

NEWS *migrena*

UNIKALNY POD WIELOMA WZGLĘDAMI.

Podsumowanie IX Zjazdu Polskiego Towarzystwa
Bólów Głowy

PRZEWLEKŁE BÓLE GŁOWY

– diagnostyka różnicowa

MIEJSCE PRZECIWCIAŁ ŚCIEŻKI CGRP

w leczeniu profilaktycznym migreny

SUMATRYPTAN POZOSTAJE ŻŁOTYM STANDARDEM

w leczeniu napadu migreny



Migtan

sumatriptan

Migrena znika w Mig



Niewielka, łatwa do zażycia
tabletki



Złoty standard leczenia
nasilonych napadów migreny¹



Dba o kieszeń każdego
pacjenta - **atrakcyjny cenowo**²



Dostępny w dawkach **50 mg**
i 100 mg i opakowaniach
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. Kukielki 3A,
02-207 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

Marcin Kuźma

Reklama

Anna Bogusz
anna.bogusz@mededu.pl

Wersją pierwotną jest wersja
drukowana.

Copyright © Medical Education

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

SPIS TREŚCI

- 3 **Słowo wstępne**

- 5 **Unikalny pod wieloma względami. Podsumowanie IX Zjazdu
Polskiego Towarzystwa Bólów Głowy**
Olga Grodzka, Katarzyna Kępczyńska

- 7 **Przewlekłe bóle głowy – diagnostyka różnicowa**
Martyna Wypych, Olga Grodzka, Aleksandra Wypych

- 15 **Miejsce przeciwciał ścieżki CGRP w leczeniu profilaktycznym
migreny**
Ewa Czapińska-Ciepiela

- 23 **Sumatryptan pozostaje złotym standardem w leczeniu napadu
migreny**
Katarzyna Kępczyńska



Szanowni Państwo!

Drodzy Czytelnicy!

Kolejny numer naszego pisma trafia w Państwa ręce. W tym numerze podsumowujemy ostatni – IX – Zjazd Polskiego Towarzystwa Bólów Głowy, który odbył się w kwietniu w Cedzynie koło Kielc. Kilka słów o tym, co działo się przez 3 dni na początku kwietnia, opracowała dr Olga Grodzka z ośrodka warszawskiego, jedna z naszych najmłodszych, ale bardzo prężnych adeptek neurologii oraz sztuki postępowania w bólach głowy, wraz z dr Katarzyną Kępczyńską, neurolożką z wieloletnim doświadczeniem w diagnostyce i leczeniu bólów głowy, zarówno w praktyce ambulatorium przyklinicznego, jak i szpitalnego, w tym dyżurowego.

W „migrenologii” zachodzą zmiany – zarówno w zdobyczach naukowych, terapeutycznych, jak i organizacyjnych. Kontynuujemy narodowy program leczenia migreny przewlekłej B.133, licząc na pewne modyfikacje i zmiany zapisów programu, które ułatwią zarówno prowadzenie go przez lekarzy, jak i dostęp do niego pacjentom. W tym kontekście warto zwrócić uwagę na artykuł dotyczący różnicowania przewlekłych bólów głowy – to pierwszy i najważniejszy aspekt prawidłowego włączenia pacjenta do leczenia w programie B.133 – prawidłowe rozpoznanie migreny przewlekłej. Warto zwrócić uwagę na informatywną ikonografię i podsumowanie wiedzy w tabelach.

W kolejnym artykule dr Ewa Czapińska-Ciepiela z Krakowa dzieli się z nami doświadczeniem w leczeniu migreny przeciwciałami monoklonalnymi przeciwko CGRP i CGRP-R. Omawia leki zarówno od strony farmakoklinicznej, jak i zastosowania w realnym życiu klinicznym. Dwa przeciwciała, oddziałujące w dwóch mechanizmach – jedno na ligand, drugie na receptor – są dostępne w programie B.133.

Kolejna praca zawiera najistotniejsze informacje, które pomogą w doborze leczenia doraźnego migreny, a koncentruje się na „złotym standardzie”, czyli sumatryptanie.

Zachęcam gorąco do lektury, w szczególności do zwrócenia uwagi na podsumowanie IX Zjazdu PTBG i odnowiony/odmłodzony skład nowego Zarządu.

prof. dr hab. Izabela Domitrz

SPRAWOZDANIE

Unikalny pod wieloma względami. Podsumowanie IX Zjazdu Polskiego Towarzystwa Bólów Głowy

lek. Olga Grodzka^{1,2}, dr n. med. Katarzyna Kępczyńska¹

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

² Szkoła Doktorska, Warszawski Uniwersytet Medyczny

Zaledwie pół roku po jubileuszowym XXV Zjeździe Polskiego Towarzystwa Neurologicznego (PTN) miało miejsce inne ważne wydarzenie w świecie neurologii – odbywające się raz na 3 lata święto środowiska zajmującego się badaniem bólów głowy, czyli IX Zjazd Polskiego Towarzystwa Bólów Głowy (PTBG) w Ciedrzynie koło Kielc. Do województwa świętokrzyskiego z całej Polski zjechali neurologi zainteresowani tą pozornie wąską dziedziną neurologii, która jednak zajmuje się problemem ok. 50% globalnej populacji. Ponad 200 uczestników Zjazdu w otoczeniu przepięknej przyrody w malowniczej lokalizacji przez 3 dni zgłębiało tajniki bólów głowy i najnowszych odkryć z Polski i ze świata. Współprzewodniczącymi komitetów organizacyjnego i naukowego były dwie wyjątkowe kobiety: dotychczasowa prezes PTBG – dr n. med. Magdalena Boczarska-Jedynak, oraz past-prezes PTBG – prof. dr hab. n. med. Izabela Domitrz, którym zawdzięczamy niezwykle wysoki poziom merytoryczny Zjazdu. Kwintesencją tego stwierdzenia niech będzie wykład inauguracyjny, który wygłosił światowej klasy specjalista w dziedzinie headachologii – prof. Messoud Ashina z Danish Headache Center. Profesor Ashina, opowiadając o innowacyjnych podejściach do leczenia migreny, zamknął jednocześnie polsko-duńską sesję otwarcia, w której wzięli udział Bogi Eliassen z Kopenhagi oraz prof. dr hab. n. med. Bartosz Karaszewski, konsultant krajowy ds. neurologii. Warto w tym miejscu podziękować inicjatorom zaproszenia do udziału w Zjeździe duńskiej delegacji (z prof. Ashiną na czele), którymi byli członkowie ustępującego Zarządu PTBG.

Już pierwszego dnia uczestnicy Zjazdu mieli okazję wysłuchać niezwykle ciekawych wykładów, odnoszących się zarówno do przeszłości, teraźniejszości, jak i przyszłości bólów głowy w Polsce. Inspirujący wykład wygłosił prof. dr hab. n. med. Teofan M. Domżał, który opowiedział o historii bólów głowy z perspekty-

Adres do korespondencji

lek. Olga Grodzka

Klinika Neurologii, Wydział Lekarsko-Stomatologiczny, Warszawski Uniwersytet Medyczny, Szpital Bielański
01-809 Warszawa, ul. Ceglowska 80

wy dnia dzisiejszego, a jednocześnie wspominał pierwsze edycje zjazdów, w których brali udział m.in. członkowie ustępującego Zarządu, prof. dr hab. n. med. Wojciech Kozubski oraz prof. dr hab. n. med. Adam Stępień. Aż trudno uwierzyć, że obecna edycja była już dziewiątą. W kolejnej sesji naukowej, o nowej erze migrenologii, mogliśmy więcej usłyszeć o obecnych standardach w leczeniu doraźnym i profilaktycznym migreny, a także o patofizjologii i roli genetyki w świetle najnowszych doniesień. Dzień zakończył się sesją o wtórnych bólach głowy, po której miała miejsce uroczysta kolacja w hotelowej restauracji.

Drugiego dnia najwięksi entuzjaści wstali skoro świt, aby uczestniczyć w porannych warsztatach. W trakcie tego dnia uczestnicy Zjazdu mogli wysłuchać wykładów o nefarmakologicznych metodach leczenia bólów głowy, m.in. o fizjoterapii, a także o funkcjonowaniu poznawczym w migrenie. Z nieukrywaniem zainteresowaniem słuchaliśmy o pułapkach w diagnostyce bólów głowy, przy czym przy omawianiu tematu uwzględniono rolę takich badań dodatkowych jak badanie okulistyczne, elektroencefalografia oraz badanie neuropsychologiczne. Nie sposób nie wspomnieć o omówieniu nowoczesnych terapii, w którym uwzględniono leki ukierunkowane na CGRP (*calcitonin gene-related peptide*). Mowa była także o potencjalnej roli w leczeniu profilaktycznym migreny cząsteczki PACAP (*pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide*), z którą wiąże się coraz większe nadzieje w związku z udowodnieniem w minionym roku skuteczności leczenia przeciwciałem monoklonalnym ukierunkowanym przeciwko PACAP. Po obiedzie kontynuowaliśmy poszerzanie wiedzy, słuchając o bólach głowy, które mogą naśladować migrenę. W ostatniej sesji tego dnia, poświęconej roli hormonów w migrenie, wykłady zakończyliśmy omówieniem niezwykle ważnego zagadnienia leczenia migreny u dzieci. Wieczorem odbyły się walne zebrania PTBG oraz Sekcji Bólów Głowy PTN, które zostaną podsumowane na końcu tego sprawozdania. Uczestnicy Zjazdu mieli szansę na omówienie wszystkich wydarzeń minionych dni, podzielenie się spostrzeżeniami, wymianę opinii oraz rozmowy o dalszych planach naukowych i nienaukowych podczas kolacji grillowej, będącej niemerytoryczną częścią programu Zjazdu.

Na program trzeciego dnia składały się trzy sesje. Pierwszą z nich była wyjątkowo pouczająca sesja o niepowodzeniach w leczeniu bólów głowy, w której słuchacze mieli szansę podzielić się swoimi wątpliwościami i nie do końca pozytywnymi doświadczeniami ze stosowanymi przez nich terapiami. Następnie uwaga skupiła się na współchorobowości w bólach głowy, a prelegentami byli młodzi lekarze należący do nowe-

go pokolenia, zafascynowani tematyką bólów głowy – możemy upatrywać w nich przyszłych ekspertów w tej dziedzinie. Trzeci dzień zwieńczyła niezwykle inspirująca sesja doniesień własnych, w której mieliśmy okazję wysłuchać najlepszych nadesłanych prac. Na koniec całego wydarzenia zostały wręczone dyplomy za udział w kursie certyfikującym PTBG, wymaganym do prowadzenia programu NFZ B.133, który miał miejsce na samym początku Zjazdu.

Niemало emocji przysporzyły walne zgromadzenia i odbywające się w ich trakcie wybory do zarządów PTBG i Sekcji Bólów Głowy PTN. Na początku zgromadzeni podziękowali za sumienną pracę wykonaną w ciągu minionych 3 lata przez ustępujący Zarząd PTBG w składzie: prezes – dr n. med. Magdalena Boczarska-Jedynak, past-prezes – prof. dr hab. n. med. Izabela Domitrz, wiceprezes – dr hab. Maria Łukasik, prof. UM w Poznaniu, wiceprezes – prof. dr hab. n. med. Wojciech Kozubski, sekretarz – prof. dr hab. n. med. Krystyna Mitosek-Szewczyk, skarbnik – dr Piotr Chądryński, członkowie – dr hab. n. med. Jacek Rożniecki, prof. UM w Łodzi, prof. dr hab. n. med. Adam Stępień oraz dr n. med. Maria Magdalena Wysocka-Bąkowska. W następnie przeprowadzonych wyborach do Zarządu PTBG na kadencję 2025–2028 wybrano dwie osoby z poprzedniego składu: dra hab. n. med. Jacka Rożnieckiego, który został mianowany wiceprezesem, oraz dra Piotra Chądryńskiego, który pozostał na stanowisku skarbnika. Nową prezes została dr hab. n. med. Maria Łukasik, która podczas Zjazdu zachwyciła nas niezwykle wykładami. Ponadto w Zarządzie pozostali: jako past-prezes dr n. med. Magdalena Boczarska-Jedynak i wspomniany już wiceprezes: dr hab. n. med. Jacek Rożniecki, prof. UM w Łodzi.

Pozostali nowi członkowie to: wiceprezes dr hab. n. med. Marta Waliszewska-Prośół, sekretarz dr n. med. Iwona Rościszewska-Żukowska, sekretarz dr n. med. Marcin Straburzyński, skarbnik dr Piotr Chądryński, członkowie: dr n. med. Marta Bott-Karoń, dr hab. n. med. Magdalena Nowaczewska, prof. UMK, dr Karol Marschollek. W obecnym składzie Zarządu Głównego PTBG oprócz specjalistów neurologów mamy także specjalistę w zakresie medycyny rodzinnej.

Przed nowym Zarządem stoją szczególne wyzwania i odpowiedzialność za kontynuowanie wysokich standardów merytorycznych ustanowionych przez poprzedników oraz utrzymanie prestiżu i wiarygodności naukowej Towarzystwa. Ta odpowiedzialność jest tym większa, że zostanie poddana weryfikacji nie tylko przez środowiska naukowe w Polsce i za granicą, lecz także przez pacjentów zmagających się z bólami głowy.

Przewlekłe bóle głowy – diagnostyka różnicowa

Chronic headaches – differential diagnosis

dr n. med. Martyna Wypych¹, lek. Olga Grodzka^{1,2}, stud. Aleksandra Wypych³

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

² Szkoła Doktorska, Warszawski Uniwersytet Medyczny

³ Studenckie Koło Naukowe Neurologii „Aura”, Warszawski Uniwersytet Medyczny

STRESZCZENIE

Bóle głowy są uznawane za problem globalny w związku z ich powszechnym występowaniem. Ból głowy typu napięciowego jest najczęstszym schorzeniem neurologicznym, natomiast migrena stanowi istotną przyczynę niepełnosprawności, zwłaszcza u młodych dorosłych. Szczególnym wyzwaniem diagnostycznym i terapeutycznym są przewlekłe formy bólów głowy, często bardziej odporne na leczenie niż ich epizodyczne odpowiedniki. Kluczem do właściwego postępowania jest prawidłowa diagnoza.

W tej pracy analizujemy najczęstsze przyczyny przewlekłych bólów głowy z uwzględnieniem ich patogenezy i cech charakterystycznych, jednak skupiając się na priorytetowej kwestii, którą jest diagnostyka różnicowa. Szczegółowo opisujemy ból głowy typu napięciowego, migrenę przewlekłą oraz ból głowy z nadużywania leków przeciwbólowych, zwracając uwagę na subtelne różnice, które mogą być fundamentalne w diagnostyce różnicowej wymienionych oraz innych, rzadszych typów przewlekłych bólów głowy.

Słowa kluczowe: przewlekły codzienny ból głowy, napięciowy ból głowy, migrena, ból głowy spowodowany nadużywaniem leków

ABSTRACT

Headaches are recognized as a global health issue due to their high prevalence. Tension-type headache is the most common neurological disorder, while migraine is a significant cause of disability, particularly among young adults. Chronic headaches pose a particular diagnostic and therapeutic challenge, as they are often more resistant to treatment than their episodic counterparts. The key to effective management is, above all, an accurate diagnosis.

Adres do korespondencji

dr n. med. Martyna Wypych

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

In this paper, we analyze the most common causes of chronic headaches, considering their pathogenesis and characteristic features, with a primary focus on differential diagnosis. We provide a detailed description of tension-type headache, chronic migraine, and medication-overuse headache, highlighting subtle differences that are crucial for distinguishing between these conditions as well as other, less common types of chronic headaches.

Key words: chronic daily headache, tension-type headache, migraine, medication overuse headache

WSTĘP

Ból głowy to jedna z głównych przyczyn wizyt w gabinetach neurologicznych. Zgodnie z klasyfikacją Międzynarodowego Towarzystwa Bólów Głowy (IHS, *International Headache Society*) bóle głowy dzielimy na pierwotne i wtórne, a specyficzne jednostki także na postaci epizodyczne i przewlekłe [1].

Choć przewlekły ból głowy występuje istotnie rzadziej, gdyż dotyka ok. 3–5% populacji [2, 3], to właśnie ta postać szczególnie istotnie wpływa na jakość życia pacjentów, ponieważ zwiększa ryzyko rozwoju depresji i zaburzeń lękowych [4], a także przyczynia się do znaczącej absencji w pracy i szkole [5]. Do najczęstszych postaci samoistnych przewlekłych bólów głowy zalicza się:

- migrenę przewlekłą (CM, *chronic migraine*)
- przewlekły ból głowy typu napięciowego (CTTH, *chronic tension-type headache*)
- ból głowy związany z nadużywaniem leków (MOH, *medication overuse headache*).

