

migrena

NEWS

RÓŻNICE W LECZENIU MIGRENY

u kobiet, mężczyzn, dzieci i osób starszych

PORÓWNANIE RIMEGEPANTU I GALKANEZUMABU POD WZGLĘDEM SKUTECZNOŚCI I TOLERANCJI

w prewencji migreny epizodycznej – wyniki
badania CHALLENGE-MIG

ALMOTRYPTAN W PRAKTYCE KLINICZNEJ: co się zmieniło?

ZASTOSOWANIE ZOLMITRYPTANU w postaci ODT w leczeniu doraźnym migreny



Migtan

sumatryptan

MIGTAN
dba o kieszeń
każdego pacjenta¹



► **Złoty standard leczenia**
nasilonych napadów migreny²

BAUSCH Health

1. IQVIA Data 05/2024; 2. Stepien A, Kozubski W, Rożniecki J, Domitrz I. Leczenie migreny. Zalecenia opracowane przez grupę ekspertów Polskiego Towarzystwa Bólów Głowy, Polskiego Towarzystwa Badania Bólu i Sekcji Badania Bólu Polskiego Towarzystwa Neurologicznego. BÓL 2020; 21 (2): 11–30.

Skrócona informacja o leku:



Mig-PL-2402-203

Redaktor naczelna
prof. dr hab. n. med. i n. o zdr.
Izabela Domitrz
Klinika Neurologii,
Wydział Lekarsko-Stomatologiczny,
Warszawski Uniwersytet Medyczny

Rada Naukowa
dr hab. n. med. Maria Łukasik
prof. dr hab. n. med. Krystyna
Mitosek-Szewczyk
prof. nadzw. dr hab. n. med. Jacek J.
Roźniecki
prof. dr hab. n. med. Adam Stępień
dr n. med. Maria Magdalena
Wysocka-Bąkowska

Wydawca
Medical Education Sp. z o.o.


ul. Włodarzewska 30 lok. U2,
02-384 Warszawa
tel.: 502 134 767

Prezes zarządu
Jagoda Kowalczyk

Dyrektor zarządzający
Andrzej Kowalczyk
andrzej.kowalczyk@mededu.pl

Redaktor medyczny
Andrzej Jabłoński
andrzej.jablonski@mededu.pl

Product manager
Barbara Walkusz
barbara.walkusz@mededu.pl

Dział graficzny
Katarzyna Gadamska-Rewucka

Redakcja językowa i korekta
Dominika Zaborowska, 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

- 43 **Słowo wstępne**
- 45 **Różnice w leczeniu migreny u kobiet, mężczyzn, dzieci i osób starszych**
Anna K. Szewczyk
- 56 **Porównanie rimegepantu i galkanezumabu pod względem skuteczności i tolerancji w prewencji migreny epizodycznej – wyniki badania CHALLENGE-MIG**
Marcin Kopka
- 61 **Almotryptan w praktyce klinicznej: co się zmieniło?**
Piotr Chądryński
- 66 **Zastosowanie zolmitryptanu w postaci ODT w leczeniu doraźnym migreny**
Aleksandra Stankowska



Szanowni Państwo!

Drodzy Czytelnicy!

W bieżącym numerze „Migrena News” polecam doskonały tekst młodej neurołożki z ośrodka lubelskiego, dr Anny K. Szewczyk, pt. Różnice w leczeniu migreny u kobiet, mężczyzn, dzieci i osób starszych – artykuł ten jest ważny zarówno dla neurologów, jak i dla neurologów dziecięcych oraz internistów i lekarzy rodzinnych.

Polecam Państwa uwadze także artykuł dr. Marcina Kopki z Warszawy, w którym zaprezentował on wyniki badania CHALLENGE-MIG. Opiswane badanie było poświęcone peptydowi związanemu z genem kalcytoniny (CGRP) – związkowi, który odgrywa kluczową rolę w patofizjologii migreny. W ciągu ostatnich kilku dekad opracowano dwie nowe klasy leków wpływających na CGRP (przeciwciała monoklonalne przeciw CGRP i jego receptorowi oraz antagonistów receptora CGRP), ale dotychczas przeprowadzono tylko jedno – omówione przez dr. Kopkę – badanie bezpośrednio porównujące skuteczność tych dwóch różnych klas leków w prewencji migreny. Celem randomizowanego, podwójnie zaślepionego badania IV fazy nazwanego CHALLENGE-MIG było porównanie galkanezumabu z rimegepantem pod względem skuteczności i bezpieczeństwa. Warto zatem przeczytać to omówienie.

Po raz kolejny wracamy do standardów leczenia migreny tryptanami – tym razem almotryptanem w artykule dr. Piotra Chądzyńskiego i zolmitryptanem ODT w artykule dr Aleksandry Stankowskiej. Dzięki ich lekturze przekonamy się, co nowego i ciekawego dzieje się w tym temacie!

Zachęcam gorąco do lektury!

prof. dr hab. Izabela Domitrz

Różnice w leczeniu migreny u kobiet, mężczyzn, dzieci i osób starszych

Differences in migraine treatment in women, men, children and the elderly

lek. Anna K. Szewczyk

Szkoła Doktorska, Uniwersytet Medyczny w Lublinie
Katedra i Klinika Neurologii, Uniwersytet Medyczny w Lublinie

STRESZCZENIE

Migrena jest przewlekłą chorobą występującą w każdym wieku. Ma znaczny wpływ na jakość życia pacjenta i łączy się z fizyczną oraz emocjonalną niepełnosprawnością, związaną z bólami głowy. Na wybór leczenia oddziałują takie czynniki, jak: wiek, płeć, częstość i nasilenie ataków migreny oraz choroby współistniejące. W leczeniu farmakologicznym stosuje się leki przerywające migrenę lub leczenie profilaktyczne mające na celu zmniejszenie częstości ataków migreny i nasilenia bólów głowy. Na dobór leczenia wpływa prawidłowo postawiona diagnoza, niemniej jego cel musi być jasno ustalony z pacjentem. Identyfikacja i unikanie czynników wyzwalających, a także przeciwdziałanie objawom towarzyszącym są istotne jako element kompleksowego leczenia.

Słowa kluczowe: migrena epizodyczna, migrena przewlekła, polekowy ból głowy, leczenie profilaktyczne, leczenie doraźne

ABSTRACT

Migraine is a chronic disease that occurs at any age. It has a significant impact on the patient's quality of life and is associated with the physical and emotional disability of accompanying headaches. The choice of treatment is influenced by factors such as age, gender, frequency and severity of migraine attacks, and comorbidities. Pharmacological treatment involves acute medications that stop migraines or preventive treatments that reduce the frequency of migraine attacks and the severity of headaches. The selection of treatment is influenced by a correctly diagnosis, but the goal of the treatment must be

Adres do korespondencji:

lek. Anna K. Szewczyk

Szkoła Doktorska, Uniwersytet Medyczny w Lublinie, Katedra i Klinika Neurologii, Uniwersytet Medyczny w Lublinie
20-090 Lublin, ul. Jaczewskiego 8

clearly agreed with the patient. Identifying and avoiding triggers as well as counteracting associated symptoms are important as part of comprehensive treatment.

Key words: episodic migraine, chronic migraine, medication overuse headache, prophylactic treatment, acute treatment

WSTĘP

Migrena to przewlekła choroba, która wymieniana jest wśród głównych przyczyn złego stanu zdrowia populacji. Wśród zdefiniowanych zespołów bólowych migrena wiąże się z największą liczbą lat życia skorygowanych niesprawnością (DALYs, *disability-adjusted life years*). Obecne dane wskazują, że częstość jej występowania na świecie wynosi 14–15% [1, 2]; przed okresem dojrzewania migrena z równą częstością występuje u obu płci (ok. 4%), wśród osób dorosłych częściej dotyka kobiet niż mężczyzn (15–18% vs 6–8%), a po 60. r.ż. dotyczy prawdopodobnie 7% populacji [3, 4]. Osoby zmagające się z migreną doświadczają objawów stresu psychicznego, które powodują większą niepełnosprawność oraz niższą jakość życia. Na te ostatnie znaczący wpływ mają częstsze ataki migreny i bardziej nasilone objawy towarzyszące. Poczucie stygmatyzacji, które zwiększa się wraz ze wzrostem liczby dni z bólem głowy, wpływa na odczuwanie bólu i emocjonalną jakość życia [5]. Z chorobą współistnieją też takie stany, jak: depresja, zespoły lękowe, zespół stresu pourazowego, uraz w dzieciństwie i różnego rodzaju uzależnienia. Depresja zaliczana jest do czynników ryzyka transformacji migreny epizodycznej (EM, *episodic migraine*) w migrenę przewlekłą (CM, *chronic migraine*), a jej współistnienie z migreną wymaga rozważnego doboru leków ze względu na możliwe interakcje [3, 6].

Obok leczenia farmakologicznego za kompleksowe leczenie uważa się też unikanie czynników wywołujących lub wyzwalających migrenowe bóle głowy oraz wczesne rozpoznawanie objawów zwiastujących [7]. Do najczęściej wymienianych przez kobiety czynników wywołujących napady migreny zalicza się menstruację, stres i narażenie na jasne światło, podczas gdy u mężczyzn wyszczególniane są: stres, narażenie na jasne światło i deprywacja snu [8]. Spośród innych objawów migreny poza bólem głowy amerykańskie dane, jako najbardziej uciążliwe dla pacjentów, podają kolejno fotofobie, nudności i fonofobie. Prawdopodobnie połączenie w badaniu nudności i wymiotów zwiększyłoby odsetek tej zmiennej oraz stopień ich uciążliwości. Niemniej jednak 95,7% pacjentów zgłosiło co najmniej dwa z powyższych objawów towarzyszących, a 64,9% – wszystkie trzy dolegliwości [9], co świadczy o potrzebie ich identyfikacji i prawidłowego leczenia.

Aktualna, trzecia edycja międzynarodowej klasyfikacji bólów głowy (ICHD-3, *The International Classification of Headache Disorders 3rd edition*) została opublikowana w 2018 r. [10]. Systematyzuje ona pierwotne i wtórne bóle głowy, a także ułatwia klinicystom ustalenie prawidłowego rozpoznania. Zgodnie z ICHD-3 w skład podrozdziału dotyczącego klasyfikacji migreny wchodzi: migrena bez aury, migrena z aurą, migrena przewlekła, powikłania migreny, prawdopodobna migrena (PM, *probable migraine*) i zespoły epizodyczne. W tym przeglądzie bliżej przedstawione zostanie leczenie głównych typów, tj. migreny bez aury i z aurą oraz migreny przewlekłej u dzieci, dorosłych i osób starszych.

MIGRENA EPIZODYCZNA

EM charakteryzuje się występowaniem < 15 dni z bólem głowy w miesiącu (MHDs, *monthly headache days*). Można ją podzielić, zależnie od częstotliwości epizodów bólowych występujących w miesiącu, na migrenę o rzadkich i częstych napadach. W pierwszej występuje do 8 dni z bólem głowy na miesiąc (MMDs, *monthly migraine days*), a w drugiej – 9–14 MMDs. Zmniejszenie liczby dni migrenowych (MDs, *migraine days*) lub z bólem głowy (HDs, *headache days*) jest istotnym miernikiem skuteczności stosowanej profilaktyki [11, 12]. Warto podkreślić, że częstotliwość bólów głowy, obok wcześniej wspomnianej depresji, jest jednym z najsilniejszych czynników ryzyka progresji EM do CM [13].

Do kategorii EM zalicza się również migrenę miesięczkową (PMM, *pure menstrual migraine*) i migrenę związaną z miesiączką (MRM, *menstrually related migraine*). PMM charakteryzuje się występowaniem napadu migreny w ciągu 5-dniowego okna poprzedzającego początek miesiączki, tj. na 2 dni przed do 3. dnia miesiączki, przy czym napady występują co najmniej w dwóch cyklach na trzy. Krwawienie z endometrium wynika z prawidłowego cyklu miesięczkowego lub odstawienia egzogennych progestagenów. W MRM napady migreny występują zarówno podczas cyklu miesięczkowego, jak i w innych dniach cyklu. Wiarygodne rozpoznanie migreny miesięczkowej jest możliwe prospektywnie jedynie u pacjentek prowadzących

dzienniczki bólów głowy. Warto pamiętać, że PMM jest jednak bardzo rzadka [10, 14].

Zgodnie z zaleceniami ekspertów oraz rekomendacjami Polskiego Towarzystwa Bólów Głowy (PHS/PTBG), Sekcji Bólu Głowy PTN oraz Polskiego Towarzystwa Badania Bólu (PTBB) [6, 11] w leczeniu EM można stosować leczenie doraźne lub profilaktyczne. Leczenie doraźne ma na celu zapobieganie ostrym atakom migreny i pojawieniu się ponownego epizodu bólu głowy. Przerwanie ataku powinno wystąpić najszybciej, jak to możliwe, najlepiej w ciągu 2 h po przyjęciu leku, jednak istotne jest przyjęcie odpowiedniej dawki leku niezwłocznie po pojawieniu się objawów bólowych.

Jako definicję skutecznego leczenia migreny [15] przyjmuje się osiągnięcie dobrego samopoczucia w ciągu 2 h od przyjęcia leku i utrzymanie go przez co najmniej 24 h. Dodatkowo muszą być spełnione poniższe kryteria:

- A. zmniejszenie nasilenia bólu głowy z ciężkiego lub umiarkowanego do łagodnego lub nieobecność bólu głowy
- B. brak lub minimalne zaburzenia spowodowane objawami niezwiązanymi z bólem migrenowym
- C. brak znaczących zdarzeń niepożądanych związanych ze stosowaniem leku.

Na wybór leczenia doraźnego ma wpływ m.in. nasilenie napadu migreny. Jako łagodny napad rozumie się utrzymanie przez pacjenta zdolności do wykonywania codziennych czynności. Taki rodzaj napadu leczy się zazwyczaj za pomocą prostych leków przeciwbólowych lub niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NSAIDs, *non-steroidal anti-inflammatory drugs*). Przy braku efektu w ciągu 1 h wytyczne francuskie zalecają przyjęcie tryptanu. Napad umiarkowany do ciężkiego charakteryzuje się znacznym zmniejszeniem zdolności do pracy, a napad ciężki prowadzi do potrzeby pozostania pacjenta w ciemnym i cichym pokoju, z dala od jakichkolwiek bodźców. Przy umiarkowanym nasileniu pacjent może przyjąć NSAIDs, jednak większe natężenie bólu powinno skłonić pacjenta do przyjęcia w pierwszej kolejności tryptanu (przy braku reakcji po godzinie przyjęcia NSAIDs, zalecenia francuskie) lub połączenia tryptanu z naproksenem. W przypadku przeciwwskazania do leczenia NSAIDs bądź tryptanami możliwe jest zastosowanie gepantów lub ditanów [16–18].

Uważa się, że migrena jest chorobą pacjentów w kwiecie wieku, jednak badania podają, iż nawet 24,4% pacjentów starszych cierpi na bóle głowy (według ICHD-2). Wśród nich 13,8% jest diagnozowanych jako PM, 3,0% ma rozpoznanie EM, a CM lub prawdopodobną CM obserwowano u 3,5% pacjentów. Częstsze diagnozowanie PM u osób starszych tłumaczone jest

krótszym czasem trwania i mniej typowym przebiegiem objawów w tej populacji [20]. Symptomatologia objawów częściej staje się obustronna; ból może dotyczyć całej głowy lub lokalizuje się w szyi. Rzadziej zgłaszane są też: pogorszenie związane z aktywnością fizyczną, nadwrażliwość na światło lub dźwięki oraz nudności i wymioty. Objawy autonomiczne mogą nie występować wcale lub być mniej wyraźne [21, 22]. Współchorobowość i wielolekowość ograniczają możliwości terapeutyczne w tej populacji, rzadziej mogą też wpływać na atypowe objawy bólów głowy, dlatego ważne jest wykluczenie wtórnych bólów głowy. Wśród najważniejszych chorób współistniejących wyróżnia się choroby sercowo-naczyniowe, związane z nimi zdarzenia naczyniowe lub procedury oraz czynniki ryzyka, depresję, stany lękowe i schorzenia związane z bólem przewlekłym. U starszych pacjentów częściej też obserwuje się bóle głowy z nadużywania leków (MOH, *medication overuse headache*) [4, 23, 24].

U dzieci, młodych dorosłych, dorosłych i osób starszych na prawidłowe leczenie migreny wpływa jej prawidłowa diagnoza. Edukacja pacjenta, identyfikacja czynników predysponujących i/lub wyzwalających, uzgodnienie realistycznych celów oraz zindywidualizowana terapia są jednymi z podstawowych kroków prowadzących do celu [25]. Postępowanie nefarmakologiczne takie jak neuromodulacja, terapie behawioralne lub akupunktura może być istotne jako terapia podstawowa (m.in. w razie przeciwwskazań do stosowania leków) lub dodana [4]. Jako leczenie doraźne [4, 16, 26, 27], w celu zoptymalizowania efektu, na początku fazy bólowej zalecane są proste analgetyki, tryptany i nowe klasy leków (ditan, gepanty) poprzedzone lekami przeciwwymiotnymi (domperidon, rzadziej metoklopramid) (tab. 1). Jeśli mamy do czynienia z migreną *de novo* (lub utrzymana jest u pacjenta skuteczność leczenia), wskazane jest rozpoczęcie terapii od NSAIDs. W przypadku pacjentów w różnym wieku najwyższy dowód skuteczności według zaleceń międzynarodowych wykazano dla:

- ibuprofenu (400–600 mg, doustnie)
- kwasu acetylosalicylowego (900–1000 mg, doustnie)
- soli potasowej diklofenaku (50 mg, doustnie).

