

NEWS *migrena*

ODDZIAŁYWANIE MIGRENY

na życie pacjentów

OPIS PRZYPADKU PACJENTKI

leczonej sumatryptanem przez wiele lat
z pozytywnym efektem

KORZYSTNE POŁĄCZENIE

sumatryptanu z naproksenem w leczeniu
napadu migreny

CZY ZAMIANA PRZECIWCIAŁA

monoklonalnego może być korzystna?
– opis przypadku



Migtan
sumatryptan

Najtańszy
sumatryptan¹



Mig-PL-2310-186

- Dostępny w dawkach **50 mg i 100 mg**
i opakowaniach zawierających
2 i 6 tabletek

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.
Roźniecki

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

- 71 **Słowo wstępne**
- 73 **Oddziaływanie migreny na życie pacjentów**
Adam Stępień
- 79 **Opis przypadku pacjentki leczonej sumatryptanem przez wiele lat z pozytywnym efektem**
Aleksandra Stankowska, Izabela Domitrz
- 85 **Korzystne połączenie sumatryptanu z naproksenem w leczeniu napadu migreny**
Katarzyna Kępczyńska, Izabela Domitrz
- 93 **Czy zamiana przeciwciała monoklonalnego może być korzystna? – opis przypadku**
Marta Waliszewska-Prosół



Szanowni Państwo!

Drodzy Czytelnicy!

Już czas na kolejny numer naszego pisma!

Otwiera go artykuł prof. Adama Stępnia, znanego wszystkim ekspertą, wieloletniego prezesa Polskiego Towarzystwa Bólów Głowy, członka Zarządu Polskiego Towarzystwa Badania Bólu, członka Zarządu Sekcji Bólu Głowy Polskiego Towarzystwa Neurologicznego i prezesa Zarządu Sekcji Badania Bólu Polskiego Towarzystwa Neurologicznego. Artykuł pt. „Oddziaływanie migreny na życie pacjentów” stanowi ważne podkreślenie ciężkości migreny, która znacznie upośledza życie chorych i jest jednym z trzech najczęstszych rozpoznań w tym zakresie, szczególnie u młodych osób w aktywnym zarówno zawodowo, jak i rodzinie okresie życia.

„Opis przypadku pacjentki leczonej sumatryptanem przez wiele lat z pozytywnym efektem” przedstawiła lek. Aleksandra Stankowska, a kolejne doniesienie dotyczy połączenia dwóch substancji – sumatryptanu i naproksenu – główną autorką tego artykułu jest dr Katarzyna Kępczyńska. Na pytanie „Czy zamiana przeciwciała monoklonalnego może być korzystna?” odpowiedziała dr hab. Marta Waliszewska-Prosół w artykule będącym opisem przypadku. Autorka to młoda, ale doświadczona klinicystka, także w zakresie terapii nowymi lekami, warto więc sięgnąć do tej pracy.

W aktualnym numerze „Migreny News” zwracamy uwagę na chorobę, jaką jest migrena w aspekcie społecznym, oraz na możliwości terapii. I wracamy ponownie do omawiania sumatryptanu, który pozostaje złotym standardem leczenia doraźnego migreny, a przekazywana wiedza jest bardzo istotna dla klinicystów pracujących przede wszystkim ambulatoryjnie. Zachęcam gorąco do lektury!

prof. dr hab. Izabela Domitrz

Migtan

sumatriptan

Nazwa produktu leczniczego. MIGTAN, 50 mg, tabletki powlekane, MIGTAN, 100 mg, tabletki powlekane. **Skład jakościowy i ilościowy.** Jedna tabletka powlekana zawiera 50 mg sumatriptanu (*Sumatriptanum*) w postaci sumatriptanu bursztynianu. Substancja pomocnicza o znanym działaniu: jedna tabletka powlekana zawiera 22,5 mg laktozy jednowodnej. Jedna tabletka powlekana zawiera 100 mg sumatriptanu (*Sumatriptanum*) w postaci sumatriptanu bursztynianu. Substancja pomocnicza o znanym działaniu: jedna tabletka powlekana zawiera 45 mg laktozy jednowodnej. **Postać farmaceutyczna.** Tabletka powlekana. Tabletki 50 mg: obustronnie wypukłe tabletki powlekane w kształcie kapsułek barwy brzoskwiowej. Tabletki 100 mg: białe, obustronnie wypukłe tabletki powlekane w kształcie kapsułek. **Wskazania do stosowania.** Lek MIGTAN jest wskazany w doraźnym leczeniu napadów migreny z aurą lub bez aury. **Dawkowanie i sposób użycia.** Ogólne zalecenia dotyczące stosowania i podawania. Produktu leczniczego MIGTAN nie należy stosować zapobiegawczo. Sumatriptan stosuje się w monoterapii w doraźnym leczeniu napadów migreny i nie powinien być podawany jednocześnie z ergotaminą lub pochodnymi ergotaminy (w tym z metyzergidem). Produkt MIGTAN należy przyjąć możliwe jak najszybciej po wystąpieniu pierwszych objawów napadu migreny, lecz produkt ten podany w dowolnym stadium napadu jest równie skuteczny. **Dorośli:** Zalecana dawka produktu leczniczego MIGTAN to jedna tabletka 50 mg. U niektórych pacjentów może być konieczne zastosowanie dawki 100 mg. Jeśli pacjent nie reaguje na leczenie po zastosowaniu pierwszej dawki produktu leczniczego MIGTAN, nie należy przyjmować drugiej dawki podczas tego samego napadu. Produkt MIGTAN może być przyjęty w trakcie kolejnych napadów. Jeśli pacjent zareaguje na pierwszą dawkę, lecz objawy nawracają, druga dawka może być podana w ciągu następnych 24 godzin pod warunkiem, że minimalny odstęp pomiędzy dwiema kolejnymi dawkami wynosi 2 godziny i nie zostanie przyjęte więcej niż 300 mg w ciągu 24 godzin. **Dzieci i młodzież:** Dzieci (w wieku poniżej 12 lat). Nie należy stosować sumatriptanu w postaci tabletek powlekanych u dzieci w wieku poniżej 12 lat, ponieważ nie przeprowadzono badań dotyczących jego stosowania w tej grupie wiekowej. **Młodzież** (w wieku od 12 do 17 lat). W badaniach klinicznych przeprowadzonych u młodzieży nie można było wykazać skuteczności sumatriptanu w postaci tabletek powlekanych w tej grupie wiekowej. Dlatego nie zaleca się stosowania produktu MIGTAN u młodzieży. **Osoby w podeszłym wieku** (w wieku powyżej 65 lat). Doświadczenie w stosowaniu sumatriptanu w postaci tabletek powlekanych u pacjentów w podeszłym wieku jest ograniczone. Chociaż farmakokinetyka w tej populacji pacjentów nie różni się znacząco od farmakokinetyki w populacji osób młodszych, to nie zaleca się stosowania sumatriptanu u pacjentów w wieku powyżej 65 lat dopóki nie będą dostępne dalsze dane kliniczne. Zaburzenia czynności wątroby. U pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby należy rozważyć stosowanie małych dawek w zakresie od 25 mg do 50 mg. Zaburzenia czynności nerek. Stosując produkt MIGTAN u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek należy zachować ostrożność. Sposób podawania: podanie doustne. Tabletki powlekane należy połykać w całości, popijając szklanką wody. **Przeciwwskazania.** Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą. Nie należy stosować produktu MIGTAN u pacjentów po przebytych zawałach serca lub u pacjentów z chorobą niedokrwienną serca, dławicą Prinzmetala, chorobą naczyń obwodowych oraz u pacjentów, w których występują objawy wskazujące chorobę niedokrwienną serca. Nie należy stosować produktu MIGTAN u pacjentów z udarem naczyniowym mózgu (*ang. CVA, cerebrovascular accident*) lub przemijającym napadem niedokrwienia mózgu (*ang. TIA, transient ischaemic attack*) w wywiadzie. Nie należy stosować produktu MIGTAN u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby. Stosowanie produktu MIGTAN u pacjentów z umiarkowanym lub ciężkim nadciśnieniem tętniczym oraz łagodnym niekontrolowanym nadciśnieniem tętniczym jest przeciwwskazane. Jednoczesne stosowanie sumatriptanu z ergotaminą lub pochodnymi ergotaminy (w tym metyzergidem) lub jakimkolwiek tryptanem/agonistą receptora 5-hydroksytryptaminy typu 1 (5HT₁) jest przeciwwskazane. Równoczesne podawanie sumatriptanu i odwracalnych inhibitorów monoaminooksydazy (np. moksobemidu) lub nieodwracalnych inhibitorów monoaminooksydazy (np. selegiliny) jest przeciwwskazane. Produktu MIGTAN nie należy stosować w ciągu dwóch tygodni od zaprzestania leczenia inhibitorami monoaminooksydazy. **Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania.** Produkt MIGTAN zawiera laktozę jednowodną. Nie należy podawać tego produktu pacjentom z rzadko występującymi zaburzeniami dziedzicznymi w postaci nietolerancji galaktozy, niedoborem laktazy typu Lapp lub zespołem złego wchłaniania glukozy i galaktozy. Produkt MIGTAN należy stosować wyłącznie u pacjentów z prawidłowo rozpoznaną migreną. Produkt MIGTAN nie jest wskazany w leczeniu migreny hemiplegicznej, podstawnej lub okoporażnej. Nie należy stosować dawek większych niż zalecane. Tak jak w przypadku innych terapii migreny, przed rozpoczęciem leczenia bólu głowy u pacjentów bez uprzedniego rozpoznania migreny oraz u pacjentów z migreną, u których występują nietypowe objawy, należy wykluczyć inne potencjalnie ciężkie choroby neurologiczne. Należy pamiętać, że u pacjentów z migreną może nasilić się ryzyko niektórych zdarzeń naczyniowo-mózgowych (np. udar mózgu, przemijającej napać niedokrwiennej). Po podaniu sumatriptanu może wystąpić przemijający ból oraz uczucie ucisku w klatce piersiowej i gardle, czasami o znacznym nasileniu. Objawy te mogą sugerować chorobę niedokrwienną serca. Nie zaleca się wtedy podawać kolejnych dawek sumatriptanu i należy przeprowadzić właściwą diagnozę stanu klinicznego pacjenta. Produktu MIGTAN nie należy stosować u pacjentów z czynnikami ryzyka choroby niedokrwiennej serca, w tym u pacjentów z cukrzycą, u nałogowych palaczy tytoniu oraz stosujących nikotynową terapię zastępczą bez oceny układu sercowo-naczyniowego. Szczególną ostrożność należy zachować u kobiet po menopauzie i mężczyzn w wieku powyżej 40 lat z czynnikami ryzyka rozwoju choroby niedokrwiennej serca. Należy jednak brać pod uwagę, że przeprowadzone badania nie w każdym przypadku pozwalają prawidłowo zdiagnozować istniejącą chorobę serca oraz to, że bardzo rzadko ciężkie objawy kardiologiczne mogą występować u pacjentów bez współistniejącego schorzenia układu sercowo-naczyniowego. Produkt MIGTAN należy stosować ostrożnie u pacjentów z kontrolowanym nadciśnieniem tętniczym, gdyż u niektórych pacjentów obserwowano przemijający wzrost ciśnienia tętniczego i obwodowego oporu naczyniowego. Po dopuszczeniu sumatriptanu w postaci tabletek powlekanych do obrotu rzadko zgłaszano występowanie zespołu serotoninowego (obejmującego zmiany stanu psychicznego, zaburzenia wegetatywne i zaburzenia nerwowo-mięśniowe) podczas jednoczesnego stosowania sumatriptanu i selektywnych inhibitorów wychwyty zwrotnego serotonininy (*ang. SSRI, selective serotonin reuptake inhibitors*). Wystąpienie zespołu serotoninowego zgłaszano po jednoczesnym stosowaniu leków z grupy tryptanów i inhibitorów wychwyty zwrotnego serotonininy i noradrenaliny (*ang. SNRI, serotonin noradrenaline reuptake inhibitors*). Jeśli jednoczesne leczenie produktem MIGTAN oraz lekami z grupy SSRI/SNRI jest klinicznie uzasadnione, zaleca się odpowiednią obserwację pacjenta. Produkt MIGTAN należy stosować z ostrożnością u pacjentów ze schorzeniami, które mogą istotnie zaburzać wchłanianie, metabolizm lub wydalanie leków, np. zaburzenia czynności wątroby lub nerek. Należy zachować ostrożność stosując produkt MIGTAN u pacjentów z napadami drgawek lub z innymi czynnikami ryzyka obniżającymi próg drgawkowy, ponieważ zgłaszano występowanie drgawek po zastosowaniu sumatriptanu. Po podaniu produktu MIGTAN pacjentom ze stwierdzoną nadwrażliwością na sulfonamidy mogą wystąpić reakcje alergiczne. Mogą mieć one różne nasilenie, od zmian skórnych do wstrząsu anafilaktycznego. Dane dotyczące występowania nadwrażliwości krzyżowej są ograniczone, jednak u tych pacjentów produkt MIGTAN należy stosować z ostrożnością. Działania niepożądane mogą występować częściej podczas jednoczesnego stosowania tryptanów i produktów roślinnych zawierających ziele dziurawca (*Hypericum perforatum*). Długotrwałe stosowanie jakiegokolwiek leku przeciwbólowego w leczeniu bólu głowy może spowodować nasilenie bólu. Jeśli taka sytuacja wystąpi lub podejrzewa się jej wystąpienie, pacjenta należy poinformować, aby przerwał leczenie i niezwłocznie zasięgnął porady lekarza. U pacjentów, którzy mają częste lub codziennie występujące bóle głowy spowodowane regularnym stosowaniem leków przeciwbólowych lub występujące niezależnie od leczenia należy podejrzewać rozpoznanie bólu głowy spowodowanego nadużywaniem tych leków (*ang. MOH, medication overuse headache*). Po wprowadzeniu do obrotu sumatriptanu w postaci tabletek powlekanych rzadko opisywano występowanie osłabienia, wzmoczenia odruchów i braku koordynacji u pacjentów przyjmujących jednocześnie inhibitor wychwyty zwrotnego serotonininy (SSRI) i sumatriptan. **Działania niepożądane.** Poniżej wymieniono zdarzenia niepożądane z podziałem na poszczególne grupy układowo-narządowe oraz częstość występowania. Częstość występowania określono w następujący sposób: Bardzo często (≥ 10); Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); Niezbyt często ($\geq 1/1\,000$ do $< 1/100$); Rzadko ($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1\,000$); Bardzo rzadko ($< 1/10\,000$). Nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych). Niektóre objawy zgłaszane jako działania niepożądane mogą mieć związek z objawami migreny. **Zaburzenia układu nerwowego.** Często: zawroty głowy, senność, zaburzenia czucia, w tym parestezie i niedoczułca. Częstość nieznana: napady drgawek – chociaż niektóre występowały u pacjentów z napadami drgawek stwierdzanymi w wywiadzie lub współistniejącymi czynnikami predysponującymi do ich wystąpienia, oraz u osób bez czynników ryzyka. Drżenie, dystonia, oczopląs, mroczki. **Zaburzenia naczyniowe.** Często: przemijające zwiększenie ciśnienia tętniczego krwi wkrótce po przyjęciu produktu leczniczego. Nagłe zaczerwienienie twarzy. Częstość nieznana: niedociśnienie, zespół Raynauda. **Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia.** Często: duszność. **Zaburzenia żołądka i jelit.** Często: u niektórych pacjentów występowały nudności i wymioty, jednak nie wiadomo, czy miały one związek z zastosowaniem sumatriptanu czy z podstawową chorobą (migreną). Częstość nieznana: niedokrwienne zapalenie okrężnicy, biegunka. Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej Często: uczucie ciężkości (objaw zazwyczaj przemijający, może być silny i występować w różnych częściach ciała, w tym w klatce piersiowej i gardle). Bóle mięśniowe. Częstość nieznana: sztywność karku, bóle stawów. **Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania.** Zaburzenia: ból, uczucie gorąca, ucisku lub napięcia (objawy zazwyczaj przemijające, mogą być silne i występować w różnych częściach ciała, w tym w klatce piersiowej i gardle). Osłabienie, zmęczenie (objawy te najczęściej mają nasilenie łagodne do umiarkowanego i są przemijające). Badania diagnostyczne. Bardzo rzadko: obserwuje się niewielkie zmiany wartości parametrów czynności wątroby. **Zaburzenia psychiczne.** Częstość nieznana: lęk. Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej. Częstość nieznana: nadmierne pocenie. **Zaburzenia układu immunologicznego.** Częstość nieznana: objawy nadwrażliwości od zmian skórnych (takich jak pokrzywka) do rzadko występującego wstrząsu anafilaktycznego. Zaburzenia oka. Częstość nieznana: migotanie światła, podwójne widzenie, zmiany w polu widzenia. Utrata widzenia, w tym stałe ubytki widzenia. Zaburzenia widzenia mogą być składową napadu migreny. **Zaburzenia serca.** Częstość nieznana: bradykardia, tachykardia, kołatanie serca, zaburzenia rytmu serca, przemijające zmiany niedokrwienne w zapisie EKG, skurcz tętnic wieńcowych, zawał mięśnia sercowego. Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. **Podmiot odpowiedzialny.** Bausch Health Ireland Limited, 2013 Lake Drive, Citywest Business Campus, Dublin 24, D24PPT3, Irlandia. **Numer pozwolenia na dopuszczenie do obrotu.** MIGTAN, 50 mg: 20727, MIGTAN, 100 mg: 20728. **Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu i data przedłużenia pozwolenia.** MIGTAN, 50 mg. Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 07.11.2012. Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 09.11.2017. MIGTAN, 100 mg. Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 07.11.2012. Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 09.11.2017. Data zatwierdzenia lub częściowej zmiany tekstu charakterystyki produktu leczniczego 19.01.2022. **Dystrybucja i marketing.** Bausch Health Poland Sp. z o.o., ul. Przemysłowa 2, 35-959 Rzeszów, tel. 22 627 28 88.

