynia, powoduje jego rozszerzenie. Tak więc oddziaływanie CGRP na mięśniówkę naczyń tętniczych odbywa się od strony zewnętrznej, a nie od strony światła naczynia, gdyż komórki śródbłonka są pozbawione receptorów

dla CGRP [7]. Podsumowując, najważniejszą funkcję peptydu CGRP stanowią udział w transmisji bodźców bólowych, modulacji neuroprzekaźnictwa w drogach czuciowych oraz rozszerzenie naczyń tętniczych.

DOUSTNE LEKI HAMUJĄCE NEUROTRANSMISJĘ ZALEŻNĄ OD CGRP

Znajomość patofizjologii oddziaływań neuropeptydu CGRP, potwierdzona w badaniach eksperymentalnych, przedklinicznych na zwierzętach oraz z udziałem ludzi, skłoniła do prac nad lekiem, który oddziaływałby ze szlakiem CGRP – samym peptydem lub jego receptorem. Była to pierwsza próba wdrożenia terapii celowanej w migrenie. W efekcie na przełomie XX i XXI wieku zaprojektowano gepanty – nową generację leków, antagonistów receptora neuropeptydu CGRP. Pierwszym przedstawicielem nowej grupy leków był olcegepant, a badanie kliniczne z postacią dożylną leku przyniosło doskonałe wyniki, potwierdzając po raz kolejny istotną rolę CGRP w mechanizmie powstawania bólu w migrenie [8]. Kolejnym zsyntetyzowanym gepantem był telcagepant, jednak obserwowana w badaniu klinicznym wysoka aktywność enzymów wątrobowych u chorych przyjmujących lek spowodowała czasowe wstrzymanie prac nad tymi cząsteczkami [9]. Analizy wskazywały jednak, że hepatotoksyczność gepantów wynika ze struktury samej molekuły, a nie z mechanizmu odziaływania CGRP i efektów jego hamowania. Pozostało więc udoskonalić samą cząsteczkę. I tak doszło do syntezy doustnych gepantów II generacji, rimegepantu (nazwa handlowa w Unii Europejskiej – Vydura, w Stanach Zjednoczonych – Nurtec) oraz ubrogepantu (Ubrelvy), obecnie dopuszczonych do obrotu przez amerykańską Agencję ds. Żywności i Leków (FDA, Food and Drug Amnistration) i Europejską Agencję Leków (EMA, European Medicine Agency), a także zatwierdzonego przez FDA, a oczekującego na akceptację EMA atogepantu (Qulipta) i donosowego gepantu III generacji – zawegepantu, który obecnie jest poddany procedurom rejestracyjnym. Niemniej tylko rimegepant został zarejestrowany przez FDA zarówno w leczeniu doraźnym napadu migreny, jak i w leczeniu profilaktycznym, natomiast pozostałe gepanty zostały zarejestrowane wyłącznie do leczenia doraźnego (ubrogepant) lub wyłącznie do leczenia profilaktycznego (atogepant) [10, 11].

RIMEGEPANT – WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

Rimegepant (Vydura) w dawce 75 mg jest jedynym gepantem, który okazał się skuteczny zarówno w terapii doraźnej, jak i profilaktycznej migreny. Występuje w postaci rozpuszczalnego w jamie ustnej liofilizatu, co może być korzystne zwłaszcza dla chorych, u których napad migreny jest skojarzony z nudnościami i wymiotami. Taka postać leku przyspiesza wchłanianie i umożliwia zażycie go bez konieczności popijania. Maksymalne stężenie leku w surowicy osiągane jest po blisko 1½ h, a jego biodostępność sięga 64% [11]. Objętość dystrybucji wynosi 120 l, lek wiąże się z białkami osocza aż w 96%. Wydaje się, iż pokonanie bariery krew–mózg przez cząsteczki leku jest zaniedbywalne i można przyjąć, że lek nie penetruje do ośrodkowego układu nerwowego, a jego oddziaływanie ma charakter wyłącznie obwodowy. Lek ten jest metabolizowany w wątrobie poprzez układ cytochromu CYP3A4 i w związku z tym jego stężenie w osoczu może się zwiększać przy jednoczesnym stosowaniu inhibitorów CYP3A4, np. ketokonazolu, itrakonazolu, rytonawiru, erytromycyny, klarytromycyny, fluoksetyny, cymetydyny czy soku grejpfrutowego. Z tego powodu w przypadku równoczesnego stosowania umiarkowanych inhibitorów CYP3A4 nie należy przyjmować kolejnej dawki leku w okresie krótszym niż 48 h. Powinno się też unikać jednoczesnego stosowania rimegepantu zarówno z silnymi inhibitorami, jak i silnymi oraz umiarkowanymi aktywatorami CYP3A4. Niemniej wątrobowy metabolizm leku pozwala na stosowanie go u chorych z łagodną lub ciężką niewydolnością nerek, a ocena bezpieczeństwa stosowania leku wykazała, że mogą go przyjmować również pacjenci z łagodną lub umiarkowaną niewydolnością wątroby oraz osoby starsze. Połowiczny czas eliminacji wydalanego głównie ze stolcem leku wynosi 11 h. Oceniając farmakodynamikę produktu, wykazano, że cząstka z wysokim powinowactwem i specyficznością wiąże się z receptorem dla CGRP ($CLR/RAMP_1$), od czego możliwe jest *in vivo* jedyne odstępstwo poprzez wiązanie ze wspomnianym powyżej, zbliżonym strukturalnie receptorem dla amyliny (AMY_1), co potwierdzono w badaniach eksperymentalnych. Lek w leczeniu doraźnym przyjmuje się raz dziennie, kolejną dawkę można zastosować po upływie 24 h [10].

BADANIA KLINICZNE POTWIERDZAJĄCE SKUTECZNOŚĆ RIMEGEPANTU W LECZENIU DORAŹNYM NAPADU MIGRENY

W 2014 r., w badaniu II fazy przeprowadzonym u 799 chorych, zaprojektowanym w celu zdefiniowania najskuteczniejszej i jednocześnie bezpiecznej pojedynczej dawki rimegepantu, zastosowano dawki 75 mg, 150 mg oraz 300 mg, a jako aktywny komparator wprowadzono sumatryptan w dawce 100 mg. Wszystkie trzy badane dawki okazały się skuteczniejsze niż placebo. Wytypowano zatem najefektywniejszą dawkę leku – 75 mg, która nie tylko szybko likwidowała ból głowy, ale również była najskuteczniejsza w zakresie redukcji objawów pozabólowych i charakteryzowała się najkorzystniejszym pro-

filem działań niepożądanych [12]. Powyższe pozytywne wyniki uzasadniały przeprowadzenie kontrolowanych placebo badań III fazy z randomizacją: badania 301 (1485 uczestników) i 302 (1186 uczestników), które były zaplanowane według podobnego schematu i które dały analogiczne wyniki. Chorzy w przypadku pojedynczego napadu stosowali rimegepant w dawce 75 mg, a wyniki odnoszono do tych uzyskanych w grupie placebo. W badaniach 301 i 302 odsetek osób leczonych rimegepantem, u których w ciągu 2 h ból całkowicie ustąpił, wynosił 19,6%, podczas gdy w grupie otrzymującej placebo ból ustąpił w tym czasie u 12% chorych. Różnica względna wynosiła zatem 7,6% (95% CI 3,3–11,9; $p < 0,001$). Natomiast kłopotliwe objawy pozabólowe ustąpiły w ciągu 2 h u 37,6% chorych leczonych rimegepantem oraz u 25,2% otrzymujących placebo ($p < 0,001$) [13]. Również i w tym badaniu u chorych leczonych rimegepantem obserwowano jedynie łagodne działania niepożądane, wśród których najczęściej występowały nudności – i to zaledwie u 1,1% chorych w badaniu 301 i 1,8% chorych w badaniu 302.

Do kolejnego wieloośrodkowego, kontrolowanego placebo badania z randomizacją 303 włączono 732 chorych, u których w celu leczenia pojedynczego napadu zastosowano rimegepant w dawce 75 mg, ale w formulacji rozpuszczalnej w jamie ustnej. Grupa kontrolna składała się z 734 chorych leczonych placebo. Całkowite ustąpienie bólu w ciągu 2 h uzyskano u 21% chorych leczonych rimegepantem oraz u 11% przyjmujących placebo ($p < 0,0001$). Zastosowanie nowej formulacji spowodowało, iż u istotnie większego odsetka chorych w porównaniu z placebo ból zmniejszył się znacznie już w ciągu pierwszej godziny od zażycia leku (36,8% vs 31,2%; $p < 0,05$). Określany po 48 h status bólowy wskazywał, że poprawa utrzymywała się istotnie dłużej po leczeniu rimegepantem niż placebo (13,5% vs 5,4%). Jednocześnie aż 86% pacjentów przyjmujących rimegepant nie wymagało dodatkowego leczenia NLPZ ani acetaminofenem. Również i w tym badaniu obserwowano jedynie łagodne działania niepożądane pod postacią nudności, infekcji układu moczowego i zawrotów głowy [14]. Co bardzo istotne, w żadnym z badań nie potwierdzono hepatotoksyczności, która wykluczyła z terapii gepanty I generacji. W lutym 2020 r. rimegepant 75 mg w postaci rozpuszczalnej w ustach tabletki został zarejestrowany przez amerykańską FDA, a w maju 2022 r. przez EMA i jest to pierwszy dostępny w Europie i Polsce gepant.

RIMEGEPANT W TERAPII ŁĄCZONEJ

Obecnie efekty terapii łączonej gepantów i innych leków wpływających na uwalnianie CGRP są znane w ograniczonym zakresie. W badaniu eksperymentalnym na myszach wykazano, że jednoczesne zastosowanie tryptanu i gepantu (sumatryptanu i olcegepantu) nie powoduje sumowania efektu, którym w przypadku myszy jest zniesienie indukowanej chemicznie allodynii [15].

Dotychczas przeprowadzono zaledwie jedno badanie kliniczne w małej grupie chorych (n = 13) oceniające bezpieczeństwo stosowania doraźnego rimegepantu 75 mg w trakcie profilaktyki migreny za pomocą różnych przeciwciał monoklonalnych anty-CGRP(R): erenumabu, fremanezumabu i galkanezumabu. W okresie 3-miesięcznej obserwacji, przy stosowaniu średnio 7,8 dawki rimegepantu w ciągu miesiąca, potwierdzono dobrą tolerancję i bezpieczeństwo gepantu [16]. Obecnie nie ma przesłanek wskazujących na to, by połączenie gepantów z monoklonalnymi przeciwciałami anty-CGRP(R) prowadziło do poważnych działań niepożądanych. Jednak takie połączenie mimo większej skuteczności leczenia doraźnego może nasilać np. zaparcia. Zależność taką obserwowano w przypadku ubrogepantu, niemniej brakuje podobnych doniesień na temat terapii łączonej z rimegepantem [17].

Wydaje się, że leczenie doraźne danego napadu gepantami oraz innymi lekami, np. tryptanami czy ditanami, może być bezpieczne, jednak ze względu na to, że leki te wpływają na uwalnianie CGRP, oszacowanie bezpieczeństwa takiego połączenia wymaga dalszych obserwacji [4, 18].

PODSUMOWANIE

Dotychczasowe badania i praktyka kliniczna wskazują, że gepanty są bezpieczną opcją w doraźnej monoterapii napadu migreny. Poza badaniem II fazy nie dysponujemy badaniami porównawczymi gepantów i tryptanów, wydaje się jednak, że rimegepant nie jest skuteczniejszy niż sumatryptan w dawce 100 mg. Niemniej przewaga rimegepantu dotyczy pacjentów, u których stosowanie tryptanów jest przeciwwskazane, a więc populacji obciążonej chorobami naczyniowymi, zwłaszcza chorobą niedokrwienną serca czy źle kontrolowanym nadciśnieniem tętniczym, a także chorych, którzy nie stosowali tryptanów z powodu działań niepożądanych lub u których leczenie tryptanami nie przynosiło pożądanego efektu. W tych grupach rimegepant stanowi oczywistą alternatywę zarówno dla tryptanów, jak i niektórych NLPZ. Jego zaletami są również skuteczność w redukcji pozabólowych objawów towarzyszących, a także fakt, że oddziałując na szlak nocyceptywny związany z CGRP, w przeciwieństwie do tryptanów, ditanów i prostych leków przeciwbólowych, nie powoduje bólu głowy z nadużywania leków. Co więcej, istnieją przesłanki sugerujące zastosowanie gepantów w terapii tego szczególnego powikłania terapii samoistnych bólów głowy [19]. Jeżeli uwzględnimy

też możliwość krótkoterminowej profilaktyki rimegepantem, przy braku ryzyka MOH, lek ten staje się interesującym rozwiązaniem również w migrenie związanej z miesiączką czy w przypadku narażenia na dobrze zdefiniowane i rozpoznawane czynniki spustowe napadu, których z różnych powodów nie sposób uniknąć.

