

migrena

NEWS

WPŁYW ZMIAN HORMONALNYCH

w cyklu życia kobiety na przebieg migreny

MIGRENA I DEPRESJA

– czy fremanezumab może okazać się wspólnym mianownikiem?

TOKSYNA BOTULINOWA I MIGRENA.

Kiedy warto rozważyć terapię?

PRZYPADEK KLINICZNY PACJENTKI

CIERPIĄCEJ NA MIGRENĘ EPIZODYCZNĄ

z częstymi napadami, u której wprowadzono leczenie rimegepantem



Migtan

sumatryptan

Migrena znika w Mig



Niewielka, łatwa do zażycia
tabletką



Złoty standard leczenia
nasilonych napadów migreny¹



Dbą 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

- 31 **Słowo wstępne**
- 33 **Wpływ zmian hormonalnych w cyklu życia kobiety na przebieg migreny**
Marcin Kopka
- 41 **Migrena i depresja – czy fremanezumab może okazać się wspólnym mianownikiem?**
Piotr Chądzynski, Olga Grodzka
- 47 **Toksyna botulinowa i migrena. Kiedy warto rozważyć terapię?**
Anna Łapaj
- 54 **Przypadek kliniczny pacjentki cierpiącej na migrenę epizodyczną z częstymi napadami, u której wprowadzono leczenie rimegepantem**
Marta Swarowska-Skuza



Szanowni Państwo!

Drodzy Czytelnicy!

Kolejny numer naszego pisma jest gotowy, więc przekazujemy Państwu kolejne artykuły. Warto zwrócić uwagę na tekst napisany przez dra Marcina Kopkę z Warszawy. Autor omawia w nim wpływ zmian hormonalnych w cyklu życia kobiety na przebieg migreny i prezentuje najistotniejsze informacje przydatne w codziennej praktyce klinicznej.

Kolejne dwa istotne merytorycznie artykuły zostały przygotowane przez aktywnych klinicznie i doświadczonych, choć młodych, neurologów z Kliniki Neurologii Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego. Dotyczą one leczenia profilaktycznego migreny (zarówno epizodycznej, jak i przewlekłej) w kontekście zwracania uwagi na inne problemy zdrowotne pacjenta. Warto także zapoznać się z opisem przypadku pacjentki leczonej profilaktycznie antagonistą receptora CGRP. Zachęcając Państwa do lektury, pragnę życzyć dobrego i owocnego wypoczynku w okresie trwających wakacji.

prof. dr hab. n. med. i n. o zdr. Izabela Domitrz

Wpływ zmian hormonalnych w cyklu życia kobiety na przebieg migreny

The influence of hormonal changes in a woman's life cycle on the course of migraine

dr n. med. Marcin Kopka

Centrum Medyczne NeuroProtect

STRESZCZENIE

Migrena występuje 3 razy częściej u kobiet niż u mężczyzn. Napady u kobiet mogą być częstsze i intensywniejsze, a ryzyko chronifikacji podwyższone. Hormony płciowe mogą zarówno odgrywać rolę w powstawaniu migreny, jak i przyczyniać się do rozprzestrzeniania bólu. Wahania stężeń hormonów regulują cykl menstruacyjny, ciążę, połóg, okres okołomenopauzalny i menopauzę. Napady migreny w związku z menstruacją występują u znacznej liczby kobiet w wieku rozrodczym. Kobiety zgłaszają większe nasilenie objawów migreny w okresach wahań hormonów płciowych, takich jak okres dojrzewania, ciążę i okołomenopauzalny. Choć występowanie migreny menstruacyjnej próbowano wyjaśnić hipotezą odstawienia estrogenu, to krytyczna analiza dostępnych danych ujawnia ograniczone i sprzeczne dowody na jej poparcie. Wpływ hormonów na przebieg migreny jest nadal słabo wyjaśniony i wymaga dalszych obserwacji.

Słowa kluczowe: migrena, estrogen, kobiety

ABSTRACT

Migraine affects women 3 times more often than it does men. Women can have more frequent and intense headaches with a higher risk of chronification. Female sex hormones may have both a causal role in migraine generation and also contribute to pain propagation. Fluctuations in the levels of these

Adres do korespondencji

dr n. med. Marcin Kopka

Centrum Medyczne NeuroProtect, 01-684 Warszawa, ul. Klaudyńy 16C

e-mail: marcin.kopka@neuroprotect.pl

hormones regulate the menstrual cycle, pregnancy, puerperium, perimenopause, and menopause. The significant number of women of reproductive age who report migraine attacks in relation to their menstruation. Women report higher levels of migraine symptoms during periods of sex hormone fluctuation, particularly during puberty, pregnancy, and perimenopause. The menstrual migraine is explained by estrogen-withdrawal hypothesis. However critical review of current available data reveals limited and conflicting evidence to support this hypothesis. The influence of hormones on the course of migraine is still poorly understood and requires further observation.

Key words: migraine, estrogen, women

WPROWADZENIE

Migrena jest jedną z najczęstszych dolegliwości w populacji żeńskiej. Zgodnie z wynikami *Global Burden of Diseases Study* to najbardziej upośledzające schorzenie u młodych kobiet [1]. Z uwagi na specyfikę postępowania diagnostycznego i leczenia szczególnej uwagi wymagają okresy okołomiesiączkowy, ciąży, karmienia piersią oraz menopauzy. Dochodzi w nich do wzrostu lub zmniejszenia nasilenia niektórych bólów głowy. Wpływ hormonów, choć do końca niepoznany, jest ewidentny [2].

EPIDEMIOLOGIA MIGRENY

Występowanie migreny u dzieci jest podobne u obu płci, jednak ok. 9. r.ż. zaczyna ona być częstsza u dziewczynek [3]. Migrena często występuje po raz pierwszy w czasie pierwszej miesiączki, kiedy rozpoczynają się zmiany hormonalne. Wczesna miesiączka wydaje się czynnikiem rozwoju migreny [4]. Szczyt zachorowań na migrenę z aurą przypada na wiek 12–13 lat, natomiast na migrenę bez aury zwykle kilka lat później [4–6]. Ryzyko rozwoju migreny u kobiet jest 3 razy większe niż u mężczyzn [5]. Częściej stosują one leki przeciwbólowe, a obciążenie chorobą jest u nich większe [4, 6]. U wielu kobiet przebieg migreny zmienia się w ciągu życia wraz ze zmianą cyklu hormonalnego. Pomimo wyraźnych różnic epidemiologicznych w występowaniu migreny zależnie od płci mechanizmy leżące u podstaw tego wzorca pozostają słabo poznane. Uważa się, że istotny udział mają w tym hormony płciowe.

ROLA HORMONÓW

Cykl menstruacyjny u kobiet rozpoczyna się miesiączką i kończy ostatniego dnia poprzedzającego kolejną miesiączkę. Wymaga to zharmonizowanej aktywności podwzgórza (hormonu uwalniającego hormon luteinizujący, hormonu uwalniającego gonadotropinę), przysadki mózgowej (hormonu luteinizującego, hormonu folikulotropowego) i jajników (estrogenu, progesteronu) [7].

Chociaż wpływ hormonów na migrenę nie jest znany, to nie ulega wątpliwości, że takie zjawisko istnieje. Większość dostępnych w literaturze danych skupia się na wpływie estrogenu. Moduluje on neurotransmisję serotonergiczną, aktywuje endogenne układy opioidowe i wywołuje zmiany naczyniowe przez hamowanie reakcji zapalnych [8]. Rola progesteronu nie została do końca poznana, ale zgodnie z wynikami badań eksperymentalnych może on pełnić funkcję ochronną w mechanizmie hamowania obrzęku neurogennego, wydzielania histaminy przez komórki tuczne oraz produkcji prostaglandyn [4, 6, 9]. Niektóre badania sugerują, że także testosteron może odgrywać rolę w migrenie u kobiet, jednak nie zostało to wystarczająco dobrze zbadane [7]. Brane pod uwagę potencjalne mechanizmy jego działania obejmują modulację przepływu krwi w mózgu, wpływ na układ serotonergiczny i podatność na rozprzestrzeniającą się depresję korową [4, 10].

Poza wpływem hormonów płciowych sugeruje się czynnościowe interakcje między receptorami estrogenowymi a receptorami peptydu związanego z genem kalcytoniny (CGRP, *calcitonin gene-related peptide*) i oksytocyny. Ponadto peptydy przysadkowe, takie jak prolaktyna, mogą przyczyniać się do wpływu estrogenu na migrenę [11, 12]. Zgodnie z wynikami przeglądu narracyjnego chociaż i prolaktyna, i oksytocyna biorą udział w przetwarzaniu bodźców bólowych, to działają opozycyjnie względem siebie. Prolaktyna może wzmacniać odczuwanie bólu, co z kolei może prowadzić do chronifikacji migreny. Przeciwnie oksytocyna charakteryzuje się działaniem przeciwbólowym, co jest szczególnie wyraźne podczas ciąży [13].

Terapia hormonalna pacjentów transpłciowych

Wpływ terapii hormonalnej na występowanie bólu głowy wydaje się również istotny u pacjentów transpłciowych, jednak dostępnych danych na ten temat jest niewiele i konieczne

są dalsze badania [14, 15]. Zgodnie z wynikami pracy na niewielkiej grupie w Holandii częstość występowania migreny u kobiet transpłciowych przyjmujących terapię hormonalną potwierdzającą płeć wynosiła 26% – podobna częstość występowała u kobiet (25%), ale była znacznie wyższa niż u mężczyzn (7,5%). Również aurę stwierdzano częściej, niż oczekiwano. Potwierdza to teorię, że hormony płciowe (zwłaszcza estrogen) odgrywają znaczącą rolę w ekspresji migreny i wyjaśniają wyższą częstość występowania migreny u kobiet. U mężczyzn transseksualnych napady migreny mogą być nadal wywoływane wahaniami stężenia estrogenu, nawet w przypadku braku miesiączki. W takich sytuacjach pomocne może być stosowanie progesteronu. Testosteron może zmniejszyć częstotliwość i nasilenie ataków migreny u mężczyzn transseksualnych, u których już wcześniej występowała migrena [16].

MIESIĄCZKA

Za miesiączkę uważa się krwawienie endometrium wynikające z normalnego cyklu miesięczkowego lub z odstawienia egzogennych progestagenów, jak w przypadku stosowania złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych lub hormonalnej terapii zastępczej (HRT, *hormone replacement therapy*). Miesiączka jest ważnym czynnikiem zwiększającym ryzyko wystąpienia napadów migreny, przy czym jest ono największe w okresie od 2 dni przed miesiączką do pierwszych 3 dni krwawienia (dni -2 i +3 cyklu miesięczkowego) [17]. Związek między migreną a cyklem miesięczkowym zgłasza prawie połowa chorych na migrenę kobiet [5].

Hipoteza odstawienia estrogenu

Wiodącą teorią próbującą wyjaśnić występowanie migreny menstruacyjnej była sformułowana przez Sommerville'a w latach 70. XX w. hipoteza odstawienia estrogenu (*estrogen withdrawal hypothesis*) [18]. Krytyczna ocena dostępnych obecnie danych ujawnia ograniczone i sprzeczne dowody na jej poparcie. Choć wydaje się oczywiste, że wahania stężenia estrogenu mają związek z patofizjologią migreny, to dokładne mechanizmy tego zjawiska pozostają przedmiotem toczącej się debaty [19]. Przyszłe badania powinny zostać przeprowadzone na większych i dobrze zdefiniowanych kohortach ludzkich przy użyciu spójnych procedur metodologicznych i skupić się na wyjaśnieniu patogenezy migreny menstruacyjnej.

Poza spadkiem stężenia estrogenów w końcu fazy lutealnej jako możliwe patomechanizmy napadu migreny miesięczkowej rozważa się uwalnianie prostaglandyn na początku krwawienia miesięcznego, dysproporcję stężenia progesteronu do estrogenów oraz wahania stężenia prolaktyny [20].

Klasyfikacja migreny miesięczkowej

Zgodnie z Międzynarodową Klasyfikacją Bólów Głowy wydanie 3 (ICHD-3, *International Classification of Headache Disorders*) wyróżnia się 2 podtypy migreny menstruacyjnej [21]:

- czystą migrenę miesięczkową (PMM, *pure menstrual migraine*)
- migrenę związaną z miesiączką (MRM, *menstrual related migraine*).

PMM definiowana jest jako migrena (z aurą lub bez aury) występująca między dwoma dniami poprzedzającymi miesiączkę a jej dniem trzecim. Napady występują w 2 z 3 kolejnych cykli miesięczkowych [21]. W MRM – w odróżnieniu od PMM – napady migreny występują również poza miesiączką. Częstości występowania PMM i MRM w populacji ogólnej szacowane są odpowiednio na 1% i 7% [22].

Obraz kliniczny

Napady migreny w okresie menstruacyjnym różnią się od występujących poza tym okresem. Napady menstruacyjne często bardziej upośledzają codzienne funkcjonowanie chorych i mogą trwać dłużej, nawet o 35%, niż te niezwiązane z cyklem menstruacyjnym [23]. Niektóre dane wskazują, że ataki okomiesięczkowe wiążą się z silniejszym bólem oraz większym nasileniem fotofobii i fonofobii [23]. Charakteryzują się częstszymi nawrotami oraz słabszą reaktywnością na zastosowane leczenie [6, 23, 24].

Leczenie doraźne migreny miesięczkowej

Zasady leczenia migreny menstruacyjnej są podobne do stosowanych w terapii napadów niezwiązanych z menstruacją. Rekomendowane jest m.in. stosowanie preparatów złożonych, tryptanów oraz połączenia sumatryptanu z naprokselem (tab. 1) [25].

Tabela 1. Leczenie doraźne migreny miesięczkowej (wg [25], uwzględniając leki dostępne w Polsce).

Lek	Dawka jednorazowa	Dawka dobową
Acetaminofen (250 mg) + kwas acetylosalicylowy (250 mg) + kofeina (250 mg)	2 kapsułki	6 kapsulek
Zolmitryptan	2,5 mg	5 mg
Sumatryptan	25–100 mg (doustnie) 6 mg (podskórnym)	200 mg (doustnie) 12 mg (podskórnym)
Eletryptan	20–40 mg	80 mg
Almotryptan	12,5 mg	25 mg
Sumatryptan (85 mg) + naproksen (500 mg)	1 tabletką	2 tabletki

Dla wielu kobiet obecnie dostępne opcje leczenia doraźnego są nieskuteczne, źle tolerowane lub przeciwwskazane z uwagi na zwiększone ryzyko chorób naczyniowych [26].

Nadal poszukiwane są nowe opcje terapeutyczne. Jedną z obiecujących może być ubrogepant [27]. Zgodnie z wynikami analizy *post-hoc* badań ACHIEVE-1 i ACHIEVE-2 okazał się on skuteczny w doraźnym leczeniu napadów u kobiet z migreną związaną z miesiączką [27]. Chociaż odsetki chorych uzyskujących wolność od bólu oraz objawów towarzyszących w leczeniu napadów w okresie okołomiesiączkowym były większe niż poza nim, to różnica nie była istotna statystycznie [27].

Leczenie profilaktyczne migreny miesiączkowej

Przewidywalność występowania napadów u chorych z PMM i regularnymi miesiączkami stwarza nowe możliwości terapii [5]. W ramach skróconego schematu (tzw. miniprewencji) leki stosowane są 2 dni przed spodziewaną miesiączką, a terapia kontynuowana jest do 5. dnia miesiączki [28].

W klasie A zaleceń rekomendowane jest stosowanie frowa-tryptanu (2,5 mg 2 razy dziennie) [29, 30]. Ponadto w klasie B zalecane jest stosowanie naratryptanu (2,5 mg/24 h) i zolmitryptanu (5–10 mg/24 h) [29, 31]. Rekomendowane jest również stosowanie soli sodowej naproksenu (550 mg 2 razy dziennie) [32]. Alternatywnie można stosować również rimegepant [32]. Innym sposobem leczenia migreny miesiączkowej jest substytucyjna terapia hormonalna z zastosowaniem estrogenów. Rekomendowany jest przezskórny estradiol w dawce <100 µg [33].

CGRP odgrywa istotną rolę w patofizjologii migreny [34]. Ponadto stężenie estrogenów może wpływać na przewodzenie bodźców bólowych w nerwie trójdzielnym, w tym oddziaływać na uwalnianie CGRP [35]. W związku z tym blokowanie szlaku CGRP może być pomocne również w leczeniu migreny menstruacyjnej [35]. Zgodnie z wynikami analizy *post-hoc* badań EVOLVE-1 i EVOLVE-2 galkanezumab okazał się skuteczny w leczeniu profilaktycznym u kobiet z migreną związaną z miesiączką [36].

