

NEWS *migrena*

CO NOWEGO W BÓLACH GŁOWY?

Sprawozdanie z XXV Zjazdu Polskiego
Towarzystwa Neurologicznego

OKULISTYCZNE BÓLE GŁOWY

SKUTECZNOŚĆ I BEZPIECZEŃSTWO FREMANEZUMABU

w leczeniu profilaktycznym migreny – wyniki
badań z praktyki klinicznej

PORÓWNANIE SKUTECZNOŚCI I TOLERANCJI ERENUMABU I NIESPECYFICZNYCH LEKÓW DOUSTNYCH

w profilaktyce migreny – wyniki badania
APPRAISE



Migtan

sumatriptan

Migrena znika w Mig

- ▶ **atrakcyjny cenowo**
– dba o kieszeń każdego pacjenta¹
- ▶ **niewielka, łatwa do
zażycia tabletka**
- ▶ **dostępny w dawkach
50 mg i 100 mg i opakowaniach
zawierających 2 i 6 tabletek**



- ▶ **Złoty standard leczenia** nasilonych
napadów migreny²



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.
Rożniecki
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

- 75 **Słowo wstępne**
- 77 **Co nowego w bólach głowy? Sprawozdanie z XXV Zjazdu
Polskiego Towarzystwa Neurologicznego**
Olga Grodzka
- 79 **Okulistyczne bóle głowy**
Marta Misiuk-Hojło, Ewa Uram
- 85 **Skuteczność i bezpieczeństwo fremanezumabu w leczeniu
profilaktycznym migreny – wyniki badań z praktyki klinicznej**
Marcin Straburzyński
- 89 **Porównanie skuteczności i tolerancji erenumabu
i niespecyficznym leków doustnych w profilaktyce migreny –
wyniki badania APPRAISE**
Marcin Kopka



Szanowni Państwo!

Drodzy Czytelnicy!

Oddajemy w Państwa ręce jesienny numer naszego pisma. Na początek polecamy uwadze krótkie sprawozdanie z XXV Zjazdu Polskiego Towarzystwa Neurologicznego, który we wrześniu miał miejsce w Białymstoku. Przygotowała je, kładąc szczególny nacisk na doniesienia dotyczące bólów głowy, lek. Olga Grodzka – młoda, bardzo aktywna i dobrze przygotowana merytorycznie przyszła neurołożka i przyszła specjalistka bólów głowy. Sprawozdanie to tym bardziej warto przeczytać, że jego Autorka na zjeździe przedstawiała wyniki wstępne swoich oryginalnych badań dotyczących mikroRNA w migrenie.

Warto zwrócić uwagę również na tekst dr. Marcina Straburzyńskiego, który dzieli się z nami swoimi doświadczeniami ze stosowaniem fremanezumabu. Artykuł jego autorstwa w bieżącym numerze „Migreny News” jest omówieniem leku zarówno od strony farmakoklinicznej, jak i zastosowania w realnym życiu. Zawiera m.in. najistotniejsze informacje, które pomogą w doborze leczenia profilaktycznego w migrenie. Podobny artykuł, ale dotyczący skuteczności i bezpieczeństwa stosowania erenumabu, napisał dr Marcin Kopka. Warto zapoznać się z doniesieniami na temat tych dwóch istotnych terapii, szczególnie że oba opisywane leki są dostępne dla pacjentów z migreną przewlekłą w ramach programu NFZ – B.133.

Należy wspomnieć także o przygotowanym przez wrocławskich okulistów artykule, który dotyczy okulistycznych przyczyn bólów głowy. To bardzo ważny głos dotyczący diagnostyki, różnicowania i odmiennego postępowania u naszych chorych z bólami głowy o podłożu objawowym, często imitującymi samoistne bóle głowy.

Zachęcam gorąco do lektury.

prof. dr hab. Izabela Domitrz

SPRAWOZDANIE

Co nowego w bólach głowy? Sprawozdanie z XXV Zjazdu Polskiego Towarzystwa Neurologicznego

Ilek. Olga Grodzka^{1,2}

¹ Klinika Neurologii, Wydział Lekarsko-Stomatologiczny, Warszawski Uniwersytet Medyczny

² Szkoła Doktorska, Warszawski Uniwersytet Medyczny

Za nami jubileuszowy XXV Zjazd Polskiego Towarzystwa Neurologicznego. Neurologrzy z całej Polski zawitali do Białegostoku w dniach 11–14 września 2024 r., aby przez cztery kolejne dni aktualizować swoją wiedzę o najnowsze doniesienia z Polski i ze świata. Do zawsze obecnych i budzących duże zainteresowanie uczestników tematów, takich jak udary mózgu, padaczka, stwardnienie rozsiane i choroba Parkinsona, w tym roku dołączyły także bóle głowy. Fascynujących wykładów, wnikliwych pytań i interesujących dyskusji nie zabrakło ani na salach wykładowych w Operze i Filharmonii Podlaskiej, ani w Białostockim Teatrze Lalek, ani w kularach.

W ostatnim czasie wiele się dzieje w tematyce migreny na świecie, dlatego też wiele działo się także podczas zjazdowych paneli dotyczących bólów głowy. Uczestnicy mieli okazję wysłuchać wykładów znakomitych ekspertów, m.in. Prezes Sekcji Bólu Głowy PTN – prof. Izabeli Domitrz, Prezes Polskiego Towarzystwa Bólu Głowy – dr Magdaleny Boczarskiej-Jedynak, a także prof. Marii Łukasik, prof. Wojciecha Kozubskiego, prof. Adama Stępnia, prof. Jacka Różnieckiego oraz dr hab. Marty Waliszewskiej-Prosół.

Rola nowoczesnych leków w terapii migreny (przeciwciał monoklonalnych oraz gepantów) niewątpliwie stanowiła ważny punkt licznych prezentacji. Podkreślano w nich zmianę podejścia do leczenia migreny, jaka zaszła w ostatnim czasie. W profilaktyce zaleca się stosowanie wyżej wymienionych nowoczesnych leków już w pierwszej linii, a nie po nieudanych terapiach innymi lekami, jak rekomendowano wcze-

Adres do korespondencji:

Ilek. Olga Grodzka

Klinika Neurologii Wydziału Lekarsko-Stomatologicznego, Warszawski Uniwersytet Medyczny

01-809 Warszawa, ul. Ceglowska 80

śniej. Ponadto coraz częściej zwraca się uwagę na fakt, że migrena to nie wyłącznie ból, ale cała kompozycja następujących po sobie objawów: okresu prodromalnego, aury, migrenowego bólu głowy oraz okresu postdromalnego. Badania wskazują, że włączenie leków już na pierwszym z wymienionych etapów jest korzystne dla pacjentów z atakiem migreny. Ponadto należy pamiętać o istnieniu tzw. *late responders*, czyli pacjentów, którzy z opóźnieniem odpowiadają na leczenie przeciwciałami. Badania pokazują, że 55% pacjentów niereagujących na terapię w okresie pierwszych 3 miesięcy odniosło sukces terapeutyczny po dłuższym okresie stosowania. Interesujące informacje zostały przedstawione także odnośnie do znanych już od wielu lat tryptanów. Okazuje się, że ich działanie skoncentrowane jest głównie na nerwie trójdzielnym, podczas gdy efekt naczynioskurczowy jest minimalny. W związku z tym badacze sugerują, że leki te mogą być bezpieczne również u pacjentów z pewnym ryzykiem sercowo-naczyniowym. Oczywisty jest jednak fakt, że do takich doniesień należy podchodzić ostrożnie. Wreszcie, pojawiły się doniesienia o roli genetyki i epigenetyki w diagnostyce i różnicowaniu bólów głowy, co jest obecnie przedmiotem wielu badań.

Z pewnością niezwykle ważne jest holistyczne podejście do pacjenta z bólami głowy w praktyce. Zawsze należy aktualizować wywiad lekarski, pamiętając, że sytuacja pacjenta, który przychodzi do lekarza od wielu lat, zarówno zdrowotna, jak i ekonomiczna, podlega nieustannym zmianom. Nie bez znaczenia pozostaje również zwiększona w ostatniej dekadzie rozpoznawalność chorób natury psychiatrycznej, takich jak zaburzenia ze spektrum autyzmu czy zespół nadpobudliwości ruchowej (ADHD, *attention deficit hyperactivity disorder*), w których stosowane są leki istotnie wpływające na przebieg migreny. W odniesieniu do praktyki lekarskiej warto podkreślić różnicę między skutecznością (ang. *efficacy*) a efektywnością (ang. *effectiveness*) terapii. Pierwsze wyrażenie jest wartością bezwzględną, określającą surowe statystyki uzyskiwane na podstawie badań klinicznych. Drugie natomiast uwzględnia także istotną kwestię tolerancji leków przez pacjenta, z którym odpowiednia i udana współpraca jest kluczowa dla efektu leczniczego. Błędy w terapii migreny są wciąż powszechne na świecie i w Polsce, na co wskazują dane z największego badania epidemiologicznego dotyczącego migreny przeprowadzonego w naszym kraju, obejmującego odpowiedzi od ponad 3000 pacjentów. Zwracała wśród nich uwagę mała świadomość słuszności leczenia profilaktycznego – terapię taką otrzymywała zaledwie co czwarta osoba, która jej wymagała. Z kolei znacząco zbyt duże, także na tle innych krajów europejskich,

pozostaje stosowanie w leczeniu doraźnym migreny opioidów, zwłaszcza kodeiny.

Na zjeździe nie zapomniano o innych niż migrena bólach głowy. Podkreślono rolę trafnej diagnozy w skutecznym leczeniu bólów twarzy. U tej grupy chorych dominują bóle objawowe, a w ich terapii często ważna jest współpraca specjalistów z różnych dziedzin: neurologów, stomatologów, laryngologów i okulistów. Ponadto nawet 10% pierwotnych bólów głowy objawia się właśnie bólem twarzy. Z kolei hemikrania napadowa, należąca do trójdzielno-autonomicznych bólów głowy, u aż 1/4 pacjentów objawia się nocnymi zaostrzeniami, których nie należy mylić z charakterystycznymi dla tych godzin bólami klastrowymi.

Jak już wspomniano, duży nacisk kładzie się obecnie na odpowiednio dobraną profilaktykę i wczesne leczenie, nawet przed pojawieniem się aury, co w wielu przypadkach skutecznie uniemożliwia rozwinięcie się bólu. Coraz więcej o fazie prodromalnej mówi się również w kontekście stwardnienia rozsianego (SM, *sclerosis multiplex*). W ten sposób określa się mogący trwać latami proces poprzedzający wystąpienie pierwszego rzutu SM i postawienie rozpoznania. Bóle głowy wymieniane są wśród niespecyficznych objawów występujących w tej fazie, obok zaburzeń ze strony przewodu pokarmowego czy nadmiernego zmęczenia. Nierzadko stanowią one przyczynę wykonania badania rezonansu magnetycznego, na podstawie którego czasem rozpoznaje się radiologicznie izolowany zespół – najwcześniejszą postać poprzedzającą SM. Objawowy ból głowy może być też przejawem SM świadczącym o obecności ogniska w rdzeniu szyjnym. Podczas obrad zaprezentowano ponadto badanie, którego wyniki sugerują możliwe częstsze występowanie pierwotnych bólów głowy oraz migreny u osób chorujących na SM. Weryfikację tych doniesień umożliwią kolejne badania nad tą kwestią. Zwraca uwagę także podobna epidemiologia obu chorób, na które najczęściej zapadają młode kobiety. Te powiązania może tłumaczyć wpływ szerzącej się depresji korowej (zjawiska, w którym upatruje się głównej przyczyny powstawania migrenowego bólu głowy) na rozszczelnienie bariery krew-mózg, co leży z kolei u podstaw patogenezy SM.

Podsumowując – minione wydarzenie, tak obfite w różnorodną wiedzę i dopracowane w najmniejszych szczegółach, z pewnością pozostanie w pamięci uczestników na długo. Kolejne, które niewątpliwie przyniesie nie mniej pozytywnych wrażeń, już za trzy lata.

Okulistyczne bóle głowy

Ophtalmological symptoms of headaches

prof. dr hab. n. med. Marta Misiuk-Hojło^{1,2}, lek. Ewa Uram²

¹ Katedra i Klinika Okulistyki, Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich we Wrocławiu

² Klinika Okulistyki, Uniwersytecki Szpital Kliniczny we Wrocławiu

STRESZCZENIE

Bóle głowy są bardzo częstym objawem w praktyce klinicznej lekarzy okulistów. Ich diagnostyka różnicowa jest rozległa, obejmuje wiele jednostek chorobowych z zakresu okulistyki, neurologii oraz innych specjalności. Niespecyficzne i często niecharakterystyczne objawy kliniczne stanowią dodatkową przeszkodę w postawieniu prawidłowej diagnozy. W celu optymalizacji procesu diagnostycznego i terapeutycznego kluczowa wydaje się współpraca lekarzy kilku specjalności.

Słowa kluczowe: ból głowy, migrena oczna, zaburzenia widzenia, objawy neurookulistyczne, okulistyczne objawy bólu głowy, neurologiczne zaburzenia widzenia

ABSTRACT

Headaches are one of the most common symptoms seen by ophthalmologists. Differential diagnosis is extensive and includes many ophthalmic, neurologic and systemic diseases. Non-specific and often non-characteristic clinical symptoms presented by patients constitute an additional obstacle in making a successful clinical diagnosis. Collaboration between physicians in different areas seems to be crucial in optimizing the diagnostic process and optimizing the therapeutic effects of treatment.