Piśmiennictwo

1. Ashina M, Katzarawa Z, Do TP et al. Migraine: epidemiology and systems of care. Lancet. 2021; 397: 1485-95.
2. Buse DC, Fanning KM, Reed ML et al. Life with migraine: effects on relationships, career, and finances from the chronic migraine epidemiology and outcomes (CaMEO) Study. Headache. 2019; 59: 1286-99.
3. Edvinsson L. CGRP and migraine: from bench to bedside. Rev Neurol. 2021; 177: 785-90.
4. De Logu F, Nassini R, Lorenzo L et al. Pathways of CGRP release from primary sensory neurons. Handbook of Experimental Pharmacology. Springer Nature 2018.
5. Kee Z, Kodji X, Brain SD. The role of Calcitonin Gene Related Peptide (CGRP) in neurogenic vasodilation and its cardioprotective effects. Front Physiol. 2018; 9: 1249-56.
6. Russo AF. Calcitonin gene-related peptide (CGRP): a new target for migraine. Ann Rev Pharmacol Toxicol. 2015; 55: 533-52.
7. Watties AS, Sowers LP, Russo AF. Calcitonin gene-related peptide (CGRP): role in migraine pathophysiology and therapeutic targeting. Expert Opin Ther Targets. 2020; 24: 91-7.
8. Olesen J, Diener HC, Husstedt IW et al. Calcitonin gene-related peptide receptor antagonist BIBN 4096 BS for the acute treatment of migraine. N Engl J Med. 2004; 350: 1104-10.
9. Diener HC, Barbanti P, Dahlof C et al. BI 44370 TA, an oral CGRP antagonist for the treatment of acute migraine attacks: Results from a phase II study. Cephalalgia. 2011; 31: 573-84.
10. Scott LJ. Rimegepant: first approval. Drugs. 2020; 80: 741-6.
11. Moreno-Ajona D, Villar-Martínez MD, Goadsby PJ. New generation gepants: migraine acute and preventive medications J Clin Med. 2022; 1: 1656-62.
12. Marcus R, Goadsby PJ, Dodick D et al. BMS-927711 for the acute treatment of migraine: A double-blind, randomized, placebo controlled, dose-ranging trial. Cephalalgia. 2014; 34: 114-25.
13. Lipton RB, Croop R, Stock EG et al. Rimegepant, an oral Calcitonin Gene-Related Peptide receptor antagonist for migraine. N Engl J Med. 2019; 381: 142-9.
14. Croop R, Goadsby PJ, Stock D et al. Efficacy, safety, and tolerability of rimegepant orally disintegrating tablet for the acute treatment of migraine: a randomised, phase 3, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet. 2019; 394: 737-45.
15. Ernsten C, Christenesen SL, Olesen J et al. No additive effect of combining sumatriptan and olcegepant in the GTN mouse model of migraine. Cephalalgia. 2021; 41: 329-39.
16. Berman G, Croop R, Kudrow D et al. Safety of rimegepant, an oral CGRP receptor antagonist plus CGRP monoclonal antibodies for migraine. Headache. 2020; 60: 1734-42.
17. Jakate A, Blumenfeld AM, Boinpally R et al. Pharmacokinetics and safety of ubrogepant when coadministered with calcitonin gene-related peptide-targeted monoclonal antibody migraine preventives in participants with migraine: a randomized phase 1b drug–drug interaction study. Headache. 2021; 61: 642-52.
18. de Vries T, Villalón CM, MaassenVanDenBrink A. Pharmacological treatment of migraine: CGRP and 5-HT beyond the triptans. Pharmacol Ther. 2020; 211: 107528.
19. Saengjaroentham C, Strother LC, Dripps I et al. Differential medication overuse risk of novel anti-migraine therapeutics. Brain. 2020; 143: 2681-8.

Migrena News
Vol. 5/Nr 4(19)/2022: (s. 105-109)

ARTYKUŁ POGLĄDOWY

Eptinezumab – nowa strategia leczenia i profilaktyki migreny

Eptinezumab – new strategy for migraine and prevention

dr n. med. Katarzyna Kępczyńska,
prof. dr hab. n. med. i n. o zdr. Izabela Domitrz

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

STRESZCZENIE

Migrena należy do najczęstszych pierwotnych bólów głowy. Jest chorobą neurologiczną, która wywiera istotny wpływ na życie społeczne. Nową metodą leczenia profilaktycznego w migrenie epizodycznej i przewlekłej są przeciwciała monoklonalne. Jednym z nich jest humanizowane przeciwciało monoklonalne oddziałujące przeciwko peptydowi związanemu z genem kalcytoniny – eptinezumab. Wykazano skuteczność eptinezumabu w leczeniu profilaktycznym migreny przewlekłej i epizodycznej. Dotychczasowe badania wskazują, że przewlekłe leczenie eptinezumabem powoduje trwałe zmniejszenie niepełnosprawności poprzez redukcję częstości i nasilenia bólu głowy, a także pozytywnie wpływa na jakość życia w tej grupie chorych.

Słowa kluczowe: migrena epizodyczna, migrena przewlekła, jakość życia, eptinezumab

ABSTRACT

Migraine is one of the most common primary headaches. It is a neurological disease, which effects a significant impact on social life. A new method of prophylactic treatment in episodic and chronic migraine are monoclonal antibodies. One of them is a humanized monoclonal antibody interacting against the peptide associated with the calcitonin gene – eptinezumab. It reduces number of days with migraine and headache. Research shows that long-term treatment suggested reductions in disability, consistent with the reduction in headache frequency and pain severity and it has a positive effect on quality of life.

Key words: epizodic migraine, chronic migraine, quality of life, eptinezumab

Adres do korespondencji:
dr n. med. Katarzyna Kępczyńska
Klinika Neurologii, Wydział Lekarsko-Stomatologiczny, Warszawski Uniwersytet Medyczny
01-809 Warszawa, ul. Cegłowska 80, e-mail: kkepczynska@wum.edu.pl

Copyright © Medical Education

WSTĘP

Migrena należy do najczęstszych pierwotnych bólów głowy, bowiem dotyczy aż 10–15% populacji ogólnej na świecie [1]. Ma ściśle określone kryteria rozpoznania, które wyraźnie pozwalają ją odróżnić od bólu głowy typu napięciowego, trójdzielno-autonomicznych bólów głowy czy innych rzadszych samoistnych bólów głowy. Migrena bez aury charakteryzuje się nawracającymi napadami bólu głowy o charakterze pulsującym i natężeniu umiarkowanym bądź silnym oraz o różnym czasie trwania (nawet do kilku dni). Innymi objawami napadu migreny są nadwrażliwość na dźwięk i/lub światło, a także bardzo często nudności i wymioty. Migrena występuje u pacjentów przez długi czas – od pokwitania do przekwitania. Dostępne źródła podają, że prawie 30% populacji z migreną doświadcza bólu głowy częściej niż raz w tygodniu, a ok. 8% osób z migreną epizodyczną ma te ataki przez co najmniej 10–14 dni miesięcznie i znajduje się w grupie ryzyka przekształcenia się formy epizodycznej w przewlekłą [2, 3]. Migrena przewlekła, zgodnie z klasyfikacją bólów głowy opublikowaną przez Międzynarodowe Towarzystwo Bólów Głowy (International Headache Society) w 2018 r., zostaje diagnozowana, kiedy dochodzi do min. 15 dni z bólem głowy miesięcznie, w tym przez co najmniej 8 dni ból spełnia kryteria migreny i ma to miejsce przez ponad 3 miesiące [4]. Standardem postępowania w migrenie, zanim rozpocznie się leczenie farmakologiczne, jest prawidłowe rozpoznanie choroby. W terapii doraźnej migreny stosowane są m.in. proste leki przeciwbólowe, niesteroidowe leki przeciwzapalne oraz swoiste leki przeciwmigrenowe – tryptany oraz gepanty (dostępny w Polsce od kilku tygodni, a zaaprobowany przez Europejską Agencję Leków [EMA, European Medicines Agency] na początku 2022 r. rimegepant). Wiele z tych leków ma jednak ograniczoną skuteczność, co z kolei wiąże się ze zwiększoną potrzebą ich przyjmowania [5]. Nadużywanie leków z jednej strony może być przyczyną, z drugiej – skutkiem chronifikacji migreny. Proces chronifikacji migreny dotyczy 2,5–4,6% chorych w ciągu roku i polega na stopniowej intensyfikacji nasilenia oraz częstości występowania bólów głowy, najczęściej współistniejącej z komponentą polekową – tzw. polekowe bóle głowy z nadużycia (MOH, *medication overuse headache*) [6].

W migrenie epizodycznej i przewlekłej zaleca się odmienne terapie profilaktyczne. Nie wszystkie leki skuteczne w leczeniu migreny epizodycznej mają potwierdzoną skuteczność w migrenie przewlekłej i odwrotnie. Cel leczenia profilaktycznego stanowią redukcja częstości, nasilenia, czasu trwania napadów oraz niepełnosprawności będącej ich konsekwencją, a także poprawa odpowiedzi na leczenie doraźne. Leczenie profilaktyczne należy rozpocząć, gdy napady znacząco upośledzają codzienne funkcjonowanie i występują co najmniej 4 dni migrenowe w ciągu. Poza tym postępowanie profilaktyczne bierzemy pod uwagę, gdy leczenie doraźne jest nieskuteczne lub źle tolerowane przez pacjenta albo istnieją przeciwwskazania do jego stosowania [7].

Obecnie nową jakością oddziaływania profilaktycznego w migrenie epizodycznej i przewlekłej są przeciwciała monoklonalne skierowane przeciwko kompleksowi CGRP (*calcitonin gene-related peptide*). To pierwsze swoiste związki oddziałujące na rzeczywisty mechanizm patogenetyczny migreny. Badania nad patofizjologią migreny wykazały, że peptyd zależny od genu kalcytoniny CGRP jest neuropeptydem odgrywającym istotną rolę w patofizjologii migreny [8]. Za pojawienie się bólu i objawów autonomicznych migreny odpowiadają aktywacja układu trójdzielno-naczyniowego, w trakcie której dochodzi do uwalniania neuropeptydów (m.in. CGRP), oraz aktywacja neuronów w pniu mózgu i przodomózgowiu [9]. Przeciwciała monoklonalne skierowane przeciwko białku CGRP (takie jak eptinezumab) lub będące antagonistami receptora CGRP to pierwsze dostępne leki, których działanie jest ukierunkowane na konkretny czynnik biorący udział w patogenezie napadu migrenowego. Eptinezumab został dopuszczony do obrotu przez amerykańską Agencję ds. Żywności i Leków (FDA, Food and Drug Administration) w lutym 2020 r., a dostępny jest w krajach Unii Europejskiej od 24 stycznia 2022 r. po pozytywnej rekomendacji EMA.

EPTINEZUMAB – PRZECIWCIAŁO MONOKLONALNE ANTY-CGRP

Eptinezumab to rekombinowane humanizowane przeciwciało immunoglobuliny G1 (IgG1). Pozyskiwany jest z komórek drożdży *Pichia pastoris*, a mechanizm jego działania polega na wiązaniu się z postaciami α i β ligandu ludzkiego CGRP. Uważa się, że hamowanie kolejnych ataków migreny uzyskuje się, modulując wpływ na układ trójdzielny poprzez oddziaływanie na ten peptyd. Eptinezumab zapobiega aktywacji receptorów CGRP, a tym samym hamuje zapalenie neurogenne. Podobnie jak w przypadku innych przeciwciał jest rozkładany na drodze proteolizy enzymatycznej na małe peptydy i aminokwasy. Okres połowiczego rozpadu wynosi 27 dni. Lek podaje się w postaci infuzji dożylnej, omijając tym samym absorpcję pozanaczyniową, dlatego jego biodostępność wynosi 100%. Zalecana dawka to 100 mg co 12 tygodni. Niekiedy niektórzy pacjenci mogą odnieść korzyść z dawki 300 mg co 12 tygodni [10, 11].