Ponadto niezbędna jest diagnostyka różnicowa z rzadszymi jednostkami również należącymi do tej grupy, takimi jak hemikrania ciągła oraz nowy codzienny ból głowy (NDPH, *new daily persistent headache*) [1].

Przewlekły codzienny ból głowy (CDH, *chronic daily headache*) definiowany jest jako ból głowy występujący przez co najmniej 15 dni w miesiącu przez minimum 3 miesiące, a większość przypadków CDH wynika ze stopniowej transformacji epizodycznych postaci migreny i bólu głowy typu napięciowego w ich formy przewlekłe – CM i CTTH. Oba te schorzenia mogą być wspólnie określane jako przekształcony przewlekły codzienny ból głowy (T-CDH, *transformed chronic daily headache*), który z czasem staje się nieodłącznym elementem życia pacjenta. Jego przewlekły charakter znacząco obniża jakość życia i wymaga kompleksowego oraz indywidualnie dostosowanego podejścia terapeutycznego.

Nie istnieją markery diagnostyczne wystarczająco czułe i swoiste, aby mieć zastosowanie w codziennej diagnostyce, dlatego

go diagnoza pozostaje kliniczna ze szczególną rolą konsultującego neurologa.

OPIS WYBRANYCH TYPÓW PRZEWLEKŁYCH BÓLÓW GŁOWY

Celem tej pracy jest analiza najczęstszych przewlekłych bólów głowy. Podkreślono w niej znaczenie ich prawidłowej diagnostyki oraz diagnostyki różnicowej z innymi, rzadszymi rodzajami.

Ból głowy typu napięciowego

Ból głowy typu napięciowego (TTH, *tension-type headache*) jest nie tylko najczęstszym typem bólu głowy, lecz także najczęstszą chorobą neurologiczną na świecie [6], a jego występowanie w populacji szacuje się nawet na ponad 70% [5, 7]. Choroba jest najczęściej diagnozowana w wieku dorosłym i nieco częściej dotyczy kobiet [5]. W globalnej analizie obciążenia chorobami (GBD 2016, *Global Burden of Disease Study 2016*) TTH został uznany za trzecie najczęściej występujące zaburzenie; szacuje się, że na całym świecie cierpi na nie 1,89 mld osób [5].

Patogeneza TTH obejmuje mechanizmy zarówno centralne, jak i obwodowe; prowadzą one do utrwalania się napadów bólu głowy i sprzyjają tym samym przekształceniu się epizodycznego TTH w postać przewlekłą (CTTH) [8]. Jednym z nierozwiązanych problemów pozostaje określenie czynników odpowiedzialnych za początkową aktywację TTH. Dowody na obwodowe pochodzenie tych ataków sugerują, że początek ma miejsce poza barierą mózgową, co wskazuje na rolę czynników naczyniowych oraz mięśniowo-szkieletowych w inicjowaniu bólu [8]. Długotrwałe bodźce sensoryczne mogą prowadzić do uwrażliwienia obwodowego układu nerwowego, odgrywając kluczową rolę w rozwoju CTTH [8].

Do cech charakterystycznych TTH należą brak napadowości i pulsowania oraz uczucie ucisku lub napięcia w obrębie głowy. Pacjenci często opisują ten ból jako „zaciskającą się ob-

ręcz”, „kask” lub „opaskę”. Ból występuje obustronnie, obejmując okolice czołowe, skroniowe, ciemieniowe, a niekiedy także potyliczne [9]. Epizody dolegliwości trwają od 30 min do 7 dni i mogą im towarzyszyć wzmożone napięcie oraz dolegliwości bólowe mięśni karku i obręczy barkowej. Kryteria rozpoznania CTTH przedstawiono w tabeli 1 [1].

TTH może występować w postaci epizodycznej o niskiej lub wysokiej częstotliwości (ETTH, *episodic tension type headache*) lub (znacznie rzadziej) w postaci przewlekłej [10], która jest definiowana jako 15 lub więcej dni z bólem głowy w miesiącu przez co najmniej 3 miesiące [1, 2]. W klasycznej postaci schorzenia nie obserwuje się objawów typowych dla migreny, takich jak światłowstręt, nasilenie bólu pod wpływem aktywności fizycznej, nudności czy wymioty, aczkolwiek w CTTH sporadycznie mogą wystąpić łagodne nudności [1].

Tabela 1. Kryteria rozpoznania przewlekłego bólu głowy typu napięciowego.

Ból głowy utrzymuje się co najmniej 15 dni w miesiącu przez ponad 3 miesiące
Czas trwania bólu wynosi wiele godzin, ból jest ciągły
Ból o co najmniej 2 cechach z poniższych: · obustronna lokalizacja · ściskający/uciskowy charakter · nasilenie niewielkie lub umiarkowane · brak nasilenia przy zwykłej aktywności fizycznej
Obecność wszystkich poniższych warunków: · niewystępowanie nasilonych nudności i wymiotów · może wystąpić fono- lub fotofobia, ale objawy te nie występują jednocześnie
Ból głowy nie jest przypisywany innemu zdarzeniu

Ból ten zazwyczaj nie ma jednoznacznej przyczyny, chociaż może być wywołany przez czynniki psychiczne, zmiany pogodowe, głód, deprivację snu, nadmiar snu [11, 12], a także przez używki, takie jak papierosy, alkohol czy nadmiar lub odstawienie kofeiny [13, 14]. Nie można również pominąć wpływu predyspozycji genetycznych oraz narażenia na stres. W badaniu neurologicznym często obserwuje się twardość przyczepów mięśni czaszki oraz wzmożone napięcie czołowe i mięśni w okolicy szyjnego odcinka kręgosłupa [15, 16], co powinno wspierać diagnozę kliniczną. Poza tym przy braku współistniejących schorzeń nie stwierdza się innych odchyśleń. Natomiast u niektórych pacjentów mogą współwystępować objawy depresji oraz lęku, co dodatkowo pogłębia trudności w radzeniu sobie z dolegliwościami [4].

Migrena

Migrena przewlekła to schorzenie neurologiczne charakteryzujące się częstymi napadami bólu głowy z zazwyczaj obecną

nadwrażliwością na bodźce słuchowe, wzrokowe, węchowe i skórne. Napadom bólowym mogą towarzyszyć także wymioty oraz nudności, a w niektórych przypadkach ból jest poprzedzony aurą [1, 17]. Osoby doświadczające przewlekłej postaci migreny cierpią z powodu bólów głowy przez co najmniej 15 dni w miesiącu przez więcej niż 3 miesiące, przy czym w trakcie co najmniej 8 dni w miesiącu bóle głowy mają cechy migrenowego bólu głowy [1, 17]. Szacowana globalna częstość występowania migreny wg GBD 2016 wynosi 14% [5], a CM stanowi 2–8% wszystkich przypadków migren; częstość występowania obu typów jest większa u kobiet niż u mężczyzn [18].

Rozwój CM nie został w pełni poznany. Przeprowadzone badania eksperymentalne oraz modele zwierzęce dostarczyły informacji na temat możliwych mechanizmów, do których zalicza się zaburzenia prawidłowych zstępujących szlaków bólowych, nieprawidłową centralną sensytyzację oraz zmienioną komunikację w obrębie sieci trójdzielnej, autonomicznej i wzgórzowej [19]. Zaburzenia te wraz z czynnikami genetycznymi i środowiskowymi końcowo obniżają próg sensoryczny pacjenta, co prowadzi do zwiększonej podatności na migreny [19].

CM zazwyczaj rozwija się stopniowo ze wzrostem częstotliwości bólów w ciągu miesięcy lub lat. Proces ten nazywany jest *transformacją migreny*. Każdego roku dochodzi do niego u ok. 2,5% osób z migreną epizodyczną [20]. Częściej dochodzi do niego w przypadku współwystępowania czynników predysponujących, takich jak otyłość, chrapanie, problemy ze snem, nadmierne spożycie kofeiny, częste stosowanie leków przeciwbólowych (największe ryzyko dotyczy nadużywania barbituranów i opioidów), płeć żeńska i uraz głowy w wywiadzie [18, 21, 22].

Warto zaznaczyć, że transformacja nie musi być jednokierunkowa [23]. U wielu pacjentów z formą przewlekłą odpowiednie postępowanie umożliwia cofnięcie jej do postaci epizodycznej. Wśród czynników, które temu sprzyjają, wyróżnia się: początkowo mniejszą częstotliwość bólów głowy, brak alodynii, przestrzeganie zaleceń dotyczących przyjmowania leków profilaktycznych, regularną aktywność fizyczną oraz zaprzestanie nadużywania leków doraźnych [23].

Diagnoza CM opiera się na stwierdzeniu u pacjenta specyficznych dla migreny objawów oraz wykluczeniu innych przyczyn bólów głowy [1]. Zgodnie z kryteriami *International Classification of Headache Disorders 3* (ICHD-3) i Międzynarodowego Towarzystwa Bólów Głowy, aby można było rozpoznać CM, muszą być spełnione 4 punkty wymienione w tabeli 2.

Tabela 2. Kryteria rozpoznania migreny przewlekłej.

I	Ból głowy (o charakterystyce TTH lub migreny), który utrzymuje się przez co najmniej 15 dni w miesiącu przez więcej niż 3 miesiące oraz spełnia kryteria B i C
II	Wystąpienie minimum 5 napadów spełniających kryteria 2.–4. migreny bez aury i/lub kryteria 2. i 3. migreny z aurą
III	Przez co najmniej 8 dni w miesiącu przez minimum 3 miesiące ból wykazuje jedną z podanych cech: · spełnia kryteria C i D migreny bez aury · spełnia kryteria B i C migreny z aurą · w ocenie pacjenta ma on od początku charakter migreny oraz ustępuje po zażyciu tryptanu lub alkaloidu sporyszu
IV	Inne rozpoznanie ICHD-3 nie opisuje lepiej danych zaburzeń

ICHD-3 (*International Classification of Headache Disorders 3*) – Międzynarodowa klasyfikacja bólów głowy, wydanie 3; TTH (*tension-type headache*) – ból głowy typu napięciowego.

Podczas zbierania wywiadu zawsze należy zwracać uwagę na cechy, które mogą wskazywać na wtórny ból głowy, wymagające dalszej skrupulatnej diagnostyki w kierunku innych przyczyn, które mogą stanowić zagrożenie życia. Wśród nich opisywane są: nieprawidłowości w badaniu neurologicznym, nowo występujące bóle głowy, ogniskowe objawy neurologiczne nietypowe dla migrenowej aury, objawy ogólnoustrojowe (np. gorączka, dreszcze, utrata masy ciała), nagłe zwiększenie częstości bólów głowy, nasilenie się objawów w pozycji stojącej lub przy wysiłku oraz występowanie tzw. piorunującego bólu głowy, czyli osiągnięcia maksymalne natężenie w czasie krótszym niż minuta [24].

Po wykluczeniu wtórnego bólu głowy należy przeprowadzić diagnostykę różnicową w celu odróżnienia CM od innych pierwotnych, przewlekłych bólów głowy [1, 25]. Ważne jest, aby zwrócić uwagę na czas trwania pojedynczych epizodów bólu. Bóle krótsze niż 4 h są uważane za bóle krótkie, natomiast bóle dłuższe niż 4 h za bóle długie [25]. U pacjenta doświadczającego bólów długich oprócz CM rozważa się m.in. następujące jednostki chorobowe: NDPH oraz hemikranię ciągłą. Kluczowe jest także, zwłaszcza u pacjentów przyjmujących duże ilości leków doraźnych, wykluczenie rozwoju MOH [26].

Diagnostyka różnicowa z nowym codziennym bólem głowy

NDPH to przewlekły ból głowy występujący codziennie od początku choroby, który zazwyczaj jest wyraźnie zapamiętywany przez pacjenta [1, 27]. Ból nie ma charakterystycznych cech i może przypominać migrenę lub TTH, a także mieć elementy ich obu. Badania wykazały, że najczęściej (67%) NDPH ma fenotyp migreny [27]. Co ważne: CM od NDPH odróżnia charakter rozwijania się objawów. W CM początek choroby jest zwykle dość wolny ze stopniowym wzrostem częstotliwości bólu głowy. Natomiast pacjenci z NDPH doświadczają ciągłe-

go bólu w pierwszych 24 h od jego wystąpienia i zwykle są w stanie dokładnie podać datę pojawienia się bólu [1].

Diagnostyka różnicowa z hemikranią ciągłą

Hemikrania ciągła to przewlekły jednostronny ból głowy z towarzyszącymi objawami autonomicznymi występującymi ipsilateralnie do bólu, takimi jak łzawienie, przekrwienie spojówek, wyciek z nosa, nasiloną potliwość czoła i twarzy, opadanie i/lub obrzęk powieki, mogą się także pojawić niepokój lub pobudzenie [1]. W porównaniu z CM ból w hemikranii jest bardziej nasilony, a zaostrzenia występują częściej. Dodatkowo w przypadku trudności diagnostycznych i nieoczywistych objawów warto wykonać próbę leczenia indometacyną – ból w hemikranii ciągłej charakteryzuje się całkowitym ustępowaniem po zastosowaniu odpowiednich dawek tego leku [1].

Podstawy diagnostyki różnicowej bólu głowy typu napięciowego i migreny

Największe trudności diagnostyczne może stwarzać diagnostyka różnicowa CM oraz CTTH, których rozpoznanie stawiane jest na podstawie ich charakterystyki klinicznej [1]. Obecnie nie istnieją wystarczająco specyficzne biomarkery ani testy diagnostyczne, wobec czego pominięcie istotnych danych klinicznych może prowadzić do błędnych diagnoz, skutkując przykładowo rozpoznaniem migreny u pacjentów faktycznie cierpiących na TTH i odwrotnie [6]. Dlatego też dokładny wywiad z pacjentem jest tak istotny.

Dodatkowym wyzwaniem diagnostycznym jest współwystępowanie obu typów bólu, co może jeszcze bardziej komplikować proces rozpoznania. Badanie *Spectrum* wykazało, że u 32% pacjentów, którym początkowo postawiono diagnozę TTH, później stwierdzono migrenę lub migrenowy ból głowy. Korekta diagnozy opierała się na analizie dzienników bólu oraz dokumentacji medycznej [28]. Warto też zauważyć, że aktualne kryteria diagnostyczne ICHD-3 dla CM dopuszczają występowanie bólu o cechach charakterystycznych dla TTH [1].

Badania wskazują, że częstość występowania TTH nie różni się istotnie między osobami cierpiącymi na migrenę a populacją ogólną. Jednak u pacjentów, u których TTH współistnieje z migreną, napady bólu głowy mogą być częstsze i bardziej intensywne niż u osób z izolowanym TTH [29]. Migrena znacznie częściej dotyczy kobiet, natomiast TTH występuje w bardziej zrównoważonych proporcjach, ze stosunkiem kobiet do mężczyzn wynoszącym 1,2:1, co może sugerować, że czynniki hormonalne odgrywają większą rolę w patogenezie migreny niż w TTH [6].

Zarówno migrena, jak i TTH mają istotny wpływ i na jednostkę, i na społeczeństwo jako ogół, ponieważ powodują poważne implikacje ekonomiczne. Warto zaznaczyć, że 2 najczęstsze typy bólów głowy dotyczą zwykle chorych w najbardziej produktywnym okresie ich życia. Według przeglądu systematycznego przeprowadzonego w 2019 r. w ramach regularnie prowadzonego badania GBD bóle głowy są w pierwszej dekadzie schorzeń powodujących zwiększenie wskaźnika DALY (lata życia skorygowane niepełnosprawnością, *disability-adjusted life years*) u kobiet i mężczyzn w wieku 10–49 lat [30].

Ból głowy z nadużywania leków przeciwbólowych

Na koniec warto wspomnieć o zjawisku występującym powszechnie wśród osób cierpiących z powodu bólów głowy. MOH to specyficzny rodzaj bólu głowy, który – jak sama nazwa wskazuje – rozwija się na podłożu zbyt częstego stosowania doraźnych analgetyków [31]. Należy do wtórnych bólów głowy i może wystąpić jako powikłanie różnych typów pierwotnych bólów głowy, a także w efekcie stosowania różnych substancji. Nie ma zatem jednolitego podłoża [1].

Nie istnieje jedna przyczyna rozwoju MOH. Jego patogeneza ma charakter wieloczynnikowy i wpływ na nią ma wiele różnych mechanizmów. Wśród nich wyróżnia się m.in. zaburzoną zstępującą modulację odczuwania bólu, sensytyzację ośrodkową oraz czynniki biobehawioralne [31]. W badaniach przedklinicznych po 7 dniach ekspozycji zwierząt laboratoryjnych na leki przeciwbólowe w obwodowych włóknach czuciowych opony twardej zaobserwowano zwiększone stężenie CGRP (*calcitonin gene-related peptide*) oraz neuronalnej syntetazy tlenu azotu [32, 33]. Ponadto w przypadku powtarzalnego narażenia na tryptany na podłożu stresu oksydacyjnego rozwijała się alodynia, czemu towarzyszył wzrost stężenia CGRP w jądrze grzbietowym nerwu trójdzielnego [32, 33]. Wreszcie, zwierzęta laboratoryjne eksponowane na sumatryptan miały obniżony próg wystąpienia szerzącej się depresji korowej [33, 34]. Mimo to mechanizm centralnej sensytyzacji sugeruje, że MOH jest zjawiskiem odwracalnym [33].

