

migrena

NEWS

XXXII SPOTKANIE TOWARZYSTWA BÁRÁNY'EGO

i aktualne spojrzenie na migrenę przedsionkową

ROLA DIETY I INNYCH ELEMENTÓW

stylu życia w prewencji ataków migreny

BÓLE GŁOWY

współwystępujące z zaburzeniami gospodarki węglowodanowej

FREMANEZUMAB W LECZENIU MIGRENY

– badania z praktyki klinicznej opublikowane w ostatnich sześciu miesiącach



Migtan

sumatriptan

Migrena znika w Mig

- ▶ **atrakcyjny cenowo**
– dba o kieszeń każdego pacjenta¹
- ▶ **niewielka**, łatwa do
zażycia **tabletki**
- ▶ 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. Kukielki 3A,
02-207 Warszawa
tel.: 502 134 767

Prezes zarządu

Jagoda Kowalczyk

Dyrektor zarządzający

Andrzej Kowalczyk
andrzej.kowalczyk@mededu.pl

Redaktor medyczny

Andrzej Jabłoński
andrzej.jablonski@mededu.pl

Product manager

Barbara Walkusz
barbara.walkusz@mededu.pl

Dział graficzny

Katarzyna Gadamska-Rewucka

Redakcja językowa i korekta

Marcin Kuźma

Reklama

Anna Bogusz
anna.bogusz@mededu.pl

Wersją pierwotną jest wersja
drukowana.

Copyright © Medical Education

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

SPIS TREŚCI

- 95 **Słowo wstępne**
- 97 **XXXII Spotkanie Towarzystwa Bárány'ego i aktualne
spojrzenie na migrenę przedsionkową**
Beata Mielańczuk-Lubecka, Sebastian Bojanowski
- 102 **Rola diety i innych elementów stylu życia w prewencji
ataków migreny**
Agnieszka Bzikowska-Jura
- 109 **Bóle głowy współwystępujące z zaburzeniami gospodarki
węglowodanowej**
Michał Skrzypek
- 115 **Fremanezumab w leczeniu migreny – badania z praktyki
klinicznej opublikowane w ostatnich sześciu miesiącach**
Marcin Straburzyński



Szanowni Państwo!

Drodzy Czytelnicy!

W tym numerze „Migreny News” prezentujemy nieco nowości ze świata zawrotów głowy. Zespół z warszawskiego Szpitala Bielańskiego i Kliniki Neurologii Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego przygotował sprawozdanie z międzynarodowego spotkania Towarzystwa Bárany’ego, w którym przedstawia aktualne spojrzenie na migrenę przedsionkową: jej diagnostykę oraz postępowanie terapeutyczne. Kolejne zaś dwa artykuły pozwalają spojrzeć na bóle głowy i migrenę w kontekście diety oraz zaburzeń węglowodanowych – są to zagadnienia, nad którymi zastanawiamy się bardzo często i o które jeszcze częściej pytają nas pacjenci.

Polecamy Państwa uwadze również artykuł napisany przez dra n. med. Marcina Straburzyńskiego dotyczący fremanezumabu w praktyce klinicznej, opracowany na podstawie ostatnich publikacji. Zaprezentowane w nim informacje są bardzo istotne dla klinicystów pracujących przede wszystkim ambulatoryjnie – opisane przeciwciało monoklonalne przeciwko CGRP jest powszechnie stosowane w Polsce w profilaktycznej terapii obu postaci migreny (epizodycznej i przewlekłej), tym bardziej że dostępne jest w programie leczenia chorych na migrenę przewlekłą – B.133.

Zachęcając gorąco do lektury, życzę w tym przedświątecznym okresie spokojnych Świąt Bożego Narodzenia, pełnych radości i zdrowia oraz szczęścia i pomyślności w Nowym Roku 2025. Zachęcam gorąco do lektury.

prof. dr hab. Izabela Domitrz

SPRAWOZDANIE

XXXII Spotkanie Towarzystwa Bárány'ego i aktualne spojrzenie na migrenę przedsionkową

XXXII Bárány Society Meeting and the current perspective on vestibular migraine

dr n. o zdr. Beata Mielańczuk-Lubecka, lek. Sebastian Bojanowski

Klinika Neurologii, Wydział Lekarsko-Stomatologiczny, Warszawski Uniwersytet Medyczny, Szpital Bielański, Warszawa

STRESZCZENIE

W dniach 24–28 sierpnia 2024 r. w Uppsali odbyło się XXXII Spotkanie Towarzystwa Bárány'ego. W ciągu kilku dni wielu ekspertów (otolaryngologów, neurologów, fizjoterapeutów, inżynierów i innych badaczy) przedstawiło aktualne doniesienia i spostrzeżenia dotyczące badań klinicznych funkcji narządu równowagi, nowatorskiego obrazowania ucha wewnętrznego, zaburzeń gałkoruchowych, epidemiologii, genetyki. Oddzielną sesję wykładową i wiele miejsca podczas sesji plakatowej poświęcono problemowi migreny przedsionkowej.

Słowa kluczowe: migrena przedsionkowa, Towarzystwo Bárány'ego, zawroty głowy, oczopląs, VNG

ABSTRACT

On August 24–28, 2024, the XXXII Bárány Society Meeting took place in Uppsala. Over the course of several days, many experts (otolaryngologists, neurologists, physiotherapists, engineers, and other researchers) presented current reports and observations on clinical studies of vestibular function, innovative imaging of the inner ear, oculomotor disorders, epidemiology, and genetics. A separate lecture session and a large part of the poster session were devoted to the problem of vestibular migraine.

Key words: vestibular migraine, Bárány Society, vertigo, nystagmus, VNG

Adres do korespondencji

dr n. o zdr. Beata Mielańczuk-Lubecka

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

WSTĘP

Towarzystwo Bárány'ego – Międzynarodowe Towarzystwo Neurootologii zostało założone w 1960 r. przez doktora Charlesa Skinnera Hallpike'a (1900–1979) oraz profesora Carla Olofa Nyléna (1892–1978). Patronem stowarzyszenia został profesor Robert Bárány (1876–1936), wybitny otiatra, który za pionierską pracę nad fizjologią i patologią narządu przedsionkowego został wyróżniony w 1914 r. Nagrodą Nobla. Wszyscy prezesi towarzystwa, podobnie jak jego patron, byli profesorami otorynolaryngologii związanymi z Uniwersytetem w Uppsali:

- Arne Sjöberg (1960–1967)
- Hans Engström (1968–1978)
- Jan Stahle (1979–1989)
- Matti Anniko (1990–2012)
- Göran Laurell (2012–obecnie).

Zadaniem towarzystwa jest wspieranie badań i edukacji w dziedzinie otoneurologii, a także pomoc w wypracowaniu opartego na dowodach konsensusu i standardów definiowania chorób, zespołów chorobowych, procedur diagnostycznych i metod leczenia. Wymiana doświadczeń między naukowcami a klinicystami zajmującymi się badaniami nad układem przedsionkowym jest możliwa w ramach regularnie organizowanych międzynarodowych konferencji [1].

W dniach 24–28 sierpnia 2024 r. w Uppsali odbyło się XXXII Spotkanie Towarzystwa Bárány'ego. W ciągu kilku dni intensywnych sesji naukowych wielu ekspertów (otolaryngologów, neurologów, fizjoterapeutów, inżynierów i innych badaczy) przedstawiło aktualne doniesienia i spostrzeżenia dotyczące badań klinicznych funkcji narządu równowagi, nowatorskiego obrazowania ucha wewnętrznego, zaburzeń gałkoruchowych, epidemiologii oraz genetyki. Podkreślono w nich rolę fizjoterapii w leczeniu i usprawnianiu narządu przedsionkowego. Wiele czasu poświęcono takim jednostkom chorobowym jak: łagodne napadowe położeniowe zawroty głowy (BPPV, *benign paroxysmal positional vertigo*), choroba Ménière'a, przetoka perylimfatyczna, jednostronna westybulopatia itd. Omawiano wyzwania dotyczące diagnozowania i leczenia przewlekłych posturalno-percepcyjnych zawrotów głowy (PPPD, *persistent postural perceptual dizziness*) czy zawrotów będących następstwem urazów głowy. Nie zabrakło wystąpień poświęconych chorobie małych naczyń, a także migrenie przedsionkowej (VM, *vestibular migraine*).

MIGRENA PRZEDSIONKOWA W OPRACOWANIU KOMITETU KLASYFIKACJI ZABURZEŃ PRZEDSIONKOWYCH TOWARZYSTWA BÁRÁNY'EGO I PODKOMISJI KLASYFIKACJI MIGRENY MIĘDZYNARODOWEGO TOWARZYSTWA BÓLÓW GŁOWY

Rozpoznanie migreny przedsionkowej powinno opierać się, zgodnie z kryteriami diagnostycznymi, na stwierdzeniu nawracających objawów przedsionkowych, wywiadzie bólów o charakterze migreny oraz czasowym związku między objawami przedsionkowymi a objawami migreny, jak również na wykluczeniu innych przyczyn objawów przedsionkowych.

Migrena przedsionkowa – kryteria diagnostyczne

- A. Wystąpienie przynajmniej 5 epizodów, które spełniają kryteria C i D.
- B. Występująca obecnie lub w przeszłości migrena z aurą lub bez aury, której rozpoznanie jest zgodne z ICHD-3 (*The International Classification of Headache Disorders*).
- C. Współistnienie objawów przedsionkowych, opisywanych jako umiarkowane lub ciężkie i trwających od 5 min do 72 h.
- D. Występowanie co najmniej jednego z objawów migreny przynajmniej w połowie epizodów:
 1. Ból głowy z co najmniej 2 przedstawionymi cechami:
 - a) ból zlokalizowany po jednej stronie
 - b) ból o charakterze pulsującym
 - c) ból o intensywności umiarkowanej lub ciężkiej
 - d) ból ulegający zaostrzeniu podczas rutynowych aktywności fizycznych.
 2. Fotofobia, fonofobia.
 3. Aura wzrokowa.
- E. Brak bardziej trafnego rozpoznania innego przedsionkowego lub innego zespołu bólów głowy.

Prawdopodobna migrena przedsionkowa – kryteria diagnostyczne

- A. Wystąpienie przynajmniej 5 epizodów z objawami przedsionkowymi o intensywności umiarkowanej lub ciężkiej, trwających od 5 min do 72 h.
- B. Spełnienie tylko 1 z kryteriów B i C migreny przedsionkowej (z historią migreny lub cechami migreny w czasie epizodu).
- C. Brak bardziej trafnego rozpoznania związanego z przedsionkiem lub innej diagnozy ICHD [2].