*Średnia cena dla pacjenta z ostatnich 3 miesięcy:

Dawka	Cena
Migtan 100mg 6 tabl.	39,52 zł
Migtan 50mg 6 tabl.	27,06 zł
Migtan 100mg 2 tabl.	15,21 zł
Migtan 50mg 2 tabl.	13,88 zł

Oddziaływanie migreny na życie pacjentów

Understanding migraine impact on a patient's life

prof. dr hab. n. med. Adam Stępień

Klinika Neurologiczna, Wojskowy Instytut Medyczny, Państwowy Instytut Badawczy
Kierownik Kliniki: prof. dr hab. n. med. Adam Stępień

STRESZCZENIE

Przewlekła migrena jest chorobą znacznie upośledzającą życie człowieka. Związane z nią bóle głowy w dużym stopniu ograniczają aktywność społeczną i zawodową chorego. Powoduje to znaczące obniżenie jakości życia oraz może być przyczyną rozwoju zaburzeń psychicznych. Żeby tego uniknąć, konieczne jest zapewnienie pacjentom zmniejszającego nasilenie objawów i redukującego wpływ choroby na życie codzienne. W ocenie efektów stosuje się specjalistyczne kwestionariusze. Jednym z nich jest 7-elementowa skala samoopisowa.

Słowa kluczowe: migrena, chroniczna migrena, ból głowy, jakość życia, kwestionariusz MIDAS

ABSTRACT

Chronic migraine significantly impairs human life. The headaches associated with it significantly decrease the patient's social and professional activity. This significantly reduces the quality of life and may lead to the development of mental disorders. To avoid this, it is necessary to provide patients with treatment that reduces the severity of symptoms and reduces the impact of the disease on everyday life. To assess the effects, specialized questionnaires are used. One of them is a 7-item self-report scale.

Key words: migraine, chronic migraine, headache, quality of life, MIDAS questionnaire

Adres do korespondencji:

prof. dr hab. n. med. Adam Stępień

Klinika Neurologiczna, Wojskowy Instytut Medyczny, Państwowy Instytut Badawczy
04-141 Warszawa, ul. Szaserów 128

WSTĘP

Bólu głowy doświadcza każdy człowiek, pojawia się on w różnych okolicznościach i jest najczęściej objawem przemijającym, trwającym kilka lub kilkanaście godzin. Dziś wiemy, że ból głowy to coś więcej niż tylko cierpienie chorego – stanowi także ważny problem rodzinny i społeczny. Jego wystąpienie powoduje zmniejszenie aktywności w życiu osobistym, towarzyskim oraz absencję w miejscu pracy. Często występujące i przewlekłe bóle głowy potęgują niepełnosprawność chorych, co prowadzi do obniżenia jakości życia i rozwoju zaburzeń w sferze zdrowia psychicznego [1]. Zasadniczymi różnicami między trzema głównymi pierwotnymi bólami głowy są: nasilenie bólu, czas jego trwania oraz występowanie objawów towarzyszących; w migrenie są to najczęściej nudności, nadwrażliwość na światło i dźwięki, rzadziej zawroty głowy. Na migrenę epizodyczną cierpi 15–18% populacji osób dorosłych [2]. Dla porównania trójdziennie-autonomiczne bóle głowy występują znacznie rzadziej, gdyż dotyczą jedynie 0,1% populacji [3]. Aktualnie migrena uznawana jest przez Światową Organizację Zdrowia za trzecią pod względem częstości występowania i siódmą najbardziej upośledzającą życie człowieka chorobą na świecie [4]. Jednocześnie zajmuje czołowe miejsce w Międzynarodowej Klasyfikacji Funkcjonowania, Niepełnosprawności i Zdrowia wśród chorób negatywnie wpływających na życie [5].

Tak znaczne rozpowszechnienie migreny w społeczeństwie, zwłaszcza wśród ludzi młodych, pociąga za sobą negatywne konsekwencje ekonomiczne. Koszty dla społeczeństwa w samych Stanach Zjednoczonych przekraczają 20 mld dol. rocznie [6]. U ok. 2% populacji migrena przeistacza się w postać najbardziej upośledzającą stan zdrowia – migrenę przewlekłą, której objawy występują codziennie lub prawie codziennie [7].

Pomimo znacznych obciążeń związanych z migreną, choroba pozostaje niedoceniana jako główny problem kliniczny i nierozpoznawana przez lekarzy oraz niejednokrotnie nieprawidłowo leczona [8]. Dowiedziono, że nieskuteczne leczenie napadu migreny stanowi najczęstszą przyczynę przeistaczania się migreny epizodycznej w jej postać przewlekłą [9].

WPŁYW MIGRENY I JEJ OBJAWÓW TOWARZYSZĄCYCH NA JAKOŚĆ ŻYCIA

Obecnie coraz więcej uwagi poświęca się migrenie przewlekłej. Związane jest to z postępowaniem, jaki dokonał się w lepszym poznaniu jej patofizjologii i skuteczniejszym leczeniu. Wraz z czasem trwania migreny u chorych obserwuje się progresję kliniczną (przeistaczanie się w migrenę przewlekłą lub codzienne bóle głowy), elektrofizjologiczną (występowanie zmian w zapisie elektroencefalograficznym [EEG]) i morfologiczną (występowanie

zmian w istocie białej). Chociaż leczenie profilaktyczne przewlekłych bólów głowy jest zalecane we wszystkich rekomendacjach, otrzymuje je jedynie ok. 40% chorych, a mniej niż połowa z tej grupy kontynuuje terapię przez ponad 3 miesiące [10]. Decyzja o rozpoczęciu i zakończeniu leczenia profilaktycznego nie jest łatwa i musi uwzględniać takie czynniki, jak: częstotliwość występowania bólów głowy i ich oddziaływanie na jakość życia chorego, współistnienie innych chorób, możliwość interakcji lekowych i preferencje pacjenta [11].

Dane epidemiologiczne wskazują, że ok. 4% wszystkich konsultacji lekarskich w poradniach dotyczy przewlekłych bólów głowy. Wszyscy badacze zwracają także uwagę, iż dostępne dane epidemiologiczne dotyczące ich występowania są niedoszacowane [12]. Obecnie jednym z najistotniejszych problemów w tej grupie chorych jest brak prawidłowego rozpoznania rodzaju bólu głowy. Częste pomyłki diagnostyczne są powodem nieskuteczności stosowanego leczenia. Pomimo jasnych kryteriów diagnostycznych opracowanych przez Międzynarodowe Towarzystwo Bólów Głowy – *International Classification of Headache Disorders, 3rd edition* (ICHD-3) ich znajomość wśród lekarzy klinistów jest niedostateczna [13]. Inicjowane są stałe szkolenia i edukacja społeczna w tym zakresie. W kraju wysiłki takie podejmuje Polskie Towarzystwo Bólów Głowy, organizując coroczne konferencje i zjazdy naukowe. Ale nawet jeśli migrena jest prawidłowo zdiagnozowana, nieidentyfikowane jest upośledzenie funkcjonalne wywoływane przez tę chorobę [14].

Objawy przepowiadające napad, takie jak: ziewanie, trudności w koncentracji lub uczucie znużenia, nadwrażliwość na światło/dźwięki, są pierwszą fazą migreny (faza prodromalna), ale jeszcze bez bólu głowy [15]. Podobnie u ponad 80% pacjentów występują objawy po zakończeniu okresu bólu głowy, które nazywane są fazą postdromalną migreny. Dominują wówczas: zmęczenie, trudności z koncentracją lub nadwrażliwość na światło, niechęć do jedzenia [16]. Te cykliczne zmiany wrażliwości rozpoczynają się do 48 h przed bólem głowy i do 24 h po bólu głowy.

Podczas napadu migreny aktywowanych jest wiele obszarów mózgu, które są zaangażowane w przetwarzanie bodźców czuciowych i percepcję bólu. Są to zarówno ośrodki korowe, jak i podkorowe, pień mózgu, w tym układ limbiczny, oraz mózdzek [17]. Tłumaczy się to występowaniem szeregu innych poza bólem głowy objawów towarzyszących zarówno w fazie prodromalnej, fazie bólu, jak i w fazie postdromalnej [18, 19]. Pozostają one integralną częścią diagnostyki różnicowej rodzaju bólu głowy i zaburzeń z nimi związanych. Częściej występują u kobiet niż u mężczyzn i mają znaczący wpływ na stan funkcjonalny chorych podczas napadu [20]. Charakterystyczną cechą różni-

cującą między napięciowym bólem głowy a migreną stanowią brak i obecność nadwrażliwości na światło i dźwięk oraz występowanie nudności lub wymiotów [21]. Jednak wiele innych objawów powszechnie kojarzonych z migrenowym bólem głowy nie jest uwzględnianych w kryteriach diagnostycznych.

Konsekwencją negatywnego oddziaływania migreny na życie codzienne jest częste współwystępowanie zaburzeń nerwicowych i depresji [22–24].

Poznano wiele czynników predysponujących do przemiany migreny epizodycznej w jej postać przewlekłą. Są to:

- częste występowanie epizodycznego bólu głowy
- nadużywanie leków przeciwbólowych, zwłaszcza złożonych, zawierających barbiturany, ergotaminę i kofeinę
- współwystępowanie zaburzeń nerwicowych i depresyjnych
- przewlekły stres
- przewlekłe zespoły bólowe, w tym zwłaszcza fibromialgia i zespoły bólowe kręgosłupa
- chrapanie
- uraz głowy
- otyłość.

Na obniżoną jakość życia chorych cierpiących na migrenę ma wpływ wiele czynników. Główne przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 1. Wpływ napadów migreny na czynności życia codziennego (na podstawie [25]).

Wpływ na życie codzienne	Wizyty u lekarza z powodu migreny
Prowadzenie samochodu – 58%	Przynajmniej raz w życiu – 62%
Praca przy komputerze – 57%	Kobiety – 64%
Czytanie – 45%	Mężczyźni – 56%
Praca fizyczna – 46%	Raz w miesiącu – 23%
Oglądanie telewizji – 37%	Raz na 3 miesiące – 42%
Słuchanie radia – 32%	Raz na pół roku – 16%
Poruszanie się – 69%	Raz do roku – 7%
	Rzadziej niż raz do roku – 12%

Na stan zdrowia pacjenta z migreną poza samym bólem negatywny wpływ mają także objawy przepowiadające napad, które u części osób pojawiają się nawet kilkanaście godzin przed fazą bólu. W przewlekłych codziennych bólach głowy chorzy zmuszeni są do zmiany pracy, a nawet trybu życia, gdyż ból głowy ogranicza ich codzienną aktywność, wydolność w pracy, zainteresowanie otoczeniem i rodziną.

Współistniejące z migreną zaburzenia psychiczne i częsty związek napadu migreny ze stresem emocjonalnym jako czynnikiem wyzwalającym napady przyczyniają się do błędnego przekonania, że migrena jest łagodną chorobą psychosoma-

tyczną. Przeczą temu wyniki badań przeprowadzane wśród chorych. Wpływ stresu i czynników psychicznych na występowanie bólów głowy dostrzega się w każdej grupie wiekowej i zawodowej. Niepełnosprawność związana z bólem głowy jest ściśle powiązana z depresją i innymi zaburzeniami psychicznymi. Zwiększona częstość występowania depresji wśród populacji cierpiącej na ból głowy jest dobrze udokumentowana [26]. W niedawnym badaniu w populacji chorych na migrenę w Kanadzie wskazano ją jako jedną z przyczyn samobójstw, zwłaszcza w grupie osób cierpiących na migrenę z aurą [27].

Mając na uwadze powyższe dane, u chorych z bólem głowy należy zważać na wszystkie reakcje organizmu na ból: psychiczną, ruchową, wegetatywną i – rzadziej – humoralną. Skarga słowna jest jednak najczęstszą, bardzo wyraźną reakcją na ból głowy [28].

Wiele objawów decydujących o jakości życia i oddziaływaniu migreny na funkcjonowanie chorego w życiu codziennym nie jest uwzględnianych w kryteriach diagnostycznych, które w dużej mierze opierają się na opinii ekspertów. Z praktyki klinicznej wiemy, że większa liczba objawów towarzyszących bólom głowy koreluje z większym nasileniem niepełnosprawności podczas napadu i gorszą jakością życia.

Można wyróżnić trzy grupy objawów negatywnie oddziałujących na chorego podczas napadu:

- główne objawy powiązane z napadem migreny, tj. wrażliwość na światło, dźwięk i zapach, nudności i wymioty
- nieswoiste objawy globalnej dysfunkcji, takie jak: osłabienie, zawroty głowy, problemy z myśleniem, niewyraźne widzenie
- objawy dysfunkcji przedsionkowej i z obszaru pnia mózgu, takie jak: zawroty głowy, problemy z równowagą, dzwonienie w uszach, podwójne widzenie [29].

Występowanie objawów związanych z bólem głowy dostarcza wielu cennych informacji dotyczących patofizjologii migreny. Umożliwia także podjęcie skutecznego leczenia przyczynowego. Objawy takie jak zawroty głowy, zmęczenie i konieczność położenia się, nasilanie się bólu podczas ruchu czy też problemy z myśleniem podczas napadu zwiększają czułość rozpoznania migreny. Ocena szerszego zakresu objawów związanych z występowaniem bólu głowy wykazuje silny związek z obciążeniem wynikającym z odczucia samego bólu głowy [30]. W przeprowadzonym badaniu z użyciem standardowych kwestionariuszy dotyczących bólu głowy wypełnianych przez pacjentów z zastosowaniem wieloczynnikowej analizy określano podstawowe zależności między 13 objawami związanymi z bólem głowy: wrażliwością na światło, dźwięk i zapach,

nudnościami, wymiotami, zawrotami głowy, problemami z myśleniem, kręceniem się w pokoju, problemami z równowagą, dzwonieniem w uszach, niewyraźnym widzeniem, podwójnym widzeniem i bólem szyi, zgłaszanymi przez młodzież w kwestionariuszach. Stwierdzono, że dodatkowe objawy, takie jak: zawroty głowy, problemy z myśleniem, niewyraźne widzenie oraz objawy związane z dysfunkcją przedsionkową i pnia mózgu – zawroty głowy, zaburzenia równowagi, dzwonienie w uszach czy też podwójne widzenie – w sposób istotny upośledzają zdolność do normalnego funkcjonowania. Dowiedziono, iż większa liczba objawów związanych z bólem głowy korelowała z większym obciążeniem wynikającym z występowania bólu głowy.

Powtarzające się stany osłabienia wyższych czynności psychicznych są odwracalne (ustępują po wypoczynku i śnie), jednak powodują u pacjenta narastającą frustrację i zdenerwowanie [31]. Często towarzyszy im lęk przed kolejnym niespodziewanym napadem bólu głowy, który może wymagać zmiany podejmowanych decyzji, planów rodzinnych i zawodowych. Zmniejszenie napięcia emocjonalnego, ustąpienie stresu i zaburzeń emocjonalnych oddziałuje korzystnie na częstość występowania napadów migreny, a także stan funkcjonalny podczas samego napadu [32]. Dolegliwości te częściej występują u osób w młodszych grupach wiekowych i są silniej odczuwane przez kobiety niż mężczyzn, co prawdopodobnie związane jest z zaburzeniami stężenia estrogenów w surowicy. Niska tolerancja bólu może skutkować nadużywaniem leków przeciwbólowych.

