

migrena NEWS

MIGRENA W CIĄŻY I PODCZAS KARMIENTA

– bezpieczeństwo terapii

POŁĄCZENIE SUMATRYPTANU Z NAPROKSENEM

na tle innych leków w terapii napadu migreny

BEZPIECZEŃSTWO FREMANEZUMABU

– nowa nadzieja w profilaktycznym leczeniu
migreny u dzieci i młodzieży

TRIGEMINAL NEURALGIA

– neuromeningeal conflict – case report



Migtan

sumatryptan

Migrena znika w Mig



Niewielka, łatwa do zażycia
tabletki



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

- 63 **Słowo wstępne**
- 65 **Migrena w ciąży i podczas karmienia – bezpieczeństwo terapii**
Aleksandra Stankowska
- 74 **Połączenie sumatryptanu z naproksenem na tle innych leków
w terapii napadu migreny**
Wojciech Kozubski
- 80 **Bezpieczeństwo fremanezumabu – nowa nadzieja
w profilaktycznym leczeniu migreny u dzieci i młodzieży**
Małgorzata Jączak-Goździak
- 86 **Trigeminal neuralgia – neuromeningeal conflict – case report**
Radosław Michalik, Katarzyna Stopińska, Izabela Domitrz



Szanowni Państwo!

Drodzy Czytelnicy!

Przekazujemy Państwu kolejny numer naszego pisma. Pierwszy artykuł, autorstwa dr Aleksandry Stankowskiej, koncentruje się na problemie bezpiecznego postępowania terapeutycznego u pacjentek z migreną w okresach ciąży i karmienia piersią.

Warto zwrócić uwagę na pracę napisaną przez prof. Wojciecha Kozubskiego. Jest ona omówieniem nowoczesnej terapii napadu migreny pojedynczą tabletką leku złożonego z sumatryptanu i naproksenu. Autor przedstawia korzyści z takiego leczenia oraz najistotniejsze informacje przydatne w codziennej praktyce klinicznej.

Kolejny istotny merytorycznie artykuł został poświęcony leczeniu profilaktycznemu migreny (zarówno epizodycznej, jak i przewlekłej) jedną z najnowszych opcji terapeutycznych, czyli przeciwciałem monoklonalnym przeciwko ligandowi CGRP.

Ostatnia, ale nie najmniej istotna praca to opis przypadku pacjentki z konfliktem nerwowo-oponowym. Artykuł, napisany przez neurochirurga i neurologów, stanowi przykład codziennej praktyki klinicznej i wskazuje na konieczność interdyscyplinarnej opieki nad pacjentem z bólem głowy. Praca została opublikowana w języku angielskim, co ułatwi naszym anglojęzycznym kolegom skorzystanie z naszego pisma.

Zachęcam Państwa do lektury.

prof. dr hab. Izabela Domitrz

Migrena w ciąży i podczas karmienia – bezpieczeństwo terapii

Migraine in pregnancy and during feeding – safety of therapy

lek. Aleksandra Stankowska

Indywidualna Praktyka Lekarska

STRESZCZENIE

Wysoka częstotliwość występowania migreny wśród kobiet w wieku rozrodczym uwidacznia kliniczne znaczenie migreny w ciąży. Migrenowe bóle głowy pozostają w związku z rosnącym stężeniem estrogenów w czasie ciąży, a następnie jego nagłym spadkiem w okresie połogu. Badania pokazują, że migrena, zarówno bez aury, jak i z aurą, może po raz pierwszy wystąpić podczas ciąży i połogu. W tradycyjnym ujęciu większość neurologów nie jest szkolona w hormonalnym podejściu do migreny miesięczkowej, podczas gdy szkolenie ginekologów nie obejmuje leczenia migreny ani innych chorób neurologicznych w trakcie ich opieki nad pacjentkami z towarzyszącymi chorobami neurologicznymi w ciąży. Z powyższych powodów kluczowe jest dostarczenie wiarygodnych informacji i wytycznych dot. leczenia migreny w trakcie ciąży i karmienia piersią.

Słowa kluczowe: migrena, pierwotne bóle głowy, ciąża, laktacja

ABSTRACT

The disproportionate prevalence of migraine among women in their reproductive years underscores the clinical significance of migraine during pregnancy. Migraine is influenced by rising estrogen levels during pregnancy and their sharp decline in puerperium. Migraine without aura and migraine with aura, can present for the first time during pregnancy and puerperium. Traditionally, most neurologists are not trained in the hormonal management of menstrual migraine or catamenial epilepsy, while most gynecology training does not delve into treatment of migraine or other neurologic disorders during their care of pregnant patients. For the above reasons is essential, that we have good information and guidelines regarding proper treatment of migraine during pregnancy and lactation.

Key words: migraine, primary headaches, pregnancy, lactation

Adres do korespondencji

lek. Aleksandra Stankowska

e-mail: stankowska.alex@gmail.com

WSTĘP

Migrena jest pierwotnym bólem głowy charakteryzującym się nawracającymi napadami bólu głowy o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego, ze współwystępującymi objawami autonomicznymi i neurologicznymi. Zgodnie z ICHD-3 (*International Classification of Headache Disorders 3rd edition*) ból migrenowy ma często charakter pulsujący, jednostronny, nasilany przez wysiłek fizyczny, towarzyszą mu nudności lub wymioty oraz nadwrażliwość na światło lub dźwięk. Napadów migreny doświadcza ok. 15% populacji (18% kobiet i 6% mężczyzn) w krajach zachodnich, a 20–40% pacjentów z migreną doświadcza więcej niż jednego napadu migrenowego w miesiącu [1]. Dymorfizm płciowy w odniesieniu do migreny, zauważalny w wynikach badań epidemiologicznych nad migreną, związany jest z wpływem hormonów, który nasila się w okresie porodu i połogu. Istnieją wyjaśnienia, dlaczego okres ciąży może być korzystny dla kobiet chorujących na migrenę. Z jednej strony podwyższone stężenia estrogenów oraz endogennych opioidów w trakcie ciąży przekładają się na podwyższony próg bólu. Z drugiej strony brak wahań stężeń hormonów w cyklu miesięcznym eliminuje ten istotny czynnik wyzwalający ataki, jakim są zmiany stężeń hormonów [2–4].

PATOFIZJOLOGIA MIGRENY I WPŁYW HORMONÓW

Poszczególne fazy migrenowego bólu głowy obejmują:

1. fazę prodromalną
2. aurę (u pacjentów doświadczających migreny z aurą)
3. fazę bólu głowy
4. fazę postdromalną.

Dysfunkcyjna aktywacja podwzgórza skutkuje wystąpieniem fazy prodromalnej, podczas której pacjenci mogą odczuwać zaburzenia nastroju, zmęczenie czy szeroko wspomnianą w ostatnich latach mgłę mózgową. Rozprzestrzeniająca się depresja korowa, wywołana w nadwrażliwej korze mózgowej, skutkuje wystąpieniem aury migrenowej, co z kolei aktywuje nocyceptory opon mózgowych. Aktywacja powyższych receptorów bólowych prowadzi do uwolnienia wazoaktywnych neuropeptydów, takich jak peptyd związany z genem kalcytoniny (CGRP, *calcitonin gene-related peptide*), substancja P czy neurokinina A. Mediatory te powodują rozszerzenie naczyń krwionośnych opon mózgowo-rdzeniowych oraz tętnic szyjnych. Proces ten stymuluje uwolnienie innych mediatorów zapalnych z komórek nieneuronalnych, co dodatkowo nasila wrażliwość nerwu trójdzielnego i ból głowy [5].

Migrenę i ciążę łączy wspólny stan nadkrzepliwości [6]. W trakcie ciąży wiąże się to ze zmianą homeostazy, wzrostem stężenia

czynników prozakrzepowych i spadkiem czynników przeciwzakrzepowych oraz zmniejszeniem fibrynolizy. W czasie ciąży stężenie estrogenów stale wzrasta i osiąga szczyt w trzecim trymestrze. Podwyższone stężenie estrogenów stymuluje wątrobę do produkcji czynników krzepnięcia i podnosi stężenie cholesterolu we krwi. Progesteron działa miorelaksacyjnie na układ naczyniowy, co prowadzi do zwiększonego rozszerzenia żył i zastojów krwi [7, 8]. W świetle powyższego kobiety cierpiące na migrenę są narażone na zwiększone ryzyko zdarzeń sercowo-naczyniowych w czasie ciąży ze względu na stan prokoagulacyjny. Obecność drożnego otworu owalnego (PFO, *patent foramen ovale*), który występuje statystycznie częściej u kobiet z migreną z aurą, również stanowi zwiększone ryzyko zdarzeń sercowo-naczyniowych, kryptogennych udarów niedokrwiennych mózgu [9].

EPIDEMIOLOGIA MIGRENY W CIĄŻY I POŁOGU

W pierwszych pionierskich artykułach [10, 11] oraz w retrospektywnych i prospektywnych badaniach dotyczących migreny i ciąży opublikowanych w ciągu ostatnich 20 lat odnotowywano podobne do siebie wyniki. Między 50% a 75% kobiet doświadczających napadów migreny zauważa poprawę w trakcie ciąży, ze znaczącą redukcją częstotliwości i intensywności ataków migrenowych.

Badanie przeprowadzone przez Sances i wsp. w 2003 r. wykazało zmniejszenie lub ustąpienie objawów migrenowych podczas pierwszego trymetru ciąży, szczególnie w grupie kobiet chorujących na migrenę bez aury w stosunku do innych podtypów migreny. Wówczas ogólne zmniejszenie objawów nastąpiło u 46,8% badanych, a całkowite ustąpienie objawów odnotowano w 10,6% przypadków. W trakcie drugiego trymestru ciąży poprawę odnotowano w 83,0% przypadków, a całkowite ustąpienie objawów migrenowych wystąpiło w 53,2%. Trzeci trymestr charakteryzował się zmniejszeniem objawów u 87,2% badanych i całkowitym ustąpieniem u 78,7% [12].

W artykule opublikowanym w 2017 r. przez Negro i wsp. zauważono u kobiet z migreną bez aury pogorszenie przebiegu choroby w 8% przypadków, jednak te obserwacje dotyczyły jedynie pierwszego trymestru ciąży. U 66,9% badanych choroba uległa remisji lub złagodzeniu, a w 25,8% przypadków nie uległa zmianie w stosunku do okresu przed ciążą. Autorzy wyjaśniają, że brak zmian w przebiegu migreny bez aury w ciąży lub jedynie niewielka poprawa podczas drugiego i trzeciego trymestru były często skorelowane z nietypowym przebiegiem ciąży, niepowściągliwymi wymiotami ciężarnych podczas drugiego trymestru, a obydwie te sytuacje były źródłem niepokoju i stresu pacjentek [13].

Również migrena z aurą ma tendencję do zmniejszania się w trakcie ciąży. W jednym z badań, przeprowadzonym w grupie 100 kobiet chorujących na migrenę z aurą, w którym grupę kontrolną stanowiło 200 kobiet z migreną bez aury, zauważono korzystny wpływ ciąży na redukcję dolegliwości migrenowych w obydwu grupach. W grupie pacjentek z migreną z aurą zmniejszenie lub ustąpienie objawów odnotowano w 43,6% przypadków w porównaniu z 76,8% przypadków w grupie kontrolnej [14].

Charakterystycznym zjawiskiem w okresie połogu jest spadek stężenia estradiolu w osoczu bezpośrednio po porodzie, z redukcją o ponad 95%, utrzymujący się przez kolejne 12 h [15]. Okres ten charakteryzuje się zmęczeniem, zaburzeniami snu, lękiem przed rodzicielstwem oraz podwyższonym poziomem stresu. Czynniki te są związane z częstymi nawrotami migreny również u pacjentek, u których w czasie ciąży zaobserwowano jej całkowitą remisję. Już w ciągu 72 h po porodzie migrena powraca u ok. 4% kobiet. Częstość nawrotów wzrasta do 30–40% w pierwszym tygodniu i do 50–60% w pierwszym miesiącu po porodzie [16, 17].

TERAPIA MIGRENY W CIĄŻY I POŁOGU

Zmiany fizjologiczne w czasie ciąży zmieniają farmakokinetkę: wchłanianie, dystrybucję, metabolizm i wydalanie leków, co wpływa na ich dawkowanie i działanie. Wchłanianie leków doustnych może być zaburzone przez towarzyszące nudności i wymioty, często występujące we wczesnej ciąży, oraz zmniejszoną produkcję kwasu żołądkowego, co redukuje wchłanianie słabych kwasów i zwiększa wchłanianie słabych zasad [18]. Wchłanianie leków w ciąży zwiększa się z powodu zwiększonej perfuzji, wyższej pojemności minutowej serca i zwiększonego jelitowego przepływu krwi. Na dystrybucję leków wpływa również zwiększenie objętości tkanki tłuszczowej, wody pozakomórkowej i całkowitej objętości wody w organizmie, co z kolei wpływa na wzrost dystrybucji leków. Zmniejszone wiązanie się leków z białkami osocza w czasie ciąży powoduje podwyższenie stężenia leków w postaci wolnej. W czasie ciąży wskaźnik filtracji kłębuszkowej wzrasta o ponad 50%, z tego powodu istotnie zwiększone jest wydalanie leków przez nerki [19]. U kobiet w ciąży należy starannie ocenić farmakologiczne metody zapobiegania migrenie oraz opcje leczenia doraźnego pod kątem skuteczności i ryzyka dla rozwoju płodu.

LECZENIE OSTREGO ATAKU MIGRENY W CIĄŻY

Leczenie doraźne stosuje się w celu skrócenia trwania i zmniejszenia nasilenia ataku migreny. Powszechnie rozważane me-

tody leczenia doraźnego obejmują: podejście behawioralne, paracetamol/acetaminofen, niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ), opioidy/barbiturany, tryptany, dihydroergotaminę oraz blokady nerwowe. W celu optymalizacji leczenia pacjent powinien wybrać metodę leczenia na podstawie intensywności bólu głowy i obecności objawów towarzyszących. Ponadto pacjentom z migreną o nasileniu umiarkowanym lub ciężkim należy doradzić, aby leczenie rozpocząć jak najszybciej po wystąpieniu bólu, w celu zapobieżenia chronifikacji bólu i późniejszej zwiększonej nadwrażliwości na bodźce [20].

Wśród metod nefarmakologicznych i behawioralnych wyróżniamy: trening relaksacyjny, biofeedback, stosowanie miejscowo lodu, akupunkturę i fizjoterapię. Metody te nie niosą ze sobą ryzyka teratogennego i są korzystnymi strategiami leczenia migreny w wielu przypadkach [21, 22].

Paracetamol/acetaminofen jest generalnie uważany za bezpieczny i dobrze tolerowany w czasie ciąży, jedno z badań sugeruje zwiększone ryzyko wystąpienia zaburzeń neurorozwojowych, takich jak zespół nadpobudliwości psychoruchowej z deficytem uwagi (ADHD), zaburzenia ze spektrum autyzmu i niższy iloraz inteligencji po ekspozycji prenatalnej [23]. Jednak dowody potwierdzające te twierdzenia są słabo uzasadnione z uwagi na wyselekcjonowane dane poddane badaniu [24, 25]. Kolejne, nowe badania wskazują, że paracetamol może być powiązany z zaburzeniami układu moczowo-płciowego/rozrodczego u potomstwa, prawdopodobnie ze względu na działanie leku na układ hormonalny, co sugeruje unikanie niekontrolowanego stosowania go w ciąży do czasu uzyskania bardziej wiarygodnych dowodów [26, 27].

NLPZ, takie jak ibuprofen czy naproksen, nieselektywnie hamują enzymy cyklooksygenazy 1 i 2 (COX-1 i COX-2), co zmniejsza syntezę prostaglandyn, które są niezbędne do pomysłnej implantacji zarodka – z tego powodu odradza się stosowanie NLPZ u kobiet planujących ciążę [28]. Liczne badania oceniały ryzyko związane ze stosowaniem NLPZ w pierwszym trymestrze ciąży i chociaż nie zaobserwowano żadnych poważnych działań niepożądanych na płód podczas ich stosowania, to może istnieć słaby związek między NLPZ a ryzykiem anoftalmii, małowodzia, zwężenia zastawki płucnej, rozszczepów jamy ustnej i wad cewy nerwowej [29, 30]. Stosowanie NLPZ w trzecim trymestrze ciąży nie jest wskazane ze względu na ryzyko przedwczesnego zamknięcia przewodu tętniczego i zaburzenia czynności nerek płodu [31].

Chociaż dawniej odradzano stosowanie tryptanów w ciąży ze względu na ograniczone dane, to obecnie dowody wskazują, że sumatryptan może być bezpieczny w stosowaniu i nie

wiąże się z dodatkowym ryzykiem wystąpienia wad wrodzonych w stosunku do populacji ogólnej; nadal istnieją jednak sprzeczne wyniki dotyczące zwiększonego ryzyka porodu przedwczesnego [32]. Stosowanie tryptanów w ciąży można rozważyć jako leczenie drugiego rzutu w przypadku niepowodzenia acetaminofenu. Spośród tryptanów preferowane są sumatryptan, naratryptan i rizatryptan [33, 34].

W czasie ciąży zaleca się ograniczone spożycie kofeiny, dlatego należy unikać leków zawierających kofeinę. Badania obserwacyjne i metaanalizy sugerują, że spożywanie kofeiny przez matkę wiąże się ze zwiększonym ryzykiem poronienia, urodzenia martwego dziecka, niskiej masy urodzeniowej i/lub zbyt małej masy ciała w stosunku do wieku ciążowego [33].

Spośród antagonistów dopaminy, takich jak metoklopramid, prochlorperazyna, chlorpromazyna, prometazyna, to metoklopramid może być bezpiecznie stosowany w leczeniu napadu migreny, a także w łagodzeniu nudności i wymiotów w pierwszym trymestrze ciąży [35]. Podaje się go w dawce 10 mg doustnie lub 10–20 mg dożylnie jako uzupełnienie NLPZ lub tryptanów.

Jak pokazują liczne badania, opioidy nie są bardziej skutecznym rozwiązaniem w przypadku ataku migrenowego bólu głowy niż szeroko dostępne NLPZ [36]. Dodatkowo powodują one niekorzystne skutki dla płodu, takie jak zahamowanie wzrostu, wady cewy nerwowej, depresja oddechowa u noworodków oraz uzależnienie fizyczne i objawy odstawienne, dlatego odradza się ich stosowanie w leczeniu przeciwbólowym w ciąży [37, 38].

Badanie przeprowadzone w 2012 r. wśród kobiet w ciąży narażonych na działanie dihydroergotaminy (DHE), tryptanów i NLPZ wykazało, że DHE zwiększa ryzyko wcześniactwa [39]. Jednak poza wcześniactwem ryzyko wystąpienia działań niepożądanych w ciąży było podobne do ryzyka związanego ze stosowaniem tryptanów i mniejsze niż ryzyko związane ze stosowaniem NLPZ. Podawanie DHE w ciąży nie jest obecnie zalecane, ponieważ konieczne są dalsze badania w celu wyciągnięcia ostatecznych wniosków co do ryzyka związanego ze stosowaniem leku w ciąży.

Blokady nerwów obwodowych to miejscowe iniekcje do obwodowych gałęzi nerwu trójdzielnego, które mogą pomóc w łagodzeniu migreny. Wstrzykiwane środki znieczulające to zazwyczaj lidokaina, bupiwakaina. Odnosząc się do ciąży, stwierdzono, że blokady są skuteczną opcją terapeutyczną w przypadku opornej migreny, nie powodują wystąpienia istotnych działań niepożądanych związanych z zabiegiem ani

efektu centralnego, mają niskie całkowite ryzyko wystąpienia działań niepożądanych u płodu [40, 41].