Problemowi migreny przedsionkowej poświęcono całą oddzielną sesję, na której poruszono zagadnienia dotyczące patofizjologii tej jednostki chorobowej oraz sposobów leczenia. Podkreślając wzrost zainteresowania migreną przedsionkową i wykładniczy wzrost liczby badań dotyczących tej jednostki chorobowej, autorzy doniesienia *Vestibular migraine – What differs in this migraine phenotype* ocenili retrospektywnie wszystkie przypadki zdiagnozowane jako migrena przedsionkowa w klinikach bólu głowy, neurootologii i neurologii ogólnej z lat 2021–2023. Przeanalizowano 675 przypadków, 77% grupy badanej stanowiły kobiety. Średnia ich wieku wynosiła 48,7 roku w klinikach neurootologii i 35,8 roku w klinikach neurologii ogólnej. U 340 pacjentów z migreną przedsionkową i 180 osób z migreną przewlekłą opisano choroby współistniejące, takie jak: zespół tachykardii posturalnej, choroby autoimmunologiczne czy zespoły związane z hipermobilnością stawów, występowały one znacznie częściej u osób z migreną przedsionkową niż u chorych na migrenę przewlekłą, a choroby autoimmunologiczne były istotnymi jej predyktorami. Dodatkowo obserwacja opisywanej w pracy populacji pacjentek potwierdza istniejące przekonanie, że migrena przedsionkowa zdecydowanie częściej rozpoczyna się w okresie okołomenopauzalnym [3].

Następnie przedstawiono pierwszą jak dotąd publikację, w której opisano próbę scharakteryzowania grup pacjentów z migreną przedsionkową o podobnym przebiegu. Ocenie podlegało 244 pacjentów, których poddano pełnemu badaniu neurologicznemu, badaniu audiometrycznemu oraz którym wykonano rezonans magnetyczny mózgowia. Kryterium wykluczenia z grupy był niedosłuch w zakresie niskich częstotliwości występujący poza atakami zawrotów głowy. Objawy scharakteryzowano zgodnie z klasyfikacją zespołów przedsionkowych opracowanych przez Towarzystwo Bóranów. Wśród nich identyfikowano objawy ślimakowe rozumiane jako zmiennie wyrażone zaburzenia słuchu, szum uszny oraz pełność w uchu, co na początku ich wystąpienia utrudniało diagnostykę i wymagało różnicowania z chorobą Ménière'a. Wyodrębniono 5 różniących się grup, wskazując jednocześnie dużą zmienność obrazu klinicznego VM:

1. 23 osoby (9,4%) – grupa charakteryzująca się dłuższym czasem trwania ataków zawrotów głowy.
2. 52 osoby (21,3%) – grupa charakteryzująca się brakiem migrenowego bólu głowy i objawów ślimakowych podczas zawrotów głowy.
3. 44 osoby (18%) – grupa charakteryzująca się obecnością objawów ślimakowych podczas zawrotów głowy.
4. 57 osób (23,4%) – grupa charakteryzująca się obecnością zarówno objawów ślimakowych, jak i migrenowego bólu głowy podczas zawrotów głowy.

5. 68 osób (27,9%) – grupa charakteryzująca się migrenowym bólem głowy, ale brakiem objawów ślimakowych podczas zawrotów głowy [4].

W kolejnym doniesieniu krytycznie przeanalizowano cechy poszczególnych epizodów oraz przebieg choroby. Pacjenci oceniali nasilenie bólu głowy, zawrotów głowy, wrażliwość na ruch, niestabilność, foto- i fonofobię, nudności, wymioty, używając skali, w której „0” oznaczało brak objawów, „1” – objawy łagodne, „2” – umiarkowane, „3” – ciężkie, na początku ataku, a następnie po 30 min i kolejno po 1, 2, 4, 24 i 48 h. 222 osoby zgłosiły łącznie 622 ataki odnotowane w ciągu od 3 miesięcy do 5 lat. Mediana czasu trwania ataku wynosiła 24 h (zakres 1–642 dni). Opisano 4 różne wzorce ataków:

1. Ostry początek bólu głowy o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego, zawroty głowy o typie *vertigo* od umiarkowanych do ciężkich, chwiejność/niestabilność o wzrastającym nasileniu (15,95% ataków).
2. Ostry początek bólu głowy o łagodnym nasileniu, zawroty głowy o typie *vertigo* od umiarkowanych do ciężkich, chwiejność/niestabilność o wzrastającym nasileniu (18,3%).
3. Ostry początek bólu głowy o nasileniu od łagodnego do ciężkiego, bez zawrotów głowy, ale z chwiejnością/niestabilnością o wzrastającym nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego (17,7%).
4. Stopniowy początek bólu głowy o nasileniu od łagodnego do ciężkiego, łagodne zawroty głowy i chwiejność/niestabilność o wzrastającym nasileniu przechodzącym we wzorce 1, 2 lub 3 na szczycie objawów (31,7%) [5].

Podczas jednej z sesji zwrócono uwagę na możliwość postrzegania migreny przedsionkowej jako choroby poligenowej. Omawiano m.in. gen *TPP4* jako potencjalnie związany z mechanizmem patologicznym migreny i objawów przedsionkowych [6].

Do lepszego zrozumienia neuropatologicznych mechanizmów migreny przedsionkowej mogą posłużyć wyniki badania, w którym analizowano zmiany mózgowego przepływu krwi. Wykazały one, że w porównaniu z grupą kontrolną pacjenci w okresie międzynaпадowym mieli zwiększony przepływ krwi w korze czołowej i wyspy, a także nieprawidłowe połączenie funkcjonalne między korą przedsionkową, wzrokową i czuciowo-ruchową [7].

Dużym zainteresowaniem cieszyły się wystąpienia dotyczące nowych możliwości terapii migreny przedsionkowej. Przedstawiono badanie (retrospektywne obserwacyjne badanie kohortowe) mające ocenić skuteczność terapii opartych na antagonistach peptydu związanego z genem kalcytoniny (CGRP, *calcitonin gene-related peptide*) w leczeniu migreny przedsionkowej – przeciwciał monoklonalnych (erenumab,

eptynezumab) i gepantów (rimegapant). Do subiektywnej oceny bólu głowy i objawów przedsionkowych na początku i po 3 miesiącach terapii wykorzystano skalę MIDAS (*Migraine Disability Assessment Score*) i DHI (*Dizziness Handicap Inventory*) oraz wizualną skalę analogową (VAS, *Visual Analogue Scale*). Wykazano znaczną poprawę po zastosowanym leczeniu pod względem nasilenia bólu i zawrotów głowy w grupie badanej, co podkreśla potencjał tej metody terapii. Uzasadnia również potrzebę dalszych badań klinicznych, które potwierdzą powyższe ustalenia, i ewentualnego włączenia tych terapii do standardowych protokołów leczenia migreny przedsionkowej [8]. W innym doniesieniu wykazano skuteczność galkanezumabu w leczeniu migreny przedsionkowej potwierdzoną w pojedynczym prospektywnym, podwójnie zaślepionym, kontrolowanym placebo, randomizowanym badaniu klinicznym. Zakwalifikowano do niego pacjentów w wieku 18–75 lat z rozpoznaniem migreny przedsionkowej lub prawdopodobnej migreny przedsionkowej. Przeanalizowano wyniki skal VM-PATH (*Vestibular Migraine Patient Assessment Tool and Handicap Inventory*), DHI oraz liczbę dni z wyraźnymi zawrotami głowy (DDD, *define dizzy days*) przed 3-miesięcznym leczeniem galkanezumabem lub placebo i po leczeniu. Istotniejszą poprawę uzyskano w grupie pacjentów przyjmujących lek [9].

Interesujące doniesienia dotyczące migreny przedsionkowej przedstawione były również w sesji plakatowej. Dotyczyły one metod leczenia i wykorzystania wideonystagmografii (VNG, *videonystagmography*) w diagnostyce oraz prezentowały opisy przypadków klinicznych w kontekście fizjoterapii.

Jeden z posterów przedstawiał opracowanie, w którym w obserwacyjnym badaniu kohortowym oceniono 12 pacjentów z migreną przedsionkową leczonych przeciwciałami monoklonalnymi anti-CGRP. Grupa kontrolna składała się z 11 osób. Obserwacja trwała 6 miesięcy. Przeprowadzono ocenę kliniczną, testy równowagi, zastosowano skalę DHI. Uzyskane wyniki potwierdziły, że wczesne leczenie przeciwciałami monoklonalnymi anti-CGRP było skuteczniejsze niż konwencjonalne leczenie. Niewielka liczebność grupy badanej uzasadnia podjęcie dalszych badań prospektywnych [10].

Kilka doniesień dotyczyło zastosowania specjalistycznych narzędzi diagnostycznych. Badanie z użyciem stymulacji optokinetycznej u pacjentów z rozpoznaną migreną przedsionkową nie wykazało istotnych zmian w ocenie szyjnych miogennych potencjałów wywołanych (cVEMP, *cervical vestibular evoked myogenic potential*) [11]. W innej pracy przez 4 tygodnie obserwowano 25 pacjentów leczonych z powodu migreny przedsionkowej (leczenie konwencjonalne i modyfikacja stylu życia). Poprawę oceniono za pomocą skali globalnej poprawy klinicznej (CGI-s, *Clinical Global Impressions Severity*). Przeprowadzono baterię testów przedsionkowych, z których ocne

(oVEMP, *ocular vestibular-evoked myogenic potential*) i szyjne miogenne potencjały wywołane (cVEMP, *cervical vestibular-evoked myogenic potential*) okazały się korzystne w przewidywaniu wyniku leczenia migreny przedsionkowej – obecność odpowiedzi obustronnej oVEMP lub cVEMP była predyktorem dobrych efektów leczenia [12].

Praca badaczy z Chile dotycząca cech oczopłasu pozycyjnego występującego u 2 pacjentów z rozpoznaniem migreny przedsionkowej dostarczyła ciekawych informacji klinicznych. Osoby te poddano 2-miesięcznej obserwacji. Do oceny pacjentów w okresie napadowym wykorzystano VNG zgodnie z następującym protokołem:

- ocena oczopłasu spontanicznego
- ocena oczopłasu pozycyjnego
- test kaloryczny
- audiometria.

W pierwszym przypadku zaobserwowano spontaniczny oczopłask pionowy bijący do góry, który wygaszał się przy fiksacji i nie podlegał prawu Alexandra. Nie uzyskano oczopłasu pozycyjnego. Audiometria i testy kaloryczne były prawidłowe. W drugim przypadku stwierdzono niewyczerpujący się pozycyjny oczopłask bijący do góry, nie obserwowano zaś oczopłasu spontanicznego. Pacjent nie zgłosił zawrotów głowy. Wynik badania audiometrycznego był prawidłowy, w przeciwieństwie do próby kalorycznej, która dowiodła obustronnej niedomogi przedsionkowej we wszystkich płaszczyznach stymulacji. Dowiedziono zatem, iż skurcz naczyń generowany w stanie migreny przedsionkowej może potencjalnie generować zmiany współczynnika gęstości endolimfy, jak w przypadku ciężkiego osłepka [13]. Na podstawie oceny parametrów oczopłasu udowodniono natomiast przydatność VNG w różnicowaniu BPPV i migrenowych położeniowych zawrotów głowy (MPV, *migrainous positional vertigo*). W pierwszym przypadku oczopłask nasila się i zwalnia we wzorcu *crescendo–descendo* (wzrost prędkości, a następnie zwolnienie wywołane oporem stawianym przez endolimfę). W drugim zaś wykazuje niską częstotliwość, niską amplitudę i niską/wysoką prędkość fazy wolnej [14].