Niepełnosprawność związana z bólem głowy jest czynnikiem, który powinien być uwzględniany w planowaniu leczenia [33]. Co więcej, możliwość ciągłego śledzenia niepełnosprawności pacjenta może pomóc w ocenie skuteczności terapii.

Istnieje wiele testów oceniających stopień niepełnosprawności i oddziaływania bólu głowy na życie pacjentów. Zalicza się do nich m.in. test wpływu bólu głowy (HIT-6) oraz skalę oceny niepełnosprawności migrenowej (MIDAS, *Migraine Disability Assessment Score*) [34]. Ich stosowanie umożliwia obiektywizację efektów leczenia. Lista metod pomiaru bólu obejmuje także skalę werbalną, wizualną, analogową, ocenę jakości życia za pomocą testów SF-12, SF-36 oraz metody psychometryczne [35].

Kwestionariusz MIDAS to 7-elementowa skala samoopisowa, która została opracowana, aby poznać stopień oddziaływania migreny na życie codzienne chorych. Ocenie podlega liczba dni utraconych w pracy, szkole, obowiązkach domowych i zajęciach rekreacyjnych w okresie 3 ostatnich miesięcy. Odmienne skale HIT-6 została opracowana jako narzędzie do pomiaru subiektywnego wpływu bólu głowy w stosunkowo krótkim

czasie. HIT-6 to również sześciopunktowa skala samoopisowa, oceniająca wpływ bólu głowy na jakość życia osób cierpiących na ból głowy.

Kwestionariusz MIDAS (tab. 2) został opracowany i wypróbowany przez Stewarta i wsp. [36] jako wiarygodne i ważne narzędzie pomagające ocenić stopień negatywnego oddziaływania migreny na życie pacjenta. Jak wykazano, dostarcza znacznie więcej informacji niż dzienniczek pacjenta odnotowującego częstość występowania napadów migreny, czas trwania bólu głowy i liczbę przyjmowanych leków przeciwbólowych [37]. Całkowite wyniki uzyskane w skali MIDAS i liczba dni z bólem głowy są dodatnio skorelowane [38].

Tabela 2. Kwestionariusz MIDAS.

Instrukcja: Odpowiadając na poniższe pytania, proszę uwzględnić wszystkie incydenty bólu głowy, które zdarzyły się w ciągu ostatnich 3 miesięcy. Należy wpisać 0, jeśli nie było danej aktywności.

Pytanie	Liczba dni
1. Ile dni pracy lub szkoły opuściłeś z powodu bólu głowy?	
2. Przez ile dni twoja aktywność zawodowa lub szkolna była obniżona co najmniej o połowę z powodu bólu głowy?	
3. Przez ile dni nie mogłeś wykonywać zajęć domowych z powodu bólu głowy?	
4. Przez ile dni wykonywanie zajęć domowych było utrudnione co najmniej o połowę z powodu bólu głowy?	
5. Przez ile dni musiałeś zrezygnować z aktywności rodzinnej, społecznej lub rozrywkowej z powodu bólu głowy?	
Suma punktów	
Ocena stopnia niesprawności: I – nieznaczny (0–5 pkt) II – lekki (6–10 pkt) III – średni (11–20 pkt) IV – znaczny (> 20 pkt)	

Jak nadmieniono, kwestionariusz MIDAS przeznaczony jest do samodzielnego wypełnienia przez pacjenta i zawiera pięć pytań związanych z niepełnosprawnością obejmujących ubiegłe 3 miesiące. Pacjenci oceniają liczbę dni straconych z powodu bólu głowy oraz trzy obszary: szkoła lub praca zarobkowa, prace domowe oraz zajęcia rodzinne, towarzyskie bądź rekreacyjne. Podają także liczbę dodatkowych dni ze znacznymi ograniczeniami aktywności (definiowanymi jako obniżona produktywność o co najmniej 50%) w obszarach pracy zarobkowej i prac domowych. Wynik MIDAS jest sumą wyników tych pięciu pytań. Dwa dodatkowe pytania (A i B) nie są punktowane, ale dostarczają lekarzowi informacji istotnych klinicznie. Analiza korelacji pomiędzy wynikami MIDAS stosowanymi przez lekarzy i pacjentów wykazała wysoką spójność. Pacjenci powinni

zostać poinformowani o sposobie oceny dla poprawności i rzetelności danych uzyskanych z kwestionariusza [39].

Na podstawie otrzymanych wyników pacjentów przydziela się do jednej z czterech kategorii:

- brak niepełnosprawności lub niepełnosprawność w małym stopniu
- lekka niepełnosprawność
- umiarkowana niepełnosprawność
- ciężka niepełnosprawność.

Kwestionariusz MIDAS został przetłumaczony na wiele języków i jest obecnie powszechnie stosowany i zalecany do oceny oddziaływania migreny na chorego. Znalazło to swoje odzwierciedlenie w wymogu oceny pacjenta poddanego terapii w krajowym programie leczenia migreny przewlekłej B.133.

Stosowanie odpowiednich skali oceniających jakość życia chorych z bólem głowy jest obecnie jednym z podstawowych elementów oceny nowych leków stosowanych w terapii migreny. Badania z wykorzystaniem kwestionariusza MIDAS i skali SF-36 (*Short Form 36*), w ramach których analizowano wpływ terapii na jakość życia chorych na migrenę, potwierdziły, że nowe wysoce skuteczne leki zalecane w leczeniu profilaktycznym

– przeciwciała monoklonalne skierowane na peptyd CGRP przyczyniają się do rzeczywistej poprawy jakości życia pacjentów [40].

PODSUMOWANIE

W ostatnich latach coraz większe znaczenie – zwłaszcza w krajach wysoko rozwiniętych – mają psychologiczne i behawioralne metody leczenia, stanowiące uzupełnienie stosowanej farmakoterapii. Pacjenci często sami wskazują, jaki rodzaj terapii jest dla nich najkorzystniejszy, w mniejszym lub większym stopniu akceptując rolę psychologa w rozwiązywaniu ich osobistych problemów rzutujących na częstotliwość i nasilenie bólów głowy. Dużym zainteresowaniem cieszą się techniki relaksacyjne, które dzięki zastosowaniu określonych procedur terapeutycznych prowadzą do rozluźnienia mięśni i ukojenia. Pacjenci poddani terapii behawioralnej przyjmują doraźnie mniej leków przeciwbólowych, poprawiają się ich relacje społeczne z otoczeniem, wzrasta wydolność w pracy, natomiast spada liczba wizyt u lekarzy i wykonywanych badań dodatkowych [41]. Mniej jest również dni, podczas których chorzy pozostają w domu lub zwalniają się z pracy z powodu bólu [42]. W efekcie niższe są bezpośrednie i pośrednie koszty opieki nad tymi pacjentami.

Piśmiennictwo

1. Osterhaus JT, Townsend RJ, Gandek B et al. Measuring the functional status and well being of patients with migraine headache. *Headache*. 1994; 34: 337-43.
2. Lipton RB, Bigal ME, Diamond M et al. Migraine prevalence, disease burden, and the need for preventive therapy. *Neurology*. 2007; 68: 343-9.
3. Robbins MS, Lipton RB. The epidemiology of primary headache disorders. *Semin Neurol*. 2010; 30: 107-19.
4. Vos T, Flaxman AD, Naghavi M et al. Years lived with disability (YLDs) for 1160 sequelae of 289 diseases and injuries 1990–2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet*. 2012; 380: 2163-96.
5. Leonardi M, Meucci P, Ajovalasit D et al. ICF in neurology: functioning and disability in patients with migraine, myasthenia gravis and Parkinson's disease. *Disabil Rehabil*. 2009; 31(suppl 1): S88-S99.
6. Stokes M, Becker WJ, Lipton RB et al. Cost of health care among patients with chronic and episodic migraine in Canada and the USA: results from the International Burden of Migraine Study (IBMS). *Headache*. 2011; 51: 1058-77.
7. Manack AN, Buse DC, Lipton RB. Chronic migraine: epidemiology and disease burden. *Curr Pain Headache Rep*. 2011; 15: 70-8.
8. Cevoli S, D'Amico D, Martelletti P et al. Underdiagnosis and undertreatment of migraine in Italy: a survey of patients attending for the first time 10 headache centres. *Cephalalgia*. 2009; 29: 1285-93.
9. Lipton RB, Fanning KM, Serrano D et al. Ineffective acute treatment of episodic migraine is associated with a new-onset chronic migraine. *Neurology*. 2015; 84: 688-95.
10. Lipton RB, Bigal ME, Diamond M. Migraine prevalence, disease burden, and the need for preventive therapy. *Neurology*. 2007; 68: 343-9.
11. Silberstein SD, Holland S, Freitag F et al. Evidence-based guideline update: Pharmacologic treatment for episodic migraine prevention in adults. *Neurology*. 2012; 78: 1337-45.
12. Latinovic R, Gulliford M, Ridsdale L. Headache and migraine in primary care: consultation, prescription, and referral rates in a large population. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2006; 77: 385-7.
13. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS). The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. *Cephalalgia*. 2018; 38: 1-211.
14. Buse DC, Rupnow MF, Lipton RB. Assessing and managing all aspects of migraine: migraine attacks, migraine-related functional impairment, common comorbidities, and quality of life. *Mayo Clin Proc*. 2009; 84: 422-35.
15. Giffin NJ, Ruggiero L, Lipton RB et al. Premonitory symptoms in migraine: an electronic diary study. *Neurology*. 2003; 60: 935-40.

16. Giffin NJ, Lipton RB, Silberstein SD et al. The migraine postdrome: an electronic diary study. *Neurology*. 2016; 87: 309-13.
17. Zhao L, Liu J, Yan X et al. Abnormal brain activity changes in patients with migraine: a short-term longitudinal study. *J Clin Neurol*. 2014; 10: 229-35.
18. Peng K-P, May A. Redefining migraine phases: a suggestion based on clinical, physiological, and functional imaging evidence. *Cephalalgia*. 2020; 40: 866-70.
19. Marciszewski KK, Meylakh N, Di Pietro F et al. Changes in brainstem pain modulation circuitry function over the migraine cycle. *J Neurosci*. 2018; 38: 10479-88.
20. Buse DC, Loder EW, Gorman JA et al. Sex differences in the prevalence, symptoms, and associated features of migraine, probable migraine and other severe headache: Results of the American Migraine Prevalence and Prevention (AMPP) Study. *Headache J Head Face Pain*. 2013; 53: 1278-99.
21. Harriott AM, Schwedt TJ. Migraine is associated with altered processing of sensory stimuli. *Curr Pain Headache Rep*. 2014; 18: 1-7.
22. Jelinski SE, Magnusson JE, Becker WJ. Factors associated with depression in patients referred to headache specialists. *Neurology*. 2007; 68: 489-95.
23. Stovner Lj, Hagen K, Jensen R et al. The global burden of headache: a documentation of headache prevalence and disability worldwide. *Cephalalgia*. 2007; 27(3): 193-210.
24. GBD 2015 Neurological Disorders Collaborator Group. Global, regional, and national burden of neurological disorders during 1990–2015: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet Neurol*. 2017; 16: 877-97.
25. Stępień A, Prusiński A, Suwała A. Wybrane dane epidemiologiczne występowania migreny w Polsce. *Ból*. 2003; 3: 9-12.
26. Jette N, Patten S, Williams J et al. Comorbidity of migraine and psychiatric disorders – A national population-based study. *Headache*. 2008; 48: 501-16.
27. Fuller-Thomson E, Schrumm M, Brennenstuhl S. Migraine and despair: factors associated with depression and suicidal ideation among Canadian migraineurs in a population-based study. *Depress Res Treat*. 2013; 2013: 401487.
28. Young WB, Park JE, Tian IX et al. The stigma of migraine. *PLoS One*. 2013; 8: e54074.
29. Bisdorff A, Andrée, C, Vaillant M et al. Headache-associated dizziness in a headache population: Prevalence and impact. *Cephalalgia*. 2010; 30: 815-20.
30. Gentile CP, Aguirre GK, Szperka ChL. Symptoms associated with headache in youth *Cephalalgia*. 2023; 43(7): 3331024231187162. <http://doi.org/10.1177/03331024231187162>.
31. Alonso J, Angermeyer MC, Bernert S et al. Prevalence of mental disorders in Europe: results from the European Study of the Epidemiology of Mental Disorders (ESEMeD) project. *Acta Psychiatr Scand*. 2004; 420: 21-7.
32. Lipton RB, Buse DC, Hall CB et al. Reduction in perceived stress as a migraine trigger: Testing the „let-down headache” hypothesis. *Neurology*. 2014; 82: 1395-401.
33. Lambert J, Carides GW, Meloche JP et al. Impact of migraine symptoms on health care use and work loss in Canada in patients randomly assigned in a phase III clinical trial. *Can J Clin Pharmacol*. 2002; 9: 158-64.
34. Bayliss MS, Dewey JE, Dunlap I et al. A study of the feasibility of Internet administration of a computerized health survey: The headache impact test (HIT). *Qual Life Res*. 2003; 12: 953-61.
35. Hershey AD, Powers SW, Vockell A-LB et al. PedMIDAS: development of a questionnaire to assess disability of migraines in children. *Neurology*. 2001; 57: 2034-9.
36. Stewart WF, Lipton RB, Kolodner K et al. Reliability of the Migraine Disability Assessment score in a population-based sample of headache sufferers. *Cephalalgia*. 1999; 19: 107-14.
37. Stewart WF, Lipton RB, Kolodner KB et al. Validity of the Migraine Disability Assessment (MI-DAS) score in comparison to a diary-based measure in a population sample of migraine sufferers. *Pain*. 2000; 88: 41-52.
38. Stewart WF, Lipton RB, Simon D et al. Validity of an illness severity measure for headache in a population sample of migraine sufferers. *Pain*. 1999; 79: 291-301.
39. Ertaş M, Siva A, Dalkara T et al. Validity and Reliability of the Turkish Migraine Disability Assessment (MIDAS) Questionnaire. *Headache*. 2004; 44: 786-93.
40. Ford JH, Stauffer VL, McAllister P et al. Functional impairment and disability among patients with migraine: evaluation of galcanezumab in a long-term, open-label study. *Qual Life Res*. 2021; 30: 455-64.
41. Day MA, Thorn BE, Ward LC et al. Mindfulness-based cognitive therapy for the treatment of headache pain: a pilot study. *Clin J Pain*. 2014; 30: 152-61.
42. Sorbi M, Tellegen B, Du Long A. Long-term effects of training in relaxation and stress-coping in patients with migraine: a three-year follow-up. *Headache*. 1989; 29: 111-21.

OPIS PRZYPADKU

Opis przypadku pacjentki leczonej sumatryptanem przez wiele lat z pozytywnym efektem

Case study of a patient long-term treated with sumatriptan with positive outcome

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

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

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

STRESZCZENIE

Sumatryptan jest selektywnym agonistą receptora 5-HT_{1B/1D} i pierwszym zarejestrowanym lekiem z grupy tryptanów. To także najlepiej przebadany środek stosowany w przerywaniu napadu migrenowego bólu głowy. Prawidłowo podawany cechuje się udowodnioną skutecznością, dobrą tolerancją i korzystnym profilem bezpieczeństwa, a jego przyjmowanie wiąże się z niewielkim ryzykiem istotnych działań niepożądanych. Istnieją jednak pewne przeciwwskazania do włączenia leku, a także działania niepożądane związane z leczeniem nim. U prezentowanej chorej mimo stosowania różnych leków szeroko wykorzystywanych w przerywaniu napadu w migrenie epizodycznej skuteczny okazał się i pozostał sumatryptan. Pozwolił on pacjentce na prawidłowe funkcjonowanie w życiu zawodowym i społecznym.

Słowa kluczowe: migrena, pierwotne bóle głowy, opis przypadku, sumatryptan

ABSTRACT

Sumatriptan is a selective 5-HT_{1B/1D} receptor agonist and the first registered drug in the triptan group. Moreover, this is the most widely studied agent ever used to stop a migraine headache attack. When administered correctly, it has proven effectiveness, good tolerance and safety profile, and its administration is associated with a low risk of significant side effects. However, there are some contraindications to the use of the drug, as well as side effects related to the treatment. In the presented patient, despite various drugs widely used to stop an episodic migraine attack, sumatriptan turned out to be an effective drug. This allowed the patient to function properly in her professional and social life.