LECZENIE PROFILAKTYCZNE MIGRENY W CIĄŻY

Gdy leczenie behawioralne i niefarmakologiczne okazuje się niewystarczające, wówczas uzasadnione staje się farmakologiczne leczenie profilaktyczne w celu zmniejszenia częstotliwości, czasu trwania lub nasilenia ataków bólu oraz poprawy funkcjonowania społeczno-ekonomicznego pacjenta. Nieleczona ciężka migrena wiąże się z podwyższonym wskaźnikiem przedwczesnego porodu, stanu przedrzucawkowego i niskiej masy urodzeniowej niemowląt [42].

Suplementy diety i witaminy (ryboflawina, koenzym Q10 i magnez) są często brane pod uwagę w profilaktyce migreny w ciąży [43]. Należy jednak wziąć pod uwagę ograniczenia w dowodach naukowych i zaostreżenie przepisów FDA (*Food and Drug Administration*) przy ocenie skuteczności i bezpieczeństwa. Nie ma również wystarczających danych naukowych, aby zalecić stosowanie toksyny botulinowej kobietom w ciąży i karmiącym piersią.

Leki przeciwpadaczkowe, a zwłaszcza topiramata i walproinian sodu, są szeroko stosowane w profilaktyce migreny, a ich skuteczność została potwierdzona w dobrze przeprowadzonych badaniach kontrolowanych placebo. Topiramat został sklasyfikowany przez FDA jako lek kategorii D, z kolei walproinian sodu jest lekiem kategorii X. Nie należy stosować tych leków w ciąży ze względu na ich wysokie ryzyko teratogenne [44]. Propranolol, timolol i metoprolol zostały sklasyfikowane jako leki o udowodnionej skuteczności w leczeniu profilaktycznym migreny. Nie ma jednoznacznych dowodów na to, że β -blokerzy jako grupa leków mają jakikolwiek niekorzystny wpływ na rozwój płodu, jednak obecnie są przeciwwskazane w okresie ciąży, jak również u pacjentów z obrzękiem naczynioruchowym w wywiadzie [45, 46]. Nie należy stosować sartanów w czasie ciąży ze względu na ryzyko wystąpienia wad rozwojowych płodu [47].

Nie przeprowadzono żadnych randomizowanych badań kontrolowanych placebo dotyczących stosowania inhibitorów wychwytu zwrotnego serotoniny i noradrenaliny (SNRI, *serotonin-norepinephrine reuptake inhibitor*) ani trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych (TLPD) w czasie ciąży. Ponadto dane kliniczne wskazują, że amitryptylina może przenikać przez łożysko i może być wydzielana do mleka matki, co wiąże się z większym ryzykiem wad wrodzonych (szczególnie w pierwszym trymestrze) [48].

Inhibitory peptydu związanego z genem CGRP nie są wskazane w ciąży. Uważa się, że szlak CGRP odgrywa rolę w utrzymaniu prawidłowej ciąży, a w szczególności reguluje przepływ krwi przez układ naczyniowy w obrębie macicy i łożyska [49]. Wziąwszy pod uwagę te obawy, konieczna jest długoterminowa ocena w celu ustalenia bezpieczeństwa stosowania.

LECZENIE OSTREGO ATAKU MIGRENY W OKRESIE KARMIENTA PIERSIĄ

Mimo że ochronny wpływ karmienia piersią na częstotliwość napadów migreny jest ciągle rozważany, gdyż badania przyniosły różnorodne wyniki [12, 17], nie ma dowodów sugerujących, że karmienie piersią nasila migrenę. Dokonując wyboru terapii, należy wziąć pod uwagę ilość leku, która zostanie przeniesiona do organizmu niemowlęcia z mlekiem matki. Aby lek mógł przenikać do pokarmu kobiecego, musi mieć następujące właściwości: wysokie stężenie w osoczu matki (najważniejszy czynnik), niską masę cząsteczkową i słabe wiązanie z białkami [50]. Inne czynniki to okres półtrwania leku i wiek niemowlęcia.

Kofeina nie jest szkodliwa dla dzieci karmionych piersią, ale może powodować ich drażliwość, przyspieszać tętno i częstość oddechów.

W leczeniu doraźnym za bezpieczne w okresie laktacji uważane są paracetamol, ibuprofen i diklofenak. Co do naproksenu i indometacyny istnieje mniej dowodów na bezpieczeństwo, a kwas acetylosalicylowy jest uważany za niebezpieczny [51]. Ibuprofen jest idealnym środkiem przeciwbólowym, ponieważ jego stężenie w mleku matki nawet przy dawkowaniu 400 mg co 6 h jest bardzo niskie, nie ma on aktywnych metabolitów i charakteryzuje się krótkim okresem półtrwania [52]. Naproksen może wywoływać działania niepożądane, w tym senność i wymioty u karmionego piersią niemowlęcia. Historycznie w okresie laktacji unikano stosowania kwasu acetylosalicylowego ze względu na zwiększone ryzyko hemolizy i krwawienia u niemowlęcia, a także jego związek z występowaniem zespołu Reye'a.

Stosowanie tryptanów w okresie laktacji można rozważyć jako leczenie drugiego rzutu w przypadku nieskuteczności NLPZ. Wskazane jest wstrzymanie karmienia piersią 12 h po przyjęciu tryptanu [33]. Spośród tryptanów najczęściej stosowany jest sumatryptan. Ze względu na niską biodostępność doustną nie oczekuje się, że osiągnie klinicznie istotne stężenie w mleku matki [53]. Metoklopramid jest adekwatnym wyborem podczas laktacji – zwiększa stężenie prolaktyny i dlatego jest czasami stosowany jako lek galaktagogiczny w celu stymulacji laktacji. Prochlorperazyna nie jest powszechnie stosowana ze

względu na ryzyko sedacji i ewentualnego bezdechu u niemowląt [51]. Prometazyna może zmniejszać produkcję mleka.

LECZENIE PROFILAKTYCZNE MIGRENY W OKRESIE KARMIENTA PIERSIĄ

Leki pierwszego rzutu, które okazały się bezpieczne w zapobiegawczym leczeniu migreny u kobiet karmiących piersią, to propranolol, werapamil i magnez [54]. Amitryptylina i topiramát są lekami drugiego rzutu.

Propranolol jest preferowanym β -blokerem u kobiet karmiących piersią, ponieważ jego stężenie w osoczu matki jest wyjątkowo niskie [50]. Niemowlęta mogą wymagać monitorowania pod kątem bradykardii i hipoglikemii. Werapamil jest adekwatnym wyborem podczas laktacji, chociaż nie ma jednoznacznych dowodów na jego skuteczność w zapobieganiu migrenie.

Aktywne metabolity amitryptyliny przenikają do mleka kobiecego w niewielkich ilościach [52]. Niemowlęta należy monitorować pod kątem sedacji, trudności w karmieniu i działań niepożądanych o charakterze antycholinergicznym nawet przy najniższej dawce dobowej 10 mg. Należy zachować szczególną ostrożność u pacjentów z drgawkami w wywiadzie, ponieważ amitryptylina obniża próg drgawkowy. Biorąc pod uwagę ryzyko wydłużenia odstępu QT i wystąpienia arytmii, należy zachować ostrożność u osób z arytmiami i niekontrolowanym nadciśnieniem tętniczym. W miarę możliwości należy unikać stosowania nortryptyliny i wenlafaksyny [50]. W jednym opisie przypadku stwierdzono, że topiramát powodował biegunkę u niemowląt, ale poza tym jest dobrze tolerowany [55]. W miarę możliwości należy unikać podawania walproinianu sodu. Stosowanie leków przeciwdrgawkowych w leczeniu migreny w okresie karmienia piersią może wymagać badania czynności wątroby i stężenia płytek krwi u niemowląt.

PODSUMOWANIE

U kobiet w ciąży, u których napadów migreny nie można skutecznie opanować metodami nefarmakologicznymi, paracetamol i tryptany można stosować ostrożnie przez cały okres ciąży.

Metoklopramid można dodać w razie potrzeby w przypadku nudności lub wymiotów albo u kobiet, u których leczenie innymi lekami nie okazało się wystarczające.

W okresie karmienia piersią preferowanym wyborem jest paracetamol. Diklofenak, naproksen, tryptany i gepanty można

stosować ostrożnie, np. wstrzymując karmienie piersią przez 8–12 h [56].

Kobiety cierpiące z powodu migreny wymagają szczególnej uwagi ze strony wszystkich specjalistów opiekujących się nimi w czasie ciąży. Powszechnie wiadomo, że ciąża ma korzystny wpływ na zmniejszenie migreny, jednak lekarze powinni pozo-
stawać czujni z uwagi na możliwe powikłania sercowo-naczy-

niowe tego okresu, które wydają się występować częściej u pa-
cjentek migrenowych. Nie należy odkładać leczenia, ponieważ
nieleczony ból głowy może prowadzić do stresu, zaburzeń snu,
depresji i niedożywienia, co z kolei może mieć negatywne kon-
sekwencje zarówno dla matki, jak i dziecka. W takim przypadku,
jeśli interwencje niefarmakologiczne wydają się niewystarczają-
ce, należy podjąć przemyślaną decyzję o zastosowaniu leków,
biorąc pod uwagę wszystkie korzyści i ryzyko.

Piśmiennictwo

1. Stovner LJ, Zwart JA, Hagen K et al. Epidemiology of headache in Europe. *Eur J Neurol*. 2006; 13: 333–45.
2. Calhoun AH. Migraine Treatment in Pregnancy and Lactation. *Curr Pain Headache Rep*. 2017; 21(11): 46.
3. Allais G, Chiarle G, Sinigaglia S et al. Migraine during pregnancy and in the puerperium. *Neurol Sci*. 2019; 40(Suppl 1): 81–91.
4. MacGregor EA. Migraine in pregnancy and lactation: a clinical review. *J Fam Plann Reprod Health Care*. 2007; 33(2): 83–93.
5. Parikh SK, Delbono MV, Silberstein SD. Managing migraine in pregnancy and breastfeeding. *Prog Brain Res*. 2020; 255: 275–309.
6. Tietjen GE, Collins SA. Hypercoagulability and Migraine. *Headache*. 2018; 58(1): 173–83.
7. Bremme KA. Haemostatic changes in pregnancy. *Best Pract Res Clin Haematol*. 2003; 16(2): 153–68.
8. Devis P, Knuttinen MG. Deep venous thrombosis in pregnancy: incidence, pathogenesis and endovascular management. *Cardiovasc Diagn Ther*. 2017; 7(3): S309–19.
9. Wabnitz A, Bushnell C. Migraine, cardiovascular disease, and stroke during pregnancy: systematic review of the literature. *Cephalalgia*. 2015; 35(2): 132–9.
10. Callaghan N. The migraine syndrome in pregnancy. *Neurology*. 1968; 18(2): 197–9.
11. Somerville BW. A study of migraine in pregnancy. *Neurology*. 1972; 22(8): 824–8.
12. Sances G, Granella F, Nappi RE et al. Course of migraine during pregnancy and postpartum: a prospective study. *Cephalalgia*. 2003; 23(3): 197–205.
13. 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.
14. Granella F, Sances G, Pucci E et al. Migraine with aura and reproductive life events: a case control study. *Cephalalgia*. 2000; 20(8): 701–7.
15. de Rezende MG, Garcia-Leal C, Silva de Sá MF et al. Withdrawal of plasma estradiol is associated with increased anxiety reported by women in the first 12 hours after delivery. *Psychoneuroendocrinology*. 2018; 101: 67–71.
16. Hoshiyama E, Tatsumoto M, Iwanami H et al. Postpartum Migraines: a long-term prospective study. *Intern Med*. 2012; 51(22): 3119–23.
17. 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.
18. Feghali M, Venkataraman R, Caritis S. Pharmacokinetics of drugs in pregnancy. *Semin Perinatol*. 2015; 39(7): 512–9.
19. Kazma JM, van den Anker J, Allegaert K et al. Anatomical and physiological alterations of pregnancy. *J Pharmacokinet Pharmacodyn*. 2020; 47(4): 271–85.
20. Silberstein SD, Dodick DW. Acute migraine therapy. In: *Migraine*. Oxford University Press, New York, NY 2016: 135–63.
21. Airola G, Allais G, Castagnoli Gabellari I et al. Non-pharmacological management of migraine during pregnancy. *Neurol Sci*. 2010; 31(Suppl 1): S63–5.
22. Penzien DB, Irby MB, Smitherman TA et al. Well-Established and Empirically Supported Behavioral Treatments for Migraine. *Curr Pain Headache Rep*. 2015; 19(7): 34.
23. Bauer AZ, Kriebel D, Herbert MR et al. Prenatal paracetamol exposure and child neurodevelopment: A review. *Horm Behav*. 2018; 101: 125–47.
24. Toda K. Is acetaminophen safe in pregnancy? *Scand J Pain*. 2017; 17: 445–6.
25. Wood ME. Associations between prenatal acetaminophen exposure and child neurodevelopment: truth, bias, or a bit of both? *Paediatr Perinat Epidemiol*. 2020; 34: 233–6.
26. Zafeiri A, Raja EA, Mitchell RT, Hay DC, Bhattacharya S, Fowler PA. Maternal over-the-counter analgesics use during pregnancy and adverse perinatal outcomes: cohort study of 151 141 singleton pregnancies.
27. Tadokoro-Cuccaro R, Fisher BG, Thankamony A, Ong KK, Hughes IA. Maternal Paracetamol Intake During Pregnancy-Impacts on Offspring Reproductive Development. *Front Toxicol*. 2022; 4: 884704.
28. Li DK, Ferber JR, Odouli R et al. Use of nonsteroidal antiinflammatory drugs during pregnancy and the risk of miscarriage. *Am J Obstet Gynecol*. 2018; 219(3): 275.e1–275.e8.
29. Dathe K, Fietz AK, Pritchard LW et al. No evidence of adverse pregnancy outcome after exposure to ibuprofen in the first trimester – Evaluation of the national Embryotox cohort. *Reprod Toxicol*. 2018; 79: 32–8.
30. Hernandez RK, Werler MM, Romitti P et al.; National Birth Defects Prevention Study. Nonsteroidal antiinflammatory drug use among women and the risk of birth defects. *Am J Obstet Gynecol*. 2012; 206(3): 228.e1–8.
31. Boubred F, Vendemmia M, Garcia-Meric P et al. Effects of maternally administered drugs on the fetal and neonatal kidney. *Drug Saf*. 2006; 29(5): 397–419.
32. Olesen C, Steffensen FH, Sorensen HT et al. Pregnancy outcome following prescription for sumatriptan. *Headache*. 2000; 40(1): 20–4.
33. Ornello R, Caponnetto V, Ahmed F et al. Evidence-based guidelines for the pharmacological treatment of migraine. *Cephalalgia*. 2025; 45(4): 3331024251321500.

34. Spielmann K, Kayser A, Beck E et al. Pregnancy outcome after anti-migraine triptan use: A prospective observational cohort study. *Cephalalgia*. 2018; 38(6): 1081-92.
35. Colman I, Brown MD, Innes GD et al. Parenteral metoclopramide for acute migraine: meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ*. 2004; 329(7479): 1369-73.
36. Peck J, Urits I, Zeien J et al. A Comprehensive Review of Over-the-counter Treatment for Chronic Migraine Headaches. *Curr Pain Headache Rep*. 2020; 24(5): 19.
37. Delate T, Hodges M, Swank M et al. Birth outcomes with prescribed chronic and acute opioid exposure during pregnancy. *J Opioid Manag*. 2019; 15(5): 407-15.
38. Wells RE, Turner DP, Lee M et al. Managing Migraine During Pregnancy and Lactation. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2016; 16(4): 40.
39. Berard A, Kori S. Dihydroergotamine (DHE) use during gestation and the risk of adverse pregnancy outcomes. *Headache*. 2012; 52(7): 1085-93.
40. Lee JM, Shin TJ. Use of local anesthetics for dental treatment during pregnancy; safety for parturient. *J Dent Anesth Pain Med*. 2017; 17(2): 81-90.
41. Michalowicz BS, DiAngelis AJ, Novak MJ et al. Examining the safety of dental treatment in pregnant women. *J Am Dent Assoc*. 2008; 139(6): 685-95.
42. Grossman TB, Robbins MS, Govindappagari S et al. Delivery Outcomes of Patients with Acute Migraine in Pregnancy: A Retrospective Study. *Headache*. 2017; 57(4): 605-11.
43. Holden SC, Gardiner P, Birdee G et al. Complementary and Alternative Medicine Use Among Women During Pregnancy and Childbearing Years. *Birth*. 2015; 42(3): 261-9.
44. Meadow R. Anticonvulsants in pregnancy. *Arch Dis Child*. 1991; 66(1 Spec No): 62-5.
45. Abalos E, Duley L, Steyn DW. Antihypertensive drug therapy for mild to moderate hypertension during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014; (2): CD002252.
46. Bateman BT, Heide-Jørgensen U, Einarsdóttir K et al. β -Blocker Use in Pregnancy and the Risk for Congenital Malformations: An International Cohort Study. *Ann Intern Med*. 2018; 169(10): 665-73.
47. Rau JC, Dodick DW. Other Preventive Anti-Migraine Treatments: ACE Inhibitors, ARBs, Calcium Channel Blockers, Serotonin Antagonists, and NMDA Receptor Antagonists. *Curr Treat Options Neurol*. 2019; 21(4): 17.
48. Gentile S. Tricyclic antidepressants in pregnancy and puerperium. *Expert Opin Drug Saf*. 2014; 13(2): 207-25.
49. Yallampalli C, Chauhan M, Thota CS et al. Calcitonin gene-related peptide in pregnancy and its emerging receptor heterogeneity. *Trends Endocrinol Metab*. 2002; 13(6): 263-9.
50. *Drugs and Pregnancy*, second ed. Gilstrap LC, Little BB (eds.). Chapman & Hall, 1998.
51. Burch R. Epidemiology and treatment of menstrual migraine and migraine during pregnancy and lactation: a narrative review. *Headache*. 2020; 60(1): 200-16.
52. Hale T, Rowe HE. *Medications and Mothers Milk*, 17th ed. Springer Publishing Company, LLC, Danvers, MA 2017.
53. *Drugs and Lactation Database (LactMed)*. National Library of Medicine (US), Bethesda, MD 2006.
54. Parikh SK. Unique populations with episodic migraine: pregnant and lactating women. *Curr Pain Headache Rep*. 2018; 22(12): 80.
55. Westergren T, Hjelmeland K, Kristoffersen B et al. Probable topiramate-induced diarrhea in a 2-month-old breast-fed child – A case report. *Epilepsy Behav Case Rep*. 2014; 2: 22-3.
56. 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.