W wieloosrodkowym badaniu *Videonystagmography (VNG) findings in vestibular migraine* udokumentowano kilka typowych wzorców VNG, które zaobserwowano u pacjentów z migreną przedsionkową. Najczęstszym zaburzeniem okazało się upośledzenie płynnego śledzenia w kierunkach poziomym i pionowym, hipometryczne sakkady, intruzje oczopłasu, oczopłask spojrzniowy oraz oczopłask z odbicia i ośrodkowy oczopłask pozycyjny [15]. W pracy *Vestibular migraines, BPPV, PPPD: clinical conundrum for physical therapist: a case report* przedstawiono opis przypadku pacjenta z zawrotami głowy jako wyzwanie dla fizjoterapeuty w kontekście diagnostyki i planowania skutecznego programu usprawniania [16].

PODSUMOWANIE

Tegoroczna konferencja odzwierciedliła poziom zainteresowania problemami migreny przedsionkowej w kontekście zarówno diagnostyki, jak i sposobów leczenia oraz fizjoterapii. Przedstawiono wiele doniesień o podejmowanych próbach oceny objawów migreny przedsionkowej, wykorzystania w te-

rapii przeciwciał monoklonalnych, przydatności VNG czy VEMP dla zrozumienia mechanizmów i symptomów tego zaburzenia. Zwrócono uwagę na konieczność prowadzenia rzetelnych badań zakrojonych na większą skalę, będących podstawą wypracowania skuteczniejszych standardów leczenia.

Piśmiennictwo

1. <https://www.thebaranysociety.org/about/>.
2. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS) The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. Cephalalgia. 2018; 38(1): 1-211.
3. Villar-Martinez MD, Moreno-Ajona D, Goadsby PJ et al. Vestibular migraine – What differs in this migraine phenotype. Materiały konferencyjne XXXII Bárány Society Meeting, 24–28 sierpnia 2024.
4. Teggi RC, Casani AP, Colombo B et al. Phenotypes of vestibular migraine: a cross sectional study with clustering analysis. Materiały konferencyjne XXXII Bárány Society Meeting, 24–28 sierpnia 2024.
5. Eggers S, Staab J, Jen J et al. Validation of vestibular migraine via analysis of individual attacks and course of illness. Materiały konferencyjne XXXII Bárány Society Meeting, 24–28 sierpnia 2024.
6. Jin Z, Gong F. Designed the VM-targeted high-throughput sequencing panel and identified the pathogenic gene. Materiały konferencyjne XXXII Bárány Society Meeting, 24–28 sierpnia 2024.
7. Chen Z, Rong L, Xiao L et al. Altered cerebral blood flow and resting state functional connectivity in patients with vestibular migraine. Materiały konferencyjne XXXII Bárány Society Meeting, 24–28 sierpnia 2024.
8. Pawar V, Haripriya GR, Pawar A et al. Evaluating the efficacy of CGRP-based therapies in treating vestibular migraine. Materiały konferencyjne XXXII Bárány Society Meeting, 24–28 sierpnia 2024.
9. Sharon J, Krauter R, Chae R et al. A placebo controlled, randomized clinical trial of galcanezumab for vestibular migraine: the investment study. Materiały konferencyjne XXXII Bárány Society Meeting, 24–28 sierpnia 2024.
10. Miwa T, Kouga T. Effectiveness of anti-CGRP medication for vestibular migraine in Asian population: observational study. Materiały konferencyjne XXXII Bárány Society Meeting, 24–28 sierpnia 2024.
11. Castro P, Ozen M, Freeman L et al. Optokinetic stimulation effect on VEMPs in vestibular migraine. Materiały konferencyjne XXXII Bárány Society Meeting, 24–28 sierpnia 2024.
12. Goto F, Wasano K, Kaneda Sh et al. The prognosis of vestibular migraine depends on the results of vestibular examination. Materiały konferencyjne XXXII Bárány Society Meeting, 24–28 sierpnia 2024.
13. Olmedo D, Salazar C, Reis-Rego A et al. Spontaneous and positional nystagmus in vestibular migraine crisis: a two case report. Materiały konferencyjne XXXII Bárány Society Meeting, 24–28 sierpnia 2024.
14. Sachan P. Utility of VNG in the differentiation of mechanical (Otolithic Debris) BPPV from migrainous positional vertigo (MPV). Materiały konferencyjne XXXII Bárány Society Meeting, 24–28 sierpnia 2024.
15. Porwal P, Vundavalli P. Videonystagmography (VNG) findings in vestibular migraine. Materiały konferencyjne XXXII Bárány Society Meeting, 24–28 sierpnia 2024.
16. Dhaliwal P. Vestibular migraines, BPPV, PPPD: clinical conundrum for physical therapist: a case report. Materiały konferencyjne XXXII Bárány Society Meeting, 24–28 sierpnia 2024.

Rola diety i innych elementów stylu życia w prewencji ataków migreny

The role of diet and other lifestyle factors in the prevention of migraine attacks

dr hab. n. med. i n. o zdr. Agnieszka Bzikowska-Jura

Zakład Biologii Medycznej, Warszawski Uniwersytet Medyczny

STRESZCZENIE

Migrena jest chorobą, która istotnie obniża jakość życia osób nią dotkniętych, a jej leczenie wymaga podejścia interdyscyplinarnego. Choć farmakoterapia jest podstawową formą leczenia migreny, to obecnie coraz więcej uwagi skupia się również na podejściu nefarmakologicznym, tj. modyfikacji czynników związanych ze stylem życia, do których zaliczamy dietę, poziom i rodzaj aktywności fizycznej, ekspozycję na stres czy higienę snu. Wśród analizowanych modeli żywieniowych, które potencjalnie łagodzą objawy związane z migreną, wyróżnić należy m.in. dietę o niskim indeksie glikemicznym i dietę ketogeniczną. Korzystne jest również ograniczenie spożycia alkoholu i kofeiny, ponieważ substancje te wskazywane są jako najczęstsze żywieniowe wyzwalacze bólu migrenowego. Wyniki badań, w których analizowano wpływ aktywności fizycznej na migrenowe bóle głowy, wskazują, że regularny i umiarkowany wysiłek fizyczny ma najczęściej działanie pozytywne. Ważne jest także zadbanie o odpowiednią jakość i długość snu, co można osiągnąć przez wprowadzenie praktyki uważności (*mindfulness*) czy poddanie się terapii poznawczo-behawioralnej.

Słowa kluczowe: migrena, żywienie, używki, dieta ketogeniczna, kwasy tłuszczowe omega-3, indeks glikemiczny, aktywność fizyczna, sen

ABSTRACT

Migraine significantly reduces the quality of individuals' lives, and its treatment requires an interdisciplinary approach. Although pharmacotherapy is the basic form of migraine treatment, more and more attention is being paid to non-pharmacological approaches, i.e., modifying lifestyle factors, including

Adres do korespondencji

dr hab. n. med. i n. o zdr. Agnieszka Bzikowska-Jura

Zakład Biologii Medycznej, Warszawski Uniwersytet Medyczny, 00-575 Warszawa, ul. Litewska 14/16 p. 309

e-mail: abzikowska@wum.edu.pl

diet, physical activity level, exposure to stress, or sleep hygiene. Among the analyzed nutritional models that can alleviate migraine-related symptoms, a diet with a low glycemic index and a ketogenic diet are worth mentioning. It is also beneficial to limit the consumption of alcohol and caffeine, which are indicated as the most common dietary triggers of migraine pain. The results of studies that analyzed the effect of physical activity on migraine headaches suggest that regular and moderate physical exercise most often has a positive effect. It is also important to ensure the appropriate quality and length of sleep, which can be achieved by introducing the practice of mindfulness or undergoing cognitive-behavioral therapy.

Key words: migraine, nutrition, stimulants, ketogenic diet, omega-3 fatty acids, glycemic index, physical activity, sleep

WSTĘP

Migrena jest powszechnie występującą chorobą neurologiczną charakteryzującą się nawracającymi atakami bólów głowy, którym często towarzyszą zaburzenia czuciowe i ruchowe [1]. Występuje w postaci epizodycznej lub przewlekłej, z aurą lub bez aury [2]. Wśród możliwych mechanizmów leżących u podstaw migreny wskazuje się m.in. aktywację układu trójdzielno-naczyniowego, w wyniku czego dochodzi do wydzielania substancji prozapalnych i neuropeptydów, co z kolei sprzyja rozszerzeniu i zwiększeniu przepuszczalności naczyń mózgowych oraz powstaniu jałowego stanu zapalnego [3]. Szacuje się, że globalnie migrena występuje u 12–20% osób dorosłych [4] i jest drugą najczęstszą przyczyną niepełnosprawności, wyrażonej jako liczba utraconych w zdrowiu lat (DALY, *disability-adjusted life years*) [5]. Na rozwój migreny wpływa wiele czynników różnego pochodzenia – genetycznego i środowiskowego. Wśród tych ostatnich szczególną uwagę zwraca się na sposób żywienia i inne elementy stylu życia, w tym poziom aktywności fizycznej, stosowanie używek, długość i jakość snu czy poziom narażenia na stres [6]. Autorzy licznych badań [7–17] podkreślają, że zrozumienie, w jaki sposób czynniki związane ze stylem życia są powiązane z objawami migreny, może być kluczem do poprawy jakości życia pacjentów i powinno być rutynowym elementem ich terapii i edukacji.

ZACHOWANIA ŻYWIENIOWE

Większość osób cierpiących na migrenę zgłasza unikanie co najmniej jednego pokarmu lub napoju, ponieważ uważa, że spożywanie go jest związane z wystąpieniem napadu migreny [7]. Niestety, przekonania pacjentów na temat powiązań między czynnikami stylu życia a wystąpieniem ataku migreny zazwyczaj nie są zgodne z powiązaniami opartymi na dowodach naukowych. Jako potencjalną przyczynę tych rozbieżności wskazuje się błędne przypisywanie objawów zwiastujących głód lub zmiany apetytu czynnikom wyzwalającym atak choroby [8].

Wśród czynników żywieniowych, których spożycie może wiązać się z występowaniem ataków migreny, największą uwagę zwracają napoje zawierające **alkohol** lub **kofeinę** [9]. Wyniki prospektywnych badań obserwacyjnych wskazują, że napady migrenowych bólów głowy mogą być związane z dużym spożyciem kofeiny, tj. ≥ 3 porcji kawy/herbaty (1 porcja = 180–240 ml napoju) [10], lub alkoholu ≥ 5 porcji (1 porcja = 10 g czystego etanolu) [11]. W przypadku dużego spożycia alkoholu ryzyko wystąpienia bólu głowy następnego dnia było ponaddwukrotnie wyższe niż po spożyciu niższym (< 5 porcji). Napojem alkoholowym, który wydaje się najsilniej związany z napadami migreny, jest czerwone wino [12]. Co ciekawe, jeżeli chodzi o kofeinę, to inne prospektywne badanie dziennika obserwacyjnego wykazało, że spożycie napojów, które ją zawierają, wiązało się z niższym prawdopodobieństwem wystąpienia migreny następnego dnia, ale z wyższym prawdopodobieństwem ataku bólu 2 dni później [13]. Warto również dodać, że zgodnie z polskimi rekomendacjami [14] kofeina (min. 50 mg) w połączeniu z kwasem acetylosalicylowym i paracetamolem może działać przeciwbólowo.

