

NEWS migrena

OD FLATAUA DO...

Historia migrenologii w Polsce

TOKSYNA BOTULINOWA TYPU A

w leczeniu migreny przewlekłej – ścieżka
terapeutyczna pacjenta do programu lekowego
B.133

SUMATRYPTAN

w doraźnym leczeniu napadów migreny

STUDIUM PRZYPADKU PACJENTKI

z chroniczną migreną – terapia
fremanezumabem



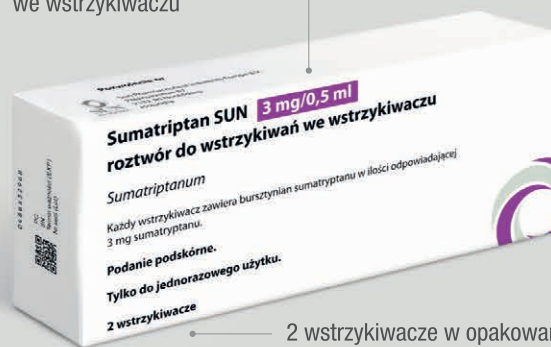
Sumatriptan SUN

sumatriptanum

3 mg/0,5 ml
roztwór do wstrzykiwań



roztwór do wstrzykiwań
we wstrzykiwaczu



2 wstrzykiwacze w opakowaniu



Szybki, Skuteczny

10:00
min. sek.

w walce z migreną



Szybki efekt działania
- już po 10 minutach¹



Wysoka skuteczność³



Łatwy w podaniu²



Dla pacjentów z nudnościami
lub wymiotami¹

Redaktor naczelna

prof. dr hab. n. med. i n. o zdr.
Izabela Domitrz
Klinika Neurologii,
Wydział 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

- 3 **Słowo wstępne**

- 5 **Od Flataua do... Historia migrenologii w Polsce**
Beata Mielańczuk-Lubecka, Agnieszka Durko, Izabela Domitrz

- 16 **Toksyna botulinowa typu A w leczeniu migreny przewlekłej –
ścieżka terapeutyczna pacjenta do programu lekowego B.133**
Katarzyna Kępczyńska

- 25 **Sumatryptan w doraźnym leczeniu napadów migreny**
Joanna Bielewicz

- 32 **Studium przypadku pacjentki z chroniczną migreną –
terapia fremanezumabem**
Iwona Rościszewska-Żukowska



Szanowni Państwo!

Drodzy Czytelnicy!

Oddajemy Państwu pierwszy w tym roku numer naszego pisma. Aktualny numer „Migreny News” otwiera artykuł będący przedrukiem manuskryptu opublikowanego w poprzednim roku w „Polskim Przeglądzie Neurologicznym”. Jest to historyczne ujęcie polskich postępów w diagnostyce i leczeniu, a przede wszystkim w opiece nad pacjentami z migreną i innymi bólami głowy.

Zwracamy Państwa uwagę na pracę dr Katarzyny Kępczyńskiej będącą omówieniem nowego programu terapeutycznego refundowanego przez NFZ – „B.133. Profilaktyczne leczenie chorych na migrenę przewlekłą”. Praca ta jest bardzo ważna, tym bardziej że wszystkie ośrodki prowadzące program B.133 otrzymują wiele pytań dotyczących jego realizacji – pokazuje drogę pacjenta do programu.

Wracamy ponownie do omawiania sumatryptanu, który pozostaje złotym standardem leczenia doraźnego migreny – tym razem artykuł napisała dr Joanna Bielewicz z ośrodka lubelskiego. Wiedza zawarta w niniejszej pracy jest niezwykle istotna dla klinicystów pracujących przede wszystkim ambulatoryjnie.

W kolejnym artykule przedstawiono przypadek pacjentki leczonej fremanezumabem. Z pracy wynika, że włączenie odpowiedniego leczenia nie tylko pomaga w skutecznej terapii migreny przewlekłej, ale także może zapobiegać chronifikacji tej choroby. Zachęcam gorąco do lektury!

prof. dr hab. Izabela Domitrz

Sumatriptan SUN

sumatriptanum

Sumatriptan SUN, 3 mg/0,5 ml, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu. **Skład jakościowy i ilościowy:** 3 mg sumatriptanu. **Postać farmaceutyczna:** Roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu. **Wskazania do stosowania:** Podskórne wstrzyknięcie leku Sumatriptan SUN jest wskazane w doraźnym leczeniu ataku migreny, z aurą lub bez aury. Sumatriptan SUN powinien być stosowany tylko wtedy, gdy migrena została jednoznacznie zdiagnozowana. **Dawkowanie i sposób podawania:** Sumatriptanu nie należy stosować profilaktycznie. Skuteczność sumatriptanu jest niezależna od czasu trwania ataku na początku leczenia. Podanie produktu leczniczego podczas aury tj. przed wystąpieniem innych objawów może nie zapobiec wystąpieniu bólu głowy. **Dorośli:** Zaleca się rozpoczęcie leczenia w momencie wystąpienia pierwszych objawów migrenowego bólu głowy lub objawów towarzyszących, takich jak nudności, wymioty czy światłowstręt. Produkt leczniczy jest równie skuteczny na każdym etapie trwania ataku. Zalecaną dawką dla osób dorosłych leczonych sumatriptanem jest podskórne wstrzyknięcie 6 mg sumatriptanu. Jednak ze względu na zmienność napadów migreny i tolerancję pomiędzy pacjentami, u niektórych pacjentów skuteczna może okazać się mniejsza dawka tj. 3 mg, którą można podawać stosując produkt leczniczy Sumatriptan SUN 3 mg/0,5 ml. Pacjenci, którzy nie reagują na tę dawkę, podczas tego samego ataku nie powinni przyjmować drugiej dawki produktu leczniczego Sumatriptan SUN. Drugą dawkę można przyjąć podczas kolejnego ataku, w dowolnym momencie jego trwania, w ciągu najbliższych 24 godzin, pod warunkiem, że upłynęła godzina od momentu przyjęcia pierwszej dawki. Pacjenci, którzy początkowo zareagowali na produkt leczniczy, ale u których objawy migreny powracają mogą w ciągu 24 godzin w dowolnym momencie przyjąć drugą dawkę, pod warunkiem, że upłynęła godzina od przyjęcia pierwszej dawki. Sumatriptan jest zalecany w formie monoterapii w leczeniu ostrego ataku migreny. Nie należy stosować tego produktu leczniczego w połączeniu z innymi wykorzystywanymi w leczeniu migreny, takimi jak ergotamina czy jej pochodne. **Dzieci i młodzież (w wieku poniżej 18 lat):** Sumatriptan nie jest zalecany do stosowania u dzieci i młodzieży, ponieważ w postaci roztworu do wstrzykiwań nie został przebadany w tej grupie wiekowej. **Osoby w podeszłym wieku (w wieku powyżej 65 lat):** Doświadczenie w stosowaniu sumatriptanu u pacjentów w wieku powyżej 65 lat jest ograniczone. Farmakokinetyka nie różni się znacząco od opisanej dla młodszej populacji. Stosowanie sumatriptanu nie jest jednak zalecane u pacjentów w wieku powyżej 65 lat, z powodu braku danych klinicznych. Sposób podania: Sumatriptan należy wstrzykiwać podskórnie za pomocą wstrzykiwacza. Po usunięciu osłonki igły, otwartą końcówkę wstrzykiwacza należy umieścić w miejscu wstrzyknięcia (na przykład na ramieniu lub udzie), pod kątem prostym (90°). Sumatriptanu nie należy wstrzykiwać w miejsca, w których skóra jest delikatna, posiniaczona, zaczerwieniona lub stwardniała. Po naciśnięciu i natychmiastowym zwolnieniu niebieskiego przycisku słychać dźwięk pierwszego kliknięcia wskazujący, że podawanie dawki zostało rozpoczęte. Wstrzykiwacz musi być dociśnięty do skóry, aż momentu usłyszenia drugiego kliknięcia. Oznacza to, że podawanie dawki zostało zakończone. Po tym można odsunąć wstrzykiwacz z powierzchni skóry. Osłonka zabezpieczająca igłę wstrzykiwacza automatycznie wysunie się, aby zakryć igłę. Okienko kontrolne będzie miało kolor niebieski, co potwierdza, że wstrzykiwanie zostało zakończone. Pacjenci powinni zostać poinstruowani o konieczności ścisłego przestrzegania zasad zamieszczonych w ulotce dla pacjenta, szczególnie w odniesieniu do obsługi wstrzykiwacza. **Przeciwwskazania:** Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą. Sumatriptanu nie należy podawać pacjentom po zawale mięśnia sercowego lub z chorobą niedokrwienną serca, skurczem naczyń wieńcowych, chorobą naczyń obwodowych lub osobom z objawami sugerującymi chorobę niedokrwienną serca. Sumatriptanu nie należy podawać pacjentom po przebytym udarze naczyniowo-mózgowym lub przemijającym ataku niedokrwiennym. Sumatriptanu nie należy podawać pacjentom z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby. Stosowanie sumatriptanu jest przeciwwskazane u pacjentów z umiarkowanym i ciężkim nadciśnieniem tętniczym oraz łagodnym niekontrolowanym nadciśnieniem tętniczym. Przeciwwskazane jest jednoczesne podawanie ergotaminy, jej pochodnych (w tym metysergidu) lub dowolnego tryptanu/agonisty receptora 5-hydroksytryptaminy₁ (5-HT₁). Przeciwwskazane jest jednoczesne podawanie sumatriptanu i inhibitorów monoaminooksydazy. Sumatriptanu nie wolno stosować w ciągu dwóch tygodni od zakończenia leczenia inhibitorami monoaminooksydazy. **Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania:** Ostrzeżenia: Sumatriptan należy stosować wyłącznie w przypadku jednoznacznie zdiagnozowanej migreny. Sumatriptan nie jest wskazany w leczeniu migreny hemiplegicznej, podstawnej ani oftalmoplegicznej. Nie należy przekraczać zalecanych dawek produktu leczniczego. Sumatriptanu nie należy podawać dożylnie, ponieważ może on powodować skurcz naczyń. Skurcz naczyń może prowadzić do zaburzeń rytmu serca, zmian niedokrwiennych w EKG i zawału mięśnia sercowego. Przed leczeniem bólu głowy u pacjentów, u których nie zdiagnozowano wcześniej migreny oraz u osób z nietypowymi objawami migreny należy wykluczyć inne potencjalnie poważne schorzenia neurologiczne. Należy zaznaczyć, że osoby cierpiące na migrenę mogą być obarczone większym ryzykiem zdarzeń naczyniowo-mózgowych. Po podaniu sumatriptanu może powodować przejściowe objawy, takie jak ból i ucisk w klatce piersiowej, które mogą być intensywne i obejmować również gardło. Jeżeli istnieje podejrzenie choroby niedokrwiennej serca nie należy podawać kolejnych dawek sumatriptanu i rozpocząć odpowiednią diagnozę. Sumatriptanu nie należy podawać pacjentom obciążonym czynnikami ryzyka choroby niedokrwiennej, w tym nałogowym palaczom czy osobom stosującym substytucyjną terapię nikotynową, bez uprzedniej diagnostyki układu sercowo-naczyniowego. Szczególną uwagę należy zwrócić na kobiety po menopauzie i mężczyzn w wieku powyżej 40 lat obciążonych czynnikami ryzyka. Jednak tego typu postępowanie nie jest w stanie zidentyfikować każdego pacjenta z chorobą serca. W bardzo rzadkich przypadkach odnotowano wystąpienie poważnego zdarzenia sercowego u osób, które uprzednio nie cierpiały na chorobę układu sercowo-naczyniowego. Jeżeli u pacjenta wystąpią poważne lub utrzymujące się objawy, lub odpowiadają dławicy piersiowej, przed przyjęciem kolejnych dawek należy przeprowadzić odpowiednie badania w kierunku zmian niedokrwiennych. Po wprowadzeniu produktu leczniczego na rynek, po zastosowaniu selektywnego inhibitora wychwyty zwrotnego serotoniny (SSRI) i sumatriptanu odnotowano pojedyncze przypadki zespołu serotoninowego (w tym problemy psychiczne, zaburzenia układu autonomicznego i nerwowo-mięśniowego). Przy jednoczesnym leczeniu tryptanami i inhibitorami wychwyty zwrotnego serotoniny i noradrenaliny (SNRI) odnotowano wystąpienie zespołu serotoninowego. Jeżeli klinicznie uzasadnione jest jednoczesne stosowanie sumatriptanu i SSRI/SNRI zaleca się uważną obserwację pacjenta. Sumatriptan należy stosować ostrożnie u pacjentów ze schorzeniami znacząco zaburzającymi wchłanianie, metabolizm i wydalanie produktu leczniczego, np. u osób z zaburzeniami czynności wątroby lub nerek. U pacjentów z nadwrażliwością na sulfonamidy po podaniu sumatriptanu może wystąpić reakcja alergiczna. **Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji:** Możliwa jest interakcja pomiędzy sumatriptanem i IMAO. Po wprowadzeniu produktu leczniczego na rynek, po zastosowaniu selektywnego inhibitora wychwyty zwrotnego serotoniny (SSRI) i sumatriptanu odnotowano pojedyncze przypadki pacjentów z zespołem serotoninowym. **Wpływ na płodność, ciążę i laktacja:** Podanie sumatriptanu należy rozważyć tylko wtedy, gdy oczekiwane korzyści dla matki są większe niż jakiegokolwiek możliwe ryzyko dla płodu. Wykazano, że po podskórnym podaniu sumatriptan przenika do mleka matki. Narażenie niemowląt można zminimalizować poprzez unikanie karmienia piersią przez okres 12 godzin po zakończeniu leczenia, w tym czasie mleko należy odciągać i nie podawać go dziecku. Brak danych dotyczących wpływu sumatriptanu na płodność u ludzi. **Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn:** Sumatriptan ma niewielki do umiarkowanego wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. **Działania niepożądane:** Zaburzenia układu nerwowego: Często: zawroty głowy, senność, zaburzenia czucia, w tym parestezje i niedoculica. Zaburzenia naczyniowe: Często: Przejściowy wzrost ciśnienia krwi wkrótce po leczeniu. Zaczerwienienie. Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia: Często: duszność Zaburzenia żołądka i jelit. Często: Nudności i wymioty występowały u niektórych pacjentów, jednak nie jest jasne, czy miały one związek z przyjęciem sumatriptanu, czy z chorobą podstawową. Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej: Często: Uczucie ciężkości (zwykle przemijające, może być intensywne i dotyczyć dowolnej części ciała, w tym klatki piersiowej i gardła). Bóle mięśni. Zaburzenia ogólne i zmiany w miejscu podania: Bardzo często: przemijający ból w miejscu wstrzyknięcia. Zgłaszano również klucie/pieczenie w miejscu wstrzyknięcia, obrzęk, rumień, zasinienie i krwawienie. Często: ból, uczucie gorąca lub zimna, ucisk (zdarzenia te są zwykle przemijające, mogą być intensywne i dotyczyć dowolnej części ciała, w tym klatki piersiowej i gardła). Badania diagnostyczne: Bardzo rzadko: sporadycznie obserwowano niewielkie zaburzenie czynności wątroby. **Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu:** Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V. Polarisavenue 87 2132 JH Hoofddorp Holandia. **Nr pozwolenia na dopuszczenie do obrotu:** Pozwolenie nr 25967. Produkt wypisywany na receptę. Przed zastosowaniem należy zapoznać się z pełną informacją o leku. Kontakt: Ranbaxy (Poland) Sp. z o.o., ul. Idzikowskiego 16, 00-710 Warszawa, tel. 22 6420775.

Przypisy:

1. „Therapeutic applications for subcutaneous triptans in the acute treatment of migraine” Erlichson Kathy, Waight Julie. Curr Med. Res Opin 2012; 28:1231-38
2. Charakterystyka Produktu Leczniczego Sumatriptan SUN z 11.2021 r.
3. „Sumatriptan w leczeniu napadu migreny - przegląd piśmiennictwa” Aleksandra Kacprzak, Izabela Domitrz. Migrena news vol. 3/Nr 4(11)/2020

Od Flatau do... Historia migrenologii w Polsce

**dr n. o zdr. Beata Mielańczuk-Lubecka¹, Agnieszka Durko²,
prof. dr hab. n. med. i n. o zdr. Izabela Domitrz¹**

¹ Klinika Neurologii, Wydział Medyczny, Warszawski Uniwersytet Medyczny, Szpital Bielański
Kierownik Kliniki: prof. dr hab. n. med. i n. o zdr. Izabela Domitrz

² Gabinet Neurologiczny w Łodzi

STRESZCZENIE

Historia migrenologii w Polsce sięga początku XX wieku. Prekursorem badań migreny w tym czasie był profesor Edward Flatau, wybitny neurolog światowej sławy, autor monografii „Migrena”, która do dziś stanowi źródło ważnych obserwacji. Uczniem i naśladowcą profesora Flatau był Józef Eufemiusz Herman, znakomity specjalista związany z Kliniką Neurologii Akademii Medycznej w Łodzi, która stała się niejako kolebką rozwoju polskiej migrenologii. W ślad za kolejnym kierownikiem łódzkiej kliniki – profesorem Antonim Prusińskim – organizowano następne poradnie przykliniczne w Warszawie, Poznaniu, a ostatnio także we Wrocławiu. Istnieje również wiele ośrodków komercyjnych, które zapewniają większy dostęp do specjalistów. Neurologi i specjaliści innych dziedzin zainteresowani problemem bólów głowy są związani z Polskim Towarzystwem Bólów Głowy.

Słowa kluczowe: migrenologia, migrena, bóle głowy

Adres do korespondencji:

dr n. o zdr. Beata Mielańczuk-Lubecka

Klinika Neurologii, Wydział Medyczny, Warszawski Uniwersytet Medyczny
01-809 Warszawa, ul. Ceglowska 80, e-mail: beata.lubecka@wum.edu.pl

EDWARD FLATAU I „MIGRENA”

Początki migrenologii w Polsce sięgają pierwszych lat XX wieku, a niewątpliwym prekursorem badań nad migreną w tym czasie był profesor Edward Flatau (1868–1932), światowej sławy specjalista neurolog, który wyróżnił migrenę dysfotyczną, a także opisał objawy międzynaładowe. Od 1904 roku był ordynatorem Oddziału Neurologicznego Szpitala Starozakonnych w Warszawie na Czystem. Wybitny naukowiec o szerokich zainteresowaniach i z wielkim doświadczeniem klinicznym w 1912 roku obdarował środowisko medyczne monografią zatytułowaną „Migrena”, która do dziś stanowi skarbnicę wiedzy i jest chętnie cytowana przez kolejne pokolenia wybitnych migrenologów [1–4]. Ta obszerna, bo licząca przeszło 300 stron, praca składa się z siedmiu części, wśród których znajdują się rozdziały poświęcone etiologii, symptomatologii, patogenecie, rozpoznaniu, a także rokowaniu i leczeniu migreny. Dość obszerny fragment monografii Flatau poświęcił zarysowi historycznemu, oddając niejako cześć swoim poprzednikom, którzy stworzyli podwaliny do dalszych badań i dociekań. Począwszy od Hipokratesa, Areteusza, Galena, poprzez okres pohipokratyczny, wspominał lekarzy arabskich (Serapion, Awicenna). Zwrócił uwagę, że dopiero odkrycia XVI wieku rzuciły nowe światło na nauki medyczne, w tym naukę o migrenie (pojęcie przemiany materii, doszukiwanie się znaczenia „cieczy w powstawaniu tego cierpienia”). Przytoczył spostrzeżenia Fernela na temat migreny jako objawu chorobowego, a nie cierpienia samoistnego. Nie pozostawił również bez komentarza przemysłów kolejnych badaczy XVII i XVIII wieku: Carlusa Piso („[...] migrena polega na wysięku surowiczym [...]”, „[...] nieokreślony czynnik szkodliwy powodujący zatrucie”), Anhalta (próby wytłumaczenia bólu połowicznego), Egera (lokalizacja bólu w oponach mózgu), Willisa („migrena miałaby jakoby powstawać nie tylko z jelit, lecz i ze śledziony i z wątroby”), Richa (migrena jako objaw mózgowy lub „przejaw nerwicy ogólnej”), Junkera (związek między migreną a dną). Wepfery natomiast Flatau uznał za jednego z najlepszych znawców migreny, w poglądach którego „widać już pierwsze przebliski nowożytnych teorii naczynioworuchowej w migrenie” [5]. W tym czasie pojawiły się też zbliżone do obecnych teorie dotyczące etiologii migreny i te również autor spisał; Junker przypisał objawy „przeziębieniu i wstrząsaniu”, Willis widział związek między migreną a miażdżycą naczyń wewnątrzczaszkowych. Można tu również znaleźć wzmianki o pomysłach według Flatau dziwacznych, ponieważ jako powód cierpienia badacze podawali zmniejszone wydzielanie śliny, szkorbut, a dodatkowo zwracali uwagę na zaraźliwość migreny. W wieku XIX zaczęła się rozwijać nowożytna neurologia, co uchyliło rąbka tajemnicy i pozwoliło, jak się wydaje, lepiej zrozumieć istotę choroby. W 1813 roku francuski lekarz Tissot rozróżnił cztery postaci bólów głowy, do których należały: 1) *cephalalgia* (zwykły ból głowy dotyka-

jący wielu osób), 2) *cephalaea* (stały, gwałtowny, uporczywy ból głowy), 3) *migrena* („[...] ból głowy gwałtowny, okresowy, połowiczny i umiejscowiony przeważnie w okolicy czoła, oka i skroni [...]”), 4) *clou* (ból ograniczający się do drobnego miejsca na głowie). Cytowano te poglądy Tissot przez wiele lat [5]. Pierwsza monografia dotycząca bólu głowy powstała dopiero w drugiej połowie XIX wieku, bo w 1873 roku. Opracował ją Edward Liveing, angielski lekarz związany zawodowo z King’s College Hospital w Londynie. W swojej pracy zatytułowanej „On megrim, sick-headache, and some allied disorders: a contribution to the pathology of nerve-storms” użył terminu *megrim* na określenie migreny, chociaż już w XVIII wieku popularne były takie określenia, jak *migrain* czy *hemicrania*. Jest on również autorem teorii, że istota migreny polega na pierwotnym, dziedzicznym „usposobieniu układu nerwowego”, który wykazuje skłonność do „nieregularnego gromadzenia i wyładowywania siły nerwowej”, tak zwanej burzy nerwowej [6]. Ciekawe są również okoliczności powstania „Migreny”. Profesor Flatau został zaproszony przez Maxa Lewandowskiego do współtworzenia zbiorowej publikacji i napisania rozdziału dotyczącego bólu głowy. Uznał wówczas, że ogromny materiał badawczy, jakim dysponował – kilkaset opisanych przypadków klinicznych, obserwacje własnych napadów migreny – nie może ulec zatraceniu, a pojedynczy rozdział nie będzie odzwierciedleniem problemu. Właśnie tak, na kanwie rozprawy, powstało kilkustronicowe dzieło, które przez wiele lat było obowiązującym podręcznikiem akademickim [3].

JÓZEF EUFEMIUSZ HERMAN I JEGO SZKOŁA

Uczniem i naśladowcą Edwarda Flatau był Józef Eufemiusz Herman, znakomity neurolog, który w 1945 roku został kierownikiem Kliniki Neurologii Akademii Medycznej w Łodzi. Podobnie jak jego mentor, w swojej szeroko zakrojonej działalności naukowej, zajmował się również problematyką bólów głowy. Jest autorem jednej z dwóch powojennych monografii: „O bólach głowy”, wydanej przez Zakład Ubezpieczeń Społecznych w 1950 roku w Warszawie. Druga oryginalna publikacja to „Bóle głowy” profesora Wiktora Steina z 1961 roku wydana również w Warszawie przez PZWL. Z niemałym rozrzewnieniem o profesorze Hermanie mówił jego asystent i przyjaciel profesor Teofan Domżał. Przy okazji jubileuszu 50-lecia pracy zawodowej profesora Antoniego Prusińskiego wspominał ich wspólne wsluchiwanie się w wykłady swojego mistrza. Był to czas, kiedy neurologia okazała się wielką pasją obu „zasłuchanych” młodych studentów medycyny i „najpiękniejszą specjalnością” [7–9]. W 1963 roku, po przejściu profesora Hermana na emeryturę, kierownikiem Kliniki Neurologii w Łodzi został profesor Anto-

ni Prusiński. Profesor Eufemiusz Herman, jako emerytowany profesor, nadal uczestniczył w pracy Kliniki. Był dla wszystkich pracowników wielkim autorytetem. Wiodącym nurtem zainteresowań Kliniki Neurologii w Łodzi pozostawały migrena i inne bóle głowy. Profesor Antoni Prusiński i współpracownicy czuli się, poprzez profesora Hermana, „spadkobiercami” idei Edwar-
da Flataua i uczniami „Szkoły Hermana” [7].

ANTONI PRUSIŃSKI I ŁÓDZKI OŚRODEK LECZENIA MIGRENY

W maju 1974 roku, z inicjatywy profesora Antoniego Prusińskiego, rozpoczął działalność Ośrodek Leczenia Migreny przy Klinice Neurologii w Łodzi. Ośrodek miał charakter ambulatoryjny, niekomercyjny. Był to pierwszy taki ośrodek w Polsce i w Europie Wschodniej. Pierwsi lekarze neurologicy pracujący w tym ośrodku to: Ewa Poźniak-Patewicz, Andrzej Klimek, Agnieszka Durko (ryc. 1). Następnie, z biegiem lat, do zespołu dołączyli kolejni młodszy lekarze (w tym Wojciech Kozubski i Jacek Roźniecki), którzy z pasją pogłębiali wiedzę na temat bólów głowy. Ośrodek szybko rozwijał swoją działalność. Przyjmowano do leczenia i diagnozowania pacjentów z całej Polski. W bardziej skomplikowanych przypadkach pacjentów hospitalizowano w Klinice Neurologii (było to też korzystne dla studentów). Szczególnie przydatna była diagnostyka pacjentów z kłosterowym bólem głowy (wtedy używano terminologii „ból głowy Hortona”). W tamtym czasie wiedza na temat tego bólu głowy wśród lekarzy pozostawała znikoma. Chorzy najczęściej byli leczeni jako cierpiący na neuralgię nerwu trójdzielnego lub migrenę. Pod opieką Ośrodka Leczenia Migreny w Łodzi było 300 chorych z kłosterowym bólem głowy. Ośrodek łódzki, poza leczeniem, zajmował się także badaniami naukowymi oraz szkoleniem podyplomowym. Organizowano w nim kursy podyplomowe dla lekarzy regionu łódzkiego, a także liczne wyjazdowe konferencje szkoleniowe na temat bólów głowy w różnych miastach całej Polski. Klinika Neurologii i Ośrodek Leczenia Migreny w Łodzi przez wiele lat ściśle współpracowały z oddziałem neurologicznym szpitala sanatoryjnego w Kamieniu Pomorskim. W ramach każdego turnusu leczono 10 pacjentów z bólami głowy. Prowadzono badania nad skutecznością leczenia sanatoryjnego w migrenie i bólach głowy typu napięciowego. Wyniki tych obserwacji stały się tematem pracy doktorskiej doktor Barbary Juszczynskiej-Urbańskiej (1993) oraz zostały opublikowane w czasopiśmie „Cephalalgia” w 1991 roku [10].