Częste używanie NSAIDs, kardioprotekcyjne zażywanie kwasu acetylosalicylowego, zwiększone ryzyko powikłań nerkowych i z górnego przewodu pokarmowego mogą być przeciwwskazaniem do leczenia NSAIDs. Zmniejszenie ryzyka powikłań z przewodu pokarmowego można uzyskać stosowaniem inhibitorów pompy protonowej lub wyborem naproksenu, którego użycie nie łączy się z powikłaniami sercowo-naczyniowymi, ale cechuje się mniejszą skutecznością działania. Przy braku tolerancji NSAIDs w leczeniu można zaproponować acetaminofen/paracetamol (1000 mg, doustnie). Badania podają, że brak od-

Tabela 1. Leczenie doraźne migreny [4, 6, 11, 18, 19].

Substancja	Dawka	Poziom rekomendacji
Kwas acetylosalicylowy (ASA) ^a	1000 mg (doustnie)	A
	1000 mg (dożylnie)	A
Lizynian kwasu acetylosalicylowego	900 mg doustnie lub dożylnie	A
Ibuprofen ^a	200–800 mg (doustnie)	A
Naprosen ^a	500–1000 mg (doustnie)	A
Diklofenak (sól potasowa) ^a	50–100 mg (doustnie lub doodbytniczo)	A
Paracetamol ^a	1000 mg (doustnie)	A
	1000 mg (doodbytniczo)	A
ASA + paracetamol + kofeina ^a	250 mg + 200 mg + 50 mg (doustnie)	A
Metamizol sodowy	1000 mg (doustnie)	B
	1000 mg (dożylnie)	B
Metamizol ^a	1000 mg (doustnie / dożylnie / doodbytniczo)	B
Kwas tolfenamowy ^a	200–400 mg (doustnie)	B
Ergotamina ^a	1–2 mg (doustnie)	B
Dihydroergotamina ^a	1–2 mg (doodbytniczo)	B
Metoklopramid ^a	10–20 mg (dodatkowo: 20 mg doodbytniczo, 10 mg parenteralnie)	B
Domperrydon	20–30 mg doustnie	B
Prochlorperazyna ^a	10 mg doustnie	B
Sumatryptan ^a	50–100 mg doustnie	A
	25 mg doodbytniczo	
	10–20 mg donosowo	
	6 mg podskórnice	
Zolmitryptan ^a	2,5–5 mg tabletki rozpuszczalne / rozpadające się w jamie ustnej, 2,5–5 mg spray donosowy*	A
Rizatryptan	10 mg doustnie	A
Eletryptan ^a	40–80 mg doustnie	A
Almotryptan ^a	6,25–12,5 mg doustnie	A
Naratryptan*	2,5 mg doustnie	A
Frowatryptan*	5 mg doustnie	A
Rimegepant	75 mg, doustnie	
Ubrogepant*	50–100 mg, doustnie	
Zavegepant*	10 mg, spray donosowy	
Lasmiditan*	50, 100, 200 mg	

* Niedostępny w Polsce, ^a leki rekomendowane według polskich wytycznych postępowania w bólach głowy.

powiedzi na jeden tryptan podczas jednego napadu migreny nie jest wystarczający, aby stwierdzić brak/słabą odpowiedź na tę rodzinę leków. W tym przypadku na brak pożądaną odpowiedź mogą wpływać takie czynniki, jak: droga podania, współwystępujące nudności lub wymioty, czas zażycia leku w stosunku do początku ataku, nadużywanie leków, a nawet czynniki hormonalne i psychologiczne. Osoby cierpiące na migrenę mogą w istocie zareagować na ten sam tryptan, jego wyższą dawkę lub inną jego postać podczas kolejnego ataku bądź uzyskać odpowiedź, stosując inny preparat z tej rodziny. Za *triptan-responder* uważa się pacjenta, u którego występuje proporcja co najmniej trzech z czterech skutecznie wyleczonych danym (tym samym) tryptanem ataków migreny [15]. Nie ma dowodów przemawiających za stosowaniem tryptanów w fazie aury migrenowej [25]. Wytyczne francuskie w leczeniu migreny z aurą zalecają na początku aury przyjęcie NSAID, a tryptanu na początku bólu głowy, nawet jeśli objawy aury się utrzymu-

ją [17]. Przeciwwskazania do stosowania tryptanów podane są w charakterystyce produktu leczniczego, jako główne z nich wymienia się: chorobę wieńcową lub dławicę piersiową, choroby tętnic obwodowych, udar lub przemijające niedokrwienie mózgu (TIA, *transient ischemic attack*), ciężką niewydolność nerek i wątroby [15]. Tryptany pozostają opcją leczenia u pacjentów starszych, pod warunkiem wykluczenia przeciwwskazań i stosowania regularnej, minimum corocznej kontroli czynników ryzyka chorób naczyniowych. W przypadku niepełnego efektu tryptanu jako terapię dodaną zaleca się naprosen w dawce 500 mg. Nowe klasy leków, ditany i gepanty, nie pełnią funkcji naczynioskurczowej, nie cechują się więc tymi samymi przeciwwskazaniami lub środkami ostrożności co NSAIDs i tryptany. Gepanty stosowane w leczeniu profilaktycznym mogą wiązać się z mniejszym ryzykiem wystąpienia MOH [17], niemniej powinny być stosowane ostrożnie u pacjentów z niewydolnością wątroby lub nerek oraz stosujących inne leki wpływające na

cytochrom CYP3A4. Działaniami niepożądanymi lasmiditanu są: zawroty głowy, nadmierne uspokojenie i czasowa niemożność prowadzenia pojazdów; wymaga to szczególnej ostrożności podczas jego stosowania. Badania podają też możliwość wystąpienia zależności od tego preparatu [17]. Wytyczne europejskie nie zalecają używania ergotaminy w leczeniu migreny. Nie jest również rekomendowane używanie opioidów i barbituranów, ze względu na małą efektywność, ryzyko uzależnienia i liczne działania niepożądane [4, 16, 25–27]. Ze względu na ryzyko polekowego parkinsonizmu lub zaburzeń ruchowych leki przeciwwymiotne i neuroleptyki powinny być stosowane ostrożnie u osób starszych i dzieci [22]. W celu kontrolowania liczby napadów i monitorowania leczenia, w tym przeciwdziałania MOH lub transformacji EM w CM, wskazane jest regularne prowadzenie przez pacjenta dzienniczka bólów głowy [6, 11].

Objawy migreny u dzieci są częściej obustronne, trwają krócej w porównaniu z osobami dorosłymi (2–72 h) i częściej łączą się z objawami z przewodu pokarmowego [10, 26]. Dzieci z krótko trwającymi napadami migreny mogą odpowiadać dobrze na odpoczynek w łóżku, bez podawania leczenia farmakologicznego [26]. W razie potrzeby w leczeniu doraźnym zalecane są proste analgetyki (paracetamol, ibuprofen) i domperidon w dawce dostosowanej do wieku i masy ciała [26]. U dzieci po 12. r.ż. stosować można również almotryptan, zolmitryptan (spray donosowy) i połączenie zolmitryptanu z naproksenem (leki dostępne do stosowania w Polsce za zgodą rodziców). W leczeniu profilaktycznym zalecane są: propranolol, topiramát i amitryptylina w połączeniu z terapią poznawczo-behawioralną. Niemniej leczenie profilaktyczne nie wykazało skuteczności klinicznej w żadnym randomizowanym badaniu klinicznym, co tłumaczy się wysoką odpowiedzią na placebo u dzieci i młodzieży [16]. Do rozważenia leczenia profilaktycznego skłaniać mogą jednak częste nieobecności dziecka w szkole. Prawdopodobna częstość MOH w populacji pediatrycznej wynosi 0,5% i wymaga monitorowania przez specjalistę [26].

Leczenie profilaktyczne w populacji osób dorosłych proponowane jest u pacjentów z częstymi i/lub silnymi napadami migreny (szczególnie niereagującymi na leczenie doraźne i trwającymi ponad 24 h) oraz pacjentów z CM [11]. Niektórzy autorzy proponują rozważenie leczenia profilaktycznego u pacjentów, u których pomimo zoptymalizowanego leczenia przewlekłego występują napady migreny przez 2 lub więcej dni w miesiącu lub występuje nadużywanie leków doraźnych [4, 25]. Wskazane jest równoległe prowadzenie farmakoterapii i psychoterapii. Zgodnie z zaleceniami PHS/PTBG/PTN/PTBB do wskazań włączenia leczenia profilaktycznego należą [11]:

- ból głowy przez ponad 4 dni w miesiącu lub 4 dni z bólem głowy powodującym poważną niepełnosprawność bądź

3 dni z silnym bólem głowy wymagającym pozostania w łóżku

- ataki migreny, które nie reagują na doraźne leczenie
- zła tolerancja leków doraźnych
- stosowanie ponad 10 tabletek przeciwbólowych miesięcznie z powodu ataków migreny
- częste ataki migreny (4 lub więcej MHS) odpowiadające na leczenie doraźne, lecz występujące u pacjenta z grupy ryzyka rozwinięcia MOH
- wystąpienie bólów głowy spowodowanych nadużywaniem leków
- rzadkie typy migreny (migrena hemiplegiczna, migrena podstawna, długotrwała aura migrenowa)
- napady migreny po migrenowym zawale mózgu.

Na niepowodzenie leczenia profilaktycznego mogą mieć wpływ: zbyt krótki czas leczenia, nieodpowiednie dawkowanie lub nieprawidłowy dobór leku oraz równoczesne nadużywanie analgetyków. I linia leczenia profilaktycznego (tab. 2) powinna być prowadzona przez co najmniej 3 miesiące, a średni czas trwania leczenia – wynosić 6 miesięcy (niektórzy pacjenci wymagają dłuższej terapii). Profilaktyczne stosowanie flunaryzyny ogranicza się do maksymalnie 3 miesięcy z następczą minimum 3-miesięczną przerwą [11]. Na decyzję o zaprzestaniu leczenia profilaktycznego mogą wpływać zarówno negatywne, jak i pozytywne zasady (*stopping rules*). Należą do nich zdarzenia niepożądane, brak skuteczności, przyczyny specyficzne dla pacjenta, a także – mimo skuteczności terapii – próba zaprzestania leczenia po długotrwałym stosowaniu w celu ograniczenia ekspozycji na lek. Za tolerowany próg odstawienia leczenia profilaktycznego przyjęto 10 MHDs, ponieważ pacjenci z 10–14 MHDs są bardziej narażeni na przejście w CM. Większość zaleceń podaje 6-miesięczną kontynuację skutecznego leczenia przed podjęciem stopniowego zmniejszania dawki w celu odstawienia leku [28, 29].

European Headache Federation (EHF) [30] rekomenduje leczenie EM i CM z użyciem przeciwciał monoklonalnych wiążących się z peptydem związanym z genem kalcytoniny – CGRP (CGRP-mAbs), siła rekomendacji mocna (tab. 3). Badania potwierdzają ich doskonałą tolerancję i profil działania. CGRP-mAbs stanowią też opcję terapeutyczną dla pacjentów z przeciwwskazaniami do leczenia innymi lekami profilaktycznymi, nie są jednak zalecane u kobiet ciężarnych lub karmiących piersią. Ostrożność (dotychczas ograniczone dane) wskazana jest również u pacjentów z chorobami naczyniowymi bądź ich czynnikami ryzyka, u chorych z zespołem Raynauda oraz z wywiadem zapań (szczególnie dotyczy to leczenia erenumabem, rzadziej galkanezumabem). Porównanie CGRP-mAbs z innymi lekami stosowanymi przewlekłe jest trudne, ponieważ brakuje wystar-

Tabela 2. Leczenie profilaktyczne migreny [4, 11, 17–19, 30].

	Substancja	Dawka (dawki dzienne)	Poziom rekomendacji
β-blokery	Propranolol ^a	40–240 mg	A
	Metoprolol ^a	50–200 mg	A
	Tymolol ^{**}	10–15 mg	A
	Atenolol ^{**}	100 mg	B
	Nadolol ^{**}	40–80 mg	B
	Bisoprolol ^{**}	5–10 mg	B
Blokery kanałów wapniowych	Flunaryzyna ^a	5–10 mg	A/B
Leki przeciwpadaczkowe	Kwas walproinowy ^a	500–1,500 mg	A
	Topiramát ^a	25–200 mg	A
Leki przeciwdepresyjne	Amitryptylina ^a	50–150 mg	B
	Wenlafaksyna ^{**}	150 mg	B
Agoniści receptora angiotensyny	Kandesartan	16 mg	B
Inhibitory konwertazy angiotensyny	Lizynopryl ^{**}	5–40 mg	
Profilaktyka skrócona migreny miesięczkowej	Frowatryptan [*]	2 × 2,5 mg/24 h na 2 dni przed planowaną miesięczką przez 5 kolejnych dni	A
	Naratryptan [*]	2 × 1 mg	B
	Zolmitryptan	2–3 × 2,5 mg	B
Przeciwciała monoklonalne CGRP	Erenumab	70–140 mg, podskórnice raz na miesiąc	
	Fremanezumab	225/625 mg, podskórnice raz na miesiąc lub kwartał	
	Galkanezumab	120–240 mg, podskórnice raz na miesiąc	
	Eptinezumab	100–300 mg, dożylnie raz na kwartał	
Gepanty	Atogepant [*]	60 mg/24 h	
	Rimegepant	75 mg co 2 dni	

* Niedostępny w Polsce, ** nieobecne w zaleceniach PTBG, a – leki I linii według polskich rekomendacji.

Tabela 3. CGRP-mAbs, zalecenia oparte na dowodach (na podstawie [30]).

CGRP-mAbs	EM	Jakość dowodów	CM	Jakość dowodów
Eptinezumab	100 mg (q), 300 mg (q)	Umiarkowana	100 mg (q), 300 mg (q)	Wysoka
Erenumab	70 mg (m), 140 mg (m)	Wysoka	70 mg (m), 140 mg (m)	Umiarkowana
Fremanezumab	225 mg (m), 625 mg (q)	Wysoka	225 mg (m), 625 mg (q)	Wysoka
Galkanezumab	120 mg (m) – 240 mg (ld)	Wysoka	120 mg (m) – 240 mg (ld)	Wysoka

q – kwartalnie; m – raz na miesiąc; ld – dawka nasycająca.

czających danych. EHF zaleca użycie erenumabu zamiast topiramatu w EM i CM (jakość danych naukowych niska) [30, 31]. Konsensus ekspertów sugeruje włączenie CGRP-mAbs do I linii leczenia profilaktycznego. CGRP-mAbs mogą być również proponowane w przypadku MOH. Efektywność leczenia CGRP-mAbs powinna być oceniana po 3–6 miesiącach [25].

W przeglądzie systematycznym porównującym skuteczność leków stosowanych w profilaktyce migreny [32] autorzy podają, że w porównaniu z placebo fremanezumab, erenumab, galkanezumab, eptinezumab, gepanty, topiramát i β-blokery (dowody o dużej pewności) zmniejszają liczbę MMDs oraz że okskarbazepina i gabapentyna nie różnią się od placebo. Prawdopodobny brak różnicy od placebo dotyczy też kwasu walproinowego, amitryptyliny i blokerów kanałów wapniowych

(dowody o umiarkowanej pewności). Ocenivszy działania niepożądane prowadzące do przerwania leczenia, znaleziono dowody o dużej pewności dla kwasu walproinowego i amitryptyliny oraz dane o umiarkowanej pewności dla topiramatu, β-blokerów, okskarbazepiny i gabapentyny w porównaniu z placebo. Pod względem działań niepożądanych CGRP-mAbs (fremanezumab, galkanezumab, eptinezumab), gepanty i karisbamat prawdopodobnie nie różnią się od badań dotyczących placebo, a erenumab nie różni się od placebo. Wynika z tego, że CGRP-mAbs i gepanty są najskuteczniejszymi i lepiej tolerowanymi lekami w profilaktyce migreny.

CGRP-mAbs wydają się alternatywą dla doustnych leków profilaktycznych w leczeniu osób starszych, ponieważ cechują się niskim ryzykiem interakcji lekowych. Dostępne, nadal nielicz-

ne dane wskazują na bezpieczeństwo ich stosowania nawet w przypadku występowania czynników ryzyka chorób sercowo-naczyniowych i chorób współistniejących. Autorzy zalecają jednak ostrożność przy włączaniu CGRP-mAbs u pacjentów z opornym nadciśnieniem tętniczym (możliwe powikłanie pod postacią kryzy nadciśnieniowej) [27, 33–35]. U seniorów amitryptylina może prowadzić do pojawienia się zaburzeń funkcji poznawczych, zatrzymania moczu lub arytmii, a kwas walproinowy powodować objawy żołądkowo-jelitowe i drżenie. Leczenie kandesartanem wydaje się w tej grupie bezpieczne [22]. Bezpieczną alternatywę terapii osób starszych z CM może stanowić toksyna botulinowa typu A (ONA-BoNTA), szczególnie biorąc pod uwagę brak ogólnoustrojowych działań niepożądanych i interakcji lekowych [36, 37].