Key words: migraine, primary headaches, case report, sumatriptan

Adres do korespondencji:

lek. Aleksandra Stankowska

Oddział Neurologii, Nowy Szpital w Świebodzinie

66-200 Świebodzin, ul. Młyńska 6; e-mail: olak1991@o2.pl

WSTĘP

Migrena jest pierwotnym bólem głowy charakteryzującym się nawracającymi napadami bólu głowy o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego ze współwystępującymi objawami autonomicznymi i neurologicznymi. Zgodnie z wytycznymi ICHD-3 (*International Classification of Headache Disorders 3rd edition*) ból migrenowy ma często charakter pulsujący, jednostronny, nasilany przez wysiłek fizyczny, z towarzyszącymi nudnościami lub wymiotami, nadwrażliwością na światło lub dźwięk. Napadów migreny doświadcza ok. 15% populacji (18% kobiet i 6% mężczyzn) w krajach zachodnich, a 20–40% pacjentów doświadcza więcej niż jednego napadu migrenowego w miesiącu. Pierwsze napady migrenowego bólu najczęściej występują u nastolatków i młodych dorosłych [1]. Według różnych źródeł naukowych migrena określana jako „ciężka” lub „bardzo ciężka” występuje u ponad 80% pacjentów, a czas trwania pojedynczego napadu bólu głowy przekracza 24 h u ponad 50% pacjentów [2–3]. Z tego powodu epidemiologiczna analiza Światowej Organizacji Zdrowia (WHO, World Health Organization) *Global Burden of diseases, Injuries and Risk Factors 2013* (GBD 2013) umieściła migrenę jako ósmą najbardziej upośledzającą codzienne funkcjonowanie chorobę [4]. W badaniu tym przeanalizowano funkcjonowanie pacjentów w 291 chorobach przy użyciu wskaźnika DALYs (*disability adjusted life-years*), który opisuje łącznie utracone lata życia na skutek przedwczesnej śmierci, uszczerbku na zdrowiu lub w wyniku urazu czy choroby. Migrena negatywnie wpływa na życie chorych przez powodowanie częstej niezdolności do pracy. W Stanach Zjednoczonych oszacowano, że roczne koszty spowodowane zmniejszoną produktywnością czy dniami opuszczonymi w pracy u osób cierpiących z powodu napadu migreny wynoszą 5,6–17,2 mld dolarów [5, 6].

OPIS PRZYPADKU

Pacjentka 45-letnia z wieloletnim wywiadem migreny zgłosiła się do poradni neurologicznej na okresową wizytę oraz w celu uzyskania informacji o nowych możliwościach terapeutycznych w migrenie.

Na podstawie zebranego wywiadu lekarskiego początek bólów głowy przypadł u niej na 18. r.ż. Pacjentka dokładnie pamiętała ten czas, gdyż zbiegł się on z jej przygotowaniami do egzaminów maturalnych. Bóle głowy występowały z częstotliwością 2–3 razy w miesiącu, zarówno w okresie okołomiesięczkowym, jak i poza nim. Ból głowy miał charakter bólu połowiczego, dotyczył prawej strony, towarzyszył mu światłowstręt i nadwrażliwość na głośne dźwięki, bardzo często współwystępowały nudności. Wysiłek fizyczny najczęściej sprzyjał nasilaniu się bólu, z tego powodu pacjentka starała się odpoczywać

w trakcie napadu. Epizod bólowy trwał najczęściej minimum 5–6 h, do maksymalnie 2 dni, natężenie bólu w skali numerycznej NRS pacjentka określiła na 7.

Analiza historii choroby i opis bólów głowy przedstawiony przez pacjentkę spełniały kryteria rozpoznania migreny epizodycznej bez aury. Początkowo pacjentka stosowała dostępne bez recepty leki przeciwbólowe, takie jak paracetamol, ibuprofen i metamizol, które przynosiły pewną ulgę, jednak nie przerywały skutecznie napadu bólu głowy. Również stosowanie leku łązonego z paracetamolem, kofeiną i kodeiną nie przynosiło wymiernych rezultatów. Ból migrenowy utrudniał pacjentce funkcjonowanie na studiach, w grupie rówieśniczej i w życiu codziennym. Była ona zmuszona coraz częściej rezygnować z aktywności fizycznej, treningów piłki siatkowej, na które wówczas uczęszczała.

W kolejnych latach częstotliwość bólów głowy zwiększyła się do ok. 4 napadów w miesiącu, jednak dopiero wystąpienie kilkunastominutowych zaburzeń widzenia pod postacią mroczka migoczącego w polu widzenia skłoniło pacjentkę do poszukiwania pomocy lekarskiej. Według relacji pacjentki pierwszy epizod zaburzeń widzenia pod postacią mroczka migoczącego, zygakokształtnych figur w polu widzenia i połowiczego drętwienia twarzy trwał krócej niż pół godziny oraz poprzedził wystąpienie znanego już pacjentce migrenowego bólu głowy. W poradni neurologicznej wykonano wówczas badania obrazowe głowy: MRI oraz angio-MRI głowy. Nie uwidoczniły one patologicznych zmian w obrębie tkanki mózgowej czy w zakresie naczyń mózgowych. Ocena okulistyczna nie wykazała nieprawidłowości w zakresie narządu wzroku. W badaniu neurologicznym również nie wykazano odchyśleń od stanu prawidłowego. Wywiad chorobowy był nieobciążony, pacjentka nie leczyła się farmakologicznie z powodu chorób przewlekłych. Po wykluczeniu przeciwwskazań włączono almotryptan 12,5 mg do leczenia przerywającego napad migrenowy. Ówczesna częstotliwość napadów migrenowych (3–4 w miesiącu) kwalifikowała do włączenia leczenia profilaktycznego, dlatego zalecono pacjentce stosowanie propranololu 40 mg 2 razy na dobę.

Chora negowała zmniejszenie liczby napadów bólu migrenowego w kolejnych miesiącach stosowania terapii profilaktycznej, dodatkowo zgłaszała występowanie uczucia zmęczenia, znużenia, senności, co zniechęciło ją do kontynuacji leczenia propranololem oraz podejmowania dalszej profilaktyki innym lekiem. Skuteczność włączonego almotryptanu również nie była satysfakcjonująca dla pacjentki; nasilenie bólu migrenowego zmniejszało się po zastosowaniu leku, jednak nie dochodziło do przerwania jego napadu. W tej sytuacji zapro-

ponowano pacjentce sumatryptan w dawce 50 mg do przerwywania epizodu bólu migrenowego, z możliwością przyjęcia dodatkowej dawki przy nawrocie objawów, przy zastrzeżeniu, że odstęp między dawkami nie powinien być krótszy niż 2 h.

Według relacji pacjentki dawka 50 mg przynosiła dość dobry efekt terapeutyczny, jednak to jej zwiększenie do 100 mg w pojedynczej dawce abortywnej okazało się skuteczne. Lek był także dobrze tolerowany i przez wiele lat nie powodował działań niepożądanych, poprawił znacząco jakość życia pacjentki, również ocenianą obiektywnie w skali MIDAS. W kolejnych latach występowały sporadyczne epizody aury migrenowej poprzedzającej ból migrenowy, jednak znaczącą większość napadów bólu migrenowego stanowiły te bez aury.

Podczas ostatniej wizyty w poradni neurologicznej w 2023 r. chora potwierdziła nadal wysoką skuteczność sumatryptanu, jednak z obawy przed przyjmowaniem przez wiele lat kilku tabletek leku w miesiącu i ograniczonego zaufania do przewlekłej terapii doustnej z uwagi na ryzyko wpływu na funkcjonowanie wątroby czy nerek chciała uzyskać informację o nowych dostępnych terapiach. Obecna częstotliwość napadów uległa pewnemu zmniejszeniu do 2–3 napadów w miesiącu. Pacjentka poznała charakterystyczne dla siebie czynniki ryzyka wywołania napadu bólu migrenowego, takie jak deprivacja snu, głodzenie, mocny alkohol, i unika ich. Prowadzi uregulowany tryb życia, stosuje umiarkowaną aktywność fizyczną. Nasilenie bólu w przypadku, gdy nie wzięła odpowiednio szybko sumatryptanu, określiła podobnie jak przed laty, na 7 w skali NRS. Jednak przy wczesnym przyjęciu leku w dawce 100 mg ból ustępuje skutecznie. Pacjentka odmówiła próby leczenia profilaktycznego w migrenie epizodycznej z uwagi na działania niepożądane występujące podczas poprzedniego leczenia profilaktycznego. Próba zastosowania leku z grupy antagonistów CGRP (*calcitonin gene-related peptide*), dostępnego do abortywnego leczenia napadów migreny, stanowi poważny

finansowy problem dla pacjentki, podobnie jak zastosowanie komercyjne toksyny botulinowej czy fremanezumabu. Chora nie spełnia kryteriów rozpoznania migreny przewlekłej upoważniających do włączenia do programu lekowego NFZ. Chora kontynuuje leczenie dające jej skuteczność w przerwaniu napadu bólu i zapewniające dobre funkcjonowanie na co dzień.

PODSUMOWANIE

W przeglądzie Cochrane z 2003 r. przeanalizowano 25 randomizowanych badań dotyczących doustnie podawanego sumatryptanu w dawce 100 mg, 14 z nich z grupą kontrolną przyjmującą placebo. W 8 badaniach ($n = 2221$) stwierdzono, że odpowiedź na leczenie, pod postacią całkowitego ustąpienia bólu, jest znacząco wyższa niż w przypadku placebo, a $NNT = 5,1$ (NNT definiuje się jako liczbę pacjentów, których należy leczyć, aby uzyskać bezbólową odpowiedź w ciągu 2 h u jednego pacjenta). W 11 z tych badań złagodzenie bólu głowy po 2 h było również skuteczniejsze w stosunku do placebo [7].

Tryptany są dobrze tolerowaną grupą leków z akceptowalnym stosunkiem korzyści do ryzyka. W badaniach klinicznych mniej niż połowa pacjentów sygnalizuje występowanie działań niepożądanych, głównie przemijających i o łagodnym nasileniu [8]. Najczęściej zgłaszane przez pacjentów i dotyczące większości leków z grupy tryptanów były: zmęczenie, zawroty głowy, dyskomfort w klatce piersiowej, senność, nudności, parestezje. Przeciwwskazaniami do stosowania tryptanów są: niekontrolowane nadciśnienie tętnicze, choroba niedokrwienna serca, przebyty zawał serca i udar mózgu, przemijający napad niedokrwienny mózgu, choroby naczyń obwodowych, okres ciąży i laktacji, ciężkie choroby nerek i wątroby [9]. Badania nad tryptanami dowiodły skuteczności włączania leczenia na wczesnym etapie napadu migreny, co znacząco zredukowało negatywny wpływ bólu migrenowego na funkcjonowanie pacjentów i poprawiło efekty terapii [8, 10, 11].

Piśmiennictwo

1. Göbel H, Heinze A, Heinze-Kuhn K. Diagnostik und Therapie der Migräne. *DMW - Deutsche Medizinische Wochenschrift*. 2008; 124(43): 1277-80. <http://doi.org/10.1055/s-2007-1024532>.
2. Stovner LJ, Zwart JA, Hagen K et al. Epidemiology of headache in Europe. *Eur J Neurol*. 2006; 13: 333-45.
3. Stewart WF, Lipton RB, Celentano DD et al. Prevalence of migraine headache in the United States. Relation to age, income, race, and other sociodemographic factors. *JAMA*. 1992; 267: 64-9.
4. Hamelsky SW, Stewart WF, Lipton RB. Epidemiology of migraine. *Curr Pain Headache Rep*. 2001; 5: 189-94.
5. Vos T, Flaxman AD, Naghavi M et al. Years lived with disability (YLDs) for 1160 sequelae of 289 diseases and injuries 1990-2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet*. 2012; 380(9859): 2163-96.
6. Hu XH, Markson LE, Lipton RB et al. Burden of migraine in the United States: Disability and economic costs. *Arch Intern Med*. 1999; 159: 813-8.
7. McCrory DC, Gray RN. Oral sumatriptan for acute migraine. *Cochrane Database Syst Rev* 2003; (3): CD002915.
8. 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.
9. Diener HC, Gaul C. Medikamentöse Therapie der akuten Migräneattacke und Prophylaxe der Migräne [Drug therapy of the acute migraine attack and prophylaxis of migraine]. *Dtsch Med Wochenschr*. 2023; 148(11): 678-684. <http://doi.org/10.1055/a-1857-3887>.
10. Ferrari MD, Roon KI, Lipton RB et al. Oral triptans (serotonin 5-HT 1B/1D agonists) in acute migraine treatment: a meta-analysis of 53 trials. *Lancet*. 2001; 358: 1668-75.
11. Cady R, Schreiber C. Sumatriptan: update and review. *Expert Opinion on Pharmacotherapy*. 2006; 7(11): 1503-14. <http://doi.org/10.1517/14656566.7.11.1503>.

Sumatriptan 85 mg/naproxen 500 mg

1. Brandes et al. Sumatriptan-Naproxen for Acute Treatment of Migraine A Randomized Trial JAMA 2007;297:1443-1454.

Frimig[®] Duo

Sumatriptan 85 mg/naproxen 500 mg

SUMATRIPTAN NAPROKSEN

**UNIKALNE
POŁĄCZENIE DWÓCH
SUBSTANCJI
SKUTECZNIE UWALNIA
OD MIGRENY¹**

**Sumatriptan 85 mg
+ naproksen 500 mg**

**Zamyka
drogę migrenie**



**ORION
PHARMA**



9 tabletek

OPIS PRZYPADKU

Korzystne połączenie sumatriptanu z naproksenem w leczeniu napadu migreny

Beneficial combination of sumatriptan and naproxen in the treatment of a migraine attack

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

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

STRESZCZENIE

Migrena należy do najczęstszych pierwotnych bólów głowy. To choroba neurologiczna, która wywiera istotny wpływ na życie społeczne. Niezwykle obniża ona jakość życia pacjentów i tylko skuteczna terapia jest w stanie to poprawić. Nową metodą leczenia bólu głowy w napadzie migreny z aurą lub bez niej jest unikalne połączenie sumatriptanu z naproksenem. Terapię tę stosuje się u dorosłych pacjentów, u których leczenie samym sumatriptanem jest niewystarczające, oraz gdy leczenie doraźne zastosowano stosunkowo późno. Każda z tych substancji czynnych przyczynia się do zmniejszenia migrenowego bólu głowy w wyniku farmakologicznie różnych mechanizmów działania. Dobra tolerancja leczenia skojarzonego dodatkowo stanowi przewagę nad dotychczas stosowaną monoterapią.

Słowa kluczowe: migrena, sumatriptan, naproksen, skuteczność leczenia

ABSTRACT

Migraine is one of the most common primary headaches. It is a neurological disease, which effects a significant impact on social life. This disease extremely reduces the quality of life and only effective therapy is able to improve it. The new method of treating primary migraine headache is the unique combination of sumatriptan and naproxen. This treatment is used in adult patients who are not adequately treated with only sumatriptan and when emergency treatment was applied relatively late. Each of these substances contributes to the reduction of migraine headache due to pharmacologically different mechanisms of action. Good tolerance is additionally an advantage used so far.

Key words: migraine, sumatriptan, naproxen, effective therapy

Adres do korespondencji:

dr n. med. Katarzyna Kępczyńska

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

WSTĘP

Migrena należy do najczęstszych pierwotnych bólów głowy, bowiem dotyczy aż 10–15% populacji ogólnej na świecie [1]. To przewlekła choroba manifestująca się okresowymi bólami głowy, nudnościami, wymiotami, światłowstrętem i wrażliwością na dźwięki [2]. Choroba ta niezwykle obniża jakość życia pacjentów i tylko skuteczna terapia jest w stanie to poprawić.

Terapia napadu uwarunkowana jest nasileniem bólu głowy oraz obecnością innych objawów towarzyszących. W przebiegu łagodnym i umiarkowanym są stosowane leki z grupy prostych przeciwbólowych, niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ) oraz preparaty złożone, natomiast w przerywaniu lub łagodzeniu ciężkich napadów migreny lekami z wyboru są tryptany [3]. Ich najstarszym przedstawicielem jest sumatryptan. Wprowadzenie tryptanów do doraźnego leczenia napadów migreny przyniosło znaczny postęp terapii tej choroby. Sumatryptan jest pierwszym lekiem rekomendowanym do przerywania lub łagodzenia umiarkowanych i ciężkich napadów migreny. Napady migreny są skutecznie leczone, gdy leki podawane są odpowiednio wcześniej.