Frimig® Duo

Sumatriptan 85 mg/naproxen 500 mg

NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO Frimig Duo, 85 mg + 500 mg, tabletki powlekane. **SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY** Każda tabletka zawiera 119 mg sumatriptanu bursztynianu, co odpowiada 85 mg sumatriptanu i 500 mg naproksenu sodowego, co odpowiada 457 mg naproksenu. **Wskazania do stosowania** Frimig Duo jest wskazany w doraźnym leczeniu fazy bólu głowy napadu migreny z aurą lub bez aury u dorosłych pacjentów, u których leczenie samym sumatriptanem jest niewystarczające. **Dawkowanie i sposób podawania** *Dorosi* Frimig Duo jest wskazany w doraźnym leczeniu napadu migrenowego bólu głowy i nie należy go stosować zapobiegawczo. Nie należy przekraczać zalecanych dawek sumatriptanu z naprokselem. Zaleca się, aby sumatriptan z naprokselem przyjmął możliwie jak najwcześniej po wystąpieniu migrenowego bólu głowy. Jednakże, produkt leczniczy jest również skuteczny, jeśli jest stosowany w późniejszym czasie, w okresie trwania napadu migreny. Zalecana dawka dla dorosłych to jedna tabletka sumatriptanu z naprokselem o mocy 85 mg + 500 mg. Jeśli pacjent nie reaguje na pierwszą dawkę sumatriptanu z naprokselem, nie należy podawać następnej dawki podczas tego samego napadu migreny. Jeśli pacjent zareagował na pierwszą dawkę, może przyjąć drugą dawkę, pod warunkiem, że odstęp pomiędzy dwiema dawkami będzie wynosił co najmniej 2 godziny. Maksymalna zalecana dawka w ciągu 24 godzin to 2 tabletki, przyjmowane w odstępach co najmniej 2 godzin. Nie ustalono bezpieczeństwa leczenia więcej niż średnio 5 migrenowych bólów głowy w okresie 30 dni. *Dzieci i młodzież* Nie ustalono skuteczności i bezpieczeństwa stosowania sumatriptanu z naprokselem u dzieci w wieku poniżej 18 lat. *Osoby w podeszłym wieku (powyżej 65 lat)* Nie przeprowadzono badań dotyczących stosowania sumatriptanu z naprokselem u pacjentów w podeszłym wieku, dlatego nie zaleca się stosowania produktu leczniczego w tej grupie wiekowej. *Zaburzenia czynności wątroby* Sumatriptan z naprokselem jest przeciwwskazany u pacjentów z umiarkowanymi i ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (stopień B i C w skali ChildPugh). Nie zaleca się stosowania sumatriptanu z naprokselem u pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby (klasa A w skali ChildPugh). Jeśli konieczne jest zastosowanie sumatriptanu z naprokselem u pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby, należy zastosować tylko jedną dawkę w ciągu 24 godzin, a pacjenta należy monitorować podczas leczenia. *Zaburzenia czynności nerek* Sumatriptan z naprokselem jest przeciwwskazany u pacjentów ze współistniejącą filtracją kłębuszkową (ang. *Glomerular Filtration Rate*, FR) < 30 mL/min/1,73 m² pc. U pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek należy zastosować tylko jedną dawkę w ciągu 24 godzin, a czynność nerek należy monitorować podczas leczenia. **Sposób podawania** Podanie doustne. Tabletki Frimig Duo należy połykać w całości, popijając wodą. Tabletek nie należy dzielić, kruszyć ani żuć, ponieważ może to wpłynąć na optymalną szybkość wchłaniania produktu leczniczego. Tabletki Frimig Duo można przyjmować z jedzeniem lub bez jedzenia. **Przeciwwskazania** Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą. **Sumatriptan z naprokselem jest przeciwwskazany u pacjentów:** z zawałem mięśnia sercowego lub z istniejącą chorobą niedokrwienną serca, skurczami tętnicy wieńcowej (dławica Prinzmetala), chorobą naczyń obwodowych, a także u pacjentów z podmiotowymi lub przedmiotowymi objawami choroby niedokrwiennej serca w wywiadzie; z incydentami naczyńiomózgowymi (ang. *Cerebrovascular Accident*, CVA) lub z napadowym przemijającym niedokrwieniem mózgu (ang. *Transient Ischaemic Attack*, TIA) w wywiadzie; u których wcześniej wystąpiła reakcja nadwrażliwości (np. polipy w nosie, astma, zapalenie błony śluzowej nosa, obrzęk naczynioruchowy lub pokrzywka), związane z przyjęciem ibuprofenu, kwasu acetylosalicylowego (aspiryny) lub innych niesteroidowych leków przeciwzapalnych i (lub) przeciwbólowych (NLPZ). Reakcje te mogą potencjalnie prowadzić do zgonu. Zgłaszano ciężkie reakcje anafilaktyczne po zastosowaniu naproksenu u tych pacjentów; z krwawieniem z górnego odcinka przewodu pokarmowego w wywiadzie lub perforacją związaną z leczeniem NLPZ lub z czynną, ostrą chorobą wrzodową lub krwawieniem z żołądka i (lub) dwunastnicy lub nawracającą chorobą wrzodową i krwawieniami (dwa lub więcej wyraźnych epizodów potwierdzonego owróżdzenia lub krwawienia); z umiarkowanym lub ciężkim nadciśnieniem tętniczym lub z łagodnym, niekontrolowanym nadciśnieniem tętniczym jest przeciwwskazane; z ciężką niewydolnością serca; z ciężkim zaburzeniem czynności nerek (GFR < 30 mL/min/1,73 m² pc.) lub głogodnym chorobą nerek; z umiarkowanymi i ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby lub czynną chorobą wątroby. **Sumatriptanu z naprokselem nie wolno stosować:** jednocześnie z ergotamią lub pochodnymi ergotaminy (w tym metylergolem) lub jakimkolwiek tryptanem/agonistą receptora 5-HT₂ (np. szkodliwym tryptanem; (SHT); jednocześnie z odwracalnymi (np. molidembinem) lub nieodwracalnymi (np. selegriną) inhibitorami monoaminooksydazy (ang. *Monamine Oxidase Inhibitors*, MAOI); w okresie dwóch tygodni od zakończenia leczenia inhibitorami MAOI; w czasie ostatniego trymestru ciąży. **Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania** Tabletki zawierające sumatriptan z naprokselem mogą stosować wyłącznie u pacjentów z prawidłowo rozpoznaną migreną. Sumatriptan z naprokselem nie jest przeznaczony do leczenia migreny hemiplegicznej, podstawowej i otępliwolęcznej. U pacjentów z uprzednio rozpoznaną migreną z nietypowym obrazem napadu bólu głowy oraz u pacjentów z bólem głowy typu migrenowego, u których wcześniej nie rozpoznawano migreny, przed podaniem sumatriptanu z naprokselem należy podjąć działania mające na celu wykluczenie innych, potencjalnie ciężkich chorób neurologicznych (np. CVA, TIA). Działania niepożądane można ograniczyć poprzez stosowanie najmniejszej skutecznej dawki przez najkrótszy czas niezbędny dla opanowania objawów występujących u pacjenta. Pacjenci długotrwale leczeni lekami z grupy NLPZ powinni być objęci regularnym nadzorem lekarza w celu monitorowania działań niepożądanych. Według International Headache Society (IHS), regularne przyjmowanie leków na ostrą lub objawową migrenę przez ponad 9 dni w miesiącu i przez ponad 3 miesiące może predisponować do występowania bólów głowy spowodowanych przez stosowanie leków przeciwbólowych (ang. *Medication Overuse Headache*, MOH). Objawy te ustępują zwykle, ale nie zawsze, po zaprzestaniu nadmiernego leków przeciwbólowych. **Wpływ na układ sercowo-naczyniowy i naczynia mózgowe** Sumatriptan Sumatriptan, składnik produktu leczniczego Frimig Duo, może powodować skurcz naczyń wieńcowych. Sumatriptan z naprokselem jest przeciwwskazany u pacjentów z niekontrolowanym nadciśnieniem tętniczym, chorobą niedokrwienną serca, zaburzeniami rytmu serca i zawałem mięśnia sercowego w wywiadzie. Nie zaleca się stosowania sumatriptanu z naprokselem u pacjentów z chorobą niedokrwienną serca w wywiadzie rodzinnym lub u których wystąpiła czynność ryzyka choroby niedokrwiennej serca. Po podaniu sumatriptanu mogą występować przemijające objawy, obejmujące ból oraz uczucie ucisku w klatce piersiowej, czasami o znacznym nasileniu, które mogą promieniować do gardła. Jeżeli istnieje przypuszczenie, że objawy te mogą wskazywać na chorobę niedokrwienną serca, nie należy przyjmować kolejnych dawek sumatriptanu i należy wykonać odpowiednie badania. Nie należy stosować sumatriptanu u pacjentów z czynnikami ryzyka choroby niedokrwiennej serca, w tym u osób narażonych na palenia tytoniu i pacjentów stosujących nikotynową terapię zastępczą, bez uprzedniej oceny układu sercowo. Szczególną ostrożność należy zachować u kobiet po menopauzie oraz u mężczyzn w wieku powyżej 40 lat, u których obecne są te czynniki ryzyka. Nie w wszystkich przypadkach wcześniejsze badanie ujawnia istnienie choroby serca i w bardzo rzadkich przypadkach, ciężkie zdarzenia sercowonaczyniowe mogą wystąpić u pacjentów, u których nie zdiagnozowano wcześniej choroby serca. Sumatriptan należy stosować ostrożnie u pacjentów z kontrolowanym, łagodnym nadciśnieniem tętniczym, ponieważ u niewielkiej liczby pacjentów obserwowano przejściowe zwiększenie ciśnienia tętniczego krwi i zwiększenie oporu naczyń obwodowych. *Naproxen* Naproxen, składnik produktu leczniczego Frimig Duo, jest niesteroidowym lekiem przeciwzapalnym (NLPZ). Stosowanie niektórych leków z grupy NLPZ wiąże się ze zwiększoną częstością występowania niepożądanych zdarzeń sercowonaczyniowych (takich jak zawał mięśnia sercowego, udar mózgu lub zdarzenia zakrzepowe), które mogą prowadzić do zgonu. Ryzyko może zwiększać się wraz z czasem trwania leczenia. Pacjenci z chorobami sercowonaczyniowymi lub czynnikami ryzyka chorób sercowonaczyniowych mogą być narażeni na większe ryzyko występowania tych zdarzeń. Stosowanie NLPZ, takich jak naproxen sodowy, może powodować retencję sodu przez nerki w sposób zależny od dawki, co może prowadzić do zwiększenia ciśnienia tętniczego krwi i (lub) zaostreżenia zastoinowej niewydolności serca. Dane z badań klinicznych i dane epidemiologiczne wskazują, że przyjmowanie niektórych leków z grupy NLPZ jest związane w dużych dawkach przez długi czas) może być związane z niewielkim zwiększeniem ryzyka zatorów w tętnicach (np. zawał serca lub udar). Mimo, że z danych wynika, że przyjmowanie naproksenu sodowego w małych dawkach (1000 mg na dobę) może być związane z małym ryzykiem, jednak nie można całkowicie wykluczyć tego ryzyka. Pacjenci z niekontrolowanym nadciśnieniem tętniczym, zastoinową niewydolnością serca, chorobą niedokrwienną serca, chorobą tętnic obwodowych i (lub) chorobą naczyniową mózgu powinni być leczeni naprokselem bardzo rozważnie. Podobną rozważnie należy zachować przed rozpoczęciem długotrwałego leczenia pacjentów z czynnikami ryzyka choroby układu krążenia (np. nadciśnienie tętnicze, hiperlipidemia, cukrzyca, palenie tytoniu). Jeśli podczas oceny układu sercowonaczyniowego, wywiad chorobowy pacjentów lub badania elektrokardiograficzne wykazują objawy wskazujące na skurcz tętnicy wieńcowej lub niedokrwienie mięśnia sercowego lub zgodne objawy, nie należy podawać sumatriptanu z naprokselem. **Krwawienie z przewodu pokarmowego, owróżdzenie lub perforacja** Naproxen Dla wszystkich leków z grupy NLPZ zgłaszano krwawienia z przewodu pokarmowego i powstawanie owróżdzeń lub perforacji, które mogą zakończyć się zgonem, występujące w każdym okresie leczenia, z objawami ostrzegawczymi lub poważnymi zdarzeniami dotyczącymi przewodu pokarmowego w wywiadzie lub bez takich objawów lub zdarzeń. Ryzyko krwawienia z przewodu pokarmowego, owróżdzenia lub perforacji wzrasta wraz ze zwiększaniem dawki, u pacjentów z chorobą wrzodową w wywiadzie, w szczególności w przypadkach powikłań krwawieniem lub perforacją oraz u osób w podeszłym wieku. W tej grupie pacjentów, leczenie należy rozpocząć od najmniejszej dostępnej dawki. U tych pacjentów, jak również w grupie pacjentów wymagających jednoczesnego leczenia innymi lekami kwasu acetylosalicylowego oraz innymi lekami zwiększającymi ryzyko działań niepożądanych ze strony układu pokarmowego, należy rozważyć skojarzone leczenie produktami leczniczymi działającymi ochronnie (np. misoprostolem lub inhibitorami pompy protonowej). Pacjenci z toksycznymi działaniami na przewód pokarmowy w wywiadzie, zwłaszcza osoby w podeszłym wieku, powinni zgłaszać wszelkie nietypowe objawy brzuszne (zwłaszcza krwawienia z przewodu pokarmowego), szczególnie na początku leczenia. Należy zachować ostrożność u pacjentów otrzymujących jednocześnie produkty lecznicze, które mogą zwiększać ryzyko powstawania owróżdzeń lub krwawienia, takie jak doustne kortykosteroidy, leki przeciwzakrzepowe, takie jak warfaryna, selektywne inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny oraz produkty przeciwdziałające agregacji płytek krwi, takie jak kwas acetylosalicylowy. W przypadku wystąpienia krwawienia z przewodu pokarmowego lub owróżdzenia przewodu pokarmowego u pacjentów otrzymujących naproxen, należy przerwać podawanie produktu leczniczego. Lekki z grupy NLPZ należy stosować ostrożnie u pacjentów z chorobami przewodu pokarmowego w wywiadzie (wzrostające zapalenie okrężnicy, choroba Crohna), ponieważ leki te mogą zaostreżyć przebieg tych chorób. **Zespół serotoninowy** Sumatriptan Należy zachować ostrożność w przypadku stosowania sumatriptanu u pacjentów z zespołem serotoninowym (w tym zmiany stanu psychicznego, niestabilność autonomicznego układu nerwowego oraz zaburzenia nerwowomięśniowe) po zastosowaniu selektywnych inhibitorów wychwytu zwrotnego serotoniny (ang. *Selective Serotonin Reuptake Inhibitor*, SSRI) i sumatriptanu. Zespół serotoninowy odnotowano po jednoczesnym podaniu tryptanów i inhibitorów wychwytu zwrotnego serotoniny i noradrenaliny (ang. *Noradrenaline Reuptake Inhibitors*, SNRI). W przypadku, gdy jednocześnie stosujemy sumatriptanem i SSRI lub SNRI jest klinicznie uzasadnione, zaleca się odpowiednią obserwację pacjenta **Reakcje skórne** Naproxen Podczas stosowania leków z grupy NLPZ zgłaszano przypadki ciężkich reakcji skórnych, niektórych zakończonych zgonem, takich jak złuszczone zapalenie skóry, zespół Stevensa-Johnsona oraz toksyczne martwicze oddzielenie się naskórka. Ryzyko wystąpienia tych działań jest prawdopodobnie największe na początku terapii: większość powikłań notowano w ciągu pierwszego miesiąca leczenia. Należy przerwać leczenie naprokselem w przypadku wystąpienia pierwszych objawów wysypki skórnej, zmian na błonach śluzowych lub jakiegokolwiek innych objawów nadwrażliwości. **Reakcje hematologiczne** Naproxen Naproxen hamuje agregację płytek krwi i powoduje wydłużenie czasu krwawienia. W trakcie stosowania produktów leczniczych zawierających naproxen należy uważnie obserwować pacjentów z zaburzeniami krzepnięcia lub otrzymujących leki zaburzające hemostazę. **Drugi** Sumatriptan Należy zachować ostrożność w przypadku stosowania sumatriptanu u pacjentów z nadciśnieniem krwi w wywiadzie lub z innymi czynnikami ryzyka, mogącymi zmniejszać próg drgawkowy, ponieważ podczas stosowania sumatriptanu opisywano występowanie napadów drgawkowych. **Reakcje nadwrażliwości** Sumatriptan U pacjentów z potwierdzoną nadwrażliwością na sulfonamidy może wystąpić reakcja alergiczna na sumatriptan. Nasilenie reakcji może być różnego stopnia – od nadwrażliwości skórnej do anafilaksji. Dowody na występowanie alergii krzyżowej są ograniczone, niemniej jednak u takich pacjentów sumatriptan należy stosować z ostrożnością. **Naproxen** Reakcje nadwrażliwości mogą wystąpić u pacjentów wykazujących szczególną skłonność do takich reakcji. Reakcje anafilaktyczne (rzekomonafilaktyczne) mogą wystąpić zarówno u pacjentów z reakcjami nadwrażliwości jak i bez reakcji nadwrażliwości w wywiadzie po ekspozycji na kwas acetylosalicylowy, inne leki z grupy NLPZ lub produkty lecznicze zawierające naproxen. Mogą one również wystąpić u pacjentów z obrzękiem naczynioruchowym, reakcjami bronchospastycznymi (np. astmą), zapaleniem błony śluzowej nosa i polipów nosa w wywiadzie. Reakcje rzekomonafilaktyczne, podobnie jak reakcje anafilaktyczne, mogą prowadzić do zgonu pacjenta. **Wpływ na nerki** Naproxen Stan odwodnienia podczas stosowania przeciwapadającego leku przeciwbólowego (tj. NLPZ) zwiększa ryzyko wystąpienia ostrej niewydolności nerek, z tego względu należy wywnioskować ewentualne odwodnienie pacjenta przed rozpoczęciem leczenia naprokselem. Leczenie naprokselem należy rozpoczynać ostrożnie u pacjentów ze znacznym odwodnieniem w wywiadzie. Podobnie jak w przypadku innych przeciwpalczających leków przeciwbólowych, długotrwałe leczenie naprokselem powodowało martwicę brodawk nerkowych i inne patologiczne zmiany nerek. Podawanie leków z grupy NLPZ może powodować zależne od dawki zahamowanie tworzenia się prostaglandyn i przyspieszać wystąpienie niewydolności nerek. Do pacjentów z grupy zwiększonego ryzyka wystąpienia takich reakcji należy pacjenci z zaburzeniami czynności nerek, niewydolnością serca, zaburzeniami czynności wątroby, przyjmującymi leki moczopędne, inhibitory konwertazy angiotensyn (ang. *Angiotensin Converting Enzyme Inhibitors*, ACE) i antagonistów receptora angiotensyny II oraz osoby w podeszłym wieku. U tych pacjentów należy również monitorować czynność nerek. Istnieją doniesienia o przypadkach występowania zaburzeń czynności nerek, niewydolności nerek, ostrego śródmiąższowego zapalenia nerek, krwimoczno, białkomoczno, martwicy brodawk nerkowych, a w sporadycznych przypadkach zespołu nerczycowego związanych ze stosowaniem naproksenu. **Zaburzenia układu oddechowego** Naproxen Należy zachować ostrożność w przypadku podawania produktu leczniczego pacjentom z czynną lub w wywiadzie astmą oskrzelową oraz chorobami alergicznymi, ponieważ zgłaszano, że leki z grupy NLPZ mogą u tych pacjentów wywołać skurcz oskrzeli. *Osoby w podeszłym wieku* Naproxen U pacjentów w podeszłym wieku i (lub) osłabionych istnieje zwiększone ryzyko wystąpienia działań niepożądanych związanych z przyjmowaniem leków z grupy NLPZ, w szczególności krwawień i perforacji w obrębie przewodu pokarmowego, które mogą prowadzić do zgonu. Nie zaleca się długotrwałego stosowania leków z grupy NLPZ u tych pacjentów. Jeśli konieczne jest długotrwałe leczenie, pacjentów należy poddawać regularnym badaniom. **Stosowanie u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby lub nerek** Naproxen Należy zachować ostrożność u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek, niewydolnością serca, zaburzeniami czynności wątroby, przyjmującymi leki moczopędne, inhibitory konwertazy angiotensyn (ang. *Angiotensin Converting Enzyme Inhibitors*, ACE) i antagonistów receptora angiotensyny II oraz osoby w podeszłym wieku. U tych pacjentów należy również monitorować czynność nerek. Istnieją doniesienia o przypadkach występowania zaburzeń czynności nerek, niewydolności nerek, ostrego śródmiąższowego zapalenia nerek, krwimoczno, białkomoczno, martwicy brodawk nerkowych, a w sporadycznych przypadkach zespołu nerczycowego związanych ze stosowaniem naproksenu. **Zaburzenia układu oddechowego** Naproxen Należy zachować ostrożność w przypadku podawania produktu leczniczego pacjentom z czynną lub w wywiadzie astmą oskrzelową oraz chorobami alergicznymi, ponieważ zgłaszano, że leki z grupy NLPZ mogą u tych pacjentów wywołać skurcz oskrzeli. *Osoby w podeszłym wieku* Naproxen U pacjentów w podeszłym wieku i (lub) osłabionych istnieje zwiększone ryzyko wystąpienia działań niepożądanych związanych z przyjmowaniem leków z grupy NLPZ, w szczególności krwawień i perforacji w obrębie przewodu pokarmowego, które mogą prowadzić do zgonu. Nie zaleca się długotrwałego stosowania leków z grupy NLPZ u tych pacjentów. Jeśli konieczne jest długotrwałe leczenie, pacjentów należy poddawać regularnym badaniom. **Stosowanie u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby lub nerek** Naproxen Należy zachować ostrożność u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek, niewydolnością serca, zaburzeniami czynności wątroby, przyjmującymi leki moczopędne, inhibitory konwertazy angiotensyn (ang. *Angiotensin Converting Enzyme Inhibitors*, ACE) i antagonistów receptora angiotensyny II oraz osoby w podeszłym wieku. U tych pacjentów należy również monitorować czynność nerek. Istnieją doniesienia o przypadkach występowania zaburzeń czynności nerek, niewydolności nerek, ostrego śródmiąższowego zapalenia nerek, krwimoczno, białkomoczno, martwicy brodawk nerkowych, a w sporadycznych przypadkach zespołu nerczycowego związanych ze stosowaniem naproksenu. **Zaburzenia układu oddechowego** Naproxen Należy zachować ostrożność w przypadku podawania produktu leczniczego pacjentom z czynną lub w wywiadzie astmą oskrzelową oraz chorobami alergicznymi, ponieważ zgłaszano, że leki z grupy NLPZ mogą u tych pacjentów wywołać skurcz oskrzeli. *Osoby w podeszłym wieku* Naproxen U pacjentów w podeszłym wieku i (lub) osłabionych istnieje zwiększone ryzyko wystąpienia działań niepożądanych związanych z przyjmowaniem leków z grupy NLPZ, w szczególności krwawień i perforacji w obrębie przewodu pokarmowego, które mogą prowadzić do zgonu. Nie zaleca się długotrwałego stosowania leków z grupy NLPZ u tych pacjentów. Jeśli konieczne jest długotrwałe leczenie, pacjentów należy poddawać regularnym badaniom. **Stosowanie u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby lub nerek** Naproxen Należy zachować ostrożność u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek, niewydolnością serca, zaburzeniami czynności wątroby, przyjmującymi leki moczopędne, inhibitory konwertazy angiotensyn (ang. *Angiotensin