Działalność profesora Antoniego Prusińskiego i Ośrodka Leczenia Migreny i Kliniki Neurologii w Łodzi przyczyniły się do zwiększonego zainteresowania bólami głowy wśród neurologów w Polsce. W latach 1974–1988 w Łodzi zorganizowano osiem sympozjów „Migrena i pokrewne bóle głowy”, w których

uczestniczyli wykładowcy zagraniczni, będący wówczas największymi autorytetami w tej dziedzinie. Działalność łódzkiego ośrodka, a także stan badań nad migreną w Polsce, zostały opisane i opublikowane w 1993 roku w książce „Headache in Europe” – 1993, pod redakcją Wolfa Dietera Gerbera i Volkera Pfaffenratha. Wiele prac naukowych, doktoratów i habilitacji, które powstały w Klinice Neurologii w Łodzi pod kierunkiem prof. Prusińskiego, dotyczyło migreny i pokrewnych bólów głowy. Profesor Antoni Prusiński należał do założycieli the International Headache Society – IHS (był członkiem Zarządu w latach 1980–1997) oraz the European Headache Federation – EHF (w zarządzie 1990–1997). Należał do Komitetu Klasyfikacyjnego IHS, który w 1988 roku opracował pierwszą, powszechnie przyjętą, klasyfikację bólów głowy. Profesor był redaktorem i założycielem czasopisma „Migrena”, a także członkiem komitetów redakcyjnych takich czasopism, jak „Cephalalgia”, „Headache Quarterly”, „News in Headache” i wielu innych. Podsumowaniem osiągnięć prof. Prusińskiego w dziedzinie bólów głowy (poza innymi kierunkami badań) były liczne monografie na temat migreny i innych bólów głowy. Pierwsza monografia, zatytułowana „Bóle głowy, ich przyczyny i leczenie”, ukazała się w 1973 roku. Potem, do 2010 roku, ukazywały się kolejne, pełne najnowszej i praktycznej wiedzy. Książki te tłumaczono na różne języki i wydawane były w wielu krajach. Profesor był inicjatorem utworzenia Sekcji Badań nad Migreną Polskiego Towarzystwa Neurologicznego – PTN (1976 r.), a następnie Polskiego Towarzystwa Bólów Głowy – PTBG (1997 r.), którego był Honorowym Przewodniczącym [7, 11–13].

POLSKIE TOWARZYSTWO BÓLÓW GŁOWY

Polskie Towarzystwo Bólów Głowy od początku powstania zrzesza wielu lekarzy różnych specjalności, którzy w swojej codziennej praktyce spotykają się z problemem bólów głowy. Podstawą działalności Towarzystwa to niesienie pomocy osobom, które cierpią z tego powodu. Skupia się jednocześnie na promowaniu i wspieraniu badań naukowych, dążąc do rozpowszechniania najnowszych doniesień z zakresu leczenia, profilaktyki, form wspomagających w poszczególnych rodzajach bólów głowy. Towarzystwo opracowało i opublikowało polską edycję aktualnej klasyfikacji bólów głowy. Należąc do EHF oraz IHS, jest reprezentowane na forum międzynarodowym. Nieodłącznym elementem życia naukowego PTBG są cyklicznie organizowane sympozja, konferencje, szkolenia i zjazdy naukowe. Począwszy od I Zjazdu zorganizowanego przez profesora Wojciecha Kozubskiego w Rydzynie pod Poznaniem w 1998 roku, odbyło się osiem takich spotkań:

- II Zjazd w 2001 roku w Juracie
- III Zjazd w 2004 roku w Puławach

- IV Zjazd w 2009 roku w Łodzi
- V Zjazd w 2012 roku w Łodzi
- VI Zjazd w 2015 roku w Warszawie
- VII Zjazd w 2018 roku w Warszawie
- VIII Zjazd w 2022 roku w Lublinie [14].

Wśród dostępnych materiałów można odnaleźć streszczenia referatów i doniesień z II, V, VII i VIII zjazdu. Ale to wystarczy, by sobie uświadomić, jak ważne i wyjątkowe są to spotkania. Wspomniany I Zjazd PTBG zainspirował specjalistów, wzbudzając potrzebę i niejako obowiązek spotkań w celu dzielenia się doświadczeniami klinicznymi i najnowszymi doniesieniami. II Zjazd zgromadził wielu wybitnych migrenologów, bo uczestniczyli w nim między innymi: prof. Antoni Prusiński, prof. Teofan Domżał, prof. Wojciech Kozubski (ówczesny Prezes PTBG), prof. Jacek Roźniecki, dr Agnieszka Durko, prof. Adam Stępień, dr Maria Magdalena Wysocka-Bąkowska, prof. Izabela Domitrz, prof. Krystyna Mitosek-Szewczyk (neurolog nie tylko osób dorosłych, ale także dziecięcy), prof. Ewa Pilarska. Przewodniczącym Komitetu Organizacyjnego V Zjazdu był prof. Jacek Roźniecki. Program w żadnym stopniu nie ustępował programom poprzednich zjazdów. Gorącymi tematami były migrena przewlekła i ból głowy z nadużywania leków. Zorganizowano warsztaty poświęcone nowej metodzie leczenia migreny przewlekłej – toksynie botulinowej, w szczególności praktycznym aspektem jej stosowania. Wyjątkowym wydarzeniem był VII Zjazd. Poświęcono go, zmarłemu w 2017 roku, profesorowi Antoniemu Prusińskiemu – twórcy polskiej migrenologii. Konferencję uświetnił profesor Teofan Domżał, wygłaszając wykład zatytułowany „Od Hipokratesa do Prusińskiego”. Niewątpliwym atutem zjazdu była możliwość spotkania w jednym miejscu lekarzy różnych specjalności, którzy z problemem bólów głowy zmagają się w codziennej praktyce. Swoją punkt widzenia w tym zakresie prezentowali neurologi, neurologi dziecięcy, neurochirurdzy, anestezjolodzy, endokrynolodzy, psychiatry, laryngolodzy, okuliści, lekarze rodzinni, stomatolodzy, psycholodzy. Dostrzeżono zatem konieczność interdyscyplinarnego podejścia do problemu. Podobnie ostatnio zorganizowany VIII Zjazd – w kwietniu 2022 roku – zgromadził wielu ekspertów, również w dziedzinie fizjoterapii, o której coraz częściej mówi się w kontekście terapii wspomagającej w leczeniu bólów głowy różnego pochodzenia. Przewodniczącą Komitetu Organizacyjnego była ustępująca po wieloletniej kadencji Prezes PTBG prof. Izabela Domitrz. Trzeba zaznaczyć, że to ostatnie wydarzenie zorganizowano w trudnych czasach pandemii i wojny toczącej się w Ukrainie. Okoliczności te nieco zmniejszyły frekwencję uczestników, ale bogaty program zapewniał możliwość wszechstronnego skorzystania z wiedzy zaproszonych gości. Trzy dni zostały wypełnione 8 sesjami i 45 wykładami oraz 4 sesjami warsztatów praktycznych. Przypomniano

polskie rekomendacje postępowania w migrenie oraz innych bólach głowy. Na Walnym Zgromadzeniu PTBG na nową Prezes wybrano dr n. med. Magdalenę Boczarską-Jedynak, która w poprzedniej kadencji była zastępcą przewodniczącego Komisji Rewizyjnej PTBG i bardzo aktywnie włączała się w prace Towarzystwa. Uchwalono również Nagrodę imienia Profesora Antoniego Prusińskiego za najlepszą pracę naukową powstałą w okresie kadencji, a dotyczącą bólów głowy. Będzie przyznawana na każdym Zjeździe PTBG. Członkami Komitetu do spraw Nagrody są aktualny Prezes ZG PTBG oraz profesorowie Teofan Domżał i Jan Kochanowski [15–20].

Jak wiadomo, członkowie PTBG podczas Walnego Zgromadzenia wybierają władze Towarzystwa. Pierwszym Prezesem PTBG był, wspomniany wcześniej, wybitny neurolog prof. dr hab. n. med., dr hc. Antoni Prusiński. W kolejnych kadencjach funkcję tę pełnili: prof. dr hab. n. med. Wojciech Kozubski, prof. dr hab. n. med. Adam Stępień, prof. dr hab. n. med. Jacek Roźniecki, prof. dr hab. n. med. i n. o zdr. Izabela Domitrz [14].

Profesor Wojciech Kozubski (ryc. 2) od 1997 roku jest kierownikiem Katedry i Kliniki Neurologii Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu. Podczas I Zjazdu PTBG został następcą prof. Antoniego Prusińskiego na stanowisku Prezesa Towarzystwa, określając funkcję rodzajem dziedzictwa zobowiązującego do kontynuowania myśli swojego wielkiego poprzednika. W latach 2011–2014 pełnił również obowiązki Prezesa Polskiego Towarzystwa Neurologicznego i pozostaje członkiem Zarządu Głównego PTBG. W ramach swojej intensywnej działalności w wielu polskich i międzynarodowych towarzystwach neurologicznych dzieli się ogromną wiedzą i doświadczeniem klinicznym również z zakresu bólów głowy. Jest autorem wielu podręczników dla studentów medycyny, a także lekarzy neurologów oraz wielu artykułów publikowanych w zagranicznych prestiżowych czasopismach [21, 22].

Profesor Adam Stępień (ryc. 3) jest kierownikiem Kliniki Neurologii Wojskowego Instytutu Medycznego w Warszawie. Na stanowisku Prezesa PTBG zastąpił profesora Wojciecha Kozubskiego i pełnił tę funkcję przez dwie kadencje. Pozostaje członkiem Zarządu PTBG. Ponadto pełni funkcję Redaktora Naczelnego czasopisma „Neurologia po Dyplomie”. Jest autorem wielu prac naukowych, publikowanych również za granicą, a także podręcznika „Neurologia”, pięciu monografii poświęconych bólom głowy, w tym zatytułowanych „Bóle głowy – patofizjologia i leczenie” oraz „Migrena i jej postaci kliniczne”. Czynnie uczestniczy w licznych krajowych oraz międzynarodowych konferencjach i zjazdach, dzieląc się z innymi specjalistami, klinicystami swoją szeroką wiedzą i niezwykłym doświadczeniem [22].

Profesor Jacek Roźniecki (ryc. 4) obejmował stanowisko Prezesa PTBG w latach 2009–2015. Od wielu lat jest związany z Katedrą i Kliniką Neurologii Uniwersyteckiego Szpitala Klinicznego im. Norberta Barlickiego w Łodzi. Należy do wielu organizacji

i towarzystw, a także jest autorem wielu publikacji naukowych. Od 2015 roku pełni funkcję Kierownika Kliniki Neurologii, Udarów Mózgu i Neurorehabilitacji Uniwersytetu Medycznego w Łodzi [22].

Profesor Izabela Domitrz (ryc. 5) objęła funkcję Prezes PTBG w 2015 roku i pełniła ją do roku 2022 [22]. Obecnie, jak wspomniano, funkcję tę pełni dr n. med. Magdalena Boczarska-Jedynak (ryc. 6), wybrana 8 kwietnia 2022 roku, podczas ostatniego Zjazdu PTBG w Lublinie [18]. Doktor Magdalena Boczarska-Jedynak przez wiele lat była związana z Kliniką Neurologii Wieku Podeszłego w Centralnym Szpitalu Klinicznym im. Kornela Gibińskiego w Katowicach, a obecnie zarządza prywatną placówką medyczną. Należy do polskich i międzynarodowych towarzystw naukowych, a także jest współautorką licznych prac naukowych, rozdziałów książek i doniesień zjazdowych oraz cenionym wykładownicą na konferencjach i warsztatach naukowo-szkoleniowych. Jest również Krajowym Mentorem międzynarodowego programu edukacyjnego Allergan Medical Institute. To program służący podnoszeniu kwalifikacji lekarzy neurologów w zakresie leczenia toksyną botulinową przewlekłej migreny [23, 24].

W ramach szkoleń dla neurologów i lekarzy rodzinnych odbywały i odbywają się cykle wykładów: Szkoła Migreny, Akademia Bólów Głowy, Warsztaty PTBG. W swojej szeroko zakrojonej działalności PTBG obejmuje patronatem periodyk „Migrena News” – wznowioną odsłonę „Migreny” założonej przez prof. Prusińskiego, kontynuowanej przez prof. Rożnieckiego. To jedynie w Polsce czasopismo, w aktualnej formie wydawane od 2018 roku, w całości poświęcone bólom głowy. Z założenia jego odbiorcami są nie tylko specjaliści zajmujący się bólem głowy, ale wszyscy lekarze spotykający się z tym problemem w codziennej praktyce oraz osoby zainteresowane tą tematyką. Na łamach tego kwartalnika są publikowane ciekawe doniesienia dotyczące bólów głowy (głównie migreny, ale też innych samoistnych czy objawowych). Można tu znaleźć zarówno prace poglądowe, jak i oryginalne, opisy przypadków czy omówienia doświadczeń własnych dotyczących postępowania terapeutycznego. Swoje miejsce znajdują tu artykuły poświęcone terapiom wspomagającym, w tym fizjoterapii [14, 22].

TEOFAN DOMŻAŁ, ADAM STĘPIEŃ I ZAGADNIENIE BÓLU

W czasie, kiedy profesor Antoni Prusiński obejmował stanowisko kierownika Kliniki Neurologii w Łodzi, profesor Tefan Domżał (ryc. 7) przeniósł się do Warszawy, gdzie został powołany na stanowisko Kierownika Kliniki Neurologicznej w nowo otwartym szpitalu wojskowym przy ulicy Szaserów (1965 r.). Placówka wielokrotnie zmieniała nazwę (2. Centralny Szpital Kliniczny Wojskowej Akademii Medycznej, I KP WAM, CKP WAM,

CSK WAM), by obecnie stanowić Wojskowy Instytut Medyczny. Profesor Domżał kierował Kliniką 33 lata, przekazując stanowisko młodszemu kolegom w 1997 roku. Profesor jest utożsamiany przede wszystkim z osiągnięciami w leczeniu choroby Parkinsona, Huntingtona czy Guillaina-Barrégo, w zmniejszeniu śmiertelności wczesnej w Klinice z powodu udaru mózgu, jednak w swojej pracy naukowej wiele uwagi poświęcał jednocześnie bólowi. Zainteresowany był głównie bólem w przebiegu chorób układu nerwowego. Wiele Jego prac jest poświęconych ocenie bólu, bólom krzyża, bólom pochodzenia mięśniowego, ale również bólom głowy. Z inicjatywy profesora Tefana Domżała powstała Sekcja Badania i Zwalczania Bólu PTN, obecnie kierowana przez profesora Adama Stępień, oraz Komisja Patofizjologii i Terapii Bólu w Komitecie Nauk Neurologicznych Polskiej Akademii Nauk. Warto przypomnieć, że profesor Stępień pełnił funkcję przewodniczącego PTBG po profesorze Kozubskim, który skrócił swoją kadencję, obejmując stanowisko prezesa PTN [19, 25–28].

MIGRENOLOGIA WARSZAWSKA

Z inicjatywy dr n. med. Marii Magdaleny Wysockiej-Bąkowskiej w 1981 roku w Warszawie przy Klinice Neurologicznej Warszawskiej Akademii Medycznej (AM), ówczesnego Centralnego Szpitala Klinicznego AM, powstała druga w Polsce poradnia migrenowa. Doktor Wysocka-Bąkowska prowadziła ambulatorium do momentu objęcia stanowiska Ordynatora Oddziału Neurologicznego z Pododdziałem Udarowym Szpitala SZPZOZ w Wołominie, to znaczy do 1994 roku [22]. Poradni jednak nie zlikwidowano. Opiekę nad pacjentami przejęła na krótko lek. Anna Łusakowska, a następnie lek. Izabela Domitrz (obecnie prof. dr hab. n. med. i n. o zdr.). W latach 1994–2017 fachową pomoc otrzymało tu nawet kilka tysięcy pacjentów z bólem głowy różnego pochodzenia oraz powstało wiele prac naukowych będących podstawą pracy doktorskiej i habilitacyjnej profesora Izabeli Domitrz. W 2017 roku poradnię przeniesiono i przekształcono w Poradnię Neurologiczną Bólów Głowy. Do tej pory mieści się ona w Szpitalu Bielańskim przy Klinice Neurologii Wydziału Medycznego Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego i nadal prowadzi ją prof. Izabela Domitrz.

Lata praktyki klinicznej i badań prowadzonych w poradni zaowocowały opracowaniem przez profesora Domitrz wielu artykułów poglądowych, badawczych, opisów przypadków, a także monografii oraz wielu rozdziałów w licznych podręcznikach. Powstało też wiele publikacji książkowych współtworzonych i redagowanych przez Profesora. W 2020 roku prof. Izabela Domitrz objęła stanowisko Kierownika Kliniki Neurologii Wydziału Medycznego Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego oraz stanowisko Lekarza Kierującego Oddziałem Neurologii z Oddziałem Udarowym. Od tego czasu wzrosło zainteresowanie

bólami głowy wśród pracujących tu klinicystów, rozwija się również fizjoterapia w bólach i zawrotach głowy. Dla studentów medycyny i fizjoterapii wprowadzono zajęcia teoretyczne i praktyczne poświęcone bólom i zawrotom głowy. W ostatnim czasie zrealizowano projekty badawcze w migrenie i pokrewnych bólach głowy, wiele projektów przy współpracy zaopieczonych ośrodków jest kontynuowanych, rozpoczęto ponadto przygotowania do realizacji projektu poświęconego migrenie przedsionkowej oraz nawiązano współpracę z ośrodkiem niemieckim. Młodzi koledzy pracujący w Klinice kontynuują prace badawcze oraz włączają się w prace PTBG – lek. Piotr Chądzyński został wybrany na Walnym Zgromadzeniu do Zarządu Głównego PTBG, w którym będzie pełnił funkcję skarbnika. Profesor Domitrz jest Redaktorem Naczelnym kwartalnika „Migrena News”, Przewodniczącą reaktywowanej w 2021 roku (z Sekcji Badań nad Migreną) Sekcją Bólów Głowy PTN, zasiada w Komitecie Redakcyjnym „Polish Journal of Neurology and Neurosurgery”, jest Członkiem European Academy of Neurology (EAN) Scientific Panel Headache oraz Past-Prezesem PTBG po długoletniej kadencji Prezesa w latach 2015–2022 [22].

SZKOŁA POZNAŃSKA

W 2019 roku przy Zespole Poradni Specjalistycznych Szpitala Klinicznego im. Heliodora Świącickiego Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu powstała Poradnia Bólów Głowy prowadzona przez dr hab. n. med. Marię Łukasik. Trafiają tu pacjenci kierowani głównie przez lekarzy neurologów i lekarzy rodzinnych. Ponadto już wcześniej, co najmniej od 2018 roku, w Klinice są realizowane projekty badawcze dotyczące wpływu regulatorów angiogenezy na stan funkcjonalny śródbłónka w migrenie z aurą i ich związku z niemymi klinicznie udaropodobnymi ogniskami w istocie białej mózgu. W wyniku tych działań powstała między innymi praca poglądowa opublikowana w 2018 roku na łamach „Migrena News” [34]. W 2021 roku profesor Łukasik zmieniła, jako koordynator przedmiotu, tryb i program nauczania przedmiotu neurologia dla studentów kierunku lekarsko-dentystycznego Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu, obejmujący między innymi 10 godzin e-learningowych, interaktywnych seminariów dedykowanych wyłącznie bólom głowy i twarzy. Zajęcia te zostały bardzo wysoko ocenione i wyróżnione zarówno przez studentów, jak i hospitujących zajęcia. W latach 2000–2020 w Klinice Neurologii prowadzono również badania farmakokliniczne, między innymi z zastosowaniem z topiramatu, tryptanów, toksyny botulinowej oraz przeciwciał monoklonalnych. W ostatnich latach powstały prace doktorskie z badań nad migreną między innymi dr Michała Modestowicza („Przebiegiem glutaminergicznym w migrenie”) i dr Marty Kowalskiej („Poszukiwanie mar-

kerów genetycznych i biochemicznych o znaczeniu diagnostycznym i terapeutycznym u osób chorych na migrenę”) [30].

WROCŁAW

W styczniu tego roku (2022), z inicjatywy dr hab. n. med. Marty Waliszewskiej-Prosół, przy Klinice Neurologii Uniwersyteckiego Szpitala Klinicznego we Wrocławiu uruchomiono Poradnię Leczenia Migreny i Innych Bólów Głowy. Obecnie specjaliści z tej jednostki współpracują ze światowym autorytetem w dziedzinie bólów głowy – profesorem Richardem Liptonem z Nowego Jorku – prowadząc badania dotyczące sytuacji polskich pacjentów cierpiących z powodu migreny. Projekt wpisuje się w aktualną potrzebę poprawy jakości życia tych chorych, zwracając uwagę na konieczność zwiększenia finansowania leczenia migreny, co zapewniłoby podniesienie standardów opieki i lepszy dostęp do nowoczesnych metod terapii [31].

PODSUMOWANIE

Chociaż wiele wątpliwości, które nurtowało profesora Flataua, do dziś pozostaje w sferze przemyśleń, dociekań i badań, to wydaje się, że kolejne pokolenia lekarzy zainteresowanych i zajmujących się bólami głowy i migreną nie ustają w poszukiwaniu remedium na wszystkie problemy pacjentów cierpiących z powodu bólów głowy. Obiecujące wydaje się zastosowanie w leczeniu przeciwciał monoklonalnych. Zainspirowani autorytetem profesora Prusińskiego kontynuują Jego dzieło. Ośrodek w Łodzi, będący kolebką rozwoju migrenologii w Polsce, i powstałe w ślad po nim poradnie przykliniczne w Warszawie, Poznaniu i Wrocławiu skupiające specjalistów wysokiej klasy nieustannie niosą pomoc chorym, ponieważ wiadomo, że „migrena jest bezsprzecznie jednym z najboleśniejszych cierpień...” [5]. W całej Polsce działa również wiele ośrodków i poradni komercyjnych, co znacznie poprawia dostęp do specjalistów, diagnostyki i terapii.

Wiele już osiągnięto, ale koła czasu i tworzenia nowej historii migrenologii w Polsce nadal się toczą...

PODZIĘKOWANIA

Autorki pragną złożyć podziękowania wszystkim, którzy przyczynili się do powstania tego artykułu, a w szczególności Profesorowi Teofanowi Domżałowi, Profesor Marii Łukasik, Profesorowi Wojciechowi Kozubskiemu, Profesorowi Adamowi Stępniewi, Profesorowi Jackowi Rożnieckiemu, Doktor Magdalenie Boczańskiej-Jedynak, Doktor Marii Magdalenie Wysockiej-Bąkowskiej.

RYCINA 1.

Doktor Agnieszka Durko (zdj. ze zbiorów prywatnych, dzięki uprzejmości dr n. med. Agnieszki Durko).



RYCINA 3.

Profesor Adam Stępień (zdj. ze zbiorów prywatnych, dzięki uprzejmości prof. Adama Stępnia).



RYCINA 2.

Profesor Wojciech Kozubski (zdj. ze zbiorów prywatnych, dzięki uprzejmości prof. Wojciecha Kozubskiego).



RYCINA 4.

Prof. Jacek Rożniecki (zdj. ze zbiorów prywatnych, dzięki uprzejmości prof. Jacka Rożnieckiego).



RYCINA 5.

Profesor Izabela Domitrz (zdj. ze zbiorów prywatnych, dzięki uprzejmości prof. Izabeli Domitrz).



RYCINA 7.

Profesor Teofan Maria Domżał (zdj. ze zbiorów prywatnych, dzięki uprzejmości prof. Teofana Domżała).



RYCINA 6.

Doktor Magdalena Boczarska-Jedynak (zdj. ze zbiorów prywatnych, dzięki uprzejmości dr n. med. Magdaleny Boczarskiej-Jedynak).