Key words: headache, ocular migraine, visual impairment, neuro-ophthalmological symptoms, ocular symptoms in headaches, neurological visual impairment

Adres do korespondencji

prof. dr hab. n. med. Marta Misiuk-Hojło

Katedra i Klinika Okulistyki, Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich we Wrocławiu

50-556 Wrocław, ul. Borowska 213

WPROWADZENIE

Pacjenci zgłaszający ból głowy i zaburzenia widzenia są niemałą grupą chorych, która wymaga interdyscyplinarnego podejścia terapeutycznego. Występujące u nich różnorodne i niecharakterystyczne objawy stanowią wyzwanie diagnostyczne zarówno dla lekarza rodzinnego, jak i neurologa czy okulisty, a także w sytuacjach nagłych. Z uwagi na unerwienie czuciowe gałki ocznej i oczodołu poprzez gałąź oczną nerwu trójdzielnego prawidłowa diagnostyka różnicowa nie jest łatwa, dlatego powinna obejmować pierwotne oraz wtórne bóle głowy, patologie narządu wzroku i oczodołu (które często mogą dodatkowo powodować bóle głowy) oraz choroby układowe przejawiające się neurookulistycznie. Ze względu na ścisły związek objawów wzrokowych z bólami głowy (wynikający m.in. z uwarunkowań anatomicznych) istnieje wiele przyczyn współwystępowania powyższych objawów. W tym artykule dokonano przeglądu wybranych schorzeń przejawiających się zarówno bólem głowy, jak i objawami oftalmologicznymi.

STANY OKULISTYCZNE OBJAWIAJĄCE SIĘ BÓLEM GŁOWY

ZESPÓŁ SUCHEGO OKA I MIGRENA

Zespół suchego oka to grupa schorzeń objawiających się zaburzeniami nawilżania powierzchni oka przez film łzowy, co powoduje wysychanie spojówki i rogówki oraz stan zapalny przedniego odcinka oka. Uwalniane mediatory zapalne (prostaglandyny i bradykininy) nieselektywnie pobudzają czuciowe zakończenia nerwowe, które w rogówce są bardzo liczne, co wywołuje objawy z całego zakresu unerwienia nerwu trójdzielnego – ból oka oraz ból głowy. Szacuje się, że choroba dotyka 10–30% europejskiej populacji dorosłych [1] i chorobowość wciąż rośnie [2]. Patogeneza zespołu jest złożona, obejmuje ona czynniki dziedziczne, choroby autoimmunologiczne (np. choroby tarczycy, choroby stawów, twardzinę skórą, zespół Sjögrena, kolagenozę, chorobę przeszczep przeciwko gospodarzowi, sarkoidozę), choroby dermatologiczne (np. pemfigoid) i choroby neurologiczne (np. zespół Parkinsona). W 10-letnim badaniu klinicznym przeprowadzonym na Uniwersytecie Karoliny Północnej wśród 72 969 pacjentów z rozpoznaniem migreny opisano co najmniej o 20% wyższe ryzyko rozpoznania zespołu suchego oka u osób cierpiących na migrenę niż w populacji kontrolnej [3].

Przyczyny współwystępowania migreny oraz zespołu suchego oka nie zostały w pełni poznane, uważa się jednak, że w patogenie obu jednostek kluczową rolę odgrywają procesy zapalne, a ponadto czynniki dziedziczne, sensytyzacja ośrodkowego układu nerwowego oraz aktywacja nerwu trójdzielnego, czego dowodzą wyniki badań klinicznych, w których opisy-

wano zmniejszoną gęstość utkania rogówkowych zakończeń nerwowych i zmiany strukturalne nocycceptorów w rogówce u pacjentów z jednoczesnym rozpoznaniem zespołu suchego oka i migreny [4].

W znacznie mniejszym badaniu przeprowadzonym w Belgii w grupie osób z rozpoznaniem migreny odnotowano częstsze występowanie zespołu suchego oka niż wśród pacjentów z grupy kontrolnej, choć wyniki nie osiągnęły znamienności statystycznej. Co istotne, u osób z migreną współistniejącą z rozpoznaniem zespołu suchego oka stwierdzono znacznie częstsze występowanie aury migrenowej, dłuższy czas trwania pojedynczego napadu migrenowego oraz dłuższy czas trwania choroby [5]. W ciekawym, choć niewielkim badaniu przeprowadzonym w Kanadzie wśród pacjentów z rozpoznaniem migreny naukowcy opisali proporcjonalny wzrost osmolarności filmu łzowego wraz ze wzrostem częstości występowania migreny, zwłaszcza migreny z aurą [6].

W praktyce klinicznej w diagnostyce oraz leczeniu bólu głowy i zespołu suchego oka istotne jest podejście multidyscyplinarne. Należy mieć na uwadze szczególnie to, że leki o działaniu antycholinergicznym stosowane w łagodzeniu neurologicznych objawów migreny, np. trójpierścieniowe leki przeciwdrożdżowe, propranolol, fenotiazyny, metoklopramid oraz leki rozkurczowe mogą nasilać objawy zespołu suchego oka bądź predysponować do jego powstania, co z kolei może nasilać objawy migreny. Stosowanie leczenia okulistycznego w postaci sztucznych łez bez konserwantów, żelów oraz maści nawilżających na noc może zmniejszać dolegliwości zarówno okulistyczne, jak i neurologiczne, przynosząc ulgę pacjentom. Inne metody leczenia obejmują zabiegi zamknięcia punktów łzowych, a w opornych przypadkach – także stosowanie miejscowych immunosupresantów [7].

ZAPALENIE BŁONY NACZYNIOWEJ

Zapalenia błony naczyniowej (ZBN) to grupa potencjalnie zagrożających widzeniu chorób, obejmująca zapalenia tętnic, naczyń włosowatych i/lub naczyń włosowatych. Znane czynniki etiologiczne są zróżnicowane, obejmują przyczyny zakaźne (bakteryjne, wirusowe, pasożytnicze i pierwotniakowe), autoimmunologiczne choroby zapalne (np. sarkoidozę, reumatyczne zapalenie stawów, zapalenie jelit, grupę zapaleń HLA-B27-dodatnich) oraz miejscowe urazy i oparzenia termiczne. ZBN to rzadkie rozpoznania, jednak z uwagi na częste współwystępowanie z układowymi chorobami autoimmunologicznymi i zakaźnymi diagnoza okulistyczna powinna być zawsze poszerzona o dokładny wywiad oraz panel badań w kierunku chorób z autoagresji i chorób infekcyjnych [8, 9]. W ponad połowie przypadków nie udaje się ustalić przyczyny zapalenia – uważa się wtedy zapalenie za autoimmunologiczną chorobę ograniczoną jedynie do narządu wzroku. Pacjenci z idiopatycznym ZBN po-

winni mieć świadomość, że choroba narządu wzroku może być (choć nie musi) wczesnym wskaźnikiem systemowych chorób autoimmunologicznych, które mogą w przyszłości (w ciągu kilku lub nawet kilkunastu lat po ZBN) rozwinąć objawy kliniczne. Podobnie jak w przypadku zespołu suchego oka stan zapalny toczący się wewnątrz gałki ocznej w ZBN za pośrednictwem mediatorów zapalnych pobudza zakończenia czuciowe nerwu trójdzielnego, co powoduje bóle głowy. Należy jednak nadmienić, że bóle głowy w ZBN nie są izolowanym objawem choroby, lecz występują dodatkowo z innymi, zwykle zauważalnymi dla pacjenta symptomami. Objawy okulistyczne obejmują nagły ból oka, zaczerwienienie, fotofobię, nagłe lub stopniowe pogorszenie widzenia, męty lub ubytki w polu widzenia i różnią się w zależności od części błony naczyniowej, która objęta jest zapaleniem.

ZAPALENIE BLOCZKA MIĘŚNIA SKOŚNEGO GÓRNEGO

Zapalenie boczka mięśnia skośnego górnego jest rzadko spotykaną i trudną do zdiagnozowania przyczyną bólu głowy, lokalizującą się w górno-przyśrodkowej części oczodołu, mogącą dawać objawy migreny. Zapalenie boczka bardzo rzadko daje się uwidocznić w badaniach obrazowych, co stanowi dodatkową trudność diagnostyczną. W warunkach klinicznych zapalenie boczka można podejrzewać w przypadkach: wzmożenia objawów bólowych podczas ruchów gałki ocznej, dwojenia, rumienia skórno lub bolesności palpacyjnej w miejscu przyczepu mięśnia. Z uwagi na tło zapalne, w leczeniu stosuje się iniekcje glikokortykosteroidowe i z lidokainy w okolicę boczka mięśnia skośnego górnego. Ustąpienie objawów wzrokowych oraz bólu głowy potwierdza rozpoznanie. W literaturze opisywano przypadki pacjentów migrenowych zgłaszających ból okolicy oczodołowej zlokalizowany w okolicy boczka mięśnia skośnego górnego, ale bez objawów klinicznych jawnego zapalenia lub innych chorób okulistycznych czy ogólnych. Co ciekawe, to u wszystkich tych pacjentów opisywany ból był uprzednio diagnozowany i leczony nieskutecznie jako różnego typu pierwotne bóle głowy. Odnotowano, że w powyższych przypadkach zastosowanie terapii miejscowej w okolicę boczka mięśnia skośnego górnego przynosiło pacjentom ulgę w dolegliwościach i poprawę kliniczną. Wymagane są dalsze badania nad rolą okolicy boczka w wywoływaniu i modulacji bólów głowy [10].

ZABURZENIA NERWU WZROKOWEGO

JASKRA ZAMKNIĘTEGO KĄTA PRZESĄCZANIA

Jaskra zamkniętego kąta przesączania to stan ostry w okuliście, objawiający się nagłym wzrostem ciśnienia wewnątrzgałkowego spowodowanym zahamowaniem odpływu cieczy

wodnistej z oka. Dokładne przyczyny jaskry jako grupy chorób uszkadzających nerw wzrokowy nie zostały w pełni poznane, jednak wiemy, że do szczególnie zagrożonych jej rozwojem należą osoby krótkowzroczne, z cienką rogówką, z zaburzeniami gospodarki lipidowej, z niskim ciśnieniem tętniczym, osoby w silnym stresie oraz chorzy mający objawy naczynioskurczowe, tj. zimne stopy i dłonie. Wśród pacjentów jaskrowych szczególnie wysokie ryzyko zamknięcia kąta przesączania mają ci z płytką komorą przednią, wysoką nadwzrocznością, anatomicznie wąskim kątem przesączania i nieprawidłowym położeniem nasady tęczówki. Ostry atak jaskry objawia się bardzo silnym, głębokim bólem oka, promieniującym do skroni, czoła i szczęki. Ból głowy często lokalizuje się po tej samej stronie co zamknięcie kąta przesączania, jednak nie jest to regułą. Ponadto występują znaczny spadek ostrości wzroku i rozmyte widzenie, efekt kół tęczowych wokół źródeł światła, nudności i wymioty. Jaskra podostra to stan, w którym pojawia się okresowe, niepełne (tzw. pełzające) zamknięcie kąta przesączania na krótkie okresy. Rozpoznanie może być opóźnione z uwagi na fakt, że cyklicznie pojawiające się objawy w postaci bólu głowy, bólu gałki ocznej i oczodołu, efektu halo i rozmytego, nieostrego widzenia mogą naśladować aurę migrenową. Mydriaza fizjologiczna podczas snu powoduje ustąpienie objawów, co bywa mylone z ulgą, jaką w migrenowych bólach głowy przynosi sen. Badanie przeprowadzone w USA wykazało, że niemała część pacjentów z jaskrą podostrą zgłasza jedynie bóle głowy i okolicy oczodołowej, nie prezentując przy tym innych zauważalnych objawów ze strony narządu wzroku, co utrudnia postawienie właściwej diagnozy i opóźnia leczenie. Jaskra podostra powinna być zawsze uwzględniana w diagnostyce różnicowej nowych bólów głowy u osób dorosłych [11].

POZAGAŁKOWE ZAPALENIE NERWU WZROKOWEGO

Pozagałkowe zapalenie nerwu wzrokowego (RBON, *retrobulbar optic neuritis*) to rzadka choroba autoimmunologiczna ośrodkowego układu nerwowego. W Europie Środkowej roczna rozpoznawalność to 5 przypadków na 100 000. *Neuritis* najczęściej wywołany jest stwardnieniem rozsianym (SM, *sclerosis multiplex*), bardzo często też jest wczesnym prekursorem tej choroby u młodych osób (średni wiek rozpoznania to 36 lat) i doprowadza do jej późniejszego rozpoznania. Inne, znacznie rzadsze przyczyny RBON obejmują: choroby ze spektrum zapalenia nerwów wzrokowych i rdzenia kręgowego (NMOSD, *neuromyelitis optica spectrum disorder*), stosunkowo nową jednostkę chorobową, tzw. MOGAD (chorobę związaną z przeciwciałami przeciwko glikoproteinie mieliny i oligodendrocytów) oraz inne autoimmunologiczne choroby układowe. Pogorszenie widzenia następuje nagle i jest jednostronne, jedynie u 0,4% pacjentów rozwija się obustronne zapalenie nerwu wzrokowego. Dość charakterystyczny jest fakt, że pacjenci z RBON często

potrafią podać czas pojawienia się objawów z dokładnością co do dnia, czego nie spotyka się wśród pacjentów z nowotworami nerwu wzrokowego, u których objawy mogą być łudząco podobne. Pacjenci zgłaszają ból głowy w okolicy czołowej oraz dyskomfort przy ruchach gałki ocznej w skrajnych kierunkach. Chorzy z RBON nerwu II powinni zawsze być szczegółowo diagnozowani w kierunku chorób ogólnych, w szczególności SM, oraz być leczeni we współpracy z neurologami. Leczenie zasadniczo polega na stosowaniu dużych dawek glikokortykosteroidów [12, 13].