Leczenie antykoncepcyjne

Dostępne dowody z przeglądu systematycznego dotyczące stosowania estrogenów i progestagenów u kobiet w wieku rozrodczym i ich wpływu na migrenę są ograniczone. Wszystkie zalecenia opierają się na dowodach niskiej jakości [37].

Najbezpieczniejszą opcją dostępną dla chorych na migrenę z aurą lub bez aury wymagających leczenia antykoncepcyjnego

są tabletki z dezogestrellem. Mogą zmniejszać zarówno częstotliwość, jak i nasilenie napadów.

Terapia hormonalna a ryzyko udaru

Złożona antykoncepcja hormonalna zwiększa ryzyko udaru niedokrwiennego u kobiet z aurą [37]. Ryzyko udaru niedokrwiennego u młodych kobiet, które nie stosują preparatów antykoncepcyjnych, wynosi 2,5/100 000 rocznie, podczas gdy u stosujących je zwiększa się do 6,3/100 000. U młodych kobiet z migreną z aurą niestosujących środków antykoncepcyjnych ryzyko udaru niedokrwiennego wynosi 5,9/100 000 rocznie, podczas gdy u stosujących antykoncepcję wynosi 36,9/100 000 rocznie. U młodych kobiet z migreną bez aury niestosujących środków antykoncepcyjnych ryzyko udaru niedokrwiennego wynosi 4,0/100 000 rocznie, podczas gdy u stosujących antykoncepcję wynosi 25,4/100 000 rocznie [37].

Złożona antykoncepcja hormonalna zawierająca niskie dawki estrogenów może być stosowana u kobiet z migreną bez aury. Jeśli występują u nich naczyniowe czynniki ryzyka, to zalecana jest antykoncepcja progestagenowa. U kobiet z migreną z aurą za bezpieczną uważa się antykoncepcję progestagenową (minipigułki, krążek dopochwowy, wkładkę wewnątrzmaciczną zawierającą lewonorgestrel) [37, 38]. U kobiet z migreną z aurą lub bez aury, u których konieczne jest leczenie hormonalne zespołu policystycznych jajników lub endometriozy, zalecane jest stosowanie antykoncepcji wyłącznie progestagenowej lub złożonej w zależności od wskazań klinicznych [37].

CIAŻA

Związek między migreną a ciążą jest złożony. W czasie ciąży stężenie estrogenów stale wzrasta i osiąga szczyt w III trymestrze, a po porodzie spada [39]. Wzrost stężenia estrogenów (oraz brak jego spadków) w czasie ciąży wiąże się z poprawą kontroli migreny [40]. U większości kobiet z migreną w trakcie ciąży zmniejszają się intensywność i czas trwania napadów, chociaż u niektórych mogą się one nasilić [41]. Szacuje się, że u 8% kobiet z migreną bóle głowy nasilają się w I trymestrze. Poprawa występuje częściej u kobiet z migreną bez aury niż u kobiet z migreną z aurą [42]. Jeśli częstość napadów migreny nie zmniejszyła się do końca I trymestru, to prawdopodobnie pozostanie ona na tym samym poziomie przez całą ciążę [43]. W III trymestrze u większości kobiet nasilenie objawów migreny się zmniejsza [44].

Wtórne bóle głowy w ciąży

Chociaż ok. 60% nowych bólów głowy u kobiet w ciąży związanych jest z samą migreną, to należy zachować ostrożność [45]. Wystąpienie napadu migreny z aurą po raz pierwszy w życiu

w okresie ciąży wiąże się z koniecznością diagnostyki różnicowej z chorobami, których objawem są migrenopodobne bóle głowy, takimi jak zakrzepica czy rzucałka [46]. Przy podejrzaniu wtórnych bólów głowy konieczna jest szeroka diagnostyka neuroobrazowa i wdrożenie odpowiedniego leczenia. Zarówno ciąża, jak i okres poporodowy są czynnikami ryzyka udaru niedokrwinnego mózgu. Zaburzenia koagulologiczne i fibrynolityczne mogą prowadzić do nadmiernej krzepliwości krwi i zakrzepicy zarówno tętniczej, jak i zatok żylnych mózgowia [47]. U pacjentów z pierwotnymi bólami głowy jakiegokolwiek zmiany wzorca bólu głowy, w tym dłuższy czas trwania napadu, sugeruje najczęściej wtórną przyczynę bólu głowy [45].

Przy podejrzeniu wtórnej przyczyny należy wykluczyć poniżej wymienione „czerwone flagi” [48]:

1. Ból głowy, który osiąga maksymalne nasilenie w czasie krótszym niż 5 min (piorunujący ból głowy).
2. Nowy ból głowy lub zmiana wzorca dotychczasowego bólu głowy.
3. Ból głowy zmieniający się w zależności od pozycji (np. po wstaniu).
4. Ból głowy budzący ciężarną.
5. Ból głowy wywołany aktywnością fizyczną lub manewrem Valsalvy (np. kaszel, śmiech, wysiłek).
6. Ból głowy tylko po jednej stronie.
7. Trombofilia.
8. Odchylenia w badaniu neurologicznym.
9. Uraz głowy lub szyi.
10. Gorączka.
11. Drgawki.
12. Podwyższone ciśnienie tętnicze.
13. Choroba ogólnoustrojowa lub utrata masy ciała.
14. Nowotwór w wywiadzie.
15. HIV lub aktywne infekcje.
16. Choroby przysadki mózgowej w wywiadzie.

Przy stwierdzeniu jednej z nich konieczne jest wykonanie badania neuroobrazowego (obrazowania metodą rezonansu magnetycznego lub tomografii komputerowej mózgu) [49].

Głównymi przyczynami wtórnych bólów głowy w ciąży są: stan przedrzucawkowy (*preeclampsia*), zakrzepica żył mózgowych (CVT, *cerebral venous thrombosis*), udar niedokrwenny lub krwotoczny, krwotok podpajęczynówkowy, rozwarstwienie tętnicy, zespół odwracalnego zwężenia naczyń mózgowych (RCVS, *reversible cerebral vasoconstriction syndrome*), zespół tylnej odwracalnej leukoencefalopatii (PRES, *posterior reversible leukoencephalopathy syndrome*), idiopatyczne nadciśnienie wewnątrzczaszkowe (IIH, *idiopathic intracranial hypertension*) i udar przysadki mózgowej [50].

Okres poporodowy

W okresie poporodowym, kiedy następuje gwałtowny spadek stężenia estrogenu, prawie 40% kobiet odczuwa bóle głowy [51]. W pierwszym tygodniu po porodzie napady migreny nasilają się i trwają dłużej [52]. Nie ma jednoznacznych danych, że karmienie piersią ma działanie ochronne w kontekście migreny w okresie poporodowym [43, 52, 53]. W kolejnych ciążach u połowy kobiet z migreną nasilenie bólów głowy będzie mniejsze, a pozostałe nie odnotują zmian [43, 52].

U kobiet, u których objawy migreny utrzymują się w czasie ciąży i bezpośrednio po porodzie, możliwości terapeutyczne z uwagi na ochronę płodu są ograniczone. Pomocne mogą być zalecenia dotyczące bezpiecznej opieki nad kobietami cierpiącymi na migrenę w czasie ciąży i karmienia piersią [48].

MENOPAUZA

Menopauza jest definiowana jako dzień ostatniej miesiączki. Okres okołomenopauzalny przechodzi w pomenopauzalny 12 miesięcy po ostatniej miesiączce [54]. Okres okołomenopauzalny trwa od 2 do 8 lat. W jego trakcie miesiączki stają się nieregularne. Nadal występują wahania hormonalne, które mogą powodować, że objawy migreny pozostaną niezmienione, ulegną zmniejszeniu lub się nasilą [55]. U 8–13% kobiet w okresie okołomenopauzalnym może rozpocząć się migrena [42].

Podczas menopauzy następuje fizjologiczny spadek stężenia endogenego estrogenu. Prowadzi to do stopniowego zmniejszania się objawów migreny i niektóre chore osiągają całkowitą ulgę, zwłaszcza te, które już cierpią na migrenę z aurą [56, 57], chociaż u niewielkiego odsetka kobiet ból może się utrzymywać i być oporny na powszechnie stosowane środki przeciwbólowe [58].

Leczenie migreny w okresie okołomenopauzalnym

Leczenie migreny w okresie okołomenopauzalnym poza terapiami takimi jak stosowane u młodszych kobiet obejmuje również strategie dostosowane do wahań hormonalnych charakterystycznych dla tego etapu życia [59].

HRT polega na uzupełnieniu niedoboru hormonów w organizmie kobiety poprzez podawanie syntetycznego estrogenu i progestagenu. Głównym celem jej stosowania jest łagodzenie objawów menopauzy [60]. Z biegiem lat stosowanie HRT stało się popularniejsze. Zalecano ją również w profilaktyce osteoporozy, chorób serca, a nawet choroby Alzheimera. Należy jednak pamiętać, że stosowanie HRT wiąże się z ryzykiem.

Po publikacji wyników randomizowanych badań HERS (*Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study*) oraz WHI (*Women's Health Initiative*), które wskazywały, że HRT nadmiernie zwiększa ryzyko sercowo-naczyniowe, jej stosowanie zostało ograniczone [61–64].

Faza okołomenopauzalna charakteryzuje się zwiększonymi wahaniami hormonalnymi, które są związane ze wzrostem częstotliwości i nasilenia migreny [59]. Substytucja w celu ustabilizowania tych wahań może stanowić strategię zapobiegania migrenie, podobną do leczenia migreny menstruacyjnej [28]. Jednakże dowody na skuteczność HRT w zapobieganiu migrenie okołomenopauzalnej pozostają ograniczone i niespójne [65]. Jako zasadę ogólną zaleca się przepisywanie najniższej skutecznej dawki estrogenu [66]. Alternatywnie proponuje się stosowanie fitoestrogenów, chociaż dowody dotyczące ich wpływu na migrenę są ograniczone [67]. Przy przepisywaniu HRT kobietom z migreną należy wziąć pod uwagę zwiększone ryzyko udaru niedokrwinnego [68].

Należy podkreślić, że stosowanie HTZ jest przeciwwskazane u chorych z migreną z aurą przedłużoną, migreną połowiczoporażną i migreną o typie podstawnym. U chorych z migreną z aurą oraz więcej niż 2 czynnikami ryzyka udaru niedokrwinnego HTZ jest przeciwwskazana. Natomiast w przypadku ich współwystępowania u kobiet chorujących na migrenę bez aury należy stosować najmniejszą możliwą dawkę estrogenów [69]. Podawanie ich w postaci przezskórnej nie zwiększa istotnie ryzyka udaru, zmniejsza zaś nasilenie objawów menopauzy [65, 70, 71].

Stosowanie nowych leków działających przez szlak CGRP zmienia naturalny przebieg przewlekłej migreny, zwłaszcza w okresie menopauzy, gdy zawiodły inne metody leczenia [72].

PODSUMOWANIE

Chociaż wpływ hormonów na migrenę nie został w pełni poznany, to nie ulega wątpliwości, że takie zjawisko istnieje. Hormony mogą zarówno powodować napady migreny, jak i przyczyniać się do rozprzestrzeniania się bólu. Chociaż występowanie migreny menstruacyjnej próbuje się wyjaśniać sformułowaną w latach 70. XX w. hipotezą odstawienia estrogenu, to dostępne dowody na jej poparcie są ograniczone i sprzeczne. Należy podkreślić, że ból i aura w migrenie mają różną wrażliwość na działanie hormonów. Aura migrenowa może być modulowana przez wpływ wysokiego stężenia estrogenu, co wskazuje na wrażliwość tego zjawiska na żeńskie hormony płciowe [73]. Z klinicznego punktu widzenia ból w migrenie jest bardziej wrażliwy na wahania hormonalne niż aura. Być może z tego powodu migrena z aurą może utrzymywać się przez całą ciążę, podczas gdy migrena bez aury zwykle ustępuje w tym okresie [53, 74]. Podobnie migrena bez aury zwykle ustępuje po menopauzie, podczas gdy migrena z aurą może się w tym okresie nasilić lub nawet pojawić, mogą też wystąpić ataki aury bez migreny [9, 42]. Konieczne jest lepsze poznanie mechanizmów, za których pośrednictwem hormony płciowe wpływają na objawy migreny w okresach wahań hormonalnych, a szczególnie podczas menstruacji, ciąży i menopauzy. Postęp w zrozumieniu wpływu hormonów na układ nerwowy może poprawić leczenie nie tylko migreny, lecz także i innych objawów menopauzy.

Piśmiennictwo

1. Steiner TJ, Stovner LJ, Jensen R et al.; on behalf of Lifting The Burden: the Global Campaign against Headache. Migraine remains second among the world's causes of disability, and first among young women: findings from GBD2019. *J Headache Pain*. 2020; 21(1): 137. <https://doi.org/10.1186/s10194-020-01208-0>.
2. Ashkenazi A, Silberstein SD. Hormone-related headache: pathophysiology and treatment. *CNS Drugs* 2006; 20: 125-41.
3. Onofri A, Pensato U, Rosignoli C et al. Primary headache epidemiology in children and adolescents: a systematic review and meta-analysis. *J Headache Pain*. 2023; 24(1): 8.
4. Delaruelle Z, Ivanova TA, Khan S et al. Male and female sex hormones in primary headaches. *J Headache Pain*. 2018; 19: 117.
5. Victor TW, Hu X, Campbell JC et al. Migraine prevalence by age and sex in the United States: a life-span study. *Cephalalgia*. 2010; 30(9): 1065-72.
6. Pavlovic J, Akcali D, Bolay H. Sex-related influences in migraine. *J Neurosci Res*. 2017; 95: 587-93.
7. Silberstein SD, Merriam GR. Sex hormones and headache. *J Pain Symptom Manage*. 1993; 8(2): 98-114.
8. Martin V, Wernke S, Mandell K et al. Medical oophorectomy with and without estrogen add-back therapy in the prevention of migraine headache. *Headache*. 2003; 43(4): 309-21.
9. Cupini LM, Matteis M, Troisi E et al. Sex-hormone-related events in migrainous females. A clinical comparative study between migraine with aura and migraine without aura. *Cephalalgia*. 1995; 15: 140-44.
10. Check JH, Cohen R. Dihydrotestosterone may contribute to the development of migraine headaches. *Clin Exp Obstet Gynecol*. 2013; 40: 217-8.
11. Mason BN, Kallianpur R, Price TJ et al. Prolactin signaling modulates stress-induced behavioral responses in a preclinical mouse model of migraine. *Headache* 2022; 62: 11-25.
12. Krause DN, Warfvinge K, Haanes KA et al. Hormonal influences in migraine – interactions of oestrogen, oxytocin and CGRP. *NatRev Neurol*. 2021; 17: 621-33.
13. Szewczyk AK, Ulutas S, Aktürk T et al. European Headache Federation School of Advanced Studies (EHF-SAS). Prolactin and oxytocin: potential targets for migraine treatment. *J Headache Pain*. 2023; 24(1): 31.
14. Hranilovich JA, Kaiser EA, Pace A et al. Headache in transgender and gender-diverse patients: A narrative review. *Headache*. 2021; 61: 1040-50.
15. Pace A, Barber M, Ziplow J et al. Gender minority stress, psychiatric comorbidities, and the experience of migraine in transgender and gender-diverse individuals: a narrative review. *Curr Pain Headache Rep*. 2021; 25: 82.
16. MacGregor EA, van den Brink AM. Transgender and Migraine. In: *Gender and Migraine*. Springer, 2019: 113-27.
17. MacGregor EA, Hackshaw A. Prevalence of migraine on each day of the natural menstrual cycle. *Neurology*. 2004; 63(2): 351-3.
18. Somerville BW. Estrogen-withdrawal migraine. I. Duration of exposure required and attempted prophylaxis by premenstrual estrogen administration. *Neurology*. 1975; 25(3): 239-44.
19. Raffaelli B, Do TP, Chaudhry BA et al. Menstrual migraine is caused by estrogen withdrawal: revisiting the evidence. *J Headache Pain*. 2023; 24(1): 131.
20. MacGregor EA. Oestrogen and attacks of migraine with and without aura. *Lancet Neurol*. 2004; 3: 354-61.
21. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS). The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. *Cephalalgia*. 2018; 38(1): 1-211.
22. Maasumi K, Tepper SJ, Kriegler JS. Menstrual migraine and treatment options: review. *Headache*. 2017; 57: 194-208.
23. van Casteren DS, Verhagen IE, van der Arend BWH et al. Comparing perimenstrual and nonperimenstrual migraine attacks using an e-Diary. *Neurology*. 2021; 97(17): e1661-71.
24. Cupini LM, Corbelli I, Sarchelli P. Menstrual migraine: what it is and does it matter? *J Neurol*. 2021; 268(7): 2355-63.
25. MacGregor EA. Migraine Management During Menstruation and Menopause. *Continuum (Minneapolis)*. 2015; 21(4 Headache): 990-1003.
26. Burch R. Epidemiology and treatment of menstrual migraine and migraine during pregnancy and lactation: a narrative review. *Headache*. 2020; 60: 200-16.
27. MacGregor EA, Hutchinson S, Lai H et al. Safety and efficacy of ubrogepant for the acute treatment of perimenstrual migraine attacks: A post hoc analysis. *Headache*. 2023; 63(8): 1135-44.
28. Vetvik KG, MacGregor EA. Menstrual migraine: a distinct disorder needing greater recognition. *Lancet Neurol*. 2021; 20(4): 304-15.
29. Evers S, Afra J, Frese A et al. European Federation of Neurological Societies. EFNS guideline on the drug treatment of migraine – revised report of an EFNS task force. *Eur J Neurol*. 2009; 16: 968-81.
30. MacGregor EA. A review of frovatriptan for the treatment of menstrual migraine. *Int J Women's Health*. 2014; 6: 523-35.
31. Hu Y, Guan X, Fan L et al. Triptans in prevention of menstrual migraine: a systematic review with meta-analysis. *J Headache Pain*. 2013; 14(1): 1-9.
32. Stępień A, Kozubski W, Rożniecki J et al. Rozpoznawanie i leczenie migreny 2024 – aktualizacja rekomendacji – opracowanie Grupy Ekspertów Sekcji Bólu Głowy Polskiego Towarzystwa Neurologicznego i Polskiego Towarzystwa Badań Bólu. *BÓL*. 2024; 25(1): 9-33.
33. Pradalier A, Vincent D, Beaulieu PH et al. Correlation between estradiol plasma level and therapeutic effect on menstrual migraine. In: *Proceedings of the 10th Migraine Trust Symposium*. London, 1994: 129-32.
34. Kopka M. Rola CGRP w patofizjologii migreny *Neurologia Praktyczna*. 2022; 4: 7-10.
35. Krause DN, Warfvinge K, Haanes KA et al. Hormonal influences in migraine-interactions of oestrogen, oxytocin and CGRP. *Nat Rev Neurol*. 2021; 17: 621-33.
36. MacGregor EA, Okonkwo R, Detke HC et al. Effect of galcanezumab in women with episodic migraine meeting criteria for menstrually related migraine: A post hoc analysis of EVOLVE-1 and EVOLVE-2. *Headache*. 2024; 64(2): 179-87.
37. Sacco S, Merki-Feld GS, Aegidius KL et al. European Headache Federation (EHF) and the European Society of Contraception and Reproductive Health (ESCRH). Hormonal contraceptives and risk of ischemic stroke in women with migraine: a consensus statement from the European Headache Federation (EHF) and the European Society of Contraception and Reproductive Health (ESCRH). *J Headache Pain*. 2017; 18(1): 108.
38. Sacco S, Merki-Feld GS, Aegidius KL et al. European Headache Federation (EHF), the European Society of Contraception and Reproductive Health (ESCRH). Effect of exogenous estrogens and progestogens on the course of migraine during reproductive age: a consensus statement by the European Headache Federation (EHF) and the European Society of Contraception and Reproductive Health (ESCRH). *J Headache Pain*. 2018; 19(1): 76.
39. Marcus DA. Interrelationships of neurochemicals, estrogen, and recurring headache. *Pain*. 1995; 62(2): 129-139.
40. Marcus DA. Headache in pregnancy. *Curr Treat Options Neurol*. 2007; 9(1): 23-30.
41. Silberstein SD. Headaches in pregnancy. *Neurol Clin*. 2004; 22(4): 727-56.
42. Granello F, Sances G, Zanferrari C et al. Migraine without aura and reproductive life events: a clinical epidemiological study in 1300 women. *Headache*. 1993; 33(7): 385-9.