EPTINEZUMAB W LECZENIU MIGRENY

Efektywność i bezpieczeństwo przeciwciał monoklonalnych oceniano w wielu randomizowanych badaniach klinicznych.

Analizy wykazały, że oprócz korzystnego profilu bezpieczeństwa i tolerancji mają one wysoką skuteczność i są rekomendowane do leczenia migreny epizodycznej z częstymi napadami (gdy występują co najmniej 4 dni z migreną w miesiącu) oraz migreny przewlekłej. Eptinezumab oceniano pod kątem profilaktycznego leczenia migreny w dwóch badaniach kontrolowanych placebo: PROMISE-1 u pacjentów z migreną epizodyczną oraz PROMISE-2 u pacjentów z migreną przewlekłą [12–14].

Badanie PROMISE-1 zostało przeprowadzone w 84 ośrodkach na całym świecie. Trwające 56 tygodni badanie prowadzono metodą podwójnie zaślepioną z grupą kontrolną otrzymującą placebo. Jego celem była ocena skuteczności i bezpieczeństwa stosowania eptinezumabu w leczeniu migreny epizodycznej u osób dorosłych. Łącznie 888 pacjentów z migreną epizodyczną otrzymało leczenie, z czego 665 chorych zostało włączonych do tej analizy: 222 pacjentów przydzielono losowo do grupy otrzymującej placebo, 100 mg eptinezumabu otrzymało 221 osób lub 300 mg (222 chorych) co 12 tygodni przez 48 tygodni. Średni wiek pacjentów wynosił 40 lat (zakres 18–71 lat), z czego 84% stanowiły kobiety. Podczas badania pacjenci mogli jednocześnie przyjmować leki przeciwbólowe (tryptany, pochodne ergotaminy) w razie napadu migreny. Niedozwolone natomiast było regularne stosowanie więcej niż dwóch terapii profilaktycznych. Średnia liczba dni z migreną w miesiącu na początku badania wynosiła 8,6 dnia. W ciągu 12 tygodni obserwacji miesięczna liczba dni z migreną u chorych przyjmujących lek w dawce 100 mg zmniejszyła się do 3,9 dnia, zaś u chorych przyjmujących lek w dawce 300 mg – do 4 dni. W grupie placebo redukcja wynosiła tylko 3,2 dnia. Co istotne, zmniejszenie średniej liczby dni z migreną w miesiącu w porównaniu z placebo dla obu dawek obserwowano już od pierwszego dnia po podaniu [12, 13, 15].

Celem kolejnego wieloośrodkowego **badania PROMISE-2** była ocena skuteczności eptinezumabu u pacjentów z migreną przewlekłą metodą podwójnie zaślepioną z grupą kontrolną otrzymującą placebo. Włączonych do badania zostało łącznie 1072 pacjentów: 366 pacjentów przydzielono losowo do grupy otrzymującej placebo, 100 mg eptinezumabu otrzymało 356 osób, a 300 mg eptinezumabu otrzymało 350 chorych w odstępie co 12 tygodni przez 24 tygodnie. Średni wiek pacjentów wynosił 41 lat (zakres 18–65 lat), z czego 88% stanowiły kobiety. Podczas badania pacjenci otrzymywali jednocześnie doraźne leki przeciwbólowe w razie napadu migreny oraz leczenie profilaktyczne. Niedozwolone natomiast było stosowanie toksyny botulinowej typu A. Średnia liczba dni z migreną w miesiącu na początku badania wynosiła 16,1 dnia. W ciągu 12 tygodni obserwacji miesięczna liczba dni z migreną u chorych przyjmujących lek w dawce 100 mg zmniejszyła się do 7,7 dnia, zaś u chorych przyjmujących lek w dawce 300 mg – do 8,2 dnia. W grupie placebo redukcja wynosiła tylko 5,6 dnia [14, 15]. Analogicznie do badania PROMISE-1 zmniejszenie średniej liczby dni z migreną w miesiącu w porównaniu z placebo dla obu dawek obserwowano już od pierwszego dnia po podaniu [15]. Wskaźniki odpowiedzi na leczenie migreny ≥ 50% i ≥ 70% (odsetek pacjentów osiągających określone procentowe zmniejszenie liczby dni z migreną) wzrosły po drugiej dawce w 13.–24. tygodniu badania. Dla chorych ≥ 50% odpowiedź dla dawki 100 mg wynosiła 61%, a dla dawki 300 mg – 64% [14].

W badaniu obserwowano znamienną statystycznie redukcję niepełnosprawności związanej z bólem głowy, mierzonej w skali HIT-6 (*The 6-item Headache Impact Test*), $p < 0{,}0001$ wyłącznie w schemacie 300 mg dawkowania eptinezumabu vs placebo [14].

Działanie eptinezumabu oceniano także u pacjentów z migreną przewlekłą, którzy nadużywali doraźnych leków przeciw bólowi głowy. W badaniu PROMISE-2 40% pacjentów miało rozpoznanie MOH. Obserwowano znamiennie statystycznie lepsze wyniki osiągnięte poprzez zmniejszenie średniej liczby dni z migreną w miesiącu w porównaniu z placebo. U chorych przyjmujących lek w dawce 100 mg liczba ta zmniejszyła się do 8,4 dnia, zaś u chorych przyjmujących lek w dawce 300 mg – do 8,6 dnia. W grupie placebo redukcja wynosiła 5,4 dnia [14, 15]. Obserwacja potwierdziła trwałą korzyść eptinezumabu w dawce 100 mg i 300 mg w profilaktyce zarówno w grupie nadużywającej, jak i nienadużywającej doraźnych leków przeciwbólowych w porównaniu z grupą placebo.

W **badaniu PREVAIL** podjęto się oceny długoterminowego bezpieczeństwa i immunogenności po wielokrotnych dawkach eptinezumabu. 128 pacjentom z migreną przewlekłą podawano 300 mg eptinezumabu dożylnie co 12 tygodni przez maksymalnie 96 tygodni. Średni wiek pacjentów wynosił 41,5 roku (18–65 lat), z czego 85% stanowiły kobiety. W ciągu 2 lat najczęściej zgłaszanymi zdarzeniami niepożądanymi związanymi z leczeniem były: zapalenie zatok i gardła (14,1%), zakażenie górnych dróg oddechowych (7,8%), objawy grypopodobne (6,3%), zapalenie oskrzeli (5,5%) oraz migrena (5,5%). Częstość występowania przeciwciał przeciwko eptinezumabowi osiągnęła szczyt w 24. tygodniu i spadła do poziomu niewykrywalnego w 104. tygodniu [16].

Profil bezpieczeństwa był zgodny z profilami bezpieczeństwa obserwowanymi w badaniach randomizowanych, kontrolowanych placebo. Eptinezumab w dawce 300 mg wykazał korzystny profil bezpieczeństwa, ograniczoną długoterminową immunogenność, a także wczesne i trwałe zmniejszenie

obciążenia związanego z migreną oraz poprawę jakości życia pacjentów z migreną przewlekłą [16, 17]. Skuteczność leku potwierdzono również w zakresie zmniejszenia niepełnosprawności wywołanej migreną mierzonej w skali MIDAS (*Migraine Disability Assessment*) – kwestionariuszu oceniającym liczbę utraconych dni aktywności w ciągu ostatnich 3 miesięcy. U chorych, których stopień niepełnosprawności był oceniany na początku jako ciężki, po zastosowanej terapii zmniejszył się on do umiarkowanego. Świadczy to o istotnym wpływie leczenia eptinezumabem na poprawę jakości życia pacjentów [17].

Najnowsze badania pokazują, że podczas ataku migreny przeciwciało monoklonalne eptinezumab uwalnia od bólu głowy już po godzinie od podania dożylnego.

Wyniki badania **RELIEF**, randomizowanego kontrolowanego badania pacjentów z migreną, wykazały, że uczestnicy, którzy otrzymywali eptinezumab dożylnie, mieli większą szansę uwolnić się po godzinie od najbardziej dokuczliwych objawów, w porównaniu z tymi, którzy otrzymywali placebo [18]. Grupa 238 osób otrzymała 100 mg eptinezumabu dożylnie, zaś 242 osobom podano placebo. Uczestnicy doświadczali migreny przez 4–15 dni w miesiącu w ciągu 3 miesięcy przed badaniem przesiewowym. Leczenie stosowano w ciągu 1–6 h od początku ataku migreny. Badając wpływ terapii na poszczególne objawy związane z migreną, wykazano, iż ponad ⅓ pacjentów, która otrzymała przeciwciało monoklonalne, już 30 min po leczeniu uzyskała szybką ulgę w nudnościach. Po godzinie eptinezumab odróżniono od placebo pod względem światłowstrętu (29,4% vs 17,0%) i braku fonofobii (41,2% vs 27,2%) [18, 19].

Główną siłą badania jest wskazanie wczesnego wpływu podawanego przeciwciała skierowanego na ligand CGRP na ostre objawy migreny u pacjentów z migreną epizodyczną. Ze słabych punktów należy jednak wymienić wykluczenie z badania pacjentów z migreną przewlekłą. W przyszłości należałoby zbadać, czy silny efekt eptinezumabu utrzymuje się przy wielokrotnym podawaniu, zwłaszcza u osób z częstymi atakami.

W opublikowanym ostatnio artykule potwierdzono skuteczność leczenia eptinezumabem na podstawie analizy dwóch randomizowanych badań kontrolowanych: PROMISE-1 i PROMISE-2. Wyniki tej analizy dostarczyły obszernych dowodów na korzyści płynące z leczenia. Poza zmniejszeniem nasilenia i czasu trwania bólu głowy zaobserwowano dodatkowo zmniejszenie zużycia leków doraźnych [20]. Warto zauważyć, że wysoki wskaźnik osiągnięcia ≥ 75% odpowiedzi na leczenie migreny w badaniu PROMISE-1 został osiągnięty u pacjentów przy monoterapii. Monoterapia jest pożądana, ponieważ może ograniczyć część niepożądanych skutków, które mogłyby wystąpić przy stosowaniu wielu leków. Przyjmowanie leków doraźnych ze wszystkich grup do przerwania bólu głowy, który jest codzienny lub prawie codzienny, może doprowadzić do ich nadużywania i w konsekwencji do MOH.

Uzyskane dotychczas wyniki badań wykazały, że eptinezumab jest lekiem nie tylko skutecznym w leczeniu migreny, ale także stosunkowo bezpiecznym. W połączeniu z wcześniej opublikowanymi wynikami dotyczącymi skuteczności zbiorcze ustalenia wskazują na bezpieczeństwo stosowania eptinezumabu. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi były zapalenie ze strony górnych dróg oddechowych i przewodu pokarmowego oraz nadwrażliwość na lek. Większość z tych zdarzeń nie miała charakteru ciężkiego i była przemijająca. Zmniejszała się wyraźnie po kolejnych dawkach [21].

Bóle migrenowe zdecydowanie negatywnie wpływają na jakość życia pacjentów, zaburzając ich codzienne funkcjonowanie, co z kolei prowadzi do częstych absencji w pracy oraz rezygnacji z życia osobistego i rodzinnego. Skale jakości życia zastosowane w tej grupie osób wykazują zmniejszoną jakość życia związaną ze zdrowiem oraz znaczne trudności w codziennym funkcjonowaniu [20].

Zadowolenie chorych stosujących eptinezumab przedstawiono w badaniu ankietowym autorstwa Spieringsa i wsp. W ciągu pierwszego miesiąca leczenia uzyskano bowiem nie tylko wyraźne zmniejszenie liczby dni z bólem, ale i – przede wszystkim – poprawę jakości życia [22].

Nowoczesne leki będące przeciwciałami monoklonalnymi zastosowane w profilaktyce migreny dzięki większej skuteczności i dobrej tolerancji znacznie poprawiają jakość życia pacjentów oraz zmniejszają niepełnosprawność. Blumenfeld i wsp. przedstawili wyniki wskazujące na wyraźne zmniejszenie niepełnosprawności wyrażonej w skali MIDAS [17]. Dokładny osiągnięty cel dotyczył redukcji ogólnego obciążenia związanego z migreną.