NIEPRAWIDŁOWA KOREKCJA OKULAROWA

Jedną z okulistycznych przyczyn napięciowych bólów głowy może być nieprawidłowo dobrana korekcja okularowa. Przyczyna wydaje się błaha ze względu na brak jawnych dolegliwości ze strony narządu wzroku (takich jak zaczerwienienie, ból oka czy nagłe pogorszenie widzenia) i pacjenci rzadko zgłaszają się do okulisty. W takich przypadkach wdrożona diagnostyka neurologiczna, obejmująca badania obrazowe, nie daje jasnego wyjaśnienia występujących u pacjenta objawów. Należy zachować czujność diagnostyczną i pamiętać, by badanie podmiotowe u pacjentów z bólami głowy pogłębić o podstawowy wywiad okulistyczny obejmujący stosowanie korekcji okularowej, czas noszenia obecnej korekcji, a także inne niepokojące objawy ze strony układu wzrokowego. Pacjenci zgłaszający się do lekarza z powodu bólów głowy niemających uchwytnej przyczyny powinni być rutynowo konsultowani okulistycznie. Nieodpowiednia korekcja okularowa może powodować ból głowy z nadwyrężenia wzroku, wywołany nieprawidłowym ogniskowaniem bądź nieodpowiednio skorygowanym astygmatyzmem. Typowy ból głowy z nadwyrężenia rozpoczyna się po długotrwałej pracy wzrokowej, np. przy komputerze czy czytaniu. W ramach profilaktyki zaleca się stosowanie odpowiednio dobranej korekcji okularowej z filrami oraz przestrzeganie zasad higieny wzroku. Najbardziej uznana jest reguła „20/20/20” – co 20 minut na 20 sekund patrz w dal na odległość 20 stóp (czyli ok. 6 m). Podczas długotrwałego wysiłku wzrokowego należy również pamiętać o odpowiednim nawilżaniu oka z uwagi na podsychanie przedniej jego powierzchni wynikające ze zmniejszonej częstotliwości mrugania. Z tego względu nie zaleca się stosowania soczewek kontaktowych do długotrwałej pracy przy komputerze, ponieważ mogą one dodatkowo zintensyfikować objawy suchego oka.

PIERWOTNE BÓLE GŁOWY Z OBJAWAMI OKULISTYCZNYMI

Patofizjologia bólów głowy jest tematem ciągłych badań, natomiast wciąż mało wiemy o mechanizmach kryjących się za ich powstawaniem. Za potencjalne czynniki predysponujące uwa-

ża się wynaczynienie białek osocza powodujące stany zapalne, uwalnianie neuropeptydów, w tym peptydu związanego z genem kalcytoniny (CGRP, *calcitonin gene-related peptide*) [14] i sensytyzację neuronalną [15]. W klasycznej migrenie z aurą wzrokową objawy, takie jak obustronny światłowstręt, mroczki w polu widzenia, teichopsje (iluzje fortyfikacyjne), widzenie kalejdoskopowe i omamy wzrokowe w postaci „falowania gorącego powietrza”, fotopsji (błysków światła) oraz zamglenia obrazu, pojawiają się przed bólem głowy, a w niektórych przypadkach napady migrenowe ograniczają się jedynie do narządu wzroku. Niektórzy pacjenci mogą dodatkowo mieć objawy zespołu Hornera. W przypadku migreny siatkówkowej (ocznej) objawy w postaci aury i omamów wzrokowych lokalizują się jednostronnie. Trójdzielno-autonomiczne bóle głowy (TACs, *trigeminal autonomic cephalalgias*) charakteryzują silne, jednostronne, ipsilateralne objawy bólowe obszaru unerwianego przez gałąź oczną nerwu trójdzielnego. Najczęstsze z nich są klasterowe bóle głowy, które typowo występują u mężczyzn. Ból lokalizuje się w okolicy oczodołowej i skroniowej, ponadto występują ipsilateralnie zespół Hornera, nastrzyknięcie spojówek, obrzęk powiek oraz nadmierne łzawienie. Inne objawy autonomiczne obejmują nieżyt nosa i diaforezę twarzy. Rzadziej występującymi TACs są hemikrania napadowa i ciągła, które dają objawy niemalże identyczne z objawami klasterowych bólów głowy. Diagnostyka różnicowa jest trudna – do cech różniących zalicza się częstsze występowanie hemikranii u kobiet oraz krótsze, lecz częstsze napady niż w bólach klasterowych. Różnicująca jest również reakcja pacjentów na ból – ból klasterowy u większości powoduje niepokój, agresję i potrzebę pozostania w ruchu, podczas gdy pacjenci z hemikranią w trakcie napadu wyciszają się, przyjmują pozycję leżącą i trzymają ręce na głowie.

CHOROBY SYSTEMOWE

FIBROMIALGIA

Fibromialgia to rozległy przewlekły zespół bólowy znany w medycynie od stosunkowo niedawna, bo oficjalnie opisany został dopiero w 1976 r. Choroba pierwotnie uznawana była za domenę reumatologów, jednak z uwagi na szeroki zakres objawów, wykraczający poza zakres ich leczenia, dziś uważa się fibromialgię za chorobę wymagającą interdyscyplinarnego podejścia ze strony lekarzy, w tym lekarzy psychiatrów (z uwagi na zaburzenia poznawcze i depresję), neurologów (z powodu bólów głowy i zaburzeń na tle autonomicznym), laryngologów (z uwagi na szumy i bóle uszne), kardiologów (z powodu niedociśnienia i bradykardii) oraz lekarzy okulistów. W narządzie wzroku opisywano występowanie objawów, takich jak uczucie ciała obcego, podrażnienie, rozmyte widzenie i zmniejszone

czucie rogówkowe. Opisywano również przypadki zapalenia twardówki, w tym ciężką postać martwicy. Obecnie rozpoznanie fibromialgii jest rozpoznaniem z wykluczenia z uwagi na brak charakterystycznych odchyśleń w badaniach laboratoryjnych i zobiektywizowanych klinicznych testów diagnostycznych dla tej choroby. Co ciekawe, w biomikroskopii konfokalnej rogówki pacjentów z fibromialgią obserwuje się zaburzenia morfologii i zmiany patologiczne małych włókien nerwowych. W przyszłości ta nieinwazyjna metoda może stanowić alternatywę dla biopsji skóry w postawieniu rozpoznania. Ponadto w badaniu analizującym zmiany w optycznej koherentnej tomografii oka (OCT, *optical coherence tomography*) u pacjentów z fibromialgią w porównaniu z grupą kontrolną opisywano znaczne ścięczenie centralnej grubości siatkówki (CMT, *central macular thickness*) oraz zmniejszenie gęstości spłotu powierzchniowego siatkówki w górnym i dolnym kwadrancie [16]. Dodatkowo naczyniówka u tych pacjentów okazuje się znacznie ścięczała, a perfuzja tarczy nerwu wzrokowego – obniżona [17]. Okulista może być ważnym ogniwem w diagnostyce i leczeniu pacjentów z fibromialgią.

ZABURZENIA NACZYNIOWE

Badania wykazały, że oko to jeden z najbardziej wrażliwych na niedotlenienie organów w ludzkim ciele [18]. Z tego powodu choroby naczyniowe prowadzące do zaburzeń ukrwienia struktur oka bardzo często powodują objawy ze strony narządu wzroku. Mogą one obejmować przejściowe zaniewidzenie jednooczne, triadę Hornera, dwojenie, zez, zniesienie czucia rogówkowego i ptozę. Ponadto ból twarzy, głowy i szyi, często ipsilateralny, pojawia się u niemal wszystkich pacjentów z rozwarstwieniem tętnic szyjnych bądź wewnątrzczaszkowych. Inne objawy zaburzeń naczyniowych obejmują kolateralne osłabienie siły mięśniowej, drętwienie kończyn, udar lub przejściowy epizod niedokrwienności, szumy uszne, chwiejność i lateropulsję oraz zaburzenia mowy w postaci dyzartrii. Często bóle głowy i zaburzenia wzrokowe są pierwszymi objawami naczyniaków jamistych i okolic oczu oraz tętniaków tętnicy łączącej tylnej [19]. Objawiają się bólem głowy, bólem zagałkowym i nerwobólem nerwu trójdzielnego. Często jest również dwojenie, zespół Hornera i zniesione czucie rogówkowe. Może też wystąpić spadek ostrości wzroku z objawami podobnymi do neuropatii nerwu wzrokowego. Tętniaki uciskające nerw okoruchowy mogą powodować porażenie tego nerwu objawiające się ptozą, zezem rozbieżnym, rozszerzoną i areaktywną źrenicą, zaburzeniami akomodacji i podwójnym widzeniem [20]. Wszystkie przypadki, w których pojawiają się niepokojące objawy, powinny być poddane interdyscyplinarnej diagnostyce ze strony radiologów, neurologów, a w razie konieczności również okulistów. Tętniaki wewnątrzczaszkowe w znakomitej

większości wymagają jedynie obserwacji, jednak duże bądź powiększające się zmiany o trudnej lokalizacji mogą wymagać interwencji chirurgicznej.

IDIOPATYCZNE NADCIŚNIENIE ŚRÓDCZASZKOWE

Idiopatyczne nadciśnienie śródczaszkowe (IIH, *idiopathic intracranial hypertension*) charakteryzuje ból głowy oraz obustronny obrzęk tarczy nerwu wzrokowego bez możliwości do ustalenia przyczyny. Najczęściej dotyka kobiet w wieku rozrodczym z nadwagą lub otyłością, chociaż jest również spotykane u mężczyzn i dzieci. Należy mieć na uwadze, że obrzęk tarcz może nie być symetryczny i w niektórych przypadkach może być jednostronny. Ponad 90% pacjentów z IIH zgłasza bóle głowy o różnym natężeniu, charakterze i lokalizacji. Dodatkowo występują światłowstręt, przejściowe całkowite lub częściowe zaburzenia widzenia, dwojenie, nadwrażliwość na dźwięki, szumy uszne, ataksja, nudności i wymioty. Pacjenci powinni mieć przeprowadzoną szczegółową diagnostykę obejmującą badanie okulistyczne, neurologiczne oraz badania obrazowe i punkcję płynu łędzwiowego w celu wykluczenia patologii podstawowych. Celem leczenia jest utrzymanie jak najlepszego widzenia. Badania wykazały, że redukcja masy ciała o 5% może spowodować samoistne wycofanie się obrzęku tarcz. Leczenie obejmuje stosowanie acetazolamidu bądź furosemidu, zmniejszenie spożycia soli oraz farmakoterapię bólów głowy.

OLBRZYMIOKOMÓRKOWE ZAPALENIE TĘTNIC

Olbrzymiokomórkowe zapalenie tętnic (GCA, *giant cell arteritis*) to choroba o przypuszczalnie autoimmunologicznym tle, mogąca poważnie upośledzić widzenie. Objawia się nowo powstałymi bólami głowy i tkliwością czaszki na dotyk, chromaniem żuchwy, uogólnionymi bólami mięśni, gorączkami i niezamierzoną utratą masy ciała. Najczęściej zapadają na nią osoby starsze (praktycznie nie diagnozuje się jej u osób przed 55. r.ż.). Początkowe objawy okulistyczne w postaci rozmycia i przyciemnienia zwykle są przejściowe i jednooczne, chociaż utrata widzenia może być nagła i znaczna. Z uwagi na fakt, że progresja choroby zwykle jest szybka i powoduje nieodwracalne uszkodzenie nerwu wzrokowego (utrata widzenia dotyczy 25% pacjentów) [21], sprawne postawienie diagnozy i wdrożenie odpowiedniego leczenia w przypadku jej podejrzenia są kluczowe dla ratowania widzenia.

PODSUMOWANIE

Bóle głowy bywają dominującym objawem w diagnostyce okulistycznej i mogą mieć wiele przyczyn podstawowych. W powyższym artykule zwrócono uwagę jedynie na wybrane, które wydają się najistotniejsze klinicznie. Inne przyczyny to m.in. zapalenie zatok, neuralgie (np. nerwu trójdzielnego,

paratrójdzielną Readera, nerwu potylicznego większego), półpasiec oczny i zmiany zwyrodnieniowe odcinka szyjnego kręgosłupa. Należy zawsze zachować czujność diagnostyczną i w razie wątpliwości konsultować pacjentów w zespołach

wielospecjalistycznych. Trzeba również podkreślić, że optymalne efekty leczenia i wyższy standard życia dla pacjentów daje jednoczesna terapia wielotorowa objawów neurologicznych i okulistycznych.