Piśmiennictwo

1. Niewodniczy A. Edward Flatau. W 70 rocznicę śmierci i w 90 rocznicę wydania monografii „Migrena”. *Migrena*. 2003; 1: 33-37.
2. Domżał TO. O neurologii w historii, esejach i wykładach. Wydanie I. Wydawnictwo Czelej, Lublin 2017: 51-59.
3. Lewera D. Edward Flatau – współtwórca światowej neurologii. *Pol Przegl Neurol*. 2020; 15(4): 243-249, doi: 10.5603/ppn.2019.0039.
4. Konieczna S, Koziorowski D. Edward Flatau (1868-1932) – world-leading pioneer of neurology and neurosurgery. *Neurol Neurochir Pol*. 2020; 54(2): 211-216, doi: 10.5603/PJNNS.a2020.0016, indexed in Pubmed: 32101323.
5. Flatau E. *Migrena*. Wydawnictwa Towarzystwa Naukowego Warszawskiego, Warszawa 1912.
6. Modestowicz M, Kozubski W. Migrena w ujęciu historycznym. *Migrena News* 2019; 1(4): 5-10.
7. Durko A. Wywiad przeprowadzony drogą mailową, kwiecień 2022.
8. Domżał TO. Profesorze Antonim Prusińskim – refleksje własne z okazji Jubileuszu. *Migrena*. 2003; 1: 11-14.
9. Domżał TO. O neurologii w historii, esejach i wykładach. Wydawnictwo Czelej, Lublin 2017: 168-172.
10. Prusinski A, Urbansko B, Durko A et al. The prophylactic treatment of migraine in the Health Resort/SPA. *Cephalalgia*. 2016; 11 (11_Suppl): 150-151, doi: 10.1177/0333102491011s1181.
11. Niewodniczy A. Prof. dr hab. med., dr h.c. Antoni Prusiński – 50-lecie pracy zawodowej. *Migrena*. 2003; 1: 4-9.
12. Rożniecki J. Mistrz. *Migrena*. 2003; 1: 14-16.
13. Rożniecki J. Profesor Antoni Prusiński – mistrz, nauczyciel i lekarz. *Migrena News*. 2018; 1(1): 5-6.
14. Historia Polskiego Towarzystwa Bólów Głowy. <http://www.ptbg.pl/ptbg.php?opc=HI> (May 4, 2022).
15. Streszczenie referatów i doniesień z II Zjazdu PTBG. *Migrena*. 2001; 1: 8-26.
16. Rożniecki J. Sprawozdanie z V Zjazdu PTBG. http://a.umed.pl/pl/_akt/inf_tmp/2012/PTBG-program (April 13, 2022).
17. Streszczenia wykładów VII Zjazdu Polskiego Towarzystwa Bólów Głowy. *Migrena*. 2018; 1(1): 41-54.
18. Domitrz I. Sprawozdanie z VIII Zjazdu. <http://www.ptbg.pl/ptbg.php?> (May 4, 2022).
19. Streszczenia wykładów VIII Zjazdu Polskiego Towarzystwa Bólów Głowy, Lublin 7-9.04.2022. *Migrena News*. 2022; 6(5): 9-23.
20. Mielańczuk-Lubecka B. Materiały własne z VIII Zjazdu Polskiego Towarzystwa Bólów Głowy, Lublin 2022.
21. Kozubski W. Profesor. *Migrena*. 2003; 1: 10-11.
22. Mielańczuk-Lubecka B. Materiały z wywiadu przeprowadzonego z Profesor Izabelą Domitrz w dniach 15-29 kwietnia 2022.
23. Boczarska-Jednak M. Wywiad przeprowadzony drogą mailową, maj 2022.
24. Boczarska-Jednak M. <https://instytutboczarska.pl/boczarska-jedynak-zawodowo/> (May 8, 2022).
25. Domżał T. Historia Polskiego Towarzystwa Neurologicznego. *Pol Przegl Neurol*. 2018; 4(14): 194-199.
26. Domżał T. Kliniczne podstawy badania i oceny bólu – wprowadzenie do tematu. *Pol Przegl Neurol*. 2007; 4(3): 211-215.
27. Łyczak P, Sygitowicz M. Spotkanie z Mistrzem prof. dr. hab. med. Teofanem Domżałem. *Migrena*. 2003; 3: 8-11.
28. Kotowicz J. Laudacja Profesora Teofana Marii Domżała. *Migrena*. 2003; 2: 5-8.
29. Smolińska N, Łukasik M. Związek migreny ze zmianami strukturalnymi w mózgu. *Migrena News*. 2018; 1(3): 88-94.
30. Łukasik M. Wywiad przeprowadzony drogą mailową, kwiecień 2022.
31. Aktualności Uniwersyteckiego Szpitala Klinicznego we Wrocławiu. *Migrena – choroba neurologiczna, a nie tylko ból głowy*. <http://www.usk.wroc.pl/index.php?> (May 8, 2022).

Skrócona informacja o leku: BOTOX®, 100 jednostek Allergan, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań

NAZWA: BOTOX, 100 jednostek Allergan, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań. Toksyna botulinowa typu A do wstrzykiwań. **SKŁAD:** 1 fiołka zawiera: kompleks neurotoksyny Clostridium botulinum typu A (900 kU), 100 jednostek Allergan. Jedna jednostka odpowiada średniej dawce śmiertelnej (LD50), po podaniu dożrewnowemu rozpuszczonej toksyny myszom w określonych warunkach. Jednostki są specyficzne dla produktu leczniczego BOTOX i nie są porównywalne z jednostkami innych produktów leczniczych toksyny botulinowej. Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz Charakterystyka Produktu Leczniczego (dalej ChPL). **POSTAĆ FARMACEUTYCZNA:** Proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań. Białe proszki. Ciężar cząsteczek BOTOX ma wpływ na jego właściwości, który może być trudny do zaobserwowania na dnie fiołki. **WSKAZANIA DO STOSOWANIA:** Profilaktyka bólów głowy u pacjentów dorosłych cierpiących na przewlekłą migrenę (ból głowy występujący 15 dni w miesiącu lub częściej). **Dawkowanie i sposoby podawania:** Zalecane jednostki Allergan odnoszą się do produktu BOTOX i nie są porównywalne z jednostkami innych produktów toksyny botulinowej. Pacjenci w podeszłym wieku: Dawkowanie u pacjentów w podeszłym wieku jest takie samo, jak u młodszych, dorosłych pacjentów. Należy stosować najmniejszą zalecaną dawkę w danym wskazaniu. W przypadku wstrzykiwania kolejnych dawek zaleca się stosowanie najmniejszej skutecznej dawki produktu leczniczego, zachowując w oparciu o wskazania kliniczne możliwie najdłuższe odstępy między kolejnymi wstrzyknięciami. Ostrożność należy zachować w przypadku wystąpienia odpowiedniej historii w indywidualnym, w 0,1 ml, fiołce rozcieńczalnika niezbędna do rekonstrukcji produktu jest różna dla poszczególnych mięśni. Każda strzykawka powinna być odpowiednio oznakowana. Produkt leczniczy BOTOX poddać rekonstrukcji, stosując jałowy roztwór soli fizjologicznej niezawierający środków konserwujących (0,9% chlorku sodu do wstrzykiwań). Instrukcje dotyczące przygotowania produktu leczniczego do stosowania oraz stosowania, przenoszenia i usuwania fiołki podano w ChPL. Sposób podawania: BOTOX może być podawany jedynie przez lekarzy posiadających odpowiednie kwalifikacje i udokumentowane doświadczenie w prowadzeniu terapii i stosowaniu wymaganego sprzętu. Ogólne obowiązujący poziom optymalnej dawki oraz liczba mięśni wstrzyknięć do jednego mięśnia nie zostały ustalone do wszystkich wskazań. W takich przypadkach lekarz powinien opracować indywidualne schematy podawania produktu. Optymalny poziom dawki należy ustalić w wyniku prób z użyciem różnych sześcianów produktu. **Przewlekła migrena:** Zalecana igła: Jałowa igła o rozmiarze 30 G, 0,5 cala. **Wskazówki dotyczące podania:** Rozpoznanie chronicznej migreny, a także podanie produktu leczniczego BOTOX powinno odbywać się wyłącznie pod nadzorem lekarza neurologa, specjalisty z zakresu leczenia migreny. Wstrzyknięcie dokonuje się w mięśnie 7 okolic głowy/szyi, zgodnie z rycinami i tabelą zamieszczoną poniżej. U pacjentów o bardziej grubych mięśniach szyi może zachodzić potrzeba użycia igły 1-calowej. Z wyjątkiem mięśnia podłużnego, do którego produktu leczniczy należy wstrzyknąć w jedno miejsce (w linii środkowej mięśnia), wszystkie mięśnie należy ostrzyknąć obustronnie. Połowę zastrzyków należy podać w mięśnie po lewej, a drugą połowę w mięśnie po prawej stronie głowy i szyi. Jeśli ból dominuje w określonej okolicy, można wykonać dodatkowe wstrzyknięcia po jednej lub obu stronach do 3 określonych grup mięśni (polityczne, skroniowe i czworoboczne); do każdego mięśnia można wstrzyknąć dawkę maksymalną. **Zalecana dawka:** W leczeniu przewlekłej migreny zaleca się od 155 do 195 jednostek (i) po rekonstrukcji produktu leczniczego BOTOX wstrzykniętego domięśniowo (im) po 0,1 ml (j) do 31 maksymalnie 39 miejsc. Dawkowanie produktu leczniczego BOTOX u pacjentów z przewlekłą migreną z wyszczególnieniem mięśni:

Blefarospazm, polowiczny kurcz twarzy	12 lat (patrz ChPL)
Dystonia szyjna	12 lat (patrz ChPL)
Ogniskowa spastyczność u dzieci	2 lata (patrz ChPL)
Nadpotliwość pach	12 lat (ograniczone dane u młodzieży w wieku między 12 i 17 lat, patrz ChPL)

Poniższe informacje są istotne podczas rekonstrukcji:

Jeśli podczas jednego zabiegu używane są różne właściwości fiolek produktu leczniczego BOTOX, należy zwrócić uwagę, aby użyć właściwej ilości rozcieńczalnika, w celu uzyskania odpowiedniej liczby wstrzyknięć w 0,1 ml, fiołce rozcieńczalnika niezbędna do rekonstrukcji produktu jest różna dla poszczególnych mięśni. Każda strzykawka powinna być odpowiednio oznakowana. Produkt leczniczy BOTOX poddać rekonstrukcji, stosując jałowy roztwór soli fizjologicznej niezawierający środków konserwujących (0,9% chlorku sodu do wstrzykiwań). Instrukcje dotyczące przygotowania produktu leczniczego do stosowania oraz stosowania, przenoszenia i usuwania fiołki podano w ChPL. Sposób podawania: BOTOX może być podawany jedynie przez lekarzy posiadających odpowiednie kwalifikacje i udokumentowane doświadczenie w prowadzeniu terapii i stosowaniu wymaganego sprzętu. Ogólne obowiązujący poziom optymalnej dawki oraz liczba mięśni wstrzyknięć do jednego mięśnia nie zostały ustalone do wszystkich wskazań. W takich przypadkach lekarz powinien opracować indywidualne schematy podawania produktu. Optymalny poziom dawki należy ustalić w wyniku prób z użyciem różnych sześcianów produktu. **Przewlekła migrena:** Zalecana igła: Jałowa igła o rozmiarze 30 G, 0,5 cala. **Wskazówki dotyczące podania:** Rozpoznanie chronicznej migreny, a także podanie produktu leczniczego BOTOX powinno odbywać się wyłącznie pod nadzorem lekarza neurologa, specjalisty z zakresu leczenia migreny. Wstrzyknięcie dokonuje się w mięśnie 7 okolic głowy/szyi, zgodnie z rycinami i tabelą zamieszczoną poniżej. U pacjentów o bardziej grubych mięśniach szyi może zachodzić potrzeba użycia igły 1-calowej. Z wyjątkiem mięśnia podłużnego, do którego produktu leczniczy należy wstrzyknąć w jedno miejsce (w linii środkowej mięśnia), wszystkie mięśnie należy ostrzyknąć obustronnie. Połowę zastrzyków należy podać w mięśnie po lewej, a drugą połowę w mięśnie po prawej stronie głowy i szyi. Jeśli ból dominuje w określonej okolicy, można wykonać dodatkowe wstrzyknięcia po jednej lub obu stronach do 3 określonych grup mięśni (polityczne, skroniowe i czworoboczne); do każdego mięśnia można wstrzyknąć dawkę maksymalną. **Zalecana dawka:** W leczeniu przewlekłej migreny zaleca się od 155 do 195 jednostek (i) po rekonstrukcji produktu leczniczego BOTOX wstrzykniętego domięśniowo (im) po 0,1 ml (j) do 31 maksymalnie 39 miejsc. Dawkowanie produktu leczniczego BOTOX u pacjentów z przewlekłą migreną z wyszczególnieniem mięśni:

	Zalecana dawka
Mięsień głowy/szyi	Dawka całkowita (liczba miejsc. *)
Mięsień marszycowy brwi*	10 jednostek (2 miejsca)
Podłużny	5 jednostek (1 miejsce)
Czołowy*	20 jednostek (4 miejsca)
Skroniowy*	40 jednostek (8 miejsc) do 50 jednostek (do 10 miejsc)
Polityczny*	30 jednostek (6 miejsc) do 40 jednostek (do 8 miejsc)
Grupa mięśni przykregosłupowych*	20 jednostek (4 miejsca)
Czworoboczny*	30 jednostek (6 miejsc) do 50 jednostek (do 10 miejsc)
Całkowity zakres dawkowania:	155 jednostek do 195 jednostek 31 do 39 miejsc

* 1 wstrzyknięcie im. = 0,1 ml + 5 jednostek produktu leczniczego BOTOX

* Dawka wstrzykiwana obustronnie

Informacje dodatkowe: Zaleca się powtarzanie leczenia co 12 tygodni. **WAGI DOTYCZĄCE WSZYSTKICH WSKAZAŃ:** W przypadku niepowodzenia terapeutycznego po pierwszym zabiegu, definiowanego jako brak zmniejszenia poprawy po miesiącu od podania produktu w porównaniu ze stanem wyjściowym, należy rozważyć następujące strategie postępowania: Kliniczna weryfikacja, która może obejmować badanie elektromiograficzne w celu oceny działania toksyny w mięśniach/mięśniach, po wstrzyknięciu. Analizę przyczyn niepowodzenia, do których można zaliczyć między innymi: - niewłaściwy wybór mięśni do wstrzyknięcia, - za małą dawkę produktu, - nieprawidłową technikę wstrzyknięcia, - występowanie stalego przykurcu, - za słabe mięśnie antagonistyczne, - powstanie przeciwciał neutralizujących toksynę. Ponowne rozważenie wskazania do leczenia z zastosowaniem toksyny botulinowej typu A. Jeśli nie wystąpiły jakiegokolwiek działania niepożądane po pierwszym zabiegu, należy rozważyć powtórzenie leczenia z zwróceniem uwagi na następujące wskazania: - alergia na składniki produktu, - oparcie o analizę wcześniejszego niepowodzenia terapeutycznego, b) zastosowanie EMG, c) zachowanie e trzymiesięcznego odstępu pomiędzy kolejnymi zabiegami. W przypadku braku lub niezadawalającego skutku leczniczego po drugim cyklu leczenia należy rozważyć zastosowanie alternatywnych metod postępowania. W leczeniu dorosłych pacjentów, w tym leczenia z powodu wielu wskazań, maksymalna łączna dawka nie powinna przekraczać 400 jednostek, w odstępie 12-tygodniowych. **PRZECIWWSKAZANIA:** BOTOX jest przeciwwskazany: - u osób o znanej nadwrażliwości na kompleks neurotoksyny Clostridium botulinum typu A lub na którąkolwiek substancję pomocniczą; - jeśli w miejscu, w którym ma być podany, występuje zakażenie. W przypadku leczenia zaburzeń czynności pęcherza moczowego produktu leczniczy BOTOX jest przeciwwskazany także: - u pacjentów z zakażeniem dróg moczowych w momencie leczenia - u pacjentów z ostrym zatrzymaniem moczu w momencie terapii, który nie są rutowno poddani cewnikowaniu; - u pacjentów, którzy nie chcą i/lub nie mogą rozpocząć cewnikowania po terapii, jeśli byłoby to konieczne. **SPECJALNE OSTRZEŻENIA I ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE STOSOWANIA:** Ogólne ostrzeżenia dotyczące wszystkich wskazań: Nie należy przekraczać zalecanych dawek ani częstotści podawania produktu leczniczego BOTOX z uwagi na ryzyko przedawkowania, nadmiernego osłabienia mięśni, rozprzestrzeniania się toksyny w miejscu odległym od miejsca podania oraz powstania przeciwciał neutralizujących. Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 2 mmol sodu (23 mg) na fiołkę, to znaczy produkt leczniczy uznaje się za „wolny od sodu”. Dawkowanie początkowe u pacjentów dotychczas nie otrzymujących należy rozpocząć od najmniejszej dawki zalecanej w poszczególnych wskazaniach. Zarówno lekarze przepisujący produkt, jak i pacjenci powinni być świadomi, że działania niepożądane mogą wystąpić mimo dobrej tolerancji wcześniejszych wstrzyknięć. Należy zatem zachować ostrożność za każdym razem kiedy produkt jest podawany. Donoszono o występowaniu działań niepożądanych związanych z rozprzestrzenieniem się toksyny w miejscu odległym od miejsca podania (patrz: punkt 4.8). Niekiedy powodowały one śmierć pacjenta, w niektórych przypadkach związaną z utrudnieniem połknięcia (dysfagia), zapaleniem płuc i (lub) znacznym osłabieniem. Objawy te są zgodne z mechanizmem działania toksyny botulinowej, a ich występowanie stwierdzano w kilka godzin do kilku tygodni po podaniu. Ryzyko wystąpienia ich objawów jest prawdopodobnie większe w przypadku pacjentów z chorobami współistniejącymi oraz zaburzeniami, które mogą predysponować do ich wystąpienia, w tym również u dzieci i dorosłych leczonych z powodu spastyczności oraz w przypadku pacjentów otrzymujących także dawki produktu leczniczego. U pacjentów leczonych terapeutycznymi dawkami także może wystąpić nadmierne osłabienie mięśni. Należy zachować ostrożność stosując produkt u pacjentów w podeszłym wieku oraz u pacjentów znanych osłabionych. Zasadniczo, badania kliniczne z udziałem produktu leczniczego BOTOX nie wykazały różnic w odpowiedzi pomiędzy pacjentami w podeszłym wieku w porównaniu z pacjentami młodszymi. Należy ostrożnie ustalać dawkowanie u pacjentów w podeszłym wieku, zaczynając od dalszej granicy zakresu dawkowania. Lekarz powinien decydować o podjęciu leczenia, w oparciu o stosunek korzyści do ryzyka, indywidualnie dla każdego pacjenta. Donoszono o występowaniu zaburzeń polikaliowa również wówczas, gdy produkt podawany był w inną miejsc, niż mięsień szyi (patrz ChPL). U pacjentów z subklinicznymi lub klinicznymi objawami nieprawidłowości przewodzenia nerwowo-mięśniowego, jak myasthenia gravis czy zespół Lambert-Eaton u pacjentów z obwodowymi neuropatiami ruchowymi (np. stwierdzenie zanikowe bezcenne albo neuropatia ruchowa) produkt BOTOX powinien być stosowany z dużą ostrożnością i pod ścisłą kontrolą. Może to niech występować nadmierne wrażliwość na takie czynniki, jak toksyna botulinowa, co może prowadzić do nadmiernego osłabienia mięśni, zaś ryzyko wystąpienia klinicznie istotnych układowych działań niepożądanych (w tym ciężkiej dysfagii i zaburzeń układu oddechowego) może być zwiększone nawet w wyniku