Wyniki badań dotyczące analizy ogólnych zachowań żywieniowych i ich powiązań z występowaniem ataków migreny są niejednokrotnie sprzeczne i charakteryzują się istotnymi ograniczeniami metodologicznymi (np. małą liczebnością grupy badanej czy krótkim czasem obserwacji). W amerykańskim badaniu zaobserwowano, że nocne podjadanie i jedzenie późnej kolacji zmniejszało prawdopodobieństwo wystąpienia bólu głowy u osób z migreną odpowiednio o 40% i 21% [15]. Wyniki te autorzy tłumaczyli potencjalnym zwiększeniem aktywności układu współczulnego, do czego dochodzi pod wpływem hipoglikemii. Rekomendowane jest zatem utrzymywanie stabilnego stężenia glukozy we krwi przez osoby cierpiące na migrenę, m.in. poprzez promowanie **regularnego spożywania produktów i posiłków o niskiej zawartości węglowodanów prostych** (warzywa, pełnoziarniste produkty zbożowe – grubiarniste kasze, ryż brązowy lub czerwony, płatki owsiane,

pieczywo na bazie mąki razowej/gryczanej, z dodatkiem nasion). Zasadność tych rekomendacji potwierdzają wyniki kliniczno-kontrolnego badania irańskiego, w którym wykazano, że kobiety z migreną częściej niż kobiety bez migreny zgłaszały brak regularnego spożywania posiłków (37,6% vs 23,5%) i jadanie mniej niż 3 posiłków w ciągu dnia (29,4% vs 9,4%) [16]. Z kolei w szwedzkim badaniu populacyjnym zaobserwowano zwiększoną częstość występowania migreny wśród osób, które pomijały śniadania [17].

Kolejnym istotnym elementem, który może zwiększać lub zmniejszać ryzyko napadów migreny, jest **dobór produktów do diety**. W badaniu przekrojowym przeprowadzonym w Stanach Zjednoczonych u osób cierpiących na migrenę z aurą stwierdzono większe prawdopodobieństwo niskiego spożycia czekolady, serów, lodów, hot dogów i przetworzonych produktów mięsnych niż u osób z migreną bez aury [18]. W innym badaniu wykazano, że zwiększone spożycie chleba pełnoziarnistego i makaronu pełnoziarnistego oraz zmniejszone spożycie pieczywa pszennego wiązało się ze statystycznie istotnym zmniejszeniem częstości napadów migreny i rzadszym przyjmowaniem przeciwbólowych środków farmakologicznych [19]. Znaczenie może mieć także sposób obróbki termicznej potraw. Jedno z badań wykazało dodatnią korelację między spożyciem smażonych potraw a migrenowymi bólami głowy [20]. Wielu autorów podkreśla, że częstość ataków migreny jest odwrotnie proporcjonalna do przestrzegania tzw. zdrowego wzorca żywieniowego (charakteryzującego się wysokim spożyciem warzyw, owoców, ryb i nasion roślin strączkowych) i wprost proporcjonalna do przestrzegania „zachodniego” modelu żywieniowego (związanego z wysokim spożyciem słodkich napojów, produktów bogatych w sód i wysokoprzetworzonych, np. żywności typu fast food) [21].

CELOWANE INTERWENCJE DIETETYCZNE

Wśród konkretnych modeli żywieniowych, które mogą zmniejszać napady migrenowych bólów głowy, najczęściej wskazuje się: **dietę o niskim indeksie glikemicznym (IG)**, dietę z ograniczeniem tłuszczów oraz dietę ketogeniczną. Skuteczność tej pierwszej została potwierdzona w badaniu randomizowanym, w którym zaobserwowano, że po 3-miesięcznym stosowaniu diety liczba i nasilenie ataków bólowych ulegały znaczącemu obniżeniu w kolejnych upływających miesiącach [22]. W innym randomizowanym badaniu interwencyjnym [23] oceniano z kolei wpływ **spożycia tłuszczu** ogółem na liczbę ataków migreny. Po 3-miesięcznym okresie obserwacji autorzy wykazali, że dieta z ograniczeniem tłuszczów (<20% całkowitej wartości energetycznej diety) wiązała się z istotnie mniejszym ryzykiem migreny niż dieta normotłuszczowa (udział tłuszczu na poziomie 25–30% całkowitej wartości energetycznej diety). Oprócz

ogólnej podaży tłuszczu istotne znaczenie ma także **profil kwasów tłuszczowych**. Pozytywny wpływ na łagodzenie objawów migrenowych mogą wykazywać **kwasy tłuszczowe z rodziny omega-3**, do których zaliczamy m.in. kwas eikozapentaenowy (EPA, *eicosapentaenoic acid*) i kwas dokozaheksaenowy (DHA, *docosahexaenoic acid*). W badaniu przekrojowym [24], które objęło ponad 12 tys. Amerykanów, zaobserwowano zależny od dawki odwrotny związek między spożyciem EPA i DHA a częstością występowania ciężkiej migreny. Do źródeł pokarmowych obu kwasów zaliczamy m.in. tłuste ryby morskie (np. łososie, śledzie, halibuty), orzechy, pestki i nasiona oraz oleje roślinne (olej lniany, olej rzepakowy, oliwa z oliwek). U osób, u których spożycie wymienionych produktów jest niskie, wskazane może być włączenie suplementacji tranem (olej pochodzenia rybiego) lub preparatami na bazie alg morskich – *Schizochytrium sp.* (opcja rekomendowana osobom stosującym diety roślinne).

Warto dodać, że stosowanie diety z niskim IG i ograniczeniem tłuszczów pochodzenia zwierzęcego jest również rekomendowane osobom z otyłością, która sama w sobie stanowi czynnik ryzyka migreny. Zasadna jest zatem edukacja pacjentów z nadmiarem masy ciała/otyłością w zakresie podejmowania działań, których celem stanowi redukcja, a następnie normalizacja masy ciała. Rekomendowany deficyt energetyczny powinien wynosić ok. 500 kcal, co oznacza, że jeżeli całkowity wydatek energetyczny danej osoby szacowany jest na poziomie 2200 kcal, to aby dochodziło do stopniowej redukcji masy ciała, wartość energetyczna diety powinna wynosić ok. 1700 kcal.

Innym modelem żywieniowym, który w ostatnim czasie istotnie zyskał na popularności, jest **dieta ketogeniczna**, charakteryzująca się maksymalnym ograniczeniem podaży węglowodanów na rzecz tłuszczów (tłuszcze stanowią ok. 80% całkowitej wartości energetycznej diety). Mechanizm pozytywnego wpływu diety ketogenicznej na łagodzenie objawów związanych z chorobami neurologicznymi jest wielopłaszczyznowy i dotyczy m.in. następujących aspektów: neuroprotekcji, neuroplastyczności, wpływu na funkcje neuroprzebieżników oraz na epigenetykę. Sugeruje się, że u osób z migreną może występować zaburzony metabolizm komórek mózgowych, dla których możliwość czerpania energii z glukozy jest ograniczona, a ciała ketonowe wydają się tutaj korzystną alternatywą [25].

W roku 2023 przeprowadzono badanie [26], które miało na celu ocenę skuteczności bardzo niskokalorycznej diety ketogenicznej (VLCKD, *very low-calorie ketogenic diet*) w porównaniu ze zbilansowaną dietą hipokaloryczną (HBD, *hypocaloric diet*) w profilaktyce migreny u pacjentów ze wskaźnikiem masy ciała (BMI, *body mass index*) >27,0 kg/m² cierpiących na migrenę epizodyczną z częstymi napadami. U osób stosujących dietę VLCKD spożycie węglowodanów wynosiło zaledwie 30–50 g/24 h, a całkowita wartość energetyczna

diety nie przekraczała 800 kcal/24 h. Dla porównania: w grupie HBD całkowite dzienne średnie spożycie energii wynosiło 1500–1600 kcal, a rozkład makroskładników odżywczych był oparty na zasadach diety śródziemnomorskiej, tj. tłuszcze – 30% całkowitej dziennej energii (odpowiednio po 10% dla jednonienasyconych, wielonienasyconych i nasyconych kwasów tłuszczowych), a węglowodany 55% całkowitego dziennego spożycia energetycznego. Podaż białka ustalono na poziomie ok. 0,8–1,5 g/kg należnej masy ciała. Pierwszorzędowym punktem końcowym była zmiana liczby dni migreny w miesiącu w porównaniu ze stanem wyjściowym. Osoby na diecie ketogenicznej w porównaniu z osobami na diecie hipokalorycznej miały średnią redukcję o 3,73 dnia migreny miesięcznie i o 3,02 ataku migreny miesięcznie. Odsetek pacjentów z redukcją średniej liczby dni z migreną o co najmniej 50% w grupie VLCKD wyniósł 74,28% w porównaniu z zaledwie 8,57% w grupie HBD. Wyniki jakości życia (SF-36) były lepsze w obu grupach, przy czym w grupie VLCKD zaczęły poprawiać się wcześniej. Utrata masy ciała była istotnie większa w grupie VLCKD, co tłumaczono istotnie większym deficytem energetycznym. Inne badanie, z 2022 r. [27], przeprowadzone z udziałem 23 pacjentów z migreną i nadwagą wykazało zmniejszenie liczby dni z bólami głowy ze średnio 12,5 ($\pm 9,5$) dnia w skali miesiąca przed wprowadzeniem diety do 6,7 ($\pm 8,6$) dnia po jej wprowadzeniu. Ponadto zaobserwowano zmniejszenie liczby dni, w których przyjmowano leki – z 11,06 ($\pm 9,37$) dnia miesięcznie do 4,93 ($\pm 7,99$) dnia. Co więcej, masa ciała, zawartość tkanki tłuszczowej, a tym samym wartości BMI również uległy zmniejszeniu. Celem kolejnego badania [28] była ocena wpływu diety ketogenicznej na migrenę oporną na leczenie. Co bardzo istotne, dieta ketogeniczna była porównywana z dietą niskowęglowodanową. Oznacza to, że obserwowane efekty wynikały stricte ze stanu ketozy, a nie z faktu ograniczenia zawartości węglowodanów w diecie. U pacjentów na diecie ketogenicznej zaobserwowano znaczące zmniejszenie częstotliwości ataków migreny, intensywności bólu głowy i liczby przyjmowanych leków. Dla porównania: w grupie stosującej dietę niskowęglowodanową nie odnotowano istotnych zmian. Zaobserwowano również związek między produkcją ketonów a ich wpływem na bóle głowy. W 2022 r. po raz pierwszy przeprowadzono również badanie mające na celu usystematyzowanie danych dotyczących wpływu diety ketogenicznej na migrenę [29]. Autorzy podsumowali, że wyniki większości analizowanych badań potwierdzają, że stosowanie diety ketogenicznej zmniejszała liczbę ataków migrenowych i ich intensywność.

Pomimo obiecujących wyników badań związanych ze stosowaniem **diety ketogenicznej** u osób z migreną należy również pamiętać, że omawiany model żywieniowy może wiązać się z pewnymi **działaniami niepożądanymi** (np. zaburzeniami ze strony przewodu pokarmowego) i prowadzić do niedoborów

pokarmowych (m.in. witamin z grupy B czy błonnika pokarmowego). Niezwykle ważne jest zatem, aby stosowanie diety było zindywidualizowane i odbywało się pod opieką specjalisty.