43. Marcus DA, Scharff L, Turk D. Longitudinal prospective study of headache during pregnancy and postpartum. *Headache*. 1999; 39(9): 625-632.
44. Goadsby P, Goldberg J, Silberstein SD. Migraine in pregnancy. *BMJ*. 2008; 336: 1502-4.
45. Robbins MS, Farmakidis C, Dayal AK et al. Acute headache diagnosis in pregnant women: A hospital-based study. *Neurology*. 2015; 85: 1024-30.
46. Prusiński A. Bóle głowy a ciąża. *Migrena*. 2000; 2: 10-4.
47. Pack AM, Morrell MJ. Neurologic disease during pregnancy. In: Merrit's Neurology. Rowland LP (ed.). Lippincott, Philadelphia 2000: 911-6.
48. Wells RE, Turner DP, Lee M et al. Managing migraine during pregnancy and lactation. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2016; 16(4): 40.
49. Mitsikostas DD, Ashina M, Craven A et al.; EHF Committee. European Headache Federation consensus on technical investigation for primary headache disorders. *J Headache Pain*. 2015; 17: 5.
50. Negro A, Delaruelle Z, Ivanova TA et al.; European Headache Federation School of Advanced Studies (EHF-SAS). Headache and pregnancy: a systematic review. *J Headache Pain*. 2017; 18(1): 106.
51. Goldszmidt E, Kern R, Chaput A et al. The incidence and etiology of postpartum headaches: a prospective cohort study. *Can J Anaesth*. 2005; 52(9): 971-7.
52. Kvisvik EV, Stovner LJ, Helde G et al. Headache and migraine during pregnancy and puerperium: the MIGRA-study. *J Headache Pain*. 2011; 12(4): 443-51.
53. Sances G, Granella F, Nappi RE et al. Course of migraine during pregnancy and postpartum: a prospective study. *Cephalalgia*. 2003; 23(3): 197-205.
54. MacGregor EA. Migraine headache in perimenopausal and menopausal women. *Curr Pain Headache Rep*. 2009; 13(5): 399-403.
55. Ibrahim K, Couturier EGM, Maassen Van DenBrink A. Migraine and perimenopause. *Maturitas*. 2014; 78: 277-80.
56. Wang SJ, Fuh JL, Lu SR et al. Migraine prevalence during menopausal transition. *Headache*. 2003; 43: 470-8.
57. Mattsson P. Hormonal factors in migraine: A population-based study of women aged 40 to 74 years. *Headache*. 2003; 43: 27-35.
58. Affaitati G, Costantini R, Fiordaliso M et al. Pain from internal organs and headache: the challenge of comorbidity. *Diagnostics*. 2024; 14: 1750.
59. Martin VT, Pavlovic J, Fanning KM et al. Perimenopause and menopause are associated with high frequency headache in women with migraine: results of the American Migraine Prevalence and Prevention Study. *Headache*. 2016; 56(2): 292-305.
60. Cameron CR, Cohen S, Sewell K et al. Art of Hormone Replacement Therapy (HRT) in Menopause Management. *J Pharm Pract*. 2024; 37(3): 736-40.
61. Hulley S, Grady D, Bush T et al. Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women. Heart and Estrogen/progestin Replacement Study (HERS) Research Group. *JAMA*. 1998; 280: 605-13.
62. Manson JE, Hsia J, Johnson KC et al. Estrogen plus progestin and the risk of coronary heart disease. *N Engl J Med*. 2003; 349: 523-34.
63. Anderson GL, Limacher M, Assaf AR et al. Effects of conjugated equine estrogen in postmenopausal women with hysterectomy: the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA*. 2004; 291: 1701-12.
64. Steinkellner AR, Dennison SE, Eldridge SL et al. A decade of postmenopausal hormone therapy prescribing in the United States: long-term effect of the Women's Health Initiative. *Menopause*. 2012; 19: 616-21.
65. MacGregor EA. Migraine, menopause and hormone replacement therapy. *Post Reproductive Health*. 2018; 24(1): 11-8.
66. Ornello R, De Matteis E, Di Felice C et al. Acute and preventive management of migraine during menstruation and menopause. *J Clin Med*. 2021; 10(11): 2263.
67. Chen MN, Lin CC, Liu CF. Efficacy of phytoestrogens for menopausal symptoms: a metaanalysis and systematic review. *Climacteric*. 2015; 18(2): 260-9.
68. Schürks M, Rist PM, Bigal ME et al. Migraine and cardiovascular disease: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2009; 339: b3914.
69. MacGregor EA. Menstruation, sex, hormones and migraine. *Neurol Clin*. 1997; 15: 125-41.
70. Hamoda H, Panay N, Pedder H et al. The British Menopause Society & Women's Health Concern 2020 recommendations on hormone replacement therapy in menopausal women. *Post Reproductive Health*. 2020; 26(4): 181-209.
71. Stuenkel CA, Davis SR, Gompel A et al. Treatment of symptoms of the menopause: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015; 100(11): 3975-4011.
72. Tana C, Cipollone F, Giamberardino MA et al. New drugs targeting calcitonin gene-related peptide for the management of migraines. *Expert Opin Emerg Drugs*. 2023; 28(4): 233-40.
73. Chai NC, Peterlin BL, Calhoun AH. Migraine and estrogen. *Curr Opin Neurol*. 2014; 27(3): 315-24.
74. Allais G, Chiarle G, Sinigaglia S et al. Migraine during pregnancy and in the puerperium. *Neurol Sci*. 2019; 40(Suppl. 1): 81-91.

Migrena i depresja – czy fremanezumab może okazać się wspólnym mianownikiem?

Migraine and depression – could fremanezumab prove to be
a common denominator?

lek. Piotr Chądryński¹, lek. Olga Grodzka^{1,2}

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

² Szkoła Doktorska, Warszawski Uniwersytet Medyczny

STRESZCZENIE

Migrena należy do trójki najczęstszych chorób neurologicznych prowadzących do znacznej niesprawności. Wynika to nie tylko z jej szerokiego rozpowszechnienia, lecz także z częstego współwystępowania z nią zaburzeń psychicznych. Udowodniono, że depresja i zaburzenia lękowe pogarszają przebieg migreny, co dodatkowo obniża jakość życia pacjentów. Patofizjologia współchorobowości migreny i zaburzeń psychicznych jest złożona i obejmuje czynniki zarówno środowiskowe, jak i biologiczne. Szczególnie istotnym schorzeniem współistniejącym jest depresja, która może znacząco utrudniać skuteczne leczenie. Holistyczne podejście terapeutyczne, uwzględniające choroby współistniejące, pozwala na optymalny dobór farmakoterapii. Nową opcją leczenia dla pacjentów cierpiących jednocześnie na migrenę i depresję są terapie anti-CGRP, spośród których wyróżnia się fremanezumab.

Słowa kluczowe: migrena, depresja, fremanezumab, CGRP

ABSTRACT

Migraine is one of the three most common neurological disorders leading to significant disability. This is due not only to its widespread prevalence but also to the frequent comorbidity of psychiatric conditions. Depression and anxiety disorders have been shown to exacerbate the course of migraine, further reducing patients' quality of life. The pathophysiology of this comorbidity is complex, involving both

Adres do korespondencji

lek. Piotr Chądryński, lek. Olga Grodzka

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

biological and environmental factors. Depression is a particularly common coexisting condition and may significantly hinder effective treatment. A holistic therapeutic approach that takes comorbidities into account enables optimal pharmacological management. A promising treatment option for patients suffering from both migraine and depression is anti-CGRP therapy, with fremanezumab emerging as a leading agent.

Key words: migraine, depression, fremanezumab, CGRP

WSTĘP

Dane z *the Global Burden of Disease Study* z 2021 r. wskazują, że migrena jest jedną z trzech chorób układu nerwowego najczęściej powodujących niepełność (obok udarów mózgu i zespołów otępiennych) [1]. Niewątpliwie za tak pokaźny wpływ migreny na codzienne funkcjonowanie pacjentów odpowiada przede wszystkim jej znaczne rozpowszechnienie, szacowane na ok. 15% w populacji ogólnej [2]. Kolejnym istotnym czynnikiem zwiększającym społeczny wpływ migreny jest częsta współchorobowość z zaburzeniami psychiatrycznymi, wśród których największy udział przypisuje się depresji i zaburzeniom lękowym [3]. Współwystępujące choroby psychiczne mogą wywierać negatywny wpływ na przebieg migreny i w efekcie potęgować niepełność pacjentów [2, 3]. Strategie leczenia migreny uwzględniające choroby towarzyszące mogą przyczynić się do lepszej kontroli objawów migreny oraz zmniejszyć wpływ, jaki wywiera ona na życie pacjenta.

Nowe dane kliniczne wskazują, że fremanezumab może stać się jednym z preferowanych terapeutów dla pacjentów z migreną i współwystępującą depresją [4].

MIGRENA A CHOROBY PSYCHICZNE

Niewątpliwie depresja i zaburzenia lękowe są najczęściej występującymi zaburzeniami psychiatrycznymi u pacjentów z migreną, chociaż spektrum tych chorób jest zdecydowanie szersze. Wśród pozostałych jednostek nozologicznych można wymienić m.in. zespół stresu pourazowego (PTSD, *post-traumatic stress disorder*), zaburzenia snu, chorobę afektywną dwubiegunową (ChAD) i zespół hiperkinetyczny z deficytem uwagi (ADHD, *attention deficit hyperactivity disorder*) [3, 5–7]. Zaburzenia psychiatryczne najczęściej występujące u pacjentów z migreną przedstawiono w tabeli 1.

Tabela 1. Współwystępowanie migreny i zaburzeń psychiatrycznych, na podstawie Bergman-Bock i wsp. [6]. Iloraz szans (OR) podany został w porównaniu ze zdrową grupą kontrolną.

Choroba	Częstość choroby psychiatrycznej u pacjentów z migreną	Częstość migreny u pacjentów z chorobą psychiatryczną
Depresja	6,9–45% OR 3,14 (95% CI: 2,03–4,84)	OR 6,94 (95% CI: 4,20–11,49) – dla osób z codziennymi bólami głowy OR 2,14 (95% CI: 1,33–3,43) – dla osób z bólami głowy rzadziej niż raz w miesiącu
Samobójstwo	OR 5,09 (95% CI: 1,17–22,10)	b.d.
Zaburzenia lękowe	19,1% OR 1,90 (95% CI: 1,3–2,9) OR 3,50–5,30 (uogólnione zaburzenia lękowe) OR 3,72 (95% CI: 2,24–6,61) lub 5,09 (95% CI: 2,65–9,79) – zależnie od cytowanego źródła (zaburzenia paniczne)	OR 4,04 (95% CI: 2,64–6,19)
ChAD	OR 2,90–7,30	34,8% (częściej typ 2 niż typ 1) OR 2,47 (95% CI: 1,79–3,41)
PTSD	b.d.	25,7% OR 2,30
ADHD	b.d.	19,2% OR 1,67 (95% CI: 1,28–2,17) OR 1,46 (95% CI: 1,07–1,98) ciężkie bóle głowy/migrena OR 1,22 (95% CI: 0,90–1,65) (n.s.)
Zaburzenia obsesyjno-kompulsywne	28–36% (z migreną przewlekłą i nadużywaniem leków) OR 1,32 (95% CI: 0,61–2,87) (n.s.)	OR 4,16 (95% CI: 1,97–8,98) – dla osób z codziennymi bólami głowy

ADHD (*attention deficit hyperactivity disorder*) – zespół hiperkinetyczny z deficytem uwagi; b.d. – brak danych; ChAD – choroba afektywna dwubiegunowa; CI (*confidence interval*) – przedział ufności; n.s. – wynik nieistotny statystycznie; OR (*odds ratio*) – iloraz szans; PTSD (*post-traumatic stress disorder*) – zespół stresu pourazowego.