U części chorych pojedyncza dawka leku niestety nie zapewnia oczekiwanych efektów, dlatego możliwe jest również zastosowanie leków o innym mechanizmie działania. Nowa strategia łączenia leków polega na zestawieniu tryptanu z NLPZ. Przykładem takiego leku jest połączenie ustalonej dawki sumatryptanu i naproksenu [4, 5]. Każda z tych substancji czynnych przyczynia się do zmniejszenia migrenowego bólu głowy w wyniku farmakologicznie różnych mechanizmów działania.

SUMATRYPTAN – MECHANIZM DZIAŁANIA

Sumatryptan jest pierwszym lekiem z grupy tryptanów, którego mechanizm działania opiera się na aktywacji receptorów serotoninowych 5-HT_{1B/1D}. Receptory 5-HT_{1B} są obecne w mięśniach gładkich naczyń oponowych i mózgowych, receptory 5-HT_{1D} znajdują się w zakończeniach nerwu trójdzielnego. Skutkiem działania leku na wymienione receptory jest zmniejszenie wydzielania serotoniny z zakończeń presynaptycznych oraz hamowanie peptydów: substancji P, peptydu związanego z genem kalcytoniny (CGRP, *calcitonin gene-related peptide*), wazoaktywnego peptydu jelitowego (VIP, *vasoactive intestinal peptide*), które indukują zapalenie neurogenne okołonaczyniowe [6, 7]. Mechanizm działania sumatryptanu polega na hamowaniu okołonaczyniowego stanu zapalnego w naczyniach oponowych, co powoduje ich obkurczenie. Dane naukowe wskazują również na jego możliwe działanie ośrodkowe, z uwagi na penetrację przez barierę krew–mózg,

ale w małych ilościach i tym samym możliwość hamowania transmisji bólu z jądra ogoniastego nerwu trójdzielnego do wzgórza [8, 9].

NAPROKSEN – MECHANIZM DZIAŁANIA

Naproksen jest NLPZ o działaniu przeciwbólowym i przeciwgorączkowym. Mechanizm działania polega na blokowaniu cyklooksygenazy: COX-1 i COX-2, co z kolei powoduje zahamowanie syntetazy prostaglandyn i prostacyklin odpowiedzialnych za powstanie stanu zapalnego [10].

SKOJARZONE LECZENIE SUMATRYPTANEM Z NAPROKSELEM – DOTYCHCZASOWE OBSERWACJE

Mając na uwadze udział w patogenezie migreny reakcji naczyniowej (na którą mają wpływ tryptany) oraz odczynu zapalnego (na który nie działają tryptany), korzystne wydaje się dodanie do tryptanu NLPZ, aby móc zwiększyć skuteczność leczenia napadu migreny.

Interesujące wyniki takiej terapii przedstawili w swoich dwóch badaniach Smith i wsp. Wykazali oni, że dołączenie do sumatryptanu naproksenu znacząco poprawia skuteczność kliniczną. Przyjęcie jednej tabletki (zawierającej 85 mg sumatryptanu i 500 mg naproksenu) zwiększyło prawdopodobieństwo zmniejszenia się i ustąpienia bólu głowy oraz objawów towarzyszących w porównaniu z samym sumatryptanem, samym naprokselem i z placebo, po 2 h i po 24 h od przyjęcia tabletki [11]. 2 lata później potwierdzono tę obserwację, oceniając przy tym dodatkowo jeszcze jakość życia i satysfakcję z leczenia [12].

Kolejnym doniesieniem na temat leczenia skojarzonego sumatryptanem z naprokselem jest badanie autorstwa Law i wsp. Połączenie tych dwóch leków było zdecydowanie korzystne, gdy zastosowano je odpowiednio wcześniej, a ból był jeszcze stosunkowo łagodny. Ustąpienie bólu głowy oceniano po 2 h i 24 h. Działania niepożądane leku były przeważnie łagodne i nie prowadziły do konieczności odstawienia leczenia [13]. Podobne analizy obserwowali inni autorzy [14–16]. W uśmierzaniu napadów migreny u dorosłych kombinacja sumatryptanu z naprokselem była lepsza niż placebo już 2 h po podaniu leku. Uzyskano nie tylko zmniejszenie natężenia bólu głowy, ale również złagodzenie objawów towarzyszących (nudności, wymiotów, nadwrażliwości na dźwięk oraz światło). Także działania niepożądane były łagodne albo średnio odczuwalne i rzadko prowadziły do zrezygnowania z udziału w badaniach.

Współcześnie uważa się, że jeśli napad migreny nie zostanie przerwany na etapie działania tryptanów, a więc zapalenia neurogennego w oponach, dochodzi do aktywacji rzeczywistych procesów zapalnych z wytwarzaniem i uwalnianiem prostaglandyn. Na tym z kolei etapie tryptany już nie są skuteczne, mogą zaś oddziaływać tu leki z grupy NLPZ. Dlatego rekomendowane powinno być przyjmowanie leku możliwie szybko po wystąpieniu bólu. Po blisko godzinie rozwija się sensytyzacja ośrodkowa, która osłabia działanie sumatryptanu. Ponadto należy stosować dodatkowo oprócz tryptanu NLPZ.

SUMATRYPTAN + NAPROKSEN – WSKAZANIA DO STOSOWANIA

Produkt leczniczy zawierający 500 mg soli sodowej naproksenu i 85 mg sumatryptanu zarejestrowany w formie tabletki jest wskazany w doraźnym leczeniu napadu migreny z aurą lub bez niej u pacjentów, u których leczenie samym sumatryptanem jest niewystarczające.

Zaleca się, aby lek przyjąć możliwie jak najwcześniej po wystąpieniu migrenowego bólu głowy. Jednakże jest on równie skuteczny, jeśli zastosuje się go na późniejszym etapie migreny. Zalecana dawka dla dorosłych to jedna tabletka (85 mg + 500 mg). Jeśli ból głowy nawróci lub jeśli pacjent odczuwa tylko nieznaczny ulgę w bólu głowy, można przyjąć drugą dawkę po 2 h od czasu przyjęcia pierwszej tabletki. Nie należy przyjmować więcej niż dwóch dawek leku w ciągu 24 h. Tabletek nie powinno się dzielić, kruszyć ani żuć. Można je przyjmować z jedzeniem lub bez jedzenia [17].

KORZYSTNY PROFIL FARMAKOKINETYCZNY UNIKALNEGO POŁĄCZENIA SUMATRYPTANU I NAPROKSENU

W dostępnych badaniach oceniających farmakokinetykę leku zawierającego 85 mg naproksenu sodu i 500 mg sumatryptanu wykazano jego unikalne właściwości. Szybkie wchłanianie sumatryptanu oraz opóźnione uwalnianie naproksenu stanowi istotną przewagę terapeutyczną nad monoterapią każdym z tych składników. Profil bezpieczeństwa połączenia leków nie różnił się od profilu sumatryptanu czy naproksenu podawanego oddzielnie. Ponadto nie obserwowano klinicznie istotnych wpływów na farmakokinetykę leku w związku z przyjmowaniem posiłku, podawaniem drugiej tabletki (2 h po pierwszej dawce) ani podawaniem leku podczas napadu migreny [18]. Dodatkowo przeprowadzono porównanie biodostępności połączenia sumatryptanu z naprokselem i dawki 100 mg sumatryptanu. Wykazano podobieństwo stężeń sumatryptanu po

podaniu tabletki w połączeniu (sumatryptan 85 mg + naproksen) w porównaniu z tabletką sumatryptanu 100 mg. Stężenia naproksenu osiągają maksimum w blisko 5–6 h, w miarę jak stężenia sumatryptanu maleją [18].

Tabletka sumatryptanu + naproksenu jest tabletką dwuwarstwową o natychmiastowym uwalnianiu z oddzielnymi warstwami dla bursztynianu sumatryptanu i soli sodowej naproksenu. Część tabletki zawierająca sumatryptan została opracowana z wykorzystaniem technologii szybkiego uwalniania (RT, *rapid release*) w celu zwiększenia szybkiego wchłaniania sumatryptanu. RT sumatryptanu 85 mg w połączeniu z naprokselem jest szybsze w porównaniu z sumatryptanem 100 mg stosowanym w monoterapii i tym samym ma szybsze działanie, co jest istotne w przypadku leczenia napadu migreny, kiedy natychmiastowa ulga jest potrzebna (ryc. 1) [18].

Objawem towarzyszącym migrenie ze strony układu wegetatywnego obok wymiotów jest spowolnienie motoryki przewodu pokarmowego, co znacznie utrudnia nie tylko przyjmowanie leku, lecz także jego wchłanianie. Lek pierwszego rzutu nie zawsze oddziałują na dolegliwości autonomiczne, dlatego uporczywe nudności i wymioty wymagają skuteczniejszej terapii.

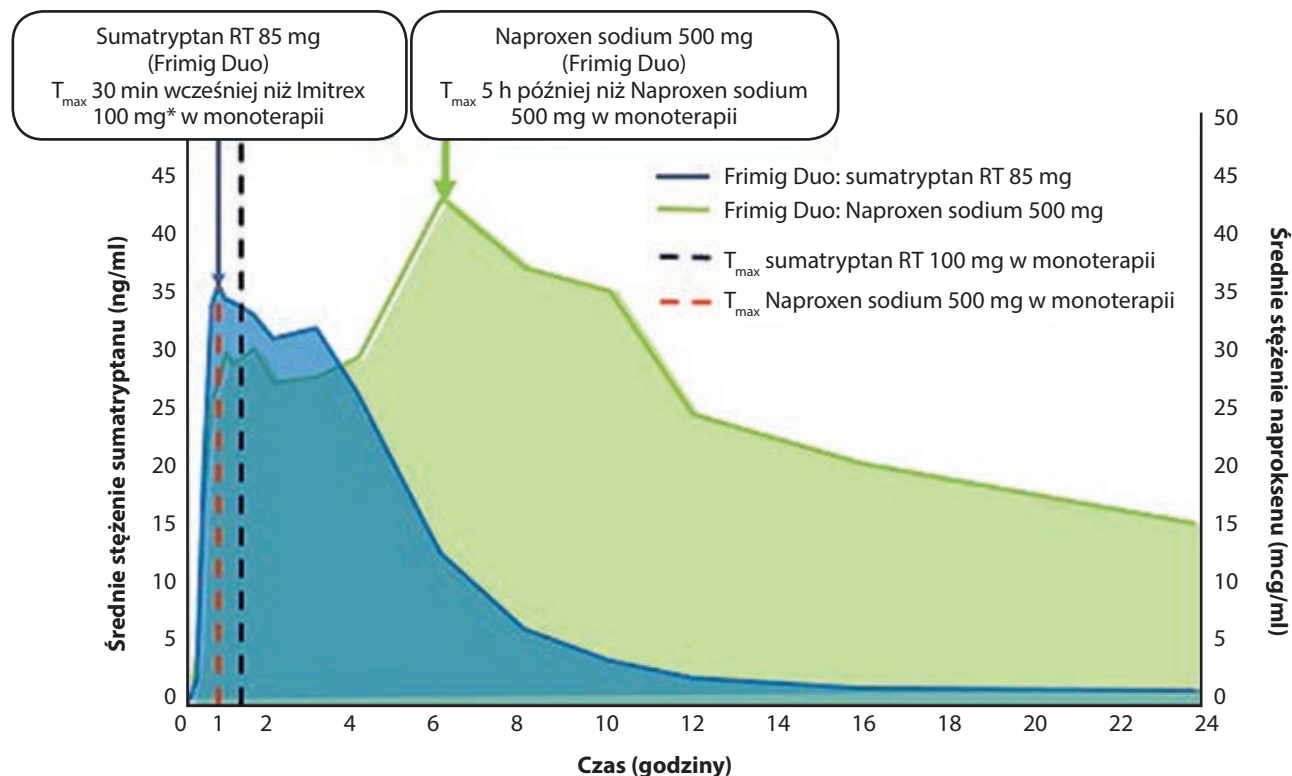
Technologia RT leku pomaga tabletkę rozpuszczać się i rozprzestrzeniać bardziej efektywnie nawet w obecności zastojów żołądkowych, co potwierdzono wynikami badań scyntygraficznych (ryc. 2).

Sumatryptan w technologii RT wchodzący w skład unikalnego połączenia z naprokselem charakteryzuje się szybszym rozprzestrzenianiem oraz wchłanianiem. Rozpuszcza się do 10 min w porównaniu z 30-minutowym czasem dla klasycznego sumatryptanu. Tym samym osiąga szybciej i wyższe stężenie. Dlatego sumatryptan 85 mg zawarty w unikalnym połączeniu z naprokselem zapewnia stężenia porównywalne z klasycznym sumatryptanem w dawce 100 mg. Ta korzystna cecha farmakokinetyczna warunkuje szybszy efekt kliniczny [15, 18, 19].

SUMATRYPTAN + NAPROKSEN – OCENA SKUTECZNOŚCI

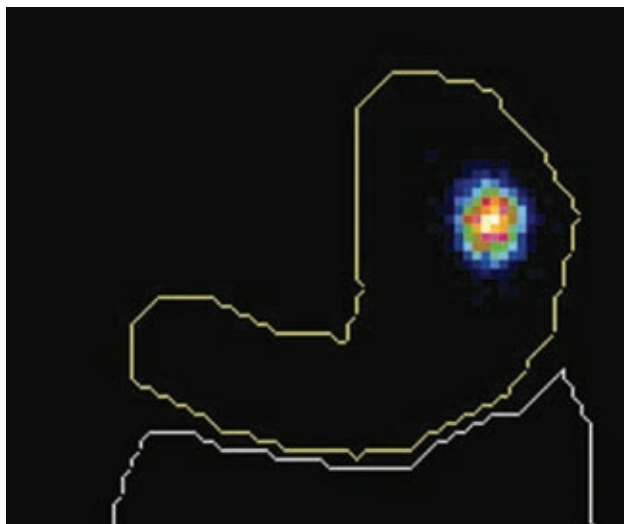
Sumatryptan w dawce 85 mg w połączeniu z naprokselem sodu w dawce 500 mg w postaci pojedynczej tabletki stosowany w leczeniu ostrego bólu migrenowego przynosi większe korzyści kliniczne niż monoterapia obiema substancjami przy akceptowalnym i dobrze tolerowanym profilu działań niepożądanych. Obserwacje te potwierdzono w dwóch powtórzonych losowo badaniach klinicznych oceniających skuteczność i bezpieczeństwo sumatryptanu + naproksenu w porównaniu z placebo oraz

Rycina 1. Średnie stężenia sumatryptanu i naproksenu po jednorazowym podaniu sumatryptanu 85 mg + naproksenu sodu 500 mg w porównaniu z sumatryptanem w dawce 100 mg w ciągu 24 h oraz w ciągu pierwszych 2 h po podaniu leku. Dane z publikacji Haberer i wsp. (na podstawie [18]).

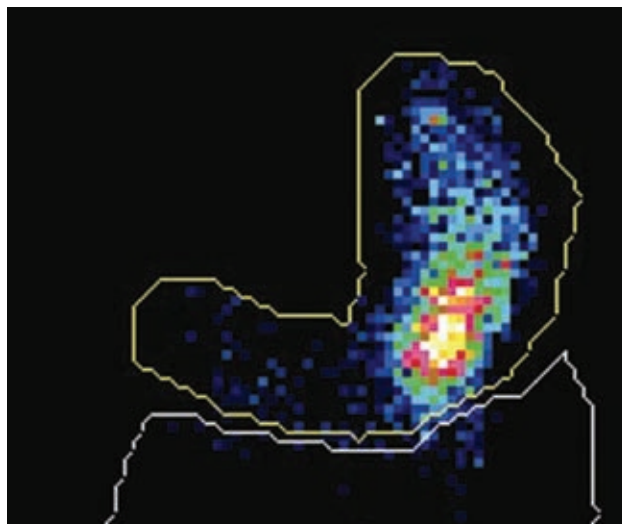


Rycina 2. Wpływ technologii RT sumatryptanu na szybkość dyspersji i absorpcji. Źródło: Advances in the treatment of migraine. Clinical Advisor, 2005 (dane niepublikowane).