Jak już wspomniano, MOH rozwija się na podłożu innego, pierwotnego bólu głowy, którego charakter lub nasilenie uległo istotnej zmianie związanej ze zbyt częstym przyjmowaniem leków przeciwbólowych [1].

W przeciwieństwie do wcześniej wspomnianych typów bólów głowy, migreny oraz TTH mających swoje epizodyczne i przewlekłe formy MOH jest bólem pierwotnie przewlekłym, do którego rozpoznania niezbędne jest stwierdzenie występowania bólu głowy przez co najmniej 15 dni w miesiącu [1].

Drugim niezbędnym kryterium do postawienia rozpoznania jest stwierdzenie nadużywania leków przeciwbólowych przez okres powyżej 3 poprzedzających miesięcy. Definicje nadużywania różnią w zależności od typu stosowanych analgetyków, ale ogólnie określa się je jako przyjmowanie leków doraźnych przez minimum 10 lub 15 dni w ciągu jednego miesiąca. Próg 10 dni jest stosowany w przypadku nadużywania tryptanów, ergotaminy, opioidów lub kombinacji różnych leków przeciwbólowych, natomiast próg 15 dni dotyczy paracetamolu oraz niesteroidowych leków przeciwzapalnych, w tym kwasu acetylosalicylowego [1]. W przypadku rozpoznania tego typu bólu głowy pacjent otrzymuje dwie diagnozy: MOH oraz pierwotnego bólu głowy, który poprzedzał rozwój MOH [1].

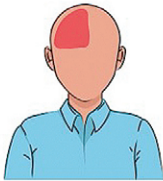
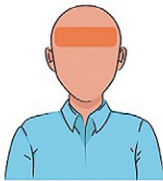
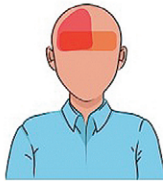
MOH stanowi wyzwanie diagnostyczne i terapeutyczne. Diagnoza jest stawiana na podstawie wymienionych kryteriów, jednak często pojawiają się wątpliwości, czy ból głowy będący pierwotną formą u danego pacjenta ulega transformacji w postać przewlekłą, czy też rozwija się MOH. Potwierdzają to wyniki badań pokazujące, że lekarze są często nieświadomi rozmiarów problemu, który stanowi ten typ bólu głowy, oraz jak niszczące potrafią być jego skutki, zarówno dla samego pacjenta, jak i w zakresie ekonomicznym [35]. Dodatkowym źródłem wątpliwości jest brak konkretnych informacji na temat wymaganego charakteru bólu w oficjalnych kryteriach, więc nie jest możliwe odróżnienie MOH od innych typów przewlekłych bólów głowy na podstawie cech klinicznych samego bólu. Rozpoznanie jest stawiane w oparciu o stwierdzenie współwystępowania codziennego lub prawie codziennego bólu głowy z nadużywaniem leków, co stwarza ryzyko błędów diagnostycznych [26].

Podstawą prawidłowego rozpoznania jest szczegółowy wywiad z pacjentem uwzględniający historię bólów głowy, ich charakter, nasilenie, częstotliwość i zmiany tych parametrów w czasie. Mimo że cechy specyficzne dla MOH nie są określone w kryteriach, istnieją przesłanki sugerujące rozpoznanie tego typu bólu głowy [26]. Zwykle zaliczamy do nich stopniowy początek i charakter typowy dla innych znanych bólów głowy (np. migreny lub TTH); ataki MOH mogą być jednak częstsze i bardziej nasilone. Pacjenci cierpiący na ten typ bólu głowy częściej skarżą się też na ból szyi i występowanie bólu w godzinach porannych [26].

PODSUMOWANIE

Rozpoznanie właściwego typu przewlekłego bólu głowy, a zwłaszcza odróżnienie CTTH od CM, często stanowi wyzwanie diagnostyczne. Napady migreny często współwystępują z objawami charakterystycznymi dla TTH, takimi jak ból szyi,

Rycina 1. Diagnostyka różnicowa najczęstszych samoistnych bólów głowy.

	Migrena przewlekła (CM)	Przewlekły ból głowy typu napięciowego (CTTH)	Ból głowy z nadużywania leków (MOH)
			
Częstość występowania	≥15 dni/miesiąc przez >3 miesiące, z czego ≥8 dni to typowe migreny	≥15 dni/miesiąc przez >3 miesiące	>15 dni/miesiąc przez >3 miesiące u osób z wcześniejszym bólem głowy, związany z nadużywaniem leków
Charakter bólu	Pulsujący, umiarkowany do silnego, często jednostronny	Tępy, uciskający, obustronny	Może przypominać migrenę lub CTTH
Nasilenie bólu	Średnie do silnego	Łagodne do umiarkowanego	Zmienne – może przypominać migrenę lub CTTH
Czas trwania pojedynczego epizodu	4–72 godziny	od 30 min do 7 dni	Cały dzień, może się zmieniać
Lokalizacja bólu	Najczęściej jednostronny (może być obustronny)	Obustronny, okolice czołowe, potyliczne	Zmienne, zależne od wcześniejszego bólu głowy
Objawy towarzyszące	Nudności, wymioty, nadwrażliwość na światło i dźwięki. Może wystąpić aura	Brak lub niewielka nadwrażliwość na światło/dźwięk, ale objawy te nie występują jednocześnie	Objawy jak w CM lub TTH, zależne od pierwotnego typu bólu
Czynniki wywołujące	Stres, hormony, brak snu, pokarmy, zmiany pogody, używki, czynniki genetyczne, wysiłek fizyczny	Zazwyczaj brak jednoznacznej przyczyny. Czasami stres, wzmożone napięcie mięśniowe, zmiana pogody, używki i czynniki genetyczne.	Nadużywanie leków przeciwbólowych
Odpowiedź na leki	Dobra skuteczność tryptanów, gepantów, ditanów, NLPZ i paracetamolu	Słaba odpowiedź na analgetyki	Ból ustępuje po odstawieniu leków, ale początkowo może się nasilić

podczas gdy TTH sporadycznie może wiązać się z cechami typowymi dla migreny, takimi jak światłowstręt, fonofobia czy nasilanie się dolegliwości podczas aktywności fizycznej [11]. W związku z tym konieczne jest uwzględnianie w procesie diagnostycznym możliwego nakładania się cech, aby pacjenci mogli otrzymać trafną diagnozę i właściwe postępowanie terapeutyczne. Ponadto w każdej sytuacji należy zwracać uwagę na objawy ostrzegawcze, które mogą sugerować wtórny charakter bólu głowy, znacznie rzadziej występujący, ale stanowiący potencjalne zagrożenie dla życia pacjenta. Diagnostyka wtórnych bólów głowy, zwłaszcza tych związanych z wolno rosnącymi guzami mózgu, może być trudna, zwłaszcza gdy objawy są niespecyficzne. Dlatego zawsze należy zwracać uwagę na ewentualne deficyty neurologiczne ujawniające się w badaniu fizykalnym, nawet jeśli są one subtelne.

Podsumowując: u pacjentów z bólem głowy trwającym co najmniej 15 dni w miesiącu przez ponad 3 miesiące, który może wykazywać cechy fenotypu migreny i/lub TTH, spośród wielu scenariuszy diagnostycznych mogą wystąpić trzy główne, które wymagają szczególnej uwagi ze strony klinicysty.

1. Migrena przewlekła – dotyczy pacjentów, którzy doświadczają bólu głowy przez 15 lub więcej dni w miesiącu,

z przynajmniej 8 dniami, w których ból ma charakter migrenowy lub ustępuje po lekach specyficznych dla migreny, nawet jeśli pozostałe dni bólu głowy mają cechy TTH.

1. Czysty przewlekły TTH – stwierdzany u pacjentów, u których wszystkie dni z bólem głowy spełniają kryteria TTH.
2. Przewlekły TTH związany z migreną epizodyczną – w tym przypadku pacjenci skarżą się na bóle głowy przez 15 lub więcej dni w miesiącu, jednak ich ból migrenowy lub ból reagujący na stosowanie specyficznych dla migreny leków występuje rzadziej niż przez 8 dni w miesiącu.

Należy także uwzględnić możliwość obecności MOH, zwłaszcza u pacjentów skarżących się na częste lub codzienne bóle głowy, mimo regularnego stosowania leków przeciwbólowych. W praktyce klinicznej MOH często rozwija się na bazie wcześniejszych epizodycznych bólów głowy, takich jak migrena czy TTH, które wymagały częstego i nadmiernego stosowania leków objawowych.

Najważniejsze cechy kliniczne najczęstszych postaci CDH zostały przedstawione na rycinie 1, która może ułatwić ich identyfikację w kontekście diagnostyki różnicowej.

Piśmiennictwo

1. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS) The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. Cephalalgia. 2018; 38(1): 1-211.
2. Stovner LJ, Andree C. Prevalence of headache in Europe: a review for the Eurolight project. J Headache Pain. 2010; 11(4): 289-99.
3. Burch RC, Buse DC, Lipton RB. Migraine: Epidemiology, Burden, and Comorbidity. Neurol Clin. 2019; 37(4): 631-49.
4. Lampl C, Thomas H, Tassorelli C et al. Headache, depression and anxiety: associations in the Eurolight project. J Headache Pain. 2016; 17: 59.
5. 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(11): 877-97.
6. Ashina S, Mitsikostas DD, Lee MJ et al. Tension-type headache. Nat Rev Dis Primers. 2021; 7(1): 24.
7. Loder E, Rizzoli P. Tension-type headache. BMJ. 2008; 336(7635): 88-92.
8. Repiso-Guardeño Á, Moreno-Morales N, Labajos-Manzanares MT et al. Does Tension Headache Have a Central or Peripheral Origin? Current State of Affairs. Curr Pain Headache Rep. 2023; 27(11): 801-10.
9. Kaniecki RG. Tension-type headache. Continuum (Minneapolis). 2012; 18(4): 823-34.
10. Russell MB, Levi N, Saltyte-Benth J et al. Tension-type headache in adolescents and adults: a population based study of 33,764 twins. Eur J Epidemiol. 2006; 21(2): 153-60.
11. Onan D, Younis S, Wellsgatnik WD et al. Debate: differences and similarities between tension-type headache and migraine. J Headache Pain. 2023; 24(1): 92.
12. Jain D, Pandey G. A Study on Prevalence of Trigger Factors and Associated Disorders in Tension-type Headache. J Assoc Physicians India. 2022; 70(11): 11-2.
13. Wöber C, Wöber-Bingöl C. Triggers of migraine and tension-type headache. Handb Clin Neurol. 2010; 97: 161-72.
14. Raucci U, Boni A, Evangelisti M et al. Lifestyle Modifications to Help Prevent Headache at a Developmental Age. Front Neurol. 2021; 11: 618375.
15. Aaseth K, Grande RB, Lundqvist C et al. Pericranial tenderness in chronic tension-type headache: the Akershus population-based study of chronic headache. J Headache Pain. 2014; 15(1): 58.
16. Ashina M, Bendtsen L, Jensen R et al. Muscle hardness in patients with chronic tension-type headache: relation to actual headache state. Pain. 1999; 79(2-3): 201-5.
17. Schwedt TJ. Chronic migraine. BMJ. 2014; 348: g1416.
18. Hovaguimian A, Roth J. Management of chronic migraine. BMJ. 2022; 379: e067670.
19. Kung D, Rodriguez G, Evans R. Chronic Migraine: Diagnosis and Management. Neurol Clin. 2023; 41(1): 141-59.

20. Bigal ME, Serrano D, Buse D et al. Acute migraine medications and evolution from episodic to chronic migraine: a longitudinal population-based study. *Headache*. 2008; 48(8): 1157-68.
21. Gribbin CL, Dani KA, Tyagi A. Chronic Migraine: An Update on Diagnosis and Management. *Neurol India*. 2021; 69(Supplement): S67-75.
22. Scher AI, Midgette LA, Lipton RB. Risk factors for headache chronification. *Headache*. 2008; 48(1): 16-25.
23. Manack A, Buse DC, Serrano D et al. Rates, predictors, and consequences of remission from chronic migraine to episodic migraine. *Neurology*. 2011; 76(8): 711-8.
24. Bigal ME, Lipton RB. The differential diagnosis of chronic daily headaches: an algorithm-based approach. *J Headache Pain*. 2007; 8(5): 263-72.
25. Welch KM, Goadsby PJ. Chronic daily headache: nosology and pathophysiology. *Curr Opin Neurol*. 2002; 15(3): 287-95.
26. AlQuliti KW, Alhujeily RM. Medication-overuse headache: clinical profile and management strategies. *Neurosciences (Riyadh)*. 2023; 28(1): 13-8.
27. Cheema S, Mehta D, Ray JC et al. New daily persistent headache: A systematic review and meta-analysis. *Cephalalgia*. 2023; 43(5): 3331024231168089.
28. Lipton RB, Cady RK, Stewart WF et al. Diagnostic lessons from the spectrum study. *Neurology*. 2002; 58(9 Suppl 6): S27-31.
29. Ashina M, Katsarava Z, Do TP et al. Migraine: epidemiology and systems of care. *Lancet*. 2021; 397(10283): 1485-95.
30. GBD 2019 Diseases and Injuries Collaborators. Global burden of 369 diseases and injuries in 204 countries and territories, 1990-2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet*. 2020; 396(10258): 1204-22.
31. Ashina S, Terwindt GM, Steiner TJ et al. Medication overuse headache. *Nat Rev Dis Primers*. 2023; 9(1): 5.
32. De Felice M, Ossipov MH, Wang R et al. Triptan-induced enhancement of neuronal nitric oxide synthase in trigeminal ganglion dural afferents underlies increased responsiveness to potential migraine triggers. *Brain*. 2010; 133(Pt 8): 2475-88.
33. Diener HC, Dodick D, Evers S et al. Pathophysiology, prevention, and treatment of medication overuse headache. *Lancet Neurol*. 2019; 18(9): 891-902.
34. Green AL, Gu P, De Felice M et al. Increased susceptibility to cortical spreading depression in an animal model of medication-overuse headache. *Cephalalgia*. 2014; 34(8): 594-604.
35. Green MW. Medication overuse headache. *Curr Opin Neurol*. 2021; 34(3): 378-83.

Miejsce przeciwciał ścieżki CGRP w leczeniu profilaktycznym migreny

The place of CGRP pathway antibodies in migraine prophylactic treatment

dr n. med. Ewa Czapińska-Ciepiela

Centrum Leczenia Padaczki i Migreny w Krakowie

STRESZCZENIE

Migrena powoduje znaczną niesprawność pacjentów. Istotnym krokiem w jej leczeniu jest zastosowanie terapii profilaktycznych, zmniejszających liczbę dni z migreną w miesiącu i siłę bólu oraz poprawiających działanie leków stosowanych doraźnie. Starsze doustne leki wykorzystywane w tym wskazaniu często mogą powodować działania niepożądane, a ich włączenie jest ograniczone przez indywidualne przeciwwskazania; wysoki jest też odsetek osób rezygnujących z terapii przed czasem. Terapie specyficzne dla migreny opierają się na preparatach hamujących szlak peptydu CGRP, który jest kluczowym przekaźnikiem w mechanizmie powstawania napadów migreny. Obejmują one przeciwciała monoklonalne skierowane przeciw CGRP lub jego receptorowi oraz gepanty. Nowe terapie migreny są zazwyczaj skuteczne i dobrze tolerowane. Profil skuteczności i bezpieczeństwa fremanezumabu, obecnie najczęściej stosowanego przeciwciała przeciw CGRP w Polsce, jest korzystny i przewyższa analogiczne wskaźniki dla niektórych leków starszych (topiramatu, propranololu, walproinianu) oraz toksyny botulinowej. Eksperci stoją na stanowisku, że przeciwciała ścieżki CGRP powinny być jedną z pierwszych opcji terapeutycznych migreny u osób, które kwalifikują się do takiego leczenia.