Piśmiennictwo

1. Boboridis KG, Messmer EM, Benítez-Del-Castillo J et al. Patient-reported burden and overall impact of dry eye disease across eight European countries: a cross-sectional web-based survey. *BMJ Open*. 2023; 13(3): e067007. <http://doi.org/10.1136/bmjopen-2022-067007>.
2. Magno MS, Hynnekleiv L, Hammond CJ et al. Are we amid a dry eye epidemic? – The increasing prevalence of dry eye disease in Europe. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2024; 65(7): 2855.
3. Ismail OM, Poole ZB, Bierly SL et al. Association Between Dry Eye Disease and Migraine Headaches in a Large Population-Based Study. *JAMA Ophthalmol*. 2019; 137(5): 532-6.
4. Kinard KI, Smith AG, Singleton JR et al. Chronic migraine is associated with reduced corneal nerve fiber density and symptoms of dry eye. *Headache*. 2015; 55(4): 543-9.
5. Celikbilek A, Adam M. The relationship between dry eye and migraine. *Acta Neurol Belg*. 2015; 115: 329-33.
6. Wong M, Dodd MM, Masiowski P et al. Tear osmolarity and subjective dry eye symptoms in migraine sufferers. *Can J Ophthalmol*. 2017; 52(5): 513-8.
7. Friedman D. Headache and the Eye. *Curr Pain Headache Rep*. 2008; 12(4): 296-304.
8. Barisani-Asenbauer T, Maca SM, Mejdoubi L et al. Uveitis – a rare disease often associated with systemic diseases and infections – a systematic review of 2619 patients. *Orphanet J Rare Dis*. 2012; 7: 57.
9. Sandhu H, Kaplan HJ. Zapalenie błony naczyniowej – przypadki kliniczne. Misiuk-Hojło M (red. wyd. pol.). Wrocław 2022: 215-280.
10. Yangüela J, Sánchez-Del-Rio M, Bueno A et al. Primary Trochlear Headache: A New Cephalgia Generated and Modulated on the Trochlear Region. *Neurology*. 2004; 62: 1134-40.
11. Neshet R, Epstein E, Stern Y et al. Headaches as the main presenting symptom of subacute angle closure glaucoma. *Headache*. 2005; 45(2): 172-6.
12. Yang X, Li X, Lai M et al. Pain Symptoms in Optic Neuritis. *Front Pain Res (Lausanne)*. 2022; 3: 865032.
13. Wilhelm H, Schabet M. The Diagnosis and Treatment of Optic Neuritis. *Dtsch Arztebl Int*. 2015; 112(37): 616-25.
14. 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.
15. Woolf CJ. Central sensitization: implications for the diagnosis and treatment of pain. *Pain*. 2011; 152(3 Suppl): S2-S15.
16. Erten PT, Bilgin S. Assessment of ophthalmic vascular changes in fibromyalgia patients using optical coherence tomography angiography: is there a real pathology? *JFO Open Ophthalmology*. 2024; 6: 100057.
17. Zdebik N, Zdebik A, Bogusławska J et al. Fibromyalgia syndrome and the eye – A review. *Surv Ophthalmol*. 2021; 66(1): 132-7.
18. Burtscher J, Mallet RT, Burtscher M et al. Hypoxia and brain aging: Neurodegeneration or neuroprotection? *Ageing Res Rev*. 2021; 68: 101343.
19. Gilbert ME, Sergott RC. Intracranial aneurysms. *Curr Opin Ophthalmol*. 2006; 17(6): 513-18.
20. Post M, Poncyłjusz W, Kiszkielis A et al. Porażenie nerwu okoruchowego w przebiegu tętniaka tętnicy szyjnej wewnętrznej – opis przypadku. *Ophthalmotherapy*. 2018; 5(2): 79-83.
21. Callen A, Narvid J, Chen X et al. Chapter 14. Neurovascular disease, diagnosis, and therapy: Cervical and intracranial atherosclerosis, vasculitis, and vasculopathy. In: *Handbook of Clinical Neurology*. Hetts SW, Cooke DL (eds.). Elsevier, 2021: 249-66.

Skuteczność i bezpieczeństwo fremanezumabu w leczeniu profilaktycznym migreny – wyniki badań z praktyki klinicznej

Efficacy and safety of fremanezumab in the prophylactic treatment of migraine – real world evidence

dr n. med. Marcin Straburzyński

Katedra Medycyny Rodzinnej i Chorób Zakaźnych, Wydział Lekarski Collegium Medicum,
Uniwersytet Warmińsko-Mazurski

STRESZCZENIE

W ostatnich latach opublikowano wyniki pierwszych badań prowadzonych w rzeczywistych warunkach klinicznych nad zastosowaniem fremanezumabu w zapobieganiu napadom migreny. Pierwszym z nich było badanie FRIEND, w którym analizowano dane chorych leczonych we włoskich poradniach bólów głowy w okresie 12 tygodni. Drugim badaniem z tej grupy jest paneuropejska analiza PEARL, której częściowe wyniki zostały już opublikowane dla ponad 500 chorych i 6 miesięcy obserwacji. Badania te potwierdzają, że fremanezumab skutecznie zmniejsza liczbę dni z bólem głowy, jego natężenie, konieczność stosowania leków przeciwbólowych oraz niesprawność związaną z migreną. Efekty leczenia zaznaczone są już w pierwszym miesiącu terapii i ulegają wzmocnieniu wraz z czasem jej trwania zarówno w grupie chorych z migreną epizodyczną, jak i w grupie z migreną przewlekłą. 55–64% chorych może liczyć na zmniejszenie liczby dni z bólem głowy o co najmniej połowę. Bezpieczeństwo terapii jest wysokie, a zgłaszane działania niepożądane dotyczą kilku procent chorych i obejmują najczęściej reakcje w miejscu iniekcji i dolegliwości ze strony przewodu pokarmowego.

Słowa kluczowe: peptyd zależny od genu kalcytoniny, przeciwciała monoklonalne, bóle głowy

Adres do korespondencji

dr n. med. Marcin Straburzyński

Katedra Medycyny Rodzinnej i Chorób Zakaźnych, Wydział Lekarski Collegium Medicum,
Uniwersytet Warmińsko-Mazurski; 10-082 Olsztyn, ul. Warszawska 30

ABSTRACT

In recent years, the results of the first studies conducted in real clinical conditions on the use of fremanezumab in the prevention of migraine attacks have been published. The first of these was the FRIEND study, which analysed data from patients treated in Italian headache clinics over a period of 12 weeks. The second study in this group is the pan-European PEARL analysis, from which partial results have already been published for over 500 patients and 6 months of follow-up. Both studies provide confirmation that fremanezumab effectively reduces the number of headache days, pain intensity, the need for abortive medications and migraine-related disability. The effects of treatment are noticeable after the first month of therapy and are strengthened with its duration in both episodic and chronic migraine. 55–64% of patients can expect the reduction in the number of headache days by at least half. The safety of the therapy is high, and the adverse events are reported by several percent of patients (most often include injection site reactions and gastrointestinal complaints).

Key words: calcitonin gene-related peptide, monoclonal antibodies, headache

WSTĘP

Badania prowadzone w rzeczywistych warunkach klinicznych (RWE, *real-world evidence*) wciąż odgrywają istotną rolę w ocenie skuteczności i bezpieczeństwa terapii [1]. Dzieje się tak pomimo niewątpliwych zalet randomizowanych zaślepionych badań kontrolowanych. Te ostatnie bowiem mają ograniczenia wynikające z restrykcyjnej selekcji chorych czy konieczności postępowania zgodnie z ustalonymi procedurami, niezależnie od indywidualnej sytuacji pacjenta. Tymczasem w RWE chorzy kwalifikowani są w warunkach znacznie bliższych tym, w jakich na co dzień pracują lekarze praktycy. Nie bez znaczenia jest też krótszy czas oczekiwania na wyniki i niższe koszty przeprowadzenia takiego eksperymentu. Co ważne, badania RWE nie stanowią alternatywy dla badań randomizowanych, a raczej ich uzupełnienie oraz potwierdzenie, że wyniki obserwowane w restrykcyjnych warunkach znajdują odzwierciedlenie w codziennej praktyce.

Z wyżej wymienionych przyczyn badania RWE prowadzone są także wśród chorych na migrenę leczonych antagonistami peptydu związanego z genem kalcytoniny (CGRP, *calcitonin gene-related peptide*). Jedną z lepiej opisanych cząsteczek z tej grupy jest fremanezumab – humanizowane przeciwciało monoklonalne skierowane przeciw izoformom α i β CGRP. Jego skuteczność potwierdzono w badaniach randomizowanych kontrolowanych placebo w leczeniu migreny epizodycznej [2–4], przewlekłej [5] oraz u chorych, u których inne metody profilaktyki migreny kończyły się niepowodzeniem [6]. Badania te pozwoliły również na rejestrację fremanezumabu w dwóch schematach dawkowania – miesięcznym (225 mg) oraz kwartalnym (675 mg).

Kolejnym etapem oceny naukowej przydatności fremanezumabu w leczeniu migreny są badania otwarte, a zatem takie,

w których chorzy są świadomi, że otrzymują lek. Na wyniki niektórych z nich jeszcze oczekujemy – z uwagi na długi okres prowadzonej obserwacji [7, 8]. Z tego też powodu w niniejszym opracowaniu omówione zostanie badanie FRIEND [9], które już zostało zakończone, a jego wyniki porównane zostaną ze znanymi już cząstkowymi rezultatami toczącego się międzynarodowego europejskiego badania RWE [8].

BADANIE FRIEND

Badanie FRIEND jest pierwszym europejskim, prospektywnym, wieloośrodkowym RWE oceniającym skuteczność i bezpieczeństwo fremanezumabu [9]. Prowadzone było w 9 ośrodkach specjalizujących się w leczeniu bólu głowy we Włoszech. Co interesujące, czas obserwacji przypadł na pierwszą falę pandemii COVID-19 (*coronavirus disease 2019*). Mimo tych trudnych warunków autorom udało się zgromadzić materiał badawczy.

Do badania włączano chorych z migreną epizodyczną o wysokiej częstotliwości napadów (≥ 8 dni z migreną w miesiącu) oraz z migreną przewlekłą, co wynikało z polityki refundacyjnej obowiązującej w tym czasie we Włoszech. Chorzy otrzymywali fremanezumab w dawce 225 mg miesięcznie lub 675 mg kwartalnie, w zależności od osobistych preferencji, choć tę drugą opcję wybrała zdecydowana mniejszość uczestników (17%). Jako podstawę oceny skuteczności fremanezumabu przyjęto dzienniczki migreny chorych z 28 dni poprzedzających pierwsze podanie leku. Czas obserwacji wynosił 12 tygodni, a pierwszorzędnym punktem końcowym była zmiana liczby dni z migreną (migrena epizodyczna) lub bólem głowy (migrena przewlekła). Żaden z chorych nie zrezygnował z badania z powodu działań niepożądanych, a zgłaszane sytuacje

obejmowały rumień wokół miejsca iniekcji (1 uczestnik), bóle brzucha (1 uczestnik) oraz bóle szyi i senność (1 uczestnik). Analizą oceniającą skuteczność fremanezumabu objęto 53 osoby, w tym 17 z migreną epizodyczną wysokiej częstotliwości oraz 36 z migreną przewlekłą. Podobnie jak w innych badaniach [2, 4–8] zdecydowaną większość uczestników (77,3%) stanowiły kobiety. Większość chorych (86,1%) nadużywała leków przerywających napad bólu głowy. W ocenianej populacji średnio ponad 4 wcześniejsze próby leczenia profilaktycznego migreny zakończyły się niepowodzeniem, choć żaden z uczestników nie był dotychczas leczony antagonistami CGRP lub jego receptora. Wśród wcześniej stosowanych terapii profilaktycznych dominowały trójcykliczne leki przeciwdepresyjne (34,5%), β -adrenolityki (31%) oraz leki przeciwpadaczkowe (24,1%). Co interesujące, zaledwie 2 uczestników badania podało wcześniejszą nieskuteczność terapii toksyną botulinową. Z uwagi na dostępność toksyny w warunkach włoskich może to oznaczać, że chorzy z migreną przewlekłą z dobrą kontrolą na tym leku zasadniczo nie byli włączani do badania FRIEND. Odpowiedź na leczenie fremanezumabem była istotna zarówno wśród pacjentów z migreną epizodyczną, jak i przewlekłą. W tej pierwszej grupie liczba dni z migreną zmniejszyła się średnio o 4,6 po 12. tygodniach leczenia. W przypadku chorych z migreną przewlekłą o średnio 9,7 zmniejszyła się miesięczna liczba dni z bólem głowy. Należy podkreślić, że istotny statystycznie efekt pod postacią zmniejszenia liczby dni z migreną lub bólem głowy widoczny był już podczas pierwszej oceny po 4 tygodniach od pierwszego podania fremanezumabu. Wśród uczestników badania 64,2% doświadczyło zmniejszenia liczby dni z bólem głowy o co najmniej 50%, a 26,4% o co najmniej 75%. Lepsze odpowiedzi obserwowano u chorych młodszych, w mniejszym stopniu nadużywających leków przeciwbólowych oraz stosujących miesięczny, a nie kwartalny schemat dawkowania. Odpowiedź pod postacią całkowitego braku napadów migreny raportowana była tylko przez jednego pacjenta, co podkreśla wagę właściwego budowania oczekiwań chorych wobec terapii fremanezumabem: jest to wysoce skuteczne leczenie, ale rzadko powoduje całkowite ustąpienie napadów migreny. Zmniejszenie liczby dni z bólem sprawiło, że migrena przewlekła uległa transformacji do epizodycznej u $\frac{3}{4}$ (75%) uczestników po 12. tygodniach obserwacji. Powyższe obserwacje przełożyły się na zmniejszenie o średnio 5,7 liczby dni, w których uczestnicy badania używali leków przerywających napad migreny. To zaś związane było z ustąpieniem nadużywania leków przeciwbólowych u 67,7% pacjentów. Te ostatnie wyniki być może związane są częściowo z faktem, iż chorzy doświadczający napadów bólu głowy w trakcie leczenia fremanezumabem wskazywali na istotne zmniejszenie natężenia bólu – redukcja z 2,5 do 3,1 punktu w skali numerycznej.