Związek między częstym współwystępowaniem migreny z chorobami psychicznymi można uzasadnić dwojako. Po pierwsze – częsta antycypacja bólu i obawa przed wystąpieniem kolejnego napadu migreny może przyczyniać się do rozwoju zaburzeń lękowych, zmian behawioralnych, a także obniżenia nastroju, włącznie z zaburzeniami depresyjnymi. Po drugie – dostępne dane kliniczne wskazują na dwukierunkową zależność współwystępowania migreny i chorób psychicznych, co sugeruje wspólne podłoże etiologiczne tych schorzeń [7]. Na rozwój migreny i zaburzeń psychiatrycznych mogą mieć wpływ czynniki środowiskowe oraz biologiczne. Do potencjalnych wspólnych mechanizmów patofizjologicznych można zaliczyć dysfunkcję szlaków serotoninerгіcznych, nadaktywność osi podwzgórze–przysadka–nadnercza (HPA, *hypothalamic-pituitary-adrenal*), stan zapalny, wpływ hormonów, a także wspólne czynniki genetyczne [3]. Jako najczęstszy czynnik środowiskowy predysponujący do wystąpienia migreny i chorób psychicznych wymieniany jest stres o charakterze zarówno ostrym, jak i przewlekłym. Ostry stres może być czynnikiem spustowym napadów migreny i zaostrzeń chorób psychiatrycznych, natomiast stres przewlekły bierze udział przede wszystkim w aktywacji czynników biologicznych, takich jak oś HPA bądź stan zapalny [3, 5–7]. Ze względu na swoją złożoność mechanizm częstego współwystępowania migreny z chorobami psychicznymi nadal stanowi przedmiot debaty publicznej i licznych badań. Co istotne, obecność objawów psychiatrycznych, takich jak zaburzenia lękowe lub depresja, wywiera istotny wpływ na pogorszenie przebiegu migreny m.in. przez zwiększenie częstości napadów bądź wydłużenie czasu ich trwania [8], w konsekwencji przekłada się to na obniżenie jakości życia pacjentów. Warto przy tym zaznaczyć, że taka zależność została udowodniona zarówno dla populacji osób dorosłych, jak i młodocianych cierpiących z powodu migreny [8, 9].

MIGRENA I DEPRESJA

Ryzyko wystąpienia depresji u pacjentów z migreną jest blisko 3-krotnie większe niż u pacjentów bez migreny. W drugą stronę zależność ta jest słabiej wyrażona, jednak nadal obecna, ponieważ pacjenci z depresją mają ok. 1,5-krotnie zwiększone ryzyko zachorowania na migrenę [5]. Częstsze współwystępowanie obu chorób jest kwestią niepozostawiającą wątpliwości, dlatego poniższe rozważania skupiają się na potencjalnych przyczynach, nie zaś na korelacji *per se*.

W wielu publikacjach autorzy podjęli próby wytłumaczenia zależności między obiema chorobami. Fugger i wsp. skupili się na aspektach klinicznych i potencjalnych skutkach współwystępowania depresji z migreną. Wykazali, że wśród osób

z rozpoznaniem obu chorób częściej występowała astma; ponadto byli to pacjenci młodszy, częściej kobiety oraz osoby rasy niekawkaskiej. Autorzy zaznaczyli, że podobne obserwacje były już opisywane we wcześniejszych badaniach. Jednak potencjalne wytłumaczenia tych kwestii pozostają w sferze domysłów, a wśród nich wymieniane są wspomniane czynniki zapalne, genetyczne, mechanizm sensytyzacji ośrodkowej, udział szlaków serotoninerгіcznych, a także dysfunkcja osi HPA [10]. Viudez-Martinez i wsp. skupiają się na analizie potencjalnych czynników biologicznych leżących u podłoża współwystępowania obu chorób. Niewątpliwa jest, wcześniej już wspomniana, rola serotoniny, której niskie stężenie jest jedną z najlepiej udokumentowanych przyczyn depresji. Serotonina należy również do neuroprzekaźników odgrywających kluczową rolę w modulowaniu obwodowych i ośrodkowych szlaków nocyceptywnych, wobec czego bierze udział także w rozwoju migreny, a leki ukierunkowane na jej receptory są obecnie podstawą leczenia ataków migreny [11]. Autorzy wspominają także o roli neuroprzekaźników uznawanych za niezwykle istotne w patogenezie migreny: CGRP (*calcitonin gene-related peptide*) oraz PACAP (*pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide*). Zaburzenia wydzielania CGRP obserwowano w zwierzęcych modelach zaburzeń depresyjnych, a zwierzęta, którym podano CGRP, miały większe prawdopodobieństwo rozwoju zachowań depresyjnych. Z kolei większe stężenie PACAP obserwowano *post mortem* u mężczyzn z wywiadem depresji. Do innych neuropeptydów, których rola w obu chorobach jest analizowana, zalicza się także neuropeptyd Y, substancję P, a także oreksyny i hormony płciowe [1].

Kolejnym aspektem będącym obecnie przedmiotem debat jest wspólne podłoże genetyczne migreny i depresji. W przeglądzie literatury Yang i wsp. analizowali badania na bliźniętach oraz rodzinach, stanowiących naturalny model do eksplorowania czynników genetycznych i środowiskowych różnych chorób. Wykazali oni, że za częstsze współwystępowanie migreny i zaburzeń depresyjnych mogą (przynajmniej częściowo) odpowiadać wspólne czynniki genetyczne [12]. W dalszej części autorzy analizowali badania asocjacyjne genów kandydujących i wykazali, że w rozwoju obu chorób udział biorą geny odpowiadające za przekazywanie serotoninerгіczne (*SLC6A4*, *TPH2*), dopaminergiczne (*DAT1*, *DBH*, *DRD2*, *DRD4*), GABA-ergiczne (*GABRQ*, *GABRA3*), a także geny uczestniczące w metabolizmie pochodnych kwasu foliowego (*MTHFR*) i związane z aktywnością czynników wzrostu (*BDNF*) [12].

Rosnącą popularnością cieszą się badania biorące pod lupę cząsteczki mikroRNA, również ze względu na przyznanie w 2024 r. Nagrody Nobla w dziedzinie fizjologii i medycyny Victorowi Ambrosowi i Gary'emu Ruvkunowi za ich odkrycie.

Są to małe, niekodujące cząsteczki kwasu rybonukleinowego, mające zdolność do hamowania syntezy niektórych białek o komplementarnych niciach informacyjnego RNA (mRNA, *messenger RNA*), czyli pełniących funkcję modulatorów epigenetycznych (innymi słowy: zmieniających ekspresję genów niezależnie od DNA). Chen i wsp. wykazali, że spośród 12 analizowanych mikroRNA, których rolę udowodniono wcześniej w migrenie, 11 było związanych także z ciężkimi zaburzeniami depresyjnymi. Wskazuje to na rolę nie tylko genetyki, lecz także epigenetyki we wspólnym podłożu obu chorób [13].

STRATEGIE LECZENIA

Próbę lepszego zrozumienia zależności między depresją a migreną podjęto także przez analizę leków, które mogą być stosowane i skuteczne zarówno w jednej, jak i w drugiej jednostce chorobowej. Udowodniono skuteczność wenlafaksyny i amitryptyliny – leków przeciwdepresyjnych należących odpowiednio do inhibitorów wychwytu zwrotnego serotoniny i noradrenaliny (SNRI, *serotonin-norepinephrine reuptake inhibitors*) oraz trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych – w profilaktyce migreny [14]. Zgodnie z zaleceniami ekspertów Sekcji Bólów Głowy Polskiego Towarzystwa Neurologicznego i Polskiego Towarzystwa Badania Bólu leki te mają obecnie klasę B rekomendacji w leczeniu profilaktycznym migreny [15]. Leki rekomendowane w migrenie z uwzględnieniem po-

tencjalnych korzyści i działań niepożądanych w kontekście zaburzeń psychiatrycznych przedstawiono w tabeli 2.

Rozpatrując strategie leczenia doraźnego i profilaktycznego migreny, należy także uwzględnić choroby współwystępujące ze względu na wiele dodatkowych czynników. Między innymi nie można zapomnieć o mechanizmie działania danego leku i możliwych powikłaniach terapii ani o potencjalnych interakcjach między poszczególnymi terapeutykami, takich jak wystąpienie zespołu serotoninergicznego. Jest to szczególnie istotne u pacjentów przyjmujących leki przeciwdepresyjne o mechanizmie serotoninergicznym – np. SSRI lub inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny (SSRI, *selective serotonin reuptake inhibitors*) – z powodu depresji oraz dodatkowo stosujących tryptany w terapii doraźnej migreny [5]. W kontekście depresji istotne wydaje się, aby pamiętać, które spośród leków stosowanych w profilaktyce migreny mogą powodować obniżenie nastroju (topiramat, β -adrenolityki) [5].

Interesującym podejściem, które zawsze warto rozważyć, jest również łączenie terapii farmakologicznych z interwencjami behawioralnymi w terapii migreników z zaburzeniami psychicznymi [7, 16].

Dane z wcześniej wspomnianego badania Fuggera i wsp. wskazywały także na gorszą skuteczność leczenia przeciwdepre-

Tabela 2. Wady i zalety poszczególnych leków stosowanych w terapii migreny u pacjentów z zaburzeniami psychiatrycznymi.

	Grupa leków	Zalety	Wady
Leki doraźne	Tryptany	–	- ryzyko rozwoju zespołu serotoninergicznego (w połączeniu z SSRI/SNRI) - zwiększone ryzyko MOH u pacjentów z depresją/zaburzeniami lękowymi
	Gepanty	- mechanizm CGRP potencjalnie skuteczny w leczeniu depresji (na podstawie badań z przeciwciałami anti-CGRP) - nie występuje ryzyko rozwoju MOH	–
	β -adrenolityki (propranolol, metoprolol, atenolol, nadolol)	działanie przeciwłękowe propranololu	możliwe obniżenie nastroju
Leki profilaktyczne	Leki przeciwpadaczkowe (walproinian, topiramate)	stabilizacja nastroju	możliwe obniżenie nastroju po topiramacie
	Sartany (kandesartan)	–	–
	Leki przeciwdepresyjne (amitryptylina, wenlafaksyna)	- działanie przeciwdepresyjne - działanie przeciwłękowe wenlafaksyny	- ryzyko rozwoju zespołu serotoninergicznego po połączeniu wenlafaksyny z tryptanami - ryzyko rozwoju manii u pacjentów z ChAD
	Blokery kanałów wapniowych (flunaryzyna)	–	możliwe obniżenie nastroju
	Toksyna botulinowa typu A	–	słabsza odpowiedź na leczenie u pacjentów ze współwystępującą depresją
	Przeciwciała monoklonalne anti-CGRP	zmniejszenie objawów depresyjnych	słabsza odpowiedź na erenumab u pacjentów z depresją

CGRP (*calcitonin gene-related peptide*) – peptyd związany z genem kalcytoniny; ChAD – choroba afektywna dwubiegunowa; MOH (*medication overuse headache*) – ból głowy z nadużywania leków przeciwbólowych; SSRI (*selective serotonin reuptake inhibitors*) – inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny; SNRI (*serotonin-norepinephrine reuptake inhibitors*) – inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny i noradrenaliny.

syjnego u chorych na depresję ze współwystępującą migreną niż u tych bez rozpoznania migreny [10]. Co więcej, współwystępująca depresja może zwiększać ryzyko rozwoju bólu głowy z nadużywania leków przeciwbólowych (MOH, *medication overuse headache*), co stanowi kolejne wyzwanie kliniczne [3]. Podkreśla to, jak istotne jest poszukiwanie nowych opcji terapeutycznych, tym bardziej wzięwszy pod uwagę tak szerokie rozpowszechnienie obu chorób w dzisiejszych czasach.

Niewątpliwie w ostatnich latach obserwuje się przełom w leczeniu migreny polegający na pojawieniu się nowych leków ukierunkowanych na przyczynę. Zgodnie z analizowanymi wcześniej punktami wspólnymi w podłożu genetycznym i molekularnym migreny oraz depresji najnowsze leki celowane mogą stać się nową jakością w leczeniu pacjentów, u których współwystępują obie choroby.

PRZECIWCIAŁA MONOKLONALNE ANTY-CGRP

Wpływ przeciwciał monoklonalnych skierowanych przeciwko CGRP na objawy depresji u pacjentów z migreną oceniali de Vries Lentsch i wsp. Do badania wyselekcjonowali 108 pacjentów leczonych erenumabem, 90 fremanezumabem oraz 68 otrzymujących placebo. Następnie, po 3 miesiącach, porównali efekty leczenia przy użyciu powszechnie wykorzystywanych wskaźników, takich jak średnia liczba dni migrenowych w miesiącu (MMD, *monthly migraine days*) oraz szpitalna skala lęku i depresji (HADS, *Hospital Anxiety and Depression Scale*). W badaniu wykazano, niezależną od MMD, istotną redukcję objawów depresji w HADS po leczeniu anty-CGRP. Co ciekawe, wynik ≥ 8 pkt w HADS, oznaczający aktywną depresję, dawał gorsze rokowanie pod względem odpowiedzi na leczenie dla erenumabu, ale nie dla fremanezumabu [17]. Z kolei Lipton i wsp. przeprowadzili wieloośrodkowe, randomizowane badanie UNITE (*A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Fremanezumab for Preventive Treatment of Migraine in Patients With Major Depressive Disorder*) oceniające wpływ fremanezumabu na pacjentów z migreną i współwystępującą depresją. Wzięło w nim udział 353 pacjentów w wieku średnio 42 lat, zdecydowaną większość stanowiły kobiety (88%). Badanie zostało zaprojektowane dwuetapowo, uwzględniając 12-tygodniową randomizowaną fazę zaślepioną, kontrolowaną pla-

cebo oraz następującą po niej, 12-tygodniową fazę otwartą. W pierwszym etapie pacjenci zostali losowo przydzieleni do grupy otrzymującej lek (175 osób) bądź do grupy placebo (178 osób), a następnie, w fazie otwartej, wszyscy pacjenci otrzymywali fremanezumab. Pierwszorzędowe punkty końcowe zakładały wyłącznie ocenę redukcji MMD w stosunku do wartości początkowej, natomiast wśród drugorzędowych punktów końcowych zawarto m.in. ocenę objawów depresyjnych w skali depresji Hamiltona (HAM-D 17, *Hamilton Depression Rating Scale-17 Items*) i Kwestionariuszu zdrowia pacjenta 9 (PHQ-9, *9-item Patient Health Questionnaire*). W ocenie po 8 tygodniach pacjenci z obydwu ramion badania uzyskali istotną statystycznie redukcję objawów depresji w HAM-D 17, przy czym poprawa kliniczna była istotnie większa w grupie fremanezumabu niż w grupie placebo. Pozytywny efekt utrzymywał się również w kolejnych tygodniach obserwacji [4]. Co ciekawe, badanie UNITE było prowadzone także w polskich ośrodkach, dlatego jego wyniki można potencjalnie odnieść również do polskiej populacji.

PODSUMOWANIE

Współwystępowanie migreny z zaburzeniami psychiatrycznymi stanowi niemałe wyzwanie kliniczne i wymaga holistycznego podejścia do pacjenta. Już przy pierwszym kontakcie z migrenikiem lekarz powinien zwrócić baczną uwagę na przesłanki wskazujące na obecność zaburzeń lękowych i depresyjnych. Ma to na celu przede wszystkim możliwie kompleksowe planowanie terapii, uwzględniające wpływ leku na choroby towarzyszące, równolegle stosowane farmaceutyki i przewidywanie ewentualnych powikłań. Zagadnienie współwystępowania migreny i depresji jest na tyle istotne, że w 2022 r. ukazały się zalecenia postępowania w tym zakresie opracowane wspólnie przez ekspertów Polskiego Towarzystwa Neurologicznego i Polskiego Towarzystwa Psychiatrycznego [18, 19]. W dobie indywidualizacji terapii potrzebne są nowe leki, precyzyjnie dostosowane do profilu pacjenta. W świetle najnowszych danych świadczących o potencjalnie wspólnym podłożu genetycznym i molekularnym migreny oraz depresji można mieć nadzieję na skuteczność nowoczesnych leków uwzględniających mechanizmy patofizjologiczne obu chorób. Obiecującą opcją mogą okazać się terapie anty-CGRP, wśród których na pierwszy plan wysuwa się fremanezumab.