Słowa kluczowe: migrena, leczenie profilaktyczne migreny, CGRP, przeciwciała monoklonalne przeciw CGRP, gepanty, fremanezumab

ABSTRACT

Migraine causes significant disability in patients. An important step in the treatment of migraine is the use of prophylactic therapies, reducing the number of migraine days per month, the intensity of pain and improving the effect of rescue medications. Older oral medications used for this indication can

Adres do korespondencji

dr n. med. Ewa Czapińska-Ciepiela

Centrum Leczenia Padaczki i Migreny w Krakowie

31-209 Kraków, ul. gen. Augusta Fieldorfa-Niła 14/JU-4; e-mail: eczapinska@clpim.med.pl

cause frequent adverse reactions, their introduction is limited by individual contraindications, besides there is a high percentage of people who discontinue therapy prematurely. Migraine-specific therapies are preparations that inhibit the CGRP (calcitonin gene-related peptide) pathway, which is a vasodilatory neuropeptide that is key in the mechanism of migraine attacks. They include monoclonal antibodies directed against CGRP or its receptor and gepants. New migraine therapies are usually effective and well tolerated. The efficacy and safety profile of fremanezumab, currently the most used anti-CGRP antibody in Poland, is favorable and exceeds the analogous indicators for some older drugs (topiramate, propranolol, valproate) and botulinum toxin. Experts believe that CGRP pathway antibodies should be one of the first treatment options for migraine in people who qualify for such treatment.

Key words: migraine, migraine prophylactic treatment, CGRP, monoclonal antibodies against CGRP, gepants, fremanezumab

WSTĘP

Migrena jest chorobą neurologiczną znacznie obciążającą osoby nią dotknięte [1]. Jej głównym objawem są napady silnego bólu głowy, którym towarzyszą foto- i fonofobia oraz nudności i/lub wymioty oraz tendencja do nasilania się bólu pod wpływem umiarkowanej aktywności fizycznej, co zwykle uniemożliwia choremu codzienne funkcjonowanie [2]. Szacuje się, że na migrenę choruje 10–15% populacji europejskiej [3, 4]. Według statystyk migrena jest drugą główną przyczyną niesprawności spowodowanej chorobami neurologicznymi na świecie u młodych dorosłych w wieku 20–59 lat [5]. Kobiety chorują na migrenę 3 razy częściej niż mężczyźni [6].

LECZENIE PROFILAKTYCZNE MIGRENY

Obok leczenia abortywnego (przerywającego napady) jednym z filarów terapii migreny są metody zapobiegawcze. Mają one na celu zmniejszenie negatywnego wpływu migreny na codzienne życie pacjenta przez zmniejszenie częstości dni, w których występuje migrena, zmniejszenie intensywności bólu, skrócenie czasu jego trwania i redukcję niepełnosprawności, którą powoduje. Skuteczna terapia zapobiegawcza powinna również poprawić reakcję na leki przerywające napad migreny. Szacuje się, że tylko 25% polskich pacjentów chorujących na migrenę i kwalifikujących się do włączenia terapii profilaktycznej migreny otrzymuje ją od swojego lekarza, mimo korzyści, które ona daje [7].

Decyzja o rozpoczęciu profilaktycznego leczenia migreny powinna uwzględniać kilka czynników: częstotliwość, nasilenie i czas trwania napadów migreny, występowanie aury migrenowej, skuteczność leczenia doraźnego, częstotliwość podawania leku, wpływ migreny na codzienne funkcjonowanie, współistnienie innych bólów głowy (np. bólu głowy typu napięciowego) i preferencje pacjenta [8].

Zaleca się rozpoczęcie leczenia profilaktycznego migreny, gdy u chorego występuje jedna lub więcej z następujących sytuacji:

- ≥ 4 dni z migreną w miesiącu
- znaczny wpływ migreny na życie osobiste, społeczne i zawodowe
- zoptymalizowane leczenie doraźne jest nieskuteczne w przerywaniu objawów migreny
- doraźne leki są często stosowane [9].

Ze względu na obciążający charakter objawów i ryzyko ich negatywnych następstw u pacjentów, u których występuje migrena z aurą (zwłaszcza migrena z aurą z pnia mózgu, migrena hemiplegiczna lub aura migrenowa przedłużająca się w czasie), można rozważyć włączenie leczenia zapobiegawczego niezależnie od częstości napadów [9, 10].

LEKI STOSOWANE W PROFILAKTYCE MIGRENY

Istnieje kilka klas leków zapobiegających migrenie: β -blo-kery, leki przeciwnadciśnieniowe, leki przeciwpadaczkowe, leki przeciwdepresyjne, leki ukierunkowane na szlak peptydu związanego z genem kalcytoniny (CGRP, *calcitonin gene-related peptide*) oraz toksyna botulinowa typu A stosowana w leczeniu migreny przewlekłej (tab. 1). Wybór preparatu powinien być uwarunkowany jego spodziewaną skutecznością, tolerancją oraz profilem chorób współistniejących pacjenta, jego wiekiem i płcią oraz rodzajem migreny (postać epizodyczna lub przewlekła). U osób z chorobami współistniejącymi możliwą strategią jest dobór leku kontrolującego jednocześnie objawy obu chorób, jeśli tylko tolerancja i profil przeciwwskazań do stosowania leku na to pozwalają. Optymalnie byłoby jednak, gdyby jedną z opcji leczenia oferowanego pacjentowi na pierwszej wizycie był lek specyficzny dla

migreny [9, 11, 12]. W leczeniu profilaktycznym migreny przewlekłej (w której występuje ≥ 15 dni z bólem głowy w miesiącu, w tym ≥ 8 dni z migrenowym bólem głowy, przez ≥ 3 miesiące [2]), które jest znacząco trudniejsze niż leczenie migreny epizodycznej i obarczone większym ryzykiem niepowodzenia [13], zaleca się stosowanie takich leków jak amitryptylina, kwas walproinowy, topiramát, toksyna botulinowa typu A, przeciwciała monoklonalne przeciw peptydowi i receptorowi dla CGRP oraz atogepant [14, 15].

Tabela 1. Aktualne terapie profilaktyczne migreny [9, 10, 14].

β -blokery Leki przeciwnadciśnieniowe	• propranolol 80–240 mg/24 h • metoprolol 50–200 mg/24 h • kandesartan 16–32 mg/24 h
Leki przeciwdepresyjne	• amitryptylina 50–150 mg/24 h • wenlafaksyna 75–150 mg/24 h
Leki przeciwpadaczkowe	• kwas walproinowy 500–1500 mg/24 h • topiramát 75–100 mg/24 h
Blokery kanałów wapniowych	• flunaryzyna 5–10 mg/24 h
Przeciwciała skierowane przeciwko białku CGRP	• fremanezumab: – 225 mg s.c. co miesiąc – 675 mg s.c. co 3 miesiące • galkanezumab 120 mg s.c. co miesiąc (dawka inicjująca 240 mg) • eptynezumab 100 mg lub 300 mg i.v. co 12 tyg.
Przeciwciała skierowane przeciwko receptorowi dla białka CGRP	• erenumab 70–140 mg s.c. co 4 tygodnie
Gepanty (antagoniści receptora dla CGRP)	• rimegepant 75 mg co 2 dni • atogepant 60 mg/24 h
Toksyna botulinowa typu A	• 155–195 j. co 12 tygodni s.c. w protokole PREEMPT

CGRP (calcitonin gene-related peptide) – peptyd związany z genem kalcytoniny; i.v. (intravenous) – wlew dożylny; s.c. (sub cutem) – wstrzyknięcie podskórne

CZAS OD WŁĄCZENIA LEKU DO UZYSKANIA ODPOWIEDZI NA LECZENIE

Leczenie profilaktyczne w niektórych przypadkach może szybko przynosić korzyści – w ciągu tygodnia w przypadku leków hamujących szlak CGRP (przeciwciał i gepantów) i niekiedy także toksyny botulinowej typu A. Jednak większość starszych leków doustnych potrzebuje co najmniej 4–6 tygodni od osiągnięcia dawki terapeutycznej, aby wykazać efekt przeciwmigrenowy. Ponadto ich skuteczność może być zależna od dawki leku, a możliwa do wprowadzenia dawka jest z kolei zależna od tolerancji leczenia, która dla leków starszych jest znacząco niższa niż w przypadku nowych terapii [9, 16].

OCENA SKUTECZNOŚCI LECZENIA

Szacuje się, że leczenie profilaktyczne migreny jest skuteczne i – co za tym idzie – należy je kontynuować, jeśli w ciągu 3 miesięcy leczenia spełnione jest co najmniej jedno z następujących kryteriów:

1. $\geq 50\%$ zmniejszenie liczby dni z migreną w miesiącu, szacowane na podstawie dzienniczka bólów głowy. U pacjentów z migreną przewlekłą, u których nie udaje się uzyskać takiego efektu, jako kryterium można przyjąć $\geq 30\%$ redukcję liczby dni z migreną.
2. Klinicznie istotna subiektywna poprawa zgłaszana przez pacjenta lub oceniana za pomocą skal ogólnego wrażenia zmiany spowodowanej leczeniem.
3. Klinicznie istotna poprawa w wynikach kwestionariuszy MIDAS (*Migraine Disability Assessment* – kwestionariusz oceny niesprawności spowodowanej migreną) lub HIT-6 (*Headache Impact Test* – kwestionariusz oceny wpływu bólu głowy na codziennie życie).

W przypadku leczenia migreny przewlekłej za pomocą iniekcji toksyny botulinowej typu A czas do uzyskania poprawy może być jednak odroczony i dłuższy niż 3 miesiące. Znaczący klinicznie efekt może wystąpić dopiero po 2 lub 3 cyklach terapii, z których każdy trwa 12 tygodni [9].

KRYTERIA DOBORU ODPOWIEDNIEGO LEKU

U osób z migreną i chorobami współistniejącymi włączenie do terapii starszych leków doustnych może dać szansę zarówno na poprawę przebiegu migreny, jak i zmniejszenie objawów innych schorzeń. Przykładami mogą być stosowanie kandesartanu lub β -blokerów w celu uregulowania nadciśnienia tętniczego lub tachykardii, użycie topiramatu w przypadku współistnienia otyłości lub padaczki, wykorzystanie amitryptyliny w leczeniu współistniejącej bezsenności lub depresji, zastosowanie wenlafaksyny w przypadku współistnienia depresji lub lęku uogólnionego, a kwasu walproinowego u osób chorujących na padaczkę lub chorobę afektywną dwubiegunową [9]. Stosowanie wymienionych leków jest jednak obwarowane licznymi przeciwwskazaniami i obarczone istotnym ryzykiem wystąpienia działań niepożądanych w poszczególnych grupach pacjentów [16]. Przeciwwskazania do stosowania β -blokerów obejmują m.in. astmę i depresję, ponieważ działanie tej grupy może pogarszać przebieg tych chorób. Potencjał prodepresyjny wykazują też topiramát i flunaryzyna [17]. Z uwagi na wysoką teratogenność kwasu walproinowego i topiramatu przeciwwskazania do ich stosowania obejmują okres rozrodczy u kobiet, a więc w praktyce ich włączenie jest niemożliwe u większości pacjentek chorujących na migrenę [18, 19].

Innymi problemami, z którymi stykamy się w czasie leczenia współistniejącej z migreną depresji, są często niewystarczająca skuteczność amitryptyliny w leczeniu zaburzeń nastroju oraz znikomy efekt wenlafaksyny w kontrolowaniu objawów migreny przewlekłej [16, 20]. Z kolei stosowanie leków z grupy inhibitorów zwrotnego wychwytu serotoniny (SSRI, *selective serotonin reuptake inhibitor*), skutecznych w leczeniu depresji, może pogarszać przebieg migreny, a także opóźniać jej rozpoznanie. Problemem związanym ze stosowaniem wszystkich grup leków przeciwdepresyjnych jest też ich możliwa interakcja z tryptanami, agonistami receptorów serotoninergicznych stosowanymi w przerywaniu napadów migreny, której potencjalnym skutkiem może być wystąpienie zagrażającego życiu zespołu serotoninowego [21, 22].

Częstym działaniem niepożądanym związanym ze stosowaniem amitryptyliny, flunaryzyny i kwasu walproinowego jest też przyrost masy ciała, co w dłuższej perspektywie może przyczyniać się do rozwoju otyłości, która pogarsza przebieg migreny i sprzyja jej chronifikacji [23]. Problemem terapii starszych jest też niewielka adherencja pacjenta do zaleceń, co przejawia się odstawieniem leku przed upływem 6 miesięcy, zazwyczaj z powodu jego nietolerancji i/lub trudności z utrzymaniem reżimu codziennego dawkowania [24].

TERAPIE SPECYFICZNE DLA MIGRENY

Nieco inaczej działają terapie specyficzne dla migreny, których lista obejmuje aktualnie leki skierowane przeciwko szlakowi peptydu CGRP. Należą do nich: przeciwciała monoklonalne skierowane przeciw CGRP (fremanezumab, galkanezumab, eptinezumab), przeciwciała monoklonalne skierowane przeciw receptorowi dla CGRP (erenumab) oraz gepanty, będące antagonistami receptora dla CGRP (rimegepant i atogepant). Selektyność mechanizmu ich działania powoduje, że ogólny profil bezpieczeństwa i skuteczności tych leków jest lepszy niż leków starszych [16].

Rola CGRP w migrenie

Kluczową rolę, którą odgrywa peptyd CGRP w patofizjologii migreny, potwierdziły badania ostatnich 40 lat. Po zidentyfikowaniu go w modelach przedklinicznych jako potencjalnego mediatora migreny pionierskie badania wykazały, że stężenie CGRP we krwi jest podwyższone podczas napadu migreny i powraca do stanu wyjściowego po jego przerwaniu [25] oraz że podanie iniekcji z CGRP osobom predysponowanym do migreny może u nich wywołać migrenowy ból głowy [26]. Dzięki temu wiemy, że CGRP jest neuropeptydem o silnych właściwościach wazodylatacyjnych, który uwalniany jest z zakończeń nerwu trójdzielnego w czasie napadu migreny. Mechanizm

jego działania polega na inicjowaniu lokalnego zapalenia neurogennego i rozszerzeniu naczyń oponowych poprzez aktywację cyklicznej adenylowej w komórkach mięśniówki gładkiej naczyń krwionośnych. Rozszerzenie naczyń podrażnia receptory bólowe znajdujące się w ich ścianie, który to sygnał bólowy odbierany jest następnie przez nerw trójdzielnny i przekazywany do jego jądra w pniu mózgu, a stamtąd do wzgórza i kory mózgowej, gdzie interpretowany jest jako bodziec bólowy [27]. Peptyd CGRP wykazuje również działanie na neurony drugo- i trzeciorzędowe, co wydaje się leżeć u podstaw jego roli modulacyjnej w centralnych mechanizmach nocicepcji. Podwyższenie poziomu CGRP u osób chorujących na migrenę zostało powiązane ze zmniejszeniem roli zstępujących mechanizmów hamujących, co z kolei może prowadzić do zwiększonej podatności na napady migreny poprzez uwrażliwienie wielu centralnych obwodów neuronalnych [28–31].

Terapie ścieżki CGRP

Odkrycie roli CGRP pozwoliło zaprojektować, a następnie zastosować w ramach badań klinicznych terapie skierowane przeciwko tej molekuule i jej receptorowi. Większość z tych terapii obecnie zarejestrowana jest u osób dorosłych w leczeniu migreny zarówno epizodycznej, jak i przewlekłej (poza rimegepantem, który zarejestrowany jest w leczeniu migreny epizodycznej i w przerywaniu napadów migreny). Ten fakt sprzyja podejmowaniu decyzji terapeutycznych u pacjentów, u których występuje *continuum* choroby z okresami względnych remisji od migreny epizodycznej i chronifikacji do migreny przewlekłej [12].

Skuteczność i bezpieczeństwo przeciwciał ścieżki CGRP

Skuteczność przeciwciał monoklonalnych anty-CGRP wydaje się niezależna od obecności chorób współistniejących, takich jak depresja [32–34], która zwykle pogarsza przebieg migreny, sprzyjając jej chronifikacji, nadużywaniu leków przeciwbólowych przez chorego i przyczyniając się do obniżenia skuteczności leczenia profilaktycznego [1, 20, 35]. Wykazano, że leczenie przeciwciałami przeciw CGRP jest też skuteczne u osób nadużywających leków abortywnych oraz u pacjentów po niepowodzeniach wcześniejszych terapii profilaktycznych. Leczenie jest przy tym dobrze tolerowane i bezpieczne, także u pacjentów chorujących na migrenę z aurą, którzy mają wyższe ryzyko zdarzeń sercowo-naczyniowych [12, 36, 37]. Jednak terapia przeciwciałami (a także gepantami) niesie za sobą niewielkie ryzyko podwyższenia ciśnienia tętniczego i nasilenia objawu Raynauda (które najczęściej pojawiają się w czasie terapii erenumabem [38–41]), ale nie powoduje poważnych zdarzeń sercowo-naczyniowych [42]. Do najczęstszych działań niepożądanych terapii przeciwciałami przeciw CGRP należą

odczyny w miejscu podania leku [40]. Eksperci zalecają jednak, by ze względu na potencjalnie naczynioskurczowy mechanizm działania przeciwciał ścieżki CGRP nie stosować u chorych na poważne choroby układu krążenia ani w przypadku zaistnienia czynników ryzyka wystąpienia takich chorób jak choroba niedokrwienna serca, zawał serca, udar mózgu czy poważna choroba naczyń obwodowych [11].