Converting Enzyme Inhibitors*, ACE) i antagonistów receptora angiotensyny II oraz osoby w podeszłym wieku. U tych pacjentów należy również monitorować czynność nerek. Istnieją doniesienia o przypadkach występowania zaburzeń czynności nerek, niewydolności nerek, ostrego śródmiąższowego zapalenia nerek, krwimoczno, białkomoczno, martwicy brodawk nerkowych, a w sporadycznych przypadkach zespołu nerczycowego związanych ze stosowaniem naproksenu. **Zaburzenia układu oddechowego** Naproxen Należy zachować ostrożność w przypadku podawania produktu leczniczego pacjentom z czynną lub w wywiadzie astmą oskrzelową oraz chorobami alergicznymi, ponieważ zgłaszano, że leki z grupy NLPZ mogą u tych pacjentów wywołać skurcz oskrzeli. *Osoby w podeszłym wieku* Naproxen U pacjentów w podeszłym wieku i (lub) osłabionych istnieje zwiększone ryzyko wystąpienia działań niepożądanych związanych z przyjmowaniem leków z grupy NLPZ, w szczególności krwawień i perforacji w obrębie przewodu pokarmowego, które mogą prowadzić do zgonu. Nie zaleca się długotrwałego stosowania leków z grupy NLPZ u tych pacjentów. Jeśli konieczne jest długotrwałe leczenie, pacjentów należy poddawać regularnym badaniom. **Stosowanie u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby lub nerek** Naproxen Należy zachować ostrożność u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek, niewydolnością serca, zaburzeniami czynności wątroby, przyjmującymi leki moczopędne, inhibitory konwertazy angiotensyn (ang. *Angiotensin Converting Enzyme Inhibitors*, ACE) i antagonistów receptora angiotensyny II oraz osoby w podeszłym wieku. U tych pacjentów należy również monitorować czynność nerek. Istnieją doniesienia o przypadkach występowania zaburzeń czynności nerek, niewydolności nerek, ostrego śródmiąższowego zapalenia nerek, krwimoczno, białkomoczno, martwicy brodawk nerkowych, a w sporadycznych przypadkach zespołu nerczycowego związanych ze stosowaniem naproksenu. **Zaburzenia układu oddechowego** Naproxen Należy zachować ostrożność w przypadku podawania produktu leczniczego pacjentom z czynną lub w wywiadzie astmą oskrzelową oraz chorobami alergicznymi, ponieważ zgłaszano, że leki z grupy NLPZ mogą u tych pacjentów wywołać skurcz oskrzeli. *Osoby w podeszłym wieku* Naproxen U pacjentów w podeszłym wieku i (lub) osłabionych istnieje zwiększone ryzyko wystąpienia działań niepożądanych związanych z przyjmowaniem leków z grupy NLPZ, w szczególności krwawień i perforacji w obrębie przewodu pokarmowego, które mogą prowadzić do zgonu. Nie zaleca się długotrwałego stosowania leków z grupy NLPZ u tych pacjentów. Jeśli konieczne jest długotrwałe leczenie, pacjentów należy poddawać regularnym badaniom. **Stosowanie u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby lub nerek** Naproxen Należy zachować ostrożność u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek, niewydolnością serca, zaburzeniami czynności wątroby, przyjmującymi leki moczopędne, inhibitory konwertazy angiotensyn (ang. *Angiotensin Converting Enzyme Inhibitors*, ACE) i antagonistów receptora angiotensyny II oraz osoby w podeszłym wieku. U tych pacjentów należy również monitorować czynność nerek. Istnieją doniesienia o przypadkach występowania zaburzeń czynności nerek, niewydolności nerek, ostrego śródmiąższowego zapalenia nerek, krwimoczno, białkomoczno, martwicy brodawk nerkowych, a w sporadycznych przypadkach zespołu nerczycowego związanych ze stosowaniem naproksenu. **Zaburzenia układu oddechowego** Naproxen Należy zachować ostrożność w przypadku podawania produktu leczniczego pacjentom z czynną lub w wywiadzie astmą oskrzelową oraz chorobami alergicznymi, ponieważ zgłaszano, że leki z grupy NLPZ mogą u tych pacjentów wywołać skurcz oskrzeli. *Osoby w podeszłym wieku* Naproxen U pacjentów w podeszłym wieku i (lub) osłabionych istnieje zwiększone ryzyko wystąpienia działań niepożądanych związanych z przyjmowaniem leków z grupy NLPZ, w szczególności krwawień i perforacji w obrębie przewodu pokarmowego, które mogą prowadzić do zgonu. Nie zaleca się długotrwałego stosowania leków z grupy NLPZ u tych pacjentów. Jeśli konieczne jest długotrwałe leczenie, pacjentów należy poddawać regularnym badaniom. **Stosowanie u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby lub nerek** Naproxen Należy zachować ostrożność u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek, niewydolnością serca, zaburzeniami czynności wątroby, przyjmującymi leki moczopędne, inhibitory konwertazy angiotensyn (ang. *Angiotensin Converting Enzyme Inhibitors*, ACE) i antagonistów receptora angiotensyny II oraz osoby w podeszłym wieku. U tych pacjentów należy również monitorować czynność nerek. Istnieją doniesienia o przypadkach występowania zaburzeń czynności nerek, niewydolności nerek, ostrego śródmiąższowego zapalenia nerek, krwimoczno, białkomoczno, martwicy brodawk nerkowych, a w sporadycznych przypadkach zespołu nerczycowego związanych ze stosowaniem naproksenu. **Zaburzenia układu oddechowego** Naproxen Należy zachować ostrożność w przypadku podawania produktu leczniczego pacjentom z czynną lub w wywiadzie astmą oskrzelową oraz chorobami alergicznymi, ponieważ zgłaszano, że leki z grupy NLPZ mogą u tych pacjentów wywołać skurcz oskrzeli. *Osoby w podeszłym wieku* Naproxen U pacjentów w podeszłym wieku i (lub) osłabionych istnieje zwiększone ryzyko wystąpienia działań niepożądanych związanych z przyjmowaniem leków z grupy NLPZ, w szczególności krwawień i perforacji w obrębie przewodu pokarmowego, które mogą prowadzić do zgonu. Nie zaleca się długotrwałego stosowania leków z grupy NLPZ u tych pacjentów. Jeśli konieczne jest długotrwałe leczenie, pacjentów należy poddawać regularnym badaniom. **Stosowanie u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby lub nerek** Naproxen Należy zachować ostrożność u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek, niewydolnością serca, zaburzeniami czynności wątroby, przyjmującymi leki moczopędne, inhibitory konwertazy angiotensyn (ang. *Angiotensin Converting Enzyme Inhibitors*, ACE) i antagonistów receptora angiotensyny II oraz osoby w podeszłym wieku. U tych pacjentów należy również monitorować czynność nerek. Istnieją doniesienia o przypadkach występowania zaburzeń czynności nerek, niewydolności nerek, ostrego śródmiąższowego zapalenia nerek, krwimoczno, białkomoczno, martwicy brodawk nerkowych, a w sporadycznych przypadkach zespołu nerczycowego związanych ze stosowaniem naproksenu. **Zaburzenia układu oddechowego** Naproxen Należy zachować ostrożność w przypadku podawania produktu leczniczego pacjentom z czynną lub w wywiadzie astmą oskrzelową oraz chorobami alergicznymi, ponieważ zgłaszano, że leki z grupy NLPZ mogą u tych pacjentów wywołać skurcz oskrzeli. *Osoby w podeszłym wieku* Naproxen U pacjentów w podeszłym wieku i (lub) osłabionych istnieje zwiększone ryzyko wystąpienia działań niepożądanych związanych z przyjmowaniem leków z grupy NLPZ, w szczególności krwawień i perforacji w obrębie przewodu pokarmowego, które mogą prowadzić do zgonu. Nie zaleca się długotrwałego stosowania leków z grupy NLPZ u tych pacjentów. Jeśli konieczne jest długotrwałe leczenie, pacjentów należy poddawać regularnym badaniom. **Stosowanie u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby lub nerek** Naproxen Należy zachować ostrożność u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek, niewydolnością serca, zaburzeniami czynności wątroby, przyjmującymi leki moczopędne, inhibitory konwertazy angiotensyn (ang. *Angiotensin Converting Enzyme Inhibitors*, ACE) i antagonistów receptora angiotensyny II oraz osoby w podeszłym wieku. U tych pacjentów należy również monitorować czynność nerek. Istnieją doniesienia o przypadkach występowania zaburzeń czynności nerek, niewydolności nerek, ostrego śródmiąższowego zapalenia nerek, krwimoczno, białkomoczno, martwicy brodawk nerkowych, a w sporadycznych przypadkach zespołu nerczycowego związanych ze stosowaniem naproksenu. **Zaburzenia układu oddechowego** Naproxen Należy zachować ostrożność w przypadku podawania produktu leczniczego pacjentom z czynną lub w wywiadzie astmą oskrzelową oraz chorobami alergicznymi, ponieważ zgłaszano, że leki z grupy NLPZ mogą u tych pacjentów wywołać skurcz oskrzeli. *Osoby w podeszłym wieku* Naproxen U pacjentów w podeszłym wieku i (lub) osłabionych istnieje zwiększone ryzyko wystąpienia działań niepożądanych związanych z przyjmowaniem leków z grupy NLPZ, w szczególności krwawień i perforacji w obrębie przewodu pokarmowego, które mogą prowadzić do zgonu. Nie zaleca się długotrwałego stosowania leków z grupy NLPZ u tych pacjentów. Jeśli konieczne jest długotrwałe leczenie, pacjentów należy poddawać regularnym badaniom. **Stosowanie u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby lub nerek** Naproxen Należy zachować ostrożność u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek, niewydolnością serca, zaburzeniami czynności wątroby, przyjmującymi leki moczopędne, inhibitory konwertazy angiotensyn (ang. *Angiotensin Converting Enzyme Inhibitors*, ACE) i antagonistów receptora angiotensyny II oraz osoby w podeszłym wieku. U tych pacjentów należy również monitorować czynność nerek. Istnieją doniesienia o przypadkach występowania zaburzeń czynności nerek, niewydolności nerek, ostrego śródmiąższowego zapalenia nerek, krwimoczno, białkomoczno, martwicy brodawk nerkowych, a w sporadycznych przypadkach zespołu nerczycowego związanych ze stosowaniem naproksenu. **Zaburzenia układu oddechowego** Naproxen Należy zachować ostrożność w przypadku podawania produktu leczniczego pacjentom z czynną lub w wywiadzie astmą oskrzelową oraz chorobami alergicznymi, ponieważ zgłaszano, że leki z grupy NLPZ mogą u tych pacjentów wywołać skurcz oskrzeli. *Osoby w podeszłym wieku* Naproxen U pacjentów w podeszłym wieku i (lub) osłabionych istnieje zwiększone ryzyko wystąpienia działań niepożądanych związanych z przyjmowaniem leków z grupy NLPZ, w szczególności krwawień i perforacji w obrębie przewodu pokarmowego, które mogą prowadzić do zgonu. Nie zaleca się długotrwałego stosowania leków z grupy NLPZ u tych pacjentów. Jeśli konieczne jest długotrwałe leczenie, pacjentów należy poddawać regularnym badaniom. **Stosowanie u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby lub nerek** Naproxen Należy zachować ostrożność u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek, niewydolnością serca, zaburzeniami czynności wątroby, przyjmującymi leki moczopędne, inhibitory konwertazy angiotensyn (ang. *Angiotensin Converting Enzyme Inhibitors*, ACE) i antagonistów receptora angiotensyny II oraz osoby w podeszłym wieku. U tych pacjentów należy również monitorować czynność nerek. Istnieją doniesienia o przypadkach występowania zaburzeń czynności nerek, niewydolności nerek, ostrego śródmiąższowego zapalenia nerek, krwimoczno, białkomoczno, martwicy brodawk nerkowych, a w sporadycznych przypadkach zespołu nerczycowego związanych ze stosowaniem naproksenu. **Zaburzenia układu oddechowego** Naproxen Należy zachować ostrożność w przypadku podawania produktu leczniczego pacjentom z czynną lub w wywiadzie astmą oskrzelową oraz chorobami alergicznymi, ponieważ zgłaszano, że leki z grupy NLPZ mogą u tych pacjentów wywołać skurcz oskrzeli. *Osoby w podeszłym wieku* Naproxen U pacjentów w podeszłym wieku i (lub) osłabionych istnieje zwiększone ryzyko wystąpienia działań niepożądanych związanych z przyjmowaniem leków z grupy NLPZ, w szczególności krwawień i perforacji w obrębie przewodu pokarmowego, które mogą prowadzić do zgonu. Nie zaleca się długotrwałego stosowania leków z grupy NLPZ u tych pacjentów. Jeśli konieczne jest długotrwałe leczenie, pacjentów należy poddawać regularnym badaniom. **Stosowanie u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby lub nerek** Naproxen Należy zachować ostrożność u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek, niewydolnością serca, zaburzeniami czynności wątroby, przyjmującymi leki moczopędne, inhibitory konwertazy angiotensyn (ang. *Angiotensin Converting Enzyme Inhibitors*, ACE) i antagonistów receptora angiotensyny II oraz osoby w podeszłym wieku. U tych pacjentów należy również monitorować czynność nerek. Istnieją doniesienia o przypadkach występowania zaburzeń czynności nerek, niewydolności nerek, ostrego śródmiąższowego zapalenia nerek, krwimoczno, białkomoczno, martwicy brodawk nerkowych, a w sporadycznych przypadkach zespołu nerczycowego związanych ze stosowaniem naproksenu. **Zaburzenia układu oddechowego** Naproxen Należy zachować ostrożność w przypadku podawania produktu leczniczego pacjentom z czynną lub w wywiadzie astmą oskrzelową oraz chorobami alergicznymi, ponieważ zgłaszano, że leki z grupy NLPZ mogą u tych pacjentów wywołać skurcz oskrzeli. *Osoby w podeszłym wieku* Naproxen U pacjentów w podeszłym wieku i (lub) osłabionych istnieje zwiększone ryzyko wystąpienia działań niepożądanych związanych z przyjmowaniem leków z grupy NLPZ, w szczególności krwawień i perforacji w obrębie przewodu pokarmowego, które mogą prowadzić do zgonu. Nie zaleca się długotrwałego stosowania leków z grupy NLPZ u tych pacjentów. Jeśli konieczne jest długotrwałe leczenie, pacjentów należy poddawać regularnym badaniom. **Stosowanie u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby lub nerek** Naproxen Należy zachować ostrożność u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek, niewydolnością serca, zaburzeniami czynności wątroby, przyjmującymi leki moczopędne, inhibitory konwertazy angiotensyn (ang. *Angiotensin Converting Enzyme Inhibitors*, ACE) i antagonistów receptora angiotensyny II oraz osoby w podeszłym wieku. U tych pacjentów należy również monitorować czynność nerek. Istnieją doniesienia o przypadkach występowania zaburzeń czynności nerek, niewydolności nerek, ostrego śródmiąższowego zapalenia nerek, krwimoczno, białkomoczno, martwicy brodawk nerkowych, a w sporadycznych przypadkach zespołu nerczycowego związanych ze stosowaniem naproksenu. **Zaburzenia układu oddechowego** Naproxen Należy zachować ostrożność w przypadku podawania produktu leczniczego pacjentom z czynną lub w wywiadzie astmą oskrzelową oraz chorobami alergicznymi, ponieważ zgłaszano, że leki z grupy NLPZ mogą u tych pacjentów wywołać skurcz oskrzeli. *Osoby w podeszłym wieku* Naproxen U pacjentów w podeszłym wieku i (lub) osłabionych istnieje zwiększone ryzyko wystąpienia działań niepożądanych związanych z przyjmowaniem leków z grupy NLPZ, w szczególności krwawień i perforacji w obrębie przewodu pokarmowego, które mogą prowadzić do zgonu. Nie zaleca się długotrwałego stosowania leków z grupy NLPZ u tych pacjentów. Jeśli konieczne jest długotrwałe leczenie, pacjentów należy poddawać regularnym badaniom. **Stosowanie u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby lub nerek** Naproxen Należy zachować ostrożność u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek, niewydolnością serca, zaburzeniami czynności wątroby, przyjmującymi leki moczopędne, inhibitory konwertazy angiotensyn (ang. *Angiotensin Converting Enzyme Inhibitors*, ACE) i antagonistów receptora angiotensyny II oraz osoby w podeszłym wieku. U tych pacjentów należy również monitorować czynność nerek. Istnieją doniesienia o przypadkach występowania zaburzeń czynności nerek, niewydolności nerek, ostrego śródmiąższowego zapalenia nerek, krwimoczno, białkomoczno, martwicy brodawk nerkowych, a w sporadycznych przypadkach zespołu nerczycowego związanych ze stosowaniem naproksenu. **Zaburzenia układu oddechowego** Naproxen Należy zachować ostrożność w przypadku podawania produktu leczniczego pacjentom z czynną lub w wywiadzie astmą oskrzelową oraz chorobami alergicznymi, ponieważ zgłaszano, że leki z grupy NLPZ mogą u tych pacjentów wywołać skurcz oskrzeli. *Osoby w podeszłym wieku* Naproxen U pacjentów w podeszłym wieku i (lub) osłabionych istnieje zwiększone ryzyko wystąpienia działań niepożądanych związanych z przyjmowaniem leków z grupy NLPZ, w szczególności krwawień i perforacji w obrębie przewodu pokarmowego, które mogą prowadzić do zgonu. Nie zaleca się długotrwałego stosowania leków z grupy NLPZ u tych pacjentów. Jeśli konieczne jest długotrwałe leczenie, pacjentów należy poddawać regularnym badaniom. **Stosowanie u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby lub nerek** Naproxen Należy zachować ostrożność u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek, niewydolnością serca, zaburzeniami czynności wątroby, przyjmującymi leki moczopędne, inhibitory konwertazy angiotensyn (ang. *Angiotensin Converting Enzyme Inhibitors*, ACE) i antagonistów receptora angiotensyny II oraz osoby w podeszłym wieku. U tych pacjentów należy również monitorować czynność nerek. Istnieją doniesienia o przypadkach występowania zaburzeń czynności nerek, niewydolności nerek, ostrego śródmiąższowego zapalenia nerek, krwimoczno, białkomoczno, martwicy brodawk nerkowych, a w sporadycznych przypadkach zespołu nerczycowego związanych ze stosowaniem naproksenu. **Zaburzenia układu oddechowego** Naproxen Należy zachować ostrożność w przypadku podawania produktu leczniczego pacjentom z czynną lub w wywiadzie astmą oskrzelową oraz chorobami alergicznymi, ponieważ zgłaszano, że leki z grupy NLPZ mogą u tych pacjentów wywołać skurcz oskrzeli. *Osoby w podeszłym wieku* Naproxen U pacjentów w podeszłym wieku i (lub) osłabionych istnieje zwiększone ryzyko wystąpienia działań niepożądanych związanych z przyjmowaniem leków z grupy NLPZ, w szczególności krwawień i perforacji w obrębie przewodu pokarmowego, które mogą prowadzić do zgonu. Nie zaleca się długotrwałego stosowania leków z grupy NLPZ u tych pacjentów. Jeśli konieczne jest długotrwałe leczenie, pacjentów należy poddawać regularnym badaniom. **Stosowanie u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby lub nerek** Naproxen Należy zachować ostrożność u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek, niewydolnością serca, zaburzeniami czynności wątroby, przyjmującymi leki moczopędne, inhibitory konwertazy angiotensyn (ang. *Angiotensin Converting Enzyme Inhibitors*, ACE) i antagonistów receptora angiotensyny II oraz osoby w podeszłym wieku. U tych pacjentów należy również monitorować czynność nerek. Istnieją doniesienia o przypadkach występowania zaburzeń czynności nerek, niewydolności nerek, ostrego śródmiąższowego zapalenia nerek, krwimoczno, białkomoczno, martwicy brodawk nerkowych, a w sporadycznych przypadkach zespołu nerczycowego związanych ze stosowaniem naproksenu. **Zaburzenia układu oddechowego** Naproxen Należy zachować ostrożność w przypadku podawania produktu leczniczego pacjentom z czynną lub w wywiadzie astmą oskrzelową oraz chorobami alergicznymi, ponieważ zgłaszano, że leki z grupy NLPZ mogą u tych pacjentów wywołać skurcz oskrzeli. *Osoby w podeszłym wieku* Naproxen U pacjentów w podeszłym wieku i (lub) osłabionych istnieje zwiększone ryzyko wystąpienia działań niepożądanych związanych z przyjmowaniem leków z grupy NLPZ, w szczególności krwawień i perforacji w obrębie przewodu pokarmowego, które mogą prowadzić do zgonu. Nie zaleca się długotrwałego stosowania leków z grupy NLPZ u tych pacjentów. Jeśli konieczne jest długotrwałe leczenie, pacjentów należy poddawać regularnym badaniom. **Stosowanie u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby lub nerek** Naproxen Należy zachować ostrożność u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek, niewydolnością serca, zaburzeniami czynności wątroby, przyjmującymi leki moczopędne, inhibitory konwertazy angiotensyn (ang. *Angiotensin Converting Enzyme Inhibitors*, ACE) i antagonistów receptora angiotensyny II oraz osoby w podeszłym wieku. U tych pacjentów należy również monitorować czynność nerek. Istnieją doniesienia o przypadkach występowania zaburzeń czynności nerek, niewydolności nerek, ostrego śródmiąższowego zapalenia nerek, krwimoczno, białkomoczno, martwicy brodawk nerkowych, a w sporadycznych przypadkach zespołu nerczycowego związanych ze stosowaniem naproksenu. **Zaburzenia układu oddechowego** Naproxen Należy zachować ostrożność w przypadku podawania produktu leczniczego pacjentom z czynną lub w wywiadzie astmą oskrzelową oraz chorobami alergicznymi, ponieważ zgłaszano, że leki z grupy NLPZ mogą u tych pacjentów wywołać skurcz oskrzeli. *Osoby w podeszłym wieku* Naproxen U pacjentów w podeszłym wieku i (lub) osłabionych istnieje zwiększone ryzyko wystąpienia działań niepożądanych związanych z przyjmowaniem leków z grupy NLPZ, w szczególności krwawień i perforacji w obrębie przewodu pokarmowego, które mogą prowadzić do zgonu. Nie zaleca się długotrwałego stosowania leków z grupy NLPZ u tych pacjentów. Jeśli konieczne jest długotrwałe leczenie, pacjentów należy poddawać regularnym badaniom. **Stosowanie u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby lub nerek** Naproxen Należy zachować ostroż