A. Klasyczny sumatryptan



B. Sumatryptan w technologii RT



z monoterapią [15]. Unikalne połączenie sumatryptanu z naprokselem przyniosło korzystniejsze wyniki w zakresie ulgi w bólu w ciągu 2 h (65% chorych w badaniu 1 i 57% w badaniu 2) oraz objawów towarzyszących: zmniejszenia światłowstrętu, nudności i wymiotów, a także utrzymania braku bólu przez 24 h w porównaniu ze stosowaniem sumatryptanu (55% chorych w bada-

niu 1 i 50% w badaniu 2) lub naproksenu sodu (44% chorych w badaniu 1 i 43% w badaniu 2) w monoterapii [15].

Opisany powyżej profil farmakokinetyczny przyczynia się do wyższej skuteczności sumatryptanu z naprokselem sodu w porównaniu z monoterapią tymi lekami.

NAPROKSEN + SUMATRYPTAN – PRZECIWWSKAZANIA

Przed wszystkim lek powinien być stosowany wyłącznie wtedy, gdy ból głowy jest na pewno spowodowany migreną. W innym przypadku leku nie należy przyjmować. W tabeli poniżej przedstawiono choroby stanowiące przeciwwskazania do przyjmowania sumatryptanu z naprokselem.

Tabela 1. Choroby stanowiące przeciwwskazanie do stosowania połączenia sumatryptanu z naprokselem.

Choroba niedokrwienna serca (przebyty zawał serca, dławica piersiowa)
Źle kontrolowane nadciśnienie tętnicze
Przebyty udar mózgu / przemijający incydent niedokrwienny
Choroba wrzodowa żołądka/dwunastnicy
Zaburzenia czynności wątroby i nerek
Choroba naczyń obwodowych (choroba Raynauda)
Reakcje alergiczne (astma) po przyjęciu kwasu acetylosalicylowego lub innych leków z grupy NLPZ
Ciąża i okres karmienia piersią

DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANE

Charakter działań niepożądanych po leczeniu sumatryptanem + naprokselem sodu nie różnił się istotnie od działań niepożądanych związanych z monoterapią sumatryptanem lub monoterapią naprokselem sodu. Do możliwych należą:

- działania niepożądane ze strony przewodu pokarmowego (ból brzucha, zgaga, wymioty, biegunka)
- zaburzenia czynności wątroby (hipertransaminazemia)
- wysypka skórna, reakcje alergiczne
- zaburzenia psychiczne: lęk
- zaburzenia układu sercowo-naczyniowego: zaburzenia rytmu serca, skurcz naczyń wieńcowych serca, dławica piersiowa, zawał serca, wzrost ciśnienia tętniczego
- objawy neurologiczne: udar mózgu, zawroty głowy, senność, sztywność karku
- zaburzenia psychiczne: zmiany nastroju, depresja
- objawy grypopodobne: uczucie zmęczenia, gorąca/zimna, kaszel, ból stawów.

INTERAKCJE Z INNYMI LEKAMI

Leku zawierającego sumatryptan z naprokselem nie wolno przyjmować jednocześnie z innymi lekami stosowanymi w leczeniu migreny zawierającymi ergotaminę lub tryptany, a także z inhibitorami monoaminooksygenazy – MAO (moklobemid stosowany w leczeniu depresji lub selegilina stosowana w chorobie Parkinsona), również 2 tygodnie po zaprzestaniu ich przyjmowania.

Z uwagi na wysokie ryzyko zespołu serotoninergicznego objawiającego się zespołem objawów (niepokój ruchowy, splątanie, omamy, zlewne poty, skurcze mięśni, dreszcze, tachykardia) leku nie wolno łączyć z inhibitorami wychwytu zwrotnego serotonininy (SSRI, *selective serotonin reuptake inhibitors*) oraz z inhibitorami wychwytu zwrotnego serotonininy i noradrenaliny (SNRI, *serotonin noradrenaline reuptake inhibitors*) [17].

Do innych leków mających wpływ na niekorzystne interakcje z sumatryptanem i naprokselem należą:

- kwas acetylosalicylowy
- leki zapobiegające krzepnięciu krwi (warfaryna, heparyna, kłopidogrel) z uwagi na wysokie ryzyko krwawienia
- metotreksat (stosowany w leczeniu łuszczycy)
- inne leki immunosupresyjne (cyklosporyna, takrolimus) [17].

OPIS PRZYPADKU

Pacjentka, lat 26, zgłosiła się do poradni neurologicznej z bólami głowy występującymi od ok. 10 lat. Początkowo chora miała napady rzadko – 1–2 w miesiącu. Blisko 3 lata temu ich częstość i nasilenie wyraźnie wzrosły do 5–6 w miesiącu. Bóle głowy mają charakter pulsujący, zlokalizowane są jednostronnie, obejmując całą prawą połowę głowy z uczuciem wypychania prawej gałki ocznej. Intensywność chora oceniała na 5–6 według skali numerycznej (NRS, *numerical rating scale*).

W trakcie napadu pacjentka zwykle przyjmowała naproksen, kwas acetylosalicylowy oraz paracetamol – z miernym efektem. Ból trwał do 6–8 h, towarzyszyły mu nudności i wymioty. Na etapie rozpoznania migreny epizodycznej chorej proponowano leczenie β-blokerami (propranololem) i antagonistami kanału wapniowego (flunaryzyną). Nie osiągnięto jednak ewidentnej poprawy.

Dotychczasowa diagnostyka neuroobrazowa była prawidłowa. Z uwagi na intensyfikację natężenia bólu chorej włączono sumatryptan w dawce 100 mg doustnie. Pacjentka była początkowo zadowolona z leczenia w zakresie zmniejszenia natężenia bólu głowy. Jednak po kilku miesiącach terapii dochodziło do nawrotowego ataku w ciągu 24 h (nasilenie bólu złagodzonego wcześniej zażytych lekiem abortywnym). Przyjmowanie kolejnych tabletek sumatryptanu nie tylko nie skutkowało złagodzeniem bólu, ale także wiązało się z dużym ryzykiem wystąpienia polekowego bólu głowy.

Pacjentce zaproponowano wówczas zmianę formy leczenia z monoterapii sumatryptanem na leczenie sumatryptanem z naprokselem w postaci jednej tabletki. To unikalne połączenie okazało się skuteczne. W ciągu 2 h chora obserwowała cał-

kowe ustąpienie dolegliwości, a także utrzymanie braku bólu nawrotowego przez 24 h. Pacjentka nie musiała już tak często przyjmować leku, by złagodzić ból. Zmniejszyły się również objawy towarzyszące, co wyraźnie poprawiło komfort jej życia. Lek był dobrze tolerowany, nie stwierdzono poważnych działań niepożądanych.

Ocena efektywności leczenia w tym przypadku opierała się na ustąpieniu objawów bólowych w ciągu 2 h, a także na stopniu złagodzenia objawów towarzyszących. Dodatkowo wykazano skuteczność w zakresie przerwania napadu nawrotowego.

PODSUMOWANIE

Kluczem do leczenia migreny jest coraz dokładniejsze poznawanie patomechanizmu napadów. Migrena to jedna z chorób, które znacznie utrudniają funkcjonowanie i obniżają jakość życia pacjentów. W początkowym okresie występuje okresowo, epizodycznie. U wielu chorych jednak wraz z upływem czasu odnotowuje się progresję kliniczną ze zwiększeniem częstości występowania napadów. Prowadzenie pacjenta z migreną to dobór odpowiedniego leku abortywnego. Wprowadzenie tryptanów do leczenia migreny przyniosło znaczny postęp terapeutyczny

w tej jednostce chorobowej. Prawidłowo podawane cechują się udowodnioną skutecznością, dobrą tolerancją i profilem bezpieczeństwa. Jednak u części chorych pojedyncza dawka leku nie zapewnia oczekiwanych efektów. Dodanie do tryptanu nie-steroidowego leku przeciwzapalnego w znaczny sposób zwiększa skuteczność leczenia napadów migreny. Połączenie w jednej tabletkę tryptanu i NLPZ daje szansę na szybkie ustąpienie bólu głowy. To połączenie jest również szczególnie korzystne w przypadku stosunkowo późnego zastosowania leczenia doraźnego.

Terapia skojarzona sumatryptanem z naprokselem została od niedawna wprowadzona do użytku na rynku polskim. Jej pozytywny efekt udowodniono u pacjentów z różnym nasileniem bólu migrenowego. Wykazano znacząco niższy wskaźnik nawrotów migrenowego bólu głowy w porównaniu z próbami podawania osobno pojedynczej tabletki zawierającej sumatryptan czy naproksen. Dobra tolerancja leczenia skojarzonego dodatkowo stanowi przewagę nad dotychczas stosowaną monoterapią.

Ważne, aby dla konkretnego pacjenta sprawnie i szybko dobrać taki lek, który najefektywniej przerwie napad, aby nie doszło do eskalacji bólu upośledzającego sprawność.

Piśmiennictwo

1. Stovner LJ, Andree C. Prevalence of headache in Europe: a review for the Eorolight 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. Stępień A, Kozubski W, Rożniecki 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.
4. Khoury CK, Couch JR. Sumatriptan-naproxen fixed combination for acute treatment of migraine: a critical appraisal. *Drug Des Devel Ther*. 2010; 4: 9-17.
5. Syed YY. Sumatriptan/Naproxen Sodium: A Review in Migraine. *Drugs*. 2016; 76(1): 111-21.
6. Macone AE, Perloff MD. Triptans and migraine: advances in use, administration, formulation, and development. *Expert Opin Pharmacother*. 2017; 18: 387-97.
7. Deen M, Hougaard A, Hansen ID et al. Association Between Sumatriptan Treatment During a Migraine Attack and Central 5-HT_{1B} Receptor Binding. *JAMA Neurol*. 2019; 76(7): 834-40.
8. Mi X, Ran L, Chen L et al. Recurrent Headache Increases Blood-Brain Barrier Permeability and VEGF Expression in Rats. *Pain Physician*. 2018; 21(6): E633-E642.
9. Wilt LA, Nguyen D, Roberts AG. Insights Into the Molecular Mechanism of Triptan Transport by P-glycoprotein. *J Pharm Sci*. 2017; 106(6): 1670-9.
10. Suthisang CC, Poolsup N, Suksomboon N et al. Meta-analysis of the efficacy and safety of naproxen sodium in the acute treatment of migraine. *Headache*. 2010; 50(5): 808-18.
11. Smith TR, Sunshine A, Stark SR et al. Sumatriptan and naproxen sodium for the acute treatment of migraine. *Headache*. 2005; 45: 983-91.
12. Smith T, Blumenthal H, Diamond M et al. Sumatriptan/naproxen sodium for migraine: efficacy, health related quality of life and satisfaction outcomes. *Headache*. 2007; 47: 683-92.
13. Law S, Derry S, Moore RA. Sumatriptan plus naproxen for the treatment of acute migraine attacks in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016; 4(4): CD008541.
14. Cady R, O'Carroll P, Dexter K et al. SumaRT/Nap vs naproxen sodium in treatment and disease modification of migraine: a pilot study. *Headache*. 2014; 54(1): 67-79.
15. Brandes JL, Kudrow D, Stark SR et al. Sumatriptan-naproxen for acute treatment of migraine: a randomized trial. *JAMA*. 2007; 297(13): 1443-54.
16. Chessman AW. ACP Journal Club. Review: Sumatriptan plus naproxen improves acute migraine more than placebo, sumatriptan, or naproxen. *Ann Intern Med*. 2014; 160(4): JC8. <http://doi.org/10.7326/0003-4819-160-4-201402180-02008>.
17. Charakterystyka produktu leczniczego. <https://rejestrmedyczne.ezdrowie.gov.pl> (access: 23.02.2023).
18. Haberer LJ, Walls CM, Lener SE et al. Distinct pharmacokinetic profile and safety of a fixed-dose tablet of sumatriptan and naproxen sodium for the acute treatment of migraine. *Headache*. 2010; 50(3): 357-73.
19. Walls C, Lewis A, Bullman J et al. Pharmacokinetic profile of a new form of sumatriptan tablets in healthy volunteers. *Curr Med Res Opin*. 2004; 20(6): 803-9.

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

Tabela 1: Działania niepożądane

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

Opis wybranych działań niepożądanych: **Reakcje w miejscu wstrzyknięcia:** Najczęściej obserwowanymi miejscowymi reakcjami w miejscu wstrzyknięcia był ból, stwardnienie i rumień. Wszystkie miejscowe reakcje w miejscu wstrzyknięcia miały charakter przemijający, a ich nasilenie było przeważnie łagodne do umiarkowanego. Ból, stwardnienie i rumień zazwyczaj obserwowano bezpośrednio po wstrzyknięciu, podczas gdy świąd i wysypka pojawiały się w ciągu mediany czasu wynoszącej, odpowiednio, 24 i 48 godzin. Wszystkie reakcje w miejscu wstrzyknięcia ustępowały najczęściej w ciągu kilku godzin lub dni. Reakcje w miejscu wstrzyknięcia zasadniczo nie wymagały odstawienia produktu leczniczego. **Ciężkie reakcje nadwrażliwości:** Reakcje anafilaktyczne zgłaszano rzadko. Reakcje występowały w większości w ciągu 24 godzin od podania, chociaż niektóre były opóźnione. **Immunogenność:** W badaniach kontrolowanych placebo u 0,4% pacjentów (6 z 1701) leczonych fremanezumabem wykształciły się przeciwciała przeciwkowe. Miano tych przeciwciał było niskie. U jednego z tych 6 pacjentów wykształciły się przeciwciała neutralizujące. W trakcie 12-miesięcznego leczenia przeciwciała przeciwkowe wykryto u 2,3% pacjentów (43 z 1888), a u 0,95% pacjentów wykształciły się przeciwciała neutralizujące. Wykształcenie przeciwciał przeciwkowych nie wpływało na bezpieczeństwo stosowania ani skuteczność fremanezumabu. **Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych:** Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych: Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa, tel.: +48 22 49 21 301, faks: +48 22 49 21 309, strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>. **7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU:** TEVA GmbH, Graf-Arco-Str. 3, 89079 Ulm, Niemcy. **8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU:** Ampułko-strzykawka: EU/1/19/1358/001 – 1 ampułko-strzykawka; EU/1/19/1358/002 – 3 ampułko-strzykawki. Wstrzykiwacz: EU/1/19/1358/003 – 1 wstrzykiwacz półautomatyczny 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 października 2023 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 listopada 2023 r. Charakterystyka Produktu Leczniczego dostępna na stronie www.tevamed.pl.



Wskazany w profilaktyce migreny,
u osób dorosłych, u których występują
co najmniej **4 dni z migreną w miesiącu**¹.

Jedyn² przeciwciąło monoklonalne anty-CGRP,
które może być stosowane podskórnie
raz na miesiąc lub co kwartał¹.

Korzystny profil bezpieczeństwa¹.

AJO-PL-00218-10-23

OPIS PRZYPADKU

Czy zamiana przeciwciała monoklonalnego może być korzystna? – opis przypadku

Whether the switching from another antibody monoclonal antibody can be beneficial? – a case report

dr hab. n. med. Marta Waliszewska-Prosół

Katedra i Klinika Neurologii, Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu

STRESZCZENIE

Przeciwciała monoklonalne skierowane przeciwko peptydowi związanemu z genem kalcytoniny to najnowsza grupa selektywnych leków stosowanych w leczeniu profilaktycznym migreny. Są to leki o bardzo wysokiej skuteczności i dobrym profilu bezpieczeństwa, jednakże w praktyce klinicznej obserwuje się chorych, którzy nie osiągają korzyści z ich stosowania.

W artykule przedstawiono przypadek pacjentki z migreną przewlekłą i bólami głowy spowodowanymi nadużywaniem leków, nieskutecznie leczonej wieloma lekami profilaktycznymi, u której znaczną poprawę osiągnięto po włączeniu fremanezumabu.

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

ABSTRACT

Monoclonal antibodies targeting the CGRP pathway are the latest group of selective drugs used in the prophylactic treatment of migraine. They are safety drugs with very high efficacy however, in clinical practice, patients are observed who do not achieve benefit from their use.

The article presents the case of a patient with chronic migraine and medication overuse headache, ineffectively treated with multiple prophylactic drugs, in whom significant improvement was achieved after the fremanezumab treatment.