Dane sugerują, że przeciwciała monoklonalne mogą zminimalizować znaczne obciążenie ekonomiczne. Powszechnie zwraca się uwagę na wysokość kosztów bezpośrednich, obejmujących wizyty lekarskie i przewlekłe przyjmowanie leków. Wydatki pośrednie są jednak znacznie większe, bowiem wynikają z absencji chorobowej i ograniczonej wydajności w pracy [23]. Uzyskane dotychczas wyniki dają nadzieję zarówno pacjentowi, jak i społeczeństwu na to, że obciążenie migreną przewlekłą może zostać znacznie zmniejszone, a jakość życia poprawiona.

PODSUMOWANIE

Kluczem do leczenia migreny jest coraz dokładniejsze poznawanie patomechanizmu napadów oraz chronifikacji tej choroby. Migrena jest jedną z chorób, które znacznie utrudniają funkcjonowanie i obniżają jakość życia pacjentów. W początkowym okresie występuje okresowo, epizodycznie. U wielu chorych jednak wraz z upływem czasu odnotowuje się progresję kliniczną ze zwiększeniem częstości występowania napadów.

Dotychczas stosowane leki w profilaktyce mają istotne ograniczenia spowodowane ryzykiem wywoływania działań niepożądanych. W ślad za odkrywaniem nowych neuroprzekaźników i ich roli w migrenie podążają nowe leki. Najbardziej obiecujące to przeciwciała monoklonalne skierowane przeciwko CGRP lub będące antagonistami receptora CGRP. Wysoka skuteczność i dobra tolerancja stanowią przewagę tej grupy leków nad dotychczas stosowanymi terapiami doustnymi.

Badania pokazują, że eptinezumab jest skuteczny w leczeniu zapobiegawczym pacjentów z migreną poprzez zmniejszenie liczby dni z migreną lub bólami głowy. Podczas ataku migreny przeciwciało monoklonalne uwalnia od bólu głowy już po godzinie od podania dożylnego. Ponadto pozytywnie wpływa również na jakość życia (poprawa samopoczucia), pracę zawodową oraz życie rodzinne i towarzyskie.

Piśmiennictwo

1. Stovner LJ, Andree C. Prevalence of headache in Europe: a review for the Eurolight project. J Headache Pain. 2010; 11(4): 289-99.
2. Lipton RB, Silberstein SD. Episodic and chronic migraine headache: breaking down barriers to optimal treatment and prevention. Headache. 2015; 55(2): 103-22.
3. Dodick DW. Migraine. Lancet. 2018; 391: 1315-30.
4. Headache Classification Committee of the International Headache Society, International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. Cephalalgia. 2018; 38: 629-808.
5. Domitrz I, Kozubski W. Rekomendacje diagnostyczno-terapeutyczne postępowania w migrenie. PPN. 2019; suppl. B (15): 1-20.
6. Lipton RB. Tracing transformation: chronic migraine classification, progression and epidemiology. Neurology. 2009; 72: 3-7.
7. American Headache Society. The American Headache Society position statement on integrating new migraine treatments into clinical practice. Headache. 2019; 59(1): 1-18.
8. Sacco S, Bendtsen L, Ashina M et al. European Headache Federation guideline on the use of monoclonal antibodies acting on the calcitonin gene related peptide or its receptor for migraine prevention. J Headache Pain. 2019; 20(1): 6.
9. Benarroch EE. CGRP: sensory neuropeptide with multiple neurologic implications. Neurology. 2011; 77(3): 281-7.
10. Spuntarelli V, Negro A, Luciani M et al. Eptinezumab for the treatment of migraine. Expert Opin Biol Ther. 2021; 21(8): 999-1011.
11. Datta A, Maryala S, John R. A Review of Eptinezumab Use in Migraine. Cureus. 2021; 13(9): e18032.
12. Smith TR, Janelidze M, Chakhava G et al. Eptinezumab for the Prevention of Episodic Migraine: Sustained Effect Through 1 Year of Treatment in the PROMISE-1 Study. Clin Ther. 2020; 42(12): 2254-65.
13. Ashina M, Saper J, Cady R et al. Eptinezumab in episodic migraine: A randomized, double-blind, placebo-controlled study (PROMISE-1). Cephalalgia. 2020; 40(3): 241-54.
14. Silberstein S, Diamond M, Hindiyeh NA et al. Eptinezumab for the prevention of chronic migraine: efficacy and safety through 24 weeks of treatment in the phase 3 PROMISE-2 (Prevention of migraine via intravenous ALD403 safety and efficacy-2) study. J Headache Pain. 2020; 21(1): 120.
15. Dodick DW, Gottschalk Ch, Cady R et al. Eptinezumab Demonstrated Efficacy in Sustained Prevention of Episodic and Chronic Migraine Beginning on Day 1 After Dosing. Headache. 2020; 60(10): 2220-31.
16. Kudrow D, Cady RK, Allan B et al. Long-term safety and tolerability of eptinezumab in patients with chronic migraine: a 2-year, open-label, phase 3 trial. BMC Neurol. 2021; 21(1): 126. http://doi.org/10.1186/s12883-021-02123.
17. Blumenfeld A, Ettrup A, Hirman J et al. Long-term reductions in disease impact in patients with chronic migraine following preventive treatment with eptinezumab. BMC Neurol. 2022; 22(1): 251. http://doi.org/10.1186/s12883-022-02774-3.
18. McAllister P, Winner PK, Ailani J et al. Eptinezumab treatment initiated during a migraine attack is associated with meaningful improvement in patient-reported outcome measures: secondary results from the randomized controlled RELIEF study. J Headache Pain. 2022; 23(1): 22.
19. Cady R, Lipton RB, Buse DC et al. Optimization of acute medication use following eptinezumab initiation during a migraine attack: post hoc analysis of the RELIEF study. J Headache Pain. 2022; 23(1): 91.
20. Lipton RB, Charleston L, Tassorelli C et al. Patient-reported outcomes, health-related quality of life, and acute medication use in patients with a ≥ 75% response to eptinezumab: subgroup pooled analysis of the PROMISE trials. J Headache Pain. 2022; 23(1): 23.
21. Smith TR, Spierings ELH, Cady R et al. Safety and tolerability of eptinezumab in patients with migraine: a pooled analysis of 5 clinical trials. J Headache Pain. 2021; 22(1): 16.
22. Spierings E, Nagy AJ, Cady R et al. Eptinezumab meaningfully improves quality of life (QoL) in patients with episodic or chronic migraine within 1 month after treatment. Neurology. 2019; 92(15).
23. Linde M, Gustavsson A, Stovner LJ et al. The cost of headache disorders in Europe: the Eurolight project. Eur J Neurol. 2012; 19(5): 703-11.

Niniejsza publikacja powstała przy wsparciu firmy

Lundbeck

AJOVY® ▼
fremanezumab

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane – patrz punkt 4.8 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 napełniony 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 rozpoczynania leczenia fremanezumabem występują co najmniej 4 dni z migreną w miesiącu. Dostępne są dwie opcje dawkowania: • 225 mg raz na miesiąc (dawkowanie co miesiąc) lub • 675 mg co trzy miesiące (dawkowanie co kwartał). W przypadku zmiany schematu dawkowania pierwszą dawkę w ramach nowego schematu należy podać w następnym zaplanowanym terminie dawkowania według poprzedniego schematu. Po rozpoczęciu leczenia fremanezumabem można kontynuować jednocześnie stosowane profilaktyczne leczenie migreny, jeśli lekarz przepisujący uzna to za konieczne (patrz punkt 5.1 ChPL). Korzyści wynikające z leczenia należy ocenić po upływie 3 miesięcy od rozpoczęcia leczenia. Wszelkie późniejsze decyzje dotyczące kontynuowania leczenia należy podejmować indywidualnie dla każdego pacjenta. Następnie zaleca się regularne oceny potrzeby kontynuowania leczenia. *Pominięcie dawki:* W razie pominięcia wstrzyknięcia fremanezumabu w planowanym terminie dawkowanie należy wznowić możliwie jak najszybciej, stosując zaleconą dawkę i schemat. Nie należy podawać dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej dawki. *Szczególne grupy pacjentów: Osoby w podeszłym wieku:* Dostępne są ograniczone dane na temat stosowania fremanezumabu u pacjentów w wieku ≥ 65 lat. Zgodnie z wynikami analizy farmakokinetyki populacyjnej modyfikacja dawki nie jest wymagana (patrz punkt 5.2 ChPL). *Zaburzenia czynności nerek lub wątroby:* U pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności nerek lub wątroby modyfikacja dawki nie jest konieczna (patrz punkt 5.2 ChPL). *Dzieci i młodzież:* Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego AJOVY u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat. Dane nie są dostępne. Sposób podawania: Podanie podskórne. Produkt leczniczy AJOVY jest przeznaczony wyłącznie do wstrzyknięć podskórnych. Nie należy go podawać drogą dożylną ani domięśniową. Produkt leczniczy AJOVY może być wstrzykiwany w okolice brzucha, ud lub górne części ramion, w miejsce gdzie skóra nie jest tkliwa, zasiniona, zaczerwieniona ani stwardniała. W przypadku wielokrotnych wstrzyknięć należy zmieniać miejsca wstrzyknięć. Pacjenci poinstruowani przez fachowy personel medyczny w zakresie techniki samodzielnego wstrzykiwania podskórnego mogą sami wstrzykiwać sobie produkt leczniczy. Szczegółowe instrukcje dotyczące podawania, patrz punkt 6.6 ChPL. **4.3 Przeciwwskazania:** Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1 ChPL. **4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania:** Identyfikowalność: W celu poprawienia identyfikowalności biologicznych produktów leczniczych należy czytelnie zapisać nazwę i numer serii podawanego produktu. 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 (≥ 1/10); często (≥ 1/100 do < 1/10); niezbyt często (≥ 1/1000 do < 1/100); rzadko (≥ 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
		Rumień w miejscu wstrzyknięcia
	Często	Świąd w miejscu wstrzyknięcia
	Niezbyt często	Wysypka w miejscu wstrzyknięcia

Opis wybranych działań niepożądanych: *Reakcje w miejscu wstrzyknięcia:* Najczęściej obserwowanymi miejscowymi reakcjami w miejscu wstrzyknięcia był ból, stwardnienie i rumień. 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 przeciwlekowe. Miano tych przeciwciał było niskie. U jednego z tych 6 pacjentów wykształciły się przeciwciała neutralizujące. W trakcie 12-miesięcznego leczenia przeciwciała przeciwlekowe wykryto u 2,3% pacjentów (43 z 1888), a u 0,95% pacjentów wykształciły się przeciwciała neutralizujące. Wykształcenie przeciwciał przeciwlekowych nie wpływało na bezpieczeństwo stosowania ani skuteczność fremanezumabu. Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych: Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych: Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa, tel.: +48 22 49 21 301, faks: +48 22 49 21 309, 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 POZWOLEŃ 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 napełniony; EU/1/19/1358/004 – 3 wstrzykiwacze półautomatyczne napełnione. 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 stycznia 2023 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.

AJO-PL-00155-10-22

teva

AJOVY® już dostępny w programie lekowym[1]

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 jedyne[2]
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 leczenia[3].