Frimig[®] Duo

Sumatriptan 85 mg/naproxen 500 mg

SUMATRIPTAN NAPROKSEN

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

**Sumatriptan 85 mg
+ naproksen 500 mg**

**Zamyka
drogę migrenie**



**ORION
PHARMA**



9 tabletek

Połączenie sumatryptanu z naproksenem na tle innych leków w terapii napadu migreny

Sumatriptan succinate – naproxen sodium in the background of the other migraine abortive drugs

prof. dr hab. n. med. Wojciech Kozubski

Klinika Neurologii, Instytut Chorób Układu Nerwowego,
Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

STRESZCZENIE

Współczesne możliwości leczenia napadu migreny tworzą bardzo zróżnicowane armamentarium terapii. Głównymi grupami leków abortywnych stosowanych w migrenie są niesteroidowe leki przeciwzapalne, tryptany, gepanty oraz – w ograniczonej dostępności – ditany. Spośród preparatów łączonych na uwagę zasługuje względnie niedawno wprowadzone na polski rynek połączenie sumatryptanu (tryptan) z naproksenem (niesteroidowy lek przeciwzapalny). Lek ten odznacza się dużą skutecznością oddziaływania – zarówno na elementy bólowe, jak i pozabólowe napadu migreny (mdłości/wymioty, fono- i fotofobia), a jednocześnie niewielkimi działaniami niepożądanymi. Jego cenną właściwością jest znacząco niewielki stopień nawrotów migrenowego bólu, zwłaszcza w porównaniu z innymi lekami abortywnymi w migrenie.

Słowa kluczowe: migrena, ból głowy, tryptany, naproksen

Adres do korespondencji

prof. dr hab. n. med. Wojciech Kozubski

Klinika Neurologii, Instytut Chorób Układu Nerwowego,
Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu
60-355 Poznań, ul. Przybyszewskiego 49

ABSTRACT

Contemporary possibilities of migraine attack offer diverse therapeutic arsenal. The main groups of drugs in migraine abortive treatment consisted of non-steroidal anti-inflammatory drugs, triptans, gepants and – the latest group – ditans. The relative – on the Polish market – new preparation is the combination of sumatriptan succinate and naproxen sodium. The drug presents high effectiveness in migraine attack, both against the pain component of migraine episode, as non-pain elements: nausea, vomiting, phono- and photophobia. Side effects are generally mild and fully acceptable. The unique and valuable feature of this combination is relatively low per cent of recurrent pain during the migraine episode.

Key words: migraine, headache, triptans, naproxen sodium

WSTĘP

Migrena jest przewlekłą chorobą uwarunkowaną genetycznie, cechującą się bólem głowy występującym zwykle napadowo, głównie połowicznym (przynajmniej na początku incydentu), i nasilającym się podczas aktywności fizycznej, któremu towarzyszą objawy autonomiczne pod postacią mdłości i (czasami) wymiotów oraz nadwrażliwości na światło, hałas i zapachy – jeśli są one nieleczone, to trwają co najmniej 4 h. Choroba występuje przez większą część życia i ma zmienną indywidualnie częstotliwość pojawiania się. Pomiędzy napadami bólu u chorych występuje stała gotowość do rozwoju napadu.

U dorosłych migrena częściej występuje u kobiet (szacunkowo 15–18% populacji) niż u mężczyzn (ok. 6–8% populacji); średnio ok. 11–14% populacji ogólnej [1]. Przewaga kobiet zaznaczona jest w okresie największej zachorowalności, tzn. między 18. a 65. r.ż.; w dzieciństwie i starszym wieku występowalność jest podobna u obu płci [2, 3]. U części pacjentów napady migreny poprzedzone są objawami zwiastunowymi (aurą) – przemijającymi objawami podrażnieniowymi z okolic korowych, pniowych i/lub siatkówki o czasie trwania 5÷60 min i narastającej dynamice. Najczęściej, bo w ok. 90% przypadków, aura przybiera postać fenomenów wzrokowych – mroczków i błysków w polu widzenia lub innych zaburzeń. Około 12–48 h przed napadem u blisko $\frac{3}{4}$ chorych pojawiają się tzw. objawy zapowiadające (premonitoryjne): senność, ziewanie, wzmożone pragnienie, częstomocz. Wraz z trwaniem choroby u ok. 8–10% chorych dochodzi do transformacji migreny epizodycznej w jej postać przewlekłą lub codzienne bóle głowy; ewolucja taka jest częstsza u chorych z napadami bez aury. W odróżnieniu od migreny epizodycznej migrena przewlekła jest stanem, w którym ból głowy występuje przez co najmniej 15 dni w miesiącu (zwykle ok. 23–25), z których co najmniej 8 jest dniami, kiedy ból głowy spełnia kryteria rozpoznania migreny bez aury lub z aurą i/lub ustępuje po tryptanach albo ergotaminie. Żeby można było rozpoznać migrenę przewlekłą, stan taki musi występować co najmniej przez kolejne 3 miesiące [5]. Należy za-

znaczyć, że warunkiem rozpoznania migreny przewlekłej jest fakt, że powstała ona z typu bólu głowy, który uprzednio spełniał kryteria migreny epizodycznej bez aury lub (dużo rzadziej) z aurą; nie jest ona nigdy jednostką pojawiającą się *de novo*. Szacuje się, że w populacji europejskiej postać przewlekła występuje u ok. 1,8–2,1% [4].

Migrena zaliczana jest do grupy samoistnych bólów głowy, tzn. o nieznanym etiologii. U chorych na nią badanie przedmiotowe, zwłaszcza między napadami, nie ujawnia odstępstw od stanu prawidłowego. W odniesieniu do patofizjologii ataku migreny wiele danych wskazuje, że w czasie incydentu migreny dochodzi do aktywacji dróg impulsacji bólowej w ośrodkowym układzie nerwowym – jądra nerwu trójdzielnego, jego pierwszej gałęzi, struktur pnia mózgu: substancji szarej okołowodociągowej, jąder szwu (serotonergicznym), jądra pasma samoistnego, miejsca sinawego, a także do rozszerzenia gałęzi tętnicy oponowej środkowej [5]. Badania neuroobrazowe z zastosowaniem funkcjonalnego rezonansu magnetycznego i pozytonowej tomografii emisyjnej u chorych na migrenę ujawniają pierwotną aktywację wymienionych struktur mózgu, a także – zwłaszcza w przebiegu aury wzrokowej – dynamiczne zmiany w pierwotnej korze wzrokowej przesuwające się ku szczelinie Sylwiusza. Przyczyny wyzwalające napady choroby pozostają nieznane; bodźcami wywołującymi napad mogą być czynniki zarówno endo-, jak i egzogenne [6]. Migrena należy do głównych chorób negatywnie oddziałujących na życie chorego, ponieważ ogranicza zdolności wykonywania pracy zawodowej, nauki w szkole i funkcjonowania społecznego. Migrena jest również chorobą niezwykle kosztowną społecznie, dotyczy to zwłaszcza kosztów pośrednich w migrenie przewlekłej, związanych z absencją i znacznie zmniejszoną wydajnością pracy. Rozpoznawalność migreny często jest niedostateczna, przez co wielu chorych pozostaje bez adekwatnego leczenia – szacuje się, że jedynie $\frac{1}{3}$ osób dotkniętych migreną pozostaje pod stałą i adekwatną opieką lekarską [7].

ZASADY OGÓLNE LECZENIA MIGRENY EPIZODYCZNEJ

Leczenie migreny polega na doraźnym zwalczaniu napadu migreny, a u chorych z częstymi napadami – na zabezpieczeniu chorego przed nowymi napadami choroby. Chorzy na migrenę powinni być monitorowani pod kątem częstości występowania napadów i innych bólów głowy w celu szybkiego zidentyfikowania zagrożenia przeistoczenia się migreny epizodycznej w postać przewlekłą oraz wczesnego wdrożenia leczenia profilaktycznego, zwłaszcza nowymi lekami przeciwmigrenowymi.

Główne cele leczenia doraźnego migreny obejmują [8]:

- ustąpienie napadu migreny w jak najkrótszym czasie, optymalnie w ciągu 2 h
- zmniejszenie natężenia bólu z silnego lub umiarkowanego do łagodnego lub ustąpienia bólu w jak najkrótszym czasie, optymalnie nie dłużej niż 2 h od wdrożenia leczenia
- ustalenie skutecznego leczenia kolejnych napadów migreny
- zapobieżenie nawrotom migreny w ciągu 24 h.

Należy zaznaczyć, że wczesne leczenie napadu migreny jest skuteczniejsze niż leczenie odroczone, przez co skraca się czas trwania migreny oraz zapobiega się jej nawrotom.

Zasady ogólne leczenia doraźnego:

1. Lek powinien być zastosowany niezwłocznie po wystąpieniu napadu migreny, najlepiej w ciągu pierwszych 15 min. Leczenie odroczone jest mniej skuteczne. Co istotne – tryptany powinny być stosowane po ustąpieniu aury migrenowej.
2. Przy współistnieniu wymiotów należy unikać podawania doustnych postaci leków.
3. Doraźnie stosowane niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ) powinny być przyjmowane w wysokich rekomendowanych dawkach – leczenie takie jest wyraźnie skuteczniejsze niż kilka mniejszych dawek leku rozłożonych w czasie trwania napadu.
4. U chorych z długo trwającymi napadami migreny lub napadami z częstymi ich nawrotami zalecane są leki o długim okresie półtrwania.
5. Rekomendowane jest leczenie różnych napadów odmiennymi lekami (napady o średnim nasileniu mogą być leczone NLPZ, a napady wyraźnie silne tryptanami lub gepantami).
6. Leczenie farmakologiczne powinno być ograniczone do 2 dni w tygodniu i 9 dni w miesiącu.
7. Skuteczność leczenia powinna być oceniana po 2 napadach leczonych tym samym lekiem.
8. Leczenie stanu migrenowego zawsze powinno być prowadzone w szpitalu – na SOR lub oddziale neurologii.

W terapii napadu migreny stosujemy różne preparaty z takich grup jak NLPZ, tryptany, gepanty i niedostępne jeszcze w Polsce ditany. W przypadku wskazań/potrzeb zastosowanie znajdują także leki przeciwwymiotne i prokinetyczne.

Zaznaczyć należy, że ergotamina i jej pochodne – będące przed laty często stosowanymi lekami abortywnymi w migrenie – mają mniejszą skuteczność niż tryptany, a przez nie-selektywne, choć swoiste działanie powodują więcej działań niepożądanych, głównie ze strony układu krążenia [9]. Obecnie większość towarzystw bólów głowy, w tym polskie, nie rekomenduje ergotaminy do zwalczania napadu.

NIESTEROIDOWE LEKI PRZECIWBÓŁOWE/PRZECIWZAPALNE

Paracetamol i NLPZ są lekami zalecanymi do przerwania głównie napadów migreny o niewielkim lub średnim nasileniu. W licznych badaniach randomizowanych, kontrolowanych placebo dowiedziono, że w grupie NLPZ skuteczne są: kwas acetylosalicylowy (ASA, *acetylsalicylic acid*), naproksen, ibuprofen, diklofenak, paracetamol, metamizol, kwas tolfenamowy [10–12]. Często stosowane są preparaty złożone, zawierające ASA, paracetamol i kofeinę. Zasadą jest pobranie leku z tej grupy jak najszybciej po rozpoczęciu napadu oraz w odpowiednio wysokiej dawce.

U chorych ze współistniejącymi silnymi nudnościami lub wymiotami rekomendowane jest równoczesne stosowanie leków przeciwwymiotnych – głównie metoklopramidu podawanego doustnie lub dożylnie [13].

LEKI TRYPTANOWE W ZWALCZANIU NAPADU MIGRENY

Agoniści receptora serotoninowego 5-HT_{1B/1D} to grupa farmakologiczna nazywana tryptanami. Są one swoistymi lekami w terapii napadu migreny. Tryptany zalecane są chorem, który słabo reaguje na leczenie NLPZ lub mają przeciwwskazania do ich stosowania. Rekomendowane są w terapii napadów średnio silnych lub wyraźnie nasilonych. Głównymi przedstawicielami tej grupy są zolmitryptan, naratryptan, eletriptan, ryzatryptan, frowatryptan i almotryptan [14–16].

Gepanty

Gepanty są grupą leków o działaniu antagonistycznym do receptora oligopeptydu zależnego od receptora dla CGRP (*calcitonin gene-related peptide*). Leki te są niepeptydowymi małymi cząsteczkami zatwierdzonymi do leczenia napadu migreny z aurą lub bez aury, a niektóre z nich do leczenia profilaktycz-

nego [17]. W Polsce jedynym dostępnym lekiem z tej grupy jest rimegepant.

Ditany

Lasmiditan jest jedynym aktualnie zarejestrowanym ditanem – lek obecnie nie jest dostępny w Polsce, dotychczas nie został zaaprobowany przez EMA (*European Medicines Agency*). To silny i selektywny agonista receptora 5-HT_{1F}, który działa, blokując aktywację neuronów w części rdzeniowej jądra nerwu trójdzielnego, ale nie ma wpływu obkurczającego na naczynia [18].