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

Adres do korespondencji:

dr hab. n. med. Marta Waliszewska-Prosół

Katedra i Klinika Neurologii, Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu

50-556 Wrocław, ul. Borowska 213; e-mail: marta.waliszewska@gmail.com

WSTĘP

Migrena jest najczęstszą chorobą neurologiczną na świecie – dotyka ponad miliarda osób, w Polsce szacuje się, że może na nią cierpieć nawet 6–7 mln ludzi. Jest to choroba znacznie obniżająca jakość życia pacjentów, którymi są przede wszystkim młodzi ludzie, i generuje ogromne koszty społeczne [1–3]. Migrena bez aury jest najczęstszą postacią migreny i występuje u ok. 80% pacjentów z tą chorobą. Kryteria jej rozpoznania określa trzecia edycja Międzynarodowej Klasyfikacji Bólów Głowy (tab. 1) [4].

Tabela 1. Kryteria ICHD-3 rozpoznania migreny bez aury.

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

Migrena jest chorobą, która przebiega z okresami zaostrzeń, kiedy wzrastają częstotliwość i natężenie bólów głowy. Pojawia się wówczas duże ryzyko jej transformacji do migreny przewlekłej, która jest ogromnym wyzwaniem dla lekarza oraz chorobą znacznie wpływającą na jakość życia pacjenta [5, 6]. Kryteria rozpoznania migreny przewlekłej przedstawiono w tabeli 2 [4].

Tabela 2. Kryteria ICHD-3 rozpoznania migreny przewlekłej.

- A. Ból głowy (przypominający ból głowy typu napięciowego i/lub migrenowy) występujący w co najmniej 15 dniach w miesiącu przez ponad 3 miesiące i spełniający kryteria B i C.
- B. Występuje u pacjenta, który spełnia kryteria rozpoznania migreny bez aury lub migreny z aurą.
- C. W co najmniej 8 dniach w miesiącu przez ponad 3 miesiące wykazuje jedną z następujących cech:
 - 1. spełnia kryteria C i D dla migreny bez aury
 - 2. spełnia kryteria B i C dla migreny z aurą
 - 3. w ocenie pacjenta ma od początku charakter migreny i ustępuje po zażyciu tryptanu lub alkaloidu sporyszu.
- D. Inne rozpoznanie ICHD-3 nie opisuje lepiej stwierdzanych zaburzeń.

Patogeneza migreny przewlekłej nie jest znana, ale wydaje się, że współistnienie pewnych czynników może być przyczyną chronifikacji [7]. Wśród tych czynników wymienia się m.in.

nadużywanie leków przeciwbólowych, w szczególności tzw. preparatów złożonych zawierających kofeinę i kodeinę. Z drugiej strony migrena przewlekła może być przyczyną nadużywania leków przez pacjentów, co może doprowadzić do wystąpienia bólu głowy spowodowanego nadużyciem leków (MOH, *medication-overuse headache*) [6–8]. Kryteria rozpoznania bólu głowy spowodowanego nadużywaniem leków przedstawiono w tabeli 3 [3].

Tabela 3. Kryteria ICHD-3 rozpoznania bólu głowy spowodowanego nadużywaniem leków.

- A. Ból głowy w co najmniej 15 dniach w miesiącu u pacjenta z występującym wcześniej zespołem bólu głowy.
- B. Regularne nadużywanie przez ponad 3 miesiące jednego lub większej liczby leków w doraźnym i/lub objawowym leczeniu bólu głowy.
- C. Inne rozpoznanie ICHD-3 nie opisuje lepiej stwierdzanych zaburzeń.

Właściwe leczenie profilaktyczne może istotnie ograniczyć liczbę dni z bólem głowy, a w konsekwencji liczbę dni, podczas których chory przyjmuje leki przeciwbólowe. Dotychczasowe terapie oparte były na lekach niespecyficznych i nieselektywnych z grup β -adrenolityków, blokerów kanałów wapniowych, leków przeciwdepresyjnych czy przeciwpadaczkowych, których stosowanie związane było z dużym odsetkiem rezygnacji z terapii w związku ze złą tolerancją i z licznymi działaniami niepożądanymi [9, 10].

Ostatnie lata poszerzyły arsenał leków przeciwmigrenowych o selektywne leki, jakimi są przeciwciała monoklonalne skierowane przeciwko peptydowi związanemu z genem kalcytoniny (CGRP, *calcitonin gene-related peptide*). Chociaż dokładny mechanizm ich działania nie jest do końca poznany, to poprzez połączenie z CGRP mają one ograniczać transmisję bodźców bólowych, a tym samym zmniejszać częstość napadów oraz nasilenie objawów towarzyszących [11–13].

Obecnie do przeciwciał monoklonalnych zaliczają się: erenumab, fremanezumab, galkanezumab oraz eptinezumab. Erenumab – pierwsze wprowadzone do praktyki klinicznej przeciwciało – w odróżnieniu od pozostałych skierowany jest przeciwko receptorowi CGRP, a nie samemu peptydowi [14, 15]. Ze względu na długi okres półtrwania może być stosowany raz w miesiącu. Fremanezumab można podawać również raz na kwartał (w potrójnej dawce), a skuteczność terapii w obu schematach dawkowania jest porównywalna [16]. Różnice dotyczące poszczególnych przeciwciał przedstawiono w tabeli 4.

Skuteczność przeciwciał monoklonalnych w profilaktyce napadów migrenowych oraz bezpieczeństwo ich stosowania po-

Tabela 4. Przeciwciała monoklonalne przeciw CGRP.

Przeciwciało monoklonalne	Cel molekularny	Typ przeciwciała	Dawka	Sposób podania	Dawkowanie
erenumab	CGRP receptor	ludzkie	70–140 mg	podskórnie	miesięczne
fremanezumab	CGRP	humanizowane	225/625 mg	podskórnie	miesięczne/kwartalne
galkanezumab	CGRP	humanizowane	240→120 mg	podskórnie	miesięczne
eptinezumab	CGRP	humanizowane	100–300 mg	dożylnie	kwartalne

twierdzono w randomizowanych badaniach klinicznych III fazy u chorych z migreną zarówno epizodyczną, jak i przewlekłą [9, 14]. Aktualnie nie ma badań *head-to-head* bezpośrednio porównujących przeciwciała ze sobą. Pojawiają się natomiast doniesienia sugerujące przewagę przeciwciał oddziałujących na peptyd w porównaniu z erenumabem oddziałującym na receptor [17–19].

OPIS PRZYPADKU

U 28-letniej kobiety w 15. r.ż. ustalono rozpoznanie migreny bez aury. Przez wiele lat napady bólu głowy występowały średnio 2 razy w miesiącu. Ból głowy miał charakter pulsujący, rozpoczynał się za gałką oczną i w okolicy czołowo-skroniowej, a następnie obejmował całą połowę twarzy po stronie lewej. Napadom towarzyszyły silne nudności z wymiotami oraz nadwrażliwość na światło, dźwięki, zapachy i dotyk. Pacjentka ból głowy opisywała jako silny, a w dziesięciostopniowej skali bólu oceniała go zwykle na 8. W leczeniu doraźnym stosowała sumatryptan w dawce 100 mg w połączeniu z ibuprofenem w dawce 400 mg z dobrym efektem. Poza tym nie chorowała przewlekłe ani nie przyjmowała na stałe żadnych leków. Wywiad rodzinny obciążony migreną w linii żeńskiej ze strony matki.

Blisko 5 lat temu częstość i nasilenie napadów migreny znacząco się zwiększyły, co pacjentka wiązała z przeprowadzeniem się do dużego miasta i rozpoczęciem pracy w dużej korporacji. W październiku 2019 r. chora zgłaszała średnio dziewięć napadów migreny w miesiącu, a liczba dni z bólem głowy w miesiącu wynosiła ok. 25. W związku z tym zaczęła przyjmować większe ilości tryptanów (przez ok. 20 dni w miesiącu) oraz innych leków przeciwbólowych (przez ok. 15 dni w miesiącu).

W badaniu neurologicznym nie stwierdzono odchyśleń od stanu prawidłowego. Wykonano badanie MRI głowy oraz angio-TK, które nie wykazały nieprawidłowości. U pacjentki rozpoznano migrenę przewlekłą oraz ból głowy spowodowane nadużywaniem leków. Poinformowano chorą o konieczności ograniczenia liczby przyjmowanych leków przeciwbólowych oraz włączenia leczenia profilaktycznego. W związku z planowaniem posiadania potomstwa odstąpiono od leczenia topiramatem, a z uwagi na obawę pacjentki przed potencjalnymi

działaniami niepożądanymi nie włączono leków przeciwdepresyjnych. Po omówieniu wszystkich opcji terapeutycznych pacjentka rozpoczęła leczenie erenumabem w dawce 70 mg podawanym podskórnie raz w miesiącu.

W kwietniu 2020 r. pacjentka zgłosiła się na wizytę kontrolną. Po 6 miesiącach leczenia erenumabem nie zmniejszyła się liczba dni z bólem głowy w miesiącu, nie zmniejszyło się również natężenie bólu. Leczenie było dobrze tolerowane, nie wystąpiły istotne działania niepożądane. Pacjentka nadal przyjmowała ok. 15–20 tabletek tryptanów w miesiącu. Z uwagi na zaburzenia depresyjne, które rozwinęły się u chorej, zdecydowano – w porozumieniu z prowadzącym psychiatrą – o włączeniu do leczenia amitryptyliny w stopniowo zwiększanych dawkach. Pacjentka przyjmowała lek przez blisko 2 miesiące, dochodząc do dawki 50 mg/24 h. Nieznacznie zmniejszyła się liczba dni z bólem głowy – do ok. 18–20 w miesiącu, ale działania niepożądane pod postacią wzmożonej senności, upośledzenia procesów poznawczych oraz bardzo uciążliwej suchości w jamie ustnej uniemożliwiały kontynuowanie terapii. Do leczenia wprowadzono następnie wenlafaksynę w początkowej dawce 37,5 mg, a docelowej 2 × 75 mg, która była skuteczna w leczeniu zaburzeń depresyjnych, ale nie wpłynęła na zmniejszenie liczby dni z bólem głowy w miesiącu. Pacjentka zdecydowała się na terapię toksyną botulinową. Od sierpnia 2020 r. do lutego 2021 r. przeszła trzy cykle leczenia zgodnie z protokołem PREEMPT. Po blisko 3 miesiącach od trzeciego podania bóle głowy miały nieznacznie mniejsze natężenie, zmniejszyła się nadwrażliwość na zapachy i dotyk, ale leczenie nie zmniejszyło liczby dni z bólem głowy w miesiącu. Pacjentka nadal przyjmowała ok. 20 tabletek tryptanów.

Zaproponowano chorej włączenie fremanezumabu, do którego była sceptycznie nastawiona w związku z wcześniejszą nieefektywnością erenumabu. W lipcu 2021 r. do leczenia włączono fremanezumab w dawce 225 mg podawany podskórnie raz w miesiącu. Redukcja dni z bólem głowy wynosiła po pierwszych 2 dawkach leku ok. 40%, a następnie ok. 70%. Napady miały mniejsze natężenie i w dziesięciostopniowej skali bólu pacjentka oceniała je na 5/6. Leczenie było dobrze tolerowane, nie obserwowano istotnych działań niepożądanych poza nieznacznym zaczerwienieniem w miejscu wkłucia. Pacjentka kontynuowała terapię przez 15 miesięcy do czasu zajścia w ciążę.

żę. W trakcie ciąży bóle głowy o typie napięciowym występowały sporadycznie w I trymestrze, przez całą ciążę nie obserwowano napadów migreny.

OMÓWIENIE

Przedstawiono przypadek pacjentki, która przez wiele lat spełniała kryteria rozpoznania migreny epizodycznej, a stosowane leczenie doraźne było skuteczne i dobrze tolerowane. Po blisko 8 latach od rozpoznania, najprawdopodobniej w związku z zaistnieniem czynników predysponujących, doszło do chronifikacji migreny – znacznie zwiększyła się częstość napadów, co skutkowało stopniowym zwiększaniem ilości przyjmowanych tryptanów i innych leków przeciwbólowych. U pacjentki poza migreną przewlekłą rozpoznano również bóle głowy związane z nadużywaniem leków. W takim przypadku istotne są edukacja pacjenta z próbą odstawienia leków przeciwbólowych oraz włączenie leczenia profilaktycznego. Przez blisko 2 lata podejmowano próby terapii różnymi lekami profilaktycznymi – w tym erenumabem, amitryptyliną, wenlafaksyną oraz trzema cyklami terapii toksyną botulinową – które nie zmniejszyły istotnie liczby dni z bólem głowy w miesiącu ani nie wpłynęły na poprawę codziennego funkcjonowania chorej. Pomimo sceptycznego podejścia pacjentki zdecydowano się na włączenie do leczenia fremanezumabu, po którym już w pierwszych 2 miesiącach obserwowano znaczną poprawę w zakresie częstości występowania i natężenia bólów głowy.

Przeciwciała monoklonalne są jednym z największych odkryć neurologii ostatnich lat, ale w praktyce klinicznej obserwuje się niepowodzenie leczenia tymi lekami nawet u 30–40% pacjentów [20]. Pojawia się wówczas pytanie, czy po takim niepowodzeniu warto włączyć leczenie przeciwciałem o innym mechanizmie działania, szczególnie biorąc pod uwagę koszty terapii. Ostatnie lata przynoszą wiele obserwacji z rzeczywistej praktyki lekarskiej i potwierdzają, że brak skuteczności jednego przeciwciała nie wyklucza możliwości uzyskania dobrego efektu po innym.

Ziegeler i wsp. wykazali, że terapia galkanezumabem okazała się korzystna u chorych, u których wcześniej nie stwierdzono skuteczności leczenia erenumabem [19]. W 2023 r. opublikowano badanie FINESSE, które zostało zaprojektowane w celu oceny skuteczności fremanezumabu u pacjentów z wcześniej-

szym niepowodzeniem leczenia innym przeciwciałem. U 153 pacjentów z wcześniejszym niepowodzeniem leczenia (erenumabem lub galkanezumabem) zmiana na fremanezumab doprowadziła do $\geq 50\%$ redukcji liczby dni z migreną w miesiącu u 42,8% pacjentów [18].

Różnice w skuteczności przeciwciał przypisuje się mechanizmom działania, w tym wpływowi na barierę krew–mózg. Badania metodą funkcjonalnego rezonansu magnetycznego wykazały różne odpowiedzi ośrodkowe w zależności od przeciwciała działającego na ligand i na receptor. Galkanezumab zmniejszał aktywność w lewym wzgórzu, podwzgórzu i obszarach mostu, podczas gdy erenumab szczególnie zmniejszał aktywację w wyspie, wzgórzu, mózdku i wieczku [21, 22]. Czynniki determinujące odpowiedź na daną klasę przeciwciał są nadal przedmiotem badań.

Przedstawiona pacjentka nie była poddana terapii w programie lekowym leczenia migreny przewlekłej B.133, w którym istnieje liniowość leczenia. Po udowodnionej nieskuteczności i/lub nietolerancji leczenia profilaktycznego przynajmniej dwoma z trzech leków doustnych: amitryptyliną, topiramatem i kwasem walproinowym, leczeniem I linii jest toksyna botulinowa, a leczeniem II linii – przeciwciała monoklonalne: erenumab lub fremanezumab [23]. Poza programem lekowym nie mamy wytycznych sugerujących liniowość poszczególnych klas leków, a głównym ograniczeniem stosowania nowych terapii są czynniki ekonomiczne.

PODSUMOWANIE

- Przeciwciała monoklonalne są skutecznymi, bezpiecznymi i dobrze tolerowanymi lekami, które zostały zatwierdzone do leczenia profilaktycznego, jeśli występują co najmniej 4 dni z migreną w miesiącu.
- Specyficzne przeciwciała przeciwko CGRP wiążą się z nim poprzez receptor (erenumab) lub ligand (fremanezumab, galkanezumab, eptinezumab).
- Różne mechanizmy działania przeciwciał monoklonalnych mogą w różny sposób wpływać na skuteczność, bezpieczeństwo i/lub tolerancję u pacjentów z migreną.
- Pacjenci, u których nie wystąpiła odpowiedź na jedną klasę przeciwciał monoklonalnych, mogą odnieść korzyści z przejścia na inną.