MIGRENA PRZEWLEKŁA

CM charakteryzuje się występowaniem ≥ 15 MHDs, w tym ≥ 8 MMDs (migrena z aurą lub bez aury) przez co najmniej 3 miesiące [12]. CM powstała z bólu głowy uprzednio spełniającego kryteria EM oraz w przeszłości zdaniem pacjenta była uśmierzana przez tryptany lub pochodne sporyszu [10]. Diagnostyka CM opiera się na klinice, ponieważ brakuje markerów chorobowych mogących pomóc w ustaleniu rozpoznania. Dodatkowo proces diagnostyczny CM staje się utrudniony ze względu na zmienną charakterystykę bólu, ewolucję kryteriów diagnostycznych i szeroką diagnostykę różnicową [38]. Nawet 45% pacjentów z CM cierpi na codzienne lub prawie codzienne bóle głowy [39]. W populacji ogólnej częstość występowania CM wynosi 1,4–2,2%, co odpowiada nawet 8% osób cierpiących na migrenę. Co więcej, szacowany roczny koszt prezenteizmu dla pacjenta z CM wynosi 10 225,14 zł w porównaniu z 2149,22 zł dla pacjenta z EM [40]. Leczenie doraźne CM jest porównywalne z leczeniem doraźnym EM. Warto

jednak zaznaczyć, że nadużywanie leków może prowadzić do zwiększenia częstości bólów głowy (a tym samym do chroniczności migreny) lub wytworzenia się MOH. MOH charakteryzuje się występowaniem ≥ 15 MHDs przez co najmniej 3 miesiące u pacjenta z wcześniej występującymi pierwotnymi bólami głowy. MOH rozwija się w następstwie regularnego przyjmowania przez ≥ 10 dni w miesiącu tryptanów, ergotaminy lub opioidów bądź co najmniej przez 15 dni w miesiącu prostych leków przeciwbólowych, NSAIDs lub skojarzenia różnych leków analgetycznych. Leczenie MOH jest trudne, ponieważ może nie przynosić spodziewanych efektów. Łączy się z odstawieniem przyjmowanych dotychczas leków oraz włączeniem leczenia profilaktycznego jak w przypadku migrenowych bólów głowy [10, 41].

Program lekowy Narodowego Funduszu Zdrowia, B.133 – leczenie migreny przewlekłej, ogłoszono 22 lipca 2022 r. Do programu mogą zostać zakwalifikowani dorośli pacjenci z CM, po udokumentowanym niepowodzeniu farmakoterapii co najmniej dwoma lekami doustnymi. W skład terapii doustnej wchodzi topiramata (dawka 100–200 mg/24 h), kwas walproinowy lub jego pochodne (dawka 500–1500 mg/24 h) oraz amitryptylina (dawka 50–150 mg/24 h), stosowane nie krócej niż przez 3 miesiące. Przeciwwskazania do stosowania lub nietolerancja pojedynczego bądź kilku wymienionych wyżej leków równoważne są niepowodzeniu danej terapii doustnej. W ramach programu lekowego B.133 leczenie I linii stanowi ONA-BoNTA, a w razie niepowodzenia – II linią są CGRP-mAbs (fremanezumab, erenumab) [42] (tab. 4).

Ze względu na teratogenność kwas walproinowy oraz topiramata są przeciwwskazane u kobiet w ciąży. Zaleca się również ich unikanie u kobiet w wieku rozrodczym niestosujących prawidłowej antykoncepcji. Ograniczone dowody bezpie-

Tabela 4. Leczenie profilaktyczne migreny przewlekłej [11, 18, 41, 42].

Substancja	Dawka	Poziom rekomendacji [piśmiennictwo]
Topiramata	100–200 mg/24 h	A [11, 41, 42]
Kwas walproinowy lub jego pochodne	500–1500 mg/24 h	A [11, 41, 42]
Amitryptylina	50–150 mg/24 h	B [11, 41, 42]
Toksyna botulinowa	155–195 j.	A/B [11, 40, 42]
Fremanezumab	225 mg lub 625 mg / podskórnie	A [42]
Erenumab	140 mg, podskórnie	A [42]
Kwas acetylosalicylowy ^a	300 mg	C [11]
Gabapentyna ^a	1200–1600 mg	C [11]
Magnez ^a	24 mmol	C [11]
Ryboflawina ^a	400 mg	C [11]
Koenzym Q10 ^a	300 mg	C [11]
Stymulacja nerwów nadoczodołowych		[41]
Ograniczenie/unikanie leków przeciwbólowych		C [41]

^a Leki o prawdopodobnie korzystnym działaniu na migrenę przewlekłą.

czeństwa i skuteczności leków doustnych w przypadku kobiet ciężarnych istnieją dla amitryptyliny i propranololu. Nieliczni autorzy proponują również użycie w trakcie ciąży ONA-BoNTA, o kategorii C według FDA [43, 44]. Zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego (na dzień 7.01.2024 r.) „nie ma wystarczających danych na temat bezpieczeństwa stosowania toksyny botulinowej typu A u kobiet w ciąży. Badania na zwierzętach wykazały ryzyko uszkodzenia płodu [...] lek nie powinien być stosowany u kobiet w okresie ciąży oraz u kobiet w wieku rozrodczym, niestosujących skutecznych metod antykoncepcji, chyba że jest zdecydowanie konieczne”. Nie jest też jasne, czy ONA-BoNTA przenika do mleka kobiecego, dlatego nie zaleca się jego stosowania u kobiet karmiących piersią. Zgodnie z protokołem PREEMPT ONA-BoNTA podaje się w 31–39 stałych punktów w obrębie głowy i szyi, a dawka leku zawiera się w przedziale 155–195 j. Do standardowych miejsc podania należą mięśnie: podłużny, marszczący brwi, czołowy, skroniowy, potyliczny, przykręgowy, czworoboczny. Dodatkowo istnieją miejsca iniekcji opcjonalnych, których wykorzystanie zależy od zgłaszanych przez pacjenta szczególnie silnych dolegliwości bólowych w ich obszarze [41].

Pacjenci ze współistniejącą depresją i migreną stanowią problem terapeutyczny, dlatego w 2022 r. wystosowano oddzielne zalecenia ekspertów i konsultantów krajowych dotyczące leczenia tej grupy chorych [3, 6]. Ze względu na możliwość wystąpienia w tej grupie zespołu serotoninergicznego, w leczeniu doraźnym nie zaleca się stosowania tryptanów. Zamiast nich zalecane są proste leki przeciwbólowe typu paracetamol, kwas acetylosalicylowy, NSAIDs oraz złożone leki prze-

ciwbólowe. Niemniej warto zwrócić uwagę na występowanie w preparatach złożonych kodeiny, której obecność zwiększa możliwość pojawienia się uzależnienia, MOH lub transformacji EM w CM. W przypadku migreny ze współistniejącą depresją stosowane w profilaktyce migreny β -blokery oraz leki przeciwpadaczkowe są przeciwwskazane, a blokery kanałów wapniowych nie wykazują u tych pacjentów skuteczności działania. Warta rozważenia pozostaje terapia amitryptyliną, nortryptyliną, wenlafaksyną i duloksetyną. W przypadku leczenia amitryptyliną dawki są znacząco niższe niż stosowane w przypadku zaburzeń depresyjnych. Opcje terapeutyczne niepowodujące działań niepożądanych związanych z nasileniem objawów psychiatrycznych to ONA-BoNTA oraz CGRP-mAbs (erenumab, fremanezumab, galkanezumab). Tolerancja tych leków jest porównywalna z placebo.

PODSUMOWANIE

U pacjentów z migreną w każdym wieku na dobór prawidłowego leczenia wpływa prawidłowa diagnoza. Istotne są też wywiad chorobowy i choroby współistniejące, mające wpływ na dobór lub odrzucenie konkretnego leku w terapii. Uzgodnienie z chorym realistycznych celów leczenia, edukacja oraz identyfikacja i unikanie czynników wyzwalających powinny być uznane jako podstawowe kroki w dążeniu do poprawy jakości życia. Regularne prowadzenie przez pacjenta dzienniczka bólów głowy jest wskazane w celu zarówno kontrolowania liczby napadów, monitorowania skuteczności leczenia lub występowania bólów głowy z nadużywania leków, jak i przeciwdziałania chronicznej dolegliwości.

Piśmiennictwo

1. Steiner TJ, Stovner LJ. Global epidemiology of migraine and its implications for public health and health policy. *Nat Rev Neurol*. 2023; 19(2): 109-17.
2. Stovner LJ, Hagen K, Linde M et al. The global prevalence of headache: an update, with analysis of the influences of methodological factors on prevalence estimates. *J Headache Pain*. 2022; 23(1): 34.
3. Stępień A, Domitrz I, Kozubski W et al. Zalecenia ekspertów i konsultantów krajowych dotyczące postępowania u pacjentów leczonych z powodu migreny ze współwystępującą depresją. *Epidemiologia. Patomechanizm. Współchorobowość. Część 1. Psychiatr Pol*. 2022; 56(4): 697-710.
4. Hugger SS, Do TP, Ashina H et al. Migraine in older adults. *Lancet Neurol*. 2023; 22(10): 934-45.
5. Seng EK, Shapiro RE, Buse DC et al. The unique role of stigma in migraine-related disability and quality of life. *Headache*. 2022; 62(10): 1354-64.
6. Stępień A, Słowik A, Domitrz I et al. Zalecenia ekspertów i konsultantów krajowych dotyczące postępowania u pacjentów leczonych z powodu migreny ze współwystępującą depresją. *Diagnoza. Strategie terapeutyczne. Część 2. Psychiatr Pol*. 2022; 56(4): 711-28.
7. Casanova A, Vives-Mestres M, Donoghue S et al. The role of avoiding known triggers, embracing protectors, and adhering to healthy lifestyle recommendations in migraine prophylaxis: Insights from a prospective cohort of 1125 people with episodic migraine. *Headache*. 2023; 63(1): 51-61.
8. van Casteren DS, Verhagen IE, Onderwater GLJ et al. Sex differences in prevalence of migraine trigger factors: A cross-sectional study. *Cephalalgia*. 2021; 41(6): 643-8.
9. Munjal S, Singh P, Reed ML et al. Most Bothersome Symptom in Persons With Migraine: Results From the Migraine in America Symptoms and Treatment (MAST) Study. *Headache*. 2020; 60(2): 416-29.
10. Olesen J. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS) The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. *Cephalalgia*. 2018; 38(1): 1-211.

11. Stępień A, Kozubski W, Roźniecki JJ et al. Migraine treatment recommendations developed by an expert group of the Polish Headache Society, the Headache Section of the Polish Neurological Society, and the Polish Pain Society. *Neurol Neurochir Pol.* 2021; 55(1): 33-51.
12. Di Tanna GL, Porter JK, Lipton RB et al. Migraine day frequency in migraine prevention: Longitudinal modelling approaches. *BMC Med Res Methodol.* 2019; 19(1): 20.
13. Lipton RB, Buse DC, Nahas SJ et al. Risk factors for migraine disease progression: a narrative review for a patient-centered approach. *J Neurol.* 2023; 270(12): 5692-710.
14. Verhagen IE, Spaik HAJ, van der Arend BWH et al. Validation of diagnostic ICHD-3 criteria for menstrual migraine. *Cephalalgia.* 2022; 42(11-12): 1184-93.
15. Sacco S, Lampl C, Amin FM et al. European Headache Federation (EHF) consensus on the definition of effective treatment of a migraine attack and of triptan failure. *J Headache Pain.* 2022; 23(1): 133.
16. Ashina M, Buse DC, Ashina H et al. Migraine: integrated approaches to clinical management and emerging treatments. *Lancet.* 2021; 397(10283): 1505-18.
17. Ducros A, de Gaalon S, Roos C et al. Revised guidelines of the French Headache Society for the diagnosis and management of migraine in adults. Part 2: Pharmacological treatment. *Revue Neurol (Paris).* 2021; 177(7): 734-52.
18. Domitrz I, Kozubski W, Roźniecki JJ et al. The Polish Headache Society and the Headache Section of the Polish Neurological Society Consensus Statement: update on new pharmacological therapies for migraine in clinical practice and public medication reimbursement program for chronic migraine. *Arch Med Sci.* 2022; 18(6): 1705-7.
19. Waliszewska-Prosoń M, Straburzyński M, Nowaczewska M. Migrena – współczesne metody leczenia, przyszłe terapie. *Pol Przegl Neurol.* 2021; 17(1): 19-35.
20. Feleppa M, Fucci S. Primary Headaches in an Elderly Population Seeking Medical Care for Cognitive Decline. *Headache.* 2017; 57(2): 209-16.
21. Straube A, Andreou A. Primary headaches during lifespan. *J Headache Pain.* 2019; 20(1): 35.
22. Riggins N, Ehrlich A. Episodic Migraine and Older Adults. *Curr Pain Headache Rep.* 2022; 26(4): 331-5.
23. Burch RC, Buse DC, Lipton RB. Migraine: Epidemiology, Burden, and Comorbidity. *Neurol Clin.* 2019; 37(4): 631-49.
24. Lipton RB, Reed ML, Kurth T et al. Framingham-Based Cardiovascular Risk Estimates Among People With Episodic Migraine in the US Population: Results from the American Migraine Prevalence and Prevention (AMPP) Study. *Headache.* 2017; 57(10): 1507-21.
25. Eigenbrodt AK, Ashina H, Khan S et al. Diagnosis and management of migraine in ten steps. *Nat Rev Neurol.* 2021; 17: 501-14.
26. Steiner TJ, Jensen R, Katsarava Z et al. Aids to management of headache disorders in primary care (2nd edition): On behalf of the European Headache Federation and Lifting the Burden: The Global Campaign against Headache. *J Headache Pain.* 2019; 20(1): 57.
27. Kalkman DN, Couturier EGM, El Bouziani A et al. Migraine and cardiovascular disease: what cardiologists should know. *Eur Heart J.* 2023; 44(30): 2815-28.
28. Al-Hassany L, Lyons HS, Boucherie DM et al. The sense of stopping migraine prophylaxis. *J Headache Pain.* 2023; 24(1): 9.
29. Torres-Ferrus M, Gallardo VJ, Alpuente A et al. Influence of headache pain intensity and frequency on migraine-related disability in chronic migraine patients treated with OnabotulinumtoxinA. *J Headache Pain.* 2020; 21(1): 88.
30. 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.
31. Reuter U, Ehrlich M, Gendolla A et al. Erenumab versus topiramate for the prevention of migraine – a randomised, double-blind, active-controlled phase 4 trial. *Cephalalgia.* 2022; 42(2): 108-18.
32. Lampl C, MaassenVanDenBrink A, Deligianni CI et al. The comparative effectiveness of migraine preventive drugs: a systematic review and network meta-analysis. *J Headache Pain.* 2023; 24(1): 56.
33. Muñoz-Vendrell A, Campoy S, Caronna E et al. Effectiveness and safety of anti-CGRP monoclonal antibodies in patients over 65 years: a real-life multicentre analysis of 162 patients. *J Headache Pain.* 2023; 24(1): 63.
34. Cohen F, Yuan H, DePoy EMG et al. The Arrival of Anti-CGRP Monoclonal Antibodies in Migraine. *Neurotherapeutics.* 2022; 19(3): 922-30.
35. Cetta I, Messina R, Zanandrea L et al. Comparison of efficacy and safety of erenumab between over and under 65-year-old refractory migraine patients: a pivotal study. *Neurol Sci.* 2022; 43(9): 5769-71.
36. Altamura C, Ornello R, Ahmed F et al. OnabotulinumtoxinA in elderly patients with chronic migraine: insights from a real-life European multicenter study. *J Neurol.* 2023; 270(2): 986-94.
37. Onan D, Wells-Gatnik WD, Bentivegna E et al. New Migraine Drugs for Older Adults. *Drugs Aging.* 2023; 40(4): 301-5.
38. Pozo-Rosich P, Coppola G, Pascual J et al. How does the brain change in chronic migraine? Developing disease biomarkers. *Cephalalgia.* 2021; 41(5): 613-30.
39. Andreou AP, Edvinsson L. Mechanisms of migraine as a chronic evolutive condition. *J Headache Pain.* 2019; 20(1): 117.
40. Domitrz I, Sławek J, Słowik A et al. Onabotulinumtoxin A (ONA-BoNT/A) in the treatment of chronic migraine. *Neurol Neurochir Pol.* 2022; 56: 39-47.
41. Roźniecki JJ, Stępień A, Domitrz I. Leczenie migreny przewlekłej – zalecenia opracowane przez Grupę Ekspertów Polskiego Towarzystwa Bólów Głowy i Sekcji Badania Bólu Polskiego Towarzystwa Neurologicznego na podstawie międzynarodowych zaleceń i najnowszej literatury. *Pol Przegl Neurol.* 2018; 14(2): 60-6.
42. Boczarska-Jedynak M, Domitrz I, Kozubski W et al. Komentarz ekspertów Sekcji Bólu Głowy Polskiego Towarzystwa Neurologicznego oraz Polskiego Towarzystwa Bólów Głowy do programu leczenia migreny przewlekłej (B.133) Narodowego Funduszu Zdrowia. *Pol Przegl Neurol.* 2022; 18(4): 220-30.
43. Wong HT, Khalil M, Ahmed F. OnabotulinumtoxinA for chronic migraine during pregnancy: a real world experience on 45 patients. *J Headache Pain.* 2020; 21(1): 129.
44. Brin MF, Kirby RS, Slavotinek A et al. Pregnancy Outcomes in Patients Exposed to OnabotulinumtoxinA Treatment: A Cumulative 29-Year Safety Update. *Neurology.* 2023; 101(2): E103-13.