Piśmiennictwo

1. Steinmetz JD, Seeher KM, Schiess N et al. Global, regional, and national burden of disorders affecting the nervous system, 1990–2021: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2021. *Lancet Neurol.* 2024; 23(4): 344–81. [http://doi.org/10.1016/S1474-4422\(24\)00038-3](http://doi.org/10.1016/S1474-4422(24)00038-3).
2. Ashina M, Katsarava Z, Do TP et al. Migraine: epidemiology and systems of care. *Lancet.* 2021; 397(10283): 1485–95. [http://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)32160-7](http://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)32160-7).
3. Minen MT, Begasse De Dhaem O, Kroon Van Diest A et al. Migraine and its psychiatric comorbidities. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2016; 87(7): 741–9. <http://doi.org/10.1136/jnnp-2015-312233>.
4. Lipton RB, Ramirez Campos V, Roth-Ben Arie Z et al. Fremanezumab for the Treatment of Patients with Migraine and Comorbid Major Depressive Disorder: The UNITE Randomized Clinical Trial. *JAMA Neurol.* 2025; 82(6): 560–9. <http://doi.org/10.1001/jamaneurol.2025.0806>.
5. Pelzer N, de Boer I, van den Maagdenberg AMJM et al. Neurological and psychiatric comorbidities of migraine: Concepts and future perspectives. *Cephalalgia.* 2023; 43(6): 3331024231180564. <http://doi.org/10.1177/03331024231180564>.
6. Bergman-Bock S. Associations Between Migraine and the Most Common Psychiatric Co-Morbidities. *Headache.* 2018; 58(2): 346–53. <http://doi.org/10.1111/head.13146>.
7. Radat F. What is the link between migraine and psychiatric disorders? From epidemiology to therapeutics. *Rev Neurol (Paris).* 2021; 177(7): 821–6. <http://doi.org/10.1016/j.neurol.2021.07.007>.
8. Pradeep R, Nemichandra SC, Harsha S et al. Migraine Disability, Quality of Life, and Its Predictors. *Ann Neurosci.* 2020; 27(1): 18–23. <http://doi.org/10.1177/0972753120929563>.
9. Paschoal JKSF, Lin J, Pinho RS et al. Psychiatric symptoms may contribute to poor quality of life in adolescents with migraine. *Pediatr Int.* 2013; 55(6): 741–7. <http://doi.org/10.1111/ped.12178>.
10. Fugger G, Dold M, Bartova L et al. Clinical Correlates and Outcome of Major Depressive Disorder and Comorbid Migraine: A Report of the European Group for the Study of Resistant Depression. *Int J Neuropsychopharmacology.* 2020; 23(9): 571–7. <http://doi.org/10.1093/ijnp/pyaa035>.
11. Viudez-Martínez A, Torregrosa AB, Navarrete F et al. Understanding the Biological Relationship between Migraine and Depression. *Biomolecules.* 2024; 14(2): 163. <http://doi.org/10.3390/biom14020163>.
12. Yang Y, Ligthart L, Terwindt GM et al. Genetic epidemiology of migraine and depression. *Cephalalgia.* 2016; 36(7): 679–91. <http://doi.org/10.1177/0333102416638520>.
13. Chen YH, Wang H. The Association between Migraine and Depression based on miRNA Biomarkers and Cohort Studies. *Curr Med Chem.* 2020; 28(27): 5648–56. <http://doi.org/10.2174/0929867327666201117100026>.
14. Bulut S, Berilgen MS, Baran A et al. Venlafaxine versus amitriptyline in the prophylactic treatment of migraine: randomized, double-blind, crossover study. *Clin Neurol Neurosurg.* 2004; 107(1): 44–8. <http://doi.org/10.1016/j.clineuro.2004.03.004>.
15. Stępień A, Kozubski W, Roźniecki 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): 1–25. <http://doi.org/10.5604/01.3001.0054.4389>.
16. Pancheri C, Maraone A, Roselli V et al. The role of stress and psychiatric comorbidities as targets of non-pharmacological therapeutic approaches for migraine. *Riv Psichiatr.* 2020; 55(5): 262–8. <http://doi.org/10.1708/3457.34458>.
17. 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. <http://doi.org/10.1111/ene.16106>.
18. Stępień A, Domitrz I, Kozubski W et al. Zalecenia ekspertów i konsultantów krajowych dotyczące postępowania u pacjentów leczonych z powodu migreny ze współwystępującą depresją. *Epidemiologia. Patomechanizm. Współchorobowość. Część 1. Psychiatr Pol.* 2022; 56(4): 697–710. <http://doi.org/10.12740/PP/OnlineFirst/136489>.
19. Stępień A, Słowik A, Domitrz I et al. Zalecenia ekspertów i konsultantów krajowych dotyczące postępowania u pacjentów leczonych z powodu migreny ze współwystępującą depresją. *Diagnoza. Strategie terapeutyczne. Część 2. Psychiatr Pol.* 2022; 56(4): 711–28. [doi:10.12740/PP/OnlineFirst/139596](http://doi.org/10.12740/PP/OnlineFirst/139596).

Toksyna botulinowa i migrena. Kiedy warto rozważyć terapię?

Botulinum toxin and migraine: when should you consider therapy?

lek. Anna Łapaj

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

STRESZCZENIE

Migrena przewlekła to poważna choroba neurologiczna, która znacząco ogranicza codzienne funkcjonowanie pacjentów oraz jakość ich życia. Toksyna botulinowa typu A stanowi jedną z opcji terapeutycznych tego schorzenia. Artykuł odpowiada na pytanie, kiedy warto rozważyć zastosowanie tego rodzaju leczenia, na podstawie prezentacji aktualnego stanu wiedzy na temat jego mechanizmu działania, wskazań klinicznych, skuteczności i profilu bezpieczeństwa. Zwrócono również uwagę na znaczenie indywidualizacji terapii oraz prowadzenia leczenia zgodnie z ujednoliconymi kryteriami kwalifikacji klinicznej.

Słowa kluczowe: bóle głowy, migrena, toksyna botulinowa, BoNT-A

ABSTRACT

Chronic migraine is a major neurological disorder that significantly impairs patients' daily functioning and quality of life. Botulinum toxin type A emerges as a recommended therapeutic option of this disease. This article explores when this type of treatment should be considered, presenting current knowledge on its mechanism of action, clinical indications, efficacy, and safety profile. The importance of personalized treatment and adherence to standardized clinical qualification criteria is also emphasized.

Key words: headaches, migraine, botulinum toxin, BoNT-A

Adres do korespondencji:

lek. Anna Łapaj

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

WSTĘP

Migrena to jedno z najczęstszych i najbardziej obciążających zaburzeń neurologicznych na świecie [1]. Cechuje się napadowymi bólami głowy o charakterze pulsującym, często jednostronnymi, którym towarzyszą objawy autonomiczne, takie jak nudności, wymioty, fotofobia i fonofobia. Zgodnie z danymi Światowej Organizacji Zdrowia (WHO, *World Health Organization*) migrena plasuje się w pierwszej dziesiątce chorób najbardziej upośledzających funkcjonowanie zawodowe i społeczne [1].

Podstawę leczenia doraźnego migreny stanowią niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ) i tryptany, a w przypadku terapii profilaktycznej – β -bloker, leki przeciwpadaczkowe czy przeciwdepresyjne. Znaczna grupa pacjentów nie osiąga jednak zadowalającej kontroli objawów, a rocznie u 2,5–4,6% chorych dochodzi do chronifikacji migreny [1, 2]. Jest to proces intensyfikacji nasilenia i częstości występowania bólów głowy z możliwym współistniejącym komponentem polekowym – tzw. polekowe bóle głowy z nadużycia (MOH, *medication overuse headache*) [2]. W tym kontekście poszukiwanie nowych metod leczenia pozostaje priorytetem współczesnej neurologii.

Toksyna botulinowa typu A, początkowo stosowana głównie w medycynie estetycznej oraz w leczeniu dystonii ogniskowych, znalazła zastosowanie kliniczne w terapii migreny przewlekłej. Mechanizm jej działania wykracza poza efekt blokady przewodnictwa nerwowo-mięśniowego i obejmuje hamowanie uwalniania neuroprzekazników, takich jak glutaminian, substancja P oraz peptyd związany z genem kalcytoniny (CGRP, *calcitonin gene-related peptide*), odgrywających kluczową rolę w transmisji bólu i rozwoju nadwrażliwości centralnej w przebiegu migreny [3–6].

Celem niniejszej pracy jest przedstawienie najnowszych badań podsumowujących, kiedy warto rozważyć terapię toksyną botulinową typu A w leczeniu migreny przewlekłej. Artykuł ten bazuje na najnowszych zaleceniach, wynikach badań i opiniach specjalistów; pokazuje, kiedy i dlaczego warto rozważyć terapię toksyną botulinową w migrenie.

PATOFIZJOLOGIA MIGRENY

Patofizjologia migreny jest złożona i wieloczynnikowa, obejmuje bowiem interakcje między ośrodkowym układem nerwowym a naczyniami krwionośnymi, komórkami zapalnymi oraz systemami neuroprzekaznikowymi. Współczesne koncepcje odchodzą od pierwotnej teorii naczyniowej na rzecz modelu neurogennego, zgodnie z którym kluczową rolę w ini-

cjacji napadu migrenowego odgrywa aktywacja układu trójdzielno-naczyniowego.

W wyniku aktywacji neuronów pierwszego rzędu zwoju trójdzielnego dochodzi do uwalniania neuropeptydów, takich jak CGRP, substancja P, neurokinina A i peptyd aktywujący cyklazę adenylołą przysadki (PACAP, *pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide*), które indukują rozszerzenie naczyń oponowych, zwiększenie przepuszczalności bariery krew-mózg oraz aktywację komórek zapalnych. Skutkuje to tzw. neurogennym zapaleniem okołonaczyniowym i prowadzi do wzmożonego przewodzenia bodźców bólowych do jądra rdzeniowego nerwu trójdzielnego oraz wyższych pięter ośrodkowego układu nerwowego [7].

Równolegle dochodzi do nadwrażliwości obwodowej i ośrodkowej, co uzasadnia progresję napadu oraz takie objawy jak alodynia. Szczególną rolę odgrywa podwzgórze, którego aktywność oraz połączenia z jądrami rdzeniowymi nerwu trójdzielnego oraz mostem nasilają się przed napadem i w jego trakcie. Aktywacja tych struktur tłumaczy występowanie objawów migreny, w tym zaburzeń nastroju i koncentracji [1].

Istotnym aspektem patofizjologii migreny jest również rola korowego rozprzestrzeniającego się wyciszenia (CSD, *cortical spreading depression*), które prawdopodobnie odpowiada za występowanie aury migrenowej i stanowi impuls dla aktywacji układu trójdzielno-naczyniowego. Korowe rozprzestrzeniające się wyciszenie prowadzi do zmian w przepływie krwi mózgowej oraz do wtórnej aktywacji komórek glejowych i mikrogleju, co dodatkowo wzmacnia odpowiedź zapalną [7].

Zrozumienie tych mechanizmów umożliwia zidentyfikowanie potencjalnych celów terapeutycznych, takich jak CGRP i jego receptor oraz presynaptyczne szlaki patofizjologiczne, które są modulowane przez toksynę botulinową.

FARMAKOLOGIA TOKSYNY BOTULINOWEJ

Toksyna botulinowa jest silną neurotoksyną wytwarzaną przez beztlenową bakterię *Clostridium botulinum*. Główny mechanizm jej działania polega na hamowaniu uwalniania acetylcholine w synapsach cholinergicznym przez inaktywację białek kompleksu SNARE. W wyniku tego dochodzi do zablokowania przewodnictwa nerwowo-mięśniowego, co skutkuje czasowym porażeniem mięśni. W skład toksyny wchodzi lekki i ciężki łańcuch białkowy, połączone są one mostkiem disiarczowym, umożliwiają endocytozę i działanie wewnątrz neuronu [3–6].

Skuteczność toksyny botulinowej w leczeniu migreny przewlekłej wiąże się z jej działaniem na płytkę nerwowo-mięśniową, a także z wpływem na przekąźnictwo nocyceptywne. Toksyna botulinowa typu A hamuje wydzielanie neuropeptydów, takich jak CGRP, PACAP, substancja P oraz glutaminian, z włókien typu A δ i C, redukując tym samym aktywację szlaków bólowych, zwłaszcza w obrębie układu trójdzielnego [3–6]. Iniekcje podskórne w okolicę głowy i karku skutkują modulacją odpowiedzi nocyceptywnej, co stanowi podstawę do zastosowania tej substancji w profilaktyce migreny przewlekłej. Blokowanie przekąźnictwa acetylocholinergicznego przez toksynę botulinową typu A jest wykorzystywane w leczeniu dystonii i spastyczności.

W warunkach klinicznych wykorzystuje się przede wszystkim serotypy A i B, spośród nich serotyp A ma dłuższy okres działania. Obecnie w Polsce zarejestrowane są trzy preparaty toksyny botulinowej typu A – Botox® (onabotulinumtoxinA, Allergan), Xeomin® (incobotulinumtoxinA, Merz Pharma) oraz Dysport® (abobotulinumtoxinA, Ipsen). Preparat typu B – Myobloc®/Neurobloc® (rimabotulinumtoxinB) – nie jest dostępny w Polsce [2].

W leczeniu migreny przewlekłej jedynie Botox® ma aktualnie rejestrację Food and Drug Administration (FDA) oraz The European Medicines Agency (EMA). Pozostałe preparaty toksyny botulinowej A nie posiadają rejestracji w tym wskazaniu, co oznacza, że ich użycie stanowi terapię *off-label* [2].

WSKAZANIA DO TERAPII TOKSYNĄ BOTULINOWĄ

Toksyna botulinowa typu A znajduje zastosowanie w leczeniu migreny przewlekłej, definiowanej zgodnie z kryteriami *International Classification of Headache Disorders* (ICHD-3) jako występowanie bólu głowy przez co najmniej 15 dni w miesiącu przez ponad 3 miesiące, z czego minimum 8 dni mają charakter migrenowy [8].

Wytyczne NICE (*National Institute for Health and Care Excellence*) oraz EHF (*European Headache Federation*) [9, 10] rekomendują rozpoczęcie leczenia toksyną botulinową typu A u pacjentów z migreną przewlekłą po nieskutecznym leczeniu co najmniej 2–3 lekami doustnymi. Polskie Towarzystwo Neurologiczne popiera stosowanie toksyny botulinowej typu A w migrenie przewlekłej, zwłaszcza gdy występują przeciwwskazania lub nietolerancja profilaktyki doustnej. Udokumentowane dwie nieskuteczne próby leczenia lekami doustnymi o różnych działaniach (topiramatem, kwasem walproinowym, amitrypyliną) lub przeciwwskazania do ich zastosowania albo brak tolerancji zastosowanego leczenia są jednym z kryteriów kwalifikacji do

zastosowania toksyny botulinowej w ramach programu lekowego B.133 [11].

W roku 2024 ukazały się wytyczne *Canadian Headache Society* [12], które zalecają rozważenie toksyny botulinowej jako leku pierwszoliniowego w terapii migreny przewlekłej. Podobne stanowisko prezentuje *American Headache Society* [13, 14], stawiając przeciwciała monoklonalne, toksynę botulinową oraz gepanty w możliwych opcjach leczenia migreny przewlekłej obok wcześniej znanych leków doustnych, bez konieczności wykazania nieskuteczności innych prób farmakologicznych.

Według wytycznych *International Headache Society* (IHS) z 2024 r. [15] zaleca się stosowanie toksyny botulinowej w leczeniu migreny przewlekłej, głównie u pacjentów, u których zawiodło leczenie preparatami doustnymi, a także w połączeniu z przeciwciałami monoklonalnymi w przypadku, gdy monoterapia nie przyniosła przewidywanej poprawy. Zalecenia IHS z 2025 r. [16] potwierdzają, że toksyna botulinowa typu A jest opcją silnie zalecaną, o wysokiej jakości dowodów w leczeniu migreny przewlekłej, stawianą na równi z atogepantem, eptinezumabem, fremanezumabem i galkanezumabem. Rekomendacje te odnoszą się także do zastosowania abobotulinumtoxinA w migrenie epizodycznej i nie zalecają takiego postępowania.

Leczenie toksyną botulinową może być wdrożone jedynie u pacjentów, u których wcześniej zidentyfikowano i opanowano problem nadużywania leków doraźnych. Nadużywanie leków, zgodnie z klasyfikacją ICHD-3, oznacza stosowanie przez co najmniej 10–15 dni w miesiącu leków przeciwbólowych przez okres dłuższy niż 3 miesiące. Taki wzorzec stosowania może prowadzić do rozwoju MOH, który charakteryzuje się przewlekłym bólem głowy i brakiem skuteczności dotychczasowych terapii [8]. Skuteczne leczenie migreny przewlekłej toksyną botulinową wymaga uprzedniego przerwania błędnego koła nadużywania leków i właściwego postępowania w odstąpieniu leków przeciwbólowych.

W przypadku migreny epizodycznej (czyli występującej rzadziej niż 15 dni w miesiącu) toksyna botulinowa nie jest standardowo rekomendowana, jednak może być rozważana u wybranych pacjentów z częstymi i opornymi napadami, szczególnie przy współistniejących objawach napięcia mięśniowego [6, 10]. Dodatkowo, leczenie może być rozważane w przypadkach napięciowego bólu głowy, kłasterowego bólu głowy oraz bólów głowy pourazowych, choć w tych wskazaniach zastosowanie pozostaje *off-label* i wymaga indywidualnej oceny klinicznej, a dane naukowe wskazujące na efektywność toksyny botulinowej w tych bólach głowy są nie-

jednoznaczne [6]. Należy podkreślić, iż obecnie nie ma rekomendacji do stosowania toksyny botulinowej w innych wskazaniach niż migrena przewlekła.

SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA LECZENIA TOKSYNĄ BOTULINOWĄ

Skuteczność toksyny botulinowej typu A w leczeniu migreny przewlekłej potwierdzono w wielu badaniach klinicznych, w tym w 2 kluczowych, randomizowanych, kontrolowanych placebo badaniach PREEMPT (*Phase III Research Evaluating Migraine Prophylaxis Therapy*). Ich wyniki wykazały istotną statystycznie i klinicznie redukcję liczby dni z migreną, napadów bólu głowy oraz stosowania leków doraźnych [17, 18].

W analizie łącznej obu badań pacjenci leczeni toksyną botulinową typu A uzyskali średnią redukcję liczby dni z bólem głowy o $\geq 50\%$ w porównaniu z placebo. Obserwowano również skrócenie czasu trwania napadów, zmniejszenie ich intensywności oraz poprawę funkcjonowania w codziennym życiu.

Toksyna botulinowa typu A ma korzystny wpływ również na redukcję częstości występowania objawów towarzyszących migrenie, takich jak nudności, fotofobia i fonofobia. Długoterminowe obserwacje wykazały, że korzyści terapeutyczne utrzymują się przy kontynuowaniu leczenia w schemacie co 12 tygodni [19]. U niektórych pacjentów po kilku cyklach możliwa jest próba stopniowego odstawienia terapii przy utrzymującej się remisji objawów. Nie określono jednoznacznie maksymalnego okresu terapii – badania kliniczne i praktyka potwierdzają możliwość wieloletniego stosowania (nawet przez kilka lat), jeśli efekty się utrzymują i nie występują działania niepożądane [17, 18].

PROTOKÓŁ LECZENIA – MODEL PREEMPT

Protokół PREEMPT uznaje się za standard postępowania w terapii migreny przewlekłej przy użyciu toksyny botulinowej typu A.

Zgodnie z wytycznymi każda sesja terapeutyczna polega na podaniu 155 jednostek (IU) toksyny botulinowej w 31 punktów iniekcji (w stałych miejscach [*fixed-site*] i stałej dawce [*fixed-dose*]), rozmieszczonych symetrycznie w określonych grupach mięśniowych okolic głowy i szyi. Obejmują one następujące mięśnie: *musculus corrugator supercilii*, *musculus procerus*, *musculus frontalis* (4 punkty na czole), *musculus temporalis* (po 3 punkty po każdej stronie), *musculus occipitalis* (4 punkty), *musculus trapezius* (6 punktów), *musculus splenius capitis* oraz *musculus semispinalis capitis*. W przypadkach z nasilonymi do-

legliwościami bólowymi możliwe jest podanie dodatkowych 40 IU w maksymalnie 8 punktach (tzw. *follow-the-pain strategy*), co daje łącznie 195 IU toksyny. Umożliwia to dostosowanie protokołu do indywidualnych potrzeb pacjenta.

Iniekcje wykonuje się podskórnie, procedura trwa zazwyczaj od 15 do 30 min. Efekty terapeutyczne pojawiają się zwykle po 4–6 tygodniach od pierwszej aplikacji i utrzymują się przez 10–12 tygodni. Utrzymanie skuteczności terapii wymaga jej kontynuacji w regularnych cyklach co 12 tygodni. Po 2 lub 3 iniekcjach należy dokonać oceny skuteczności i zasadności dalszego stosowania toksyny botulinowej typu A [17]. Badania wykazały, że 49,3–56,3% pacjentów odpowiedziało na leczenie po pierwszym cyklu, 11,3–14,5% po drugim, a 7,7–10,3% po trzecim [20]. Dlatego warto kontynuować leczenie nawet w przypadku niepowodzenia po pierwszym podaniu leku.

Czynniki prognozujące dobre wyniki leczenia toksyną botulinową to krótki czas trwania choroby [21] i wysokie stężenie CGRP w surowicy [22].

Zgodnie z wytycznymi EHF [10] pacjenci nieodpowiadający na leczenie toksyną botulinową typu A powinni być definiowani jako pacjenci z mniej niż 30% redukcją liczby dni z bólem głowy w miesiącu w pierwszym miesiącu leczenia, należy jednak wziąć pod uwagę inne czynniki (tj. nasilenie bólu, niesprawność, preferencje pacjenta) podczas oceny odpowiedzi na leczenie. Terapię należy zakończyć, jeżeli pacjent nie odpowiada na pierwsze 2–3 cykle leczenia.

Wytyczne IHS [15, 16] zalecają monitorowanie skuteczności terapii poprzez ocenę liczby dni z bólem głowy, ewaluację klinicznie istotnej subiektywnej poprawy zgłaszanej przez pacjenta lub ocenę przy użyciu skal *patient global impression scales*, a także *Headache Impact Scale* (HIT-6) i *Migraine Disability Assessment* (MIDAS). Rekomendowana początkowa dawka toksyny botulinowej typu A to 155 IU, należy ją zwiększyć do 195 IU w przypadku niedostatecznej odpowiedzi (definiowanej jako mniejsza niż 50% redukcja liczby dni z bólem głowy w miesiącu). Wytyczne te zalecają ocenę skuteczności leczenia po co najmniej 2 procedurach podania leku zgodnie z protokołem PREEMPT.

W Polsce zgodnie z zapisami programu lekowego B.133 i komentarzem ekspertów do tego dokumentu [10, 23] przez pierwsze 3 cykle terapii pacjentowi podaje się maksymalną dawkę 195 IU, w trakcie kolejnych sesji dopuszczalny zakres wynosi 155–195 IU. Kolejne iniekcje planuje się na co 12 tygodni, odpowiedź na leczenie toksyną botulinową typu A jest oceniana po 3 cyklach terapii i definiowana jako redukcja liczby dni z bólem głowy w miesiącu o co najmniej 50% w stosun-

ku do wartości początkowej i jako poprawa jakości życia mierzona w skali MIDAS.

BEZPIECZEŃSTWO I DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANE

Terapia toksyną botulinową typu A w leczeniu migreny przewlekłej ma korzystny profil bezpieczeństwa. Większość działań niepożądanych ma łagodny lub umiarkowany charakter i jest przemijająca [4, 5]. Najczęściej zgłaszane są:

- ból w miejscu iniekcji
- napięcie mięśniowe lub uczucie ciężkości karku
- przejściowe osłabienie mięśni szyi lub barków
- opadanie powieki (ptoza)
- ograniczenie mimiki twarzy [24].

W większości przypadków działania te ustępują samoistnie w ciągu od kilku dni do tygodnia. Ciężkie działania niepożądane, takie jak reakcje anafilaktyczne, są niezwykle rzadkie [4, 5]. Przeciwwskazaniami do stosowania toksyny botulinowej typu A są:

- nadwrażliwość lub uczulenie na którykolwiek składnik preparatu
- aktywna infekcja skóry w miejscu planowanego podania
- obecność chorób nerwowo-mięśniowych (np. *myasthenia gravis*, zespół Lamberta-Eatona, stwardnienie zanikowe boczne)
- ciąża i okres karmienia piersią
- zaburzenia krzepnięcia lub stosowanie leków przeciwzakrzepowych
- ciężkie niewyrównane choroby ogólnoustrojowe [24].

Ryzyko rozwoju przeciwciał neutralizujących, które mogą powodować utratę skuteczności klinicznej przez blokowanie aktywności biologicznej toksyny, jest niskie, szczególnie gdy zachowane są odpowiednie odstępy (co najmniej 12 tygodni) oraz unika się dawek przekraczających zalecane maksimum [24]. Pojawienie się przeciwciał neutralizujących jest rzadkie, jednak może prowadzić do wtórnej oporności na leczenie, zwłaszcza przy stosowaniu preparatów o dużej immunogenności lub zanieczyszczonych białkowo. U pacjentów z podejrzeniem oporności można rozważyć wykonanie testów immunologicznych w kierunku obecności przeciwciał przeciwko toksynie botulinowej typu A [24].

PORÓWNANIE Z INNYMI METODAMI PROFILAKTYKI MIGRENY

Od niedawna dostępne są także przeciwciała monoklonalne przeciwko CGRP lub jego receptorowi (erenumab, fremanezu-

mab, galkanezumab, eptinezumab), które mają dużą skuteczność i korzystny profil bezpieczeństwa [16, 17]. W Polsce w ramach programu lekowego NFZ B.133 dostępne są erenumab i fremanezumab – wykorzystywane są one jako terapia II linii – po wykazaniu nieskuteczności lub nietolerancji leczenia toksyną botulinową albo w sytuacji występowania przeciwwskazań do jej podawania.

W ostatnich latach opublikowano kilka badań porównawczych (*head-to-head*) oceniających skuteczność toksyny botulinowej i przeciwciał monoklonalnych w migrenie przewlekłej. Wykazały one, że oba podejścia mają porównywalną skuteczność w zakresie redukcji liczby dni z migreną, poprawy jakości życia oraz zmniejszenia stosowania leków doraźnych [25, 26]. W niektórych analizach wykazano szybszy początek działania i większe subiektywne zadowolenie pacjentów z terapii przeciwciałami CGRP, natomiast toksyna botulinowa może być preferowana u pacjentów z nasilonym napięciem mięśniowym w okolicach karku i barków [26], a także w przypadku współistnienia alodynii.

PERSPEKTYWY I KIERUNKI PRZYSZŁYCH BADAŃ

Obecnie prowadzone jest randomizowane, kontrolowane badanie kliniczne mające na celu ocenę efektywności Dysport® w prewencji migreny przewlekłej u dorosłych. Badanie obejmuje okres przesiewowy (6–12 tygodni) oraz fazę leczenia, celem zaś jest porównanie pod względem skuteczności Dysport® i placebo w zakresie redukcji liczby dni migrenowych oraz intensywności napadów [27].

Należy podkreślić, że preparaty toksyny botulinowej typu A nie są bioekwiwalentne, co wynika z różnic w strukturze molekularnej, zawartości białek towarzyszących oraz we właściwościach farmakokinetycznych. W związku z tym wyniki badań nad Dysport® nie mogą być bezpośrednio przenoszone na inne preparaty i wymagają odrębnej oceny klinicznej.

Rozwój terapii migreny przewlekłej w ostatnich latach ukierunkowany jest na personalizację leczenia oraz poszukiwanie nowych punktów uchwytu terapeutycznego. W kontekście toksyny botulinowej trwają badania nad możliwością modyfikacji cząsteczki w celu zwiększenia selektywności działania, zmniejszenia immunogenności oraz wydłużenia czasu działania [28]. Równolegle prowadzone są badania łączone (*combinatory trials*), które analizują skuteczność stosowania toksyny botulinowej w połączeniu z innymi metodami leczenia, w tym z przeciwciałami anty-CGRP. Wstępne wyniki sugerują, że strategia taka może przynosić korzyści pacjentom z migreną oporną na

monoterapię [29, 30]. Odzwierciedlenie wyników powyższych badań znalazło się w najnowszych zaleceniach IHS rekomendujących terapię łączoną toksyną botulinową typu A z przeciwciałami monoklonalnymi w terapii migreny przewlekłej.

W przyszłości bardzo ważne będzie znalezienie sposobów przewidywania, czy dana osoba dobrze zareaguje na leczenie toksyną botulinową. Wstępne badania pokazują, że pomocne mogą być tu m.in. wyniki badań obrazowych mózgu, rodzaj i nasilenie bólu oraz oznaczanie biomarkerów (np. CGRP) [21, 22].

PODSUMOWANIE

Toksyna botulinowa typu A to skuteczna i bezpieczna opcja terapeutyczna w leczeniu migreny przewlekłej, szczególnie u pacjentów z niezadowolającą odpowiedzią na leczenie doustne lub z przeciwwskazaniami do jego stosowania, a także ze współistniejącą alodynią. Jej działanie wykracza poza blokadę przewodnictwa nerwowo-mięśniowego i obejmuje wpływ na neuroprzekązniki kluczowe w patofizjologii migreny. Terapia ta jest rekomendowana w krajowych i międzynarodowych wytycznych, a ostatnio pojawia się – obok przeciwciał monoklonalnych – jako leczenie pierwszoliniowe.

Piśmiennictwo

1. Schulte LH, May A. The migraine generator revisited: continuous scanning of the migraine cycle over 30 days and three spontaneous attacks. *Brain*. 2016; 139(Pt 7): 1987-93. <https://doi.org/10.1093/brain/aww097>.
2. Boczarska-Jedynak M, Sławek J. Praktyczne aspekty leczenia migreny przewlekłej toksyną botulinową typu A. *Pol Przegl Neurol*. 2017; 13(4): 189-98.
3. Jabbari B. History of Botulinum Toxin Treatment in Movement Disorders. *Tremor Other Hyperkinet Mov (NY)*. 2016; 6: 394. <https://doi.org/10.7916/D81836S1>.
4. Becker WJ. Botulinum Toxin in the Treatment of Headache. *Toxins*. 2020; 12(12): 803. <https://doi.org/10.3390/toxins12120803>.
5. Burstein R, Blumenfeld AM, Silberstein SD et al. Mechanism of Action of OnabotulinumtoxinA in Chronic Migraine: A Narrative Review. *Headache*. 2020; 60(7): 1259-72. <https://doi.org/10.1111/head.13849>.
6. Kępczyńska K, Domitrz I. Botulinum Toxin – A Current Place in the Treatment of Chronic Migraine and Other Primary Headaches. *Toxins*. 2022; 14(9): 619. <https://doi.org/10.3390/toxins14090619>.
7. Goadsby PJ, Holland PR, Martins-Oliveira M et al. Pathophysiology of Migraine: A Disorder of Sensory Processing. *Physiol Rev*. 2017; 97(2): 553-622. <https://doi.org/10.1152/physrev.00034.2015>.
8. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS). The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition (beta version). *Cephalalgia*. 2013; 33(9): 629-808. <https://doi.org/10.1177/0333102413485658>.
9. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Botulinum toxin type A for the prevention of headaches in adults with chronic migraine. TA260, 2012.
10. Bendtsen L, Sacco S, Ashina M et al. Guideline on the use of onabotulinumtoxinA in chronic migraine: a consensus statement from the European Headache Federation. *J Headache Pain*. 2018; 19(1): 91. <https://doi.org/10.1186/s10194-018-0921-8>.
11. Narodowy Fundusz Zdrowia. Program lekowy B.133 – Leczenie migreny przewlekłej toksyną botulinową typu A. Obwieszczenie MZ, 2024.
12. Medrea I, Cooper P, Langman M et al. Updated Canadian Headache Society Migraine Prevention Guideline with Systematic Review and Meta-analysis. *Can J Neurol Sci*. 2024 Nov 7: 1-23. <https://doi.org/10.1017/cjn.2024.285>.
13. Simpson DM, Hallett M, Ashman EJ et al. Practice guideline update summary: Botulinum neurotoxin for the treatment of blepharospasm, cervical dystonia, adult spasticity, and headache: Report of the Guideline Development Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 2016; 86(19): 1818-26. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000002560>.
14. 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(4): 333-41. <https://doi.org/10.1111/head.14692>.
15. Puledda F, Sacco S, Diener H-C et al. International Headache Society global practice recommendations for the acute pharmacological treatment of migraine. *Cephalalgia*. 2024; 44(8): 3331024241252666. <https://doi.org/10.1177/03331024241252666>.
16. Ornello R, Caponnetto V, Ahmed F et al. Evidence-based guidelines for the pharmacological treatment of migraine, summary version. *Cephalalgia*. 2025; 45(4): 03331024251321500. <https://doi.org/10.1177/03331024251321500>.
17. Dodick DW, Turkel CC, DeGryse RE et al.; PREEMPT Chronic Migraine Study Group. OnabotulinumtoxinA for treatment of chronic migraine: pooled results from the double-blind, randomized, placebo-controlled phases of the PREEMPT clinical program. *Headache*. 2010; 50(6): 921-36. <https://doi.org/10.1111/j.1526-4610.2010.01678.x>.
18. Aurora SK, Gawel M, Brandes JL et al.; BOTOX North American Episodic Migraine Study Group. Botulinum toxin type a prophylactic treatment of episodic migraine: a randomized, double-blind, placebo-controlled exploratory study. *Headache*. 2007; 47(4): 486-99. <https://doi.org/10.1111/j.1526-4610.2006.00624.x>.
19. Blumenfeld AM, Silberstein SD, Dodick DW et al. Insights into the Functional Anatomy Behind the PREEMPT Injection Paradigm: Guidance on Achieving Optimal Outcomes. *Headache*. 2017; 57(5): 766-77. <https://doi.org/10.1111/head.13074>.
20. Silberstein SD, Dodick DW, Aurora SK et al. Per cent of patients with chronic migraine who responded per onabotulinumtoxinA treatment cycle: PREEMPT. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2015; 86(9): 996-1001. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2013-307149>.
21. Domínguez C, Pozo-Rosich P, Torres-Ferrús M. et al. OnabotulinumtoxinA in chronic migraine: predictors of response. A prospective multicentre descriptive study. *Eur J Neurol*. 2018; 25(2): 411-6. <https://doi.org/10.1111/ene.13523>.
22. Domínguez C, Vieites-Prado A, Pérez-Mato M et al. CGRP and PTX3 as Predictors of Efficacy of Onabotulinumtoxin Type A in Chronic Migraine: An Observational Study. *Headache*. 2018; 58(1): 78-87. <https://doi.org/10.1111/head.13211>.