zastosowania typowych dawek tego produktu. U takich pacjentów produkt powinien być stosowany przez specjalistę, lekarza z doświadczeniem i wykwalifikowanego, za którym lekarz odpowiedzialny przejął nad tym ryzykiem. Pacjenci z dysfagią i zachłyceniem w wyżej wymienionej terapii z zachowaniem największej ostrożności. Pacjenci lub udzielający pomocy powinni uważać natychmiast pomoc medyczną, jeżeli nastąpiła trudności w połknięciu, mowie lub oddychaniu. Tak jak w przypadku każdego leczenia, które umożliwia pacjentowi o siedzącym trybie życia powrót do aktywności, należy zwrócić uwagę aby aktywność zwiększać stopniowo. Należy zapoznać się z anatomią i ewentualnymi zmianami wynikającymi z przebytych zabiegów chirurgicznych miejsca planowanego wstrzyknięcia przed podaniem produktu BOTOX. Obserwowano przypadki odmy związane z wstrzyknięciem produktu BOTOX w pobliżu klatki piersiowej. Należy zachować ostrożność podczas wstrzykiwania w bezczelnej błonie szyi, zwłaszcza w okolicie wierzchołków płuc lub innych wrażliwych struktur anatomicznych. Ciężkie przypadki działań niepożądanych, w tym przypadki zgłówn osłabienia u pacjentów, mogą być związane z BOTOX wstrzyknięciem poza zarejestrowanymi wskazaniami, bezpośrednio w gruźlicy ślimowej, okolicie ustno-żuchwogardłowej, w przęzły lub żołądek. Niektórzy z opisywanych pacjentów mieli wcześniej zaburzenia połknięcia lub znacznego stopnia osłabienie. W rzadkich przypadkach donoszono o występowaniu ciężkich i (lub) natychmiastowych reakcji nadwrażliwości, w tym anafilaksji, choroby posurowiczej, pokrzywki, obrzęku tkanek miękkich i duszności. Niektóre z nich występowały po zastosowaniu produktu BOTOX w monitoracji bądź w leczeniu skojarzonym z innymi lekami, których stosowanie związane jest z występowaniem podobnych reakcji. W przypadku wystąpienia takiej reakcji należy przerwać stosowanie produktu BOTOX i natychmiast rozpocząć odpowiednie leczenie. W przypadku, np. poddać pacjent epinefrin. Odnotowano jeden przypadek reakcji anafilaktycznej u pacjenta, który zmarł w skutek podania nieprawidłowo rozcieńczonego produktu razem z 5 ml 1% roztworu lidokainy. Podobnie jak w przypadku innych wstrzyknięć, może dojść do wystąpienia zaburzeń w miejscu wstrzyknięcia związanego z podaniem. Wstrzyknięcie może spowodować miejscowe zakażenie, ból, stan zapalny, paręstęzie, niedoczułość, tkliwość usiówką, obrzęk, rumień i (lub) krwawienie/siniak. Ból i (lub) być związany z podaniem może spowodować wystąpienie reakcji wazopagalnych, np. omdleń, niedociśnienia itp. **Należy zachować ostrożność podczas podawania produktu BOTOX, gdy w miejscu proponowanego wstrzyknięcia występuje stan zapalny, a także w tych przypadkach, w których występuje znaczne osłabienie lub zanik mięśni wybranych do iniekcji.** Ponadto, należy zachować ostrożność stosując BOTOX u pacjentów z obwodowymi neuropatiami ruchowymi (np. stwierdzenie zanikowym boczny lub neuropatią ruchową). Odnotowano przypadki działań niepożądanych dotyczących układu serowo-naczyniowego, łącznie z arytmia i zawalem mięśnia sercowego, niektóre ze skutkiem śmiertelnym. U niektórych pacjentów stwierdzono istnienie wcześniej czynnik ryzyka, w tym istniejącą chorobę układu serowo-naczyniowego. Donoszono o wystąpieniu nowych lub nawrocie drgawk, zazwyczaj u pacjentów, u których występuje predyspozycja do ich występowania. Nie ustalono dokładnego związku między nimi a podawaniem produktu BOTOX. Wśród danych dominalnych zgłoszenia u pacjentów ze spastycznością (przykurczami) w mózgowym porażeniu dziecięcym. Wytorozon przeciwdziała przewłoku toksynie botulinowej typu A mogą zmniejszać skuteczność leczenia i mogą powodować inne skutki. Wyniki niektórych badań klinicznych powstawania przeciwciał dochodzi częściej wówczas, gdy czas pomiędzy kolejnymi dawkami produktu BOTOX jest krótszy oraz gdy stosowane są duże dawki. W stosownych przypadkach, możliwość powstawania przeciwciał może być minimalizowana poprzez podawanie najmniejszej skutecznej dawki, zachowując w oparciu o ocenę kliniczną możliwie najdłuższe odstępy między kolejnymi wstrzyknięciami. Kliniczne nieprawidłowości powstałe podczas potwornego stosowania produktu BOTOX (dotyczy to wszystkich klinisk botulinowych) mogą być wynikiem różnych procedur rozpuszczania zawartości fiołki, przern mięśni wstrzyknięciami, różnych miejsc do których produkt jest wstrzykiwany i nieznacznej różnicy mocy podanej dawki, która została określona metodą biologiczną „identyfikowalności”. W celu poprawy identyfikowalności biologicznych produktów leczniczych, należy czytelnie zapisać nazwę i numer serii podawanego produktu. Dzieci i młodzież Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu BOTOX we wskazaniach innych, niż te, które, dotyczą dzieci i młodzieży. W okresie po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu rzadko zgłaszano przypadki rozprzestrzeniania się toksyny w miejsca odległe od miejsca podania u dzieci i młodzieży, u których występowały choroby współistniejące, zazwyczaj dziecięce porażenie mózgowe. W zgłaszanych przypadkach zastosowana dawka zazwyczaj przekraczała dawkę zalecaną (patrz ChPL). Odnotowano rzadkie przypadki zgłówn związane z zachłystowym zapaleniem płuc u dzieci z ciężkim dziecięcym porażeniem mózgowym, po zastosowaniu toksyny botulinowej, poza zarejestrowanymi wskazaniami (off-label) (np. podanie w obszarze szyi). Należy zachować szczególną ostrożność podczas leczenia dzieci i młodzieży ze znacznym osłabieniem nerwowym, utrudnieniem połknięcia (dysfagia) lub niedawno przebyłym zachłystowym zapaleniem płuc lub inną chorobą płuc. Leczenie pacjentów w zym stanie ogólnym może być tylko wówczas, jeżeli oceniono, że w przypadku danego pacjenta, potencjalne korzyści przeważają nad ryzykiem. **ZABURZENIA NEUROLOGICZNE:** Ogniskowa spastyczność stawu skokowego i stopy związana z dynamiczną deformacją stopy kośko-szpotałą u dzieci z mózgowym porażeniem dziecięcym oraz ogniskowa spastyczność stawu skokowego, stopy, nadgarstka i dłoni u pacjentów dorosłych po udarze. Podawanie produktu BOTOX w leczeniu ogniskowej spastyczności zostało zabrane jedynie w połączeniu ze standardowymi schematami leczenia i nie jest przeznaczone do zastąpienia tych procedur. BOTOX prawdopodobnie nie jest skuteczny w zwalczaniu zakrzepów, ruchu stawów, zmieniwny stawu, stalego przykurcu. Produkt leczniczy BOTOX nie powinien być stosowany w leczeniu ogniskowej spastyczności kończyn górnej (dłoni i nadgarstka) oraz kończyn dolnej (stawu skokowego i stopy) u dorosłych pacjentów po udarze, jeżeli nie oczekuje się aby zmniejszenie napęcia mięśni mogło spowodować poprawę czynności (np. poprawę chodu), lub poprawę objawów podmiotowych (np. zmniejszenie bólu) lub ułatwienie opieki nad pacjentem. W przypadku spastyczności kończyn dolnej poprawa w zakresie zaburzeń czynności stawu skokowego może być ograniczona jeżeli leczenie produktem leczniczym BOTOX rozpoczęło po okresie dłuższym niż 2 lata od udaru, lub u pacjentów ze spastycznością stawu skokowego o mniejszej ciężkości (Zmodyfikowana Skala Ashwortha (MAS) <3). Należy zachować ostrożność podczas leczenia dorosłych pacjentów ze spastycznością podurawową, z uwagi na ryzyko przykurcu stawu u pacjentów. Produkt leczniczy BOTOX należy stosować ostrożnie w leczeniu ogniskowej spastyczności kończyn górnej (nadgarstka i dłoni) oraz kończyn dolnej (stawu skokowego i stopy) po udarze u pacjentów w podeszłym wieku, z istnymi chorobami współistniejącymi, a leczenie należy rozpocząć wyłącznie wtedy, gdy uważa się, że korzyści z niego wynikające przewyższają potencjalne ryzyko. Produkt leczniczy BOTOX należy stosować wyłącznie w leczeniu podurawowej spastyczności kończyn górnych i (lub) dolnych po ocenie przeprowadzonej przez lekarza specjalistę, mającego doświadczenie w rehabilitacji pacjentów po udarze. Po wprowadzeniu produktu do obrotu donoszono o przypadkach śmierci po podaniu toksyny botulinowej (w niektórych przypadkach związanych z zachłystowym zapaleniem płuc) związanych z rozprzestrzenieniem się toksyny w miejsca odległe od miejsca podania u dzieci i chorobami współistniejącymi, w tym chorobami sercowo-naczyniowymi. Kłopot, powłok (blefarospazm) i obrzęk. Zmniejszenie częstotli migreny występującej po wstrzyknięciu toksyny botulinowej do mięśnia okężnego oka, może prowadzić do patologicznych zmian rogówki. Należy dokładnie sprawdzić wrażliwość rogówki oka po podaniu produktu oraz uniknąć wstrzyknięć w dolną powiekę, aby nie doprowadzić do wynięcia powieki, a w przypadku pojawienia się uszkodzeń nabłonka rogówki, należy je intensywnie leczyć. Leczenie może wymagać podania kropli ochronnych, maści, miękkich soczewek terapeutycznych, przyniknięcia oka opaską lub innych zabiegów. W miękkich tkankach powieki łatwo występuje wybroczny. Można temu zapobiegać przez łagodny ucisk w miejscu wstrzyknięcia. Ze względu na antycholinergiczne działanie toksyny botulinowej, należy zachować szczególną ostrożność u pacjentów z rykiem jagoty z zamkniętym kątem przesaczenia. Dysfagia należy uważać za poważny objaw, który może być powodem do podawania leków przeciwdrożdżycowych. Pacjenci mogą mieć trudności w połknięciu, w tym trudności w połknięciu mogą utrzymywać się przez dwa do trzech tygodni po wstrzyknięciu toksyny, ale były zgłoszone przypadki dysfagii utrzymujące się do pięciu miesięcy po wstrzyknięciu. W konsekwencji zaburzenia połknięcia może wystąpić duszność, aspiracja i czasami potrzeba karmienia przez zgłębnik. W rzadkich przypadkach donoszono o występowaniu zapalenia płuc a nawet przypadków śmiertelnych po aspiracji w przebiegu dysfagii. Ograniczenie dawki toksyny botulinowej wstrzykiwanej do mięśnia sternocleidomastoideus do wartości poniżej 100 jednostek może zmniejszyć występowanie dysfagii. Wyższe ryzyko wystąpienia dysfagii obserwowano u pacjentów o mniejszej masie mięśni szkieletowych u pacjentów, którym obustronnie wstrzyknięto toksynę w mięsień sternocleidomastoideus. Wytorozon przeciwdziała przewłoku toksynie botulinowej typu A mogą zmniejszać skuteczność leczenia i mogą powodować inne skutki. Wyniki niektórych badań klinicznych powstawania przeciwciał dochodzi częściej wówczas, gdy czas pomiędzy kolejnymi dawkami produktu BOTOX jest krótszy oraz gdy stosowane są duże dawki. W stosownych przypadkach, możliwość powstawania przeciwciał może być minimalizowana poprzez podawanie najmniejszej skutecznej dawki, zachowując w oparciu o ocenę kliniczną możliwie najdłuższe odstępy między kolejnymi wstrzyknięciami. Kliniczne nieprawidłowości powstałe podczas potwornego stosowania produktu BOTOX (dotyczy to wszystkich klinisk botulinowych) mogą być wynikiem różnych procedur rozpuszczania zawartości fiołki, przern mięśni wstrzyknięciami, różnych miejsc do których produkt jest wstrzykiwany i nieznacznej różnicy mocy podanej dawki, która została określona metodą biologiczną „identyfikowalności”. W celu poprawy identyfikowalności biologicznych produktów leczniczych, należy czytelnie zapisać nazwę i numer serii podawanego produktu. Dzieci i młodzież Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu BOTOX we wskazaniach innych, niż te, które, dotyczą dzieci i młodzieży. W okresie po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu rzadko zgłaszano przypadki rozprzestrzeniania się toksyny w miejsca odległe od miejsca podania u dzieci i młodzieży, u których występowały choroby współistniejące, zazwyczaj dziecięce porażenie mózgowe. W zgłaszanych przypadkach zastosowana dawka zazwyczaj przekraczała dawkę zalecaną (patrz ChPL). Odnotowano rzadkie przypadki zgłówn związane z zachłystowym zapaleniem płuc u dzieci z ciężkim dziecięcym porażeniem mózgowym, po zastosowaniu toksyny botulinowej, poza zarejestrowanymi wskazaniami (off-label) (np. podanie w obszarze szyi). Należy zachować szczególną ostrożność podczas leczenia dzieci i młodzieży ze znacznym osłabieniem nerwowym, utrudnieniem połknięcia (dysfagia) lub niedawno przebyłym zachłystowym zapaleniem płuc lub inną chorobą płuc. Leczenie pacjentów w zym stanie ogólnym może być tylko wówczas, jeżeli oceniono, że w przypadku danego pacjenta, potencjalne korzyści przeważają nad ryzykiem. **ZABURZENIA NEUROLOGICZNE:** Ogniskowa spastyczność stawu skokowego i stopy związana z dynamiczną deformacją stopy kośko-szpotałą u dzieci z mózgowym porażeniem dziecięcym oraz ogniskowa spastyczność stawu skokowego, stopy, nadgarstka i dłoni u pacjentów dorosłych po udarze. Podawanie produktu BOTOX w leczeniu ogniskowej spastyczności zostało zabrane jedynie w połączeniu ze standardowymi schematami leczenia i nie jest przeznaczone do zastąpienia tych procedur. BOTOX prawdopodobnie nie jest skuteczny w zwalczaniu zakrzepów, ruchu stawów, zmieniwny stawu, stalego przykurcu. Produkt leczniczy BOTOX nie powinien być stosowany w leczeniu ogniskowej spastyczności kończyn górnej (dłoni i nadgarstka) oraz kończyn dolnej (stawu skokowego i stopy) u dorosłych pacjentów po udarze, jeżeli nie oczekuje się aby zmniejszenie napęcia mięśni mogło spowodować poprawę czynności (np. poprawę chodu), lub poprawę objawów podmiotowych (np. zmniejszenie bólu) lub ułatwienie opieki nad pacjentem. W przypadku spastyczności kończyn dolnej poprawa w zakresie zaburzeń czynności stawu skokowego może być ograniczona jeżeli leczenie produktem leczniczym BOTOX rozpoczęło po okresie dłuższym niż 2 lata od udaru, lub u pacjentów ze spastycznością stawu skokowego o mniejszej ciężkości (Zmodyfikowana Skala Ashwortha (MAS) <3). Należy zachować ostrożność podczas leczenia dorosłych pacjentów ze spastycznością podurawową, z uwagi na ryzyko przykurcu stawu u pacjentów. Produkt leczniczy BOTOX należy stosować ostrożnie w leczeniu ogniskowej spastyczności kończyn górnej (nadgarstka i dłoni) oraz kończyn dolnej (stawu skokowego i stopy) po udarze u pacjentów w podeszłym wieku, z istnymi chorobami współistniejącymi, a leczenie należy rozpocząć wyłącznie wtedy, gdy uważa się, że korzyści z niego wynikające przewyższają potencjalne ryzyko. Produkt leczniczy BOTOX należy stosować wyłącznie w leczeniu podurawowej spastyczności kończyn górnych i (lub) dolnych po ocenie przeprowadzonej przez lekarza specjalistę, mającego doświadczenie w rehabilitacji pacjentów po udarze. Po wprowadzeniu produktu do obrotu donoszono o przypadkach śmierci po podaniu toksyny botulinowej (w niektórych przypadkach związanych z zachłystowym zapaleniem płuc) związanych z rozprzestrzenieniem się toksyny w miejsca odległe od miejsca podania u dzieci i chorobami współistniejącymi, w tym chorobami sercowo-naczyniowymi. Kłopot, powłok (blefarospazm) i obrzęk. Zmniejszenie częstotli migreny występującej po wstrzyknięciu toksyny botulinowej do mięśnia okężnego oka, może prowadzić do patologicznych zmian rogówki. Należy dokładnie sprawdzić wrażliwość rogówki oka po podaniu produktu oraz uniknąć wstrzyknięć w dolną powiekę, aby nie doprowadzić do wynięcia powieki, a w przypadku pojawienia się uszkodzeń nabłonka rogówki, należy je intensywnie leczyć. Leczenie może wymagać podania kropli ochronnych, maści, miękkich soczewek terapeutycznych, przyniknięcia oka opaską lub innych zabiegów. W miękkich tkankach powieki łatwo występuje wybroczny. Można temu zapobiegać przez łagodny ucisk w miejscu wstrzyknięcia. Ze względu na antycholinergiczne działanie toksyny botulinowej, należy zachować szczególną ostrożność u pacjentów z rykiem jagoty z zamkniętym kątem przesaczenia. Dysfagia należy uważać za poważny objaw, który może być powodem do podawania leków przeciwdrożdżycowych. Pacjenci mogą mieć trudności w połknięciu, w tym trudności w połknięciu mogą utrzymywać się przez dwa do trzech tygodni po wstrzyknięciu toksyny, ale były zgłoszone przypadki dysfagii utrzymujące się do pięciu miesięcy po wstrzyknięciu. W konsekwencji zaburzenia połknięcia może wystąpić duszność, aspiracja i czasami potrzeba karmienia przez zgłębnik. W rzadkich przypadkach donoszono o występowaniu zapalenia płuc a nawet przypadków śmiertelnych po aspiracji w przebiegu dysfagii. Ograniczenie dawki toksyny botulinowej wstrzykiwanej do mięśnia sternocleidomastoideus do wartości poniżej 100 jednostek może zmniejszyć występowanie dysfagii. Wyższe ryzyko wystąpienia dysfagii obserwowano u pacjentów o mniejszej masie mięśni szkieletowych u pacjentów, którym obustronnie wstrzyknięto toksynę w mięsień sternocleidomastoideus. Wytorozon przeciwdziała przewłoku toksynie botulinowej typu A mogą zmniejszać skuteczność leczenia i mogą powodować inne skutki. Wyniki niektórych badań klinicznych powstawania przeciwciał dochodzi częściej wówczas, gdy czas pomiędzy kolejnymi dawkami produktu BOTOX jest krótszy oraz gdy stosowane są duże dawki. W stosownych przypadkach, możliwość powstawania przeciwciał może być minimalizowana poprzez podawanie najmniejszej skutecznej dawki, zachowując w oparciu o ocenę kliniczną możliwie najdłuższe odstępy między kolejnymi wstrzyknięciami. Kliniczne nieprawidłowości powstałe podczas potwornego stosowania produktu BOTOX (dotyczy to wszystkich klinisk botulinowych) mogą być wynikiem różnych procedur rozpuszczania zawartości fiołki, przern mięśni wstrzyknięciami, różnych miejsc do których produkt jest wstrzykiwany i nieznacznej różnicy mocy podanej dawki, która została określona metodą biologiczną „identyfikowalności”. W celu poprawy identyfikowalności biologicznych produktów leczniczych, należy czytelnie zapisać nazwę i numer serii podawanego produktu. Dzieci i młodzież Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu BOTOX we wskazaniach innych, niż te, które, dotyczą dzieci i młodzieży. W okresie po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu rzadko zgłaszano przypadki rozprzestrzeniania się toksyny w miejsca odległe od miejsca podania u dzieci i młodzieży, u których występowały choroby współistniejące, zazwyczaj dziecięce porażenie mózgowe. W zgłaszanych przypadkach zastosowana dawka zazwyczaj przekraczała dawkę zalecaną (patrz ChPL). Odnotowano rzadkie przypadki zgłówn związane z zachłystowym zapaleniem płuc u dzieci z ciężkim dziecięcym porażeniem mózgowym, po zastosowaniu toksyny botulinowej, poza zarejestrowanymi wskazaniami (off-label) (np. podanie w obszarze szyi). Należy zachować szczególną ostrożność podczas leczenia dzieci i młodzieży ze znacznym osłabieniem nerwowym, utrudnieniem połknięcia (dysfagia) lub niedawno przebyłym zachłystowym zapaleniem płuc lub inną chorobą płuc. Leczenie pacjentów w zym stanie ogólnym może być tylko wówczas, jeżeli oceniono, że w przypadku danego pacjenta, potencjalne korzyści przeważają nad ryzykiem. **ZABURZENIA NEUROLOGICZNE:** Ogniskowa spastyczność stawu skokowego i stopy związana z dynamiczną deformacją stopy kośko-szpotałą u dzieci z mózgowym porażeniem dziecięcym oraz ogniskowa spastyczność stawu skokowego, stopy, nadgarstka i dłoni u pacjentów dorosłych po udarze. Podawanie produktu BOTOX w leczeniu ogniskowej spastyczności zostało zabrane jedynie w połączeniu ze standardowymi schematami leczenia i nie jest przeznaczone do zastąpienia tych procedur. BOTOX prawdopodobnie nie jest skuteczny w zwalczaniu zakrzepów, ruchu stawów, zmieniwny stawu, stalego przykurcu. Produkt leczniczy BOTOX nie powinien być stosowany w leczeniu ogniskowej spastyczności kończyn górnej (dłoni i nadgarstka) oraz kończyn dolnej (stawu skokowego i stopy) u dorosłych pacjentów po udarze, jeżeli nie oczekuje się aby zmniejszenie napęcia mięśni mogło spowodować poprawę czynności (np. poprawę chodu), lub poprawę objawów podmiotowych (np. zmniejszenie bólu) lub ułatwienie opieki nad pacjentem. W przypadku spastyczności kończyn dolnej poprawa w zakresie zaburzeń czynności stawu skokowego może być ograniczona jeżeli leczenie produktem leczniczym BOTOX rozpoczęło po okresie dłuższym niż 2 lata od udaru, lub u pacjentów ze spastycznością stawu skokowego o mniejszej ciężkości (Zmodyfikowana Skala Ashwortha (MAS) <3). Należy zachować ostrożność podczas leczenia dorosłych pacjentów ze spastycznością podurawową, z uwagi na ryzyko przykurcu stawu u pacjentów. Produkt leczniczy BOTOX należy stosować ostrożnie w leczeniu ogniskowej spastyczności kończyn górnej (nadgarstka i dłoni) oraz kończyn dolnej (stawu skokowego i stopy) po udarze u pacjentów w podeszłym wieku, z istnymi chorobami współistniejącymi, a leczenie należy rozpocząć wyłącznie wtedy, gdy uważa się, że korzyści z niego wynikające przewyższają potencjalne ryzyko. Produkt leczniczy BOTOX należy stosować wyłącznie w leczeniu podurawowej spastyczności kończyn górnych i (lub) dolnych po ocenie przeprowadzonej przez lekarza specjalistę, mającego doświadczenie w rehabilitacji pacjentów po udarze. Po wprowadzeniu produktu do obrotu donoszono o przypadkach śmierci po podaniu toksyny botulinowej (w niektórych przypadkach związanych z zachłystowym zapaleniem płuc) związanych z rozprzestrzenieniem się toksyny w miejsca odległe od miejsca podania u dzieci i chorobami współistniejącymi, w tym chorobami sercowo-naczyniowymi. Kłopot, powłok (blefarospazm) i obrzęk. Zmniejszenie częstotli migreny występującej po wstrzyknięciu toksyny botulinowej do mięśnia okężnego oka, może prowadzić do patologicznych zmian rogówki. Należy dokładnie sprawdzić wrażliwość rogówki oka po podaniu produktu oraz uniknąć wstrzyknięć w dolną powiekę, aby nie doprowadzić do wynięcia powieki, a w przypadku pojawienia się uszkodzeń nabłonka rogówki, należy je intensywnie leczyć. Leczenie może wymagać podania kropli ochronnych, maści, miękkich soczewek terapeutycznych, przyniknięcia oka opaską lub innych zabiegów. W miękkich tkankach powieki łatwo występuje wybroczny. Można temu zapobiegać przez łagodny ucisk w miejscu wstrzyknięcia. Ze względu na antycholinergiczne działanie toksyny botulinowej, należy zachować szczególną ostrożność u pacjentów z rykiem jagoty z zamkniętym kątem przesaczenia. Dysfagia należy uważać za poważny objaw, który może być powodem do podawania leków przeciwdrożdżycowych. Pacjenci mogą mieć trudności w połknięciu, w tym trudności w połknięciu mogą utrzymywać się przez dwa do trzech tygodni po wstrzyknięciu toksyny, ale były zgłoszone przypadki dysfagii utrzymujące się do pięciu miesięcy po wstrzyknięciu. W konsekwencji zaburzenia połknięcia może wystąpić duszność, aspiracja i czasami potrzeba karmienia przez zgłębnik. W rzadkich przypadkach donoszono o występowaniu zapalenia płuc a nawet przypadków śmiertelnych po aspiracji w przebiegu dysfagii. Ograniczenie dawki toksyny botulinowej wstrzykiwanej do mięśnia sternocleidomastoideus do wartości poniżej 100 jednostek może zmniejszyć występowanie dysfagii. Wyższe ryzyko wystąpienia dysfagii obserwowano u pacjentów o mniejszej masie mięśni szkieletowych u pacjentów, którym obustronnie wstrzyknięto toksynę w mięsień sternocleidomastoideus. Wytorozon przeciwdziała przewłoku toksynie botulinowej typu A mogą zmniejszać skuteczność leczenia i mogą powodować inne skutki. Wyniki niektórych badań klinicznych powstawania przeciwciał dochodzi częściej wówczas, gdy czas pomiędzy kolejnymi dawkami produktu BOTOX jest krótszy oraz gdy stosowane są duże dawki. W stosownych przypadkach, możliwość powstawania przeciwciał może być minimalizowana poprzez podawanie najmniejszej skutecznej dawki, zachowując w oparciu o ocenę kliniczną możliwie najdłuższe odstępy między kolejnymi wstrzyknięciami. Kliniczne nieprawidłowości powstałe podczas potwornego stosowania produktu BOTOX (dotyczy to wszystkich klinisk botulinowych) mogą być wynikiem różnych procedur rozpuszczania zawartości fiołki, przern mięśni wstrzyknięciami, różnych miejsc do których produkt jest wstrzykiwany i nieznacznej różnicy mocy podanej dawki, która została określona metodą biologiczną „identyfikowalności”. W celu poprawy identyfikowalności biologicznych produktów leczniczych, należy czytelnie zapisać nazwę i numer serii podawanego produktu. Dzieci i młodzież Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu BOTOX we wskazaniach innych, niż te, które, dotyczą dzieci i młodzieży. W okresie po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu rzadko zgłaszano przypadki rozprzestrzeniania się toksyny w miejsca odległe od miejsca podania u dzieci i młodzieży, u których występowały choroby współistniejące, zazwyczaj dziecięce porażenie mózgowe. W zgłaszanych przypadkach zastosowana dawka zazwyczaj przekraczała dawkę zalecaną (patrz ChPL). Odnotowano rzadkie przypadki zgłówn związane z zachłystowym zapaleniem płuc u dzieci z ciężkim dziecięcym porażeniem mózgowym, po zastosowaniu toksyny botulinowej, poza zarejestrowanymi wskazaniami (off-label) (np. podanie w obszarze szyi). Należy zachować szczególną ostrożność podczas leczenia dzieci i młodzieży ze znacznym osłabieniem nerwowym, utrudnieniem połknięcia (dysfagia) lub niedawno przebyłym zachłystowym zapaleniem płuc lub inną chorobą płuc. Leczenie pacjentów w zym stanie ogólnym może być tylko wówczas, jeżeli oceniono, że w przypadku danego pacjenta, potencjalne korzyści przeważają nad ryzykiem. **ZABURZENIA NEUROLOGICZNE:** Ogniskowa spastyczność stawu skokowego i stopy związana z dynamiczną deformacją stopy kośko-szpotałą u dzieci z mózgowym porażeniem dziecięcym oraz ogniskowa spastyczność stawu skokowego, stopy, nadgarstka i dłoni u pacjentów dorosłych po udarze. Podawanie produktu BOTOX w leczeniu ogniskowej spastyczności zostało zabrane jedynie w połączeniu ze standardowymi schematami leczenia i nie jest przeznaczone do zastąpienia tych procedur. BOTOX prawdopodobnie nie jest skuteczny w zwalczaniu zakrzepów, ruchu stawów, zmieniwny stawu, stalego przykurcu. Produkt leczniczy BOTOX nie powinien być stosowany w leczeniu ogniskowej spastyczności kończyn górnej (dłoni i nadgarstka) oraz kończyn dolnej (stawu skokowego i stopy) u dorosłych pacjentów po udarze, jeżeli nie oczekuje się aby zmniejszenie napęcia mięśni mogło spowodować poprawę czynności (np. poprawę chodu), lub poprawę objawów podmiotowych (np. zmniejszenie bólu) lub ułatwienie opieki nad pacjentem. W przypadku spastyczności kończyn dolnej poprawa w zakresie zaburzeń czynności stawu skokowego może być ograniczona jeżeli leczenie produktem leczniczym BOTOX rozpoczęło po okresie dłuższym niż 2 lata od udaru, lub u pacjentów ze spastycznością stawu skokowego o mniejszej ciężkości (Zmodyfikowana Skala Ashwortha (MAS) <3). Należy zachować ostrożność podczas leczenia dorosłych pacjentów ze spastycznością podurawową, z uwagi na ryzyko przykurcu stawu u pacjentów. Produkt leczniczy BOTOX należy stosować ostrożnie w leczeniu ogniskowej spastyczności kończyn górnej (nadgarstka i dłoni) oraz kończyn dolnej (stawu skokowego i stopy) po udarze u pacjentów w podeszłym wieku, z istnymi chorobami współistniejącymi, a leczenie należy rozpocząć wyłącznie wtedy, gdy uważa się, że korzyści z niego wynikające przewyższają potencjalne ryzyko. Produkt leczniczy BOTOX należy stosować wyłącznie w leczeniu podurawowej spastyczności kończyn górnych i (lub) dolnych po ocenie przeprowadzonej przez lekarza specjalistę, mającego doświadczenie w rehabilitacji pacjentów po udarze. Po wprowadzeniu produktu do obrotu donoszono o przypadkach śmierci po podaniu toksyny botulinowej (w niektórych przypadkach związanych z zachłystowym zapaleniem płuc) związanych z rozprzestrzenieniem się toksyny w miejsca odległe od miejsca podania u dzieci i chorobami współistniejącymi, w tym chorobami sercowo-naczyniowymi. Kłopot, powłok (blefarospazm) i obrzęk. Zmniejszenie częstotli migreny występującej po wstrzyknięciu toksyny botulinowej do mięśnia okężnego oka, może prowadzić do patologicznych zmian rogówki. Należy dokładnie sprawdzić wrażliwość rogówki oka po podaniu produktu oraz uniknąć wstrzyknięć w dolną powiekę, aby nie doprowadzić do wynięcia powieki, a w przypadku pojawienia się uszkodzeń nabłonka rogówki, należy je intensywnie leczyć. Leczenie może wymagać podania kropli ochronnych, maści, miękkich soczewek terapeutycznych, przyniknięcia oka opaską lub innych zabiegów. W miękkich tkankach powieki łatwo występuje wybroczny. Można temu zapobiegać przez łagodny ucisk w miejscu wstrzyknięcia. Ze względu na antycholinergiczne działanie toksyny botulinowej, należy zachować szczególną ostrożność u pacjentów z rykiem jagoty z zamkniętym kątem przesaczenia. Dysfagia należy uważać za poważny objaw, który może być powodem do podawania leków przeciwdrożdżycowych. Pacjenci mogą mieć trudności w połknięciu, w tym trudności w połknięciu mogą utrzymywać się przez dwa do trzech tygodni po wstrzyknięciu toksyny, ale były zgłoszone przypadki dysfagii utrzymujące się do pięciu miesięcy po wstrzyknięciu. W konsekwencji zaburzenia połknięcia może wystąpić duszność, aspiracja i czasami potrzeba karmienia przez zgłębnik. W rzadkich przypadkach donoszono o występowaniu zapalenia płuc a nawet przypadków śmiertelnych po aspiracji w przebiegu dysfagii. Ograniczenie dawki toksyny botulinowej wstrzykiwane

Zaufaj doświadczeniu^{1,2} BOTOX® jest tylko jeden^{3,4} 12 lat w leczeniu migreny przewlekłej^{3,5-7}



BOTOX® w pierwszej linii w programie lekowym profilaktycznego leczenia migreny przewlekłej⁸

Wystarczy 3 kroki, aby rozpocząć profilaktyczne leczenie chorych na migrenę przewlekłą (ICD-10: G43) w ramach **I linii programu lekowego B.133**

1

rozpoznanie
migreny przewlekłej

2

udokumentowana nieskuteczność
co najmniej **2 wybranych** leków
stosowanych w profilaktycznym
leczeniu migreny przewlekłej

3

3 miesiące
prowadzony dzienniczek
bólów głowy

Lista placówek, które otrzymały kontrakt na realizację programu B.133 dostępna pod linkiem:
<https://gsl.nfz.gov.pl/GSL/GSL/ProgramyLekowe>

Kryteria kwalifikacji - muszą być spełnione łącznie	TAK
wiek $\geq$ 18 r.ż.	X
chorzy na migrenę przewlekłą mający co najmniej 15 dni z bólem głowy w miesiącu przez co najmniej 3 kolejne miesiące, z których co najmniej 8 spełnia kryteria rozpoznania migreny określone w aktualnym wydaniu Międzynarodowej Klasyfikacji Bólów Głowy (ang. <i>International Classification of Headache Disorders</i> , ICHD);	X
nieskuteczność minimum 2 udokumentowanych prób leczenia profilaktycznego migreny przewlekłej lekami o różnym działaniu, wybranymi spośród: • topiramat stosowany w okresie nie krótszym niż 3 miesiące w dawce 100-200 mg na dobę (dawkowanie zgodne z aktualnym ChPL), • kwas walproinowy lub jego pochodne stosowany w okresie nie krótszym niż 3 miesiące w dawce 500-1500 mg na dobę, • amitryptylina stosowana w okresie nie krótszym niż 3 miesiące w dawce 50-150 mg na dobę.	X

OPIS PRZYPADKU

Toksyna botulinowa typu A w leczeniu migreny przewlekłej – ścieżka terapeutyczna pacjenta do programu lekowego B.133

Botulinum toxin type A in the treatment of chronic migraine –
therapeutic patient's way to the National Health Fund's therapy
program B.133

dr n. med. Katarzyna Kępczyńska

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 przewlekła jest chorobą występującą u ok. 1,5–3% populacji ogólnej. Cel leczenia migreny przewlekłej stanowi uzyskanie jak największej liczby dni bez bólu głowy. Toksyna botulinowa typu A jest wysoce skutecznym i bezpiecznym lekiem, rekomendowanym w profilaktycznym leczeniu migreny przewlekłej. Dotychczas względy ekonomiczne utrudniały dostęp do tego typu terapii. W artykule przedstawiono przypadek 59-letniej pacjentki, u której rozpoznano migrenę przewlekłą. Omówiono etapy diagnostyczne i terapeutyczne oraz przybliżono zasady kwalifikacji pacjentów do programu lekowego i przebieg leczenia toksyną botulinową.