JUŻ DOSTĘPNA

RÓŻNE OBLICZA MIGRENY – JEDNO PROSTE ROZWIĄZANIE

Vydura® 75 mg
liofilizat doustny
rimegepant

Pierwszy i jedyny lek stosowany w **LECZENIU** napadów migreny oraz w **PROFILAKTYCE** migreny epizodycznej¹

Wskazania dla leku VYDURA®:

- Leczenie doraźne migreny z aurą lub bez aury u osób dorosłych
- Profilaktyczne leczenie migreny epizodycznej u osób dorosłych, u których występują co najmniej 4 napady migreny w miesiącu

**Dostępne
opakowania
75 mg x 2 tabletki**



Profil działań niepożądanych VYDURA® jest zbliżony do placebo^{1,2}



**PROSTY
SCHEMAT
DAWKOWANIA**

Leczenie i profilaktyka przy użyciu jednej tabletki, która ulega rozpadowi w jamie ustnej¹:

- **W leczeniu doraźnym:** 1 tabletkę przyjmowaną nie częściej niż raz na dobę
- **W ramach profilaktyki:** przyjmować 1 tabletkę co drugi dzień¹

Nie należy przyjmować więcej niż 1 tabletkę w okresie 24 h.



Piśmiennictwo:


1. Charakterystyka Produktu Leczniczego VYDURA® z dnia 02.06.2023.
2. Croop R, Goadsby PJ, Stock DA, et al. Efficacy, safety, and tolerability of rimegepant orally disintegrating tablet for the acute treatment of migraine: a randomised, phase 3, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2019;394(10200):737-745.

Pfizer Polska Sp. z o.o., ul. Żwirki i Wigury 16b, 02-092 Warszawa
TEL.: +48 (22) 335 61 00, FAX: +48 (22) 335 61 11
E-MAIL: warsaw.office@pfizer.com



PP-NNT-POL-0241/11/2023

liofilizat doustny rimegepant

NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO VYDURA® 75 mg liofilizat doustny. **SKŁAD JAKOŚCIOWY I IŁOŚCIOWY** Każdy liofilizat doustny zawiera siarczan rimegepantu w ilości odpowiadającej 75 mg rimegepantu. **POSTAĆ FARMACEUTYCZNA** Liofilizat doustny. Liofilizat doustny jest biały lub prawie biały, okrągły, o średnicy 14 mm z wytłoczonym symbolem . **WSKAZANIA DO STOSOWANIA** Do leczenia doraźnego migreny z aurą lub bez aury u pacjentów dorosłych; w ramach profilaktyki migreny epizodycznej u pacjentów dorosłych, u których występują co najmniej 4 napady migrenowe w miesiącu. **DAWKOWANIE** Doraźne leczenie migreny Zalecana dawka to 75 mg rimegepantu, przyjmowane w razie potrzeby, raz na dobę. **Profilaktyka migreny** Zalecana dawka to 75 mg rimegepantu co drugi dzień. Maksymalna dawka na dobę to 75 mg rimegepantu. Produkt leczniczy VYDURA® można przyjmować podczas posiłku lub niezależnie od posiłków. **Podawane jednocześnie produkty lecznicze** Należy unikać przyjmowania w ciągu 48 godzin kolejnej dawki rimegepantu, jeśli jest on stosowany jednocześnie z umiarkowanymi inhibitorami enzymu CYP3A4 lub z silnymi inhibitorami P-gp. **Szczególne grupy pacjentów** Osoby w podeszłym wieku (w wieku 65 lat i starsze) Dane dotyczące stosowania rimegepantu u pacjentów w wieku 65 lat i starszych są ograniczone. Nie jest konieczna modyfikacja dawki, gdyż wiek nie wpływa na parametry farmakokinetyczne rimegepantu. **Zaburzenia czynności nerek** Nie ma konieczności dostosowywania dawki u pacjentów z łagodnymi, umiarkowanymi ani ciężkimi zaburzeniami czynności nerek. Ciężkie zaburzenia czynności nerek skutkowały ponad 2-krotnym zwiększeniem wartości AUC dla rimegepantu w postaci niezwiązanej, ale nieprzekraczającym 50% wzrostem całkowitej wartości AUC. Należy zachować ostrożność w sytuacji częstego stosowania u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek. Stosowania rimegepantu nie oceniano u pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek ani u poddawanych dializie. Rimegepantu nie należy stosować u pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek (CrCl <15 ml/min). **Zaburzenia czynności wątroby** Nie ma konieczności dostosowywania dawki u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby o nasileniu łagodnym (klasa A w skali Childa-Pugha) lub umiarkowanym (klasa B w skali Childa-Pugha). Stężenia rimegepantu w osoczu (wartość AUC dla leku w postaci niezwiązanej) były istotnie wyższe u pacjentów z ciężkimi (klasa C w skali Childa-Pugha) zaburzeniami czynności wątroby. Rimegepantu nie należy stosować u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby. **Dzieci i młodzież** Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego VYDURA® u dzieci i młodzieży w wieku <18 lat. Dane nie są dostępne. **Sposób podawania** Produkt leczniczy VYDURA® jest przeznaczony do podawania doustnego. Liofilizat doustny należy umieścić na języku lub pod językiem. Ulegnie on rozpuszczeniu w jamie ustnej i można go stosować bez płynu. Pacjentów należy poinstruować, aby otwierali blister suchymi rękoma oraz aby zapoznali się z ulotką dołączoną do opakowania w celu uzyskania pełnych instrukcji. **PRZECIWSKAZANIA** Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą: żelatyna, mannitol, aromat miętowy, sukraloza. **SPECJALNE OSTRZEŻENIA I ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE STOSOWANIA** U mniej niż 1% pacjentów leczonych rimegepantem w badaniach klinicznych wystąpiły reakcje nadwrażliwości, w tym duszność i wysypka. Reakcje nadwrażliwości, w tym ciężkie reakcje nadwrażliwości, mogą wystąpić po kilku dniach od podania produktu leczniczego. W razie wystąpienia reakcji nadwrażliwości należy przerwać podawanie rimegepantu i wdrożyć odpowiednie leczenie. Stosowanie produktu leczniczego VYDURA® nie jest zalecane: u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby; u pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek (CrCl <15 ml/min); w sytuacji jednoczesnego stosowania silnych inhibitorów enzymu CYP3A4; w sytuacji jednoczesnego stosowania silnych lub umiarkowanych induktorów enzymu CYP3A4. Ból głowy z nadużywania leków (ang. *medication overuse headache* – MOH). Nadużywanie każdego rodzaju produktów leczniczych stosowanych na ból głowy może doprowadzić do jego nasilenia. W razie podejrzenia lub wystąpienia takiej sytuacji należy zasięgnąć porady lekarza, a leczenie powinno zostać przerwane. Należy podejrzewać rozpoznanie MOH w przypadku pacjentów, u których często lub codziennie występują bóle głowy mimo (lub z powodu) regularnego stosowania produktów leczniczych przeznaczonych do leczenia ostrego bólu głowy. **INTERAKCJE Z INNYMI PRODUKTAMI LECZNICZYMI I INNE RODZAJE INTERAKCJI** Rimegepant jest substratem enzymu CYP3A4 oraz transporterów wypływu — glikoproteiny P (P-gp) i białka oporności raka piersi (ang. *breast cancer resistance protein* – BCRP). **Inhibitory enzymu CYP3A4** Inhibitory enzymu CYP3A4 powodują zwiększenie stężenia rimegepantu w osoczu. Nie jest zalecane jednoczesne podawanie rimegepantu z silnymi inhibitorami enzymu CYP3A4 (np. kłarytromycyna, itrakonazolem, rytonawirem). Jednoczesne podawanie rimegepantu z itrakonazolem skutkowało istotnym zwiększeniem ekspozycji na rimegepant (4-krotnym wzrostem wartości AUC i 1,5-krotnym wzrostem wartości C_{max}). Jednoczesne podawanie rimegepantu z produktami leczniczymi, które w umiarkowanym stopniu hamują aktywność enzymu CYP3A4 (np. diltiazemem, erytromycyną, flukonazolem), może zwiększać ekspozycję na rimegepant. Jednoczesne podawanie rimegepantu z flukonazolem skutkowało zwiększeniem ekspozycji na rimegepant (1,8-krotnym wzrostem wartości AUC) bez istotnego wpływu na wartość C_{max}. Należy unikać przyjmowania w ciągu 48 godzin kolejnej dawki rimegepantu, jeśli jest on stosowany razem z umiarkowanymi inhibitorami enzymu CYP3A4 (np. flukonazolem). **Induktory enzymu CYP3A4** Induktory enzymu CYP3A4 powodują zmniejszenie stężenia rimegepantu w osoczu. Nie jest zalecane jednoczesne podawanie produktu leczniczego VYDURA® z silnymi induktorami enzymu CYP3A4 (np. fenobarbitalem, ryfampicyną, zieleniu dziurawca zwyczajnego [*Hypericum perforatum*]) ani z umiarkowanymi induktorami enzymu CYP3A4 (np. bozentanem, efawirenzem, modafinilem). Efekt indukcji aktywności enzymu CYP3A4 może utrzymywać się przez maksymalnie 2 tygodnie po przerwaniu stosowania silnego lub umiarkowanego induktora enzymu CYP3A4. Jednoczesne podawanie rimegepantu z ryfampicyną skutkowało istotnym zmniejszeniem ekspozycji na rimegepant (zmniejszenie wartości AUC o 80% i wartości C_{max} o 64%), co może prowadzić do utraty skuteczności. **Inhibitory glikoproteiny P oraz białka BCRP** Inhibitory transporterów wypływu – P-gp i BCRP – mogą prowadzić do zwiększenia stężenia rimegepantu w osoczu. Należy

uniknąć przyjmowania w ciągu 48 godzin kolejnej dawki produktu leczniczego VYDURA®, jeśli jest on jednocześnie stosowany z silnymi inhibitorami P-gp (np. cyklosporyną, werapamillem, chinidyną). Jednoczesne podawanie rimegepantu z cyklosporyną (silnym inhibitorem P-gp) i białka BCRP) lub chinidyną (selektywnym inhibitorem P-gp) skutkowało istotnym zwiększeniem, o podobnym nasileniu, ekspozycji na rimegepant (zwiększeniem wartości AUC i C_{max} o >50%, jednak mniejszym niż dwukrotny). **WPLYW NA PŁODNOŚĆ, CIĄŻĘ I LAKTACJĘ** Cięża Dane dotyczące stosowania rimegepantu u kobiet w ciąży są ograniczone. W badaniach u zwierząt wykazano, że rimegepant nie powoduje obumarcia zarodka, a dla istotnych klinicznie poziomów ekspozycji nie zaobserwowano wpływu teratogennego. Niepożądany wpływ na rozwój zarodka i płodu (zmniejszenie masy ciała płodu oraz większa częstość występowania zaburzeń budowy układu kostnego u szczurów) po podaniu rimegepantu w okresie ciąży stwierdzono jedynie dla ekspozycji związanych z toksycznym wpływem na matkę (przekraczających około 200-krotny poziom ekspozycji klinicznej). W celu zachowania ostrożności zaleca się unikanie stosowania produktu leczniczego VYDURA® w okresie ciąży. **Karmienie piersią** W jednoosrodkowym badaniu z udziałem 12 kobiet karmiących piersią, które otrzymały pojedynczą dawkę 75 mg rimegepantu, w mleku ludzkim stwierdzono minimalne stężenia rimegepantu. Szacuje się, że względny odsetek dawki przyjętej przez matkę, która trafi do niemowlęcia, nie przekracza 1%. Brak danych dotyczących wpływu na produkcję mleka. Należy wziąć pod uwagę i rozważyć korzystny wpływ karmienia piersią na rozwój oraz stan zdrowia dziecka, a także kliniczną potrzebę zastosowania produktu leczniczego VYDURA® u matki wobec wszelkich możliwych działań niepożądanych u karmionego dziecka wynikających ze stosowania rimegepantu przez matkę lub z występującej u niej choroby. **Płodność** W badaniach u zwierząt nie wykazano istotnego klinicznie wpływu na płodność u samic i samców. **DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANE** Podsumowanie profilu bezpieczeństwa Najczęściej występującym działaniem niepożądanym w przypadku leczenia doraźnego oraz profilaktyki migreny były nudności – odpowiednio u 1,2% i 1,4% pacjentów. Większość działań niepożądanych miała nasilenie łagodne lub umiarkowane. Nadwrażliwość, w tym duszność i ciężka wysypka, wystąpiła u mniej niż 1% leczonych pacjentów. **Tabularyczne zestawienie działań niepożądanych** W Tabeli 1 przedstawiono działania niepożądane z podziałem według klasyfikacji układow i narządów MedDRA. Poszczególne kategorie częstości dla każdego działania niepożądanego produktu leczniczego opierają się na następującej konwencji (CIOMS III): bardzo często (≥1/10); często (≥1/100 do <1/10); niezbyt często (≥1/1000 do <1/100); rzadko (≥1/10 000 do <1/1000); bardzo rzadko (<1/10 000).

Tabela 1 Lista działań niepożądanych

Klasyfikacja układow i narządów	Działanie niepożądane	Częstość występowania
Leczenie doraźne		
Zaburzenia układu immunologicznego	Nadwrażliwość, w tym duszność i ciężka wysypka	Niezbyt często
Zaburzenia żołądka i jelit	Nudności	Często
Leczenie profilaktyczne		
Zaburzenia żołądka i jelit	Nudności	Często

Długoterminowe bezpieczeństwo stosowania Bezpieczeństwo stosowania rimegepantu w ujęciu długoterminowym oceniono w dwóch trwających jeden rok fazach przedłużenia badań prowadzonych metodą otwartej próby; 1662 pacjentów otrzymało rimegepant przez co najmniej 6 miesięcy, a 740 przez co najmniej 12 miesięcy w ramach leczenia doraźnego lub profilaktyki. **Opis wybranych działań niepożądanych** **Reakcje nadwrażliwości** Nadwrażliwość, w tym duszność i ciężka wysypka, wystąpiła u mniej niż 1% pacjentów leczonych w ramach badań klinicznych. Reakcje nadwrażliwości mogą wystąpić po kilku dniach od podania leku. Zaobserwowano późne ciężkie reakcje nadwrażliwości. **Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych** Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych. Al. Jerozolimskie 181C, PL-02 222 Warszawa, tel.: +48 22 49 21 301, faks: +48 22 49 21 309, strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>. **PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU** Pfizer Europe MA EELG, Boulevard de la Plaine 17, 1050 Bruxelles, Belgia. **NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU** EU/1/22/1645/001; EU/1/22/1645/002; EU/1/22/1645/003. **DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA** Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 25 kwietnia 2022. **ORGAN WYDAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU** EMA. **DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO** 02.06.2023. Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <https://www.ema.europa.eu>. Lek wydawany na receptę (Rp).

Porównanie rimegepantu i galkanezumabu pod względem skuteczności i tolerancji w prewencji migreny epizodycznej – wyniki badania CHALLENGE-MIG

Comparison of effectiveness and tolerability between rimegepant and galcanezumab in the prevention of episodic migraine – results of the CHALLENGE-MIG study

dr n. med. Marcin Kopka

Centrum Medyczne NeuroProtect

STRESZCZENIE

Peptyd związany z genem kalcytoniny (CGRP) odgrywa kluczową rolę w patofizjologii migreny. W ostatnich kilku dekadach opracowano dwie nowe klasy leków – przeciwciała monoklonalne przeciw CGRP i jego receptorowi oraz antagonistów receptora CGRP. Nie przeprowadzono wcześniej badań bezpośrednio porównujących skuteczność różnych leków oddziałujących na ścieżkę CGRP w prewencji migreny. Celem randomizowanego, podwójnie zaślepionego badania IV fazy CHALLENGE-MIG było porównanie galkanezumabu z rimegepantem pod względem skuteczności i bezpieczeństwa. Do badania włączono 580 chorych z rozpoznaniem epizodycznej migreny z aurą lub bez aury. Średnia wieku badanych wynosiła 42 lata. Większość (83%) stanowiły kobiety. Po 3 miesiącach terapii 62% leczonych galkanezumabem oraz 61% leczonych rimegepantem uzyskało zmniejszenie liczby dni z migreną w miesiącu o co najmniej 50%. Działania niepożądane związane z leczeniem odnotowano u 21% uczestników. W badaniu nie stwierdzono znaczących różnic między badanymi grupami. Nie obserwowano toksycznego wpływu na wątrobę ani negatywnego wpływu na parametry hemodynamiczne oraz wyniki badań laboratoryjnych. Odsetek chorych, którzy przegrali udział w badaniu z powodu działań niepożądanych, był niski (1%). Galkanezumab nie okazał się lepszy od rimegepantu, a obie interwencje terapeutyczne były skuteczne jako leczenie profilaktyczne u pacjentów z migreną epizodyczną. Profile skuteczności oraz bezpieczeństwa u chorych leczonych galkanezumabem lub rimegepantem były zgodne z poprzednimi badaniami.