SUMATRYPTAN I NAPROKSEN JAKO POŁĄCZONA TERAPIA NAPADU MIGRENY

Spośród wielu prób abortywnej (zwalczającej napad) terapii łączonej na uwagę zasługuje preparat stanowiący połączenie w jednej tabletkie leku tryptanowego (sumatryptan 85 mg) z NLPZ (naproksen 500 mg). W latach 1986–1989 przeprowadzono badania farmakokliniczne nad pierwszym lekiem tryptanowym przeznaczonym do terapii napadu migreny – sumatryptanem [19]. W 1991 r. lek ten pojawił się w praktyce klinicznej w Europie (Holandia), a w 1993 r. w USA, co było rzeczywistym początkiem jego światowej kariery [20]. Był to pierwszy tak skuteczny lek abortywny w migrenie, zapewniał po podaniu podskórnym ok. 83% odpowiedzi w 2. h po podaniu [21].

Leki tryptanowe działają jako agoniści receptora dla serotoniny – 5-hydroksytryptaminy (5-HT), pobudzając głównie receptory 5-HT_{1B} i 5-HT_{1D}, często łączone w jeden funkcjonalny zespół receptorowy 5-HT_{1B/1D}. Niektóre z leki z grupy tryptanów mają również powinowactwo do receptora 5-HT_{1A/1F} i możliwość oddziaływania ośrodkowego. Za pośrednictwem receptora 5-HT_{1D} tryptany działają hamująco na układ trójdzielny – ograniczają uwalnianie przez zwój trójdzielny neuropeptydów (CGRP, neuropeptydu Y, neurokininy A, substancji P), wpływają hamująco na ośrodkowe drogi przewodzenia bólu w pniu mózgu [22], wywierają bezpośredni wpływ naczyniokurczący na średnie naczynia mięśniowe (aktywacja 5-HT_{1B}) – a przez aktywację receptora 5-HT_{1D} hamują kaskadę naczyniowego zapalenia neurogenego; na tym polega rola tryptanów w przerywaniu napadu migreny [23, 24]. Prawdopodobna jest też rola tryptanów w hamowaniu ośrodkowej transmisji nocycetywnej, tzn. ich hamujący wpływ na ośrodkowe drogi przewodzenia bólu przez pień mózgu i wzgórze oraz redukcja transmisji glutaminergicznej w rozwoju napadu migreny [25, 26].

Naproksen, niesteroidowy lek przeciwzapalny, pochodna kwasu propionowego, od 1976 r. znajduje się w praktyce klinicznej

zwalczania bólu [27]. Jego działanie przeciwzapalne w największej mierze zasadza się na nieselektywnym i odwracalnym hamowaniu izoform cyklooksygenazy: COX-1 i COX-2, kwasu arachidonowego i przez to hamowaniu syntezy prostaglandyn. Związany jest z tym efekt przeciwpłytkowy (podobny do działania ASA), jednak w przeciwieństwie do ASA efekt ten jest odwracalny [28, 29]. We wspomnianym mechanizmie przez oddziaływanie przeciwzapalne naproksen w efekcie wpływa na obwodową sensytyzację (zapobiega jej i ją odwraca) [30].

Lek cechuje niemal całkowita wchłaniania z przewodu pokarmowego – w postaci doustnej naproksen jako sól sodowa wchłania się w kwaśnym środowisku żołądka, z dostępnością biologiczną ok. 95%, i osiąga maksymalne stężenie (C_{max}) w osoczu po 1–2 h. Z tego powodu naproksen ma zastosowanie w sytuacjach wymagających szybkiego efektu leczniczego [31].

Zarówno sumatryptan, jak i naproksen są wg polskich zaleceń lekami z rekomendacją A w zwalczaniu ataku migreny [32]. Znajdująca się w omawianym połączeniu izoforma RT (*rapid release*) sumatryptanu (sumatryptan RT) podlega istotnie szybszej dyspersji i absorpcji niż tradycyjny tryptan, co warunkuje istotnie szybszy początek działania i szybciej osiągnięty efekt w napadzie migreny [33].

Istotną cechą farmakodynamiki oddziaływania leków zawartych w preparacie jest to, że sumatryptan RT jako składnik leku złożonego osiąga maksymalne stężenie w surowicy w maksymalnym czasie (T_{max}) o 30 min krótszym niż w przypadku tradycyjnej formy tego tryptanu pobranej samodzielnie. Naproksen zawarty w leku złożonym osiąga zaś stężenie maksymalne 5 h później niż pobrany pojedynczo [34]. Skutkuje to najprawdopodobniej długotrwałym utrzymywaniem się efektu przeciwbólowego leku: u 72÷78% pacjentów wolnych od bólu w 2. h od pobrania ten efekt utrzymywał się pełną dobę [34]. Efekt ten był szczególnie zaznaczony u chorych, którzy pobierali preparat natychmiast w czasie napadu [35].

Oddziaływanie przeciwmigrenowe połączenia sumatryptanu z naprokselem badały 2 podwójnie zaślepienie, równoległe badania farmakokliniczne, mierzące skuteczność leku w pojedynczym ataku migreny [36]. Badania obejmowały po ok. 1500 pacjentów. W każdym z nich wyróżniano 4 podgrupy chorych randomizowane do leczenia:

- tabletką zawierającą sumatryptan (85 mg) i naproksen (500 mg)
- samym sumatryptanem (85 mg)
- samym naprokselem (500 mg)
- placebo.

Mierzono odsetek pacjentów z wyraźnym zmniejszeniem intensywności bólu w 2. h od pobrania leku, odsetek pacjentów wolnych od objawów towarzyszących napadowi (mdłości, fotofobia, fonofobia) oraz stopień nawrotowości napadu – wyniki porównywano w różnych kombinacjach terapeutycznych. W podsumowaniu wyników wykazano, że połączenie sumatryptanu z naprokselem było znacząco bardziej skuteczne w 2. h leczenia w obu badaniach w odniesieniu do zwalczania bólu niż placebo. Podobnie połączenie leków bardziej skutecznie zwalczało nadwrażliwość sensoryczną (fotofobia, fonofobia), a w jednym z badań połączenie było skuteczniejsze także w zwalczaniu mdłości. Co również znamienne – u pacjentów przyjmujących połączenie sumatryptanu z naprokselem znacząco częściej utrzymywał się przez pełną dobę efekt przeciwbólowy leku (bez pobierania jakichkolwiek innych preparatów) niż u leczonych sumatryptanem lub naprokselem w monoterapii. Działania niepożądane – niewielkiego skądinąd stopnia – nie różniły się między grupami terapeutycznymi, a także grupą placebo [36]. Co również istotne i wyraźnie wyróżniające kombinację sumatryptanu z naprokselem spośród innych preparatów przeciwmigrenowych, to fakt, że nawrót napadu (pojawianie się bólu w ciągu 24 h po jego całkowitym ustąpieniu po pobraniu pierwotnej dawki leku) występował jedynie u 13% pacjentów; efekt ten był znacząco słabszy niż w przypadku użycia składników preparatu oddzielnie [36].

Należy zaznaczyć, że w przypadku wczesnego pobrania leku (do 15 min od początku napadu) ok. połowy (45–46%) chorych było wolnych od bólu głowy i objawów towarzyszących (mdłości/wymioty, foto-/fonofobia) po 2. godzinie, a ponad 60% (63–64%) było wolnych od tych objawów w 4. h od rozpoczęcia leczenia ataku [36]. Co również istotne, w niezwykle silnych napadach migreny związanej z miesiączką 42÷52% pacjentek było wolnych od objawów napadu w 2. h po pobraniu leku, a efekt ten utrzymywał się u przez całą dobę u 38÷52% tych chorych [37].

W zwalczaniu napadu migreny lek (1 tabletkę) powinien zostać pobrany niezwłocznie na początku incydentu. W przypadku niepełnego efektu po 2 h można pobrać 2. tabletkę – jest to maksymalna dawka dobową.

PODSUMOWANIE

Połączenie sumatryptanu z naprokselem jest skutecznym i bezpiecznym modelem leczenia ataków migreny; jego efekt jest szczególnie wyraźnie zaznaczony przy natychmiastowym pobraniu leku. Łączony preparat ma także wyraźną skuteczność w napadach migreny związanych z miesiączką. Po użyciu leku niski jest także stopień nawrotowości ataku w ciągu doby.

Piśmiennictwo

1. GBD 2016 Headache Collaborators: Global, regional, and national burden of migraine and tension-type headache, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet Neurol.* 2018; 17(11): 954–76.
2. Lipton RB, Bigal ME, Diamond M et al. Migraine prevalence, disease burden, and the need for preventive therapy. *Neurology.* 2007; 68: 343–9.
3. Goldstein M, Chen TC. The Epidemiology of disabling headache. In: *Advances in neurology.* Critchley M (ed.). Raven Press, New York 1982: 377–90.
4. Burch RC, Buse D, Lipton R. Migraine: epidemiology, burden, and comorbidity. *Neurol Clin.* 2019; 37: 631–49.
5. Hargreaves RJ, Shephard SL. Pathophysiology of migraine – new insights *Can J Neurol Sci.* 1999; 26(Suppl. 3): S12–9.
6. Denuelle M, Fabre N, Payoux P et al. Hypothalamic activation in spontaneous migraine attacks. *Headache.* 2007; 47: 1418–26.
7. World Health Organization. Global Health Estimates 2015: Disease Burden by Cause, Age, Sex, by Country and by Region, 2000–2015. Geneva, 2016. http://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/estimates/en/index2.html.
8. Stępień A, Kozubski W, Roźniecki J et al. Rozpoznawanie i leczenie migreny 2024 – aktualizacja rekomendacji – opracowanie Grupy Ekspertów Sekcji Bólu Głowy Polskiego Towarzystwa Neurologicznego i Polskiego Towarzystwa Badania Bólu. *Ból.* 2024; 25: 9–33.
9. Becker WJ. Acute Migraine Treatment in Adults. *Headache.* 2015; 55: 778–93.
10. Diener HC, Bussone G, de Liano H et al. Placebo-controlled comparison of effervescent acetylsalicylic acid, sumatriptan and ibuprofen in the treatment of migraine attacks. *Cephalalgia.* 2004; 24: 947–54.
11. Nebe J, Heier M, Diener HC. Low-dose ibuprofen in self-medication of mild to moderate headache: a comparison with acetylsalicylic acid and placebo. *Cephalalgia.* 1995; 15: 531–5.
12. Dahlof C, Bjorkman R. Diclofenac-K (50 and 100 mg) and placebo in the acute treatment of migraine. *Cephalalgia.* 1993; 13: 117–23.
13. Friedman BW, Corbo J, Lipton RB et al. A trial of metoclopramide vs sumatriptan for the emergency department treatment of migraines. *Neurology.* 2005; 64: 463–8.
14. Ferrari MD, Roon KI, Lipton RB et al. Oral triptans (serotonin 5-HT_{1B/1D} agonists) in acute migraine treatment: a meta-analysis of 53 trials. *Lancet.* 2001; 358: 1668.
15. Pascual J, Cabarrocas X. Within – patient early versus delayed treatment of migraine attacks with almotriptan: the sooner the better. *Headache.* 2002; 42: 28.
16. Klapper J, Lucas C, Røsjø Ø et al. Benefits of treating highly disabled migraine patients with zolmitriptan while pain is mild. *Cephalalgia.* 2004; 24: 918.

17. Hong P, Tan T, Liu Y et al. Gepants for abortive treatment of migraine: A network meta-analysis. *Brain Behav.* 2020; 10(8): 1701.
18. Ferrari MD, Färkkilä M, Reuter U et al. Acute treatment of migraine with the selective 5HT_{1F} agonist lasmiditan – a randomised proof-of-concept trial. *Cephalalgia.* 2010; 30: 1170-8.
19. Goadsby PJ. Serotonin 51B/1D receptor agonists in migraine. *CNS Drugs.* 1998; 10: 271-86.
20. Humphrey PP, Feniuk W, Marriott AS et al. Preclinical studies on the anti-migraine drug, sumatriptan. *Eur Neurol.* 1991; 31: 282-90.
21. Lipton RB, Bigal ME, Rush SR et al. Practice patterns among neurologists. *Neurology.* 2004; 62: 1926-31.
22. Silberstein SD. Migraine pathophysiology and its clinical implications *Cephalalgia.* 2004; 24(Suppl. 2): 2-7.
23. Buzzi MG, Moskowitz MA. 5-hydroxytryptamine receptor agonists for the abortive treatment of vascular headaches block mast cell, endothelial and platelet activation within the rat dura mater after trigeminal stimulation. *Brain Res.* 1992; 583: 137-49.
24. Williamson DJ, Hargreaves RJ. Neurogenic inflammation in the context of migraine, *Microsc Res Tech.* 2001; 53: 167-78.
25. Moskowitz MA. Pathophysiology of headache – past and present. *Headache.* 2007; 47: (suppl. 1): S58-63.
26. Longmore J, Shaw D, Smith D et al. Differential distribution of 5-HT_{1D} and 5-HT_{1B} – immunoreactivity within the human trigemino-cerebrovascular system: implications for the discovery of new antimigraine drugs. *Cephalalgia.* 1997; 17: 833-42.
27. DailyMed. Naprosyn – naproxen tablet EC. Naprosyn – naproxen tablet, delayed release. Anaprox DS – naproxen sodium tablet.
28. Angiolillo DJ, Weisman SM. Clinical Pharmacology and Cardiovascular Safety of Naproxen. *Am J Cardiovasc Drugs.* 2017; 17: 97-107.
29. Hinz B, Cheremina O, Besz D et al. Impact of naproxen sodium at over-the-counter doses on cyclooxygenase isoforms in human volunteers. *Int J Clin Pharmacol Therapeut.* 2008; 46: 180-6.
30. Duggan KC, Walters MJ, Musee J et al. Molecular basis for cyclooxygenase inhibition by the non-steroidal anti-inflammatory drug naproxen. *J Biol Chem.* 2010; 285: 34950-9.
31. Derry C, Derry S, Moore RA et al. Single dose oral naproxen and naproxen sodium for acute postoperative pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009; 2009(1): CD004234.
32. Domitrz I, Kozubski W. Rekomendacje diagnostyczno-terapeutyczne postępowania w migrenie. *Pol Przegląd Neurol.* 2019; 15(suppl. B): 1-20.
33. Walls C, Lewis A, Bullman J et al. Pharmacokinetic profile of a new form of sumatriptan tablets in healthy volunteers *Curr Med Res Opin.* 2004; 20: 803-9.
34. Haberer L, Walls C, Lener SE et al. Distinct Pharmacokinetic Profile and Safety of a Fixed-Dose Tablet of Sumatriptan and Naproxen Sodium for the Acute Treatment of Migraine. *Headache.* 2010; 50: 357-73.
35. Silberstein S, Mannix LK, Goldstein J et al. Multimechanistic (sumatriptan-naproxen) early intervention for the acute treatment of migraine. *Neurology.* 2008; 71: 114-21.
36. Brandes JL, Kudrow D, Stark SR et al. Sumatriptan-Naproxen for Acute Treatment of Migraine. A Randomized Trial. *JAMA.* 2007; 297: 1443-54.
37. Mannix LK, Martin VT, Cady RK et al. Combination treatment for menstrual migraine and dysmenorrhea using sumatriptan-naproxen: two randomized controlled trials. *Obstet Gynecol.* 2009; 114: 106-13.

Bezpieczeństwo fremanezumabu – nowa nadzieja w profilaktycznym leczeniu migreny u dzieci i młodzieży

Safety of fremanezumab – new hope in the preventive treatment of migraine in children and adolescents

lek. Małgorzata Jączak-Goździak

Katedra i Klinika Neurologii Wieku Rozwojowego, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

STRESZCZENIE

Migrena jest najczęściej występującym pierwotnym bólem głowy, dotyczącym 8–11% populacji pediatrycznej i młodzieży. Obecnie jest uznawana za najbardziej upośledzające schorzenie neurologiczne w tej grupie wiekowej. Leczenie, podobnie jak u dorosłych, opiera się na dwóch głównych strategiach: terapii doraźnej (przerywającej ataki), z wykorzystaniem niesteroidowych leków przeciwzapalnych (ibuprofen) lub paracetamolu, oraz terapii profilaktycznej, stosowanej w uzasadnionych przypadkach. Zgodnie z aktualnymi rekomendacjami Międzynarodowego Towarzystwa Bólów Głowy w prewencji migreny u dzieci powinno się zastosować (mimo ograniczonych dowodów naukowych) β -bloker lub flunaryzynę, a w przypadku braku skuteczności tych leków należy rozważyć stosowanie najniższych dawek topiramatu lub amitryptyliny. Dotychczasowe badania kliniczne dotyczące leków profilaktycznych w migrenie dziecięcej nie dostarczyły wystarczających dowodów na stwierdzenie przewagi którejkolwiek z tych substancji. Ponadto leki te są często stosowane poza wskazaniami rejestracyjnymi, a ich użycie wiąże się z występowaniem działań niepożądanych.

Nową nadzieję terapeutyczną stanowią leki celowane w szlak peptydu związanego z genem kalcytoniny (CGRP), a zwłaszcza fremanezumab. Skuteczność i profil bezpieczeństwa tego leku potwierdzono w badaniach klinicznych zarówno u dorosłych, jak i u dzieci oraz młodzieży. Fremanezumab jest pierwszym lekiem z tej grupy terapeutycznej, który uzyskał rejestrację amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków do leczenia profilaktycznego migreny u dzieci w wieku 6–17 lat i ważących przynajmniej 45 kg.

Słowa kluczowe: migrena dzieci i młodzieży, profilaktyczne leczenie migreny, fremanezumab

Adres do korespondencji

lek. Małgorzata Jączak-Goździak

Katedra i Klinika Neurologii Wieku Rozwojowego, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu
60-439 Poznań, ul. Przybyszewskiego 49; e-mail: g.jaczak@gmail.com

ABSTRACT

Migraine is the most common primary headache disorder, affecting 8–11% of the pediatric and adolescent population. Currently, it is considered the most disabling neurological disorder in this age group. Treatment, similar to adults, is based on two main strategies: acute therapy (abortive therapy) with nonsteroidal anti-inflammatory drugs (ibuprofen) or paracetamol, and prophylactic therapy, used when indicated. According to the current recommendations of the International Headache Society, migraine blockers or flunarizine should be used for migraine prevention in children, despite limited scientific evidence. If these medications are ineffective, the lowest doses of topiramate or amitriptyline should be considered. Clinical trials of prophylactic medications for pediatric migraine have not provided sufficient evidence for the benefit of any of these substances. Furthermore, these medications are often used off-label, and their use is associated with adverse effects. Drugs targeting the calcitonin gene-related peptide (CGRP) pathway, particularly fremanezumab, offer new therapeutic hope. This drug's efficacy and safety profile have been confirmed in clinical trials in adults, children, and adolescents. Fremanezumab is the first drug in this therapeutic group to receive FDA approval for the prophylactic treatment of migraine in children aged 6–17 years and weighing at least 45 kg.