AJO-PL-00155-10-22

teva

Migrena News
Vol. 5/Nr 4(19)/2022: (s. 112-116)

ARTYKUŁ POGLĄDOWY

Fremanezumab – dane z rzeczywistej praktyki lekarskiej

Fremanezumab – data from real world studies

dr n. med. Marcin Kopka
Centrum Medyczne NeuroProtect

STRESZCZENIE

W ostatnich kilku latach opracowano nową grupę leków – przeciwciała monoklonalne przeciw CGRP (CGRP-Abs, *calcitonin-gene-related-peptide antibodies*). Jedno z nich – fremanezumab – można stosować zarówno co miesiąc, jak i co kwartał. Jest on w pełni humanizowanym przeciwciałem monoklonalnym, które zapobiega biologicznej aktywności CGRP przez łączenie się z nim. Skuteczność, bezpieczeństwo oraz dobra tolerancja fremanezumabu zostały potwierdzone u chorych z migreną epizodyczną i przewlekłą w randomizowanych badaniach kontrolowanych III fazy. Ważne uzupełnienie do badań klinicznych stanowią badania z rzeczywistej praktyki lekarskiej. Ich wyniki są uzyskiwane w warunkach rutynowej praktyki klinicznej. W badaniach z rzeczywistej praktyki lekarskiej leczenie fremanezumabem wiązało się ze zmniejszeniem częstości, nasilenia oraz czasu trwania bólów głowy u chorych z epizodyczną i przewlekłą migreną, włączając w to pacjentów ze współistniejącym polekowym bólem głowy. Ponadto fremanezumab wydawał się bardziej skuteczny niż w randomizowanych badaniach kontrolowanych. U chorych z migreną oraz ze współistniejącymi dużą depresją i zaburzeniami lękowymi odnotowano zmniejszenie liczby dni z migreną w miesiącu. Wyniki badań z rzeczywistej praktyki lekarskiej potwierdzają skuteczność, bezpieczeństwo i dobrą tolerancję fremanezumabu opisywaną poprzednio w badaniach klinicznych.

Słowa kluczowe: migrena, fremanezumab, badania z rzeczywistej praktyki

ABSTRACT

In last few years a new class of drugs was developed – monoclonal antibodies against CGRP. One of them – fremanezumab – may be used monthly or quarterly. It is fully humanized monoclonal antibody that selectively by binding to CGRP protein, it prevents its biological activity. The efficacy, safety and

Adres do korespondencji:
dr n. med. Marcin Kopka
Centrum Medyczne NeuroProtect, 01-684 Warszawa, ul. Klaudyny 16C, 1. piętro, e-mail: mkopka@neuroprotect.pl

Copyright © Medical Education

tolerance of fremanezumab in patients with episodic and chronic migraine was confirmed in randomized controlled III phase studies. The important addition to clinical studies are real world studies. They results are generated during routine clinical practice. In the real-world studies fremanezumab treatment was associated with reduced headache frequency, severity and duration in patients with chronic or episodic migraine, including patients with acute medication overuse. Moreover, treatment with fremanezumab seems more effective in real-life than in randomized controlled studies. In patients with migraine and comorbid major depressive disorder and generalized anxiety disorder a reductions in migraine headache days with fremanezumab treatment were also reported. The results of real-world studies support the effectiveness, safety and good tolerance of fremanezumab previously demonstrated in clinical trials.

Key words: migraine, fremanezumab, real word studies

WSTĘP

Migrena to złożone schorzenie neurologiczne charakteryzujące się występowaniem nawracających upośledzających epizodów bólów głowy powiązanych z objawami autonomicznymi [1]. Wiążą się one z pogorszeniem jakości życia chorych oraz mają negatywny wpływ na ich codzienne funkcjonowanie. Zgodnie z wynikami badania *Global Burden Study* migrena jest drugim co do częstości schorzeniem prowadzącym do niepełnosprawności chorych [2]. Odpowiednie jej leczenie może zwiększyć liczbę dni bez bólu głowy, a tym samym zmniejszyć negatywne konsekwencje. Dotychczas stosowane metody leczenia prewencyjnego migreny są nieselektywne, niespecyficzne, źle tolerowane oraz obarczone wysokim współczynnikiem rezygnacji [3]. Przeciwciała monoklonalne skierowane przeciwko peptydowi związanemu z genem kalcytoniny (CGRP, *calcitonin gene-related peptide*) stanowią specyficzną metodę leczenia profilaktycznego migreny o wysokiej skuteczności i dobrej tolerancji [4].

FREMANEZUMAB

Fremanezumab to humanizowane przeciwciało monoklonalne łączące się z izoformą α i β CGRP. Zarejestrowany jest w leczeniu prewencyjnym u dorosłych chorych z migreną epizodyczną (ponad 4 dni z migreną w miesiącu) i przewlekłą. Stosuje się go w dawce 225 mg co miesiąc lub 675 mg co kwartał [5]. Skuteczność oraz bezpieczeństwo stosowania fremanezumabu (co miesiąc i co kwartał) u dorosłych z migreną przewlekłą oraz epizodyczną potwierdzono w randomizowanych, kontrolowanych badaniach klinicznych z grupą placebo (RCT, *randomized controlled trials*) – HALO EM (w migrenie epizodycznej) oraz HALO CM (w migrenie przewlekłej) [6, 7]. Natomiast zgodnie z wynikami badania FOCUS fremanezumab okazał się również skuteczny u chorych po 2–4 wcześniejszych niepowodzeniach terapii profilaktycznych [8].

RCT A BADANIA Z RZECZYWISTEJ PRAKTYKI LEKARSKIEJ

W medycynie opartej na faktach (EBM, *evidence-based medicine*) za złoty standard uważane są randomizowane badania kontrolowane. Przeprowadza się je w celu oceny skuteczności oraz bezpieczeństwa badanych leków w kontrolowanych warunkach w wyselekcjonowanej populacji chorych. Stosowane w RCT ścisłe kryteria włączenia i wyłączenia tworzą homogenne populacje chorych z ograniczoną liczbą schorzeń współistniejących i przyjmowanych leków. Cechy RCT, jak randomizacja czy zaślepienie, ograniczają wpływ czynników zakłócających i umożliwiają ocenę różnicy w skuteczności między dwiema terapiami. Z uwagi na powyższe uważane są za wysoce wiarygodne. RCT mają też swoje ograniczenia. Przeprowadza się je w kontrolowanych warunkach, a populacja chorych jest ograniczona i często niereprezentatywna dla populacji ogólnej. Przez to w przypadku wielu RCT możliwe są trudności w uogólnianiu wyników. Wnioski ze ściśle kontrolowanych RCT mogą odnosić się tylko do wyselekcjonowanych grup pacjentów. Ponadto okres trwania badań jest często krótki, co potencjalnie ogranicza ocenę długofalowej skuteczności. Prowadzenie RCT może być kosztowne, a wybrany jako komparator standard postępowania może ulec zmianie, zanim badanie zostanie ukończone. Innym źródłem informacji o skuteczności i bezpieczeństwie leków są badania z rzeczywistej praktyki lekarskiej (RWE, *real-world evidence*), w których dane pochodzą z obserwacji w ramach rutynowej praktyki klinicznej. Podczas gdy RCT udzielają odpowiedzi na pytanie: „Czy działa?", RWE odpowiadają na pytanie: „Czy działa w praktyce klinicznej?" [9]. Ponadto RWE pomagają w wykrywaniu rzadkich lub późno występujących działań niepożądanych oraz umożliwiają ocenę przestrzegania przez chorych zaleceń. Do badań z rzeczywistej praktyki lekarskiej włączana jest szersza grupa pacjentów niż do badań klinicznych. Pozwala to na bardziej wiarygodne odzwierciedlenie ogólnej populacji chorych z migreną. Dzię-

ki temu wyniki badań z rzeczywistej praktyki lekarskiej mogą być bardziej pomocne w podejmowaniu decyzji przez lekarzy w codziennej praktyce.

Celem niniejszego artykułu była ocena skuteczności, bezpieczeństwa oraz tolerancji fremanezumabu w prewencji migreny w rzeczywistej praktyce lekarskiej u pacjentów z tą chorobą.

Skuteczność fremanezumabu

Skuteczność fremanezumabu w rzeczywistej praktyce lekarskiej oceniano retrospektywnie na podstawie dokumentacji lekarskiej w Stanach Zjednoczonych [10]. Analizowano dane łącznie 1003 pacjentów leczonych fremanezumabem przez co najmniej 6 miesięcy przez 421 lekarzy. Większość chorych (75,9%) stanowiły kobiety, a średni wiek badanych wynosił 39,7 roku. Średnia liczba dni z migreną w miesiącu (MHD, *migraine headache days*) na początku badania wynosiła 12,7 dnia. Zmniejszyła się ona średnio po miesiącu o 4,6 dnia, a po 6 miesiącach – o 9,2 dnia. Odsetki chorych uzyskujących zmniejszenie liczby MHD o co najmniej 50% po miesiącu i po 6 miesiącach wynosiły odpowiednio 31,9% i 76,1% [10]. Na podstawie wyników omawianej retrospektywnej analizy dokumentacji lekarskiej potwierdzono skuteczność fremanezumabu w zmniejszaniu zarówno liczby dni z migreną, jak i bólem głowy w rzeczywistej praktyce lekarskiej w okresie do 6 miesięcy od rozpoczęcia terapii [10].

Badanie FRIEND

Celem prospektywnego, wieloośrodkowego badania FRIEND była ocena skuteczności, bezpieczeństwa oraz tolerancji fremanezumabu w prewencji migreny w rzeczywistej praktyce lekarskiej [11]. Włączono do niego 67 chorych z migreną przewlekłą oraz epizodyczną z częstymi napadami. Fremanezumab okazał się skuteczny, bezpieczny i dobrze tolerowany. Zmniejszenie liczby dni z migreną odnotowywano już w pierwszym miesiącu, a efekty leczenia utrzymywały się przez cały 12-tygodniowy okres obserwacji. Działania niepożądane występowały rzadko i nie stanowiły powodu rezygnacji chorych z udziału w badaniu [11]. W opublikowanym wcześniej badaniu FOCUS potwierdzono skuteczność fremanezumabu u chorych, u których od 2 do 4 terapii było nieskutecznych [8]. Mimo że w badaniu FRIEND u pacjentów co najmniej 3 wcześniejsze terapie były nieskuteczne, a średnia liczba dni z migreną w miesiącu wyższa niż w badaniu FOCUS (18,9 dnia vs 14,3 dnia), to fremanezumab okazał się skuteczny [8, 11].

Migrena oporna na leczenie

Wśród populacji osób z migreną są pacjenci z opornym na leczenie schorzeniem (DTT, *difficult-to-treat*). Zalicza się do nich chorych nieodpowiadających na poprzednie terapie, ze współistniejącym polekowym bólem głowy lub schorzeniami psychiatrycznymi (depresją lub lękiem). Mogą oni doświadczać częstszych i bardziej nasilonych bólów głowy, zwiększonej niepełnosprawności, pogorszenia jakości życia czy zwiększonego ryzyka chronifikacji migreny [12]. Dane pochodzące z retrospektywnej analizy dokumentacji lekarskiej w Stanach Zjednoczonych potwierdzają skuteczność fremanezumabu w rzeczywistej praktyce lekarskiej w różnych podgrupach chorych, włączając tych z oporną na leczenie migreną, zarówno epizodyczną, jak i przewlekłą, oraz ze współistniejącym polekowym bólem głowy, z dużą depresją, uogólnionymi zaburzeniami lękowymi oraz ekspozycją w wywiadzie na inne przeciwciała [13].

Przestrzeganie zaleceń

Na przestrzeganie przez chorych zaleceń mają wpływ zarówno ustąpienie objawów towarzyszących, jak i skuteczność terapii [14]. Natomiast wpływ na przerwanie leczenia ma szereg czynników, z czego dwoma najistotniejszymi są brak skuteczności terapii oraz wystąpienie efektów ubocznych [15]. Obserwacje z rzeczywistej praktyki lekarskiej pochodzące z retrospektywnej analizy danych 987 chorych wskazują na przestrzeganie przez nich zaleceń stosowania fremanezumabu na wysokim poziomie [16]. W ciągu 6 miesięcy okresu obserwacji było ono istotnie wyższe u chorych leczonych fremanezumabem co kwartał niż poddawanych terapii co miesiąc ($p \leq 0{,}006$) [16]. Warto podkreślić, że część z nich była obciążona schorzeniami współistniejącymi, jak depresja czy lęk, wpływającymi negatywnie na jakość życia [17]. Zgodnie z wynikami badania z rzeczywistej praktyki lekarskiej u pacjentów leczonych fremanezumabem zmniejszyła się również liczba stosowanych leków przeciwdepresyjnych i przeciwlękowych [16]. Biorąc pod uwagę powyższe, korzyści z leczenia mogą odnieść także chorzy ze współistniejącymi depresją lub lękiem. Ponadto w ciągu 6 miesięcy obserwacji wśród pacjentów leczonych fremanezumabem istotnie zmniejszyła się liczba przyjmowanych doraźnie leków. Ma to istotne znaczenie, biorąc pod uwagę zwiększone ryzyko wystąpienia polekowego bólu głowy u chorych z częstymi napadami. Ograniczanie stosowania leków przeciwbólowych jest ważnym celem w jego profilaktyce. Polekowy ból głowy u pacjentów z migreną może pogarszać jakość ich życia oraz zwiększać koszty terapii [18]. Wyniki badania z rzeczywistej praktyki lekarskiej są podobne jak w przypadku badań klinicznych [16].