Słowa kluczowe: rimegepant, galkanezumab, migrena, prewencja, antagonistą CGRP

Adres do korespondencji:

dr n. med. Marcin Kopka

Centrum Medyczne NeuroProtect

01-684 Warszawa, ul. Klauudyńy 16C; e-mail: marcin.kopka@neuroprotect.pl

ABSTRACT

Calcitonin gene-related peptide (CGRP) plays a critical role in migraine pathophysiology. In last few decades two new classes of drugs were developed – monoclonal antibodies against CGRP and its receptor and gepants. There have been no prior trials directly comparing the efficacy of different drugs acting on the CGRP pathway for migraine prevention. The objective of phase IV, randomized, double-blind CHALLENGE-MIG study was to directly compare efficacy and tolerability of galcanezumab with rimegepant. A total of 580 patients with diagnosis episodic migraine, with or without aura were included in this study. The mean age of participants was 42 years. Most of them (83%) were female. After 3 months of treatment, 62% of the patients in the galcanezumab group and 61% of patients in the rimegepant group had at least a 50% reduction in monthly migraine headaches. The treatment-emergent adverse events were reported by 21% of participants. There was no significant differences between groups in the study. No toxic effects on the liver or negative influences on hemodynamic or laboratory parameters were reported. The discontinuation rates due to adverse events in the study was low (1%). Galcanezumab was not superior to rimegepant, however the both interventions demonstrated efficacy as preventive treatments in participants with episodic migraine. The efficacy and safety profiles observed in participants treated with galcanezumab or rimegepant were consistent with previous studies.

Key words: rimegepant, galcanezumab, migraine, prevention, CGRP antagonist

WSTĘP

Zgodnie z aktualną wiedzą peptyd związany z genem kalcytoniny (CGRP, *calcitonin gene-related peptide*) odgrywa istotną rolę w patofizjologii migreny [1]. Z tego powodu stał się celem terapeutycznym i w ciągu ostatnich dwóch dekad opracowane zostały dwie grupy leków działające poprzez wpływ na ten szlak: antagoniści receptora CGRP (tzw. gepanty) oraz przeciwciała monoklonalne skierowane przeciwko samemu CGRP lub jego receptorowi [2].

Galkanezumab jest w humanizowanym przeciwciałem monoklonalnym, które zapobiega biologicznej aktywności CGRP przez połączenie z nim [3]. Podawany jest podskórnie co miesiąc. Pierwsza dawka tego leku wynosi 240 mg, a kolejne 120 mg. Skuteczność oraz dobrą tolerancję galkanezumabu w prewencji migreny epizodycznej i przewlekłej potwierdzono w randomizowanych badaniach kontrolowanych III fazy z grupą placebo [4, 5].

Jednym z antagonistów receptora CGRP jest rimegepant. Podaje się go w formie tabletek rozpuszczających się w jamie ustnej (ODT, *orally disintegrating tablet*). W profilaktyce migreny podawany jest co drugi dzień [6]. Skuteczność oraz bezpieczeństwo stosowania rimegepantu w prewencji napadów u chorych z migreną epizodyczną potwierdzono w randomizowanym, wieloośrodkowym (prowadzonym w Stanach Zjednoczonych), podwójnie zaślepionym badaniu III fazy z placebo [7].

Dotychczas przeprowadzono niewiele badań porównujących bezpośrednio (tzw. badania *head-to-head*) leki stosowane w profilaktyce migreny [8, 9]. W jednym z nich skuteczność topiramatu i propranololu były podobne [8]. W innym odsetek chorych przerywających leczenie erenumabem (jedno z przeciwciał monoklonalnych) był niższy niż topiramatem [9]. Brakowało natomiast badań bezpośrednio porównujących skuteczność dwóch terapii działających w mechanizmie blokowania szklaku CGRP.

CEL BADANIA CHALLENGE-MIG

Głównym celem badania CHALLENGE-MIG było sprawdzenie, czy galkanezumab jest skuteczniejszy od rimegepantu w prewencji napadów migreny u chorych z migreną epizodyczną. Było to pierwsze tego typu randomizowane badanie IV fazy, prowadzone od grudnia 2021 r. do maja 2023 r. w 75 ośrodkach w Stanach Zjednoczonych [10].

Głównym punktem końcowym był odsetek chorych, u których liczba dni z migreną (MHD, *migraine headache day*) w miesiącu zmniejszyła się co najmniej o 50%. Okres obserwacji w badaniu wynosił 3 miesiące. Dodatkowymi punktami końcowymi były m.in. odsetki chorych, u których liczba dni z bólem głowy zmniejszyła się co najmniej o 75% i 100%. Oceniano również zmianę liczby dni z migreną w miesiącu (dodatkowo liczba dni z migreną, w których konieczne było stosowanie leków doraźnych). Wpływ na jakość życia oceniano za pomocą kwestionariusza MSQ (*Migraine-Specific Quality*

of Life Questionnaire version 2.1) oraz MIDAS (Migraine Disability Assessment) [10].

BADANA GRUPA W BADANIU CHALLENGE-MIG

Do badania włączono osoby w wieku od 18 do 75 lat z potwierdzonym co najmniej od roku rozpoznaniem migreny z aurą lub bez aury zgodnie z Międzynarodową Klasyfikacją Bólów Głowy, wersja 3 beta (*International Classification of Headache Disorders – ICHD-3 beta*), które zachorowały przed 50. r.ż. i miały od 4 do 14 napadów migreny w miesiącu [10].

Z uwagi na możliwe interakcje lekowe z rimegepantem z udziału w badaniu wykluczono chorych aktualnie leczonych umiarkowanymi lub silnymi inhibitorami enzymu CYP3A4. Ponadto wykluczano chorych z ostrymi incydentami sercowo-naczyniowymi, które wystąpiły w ciągu 6 miesięcy przed włączeniem do badania. Podobnie wykluczano osoby z chorobami wątroby (w oparciu o wyniki prób wątrobowych) oraz istotnymi chorobami psychiatrycznymi.

Ostatecznie do badania włączono 580 osób, które randomizowano do dwóch grup. W pierwszej chorzy otrzymywali galkanezumab w iniekcjach podskórnych oraz tabletki z placebo ($n = 287$), natomiast w drugiej grupie tabletki z rimegepantem oraz iniekcje podskórne z placebo ($n = 293$). Większość badanych stanowiły kobiety rasy białej. Średnia wieku wynosiła 42 lata. Średnia liczba dni z migreną wynosiła 8. U większości chorych (84,1%) wcześniej nie stosowano leczenia profilaktycznego migreny [10].

SKUTECZNOŚĆ TERAPII W BADANIU CHALLENGE-MIG

W badaniu nie osiągnięto głównego punktu końcowego (nie wykazano większej skuteczności galkanezumabu niż rimegepantu). Odsetki chorych, u których MHD zmniejszyła się co najmniej o 50% po zakończeniu 3-miesięcznego podwójnie zaślepionego okresu badania, nie różniły się istotnie (62% w grupie leczonej galkanezumabem i 61% w grupie leczonej rimegepantem) [10]. W przypadku galkanezumabu odsetek chorych uzyskujących odpowiedź na leczenie (redukcja MHD co najmniej o 50%) był podobny jak w badaniach EVOLVE-1 i EVOLVE-2 [4, 5]. Natomiast u chorych leczonych rimegepantem okazał się istotnie wyższy niż w badaniu rejestracyjnym (61% vs 49%) [7]. Warto podkreślić, że w omawianym badaniu CHALLENGE-MIG chorzy otrzymywali badane substancje w postaci iniekcji podskórnych oraz tabletek, natomiast w po-

przednim badaniu z rimegepantem tylko tabletki. Bardziej inwazyjne metody terapii, takie jak iniekcje, z reguły mają w badaniach wyższą odpowiedź placebo od tabletek [11]. Ponadto w badaniu CHALLENGE-MIG u 84% chorych nie stosowano wcześniej leczenia profilaktycznego, a u 11% co najmniej jedna metoda terapii okazała się nieskuteczna. Dla porównania w badaniu *head-to-head* porównującym erenumab i topiramatem w profilaktyce migreny epizodycznej odsetek chorych, u których nie stosowano w wywiadzie profilaktyki migreny, był o 25% niższy, a u co trzeciego pacjenta poprzednie terapie nie były skuteczne [9]. W badaniach z erenumabem u pacjentów z migreną epizodyczną i przewlekłą odsetek uzyskujących zmniejszenie MHD co najmniej o 50% był trzykrotnie wyższy wśród badanych nieleczonych profilaktycznie niż wśród tych, u których zastosowanie jednej lub dwóch terapii w prewencji migreny nie zakończyło się sukcesem [12, 13]. W badaniu CHALLENGE-MIG nie było istotnych różnic w drugorzędowych punktach końcowych. Średnia liczba dni z MHD zmniejszyła się w grupie leczonej galkanezumabem i w grupie leczonej rimegepantem odpowiednio o 4,8 dnia i 4,4 dnia. Natomiast liczba MHD, w których chorzy stosowali dodatkowo leki doraźne, zmniejszyła się odpowiednio o 4 dni i 3,5 dnia. Odsetki chorych uzyskujących redukcję MHD o co najmniej 75% w grupie leczonej galkanezumabem i grupie leczonej rimegepantem wynosiły 37% i 33%. Natomiast uwolnienie od napadów (100-procentowa odpowiedź) uzyskało odpowiednio 18% i 15% [10].

BEZPIECZEŃSTWO TERAPII W BADANIU CHALLENGE-MIG

W badaniu nie odnotowano zgonów. W grupie leczonej galkanezumabem nie wystąpiły poważne działania niepożądane, natomiast w grupie przyjmującej rimegepant miał miejsce jeden przypadek zatoru płuc. Odsetki zgłaszanych działań niepożądanych związanych z terapią były podobne w obu badanych grupach (20,9% w grupie leczonej galkanezumabem i 20,5% w grupie leczonej rimegepantem) [10]. Najczęściej zgłaszanym zdarzeniem niepożądanym był COVID-19, odnotowywany równie często w obu badanych grupach. Nie stwierdzono istotnych różnic w parametrach życiowych oraz wynikach badań laboratoryjnych między badanymi grupami. Badanie ukończyło 90,9% chorych (odsetki były zbliżone w obu grupach). Najczęstszą przyczyną przedwczesnego ukończenia badania było wycofanie zgody przez chorego. Z powodu wystąpienia działań niepożądanych udział w badaniu przedwcześnie przerwał 1% chorych [10]. Podsumowując, profile działań niepożądanych były podobne do raportowanych w poprzednich badaniach [4, 5].

PODSUMOWANIE

Wyniki badania CHALLENGE-MIG sugerują porównywalną skuteczność podawanego podskórnie galkanezumabu i doustnie rimegepantu w prewencji migreny u chorych z migreną epizodyczną. Innymi słowy wskazują one na możliwość uzyskania skutecznego leczenia profilaktycznego niezależnie

od preferencji chorego. Należy podkreślić, że do wyciągnięcia ostatecznych wniosków konieczne jest potwierdzenie uzyskanych wyników w bezpośrednich badaniach porównujących inne leki oddziałujące w mechanizmie blokowania szlaku CGRP w prewencji migreny.

Piśmiennictwo

1. Ho TW, Connor KM, Zhang Y et al. Randomized controlled trial of the CGRP receptor antagonist telcagepant for migraine prevention. *Neurology*. 2014; 83(11): 958-66.
2. Waliszewska-Prosół M, Straburzyński M, Kopka M et al. Migrena – współczesne metody leczenia, przyszłe terapie. *Pol Przegl Neurol*. 2021; 17(1): 19-35.
3. Benschop RJ, Collins EC, Darling RJ et al. Development of a novel antibody to calcitonin gene-related peptide for the treatment of osteoarthritis related pain. *Osteoarthritis Cartil*. 2014; 22: 578-85 (erratum in: *Osteoarthritis Cartil*. 2014; 22: 1951. Nisenbaum ES [added]).
4. Stauffer VL, Dodick DW, Zhang QI et al. Evaluation of galkanezumab for the prevention of episodic migraine: the EVOLVE-1 randomized clinical trial. *JAMA Neurol*. 2018; 75: 1080-8.
5. Skljarevski V, Matharu M, Millen BA et al. Efficacy and safety of galcanezumab for the prevention of episodic migraine: results of the EVOLVE-2 Phase 3 randomized controlled clinical trial. *Cephalalgia*. 2018; 38: 1442-54.
6. Kopka M. Rimegepant w leczeniu migreny. *Neurologia po Dyplomie*. 2022; 6(17): 23-7.
7. Croop R, Lipton RB, Kudrow D et al. Oral rimegepant for preventive treatment of migraine: a phase 2/3, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2021; 397(10268): 51-60.
8. Chowdhury D, Bansal L, Duggal A et al. TOP-PRO study: a randomized double-blind controlled trial of topiramate versus propranolol for prevention of chronic migraine. *Cephalalgia*. 2022; 42: 396-408.
9. Reuter U, Ehrlich M, Gendolla A et al. Erenumab versus topiramate for the prevention of migraine – a randomised, double-blind, active-controlled phase 4 trial. *Cephalalgia*. 2022; 42: 108-18.
10. Schwedt TJ, Myers Oakes TM, Martinez JM et al. Comparing the Efficacy and Safety of Galcanezumab Versus Rimegepant for Prevention of Episodic Migraine: Results from a Randomized, Controlled Clinical Trial. *Neurol Ther*. 2024; 13(1): 85-105.
11. Diener HC. Placebo effects in treating migraine and other headaches. *Curr Opin Investig Drugs*. 2010; 11: 735-9.
12. Goadsby PJ, Paemeleire K, Broessner G et al. Efficacy and safety of erenumab (AMG334) in episodic migraine patients with prior preventive treatment failure: a subgroup analysis of a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Cephalalgia*. 2019; 39: 817-29.
13. Ashina M, Tepper S, Brandes JL et al. Efficacy and safety of erenumab (AMG334) in chronic migraine patients with prior preventive treatment failure: a subgroup analysis of a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Cephalalgia*. 2018; 10: 1611-21.



Almozen

Almotryptan

Niezbędnik na migrenę!

DORAŻNE LECZENIE
BÓLU GŁOWY
W NAPADACH MIGRENY
Z AURĄ LUB BEZ AURY.



SIL Almozen



ZENTIVA

000667271/06/24

Almotryptan w praktyce klinicznej: co się zmieniło?

Almotriptan in clinical practice: what changed?

lek. Piotr Chądryński

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

STRESZCZENIE

Almotryptan od wielu lat jest jednym z podstawowych leków stosowanych w doraźnej terapii migreny. Powyższy fakt odzwierciedlają rekomendacje ekspertów Polskiego Towarzystwa Bólów Głowy i Sekcji Bólów Głowy Polskiego Towarzystwa Neurologicznego dotyczące postępowania w migrenie. W 2023 r. do obrotu na polskim rynku wprowadzono preparaty almotryptanu dostępne bez recepty, co w kontekście mechanizmu działania leku wywołało w środowisku eksperckim pewne obawy związane z bezpieczeństwem pacjentów. W niniejszej charakterystyce almotryptanu omówiono działanie kliniczne i profil tolerancji leku, ze szczególnym uwzględnieniem bezpieczeństwa stosujących go pacjentów.

Słowa kluczowe: almotryptan, agoniści 5-HT_{1B/D}, migrena, leczenie doraźne

ABSTRACT

For many years, almotriptan has been one of the fundamental drugs in the acute treatment of migraine attacks. The almotriptan's status is well-established in the experts' recommendations of the Polish Headache Society and the Headache Section of the Polish Neurological Society. In the year 2023, an over-the-counter almotriptan was introduced in Poland and due to the almotriptan's mechanism of action, safety issues were raised by the experts. In this article, the author describes clinical effects and tolerability of almotriptan, with special section regarding safety of almotriptan, which is now easily accessible in Poland.