Fremanezumab

Fremanezumab to obecnie najczęściej stosowane przeciwciało monoklonalne przeciw CGRP na rynku polskim. W znacznym stopniu przyczynia się do tego dostępność nowego programu leczenia migreny przewlekłej refundowanego w ramach Narodowego Funduszu Zdrowia [13]. Fremanezumab jest humanizowanym przeciwciałem monoklonalnym skierowanym selektywnie przeciwko białku CGRP, zarejestrowanym w leczeniu migreny u osób dorosłych o częstotliwości co najmniej 4 dni w miesiącu, do podawania co miesiąc (225 mg s.c.) lub kwartalnie (675 mg s.c.). W podwójnie zaślepionym badaniu klinicznym u pacjentów, u których 2–4 wcześniejsze próby leczenia profilaktycznego preparatami z różnych grup okazały się nieskuteczne lub były źle tolerowane, leczenie fremanezumabem było związane z poprawą większą niż po placebo zarówno w grupie osób chorujących na migrenę epizodyczną (39% uczestników), jak i w grupie z migreną przewlekłą (61%) [43, 44].

Analiza post hoc wyników badania wykazała, że w tej lekoopornej populacji pacjentów w celu osiągnięcia klinicznie istotnej (50% redukcji liczby dni z obciążającym bólem głowy) odpowiedzi na leczenie fremanezumabem u jednego pacjenta konieczne było stosowanie fremanezumabu w kwartalnym lub miesięcznym dawkowaniu u 4 pacjentów (NNT, *number needed to treat*), przy czym NNT dla osób z migreną epizodyczną wynosiła 2,7 (w podaniu kwartalnym) i 3 (w podaniu miesięcznym), a dla osób z migreną przewlekłą 3,5 (w podaniu kwartalnym) i 4,7 (w podaniu miesięcznym). Żeby u jednego pacjenta wystąpiło działanie niepożądane prowadzące do przerwania leczenia fremanezumabem, musiało zostać poddanych leczeniu 1000 (podanie kwartalne) lub 144 (podanie miesięczne) uczestników badania (NNH, *number needed to harm*). Na podstawie tych danych wykazano, że uczestnik badania miał 258 (w podaniu kwartalnym) lub 37 (w podaniu miesięcznym) razy większe prawdopodobieństwo osiągnięcia klinicznie istotnej odpowiedzi na leczenie niż ryzyko wystą-

pienia działania niepożądanego skutkującego wyłączeniem z badania (LHH, *likelihood of being helped vs. harmed*). Analiza ta pokazuje, że pacjenci z migreną po niepowodzeniach leczenia profilaktycznego mogą odnieść znaczne korzyści z włączenia fremanezumabu nie tylko w zakresie skuteczności, lecz także pod względem tolerancji i bezpieczeństwa terapii. Obliczenie wskaźników NNT, NNH i LHH umożliwiło autorom analizy porównanie terapii fremanezumabem z działaniem innych leków. Wykazało ono, że fremanezumab miał lepszy profil skuteczności i/lub bezpieczeństwa niż topiramát, kwas walproinowy i propranolol w leczeniu migreny epizodycznej, a także topiramát i toksyna botulinowa typu A w leczeniu migreny przewlekłej [45].

ZALECENIA EKSPERTÓW DOTYCZĄCE TERAPII PRZECIW CGRP

Rekomendacje ekspertów wskazują, że leki ukierunkowane na blokowanie szlaku białka CGRP powinny być traktowane jako jedna z opcji terapeutycznych zawartych w pierwszej linii leczenia profilaktycznego migreny [9, 11, 12, 14]. Nie ma bowiem uzasadnienia medycznego (a jedynie ekonomiczne i refundacyjne), by zastosowanie nowych terapii specyficznych dla migreny musiało być poprzedzone próbą stosowania innych leków profilaktycznych. Terapie ukierunkowane na CGRP są na ogół dobrze tolerowaną opcją terapeutyczną, a ich włączenie nie jest obarczone licznymi przeciwwskazaniami, które mają inne uznane metody leczenia zapobiegawczego [12].

PODSUMOWANIE

Terapie specyficzne dla migreny hamujące szlak białka CGRP powinny być oferowane pacjentom jako jedna z możliwości wczesnego leczenia profilaktycznego migreny. Sukcesywnie gromadzone dane z badań rejestracyjnych oraz praktyki klinicznej wskazują na dobry profil skuteczności i bezpieczeństwa przeciwciał szlaku CGRP w leczeniu migreny epizodycznej i przewlekłej. Fremanezumab wydaje się mieć przewagę terapeutyczną nad starszymi terapiami przeciwmigrenowymi oraz toksyną botulinową. Konieczne są dalsze badania w celu określenia bezpieczeństwa i skuteczności długotrwałego stosowania przeciwciał ścieżki CGRP, zwłaszcza u chorujących na migrenę przewlekłą, u których znaczne obciążenie chorobą powoduje, że odstawienie leczenia może okazać się trudne.

Piśmiennictwo

1. Buse D, Manack A, Serrano D et al. Headache impact of chronic and episodic migraine: results from the American Migraine Prevalence and Prevention study. *Headache*. 2012; 52: 3-17. <https://doi.org/10.1111/j.1526-4610.2011.02046.x>.
2. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS) The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. *Cephalalgia*. 2018; 38: 1-211. <https://doi.org/10.1177/0333102417738202>.
3. Steiner TJ, Stovner LJ, Katsarava Z et al. The impact of headache in Europe: principal results of the Eurolight project. *J Headache Pain*. 2014; 15: 31. <https://doi.org/10.1186/1129-2377-15-31>.
4. Stovner L, Hagen K, Jensen R et al. The global burden of headache: a documentation of headache prevalence and disability worldwide. *Cephalalgia*. 2007; 27: 193-210. <https://doi.org/10.1111/j.1468-2982.2007.01288.x>.
5. GBD 2019 Mental Disorders Collaborators. Global, regional, and national burden of 12 mental disorders in 204 countries and territories, 1990-2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet Psychiatry*. 2022; 9: 137-50. [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(21\)00395-3](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(21)00395-3).
6. GBD 2016 Headache Collaborators. Global, regional, and national burden of migraine and tension-type headache, 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet Neurol*. 2018; 17: 954-76. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(18\)30322-3](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(18)30322-3).
7. Waliszewska-Prośół M, Straburzyński M, Czapińska-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: 40. <https://doi.org/10.1186/s10194-023-01575-4>.
8. Ashina M, Buse DC, Ashina H et al. Migraine: integrated approaches to clinical management and emerging treatments. *Lancet*. 2021; 397: 1505-18. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)32342-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)32342-4).
9. Puledda F, Sacco S, Diener H-C et al. International Headache Society Global Practice Recommendations for Preventive Pharmacological Treatment of Migraine. *Cephalalgia*. 2024; 44: 3331024241269735. <https://doi.org/10.1177/03331024241269735>.
10. Eigenbrodt AK, Ashina H, Khan S et al. Diagnosis and management of migraine in ten steps. *Nat Rev Neurol*. 2021; 17: 501-14. <https://doi.org/10.1038/s41582-021-00509-5>.
11. Sacco S, Amin FM, Ashina M et al. European Headache Federation guideline on the use of monoclonal antibodies targeting the calcitonin gene related peptide pathway for migraine prevention – 2022 update. *J Headache Pain*. 2022; 23: 67. <https://doi.org/10.1186/s10194-022-01431-x>.
12. Charles AC, Digre KB, Goadsby PJ et al.; American Headache Society. Calcitonin gene-related peptide-targeting therapies are a first-line option for the prevention of migraine: An American Headache Society position statement update. *Headache*. 2024; 64: 333-41. <https://doi.org/10.1111/head.14692>.
13. Domitrz I, Karaszewski B, Stępień A. Real-world treatment chronic migraine in Poland. *Arch Med Sci*. 2024; 20: 2082-4. <https://doi.org/10.5114/aoms/197281>.
14. Stępień A, Kozubski W, Rożniecki J et al. Migraine treatment – updated recommendations 2024 – development of the Expert Group of the Headache Section of the Polish Neurological Society and the Polish Society for the Study of Pain. *BÓL*. 2024; 25: 1-25. <https://doi.org/10.5604/01.3001.0054.4389>.
15. Domitrz I, Kozubski W, Rożniecki JJ et al. The Polish Headache Society and the Headache Section of the Polish Neurological Society Consensus Statement: update on new pharmacological therapies for migraine in clinical practice and public medication reimbursement program for chronic migraine. *Arch Med Sci*. 2022; 18: 1705-7. <https://doi.org/10.5114/aoms/153955>.
16. 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: 56. <https://doi.org/10.1186/s10194-023-01594-1>.
17. Czapińska-Ciepiela EK. Współwystępowanie migreny z depresją. *Migrena News*. 2023; 4(23): 105-10.
18. European Medicines Agency. PRAC recommends new measures to avoid topiramate exposure in pregnancy 2024. <https://www.ema.europa.eu/en/news/prac-recommends-new-measures-avoid-topiramate-exposure-pregnancy>.
19. European Medicines Agency. New measures to avoid valproate exposure in pregnancy endorsed n.d. <https://www.ema.europa.eu/en/news/new-measures-avoid-valproate-exposure-pregnancy-endorsed>.
20. Stępień A, Słowik A, Domitrz I et al. Experts and national consultants' recommendations regarding management of patients treated for migraine with comorbid depression. Diagnosis. Therapeutic strategies. Part 2. *Psychiatr Pol*. 2022; 56: 711-28. <https://doi.org/10.12740/PP/OnlineFirst/139596>.
21. Stępień A, Słowik A, Domitrz I et al. Experts and national consultants' recommendations regarding management of patients treated for migraine with comorbid depression. Diagnosis. Therapeutic strategies. Part 2. *Psychiatr Pol*. 2022; 56: 711-28. <https://doi.org/10.12740/PP/OnlineFirst/139596>.
22. Stępień A, Domitrz I, Kozubski W et al. Experts and national consultants' recommendations regarding management of patients treated for migraine with comorbid depression. Epidemiology. Pathomechanism. Comorbidity. Part 1. *Psychiatr Pol*. 2022; 56: 697-710. <https://doi.org/10.12740/PP/OnlineFirst/136489>.
23. Torres-Ferrús M, Ursitti F, Alpuente A et al. From transformation to chronification of migraine: pathophysiological and clinical aspects. *J Headache Pain*. 2020; 21: 42. <https://doi.org/10.1186/s10194-020-01111-8>.
24. Hepp Z, Dodick DW, Varon SF et al. Persistence and switching patterns of oral migraine prophylactic medications among patients with chronic migraine: A retrospective claims analysis. *Cephalalgia*. 2017; 37: 470-85. <https://doi.org/10.1177/0333102416678382>.
25. Edvinsson L, Goadsby PJ. Neuropeptides in migraine and cluster headache. *Cephalalgia*. 1994; 14: 320-7. <https://doi.org/10.1046/j.1468-2982.1994.1405320.x>.
26. Ho TW, Edvinsson L, Goadsby PJ. CGRP and its receptors provide new insights into migraine pathophysiology. *Nat Rev Neurol*. 2010; 6: 573-82. <https://doi.org/10.1038/nrneurol.2010.127>.
27. Edvinsson L. The Trigemino-vascular Pathway: Role of CGRP and CGRP Receptors in Migraine. *Headache*. 2017; 57(Suppl 2): 47-55. <https://doi.org/10.1111/head.13081>.
28. Edvinsson L. CGRP and migraine: from bench to bedside. *Rev Neurol (Paris)*. 2021; 177: 785-90. <https://doi.org/10.1016/j.neurol.2021.06.003>.
29. Edvinsson L. The Trigemino-vascular Pathway: Role of CGRP and CGRP Receptors in Migraine. *Headache*. 2017; 57(Suppl 2): 47-55. <https://doi.org/10.1111/head.13081>.
30. Ashina M, Terwindt GM, Al-Karagholi MA-M et al. Migraine: disease characterisation, biomarkers, and precision medicine. *Lancet*. 2021; 397: 1496-504. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)32162-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)32162-0).
31. Puledda F, Silva EM, Suwanlaong K, Goadsby PJ. Migraine: from pathophysiology to treatment. *J Neurol*. 2023; 270: 3654-66. <https://doi.org/10.1007/s00415-023-11706-1>.
32. Lipton RB, Cohen JM, Galic M et al. Effects of fremanezumab in patients with chronic migraine and comorbid depression: Subgroup analysis of the randomized HALO CM study. *Headache*. 2021; 61: 662-72. <https://doi.org/10.1111/head.14097>.

33. de Vries Lentsch S, van der Arend BWH, de Boer I et al. Depression and treatment with anti-calcitonin gene related peptide (CGRP) (ligand or receptor) antibodies for migraine. *Eur J Neurol*. 2024; 31(2): e16106. <https://doi.org/10.1111/ene.16106>.
34. Silvestro M, Tessitore A, Orologio I et al. Galcanezumab effect on "whole pain burden" and multidimensional outcomes in migraine patients with previous unsuccessful treatments: a real-world experience. *J Headache Pain*. 2022; 23: 69. <https://doi.org/10.1186/s10194-022-01436-6>.
35. Ashina S, Serrano D, Lipton RB et al. Depression and risk of transformation of episodic to chronic migraine. *J Headache Pain*. 2012; 13: 615-24. <https://doi.org/10.1007/s10194-012-0479-9>.
36. Giri S, Tronvik E, Linde M et al. Randomized controlled studies evaluating Topiramate, Botulinum toxin type A, and mABs targeting CGRP in patients with chronic migraine and medication overuse headache: A systematic review and meta-analysis. *Cephalalgia*. 2023; 43: 3331024231156922. <https://doi.org/10.1177/03331024231156922>.
37. Diener HC, Rizzoli P. Chronic migraine and medication overuse. *Handb Clin Neurol*. 2023; 198: 187-200. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-823356-6.00008-1>.
38. Saely S, Croteau D, Jawdzik L et al. Hypertension: A new safety risk for patients treated with erenumab. *Headache*. 2021; 61: 202-8. <https://doi.org/10.1111/head.14051>.
39. Wang K, Fenton BT, Dao VX et al. Trajectory of blood pressure after initiating anti-calcitonin gene-related peptide treatment of migraine: a target trial emulation from the veterans health administration. *J Headache Pain*. 2023; 24: 108. <https://doi.org/10.1186/s10194-023-01640-y>.
40. Sun W, Li Y, Xia B et al. Adverse event reporting of four anti-Calcitonin gene-related peptide monoclonal antibodies for migraine prevention: a real-world study based on the FDA adverse event reporting system. *Front Pharmacol*. 2023; 14: 1257282. <https://doi.org/10.3389/fphar.2023.1257282>.
41. de Vries Lentsch S, van der Arend BWH, Maassen VanDenBrink A et al. Blood Pressure in Patients With Migraine Treated With Monoclonal Anti-CGRP (Receptor) Antibodies: A Prospective Follow-up Study. *Neurology*. 2022; 99: e1897-904. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000201008>.
42. Silberstein SD, Reshef S, Cohen JM et al. Adverse Events Reported with Therapies Targeting the CGRP Pathway During the First 6 Months Post-launch: A Retrospective Analysis Using the FDA Adverse Events Reporting System. *Adv Ther*. 2023; 40: 445-59. <https://doi.org/10.1007/s12325-022-02346-4>.
43. Ferrari MD, Diener HC, Ning X et al. Fremanezumab versus placebo for migraine prevention in patients with documented failure to up to four migraine preventive medication classes (FOCUS): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3b trial. *Lancet*. 2019; 394: 1030-40. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)31946-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)31946-4).
44. Ashina M, Cohen JM, Galic M et al. Efficacy and safety of fremanezumab in patients with episodic and chronic migraine with documented inadequate response to 2 to 4 classes of migraine preventive medications over 6 months of treatment in the phase 3b FOCUS study. *J Headache Pain*. 2021; 22: 68. <https://doi.org/10.1186/s10194-021-01279-7>.
45. Ashina M, Mitsikostas DD, Ramirez Campos V et al. Numbers needed to treat or harm and likelihood of being helped versus harmed for fremanezumab in patients who had prior inadequate response to two to four classes of migraine preventive medications: A post hoc analysis. *Headache*. 2023; 63: 1351-8. <https://doi.org/10.1111/head.14651>.

50 mg, 6 tabl.
100 mg, 6 tabl.