Słowa kluczowe: migrena przewlekła, toksyna botulinowa typu A, program lekowy B.133

ABSTRACT

Chronic migraine is a disease affecting approximately 1.5–3% of the general population. The main aim of chronic migraine's treatment is to get as many days without pain as possible. Botulinum toxin type A is a highly effective and safe treatment, recommended in the prophylactic of chronic migraine. So far, for significant number of patients, economic reasons have limited access to this type of therapy. We present the case of 59-year-old woman with chronic migraine. The article discusses diagnostic and therapeutic strategies and presents general rules for patient's qualifications to therapy program and treatment process with botulinum toxin type A.

Key words: chronic migraine, botulinum toxin type A, therapy program B.133

Adres do korespondencji:

dr n. med. Katarzyna Kępczyńska

Klinika Neurologii, Wydział Lekarsko-Stomatologiczny, Warszawski Uniwersytet Medyczny, Szpital Bielański
01-809 Warszawa, ul. Ceglowska 80; e-mail: kkepczynska@wum.edu.pl

WSTĘP

Z badań wynika, że ból głowy dotyka aż 90% ludzi, a migrena dotyczy 10–15% populacji ogólnej na świecie [1]. To problem globalny, a koszty zarówno dla systemów ochrony zdrowia, jak i jednostek są ogromne. Właściwe rozpoznanie, z jakim rodzajem bólu głowy mamy do czynienia, jest warunkiem podjęcia skutecznego leczenia. Należy się przy tym opierać na międzynarodowej klasyfikacji opublikowanej przez Międzynarodowe Towarzystwo Bólów Głowy (International Headache Society) w 2018 r. [2].

Aby zdiagnozować migrenę przewlekłą, powinno się najpierw prawidłowo rozpoznawać migrenę epizodyczną. Migrena epizodyczna bez aury charakteryzuje się nawracającymi napadami bólu głowy zlokalizowanymi jednostronnie, o charakterze pulsującym i natężeniu umiarkowanym bądź silnym, trwającymi 4–72 h. Pozostałe cechy kliniczne obejmują: nasilenie się podczas zwykłej aktywności fizycznej, występowanie mdłości i/lub wymiotów oraz nadwrażliwość na światło i dźwięki. Migrena z aurą opisywana jest jako nawracający epizod całkowicie odwracalnych jednoimiennych zaburzeń widzenia, zaburzeń czucia lub innych ogniskowych objawów neurologicznych. Napady te trwają 5–60 min i poprzedzają ból głowy [2].

Proces chronifikacji migreny epizodycznej z rzadkimi napadami przez migrenę epizodyczną z częstymi napadami do migreny przewlekłej bywa zazwyczaj długotrwały [3]. Migrena przewlekła zostaje zdiagnozowana, 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 [2].

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 niesprawności będącej ich konsekwencją, a także poprawa odpowiedzi na leczenie doraźne. Leczenie profilaktyczne należy rozpocząć, gdy napady znacząco upośledzają codzienne funkcjonowanie i występuje 4 lub więcej dni migrenowych 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 [4]. Skuteczność leków stosowanych w profilaktyce migreny wynosi ok. 65% i jest niesatysfakcjonująca; za skuteczne leczenie uważamy takie, które przynosi redukcję dni migrenowych o co najmniej 50% w jednostce czasu. Niestety wszystkie dostępne leki zalecane w profilaktyce migreny muszą być przyjmowane przez co najmniej 3 miesiące, aby móc ocenić ich efekt terapeutyczny. W tym czasie z kolei nasilają

się i kumulują ich działania niepożądane, co prowadzi do zaprzestania dalszego leczenia. Szacuje się, że połowa chorych nie kontynuuje terapii dłużej niż 3 miesiące [5]. Należy zatem przed zaordynowaniem leków bardzo starannie rozważyć korzyści, które w rezultacie ich stosowania może odnieść pacjent, i straty, które może ponieść. Leczenie migreny często stanowi wyzwanie dla neurologa. Jednak dla tych chorych alternatywą jest toksyna botulinowa typu A (BoNT-A, *botulinum neurotoxin type A*).

TOKSYNA BOTULINOWA TYPU A W LECZENIU MIGRENY PRZEWLEKŁEJ

Toksyna botulinowa to miejscowo działająca neurotoksyna, która hamuje uwalnianie neuromediatorów bólu na zakończeniach nerwu trójdzielnego, zwłaszcza białka związanego z genem kalcytoniny – CGRP (*calcitonin gene-related peptide*), kwasu glutaminowego oraz substancji P. W konsekwencji prowadzi to do ośrodkowej desensytyzacji, hamowania eskalacji bólu migrenowego (zmniejszenia zarówno nasilenia, jak i częstości napadów migreny) [6, 7]. Należy podkreślić, że celem terapii nie są mięśnie, a nerwy czaszkowe (nerw trójdzielny, nerw potyliczny większy i mniejszy, nerw potyliczny trzeci, uszno-skroniowy, uszny wielki oraz nadobojczykowe) [8].

Przełomem w leczeniu migreny za pomocą BoNT-A okazały się publikacje dwóch badań PREEMPT (PREEMPT I i PREEMPT II) [9, 10]. Wiodącym badaniem, na którego podstawie lek uzyskał rejestrację, jest PREEMPT Study – oceniano w nim skuteczność i bezpieczeństwo stosowania preparatu toksyny botulinowej typu A (preparat Botox) w czasie 56-tygodniowej obserwacji [11]. Schemat podania leku był ujednolicony i obejmował 31–39 iniekcji w łącznej dawce 155–195 jednostek. Uzyskane wyniki badań nie pozostawiły żadnych wątpliwości co do skuteczności BoNT-A w leczeniu migreny i oceny skuteczności leczenia w dniu czwartego planowanego podania toksyny botulinowej. Skuteczność ta definiowana jest jako redukcja o co najmniej 50% występowania liczby dni migrenowych, godzin z bólem głowy oraz łącznej liczby epizodów migren w stosunku do wartości wyjściowej, przed rozpoczęciem leczenia. Wyniki te stały się podstawą do rejestracji leku ze wskazaniami w migrenie przewlekłej. Do dziś preparat Botox jest jedynym lekiem, który zaakceptowała amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (FDA, Food and Drug Administration) do leczenia profilaktycznego migreny przewlekłej.

W 2016 r. Amerykańska Akademia Neurologii (AAN, American Academy of Neurology) zarekomendowała BoNT-A do leczenia migreny przewlekłej jako skuteczną w redukcji liczby dni z bólem głowy (poziom zaleceń A) oraz w poprawie jakości ży-

cia (poziom zaleceń B). Co istotne, udowodniono, że jest ona nieefektywna w migrenie epizodycznej i prawdopodobnie nie skuteczna w napięciowych bólach głowy [12].

Protokół podawania toksyny botulinowej typu A w terapii migreny przewlekłej

Obecnie obowiązujący protokół leczenia migreny jest zgodny z metodologią badań PREEMPT. Obejmuje on 31 koniecznych iniekcji (w stałych miejscach i w stałej dawce – łącznie 155 jednostek – stała dawka, stały punkt – *fixed-dose, fixed-site*) oraz 8 dodatkowych, opcjonalnych dawek dodatkowych (łącznie 40 jednostek – schemat *follow-the-pain*) podanych w miejsca największego bólu i tklivosti. Schemat *follow-the-pain* zakłada pewną dozę elastyczności w wyborze miejsc wkłuć w celu dostosowania terapii do indywidualnych potrzeb pacjenta. Całkowita dawka wynosi zatem 155–195 jednostek. Na każde miejsce iniekcji przypada po 5 jednostek leku [13, 14]. Schemat podawania BoNT-A zakłada wykonywanie pełnych cykli iniekcji w 12-tygodniowych odstępach (12–16 tygodni). Dawki toksyny botulinowej oraz miejsca iniekcji przedstawiono w tabeli 1.

TABELA 1.

Dawki toksyny botulinowej oraz miejsca wkłuć (protokół PREEMPT).

Miejsce	Całkowita dawka w jednostkach	Liczba wkłuć
Marszczący brwi	10 jednostek	2
Podłużny nosa	5 jednostek	1
Czołowy	20 jednostek	4
Skroniowy	40–50 jednostek	8–10 (<i>follow-the-pain</i>)
Potyliczny	30–40 jednostek	6–8 (<i>follow-the-pain</i>)
Przykręgosłupowe	20 jednostek	4
Czworoboczny	30–50 jednostek	6–10 (<i>follow-the-pain</i>)
Łącznie	155–195 jednostek	31–39 (<i>follow-the-pain</i>)

Kwalifikacja do leczenia toksyną botulinową w ramach programu lekowego B.133

1 lipca 2022 r. Ministerstwo Zdrowia przystąpiło do realizacji pierwszego polskiego programu lekowego dla chorych z migreną przewlekłą (B.133). W programie lekowym ta grupa pacjentów ma możliwość otrzymania w ramach I linii leczenia w pełni refundowanej terapii z wykorzystaniem toksyny botulinowej typu A.

Do programu lekowego kwalifikowani są wszyscy dorośli > 18. r.ż. z rozpoznaną migreną przewlekłą zgodną z aktualną Międzynarodową Klasyfikacją Bólów Głowy (ICHD-3, *International Classification of Headache Disorders*) [2]. Diagnoza musi

być potwierdzona przez lekarza prowadzącego kwalifikację do programu lekowego. Drugi konieczny warunek to udokumentowana nieskuteczność, brak tolerancji lub przeciwwskazanie do stosowania przynajmniej dwóch doustnych terapii profilaktycznych migreny przewlekłej spośród trzech: kwasu walproinowego, topiramatu lub amitryptyliny [14]. Wymagane dawki doustnego leczenia profilaktycznego migreny przewlekłej w ramach programu lekowego wynoszą następująco:

- topiramat – stosowany przez okres nie krótszy niż 3 miesiące w dawce 100–200 mg/24 h (dawkowanie zgodnie z aktualnym ChPL)
- kwas walproinowy lub jego pochodne – stosowany przez okres nie krótszy niż 3 miesiące w dawce 500–1500 mg/24 h
- amitryptylina stosowana przez okres nie krótszy niż 3 miesiące w dawce 50–150 mg/24 h.

W ramach wizyty kwalifikacyjnej w poradni neurologicznej wymagane jest okazanie zaświadczenia lekarskiego z informacją na temat nazwy stosowanego leku, jego dawki, czasu trwania leczenia oraz efektu terapeutycznego. Kolejny krok stanowi okazanie prawidłowo prowadzonego dzienniczka bólu głowy z okresu min. 3 miesięcy. Informacje wymagane w dzienniczku to: liczba dni z bólem głowy, typ, natężenie i czas trwania bólu, ewentualnie dodatkowe objawy, przyjmowane leki i ich skuteczność [14]. Zalecany model dzienniczka migrenowego opublikowany został na łamach „Polskiego Przeglądu Neurologicznego”. Jest on oparty na zaleceniach Polskiego Towarzystwa Bólów Głowy (PTBG) i Polskiego Towarzystwa Neurologicznego (PTN) [14]. Dzienniczek migrenowy przedstawia rycina 1. Dodatkowym narzędziem diagnostycznym używanym podczas kwalifikacji oraz monitorowania jest kwestionariusz jakości życia (MIDAS, *Migraine Disability Assessment*). Wśród warunków włączenia do programu jest też potwierdzenie braku przeciwwskazań do stosowania toksyny botulinowej typu A.

Leczenie I linii polega na podawaniu maksymalnie pięciu dawek toksyny botulinowej w odstępach 12–16-tygodniowych (przy czym dla osiągnięcia maksymalnego efektu terapeutycznego zaleca się odstępy 12-tygodniowe). Program lekowy B.133 zakłada wykonanie min. trzech cykli terapii i oceny skuteczności leczenia w dniu czwartego planowanego podania toksyny botulinowej. Skuteczność leczenia rozumiana jest jako redukcja dni z bólem głowy w miesiącu o więcej niż 50% w stosunku do wartości wyjściowej – przed rozpoczęciem leczenia [14]. Jeśli w okresie 12-miesięcznej obserwacji dojdzie do nawrotu migreny przewlekłej, tzn. zwiększy się o co najmniej ½ liczba dni z bólem głowy w miesiącu lub o co najmniej ½ liczba dni z migrenowym bólem głowy w miesiącu, lub o ½ dni, w których zażywane są leki abortywne, to lekarz może zdecydować o ponownym podawaniu toksyny botulinowej typu A.

Jeśli w okresie do 6 miesięcy obserwacji dojdzie do nawrotu migreny przewlekłej, lekarz może zdecydować o ponownym podawaniu toksyny botulinowej typu A bądź kwalifikacji pacjenta do leczenia erenumabem albo fremanezumabem w ramach II linii. Oceny dokonujemy na podstawie dzienniczka bólu głowy prowadzonego przez pacjenta na czas programu lekowego. W przypadku poprawy terapię BoNT-A kontynuujemy do wspomnianych pięciu cykli. Następnie chory podlega 12-miesięcznej obserwacji, w ramach której jest zobligowany do wizyt kontrolnych co 12 tygodni z prowadzonym dzienniczkiem bólu głowy.

OPIS PRZYPADKU

59-letnia pacjentka została skierowana do poradni neurologicznej w celu kwalifikacji do programu lekowego B.133. W wywiadzie chorobowym podała, że bóle głowy ma od dzieciństwa. Migrenę zdiagnozowano u niej w 40. r.ż. Początkowo pacjentka miewała napady rzadko, średnio 2–3 w miesiącu, charakteryzowały się one niewielką intensywnością – ok. 2–3 według skali numerycznej (NRS, *numerical rating scale*). Bóle głowy miały charakter pulsujący, były zlokalizowane jednostronnie, obejmowały prawą połowę głowy z uczuciem wypychania gałki ocznej po tej stronie. Do objawów towarzyszących należały nudności oraz nadwrażliwość na dźwięk i światło. Doraźne leczenie przeciwbólowe (kwas acetylosalicylowy, ibuprofen, paracetamol) skutecznie przerywało napady. Od kilku lat częstotliwość bólu głowy narastała do 10–13 dni w miesiącu, chora oceniała go jako silniejszy (ok. 6–7 w skali NRS). Napady bólu migrenowego poprzedzone były stresem związanym z pracą zawodową i trwały do 6–8 h. W leczeniu doraźnym poza wymienionymi powyżej lekami pacjentka stosowała sumatriptan w dwóch dawkach podzielonych po 50 mg/24 h z miernym efektem, ból nie ustępował całkowicie. Na etapie rozpoznania migreny epizodycznej prowadzono leczenie β -blokerami (propranololem) i antagonistami kanału wapniowego (flunaryzyną), które nie przyniosło istotnej poprawy.

Z uwagi na zmianę intensywności i natężenia bólu głowy chora została skierowana do neurologa. Wykonane badania obrazowe mózgowia nie wykazały istotnych odchyleń, badania laboratoryjne również bez nieprawidłowości. Na podstawie przeprowadzonego badania podmiotowego z oceną liczby dni bólowych oraz migrenowych w ostatnich miesiącach (> 15 dni w miesiącu) rozpoznano migrenę przewlekłą, w związku z czym wprowadzono leczenie zgodnie z rekomendacjami.

Zastosowano terapię topiramatem w dawce 2×100 mg/24 h – bez poprawy, nie wykazano istotnego wpływu na często-

liwość ani nasilenie napadów migrenowych. Ból wybudzał chorą w nocy. Ponadto obserwowano działania niepożądane topiramatu pod postacią senności i zmęczenia, które utrudniały aktywność zawodową pacjentki. Po kilku miesiącach lek odstawiono. Napady migreny występowały średnio do 14 dni bólowych na miesiąc przez 3 miesiące, a łączna średnia liczba dni bólowych głowy przekraczała 20. Częstotliwość napadów uniemożliwiała pacjentce wykonywanie pracy zawodowej i utrudniała funkcjonowanie w życiu codziennym, zmuszając do przebywania w pozycji leżącej w zaciemnionym pomieszczeniu, co wymagało częstych zwolnień lekarskich. Bardziej dokuczliwe stały się objawy towarzyszące, pacjentka miała obniżony nastrój.

Chorej zaproponowano leczenie amitryptyliną w dawkach stopniowo wzrastających (dawka docelowa 50 mg/24 h). Użytko zmniejszenie nasilenia bólu głowy, ale bez wpływu na jego częstotliwość. Próby zwiększenia dawki spotkały się jednak z działaniami niepożądanymi: sennością i uczuciem kołatania serca. Terapię kontynuowano jeszcze przez kilka miesięcy. Prewencyjne leczenie farmakologiczne topiramatem i amitryptyliną nie dało wymiernych rezultatów. Chorą skierowano ostatecznie na kwalifikację do programu lekowego B.133. W czasie ustalenia rozpoznania migreny przewlekłej pacjentka była w wieku rozrodczym. Z uwagi na działanie teratogenne nie podejmowano próby leczenia kwasem walproinowym. Obecny konsensus ekspertów PTBG i Sekcji Bólów Głowy PTN stanowi, że stosowanie tych preparatów u kobiet wieku rozrodczym (15.–49. r.ż.) jest przeciwwskazane, o ile nie są spełnione warunki programu zapobiegania ciąży według Europejskiej Agencji Leków (EMA, European Medicines Agency) [14].

Na rycinie 2 przedstawiono dzienniczki bólów głowy, które pacjentka okazała na wizycie kwalifikacyjnej. Poniższe dzienniczki obrazują kolejne miesiące z liczbą dni z bólami głowy oraz objawami towarzyszącymi i efektem przyjmowanych leków doraźnych. Na ich podstawie możemy rozpoznać u chorej migrenę przewlekłą.

W badaniu neurologicznym nie stwierdzono istotnych odchyleń. W skali MIDAS oceniono chorą na IV stopień. Ponadto pacjentka dostarczyła zaświadczenie lekarskie od neurologa, wymagane programem NFZ, potwierdzające nieskuteczne próby dwóch z trzech doustnych terapii profilaktycznych migreny przewlekłej (topiramatem i amitryptyliną). Po przeanalizowaniu wszystkich kryteriów chorą zakwalifikowano do programu lekowego B.133 – leczenia toksyną botulinową w ramach I linii. Wypełniono kartę kwalifikacyjną, którą przedstawia rycina 3. Wszystkie kryteria muszą być spełnione, aby pacjent mógł otrzymać leczenie.

RYCINA 2.

Dzienniczki bólów głowy prowadzone przez okres kolejnych 3 pełnych miesięcy.

Miesiąc sierpień

DNI Z BÓŁEM GŁOWY	dzień	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31
	należy wpisać X w dniu z bólem głowy		X	X	X		X	X				X	X	X				X		X	X				X	X	X			X	X	
	migrenowy		X	X	X		X					X	X	X											X	X	X			X	X	
TYP BÓLU GŁOWY należy wpisać X przy wskazaniu określenia	napięciowy		X					X										X		X					X	X	X			X	X	
	rozpięający																															
	tętniasty																															
NATĘŻENIE BÓLU należy wpisać wartość od 0 do 10, gdzie 0 oznacza brak bólu, a 10 najcięższy ból	ból w skali 0-10		5	7	4		4	4				6	7	4				3		3	5				4	3	4			5	6	
	godzina rozpoczęcia bólu		6	5	6		10	6				6	7	6				9		6	6				6	6	6			6	5	
CZAS TRWANIA BÓLU	czas trwania bólu w godzinach		5	6	4		4	3				4	5	5				4,5		3	4				4	3	4			4	5	
	nudności/wymioty			X	X		X					X	X	X							X											
	nadwrażliwość na światło/dźwięk/zapach		X	X	X		X					X	X	X				X		X	X											
OBJAWY TOwarzyszące	dreszcze/poty						X					X																				
	zawroty głowy			X																												
	zaburzenia mowy																															
	drętwienie ręki, nogi																															
	aura																															
	inne																															
	nazwa <i>Frinig</i>		X	X	X		X	X				X	X	X							X				X	X	X			X	X	
	dawka 50 mg																															
	liczba przyjętych tabletek		1	1	1		1	1				1	1	1							1				1	1	1			1	1	
PRZYJMOWANE DORAŻNIE LEKI PRZECIWBÓŁOWE/ PRZECIWMIGRENOWE	nazwa <i>Pyralgin</i>				X							X								X												
	dawka 500																															
	liczba przyjętych tabletek				2																2											
	należy wpisać nazwę przyjętego leku w czasie napadu, dawkę oraz liczbę przyjętych tabletek i należy wpisać X w dniu, w którym dany lek został przyjęty																															
	nazwa <i>Nurofen Forte</i>		X	X								X	X	X				X							X							
	dawka 40																															
	liczba przyjętych tabletek		1	1								2	2	2				2							1							
	nazwa <i>Aspirin</i>		X																													
	dawka 500 mg																															
	liczba przyjętych tabletek		2																													
EFEKT PRZYJMOWANYCH DORAŻNIE LEKÓW/ PRZECIWBÓŁOWYCH/ PRZECIWMIGRENOWYCH	ustąpienie bólu (T/N) lub utrzymujący się ból (w skali 1-10)		T	2	T		T	T				T	1	T				1		1	T				T	T	T			T	1	
	po jakim czasie nastąpiła poprawa w godzinach		2,5	5	2		2	1,5				4	3	2,5				2,5		2	2				2	1,5	1,5			2	2,5	
	ustąpienie (T/N) lub zmniejszenie (Z) objawów towarzyszących		T	T	T		T	T				T	T	T				T		T	T				T	T	T			T	T	

Miesiąc wrzesień

DNI Z BÓŁEM GŁOWY	dzień	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	
TYP BÓLU GŁOWY należy wpisać X przy wskazaniu określenia	należy wpisać X w dniu z bólem głowy	X	X		X				X	X				X	X	X		X							X	X	X	X		X	X	X
	migrenowy	X	X						X	X						X	X		X					X		X	X		X	X	X	
	napięciowy				X									X										X								
	rozpięający														X				X							X	X	X				
NATĘŻENIE BÓŁU należy wpisać wartość od 0 do 10, gdzie 0 oznacza brak bólu, a 10 najcięższy ból	tętniący																															
	ból w skali 0-10	8	6		4				5	7				3	5	4		5							5	3	3	3		6	7	5
	godzina rozpoczęcia bólu	6	5		6				6	10				6	6	6		6							14	18	6	7		10	6	5
	czas trwania bólu w godzinach	5	4		3				4	6				4	4	3		9							4	8	3	4		5	6	4
OBJAWY TOWARZYSZĄCE należy wpisać X przy występujących objawach	nudności/wymioty	X	X					X	X						X	X	X		X											X	X	X
	nadwrażliwość na światło/dźwięk/zapach	X	X	X				X	X					X	X	X		X						X						X	X	X
	dreszcze/poty							X																								
	zawroty głowy																X															
	zaburzenia mowy																															
	drętwienie ręki, nogi																															
	aura																															
	inne																															
	nazwa <i>Frinig</i>	X	X	X					X	X					X	X	X		X						X	X	X			X	X	X
	dawka 50mg																								X	X	X			X	X	X
liczba przyjętych tabletek	1	1	1					1	1					1	1	1		1						1	1	1			1	1	1	
PRZYJMOWANE DORAŻNIE LEKI PRZECIWBÓŁOWE/ PRZECIWMIGRENOWE należy wpisać nazwę przyjętego leku w czasie napadu, dawkę oraz liczbę przyjętych tabletek i należy wpisać X w dniu, w którym dany lek został przyjęty	nazwa <i>Nurofen forte</i>							X	X					X				X						X								
	dawka 400mg																											X				
	liczba przyjętych tabletek							2	2					2				1						2		2						
	nazwa <i>Solpadeine</i>	X													X	X																
	dawka 500mg																															
	liczba przyjętych tabletek	2													2	2																
	nazwa <i>Pyralgin</i>		X												X																	
	dawka 500mg																									X				X		X
	liczba przyjętych tabletek		2												2											2				2	2	
	EFEKT PRZYJMOWANYCH DORAŻNIE LEKÓW PRZECIWBÓŁOWYCH/ PRZECIWMIGRENOWYCH należy wypełnić zgodnie z opisem	ustąpienie bólu (T/N) lub utrzymujący się ból (w skali 1-10)	2	T	T				T	1					1	T	T		T						T	T	T	1		T	T	T
po jakim czasie nastąpiła poprawa w godzinach		2,5	2,5	1,5				2	2,5					2	2	1,5		2,5						3	3	1,5	2		3	3	2	
ustąpienie (T/N) lub zmniejszenie (Z) objawów towarzyszących		T	T	T				T	T					T	T	T		T						T	T	T	T		T	T	T	