Key words: migraine in children and adolescents, preventive treatment of migraine, fremanezumab

WSTĘP

Migrena jest najczęstszym pierwotnym bólem głowy, dotykającym ok. 8–11% dzieci i młodzieży [1–3]. Uważa się ją za najbardziej upośledzające schorzenie neurologiczne w populacji dziecięcej, a u dorosłych jest druga, po udarze mózgu [4]. Zgodnie z klasyfikacją Międzynarodowego Towarzystwa Bólów Głowy z 2018 r. (ICHD-III, *International Classification of Headache Disorders 3rd edition*), aby można było rozpoznać migrenę bez aury, musi wystąpić 5 epizodów bólu głowy o umiarkowanej do dużej intensywności, trwającego u dzieci przynajmniej 2 h, z towarzyszącymi nudnościami lub wymiotami, światłowstrętem lub nadwrażliwością na dźwięki [5]. Do rozpoznania migreny z aurą niezbędne jest wystąpienie 2 epizodów migrenowego bólu głowy (spełniającego powyższe kryteria) z towarzyszącym co najmniej jednym objawem, takim jak objaw wzrokowy, siatkówkowy, czuciowy, dotyczący mowy i/lub języka, ruchowy, z pnia mózgu [6].

SPECYFIKA MIGRENY W POPULACJI DZIECIĘCEJ

U dzieci migrena może mieć nieco odmienną specyfikę niż u dorosłych:

- **Czas trwania:** ból głowy może trwać krócej – nawet 30 min u dzieci w wieku 5 lat i młodszych. U wszystkich dzieci czas trwania to minimum 1 h.
- **Lokalizacja bólu:** obustronny ból głowy występuje u ponad 80% najmłodszych pacjentów.
- **Wrażliwość na bodźce:** nadwrażliwość na światło i dźwięki u dzieci może objawiać się zmianami w zachowaniu [5].

Częstość występowania migreny zmienia się z wiekiem i jest związana z kilkoma czynnikami:

1. Płeć:
 - przed 10. r.ż. migrena dotyka w równym stopniu chłopców i dziewczynki (ok. 5%)
 - przed 15. r.ż. pojawia się przewaga dziewcząt (7% vs 5% u chłopców)
 - przed 20. r.ż. różnice są jeszcze bardziej widoczne (10% kobiet vs 6% mężczyzn) [5].
2. Wywiad rodzinny: dzieci rodziców cierpiących na migrenę mają pierwsze ataki średnio 11–12 lat wcześniej niż dzieci bez obciążonego wywiadu rodzinnego. Młodszy wiek zachorowania wiąże się z gorszym przebiegiem – dzieci, u których ataki rozpoczęły się przed 6. r.ż., częściej wymagają leczenia profilaktycznego niż te, które zachorowały później (6–10 lat) [5].
3. Gospodarka hormonalna: dziewczynki, u których miesiączka rozpoczęła się w wieku 12 lat lub wcześniej, są w grupie zwiększonego ryzyka wystąpienia nie tylko migrenowych, lecz także innych bólów głowy [5].

AKTUALNE LECZENIE MIGRENY PEDIATRYCZNEJ

Leczenie migreny tradycyjnie polega na 2 strategiach:

- po pierwsze – zwalczanie ataków bólu (leczenie przerywające napad – abortywne) przez zastosowanie leków doraźnie
- po drugie – wdrożenie leczenia profilaktycznego mającego zapobiegać atakom bólu [2].

U dzieci w zwalczaniu ataków migreny wykorzystuje się przede wszystkim paracetamol i ibuprofen, rzadziej zaś inne niesteroïdowe leki przeciwzapalne [2]. U nastolatków Amerykańska Akademia Bólów Głowy rekomenduje również zastosowanie tryptanów [5]. Natomiast leczenie profilaktyczne migreny wdraża się, jeżeli:

- występują częste bóle głowy – 4 i więcej dni z migreną w miesiącu
- bóle głowy mają istotny wpływ na życie osobiste, społeczne lub zawodowe
- zoptymalizowane leczenie ataków migreny nie przynosi dostatecznej ulgi [3].

Dotychczasowe badania kliniczne dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa leków stosowanych profilaktycznie w migrenie dziecięcej nie dostarczyły dostatecznych dowodów na przewagę któregoś z nich [3]. Przeprowadzono niewiele badań klinicznych w tej grupie wiekowej i często dawały one rozbieżne wyniki [1]. Dodatkowym utrudnieniem w badaniach nad leczeniem profilaktycznym u dzieci jest duża odpowiedź na placebo, tzw. efekt placebo [1].

Jedno z największych dotychczas przeprowadzonych badań klinicznych to wieloośrodkowe, randomizowane badanie Narodowego Instytutu Zdrowia (*National Institute of Health*) z 2017 r. nad profilaktycznym leczeniem migreny u 361 dzieci i nastolatków (8–17 lat) z migreną epizodyczną i przewlekłą – *The Childhood and Adolescent Migraine Prevention (CHAMP)*. W 3 ramionach badania porównywano topiramát (2 mg/kg mc.), amitryptylinę (1 mg/kg mc.) i placebo pod względem redukcji liczby dni z bólem głowy. Badanie zakończono przedwcześnie z powodu osiągnięcia przez 50–60% uczestników wszystkich ramion punktu końcowego, czyli redukcji o $\geq 50\%$ liczby dni z bólem głowy w ciągu miesiąca, w czasie 24-tygodniowego okresu leczenia. Nie wykazano przewagi leczenia profilaktycznego w żadnej grupie, natomiast u osób stosujących topiramát i amitryptylinę obserwowano więcej działań niepożądanych [7].

Według aktualnych rekomendacji Międzynarodowego Towarzystwa Bólów Głowy (IHS, *International Headache Society*) u dzieci, u których niezbędne jest wdrożenie leczenia profilaktycznego migreny, powinno się zastosować, mimo ograniczonych dowodów naukowych, β -blokery lub flunaryzynę w dawce dostosowanej do masy ciała. W przypadku braku skuteczności tych leków należy rozważyć stosowanie najniższych dawek topiramatu lub amitryptyliny [3].

Spośród β -blokerów zalecany jest propranolol – w Polsce jest to jedyny lek zarejestrowany do leczenia profilaktycznego

migreny u dzieci [3]. Jedna z metaanaliz opublikowanych w 2020 r. wykazała przewagę w skuteczności propranololu w dawce 60–120 mg nad placebo i brak istotnych różnic w zakresie działań niepożądanych w krótkotrwałej obserwacji, jednak w długotrwałej analizie efekt ten nie został potwierdzony [3, 8]. Propranolol powinno się podawać 3 razy na dobę w dawce 20–40 mg [3, 5]. Podczas leczenia najczęściej obserwowane działania niepożądane to efekt sedatywny, spadki ciśnienia tętniczego, bradykardia, przyrost masy ciała [5]. Propranolol może również pogarszać przebieg astmy i depresji [9, 10].

Podobną skuteczność do propranololu w profilaktycznym leczeniu migreny u dzieci wykazano dla flunaryzyny w metaanalizie opublikowanej w 2019 r. [3, 11]. W Polsce jest to lek zarejestrowany do leczenia migreny u pacjentów dorosłych. Flunaryzynę podaje się w jednorazowej dawce 5–10 mg w godzinach wieczornych [5]. Najczęściej obserwowane działania niepożądane to przyrost masy ciała i sedacja [5, 11]. Flunaryzyna ma również działanie prodepresyjne [9, 10].

Topiramát jest lekiem stosowanym w profilaktyce migrenowych bólów głowy, zarejestrowanym przez amerykańską Agencję ds. Żywności i Leków (FDA, *Food and Drug Administration*) od 12. r.ż. na podstawie skuteczności wykazanej w badaniu pilotażowym [7] i w dwóch mniejszych, randomizowanych badaniach klinicznych [12, 13]. W Polsce jest to lek zarejestrowany w profilaktyce migreny u pacjentów dorosłych, natomiast u dzieci – do leczenia padaczki w monoterapii od 6. r.ż., a jako terapia dodana od 2. r.ż. U pacjentów stosujących topiramát (rekomendowana dawka to 2–3 mg/kg mc./24 h) obserwuje się następujące działania niepożądane: zaburzenia funkcji poznawczych, parestezje, zmęczenie [3, 5], utratę masy ciała oraz anoreksję [5]. Ponadto topiramát może prowadzić do poważniejszych działań niepożądanych: kamicy nerkowej, depresji [9, 10]. Wykazuje też działanie teratogenne i nie powinien być stosowany u pacjentów z jaskrą z zamkniętym kątem przesączania [5].

Z kolei amitryptylina jest lekiem zarejestrowanym w Polsce u dzieci od 6. r.ż., ale w innym wskazaniu – w moczeniu nocnym. Skuteczność amitryptyliny w redukcji częstotliwości i nasilenia różnych bólów głowy u dzieci wykazano w jednym badaniu prospektywnym [8]. W Polsce w leczeniu migreny amitryptylina jest zarejestrowana tylko u pacjentów dorosłych. Stosowanie leku (0,25–1 mg/kg mc./24 h w godzinach wieczornych) może być obciążone następującymi działaniami niepożądanymi: sedacją, zawrotami głowy, suchością w jamie ustnej, przyrostem masy ciała, wydłużeniem odstępu QTc w EKG [5].

W aktualnie dostępnym leczeniu profilaktycznym migreny u dzieci i młodzieży brakuje więc preparatów o jednoznacznie udowodnionej skuteczności i dobrym profilu bezpieczeństwa.

PRZYSZŁOŚĆ LECZENIA MIGRENY U DZIECI I MŁODZIEŻY

Najnowsze wyniki badań klinicznych są bardziej optymistyczne i pokazują, że dużą nadzieją w leczeniu profilaktycznym migreny pediatrycznej są terapie specyficzne dla migreny, działające na szlak peptydu związanego z genem kalcytoniny (CGRP, *calcitonin gene-related peptide*), takie jak fremanezumab [14–16]. Badania prowadzone w ciągu ostatnich czterech dekad dowiodły, że CGRP odgrywa kluczową rolę w funkcjonowaniu układu trójdzielno-naczyniowego [17, 18]. Białko to jest obecne w wielu strukturach, począwszy od zwoju nerwu trójdzielnego, poprzez drugi i trzeci neuron, a skończywszy na obszarach regulacyjnych w pniu mózgu [17]. Zaobserwowano, że u pacjentów z migreną stężenie CGRP wzrasta podczas ataku, natomiast po jego skutecznym złagodzeniu za pomocą tryptanów ulega normalizacji [17]. Ponadto wykazano, że CGRP obwodowo pośredniczy w rozszerzaniu naczyń krwionośnych opon mózgowych, oddziałując na mięśniówkę naczyń [17, 18]. Natomiast na poziomie ośrodkowym, przez drugi i trzeci neuron, bierze udział w przewodzeniu i modulacji sygnałów bólowych w pniu mózgu [17, 18]. Uwolnienie CGRP w trakcie napadu migreny prowadzi do inicjacji lokalnego stanu zapalnego i wazodylatacji naczyń oponowych [9]. Rozszerzenie naczyń stymuluje receptory bólowe w ich ścianach, a sygnał ten jest przekazywany nerwem trójdzielnym do jądra pnia mózgu, a następnie do wzgórza i kory mózgowej, gdzie jest interpretowany jako bodziec bólowy [9].

Wśród leków celujących w szlak CGRP wyróżnia się:

- przeciwciała monoklonalne skierowane przeciwko CGRP (fremanezumab, galkanezumab, eptinezumab)
- przeciwciała monoklonalne skierowane przeciwko receptorowi dla CGRP (erenumab)
- gepanty – małocząsteczkowi antagoniści receptora dla CGRP (rimegepant, atogepant) [9, 18].

Wysokie selektywne działanie tych leków (co przekłada się na korzystny profil bezpieczeństwa oraz wysoką skuteczność [19, 20]) stanowi przełom w terapii migreny u dorosłych [18, 21] i jest nadzieją w leczeniu migreny u dzieci i młodzieży.

Fremanezumab, będący antagonistą receptora CGRP, jest pierwszym przeciwciałem monoklonalnym, które uzyskało rejestrację FDA (sierpień 2025 r.) w leczeniu profilaktycznym migreny epizodycznej u dzieci i młodzieży w wieku 6–17 lat

i o masie ciała co najmniej 45 kg. Preparat podawany jest podskórnie w dawkach: 225 mg raz w miesiącu (populacja dorosłych i dzieci) lub 675 mg co 3 miesiące (tylko dorośli) [22].

WYNIKI BADAŃ KLINICZNYCH U PACJENTÓW DOROSŁYCH

Skuteczność oraz tolerancja fremanezumabu zostały potwierdzone w licznych badaniach klinicznych prowadzonych na populacji dorosłych [18, 23–29]. Efektywność terapii oceniano, porównując statystycznie istotną redukcję miesięcznej liczby dni z migreną (MMD, *monthly migraine days*) w grupie leczonej fremanezumabem i w grupie placebo [23–29].

W badaniu trwającym 3 miesiące, przeprowadzonym u pacjentów dorosłych z migreną epizodyczną, średnia redukcja MMD wynosiła 6,27 dnia w grupie przyjmującej 225 mg fremanezumabu oraz 6,09 dnia w grupie 675 mg w porównaniu z 3,46 dnia w grupie placebo ($p < 0,0001$). Podobne, statystycznie istotne wyniki ($p < 0,001$) odnotowano w innej 3-miesięcznej obserwacji pacjentów z migreną i historią niepowodzeń w leczeniu profilaktycznym (do 4 leków), w której średnia redukcja MMD wyniosła 4,1 dnia (grupa 225 mg) i 3,7 dnia (grupa 675 mg) w porównaniu z 0,6 dnia w grupie placebo [23].

Wyniki 6-miesięcznej obserwacji również wykazały istotną redukcję MMD, która w grupie fremanezumabu (225 mg i 675 mg) wyniosła odpowiednio 3,7 i 3,4 dnia w porównaniu z 2,2 dnia w grupie placebo ($p < 0,001$) [25]. Badania oceniające bezpieczeństwo, skuteczność i długoterminową tolerancję wykazały spadek punktacji w skali MIDAS (*Migraine Disability Assessment Scale*) po 12 miesiącach leczenia oraz brak poważnych działań niepożądanych związanych z lekiem, brak przypadków śmiertelnych. Z działań niepożądanych najczęściej zgłaszano zapalenie błony śluzowej nosogardła i reakcje skórne w miejscu podania [27]. Dodatkowo w kolejnym badaniu po 6 miesiącach terapii u 69% pacjentów zaobserwowano redukcję liczby dni z bólem głowy o co najmniej 50% [29].

W profilu bezpieczeństwa fremanezumabu najczęściej zgłaszane działania niepożądane były łagodne, związane z miejscem podania. Wśród wszystkich raportowanych zdarzeń niepożądanych w bazie FDA 13,1% to ból, 7,02% to zaczerwienienie i 5,47% świąd w miejscu podania leku. Dodatkowo FDA podaje informacje o nowych, rzadkich działaniach niepożądanych, nieraportowanych wcześniej, niewymienionych w ulotkach leków, a występujących w związku z zastosowaniem różnych przeciwciał monoklonalnych w migrenie. Są to: objaw Raynauda, przyrost masy ciała, zaburzenia miesiączkowania, parestezje w jamie ustnej i ucisk w gardle [30].

Z uwagi na potencjalny naczynioruchowy mechanizm działania przeciwciała ścieżki CGRP europejskie zalecenia ekspertów zalecają unikania tych leków u pacjentów z czynnikami ryzyka chorób sercowo-naczyniowych i objawem Raynauda lub już nimi obciążonych [9, 31].

BADANIA KLINICZNE W POPULACJI PEDIATRYCZNEJ

Już wyniki I fazy badań klinicznych prowadzonych w populacji pediatrycznej (6–11 lat) wykazały, że profil bezpieczeństwa fremanezumabu jest zbliżony do tego, który obserwowano u dorosłych – nie raportowano poważnych działań niepożądanych [15]. Badania retrospektywne z 2024 r., obejmujące pacjentów w wieku 12–21 lat z migreną i innymi przewlekłymi bólami głowy, opornymi na wcześniejsze terapie, potwierdziły dobrą tolerancję leku. Niewielkie działania niepożądane zgłaszało tylko 4,3% pacjentów. Zanotowano natomiast znaczącą poprawę jakości życia oraz redukcję częstotliwości napadów migreny. Po miesiącu leczenia 82,6% pacjentów odczuło poprawę, a po 3 miesiącach było to już 87%. U 40% pacjentów zaobserwowano redukcję liczby dni z bólem głowy o co najmniej 50% [16].

We wrześniu 2024 r. na 20. *Migraine Trust International Symposium* (MTIS) w Londynie zaprezentowano wyniki badania fazy III, w którym oceniano skuteczność fremanezumabu w profilaktyce migreny epizodycznej u dzieci i młodzieży w wieku 6–17 lat (z co najmniej 4, ale nie więcej niż 14 dniami

z migreną miesięcznie). Do badania zrandomizowano 237 pacjentów (123 w grupie fremanezumabu i 111 w grupie placebo). Po 12 tygodniach terapii uzyskano statystycznie istotną redukcję MMD w grupie fremanezumabu (średnio -2,5 dnia) w porównaniu z grupą placebo (średnio -1,4 dnia; $p = 0,0210$). Co więcej, redukcję MMD o co najmniej 50% osiągnęło 47,2% pacjentów w grupie fremanezumabu w porównaniu z 27% w grupie placebo ($p = 0,0016$) [14].

Profil bezpieczeństwa leku, oceniany na podstawie badań laboratoryjnych krwi i moczu, zapisu EKG oraz zgłaszanych działań niepożądanych, był zgodny z wynikami uzyskanymi u pacjentów dorosłych. Częstość występowania działań niepożądanych była niska, a najczęstszym objawem było zaczerwienienie w miejscu podania (12 osób). Tylko w jednym przypadku (<1%) doszło do przedwczesnego wycofania pacjenta z badania z powodu łagodnie podwyższonej aktywności enzymów wątrobowych [14].

PODSUMOWANIE

Fremanezumab, należący do nowej klasy leków celujących w szlak CGRP, staje się przełomem w leczeniu migreny, w tym także u dzieci i młodzieży. Jego duża skuteczność idzie w parze z dobrym profilem bezpieczeństwa, co potwierdzają liczne badania kliniczne, a lek staje się bardzo obiecującą, długo wyczekiwaną opcją terapeutyczną w profilaktycznym leczeniu migreny u dzieci i młodzieży.

Piśmiennictwo

1. Papetti L, Ursitti F, Moavero R et al. Prophylactic Treatment of Pediatric Migraine: Is There Anything New in the Last Decade? *Front Neurol*. 2019; 10: 771. <http://doi.org/10.3389/fneur.2019.00771>.
2. Kohandel Gargari O, Aghajanian S, Togha M et al. Preventive Medications in Pediatric Migraine: A Network Meta-Analysis. *JAMA Netw Open*. 2024; 7(10): e2438666. <http://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2024.38666>.
3. Puledra F, Sacco S, Diener HC et al. International Headache Society global practice recommendations for the acute pharmacological treatment of migraine. *Cephalalgia*. 2024; 44(8): 3331024241252666. <http://doi.org/10.1177/03331024241252666>.
4. Peres MFP, Sacco S, Pozo-Rosich P et al. Migraine is the most disabling neurological disease among children and adolescents, and second after stroke among adults: A call to action. *Cephalalgia*. 2024; 44(8): 3331024241267309. <http://doi.org/10.1177/03331024241267309>.
5. Szperka C. Headache in Children and Adolescents. *Continuum (Minneapolis, Minn)*. 2021; 27(3): 703-31. <http://doi.org/10.1212/CON.0000000000000993>.
6. Koch T, Oakley CB. Pediatric migraine. Diagnostic criteria and treatment. *Contemporary Peds Journal*. 2018; 6(35): 22-30.
7. Powers SW, Coffey CS, Chamberlin LA et al. Trial of Amitriptyline, Topiramate, and Placebo for Pediatric Migraine. *N Engl J Med*. 2017; 376(2): 115-24. <http://doi.org/10.1056/NEJMoa1610384>.
8. Locher C, Kossowsky J, Koechlin H et al. Efficacy, Safety, and Acceptability of Pharmacologic Treatments for Pediatric Migraine Prophylaxis: A Systematic Review and Network Meta-analysis. *JAMA Pediatr*. 2020; 174(4): 341-9. <http://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2019.5856>.
9. Czapińska-Ciepiela EK. Miejsce przeciwciała ścieżki CGRP w leczeniu profilaktycznym migreny. *Migrena news*. 2025; 1(28): 15-21.
10. Czapińska-Ciepiela EK. Współwystępowanie migreny z depresją. *Migrena news*. 2023; 4(23): 105-10.
11. Stubberud A, Flaaen NM, McCrory DC et al. Flunarizine as prophylaxis for episodic migraine: a systematic review with meta-analysis. *Pain*. 2019; 160(4): 762-72. <http://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000001456>.