Zarówno chorzy z migreną epizodyczną wysokiej częstotliwości, jak i ci z migreną przewlekłą zgłaszali zmniejszenie niesprawności wynikającej z choroby. Średnia liczba punktów w skali MIDAS (*Migraine Disability Assessment*) zmniejszyła się o 43,7 do 58,3 punktu. W skali HIT-6 (*Headache Impact Test*) redukcja wyniosła 18,1 punktu w migrenie epizodycznej, ale w migrenie przewlekłej nie była istotna statystycznie. Ta ostatnia obserwacja może wynikać ze stosunkowo małej grupy chorych włączonych do badania FRIEND lub też z dysonansu pomiędzy obiektywną redukcją dni z bólem a retrospektywną oceną niesprawności wynikającej z napadów migreny.

Badanie FRIEND było kontynuowane, a wyniki oceny chorych leczonych fremanezumabem po 24 i 48 tygodniach zostaną przedstawione w kolejnym numerze „Migrena News”.

BADANIE PEARL

Kolejne, większe i bardziej ustrukturyzowane, obserwacje trwają, a ich cząstkowe wyniki zostały już opublikowane dla badania PEARL (*Pan-European Real Life*). Jest to analiza danych z 11 europejskich krajów zaplanowana na 24 miesiące leczenia fremanezumabem. Do badania włączani byli zarówno pacjenci z migreną epizodyczną i co najmniej 4 dniami z migreną w miesiącu, jak i ci z migreną przewlekłą. W ramach badania PEARL pacjenci otrzymują fremanezumab w dawkach miesięcznych (225 mg) lub kwartalnych (675 mg). Pierwszorzędowym punktem końcowym jest zmniejszenie o co najmniej 50% liczby dni z migrenowym bólem głowy w ciągu 6 miesięcy od włączenia terapii w stosunku do okresu sprzed inicjacji leczenia fremanezumabem. Drugorzędowe punkty końcowe obejmują redukcję liczby dni z migreną, liczby dni, w których przyjmowane są leki doraźne, oraz niesprawność powodowaną migreną (MIDAS) i bólem głowy (HIT-6). Parametry te oceniane są w różnych punktach czasowych (1., 3., 6., 9., 12., 18., 24. miesiąc). Podobnie jak w badaniu FRIEND analiza obejmuje zróżnicowaną populację chorych. W opublikowanych danych wśród 574 osób dominowali chorzy z migreną przewlekłą (74,2%). 35,9% uczestników stosowało w trakcie badania równolegle inny lek profilaktyczny na migrenę. Najczęstszymi chorobami współistniejącymi były zaburzenia mięśniowo-szkieletowe (17,4%) i żołądkowo-jelitowe (16,7%), depresja (13,8%) oraz bezsenność (5,2%). Chorzy włączeni do badania od ok. 26 lat mieli objawy migreny, a od postawienia rozpoznania choroby upłynęło średnio 16,6 roku. Co za tym idzie, wielu uczestników badania w przeszłości stosowało metody profilaktyczne, w tym leki przeciwpadaczkowe, β -adrenolityki czy trójcykliczne leki przeciwdepresyjne. Inaczej niż w badaniu FRIEND pewien odsetek uczestników badania (11,5%) w przeszłości stosował inne przeciwciała monoklonalne przeciw receptorowi dla CGRP lub samemu peptydowi.

Pierwszorzędowy punkt końcowy, a zatem redukcję liczby dni z migrenowym bólem głowy po 6 miesiącach leczenia fremanezumabem o co najmniej połowę, osiągnęło 55,9% uczestników badania. Należy przy tym zaznaczyć, że u ponad połowy chorych ta redukcja obserwowana była na wszystkich kwartalnych wizytach kontrolnych i to niezależnie od tego, czy pacjent cierpiał na migrenę epizodyczną, czy na przewlekłą. Średnia liczba dni z bólem migrenowym w miesiącu spadła w całej grupie badanej o 8 dni, przy czym w grupie chorych z migreną epizodyczną było to 5,7, a w grupie z migreną przewlekłą – 8,7. Zmniejszenie liczby dni z migreną znalazło swoje odzwierciedlenie w liczbie dni, w które chorzy przyjmowali leki przerywające napad migreny. Ten parametr zmniejszył się średnio o 5,6 do 6,7 dnia w czasie obserwacji. Nawet jednak chorzy, którzy pomimo leczenia doświadczali napadów bólu głowy, zgłaszali zmniejszenie ich natężenia (średnio z 6,1 do 4,7 punktu w skali numerycznej po 6 miesiącach leczenia).

Chorzy leczeni fremanezumabem doświadczali zmniejszenia niesprawności wynikającej z choroby. Potwierdziły to wyniki kwestionariusza MIDAS, które uległy redukcji o średnio 59,9 punktu. Z kolei w kwestionariuszu HIT-6 punktacja średnia zmniejszyła się z 66,1 punktu do 56,9. Podobnie zatem jak w badaniu FRIEND redukcja punktacji MIDAS była bardziej zaznaczona niż redukcja punktacji HIT-6. W analizie PEARL uzyskano istotność statystyczną również u chorych z migreną przewlekłą ocenianą HIT-6, co sugeruje, że brak istotności tego

parametru w badaniu FRIEND rzeczywiście wynikał ze zbyt małej mocy statystycznej.

Analiza bezpieczeństwa obejmowała dane 897 chorych. Jedną czwartą uczestników badania zgłaszała działania niepożądane, przy czym jedynie 17,7% uznano za związane z przyjmowaniem fremanezumabu. Do najczęstszych zaliczyć należy rumień (5,4%) i świąd (3,3%) skóry wokół miejsca iniekcji. Ponadto 3,1% uczestników zgłosiło zaparcia. Sześcioro uczestników wycofało się z badania z powodu nieskuteczności leku.

PODSUMOWANIE

Badanie FRIEND dostarczyło pierwszych danych potwierdzających, że w przypadku fremanezumabu wyniki randomizowanych badań kontrolowanych placebo znajdują potwierdzenie w codziennej praktyce. Opublikowane dotychczas wyniki badania PEARL potwierdzają te obserwacje, uzupełniając je o dane z większej grupy chorych obserwowanych w różnych krajach europejskich i w dłuższym okresie. Co interesujące dla lekarzy zalecających fremanezumab w codziennej praktyce, wyniki leczenia wydają się w kluczowych obszarach skuteczności nawet nieco lepsze od tych, które przedstawiono w badaniach rejestracyjnych. Równocześnie obserwacje RWE nie wykazały nowych zagrożeń związanych ze stosowaniem tego leku, wskazując na wysokie bezpieczeństwo tej terapii.

Piśmiennictwo

1. Ho YF, Hu FC, Lee PI. The Advantages and Challenges of Using Real-World Data for Patient Care. *Clin Transl Sci*. 2020; 13(1): 4-7.
2. Dodick DW, Silberstein SD, Bigal ME et al. Effect of Fremanezumab Compared With Placebo for Prevention of Episodic Migraine: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2018; 319(19): 1999-2008.
3. Bigal ME, Dodick DW, Rapoport AM et al. Safety, tolerability, and efficacy of TEV-48125 for preventive treatment of high-frequency episodic migraine: a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2b study. *Lancet Neurol*. 2015; 14(11): 1081-90.
4. Takeshima T, Nakai M, Shibasaki Y et al. Early onset of efficacy with fremanezumab in patients with episodic and chronic migraine: subanalysis of two phase 2b/3 trials in Japanese and Korean patients. *J Headache Pain*. 2022; 23(1): 24.
5. Silberstein SD, Dodick DW, Bigal ME et al. Fremanezumab for the Preventive Treatment of Chronic Migraine. *N Engl J Med*. 2017; 377(22): 2113-22.
6. Ferrari MD, Diener HC, Ning X et al. Fremanezumab versus placebo for migraine prevention in patients with documented failure to up to four migraine preventive medication classes (FOCUS): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3b trial. *Lancet*. 2019; 394(10203): 1030-40.
7. Straube A, Broessner G, Gaul C et al. Real-world effectiveness of fremanezumab in patients with migraine switching from another mAb targeting the CGRP pathway: a subgroup analysis of the Finesse Study. *J Headache Pain*. 2023; 24(1): 59.
8. Ashina M, Mitsikostas DD, Amin FM et al. Real-world effectiveness of fremanezumab for the preventive treatment of migraine: Interim analysis of the pan-European, prospective, observational, phase 4 PEARL study. *Cephalalgia*. 2023; 43(11): 3331024231214987.
9. Barbanti P, Egeo G, Aurilia C et al. Fremanezumab in the prevention of high-frequency episodic and chronic migraine: a 12-week, multicenter, real-life, cohort study (the FRIEND study). *J Headache Pain*. 2022; 23(1): 46

Porównanie skuteczności i tolerancji erenumabu i niespecyficznych leków doustnych w profilaktyce migreny – wyniki badania APPRAISE

Comparison of effectiveness and tolerability between erenumab and nonspecific oral drugs in the prevention of migraine – results of the APPRAISE trial

dr n. med. Marcin Kopka

Centrum Medyczne NeuroProtect

STRESZCZENIE

W prewencji migreny wykorzystywane są głównie niespecyficzne leki doustne. Ich stosowanie jest ograniczone przez występowanie nietolerowanych objawów ubocznych. W ciągu ostatnich kilku dekad opracowano nową klasę przeciwciał monoklonalnych przeciw peptydowi związanemu z genem kalcytoniny (CGRP). Jednym z nich jest erenumab. Celem otwartego, wieloośrodkowego badania IV fazy APPRAISAL było porównanie pod względem skuteczności, tolerancji i bezpieczeństwa erenumabu z niespecyficznymi lekami stosowanymi doustnie w prewencji migreny (NLDM) u chorych z migreną epizodyczną, u których jedna lub dwie poprzednie terapie okazały się nieskuteczne. Do tego badania włączono 621 chorych. Randomizowano ich do grupy leczonej erenumabem ($n = 413$) lub do grupy otrzymującej NLDM ($n = 208$). Średnia wieku chorych wynosiła 41,3 roku, a większość (87,8%) stanowiły kobiety. Głównym punktem końcowym był odsetek chorych, którzy po 12 miesiącach nadal stosowali tę samą terapię i u których liczba dni z migreną zmniejszyła się co najmniej o 50%. Osiągnął go większy odsetek chorych leczonych erenumabem (56,2% vs 16,8%). Odsetek chorych, którzy przerywali leczenie erenumabem, był niższy niż przerywających leczenie NLDM (2,9% vs 23,3%). Wyniki badania APPRAISE wskazują, że u chorych z migreną epizodyczną oraz niepowodzeniami terapii w przeszłości erenumab jest bardziej skuteczny i lepiej tolerowany niż kontynuacja leczenia NLDM. Te wyniki są zgodne ze zaktualizowanymi rekomendacjami.

Słowa kluczowe: migrena, leczenie profilaktyczne, niespecyficzne leki doustne, przeciwciała monoklonalne przeciw CGRP

Adres do korespondencji

dr n. med. Marcin Kopka

Centrum Medyczne NeuroProtect

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

ABSTRACT

Nonspecific oral drugs are mainly used for migraine prevention. Their use is limited by intolerable side effects and lack of efficacy. In last few decades a new class of drugs was developed – monoclonal antibodies against calcitonin-gene-related-peptide (CGRP). One of them is erenumab. The objective of open-label, multicenter, active controlled phase 4 APPRAISAL study was to compare the efficacy, tolerability and safety between erenumab and nonspecific medications oral migraine preventive (NSOMD) in patients with episodic migraine who had previously failed one or two preventive treatments. A total of 621 patients were included in this study. They were randomized to groups treated with erenumab ($n = 413$) or NSOMD ($n = 208$). The mean age of participants was 41.3 years. Most of them (87.8 %) were female. The primary end point was the proportion of patients completing 1 year of the initially assigned treatment and achieving a reduction of 50% or greater from baseline in MMDs at month 12. The more patients treated with erenumab compared with NSOMD achieved the primary end point (56.2% vs 16.8%). The rate of patients discontinued treatment due to adverse events was lower in erenumab group (2.9% vs 23.3%). In conclusion the results of the APPRAISAL trial indicate that erenumab in patients with episodic migraine and treatment failure in past is more effective and better tolerated than continuous use of nonspecific medications oral migraine preventive. This results are in line with updated recommendations.