Kontynuacja terapii

Zgodnie z wynikami badania z rzeczywistej praktyki lekarskiej niski odsetek chorych zrezygnował z leczenia fremanezumabem [10]. Stosowanie tego leku w ciągu 6 miesięcy przerwało 21,9% chorych, z czego większość stanowiły osoby leczone nim co miesiąc niż co kwartał (23,3% vs 15,6%) [16]. Dla porów-

nania odsetek chorych przerywających terapię jest szczególnie wysoki w przypadku profilaktycznego leczenia migreny preparatami doustnymi. Zgodnie z wynikami systematycznego przeglądu odsetki chorych kontynuujących leczenie propranololem, amitryptyliną czy topiramatem po 26 tygodniach wynosiły odpowiednio: 77%, 55% oraz 57% [19].

Koszt leczenia migreny

Obciążenie systemu opieki zdrowotnej kosztami leczenia chorych na migrenę jest większe niż w populacji ogólnej. Zmniejsza się ono wraz ze wzrostem liczby dni wolnych od bólu głowy. Zgodnie z wynikami retrospektywnej analizy danych z rzeczywistej praktyki lekarskiej leczenie fremanezumabem istotnie zmniejszyło częstość bólów głowy oraz obciążenie systemu opieki zdrowotnej [20]. Po włączeniu terapii tym lekiem liczba wizyt na szpitalnych oddziałach ratunkowych zmniejszyła się o 25%, a w poradniach neurologicznych o 22%. Ponadto leczenie fremanezumabem zmniejszyło nasilenie objawów towarzyszących migrenie, które mogą być dla chorych bardziej uciążliwe niż same bóle głowy [20].

PODSUMOWANIE

Chociaż skuteczność oraz bezpieczeństwo stosowania fremanezumabu (co miesiąc i co kwartał) u dorosłych z migreną potwierdzono w randomizowanych, kontrolowanych badaniach klinicznych z grupą placebo, to cennym ich uzupełnieniem są wyniki badań z rzeczywistej praktyki lekarskiej. Potwierdziły one skuteczność fremanezumabu również u chorych z oporną na leczenie migreną oraz ze współistniejącymi schorzeniami, w tym z polekowym bólem głowy. Podobnie w przypadku innych przeciwciał monoklonalnych (erenumabu i galkanezumabu) dane z rzeczywistej praktyki lekarskiej potwierdziły wyniki uzyskane wcześniej z randomizowanych badań kontrolowanych [21, 22].

W badaniu EARLY-2 potwierdzono utrzymującą się przez 48 tygodni skuteczność erenumabu w zmniejszaniu liczby dni z migreną w miesiącu, przyjmowanych doraźnie leków przeciwbólowych, nasilenia napadów oraz niepełnosprawności chorych z migreną epizodyczną i przewlekłą oraz licznymi niepowodzeniami terapeutycznymi w wywiadzie [21]. W trwającym 6 miesięcy wieloośrodkowym badaniu prowadzonym w warunkach rzeczywistej praktyki lekarskiej u chorych z migreną epizodyczną i częstymi napadami oraz migreną przewlekłą oceniającym skuteczność galkanezumabu średnia liczba dni z migreną w miesiącu zmniejszyła się bardziej niż w randomizowanych badaniach kontrolowanych (8 dni vs 4,7 dnia i 4,3 dnia) [22]. Podobnie jak fremanezumab zarówno erenumab, jak i galkanezumab były dobrze tolerowane, a odsetki chorych rezygnujących z udziału w badaniach – niskie. Należy zaznaczyć, że dane z rzeczywistej praktyki lekarskiej dotyczące stosowania fremanezumabu nadal są ograniczone. Pochodzą one z badań retrospektywnych oraz badań populacyjnych wykonanych w małych grupach chorych [11, 20]. Nieliczne badania na większych grupach przeprowadzono tylko w Stanach Zjednoczonych [10, 13, 16]. Nadal brakuje badań z rzeczywistej praktyki u pacjentów, u których zamieniono leczenie jednym przeciwciałem na inne. Konieczne są dalsze badania, a jednym z nich jest toczące się nadal prospektywne, obserwacyjne, prowadzone w ośrodkach w Europie badanie IV fazy PEARL [23].

Piśmiennictwo

1. Ashina M. Migraine. N Engl J Med. 2020; 383(19): 1866-76.
2. GBD 2016 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 328 diseases and injuries for 195 countries, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. Lancet. 2017; 390: 1211-59.
3. Parikh SK, Silberstein SD. Preventive Treatment for Episodic Migraine. Neurol Clin. 2019; 37(4): 753-70.
4. Alasad YW, Asha MZ. Monoclonal antibodies as a preventive therapy for migraine: A meta-analysis. Clin Neurol Neurosurg. 2020; 195: 105900. http://doi.org/10.1016/j.clineuro.2020.105900 (Epub 2020 May).
5. Hoy SM. Fremanezumab: First Global Approval. Drugs. 2018; 78(17): 1829-34.
6. Dodick DW, Silberstein SD, Bigal ME et al. Effect of fremanezumab compared with placebo for prevention of episodic migraine: a randomized clinical trial. JAMA. 2018; 319(19): 1999-2008.
7. Silberstein SD, Dodick DW, Bigal ME et al. Fremanezumab for the preventive treatment of chronic migraine. N Engl J Med. 2017; 377(22): 2113--22.
8. 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.
9. Singal AG, Higgins PD, Waljee AK. A primer on effectiveness and efficacy trials. Clin Transl Gastroenterol. 2014; 5(1): e45. http://doi.org/10.1038/ctg.2013.13.
10. Driessen MT, Cohen JM, Patterson-Lomba O et al. Real-world effectiveness of fremanezumab in migraine patients initiating treatment in the United States: results from a retrospective chart study. J Headache Pain. 2022; 23: 47. http://doi.org/10.1186/s10194-022-01411-1.

11. Barbanti P, Egeo G, Aurilia C et al. Fremanezumab in the prevention of high-frequency episodic and chronic migraine: a 12-week, multicenter, real-life, cohort study (the FRIEND study). J Headache Pain. 2022; 23(1): 46.
12. Lipton RB, Seng EK, Chu MK et al. The effect of psychiatric comorbidities on headache-related disability in migraine: results from the Chronic Migraine Epidemiology and Outcomes (CaMEO) study. Headache. 2020; 60(8): 1683-96.
13. Driessen MT, Cohen JM, Thompson SF et al. Real-world effectiveness after initiating fremanezumab treatment in US patients with episodic and chronic migraine or difficult-to-treat migraine. J Headache Pain. 2022; 23(1): 56. http://doi.org/10.1186/s10194-022-01415-x.
14. Kardas P, Lewek P, Matyjaszczyk M. Determinants of patient adherence: a review of systematic reviews. Front Pharmacol. 2013; 4: 91. http://doi.org/10.3389/fphar.2013.00091.
15. Hepp Z, Dodick DW, Varon SF et al. Persistence and switching patterns of oral migraine prophylactic medications among patients with chronic migraine: a retrospective claims analysis. Cephalalgia. 2017; 37(5): 470-85.
16. Krasenbaum LJ, Pedarla VL, Thompson SF et al. A real-world study of acute and preventive medication use, adherence, and persistence in patients prescribed fremanezumab in the United States. J Headache Pain. 2022; 23(1): 54. http://doi.org/10.1186/s10194-022-01413-z.
17. Alwhaibi M, Meraya AM, AlRuthia Y. Healthcare expenditures associated with comorbid anxiety and depression among adults with migraine. Front Neurol. 2021; 12: 658697. http://doi.org/10.3389/fneur.2021.658697.
18. Schwedt TJ, Hentz JG, Sahai-Srivastava S et al. Headache characteristics and burden from chronic migraine with medication overuse headache: cross-sectional observations from the Medication Overuse Treatment Strategy trial. Headache. 2021; 61(2): 351-62.
19. Hepp Z, Bloudek LM, Varon SF. Systematic review of migraine prophylaxis adherence and persistence. J Manag Care Pharm. 2014; 20(1): 22-33.
20. McAllister P, Lamerato L, Krasenbaum LJ et al. Real-world impact of fremanezumab on migraine symptoms and resource utilization in the United States. J Headache Pain. 2021; 22: 156. http://doi.org/10.1186/s10194-021-01358-9.
21. Barbanti P, Aurilia C, Cevoli S et al. Long-term (48 weeks) effectiveness, safety, and tolerability of erenumab in the prevention of high-frequency episodic and chronic migraine in a real world: Results of the EARLY 2 study. Headache. 2021; 61(9): 1351-63.
22. Vernieri F, Altamura C, Brunelli N et al. Galcanezumab for the prevention of high frequency episodic and chronic migraine in real life in Italy: a multicenter prospective cohort study (the GARLIT study). J Headache Pain. 2021; 22: 35. http://doi.org/10.1186/s10194-021-01247-1.
23. Ashina M, Amin FM, Kokturk P et al. PEARL study protocol: a real-world study of fremanezumab effectiveness in patients with chronic or episodic migraine. Pain Manag. 2021; 11(6): 647-54.

Migrena News
Vol. 5/Nr 4(19)/2022: (s. 117-121)

OPIS PRZYPADKU

Ból głowy po wysiłku fizycznym – opis przypadku

Headache after exercise – a case report

dr hab. n. med. Marta Waliszewska-Prosół
Katedra i Klinika Neurologii, Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu

STRESZCZENIE

Wysiłek fizyczny może być zarówno czynnikiem spustowym wystąpienia bólu głowy, jak i powodować nasilenie trwającego już bólu. Współwystępowanie kilku typów bólów głowy u jednego pacjenta jest częste, a ustalenie właściwego rozpoznania warunkuje dalsze postępowanie farmakologiczne i niefarmakologiczne zgodne z aktualnymi zaleceniami.
W artykule przedstawiono przypadek 37-letniej kobiety chorującej przez wiele lat na migrenę bez aury, u której w 35. r.ż. po rozpoczęciu intensywnej aktywności fizycznej pojawiły się bóle głowy o innym niż dotychczas charakterze.

Słowa kluczowe: migrena, wysiłkowy ból głowy, wysiłek fizyczny

ABSTRACT

Physical exertion can be both a trigger for the onset of headache and can also exacerbate ongoing headache. The co-occurrence of several types of headache in a single patient is common and making the correct diagnosis determines further pharmacological and non-pharmacological management in accordance with current recommendations.
The article presents the case of a 37-year-old woman suffering from migraine without aura for many years, in whom headaches of a different nature appeared in her 35th year after she started intensive physical activity.

Key words: migraine, exercise headache, physical activity

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

Copyright © Medical Education

WSTĘP

Wysiłkowy ból głowy (*exercise headache*) to rzadki zespół pierwotnego bólu głowy, którego częstość występowania nie jest znana, ale szacuje się, że może ona wynosić nawet 25–30% ze zdecydowaną predominacją u mężczyzn [1, 2]. Charakterystyczną cechą wysiłkowego bólu głowy jest znany czynnik prowokujący, czyli sport lub konkretna aktywność fizyczna. Na podstawie dotychczasowych obserwacji wykazano, że najczęściej są to sporty wymagające długotrwałego, obciążającego wysiłku fizycznego, np. bieganie, pływanie czy podnoszenie ciężarów, a ich uprawianie w wymagających warunkach zewnętrznych (wysokie temperatury, duża wilgotność, znaczna wysokość) nasila objawy [2–4].

Ten typ bólu głowy pojawia się zwykle u młodych dorosłych, ale niektóre obserwacje sugerują, że w związku z narastającą popularnością sportów biegowych czy siłowych może ujawnić się w każdym wieku, co sugeruje, że częstość wysiłkowego bólu głowy jest niedoszacowana [2, 5].