23. Boczarska-Jedynak M, Domitrz I, Kozubski W et al. Komentarz grupy ekspertów Sekcji Bólu Głowy Polskiego Towarzystwa Neurologicznego oraz Polskiego Towarzystwa Bólów Głowy do programu leczenia migreny przewlekłej (B.133) Narodowego Funduszu Zdrowia. *Pol Przegl Neurol*. 2022; 18(4): 220-30. <https://doi.org/10.5603/PPN.a2022.0027>.
24. Charakterystyka produktu leczniczego Botox 2024.
25. Tepper SJ, Fang J, Zhou L et al. Effectiveness of erenumab and onabotulinumtoxinA on acute medication usage and health care resource utilization as migraine prevention in the United States. *J Manag Care Spec Pharm*. 2021; 27(9): 1157-70. <https://doi.org/10.18553/jmcp.2021.21060>.
26. Mahon R, Vo P, Pannagl K et al. Assessment of the relative effectiveness of erenumab compared with onabotulinumtoxinA for the prevention of chronic migraine. *Curr Med Res Opin*. 2023; 39(1): 105-12. <https://doi.org/10.1080/03007995.2022.2131299>.
27. Ipsen. A study to evaluate the effectiveness and safety of Dysport for the prevention of chronic migraine in adults. https://www.ipsen.com/annualreport/clinical_trial/a-study-to-evaluate-the-effectiveness-and-safety-of-dysport-for-the-prevention-of-chronic-migraine-in-adults/.
28. Lee KWA, Chan LKW, Lee AWK et al. Immunogenicity of Botulinum Toxin Type A in Different Clinical and Cosmetic Treatment, a Literature Review. *Life (Basel)*. 2024; 14(10): 1217. <https://doi.org/10.3390/life14101217>.
29. Ailani J, Blumenfeld AM. Combination CGRP monoclonal antibody and onabotulinumtoxinA treatment for preventive treatment in chronic migraine. *Headache*. 2022; 62(1): 106-8. <https://doi.org/10.1111/head.14244>.
30. Cohen F, Armand C, Lipton RB et al. Efficacy and tolerability of calcitonin gene-related peptide-targeted monoclonal antibody medications as add-on therapy to OnabotulinumtoxinA in patients with chronic migraine. *Pain Med*. 2021; 22: 1857-63.

OPIS PRZYPADKU

Przypadek kliniczny pacjentki cierpiącej na migrenę epizodyczną z częstymi napadami, u której wprowadzono leczenie rimegepantem

Clinical case of a patient suffering from episodic migraine with frequent attacks, who was treated with rimegepant

dr n. med. Marta Swarowska-Skuza^{1,2}

¹ Oddział Neurologiczny z Pododdziałem Udarowym i Pododdziałem Rehabilitacji Neurologicznej, Krakowski Szpital Specjalistyczny im. Jana Pawła II w Krakowie

² UniCardia & UniMedica & UniEstetica, Specjalistyczne Centrum Medyczne, Kraków

STRESZCZENIE

Migrena to uwarunkowana genetycznie choroba przewlekła. Charakteryzuje się występowaniem napadów silnego bólu głowy, trwającego 4–72 h, z towarzyszącymi nudnościami, wymiotami, nadwrażliwością na światło, dźwięki i zapachy. Ból najczęściej ma charakter pulsujący, zwykle zlokalizowany jest jednostronnie, nasila się podczas wysiłku fizycznego. Migrena pogarsza komfort życia, upośledza codzienne funkcjonowanie chorego, ma też negatywny wpływ na jego rodzinę. Choroba dodatkowo przynosi straty ekonomiczne wynikające z absencji w pracy oraz wysokich kosztów leczenia. W powstawaniu napadu migreny bierze udział peptyd związany z genem kalcytoniny (CGRP). Odkrycie to umożliwiło opracowanie metod leczenia ukierunkowanych przeciwko CGRP, takich jak gepanty, czyli antagoniści receptora CGRP. W artykule przedstawiono przypadek pacjentki, u której migrena epizodyczna z rzadkimi napadami uległa transformacji w migrenę epizodyczną z częstymi napadami. Wprowadzenie leczenia rimegepantem okazało się skuteczne.

Słowa kluczowe: migrena, migrena epizodyczna, peptyd związany z genem kalcytoniny, CGRP, antagoniści receptora CGRP, gepanty

Adres do korespondencji

dr n. med. Marta Swarowska-Skuza

Oddział Neurologiczny z Pododdziałem Udarowym i Pododdziałem Rehabilitacji Neurologicznej,
Krakowski Szpital Specjalistyczny im. Jana Pawła II w Krakowie
31-202 Kraków, ul. Prądnicka 80; e-mail: m.swarowska@szpitaljp2.krakow.pl

ABSTRACT

Migraine is a genetically determined chronic disease. It is characterized by the occurrence of attacks of severe headache, lasting 4–72 h, accompanied by nausea, vomiting, hypersensitivity to light, sounds and smells. The pain is most often pulsating, usually located on one side, and intensifies during physical exertion. Migraine worsens the quality of life, impairs the patient's daily functioning, and also has a negative impact on his family. The disease brings economic losses as well due to work absenteeism and high treatment costs. Calcitonin gene-related peptide (CGRP) is involved in the development of a migraine attack. This discovery enabled the development of treatments targeted against CGRP, such as gepants, or CGRP receptor antagonists. This article presents the case of a patient whose episodic migraine with infrequent attacks transformed into episodic migraine with frequent attacks. The introduction of rimegepant treatment proved effective.

Key words: migraine, episodic migraine, calcitonin gene-related peptide, CGRP, CGRP receptor antagonists, gepants

WSTĘP

Kryteria rozpoznania migreny określa trzecia edycja Międzynarodowej Klasyfikacji Bólów Głowy [1]. Migrenę dzieli się na postać z aurą (80% przypadków) i postać bez aury, dawniej nazywana klasyczną (20% przypadków). U chorych na migrenę z aurą napad rozpoczyna się wystąpieniem przynajmniej jednego odwracalnego objawu neurologicznego związane- go z zaburzeniem czynności kory mózgowej lub pnia mózgu. Aura narasta w ciągu kilku minut i trwa nie dłużej niż godzinę. Najczęstszą postacią aury jest aura wzrokowa, rzadziej przybiera ona postać niedowładu, zaburzeń czucia, mowy lub świadomości. Po ustąpieniu aury najczęściej następuje krótka bezobjawowa przerwa, a po niej pojawia się ból głowy.

Kolejny istotny podział migreny bazuje na częstości napadów. W zależności od liczby dni z bólem głowy w miesiącu wyróżniamy postać epizodyczną i postać przewlekłą migreny. Postać epizodyczna to taka, w której ból pojawia się rzadziej niż przez 15 dni w miesiącu. O postaci przewlekłej mówimy, gdy ból pojawia się co najmniej przez 15 dni w miesiącu przez minimum 3 kolejne miesiące, z czego przez 8 dni w miesiącu ból spełnia kryteria rozpoznania migreny lub ustępuje po tryptanach/ergotaminie [1, 2].

Migrena to powszechna choroba neurologiczna, na którą cierpi ok. 1 mld ludzi na świecie, najczęściej są to młode kobiety. W Polsce choruje na nią ok. 6–7 mln ludzi [3]. W raporcie Światowej Organizacji Zdrowia (WHO, *World Health Organization*) migrena znalazła się w pierwszej dziesiątce chorób negatywnie oddziałujących na życie chorego. Ból głowy to nie tylko cierpienie samego pacjenta, lecz także problem rodzinny i społeczny. Osoba cierpiąca z powodu bólu głowy nie jest

w stanie wykonywać codziennych aktywności, zajmować się rodziną ani pracować. Badania neuropsychologiczne ujawniły osłabienie funkcji poznawczych w czasie bólu głowy i po jego ustąpieniu. Chorzy odczuwają czasowe zaburzenia koncentracji, pamięci, spowolnienie psychoruchowe, ograniczenie zdolności do wykonywania pracy i uczenia się. Około 10% chorych z migreną zmienia pracę z powodu jej napadów, kolejne 10% rezygnuje całkowicie z pracy zawodowej. Migrena to również potężny problem ekonomiczny. Koszty jej leczenia wynikające z liczby wizyt u lekarzy oraz ilości przyjmowanych leków oraz straty spowodowane nieobecnością w pracy sięgają milionów euro rocznie [4].

OPIS PRZYPADKU

W marcu 2023 r. do poradni neurologicznej zgłosiła się 50-letnia pacjentka z rozpoznaną migreną z aurą. Mniej więcej od 20. r.ż. występowały u niej napady bólu głowy poprzedzone zaburzeniami widzenia; zwykle przybierały one postać migoczącego, jaskrawego zygzaka, który pojawiał się w jednej połowie pola widzenia i wędrował na stronę przeciwną. Kilka razy w życiu zaburzenia widzenia przybrały postać niedowidzenia połowiczego prawostronnego. Po mniej więcej 20–30 min aura ustępowała, a chora zaczynała odczuwać narastający w ciągu kilkunastu minut silny, pulsujący ból głowy zlokalizowany w okolicy skroniowej po stronie prawej lub lewej. Bólowi głowy towarzyszyły foto- i fonofobia. Po blisko godzinie trwania bólu dołączały się nudności i wymioty. Napad migreny rzadko ustępował po jednej dobie – najczęściej trwał 2–3 dni. Chora zauważyła, że napad migreny pojawiał się po spożyciu alkoholu lub po nieprzespanej nocy. Z tego powodu całkowicie odstawiła alkohol i dbała o higienę snu, ale napady nadal się zdarzały. Pojawiały się nagle i nieoczekiwanie, bez uchwytnych czynników prowokujących.

Przez pierwsze 28 lat trwania choroby napady migreny zdarzały się rzadko, ok. 3–4 razy w roku, jednak chora wspominała je jako coś dramatycznego. Napad migreny był tak silny, że wykluczał ją z funkcjonowania rodzinnego, społecznego, zawodowego. W czasie ataku jedynie leżała, nie była w stanie przyjmować pokarmów, z trudem przyjmowała płyny. Mąż chorej często wzywał karetkę pogotowia ratunkowego, która czasami przyjeżdżała i wówczas pacjentka otrzymywała leki podawane drogą domięśniową – wg chorej były to leki przeciwbólowe, przeciwwymiotne i uspokajające (nie pamiętała ich nazw), ale nie odczuwała po nich istotnej poprawy. Matka chorej i siostra matki również cierpiały na migrenę i pacjentka już w dzieciństwie była świadkiem ataków migreny. Według niej wobec jej matki lekarze byli bezradni i nie zalecali żadnego leczenia, dlatego pacjentka uważała, że migrena to przypadłość, której się nie leczy, i dlatego nie szukała pomocy neurologa. Ataki zdarzały się 3–4 razy do roku, a w okresie między nimi chora nie odczuwała żadnych dolegliwości bólowych głowy.

W 48. r.ż. zdiagnozowano u niej raka tarczycy. Chora przebyła leczenie operacyjne oraz uzupełniające jodem promieniotwórczym. Po terapii doszło do rozwoju niedoczynności tarczycy, z której powodu przyjmowała lewotyroksynę. Od czasu rozpoznania raka tarczycy u pacjentki nastąpiło istotne zwiększenie liczby napadów do 1–2 w miesiącu. Podczas jednego z nich chora zasłabła, więc mąż wezwał karetkę pogotowia ratunkowego. Pacjentka została przewieziona na SOR, skąd przyjęto ją na oddział neurologii. Tam wykonano badanie rezonansu magnetycznego (MRI, *magnetic resonance imaging*) głowy z kontrastem; nie uwidoczniło się w nim nieprawidłowości. Wykonano również punkcję lędźwiową; wyniki badań ogólnego i cytologicznego płynu mózgowo-rdzeniowego były prawidłowe. Ponieważ u chorej ból głowy zawsze był poprzedzony zaburzeniami widzenia, rozpoznano migrenę z aurą. Zalecono doraźne przyjmowanie sumatryptanu.

Podczas kolejnego napadu migreny chora zgodnie z zaleceniami z karty informacyjnej leczenia szpitalnego po ustąpieniu aury wzrokowej przyjęła doustnie sumatryptan w dawce 100 mg. 30 min po zażyciu leku wystąpiły liczne działania niepożądane. Chora odczuwała drętwienie i mrowienie rąk, uczucie pieczenia twarzy, zaczerwienienie twarzy, zawroty głowy, duszność, ucisk i ból w klatce piersiowej, uczucie gorąca, ucisk w gardle. Ból głowy ustąpił ok. 1 h po przyjęciu sumatryptanu, ale działania niepożądane utrzymywały się jeszcze przez 2 h. Mąż chorej wezwał karetkę pogotowia ratunkowego; jej zespół stwierdził wysokie ciśnienie tętnicze (190/100 mmHg), pozostałe parametry życiowe, takie jak tętno, oddechy, temperatura ciała, były prawidłowe. Pacjentka otrzymała kaptopryl w dawce 25 mg pod język, po czym nastąpił spadek ciśnie-

nia tętniczego. Od tego czasu chora codziennie kontrolowała ciśnienie tętnicze i prowadziła kalendarz pomiarów. W poradni lekarza rodzinnego rozpoznano u niej nadciśnienie tętnicze i wprowadzono leczenie przeciwnadciśnieniowe preparatem złożonym amlodypiny z peryndoprylem. W jego efekcie uzyskano normalizację ciśnienia. Chora nie zdecydowała się po raz kolejny przyjąć sumatryptanu, ponieważ obawiała się wystąpienia działań niepożądanych leku, które były dla niej nieakceptowalne. Napady migreny zdarzały się coraz częściej, nawet 3–4 razy w miesiącu, a pojedynczy napad trwał zwykle 2–3 dni. Z kalendarza bólu głowy wynikało, że w poprzednich kolejno następujących po sobie 3 miesiącach pacjentka miała 6–12 dni z bólem głowy w miesiącu. Ataki migreny występowały wyłącznie w weekendy. U chorej nie podejrzewano nakładania się bólu głowy z nadużywania leków, ponieważ w trakcie napadu nie przyjmowała leków przeciwbólowych.

Podczas wizyty pacjentce przedstawiono aktualne możliwości leczenia. Odrzuciła ona terapię profilaktyczną przeciwciałem monoklonalnym, ale nie wykluczała jej zastosowania w przyszłości. Uznała, że chciałaby zacząć od leczenia doraźnego preparatem doustnym. Chorą poinformowano, że aktualnie nadciśnienie tętnicze dzięki leczeniu przeciwnadciśnieniowemu jest dobrze kontrolowane, co umożliwia doraźną terapię tryptanami. Pacjentka nie godziła się na wprowadzenie leczenia tryptanami ze względu na obawy przed wystąpieniem działań niepożądanych, których doświadczyła po przyjęciu sumatryptanu. W związku z tym zaproponowano leczenie gepantem, którego mechanizm działania jest niezależny od receptora 5-HT₁, i lek ten nie wykazuje działania naczynioskurczowego. Wspólnie z chorą podjęto decyzję o próbie doraźnego leczenia gepantem, aby ocenić, czy lek w ogóle będzie u niej skuteczny. Obecnie w Polsce dostępny jest jedynie rimegepant, wypisano więc receptę na jedno dwutabletkowe opakowanie. Chorą poinformowano, że lek może przyjąć w trakcie aury, najlepiej jak najszybciej. Ponieważ rozpuszcza się on pod językiem lub na języku, nie trzeba go popijać wodą.