ApoMigra

Sumatriptan



Sumatriptan, np. **ApoMigra**,
to złoty standard w leczeniu
doraźnym migreny zarówno
z aurą, jak i bez aury¹

ApoMigra, 50 mg, 100 mg Skrócona Informacja o Leku

ApoMigra, 50 mg, 100 mg, tabletki. Każda tabletka zawiera odpowiednio 50 mg lub 100 mg sumatriptanu (*Sumatriptanum*) w postaci sumatriptanu bursztynianu. **Postać farmaceutyczna:** Tabletki. *ApoMigra, 50 mg:* białe do prawie białych, owalne, dwuwypukłe tabletki niepowlekane, z wytłoczonym „C” na jednej stronie i „33” na drugiej stronie. *100 mg:* białe do prawie białych, owalne, dwuwypukłe tabletki niepowlekane, z wytłoczonym „C” na jednej stronie i „34” na drugiej stronie. **Wskazania do stosowania:** Lek ApoMigra jest wskazany do łagodzenia ostrych napadów migreny z aurą lub bez aury. Lek ApoMigra należy go stosować tylko wtedy, gdy migrena została zdiagnozowana przez lekarza. **Dawkowanie i sposób podawania:** **Dorośli** Sumatriptan jest wskazany do leczenia ostrych, sporadycznych ataków migreny. Nie należy stosować go zapobiegawczo, ani przekraczać zalecanej dawki leku. Lek ApoMigra należy przyjmować jak najwcześniej, po wystąpieniu bólu migrenowego, jednakże jest on równie skuteczny, jeśli jest stosowany w późniejszym czasie napadu migreny. Pojedyncza dawka doustna sumatriptanu 50 mg to jedna tabletka. U niektórych pacjentów konieczne może być zastosowanie dawki 100 mg. Jeśli u pacjenta wystąpiła odpowiedź na pierwszą dawkę, ale objawy powracają, można podać drugą dawkę, pod warunkiem, że między obiema dawkami zostanie zachowany minimalny odstęp czasu wynoszący 2 godziny. Nie należy przyjmować dawki większej niż 300 mg w ciągu 24 godzin. Pacjenci, którzy nie zareagują na przepisaną dawkę leku ApoMigra, nie powinni przyjmować drugiej dawki w ciągu tego samego ataku. W takich przypadkach atak migreny można leczyć paracetamolem, kwasem acetylosalicylowym lub niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi. Lek ApoMigra może zostać zastosowany do kolejnych ataków. Sumatriptan jest zalecany w monoterapii leczenia ostrego napadu migreny i nie należy go stosować w skojarzeniu z ergotaminą lub jej pochodnymi (w tym z metylergidem), (patrz: CHPL). **Sposób podawania:** doustnie. Tabletkę należy połknąć w całości, popijając szklanką wody. **Dzieci i młodzież** Nie określono skuteczności i bezpieczeństwa stosowania sumatriptanu u dzieci w wieku poniżej 10 lat. Brak danych klinicznych dotyczących tej grupy wiekowej. W badaniach klinicznych prowadzonych u młodzieży w wieku od 10 do 17 lat nie wykazano skuteczności i bezpieczeństwa stosowania sumatriptanu w tej grupie wiekowej. Dlatego nie zaleca się stosowania sumatriptanu u młodzieży w wieku od 10 do 17 lat (patrz: CHPL). **Osoby w podeszłym wieku (w wieku powyżej 65 lat)** Doświadczenie dotyczące stosowania sumatriptanu u pacjentów w tej grupie jest ograniczone. Farmakokinetyka nie różni się istotnie od osób z młodszej populacji, ale do czasu uzyskania dalszych danych klinicznych nie zaleca się stosowania sumatriptanu u pacjentów w wieku powyżej 65 lat. **Przeciwwskazania:** Nadwrażliwość na sumatriptan lub którąkolwiek substancję pomocniczą (patrz: CHPL). Sumatriptanu nie należy podawać pacjentom po przebytej zawale mięśnia sercowego lub chorem na niedokrwinną chorobę serca, ze skurczem naczyń wieńcowych (dławica Prinzmetal’a), z chorobą naczyń obwodowych lub pacjentom z objawami związanymi z chorobą niedokrwinną serca. Sumatriptanu nie należy podawać pacjentom z historią udaru mózgu (CVA) lub przejściowym udarem niedokrwinnym (TIA). Sumatriptanu nie należy podawać pacjentom z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby. Stosowanie sumatriptanu u pacjentów z umiarkowanym i ciężkim nadciśnieniem tętniczym i łagodnym niekontrolowanym nadciśnieniem jest przeciwwskazane. Jednoczesne stosowanie ergotaminy lub jej pochodnych (w tym metysergidu) lub agonisty tryptanu / 5-hydroksytryptaminy, (5-HT₂) z sumatriptanem jest przeciwwskazane (patrz: CHPL). Równoczesne podawanie inhibitorów monoaminooksydazy i sumatriptanu jest przeciwwskazane. Sumatriptanu nie wolno stosować w ciągu 2 tygodni od zaprzestania leczenia inhibitorami monoaminooksydazy. **Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania:** (patrz: CHPL). **Produkt leczniczy ApoMigra zawiera sól:** lek zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na tabletkę, co oznacza, że jest zasadniczo „wolny od sodu”. **Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji.** Brak danych dotyczących interakcji z propranolemolem, flunarizyną, pizotifenem czy alkoholem. Dane dotyczące interakcji z produktami leczniczymi zawierającymi ergotaminę lub inny tryptan/agonistę receptora 5-HT₂, są ograniczone. Ze względu na teoretyczną możliwość zwiększenia ryzyka wystąpienia skurczu naczyń wieńcowych, jednoczesne stosowanie tych produktów jest przeciwwskazane (patrz: CHPL). Nie jest znany okres, jaki należy zachować pomiędzy podaniem sumatriptanu i produktów zawierających ergotaminę lub inny tryptan/agonistę receptora 5-HT₂. Zależy on również od stosowanych dawek i stosowanych produktów. Działania tych leków mogą się sumować. Zaleca się podanie sumatriptanu nie wcześniej niż po upływie 24 godzin od zastosowania produktu zawierającego ergotaminę lub inny tryptan/agonistę receptora 5-HT₂. Odwrotnie, zaleca się oczekiwanie co najmniej 6 godzin po podaniu sumatriptanu przed zastosowaniem produktu zawierającego ergotaminę i co najmniej 24 godziny przed podaniem innego tryptanu/agonisty receptora 5-HT₂. Ze względu na możliwość wystąpienia interakcji pomiędzy sumatriptanem a inhibitorami monoaminooksydazy (MAOIs), ich jednoczesne stosowanie jest przeciwwskazane (patrz: CHPL). Istnieją rzadkie doniesienia po wprowadzeniu produktu do obrotu opisujące pacjentów z zespołem serotoninowym (w tym zmiany stanu psychicznego, niestabilność autonomicznego układu nerwowego oraz zaburzenia nerwowo-mięśniowe) po zastosowaniu leków z grupy SSRI i sumatriptanu. Zespół serotoninowy odnotowano po jednoczesnym podaniu tryptanów i SSRI (patrz: CHPL). **Wpływ na płodność, ciążę i laktację.** **Ciąża.** Dostępne są dane uzyskane po wprowadzeniu produktu do obrotu, dotyczące stosowania sumatriptanu u ponad 1000 kobiet w pierwszym tryestrze ciąży. Chociaż dane te zawierają informacje niewystarczające do wyłączenia definitywnych wniosków, nie wskazują na istnienie zwiększonego ryzyka powstawania wad wrodzonych u dzieci. Doświadczenie ze stosowaniem sumatriptanu w drugim i trzecim tryestrze ciąży jest ograniczone. Badania doświadczalne przeprowadzone na zwierzętach nie wykazały bezpośredniego działania teratogennego lub szkodliwego wpływu leku na rozwój około- i poporodowy. Jednakże lek może powodować zmniejszenie przeżywalności embrionów i płodów u królika (patrz: CHPL). Podawanie sumatriptanu należy rozważyć tylko wtedy, gdy korzyści dla matki przewyższają możliwe ryzyko dla płodu. **Karmienie piersią.** Wykazano, że po podskórnym podaniu sumatriptanu przenika do mleka matki. Ekspozycja dziecka można ograniczyć unikając karmienia piersią przez 12 godzin od przyjęcia produktu leczniczego. Należy pozbyć się mleka wytworzonego w trakcie stosowania leczenia. **Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn** Nie przeprowadzono badań dotyczących wpływu leku na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu. Migrena lub jej leczenie za pomocą sumatriptanu mogą powodować senność. Może to wpływać na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. **Działania niepożądane:** Podane działania niepożądane podzielono według klasyfikacji układów i narządów oraz częstotliwości występowania, które zdefiniowano następująco: Bardzo często ($\geq 1/10$), Często ($\geq 1/100$, $< 1/10$), Niezbyt często ($\geq 1/1000$, $< 1/100$) Rzadko ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$) Bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), Częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych). Niektóre z objawów zgłaszanych jako działania niepożądane, mogą być związane z objawami migreny. **Dane z badań klinicznych. Zaburzenia układu nerwowego:** Często: zawroty głowy, senność, zaburzenia czucia, w tym parestezie i niedoculica. **Zaburzenia naczyniowe:** Często: przejściowe zwiększenie ciśnienia tętniczego krwi, występujące wkrótce po podaniu produktu, nagłe zaczerwienienie skóry. **Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia:** Często: duszność. **Zaburzenia żołądkowo-jelitowe:** Często: u niektórych pacjentów występują nudności i wymioty, ale nie jest jasne, czy są zależne od sumatriptanu, czy od choroby podstawowej. Częstość nieznana: dysfagia. **Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej:** Często: uczucie ciężkości (zwykle przejściowe, może być nasilone i może dotyczyć dowolnej części ciała, w tym klatki piersiowej i gardła), bóle mięśniowe. **Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania:** Często: ból, uczucie gorąca lub zimna, ucisk lub zaciskanie (zwykle przejściowe, mogą być nasilone i mogą dotyczyć dowolnej części ciała, w tym klatki piersiowej i gardła), uczucie osłabienia, zmęczenie (oba objawy są zwykle łagodne lub umiarkowane i przemijające). Częstość nieznana: Ból wywołany urazem, ból wywołany zapaleniem. **Badania diagnostyczne:** Bardzo rzadko: niekiedy obserwowano niewielkie zaburzenia w testach czynności wątroby. **Dane po wprowadzeniu do obrotu. Zaburzenia układu immunologicznego:** Częstość nieznana: reakcje nadwrażliwości, począwszy od nadwrażliwości skórnej do wstrząsu anafilaktycznego. **Zaburzenia układu nerwowego:** Częstość nieznana: drgawki, chociaż niektóre z nich występowały u pacjentów z drgawkami w wywiadzie lub stanami predysponującymi do drgawek, istnieją również doniesienia u pacjentów, u których nie występują takie czynniki predysponujące, drżenie, dystonia, oczopląs, mroczki. **Zaburzenia oka:** Częstość nieznana: migotanie, podwójne widzenie, ograniczenie pola widzenia, utrata wzroku, w tym zgłoszenia trwałego uszkodzenia, jednak zaburzenia widzenia mogą również wystąpić niezależnie podczas napadu migreny. **Zaburzenia serca:** Częstość nieznana: bradykardia, tachykardia, kołatanie serca, zaburzenia rytmu serca, przejściowe zmiany niedokrwienne w EKG, skurcz naczyń wieńcowych serca, dławica piersiowa, zawał mięśnia sercowego (patrz: CHPL). **Zaburzenia naczyniowe:** Częstość nieznana: niedociśnienie, zespół Raynaud’a. **Zaburzenia żołądka i jelit:** Częstość nieznana: niedokrwienne zapalenie jelita grubego, biegunka. **Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej:** Częstość nieznana: sztywność karku, bóle stawów. **Zaburzenia psychiczne:** Częstość nieznana: lęk. **Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej:** Częstość nieznana: nadmierne pocenie. **Przedawkowanie.** Dawki doustne większe niż 400 mg oraz dawki podane podskórnie większe niż 16 mg nie powodowały innych działań niepożądanych niż wcześniej opisane. W przypadku przedawkowania, pacjenta należy obserwować przez co najmniej 10 godzin, a jeśli trzeba należy zastosować standardowe leczenie wspomagające. Nie wiadomo czy hemodializa dializą otrzewnową wpływa na stężenie sumatriptanu w osoczu. **Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu:** Aurovitas Pharma Polska Sp. z o.o., ul. Sokratesa 13D lokal 27, 01-909 Warszawa. **Numerzy pozwoleń na dopuszczenie do obrotu:** 50 mg: 24933, 100 mg: 24934. Pozwolenia wydane przez Prezesa URPLWMPB. **Kategoria dostępności:** Lek wydawany z przepisu lekarza - Rp. Szczegółowe informacje: patrz CHPL (data ostatniej rewizji dokumentu: 04.2021). **Odpłatność:** Produkt pełnopłatny. **Wszelkich informacji udziela:** Aurovitas Pharma Polska Sp. z o.o., ul. Grochowska 312, 03-840 Warszawa, e-mail: office@aurovitas.pl, tel: +48 22 311 20 00, strona internetowa: www.aurovitas.pl

1. Kacprzak A., Domitrz L., Sumatriptan w leczeniu napadu migreny – przegląd piśmiennictwa, Migrena News, Vol. 3/Nr 4 (11), 2020: s. 65-70. Artykuł poglądowy; dostęp: <http://www.ptbg.pl/pdf/MS-2020-4.pdf>.

Sumatriptan pozostaje złotym standardem w leczeniu napadu migreny

Sumatriptan remains as the gold standard in the treatment of a migraine attack

dr n. med. Katarzyna Kępczyńska

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

STRESZCZENIE

Migrena należy do najczęstszych pierwotnych bólów głowy. Jest chorobą neurologiczną, która wywiera istotny wpływ na życie społeczne. Opracowanie leków tryptanowych było jednym z największych osiągnięć w neurologii, a sumatriptan pozostaje złotym standardem w leczeniu napadów migreny. Rekomendowany jest głównie do przerywania lub łagodzenia umiarkowanych i ciężkich napadów migreny. Odpowiedź terapeutyczna i szybkość działania zależą od dawki i drogi podania.

Słowa kluczowe: migrena, sumatriptan, tryptan, polekowy ból głowy

ABSTRACT

Migraine is one of the most common primary headaches. It is a neurological disease, which effects a significant impact on social life. The development of triptans was one of the greatest achievements in neurology and sumatriptan remains the gold standard for treating migraine attacks. It is recommended to relief moderate or severe migraine attacks. Therapeutic response and rapidity of action depend on the dose and the route of administration.

Key words: migraine, sumatriptan, triptans, medication overuse headache

Adres do korespondencji

dr n. med. Katarzyna Kępczyńska

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

WSTĘP

Migrena należy do najczęstszych pierwotnych bólów głowy, dotyczy bowiem aż 10–15% populacji ogólnej na świecie [1]. To przewlekła choroba objawiająca 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 przebiegach łagodnym i umiarkowanym stosowane są proste leki przeciwbólowe z grupy 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 w terapii tej choroby. Sumatryptan jest pierwszym lekiem rekomendowanym do przerywania lub łagodzenia umiarkowanych i ciężkich napadów migreny. Sumatryptan jest dostępny w Polsce w postaciach doustnej, podskórnej i donosowej.

MECHANIZM DZIAŁANIA SUMATRYPTANU

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. Efektem 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 [4, 5]. Mechanizm działania sumatryptanu polega na hamowaniu okołonaczyniowego stanu zapalnego w naczyniach oponowych przez wywołanie ich obkurczenia. Dane naukowe wskazują również na możliwe działanie ośrodkowe leku z uwagi na przenikanie przez barierę krew–mózg, ale w małych ilościach, i tym samym możliwość hamowania transmisji bólu z jądra ogoniastego nerwu trójdzielnego do wzgórza [6, 7].

WSKAZANIA I DAWKOWANIE

Wskazaniem do zastosowania leku jest doraźne leczenie napadów migreny z aurą lub bez aury. Sumatryptan działa najskuteczniej, kiedy zostanie przyjęty na początku napadu mi-

greny (doustnie 50–100 mg, doodbytniczo 25 mg, donosowo 10–20 mg, podskórnie 6 mg). Zalecany jest również do leczenia doraźnego klasterowego bólu głowy (podskórnie 6 mg, donosowo 20–40 mg) [8]. Lek jest skuteczny we wczesnej i w późnej fazie okresu bólowego, ale najbardziej – na początku jego wystąpienia. Po blisko godzinie rozwija się sensytyzacja ośrodkowa, co osłabia działanie sumatryptanu.

Jeśli aura migrenowa poprzedza migrenowy ból głowy, to sumatryptan stosuje się dopiero, gdy rozpocznie się ból. Jeżeli pierwsza dawka leku okaże się nieskuteczna lub tylko częściowo złagodzi objawy migreny, to drugą dawkę zaleca się przyjąć po 2 h.