Miesiąc październik

DNI Z BÓLEM GŁOWY	dzień	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30
	nałety wpisać X w dniu z bólem głowy	X	X		X	X	X			X	X	X	X				X	X		X		X	X	X					X	X	X
	migrenowy	X			X	X	X						X					X				X	X	X					X	X	X
	napięciowy		X							X	X	X					X			X			X	X							X
	rozpięciowy																														
	tętniasty																														
NATEŻENIE BÓLU	nałety wpisać wartość od 0 do 10, gdzie 0 oznacza brak bólu, a 10 najcięższy ból	4	7		8	6	4			5	3	5	6				2	6		2		4	4	5					6	6	4
	godzina rozpoczęcia bólu	12:00			6	5	6			6	21	6	6				6	6		6		6	6	7					5	6	6
	czas trwania bólu w godzinach	3	7		5	5	4			8	4	4	5				2,5	4		3		2,5	2,5	12					5	6	5,5
	nudności/wymioty				X	X	X						X									X							X	X	X
	nadwrażliwość na światło/dźwięk/zapach		X		X	X	X					X	X									X	X					X	X	X	
	dreszcze/poty																														
	zawroty głowy																														
	zaburzenia mowy																														
	drewnienie ręki, nogi																														
	aura																														
	inne																														
	nazwa <i>Frinig</i>	X	X		X	X	X			X		X	X				X					X	X	X					X	X	X
	dawka 50 mg																														
	liczba przyjętych tabletek	1	1		1	1	1			1		1	1				1					1	1	1					1	1	1
	nazwa <i>Nurofen Forte</i>	X			X		X			X																					X
	dawka 400 mg						2																								
	liczba przyjętych tabletek	1			1					1																					2
	nazwa <i>Solpadeine</i>	X				1																		X					X	X	
	dawka 500 mg																														
	liczba przyjętych tabletek	1				2																		2					2	2	
	nazwa <i>Pyralgina 500</i>										X		X										X								
	dawka 500																														
	liczba przyjętych tabletek										2		2										2								
	ustąpienie bólu (T/N) lub utrzymujący się ból (w skali 1-10)	T	T		2	T	T			T	1	T	T				T	T		T		T	T	T					T	1	T
	po jakim czasie nastąpiła poprawa w godzinach	1,5	3		3	2	2			2,5	1	2	2				1,5	2		2		1,5	2	5					2	2,5	2,5
	ustąpienie (T/N) lub zmniejszenie (Z) objawów towarzyszących	T	T		T	T	T			T		T	T				T						T						T	T	T

Pacjentka otrzymała pierwszy cykl iniekcji w listopadzie 2022 r. Podano 195 jednostek toksyny botulinowej typu A zgodnie z protokołem PREEMPT. Po 12 tygodniach w trakcie wizyty kontrolnej pacjentka stwierdziła poprawę w zakresie zmniejszenia natężenia bólu głowy (ok. 5 w skali NRS; poprzednio 6–7) oraz szybszy efekt terapeutyczny po leczeniu doraźnym. Chora kontynuuje prowadzenie dzienniczka bólu głowy. Za 12 tygodni zaplanowano trzeci cykl iniekcji. W przypadku stwierdzenia poprawy klinicznej (redukcja dni z bólem głowy >50% w stosunku do wartości wyjściowej) w dniu czwartej dawki, po trzech cyklach terapii toksyny botulinowej typu A, planowana jest jej kontynuacja do wykonania pięciu pełnych cykli iniekcji, a następnie 12-miesięczna obserwacja.

OMÓWIENIE

U naszej pacjentki rozpoznanie migreny przewlekłej nie budziło wątpliwości dzięki prawidłowo prowadzonemu dzienniczkowi bólów głowy. Wdrożono profilaktyczne leczenie zgodnie z rekomendacjami, ale działania niepożądane oraz brak efektu terapeutycznego spowodowały konieczność odstawienia leków doustnych. Na podstawie okazanego zaświadczenia lekarskiego zawierającego odpowiednie informacje dotyczące historii leczenia (nazwa, dawka leku, efekt terapeutyczny) oraz dzienniczka bólów głowy z kolejnych, następujących po sobie 3 pełnych miesięcy chorą zakwalifikowano do leczenia

toksyną botulinową typu A. Efekty terapii mogą być zauważalne niekiedy już po pierwszym podaniu leku, a część pacjentów reaguje na leczenie dopiero po wykonaniu trzech cykli iniekcji. Spostrzeżenia te są również niezwykle istotne z perspektywy konieczności przekazania właściwej i wiarygodnej informacji choremu. Pacjent powinien wiedzieć, jakie są szanse na uzyskanie efektu w sytuacji, gdy po pierwszym cyklu leczenia nie zauważy znaczącej poprawy bądź będzie ona obserwowana tylko w niewielkim stopniu. Dlatego tak ważne jest stosowanie określonej dawki leku – wyższa dawka ma większą skuteczność. Kluczowym aspektem terapii migreny przewlekłej jest również regularne stosowanie leku w opisanym schemacie w 12-tygodniowych odstępach.

PODSUMOWANIE

Migrena przewlekła pogłębia niepełnosprawność pacjentów i pogarsza jakość ich życia. 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. Farmakoterapia doustna jest szczególnie trudna i często kończy się niepowodzeniem. Nieskuteczne leczenie na etapie migreny epizodycznej, w tym również nadużywanie leków przeciwbólowych, może spowodować przemianę w migrenę przewlekłą.

Stosowane dotychczas leki w profilaktyce migreny przewlekłej mają istotne ograniczenia spowodowane ryzykiem wywołania działań niepożądanych. W ślad za odkrywaniem nowych neuroprzekazników i ich roli w migrenie podążają nowe leki.

Toksyna botulinowa jest wysoce skutecznym i bezpiecznym lekiem, rekomendowanym w profilaktycznym leczeniu migreny przewlekłej. Dotychczas względy ekonomiczne w znaczącym stopniu utrudniały pacjentom dostęp do tak specjalistycznych

RYCINA 3.

Karta kwalifikacyjna do I linii z kryteriami do profilaktycznego leczenia migreny przewlekłej toksyną botulinową typu A.

KARTA KWALIFIKACJI

strona nr...../20..... rok

do profilaktycznego leczenia migreny przewlekłej w ramach programu B.133 (ICD-10:G43)

I linia leczenia - toksyna botulinowa typu A

IMIĘ I NAZWISKO		NAZWA PLACÓWKI	
.....			
ADRES			
SMPT NR		PESEL	
DATA WIZYT		TELEFON	
KRYTERIA KWALIFIKACJI - muszą być spełnione łącznie		TAK	NIE
wiek $\geq$ 18 r.ż.			
chory na migrenę przewlekłą mający co najmniej 15 dni z bólem głowy w miesiącu przez co najmniej 3 kolejne miesiące, z których co najmniej 8 spełnia kryteria rozpoznania migreny (określone w aktualnym wydaniu Międzynarodowej Klasyfikacji Bólów Głowy (ang. <i>International Classification of Headache Disorders</i> , ICHD));			
nieskuteczność* minimum 2 udokumentowanych prób leczenia profilaktycznego migreny przewlekłej lekami o różnym działaniu, wybranymi spośród: - topiramatu stosowany w okresie nie krótszym niż 3 miesiące w dawce 100-200 mg na dobę (dawkowanie zgodnie z aktualną ChPL) - kwas walproinowy lub jego pochodne, stosowany w okresie nie krótszym niż 3 miesiące w dawce 500-1500 mg na dobę - amitrypylina stosowana w okresie nie krótszym niż 3 miesiące w dawce 50-150 mg na dobę lub przeciwwskazanie do stosowania lub brak tolerancji wyżej wymienionych leków zgodnie z odpowiednimi aktualnymi na dzień włączenia do programu Charakterystykami Produktów Leczniczych;			
wykluczenie przeciwwskazań do stosowania toksyny botulinowej typu A określonych w aktualnej na dzień wydania decyzji Charakterystyce Produktu Leczniczego;			
brak wcześniejszego leczenia toksyną botulinową typu A we wskazaniu migrena przewlekła (nie dotyczy pacjentów, którzy byli leczeni w ramach innego sposobu finansowania terapii, pod warunkiem, że w chwili rozpoczęcia leczenia spełniali kryteria kwalifikacji do programu lekowego);			
pismna zgoda pacjenta na monitorowanie efektów leczenia przez 12 miesięcy po ostatnim podaniu toksyny botulinowej typu A.			

* Nieskuteczność definiowana jest jako zmniejszenie liczby dni z bólem głowy w miesiącu o mniej niż 50% względem wartości sprzed rozpoczęcia leczenia.

Pacjenta **zakwalifikowano / nie zakwalifikowano** do I linii leczenia migreny przewlekłej z użyciem toksyny botulinowej typu A.

Data i podpis pacjenta
(lub opiekuna):

Podpis
i pieczęć lekarza:

Do kwalifikacji do programu leczenia migreny przewlekłej niezbędne jest prowadzenie i dostarczenie dzienniczka bólów głowy.

Akceptuję warunki leczenia migreny przewlekłej przy użyciu toksyny botulinowej typu A i zapoznałem/am się z ewentualnymi działaniami niepożądanymi, które mogą wystąpić po podaniu leku. Wyrażam zgodę na monitorowanie efektów leczenia przez 12 miesięcy po ostatnim podaniu toksyny botulinowej typu A.

Data i podpis pacjenta
(lub opiekuna):

metod leczenia. Ogłoszenie przez Narodowy Fundusz Zdrowia refundowanego programu lekowego B.133 dla pacjentów z migreną przewlekłą jest przełomem w terapii bólów głowy. Leczenie może być dostępne dla szerszego grona pacjentów

po spełnieniu odpowiednich kryteriów. Stosowanie BoNT-A wiąże się jednak z koniecznością właściwej kwalifikacji do programu lekowego oraz umiejętnością prawidłowego wykonywania iniekcji zgodnie z przyjętym protokołem.

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. Headache Classification Committee of the International Headache Society, International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. *Cephalalgia*. 2018; 38: 629-808.
3. Lipton RB, Silberstein SD. Episodic and chronic migraine headache: breaking down barriers to optimal treatment and prevention. *Headache*. 2015; 55(2): 103-22.
4. American Headache Society. The American Headache Society position statement on integrating new migraine treatments into clinical practice. *Headache*. 2019; 59(1): 1-18.
5. Sun-Edelstein C, Rapoport AM. Update on the Pharmacological Treatment of Chronic Migraine. *Curr Pain Headache Rep*. 2016; 20(1): 6.
6. Do TP, Hvedstrup J, Schytz HW. Botulinum toxin: A review of the mode of action in migraine. *Acta Neurol Scand*. 2018; 137(5): 442-51.
7. Becker WJ. Botulinum Toxin in the Treatment of Headache. *Toxins (Basel)*. 2020; 12(12): 803.
8. Blumenfeld AM, Silberstein SD, Dodick DW et al. Insights into the Functional Anatomy Behind the PREEMPT Injection Paradigm: Guidance on Achieving Optimal Outcomes. *Headache*. 2017; 57(5): 766-77.
9. Aurora SK, Dodick DW, Turkel CC et al. PREEMPT 1 Chronic Migraine Study Group. OnabotulinumtoxinA for treatment of chronic migraine: Results from the double-blind, randomized, placebo-controlled phase of the PRREMP1 trail. *Cephalalgia*. 2010; 30: 793-803.
10. Diener HC, Dodick DE, Aurora SK et al. PREEMPT 2 Chronic Migraine Study Group. OnabotulinumtoxinA for treatment of chronic migraine: Results from the double-blind, randomized, placebo-controlled phase of the PRREMP2 trail. *Cephalalgia*. 2010; 30: 804-14.
11. Aurora SK, Winner P, Freeman MC et al. OnabotulinumtoxinA for treatment of chronic migraine: pooled analyses of the 56-week PREEMPT clinical program. *Headache*. 2011; 51(9): 1358-73.
12. Simpson DM, Hallett M, Ashman EJ et al. Practice guideline update summary: Botulinum neurotoxin for the treatment of blepharospasm, cervical dystonia, adult spasticity, and headache: Report of the Guideline Development Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 2016; 86(19): 1818-26.
13. Boczarska-Jedynak M, Sławek J. Praktyczne aspekty leczenia migreny przewlekłej toksyną botulinową typu A. *Pol Przegląd Neurol*. 2017; 13(4): 189-98.
14. Boczarska-Jedynak M, Domitrz I, Kozubski W et al. Komentarz ekspertów Sekcji Bólu Głowy Polskiego Towarzystwa Neurologicznego oraz Polskiego Towarzystwa Bólu Głowy do programu leczenia migreny przewlekłej (B.133) Narodowego Funduszu Zdrowia. *Pol Przegląd Neurol*. Published online November 25, 2022: 220-30.

Sumatryptan w doraźnym leczeniu napadów migreny

Sumatriptan in the acute treatment of migraine attacks

dr n. med. Joanna Bielewicz

Klinika Neurologii, Uniwersytet Medyczny w Lublinie

STRESZCZENIE

Sumatryptan jest pierwszym, specyficznym dla doraźnego leczenia napadów migreny lekiem wprowadzonym na rynek. Należy do grupy tryptanów, agonistów receptorów serotoninowych 5-HT_{1B/1D}. Rekomendowany jest głównie do przerywania lub łagodzenia umiarkowanych i ciężkich napadów migreny. Odpowiedź terapeutyczna i szybkość działania zależą od dawki i drogi podania. Sumatryptan dostępny jest w kilku formach, co umożliwia dobranie odpowiedniego leczenia do potrzeb i oczekiwań chorego, czyli spersonalizowanie leczenia. Ograniczeniami dotyczącymi stosowania tego tryptanu są przeciwwskazania występujące przede wszystkim przy współistnieniu schorzeń sercowo-naczyniowych, działania niepożądane, występowanie napadów nawrotowych u ok. 30% chorych, a także możliwość spowodowania bólów głowy z nadużywania leków. Na efektywność i bezpieczeństwo terapii wpływa właściwe przyjmowanie leku. Dlatego istotne w procesie leczenia są edukacja chorego i dobra współpraca pacjenta z lekarzem.

Słowa kluczowe: sumatryptan, tryptany, migrena, receptory HT-5_{1B/1D}, ból głowy z nadużywania leków

ABSTRACT

Sumatriptan is the first specific medication which was launched for the market for acute treatment of migraine attacks. It belongs to triptans, agonists of serotonin receptors 5-HT_{1B/1D}. It is recommended to relief moderate or severe migraine attacks. Therapeutic response and rapidity of action depend on the dose and the route of administration. Sumatriptan is available in several forms, what enables to adjust treatment to the patients' needs and expectations what means personalized treatment. Limitations of this triptan are contraindications, mainly coexistence of cardiovascular diseases, side effects, recurrence of attacks in about 30% of patients and increased risk of development of medication overuse headaches. Efficacy and safety of treatment depend on adequate administration of drug by patient. Cooperation of physicians with patient is crucial in the process of migraine management.

Key words: sumatriptan, triptans, migraine, 5-HT_{1B/1D} receptors, medications overuse headaches

Adres do korespondencji:

dr n. med. Joanna Bielewicz

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

WSTĘP

Wprowadzenie tryptanów, leków specyficznych w terapii migreny, było istotnym postępowaniem terapeutycznym w tej jednostce chorobowej. Sumatryptan to pierwszy tryptan wprowadzony na rynek, znany już od 1988 r. [1]. Jest najszerzej dotychczas przebadanym lekiem z tej grupy. Ma udowodnioną naukowo efektywność w przerywaniu napadów migreny [2–4]. Ze względu na swoją skuteczność i szerokie zastosowanie w ostrym leczeniu migreny, stał się standardem postępowania doraźnego. Efektywność wprowadzanych na rynek nowych leków abortywnych jest porównywana z tą osiąganą przez sumatryptan [5].

MECHANIZM DZIAŁANIA

Sumatryptan (tak jak alkaloidy ergotaminy) ma powinowactwo do receptorów serotoninowych 5-HT_{1B/1D} (5-hydroksytryptamina) i jest ich agonistą [6]. Receptory 5-HT_{1B} są obecne w mięśniach gładkich naczyń oponowych i mózgowych, a 5-HT_{1D} w zakończeniach nerwu trójdzielnego. Pobudzenie receptorów 5-HT_{1B} powoduje skurcz naczyń opony twardej i szyjnych. Pobudzenie 5-HT_{1D} hamuje wyzwalanie peptydów takich jak substancja P, peptyd pochodny genu kalcytoniny (CGRP, *calcitonin gene-related peptide*) i neurokinina A, które działają na czynnikowo oraz indukują zapalenie neurogenne okołonaczyniowe [7]. Z uwagi na słabą penetrację sumatryptanu przez barierę krew–mózg kwestionowano jego działanie ośrodkowe, jednak prawdopodobnie przenika przez nią w małej ilości, niemniej wystarczającej do hamowania transmisji bólu z jądra ogoniastego nerwu trójdzielnego do wzgórza [8]. Ze względu na mechanizm działania leku rozważane jest jego stosowanie również w innych wskazaniach, poza bólami głowy [9].

WSKAZANIA DO STOSOWANIA

Sumatryptan rekomendowany jest do leczenia doraźnego napadów migreny z aurą i bez aury (doustnie 50–100 mg, dożylnie 25 mg, donosowo 10–20 mg, podskórnie 6 mg) [2]. Można podawać ten lek w stanie migrenowym, o ile chory wcześniej nie przyjął go podczas rozwijającego się napadu bez efektu terapeutycznego [2]. Zalecany jest również do leczenia doraźnego kłasterowego bólu głowy (podskórnie 6 mg, donosowo 20–40 mg) [2].

FARMAKOKINETYKA I POSTACIE PREPARATÓW

Efektywność i szybkość leczenia zależą od drogi podania leku. Poszczególne badania dały odmienne wyniki dotyczące różnych postaci sumatryptanu. Jego zaletą jest dostępność

w wielu formach. Sumatryptan podany w postaci **iniekcji podskórnej** (3 mg/0,5 ml) wykazuje wysoką średnią dostępność biologiczną (96%) i szybkie działanie (po 13 min). Jego maksymalne średnie stężenie to 42 ng/ml, a okres półtrwania to 97,6 min [10]. Zalecaną dawką jest 6 mg s.c. Ponowną dawkę, przy napadzie nawrotowym, można przyjąć najwcześniej po 1 h. Złagodzenie dolegliwości w ciągu 2 h obserwuje się u ok. 76%, a ich ustąpienie – u 36,6% pacjentów [11]. W tej formie sumatryptan jest najszybciej i najsilniej działającym tryptanem.

Forma **donosowa** w postaci aerozolu zawarta jest w podajniku 20 mg/0,1 ml. Po podaniu do nosa średnia biodostępność sumatryptanu wynosi 15,8%, lek zaczyna działać po blisko 15 min, maksymalne stężenie w osoczu występuje zwykle po 1–1,5 h, a średnia wartość po podaniu dawki 20 mg wynosi 12,9 ng/ml. Okres półtrwania tej postaci sumatryptanu w osoczu wynosi w przybliżeniu 2 h [10]. W ciągu 24 h można stosować maksymalnie dwie dawki leku, a drugą dawkę można zażyć nie wcześniej niż po 2 h. Złagodzenie dolegliwości w ciągu 2 h obserwuje się u ok. 52% pacjentów, a ich całkowite ustąpienie u ok. 21% [11].

Postać **doustna** sumatryptanu to tabletki powlekane 100 mg i 50 mg. Średnia biodostępność w postaci doustnej wynosi 14%, częściowo ze względu na metabolizm, a częściowo ze względu na niepełne wchłanianie. Lek zaczyna działać po blisko 30 min. 70% maksymalnego stężenia w osoczu występuje po 45 min, a jego średnia wartość po podaniu dawki 100 mg wynosi 54 ng/ml. Średni okres półtrwania to ok. 2 h [10]. Dawka 100 mg jest skuteczniejsza niż 50 mg, ale częściej wiąże się z działaniami niepożądanymi. Można przyjąć drugą dawkę najwcześniej po 2 h. Maksymalna dawka dobową to 300 mg. Złagodzenie dolegliwości bólowych w ciągu 2 h obserwuje się u ok. 49% chorych, a ich całkowite ustąpienie u ok. 27% [11].

Sumatryptan jest również dostępny w formie czopków w dawce 25 mg. Działa po blisko 30 min, biodostępność to 19%. Maksymalne stężenie występuje po mniej więcej 1–1,5 h, a jego średnia wartość wynosi 26,6 ng/l. Okres półtrwania to ok. 2 h. W ciągu 24 h można stosować maksymalnie dwa czopki [12].

Sumatryptan występuje też w formie systemu transdermalnego jonoforetycznego i przezskórnej bezigłowej (dla chorych obawiających się ukłucia igłą – *needle phobia*), a także w leku złożonym z naprokselem (85 mg sumatryptanu + 500 mg naproksenu). Te preparaty nie są dostępne w Polsce.

Sumatryptan metabolizowany jest w wątrobie przez oksydazę monoaminową A (MAO-A). Główny metabolit – kwas indoloocetowy sumatryptanu – wydalany jest z moczem.

TABELA 1.

Właściwości farmakokinetyczne i efektywność różnych postaci sumatryptanu.

Postać leku	Szybkość działania	Biodostępność	Maksymalne średnie stężenie (T_{max})	Okres półtrwania ($T_{1/2}$)	Złagodzenie nasilenia napadu w ciągu 2 h	Ustąpienie całkowite napadu w ciągu 2 h
Iniekcja podskórna 3 mg	13 min	96%	42 ng/ml	1,5 h	76%	36%
Aerozol donosowy 20 mg/0,1 ml	15 min	15,8%	12,9 ng/ml	2 h	52%	21%
Tabletki 100 mg	30 min	14%	54 ng/ml	2 h	49%	27%

INTERAKCJE

Nie można stosować sumatryptanu z lekami z grupy inhibitorów MAO-A (np. selegiliną) i przez 2 tygodnie po zaprzestaniu ich przyjmowania. Przeciwwskazane jest łączenie sumatryptanu z ergotaminą i jej pochodnymi. Ostrożnie lek należy stosować z inhibitorami wychwytu zwrotnego serotoniny (SSRI, *selective serotonin reuptake inhibitor*) i inhibitorami wychwytu zwrotnego serotoniny i noradrenaliny (SNRI, *serotonin norepinephrine reuptake inhibitor*), a także z buprenorfiną ze względu na możliwość wystąpienia zespołu serotoninowego. Nie zauważono niekorzystnych interakcji z lekami często stosowanymi w grupie chorych z migreną: β -blokerami, trójcyklicznymi lekami antydepresyjnymi i blokerami kanału wapniowego [8].

PRZECIWWSKAZANIA

Nie można stosować sumatryptanu u pacjentów ze współistniejącą chorobą niedokrwienną serca, anginą Prinzmetala, niekontrolowanym nadciśnieniem tętniczym, chorobami naczyń obwodowych (np. chorobą Raynauda), po przebytych udarach mózgu, epizodzie przejściowego niedokrwienia mózgu (TIA, *transient ischaemic attacks*), z ciężką niewydolnością wątroby lub nerek, a także u chorych w ciąży i podczas laktacji. Sumatryptan nie jest też wskazany w leczeniu migreny hemiplegicznej i migreny z aurą z objawami z pnia mózgu [10, 13].

DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANE

Sumatryptan jest raczej dobrze tolerowany. W dawce 100 mg doustnie wywołuje działania niepożądane u ok. 13 % chorych [12]. Poważne działania niepożądane rejestruje się u 0,14% pacjentów. Najczęściej występują: złe samopoczucie, zmęczenie, nudności i wymioty. Rzadziej obserwowane są: reakcje alergiczne, zawroty głowy, parestezje, przemijające uczucie ucisku w klatce piersiowej, zaczerwienienie powłok skórnych, ból szyi, senność (nie powinno się prowadzić pojazdu 24 h po zażyciu leku). Po podaniu podskórnym można zauważyć reakcje w miejscu wkłucia, a po podaniu donosowym – zaburzenia smaku [14].

ZASADY LECZENIA DORAŻNEGO TRYPTANEM

Lek i sposób jego aplikacji w celu przerywania napadu migrenowego powinny być dobrane indywidualnie, z uwzględnieniem ciężkości napadów, szybkości ich narastania, objawów towarzyszących, typu migreny, wieku chorego, współistnienia chorób towarzyszących, preferencji chorego (personalizacja leczenia). Ważne, aby dla konkretnego pacjenta sprawnie i szybko dobrać lek jak najbardziej efektywny w przerywaniu napadu, aby nie dochodziło do eskalacji bólu upośledzającego sprawność.

Sumatryptan jest lekiem pierwszego rzutu zalecanym jako leczenie początkowe mające na celu przerywanie i/lub złagodzenie umiarkowanych i ciężkich napadów bólu głowy oraz hamowanie ich progresji. Powinien również być polecany jako „lek zapasowy” (*back-up*) do przerywania lekkich napadów bólów migrenowych, jeśli leczenie początkowe, np. z zastosowaniem niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ), które najczęściej przerywa napad takiego stopnia, okaże się niewystarczające [8].