Podczas kolejnego napadu chora przyjęła lek w trakcie aury wzrokowej. Po 20 min od jego przyjęcia pacjentka zaczęła odczuwać ból głowy w lewej okolicy skroniowej, ale po kilku minutach ustąpił on całkowicie i w następnych dniach już nie nawrócił. Kolejny napad wystąpił 8 dni później i chora ponownie przyjęła lek w trakcie aury. W efekcie ból nie wystąpił. Pacjentka nie odczuwała żadnych działań niepożądanych po przyjęciu rimegepantu. Na wizytę kontrolną zgłosiła się szybciej z prośbą o przepisanie kolejnych opakowań leku. Wydano receptę na 2 opakowania ośmiotabletkowe. Pacjentkę poinformowano, że rimegepant jest lekiem, który można przyjmować również profilaktycznie. Leczenie profilaktyczne rimegepantem polega

na przyjmowaniu go co drugi dzień. Pojawiła się również nowa koncepcja leczenia migreny polegająca na tzw. profilaktyce sytuacyjnej, krótkoterminowej (*situational prevention, short-term prevention*). Kierowana jest ona do pacjentów z historią przewidywalnych ataków i polega na przyjęciu leku w okresie zwiększonego ryzyka wystąpienia migreny [5]. Ponieważ u chorej napady występowały wyłącznie w weekendy, zaproponowano jej przyjmowanie leku w schemacie profilaktyki sytuacyjnej. Miałoby to polegać na przyjmowaniu 1 tabletki rimegepantu co 2. dzień w czasie weekendu plus ewentualnie doraźnie. Ponieważ u chorej atak zwykle zaczynał się w sobotę, mogłaby przyjmować rimegepant w piątek i w niedzielę.

Na następną wizytę pacjentka zgłosiła się po 4 miesiącach. Chora zdecydowała się przyjmować lek doraźnie podczas każdego napadu migreny (zawsze przerywał on atak migreny). Po przyjęciu rimegepantu czasami odczuwała ból głowy, ale był on mniej nasilony niż zwykle, nie towarzyszyły mu nudności ani wymioty. Chora zauważyła, że nastąpiła redukcja liczby napadów. W miesiącu poprzedzającym wizytę miała tylko 2, które przerwało przyjęcie rimegepantu.

DYSKUSJA

Peptyd związany z genem kalcytoniny (CGRP, *calcitonin gene-related peptide*) ma silne działanie rozszerzające naczynia, jest uwalniany w układzie trójdzielno-naczyniowym w odpowiedzi na miejscowe zwężenie naczyń w celu rozszerzenia i utrzymania mózgowego przepływu krwi. Odkrycie tego peptydu umożliwiło opracowanie metod leczenia ukierunkowanych przeciwko CGRP, takich jak gepanty, czyli antagoniści receptora CGRP, oraz przeciwciała monoklonalne skierowane przeciwko receptorowi lub peptydowi CGRP [4, 6]. Gepanty (rimegepant, ubrogepant, atogepant i zavegepant) zostały zatwierdzone do leczenia napadu migreny z aurą lub bez aury. Rimegepant może być stosowany jako leczenie doraźne, a także profilaktyczne migreny epizodycznej [5, 7]. Atogepant jest zarejestrowany tylko w leczeniu profilaktycznym zarówno migreny epizodycznej, jak i przewlekłej [9, 10]. Pozostałe gepanty, tj. ubrogepant i zavegepant, są zarejestrowane jedynie w leczeniu doraźnym [7].

W leczeniu doraźnym migreny gepanty mają podobną skuteczność jak tryptany, jednak w odróżnieniu od nich są pozbawione negatywnego wpływu na układ sercowo-naczyniowy, dzięki czemu można je stosować u pacjentów z czynnikami ryzyka chorób sercowo-naczyniowych [4].

Wskazania do zastosowania gepantów w leczeniu doraźnym migreny to:

- wiek powyżej 18. r.ż.

- rozpoznanie migreny epizodycznej z aurą lub bez aury albo migreny przewlekłej
- przeciwwskazania do stosowania tryptanów
- nieakceptowalne przez chorego działania niepożądane po zastosowaniu tryptanów
- nieadekwatna odpowiedź na leczenie dwoma lub więcej tryptanami.

Rimegepant blokuje aktywację receptorów CGRP i amyliny 1, ale działanie w stosunku do receptora CGRP jest 17-krotnie silniejsze. Stosuje się go w leczeniu doraźnym i profilaktycznym migreny epizodycznej. W leczeniu doraźnym jest podawany w dawce 75 mg/24 h. W leczeniu profilaktycznym zaleca się podawanie 75 mg co drugi dzień. U chorych z historią przewidywalnych ataków migreny można stosować go w ramach profilaktyki sytuacyjnej, polegającej na przyjęciu leku w okresie zwiększonego ryzyka wystąpienia migreny [5, 7]. Rimegepant jest zalecany u pacjentów, którzy niewystarczająco odpowiadali na leczenie tryptanami lub na inne terapie doraźne, u osób z przeciwwskazaniami do zastosowania tryptanów, u osób nietolerujących działań niepożądanych tryptanów, u osób z czynnikami ryzyka sercowo-naczyniowego. Najczęstsze działania niepożądane rimegepantu to: nudności, trudności w oddychaniu lub połykaniu, pokrzywka, zaczerwienienie skóry. Lek nie jest zalecany podczas ciąży i karmienia piersią. Należy unikać stosowania go u pacjentów z niewydolnością wątroby i nerek. Długotrwałe leczenie rimegepantem nie prowadzi do rozwoju bólu głowy spowodowanego nadużywaniem leków. Należy zachować ostrożność u pacjentów niedożywionych, gdyż rimegepant w 98% wiąże się z białkami, a u takich osób zmniejszona jest zawartość białka, więc stężenie wolnego leku jest podwyższone [8].

Atogepant – doustny antagonistą CGRP – ma 100-krotnie większe powinowactwo do kanonicznego receptora CGRP niż do receptora amyliny 1. Atogepant jest zarejestrowany jedynie w leczeniu przewencyjnym migreny epizodycznej i przewlekłej. Lek ma długi okres półtrwania oraz największą spośród gepantów rozpuszczalność w tłuszczu. Może to mieć znaczenie w przypadku osób otyłych, gdyż lek może być kumulowany w tkance tłuszczowej. W badaniach klinicznych dawka leku wahała się od 10 do 60 mg, wszystkie dawki powodowały zmniejszenie liczby dni z migreną. Działania niepożądane obejmowały zmęczenie, nudności i zaparcia [9, 10].

Ubrogepant blokuje 2 receptory pobudzane przez CGRP: kanoniczny receptor CGRP oraz receptor amyliny 1. Powinowactwo do receptora kanonicznego jest 100 razy większe niż do receptora amyliny 1. Lek jest metabolizowany przez cytochrom P450 i ma najkrótszy okres półtrwania spośród wszystkich gepan-

tów. Badania kliniczne wykazały, że jest on skuteczny w doraźnym leczeniu migreny. Ubrogepant nie jest zalecany do profilaktycznego leczenia migreny. Lek jest przyjmowany doustnie, a zalecane dawki to 50 mg lub 100 mg. Maksymalna dzienna dawka nie powinna przekraczać 200 mg. W badaniach klinicznych większość pacjentów odczuwała zmniejszenie natężenia bólu, nudności, nadwrażliwości na światło i dźwięki 2 h po przyjęciu leku [4, 7].

Zawegepant może być stosowany donosowo, wziewnie, doustnie i podskórnie. Obecnie jest dostępny w postaci spreju donosowego. Lek jest zalecany do terapii doraźnej w napadzie migreny. Najczęściej zgłaszane działania niepożądane to zaburzenia smaku, nieżyt nosa [7].

PODSUMOWANIE

Rimegepant wydaje się lekiem najbardziej uniwersalnym spośród wszystkich gepantów. Można go zastosować w leczeniu doraźnym ataków migreny, a także jest możliwość przejścia na leczenie profilaktyczne. Leczenie profilaktyczne polega na przyjmowaniu leku co 2. dzień. U pacjentów z historią przewidywalnych ataków migreny istnieje możliwość profilaktyki sytuacyjnej, polegającej na przyjmowaniu leku w okresie zwiększonego ryzyka migreny. Mechanizm działania leku jest niezależny od receptora 5-HT, co powoduje, że nie wpływa on naczynioskurczowo na naczynia tętnicze. Lek jest szybko uwalniany, rozpuszcza się na języku lub pod językiem. Przyjęcie nie wymaga popicia wodą. Rimegepant należy zażyć jak najszybciej, najlepiej na początku aury – nie trzeba czekać (jak w przypadku tryptanów) na zakończenie aury.

Piśmiennictwo

1. The International Classification of Headache Disorders. 3rd ed. Cephalalgia. 2018; 38(1): 1-211.
2. American Headache Society. The American Headache Society position statement on integrating new migraine treatments into clinical practice. Headache. 2019; 59(1): 1-18.
3. Ashina M, Katsarava Z, Do TP et al. Migraine: epidemiology and systems of care. Lancet. 2021; 397(10283): 1485-95.
4. Stępień A. Bóle głowy. Patofizjologia. Diagnostyka. Leczenie. Wydanie III. Warszawa 2024.
5. Lipton RB, Ailani J, Mullin K et al. Situational prevention: Pharmacotherapy during periods of increased risk for migraine attacks. Headache. 2024; 64(7): 859-64.
6. Ho TW, Connor KM, Zhang Y et al. Randomized controlled trial of the CGRP receptor antagonist telcagepant for migraine prevention. Neurology. 2014; 83(11): 958-66.
7. Stępień A, Kozubski W, Roźniecki JJ et al. Migraine treatment recommendations developed by an Expert Group of the Polish Headache Society, the Headache Section of the Polish Neurological Society, and the Polish Pain Society. Neurol Neurochir Pol. 2021; 55(1): 33-51.
8. Charakterystyka produktu leczniczego VYDURA 75 mg liofilizat doustny. Pfizer; 2023.
9. Ashina M, Tepper SJ, Reuter U et al. Once-daily oral atogepant for the long-term preventive treatment of migraine: Findings from a multicenter, randomized, open-label, phase 3 trial. Headache. 2023; 63(1): 79-88.
10. Ailani J, Lipton RB, Goadsby PJ et al.; ADVANCE Study Group. Atogepant for the Preventive Treatment of Migraine. N Engl J Med. 2021; 385(8): 695-706.

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 ampułkostrzykawce AJOVY® 225 mg roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu **2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY** Ampułkostrzykawka Każda ampułkostrzykawka zawiera 225 mg fremanezumabu. Wstrzykiwacz półautomatyczny napełniony Każdy wstrzykiwacz półautomatyczny napełniony (wstrzykiwacz) zawiera 225 mg fremanezumabu. Fremanezumab jest humanizowanym przeciwciałem monoklonalnym wytwarzanym metodą rekombinacji DNA w komórkach jajnika chomika chińskiego (ang. Chinese hamster ovary, CHO). Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt CHPL 6.1. **3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA** Roztwór do wstrzykiwań (wstrzyknięcie) Przezroczysty do opalizującego, bezbarwny do lekko żółtego roztwór o pH 5,5 i osmolalności 320420 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 fremanezumabem można kontynuować jednocześnie stosowane profilaktyczne leczenie migreny, jeśli lekarz przepisujący uzna to za konieczne (patrz punkt CHPL 5.1.). Korzyści wynikające z leczenia należy ocenić po upływie 3 miesięcy od rozpoczęcia leczenia. Wszelkie późniejsze decyzje dotyczące kontynuowania leczenia należy podejmować indywidualnie dla każdego pacjenta. Następnie zaleca się regularne oceny potrzeby kontynuowania leczenia. Pominięcie dawki W razie pominięcia wstrzyknięcia fremanezumabu w planowanym terminie, dawkowanie należy wznowić możliwie jak najszybciej, stosując zaleconą dawkę i schemat. Nie należy podawać dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej dawki. Szczególne grupy pacjentów Osoby w podeszłym wieku Dostępne są ograniczone dane na temat stosowania fremanezumabu u pacjentów w wieku ≥65 lat. Zgodnie z wynikami analizy farmakokinetyki populacyjnej modyfikacja dawki nie jest wymagana (patrz punkt CHPL 5.2). Zaburzenia czynności nerek lub wątroby U pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności nerek lub wątroby modyfikacja dawki nie jest konieczna (patrz punkt CHPL 5.2). 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 CHPL 6.6. **4.3 Przeciwwskazania** Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1 4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania Identyfikowalność W celu poprawienia identyfikowalności biologicznych produktów leczniczych należy czytelnie zapisać nazwę i numer serii podawanego produktu. Ciężkie reakcje nadwrażliwości Reakcje anafilaktyczne zgłaszano rzadko w związku ze stosowaniem fremanezumabu (patrz punkt CHPL 4.8). 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 fremanezumabu (patrz punkt CHPL 4.3). Ciężkie choroby układu sercowonaczyniowego Pacjenci z niektórymi ciężkimi chorobami układu sercowonaczyniowego byli wykluczeni z badań klinicznych (patrz punkt CHPL 5.1). Dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania u tych pacjentów nie są dostępne. Substancje pomocnicze Produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na dawkę, to znaczy produkt leczniczy uznaje się za „wolny od sodu”. **4.8 Działania niepożądane** Podsumowanie profilu bezpieczeństwa W badaniach rejestracyjnych produkt leczniczy AJOVY stosowało łącznie ponad 2 500 pacjentów (ponad 1 900 pacjentolat). 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 2%). Tabełaryczne zestawienie działań niepożądanych Działania niepożądane produktu leczniczego obserwowane w badaniach klinicznych oraz zgłaszane po wprowadzeniu produktu do obrotu przedstawiono zgodnie z klasyfikacją układów i narządów MedDRA. W obrębie każdej kategorii częstości występowania, działania niepożądane produktu leczniczego zestawiono w kolejności malejącej ciężkości. Kategorie częstości występowania oparto na następującej konwencji: bardzo często (≥1/10); często (≥1/100 do 1/100); 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 fremanezumabem wykształciły się przeciwciała przeciwlekowe. Miano tych przeciwciał było niskie. U jednego z tych 6 pacjentów wykształciły się przeciwciała neutralizujące. W trakcie 12miesięcznego leczenia, przeciwciała przeciwlekowe wykryto u 2,3% pacjentów (43 z 1888), a u 0,95% pacjentów wykształciły się przeciwciała neutralizujące. Wykształcenie przeciwciał przeciwlekowych nie wpływało na bezpieczeństwo stosowania ani skuteczność fremanezumabu. Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Al. Jerozolimskie , 02-222 Warszawa Tel.: + 48 22 49 21 301 Faks: + 48 22 49 21 309 Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl> **7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU** TEVA GmbH Graf-Arco-Str. 3 89079 Ulm Niemcy Numer pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: Ampułko-strzykawka EU/1/19/1358/001 – 1 ampułko- strzykawka EU/1/19/1358/002 – 3 ampułko-strzykawki Wstrzykiwacz EU/1/19/1358/003 – 1 wstrzykiwacz półautomatyczny napełniony EU/1/19/1358/004 – 3 wstrzykiwacze półautomatyczne napełnione wydane przez Komisję Europejską **10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO** 27.03.2025 r. Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <https://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.-strzyk. 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 17 czerwca 2025 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 lipca 2025 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 Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.

Charakterystyka Produktu Leczniczego dostępna na stronie www.tevamed.pl

1. Charakterystyka Produktu Leczniczego AJOVY®, marzec 2025 r. **2.** 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. **3.** Silberstein SD, et al. Fremanezumab for the preventive treatment of chronic migraine. N Engl J Med 2017; 377(22): 2113-2122. **4.** Barbanti P, et al. Italian Migraine Registry study group. Assessing the long-term (48-week) effectiveness, safety, and tolerability of fremanezumab in migraine in real life: insights from the multicenter, prospective, FRIEND3 study. Neurol Ther 2024; 13(3): 611-624. doi: 10.1007/s40120-024-00591-z. Epub 2024 Mar 7. Erratum in: Neurol Ther 2024 Aug 6. doi: 01007/s40120-024-00591-z. PMID: 39106033 and supplementary materials. **5.** <https://www.ema.europa.eu/en/medicines> (dostęp: 07.2025).

AJOVY[®]

fremanezumab

**MNIEJ DNI Z MIGRENĄ
TO POCZĄTEK AKTYWNEGO ŻYCIA**



SZYBKOŚĆ DZIAŁANIA

Efekt redukcji dni z migreną / bólem głowy
już w 1. tygodniu od podania leku¹⁻³

SKUTECZNOŚĆ

≥ 50% skuteczność* u niemal $\frac{3}{4}$ pacjentów z HFEM i CM
potwierdzona w 48-tygodniowym badaniu FRIEND3⁴

WYGODA STOSOWANIA

AJOVY to **jedynе⁵ przeciwciało** monoklonalne ścieżki CGRP,
które może być podawane podskórnie **co miesiąc lub co kwartał¹**

AJOVY jest wskazany do stosowania w profilaktyce migreny, zarówno epizodycznej, jak i przewlekłej, u osób dorosłych, u których występują co najmniej 4 dni z migreną w miesiącu¹

HFEM (ang. *high-frequency episodic migraine*) – migrena z częstymi napadami (≥ 8 dni w miesiącu)⁴.
CM (ang. *chronic migraine*) – migrena przewlekła.

*Redukcja liczby dni z migreną / bólem głowy o co najmniej 50%.

AJO-PL-00507-07-25

teva