Innym rodzajem interwencji żywieniowych wykorzystywanych w profilaktyce i leczeniu migreny są **diety eliminacyjne**. Wykazano, że eliminacja z diety określonych produktów spożywczych, takich jak pszenica i produkty na jej bazie, pomarańcze, jajka, kofeina, ser, czekolada oraz mleko i produkty mleczne, może wiązać się ze zmniejszeniem częstotliwości występowania i nasilenia ataków migreny [30]. Podobne wyniki uzyskano we wcześniejszym badaniu [31], w którym odnotowano zmniejszenie częstości występowania bólów głowy u osób z migreną, u których zastosowano dietę eliminacyjną opartą na dodatnim wyniku punktowego testu skórniego na alergen pokarmowy. Z kolei dieta eliminacyjna oparta na wynikach badań swoistych przeciwciał IgG względem antygenów pokarmowych wiązała się ze znacznym zmniejszeniem czasu trwania ataków oraz ich liczby i nasilenia, a także liczby dni z bólem głowy u niektórych osób z migreną [32, 33]. Autorzy podkreślają jednak zgodnie, że zasadność wprowadzenia diet eliminacyjnych u osób z migreną wymaga dalszych badań, do których włączona zostanie większa liczba osób, a czas obserwacji będzie dłuższy.

MIGRENA A OŚ JELITOWO-MÓZGOWA

Analiza literatury przedmiotu wskazuje na potencjalny związek chorób przewodu pokarmowego z migrenowymi bólami głowy. Dowodem na to jest fakt, że atakom migreny często towarzyszą objawy żołądkowo-jelitowe, w tym nudności, wymioty, niestrawność i zaburzenia perystaltyki jelit. Stwierdzono również, że bóle głowy występują częściej u pacjentów z zaburzeniami żołądkowo-jelitowymi [34]. Wyniki te stały się podstawą do prowadzenia interwencji, których celem było zapobieganie zaburzeniom neurologicznym i ich leczenie poprzez modulację mikroflory jelitowej. Wskazano, że ze względu na zwiększoną przepuszczalność jelit substancje prozapalne mogą docierać do układu trójdzielno-naczyniowego i wywoływać ataki migrenowe. Teoria ta jest zgodna z wcześniejszymi odkryciami wykazującymi, że istnieje związek między migrenowym bólem głowy a różnymi chorobami zapalnymi, w tym alergiami i astmą. Uważa się zatem, że rolę w patogenezie migreny odgrywa wiele czynników, m.in. mediatory zapalne (IL-1 β , IL-6, IL-8 i czynnik martwicy nowotworów α [TNF- α , *tumor necrosis factor α*]), profil mikrobioty jelitowej, monoaminy (np. serotonina, dopamina i noradrenalina), hormony stresu i składniki odżywcze [35]. Wykazano, że modulowanie mikrobioty jelitowej za pomocą probiotyków ma potencjalnie korzystne działanie, a niektóre probiotyki – głównie **szczone pałeczki kwasu mlekowego** (*Lactobacillus*) i *Bifidobacterium* – mogą okazać się przydatne w zwiększaniu integralności bariery nabłonkowej jelit [36].

Należy jednak podkreślić, że wyniki dotyczące suplementacji probiotykami u pacjentów z migrenowymi bólami głowy nie pozwalają na wyciągnięcie jednoznacznych wniosków. Przegląd systematyczny [37] dotyczący tego tematu wykazał brak spójności wyników, co uniemożliwiło wyciągnięcie wniosków na temat korzystnych efektów probiotykoterapii w migrenie. Na podkreślenie zasługuje fakt, że początkowo ocenie poddano 68 badań, a do ostatecznej analizy włączono zaledwie 2, które spełniały kryteria włączenia. To jasno pokazuje, że **temat dotyczący mikrobioty jelitowej i migreny jest jeszcze słabo poznany**.

AKTYWNOŚĆ FIZYCZNA A MIGRENA

Zgodnie z rekomendacjami Światowej Organizacji Zdrowia umiarkowana i regularna aktywność fizyczna jest czynnikiem, który korzystnie wpływa na nasze zdrowie fizyczne i psychiczne. Dla osób dorosłych zalecany poziom aktywności fizycznej wynosi co najmniej 150 min tygodniowo [38].

Wyniki badań potwierdzają, że ćwiczenia fizyczne mogą być stosowane w leczeniu różnych przewlekłych stanów bólowych. Co ciekawe, obejmuje to również stany współistniejące z migreną, takie jak depresja, lęk i zaburzenia snu. Wykazano ponadto, że aktywność fizyczna zwiększa poczucie własnej wartości, co może również wiązać się z łagodzeniem objawów migreny [39]. Ponadto niektórzy migrenicy wskazują ćwiczenia jako czynnik wyzwalający ataki bólowe [39–41], które należałoby różnicować z tzw. wysiłkowym bólem głowy współistniejącym z migreną. Może to być powód, dla którego zachowanie międzynapadowe pacjentów z migreną często obejmuje zmniejszoną aktywność fizyczną [37]. Co więcej, zaostrenie bólu wywołane rutynową aktywnością fizyczną jest zazwyczaj zgłaszane przez pacjentów podczas ataków migreny [42] i dlatego jest uwzględnione w kryteriach diagnostycznych migreny zgodnie z definicją Międzynarodowego Towarzystwa Bólu Głowy [43]. W jednym z przeglądów literatury [44] wskazano, że możliwe mechanizmy leżące u podstaw wyzwalania ataków migreny obejmują ostre uwalnianie neuropeptydów (takich jak peptyd związany z genem kalcytoniny) lub zmianę metabolizmu hipokretyny albo mleczanu. Mechanizmy związane z zapobieganiem migrenie poprzez ćwiczenia mogą z kolei obejmować obserwowane po ćwiczeniach zwiększone osoczowe stężenia β -endorfiny, endokannabinoidów i czynników neurotroficznych pochodzenia mózgowego.

Wyniki przeprowadzonych w ostatnich latach badań oryginalnych w większości wskazują na ujemną korelację między umiarkowaną aktywnością fizyczną a intensywnością ataków migrenowych [45, 46]. Co ciekawe, znaczenie ma nie tylko poziom wysiłku fizycznego, lecz także jego rodzaj. W opublikowanym w 2022 r. przeglądzie systematycznym z metaanalizą [47]

wykazano, że najwyższą skutecznością w łagodzeniu objawów migrenowych cechowały się ćwiczenia siłowe i aerobowe o wysokiej intensywności.

Podsumowując: wydaje się, że chociaż ćwiczenia fizyczne mogą wywoływać ataki migreny, to ich regularne wykonywanie działa profilaktycznie. Jest to najprawdopodobniej spowodowane zmienionym progiem wyzwalania migreny u osób, które regularnie ćwiczą. Jednak częstotliwość i intensywność ćwiczeń pozostają zagadnieniem otwartym, które powinno być badane w przyszłości. Pozwoli to być może opracować oparty na dowodach program ćwiczeń, który będzie sprzyjał łagodzeniu objawów bólowych związanych z migreną.

SEN A MIGRENA

Kolejnym elementem stylu życia, który wykazuje istotny wpływ na codzienne funkcjonowanie, jest sen. Nieprawidłowa **higiena snu**, dotycząca zarówno jego długości, jak i jakości, to czynnik powszechnie łączony z migrenowymi bólami głowy [6]. Analiza wyników badania prospektywnego [48], które objęło 326 osób, wykazała, że czynniki związane ze snem były jedynymi elementami stylu życia wiążącymi się z występowaniem ataku migreny następnego dnia. Dodatkowo w innym badaniu [49] wskazano, że były też jedynymi czynnikami istotnie powiązanymi z czynnikami wyzwalającymi postrzeganymi przez pacjentów. Autorzy podkreślają również, że ważne jest zwrócenie uwagi na to, że kierunek związku między snem a atakiem migreny nie został do końca poznany. W rzeczywistości słabą jakość snu można wskazać jako jeden z objawów poprzedzających migrenę, które są związane z aktywacją podwzgórza [6].

U osób z migreną, której towarzyszy bezsenność, korzystne może być poddanie się **terapii poznawczo-behawioralnej** (CBT, *cognitive-behavioral therapy*), której pozytywny wpływ został udokumentowany licznymi badaniami [6, 50]. Pomocne mogą okazać się również **techniki mindfulness** (inaczej: uważności), związane z koncentrowaniem uwagi na wewnętrznych i zewnętrznych bodźcach występujących w danej chwili. Wskazuje się, że praktyka uważności może być wsparciem terapii różnych chorób przewlekłych związanych ze stresem, w tym migreny [51, 52].

PODSUMOWANIE

Celowane i zindywidualizowane modyfikacje dotyczące elementów stylu życia mogą stanowić ważne wsparcie w procesie leczenia osób z migreną. Szczególną uwagę należy zwrócić na sposób żywienia (m.in. stosowanie używek, które mogą nasilać objawy bólowe), a także na odpowiednio wysokie spożycie składników wykazujących działanie łagodzące (m.in. kwasów

tłuszczowych z rodziny omega-3). Nie ma przesłanek naukowych, które jednoznacznie wskazywałyby, że konkretny model żywieniowy jest w pełni bezpieczny i korzystny dla pacjentów z migreną, choć wskazuje się na potencjalnie pozytywny wpływ diety z niskim indeksem glikemicznym i diety ketogenicznej.

Dodatkowo niezwykle ważne jest także zebranie szczegółowego wywiadu dotyczącego związku między poziomem i rodzajem aktywności fizycznej oraz higieną snu a atakami migrenowymi i na tej podstawie przygotowanie spersonalizowanych rekomendacji oraz przekazanie ich pacjentowi.