Piśmiennictwo

1. Buse DC, Pozo-Rosich P, Dupont-Benjamin L et al. Impact of headache frequency and preventive medication failure on quality of life, functioning, and costs among individuals with migraine across several European countries: need for effective preventive treatment. *J Headache Pain*. 2023; 24(1): 115.
2. Waliszewska-Prośół M, Straburzyński M, Czapieńska-Ciepiela EK et al. Migraine symptoms, healthcare resources utilization and disease burden in a large Polish migraine cohort : Results from 'Migraine in Poland' – a nationwide cross-sectional survey. *J Headache Pain*. 2023; 24(1): 40.
3. Ashina M, Katsarava Z, Do TP et al. Migraine: epidemiology and systems of care. *Lancet*. 2021; 397(10283): 1485-95.
4. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS). The International Classification of Headache Disorders, 3rd ed. Cephalalgia. 2018; 38: 1-211.
5. Bigal ME, Lipton RB. What predicts the change from episodic to chronic migraine? *Curr Opin Neurol*. 2009; 22(3): 269-76.
6. Kuruvilla DE, Bilchik T. Preventing the Progression of Episodic Migraine to Chronic Migraine with Acute Treatment Optimization. *Curr Pain Headache Rep*. 2022. <http://doi.org/10.1007/s11916-022-01022-0>.
7. Pozo-Rosich P, Coppola G, Pascual J et al. How does the brain change in chronic migraine? Developing disease biomarkers. *Cephalalgia*. 2021; 41(5): 613-30.
8. Scher AI, Bendtsen L. Patient-Centered Treatment of Chronic Migraine With Medication Overuse: More Is Not Always Better [published online ahead of print, 2022 Feb 15]. *Neurology*. 2022. <http://doi.org/10.1212/WNL.0000000000200252>.
9. Waliszewska-Prośół M, Straburzyński M, Kopka M et al. Migrena – współczesne metody leczenia, przyszłe terapie. *Pol Prz Neurol*. 2021; 17(1): 19-35.
10. Ranganathan LN, Ramamurthy G, Kanthimathinathan S. Preventive Oral Treatment of Episodic Migraine: An Overview. *Neurol India*. 2021; 69(suppl): S51-S58.
11. Wrobel Goldberg S, Silberstein SD et al. Targeting CGRP: a new era for migraine treatment. *CNS Drugs*. 2015; 29(6): 443-52.
12. Dodick DW. Migraine. *Lancet*. 2018; 391(10127): 1315-30.
13. Vandervorst F, Van Deun L, Van Dycke A et al. CGRP monoclonal antibodies in migraine: an efficacy and tolerability comparison with standard prophylactic drugs. *J Headache Pain*. 2021; 22(1): 128.
14. Kopka M. Przeciwciała monoklonalne przeciw CGRP w leczeniu prewencyjnym migreny. *Farmakoter Psychiatry Neurol*. 2018; 34(3): 221-9.
15. Messina R, Goadsby PJ. CGRP – a target for acute therapy in migraine: Clinical data. *Cephalalgia*. 2019; 39(3): 420-7.
16. Fiedler-Kelly J, Passarelli J, Ludwig E et al. Effect of fremanezumab monthly and quarterly doses on efficacy responses. *Headache*. 2020; 60(7): 1376-91.
17. Lampl C, MaassenVanDenBrink A, Deligianni CI et al. The comparative effectiveness of migraine preventive drugs: a systematic review and network meta-analysis. *J Headache Pain*. 2023; 24(1): 56.
18. Straube A, Broessner G, Gaul C et al. Real-world effectiveness of fremanezumab in patients with migraine switching from another mAb targeting the CGRP pathway: a subgroup analysis of the Finesse Study. *J Headache Pain*. 2023; 24: 59.
19. Ziegeler C, May A. Non-responders to treatment with antibodies to the CGRP-receptor may profit from a switch of antibody class. *Headache*. 2020; 60(2): 469-70.
20. Barbanti P, Egeo G, Aurilia C et al.; Italian Migraine Registry study group. Predictors of response to anti-CGRP monoclonal antibodies: a 24-week, multicenter, prospective study on 864 migraine patients. *J Headache Pain*. 2022; 23(1): 138.
21. Ziegeler C, Mehnert J, Asmussen K et al. Central effects of erenumab in migraine patients: an event-related functional imaging study. *Neurology*. 2020; 95: e2794-e2802.
22. Basedau H, Sturm LM, Mehnert J et al. Migraine monoclonal antibodies against CGRP change brain activity depending on ligand or receptor target – an fMRI study. *Elife*. 2022; 11: e77146.
23. Boczarzka-Jedynak M, Domitrz I, Kozubski W et al. Komentarz ekspertów Sekcji Bólu Głowy Polskiego Towarzystwa Neurologicznego oraz Polskiego Towarzystwa Bóli Głowy do programu leczenia migreny przewlekłej (B.133) Narodowego Funduszu Zdrowia. *Pol Prz Neurol*. 2022; 18(4): 220-30.

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

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

Tabela 1: Działania niepożądane

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Częstość występowania	Działanie niepożądane
Zaburzenia układu immunologicznego	Niezbyt często	Reakcje nadwrażliwości, takie jak wysypka, świąd, pokrzywka i obrzęk
	Rzadko	Reakcja anafilaktyczna
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania		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 przeciwlekowe. Miano tych przeciwciał było niskie. U jednego z tych 6 pacjentów wykształciły się przeciwciała neutralizujące. W trakcie 12-miesięcznego leczenia przeciwciała przeciwlekowe wykryto u 2,3% pacjentów (43 z 1888), a u 0,95% pacjentów wykształciły się przeciwciała neutralizujące. Wykształcenie przeciwciał przeciwlekowych nie 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 POZWOLEN NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU:** **Ampułko-strzykawka:** EU/1/19/1358/001 – 1 ampułko-strzykawka; EU/1/19/1358/002 – 3 ampułko-strzykawki. **Wstrzykiwacz:** EU/1/19/1358/003 – 1 wstrzykiwacz półautomatyczny napełniony; EU/1/19/1358/004 – 3 wstrzykiwacze półautomatyczne napełnione. Wydane przez Komisję Europejską. **10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO:** Maj 2022. Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków, <http://www.ema.europa.eu>. **Kategoria dostępności:** Rpz – produkt wydawany z przepisu lekarza do zastrzeżonego stosowania. **Informacji udziela:** Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o., ul. Osmańska 12, 02-823 Warszawa, tel.: +48 22 345 93 00, www.teva.pl. Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków, <http://www.ema.europa.eu>. **Odpatność dla pacjenta:** w ramach programu lekowego produkt leczniczy AJOVY 225 mg, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce bezpłatnie dla pacjenta. Na podstawie Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 20 kwietnia 2023 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 maja 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) zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 20 kwietnia 2023 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 maja 2023 r., dostępnym pod linkiem: <https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenia-ministra-zdrowia-lista-lekow-refundowanych>.
- <https://www.ema.europa.eu/en/medicines>, dostęp z dnia 30 maja 2023 r.
- Charakterystyka Produktu Leczniczego AJOVY[®] 225 mg z maja 2022 r.

AJOVY® w ampułko-strzykawce
jest dostępny w programie
lekowym B.133.:

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



Przydatne wybrane materiały do realizacji programu

Kwestionariusz jakości
życia – skala MIDAS



<https://migrena.pl/lekarze/kwestionariusz-midas/>

Dzienniczek bólów
głowy



<https://migrena.pl/lekarze/dzienniczek-pacjenta/>

**AJOVY® – jedyne² przeciwciało monoklonalne
anty-CGRP, które może być podawane
podskórnie co miesiąc lub co kwartał^{*#3}**

* Dotyczy dawki kwartalnej.

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

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, duszniczką Prinzmetala, chorobą naczyń obwodowych lub objawami przedmiotowymi i podmiotowymi wskazującymi na chorobę niedokrwienną serca. Sumatriptanu nie należy stosować u pacjentów z udarem mózgu lub przemijającym mózgowym napadem niedokrwiennym w wywiadzie. Nie stosować u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby. Stosowanie sumatriptanu u pacjentów z umiarkowanymi i ciężkimi nadciśnieniem tętniczym oraz z łagodnym niekontrolowanym nadciśnieniem tętniczym jest przeciwwskazane. Jednoczesne stosowanie sumatriptanu i ergotaminy lub jej pochodnych (w tym metyzergidu) lub jakiegokolwiek leku z grupy tryptanów lub innych agonistów receptora 5-HT₁ jest przeciwwskazane. Stosowanie sumatriptanu jednocześnie z inhibitorami monoaminooksydazy (IMAO) jest przeciwwskazane. Sumatriptanu nie wolno stosować przez dwa tygodnie od zaprzestania stosowania inhibitorów monoaminooksydazy. **Ostrzeżenia i zalecane środki ostrożności:** Sumatriptan należy stosować tylko u pacjentów po dokładnym rozpoznaniu migreny. Sumatriptan nie jest wskazany u pacjentów z migreną hemiplegiczną, podstawną lub okoporażną. U pacjentów z bólem głowy typu migrenowego, u których wcześniej nie rozpoznano migreny oraz u pacjentów z uprzednio rozpoznaną migreną, ale z nietypowym obrazem danego napadu bólu głowy, należy brać pod uwagę inną przyczynę dolegliwości – pochodzenia neurologicznego. Należy pamiętać, że pacjenci, u których występuje migrena, mogą należeć do osób z grupy ryzyka wystąpienia naczyniopochodnego uszkodzenia mózgu, jak np. przemijający mózgowy napad niedokrwienny czy udar mózgu. Po podaniu sumatriptanu może wystąpić przemijający ból oraz uczucie ucisku w klatce piersiowej i gardle, czasami o znacznym nasileniu. Objawy te mogą wskazywać na chorobę niedokrwienną serca. W razie ich wystąpienia, zaleca się odstawienie leku i wykonanie odpowiednich badań. Sumatriptanu nie należy stosować u pacjentów z grupy ryzyka wystąpienia choroby niedokrwiennej serca, w tym pacjentów palących tytoń lub stosujących substytut nikotyny bez uprzedniej oceny stanu układu krążenia. Szczególną ostrożność należy zachować u kobiet po menopauzie oraz u mężczyzn w wieku powyżej 40 lat, których także zalicza się do grupy ryzyka. Należy jednak wziąć pod uwagę, że nie w każdym przypadku przeprowadzone badania pozwalają prawidłowo zdiagnozować istniejącą chorobę serca, oraz to, że w bardzo rzadkich przypadkach ciężkie objawy sercowe mogą wystąpić bez współistniejącego schorzenia układu sercowo-naczyniowego. Sumatriptan należy stosować ostrożnie u pacjentów z łagodnym kontrolowanym nadciśnieniem, gdyż u niewielkiego odsetka pacjentów obserwowano przejściowe zwiększenie ciśnienia krwi i zwiększenie obwodowego oporu naczyniowego. Podczas jednoczesnego stosowania sumatriptanu i selektywnych inhibitorów wychwyty zwrotnego serotoniny (SSRI) odnotowano wystąpienie zespołu serotoninowego [w tym zmiany stanu psychicznego, niestabilność układu autonomicznego (np. niemiernie tętno lub wahania ciśnienia tętniczego krwi, tachykardia, obfite pocenie się i zaburzenia rytmu serca) oraz zaburzenia nerwowo-mięśniowe]. Wystąpienie zespołu serotoninowego (choroby mogącej zagrażać życiu) odnotowano także po jednoczesnym stosowaniu tryptanów z inhibitorami wychwyty zwrotnego serotoniny i noradrenaliny (SNRI), a także z buprenorfiną. Jeżeli jednocześnie leczyć sumatriptanem i lekami z grupy SSRI lub SNRI lub buprenorfiną jest klinicznie uzasadnione zaleca się odpowiednią, uważną obserwację pacjenta (patrz punkt 4.5). Jeśli podejrzewa się występowanie zespołu serotoninowego, należy rozważyć zmniejszenie dawki lub przerwanie leczenia, w zależności od nasilenia objawów. Sumatriptan należy podawać ostrożnie pacjentom, u których można spodziewać się zmian we wchłanianiu, metabolizmie lub wydalaniu leku np. z łagodnymi czy umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby lub zaburzeniami nerek. Sumatriptan należy stosować z dużą ostrożnością u pacjentów, u których stwierdzano napady drgawek lub czynniki ryzyka obniżające próg drgawkowy. U pacjentów z nadwrażliwością na sulfonamidy po podaniu sumatriptanu mogą wystąpić objawy alergii o różnym nasileniu, od zmian skórnych do wstrząsu anafilaktycznego. Informacje na ten temat są ograniczone, niemniej jednak należy zachować ostrożność u tych pacjentów. Podczas jednoczesnego stosowania sumatriptanu i preparatów zawierających Ziele Dziurawca (Hypericum perforatum) działania niepożądane mogą występować częściej. Długotrwałe stosowanie jakiegokolwiek leków przeciwbólowych może spowodować nasilenie bólu głowy. Jeśli u pacjenta występuje lub jest podejrzewana taka przyczyna bólu głowy, powinien on odstawić lek i zasięgnąć porady lekarza. U pacjentów, u których występują częste lub codzienne bóle głowy pomimo (lub z powodu) regularnego stosowania leków przeciw tym bólom, należy rozważyć rozpoznanie bólu głowy zależnego od ciągłego stosowania leków. Nie należy stosować dawki większej niż zalecana. Produkt leczniczy zawiera laktozę jednowodną. Produkt leczniczy nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, brakiem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy. Produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na tabletkę, to znaczy produkt uznaje się za „wolny od sodu”. Sumamigren 50 mg, tabletki powlekane zawiera lak czerwieni koszenilowej. Produkt leczniczy może powodować reakcje alergiczne. **Działania niepożądane:** Działania niepożądane zostały pogrupowane według częstości występowania, określonej w następujący sposób: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/100$); niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/1000$); rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/10\ 000$); bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), nieznaną (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych). Niektóre z wymienionych działań niepożądanych mogą być objawem migreny. Zaburzenia układu immunologicznego: nieznana - objawy nadwrażliwości od zmian skórnych (jak pokrzywka) do rzadkich przypadków wstrząsu anafilaktycznego. Zaburzenia układu nerwowego: często - zawroty głowy, senność, zaburzenia czucia, w tym parestezie i niedoczułica; nieznana - napady drgawek, które wystąpiły u osób z napadami drgawek stwierdzanymi w przeszłości lub współistniejącymi czynnikami predysponującymi do ich wystąpienia, jak i u osób bez czynników ryzyka. Drżenie, dystonia, oczopląs, mroczek. Zaburzenia oka: nieznana - migotanie światła, podwójne widzenie, zmiany w polu widzenia, utrata widzenia, w tym stałe ubytki widzenia. Zaburzenia widzenia mogą być wywołane także napadem migrenowym. Zaburzenia serca: nieznana - bradykardia, tachykardia, kołatanie serca, zaburzenia rytmu serca, przemijające zmiany niedokrwiennie w zapisie EKG, skurcz naczyń wieńcowych, dusznica bolesna, zawał mięśnia sercowego. Zaburzenia naczyniowe: często - przemijające zwiększenie ciśnienia tętniczego krwi wkrótce po podaniu sumatriptanu, nagle zaczerwienienie, zwłaszcza twarzy; nieznana - niedociśnienie, zespół Raynouda. Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia: często - duszność. Zaburzenia żołądka i jelit: często - u niektórych pacjentów występują nudności i wymioty, ale ich związek z podawaniem sumatriptanu nie jest jasny; nieznana - niedokrwiennie zapalenie okrężnicy, biegunka, dysfagia. Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej: często - uczucie ciężkości (objaw zazwyczaj przemijający, może być silny i występować w różnych częściach ciała, w tym w klatce piersiowej i gardle), bóle mięśni; nieznana: sztywność karku, bóle stawów. Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania: często - ból, uczucie gorąca lub zimna, napięcia lub ucisku (objawy te zazwyczaj są przemijające, mogą być silne i występować w różnych częściach ciała, w tym w klatce piersiowej i gardle). Uczucie słabości, zmęczenie (objawy te najczęściej mają nasilenie łagodne do umiarkowanego i są przemijające). Nieznana: ból wywołany urazem, ból wywołany zapaleniem. Badania diagnostyczne: bardzo rzadko - niewielkie zmiany wartości parametrów czynności wątroby. Zaburzenia psychiczne: nieznana - lęk. Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej: nieznana - nadmierne pocenie się. Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych; Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa; tel.: +48 22 49 21 301; faks: +48 22 49 21 309; Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl> Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu. **Podmiot odpowiedzialny:** Zakłady Farmaceutyczne Polpharma S.A. Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu leku Sumamigren: 50 mg, 100 mg odpowiednio nr: 8967 i 8968 wydane przez MZ. Lek wydawany na podstawie recepty. ChPL: 2021.02.15.

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



MIEJ GO ZAWSZE PRZY SOBIE!



POLSKIE
ZŁOTO

Złoty standard leczenia migreny¹
bursztynian sumatryptanu

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

Dostępne opakowania:

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

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

SUM/350/02-2022