Sumatryptan stosowany jest w leczeniu doraźnym migreny zarówno z aurą, jak i bez aury, z wyjątkiem migreny podstawnej i hemiplegicznej. Jest mniej skuteczny w leczeniu doraźnym migreny z aurą [15]. Nie powinien jednak być przyjmowany podczas aury, ponieważ takie postępowanie jest nieskuteczne; nie przerywa aury ani nie zapobiega wystąpieniu bólu głowy.

Sumatryptan jest skuteczny w złagodzeniu/przerywaniu napadów migreny miesięczkowej [16]. Nie ma przeciwwskazań do jego stosowania, tak jak i innych tryptanów, w leczeniu doraźnym migreny w okresie okołomenopauzalnym [17]. W wieku starszym lek ten należy stosować ostrożnie [18], a według niektórych autorów jego stosowanie jest wówczas przeciwwskazane, nawet przy braku współistnienia chorób sercowo- lub mózgowo-naczyniowych [19].

Sumatryptan powoduje złagodzenie/ustąpienie nie tylko bólu głowy, ale też takich objawów jak nudności oraz nadwrażliwość na światło i dźwięk.

Jak wspomniano powyżej, różne postaci leku mają zróżnicowaną skuteczność i szybkość działania. Umożliwia to dobór odpowiedniego preparatu w zależności od charakteru napadu i preferencji chorego. W celu szybkiego przerwania silnego napadu, który gwałtownie eskaluje i któremu towarzyszą nudności i wymioty, wygodne i skuteczne będą formy iniekcyjne, donosowe i doodbytnicze. Preparaty tabletkowe powinny być zalecane chorym, u których napad rozwija się stopniowo, bez nudności i wymiotów, a także tym, którzy obawiają się ukłucia igłą. Dawka 100 mg jest bardziej skuteczna, ale w przypadku jej zastosowania częściej występują działania niepożądane.

Rekomendowane powinno być przyjmowanie tryptanu możliwie szybko po wystąpieniu bólu. Lek jest skuteczny i we wczesnej, i w późnej fazie okresu bólowego, ale najbardziej na początku jego wystąpienia [12]. Po blisko godzinie rozwija się sensytyzacja ośrodkowa, co osłabia działanie sumatryptanu.

Jeżeli pierwsza dawka nie przyniesie zadowalającego efektu, zastosowanie kolejnej również nie będzie skuteczne. U ⅓ chorych, którzy przyjęli sumatryptan z dobrym efektem, występują ataki nawrotowe [20]. Odpowiadają terapeutycznie na ponowne przyjęcie tego leku lub na analgetyki z grupy NLPZ.

Aby ocenić efektywność i właściwy dobór leku, powinien on być zastosowany przynajmniej podczas trzech napadów ze względu na dużą zmienność odpowiedzi u tego samego chorego [12].

Sumatryptan nie powinien być stosowany częściej niż 2 razy w tygodniu [3] i 9 razy w miesiącu [4] ze względu na możliwość rozwoju polekowych bólów głowy (MOH, *medication overuse headache*), do których tryptany predysponują. Dlatego częstość jego przyjmowania powinna być kontrolowana podczas kolejnych wizyt.

Sumatryptanu nie należy stosować w ciąży. Przed jego przepisaniem powinny być przedyskutowane plany prokreacyjne pacjentki i rozważone zastosowanie antykoncepcji, jeśli chora jest w wieku rozrodczym.

ROLA SPECJALISTY W PROWADZENIU PACJENTÓW Z MIGRENĄ

Typowy klinicznie obraz migreny, spełniający wymagania rozpoznania według klasyfikacji International Headache Society, nie powinien budzić wątpliwości diagnostycznych, nie tylko u lekarzy specjalistów neurologów. Właściwe rozpoznanie może być ustalone przez lekarzy innych specjalności, np. lekarza rodzinnego, a także prawidłowo podejrzwane przez samego pacjenta. Wydaje się jednak uzasadnione, żeby diagnoza, nawet w przypadkach niebudzących wątpliwości, była potwierdzona przez lekarza specjalistę. Do takiej wizyty pacjent powinien być zachęcony. Należy pamiętać, że migrena jest chorobą przewlekłą, której obraz ewoluuje w ciągu życia. Chorzy często szukają porady u neurologa, kiedy transformuje ona w postać przewlekłą lub na obraz kliniczny nakładają się bóle z nadużywania leków bądź napięciowe bóle głowy. W takich przypadkach rozpoznanie może być trudne, a wywiad uzyskany od chorego – niejednoznaczny, toteż wcześniejsze rozpoznanie i dokumentacja leczenia specjalistycznego mogą pomóc w diagnozie.

Co więcej, prowadzenie chorego z migreną to nie tylko dobór odpowiedniego leku abortywnego, ale też poradnictwo dotyczące odpowiedniego stylu życia, sposobu leczenia, tak aby było ono skuteczne i bezpieczne. Dobór leczenia powinien uwzględniać postać migreny, rodzaje napadów, schorzenia współistniejące, przyjmowane inne leki (przeciwdepresyjne, terapia hormonalna) i wiek chorego (leczenie spersonalizowane). Kompleksowe leczenie specjalistyczne może zmniejszyć ryzyko transformacji migreny w postać przewlekłą lub wystąpienia bólów z nadużywania leków.

Piśmiennictwo

1. Doenicke A, Brand J, Perrin VL. Possible benefit of GR43175, a novel 5-HT₁-like receptor agonist, for the acute treatment of severe migraine. *Lancet*. 1988; 1(8598): 1309-11. [http://doi.org/10.1016/s0140-6736\(88\)92122-8](http://doi.org/10.1016/s0140-6736(88)92122-8).
2. Domitrz I, Kozubski W. Rekomendacje diagnostyczno-terapeutyczne postępowania w migrenie. *Polski Przegląd Neurologiczny*. 2019; 15(suppl B).
3. American Headache Society. The American Headache Society Position Statement On Integrating New Migraine Treatments Into Clinical Practice. *Headache*. 2019; 59(1): 1-18. <http://doi.org/10.1111/head.13456>.
4. Evers S, Áfra J, Frese A et al. EFNS guideline on the drug treatment of migraine – revised report of an EFNS task force. *EUR J Neurol*. 2009; 16(9): 968-81. <http://doi.org/10.1111/j.1468-1331.2009.02748.x>.
5. Derry CJ, Derry S, Moore RA. Sumatriptan (oral route of administration) for acute migraine attacks in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012; 2012(2): CD008615. <http://doi.org/10.1002/14651858.CD008615.pub2>.
6. Deen M, Hougaard A, Hansen HD et al. Association Between Sumatriptan Treatment During a Migraine Attack and Central 5-HT_{1B} Receptor Binding. *JAMA Neurol*. 2019; 76(7): 834-40. <http://doi.org/10.1001/jamaneurol.2019.0755>.

7. Humphrey PP, Goadsby PJ. The mode of action of sumatriptan is vascular? A debate. *Cephalalgia*. 1994; 14(6): 401-10; discussion 393. <http://doi.org/10.1046/j.1468-2982.1994.1406401.x>.
8. Silberstein SD, Lipton RB, Dalessio DJ. *Wolff's Headache and Other Head Pain*. Seven Edition. Oxford University Press. 2001.
9. Al-Kuraishy HM, Al-Gareeb AI, Alexiou A et al. 5-HT/CGRP pathway and Sumatriptan role in Covid-19. *GE. Biotechnol Genet Eng Rev*. 2022; 1-26. <http://doi.org/10.1080/02648725.2022.2108996>.
10. Charakterystyka produktu leczniczego. <https://rejestrmedyczne.ezdrowie.gov.pl> (access: 6.03.2023).
11. Cameron C, Kelly S, Hsieh SC et al. Triptans in the Acute Treatment of Migraine: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. *Headache*. 2015; 55(suppl 4): 221-35. <http://doi.org/10.1111/head.12601>.
12. de Boer I, Verhagen IE, Souza MNP et al. Place of next generation acute migraine specific treatments among triptans, non-responders and contraindications to triptans and possible combination therapies. *Cephalalgia*. 2023; 43(2): 3331024221143773. <http://doi.org/10.1177/03331024221143773>.
13. Oskoui M, Pringsheim T, Holler-Managan Y et al. Practice guideline update summary: Acute treatment of migraine in children and adolescents. *Headache*. 2019; 59(8): 1158-73. <http://doi.org/10.1111/head.13628>.
14. Perry CM, Markham A. Sumatriptan. An updated review of its use in migraine. *Drugs*. 1998; 55(6): 889-922. <http://doi.org/10.2165/00003495-199855060-00020>.
15. Hansen JM, Goadsby PJ, Charles A. Reduced efficacy of sumatriptan in migraine with aura vs without aura. *Neurology*. 2015; 84(18): 1880-5. <http://doi.org/10.1212/WNL.0000000000001535>.
16. Ornello R, De Matteis E, Di Felice C et al. Acute and Preventive Management of Migraine during Menstruation and Menopause. *J Clin Med*. 2021; 10(11): 2263. <http://doi.org/10.3390/jcm10112263>.
17. Ripa P, Ornello R, Degan D et al. Migraine in menopausal women: a systematic review. *Int J Womens Health*. 2015; 7: 773-82. <http://doi.org/10.2147/IJWH.S70073>.
18. Riggins N, Ehrlich A. Episodic Migraine and Older Adults. *Curr Pain Headache Rep*. 2022; 26(4): 331-5. <http://doi.org/10.1007/s11916-022-01029-7>.
19. Sarchielli P, Mancini ML, Calabresi P. Practical considerations for the treatment of elderly patients with migraine. *Drugs Aging*. 2006; 23(6): 461-89. <http://doi.org/10.2165/00002512-200623060-00003>.
20. Ferrari MD. Sumatriptan in the treatment of migraine. *Neurology*. 1993; 43(6 suppl 3): S43-7.

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

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

zawiera 225 mg fremanezumabu. Każdy wstrzykiwacz półautomatyczny napętniony zawiera 225 mg fremanezumabu. Fremanezumab jest humanizowanym przeciwciałem monoklonalnym wytwarzanym metodą rekombinacji DNA w komórkach jaja chomika chińskiego (ang. *Chinese hamster ovary*, CHO). Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1 ChPL. **3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA:** Roztwór do wstrzykiwań (wstrzyknięcie). Przejrzysty do opalizującego, bezbarwny do lekko żółtego roztwór o pH 5,5 i osmolalności 300-450 mOsm/kg. **4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE:** **4.1 Wskazania do stosowania:** Produkt leczniczy AJOVY jest wskazany do stosowania w profilaktyce migreny u osób dorosłych, u których występują co najmniej 4 dni z migreną w miesiącu. **4.2 Dawkowanie i sposób podawania:** Leczenie powinien rozpocząć lekarz z doświadczeniem w rozpoznawaniu i leczeniu migreny. **Dawkowanie:** Leczenie jest przeznaczone dla pacjentów, u których w momencie rozpoczęcia leczenia fremanezumabem występują co najmniej 4 dni z migreną w miesiącu. Dostępne są dwie opcje dawkowania: • 225 mg raz na miesiąc (dawkowanie co miesiąc) lub • 675 mg co trzy miesiące (dawkowanie co kwartał). W przypadku zmiany schematu dawkowania pierwszą dawkę w ramach nowego schematu należy podać w następnym zaplanowanym terminie dawkowania według poprzedniego schematu. Po rozpoczęciu leczenia fremanezumabem można kontynuować jednocześnie stosowanie profilaktyczne leczenie migreny, jeśli lekarz przepisujący uzna to za konieczne (patrz punkt 5.1 ChPL). Korzyści wynikające z leczenia należy ocenić po upływie 3 miesięcy od rozpoczęcia leczenia. Wszelkie późniejsze decyzje dotyczące kontynuowania leczenia należy podejmować indywidualnie dla każdego pacjenta. Następnie zaleca się regularne oceny potrzeby kontynuowania leczenia. **Pominięcie dawki:** W razie pominięcia wstrzyknięcia fremanezumabu w planowanym terminie dawkowanie należy wznowić możliwie jak najszybciej, stosując zaleconą dawkę i schemat. Nie należy podawać dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej dawki. **Szczególne grupy pacjentów:** **Osoby w podeszłym wieku:** Dostępne są ograniczone dane na temat stosowania fremanezumabu u pacjentów w wieku ≥ 65 lat. Zgodnie z wynikami analizy farmakokinetyki populacyjnej modyfikacja dawki nie jest wymagana (patrz punkt 5.2 ChPL). **Zaburzenia czynności nerek lub wątroby:** U pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności nerek lub wątroby modyfikacja dawki nie jest konieczna (patrz punkt 5.2 ChPL). **Dzieci i młodzież:** Nie określono dotyczących bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego AJOVY u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat. Dane nie są dostępne. **Sposób podawania:** Podanie podskórne. Produkt leczniczy AJOVY jest przeznaczony wyłącznie do wstrzyknięć podskórnych. Nie należy go podawać drogą dożylną ani domięśniową. Produkt leczniczy AJOVY może być wstrzykiwany w okolice brzucha, ud lub górne części ramion, w miejsce gdzie skóra nie jest tkliwa, zasiniona, zaczerwieniona ani stwardniała. W przypadku wielokrotnych wstrzyknięć należy zmieniać miejsca wstrzyknięć. Pacjenci poinstruowani przez fachowy personel medyczny w zakresie techniki samodzielnego wstrzykiwania podskórnego mogą sami wstrzykiwać sobie produkt leczniczy. Szczegółowe instrukcje dotyczące podawania, patrz punkt 6.6 ChPL. **4.3 Przeciwwskazania:** Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1 ChPL. **4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania:** **Identyfikowalność:** W celu poprawienia identyfikowalności biologicznych produktów leczniczych należy czytelnie zapisać nazwę i numer serii podawanego produktu. **Ciężkie reakcje nadwrażliwości:** Reakcje anafilaktyczne zgłaszano rzadko w związku ze stosowaniem fremanezumabu (patrz punkt 4.8 ChPL). Większość reakcji wystąpiła w ciągu 24 godzin od podania, chociaż niektóre reakcje były opóźnione. Należy ostrzec pacjentów o objawach związanych z reakcjami nadwrażliwości. Jeśli wystąpi ciężka reakcja nadwrażliwości, należy wdrożyć odpowiednie leczenie i przerwać podawanie fremanezumabu (patrz punkt 4.3 ChPL). **Ciężkie choroby układu sercowo-naczyniowego:** Pacjenci z niektórymi ciężkimi chorobami układu sercowo-naczyniowego byli wykluczeni z badań klinicznych (patrz punkt 5.1 ChPL). Dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania u tych pacjentów nie są dostępne. **Substancje pomocnicze:** Produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na dawkę, to znaczy produkt leczniczy uznaje się za „wolny od sodu”. **4.8 Działania niepożądane:** **Podsumowanie profilu bezpieczeństwa:** W badaniach rejestracyjnych produkt leczniczy AJOVY stosowało łącznie ponad 2500 pacjentów (ponad 1900 pacjento-lat). Ponad 1400 pacjentów leczono przez co najmniej 12 miesięcy. Do często zgłaszanych działań niepożądanych produktu leczniczego należały miejscowe reakcje w miejscu wstrzyknięcia [ból (24%), stwardnienie (17%), rumień (16%) i świąd (2%)]. **Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych:** Działania niepożądane produktu leczniczego obserwowane w badaniach klinicznych oraz zgłaszane po wprowadzeniu produktu do obrotu przedstawiono zgodnie z klasyfikacją układów i narządów MedDRA. W obrębie każdej kategorii częstości występowania, działania niepożądane produktu leczniczego zestawiono w kolejności malejącej ciężkości. Kategorie częstości występowania oparto na następującej konwencji: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$); bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$). W obrębie każdej klasy układów i narządów działania niepożądane produktu leczniczego zostały uporządkowane według częstości występowania, przy czym jako pierwsze wymieniono najczęstsze działania niepożądane. Zidentyfikowano następujące działania niepożądane dotyczące produktu leczniczego AJOVY (patrz tabela 1).

Tabela 1: Działania niepożądane

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Częstość występowania	Działanie niepożądane
Zaburzenia układu immunologicznego	Niezbyt często	Reakcje nadwrażliwości, takie jak wysypka, świąd, pokrzywka i obrzęk
	Rzadko	Reakcja anafilaktyczna
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania		Ból w miejscu wstrzyknięcia
	Bardzo często	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 przeciwleukowe. Miano tych przeciwciał było niskie. U jednego z tych 6 pacjentów wykształciły się przeciwciała neutralizujące. W trakcie 12-miesięcznego leczenia przeciwciała przeciwleukowe wykryto u 2,3% pacjentów (43 z 1888), a u 0,95% pacjentów wykształciły się przeciwciała neutralizujące. Wykształcenie przeciwciał przeciwleukowych nie wpłynęło na bezpieczeństwo stosowania ani skuteczność fremanezumabu. **Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych:** Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych: Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa, tel.: +48 22 49 21 301, faks: +48 22 49 21 309, strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>. **7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU:** TEVA GmbH, Graf-Arco-Str. 3, 89079 Ulm, Niemcy. **8. NUMERY POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU:** Ampułko-strzykawka: EU/1/19/1358/001 – 1 ampułko-strzykawka; EU/1/19/1358/002 – 3 ampułko-strzykawki. **Wstrzykiwacz:** EU/1/19/1358/003 – 1 wstrzykiwacz półautomatyczny napętniony; EU/1/19/1358/004 – 3 wstrzykiwacze półautomatyczne napętnione. Wydane przez Komisję Europejską. **10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO:** Maj 2022. Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków, <http://www.ema.europa.eu>. **Kategoria dostępności:** Rpz – produkt wydawany z przepisu lekarza do zastrzeżonego stosowania. **Informacji udziela:** Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o., ul. Osmańska 12, 02-823 Warszawa, tel.: +48 22 345 93 00, www.teva.pl. Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków, <http://www.ema.europa.eu>. Odpłatność dla pacjenta: w ramach programu lekowego produkt leczniczy AJOVY 225 mg, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce bezpłatny dla pacjenta. Na podstawie Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 20 lutego 2023 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 marca 2023 r. Charakterystyka Produktu Leczniczego dostępna na stronie www.tevamed.pl.

- Aktualna treść Programu Lekowego B.133. PROFILAKTYCZNE LECZENIE CHOROBY 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>.
- <https://www.ema.europa.eu/en/medicines>, dostęp z dn. 5.09.2022 r.
- Charakterystyka Produktu Leczniczego AJOVY[®] 225 mg, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce z maja 2022 r.

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

Program lekowy:

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

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



W pierwszej linii leczenia
stosuje się toksynę
botulinową typu A



**Fremanezumab
jest dostępny
w drugiej linii leczenia**

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

Więcej informacji o leku



www.migrena.pl

* Dotyczy dawki kwartalnej. # Korzyści wynikające z leczenia należy ocenić po upływie 3 miesięcy od rozpoczęcia leczenia. Wszelkie późniejsze decyzje dotyczące kontynuowania leczenia należy podejmować indywidualnie dla każdego pacjenta. Następnie zaleca się regularne oceny potrzeby kontynuowania leczenia³.

OPIS PRZYPADKU

Studium przypadku pacjentki z chronifikacją migreny – terapia fremanezumabem

A case study of a patient with migraine chronification – fremanezumab treatment

dr n. med. Iwona Rościszewska-Żukowska

Kliniczny Szpital Wojewódzki nr 2 im. św. Jadwigi Królowej w Rzeszowie
Zakład Neurologii, Instytut Nauk Medycznych, Kolegium Nauk Medycznych,
Uniwersytet Rzeszowski

STRESZCZENIE

Migrena należy do grupy najczęstszych pierwotnych bólów głowy, nieleczone lub leczona niewłaściwie może ulegać chronifikacji. W artykule przedstawiono przypadek pacjentki, u której migrena epizodyczna przeszła transformację w migrenę przewlekłą z bólami głowy z nadużycia leków. Terapia profilaktyczna migreny przewlekłej z zastosowaniem „starych leków profilaktycznych” często nie jest skuteczna lub jest źle tolerowana. U prezentowanej chorej z trudną do leczenia migreną przewlekłą zastosowano fremanezumab, co okazało się dobrze tolerowane i bardzo skuteczne. Pozwoliło to pacjentce powrócić do normalnego funkcjonowania w życiu zawodowym i społecznym.

Słowa kluczowe: migrena, migrena epizodyczna, migrena przewlekła, chronifikacja migreny, fremanezumab

ABSTRACT

Migraine belongs to the group of the most common primary headaches, untreated or improperly treated migraine can lead to migraine chronification. A case of a presented patient have developed a chronic migraine from episodic migraine with medication overused headaches. Prophylactic therapy of chronic migraine with "old prophylactic drugs" use are ineffective or bed tolerated. In presented patient with difficult to treatment chronic migraine fremanezumab was included and this treatment was well tolerated and very effective. This allowed the patient to return to normal functioning in professional and social life.

Key words: migraine, episodic migraine, chronic migraine, migraine chronification, fremanezumab

Adres do korespondencji:

dr n. med. Iwona Rościszewska-Żukowska

Kliniczny Szpital Wojewódzki nr 2 im. św. Jadwigi Królowej w Rzeszowie
35-301 Rzeszów, ul. Lwowska 60

WSTĘP

Migrena należy do grupy najczęstszych pierwotnych bólów głowy, dotyczy ok. 10–15% populacji ogólnej na świecie [1]. W ostatnich latach obserwuje się stały wzrost zapadalności na tę chorobę, w ciągu ostatniej dekady nawet o 15,4% [2]. Według Global Burden of Disease Study (GBD) w Polsce w 2019 r. wśród osób w wieku 15–49 lat współczynnik rozpowszechnienia migreny wynosił nawet 20% [3]. Występuje ona ponad dwukrotnie częściej u kobiet niż u mężczyzn (17,0% vs 8,6%) [4]. Ma to istotny negatywny wpływ na jakość życia pacjentek, co sprawia, że migrena zajmuje pierwsze miejsce wśród chorób wywołujących niesprawność w życiu codziennym u kobiet przed 50 r.ż. [5], a tym samym upośledza ich swobodne funkcjonowanie osobiste, zawodowe i społeczne. Skuteczna terapia profilaktyczna migreny może pomóc chorym w powrocie do normalnego funkcjonowania w życiu codziennym oraz prowadzić do poprawy jakości ich życia. Opracowane przez polskich ekspertów wytyczne leczenia doraźnego i profilaktycznego tej choroby obejmują nie tylko właściwy dobór leków, ale również zasady prowadzenia terapii profilaktycznej [6]. Mimo to często napotykamy przypadki, kiedy terapia abortywna stosowana jest niewłaściwie, a terapia profilaktyczna jest źle tolerowana przez pacjentów lub nieskuteczna.

OPIS PRZYPADKU

22-letnia chora zgłosiła się do poradni neurologicznej z powodu uporczywych bólów głowy występujących od 3 lat. Zebrano wywiad lekarski oceniający historię choroby pacjentki, co pozwoliło nie tylko ustalić rozpoznanie, ale również przeanalizować transformację choroby.

Pierwszy napadowy ból głowy pojawił się u chorej w 13. r.ż. Początkowo bóle występowały z częstością raz na 2–3 miesiące, następnie raz w miesiącu, zwykle w okresie okołomiesięczowym. Bóle głowy miały charakter rozpięający, pulsujący, były połowiczne, obejmowały okolice czołową i skroniową głowy. Dodatkowo występowały: nudności, sporadycznie wymioty, nadwrażliwość na światło, dźwięki i zapachy. Natężenie bólu w skali numerycznej (NRS, *numerical rating scale*) pacjentka oceniała na 4 pkt. Napady migreny miały łagodne natężenie, chora stosowała doraźnie ibuprofen i paracetamol z dobrym efektem, funkcjonowanie codzienne nie było zaburzone.

W 14. r.ż. ból głowy poprzedzony był pierwszym epizodem zaburzeń widzenia w postaci błysków, migoczących zygzaków z plamistym ubytkiem w polu widzenia. Z tego powodu pacjentka była diagnozowana w klinice neurologii dziecięcej. Wykonano badania neuroobrazowe: MR głowy, w którym nie uwidoczniło się patologii, a także badanie angio-MR naczyń mó-

zgowych, które również nie wykazało patologii naczyniowej. Pacjentkę konsultowano okulistycznie – także wykluczono zaburzenia. Ustalono rozpoznanie **migreny epizodycznej z aurą**.

Od tego czasu u chorej zaczęły się pojawiać napady bólu głowy o typowej lokalizacji poprzedzone aurą wzrokową, następnie dołączył się kolejny charakter aury – aura czuciowa, w postaci drętwienia kończyny górnej i połowy twarzy trwającego zwykle kilkanaście minut, rzadziej maksymalnie 30 min. Napady migreny miały charakter napadu aury wzrokowej, niekiedy czuciowej oraz napadu aury z następowym bólem głowy, pojawiały się też bóle głowy bez aury. Napady nadal miały cechy napadów łagodnych, nie ograniczały funkcjonowania codziennego pacjentki. Zwykle trwały od 1 do 2 dni, występowały raz w miesiącu, a maksymalna liczba dni z bólem głowy wynosiła 4 dni na miesiąc. Ból ustępował po niesteroidowych lekach przeciwzapalnych (NLPZ): ibuprofenie i naproksenie, rzadziej pacjentka przyjmowała paracetamol z dobrym efektem. Na tym etapie choroby były spełnione kryteria rozpoznania **migreny epizodycznej z aurą z rzadkimi napadami**.