Key words: almotriptan, 5-HT_{1B/D} agonists, migraine, acute treatment

Adres do korespondencji:

lek. Piotr Chądryński

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

WPROWADZENIE

Ostatnie lata obfitowały w liczne innowacje dotyczące leczenia migreny, natomiast rok 2023 przyniósł szczególną zmianę, jaką było pojawienie się preparatu almotryptanu dostępnego bez recepty (OTC, *over-the-counter*). To pierwszy i jak dotąd jedyny tryptan OTC dostępny w Polsce, mimo że w innych krajach tego typu rozwiązania stosowane są od stosunkowo długiego czasu [1, 2]. Ze względu na charakter terapii z wykorzystaniem tryptanów, w środowisku eksperckim na całym świecie podnoszone są liczne obawy dotyczące uogólnienia dostępu do tych leków. Obecnie jednak tryptany nadal stanowią złoty standard w leczeniu napadów migreny [3, 4]. Przedstawiona poniżej charakterystyka almotryptanu przybliży możliwe korzyści z jego stosowania, ale również zwróci uwagę na zagrożenia wynikające z łatwej dostępności leku.

CHARAKTERYSTYKA ALMOTRYPTANU

Almotryptan, jak i inne leki tryptanowe, należy do grupy selektywnych agonistów receptorów 5-HT_{1B/1D} stosowanych w leczeniu doraźnym napadów migreny. Lek ten nie znalazł jak dotąd zastosowania w innych jednostkach chorobowych, dlatego też podstawowym warunkiem wdrożenia almotryptanu do terapii jest prawidłowe rozpoznanie napadu migreny, zgodnie z aktualnie obowiązującą trzecią edycją Międzynarodowej Klasyfikacji Bólów Głowy (ICHD-3, *International Classification of Headache Disorders*) [4–6]. Almotryptan na polskim rynku występuje w postaci tabletek do stosowania doustnego, w jednej zunifikowanej dawce 12,5 mg. Substancja cechuje się dużą biodostępnością przy podaniu doustnym, szacowaną na 70%. Maksymalne stężenie (C_{max}) w surowicy lek osiąga po 1–1,5 h, natomiast w pierwszej godzinie uzyskiwane jest ok. 75% C_{max}. Początek działania leku można zaobserwować już po 30–60 min [4, 7]. Skuteczność almotryptanu (dla dawki 12,5 mg) w uzyskiwaniu istotnej redukcji dolegliwości bólowych po 2 h od zastosowania szacuje się na ok. 64% w porównaniu z 35% w grupie placebo. Całkowite ustąpienie bólu po 2 h osiąga ok. 36% pacjentów (14% w grupie placebo) [7]. Ponadto wykazano, iż skuteczność almotryptanu istotnie wzrasta, jeśli zostanie on zastosowany w pierwszej godzinie od wystąpienia bólu [7]. Co ważne, almotryptan wpływa również na objawy towarzyszące migrenie, takie jak nudności, wymioty, światłowstręt i nadwrażliwość na dźwięki, redukując ich natężenie w odczuwalnym dla pacjenta stopniu [7]. Stosowanie każdego tryptanu wiąże się z ryzykiem nawrotu bólu. W przypadku almotryptanu ryzyko nawrotu w pierwszych 24 h od ustąpienia dolegliwości wynosi 18–27% [7]. Najkorzystniejszy stosunek korzyści do ryzyka związanego z leczeniem almotryptanem określono dla dawki 12,5 mg [4, 7]. Najczęstsze działania niepożądane związane ze stosowaniem almotryptanu przedstawiono w tabeli 1 [7, 8]. Ze względu na naczynioskurczowy mechanizm

działania leku uwagę należy zwrócić przede wszystkim na działania niepożądane związane z układem sercowo-naczyniowym. Ryzyko wystąpienia powikłań sercowo-naczyniowych związanych z zastosowaniem leku jest znikome u prawidłowo dobranej grupy pacjentów [7]. Należy jednak podkreślić, że w literaturze istnieją pojedyncze opisy przypadków wystąpienia poważnych zaburzeń rytmu serca, zawałów serca i udarów mózgu w związku z zastosowaniem tryptanu [4, 9]. W ostatnio opublikowanym badaniu przeprowadzonym na podstawie danych z rejestrów duńskich potwierdzono, że ogólne ryzyko wystąpienia zawału serca lub udaru mózgu u osób stosujących tryptany jest minimalne, o ile nie współwystępują czynniki zwiększające ryzyko sercowo-naczyniowe. W tabeli 2 przedstawiono czynniki zwiększające ryzyko wystąpienia poważnych powikłań ze strony układu sercowo-naczyniowego w związku ze stosowaniem tryptanów [10]. Warto wspomnieć, że almotryptan odznacza się również bardzo niskim ryzykiem interakcji z innymi lekami [7]. Eliminacja leku z organizmu odbywa się w 45–50% w postaci niezmienionej z moczem oraz w mniej niż 5% przez przewód pokarmowy, natomiast pozostała część leku jest metabolizowana w wątrobie do nieaktywnych metabolitów. Ze względu na mechanizm wydalania leku z organizmu u osób z upośledzeniem czynności nerek zaleca się nie przekraczać maksymalnej dobowej dawki 12,5 mg [7].

Tabela 1. Najczęściej występujące działania niepożądane związane z terapią almotryptanem.

Zawroty głowy
Senność
Nudności, wymioty
Zmęczenie
Parestezje
Ból głowy
Dzwonienie w uszach
Kołatanie serca
Uczucie ucisku w gardle
Biegunka, niestrawność
Suchość błony śluzowej jamy ustnej
Bóle mięśni, bóle kości
Ból w klatce piersiowej

Tabela 2. Czynniki związane ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia zawału serca i udaru mózgu podczas stosowania terapii tryptanami [10].

Zawał serca	Udar mózgu
Nadciśnienie tętnicze	Nadciśnienie tętnicze
Wiek <60. r.ż.	Wiek <60. r.ż.
Przebyty ostry zespół wieńcowy	Płeć męska
	Przebyty epizod niedokrwienny mózgu
	Cukrzyca

ALMOTRYPTAN NA TLE INNYCH TERAPII PRZECIWMIGRENOWYCH

W metaanalizie przeprowadzonej przez Thorlunda i wsp. porównywano tryptany pod względem skuteczności. Almotryptan nie wyróżniał się szczególnie na tle innych tryptanów w odniesieniu do oceny efektywności po 2 h od zastosowania, natomiast wykazano, że jest dość skuteczny w utrzymywaniu trwałego efektu terapeutycznego ocenianego po 24 h [7, 11]. Warto odnotować, że nieskuteczność jednego tryptanu nie oznacza nieskuteczności innego leku z tej samej grupy. W przypadku nieskuteczności leczenia danym tryptanem w trzech kolejnych napadach migreny zaleca się wypróbowanie innego tryptanu [4, 6]. W następnej metaanalizie opracowanej przez Thorlunda i wsp. wykazano korzystny profil tolerancji almotryptanu w porównaniu z innymi lekami tryptanowymi. Almotryptan nie zwiększał istotnie ryzyka wystąpienia działań niepożądanych związanych z leczeniem w stosunku do placebo, inaczej niż w przypadku sumatryptanu, eletriptanu, ryzatryptanu i zolmitryptanu. Stosowanie almotryptanu wiązało się jednak z częstszym występowaniem wymiotów w przebiegu leczenia niż w przypadku zastosowania innych leków [12]. Warto pomyśleć o zmianie terapii na almotryptan, jeżeli pacjent źle toleruje inne tryptany, a jednocześnie rzadko doświadcza nudności i wymiotów w trakcie napadów migreny. W 2021 r. ukazała się metaanaliza opracowana przez Yanga i wsp., w której porównano tryptany z nowoczesnymi terapiami przeciwmigrenowymi (ditanami i gepantami). Almotryptan w dawce 12,5 mg miał lepszą skuteczność niż lasmiditan, ubrogepant i rimegepant oraz korzystniejszy profil tolerancji niż lasmiditan [13].

REKOMENDACJE EKSPERTÓW POLSKIEGO TOWARZYSTWA BÓLÓW GŁOWY I SEKCJI BÓLÓW GŁOWY POLSKIEGO TOWARZYSTWA NEUROLOGICZNEGO

Jak wspomniano, jedynym wskazaniem do zastosowania almotryptanu jest doraźne leczenie pojedynczego napadu migreny. Leku nie należy stosować w terapii prewencyjnej napadów migreny, a jego nadużywanie może prowadzić do takich powikłań jak ból głowy z nadużywania leków przeciwbólowych (MOH, *medication overuse headache*). Rekomendowana dawka leku służąca do przerwania pojedynczego napadu migreny wynosi 12,5 mg. W przypadku nawrotu dolegliwości bólowych w ciągu 24 h, jednak nie wcześniej niż 2 h od podania leku, dopuszcza się zastosowanie dodatkowej dawki 12,5 mg almotryptanu. Zaleca się, aby almotryptan oraz pozostałe leki tryptanowe stosowane były w napadach migreny o większym natężeniu dolegliwości bólowych oraz u pacjentów, u których

proste leki przeciwbólowe nie przynoszą pożądanego efektu terapeutycznego lub są przeciwwskazane. Nie zaleca się rutynowego stosowania tryptanów u kobiet w ciąży i karmiących piersią, jednak dostępne, skąpe dane kliniczne wskazują, że tryptany prawdopodobnie są stosunkowo bezpieczne u kobiet w ciąży (niskie ryzyko wystąpienia wad wrodzonych u pacjentek stosujących sumatryptan w I trymestrze). Ponadto jedynie 10% dawki tryptanów przedostaje się do mleka matki, dlatego też eksperci sugerują, że również w tej grupie populacyjnej tryptany wydają się bezpieczne [4].

STOSOWANIE TRYPTANÓW OTC

Stosowanie ogólnodostępnych tryptanów bez recepty jest praktykowane na całym świecie. Od roku 2006 preparaty sumatryptanu, naratryptanu, almotryptanu i zolmitryptanu zostały wprowadzone jako leki OTC w takich krajach jak Niemcy, Szwecja, Wielka Brytania czy Nowa Zelandia [2, 14]. W 2023 r. do ich grona dołączyła Polska, wprowadzając na rynek preparaty almotryptanu OTC. Już na początku upowszechniania dostępu do leków tryptanowych eksperci wyrażali obawy związane z tym faktem. Przede wszystkim łatwy dostęp do terapii doraźnej z pominięciem konsultacji specjalistycznej może sprzyjać nadużywaniu leków, stosowaniu ich w niewłaściwych wskazaniach bądź przyjmowaniu leku mimo występujących przeciwwskazań do jego zastosowania [3]. Według danych duńskich nadużywanie tryptanów w latach 2014–2019 wzrosło niemal dwukrotnie w stosunku do sytuacji z lat 1994–1999, przy czym 21,8% wszystkich dobowych dawek tryptanów zakupiły osoby nadużywające leku [6]. Szereg czynników, takich jak palenie tytoniu, niski status socjoekonomiczny, aktywność zawodowa i współwystępowanie chorób przewlekłych, może przyczyniać się do nadużywania leków OTC [15, 16]. Natomiast stosowanie leczenia profilaktycznego i szybko wdrożone konsultacje specjalistyczne mogą zapobiegać nadużywaniu leków OTC i rozwojowi MOH [15]. Należy zauważyć, że rozwój MOH po zastosowaniu tryptanów może być zdecydowanie szybszy niż w przypadku niesteroidowych leków przeciwzapalnych (minimum 10 vs 15 dni używania leków miesięcznie) [5]. W opublikowanym w 2019 r. badaniu przeprowadzonym na populacji duńskiej wśród pacjentów z MOH pokazano, że najczęściej nadużywanym lekiem jest łatwo dostępny paracetamol (41,9%), natomiast tryptany nadużywane są jedynie przez 12,6% pacjentów z MOH [16]. Ułatwienie dostępu do tryptanów może zmienić te proporcje. Dostępny w Polsce almotryptan OTC wydaje się cieszyć dużym powodzeniem wśród pacjentów z bólami głowy. Na podstawie doświadczeń własnych autora należy podkreślić, że po preparaty almotryptanu OTC sięgają zarówno pacjenci z wcześniej prawidłowo rozpoznaną migreną, jak i osoby, które nie przeszły specjalistycznego procesu

diagnostycznego. W części przypadków łatwy dostęp do leku może uratować doświadczonego migrenika, natomiast w innych sytuacjach pojawia się ryzyko stworzenia niebezpiecznej dla pacjenta sytuacji. Zdarzają się przypadki, kiedy lek zostaje zakupiony przez pacjenta ze współwystępującymi czynnikami zwiększającymi ryzyko sercowo-naczyniowe, co zwiększa zagrożenie związane ze stosowaniem leku, jak przedstawiono wyżej. Przeciwwskazania do stosowania almotryptanu przedstawiono w tabeli 3 [4, 8]. Zniesienie konieczności wypisania recepty na lek może przynosić jednak pewne korzyści. Eksperti przede wszystkim zwracają uwagę na możliwości lepszej kontroli napadów migreny i związane z tym zalety ekonomiczne. Łatwiejszy dostęp do skutecznej terapii antymigrenowej może zredukować koszty związane ze zjawiskami prezenteizmu i absenteizmu, czyli spadkiem lub brakiem produktywności pacjenta w związku z chorobą [3]. Millier i wsp. w 2013 r. ocenili potencjalne korzyści finansowe z ewentualnego wprowadzenia tryptanów w formie OTC w sześciu krajach Europy: Francji, Wielkiej Brytanii, Hiszpanii, Włoszech, Niemczech i Polsce. W modelu ekonomicznym uwzględniono koszty bezpośrednio (np. cenę leku dla pacjenta) i pośrednio (np. absenteizm, prezenteizm, dodatkowe wizyty lekarskie). W wyniku analizy stwierdzono, że ogólny zysk z wprowadzenia leków OTC dla systemów ochrony zdrowia wyniósłby ok. 13% całego kosztu związanego z leczeniem migreny, jednak najwięcej zyskałyby kraje, w których tryptany są refundowane (przeniesienie kosztów na pacjenta). W przypadku Polski szacunkowy roczny zysk z perspektywy społeczeństwa wyniósłby 0,7 mln złotych przy ogólnych kosztach związanych z migreną rzędu 275 mln złotych (dane na rok 2013) [17]. Eksperti zakładają również, że w ramach wprowadzenia tryptanów OTC część obowiązków związanych z adekwatnym leczeniem migreny i bólów głowy powinna zostać przeniesiona na farmaceutów. Zadaniem tej grupy powinno być upewnienie się, że pacjent zastosuje lek w prawidłowym wskazaniu, zgodnie z aktualnymi rekomendacjami i charakterystyką produktu leczniczego, a także zebranie

wywiadu dotyczącego potencjalnych przeciwwskazań do stosowania [3, 18]. Należy zaznaczyć, że prawidłowe rozpoznanie migreny może sprawiać problem nawet wykwalifikowanej kadrze medycznej, takiej jak lekarze pierwszego kontaktu czy lekarze specjaliści [19]. Nasuwa się pytanie, czy farmaceuci w Polsce są grupą gotową na przyjęcie rzeszy pacjentów z bólami głowy chcących zakupić tryptan OTC?

Tabela 3. Przeciwwskazania do stosowania almotryptanu.

Niekontrolowane/ciężkie nadciśnienie tętnicze
Choroba niedokrwienna serca
Przebyty zawał mięśnia sercowego
Dławica Prinzmetal
Przebyty udar mózgu lub przemijający napad niedokrwienia mózgu
Choroba naczyń obwodowych
Równoległe stosowanie ergotaminy, pochodnych ergotaminy i innych agonistów receptorów 5-HT _{1B/D}
Ciężkie zaburzenia czynności wątroby
Ciąża i karmienie piersią

PODSUMOWANIE

Almotryptan pozostaje jedną z najskuteczniejszych metod leczenia napadów migreny, a jego pozycja w rekomendacjach ekspertów jest niezmienna od wielu lat. Pomimo wprowadzenia nowych skutecznych form terapii doraźnej napadów migreny tryptany pozostają złotym standardem leczenia. Wśród tryptanów almotryptan wyróżnia się przede wszystkim zaskakująco dobrym profilem bezpieczeństwa, jednak pod warunkiem stosowania w prawidłowo dobranej grupie pacjentów. Okoliczności związane ze zniesieniem kontroli dostępu do tryptanów podnoszą kwestie bezpieczeństwa terapii, ponieważ w opinii ekspertów migrena jest schorzeniem, które należy kontrolować i leczyć w gabinetach lekarskich, a nie wyłącznie w aptece.