Piśmiennictwo

1. Charles A. The pathophysiology of migraine: Implications for clinical management. *Lancet Neurol.* 2018; 17: 174-82.
2. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS) The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. *Cephalalgia.* 2018; 38: 1-211.
3. Burstein R, Nosedá R, Borsook D. Migraine: Multiple processes, complex pathophysiology. *J Neurosci.* 2015; 35: 6619-29.
4. Burch RC, Buse DC, Lipton RB. Migraine: epidemiology, burden, and comorbidity. *Neurol Clin* 2019; 37: 631-49.
5. GBD 2016 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 328 diseases and injuries for 195 countries, 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet.* 2017; 390(10100): 1211-59.
6. Seng EK, Martin PR, Houle TT. Lifestyle factors and migraine. *Lancet Neurol.* 2022; 21(10): 911-21.
7. Lisicki M, Schoenen J. Old habits die hard: dietary habits of migraine patients challenge our understanding of dietary triggers. *Front Neurol* 2021; 12: 748419.
8. Karsan N, Bose P, Newman J et al. Are some patient-perceived migraine triggers simply early manifestations of the attack? *J Neurol.* 2021; 268: 1885-93.
9. Slavin M, Li HA, Frankenfeld C et al. What is needed for evidence-based dietary recommendations for migraine: a call to action for nutrition and microbiome research. *Headache.* 2019; 59: 1566-81.
10. Mostofsky E, Mittleman MA, Buettner C et al. Prospective cohort study of caffeinated beverage intake as a potential trigger of headaches among migraineurs. *Am J Med.* 2019; 132: 984-91.
11. Mostofsky E, Bertisch SM, Vgontzas A et al. Prospective cohort study of daily alcoholic beverage intake as a potential trigger of headaches among adults with episodic migraine. *Ann Med.* 2020; 52: 386-92.
12. Holsteen KK, Hittle M, Barad M et al. Development and internal validation of a multivariable prediction model for individual episodic migraine attacks based on daily trigger exposures. *Headache.* 2020; 60: 2364-79.
13. Onderwater GLJ, van Oosterhout WPJ, Schoonman GG et al. Alcoholic beverages as trigger factor and the effect on alcohol consumption behavior in patients with migraine. *Eur J Neurol.* 2019; 26: 588-95.
14. Stępień A, Kozubski W, Rożniecki J, Domitrz I. Leczenie migreny. Zalecenia opracowane przez grupę ekspertów Polskiego Towarzystwa Bólów Głowy, Polskiego Towarzystwa Badania Bólu i Sekcji Badania Bólu Polskiego Towarzystwa Neurologicznego. *Ból* 2020; 21(2): 11-30.
15. Turner DP, Smitherman TA, Penzien DB et al. Nighttime snacking, stress, and migraine activity. *J Clin Neurosci.* 2014; 21: 638-43.
16. Nazari F, Safavi M, Mahmudi M. Migraine and its relation with lifestyle in women. *Pain Pract.* 2010; 10(3): 228-34.
17. Molarius A, Tegelsberg A, Ohrvik J. Socio-economic factors, lifestyle, and headache disorders – a population-based study in Sweden. *Headache.* 2008; 48(10): 1426-37.
18. Rist PM, Buring JE, Kurth T. Dietary patterns according to headache and migraine status: A cross-sectional study. *Cephalalgia.* 2015; 35: 767-75.
19. Altamura C, Botti G, Paolucci M et al. Promoting healthy eating can help preventing migraine: A real-life preliminary study. *Neurol Sci.* 2018; 39(Suppl. 1): 155-6.
20. Najaf Zare SS, Davood M, Mehdi S-F. Migraine risk factors in Qashqai migrating nomads: An adjusted multiple correspondence analysis approach. *Pakistan J Med Sci.* 2012; 28: 560-3.
21. Hajjarzadeh S, Mahdavi R, Shalilhamadi D et al. The association of dietary patterns with migraine attack frequency in migrainous women. *Nutr Neurosci.* 2020; 23(9): 724-30.
22. Evcoli G, Utku U, Ogun MN et al. Early and long period follow-up results of low glycemic index diet for migraine prophylaxis. *Agri.* 2018; 30: 8-11.
23. Ferrara LA, Pacioni D, Di Fronzo V et al. Low-lipid diet reduces frequency and severity of acute migraine attacks. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2015; 25: 370-5.
24. Sanders AE, Shaikh SR, Slade GD. Long-chain omega-3 fatty acids and headache in the U.S. population. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids.* 2018; 135: 47-53.
25. Roos-Araujo D, Stuart S, Lea RA et al. Epigenetics and migraine; complex mitochondrial interactions contributing to disease susceptibility. *Gene.* 2014; 543: 1-7.
26. Caprio M, Moriconi E, Camajani E et al. Very-low-calorie ketogenic diet vs hypocaloric balanced diet in the prevention of high-frequency episodic migraine: the EMIKETO randomized, controlled trial. *J Transl Med.* 2023; 21(1): 692.
27. Valente M, Garbo R, Filippi F et al. Migraine Prevention through Ketogenic Diet: More than Body Mass Composition Changes. *J Clin Med.* 2022; 11: 4946.
28. Lovati C, D'Alessandro CM, Della Ventura S et al. Ketogenic diet in refractory migraine: Possible efficacy and role of ketone bodies – A pilot experience. *Neurol Sci.* 2022; 43: 6479-85.
29. Caminha MC, Moreira AB, Matheus FC et al. Efficacy and tolerability of the ketogenic diet and its variations for preventing migraine in adolescents and adults: A systematic review. *Nutr Rev.* 2022; 80: 1634-47.
30. Ozon AO, Karadas O, Ozge A. Efficacy of diet restriction on migraines. *Noro Psikiyatr Ars.* 2018; 55: 233-7.
31. Mansfield LE, Vaughan TR, Waller SF et al. Food allergy and adult migraine: Double-blind and mediator confirmation of an allergic etiology. *Ann Allergy.* 1985; 55: 126-9.

32. Aydinlar EI, Dikmen PY, Tiftikci A et al. IgG-based elimination diet in migraine plus irritable bowel syndrome. *Headache*. 2013; 53: 514-25.
33. Mitchell N, Hewitt CE, Jayakody S et al. Randomised controlled trial of food elimination diet based on IgG antibodies for the prevention of migraine like headaches. *Nutr J*. 2011; 10: 85.
34. Gazerani P. Migraine and Diet. *Nutrients*. 2020; 12(6): 1658.
35. Arzani M, Jahromi SR, Ghorbani Z et al.; On behalf of the School of Advanced Studies of the European Headache Federation (EHF-SAS). Gut-brain Axis and migraine headache: A comprehensive review. *J Headache Pain*. 2020; 21: 1-12.
36. Hiippala K, Jouhten H, Ronkainen AK et al. The Potential of Gut Commensals in Reinforcing Intestinal Barrier Function and Alleviating Inflammation. *Nutrients*. 2018; 10: 988.
37. Naghibi MM, Day R, Stone S et al. Probiotics for the Prophylaxis of Migraine: A Systematic Review of Randomized Placebo Controlled Trials. *J Clin Med*. 2019; 8(9): 1441.
38. World Health Organization. Physical activity. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/physical-activity>.
39. Irby MB, Bond DS, Lipton RB et al. Aerobic exercise for reducing migraine burden: mechanisms, markers, and models of change processes. *Headache*. 2016; 56: 357-69.
40. Nadelson C. Sport and exercise-induced migraines. *Curr Sports Med Rep*. 2006; 5: 29-33.
41. Lane JC. Migraine in the athlete. *Semin Neurol*. 2000; 20: 195-200.
42. Martins IP, Gouveia RG, Parreira E. Kinesiophobia in migraine. *J Pain*. 2006; 7: 445-51.
43. Headache Classification Committee of the International Headache Society The international classification of headache disorders, 3rd edition (beta version). *Cephalalgia*. 2013; 33: 629-808.
44. Amin FM, Aristeidou S, Baraldi C et al.; European Headache Federation School of Advanced Studies (EHF-SAS). The association between migraine and physical exercise. *J Headache Pain*. 2018; 19(1): 83.
45. Sağlı Dören G, Kaya Ciddi P, Ergezen G et al. Effect of physical activity level on pain, functionality, and quality of life in migraine patients. *Agri*. 2023; 35(4): 212-9.
46. Molarius A, Tegelberg Å, Öhrvik J. Socio-Economic Factors, Lifestyle, and Headache Disorders – A Population-Based Study in Sweden. *Headache*. 2008; 48(10): 1426-37.
47. Woldeamanuel YW, Oliveira ABD. What is the efficacy of aerobic exercise versus strength training in the treatment of migraine? A systematic review and network meta-analysis of clinical trials. *J Headache Pain*. 2022; 23(1): 134.
48. Peris F, Donoghue S, Torres F et al. Towards improved migraine management: determining potential trigger factors in individual patients. *Cephalalgia*. 2017; 37: 452-63.
49. Zeppenholzer K, Frantal S, Pablik E et al. Reliability of assessing lifestyle and trigger factors in patients with migraine – findings from the PAMINA study. *Eur J Neurol*. 2015; 23: 120-26.
50. Crawford MR, Luik AI, Espie CA et al. Digital cognitive behavioral therapy for insomnia in women with chronic migraines. *Headache*. 2020; 60: 902-15.
51. Simshäuser K, Lüking M, Kaube H et al. Is mindfulness-based stress reduction a promising and feasible intervention for patients suffering from migraine? A randomized controlled pilot trial. *Complement Med Res*. 2020; 27: 19-30.
52. Seng EK, Singer AB, Metts C et al. Does mindfulness-based cognitive therapy for migraine reduce migraine-related disability in people with episodic and chronic migraine? A phase 2b pilot randomized clinical trial. *Headache*. 2019; 59: 1448-67.

Bóle głowy współwystępujące z zaburzeniami gospodarki węglowodanowej

Headaches related to carbohydrate metabolism disorders

dr hab., dr n. med. Michał Skrzypek

Indywidualna Specjalistyczna Praktyka Lekarska DOCENTMED w Lublinie

STRESZCZENIE

Bóle głowy wtórne związane z cukrzycą mogą być objawem hipoglikemii (będącej m.in. niepożądanym skutkiem leczenia hipoglikemizującego) albo hiperglikemii (będącej objawem cukrzycy per se). Także niezwiązane z cukrzycą zaburzenia węglowodanowe, np. powodowane postem religijnym lub podejmowanym z innych przyczyn, mogą powodować bóle głowy. Bóle głowy należą także do obrazu klinicznego neurologicznych i ocznych powikłań cukrzycy. Mogą być również skutkiem chorób współwystępujących z cukrzycą, m.in. nadciśnienia tętniczego. Z cukrzycą mogą także współwystępować pierwotne bóle głowy. Bada się związki migreny z zaburzeniami gospodarki węglowodanowej, które mogą prowokować występowanie napadów migreny. Powyższe kwestie są przedmiotem opracowania.

Słowa kluczowe: cukrzyca, pierwotny ból głowy, wtórny ból głowy, hipoglikemia, hiperglikemia, post, leczenie insuliną, leczenie cukrzycy, powikłania cukrzycy

ABSTRACT

Secondary diabetes-related headaches may be symptoms of hypoglycaemia (i.e. as an undesirable result of hypoglycemic treatment) or hyperglycaemia (as a manifestation of diabetes per se). Carbohydrate disorders not associated with diabetes, e.g. those caused by religious fasting or by other causes, may also bring about headaches. Headaches are also part of the clinical picture of neurological and ocular diabetic complications. They may also result from diseases concurrent with diabetes, i.e. arterial

Adres do korespondencji

dr hab., dr n. med. Michał Skrzypek

Indywidualna Specjalistyczna Praktyka Lekarska
20-002 Lublin, ul. Krakowskie Przedmieście 60/22

hypertension. Primary headaches may in turn co-occur with diabetes. The connections between migraine and carbohydrate metabolism disorders are being studied, i.e. they may trigger migraine attacks. The foregoing issues are the object of the paper.

Key words: diabetes, primary headache, secondary headache, hypoglycaemia, hyperglycaemia, fasting, insulin treatment, diabetes treatment, diabetes complications

TYPOLOGIA BÓLÓW GŁOWY U PACJENTA Z ZABURZENIAMI GOSPODARKI WĘGLOWODANOWEJ

Bóle głowy u pacjenta z cukrzycą mogą być objawem klinicznym tej grupy chorób, ich powikłań albo chorób współwystępujących. Bóle głowy wynikające z patofizjologii cukrzycy mogą być objawem hipoglikemii lub rzadziej hiperглиkemii. Hipoglikemia wywołująca bóle głowy może być także spowodowana przyczynami niecukrzycowymi, z których wybrane zostaną wskazane w niniejszym opracowaniu. Powikłania cukrzycy powodujące bóle głowy to przede wszystkim neuropatie nerwów czaszkowych i niektóre oczne powikłania cukrzycy, w tym jaskra. W grupie bólów głowy powodowanych chorobami współistniejącymi z cukrzycą należy zwrócić uwagę na bóle głowy powodowane nadciśnieniem tętniczym. Ból głowy może być także elementem obrazu klinicznego cukrzycy wtórnej, występującej w przebiegu guzów przysadki lub nadnerczy. Wymienione rodzaje bólów głowy należy traktować, w świetle *The International Classification of Headache Disorders, 3rd Edition, Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS)* [1] jako wtórne bóle głowy. Cukrzyca, a także inne zaburzenia gospodarki węglowodanowej lokujące się na continuum pomiędzy normoglikemią a hiperглиkemią spełniającą kryteria diagnostyczne cukrzycy mogą również współwystępować z pierwotnymi bólami głowy, w tym zwłaszcza z migreną (ICHD-3). Szacuje się, że sytuacja taka dotyczy ok. 6% osób cierpiących na pierwotne bóle głowy (95% CI: 5–7%) [2]. Poniżej zostaną szerzej omówione wybrane rodzaje bólów głowy związanych z zaburzeniami gospodarki węglowodanowej.