Charakter i lokalizacja wysiłkowego bólu głowy nie są specyficzne. Lokalizacja dotyczy najczęściej okolicy potylicznej lub czołowej, rzadko ból obejmuje całą głowę. Ból jest zwykle obustronny i pulsujący, nie towarzyszą mu objawy autonomiczne, nadwrażliwość na światło i dźwięki. Może się pojawić po rozpoczęciu aktywności, w jej trakcie lub po jej zakończeniu i trwa od 5 min do 48 h. Nawet u 50% pacjentów z wysiłkowym bólem głowy może współwystępować migrena [1, 5]. U takich chorych należy szczególnie dokładnie zebrać wywiad dotyczący wpływu wysiłku fizycznego jako możliwego czynnika prowokującego napad bólu głowy, zwłaszcza że kryterium czasowe jest wspólne dla obu dolegliwości [5, 6]. Częste są samoistne remisje i u większości pacjentów objawy ustępują w ciągu kilku miesięcy lub lat [1].

Kryteria rozpoznania wysiłkowego bólu głowy określa trzecia edycja Międzynarodowej Klasyfikacji Bólów Głowy (tab. 1) [7].

TABELA 1.
Kryteria ICHD-3 rozpoznania pierwotnego wysiłkowego bólu głowy.

A. Przynajmniej dwa epizody bólu głowy spełniające kryteria B–E.
B. Ból pojawia się tylko podczas danego wysiłku fizycznego lub danej aktywności fizycznej.
C. Ból trwa do 48 h.
D. Inne rozpoznanie ICHD-3 nie opisuje lepiej stwierdzanych zaburzeń.

Mechanizm powstawania pierwotnego wysiłkowego bólu głowy nie jest znany. Większość badaczy uważa, że ma on podłoże naczyniowe, wysuwając hipotezę, iż mechanizmem wywołującym ból jest rozszerzenie żył lub tętnic, wtórne do wysiłku fizycznego [1, 3, 7]. Wykazano, że u pacjentów z pierwotnym wysiłkowym bólem głowy znacznie częściej występuje niedomykalność zastawki żyły szyjnej wewnętrznej, co sugeruje, iż wewnątrzczaszkowy zator żylny spowodowany wstecznym przepływem żyły szyjnej może odgrywać rolę w patofizjologii tego zaburzenia [3, 7].

Bardzo istotne jest przeprowadzenie diagnostyki różnicowej i wykluczenie wtórnych bólów głowy, które mogą mieć związek z wysiłkiem fizycznym, szczególnie jeśli jest to nowy objaw mimo prowadzonego wcześniej aktywnego trybu życia. Przyczyny, które należy uwzględnić w diagnostyce różnicowej, przedstawiono w tabeli 2.

TABELA 2.
Przyczyny wymagające uwzględnienia w diagnostyce różnicowej wysiłkowego bólu głowy (na podstawie [1, 8–10]).

- guzy i inne patologie tylnego dołu czaszki
- krwawienie podpajęcze lub inne krwawienia wewnątrzczaszkowe
- malformacje naczyniowe
- rozwarstwienie tętnic dogłowowych
- zakrzepica zatok żylnych mózgowia
- zespół odwracalnego skurczu naczyniowego (RCVS, *reversible cerebral vasoconstriction syndrome*)
- wady rozwojowe pogranicza czaszkowo-szyjnego
- choroba wieńcowa, choroba niedokrwienna serca
- sercowy ból głowy (*cardiac headache*)
- choroby nadnerczy (guz chromochłonny)

Zaleca się unikanie wysiłku fizycznego ewidentnie prowokującego występowanie bólu głowy, ewentualnie wydłużenie rozgrzewki przed wysiłkiem i utrzymywanie natężenia aktywności, która nie wywołuje objawów, a także stopniowe zwiększanie jej poziomu. Nie ma jasnych wytycznych popartych dowodami postępowania farmakologicznego w wysiłkowym bólu głowy. Do tej pory najwięcej dowodów znajdujemy dla indometacyny i naproksenu stosowanych w krótkiej profilaktyce przed wysiłkiem. Niektóre badania sugerują korzystny wpływ β-blokerów i flunaryzyny, jednakże dane te wymagają dalszych obserwacji [1–3, 10, 11].

Migrena bez aury jest najczęstszą postacią migreny i występuje u ok. 80% pacjentów z tą chorobą. Jej rozpoznanie zwykle nie stwarza trudności, ale należy pamiętać, że ból głowy może być u części pacjentów obustronny. Wysiłek fizyczny może być czynnikiem prowokującym

napad migreny, co zgłasza nawet do 38% chorych, a jednym z kryteriów diagnostycznych tej choroby jest nasilenie bólu w czasie aktywności fizycznej [12, 13]. Kryteria rozpoznania migreny bez aury przedstawiono w tabeli 3 [7].

TABELA 3.
Kryteria ICHD-3 rozpoznania migreny bez aury.

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

OPIS PRZYPADKU

U 37-letniej kobiety w 16. r.ż. ustalono rozpoznanie migreny bez aury. Napady bólu głowy pojawiały się średnio raz lub 2 razy w miesiącu. Dzień przed napadem migreny u pacjentki występowało znaczne osłabienie i nieadekwatne do wykonywanych czynności zmęczenie oraz bardzo uporczywe ziewanie. Następnie pojawiał się ból głowy, który miał charakter pulsujący, rozpoczynał się za gałką oczną i obejmował całą połowę twarzy po stronie prawej. Towarzyszyły mu nudności bez wymiotów, a także nadwrażliwość na dźwięki i światło. Pacjentka opisywała go jako dość silny, a w dziesięciostopniowej skali bólu oceniała go zwykle na 6, w trakcie napadu szukała cichego i zaciemnionego pomieszczenia oraz unikała aktywności fizycznej. W leczeniu doraźnym stosowała sumatryptan w dawce 50 mg, a w przypadku nieustępowania dolegliwości powtarzała dawkę do 3 h od przyjęcia pierwszej dawki z dobrym efektem. Napady bólu migrenowego miały zwykle związek z cyklem miesięcznym, ale występowały również poza okresem okołomiesiączkowym. Głównymi czynnikami, które je prowokowały, były stres i deprywacja snu. Większość napadów migreny pojawiała się po przebudzeniu, a przejściowy wzrost ich częstości (do trzech, czterech w miesiącu) następował w miesiącach jesienno-zimowych. W wywiadzie chora podawała, że była otyła – miała znaczną nadwagę (BMI 29), poza tym nie chorowała przewlekle, nie przyjmowała na stałe żadnych leków. Mama i siostra mamy miały rozpoznaną migrenę z aurą.

W wieku 35 lat pacjentka za namową dietetyka zwiększyła aktywność fizyczną w celu redukcji masy ciała. Początkowo ćwiczyła w domu i na siłowni, potem zaczęła biegać. Po ok. roku trenowania, zmniejszeniu masy ciała (BMI 25) i poprawie ogólnego samopoczucia zaczęła biegać na dystansach kilkukilometrowych, a następnie startować w półmaratonach (dystans ponad 21 km). Pierwszy półmaraton przebiegła w marcu, kolejne latem przy dość wysokiej temperaturze otoczenia – nawet do 30°C – i wówczas zauważyła, że pod koniec każdego biegu rozpoczynał się u niej ból głowy, który miał inny charakter niż ból migrenowy, którego doświadczała. Ból o podobnym charakterze nie pojawiał się również wtedy, gdy chora nie wykonywała aktywności fizycznej. Ból głowy był symetryczny, miał charakter pulsujący, rozpierający i obejmował całą głowę, z największym nasileniem w okolicy potylicznej. Towarzyszyły mu przejściowe nudności bez cech nadwrażliwości zmysłowej. W skali bólu pacjentka oceniała go na 7, 8, czyli jako silniejszy niż ten pojawiający się podczas napadu migreny. Trwał ok. 24 h i nie ustępował po przyjęciu leków przeciwbólowych takich jak paracetamol, ibuprofen i ketoprofen, a także po przyjęciu sumatryptanu, którymi próbowała zwalczyć ból. Ból głowy, który miał związek z uprawianym sportem, był dla chorej uciążliwy, a sam charakter bólu wywoływał u niej lęk przed groźnymi powikłaniami, więc zaprzestała biegania i zgłosiła się do poradni neurologicznej w celu diagnostyki i leczenia.

Wykonano badanie angio-MRI głowy oraz badania angio-TK naczyń szyi, które nie wykazały istotnych nieprawidłowości. Przeprowadzono badania laboratoryjne, w tym hormonalne oceniające funkcję tarczycy, przytarczyc oraz nadnerczy – ich wyniki także były prawidłowe. Pacjentka z powodu kołatania serca i napadowych ukłuć w klatce piersiowej przeszła diagnostykę kardiologiczną w ramach oddziału kardiologii – wykonano badania EKG i RR metodą Holtera, test wysiłkowy oraz badanie echokardiograficzne serca, które nie wykazały istotnych patologii.

Ustalono rozpoznanie pierwotnego wysiłkowego bólu głowy i wytłumaczono chorej istotę tego bólu, sugerując unikanie aktywności fizycznej, która go powoduje. Pacjentka – uspokojona, że nie stwierdzono istotnej przyczyny dolegliwości – zdecydowała się powrócić do

biegania na krótszych dystansach. Zalecono jej indometacynę w dawce 37,5 mg 2 razy dziennie (podzielna na pół tabletka á 75 mg) lub naproksen 2 × 500 mg przed wysiłkiem fizycznym. Obie metody zapobiegają skutecznie bólowi głowy, który albo nie występuje, albo ma znacznie mniejsze nasilenie. Pojawienie się wysiłkowego bólu głowy oraz rozpoczęcie prowadzenia aktywnego trybu życia nie wpłynęło na częstość i nasilenie napadów migreny.

OMÓWIENIE

Wpływ wysiłku fizycznego na prowokację i nasilenie bólów głowy, ale również jego rola jako metody niefarmakologicznej poprawiającej jakość życia pacjentów z migreną są wciąż dyskutowane. Z jednej strony umiarkowana aktywność fizyczna poprawia ogólne samopoczucie, normalizuje masę ciała i łagodzi przebieg migreny. Z drugiej jednak wielu aktywnych fizycznie chorych zaprzestaje ćwiczeń, jeśli prowokują czy nasilają one bóle głowy [14–16]. Na podstawie analizy dostępnych w piśmiennictwie opisów przypadków wiadomo, że nawet połowa pacjentów z wysiłkowym bólem głowy może chorować na migrenę i że częściej ten typ bólu głowy występuje w rodzinach obciążonych innymi pierwotnymi bólami głowy, w szczególności migreną [1–4].

U naszej pacjentki rozpoznanie migreny bez aury nie budziło wątpliwości. Przebieg choroby był stabilny z bardzo dobrą kontrolą napadów i znanymi czynnikami prowokującymi napady, których pacjentka starała się unikać. Sam wysiłek fizyczny nie stanowił czynnika spustowego napadów i chora nigdy nie wiązała z nim swoich bólów głowy, z drugiej strony nigdy nie była ona osobą bardzo aktywną fizycznie. W przypadku migreny epizodycznej złotym standardem w leczeniu doraźnym jest sumatryptan, który u przedstawionej pacjentki był dobrze tolerowany, a napady migreny występowały z częstością przez nią tolerowaną [17].

Po rozpoczęciu biegania chora zauważyła prawidłowość w pojawianiu się bólu głowy o innym niż dotychczas charakterze, który pojawiał się zawsze po długotrwałym bieganiu, a im trudniejsze były warunki, w których biegała, tym większe było jego nasilenie. Przeprowadzone badania pomocnicze pozwoliły wykluczyć istotne patologie mogące odpowiadać za taki obraz kliniczny i ustalono rozpoznanie pierwotnego wysiłkowego bólu głowy. Wdrożono odpowiednią profilaktykę, która przyniosła dobry rezultat. Pacjentka obecnie nadal trenuje bieganie, ale na krótszych dystansach, ponieważ obawia się nawrotu silnych bólów głowy po znacznym obciążeniu fizycznym.

Należy pamiętać, że zawsze w przypadku pojawienia się nowego bólu głowy obowiązuje nas czujność i wskazana jest szczegółowa diagnostyka pozwalająca na wykluczenie wtórnego bólu głowy.