Piśmiennictwo

1. von Euler M, Keshani S, Baatz K et al. Utilization of triptans in Sweden; analyses of over the counter and prescription sales. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2014; 23(12): 1288-93. <http://doi.org/10.1002/pds.3681>.
2. Barrenberg E, Garbe E. From prescription-only (Rx) to over-the-counter (OTC) status in Germany 2006–2015: pharmacological perspectives on regulatory decisions. *Eur J Clin Pharmacol.* 2017; 73(7): 901-10. <http://doi.org/10.1007/s00228-017-2240-4>.
3. Tfelt-Hansen P, Steiner TJ. Over-the-counter triptans for migraine: What are the implications? *CNS Drugs.* 2007; 21(11): 877-83. <http://doi.org/10.2165/00023210-200721110-00001>.
4. Stępień A, Kozubski W, Rozniecki JJ et al. Migraine treatment recommendations developed by an expert group of the polish headache society, the headache section of the polish neurological society, and the polish pain society. *Neurol Neurochir Pol.* 2021; 55(1): 33-51. <http://doi.org/10.5603/PJNNS.A2021.0007>.
5. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS). The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. *Cephalalgia.* 2018; 38(1): 1-211. <http://doi.org/10.1177/0333102417738202>.
6. Davidsson OB, Olofsson IA, Kogelman LJA et al. Twenty-five years of triptans – a nationwide population study. *Cephalalgia.* 2021; 41(8): 894-904. <http://doi.org/10.1177/0333102421991809>.
7. Pascual J, Vila C. Almotriptan: a review of 20 years' clinical experience. *Expert Rev Neurother.* 2019; 19(8): 759-68. <http://doi.org/10.1080/14737175.2019.1591951>.
8. Charakterystyka Produktu Leczniczego Almozen. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/herceptin-epar-product-information_pl.pdf.
9. Hill S, La K. Triptan-Induced Torsades de Pointes and Ventricular Fibrillation Cardiac Arrest: Case Report and Review of the Literature. *Curr Drug Saf.* 2014; 9(3): 236-239. <http://doi.org/10.2174/1574886309666140601210750>.
10. Petersen CL, Hougaard A, Gaist D et al. Risk of Stroke and Myocardial Infarction Among Initiators of Triptans. *JAMA Neurol.* 2024; 81(3): 248-54. <http://doi.org/10.1001/jamaneurol.2023.5549>.
11. Thorlund K, Mills EJ, Wu P et al. Comparative efficacy of triptans for the abortive treatment of migraine: A multiple treatment comparison meta-analysis. *Cephalalgia.* 2014; 34(4): 258-67. <http://doi.org/10.1177/0333102413508661>.
12. Thorlund K, Toor K, Wu P et al. Comparative tolerability of treatments for acute migraine: A network meta-analysis. *Cephalalgia.* 2017; 37(10): 965-78. <http://doi.org/10.1177/0333102416660552>.
13. Yang CP, Liang CS, Chang CM et al. Comparison of New Pharmacologic Agents With Triptans for Treatment of Migraine A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Netw Open.* 2021; 4(10): E2128544. <http://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2021.28544>.
14. Frisk P, Sporrang SK, Ljunggren G et al. Utilisation of prescription and over-the-counter triptans: a cross-sectional study in Stockholm, Sweden. *Eur J Clin Pharmacol.* 2016; 72(6): 747-54. <http://doi.org/10.1007/s00228-016-2028-y>.
15. Alshareef M. Factors Associated with Over-the-Counter Analgesic Overuse among Individuals Experiencing Headache. *Clin Pract.* 2022; 12(5): 714-22. <http://doi.org/10.3390/clinpract12050074>.
16. Westergaard ML, Lau CJ, Allesøe K et al. Monitoring chronic headache and medication-overuse headache prevalence in Denmark. *Cephalalgia.* 2020; 40(1): 6-18. <http://doi.org/10.1177/0333102419876909>.
17. Millier A, Cohen J, Toumi M. Economic impact of a triptan Rx-to-OTC switch in six EU countries. *PLoS One.* 2013; 8(12): 1-11. <http://doi.org/10.1371/journal.pone.0084088>.
18. Booth S, Parsons R, Sunderland B et al. Managing migraine with over-the-counter provision of triptans: The perspectives and readiness of Western Australian community pharmacists. *PeerJ.* 2019; 2019(12). <http://doi.org/10.7717/peerj.8134>.
19. Ashina M, Katsarava Z, Do TP et al. Migraine: epidemiology and systems of care. *Lancet.* 2021; 397(10283): 1485-95. [http://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)32160-7](http://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)32160-7).

Zastosowanie zolmitryptanu w postaci ODT w leczeniu doraźnym migreny

The use of zolmitriptan ODT in the emergency treatment of migraine

lek. Aleksandra Stankowska

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

STRESZCZENIE

Zolmitryptan, podobnie jak inne tryptany, pozostaje standardem leczenia w napadzie migreny. Pacjenci mają do dyspozycji wiele formułek leków z tej grupy, co pozwala dostosować terapię do indywidualnych potrzeb. Zolmitryptan w postaci tabletki ulegającej rozpadowi w jamie ustnej (podobnie jak inne tryptany) ma udowodnioną skuteczność, dobrą tolerancję i korzystny profil bezpieczeństwa, a jego podanie wiąże się z niewielkim ryzykiem istotnych działań niepożądanych. Po niepowodzeniu zastosowania leków pierwszego wyboru w leczeniu napadu migreny w warunkach pomocy doraźnej istnieją inne możliwości terapeutyczne w oparciu o preparaty dostępne w Polsce: tryptany i nową opcję terapeutyczną – gepanty.

Słowa kluczowe: migrena, pierwotne bóle głowy, tryptany, zolmitryptan

ABSTRACT

Zolmitriptan, like other triptans, remains the standard of treatment for migraine pain. Among triptans, patients have many drug formulas at their disposal, allowing them to adjust the treatment to their needs. Zolmitriptan in the form of disintegrating tablets is similar to other drugs from the triptan group, has a proven effectiveness, good tolerability and safety profile, low risk of side effects. In case of failure to use the first choice medicines in migraine treatment, other possibilities have been given in Poland: triptans and a new therapeutic option – gepantas.

Key words: migraine, primary headaches, triptans, zolmitriptan

Adres do korespondencji:

lek. Aleksandra Stankowska

Oddział Neurologii, Nowy Szpital w Świebodzinie

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

WSTĘP

Migrena jest przewlekłą chorobą neurologiczną zaliczaną do grupy pierwotnych, samoistnych bólów głowy. Charakteryzuje się nawracającymi napadami bólu głowy o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego ze współwystępującymi objawami autonomicznymi i neurologicznymi. Zgodnie z wytycznymi ICHD-3 (*International Classification of Headache Disorders 3rd edition*) ból migrenowy ma często charakter pulsujący, jednostronny, nasilany przez wysiłek fizyczny, z towarzyszącymi nudnościami lub wymiotami, nadwrażliwością na światło lub dźwięk, nadmierną wrażliwością na dotyk lub inne bodźce sensoryczne [1]. Napadów migreny doświadcza ok. 15% populacji (18% kobiet i 6% mężczyzn) w krajach zachodnich, a 20–40% pacjentów doświadcza więcej niż jednego napadu migrenowego w miesiącu [2]. Najczęstszy okres występowania choroby przypada między 25. a 55. r.ż. W przybliżeniu 1/3 osób z rozpoznaniem migreny spełnia kryteria migreny z aurą, a nawet ok. 3/4 pacjentów z wywiadem migreny doświadcza niecharakterystycznych objawów (takich jak ziewanie, nadmierne pragnienie, uczucie napięcia mięśni karku, ospałość czy potrzeba częstszego oddawania moczu), należących do grupy objawów zwiastunowych i będących zapowiedzią zbliżającego się napadu migreny [3, 4]. Według największego przeglądu oceniającego stopień utraty zdrowia spowodowanej chorobami, urazami i innymi czynnikami związanymi z płcią, wiekiem czy miejscem zamieszkania, czyli Global Burden of Disease study w wersji z 2019 r. (GBD2019), migrena pozostaje drugą (dla obydwu płci i wszystkich grup wiekowych) przyczyną niesprawności wyrażoną współczynnikiem lat przeżytych z niesprawnością (YLDs, *years lived with disability*). Z kolei współczynnik lat życia skorygowanych niesprawnością (DALYs, *disability-adjusted life years*) wskazuje na migrenę jako pierwszą przyczynę, przed bólem okolicy lędźwiowej kręgosłupa i zaburzeniami depresyjnymi, utraty zdrowych lat życia wśród młodych dorosłych kobiet [7].

LECZENIE DORAŻNE W NAPADZIE MIGRENY

Dostępny szeroki wybór leków z różnych grup pozwala na zastosowanie indywidualnego podejścia terapeutycznego opartego na objawach pacjenta, preferencjach, skuteczności leku, możliwych działaniach niepożądanych i kosztach [8, 9]. Autorzy rekomendacji Amerykańskiego Towarzystwa Bólu Głowy (AHS, *American Headache Society*) opublikowanych w 2021 r. opisują cele doraźnego leczenia napadu migreny, są nimi: szybkie i skuteczne uwolnienie od bólu i towarzyszących mu objawów, przywrócenie możliwości codziennego funkcjonowania, zminimalizowanie potrzeby powtarzania dawki leku czy stosowania leków dodatkowych, redukcja liczby wizyt na oddziałach ratun-

kowych, redukcja liczby wykonywanych badań obrazowych, zminimalizowanie skutków działań niepożądanych leków, racjonalne rozłożenie kosztów terapii [10].

Leczenie migreny polega na doraźnym zwalczaniu jej napadu, a u chorych z częstymi napadami – na zabezpieczeniu pacjenta przed nowymi napadami [11]. Zalecane jest wdrożenie jednej z trzech strategii postępowania w zależności od nasilenia bólu głowy (tab. 1).

Ból głowy o niewielkim lub lekkim nasileniu może być leczony niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi (NLPZ), natomiast nasilony ból głowy już na wstępnym etapie leczony jest tryptanami lub w razie braku skuteczności terapii lekami z tej grupy powinno się zastosować gepanty lub ditany. W jednej ze strategii początkowe leczenie ustala się przy uwzględnieniu kosztów i profilu działań niepożądanych; jeśli jednak terapia prostym lekiem przeciwbólowym nie przynosi oczekiwanych korzyści, wówczas przy kolejnym napadzie bólu głowy zaleca się zastosowanie silniejszego leku. W innej strategii postępowania zalecono stosowanie prostego leku przeciwbólowego na wstępnym etapie, jednak gdy nie przynosi to wymiernych korzyści, należy zamienić go na silniejszy w trakcie tego samego epizodu bólowego [12]. Inne leki o potwierdzonej w różnych, przeprowadzonych na przestrzeni wielu lat badaniach skuteczności w leczeniu napadu migrenowego, ale niebędące lekami pierwszego wyboru, to: kwas walproinowy (przeciwwskazany u kobiet w wieku rozrodczym niestosujących skutecznej antykoncepcji), antagoniści dopaminowi z grupy leków przeciwwymiotnych (jak metoklopramid i prochlorperazyne), dihydroergotamina, opioidy [13].

Paracetamol i niesteroidowe leki przeciwzapalne

Potwierdzono skuteczność paracetamolu i NLPZ (takich jak: kwas acetylosalicylowy, diklofenak, ibuprofen, naproksen) w leczeniu łagodnych napadów bólu głowy w migrenie [14]. Paracetamol ma mniejszą skuteczność niż leki z grupy NLPZ, jednak jego stosowanie nie sprzyja podrażnieniu błony śluzowej żołądka czy hamowaniu agregacji płytek krwi. Kwas acetylosalicylowy jest efektywnym lekiem w dawce 1,0 g, lecz jego stosowanie niesie za sobą większe ryzyko podrażnienia żołądka [15]. Lekiem często wybieranym przez pacjentów jest ibuprofen, dzieje się tak z uwagi na jego dobrą dostępność i tolerancję. Lek ten jednak ma dość krótki czas półtrwania, więc konieczne może okazać się powtórzenie dawki. Naproksen cechuje późniejszy początek działania, ale okres jego półtrwania jest odpowiednio dłuższy; standardowa dawka to 500 mg. W przeglądzie 12 badań oceniano połączenie 50 mg sumatriptanu z 500 mg naproksenu w stosunku do samodziel-

nego stosowania 85 mg sumatryptanu w leczeniu łagodnego, umiarkowanego i silnego bólu migrenowego. 3663 uczestników otrzymało sumatryptan z naprokselem, 3682 – placebo, 964 – wyłącznie sumatryptan, a 982 – wyłącznie naproksen. Brytyjscy autorzy przeglądu podają, że zastosowanie połączenia leków w napadzie bólu migrenowego okazało się skuteczniejsze niż zastosowanie osobno każdego z tych leków przy tej samej dawce, jednak dodatkowe korzyści w stosunku do zastosowania samego sumatryptanu nie były wielkie. U wielu uczestników uzyskano dobrą skuteczność leczenia (niezależnie od tego, czy podawano lek w połączeniu, czy osobno), gdy podawano je wcześniej podczas napadu migreny, kiedy ból był jeszcze łagodny [16]. Popularne wśród pacjentów z migreną stosowanie połączenia paracetamolu, kwasu acetylosalicylowego i kofeiny ma dość silne dowody skuteczności i może być stosowane jako leczenie pierwszego wyboru. Kofeina, tak jak dwa pozostałe związki, w specyficznych warunkach działa przeciwbólowo, przewyższając efekt placebo [17]. Powszechnie stosowana jest także sól sodowa metamizolu.

Tryptany

Tryptany nadal są uznawane za złoty standard leczenia napadu migrenowego o nasileniu umiarkowanym i dużym. Jako agoniści receptora 5-HT_{1B} i 5-HT_{1D} są to leki farmakologicznie specyficzne w migrenowym bólu głowy i mogą być stosowane w skutecznych dawkach przy relatywnie małym ryzyku działań niepożądanych. Tryptany łączą ten sam mechanizm działania, różnią zaś: sposób podawania, koszty leczenia i farmakokinetyka, co otwiera drogę do zindywidualizowania sposobu terapii w zależności od potrzeb pacjenta. Najwięcej doniesień i badań potwierdzających skuteczność dotyczy podskórnego podawania sumatryptanu, ryzatryptanu i zolmitryptanu w postaci tabletek ulegających rozpadowi w jamie ustnej (ODT, *orally disintegrating tablet*) oraz doustnego eletriptanu w tabletkach.

Część pacjentów może mieć trudności z przełykaniem leku w formie tabletek, jak też konieczność popijania tabletki może spowodować nasilenie istniejących nudności i wymiotów, współwystępujących z bólem migrenowym. Rozwiązaniem dla pacjentów może okazać się postać ODT leku. Zolmitryptan w postaci ODT stanowi wygodną, łatwą do przyjęcia alternatywę dla standardowych formacji leków. Postać ODT ma podobną skuteczność i podobny profil tolerancji jak lek w postaci tradycyjnej tabletki [18, 19].

W badaniu wielośrodkowym Dowson i wsp. z 2002 r. porównywano skuteczność zolmitryptanu 2,5 mg w postaci ODT z placebo również w formie dezintegrującej się tabletki. W grupie badanej 471 pacjentów stwierdzono istotną statystycznie redukcję w zakresie bólu głowy w ciągu 2 h od przyjęcia tabletki w grupie przyjmującej zolmitryptan (63%) względem grupy przyjmującej placebo (22%). Drugi punkt końcowy badania obejmował porównanie redukcji bólu głowy w czasie od 30 min do 4 h od zastosowania leku lub placebo, gdzie również zolmitryptan okazał się skuteczniejszy (w 1. godzinie 8% vs 3%, w 2. godzinie 27% vs 7%, w 4. godzinie 37% vs 11%) [20].

W badaniu obserwacyjnym z 2005 r. oceniano 14 543 pacjentów przez okres 3 miesięcy. Pacjenci prowadzili dzienniczek migrenowy oraz oceniani byli w skali MIDAS przed przystąpieniem do badania i po okresie 3 miesięcy stosowania zolmitryptanu ODT 2,5 mg przy każdorazowym wystąpieniu napadu migreny. Istotną poprawę w zakresie bólu głowy, ocenianą przez pacjentów w skali od 1 (bardzo dobra), 2 (dobra), 3 (satisfakcjonująca) do 4 (niesatisfakcjonująca), w ciągu pierwszych 30 min od przyjęcia leku stwierdziło 35% badanych, w ciągu 2 h – 94% badanych. Za pomocą tej samej skali 96% badanych oceniło tolerancję leku jako dobrą lub bardzo dobrą. Okazało się również, że dla 91% pacjentów wystarczająca była

Tabela 1. Zestawienie rekomendacji leczniczych względem siły dowodu naukowego.

Zalecenia	Siła dowodu	Źródło
Niesteroidowe leki przeciwzapalne są I linią leczenia w łagodnym do umiarkowanego migrenowym bólu głowy. Wybór leku powinien być oparty na dostępności i profilu działań niepożądanych	A	[12, 24–26]
Tryptany lub gepanty/diptany* są I linią leczenia w przypadku umiarkowanego do ciężkiego migrenowego bólu głowy. Leki te różnią się farmakokinetyką i drogami podania	A	[20, 24, 26]
Wybór tryptanu powinien być zindywidualizowany dla każdego pacjenta, uzależniony od jego historii migrenowej, preferowanej drogi podażu leku, farmakokinetyki i kosztów leczenia	C	[20, 24, 26]
Leki z grupy antagonistów dopaminowych (prochlorperazyne, droperydol, chlorpromazyne, metoklopramid) są II linią leczenia napadu	B	[13, 24]

* gepanty i ditany, zgodnie z rekomendacjami AHS z 2021 r., mogą być stosowane jako leczenie pierwszego wyboru u pacjentów pełnoletnich z rozpoznaniem migreny z nieadekwatną odpowiedzią na leczenie dwoma lub więcej doustnymi tryptanami lub gdy istnieją przeciwwskazania do stosowania tryptanów czy brak tolerancji leczenia tryptanami.