12. Lewis D, Winner P, Saper J et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled study to evaluate the efficacy and safety of topiramate for migraine prevention in pediatric subjects 12 to 17 years of age. *Pediatrics*. 2009; 123(3): 924-34. <http://doi.org/10.1542/peds.2008-0642>.
13. Lakshmi CV, Singhi P, Malhi P et al. Topiramate in the prophylaxis of pediatric migraine: a double-blind placebo-controlled trial. *J Child Neurol*. 2007; 22(7): 829-35. <http://doi.org/10.1177/0883073807304201>.
14. Abstracts of the 20th Biennial Migraine Trust International Symposium, London UK, 5th to 8th September 2024. *Cephalalgia*. 2024; 44(12): 186-8, 214-215. <http://doi.org/10.1177/03331024241280496>.
15. Cohen-Barak O, Radivojevic A, Jones A et al. Dose selection for fremanezumab (AJOVY) phase 3 pediatric migraine studies using pharmacokinetic data from a pediatric phase 1 study and a population pharmacokinetic modeling and simulation approach. *Cephalalgia*. 2021; 41(10): 1065-74. <http://doi.org/10.1177/03331024211007789>.
16. Bandatmakur ASM, Dave P, Kerr M et al. Effectiveness and Tolerability of Anti-Calcitonin Gene-Related Peptide Therapy for Migraine and Other Chronic Headaches in Adolescents and Young Adults: A Retrospective Study in the USA. *Brain Sci*. 2024; 14(9): 879. <http://doi.org/10.3390/brainsci14090879>.
17. Karsan N, Goadsby PJ. CGRP mechanism antagonists and migraine management. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2015; 15(5): 25. <http://doi.org/10.1007/s11910-015-0547-z>.
18. Nicol KS, Burkett JG. Review: An Update on CGRP Monoclonal Antibodies for the Preventive Treatment of Episodic Migraine. *Curr Pain Headache Rep*. 2025; 29(1): 55. <http://doi.org/10.1007/s11916-025-01365-4>.
19. Lampl C, Maassen Van Den Brink A et al. The comparative effectiveness of migraine preventive drugs: a systematic review and network meta-analysis. *J Headache Pain*. 2023; 24(1): 56. <http://doi.org/10.1186/s10194-023-01594-1>.
20. Pavelic AR, Wöber C, Riederer F et al. Monoclonal Antibodies against Calcitonin Gene-Related Peptide for Migraine Prophylaxis: A Systematic Review of Real-World Data. *Cells*. 2022; 12(1): 143. <http://doi.org/10.3390/cells12010143>.
21. 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. <http://doi.org/10.1111/head.14692>.
22. Tevapharm.com. FDA Approves Expanded Indication for AJOVY® (fremanezumab-vfrm), The First Anti-CGRP Preventive Treatment for Pediatric Episodic Migraine.
23. Bigal ME, Dodick DW, Rapoport AM et al. Safety, tolerability, and efficacy of TEV-48125 for preventive treatment of high-frequency episodic migraine: a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2b study. *Lancet Neurol*. 2015; 14(11): 1081-90. [http://doi.org/10.1016/S1474-4422\(15\)00249-5](http://doi.org/10.1016/S1474-4422(15)00249-5).
24. Ferrari MD, Diener HC, Ning X et al. Fremanezumab versus placebo for migraine prevention in patients with documented failure to up to four migraine preventive medication classes (FOCUS): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3b trial. *Lancet*. 2019; 394(10203): 1030-40. [http://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)31946-4](http://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)31946-4).
25. Dodick DW, Silberstein SD, Bigal ME et al. Effect of Fremanezumab Compared With Placebo for Prevention of Episodic Migraine: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2018; 319(19): 1999-2008. <http://doi.org/10.1001/jama.2018.4853>.
26. Goadsby PJ, Silberstein SD, Yeung PP et al. Long-term safety, tolerability, and efficacy of fremanezumab in migraine: A randomized study. *Neurology*. 2020; 95(18): e2487-99. <http://doi.org/10.1212/WNL.0000000000010600>.
27. Sakai F, Suzuki N, Ning X et al. Long-Term Safety and Tolerability of Fremanezumab for Migraine Preventive Treatment in Japanese Outpatients: A Multicenter, Randomized, Open-Label Study. *Drug Saf*. 2021; 44(12): 1355-64. <http://doi.org/10.1007/s40264-021-01119-2>.
28. Ashina M, Cohen JM, Galic M et al. Efficacy and safety of fremanezumab in patients with episodic and chronic migraine with documented inadequate response to 2 to 4 classes of migraine preventive medications over 6 months of treatment in the phase 3b FOCUS study. *J Headache Pain*. 2021; 22(1): 68. <http://doi.org/10.1186/s10194-021-01279-7>.
29. Ashina M, Mitsikostas DD, Amin FM et al. Real-world effectiveness of fremanezumab for the preventive treatment of migraine: Interim analysis of the pan-European, prospective, observational, phase 4 PEARL study. *Cephalalgia*. 2023; 43(11): 3331024231214987. <http://doi.org/10.1177/03331024231214987>.
30. Sun W, Li Y, Xia B et al. Adverse event reporting of four anti-Calcitonin gene-related peptide monoclonal antibodies for migraine prevention: a real-world study based on the FDA adverse event reporting system. *Front Pharmacol*. 2024; 14: 1257282. <http://doi.org/10.3389/fphar.2023.1257282>.
31. Sacco S, Amin FM, Ashina M et al. European Headache Federation guideline on the use of monoclonal antibodies targeting the calcitonin gene related peptide pathway for migraine prevention - 2022 update. *J Headache Pain*. 2022; 23(1): 67. <http://doi.org/10.1186/s10194-022-01431-x>.

CASE REPORT

Trigeminal neuralgia – neuromeningeal conflict – case report

Radosław Michalik¹, Katarzyna Stopińska², Izabela Domitrz²

¹ Department of Neurosurgery, Faculty of Medicine and Dentistry, Medical University of Warsaw

² Department of Neurology, Faculty of Medicine and Dentistry, Medical University of Warsaw

ABSTRACT

This article presents a case study of a 64-year-old woman with trigeminal neuralgia (TN) that did not have the typical cause of neurovascular compression. Instead, her severe facial pain, which was particularly triggered by flying, was found to be caused by a conflict between the trigeminal nerve and the dura mater in the Meckel's cave. The authors highlight that while neurovascular compression is the most common cause of TN, other mechanisms can also be responsible, such as arachnoid thickening, fibrous adhesions, or nerve stretching. The case emphasizes the importance of considering these alternative causes when diagnosing and treating TN, especially when standard imaging fails to show a vascular compression.

Key words: trigeminal neuralgia, facial pain, neuromeningeal conflict

Correspondence

Katarzyna Stopińska, MD

Department of Neurology, Faculty of Medicine and Dentistry, Medical University of Warsaw

01-809 Warsaw, ul. Ceglowska 80; e-mail: kstopinska@wum.edu.pl

BACKGROUND

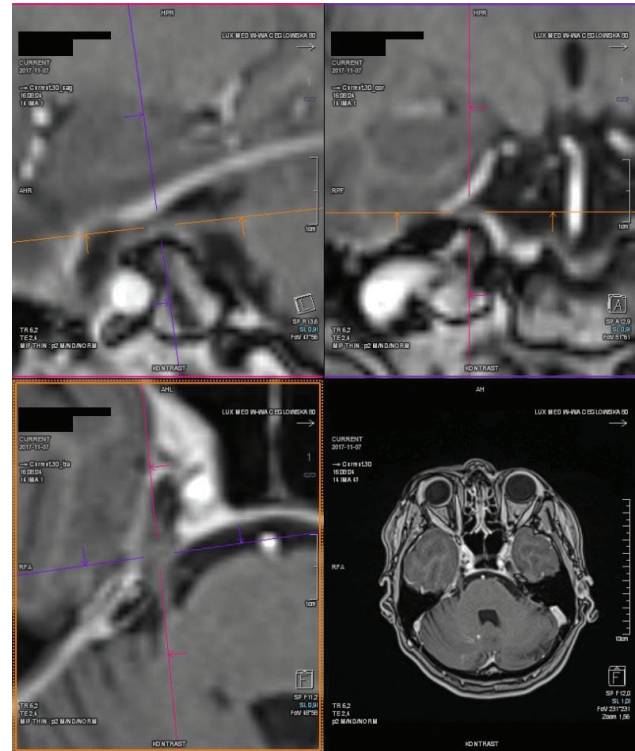
The trigeminal neuralgia (TN) is an uncommon disorder characterized by a recurrent unilateral brief electric shock-like, shooting or stabbing pain, which is limited to one or more branches of the trigeminal nerve. The facial pain appears suddenly and lasts for a few seconds. The intensity of pain is severe and can be evoked by touching the face in a sensitive area (the trigger zones). This condition is also known by the traditional French designation *tic douloureux*, because the pain can evoke a contraction of the muscles of the face on the affected side. The TN can be divided into idiopathic and secondary/symptomatic [1]. The mechanism for idiopathic TN remains unclear and not fully confirmed [2, 3]. The most recognized cause of secondary neuralgia is believed to be a neurovascular compression mainly of the superior cerebellar artery, anterior inferior cerebellar artery and basilar artery [4, 5]. Other possible and common causes are tumours in the cerebellopontine angle, AV-malformation and multiple sclerosis [2, 3]. In this work, we would like to emphasize other mechanisms caused by contact between the trigeminal nerve and space-occupying lesion in the Meckel cave.

CASE PRESENTATION

A 64-year-old female presented with a 3-month history of recurrent episodic right-sided facial pain. The pain was sharp and paroxysmal along with the V2 distribution and was provoked by facial cooling (wind and/or air-conditioning) and especially during a flight in a plane. The one-time episode of a headache lasted a few seconds. The patient has suffered from several attacks per day, periodically the pain was continuous and lasted several hours. No autonomic symptoms are observed. Of note, using the International Classification of Headache Disorders 3rd edition (ICHD-3) the patient has been classified as classical TN. She had a medical history of eye operation in the second year of her life because of a squint. Furthermore, she had an operation of the thyroid gland and since then she has been taking a substitute of the hormone. The family history of headaches was negative. Furthermore, it was significant for cancer and Hirschsprung disease in the immediate family. A neurological examination was normal, including an outward deviation of the right eyeball since childhood. The patient was admitted to the department of neurology and was put under investigation. Magnetic resonance imaging (MRI) of the brain showed a few vascular changes in both of the hemispheres and excluded a vascular compression at the trigeminal root entry zone. Focusing on that case another probable mechanism for TN was found. In MRI the entire length of the trigeminal nerve, from the pons through the Meckel's cave was observed. Based on these results a conflict between the trigeminal nerve and the

dura matter was identified as a reason for secondary TN (see the narrows in figure 1).

Figure 1. Conflict between right trigeminal nerve and dura matter in the Meckel cave on the T1-weighted image with contrast.



DISCUSSION

The Meckel's cave encloses the trigeminal ganglion and the three branches of the trigeminal nerve. Neurovascular conflict (NVC) is the most common hypothesis for the cause of TN in the middle-aged population. Patients without NVC have symptom onset earlier [4, 6]. Based on literature it is identified in 80–90% of cases during a surgery. Since 1934 microvascular decompression (MVD) is essential in TN management indicated by Dandy [7]. Nevertheless, the neurovascular conflict can occur in completely healthy people in fact up to 25% [7, 8]. According to the published studies, the rest of the patients who undergo the procedure was not found NVC intraoperatively [9–13]. In some publications, the number of unidentified neurovascular conflicts varies from 3.1% to 17% of cases [11, 14, 15]. In the review of the literature the following reasons can be found: fibre dissociation, arachnoid thickening or cyst, granulomatous adhesion, angulation or torsion of the root [11, 16, 17]. Another author has not found any neurovascular conflict in some patients intraoperatively. In those particular cases gently stretched nerve was found [4, 6].

Ishikawa et al. [11] suggested a tethering effect between the trigeminal root and surrounding structures, which would

make a pulsatile movement of the root, and in consequence, a stretching force promoting hyperexcitability of the nerve. Kouyialis et al. [17] have got the same conclusions after surgical re-exploration when cystic lesions of thickened arachnoid were found and gave pain relief to a patient. According to the Sneddon's classification [18] one can speculate that a mild but temporary compression or retraction of the nerve may produce a neuropraxia and cause TN. Furthermore, a bioresonance hypothesis was postulated in the pathogenesis of TN. It assumes that surrounding structures of the trigeminal nerve can vibrate at different frequencies. Under normal circumstances, the vibration does not affect into trigeminal nerve. The bioresonance occurs when the vibratory frequency of the surrounding and trigeminal nerve will be the same. In that situation, the increase of the amplitude may damage the nerve fibres and affect the function of Na^+ , K^+ and Ca^{2+} channels [11].

CONCLUSION

In our particular case, temporary nerve compression by the dura matter is suspected. According to the patient's complaints, the episodes of right-sided facial pain were annoying during every flight by plane and grew over time. The patient did not agree to further treatment. Radio-imaging studies

were inconclusive for vascular compression and based on literature meningeal conflict with trigeminal nerve was identified. It should be noticed that not only neurovascular conflict, tumour or multiple sclerosis is found but we see other very important reasons like a fibre dissociation, arachnoid thickening or cyst, granulomatous adhesion, angulation or torsion of the root can be found.

ORCID

Radosław Michalik – ID – <http://orcid.org/0009-0004-6403-8011>

Katarzyna Stopińska – ID – <http://orcid.org/0000-0003-4531-6415>

Izabela Domitrz – ID – <http://orcid.org/0000-0003-3130-1036>

Conflicts of interest and compliance with ethical standards:

There were no conflicts of interest and commercial relationships including grants, honoraria, speaker's lists, significant ownership, and/or support from pharmaceutical or other companies, during our study. All authors declare no conflict of interest.

Funding:

This study received no specific grant from any agency in the public, commercial or not-for-profit sectors.

Ethical approval:

Not applicable.

Author contributions:

I.D., R.M. and K.S. are equal to the first author and both conceived and designed the paper; analysed the data; contributed reagents/materials/analysis tools and wrote the paper.

References

1. The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. Cephalalgia 2018.
2. Broggi G. Trigeminal Neuralgia without Evidence of Neurovascular Conflict: Microvascular Compression or Route Entry Zone Exploration? World Neurosurg. 2013; 80(3-4): 300-1. <http://doi.org/10.1016/j.wneu.2012.10.042>.
3. Broggi G. Operative findings and outcomes of microvascular decompression for trigeminal neuralgia in 35 patients affected by multiple sclerosis. Neurosurgery. 2004; 55(4): 830-8.
4. Miller JP, Acar F, Burchiel KJ. Classification of trigeminal neuralgia: clinical, therapeutic, and prognostic implications in a series of 144 patients undergoing microvascular decompression. J Neurosurg. 2009; 111(6): 1231-4. <http://doi.org/10.3171/2008.6.17604>.
5. Zhao H, Fan SQ, Wang XH et al. Evaluation of Microvascular Decompression as Rescue Therapy for Trigeminal Neuralgia in Patients with Failed Gamma Knife Surgery. World Neurosurg. 2018; 116: e86-91. <http://doi.org/10.1016/j.wneu.2018.04.063>.
6. Ko AL, Lee A, Raslan AM et al. Trigeminal neuralgia without neurovascular compression presents earlier than trigeminal neuralgia with neurovascular compression. J Neurosurg. 2015; 123(6): 1519-27. <http://doi.org/10.3171/2014.11.jns141741>.
7. Dandy WE. Concerning the cause of trigeminal neuralgia. J Surg. 1934; 24: 447-55.
8. Sekula RF, Hughes M, Mousavi H. A Comparative Analysis of Operative and Radiographic Findings of Neurovascular Compression of the Trigeminal Nerve in Patients Without Trigeminal Neuralgia. Neurosurgery. 2016; 63(Suppl. 1): 175.
9. Cheng J, Lei D, Zhang H et al. Trigeminal root compression for trigeminal neuralgia in patients with no vascular compression. Acta Neurochir (Wien). 2015; 157: 323-7.
10. Lee A, McCartney S, Burbidge C et al. Trigeminal neuralgia occurs and recurs in the absence of neurovascular compression: Clinical article. J Neurosurg. 2014; 120: 1048-54.
11. Ishikawa M, Nishi S, Aoki T et al. Operative findings in cases of trigeminal neuralgia without vascular compression: proposal of a different mechanism. J Clin Neurosci. 2002; 9: 200-4.
12. Jannetta PJ. Outcome after microvascular decompression for typical trigeminal neuralgia, hemifacial spasm, tinnitus, disabling positional vertigo, and glossopharyngeal neuralgia (honored guest lecture). Clin Neurosurg. 1997; 44: 331-83.
13. Ma Z, Li M. "Nerve combing" for trigeminal neuralgia without vascular compression: report of 10 cases. Clin J Pain. 2009; 25(1): 44-7.
14. Rath SA, Klein HJ, Richter HP. Findings and long-term results of subsequent operations after failed microvascular decompression for trigeminal neuralgia. Neurosurgery. 1996; 39: 933-40.
15. Sindou MP, Chiha M, Mertens P. Anatomical findings observed during microsurgical approaches of the cerebellopontine angle for vascular decompression in trigeminal neuralgia (350 cases). Stereotact Funct Neurosurg. 1994; 63: 203-7.
16. Cheng J, Lei D, Zhang H et al. Trigeminal root compression for trigeminal neuralgia in patients with no vascular compression. Acta Neurochir (Wien). 2015; 157(2): 323-7.
17. Kouyialis AT, Stranjalis G, Boviatsis EJ et al. Recurrence of trigeminal neuralgia due to an acquired arachnoid cyst. J Clin Neurosci. 2008; 15(12): 1409-11. <http://doi.org/10.1016/j.jocn.2006.10.027>.
18. Jia DZ, Li G. Bioresonance hypothesis: a new mechanism on the pathogenesis of trigeminal neuralgia. Med Hypotheses. 2010; 74(3): 505-7.

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) Przejrzysty 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 okolicę brzucha, ud lub górne części ramion, w miejsce gdzie skóra nie jest zbyt tłusta, 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%). 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 pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: Ampułko-strzykawka EU/1/19/1358/001 – 1 ampulko- strzykawka EU/1/19/1358/002 – 3 ampulko-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 MIGRENA
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 3/4 pacjentów z HFEM i CM
potwierdzona w 48-tygodniowym badaniu FRIEND3⁴

WYGODA STOSOWANIA

AJOVY to **jedyn⁵ 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