W szkole średniej u chorej wyraźnie zwiększyła się liczba napadów – nawet do 3–4 na miesiąc. Trwały one 1–3 dni, co wymusiło zwiększenie częstotliwości stosowania leków przeciwbólowych. Bóle nie zawsze ustępowały po paracetamolu i naproksenie, pacjentka zaczęła stosować lek łączony z paracetamolem, kodeiną i kofeiną. Napady zwiększyły swoje natężenie do napadów średnich i ciężkich. W ich trakcie pacjentka była zmuszona do pozostawania w łóżku, nie mogła pójść do szkoły, przez 1–2 dni była wyłączona z normalnego funkcjonowania. Wówczas leki z grupy NLPZ przyjmowała przez 3–5 dni w miesiącu, a leki złożone maksymalnie 5 dni w miesiącu. Podczas wizyty u neurologa analiza charakteru objawów chorobowych pozwoliła na ustalenie rozpoznania **migreny epizodycznej z częstymi napadami**. Zdefiniowano występujące przed napadem objawy zwiastunowe w postaci sztywnienia karku, zmienności nastroju i zaburzeń łaknienia, co pozwalało przewidywać napady migreny. Czynniki prowokującymi u pacjentki były: nieprzespana noc, zbyt długi sen, głodzenie się, stres, zmiana pogody, zapachy (np. perfumy), ale również czynniki dietetyczne, zwłaszcza wino i cytrusy, co wymusiło zmianę diety. Włączono wówczas leczenie profilaktyczne w postaci metoprololu w dawce 50 mg/24 h, a do leczenia abortywnego ciężkich napadów sumatryptan w dawce 100 mg z dobrym efektem. Po 3 miesiącach terapii profilaktycznej nie zauważono poprawy; napady migreny miały podobną częstość i natężenie, liczba dni z bólem na miesiąc nie uległa zmniejszeniu. Próba zwiększenia dawki metoprololu powodowała u pacjentki zawroty głowy, które nasilały się przy pionizacji. Z tego powodu zmieniono terapię profilaktyczną, włączając fluna-

ryzyne w dawce 5 mg/24 h. Uzyskano zmniejszenie częstości napadów do 2–3 na miesiąc, skrócenie czasu trwania napadu do 1–2 dni oraz zmniejszenie natężenia bólu do 2–4 pkt w skali NRS, co poprawiło funkcjonowanie chorej w szkole i życiu społecznym.

Pacjentka nie miała już problemów z absencją szkolną wywołaną migreną, zdała maturę, rozpoczęła studia. Po kilku miesiącach terapii flunaryzyną pojawiły się działania niepożądane w postaci zwiększenia masy ciała o 8 kg, czego pacjentka nie akceptowała i przerwała terapię. Odstawienie leczenia spowodowało ponowne zwiększenie częstości napadów migrenowych (trwających 1–2 dni) do 4–6 na miesiąc, liczba dni z bólem głowy wzrosła do 10–12 dni na miesiąc. Ponownie pojawiły się napady ciężkie, powodujące konieczność częstego wyłączenia się z życia studenckiego. Pacjentka przyjmowała coraz większą liczbę leków abortywnych: do 10 dni na miesiąc leki proste i złożone, do 10 dni na miesiąc tryptany. Zaczęła gorzej funkcjonować, pojawiły się trudności w nauce. Z powodu częstych bólów głowy musiała rezygnować ze spotkań koleżeńskich, nie była w stanie przygotować się do egzaminów. Częste niedyspozycje wynikające z migreny potęgowały u chorej stres, trudności w nauce, pojawiły się zaburzenia snu, pacjentka wycofała się z życia społecznego.

Z powodu uporczywych bólów głowy występujących według chorej „przez prawie cały miesiąc” ponownie zgłosiła się do neurologa. Wówczas napady migreny pojawiały się 4–8 razy w miesiącu, trwały 1–3 dni, miały charakter napadów ciężkich, natężenie bólu w skali NRS wynosiło 6–8 pkt. Analiza dzienniczka wykazała występowanie niemigrenowych bólów głowy z częstością nawet do 10 dni na miesiąc, co powodowało, że łączna liczba dni z bólem głowy w miesiącu wynosiła ponad 20. Chora przyjmowała proste leki abortywne, które nie były już skuteczne. Ponadto wyraźnie pogorszył się efekt działania dotychczas stosowanych leków złożonych oraz tryptanów – leki te pacjentka łącznie stosowała już przez ponad 20 dni w miesiącu. Ustalono rozpoznanie **migreny przewlekłej z występowaniem bólów głowy z nadużycia leków (MOH, medication overuse headache)**.

Po konsultacji psychologicznej i psychiatrycznej pacjentka rozpoczęła psychoterapię. Zalecono redukcję liczby przyjmowanych leków abortywnych: stosowanie sumatryptanu sugerowano jedynie w razie napadu migreny, zalecono unikanie leków prostych i leków z grupy NLPZ, bezwzględnie zakazano stosowania złożonych leków zawierających paracetamol, kodeinę i kofeinę. Do leczenia włączono amitryptylinę w dawce maksymalnej 50 mg. Dawka ta nie okazała się skuteczna, a co więcej – pojawiły się działania niepożądane w po-

staci nadmiernego łaknienia, suchości w jamie ustnej i senności, będące powodem zakończenia terapii.

Pacjentce zaproponowano terapię przeciwciałem monoklonalnym anty-CGRP – fremanezumabem w dawce 225 mg stosowanym podskórnym (s.c.) raz w miesiącu. Odpowiedź na leczenie była bardzo dobra, lek był dobrze tolerowany. Chora nie zgłaszała żadnych działań niepożądanych. Już w pierwszym miesiącu pacjentka obserwowała wyraźną poprawę w postaci zmniejszenia liczby napadów migreny (5 napadów na miesiąc), liczby dni z bólem głowy (10 dni na miesiąc), wyraźnego zmniejszenia natężenia bólu do 3–4 pkt w skali NRS i liczby przyjmowanych leków abortywnych. Napad ciężki wystąpił już tylko raz, większość napadów miała charakter napadu łagodnego. W kolejnych miesiącach leczenia fremanezumabem obserwowano dalszą poprawę w postaci zmniejszenia częstości napadów i liczby dni z bólem w miesiącu (2 napady na miesiąc, 6 dni z bólem na miesiąc). W trzecim i kolejnym miesiącu napady migreny wystąpiły pojedynczo (1 napad na 2 miesiące), liczba dni z bólem głowy wynosiła 4 na miesiąc, a pacjentka przyjmowała do 2 tabletek sumatryptanu w miesiącu, nie musiała stosować innych leków abortywnych. Zweryfikowano rozpoznanie na **migrenę epizodyczną z rzadkimi napadami**.

DYSKUSJA

Skuteczna terapia profilaktyczna migreny jest dużym wyzwaniem dla klinicysty, gdyż dotychczas stosowane konwencjonalne leki to preparaty, które wykazują częściową skuteczność terapeutyczną i cechują się zwykle niskim profilem tolerancji. Działania niepożądane wywoływane przez te leki albo są przeciwwskazaniem do ich włączenia (np. w przypadku kwasu walproinowego u kobiet w wieku rozrodczym), albo często prowadzą do przerywania leczenia. Uważa się, że aderenza terapeutyczna u pacjentów z migreną leczonych doustnymi lekami profilaktycznymi jest niska i po roku terapii wynosi ok. 20% [7]. Większość pacjentów przerywa terapię profilaktyczną, co z kolei może prowadzić do chronicznej (przewlekłej) migreny, zwłaszcza przy występowaniu określonych czynników podnoszących ryzyko przewlekłości tej choroby, tj. częstych napadów, otyłości, depresji, nadużywania leków przeciwbólowych, nadużywania kofeiny, chrapania, innych zespołów bólowych, stresującego trybu życia [8]. Przy nieprawidłowej terapii doraźnej i braku właściwego leczenia profilaktycznego, a także współwystępowaniu określonych czynników migrena epizodyczna z rzadkimi napadami może ewoluować do migreny epizodycznej z częstymi napadami, a następnie transformować w migrenę przewlekłą. W tych dwóch ostatnich postaciach – często z nadużywaniem przez pacjenta leków abortywnych i rozwinięciem się MOH.

Opisany przypadek pacjentki pokazał typową ścieżkę chronicznej migreny epizodycznej do migreny przewlekłej z rozwojem polekowego bólu głowy. Uwidocznili ponadto trudności w stosowaniu konwencjonalnych leków doustnych stosowanych w terapii profilaktycznej migreny, które – jak pamiętamy – pierwotnie były zarejestrowane w innych wskazaniach, a u pacjentów z migreną wykazują jedynie częściową skuteczność i często złą tolerancję, co prowadzi do przerwania terapii [9].

U pacjentki dopiero włączenie fremanezumabu okazało się skutecznym i dobrze tolerowanym leczeniem. To przeciwiała monoklonalna skierowana przeciwko peptydowi CGRP, którego działanie jest związane z udziałem w patogenezie napadu migrenowego. To także pierwsze leczenie profilaktyczne w migrenie, które jest ukierunkowanym leczeniem przyczynowym. Jego skuteczność potwierdzono w trzech badaniach klinicznych III fazy (HALO EM, HALO CM, FOCUS), zarówno w terapii profilaktycznej pacjentów z migreną epizodyczną z dużą liczbą napadów, jak i u pacjentów z migreną przewlekłą [10–12]. W badaniu HALO CM u pacjentów z migreną przewlekłą wykazano zmniejszenie średniej liczby dni z bólem w miesiącu oraz wyższy odsetek chorych osiągających co najmniej 50-procentową redukcję średniej liczby dni z bólem w miesiącu w porównaniu z grupą placebo. Ponadto zmniejszeniu uległa niesprawność wywołana migreną mierzoną skalą MIDAS, co świadczy o istotnym wpływie terapii na poprawę jakości życia pacjentów [10, 11].

Dlaczego u opisywanej pacjentki wybrano leczenie fremanezumabem? Chora w momencie rozpoczęcia terapii miała rozpoznaną migrenę przewlekłą. Z pewnością była to tzw. trudna do leczenia migrena, stosowano wcześniej aż trzy leki profilaktycz-

ne. W badaniu FOCUS wykazano skuteczność fremanezumabu zwłaszcza u pacjentów z trudną do leczenia migreną. W tym badaniu aż połowa chorych nie odpowiedziała wcześniej na dwa leki profilaktyczne, 32% nie odpowiedziało na trzy terapie prewencyjne i 18% na wcześniej stosowane aż cztery leki profilaktyczne, tj.: β -blokery, leki przeciwpadaczkowe, trójcykliczne leki przeciwdepresyjne, ponadto znaleźli się tutaj również pacjenci leczeni flunaryzyną, kandesartanem, toksyną botulinową i kwasem walproinowym. Co więcej, w grupie badanej ponad 50% chorych nadużywało leków abortywnych. Profil opisywanej pacjentki był zgodny z profilem większości pacjentów z badania FOCUS, którzy odnieśli wyraźną korzyść z zastosowanego leczenia [12].

Rozpoczęcie terapii fremanezumabem u opisywanej pacjentki spowodowało wyraźną poprawę w postaci zmniejszenia liczby napadów migreny w miesiącu, ciężkości napadów oraz liczby dni z bólem głowy w miesiącu. Terapia ta pozwoliła zmienić rozpoznanie na migrenę epizodyczną z rzadkimi napadami, z wycofaniem się bólów głowy z nadużycia leków. Jakość życia chorej zdecydowanie się poprawiła, pacjentka powróciła do swobodnego funkcjonowania na uczelni, w życiu społecznym i osobistym.

PODSUMOWANIE

Fremanezumab to obiecujący lek w profilaktyce migreny zarówno epizodycznej, jak i przewlekłej. Jego skuteczność potwierdzona w badaniach klinicznych jest obserwowana również w praktyce klinicznej u chorych z tzw. trudną do leczenia migreną. Pozwala deeskalować rozpoznanie u pacjentów, u których migrena uległa wcześniej chronicznej.

Piśmiennictwo

1. Stovner LJ, Andree C. Prevalence of headache in Europe: a review for the Eurolight project. *J Headache Pain*. 2010; 11: 289-99.
2. GBD 2017 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 354 diseases and injuries for 195 countries and territories, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet*. 2018; 392: 1789-858.
3. VizHub – GBD Compare. healthdata.org (access: 13.03.2023).
4. Stovner LJ, Hagen K, Linde M et al. The global prevalence of headache: an update, with analysis of the influences of methodological factors on prevalence estimates. *J Headache Pain*. 2022; 23: 34. <http://doi.org/10.1186/s10194-022-01402-2>.
5. Steiner TJ, Stovner LJ, Jensen R et al. Migraine remains second among the world's causes of disability, and first among young women: findings from GBD 2019. *J Headache Pain*. 2020; 21: 137.
6. Stępień A, Kozubski W, Roźniecki JJ et al. Migraine treatment recommendations developed by an Expert Group of the Polish Headache Society, the Headache Section of the Polish Neurological Society, and the Polish Pain Society. *Neurol Neurochir Pol*. 2021; 55(1): 33-51.
7. Hepp Z, Dodick DW, Varon SF et al. Adherence to oral migraine-preventive medications among patients with chronic migraine. *Cephalalgia*. 2015; 35: 478-88.
8. Domitrz I, Kozubski W. Rekomendacje diagnostyczno-terapeutyczne postępowania w migrenie. *PPN*. 2019; suppl. B(15): 1-20.
9. Hepp Z, Bloudek LM, Varon SF. Systematic review of migraine prophylaxis adherence and persistence. *J Manag Care Pharm*. 2014; 20: 22-3.
10. 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.
11. 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.
12. 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 randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3b trial. *Lancet*. 2019; 394: 1030-40.

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 tabletki powlekana zawiera 50 mg sumatriptanu (Sumatriptanum) w postaci 70 mg bursztynianu sumatriptanu. Substancje pomocnicze o znanym działaniu: laktoza jednowodna (123,5 mg w każdej tabletki powlekanej), lak czerwieni koszenilowej (E 124). Sumamigren, 100 mg: każda tabletki powlekana zawiera 100 mg sumatriptanu (Sumatriptanum) w postaci 140 mg bursztynianu sumatriptanu. Substancja pomocnicza o znanym działaniu: laktoza jednowodna (247 mg w każdej tabletki powlekanej). Tabletki powlekane Sumamigren, 50 mg: tabletki powlekane, podługne, obustronnie wypukłe, barwy jasnoróżowej, z linią. Linia na tabletki nie jest przeznaczona do przełamania tabletki. Sumamigren, 100 mg: Tabletki powlekane, podługne, obustronnie wypukłe, barwy białej. **Wskazania:** Doraźne zwalczanie napadów migreny. **Dawkowanie i sposób podawania:** Sumamigren jest dostępny w postaci tabletek powlekanych 50 mg i 100 mg. Sumatriptanu nie należy stosować profilaktycznie. Sumatriptan jest wskazany do leczenia napadu migreny jako jedyny lek i nie należy go podawać jednocześnie z ergotaminą lub pochodnymi ergotaminy (włącznie z metyzergidem). Lek należy stosować jak najszybciej po wystąpieniu napadu migreny. Jest on również skuteczny po zastosowaniu w dowolnym stadium napadu bólu. Dorosli. Zalecaną doustną dawkę sumatriptanu jest 50 mg. U niektórych pacjentów wymagane jest podanie dawki 100 mg. W przypadku nie ustąpienia objawów po podaniu jednorazowej dawki leku, podczas trwania tego samego napadu migreny, nie należy przyjmować kolejnej dawki sumatriptanu, można zastosować paracetamol, kwas acetylosalicylowy lub niesteroidowe leki przeciwzapalne. Następną dawkę sumatriptanu można przyjąć podczas kolejnego napadu. Jeżeli zastosowanie jednorazowej dawki leku spowodowało ustąpienie objawów, jednak napad migreny powrócił, drugą dawkę sumatriptanu można przyjąć w ciągu kolejnych 24 godzin, pod warunkiem, co najmniej 2-godzinny odstępu pomiędzy dwiema dawkami. Nie należy stosować dawki większej niż 300 mg w ciągu 24 godzin. Tabletki należy połykać w całości popijając wodą. Dzieci i młodzież. Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania sumatriptanu w postaci tabletek powlekanych u dzieci w wieku poniżej 10 lat nie zostało ustalone. Brak jest danych klinicznych dla tej grupy wiekowej. W badaniach klinicznych nie wykazano skuteczności i bezpieczeństwa stosowania sumatriptanu w postaci tabletek powlekanych u dzieci w wieku od 10 do 17 lat. Dlatego nie zaleca się stosowania sumatriptanu w postaci tabletek powlekanych u dzieci w wieku od 10 do 17 lat. Pacjenci w podeszłym wieku (powyżej 65 lat). Dane na temat stosowania sumatriptanu w postaci tabletek u pacjentów w wieku powyżej 65 lat są ograniczone. Nie wykazano znaczących różnic w farmakokinetyce między tą grupą badanych, a osobami młodszymi. Do czasu zebrania szczególnych danych klinicznych stosowanie sumatriptanu w tej grupie pacjentów nie jest zalecane. U pacjentów z łagodnymi i umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby, maksymalna dawka dobową wynosi 50 mg. **Przeciwwskazania:** Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą. Nie stosować w zapobieganiu napadom migrenowym. Nie stosować u pacjentów w wieku poniżej 18 lub powyżej 65 lat. Sumatriptanu nie należy stosować u pacjentów po przebytych zawałach mięśnia sercowego lub z chorobą niedokrwienną serca, dusznicą Prinzmetala, chorobą naczyń obwodowych lub objawami przedmiotowymi i podmiotowymi wskazującymi na chorobę niedokrwienną serca. Sumatriptanu nie należy stosować u pacjentów z udarem mózgu lub przemijającym mózgowym napadem niedokrwiennym w wywiadzie. Nie stosować u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby. Stosowanie sumatriptanu u pacjentów z umiarkowanymi i ciężkimi nadciśnieniem tętniczym oraz z łagodnym niekontrolowanym nadciśnieniem tętniczym jest przeciwwskazane. Jednoczesne stosowanie sumatriptanu i ergotaminy lub jej pochodnych (w tym metyzergidu) lub jakiegokolwiek leku z grupy tryptanów lub innych agonistów receptora 5-HT₁ jest przeciwwskazane. Stosowanie sumatriptanu jednocześnie z inhibitorami monoaminooksydazy (IMAO) jest przeciwwskazane. Sumatriptanu nie wolno stosować przez dwa tygodnie od zaprzestania stosowania inhibitorów monoaminooksydazy. **Ostrzeżenia i zalecane środki ostrożności:** Sumatriptan należy stosować tylko u pacjentów po dokładnym rozpoznaniu migreny. Sumatriptan nie jest wskazany u pacjentów z migreną hemiplegiczną, podstawną lub okoporażną. U pacjentów z bólem głowy typu migrenowego, u których wcześniej nie rozpoznano migreny oraz u pacjentów z uprzednio rozpoznaną migreną, ale z nietypowym obrazem danego napadu bólu głowy, należy brać pod uwagę inną przyczynę dolegliwości – pochodzenia neurologicznego. Należy pamiętać, że pacjenci, u których występuje migrena, mogą należeć do osób z grupy ryzyka wystąpienia naczyniopochodnego uszkodzenia mózgu, jak np. przemijający mózgowy napad niedokrwienny czy udar mózgu. Po podaniu sumatriptanu może wystąpić przemijający ból oraz uczucie ucisku w klatce piersiowej i gardle, czasami o znacznym nasileniu. Objawy te mogą wskazywać na chorobę niedokrwienną serca. W razie ich wystąpienia, zaleca się odstawienie leku i wykonanie odpowiednich badań. Sumatriptanu nie należy stosować u pacjentów z grupy ryzyka wystąpienia choroby niedokrwiennej serca, w tym pacjentów palących tytoń lub stosujących substytut nikotyny bez uprzedniej oceny stanu układu krążenia. Szczególną ostrożność należy zachować u kobiet po menopauzie oraz u mężczyzn w wieku powyżej 40 lat, których także zalicza się do grupy ryzyka. Należy jednak wziąć pod uwagę, że nie w każdym przypadku przeprowadzone badania pozwalają prawidłowo zdiagnozować istniejącą chorobę serca, oraz to, że w bardzo rzadkich przypadkach ciężkie objawy sercowe mogą wystąpić bez współistniejącego schorzenia układu sercowo-naczyniowego. Sumatriptan należy stosować ostrożnie u pacjentów z łagodnym kontrolowanym nadciśnieniem, gdyż u niewielkiego odsetka pacjentów obserwowano przejściowe zwiększenie ciśnienia krwi i zwiększenie obwodowego oporu naczyniowego. Podczas jednoczesnego stosowania sumatriptanu i selektywnych inhibitorów wychwytu zwrotnego serotoniny (SSRI) odnotowano wystąpienie zespołu serotoninowego [w tym zmiany stanu psychicznego, niestabilność układu autonomicznego (np. niemiernie tętno lub wahania ciśnienia tętniczego krwi, tachykardia, obfite pocenie się i zaburzenia rytmu serca) oraz zaburzenia nerwowo-mięśniowe]. Wystąpienie zespołu serotoninowego (choroby mogącej zagrażać życiu) odnotowano także po jednoczesnym stosowaniu tryptanów z inhibitorami wychwytu zwrotnego serotoniny i noradrenaliny (SNRI), a także z buprenorfiną. Jeżeli jednocześnie leczyć sumatriptanem i lekami z grupy SSRI lub SNRI lub buprenorfiną jest klinicznie uzasadnione zaleca się odpowiednią, uważną obserwację pacjenta (patrz punkt 4.5). Jeśli podejrzewa się występowanie zespołu serotoninowego, należy rozważyć zmniejszenie dawki lub przerwanie leczenia, w zależności od nasilenia objawów. Sumatriptan należy podawać ostrożnie pacjentom, u których można spodziewać się zmian we wchłanianiu, metabolizmie lub wydalaniu leku np. z łagodnymi czy umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby lub zaburzeniami nerek. Sumatriptan należy stosować z dużą ostrożnością u pacjentów, u których stwierdzano napady drgawek lub czynniki ryzyka obniżające próg drgawkowy. U pacjentów z nadwrażliwością na sulfonamidy po podaniu sumatriptanu mogą wystąpić objawy alergii o różnym nasileniu, od zmian skórnych do wstrząsu anafilaktycznego. Informacje na ten temat są ograniczone, niemniej jednak należy zachować ostrożność u tych pacjentów. Podczas jednoczesnego stosowania sumatriptanu i preparatów zawierających ziele dziurawca (*Hypericum perforatum*) działania niepożądane mogą występować częściej. Długotrwałe stosowanie jakiegokolwiek leków przeciwbólowych może spowodować nasilenie bólu głowy. Jeśli u pacjenta występuje lub jest podejrzewana taka przyczyna bólu głowy, powinien on odstawić lek i zasięgnąć porady lekarza. U pacjentów, u których występują częste lub codzienne bóle głowy pomimo (lub z powodu) regularnego stosowania leków przeciw tym bólom, należy rozważyć rozpoznanie bólu głowy zależnego od ciągłego stosowania leków. Nie należy stosować dawki większej niż zalecana. Produkt leczniczy zawiera laktozę jednowodną. Produkt leczniczy nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, brakiem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy. Produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na tabletkę, to znaczy produkt uznaje się za „wolny od sodu”. Sumamigren 50 mg, tabletki powlekane zawiera lak czerwieni koszenilowej. Produkt leczniczy może powodować reakcje alergiczne. **Działania niepożądane:** Działania niepożądane zostały pogrupowane według częstości występowania, określonej w następujący sposób: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$); bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), nieznaną (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych). Niektóre z wymienionych działań niepożądanych mogą być objawem migreny. Zaburzenia układu immunologicznego: nieznana - objawy nadwrażliwości od zmian skórnych (jak pokrzywka) do rzadkich przypadków wstrząsu anafilaktycznego. Zaburzenia układu nerwowego: często - zawroty głowy, senność, zaburzenia czucia, w tym parestezie i niedoczułica; nieznana - napady drgawek, które wystąpiły u osób z napadami drgawek stwierdzanymi w przeszłości lub współistniejącymi czynnikami predysponującymi do ich wystąpienia, jak i u osób bez czynników ryzyka. Drżenie, dystonia, oczopląs, mroczek. Zaburzenia oka: nieznana - migotanie światła, podwójne widzenie, zmiany w polu widzenia, utrata widzenia, w tym stałe ubytki widzenia. Zaburzenia widzenia mogą być wywołane także napadem migrenowym. Zaburzenia serca: nieznana - bradykardia, tachykardia, kołatanie serca, zaburzenia rytmu serca, przemijające zmiany niedokrwiennie w zapisie EKG, skurcz naczyń wieńcowych, dusznica bolesna, zawał mięśnia sercowego. Zaburzenia naczyniowe: często - przemijające zwiększenie ciśnienia tętniczego krwi wkrótce po podaniu sumatriptanu, nagle zaczerwienienie, zwłaszcza twarzy; nieznana - niedociśnienie, zespół Raynauda. Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia: często - duszność. Zaburzenia żołądka i jelit: często - u niektórych pacjentów występują nudności i wymioty, ale ich związek z podawaniem sumatriptanu nie jest jasny; nieznana - niedokrwiennie zapalenie okrężnicy, biegunka, dysfagia. Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej: często - uczucie ciężkości (objaw zazwyczaj przemijający, może być silny i występować w różnych częściach ciała, w tym w klatce piersiowej i gardle), bóle mięśni; nieznana: sztywność karku, bóle stawów. Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania: często - ból, uczucie gorąca lub zimna, napięcia lub ucisku (objawy te zazwyczaj są przemijające, mogą być silne i występować w różnych częściach ciała, w tym w klatce piersiowej i gardle). Uczucie słabości, zmęczenie (objawy te najczęściej mają nasilenie łagodne do umiarkowanego i są przemijające). Nieznana: ból wywołany urazem, ból wywołany zapaleniem. Badania diagnostyczne: bardzo rzadko - niewielkie zmiany wartości parametrów czynności wątroby. Zaburzenia psychiczne: nieznana - lęk. Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej: nieznana - nadmierne pocenie się. Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych; Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa; tel.: +48 22 49 21 301; faks: +48 22 49 21 309; Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl> Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu. **Podmiot odpowiedzialny:** Zakłady Farmaceutyczne Polpharma S.A. Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu leku Sumamigren: 50 mg, 100 mg odpowiednio nr: 8967 i 8968 wydane przez MZ. Lek wydawany na podstawie recepty. ChPL: 2021.02.15.

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



MIEJ GO ZAWSZE PRZY SOBIE!



**POLSKIE
ZŁOTO**

Złoty standard leczenia migreny¹
bursztynian sumatryptanu

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

Dostępne opakowania:

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

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

SUM/350/02-2022