BÓLE GŁOWY W PRZEBIEGU HIPOGLIKEMII I HIPERGLIKEMII

Bóle głowy mogą być objawem nieprawidłowej glikemii. Hipoglikemia spowodowana podaniem insuliny (szczególnie analogów krótko działających), przedawkowaniem insuliny lub innych leków hipoglikemizujących, występująca w przebiegu cukrzycy z innych przyczyn (jak wysiłek fizyczny wy-

konywany bez dodatkowego spożycia węglowodanów czy modyfikacji dawkowania insuliny), a także wywołana przyczynami niezwiązanymi z cukrzycą (jak post) może u podatnych osób wywoływać ból głowy. Ten typ bólu głowy ma charakter rozlany albo jest zlokalizowany w okolicy czołowej, nie ma na ogół charakteru pulsującego, a jego nasilenie jest łagodne do umiarkowanego. Cechą charakterystyczną jest współwystępowanie objawów wegetatywnych, niepokoju, a nawet zaburzeń psychicznych [3].

Ból głowy wywołany postem zwykle występuje po co najmniej 16 h postu i ustępuje do 32 h od podjęcia normalnego odżywiania [4]. Należy odróżniać ten rodzaj bólu głowy od napadów migreny spowodowanych epizodami hipoglikemii (patrz niżej). Związki bólów głowy z postem o charakterze religijnym wykazano w wielu badaniach. W kohorcie blisko 300 chorych cierpiących z powodu migreny zbadanych w Kuwejcie liczba dni z migreną w okresie ramadanu była znamienne większa, a czas trwania napadów był dłuższy i większe było zużycie analgetyków [4]. Hipoglikemia nie jest jednak jedynym możliwym wyjaśnieniem, ponieważ post w okresie ramadanu zakłada także powstrzymywanie się od spożywania płynów w ciągu dnia (występuje zatem odwodnienie, bardzo prawdopodobne w gorącym klimacie, a także odstawienie kofeiny), modlitwy w nocy (a więc zaburzenie rytmu snu), a także implikuje spożywanie większych niż zwykle posiłków na początku i na końcu dnia postu [4, 5]. Podobnie w okresie postu z okazji Jom Kippur obserwowano częstsze występowanie bólów głowy [6]. Do omawianej kategorii bólów głowy mogą być także zaliczone bóle głowy będące skutkiem ubocznym postu przerywanego [7], a także związane z hipoglikemią reaktywną, będącą skutkiem spożycia dużej ilości łatwo wchłanialnych węglowodanów o wysokim indeksie glikemicznym. Ten rodzaj zaburzenia może wiązać się z wczesną fazą rozwoju cukrzycy typu 2.

Poranne bóle głowy występujące u pacjentów z cukrzycą mogą być objawem nocnej hipoglikemii. Wymagają one różnicowania z porannymi bólami głowy w przebiegu guzów mózgu. Poranny ból głowy może być także spowodowany przez narażenie na substancje psychoaktywne lub ich odstawienie,

a także przez obturacyjny bezdech senny [8]. Poranne bóle głowy wywołane hipoglikemią zwykle mają charakter tępy, zlokalizowane są symetrycznie w okolicy skroniowej i mają nasilenie umiarkowane lub duże. W ustaleniu glikemicznej przyczyny porannego bólu głowy pomagają oznaczenie stężenia hemoglobiny glikowanej (HbA_{1c}), powtarzane pomiary glikemii z krwi włosniczkowej o godz. 2.00–3.00 w nocy, a także zebranie wywiadu ze zwróceniem uwagi na niedawne zmiany w leczeniu cukrzycy. Pomocne może być także zastosowanie systemu ciągłego monitorowania glikemii (CGM, *continuous glucose monitoring*) w celu uzyskania całodobowego profilu glikemii i oceny zmienności glikemii (CV, *coefficient of variability*) oraz GMI (*glucose management indicator*). GMI to parametr stanowiący odpowiednik HbA_{1c} , wyliczany przez urządzenie CGM na podstawie średniej glikemii. Wysokie wartości CV wskazują na intensywność fluktuacji pomiędzy wysokimi a niskimi stężeniami glikemii, zarówno w obrębie wartości docelowych (70–180 mg%), jak i poza nimi. Wielkość tego parametru przekraczająca 36% wskazuje na zwiększone ryzyko hipoglikemii [9]. W przypadku rozbieżności między oznaczeniami w laboratorium HbA_{1c} a GMI u pacjenta z podwyższonym ryzykiem hipoglikemii za podstawę decyzji klinicznych należy brać wartość niższą (różnica między tymi parametrami zależy m.in. od indywidualnej podatności pacjenta na glikację białek organizmu). Pacjenta z porannym bólem głowy należy zawsze oceniać neurologicznie i rozważyć wykonanie badania obrazowego mózgu wg przyjętych zaleceń [8].

Ból głowy związany z hipoglikemią jest efektem aktywacji współczulnej, uruchamianej w celu zabezpieczenia dostawy glukozy do mózgu. Wzrost przepływu mózgowego w sytuacji hipoglikemii może być nawet 5-krotny u osób zdrowych, jest jednak znacznie niższy u osób starszych, co może prowadzić do uszkodzeń mózgu [10]. Hipoglikemia powoduje ponadto nasilenie stanu zapalnego, zwiększenie aktywności prozakrzepowej, a także wzrost przepuszczalności naczyń [10]. Aktywacja współczulna powiązana jest z modulacją mózgowego metabolizmu glikogenu i aktywacją kanałów neuronalnych paneksyny 1 [11]. Ból głowy może być także jednym z początkowych objawów rozpoczynającej się kwasicy ketonowej wiążącej cukrzycę [3].

Hiperglikemia może także wiązać się z występowaniem bólów głowy, należą one jednak do mało specyficznych objawów wysokiego stężenia glukozy [12]. Klasyfikacja IHS wskazuje bóle głowy związane z hiperglikemią jako element kategorii A10, obejmującej bóle głowy związane z zaburzeniami homeostazy organizmu (podkategoria A10.8.2 – Ból głowy powiązany z innym metabolicznym lub systemowym zaburzeniem). Nie zostały tu natomiast literalnie wymienione bóle głowy związane z hipoglikemią, mimo że stanowią one relatywnie stały element symptomatologii hipoglikemii [10]. W przypadku, gdy

bóle głowy powiązane z hipoglikemią są spowodowane leczeniem hipoglikemizującym i spełnione jest kryterium związku czasowego z zastosowaniem danego leku, można także rozważać klasyfikowanie takiego bólu głowy w klasyfikacji IHS w kategorii 8, tj. bólów głowy związanych ze stosowaniem substancji lub ich wycofaniem [1]. Omawiane rodzaje bólów głowy spełniają, jak się wydaje, jednocześnie kryteria zaliczenia do kategorii IHS wtórnych bólów głowy wynikających z zaburzeń metabolicznych i wewnątrzwydzielniczych [1].

ZABURZENIA GOSPODARKI WĘGLOWODANOWEJ A MIGRENA

Istotny obszar badań stanowią związki zaburzeń gospodarki węglowodanowej z występowaniem migreny. Migrena jest głównym zaburzeniem w grupie pierwotnych bólów głowy. Cechą charakterystyczną zaliczanych do tej grupy bólów głowy jest to, że nie mają one przyczyny organicznej i stanowią podstawowy problem kliniczny [13]. Analizuje się w tym nurcie m.in. rolę zaburzeń węglowodanowych w wyzwalaniu napadów migreny czy rolę migreny jako czynnika ryzyka cukrzycy. Jedną z inspiracji dla rozwoju tego nurtu badań było spostrzeżenie, że dziedziczny niedobór transportera glukozy GLUT-1, odpowiadającego za przebłonowy transport glukozy w mózgu, wiąże się (obok padaczki, opóźnień rozwoju, ataksji i spastyczności) z występowaniem migrenowych bólów głowy. Zaproponowano, że ich czynnikiem patogenetycznym może być neuronalny niedobór glukozy [14].

Dane dotyczące współwystępowania cukrzycy z migreną są niespójne. W badaniu Haghighi i wsp. [15] nie wykazano różnic w częstości występowania migrenowych bólów głowy między grupą osób z cukrzycą typu 2 i grupą osób zdrowych dobranych pod względem płci i wieku. Z kolei w norweskim badaniu kohortowym *Nord-Trøndelag Health Surveys* w grupie ponad 26 000 osób cukrzycą typu 1 wiązała się z mniejszą częstością jakichkolwiek bólów głowy (OR = 0,55, 95% CI: 0,34–0,88), a także migrenowych bólów głowy (OR = 0,47, 95% CI: 0,26–0,96) [16]. Także w norweskim *HUNT Study* występowanie migrenowych bólów głowy było rzadsze w grupach z cukrzycą typu 1 i typu 2 niż w grupach osób bez cukrzycy, przy czym dłuższy czas trwania cukrzycy wiązał się z mniejszą predyspozycją do występowania migreny [17]. Autorzy tego badania przypuszczają, że przed bólami głowy mogą chronić zmiany patofizjologiczne związane z cukrzycą (rolę taką może odgrywać neuropatia cukrzycowa, szczególnie u pacjentów z wieloletnią cukrzycą) czy obniżenie stężeń tlenu azotu, noradrenaliny lub peptydu związanego z genem kalcytoniny (CGRP, *calcitonin gene-related peptide*) [17]. Jedna z nowszych publikacji nie wskazuje jednak cukrzycy jako istotnej choroby współwystępującej z migreną [18].

U pacjentów cierpiących na migrenowe bóle głowy opisywano częstsze występowanie insulinooporności, a także zespołu metabolicznego [19, 20]. Spostrzeżenia te stanowiły inspirację do przeprowadzenia badań mających na celu wyjaśnienie, czy migrena może być traktowana jako czynnik ryzyka rozwoju cukrzycy typu 2. Analiza tej zależności implikuje trudności metodologiczne, ponieważ należałoby określić rolę migreny modelującą/wzmacniającą patogenetyczne oddziaływanie oporności na insulinę czy zespołu metabolicznego prowadzące do rozwoju hiperglikemii spełniającej kliniczne kryteria cukrzycy. Badania na temat związków migreny z cukrzycą nie doprowadziły dotychczas do konkluzji ze względu na ich niejednorodność, małe grupy badawcze, a także zróżnicowanie metodologiczne [21].