Key words: migraine, prophylactic treatment, nonspecific oral drugs, monoclonal antibodies against CGRP

WSTĘP

W leczeniu profilaktycznym migreny stosowane są m.in. niespecyficzne leki doustne (NLDM). Należą do nich preparaty z różnych klas, np. β -blokery, blokery kanału wapniowego, leki przeciwpadaczkowe, sartany oraz leki przeciwdepresyjne. Z uwagi na ograniczoną skuteczność oraz wywoływanie nietolerowanych objawów ubocznych odsetek stosujących je chorych jest niewielki (17–20 % chorych po roku terapii) [1–3]. Nadal istnieje potrzeba stosowania bardziej skutecznych i lepiej tolerowanych przez chorych terapii.

W ciągu ostatnich lat opracowano leki specyficzne dla migreny i działające w mechanizmie blokowania szlaku peptydu związanego z genem kalcytoniny (CGRP, *calcitonin gene-related peptide*). Zaliczamy do nich przeciwciała monoklonalne (mAbs, *monoclonal antibodies*) skierowane przeciw CGRP (lub jego receptorowi) oraz antagonistów CGRP. Zostały one zaaprobowane zarówno przez Agencję ds. Żywności i Leków (FDA, *Food and Drug Administration*) oraz Europejską Agencję Lekową (EMA, *European Medicines Agency*) w prewencji napadów migreny [4–6]. Jako pierwsze CGRP mAbs zarejestrowany został erenumab.

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania erenumabu w prewencji zarówno migreny epizodycznej, jak i przewlekłej potwierdzono w randomizowanych badaniach kontrolowanych z grupą placebo. Lek okazał się skuteczny również u chorych po wcześniejszych niepowodzeniach (od 2 do 4) terapii [7–9]. Powyższe wyniki potwierdzono w badaniach z rzeczywistej praktyki lekarskiej [10, 11].

CEL BADANIA APPRAISE

Celem prospektywnego, interwencyjnego, międzynarodowego, wieloośrodkowego, randomizowanego, otwartego badania fazy IV z aktywną grupą kontrolną APPRAISE było porównanie pod względem skuteczności, tolerancji i bezpieczeństwa erenumabu z NLDM w prewencji u chorych z migreną epizodyczną, u których jedna lub dwie poprzednie terapie okazały się nieskuteczne [12]. W badaniu naśladowano rzeczywistą praktykę lekarską i badacze mieli prawo do zmiany leczenia w przypadku jego nieskuteczności lub złej tolerancji. Głównym złożonym punktem końcowym był odsetek chorych stosujących przez rok tę samą terapię, u których liczba dni z migreną w miesiącu (MMD, *migraine monthly days*) zmniejszyła się co najmniej o 50%.

GRUPA BADANA W BADANIU APPRAISE

Do badania włączano dorosłych chorych z rozpoznaniem (co najmniej od roku) migreny (zgodnie z kryteriami ICHD-3) postawionym przed ukończeniem 50. r.ż. Chorzy mieli od 4 do 15 dni z migreną w miesiącu. W ciągu 6 miesięcy przed badaniem niepowodzeniem zakończyła się 1 lub 2 terapie NLDM z powodu braku skuteczności lub złej tolerancji. Z udziału w badaniu wykluczano osoby stosujące leki działające przez szlak CGRP w ciągu 3 miesięcy przed włączeniem do badania. Ogólnie włączono 621 chorych, których randomizowano, do grupy leczonej erenumabem ($n = 413$) i do grupy NLDM ($n = 208$). Średnia wieku chorych wynosiła 41,3 roku, a większość (87,8%) stanowiły kobiety. W grupie przyjmującej NLDM

najczęściej stosowano β -bloker (31,3%), topiram (22,1%) lub leki przeciwdepresyjne (15,9%).

SKUTECZNOŚĆ TERAPII W BADANIU APPRAISE

Po 12 miesiącach terapii główny złożony punkt końcowy osiągnięty został przez 56,2% chorych leczonych erenumabem oraz 16,8% przyjmujących NLDM (z czego 6,3% kontynuowało leczenie β -blokerami, 5,8% – topiramatem, a 3,9% – lekami przeciwdepresyjnymi). Ponadto leczenie zmieniono u mniejszego odsetka chorych leczonych erenumabem w porównaniu z leczonymi NLDM (2,2% vs 34,6%). Podobnie odsetek chorych przerywających leczenie erenumabem był niższy niż w grupie NLDM (2,9% vs 23,3%). Zmniejszenie średniej MMD było większe w grupie leczonej erenumabem. Różnica była wyraźna już po miesiącu i rosła z czasem trwania badania. Po 12 miesiącach MMD zmniejszyła się w grupie leczonej erenumabem o 4,32 dnia, a w grupie NLDM o 2,65 dnia.

BEZPIECZEŃSTWO TERAPII W BADANIU APPRAISE

Częstość występowania objawów ubocznych w obu badanych grupach była podobna (erenumab 74,8% vs NLDM 76,2%). Natomiast większy odsetek z nich wiązany był ze stosowaniem NLDM niż ze stosowaniem erenumabu (56,3% vs 32,1%). Najczęstszymi występującymi u leczonych erenumabem były zaparcia (12,3%) oraz ból w miejscu iniekcji (4,7%). Natomiast u przyjmujących NLDM najczęściej odnotowywano zmęczenie (14,1%) oraz zwiększenie masy ciała (9,7%). Porównywalne w obu badanych grupach były częstości występowania poważnych objawów ubocznych (erenumab 3,7% vs NLDM 3,9%). U jednego z chorych leczonych erenumabem wystąpiła reakcja anafilaktyczna o umiarkowanym nasileniu, którą badacze uznali za prawdopodobnie związaną z terapią.

Objawy uboczne u leczonych erenumabem prawie 8-krotnie rzadziej niż u przyjmujących NLDM prowadziły do przerwania terapii (2,9% vs 23,3%). Najczęściej do przerwania terapii u chorych leczonych erenumabem prowadziły: bóle brzucha, astenia oraz wzrost masy ciała. Natomiast w grupie przyjmujących NLDM były to zmęczenie oraz zaburzenia uwagi. Zaparcia odnotowano u 13% leczonych erenumabem oraz u 1% leczonych lekami doustnymi.

DYSKUSJA

Badanie APPRAISE zgodnie z wiedzą autorów było pierwszym wieloośrodkowym randomizowanym badaniem klinicznym bezpośrednio porównującym leczenie profilaktyczne erenu-

mabem z leczeniem NLDM u chorych z migreną epizodyczną, u których jedna lub dwie poprzednie terapie zakończyły się niepowodzeniem. Dostęp do terapii działających przez szlak CGRP jest często ograniczony i mają go chorzy z niepowodzeniami terapii w wywiadzie [13, 14]. Liczba niepowodzeń zależy od polityki refundacyjnej w danym kraju. Wymaganie niepowodzeń w terapii przed zastosowaniem przeciwciał monoklonalnych może prowadzić do chronifikacji migreny, pogorszenia jakości życia chorych oraz zwiększenia zarówno bezpośrednich, jak i pośrednich kosztów terapii [15, 16]. W modelach ekonomicznych wykazano, że wprowadzenie specyficznych terapii we wcześniejszych stadiach może zwiększyć korzyści dla chorych. Zrozumienie oddziaływania wcześniejszego włączenia erenumabu na długoterminowe skutki terapii jest istotne zarówno dla lekarzy, jak i dla chorych [17, 18].

W badaniu APPRAISE po raz pierwszy zastosowano złożony punkt końcowy, w skład którego wchodził odsetek chorych stosujących przez rok tę samą terapię, uzyskujących klinicznie istotne zmniejszenie częstości napadów (powyżej 50%). Odzwierciedla to dwie najczęstsze przyczyny przerwania terapii: niedostateczna skuteczność i tolerancję.

Stosowanie erenumabu w prewencji migreny jest bardziej skuteczne oraz lepiej tolerowane niż terapia NLDM. Po 12 miesiącach terapii główny złożony punkt końcowy osiągnięty został przez 56,2% leczonych erenumabem oraz 16,8% przyjmujących NLDM. Objawy uboczne występowały częściej u chorych leczonych NLDM niż erenumabem (32,1% vs 56,3%). Ponadto prowadziły one częściej do przedwczesnego przerwania terapii u leczonych NLDM niż erenumabem (2,9% vs 23,3%) [12]. Jest to zgodne z wynikami uzyskanymi w badaniu HER-MES (*Head-to-head study of erenumab against topiramate – Migraine study to assess tolerability and efficacy in a patient-centred setting*), w którym porównywano bezpośrednio erenumab z topiramatem [19]. Odsetek chorych kontynuujących leczenie erenumabem był istotnie wyższy niż w przypadku topiramatu. Chorzy leczeni topiramatem prawie 4-krotnie częściej przerywali terapię z powodu wystąpienia działań niepożądanych w porównaniu z przyjmującymi erenumab (36,8% vs 10,6%) [19]. Po 3 miesiącach terapii odsetek chorych uzyskujących w badaniu HER-MES zmniejszenie MMD co najmniej o 50% był istotnie wyższy u leczonych erenumabem w porównaniu z topiramatem (55,4% vs 31,2%) [19].

Długi okres półtrwania erenumabu umożliwia jego stosowanie raz w miesiącu. Ponadto lek nie wymaga stopniowego zwiększania dawki, jak w przypadku NLDM. Mogło mieć to, poza dobrymi skutecznością oraz tolerancją, wpływ na przestrzeganie zaleceń przez chorych.

W badaniu APPRAISE oceniano skuteczność terapii z perspektywy chorych za pomocą kwestionariusza PGIC (*Patient Global*

Improvement of Change). Po 12 miesiącach terapii chorzy leczeni erenumabem 13-krotnie częściej uzyskiwali klinicznie istotną poprawę w tym kwestionariuszu niż przyjmujący NLDM. Powyższe dane korelują z odpowiedzią na terapię i odzwierciedlają większą satysfakcję z leczenia erenumabem.

PODSUMOWANIE

Wyniki badania APPRAISE wskazują, że stosowanie erenumabu w prewencji migreny u chorych z niepowodzeniami terapii

jest bardziej skuteczne oraz lepiej tolerowane niż kontynuacja leczenia NLDM. Wcześniejsze włączenie erenumabu może zmniejszać niepełnosprawność oraz poprawiać jakość życia chorych. Przekłada się to na większą satysfakcję pacjentów oraz rzadsze przerywanie lub zmiany terapii w rzeczywistej praktyce klinicznej. Zgodnie ze zaktualizowanymi ostatnio wytycznymi Europejskiej Federacji Bólów Głowy (*European Headache Federation*) rekomendowane jest stosowanie terapii działających poprzez szlak CGRP jako leków pierwszego rzutu u chorych z migreną wymagających leczenia prewencyjnego [13].