Stosowanie sumatryptanu, tak jak innych tryptanów, powinno być ograniczone do maksymalnie 9 dni w miesiącu, ponieważ częstsze może prowadzić do rozwinięcia się bólu głowy spowodowanego nadużywaniem leków doraźnych (polekowy ból głowy), a tym samym do transformacji migreny epizodycznej w postać przewlekłą [8]. Ale ryzyko nadużywania tryptanów jest istotnie mniejsze niż ryzyko nadużywania leków przeciwbólowych dostępnych bez recepty, takich jak NLPZ, paracetamol czy leki zawierające kodeinę [8].

DLACZEGO SUMATRYPTAN?

Sumatryptan ma ugruntowaną pozycję wśród leków przeciwmigrenowych, dlatego jest uznawany za złoty standard w leczeniu napadu migreny? Jest to tryptan przebadany w największej liczbie badań klinicznych, a skuteczność nowych leków tryptanowych jest zawsze oceniana w odniesieniu do niego [9]. Zgodnie z rekomendacjami skuteczność sumatryptanu, podobnie jak innych tryptanów, oceniana jest na poziomie A [8].

Po raz pierwszy skuteczność sumatryptanu (w postaci doustnej) wykazano w grupie 30 chorych [10]. Wyniki potwierdzono w podwójnie zaślepionym, randomizowanym badaniu, w którym sumatryptan podawano w iniekcjach podskórnych [11]. Skuteczność sumatryptanu w postaci doustnej oceniano w zakresie dawek od 25 mg do 300 mg, w efekcie 100 mg uznano za dawkę referencyjną (służącą do porównań z innymi terapiami) [12].

Niewątpliwie dużą przewagą sumatryptanu nad innymi lekami z tej grupy jest dostępność w różnych postaciach: doustnej, doodbytniczej, iniekcji podskórnych oraz aerozolu donosowego. Różne drogi podania leku ułatwiają jego stosowanie u pacjentów, którzy nie są w stanie przyjąć tabletek doustnie ze względu na towarzyszące nudności i wymioty.

Kolejną zaletą stosowania sumatryptanu parenteralnie w postaci iniekcji podskórnej jest jego szybki początek działania, obserwowany już 10–15 min po podaniu. Podobny efekt można zaobserwować przy aplikacji preparatów donosowych (efekt występuje po 15 min), natomiast przy formach dojelitowych rezultatu należy się spodziewać dopiero po blisko 45 min [13].

Głównym punktem końcowym w ocenie skuteczności jest uwolnienie od bólu. Całkowite po 2 h od przyjęcia 50 mg sumatryptanu uzyskuje 27,5% pacjentów, a od przyjęcia 100 mg – u 32,1%. Istotne zmniejszenie się bólu obserwowane jest u ok. 50–60% chorych [13, 14].

BEZPIECZEŃSTWO

Sumatryptan jest zazwyczaj dobrze tolerowany. W dawce 100 mg doustnie wywołuje działania niepożądane u ok. 13% chorych. Poważne działania niepożądane rejestruje się tylko u 0,14% pacjentów. Do najczęstszych należą: złe samopoczucie, zmęczenie, nudności i wymioty. Rzadziej obserwowane są: reakcje alergiczne, zawroty głowy, parestezje, przemijające uczucie ucisku w klatce piersiowej, zaczerwienienie powłok skórnych, ból szyi, senność. Po podaniu podskórnym można zauważyć reakcje w miejscu wkłucia, a po podaniu donosowym – zaburzenia smaku [15, 16].

Przeciwwskazaniami do stosowania tryptanów są rzadkie postaci migreny, takie jak migrena z aurą z pnia mózgu, migrena połowiczoporażna oraz migrena z przedłużającą się aurą wzrokową [17]. Leki te nie są także zalecane u kobiet w ciąży i karmiących [18]. Należy jednak też podkreślić, że rejestry ciążowe prowadzone wśród kobiet w ciąży leczonych sumatryptanem nie wskazują na większe ryzyko powikłań niż u kobiet z migreną, które nie stosowały tryptanów. Większość ekspertów uważa, że okazjonalne przyjmowanie sumatryptanu w ciąży i podczas karmienia piersią jest stosunkowo bezpieczne [18, 19].

Zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego należy zachować ostrożność w trakcie stosowania sumatryptanu u chorych na padaczkę [20]. Ponapadowy ból głowy występuje u ok. 40–50% chorych na epilepsję i często ma cechy migreny [21]. Mimo że ponapadowy ból głowy można skutecznie leczyć, wielu lekarzy nadal obawia się stosowania tryptanów u osób chorych na padaczkę. Szacuje się, że tylko połowa pacjentów z padaczką otrzymuje doraźne leczenie przerywające ponapadowy ból głowy [22]. Sumatryptan jest w tym przypadku skuteczną i bezpieczną opcją terapeutyczną. Wykazano, że jego stosowanie nie wpływa na zapis elektroencefalograficzny

(EEG) ani nie nasila napadów padaczkowych u chorych na epilepsję [23].

SUMATRYPTAN W ŚWIELE NOWYCH LEKÓW

Nocyceptywny szlak sygnałowy powiązany z CGRP jest kluczowy dla patofizjologii migreny. Przedstawiciel gepantów – rimegepant, antagonist receptoru CGRP stosowany m.in. w doraźnym leczeniu migreny – jest obecnie dostępny również w Polsce. Lasmiditan w odróżnieniu od tryptanów działa poprzez receptory 5-HT_{1F} i nie ma mechanizmu naczynioskurczowego. Dotychczas nie przeprowadzono badań *head-to-head* porównujących skuteczność tryptanów ze skutecznością ditanów lub gepantów.

W 2014 r. w badaniu II fazy przeprowadzonym u 799 chorych, zaprojektowanym w celu zdefiniowania najskuteczniejszej i jednocześnie bezpiecznej pojedynczej dawki rimegepantu zastosowano 75 mg, 150 mg oraz 300 mg, a jako aktywny komparator wprowadzono sumatryptan w dawce 100 mg. Wszystkie trzy badane dawki okazały się skuteczniejsze niż placebo [24].

Gepanty w przeciwieństwie do tryptanów nie wywołują bólu głowy z nadużywania leków ani nie mają działania naczynioskurczowego, dzięki czemu stanowią korzystną alternatywę zwłaszcza dla chorych, u których stosowanie tryptanów nie jest wskazane. Ponadto z uwagi na inne mechanizmy działania mogą one okazać się skuteczne u chorych nieuzyskujących odpowiedzi po tryptanach.

Obecnie efekty terapii łączonej gepantami i innymi lekami wpływającymi na uwalnianie CGRP są znane w ograniczonym zakresie. W badaniu eksperymentalnym na myszach udowodniono, że jednoczesne zastosowanie tryptanu (sumatryptanu) i gepantu (olcegepantu) nie powoduje sumowania się efektów [25]. Wydaje się, że leczenie doraźne danego napadu gepantami oraz innymi lekami, np. tryptanami czy ditanami, może być bezpieczne, jednak ze względu na to, że leki te wpływają na uwalnianie CGRP, określenie bezpieczeństwa takiego połączenia wymaga dalszych obserwacji.

WNIOSKI

Sumatryptan jest skutecznym i dobrze tolerowanym lekiem stosowanym doraźnie w napadach migreny z aurą i migreny bez aury oraz klasterowego bólu głowy. Stanowi leczenie pierwszego rzutu u chorych z migrenowymi bólami głowy o nasileniu umiarkowanym lub silnym, u których dotychczasowa terapia przeciwbólowa okazała się nieskuteczna. Różnorod-

ność postaci umożliwia dobór preparatu odpowiedniego do charakteru napadu i preferencji chorego.

Sumatryptan w świetle 30-letniego doświadczenia pozostaje złotym standardem leczenia napadów migreny, chociaż u części chorych jest on przeciwwskazany, nieskuteczny lub źle tolerowany.

Nowe metody leczenia abortywnego migreny, czyli gepanty oraz ditany, mają porównywalną skuteczność i mogą stanowić alternatywę dla chorych, u których tryptany okazały się nieskuteczne lub były źle tolerowane.

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. Macone AE, Perloff MD. Triptans and migraine: advances in use, administration, formulation, and development. *Expert Opin Pharmacother*. 2017; 18: 387-97.
5. 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.
6. 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): E633-42.
7. 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.
8. Stępień A, Kozubski W, Rożniecki J et al. Migraine treatment – updated recommendations 2024 – development of the Expert Group of the Headache Section of the Polish Neurological Society and the Polish Society for the Study of Pain. *Ból*. 2024; 25(1): 9-33.
9. Thorlund K, Toor K, Wu P et al. Comparative tolerability of treatments for acute migraine: A network meta-analysis. *Cephalalgia*. 2017; 37: 965-78.
10. Doenicke A, Brand J, Perrin VL. Possible benefit of GR43175, a novel 5-HT₁-like receptor agonist, for the acute treatment of severe migraine. *Lancet*. 1988; 1: 1309-11.
11. The Subcutaneous Sumatriptan International Study Group. Treatment of migraine attacks with sumatriptan. *N Engl J Med*. 1991; 325: 316-21.
12. Dechant KL, Clissold SP. Sumatriptan: a review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic efficacy in the acute treatment of migraine and cluster headache. *Drugs*. 1992; 43: 776-98.
13. Ferrari MD, Roon KI, Lipton RB et al. Triptans (serotonin, 5-HT_{1B/1D} agonists) in acute migraine treatment: a meta-analysis of 53 trials. *Lancet*. 2001; 358: 1668-75.
14. Thorlund K, Mills EJ, Wu P et al. Comparative efficacy of triptans for the abortive treatment of migraine: a multiple treatment comparison meta-analysis. *Cephalalgia*. 2014; 34(4): 258-67.
15. de Boer I, Verhagen IE, Souza MNP et al. Place of next generation acute migraine specific treatments among triptans, non-responders and contraindications to triptans and possible combination therapies. *Cephalalgia*. 2023; 43(2): 3331024221143773.
16. Dodick D, Lipton RB, Martin V et al. Consensus statement: cardiovascular safety profile of triptans (5-HT agonists) in the acute treatment of migraine. *Headache*. 2004; 44: 414-25.
17. Klapper J, Mathew N, Nett R. Triptans in the treatment of basilar migraine and migraine with prolonged aura. *Headache*. 2001; 41(10): 981-4.
18. Spielmann K, Kayser A, Beck E et al. Pregnancy outcome after anti-migraine triptan use: A prospective observational cohort study. *Cephalalgia*. 2018; 38: 1081-92.
19. Calhoun AH. Migraine Treatment in Pregnancy and Lactation. *Curr Pain Headache Rep*. 2017; 21: 46.
20. Charakterystyka produktu leczniczego Sumamigren 100 mg tabletki. Polpharma. 2023.
21. Shahisavandi M, Zeraatpisheh Z, Rostaminejad M et al. Treatment of postictal headache: a systematic review and future directions. *Epilepsy Behav*. 2021; 119: 107971.
22. Ito M, Adachi N, Nakamura F et al. Characteristics of postictal headache in patients with partial epilepsy. *Cephalalgia*. 2004; 24: 23-8.
23. Czapieńska-Ciepiela E. Treatment of migraine in a patient with epilepsy. *Wiad Lek*. 2018; 71: 1793-802.
24. Marcus R, Goadsby PJ, Dodick D et al. BMS-927711 for the acute treatment of migraine: A double-blind, randomized, placebo controlled, dose-ranging trial. *Cephalalgia*. 2014; 34: 114-25.
25. Ersten C, Christensen SL, Olesen J et al. No additive effect of combining sumatriptan and olcegepant in the GTN mouse model of migraine. *Cephalalgia*. 2021; 41: 329-39.

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.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO AJOVY 225 mg roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce AJOVY 225 mg roztwór do wstrzykiwań we wstrzykawku 2. **SKŁAD JAKOŚCIOWY IŁOŚCIOWY** Ampułko-strzykawka Każda ampułko-strzykawka zawiera 225 mg fremezanumabu. Wstrzykawkę półautomatyczny napelnięny Każdy wstrzykawkę półautomatyczny napelnięny wstrzykawką zawiera 225 mg fremezanumabu. Fremezanumab jest humanizowanym przeciwciałem monoklonalnym wytwarzany metodą rekombinacji DNA w komórkach jądka chomika chińskiego (ang. Chinese hamster ovary, CHO). Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1. **3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA** Roztwór do wstrzykiwań (wstrzyknięcie). Przejrzysty do palizującego, bezbarwny do leko 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 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 fremezanumabem 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 fremezanumabu w planowanym terminie, dawkowanie należy wznowić możliwie jak najszybciej, stosując zalecaną 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 fremezanumabu u pacjentów w wieku ≥65 lat. Zgodnie z wynikami analizy farmakokinetyki populacyjnej modyfikacja dawki nie jest wymagana (patrz punkt 5.2 ChPL). Zbadanie czynności nerek lub wątroby U pacjentów z łagodnymi do umiarkowanymi 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. 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 fremezanumabu (patrz punkt 4.8 ChPL). Większość reakcji wystąpiła w ciągu 24 godzin od podania, chociaż niektóre reakcje były opóźnione. Należy ostrzec pacjentów informując o objawach związanych z reakcjami nadwrażliwości. Jeśli wystąpi ciężka reakcja nadwrażliwości, należy wdrożyć odpowiednie leczenie i przerwać podawanie fremezanumabu (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 stosowano łącznie ponad 2 500 pacjentów (ponad 1 900 pacjentów-lat). Ponad 1 400 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 [26%]). Tabulacyjny 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 (≥1/100 do <1/10); często (≥1/100 do <1/100); niezbyt często (≥1/1 000 do <1/100); rzadko (≥1/10 000 do <1/1 000); bardzo rzadko (<1/10 000). W obrębie każdej klasy układów i narządów działania niepożądane produktu leczniczego zostały uporządkowane według częstości występowania, przy czym jako pierwsze wymieniono najczęstsze działania niepożądane.

Zidentyfikowano następujące działania niepożądane dotyczące produktu leczniczego AJOVY (patrz tabela 1).

Tabela 1: Działania niepożądane

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

Opis wybranych działań niepożądanych Reakcje w miejscu wstrzyknięcia Najczęściej obserwowanymi miejscowymi reakcjami w miejscu wstrzyknięcia był ból, stwardnienie i rumień. Wszystkie miejscowe reakcje w miejscu wstrzyknięcia miały charakter przemijający, a ich nasilenie było przeważnie łagodne do umiarkowanego. Ból, stwardnienie i rumień zazwyczaj obserwowano bezpośrednio po wstrzyknięciu, podczas gdy świąd i wysypka pojawiały się w ciągu mediany czasu wynoszącej, odpowiednio, 24 i 48 godzin. Wszystkie reakcje w miejscu wstrzyknięcia ustępowały najczęściej w ciągu kilku godzin lub dni. Reakcje w miejscu wstrzyknięcia zasadniczo nie wymagały odstawienia produktu leczniczego. Ciężkie reakcje nadwrażliwości Reakcje anafilaktyczne zgłaszano rzadko. Reakcje występowały w większości w ciągu 24 godzin od podania, chociaż niektóre były opóźnione. Immunogenność W badaniach kontrolowanych placebo u 0,4% pacjentów (6 z 1701) leczonych fremezanumabem wykazały się przeciwciała przeciwkowe. Miano tych przeciwciał było niskie. U jednego z tych 6 pacjentów wykazały się przeciwciała neutralizujące. W trakcie 12-miesięcznego leczenia, przeciwciała przeciwkowe wykryto u 2,3% pacjentów (43 z 1888), a u 0,95% pacjentów wykazały się przeciwciała neutralizujące. Wykazanie przeciwciał przeciwkowych nie wpływało na bezpieczeństwo stosowania ani skuteczność fremezanumabu. Zgłaszanie podejrzanego działania niepożądanych Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzanego działania niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzanego 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.ozdrowie.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** Wydane przez Komisję Europejską Ampułko-strzykawka: EU/1/19/1358/001 – 1 ampułko-strzykawka, EU/1/19/1358/002 – 3 ampułko-strzykawki. Wstrzykawkę: EU/1/19/1358/003 – 1 wstrzykawkę półautomatyczny napelnięny, EU/1/19/1358/004 – 3 wstrzykawkę półautomatyczny napelnięne. **10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO** 06.11.2023 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. Cena detaliczna: Ajovy, roztwór do wstrzykiwań, 225 mg x1 amp.-stryk, 1,5 ml – lek refundowany w ramach programu lekowego. Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy: oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją – B.133; poziom odpłatności: bezpłatny – 0,00 zł. (Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 11 grudnia 2023 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 stycznia 2024 r.). Informacji udziela: Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o., ul. Osmańska 12, 02-823 Warszawa, tel. +48 22 345 93 00, www.teva.pl. Charakterystyka Produktu Leczniczego dostępna na stronie www.tevamed.pl