A – zalecenia są oparte na wiarygodnych przesłankach i jednoznacznych wnioskach wypływających z metaanaliz, przeglądów systematycznych oraz randomizowanych badań klinicznych o wysokich walorach metodologicznych.

B – zalecenia są oparte na stosunkowo wiarygodnych przesłankach i dość jednoznacznych wnioskach wypływających z randomizowanych badań klinicznych o niskich i średnich walorach metodologicznych, nierandomizowanych badań klinicznych, badań przedklinicznych, opracowań retrospektywnych.

C – zalecenia są oparte na niejasnych przesłankach i niejednoznacznych wnioskach wypływających jedynie z opisów przypadków (prace kazuistyczne), prób *in vitro* i eksperymentów na zwierzętach, komentarzy i opinii eksperckich.

dawka 1 tabletki zolmitryptanu ODT 2,5 mg dla pojedynczego napadu bólu, podczas gdy 8% pacjentów potrzebowało drugiej tabletki przyjętej po 2 h od pierwszej w celu uśmierzania bólu. Nudności były najczęściej stwierdzanym przez pacjentów objawem towarzyszącym migrenie (92%), obok nich występowały fotofobia (72%), wymioty (53%) i fonofobia (44%). U 91% badanych po przyjęciu zolmitryptanu ODT w ciągu 2 h zmniejszyło się nasilenie nudności i wymiotów. Poprawę życia pacjentów odnotowano również, porównując codziennie funkcjonowanie pacjentów w skali MIDAS. Średnia uzyskana suma punktów w skali na zakończenie obserwacji wynosiła 11,4 względem 28,5 pkt przed rozpoczęciem badania [21].

Metaanaliza skuteczności siedmiu tryptanów: almotryptanu, eletriptanu, frowatryptanu, naratryptanu, ryzatryptanu, sumatryptanu i zolmitryptanu, wykazała, że standardowo stosowane dawki przynoszą ulgę w bólu migrenowym w ciągu 2 h od zastosowania u 42–76% pacjentów, a całkowite ustąpienie bólu głowy w ciągu 2 h u 18–50% pacjentów [22]. Należy jednak pamiętać, że pacjenci, którzy nie odpowiadają na zastosowany tryptan lub u których leczenie nim wywołuje działania niepożądane, w dalszym ciągu mogą odnieść korzyść terapeutyczną, jeśli wybiorą inny lek z grupy tryptanów [23]. Tryptany są dobrze tolerowaną grupą leków; w badaniach klinicznych mniej niż połowa pacjentów sygnalizuje występowanie działań niepożądanych, a te, które się pojawiają, najczęściej są przemijające i mają łagodne nasilenie. Najczęściej zgłaszane przez pacjentów i dotyczące większości tryptanów były: zmęczenie, zawroty głowy, dyskomfort w klatce piersiowej, senność, nudności. Przeciwwskazaniami do stosowania tryptanów są: niekontrolowane nadciśnienie tętnicze, choroba niedokrwienna serca, przebyty zawał serca lub udar mózgu, przemijający napad niedokrwienny mózgu, choroby naczyń obwodowych, okres ciąży i laktacji, ciężkie choroby nerek i wątroby.

Gepanty

Peptyd związany z genem kalcytoniny (CGRP, *calcitonin gene-related peptide*) i jego receptory są szeroko rozpowszechnione w obwodowym i centralnym układzie nerwowym, w tym w strukturach zaangażowanych w ból trójdzielno-autonomiczny, mięśniach gładkich naczyń mózgowych, włóknach aferentnych, nocycyptywnych nerwu trójdzielnego, zwoju trójdzielnym i jądrze rdzeniowym nerwu trójdzielnego. Tętnica środkowa mózgu, główne naczynie zaopatrujące oponę twardą, unerwiona jest przez włókna czuciowe ze zwoju trójdzielnego, w którego obrębie potwierdzono obecność dużych ilości CGRP. Uważa się, że rozkurcz wewnątrzczaszkowych poza-

mózgowych naczyń krwionośnych zaopatrujących oponę twardą może wiązać się z wystąpieniem bólu głowy. CGRP aktywuje receptory na komórkach mięśni gładkich naczyń wewnątrzczaszkowych, co powoduje rozkurcz naczyń, który w złożonej etiopatogenezie migreny jest często uważany za główną przyczynę bólu głowy w trakcie napadu migreny [27, 28].

Gepanty to małe cząsteczki niepeptydowe, antagoniści receptora dla CGRP, zatwierdzone do leczenia migreny bez aury oraz z aurą. Ich mechanizm działania nie powoduje zwężenia naczyń krwionośnych, więc nie wywołują działań niepożądanych typowych dla tryptanów, takich jak wpływ na układ sercowo-naczyniowy. Z tej grupy leków obecnie stosuje się doustny ubrogepant (leczenie doraźne, niedostępny w Polsce), rimegepant (leczenie doraźne i profilaktyczne w migrenie epizodycznej, dostępny w Polsce), atogepant (leczenie profilaktyczne, niedostępny w Polsce) oraz donosowy zavegepant (leczenie doraźne, niedostępny w Polsce). Zaleca się stosowanie gepantów w leczeniu migreny u dorosłych pacjentów, szczególnie z przeciwwskazaniami do stosowania tryptanów, słabą ich tolerancją lub niewystarczającą odpowiedzią na leczenie co najmniej dwoma tryptanami. Gepanty nie prowadzą do rozwoju bólu głowy związanego z nadużywaniem leków (*MOH, medication overuse headache*), niezależnie od liczby dni przyjmowania w miesiącu [29–31].

Jeśli leczenie I linii nie przynosi oczekiwanych korzyści, pacjenci mogą zgłosić się do szpitala lub przychodni w celu uzyskania pomocy lekarskiej. Z innych opcji terapeutycznych opisanych w rekomendacjach AHS 2021 r. i dostępnych w naszym kraju występują: sumatryptan w postaci podskórnej, dihydroergotamina, glikokortykosteroidy (np. deksametazon), leki przeciwwymiotne, kwas walproinowy, siarczan magnezu, blokada nerwów obwodowych [10].

PODSUMOWANIE

Na rynku dostępnych jest wiele leków o udowodnionej skuteczności i znanym profilu bezpieczeństwa w leczeniu doraźnym bólu migrenowego, co pozwala na zindywidualizowanie terapii w oparciu o potrzeby konkretnego pacjenta. Zolmitryptan w postaci ODT jest efektywnym i dobrze tolerowanym sposobem leczenia napadu migrenowego bólu głowy, chętnie wybieranym przez pacjentów doświadczających nudności podczas napadu bólu, w sposób dogodny pozwalającym na zastosowanie bez potrzeby popijania w trakcie wypełnionego obowiązkami dnia.

Piśmiennictwo

1. Kalita J, Yadav RK, Misra UK. A comparison of migraine patients with and without allodynic symptoms. *Clin J Pain*. 2009; 25(8): 696-8.
2. Aguilar-Shea AL, Membrilla Md JA, Diaz-de-Teran J. Migraine review for general practice. *Aten Primaria*. 2022; 54(2): 102208.
3. Laurell K, Arto V, Bendtsen L et al. Premonitory symptoms in migraine: a cross-sectional study in 2714 persons. *Cephalalgia*. 2016; 36(10): 951-9.
4. Karsan N, Bose P, Goadsby PJ. The Migraine Premonitory Phase. *Continuum (Minneapolis, Minn)*. 2018; 24(4, Headache): 996-1008.
5. Stovner LJ, Zwart JA, Hagen K et al. Epidemiology of headache in Europe. *Eur J Neurol*. 2006; 13: 333-45.
6. Hamelsky SW, Stewart WF, Lipton RB. Epidemiology of migraine. *Curr Pain Headache Rep*. 2001; 5: 189-94.
7. Steiner TJ, Stovner LJ, Jensen R et al; Lifting The Burden: the Global Campaign against Headache. Migraine remains second among the world's causes of disability, and first among young women: findings from GBD2019. *J Headache Pain*. 2020; 21(1): 137.
8. Marmura MJ, Silberstein SD, Schwedt TJ. The acute treatment of migraine in adults: the American Headache Society evidence assessment of migraine pharmacotherapies. *Headache*. 2015; 55(1): 3-20.
9. Agency for Healthcare Research and Quality. Diagnosis and treatment of headache. Updated January 2013. <https://www.guideline.gov/summaries/summary/43791>.
10. Ailani J, Burch RC, Robbins MS; the Board of Directors of the American Headache Society. The American Headache Society Consensus Statement: Update on integrating new migraine treatments into clinical practice. *Headache*. 2021; 61: 1021-39.
11. Domitrz I, Kozubski W. Rekomendacje diagnostyczno-terapeutyczne postępowania w migrenie. *Pol Przegl Neurol*. 2019; 15(suppl. B): 1-20.
12. Becker WJ. Acute migraine treatment. *Continuum (Minneapolis, Minn)*. 2015; 21(4 Headache): 953-72.
13. Kelley NE, Tepper DE. Rescue therapy for acute migraine, part 2: neuroleptics, antihistamines, and others [published correction appears in *Headache*. 2012; 52(3): 527]. *Headache*. 2012; 52(2): 292-306.
14. Becker WJ, Findlay T, Moga C et al. Guideline for primary care management of headache in adults. *Can Fam Physician*. 2015; 61(8): 670-9.
15. Kirthi V, Derry S, Moore RA. Aspirin with or without an antiemetic for acute migraine headaches in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013; (4): CD008041.
16. Suthisisang CC, Poolsup N, Suksomboon N et al. Meta-analysis of the efficacy and safety of naproxen sodium in the acute treatment of migraine. *Headache*. 2010; 50(5): 808-18.
17. Goldstein J, Silberstein SD, Saper JR et al. Acetaminophen, aspirin, and caffeine in combination versus ibuprofen for acute migraine: results from a multicenter, double-blind, randomized, parallel-group, single-dose, placebo-controlled study. *Headache*. 2006; 46(3): 444-53.
18. Tuchman MM, Spierings E, Abu-Shakra S et al. Significant 1 hour pain free rates with zolmitriptan 2.5 mg orally disintegrating tablet in treatment of migraine: results of a large double-blind, placebo-controlled trial. *Eur J Neurol*. 2002; 9(Suppl. 2): 154.
19. Spierings E, Dodick D, Pearlman E et al. Zolmitriptan orally disintegrating tablet shows significant efficacy as early as 30 min, and high sustained response rates: results of a large placebo controlled trial. *Cephalalgia*. 2002; 22: 605.
20. Dowson AJ, MacGregor EA, Purdy RA et al. Zolmitriptan orally disintegrating tablet is effective in the acute treatment of migraine. *Cephalalgia*. 2002; 22(2): 101-6.
21. Diener HC, Gendolla A. Part IV: effects of zolmitriptan orally disintegrating tablet on migraine symptoms and ability to perform normal activities: a post-marketing surveillance study in Germany. *Curr Med Res Opin*. 2005; 21 Suppl 3: S18-24.
22. Cameron C, Kelly S, Hsieh SC et al. Triptans in the acute treatment of migraine: a systematic review and network meta-analysis. *Headache*. 2015; 55(suppl. 4): 221-35.
23. Aguilar-Shea AL, Membrilla Md JA, Diaz-de-Teran J. Migraine review for general practice. *Aten Primaria*. 2022; 54(2): 102208.
24. Marmura MJ, Silberstein SD, Schwedt TJ. The acute treatment of migraine in adults: the American Headache Society evidence assessment of migraine pharmacotherapies. *Headache*. 2015; 55(1): 3-20.
25. Derry S, Moore RA. Paracetamol (acetaminophen) with or without an antiemetic for acute migraine headaches in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013; (4): CD008040.
26. Derry CJ, Derry S, Moore RA. Sumatriptan (all routes of administration) for acute migraine attacks in adults – overview of Cochrane reviews. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014; (5): CD009108.
27. Cottrell GS, Roosterman D, Marvizon JC et al. Localization of calcitonin receptor-like receptor and receptor activity modifying protein 1 in enteric neurons, dorsal root ganglia, and the spinal cord of the rat. *J Comp Neurol*. 2005; 490: 239-55.
28. Goadsby PJ, Edvinsson L, Ekman R. Release of vasoactive peptides in extracerebral circulation of humans and the cat during activation of the trigeminal system. *Ann Neurol*. 1988; 28: 193-6.
29. Puledda F, Silva EM, Suwanlaong K et al. Migraine: from pathophysiology to treatment. *J Neurol*. 2023; 270(7): 3654-66.
30. Moreno-Ajona D, Pérez-Rodríguez A, Goadsby PJ. Gepants, calcitonin-gene-related peptide receptor antagonists. *Curr Opin Neurol*. 2020; 33(3): 309-15.
31. Spierings EL. Migraine mechanism and management. *Otolaryng Clin N Am*. 2003; 36(6): 1063-78.

Na łamach kwartalnika „Migrena News” zamieszczone są prace oryginalne, poglądowe i inne z zakresu problematyki jednostki chorobowej, jaką jest migrena.

Prawa autorskie

Przyjmując pracę do druku, wydawca nabywa na zasadzie wyłączności prawa autorskie do wydrukowanych prac (w tym prawo do wydawania drukiem, na nośnikach elektronicznych oraz w Internecie). Dopuszcza się jedynie drukowanie streszczeń bez zgody wydawcy.

Format prac

- Objętość (łącznie z piśmiennictwem, tabelami i rycinami) nie powinna przekraczać 10 standardowych stron w przypadku prac oryginalnych, doświadczalnych i klinicznych, 7 w przypadku prac kazuistycznych, 12 w przypadku prac poglądowych, 5 w przypadku pozostałych prac.
- Prace powinny być nadesłane e-mailem na adres redakcji: izabela.domitrz@wum.edu.pl
- Prosimy o zachowanie następujących zasad formatowania tekstu: wielkość czcionki 12 punktów, odstępy między wierszami 1,5 linii, margines lewy 2 cm, margines prawy 3 cm.
- Na pierwszej stronie pracy należy podać:
 - pełne imię i nazwisko autora (autorów),
 - tytuł pracy (polski i angielski),
 - streszczenie i słowa kluczowe (polskie i angielskie),
 - pełną nazwę ośrodka (ośrodków), z którego (których) praca pochodzi,
 - tytuł naukowy oraz imię i nazwisko kierownika ośrodka,
 - adres, na jaki autor życzy sobie otrzymywać korespondencję, wraz z tytułem naukowym, pełnym imieniem i nazwiskiem oraz numerem telefonu (prosimy o zaznaczenie, czy autor wyraża zgodę na publikację numeru telefonu) i adresem poczty elektronicznej.
- Streszczenie powinno zawierać ok. 150–250 słów. Nie należy stosować skrótów. Po streszczeniu należy podać słowa kluczowe (3–5) w językach polskim i angielskim.
- Do pracy należy dołączyć zgodę wszystkich autorów na publikację. Zgoda na publikację jest równoznaczna z oświadczeniem autorów, że praca nie była publikowana w całości w innym czasopiśmie medycznym.
- Tekst pracy oryginalnej powinien się składać z następujących części: wstęp, cel pracy, materiał i metody, wyniki, omówienie, wnioski, piśmiennictwo, ryciny i opisy do nich. Wszystkie skróty muszą być wyjaśnione w artykule przy ich pierwszym użyciu, a także dodatkowo w każdym opisie wszystkich tabel i rycin w obydwu wersjach językowych.
- W pracy nie należy podawać nazw handlowych produktów leczniczych.

Piśmiennictwo

- Piśmiennictwo powinno być ułożone według kolejności cytowania w pracy. Liczba cytowanych prac w przypadku prac oryginalnych i poglądowych nie powinna przekraczać 25 pozycji.
- Przy opisach artykułów z czasopism należy podać: nazwisko autora, pierwszą literę imienia (przy większej niż 3 liczbie autorów podaje się tylko pierwszych trzech i adnotację „et al”), tytuł pracy, skrót tytułu czasopisma, rok wydania, numer tomu (rocznika), numery stron, na których zaczyna się i kończy artykuł. Należy zachować zapis i interpunkcję ściśle według poniższego przykładu: Kowalski J. Zasady publikacji prac naukowych. Migrena News. 2018; 1(1): 32.
- Przy opisach książek należy podać: nazwisko autora, pierwszą literę imienia, tytuł, oznaczenie kolejności wydania, wydawnictwo, miejsce i rok wydania, numery stron; przy pracach zbiorowych nazwisko redaktora odpowiedzialnego podaje się po tytule książki i skrócie „ed”. Należy zachować zapis i interpunkcję ściśle według poniższego przykładu: Kowalski J. Zasady publikacji prac naukowych. Medical Education, Warszawa 2013: 354-66.

Zdjęcia, grafiki

- Jeśli zdjęcia i grafiki mają rozmiar większy niż 8 MB, powinny być nadesłane na adres Redakcji w jednym z podanych formatów: *.jpg, *.eps, *.bmp, *.gif, *.tif, *.cdr, *.ai.
- Materiały skanowane powinny mieć rzeczywisty rozmiar, jaki ma być użyty w publikacji, oraz rozdzielczość 300 dpi.
- Wszystkie dostarczone materiały powinny być dokładnie opisane.

teva Wspieramy terapię migreny

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

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

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



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

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

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



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

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

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

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

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