Piśmiennictwo

1. Hepp Z, Dodick DW, Varon SF et al. Adherence to oral migraine-preventive medications among patients with chronic migraine. *Cephalalgia*. 2015; 35(6): 478-88.
2. Hepp Z, Bloudek LM, Varon SF. Systematic review of migraine prophylaxis adherence and persistence. *J Manag Care Pharm*. 2014; 20(1): 22-33.
3. Hepp Z, Dodick DW, Varon SF et al. Persistence and switching patterns of oral migraine prophylactic medications among patients with chronic migraine: a retrospective claims analysis. *Cephalalgia*. 2017; 37(5): 470-85.
4. Waliszewska-Prośół M, Straburzyński M, Kopka M et al. Migrena – współczesne metody leczenia, przyszłe terapie. *Pol Przegl Neurol*. 2021; 17(1): 19-35.
5. Kopka M. Przeciwciała monoklonalne przeciw CGRP w leczeniu prewencyjnym migreny. *Farmakoterapia w Psychiatrii i Neurologii*. 2018; 34(3): 221-9.
6. Kopka M. Gepanty drugiej generacji w leczeniu migreny – analiza wyników randomizowanych badań kontrolowanych. *Aktualności Neurologiczne*. 2022; 22(4): 180-4.
7. Ashina M, Goadsby PJ, Reuter U et al. Long-term efficacy and safety of erenumab in migraine prevention: results from a 5-year, open-label treatment phase of a randomized clinical trial. *Eur J Neurol*. 2021; 28(5): 1716-25.
8. Dodick DW, Ashina M, Brandes JL et al. ARISE: a phase 3 randomized trial of erenumab for episodic migraine. *Cephalalgia*. 2018; 38(6): 1026-37.
9. Reuter U, Goadsby PJ, Lanteri-Minet M et al. Efficacy and tolerability of erenumab in patients with episodic migraine in whom 2-to-4 previous preventive treatments were unsuccessful: a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3b study. *Lancet*. 2018; 392(10161): 2280-7.
10. Ornello R, Casale A, Frattale I et al. Conversion from chronic to episodic migraine in patients treated with erenumab: real-life data from an Italian region. *J Headache Pain*. 2020; 21(1): 102. <http://doi.org/10.1186/s10194-020-01171-w>.
11. Scheffler A, Messel O, Wurthmann S et al. Erenumab in highly therapy-refractory migraine patients: first German real-world evidence. *J Headache Pain*. 2020; 21(1): 84. <http://doi.org/10.1186/s10194-020-01151-0>.
12. Pozo-Rosich P, Dolezil D, Paemeleire K et al. Early Use of Erenumab vs Nonspecific Oral Migraine Preventives: The APPRAISE Randomized Clinical Trial. *JAMA Neurol*. 2024; 81(5): 461-70.
13. Sacco S, Amin FM, Ashina M et al. European Headache Federation guideline on the use of monoclonal antibodies targeting the calcitonin gene related peptide pathway for migraine prevention: 2022 update. *J Headache Pain*. 2022; 23(1): 67. <http://doi.org/10.1186/s10194-022-01431-x>.
14. American Headache Society. The American Headache Society position statement on integrating new migraine treatments into clinical practice. *Headache*. 2019; 59(1): 1-18.
15. Munakata J, Hazard E, Serrano D et al. Economic burden of transformed migraine: results from the American Migraine Prevalence and Prevention (AMPP) Study. *Headache*. 2009; 49(4): 498-508.
16. Linde M, Gustavsson A, Stovner LJ et al. The cost of headache disorders in Europe: the EuroLight project. *Eur J Neurol*. 2012; 19(5): 703-11.
17. Hong JB, Lange KS, Fitzek M et al. Impact of a reimbursement policy change on treatment with erenumab in migraine – a real-world experience from Germany. *J Headache Pain*. 2023; 24(1): 144. <http://doi.org/10.1186/s10194-023-01682-2>.
18. Siersbæk N, Kilsdal L, Jervelund C et al. Real-world evidence on the economic implications of CGRP-mAbs as preventive treatment of migraine. *BMC Neurol*. 2023; 23(1): 254. <http://doi.org/10.1186/s12883-023-03302>.
19. 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.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO AJOVY 225 mg roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce AJOVY 225 mg roztwór do wstrzykiwań we wstrzykawku 2.5**SKŁAD JAKOŚCIOWY IŁOŚCIOWY** Ampułko-strzykawka Każda ampułko-strzykawka zawiera 225 mg fremezanumabu. Wstrzykawkę półautomatyczny napelnięny Każdy wstrzykawkę półautomatyczny napelnięny wstrzykawką zawiera 225 mg fremezanumabu. Fremezanumab jest humanizowanym przeciwciałem monoklonalnym wytwarzany metodą rekombinacji DNA w komórkach jądka chomika chińskiego (ang. Chinese hamster ovary, CHO). Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1. ChPL. **3.POSTAĆ FARMACEUTYCZNA** Roztwór do wstrzykiwań (wstrzyknięcie). Przejrzysty do palizującego, bezbarwny do leko żółtego roztwór o pH 5,5 i osmolalności 300-450 mOsm/kg. **4.SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE** 4.1 Wskazania do stosowania Produkt leczniczy AJOVY jest wskazany do stosowania w profilaktyce migreny u osób dorosłych, u których występują co najmniej 4 dni z migreną w miesiącu. 4.2 Dawkowanie i sposób podawania Leczenie powinien rozpocząć lekarz z doświadczeniem w rozpoznawaniu i leczeniu migreny. Dawkowanie Dostępne są dwie opcje dawkowania: 225 mg raz na miesiąc (dawkowanie co miesiąc) lub 675 mg co trzy miesiące (dawkowanie co kwartał). W przypadku zmiany schematu dawkowania pierwszą dawkę w ramach nowego schematu należy podać w następnym zaplanowanym terminie dawkowania według poprzedniego schematu. Po rozpoczęciu leczenia fremezanumabem można kontynuować jednocześnie stosowane profilaktyczne leczenie migreny, jeśli lekarz przepisujący uzna to za konieczne (patrz punkt 5.1 ChPL). Korzyści wynikające z leczenia należy ocenić po upływie 3 miesięcy od rozpoczęcia leczenia. Wszelkie późniejsze decyzje dotyczące kontynuowania leczenia należy podejmować indywidualnie dla każdego pacjenta. Następnie zaleca się regularne oceny potrzeby kontynuowania leczenia. Pominięcie dawki W razie pominięcia wstrzyknięcia fremezanumabu w planowanym terminie, dawkowanie należy wznowić możliwie jak najszybciej, stosując zalecaną dawkę i schemat. Nie należy podawać dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej dawki. Szczególne grupy pacjentów Osoby w podeszłym wieku Dostępne są ograniczone dane na temat stosowania fremezanumabu u pacjentów w wieku ≥65 lat. Zgodnie z wynikami analizy farmakokinetyki populacyjnej modyfikacja dawki nie jest wymagana (patrz punkt 5.2 ChPL). Zbadanie czynności nerek lub wątroby U pacjentów z łagodnymi do umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek lub wątroby modyfikacja dawki nie jest konieczna (patrz punkt 5.2 ChPL). Dzieci i młodzież Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego AJOVY u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat. Dane nie są dostępne. Sposób podawania Podanie podskórne. Produkt leczniczy AJOVY jest przeznaczony wyłącznie do wstrzyknięć podskórnych. Produkt leczniczy AJOVY może być wstrzykiwany w okolice brzucha, ud lub górne części ramion, w miejsce gdzie skóra nie jest tkliwa, zasiniona, zaczerwieniona ani stwardniała. W przypadku wielokrotnych wstrzyknięć należy zmieniać miejsca wstrzyknięć. Pacjenci poinstruowani przez fachowy personel medyczny w zakresie techniki samodzielnego wstrzykiwania podskórnego mogą sami wstrzykiwać sobie produkt leczniczy. Szczegółowe instrukcje dotyczące podawania, patrz punkt 6.6. ChPL 4.3Przeciwwskazania Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1 ChPL 4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania Identyfikowalność W celu poprawienia identyfikowalności biologicznych produktów leczniczych należy czytelnie zapisać nazwę i numer serii podawanego produktu. Ciężkie reakcje nadwrażliwości Reakcje anafilaktyczne zgłaszano rzadko w związku ze stosowaniem fremezanumabu (patrz punkt 4.8 ChPL). Większość reakcji wystąpiła w ciągu 24 godzin od podania, chociaż niektóre reakcje były opóźnione. Należy ostrzec pacjentów informując o objawach związanych z reakcjami nadwrażliwości. Jeśli wystąpi ciężka reakcja nadwrażliwości, należy wdrożyć odpowiednie leczenie i przerwać podawanie fremezanumabu (patrz punkt 4.3 ChPL). Ciężkie choroby układu sercowo-naczyniowego Pacjenci z niektórymi ciężkimi chorobami układu sercowo-naczyniowego byli wykluczeni z badań klinicznych (patrz punkt 5.1 ChPL). Dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania u tych pacjentów nie są dostępne. Substancje pomocnicze Produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na dawkę, to znaczy produkt leczniczy uznaje się za „wolny od sodu”. 4.8 Działania niepożądane Podsumowanie profilu bezpieczeństwa W badaniach rejestracyjnych produkt leczniczy AJOVY stosowano łącznie ponad 2 500 pacjentów (ponad 1 900 pacjentów-lat). Ponad 1 400 pacjentów leczono przez co najmniej 12 miesięcy. Do często zgłaszanych działań niepożądanych produktu leczniczego należały miejscowe reakcje w miejscu wstrzyknięcia (ból [24%], stwardnienie [17%], rumień [16%] i świąd [26%]). Tabulacyjny zestawienie działań niepożądanych Działania niepożądane produktu leczniczego obserwowane w badaniach klinicznych oraz zgłaszane po wprowadzeniu produktu do obrotu przedstawiono zgodnie z klasyfikacją układów i narządów MedDRA. W obrębie każdej kategorii częstości występowania, działania niepożądane produktu leczniczego zestawiono w kolejności malejącej ciężkości. Kategorie częstości występowania oparto na następującej konwencji: bardzo często (≥1/100 do <1/10); często (≥1/100 do <1/100); niezbyt często (≥1/1 000 do <1/100); rzadko (≥1/10 000 do <1/1 000); bardzo rzadko (<1/10 000). W obrębie każdej klasy układów i narządów działania niepożądane produktu leczniczego zostały uporządkowane według częstości występowania, przy czym jako pierwsze wymieniono najczęstsze działania niepożądane.

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

Tabela 1: Działania niepożądane

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

Opis wybranych działań niepożądanych Reakcje w miejscu wstrzyknięcia Najczęściej obserwowanymi miejscowymi reakcjami w miejscu wstrzyknięcia był ból, stwardnienie i rumień. Wszystkie miejscowe reakcje w miejscu wstrzyknięcia miały charakter przemijający, a ich nasilenie było przeważnie łagodne do umiarkowanego. Ból, stwardnienie i rumień zazwyczaj obserwowano bezpośrednio po wstrzyknięciu, podczas gdy świąd i wysypka pojawiały się w ciągu mediany czasu wynoszącej, odpowiednio, 24 i 48 godzin. Wszystkie reakcje w miejscu wstrzyknięcia ustępowały najczęściej w ciągu kilku godzin lub dni. Reakcje w miejscu wstrzyknięcia zasadniczo nie wymagały odstawienia produktu leczniczego. Ciężkie reakcje nadwrażliwości Reakcje anafilaktyczne zgłaszano rzadko. Reakcje występowały w większości w ciągu 24 godzin od podania, chociaż niektóre były opóźnione. Immunogenność W badaniach kontrolowanych placebo u 0,4% pacjentów (6 z 1701) leczonych fremezanumabem wykazali się przeciwciała przeciwkowe. Miano tych przeciwciał było niskie. U jednego z tych 6 pacjentów wykazali się przeciwciała neutralizujące. W trakcie 12-miesięcznego leczenia, przeciwciała przeciwkowe wykryto u 2,3% pacjentów (43 z 1888), a u 0,95% pacjentów wykazały się przeciwciała neutralizujące. Wykazanie przeciwciał przeciwkowych nie wpływało na bezpieczeństwo stosowania ani skuteczność fremezanumabu. Zgłaszanie podejrzaných działań niepożądanych Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzaných działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzané działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa Tel.: + 48 22 49 21 301, faks: + 48 22 49 21 309. Strona internetowa: <https://smz.ozdrowie.gov.pl> **7. PODMIOT**

ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU: TEVA GmbH, Graf-Arco-Str. 3, 89079 Ulm, Niemcy **8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU** Wydane przez Komisję Europejską Ampułko-strzykawka: EU/1/19/1358/001 – 1 ampułko-strzykawka, EU/1/19/1358/002 – 3 ampułko-strzykawki. Wstrzykawkę: EU/1/19/1358/003 – 1 wstrzykawkę półautomatyczny napelnięny, EU/1/19/1358/004 – 3 wstrzykawkę półautomatyczne napelnione. **10. DATA ZATWIERDZENIA IŁOŚCIOWY** Zmiany tekstu charakterystyki produktu

LECZNICZEGO 06.11.2023 Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>. Kategorie dostępności RPZ – Produkt wydawany z przepisu lekarza do zastrzeżonego stosowania. Cena detaliczna: Ajovy, roztwór do wstrzykiwań, 225 mg x1 amp.-stryk, 1,5 ml – lek refundowany w ramach programu lekowego. Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy: oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją – B.133; poziom odpłatności: bezpłatny – 0,00 zł. (Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 11 grudnia 2023 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 stycznia 2024 r.). Informacji udziela: Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o., ul. Osmańska 12, 02-823 Warszawa, tel. +48 22 345 93 00, www.teva.pl. Charakterystyka Produktu Leczniczego dostępna na stronie www.tevamed.pl