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO Zolmiles, 2,5 mg, tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej Zolmiles, 5 mg, tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej **2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I IŁOŚCIOWY** Każda tabletką ulegającą rozpadowi w jamie ustnej 2,5 mg zawiera 2,5 mg zolmitriptanu. Każda tabletką ulegającą rozpadowi w jamie ustnej 5 mg zawiera 5 mg zolmitriptanu. Substancja pomocnicza o znanym działaniu: Każda tabletką ulegającą rozpadowi w jamie ustnej 2,5 mg zawiera 0,3 mg glukozy (składnik maltodekstryny) oraz 4 mg aspartamu. Każda tabletką ulegającą rozpadowi w jamie ustnej 5 mg zawiera 0,6 mg glukozy (składnik maltodekstryny) oraz 8 mg aspartamu. Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt CHPL 6.1. **3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA** Tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej Zolmiles, 2,5 mg, tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej są białej, okrągłej i płaskiej, o średnicy . Zolmiles, 5 mg, tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej są białej, okrągłej i płaskiej, o średnicy . **4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE** 4.1 Wskazania do stosowania Dorazne leczenie bólu migrenowego, z aurą lub bez aury. 4.2 Dawkowanie i sposób podawania Dawkowanie Dla dawek, których nie można uzyskać za pomocą tabletki o tej mocy, dostępne są inne formy tego produktu leczniczego. Zalecana dawka zolmitriptanu w leczeniu napadu bólu migrenowego wynosi 2,5 mg. Zaleca się, aby zolmitriptan zażyć jak najszybciej po wystąpieniu migrenowego bólu głowy, ale jest on także skuteczny, jeżeli zostanie zastosowany w późniejszym czasie. Jeśli w ciągu 24 godzin od zacycia początkowej dawki wystąpi nawrót objawów, można zastosować dawkę drugiej dawki. Jeśli wystąpi konieczność podania drugiej dawki, nie należy jej stosować wcześniej niż po dwóch godzinach od zacycia pierwszej dawki. Jeśli u pacjenta nie wystąpiła odpowiedź po podaniu pierwszej dawki, jest mało prawdopodobne, żeby kolejna dawka była skuteczna w tym samym napadzie. Jeżeli pacjent nie odczuje ulgi po przyjęciu leku w dawce 2,5 mg, kolejne napady można leczyć podając zolmitriptan w dawkach 5 mg. Całkowita dawka dobową nie powinna przekroczyć 10 mg. W ciągu 24 godzin można przyjąć nie więcej niż 2 dawki zolmitriptanu. Zolmitriptan nie jest wskazany w profilaktyce napadów migreny. Dzieci i młodzież (w wieku poniżej 12 lat) Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania zolmitriptanu w postaci tabletek nie były oceniane u dzieci. Dlatego nie zaleca się jego stosowania w tej grupie pacjentów. Młodzież (w wieku 12–17 lat) Skuteczność zolmitriptanu w tabletkach nie została wykazana podczas badań klinicznych kontrolowanych placebo u pacjentów w wieku 12–17 lat. Dlatego nie zaleca się jego stosowania w tej grupie pacjentów. Stosowanie u pacjentów w wieku powyżej 65 lat Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania zolmitriptanu nie były oceniane u pacjentów w wieku powyżej 65 lat. Pacjentów z jego stosowania w tej grupie pacjentów. Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby U pacjentów z niewielkimi do umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby, dostosowanie dawki nie jest wymagane, jednakże w przypadku pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby zaleca się stosowanie maksymalnej dawki 5 mg na dobę. Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek Nie jest wymagane dostosowanie dawki leku u pacjentów z kłrensem kreatyniny powyżej 15 ml/min. (Patrz punkt 4.3 i punkt 5.2). Interakcje z innymi produktami leczniczymi wymagające dostosowania dawki (patrz punkt CHPL 4.5) U pacjentów leczonych inhibitorami monoaminoooksydazy (MAO-A) maksymalna dawka to 5 mg zolmitriptanu na dobę. U pacjentów przyjmujących cytrydymę maksymalną dawką zolmitriptanu wynosi 5 mg na dobę. U pacjentów leczonych inhibitorami izoenzymu CYP 1A2, takimi jak fluoksamina i antybiotyk z grupy chinolonów (na przykład cyprofloksacyna), maksymalna dawka zolmitriptanu wynosi 5 mg na dobę. Sposób podawania Nie ma potrzeby przyjmowania tabletek z płynem. Tabletkę rozpущa się na języku i jest polykana ze śliną. Ta postać może być stosowana w przypadkach, gdy niedostępne są płyny lub w celu uniknięcia nudności i wymiotów, które mogą towarzyszyć przyjmowaniu tabletek z płynem. Jednakże, możliwe jest wystąpienie spowodowanego wchłaniania zolmitriptanu z tabletek ulegających rozpadowi, co może opóźnić rozpoczęcie działania produktu leczniczego. Opakowanie blistrów należy otworzyć poprzez usunięcie folii (tabletek nie należy wyiskać z folii). Tabletkę należy umieścić na języku, gdzie zostanie rozpущzona, a następnie połknąć ze śliną. 4.3 Przeciwwskazania Nadwrażliwość na substancję czynną lub którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1. Umiarkowane lub ciężkie nadciśnienie tętnicze oraz łagodne, niekontrolowane lekami nadciśnienie tętnicze. Ta grupa zwązków (agonistów receptora 5HT1B/1D) powoduje skurcz naczyń wieńcowych, z tego powodu w badaniach klinicznych nie uczestniczyli pacjenci z chorobą niedokrwienną serca. Dlatego też nie zaleca się stosowania u pacjentów po zwąziale mięśnia sercowego lub z chorobą niedokrwienną serca, ze skurczem naczyń wieńcowych (dławica Prinzmetal’a), z chorobą naczyń obwodowych lub u pacjentów, u których występują objawy przedmiotowe i podmiotowe choroby niedokrwiennej serca. Przeciwwskazane jest jednocześnie stosowanie zolmitriptanu z ergotaminą, pochodnymi ergotaminy (w tym metysergidem), z sumatryptanem, naratryptanem oraz z innymi agonistami receptorów 5HT1B/1D (patrz punkt CHPL 4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji). Nie należy stosować zolmitriptanu u pacjentów z incydentem naczyniowo-mózgowym (CVA) lub z napadami przemijającego niedokrwienia mózgu (TIA) w wywiadzie. Zolmitriptan jest przeciwwskazany u pacjentów z kłrensem kreatyniny mniejszym niż 15 ml/min. 4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania Zolmitriptan należy stosować tylko w razie jednoczesnego rozpoznania migreny. Tak jak w przypadku innych terapii stosowanych w napadach migreny, u pacjentów, u których wcześniej nie rozpoznano migreny i u pacjentów z uprzednio rozpoznaną migreną, u których ból przebiega z nietypowymi objawami, należy zachować ostrożność i wykluczyć inne ciężkie schorzenia neurologiczne. Zolmitriptan nie jest wskazany do stosowania w migrenie hemiplegicznej, podstawnej lub ofałmoplegicznej. U pacjentów leczonych agonistami receptorów 5HT1B/1D występuje zwiększone ryzyko udaru i innych zdarzeń mózgowo-naczyniowych. Należy zauważyć, że pacjenci z migreną mogą należeć do osób z grupy ryzyka wystąpienia niektórych incydentów mózgowo-naczyniowych. Nie należy stosować zolmitriptanu u pacjentów z objawowym zespołem WolffaParkinsonaWhite’a lub zaburzeniami rytmu serca związanymi z obecnością dodatkowych dróg przewodzenia w mięśniu sercowym. W bardzo rzadkich przypadkach po zastosowaniu zolmitriptanu, podobnie jak po zażyciu innych produktów leczniczych z grupy agonistów receptora 5HT1B/1D, obserwowano skurcz naczyń wieńcowych, objawy choroby niedokrwiennej serca i zawał mięśnia sercowego. Zolmitriptanu nie należy stosować u pacjentów, u których istnieją czyniki ryzyka choroby niedokrwiennej serca (tę palenie tytoniu, nadciśnienie tętnicze, hiperlipidemia, cukrzyca, czynniki dziedziczne) bez wcześniejszych badań wykluczających choroby układu krążenia (patrz punkt CHPL 4.3.). Zalecenie to dotyczy przede wszystkim kobiet po menopauzie i mężczyzn w wieku powyżej 40 lat, u których występują czynniki ryzyka. Czasami pomimo przeprowadzonych badań nie u każdego pacjenta z niedokrwinną chorobą serca, udaje się ją wykryć i w bardzo rzadkich przypadkach odnotowano ciężkie zdarzenia sercowe u pacjentów, u których w przeprowadzonych badaniach nie wykryto chorób sercowo-naczyniowych. Po zastosowaniu zolmitriptanu, podobnie jak w przypadku stosowania innych produktów leczniczych z grupy agonistów receptora 5HT1B/1D, opisywano występowanie uczucia ciężaru, ucisku lub napięcia w okolicy przedsercowej (patrz punkt CHPL 4.8.). Jeżeli pojawia się ból w klatce piersiowej lub występują inne objawy charakterystyczne dla choroby niedokrwiennej serca, należy odstawić zolmitriptan aż do uzyskania wyników odpowiednich badań. Podobnie jak inne produkty lecznicze z grupy agonistów receptora 5HT1B/1D, zolmitriptan może powodować przemijający wzrost ciśnienia tętniczego zarówno u pacjentów ze stwierdzonym nadciśnieniem tętniczym w wywiadzie, jak i u tych, u których ciśnienie było dotychczas prawidłowe. Bardzo rzadko wzrost ciśnienia tętniczego był istotny klinicznie. Zalecane dawkowanie zolmitriptanu nie powinno zostać przekroczone. Działania niepożądane mogą występować częściej podczas jednoczesnego stosowania tryptanów i preparatów ziołowych zawierających ziele dziurawca (Hypericum perforatum). Zespół serotoninowy (objęmujący zaburzenia stanu psychicznego, zaburzenia układu autonomicznego i zaburzenia nerwowo-mięśniowe) obserwowano w następstwie jednoczesnego przyjmowania tryptanów i selektywnych inhibitorów wychwyty zwrotnego serotonininy (SSRI) lub inhibitorów wychwyty zwrotnego noradrenaliny (SNRI). Tęgo typu reakcje mogą być ciężkie. Jeżeli jednocześnie stosowanie zolmitriptanu i inhibitorów wychwyty zwrotnego serotonininy (SSRI) lub noradrenaliny (SNRI) jest uzasadnione klinicznie, zalecana jest odpowiednia obserwacja pacjenta, zwłaszcza podczas rozpoczynania leczenia, zwiększania dawki lub wprowadzania do leczenia innego leku serotoninergicznego (patrz punkt CHPL 4.5). Długotrwałe stosowanie jakiegokolwiek rodzaju leków przeciwbólowych może nasilać ból głowy. Jeżeli taki stan wystąpił lub istnieje podejrzenie, że może wystąpić, należy zasięgnąć porady lekarza i nie należy kontynuować leczenia. Rozpoznanie bólów głowy występujących z powodu nadużycia leków należy podejrzewać u pacjentów, którzy mają częste lub codzienne bóle głowy, pomimo (lub z powodu) regularnego stosowania leków przeciwbólowych. Substancje pomocnicze Glukoza (składnik maltodekstryny) Pacjenci z zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy, nie powinni przyjmować tego produktu leczniczego. Aspartam (E951) Aspartam to podaniu doustnym jest hydrolizowany w przewodzie pokarmowym. Jednym z głównych produktów hydrolizy jest fenylalanina. Może być szkodliwy dla pacjentów z fenylketonurią (PKU). Sód Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na tabletkę ulegającą rozpadowi w jamie ustnej, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”. 4.8 Działania niepożądane Możliwe działania niepożądane są zwykle przemijające, z tendencją do wystąpienia w ciągu czterech godzin od zacycia leku, a ich częstość jest taka sama po kolejnych dawkach i ustępują samowolnie bez dodatkowego leczenia. Częstość występowania działań niepożądanych zdefiniowano następująco: bardzo często (≥1/100), często (≥1/100 do <1/100), niezbyt często (≥1/1 000 do <1/100), rzadko (≥1/10 000 do <1/1 000), bardzo rzadko (<1/10 000), niezmana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych). W ramach każdej grupy działania niepożądane są przedstawione w kolejności zmniejszającej się ciężkości. Następujące działania niepożądane obserwowano po podaniu zolmitriptanu: Zaburzenia układu immunologicznego Rzadko: reakcje nadwrażliwości, w tym pokrzywka, obrzęk naczynioruchowy i reakcje anafilaktyczne. Zaburzenia układu nerwowego Często: nieprawidłowości lub zaburzenia czucia, zawroty głowy pochodzenia ośrodkowego, ból głowy, przeczulica, parestezja, senność, uczucie gorąca. Zaburzenia serca Często: kołatanie serca Niezbyt często: tachykardia Bardzo rzadko: zawał serca, dławica piersiowa, skurcz tętnicy wieńcowej. Zaburzenia naczyniowe Niezbyt często: nieznaczny wzrost ciśnienia krwi, przemijające zwiększenie ciśnienia krwi. Zaburzenia układu krążenia i jelit Często: bóle brzucha, nudności, wymioty, suchość w jamie ustnej, dysfagia Bardzo rzadko: niedokrwienie lub zawał (np. niedokrwienie jelita cienkiego, zawał jelita, zawał śledziony), zaburzenia objawy może być krwawa biegunka lub bóle brzucha. Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej Często: osłabienie siły mięśni, ból mięśni. Zaburzenia nerek i dróg moczowych Niezbyt często: wielomocz, zwiększenie częstości oddawania moczu Bardzo rzadko: parcie na mocz. Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania Często: astenia, ociężałość, sztywność, ból lub ucisk w gardle, szty, korycznacych lub kłacie piersiowej. Niektóre objawy mogą być częścią samego napadu migreny. Zgłaszanie podejrzanego działania niepożądanych Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzanego działania niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzanego 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.ozdrowie.gov.pl>. Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu. **7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU** Actavis Group PTC ehf. Dalskraun 1 220 Hafnarfjörður Islandia Numer pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 2,5 mg: 16952 5 mg: 16953 wydane przez Prezesa URP/WMPB **10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO** 16.05.2023 r.

Kategoria dostępności RP – Produkt wydawany z przepisu lekarza.

Charakterystyka Produktu Leczniczego dostępna na stronie www.tevamed.pl

od **A** jak **AJOVY**[®]
fremanezumab

**AJOVY[®] – JEDYNE¹ przeciwciało monoklonalne
anty-CGRP, stosowane w PROFILAKTYCE MIGRENY[#],
które może być podawane podskórnie co miesiąc
lub co kwartał²**

- Szybki efekt działania – mniej dni z migreną w porównaniu z placebo
już w 1. tygodniu od podania AJOVY[®]*,2-4

do **Z** jak **Zolmiles**
Zolmitriptan

**ZOLMILES – JEDYNY tryptan w aptekach w Polsce
w postaci tabletki ulegającej rozpadowi
w jamie ustnej (ODT)⁵ – TERAPIA DORAŻNA MIGRENY^{**}**

- Zolmiles w postaci ODT nie wymaga popijania⁶,
może być przyjęty w dowolnej sytuacji⁷

U osób dorosłych, u których występują co najmniej 4 dni z migreną w miesiącu.

* U pacjentów z migreną epizodyczną (p < 0,0001)^{2,3}. Szybki efekt działania leku wykazano także dla populacji pacjentów z migreną przewlekłą (mniej dni z bólem głowy o co najmniej umiarkowanym nasileniu vs placebo, p < 0,0001)^{2,4}.

** Dorażne leczenie bólu migrenowego, z aurą lub bez aury⁶.

ODT – tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej (ang. orally disintegrating tablet).

1. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines> (dostęp: 05.02.2024 r.). 2. Charakterystyka Produktu Leczniczego AJOVY[®], listopad 2023 r. 3. Dodick DW et al. Effect of fremanezumab compared with placebo for prevention of episodic migraine: a randomized clinical trial. JAMA 2018; 319(19):1999-2008. 4. Silberstein SD et al. Fremanezumab for the preventive treatment of chronic migraine. N Engl J Med 2017; 377(22):2113-2122. 5. Based on internal analysis by Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o. using data from the following source: IQVIA Poland National Sales Data for the period 01/2024; Molecule: Triptans (Almotriptan, Eletriptan, Frovatriptan, Rizatriptan, Sumatriptan, Zolmitriptan), NFC123: AAB ORAL DISINTEGRATING TABS, Units, reflecting estimates of real-world activity. Copyright IQVIA. All rights reserved. 6. Charakterystyka Produktu Leczniczego Zolmiles, maj 2023 r. 7. Kokoszka A et al. Wiadomości Psychiatriczne. 2010;13(2):70-77.