PODSUMOWANIE

1. Pierwotny wysiłkowy ból głowy to rzadki pierwotny ból głowy, którego częstość może być niedoszacowana ze względu na to, że czynnikiem prowokującym jest aktywność fizyczna o dużym lub bardzo dużym nasileniu.
2. Wysiłkowy ból głowy zawsze wymaga przeprowadzenia diagnostyki różnicowej innych bólów głowy, w tym wykluczenia patologii tylnego dołu czaszki i zmian naczyniowych.
3. W leczeniu pierwotnego wysiłkowego bólu głowy zaleca się unikanie obciążającego wysiłku fizycznego, stosowanie w skróconej profilaktyce indometacyny lub naproksenu.
4. Pierwotny wysiłkowy ból głowy należy do tzw. indometacynozależnych bólów głowy.
5. Złotym standardem w leczeniu doraźnym napadów migreny są tryptany.
6. Właściwe rozpoznanie typu bólu głowy warunkuje dalszą prawidłową terapię.

Piśmiennictwo

1. Sandoe CH, Kingston W. Exercise Headache: a Review. Curr Neurol Neurosci Rep. 2018; 18(6): 28.
2. Upadhyaya P, Nandyala A, Ailani J. Primary Exercise Headache. Curr Neurol Neurosci Rep. 2020; 20(5): 9.
3. Bahra A. Other primary headaches-thunderclap-, cough-, exertional-, and sexual headache. J Neurol. 2020; 267(5): 1554-66.
4. Rabiee B, Mohammadinejad P, Kordi R et al. The epidemiology of exertional headache in the general population of Tehran Iran. Headache. 2015; 55(9): 1225-32.
5. Chen SP, Fuh JL, Lu SR et al. Exertional headache – a survey of 1963 adolescents. Cephalalgia. 2009; 29(4): 401-7.
6. Sjaastad O, Bakketeig LS. Exertional Headache. I. Vågå Study of Headache Epidemiology. Cephalalgia. 2002; 22(10): 784-90.
7. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS). The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. Cephalalgia. 2018; 38: 1-211.
8. Kang K, Kim JH, Kim BK. Exercise Headache Associated With an Arteriovenous Fistula of the External Carotid Artery. J Clin Neurol. 2022; 18(1): 93-5.
9. Waliszewska-Prosół M, Bladowska J, Zagrajek M et al. Reversible cerebral vasoconstriction syndrome presenting with severe headache and seizures. Neurol India. 2016; 64(1): 187.
10. Navarro-Pérez MP, Bellosta-Diago E, Olesen J et al. Cardiac cephalalgia: a narrative review and ICHD-3 criteria evaluation. J Headache Pain. 2022; 23(1): 136.
11. Pascual J, Iglesias F, Oterino A. Cough, exertional and sexual headache: an analysis of 72 benign and symptomatic cases. Neurology. 1996; 46(6): 1520-4.
12. Varangot-Reille C, Suso-Martí L, Romero-Palau M et al. Effects of Different Therapeutic Exercise Modalities on Migraine or Tension-Type Headache: A Systematic Review and Meta-Analysis with a Replicability Analysis. J Pain. 2022; 23(7): 1099-122.
13. Dodick DW. Migraine. Lancet. 2018; 391(10127): 1315-30.
14. Annalisa G, Davide B, Marco A. Sport and migraine – a dynamic relationship. Neurol Sci. 2022; 43(9): 5749-51.
15. Pilati L, Battaglia G, Di Stefano V et al. Migraine and Sport in a Physically Active Population of Students: Results of a Cross-Sectional Study. Headache. 2020; 60(10): 2330-9.
16. Amin FM, Aristeidou S, Baraldi C et al. The association between migraine and physical exercise. J Headache Pain. 2018; 19(1): 83.
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.

REGULAMIN ZAMIESZCZANIA PRAC

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

Prawa autorskie

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

Format prac

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

Piśmiennictwo

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

Zdjęcia, grafiki

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

Sumamigren
sumatriptanum

Sumamigren *(Sumatriptanum)*. **Skład i postać:** Sumamigren, 50 mg: każda tabletka powlekana zawiera 50 mg sumatryptanu (Sumatriptanum) w postaci 70 mg bursztynianu sumatryptanu. Substancje pomocnicze o znanym działaniu: laktoza jednowodna (123,5 mg w każdej tabletce powlekanej), lak czerwieni koszenilowej (E 124). Sumamigren, 100 mg: każda tabletka powlekana zawiera 100 mg sumatryptanu (Sumatriptanum) w postaci 140 mg bursztynianu sumatryptanu. Substancja pomocnicza o znanym działaniu: laktoza jednowodna (247 mg w każdej tabletce powlekanej). Tabletka powlekana Sumamigren, 50 mg: tabletki powlekane, podłużne, obustronnie wypukłe, barwy jasnoróżowej, z linią. Linia na tabletce nie jest przeznaczona do przełamywania tabletki. Sumamigren, 100 mg: Tabletki powlekane, podłużne, obustronnie wypukłe, barwy białej. **Wskazania:** Doraźne zwalczanie napadów migreny. **Dawkowanie i sposób podawania:** Sumamigren jest dostępny w postaci tabletek powlekanych 50 mg i 100 mg. Sumatryptanu nie należy stosować profilaktycznie. Sumatryptan 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. Dorośli. Zalecaną doustną dawką sumatryptanu 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 sumatrypatanu, można zastosować paracetamol, kwas acetylosalicylowy lub niesteroidowe leki przeciwzapalne. Następną dawkę sumatryptanu można przyjąć podczas kolejnego napadu. Jeżeli zastosowanie jednorazowej dawki leku spowodowało ustąpienie objawów, jednak napad migreny powrócił, drugą dawkę sumatryptanu można przyjąć w ciągu kolejnych 24 godzin, pod warunkiem, co najmniej 2-godzinnego 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 sumatryptanu 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 sumatryptanu w postaci tabletek powlekanych u dzieci w wieku od 10 do 17 lat. Dlatego nie zaleca się stosowania sumatryptanu w postaci tabletek powlekanych u dzieci w wieku od 10 do 17 lat. Pacjenci w podeszłym wieku (powyżej 65 lat). Dane na temat stosowania sumatryptanu w postaci tabletek u pacjentów w wieku powyżej 65 lat są ograniczone. Nie wykazano znaczących różnic w farmakokinetyce między tą grupą badanych, a osobami młodszymi. Do czasu zebrania szczegółowych danych klinicznych stosowanie sumatryptanu w tej grupie pacjentów nie jest zalecane. U pacjentów z łagodnymi i umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby, maksymalna dawka dobowa 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. Sumatryptanu nie należy stosować u pacjentów po przebytym zawale mięśnia sercowego lub z chorobą niedokrwienną serca, dusznicą Prinzmetala, chorobą naczyń obwodowych lub objawami przedmiotowymi i podmiotowymi wskazującymi na chorobę niedokrwienną serca. Sumatryptanu 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 sumatryptanu u pacjentów z umiarkowanym i ciężkim nadciśnieniem tętniczym oraz z łagodnym niekontrolowanym nadciśnieniem tętniczym jest przeciwwskazane. Jednoczesne stosowanie sumatryptanu i ergotaminy lub jej pochodnych (w tym metyzergidu) lub jakiegokolwiek leku z grupy tryptanów lub innych agonistów receptora 5-HT1 jest przeciwwskazane. Stosowanie sumatryptanu jednocześnie z inhibitorami monoaminooksydazy (IMAO) jest przeciwwskazane. Sumatryptanu nie wolno stosować przez dwa tygodnie od zaprzestania stosowania inhibitorów monoaminooksydazy. **Ostrzeżenia i zalecane środki ostrożności:** Sumatryptan należy stosować tylko u pacjentów po dokładnym rozpoznaniu migreny. Sumatryptan nie jest wskazany u pacjentów z migreną hemiplegiczną, podstawną lub okoporaźną. 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 sumatryptanu 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. Sumatryptanu nie należy stosować u pacjentów z grupy ryzyka wystąpienia choroby niedokrwiennej serca, w tym pacjentów palących tytoń lub stosujących substytuty nikotyny bez uprzedniej oceny stanu układu krążenia. Szczególną ostrożność należy zachować u kobiet po menopauzie oraz u mężczyzn w wieku powyżej 40 lat, których także zalicza się do grupy ryzyka. Należy jednak wziąć pod uwagę, że nie w każdym przypadku przeprowadzone badania pozwalają prawidłowo zdiagnozować istniejącą chorobę serca, oraz to, że w bardzo rzadkich przypadkach ciężkie objawy sercowe mogą wystąpić bez współistniejącego schorzenia układu sercowo-naczyniowego. Sumatryptan 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 sumatryptanu i selektywnych inhibitorów wychwytu zwrotnego serotoniny (SSRI) odnotowano wystąpienie zespołu serotoninowego [w tym zmiany stanu psychicznego, niestabilność układu autonomicznego (np. niemiarowe 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 wychwytu zwrotnego serotoniny i noradrenaliny (SNRI), a także z buprenorfiną. Jeżeli jednoczesne leczenie sumatryptanem 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. Sumatryptan 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. Sumatryptan 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 sumatryptanu 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 sumatryptanu i preparatów zawierających ziele dziurawca (Hypericum perforatum) działania niepożądane mogą występować częściej. Długotrwałe stosowanie jakichkolwiek leków przeciwbólowych może spowodować nasilenie bólu głowy. Jeśli u pacjenta występuje lub jest podejrzewana taka przyczyna bólu głowy, powinien on odstawić lek i zasięgnąć porady lekarza. U pacjentów, u których występują częste lub codzienne bóle głowy pomimo (lub z powodu) regularnego stosowania leków przeciw tym bólom, należy rozważyć rozpoznanie bólu głowy zależnego od ciągłego stosowania leków. Nie należy stosować dawki większej niż zalecana. Produkt leczniczy zawiera laktozę jednowodną. Produkt leczniczy nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, brakiem 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 (≥1/10); często (≥1/100 do <1/10); niezbyt często (≥1/1000 do <1/100); rzadko (≥1/10 000 do <1/1000); bardzo rzadko (<1/10 000), nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych). Niektóre z wymienionych działań niepożądanych mogą być objawem migreny. Zaburzenia układu immunologicznego: nieznana - objawy nadwrażliwości od zmian skórnych (jak pokrzywka) do rzadkich przypadków wstrząsu anafilaktycznego. Zaburzenia układu nerwowego: często - zawroty głowy, senność, zaburzenia czucia, w tym parestezje i niedoczulica; nieznana - napady drgawek, które wystąpiły u osób z napadami drgawek stwierdzanymi w przeszłości lub współistniejącymi czynnikami predysponującymi do ich wystąpienia, jak i u osób bez czynników ryzyka. Drżenie, dystonia, oczopląs, mroczek. Zaburzenia oka: nieznana - migotanie światła, podwójne widzenie, zmiany w polu widzenia, utrata widzenia, w tym stałe ubytki widzenia. Zaburzenia widzenia mogą być wywołane także napadem migrenowym. Zaburzenia serca: nieznana - bradykardia, tachykardia, kołatanie serca, zaburzenia rytmu serca, przemijające zmiany niedokrwienne w zapisie EKG, skurcz naczyń wieńcowych, dusznica bolesna, zawał mięśnia sercowego. Zaburzenia naczyniowe: często - przemijające zwiększenie ciśnienia tętniczego krwi wkrótce po podaniu sumatryptanu, nagłe zaczerwienienie, zwłaszcza twarzy; nieznana - niedociśnienie, zespół Raynauda. Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia: często - duszność. Zaburzenia żołądka i jelit: często - u niektórych pacjentów występują nudności i wymioty, ale ich związek z podawaniem sumatryptanu nie jest jasny; nieznana - niedokrwienne 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 wywoływany urazem, ból wywoływany 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, DO I: 10.5604/01.3001.0014.4591
2. ChPL Sumamigren

SUM/350/02-2022

polpharma

Sumamigren
sumatriptanum

MIEJ GO ZAWSZE PRZY SOBIE!

POLSKIE
ZŁOTO

Złoty standard leczenia migreny[1]

bursztynian sumatryptanu

W doraźnym zwalczaniu napadów migreny, w tym również migreny podczas miesiączki[2]

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

www.abcmigrena.pl/dlalekarzy www.abcmigrena.pl www.facebook.com/migrenazglowy