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO Zolmiles, 2,5 mg, tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej Zolmiles, 5 mg, tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej **2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I IŁOŚCIOWY** Każda tabletką ulegającą rozpadowi w jamie ustnej 2,5 mg zawiera 2,5 mg zolmitriptanu. Każda tabletką ulegającą rozpadowi w jamie ustnej 5 mg zawiera 5 mg zolmitriptanu. Substancja pomocnicza o znanym działaniu: Każda tabletką ulegającą rozpadowi w jamie ustnej 2,5 mg zawiera 0,3 mg glukozy (składnik maltodekstryny) oraz 4 mg aspartamu. Każda tabletką ulegającą rozpadowi w jamie ustnej 5 mg zawiera 0,6 mg glukozy (składnik maltodekstryny) oraz 8 mg aspartamu. Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt CHPL 6.1. **3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA** Tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej Zolmiles, 2,5 mg, tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej Zolmiles, 5 mg, tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej Zolmiles, 5 mg, tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej są barwy białej, okrągłe i płaskie, o średnicy . Zolmiles, 5 mg, tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej są barwy białej, okrągłe i płaskie, o średnicy . **4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE** 4.1 Wskazania do stosowania Dorazne leczenie bólu migrenowego, z aurą lub bez aury. 4.2 Dawkowanie i sposób podawania Dawkowanie Dla dawek, których nie można uzyskać za pomocą tabletki o tej mocy, dostępne są inne formy tego produktu leczniczego. Zalecana dawka zolmitriptanu w leczeniu napadu bólu migrenowego wynosi 2,5 mg. Zaleca się, aby zolmitriptan zżyć jak najszybciej po wystąpieniu migrenowego bólu głowy, ale jest on także skuteczny, jeżeli zostanie zastosowany w późniejszym czasie. Jeśli w ciągu 24 godzin od zacycia początkowej dawki wystąpi nawrót objawów, można zastosować dawkę drugiej dawki. Jeśli wystąpi konieczność podania drugiej dawki, nie należy jej stosować wcześniej niż po dwóch godzinach od zacycia pierwszej dawki. Jeśli u pacjenta nie wystąpiła odpowiedź po podaniu pierwszej dawki, jest mało prawdopodobne, żeby kolejna dawka była skuteczna w tym samym napadzie. Jeżeli pacjent nie odczuje ulgi po przyjęciu leku w dawce 2,5 mg, kolejne napady można leczyć podając zolmitriptan w dawkach 5 mg. Całkowita dawka dobową nie powinna przekroczyć 10 mg. W ciągu 24 godzin można przyjąć nie więcej niż 2 dawki zolmitriptanu. Zolmitriptan nie jest wskazany w profilaktyce napadów migreny. Dzieci i młodzież (w wieku poniżej 12 lat) Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania zolmitriptanu w postaci tabletek nie były oceniane u dzieci. Dlatego nie zaleca się jego stosowania w tej grupie pacjentów. Młodzież (w wieku 12–17 lat) Skuteczność zolmitriptanu w tabletkach nie została wykazana podczas badań klinicznych kontrolowanych placebo u pacjentów w wieku 12–17 lat. Dlatego nie zaleca się jego stosowania w tej grupie pacjentów. Stosowanie u pacjentów w wieku powyżej 65 lat Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania zolmitriptanu nie były oceniane u pacjentów w wieku powyżej 65 lat. Dane nie zaleca się jego stosowania w tej grupie pacjentów. Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby U pacjentów z niewielkimi do umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby, dostosowanie dawki nie jest wymagane, jednakże w przypadku pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby zaleca się stosowanie maksymalnej dawki 5 mg na dobę. Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek Nie jest wymagane dostosowanie dawki leku u pacjentów z kłrensem kreatyniny powyżej 15 ml/min. (Patrz punkt 4.3 i punkt 5.2). Interakcje z innymi produktami leczniczymi wymagające dostosowania dawki (patrz punkt CHPL 4.5) U pacjentów leczonych inhibitorami monoaminoooksydazy (MAO-A) maksymalna dawka to 5 mg zolmitriptanu na dobę. U pacjentów przyjmujących cytrydymę maksymalną dawką zolmitriptanu wynosi 5 mg na dobę. U pacjentów leczonych inhibitorami izoenzymu CYP 1A2, takimi jak fluoksamina i antybiotyk z grupy chinolonów (na przykład cyprofloksacyna), maksymalna dawka zolmitriptanu wynosi 5 mg na dobę. Sposób podawania Nie ma potrzeby przyjmowania tabletek z płynem. Tabletkę rozpущa się na języku i jest polykana ze śliną. Ta postać może być stosowana w przypadkach, gdy niedostępne są płyny lub w celu uniknięcia nudności i wymiotów, które mogą towarzyszyć przyjmowaniu tabletek z płynem. Jednakże, możliwe jest wystąpienie spowodowanego wchłaniania zolmitriptanu z tabletek ulegających rozpadowi, co może opóźnić rozpoczęcie działania produktu leczniczego. Opakowanie blistrowe należy otworzyć poprzez usunięcie folii (tabletek nie należy wyiskać z folii). Tabletkę należy umieścić na języku, gdzie zostanie rozpущzona, a następnie połknąć ze śliną. 4.3 Przeciwwskazania Nadwrażliwość na substancję czynną lub którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1. Umiarkowane lub ciężkie nadciśnienie tętnicze oraz łagodne, niekontrolowane lekami nadciśnienie tętnicze. Ta grupa zwazanych (agonistów receptora 5HT1B/1D) powoduje skurcz naczyń wieńcowych, z tego powodu w badaniach klinicznych nie uczestniczyli pacjenci z chorobą niedokręwnie serca. Dlatego też nie należy stosować zolmitriptanu u pacjentów po zawałe mięśnia sercowego lub z chorobą niedokręwnie serca, ze skurczem naczyń wieńcowych (dławica Prinzmetal’a), z chorobą naczyń obwodowych lub u pacjentów, u których występują objawy przedmiotowe i podmiotowe choroby niedokręwnie serca. Przeciwwskazane jest jednocześnie stosowanie zolmitriptanu z ergotaminą, pochodnymi ergotaminy (w tym metysergidem), z sumatryptanem, naratryptanem oraz z innymi agonistami receptorów 5HT1B/1D (patrz punkt CHPL 4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji). Nie należy stosować zolmitriptanu u pacjentów z incydentem naczyniowo-mózgowym (CVA) lub z napadami przemijającego niedokrwienia mózgu (TIA) w wywiadzie. Zolmitriptan jest przeciwwskazany u pacjentów z kłrensem kreatyniny mniejszym niż 15 ml/min. 4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania Zolmitriptan należy stosować tylko w razie jednoczesnego rozpoznania migreny. Tak jak w przypadku innych terapii stosowanych w napadach migreny, u pacjentów, u których wcześniej nie rozpoznano migreny i u pacjentów z uprzednio rozpoznaną migreną, u których ból przebiega z nietypowymi objawami, należy zachować ostrożność i wykluczyć inne ciężkie schorzenia neurologiczne. Zolmitriptan nie jest wskazany do stosowania w migrenie hemiplegicznej, podstawnej lub ofałmoplegicznej. U pacjentów leczonych agonistami receptorów 5HT1B/1D występuje zwiększone ryzyko udaru i innych zdarzeń mózgowo-naczyniowych. Należy zauważyć, że pacjenci z migreną mogą należeć do osób z grupy ryzyka wystąpienia niektórych incydentów mózgowo-naczyniowych. Nie należy stosować zolmitriptanu u pacjentów z objawowym zespołem WolffaParkinsonaWhite’a lub zaburzeniami rytmu serca związanymi z obecnością dodatkowych dróg przewodzenia w mięśniu sercowym. W bardzo rzadkich przypadkach po zastosowaniu zolmitriptanu, podobnie jak po zacyciu innych produktów leczniczych z grupy agonistów receptora 5HT1B/1D, obserwowano skurcz naczyń wieńcowych, objawy choroby niedokręwnie serca i zawał mięśnia sercowego. Zolmitriptanu nie należy stosować u pacjentów, u których istnieją czyniki ryzyka choroby niedokręwnie serca (tę palenie tytoniu, nadciśnienie tętnicze, hiperlipidemia, cukrzyca, czynniki dziedziczne) bez wcześniejszych badań wykluczających choroby układu krążenia (patrz punkt CHPL 4.3.). Zalecenie to dotyczy przede wszystkim kobiet po menopauzie i mężczyzn w wieku powyżej 40 lat, u których występują czynniki ryzyka. Czasami pomimo przeprowadzonych badań nie u każdego pacjenta z niedokręwną chorobą serca, udaje się ją wykryć i w bardzo rzadkich przypadkach odnotowano ciężkie zdarzenia sercowe u pacjentów, u których w przeprowadzonych badaniach nie wykryto chorób sercowo-naczyniowych. Po zastosowaniu zolmitriptanu, podobnie jak w przypadku stosowania innych produktów leczniczych z grupy agonistów receptora 5HT1B/1D, opisywano występowanie uczucia ciężaru, ucisku lub napięcia w okolicy przedsercowej (patrz punkt CHPL 4.8.). Jeżeli pojawia się ból w klatce piersiowej lub występują inne objawy charakterystyczne dla choroby niedokręwnie serca, należy odstawić zolmitriptan aż do uzyskania wyników odpowiednich badań. Podobnie jak inne produkty lecznicze z grupy agonistów receptora 5HT1B/1D, zolmitriptan może powodować przemijający wzrost ciśnienia tętniczego zarówno u pacjentów ze stwierdzonym nadciśnieniem tętniczym w wywiadzie, jak i u tych, u których ciśnienie było dotychczas prawidłowe. Bardzo rzadko wzrost ciśnienia tętniczego był istotny klinicznie. Zalecane dawkowanie zolmitriptanu nie powinno zostać przekroczone. Działania niepożądane mogą występować częściej podczas jednoczesnego stosowania tryptanów i preparatów ziołowych zawierających ziele dziurawca (Hypericum perforatum). Zespół serotoninowy (objęmujący zaburzenia stanu psychicznego, zaburzenia układu autonomicznego i zaburzenia nerwowo-mięśniowe) obserwowano w następstwie jednoczesnego przyjmowania tryptanów i selektywnych inhibitorów wychwyty zwrotnego serotonininy (SSRI) lub inhibitorów wychwyty zwrotnego noradrenaliny (SNRI). Tęgo typu reakcje mogą być ciężkie. Jeżeli jednocześnie stosowanie zolmitriptanu i inhibitorów wychwyty zwrotnego serotonininy (SSRI) lub noradrenaliny (SNRI) jest uzasadnione klinicznie, zalecana jest odpowiednia obserwacja pacjenta, zwłaszcza podczas rozpoczynania leczenia, zwiększania dawki lub wprowadzania do leczenia innego leku serotoninergicznego (patrz punkt CHPL 4.5). Długotrwałe stosowanie jakiegokolwiek rodzaju leków przeciwbólowych może naslać ból głowy. Jeżeli taki stan wystąpił lub istnieje podejrzenie, że może wystąpić, należy zasięgnąć porady lekarza i nie należy kontynuować leczenia. Rozpoznanie bólów głowy występujących z powodu nadużycia leków należy podejrzewać u pacjentów, którzy mają częste lub codzienne bóle głowy, pomimo (lub z powodu) regularnego stosowania leków przeciwbólowych. Substancje pomocnicze Glukoza (składnik maltodekstryny) Pacjenci z zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy, nie powinni przyjmować tego produktu leczniczego. Aspartam (E951) Aspartam to podaniu doustnym jest hydrolizowany w przewodzie pokarmowym. Jednym z głównych produktów hydrolizy jest fenylalanina. Może być szkodliwy dla pacjentów z fenylketonurią (PKU). Sód Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na tabletkę ulegającą rozpadowi w jamie ustnej, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”. 4.8 Działania niepożądane Możliwe działania niepożądane są zwykle przemijające, z tendencją do wystąpienia w ciągu czterech godzin od zacycia leku, a ich częstość jest taka sama po kolejnych dawkach i ustępują samistnie bez dodatkowego leczenia. Częstość występowania działań niepożądanych zdefiniowano następująco: bardzo często (≥1/10), często (≥1/100 do <1/10), niezbyt często (≥1/1 000 do <1/100), rzadko (≥1/10 000 do <1/1 000), bardzo rzadko (<1/10 000), niezmana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych). W ramach każdej grupy działania niepożądane są przedstawione w kolejności zmniejszającej się ciężkości. Następujące działania niepożądane obserwowano po podaniu zolmitriptanu: Zaburzenia układu immunologicznego Rzadko: reakcje nadwrażliwości, w tym pokrzywka, obrzęk naczynioruchowy i reakcje anafilaktyczne. Zaburzenia układu nerwowego Często: nieprawidłowości lub zaburzenia czucia, zawroty głowy pochodzenia ośrodkowego, ból głowy, przeczulica, parestezja, senność, uczucie gorąca. Zaburzenia serca Często: kołatanie serca Niezbyt często: tachykardia Bardzo rzadko: zawał serca, dławica piersiowa, skurcz tętnicy wieńcowej, zaburzenia naczyniowe Niezbyt często: nieznaczny wzrost ciśnienia krwi, przemijające zwiększenie ciśnienia krwi. Zaburzenia układu krążenia i jelit Często: bóle brzucha, nudności, wymioty, suchość w jamie ustnej, dysfagia Bardzo rzadko: niedokrwienie lub zawał (np. niedokrwienie jelita cienkiego, zawał jelita, zawał śledziony), choroby objawy może być krwawa biegunka lub bóle brzucha. Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej Często: osłabienie siły mięśni, ból mięśni. Zaburzenia nerki i dróg moczowych Niezbyt często: wielomocz, zwiększenie częstości oddawania moczu Bardzo rzadko: parcie na mocz. Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania Często: astenia, ociężałość, sztywność, ból lub ucisk w gardle, szty, korycznacych lub kłacie piersiowej. Niektóre objawy mogą być częścią samego napadu migreny. Zgłaszanie podejrzaných działań niepożądanych Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzaných działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzané działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa, tel.: +48 22 49 21 301, faks: +48 22 49 21 309, Strona internetowa: <https://smz.ozdrowie.gov.pl>. Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu. **7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU** Actavis Group PTC ehf. Dalskraun 1 220 Hafnarfjörður Islandia Numer pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 2,5 mg; 16952 5 mg; 16953 wydane przez Prezesa UPRWMPiP **10. DATA ZATWIERDZENIA IŁOŚCIOWY** Zmiany tekstu charakterystyki produktu leczniczego 16.05.2023 r.

Kategoria dostępności RP – Produkt wydawany z przepisu lekarza.

Charakterystyka Produktu Leczniczego dostępna na stronie www.tevamed.pl

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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