Zaburzenia gospodarki węglowodanowej mogą odgrywać rolę czynnika prowokującego napady migreny. W klasycznej publikacji Blau i Pyke'a z roku 1970 donoszono, że w grupie 36 chorujących na cukrzycę nocne epizody hipoglikemii, a także opuszczanie posiłków były powiązane z występowaniem napadów migreny [22]. Wykazano ponadto, że przedłużone poszczenie, podanie insuliny lub hipoglikemia reaktywna mogą wywoływać atak migreny. Na podstawie badań wpływu hipoglikemii indukowanej podaniem insuliny na występowanie napadów migreny zasugerowano, że hipoglikemia może wyzwać napad migreny w przypadku, gdy spadek glikemii wynosi ok. 50 mg% w ciągu 30 min, jednak dotyczy to tylko nielicznych, podatnych chorych [23]. Hipoglikemia została powiązana z dynamiką rozszerzającej się depresji korowej (CSD, *cortical spreading depression*) – zjawiska związanego z symptomatologią migreny: niższa glikemia wydłuża czas trwania CSD, podczas gdy normo-/hiperglikemia wydaje się uodporniać korę mózgową na inicjację CSD i sprzyjać jego ustępowaniu [24].

Otyłość jest czynnikiem modulującym związki między cukrzycą a migreną. Choroba ta pogarsza przebieg migreny, szczególnie u kobiet w wieku reprodukcyjnym, a także sprzyja jej chronifikacji [18]. Liczne mechanizmy patofizjologiczne mogą wyjaśniać te związki, są to m.in. dysregulacja współczulna czy produkty funkcji endokrynnej tkanki tłuszczowej z uwzględnieniem neurotransmiterów i neuropeptydów wpływających na funkcje podwzgórza [18]. Sugeruje się, że oreksyna, regulująca pobór pokarmu, może odgrywać rolę patogenetyczną zarówno w otyłości, jak i w migrenie. Wobec występowania otyłości w większości przypadków cukrzycy typu 2 oraz rosnącego rozpowszechnienia otyłości u chorych z cukrzycą typu 1 uchwycenie związków cukrzycy z migreną jest trudne. Udowodniono korzyści w leczeniu migreny wynikające ze stosowania diety cukrzycowej (obecnie kładzie się nacisk na zdrowe żywienie w cukrzycy) o obniżonej zawartości węglowodanów i zakładającej spożywanie węglowodanów

o niskim indeksie glikemicznym (IG). Korzyści takie wykazano m.in. w programie *Healthy Eating Plate*, w którym osoby wdrażające prozdrowotne zalecenia żywieniowe uzyskiwały znamiennej redukcję symptomatologii migreny [25]. Może to wynikać z faktu, że zalecana w programie modyfikacja pobierania składników diety wpływała na stężenia cząstek związanych z patogenezą migreny, w tym tlenu azotu, CGRP czy serotoniny, a także zmniejszała nasilenie zapalenia. Zależności te można także objaśniać bardziej stabilną glikemią [25]. Warto dodać, że niektóre osoby cierpiące z powodu migreny odczuwają przed napadem dojmującą potrzebę zjedzenia czegoś słodkiego, co można interpretować jako dążenie organizmu do skorygowania mechanizmu patofizjologicznego wywołującego napad [26].

BÓLE GŁOWY W PRZEBIEGU NEUROPATII NERWÓW CZASZKOWYCH

W przebiegu cukrzycy najczęściej występuje neuropatia nerwu okoruchowego III, następnie nerwu odwodzącego VI i nerwu błotkowego IV, a najrzadziej nerwu twarzowego VII. W przebiegu porażenia nerwu okoruchowego objawom dołączenia towarzyszą dolegliwości bólowe okolicy oczodołowej i czołowej, może także dochodzić do opadnięcia powieki. Wymaga się w tych przypadkach wykonania badania obrazowego mózgu w celu wykluczenia patologii w tym obszarze. Porażenie zwykle ustępuje bez trwałych następstw w ciągu 3–6 miesięcy [27]. Bóle głowy mogą także być obecne w przebiegu pozostałych neuropatii nerwów czaszkowych występujących w przebiegu cukrzycy. Cechą charakterystyczną neuropatii nerwów czaszkowych jest możliwość zajęcia dwóch nerwów jednocześnie, np. III i IV albo III i VI, a także nawracający charakter tych zaburzeń [28]. W literaturze przedmiotu opisano przypadek wielokrotnie nawracających neuropatii wielu nerwów czaszkowych. U 59-letniej pacjentki z cukrzycą typu 2 chorującej od 21 lat kolejno występowały porażenia nerwów (w nawiasie informacja, w którym roku życia wystąpiła dana neuropatia): prawego IV (54), prawego III (57), lewego VII (58), prawego VI (59), a następnie neuralgia nerwu prawego trójdzielnego (58). Z kolei w 59. r.ż. ujawniła się bólowa obwodowa neuropatia, a finalnie doszło do wystąpienia u tej chorej neuropatii potylicznej z objawami ostrego bólu głowy w tej okolicy, promieniującego do okolicy czołowej i z nasiloną przeculicą [29]. Omawianie postępowania leczniczego w mononeuropatiach nerwów czaszkowych wykracza poza zakres tego opracowania. Bóle głowy związane z neuropatiami nerwów czaszkowych w przebiegu cukrzycy zaliczane są w klasyfikacji IHS do kategorii 13, obejmującej „Bolesne uszkodzenia nerwów czaszkowych i inne rodzaje bólu twarzy” [1].

PREWENCJA I LECZENIE BÓLÓW GŁOWY ZWIĄZANYCH Z CUKRZYCĄ

1. W prewencji bólów głowy wywołanych hipoglikemią postępowanie zależy od przyczyny hipoglikemii. Jeżeli jest ona skutkiem zbyt dużych odstępów między posiłkami, to zaleca się częstsze spożywanie posiłków, a także preferowanie węglowodanów o niskim IG. Jeżeli hipoglikemię powoduje podanie analogu szybko działającego, to można rozważyć zmianę na insulinę ludzką krótko działającą R, cechującą się mniej agresywnym działaniem. Hipoglikemia wynikająca z leczenia hipoglikemizującego wymaga jego modyfikacji. Wskazane jest czasowe tolerowanie gorszego wyrównania metabolicznego cukrzycy w celu unikania powtarzających się epizodów hipoglikemii. Hipoglikemie reaktywne, powodujące bóle głowy, wymagają edukacji żywieniowej pacjentów, ze zwróceniem uwagi na znaczenie niskiego IG żywności jako parametru cechującego zdrowe żywienie. Konieczna jest także diagnostyka w kierunku cukrzycy. Postępowanie w porannym bólu głowy spowodowanym nocną hipoglikemią wymaga korekty leczenia cukrzycy, ze zwróceniem uwagi na dawkowanie insuliny bazowej w przypadku pacjentów stosujących insulinoterapię. Należy uwzględnić możliwość późnej hipoglikemii po wysiłku fizycznym u pacjenta z cukrzycą leczonego insuliną i edukować w kwestii modyfikacji dawkowania insuliny bazowej oraz posiłkowej, a także spożywania węglowodanów w związku z wysiłkiem fizycznym. Jeśli chodzi o hipoglikemię nocną spowodowaną spożywaniem alkoholu, to konieczna jest edukacja pacjentów mająca zwrócić ich uwagę na to, że ani spożywanie węglowodanów przy spo-
- życiu alkoholu, ani bezpośredni efekt glikemiczny alkoholu nie zmieniają ryzyka nocnej hipoglikemii po spożyciu alkoholu, które występuje zawsze. Zapobieganie bólom głowy związanym z hipoglikemią wymaga także właściwego reagowania na alertowe stężenie glukozy, wynoszące 70 mg%. Należy wówczas spożyć 15 g łatwo wchłanialnych węglowodanów i skontrolować glikemię po 15 min i ew. kroki te powtórzyć. Dodatkowo można zastosować typowe postępowanie w bólu głowy (acetaminofen, niesteroidowe leki przeciwzapalne). Zawsze należy pamiętać o przyczynach hipoglikemii, które wymagają wykluczenia (m.in. chorobie nowotworowej, niektórych chorobach endokrynologicznych, celiakii etc.).
2. Postępowanie w bólu głowy związanym z hiperglikemią jest uzależnione od sposobu leczenia cukrzycy. Konieczna jest edukacja nt. zasad żywienia w cukrzycy pozwalających na zmniejszenie poposiłkowych wyższych glikemii, a także ewentualna modyfikacja leczenia cukrzycy w kontekście celów glikemicznych pacjenta. U chorych otrzymujących insulinoterapię przy poziomach glikemii ponad 250 mg% i odstępach od bolusa posiłkowego ponad 2–3 h należy podać bolus korekcyjny insuliny szybko/krótko działającej, dostosowany do insulinowrażliwości pacjenta.
3. Dieta cechująca się unikaniem przedłużonych okresów postu, regularnym i częstym spożywaniem mniejszych posiłków, a także spożywanie produktów o niskim IG prowadzi do stabilizacji glikemii, umożliwia unikanie wahań stężenia glikemii we krwi i może przynosić korzyści w leczeniu migreny [18].

Piśmiennictwo

1. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS). The International Classification of Headache Disorders, 3rd Edition. Cephalalgia. 2018; 38(1): 1-211.
2. Caponnetto V, Deodato M, Robotti M et al.; European Headache Federation School of Advanced Studies (EHF-SAS). Comorbidities of primary headache disorders: a literature review with meta-analysis. J Headache Pain. 2021; 22(1): 71.
3. Diagnostyka różnicowa objawów chorobowych. Tom 1. Kokot F. (ed.). PZWL, Warszawa 1990: 20-46.
4. Al-Hashel JY, Abokallawa F, Toma R et al. Worsening of migraine headache with fasting Ramadan. Clin Neurol Neurosurg. 2021; 209: 106899.
5. Torelli P, Manzoni GC. Fasting headache. Curr Pain Headache Rep. 2010; 14(4): 284-91.
6. Drescher MJ, Elstein Y. Prophylactic COX 2 inhibitor: an end to the Yom Kippur headache. Headache. 2006; 46(10): 1487-91.
7. Horne BD, Muhlestein JB, Anderson JL. Health effects of intermittent fasting: hormesis or harm? A systematic review. Am J Clin Nutr. 2015; 102(2): 464-70.
8. Rusiecki J. Ból głowy. In: Diagnostyka różnicowa oparta na EBM. Stern SDC, Cifu AS, Altkorn D. (ed.). Medycyna Praktyczna, Kraków 2023: 427-37.
9. Czupryniak L, Dzida G, Fichna P et al. Ambulatory Glucose Profile (AGP) Report in Daily Care of Patients with Diabetes: Practical Tips and Recommendations. Diabetes Ther. 2022; 13(4): 811-21.
10. Strojek K. Hipoglikemia. In: Cukrzyca. T. 2. Sieradzki J. (ed.). Via Medica, Gdańsk 2020: 604-7.
11. Dalkara T, Kiliç K. How does fasting trigger migraine? A hypothesis. Curr Pain Headache Rep. 2013; 17(10): 368.
12. Strojek K. Obraz kliniczny cukrzycy typu 2. In: Cukrzyca. T. 2. Sieradzki J. (ed.). Via Medica, Gdańsk 2020: 269-73.
13. Domitrz I. Jak klasyfikujemy i rozpoznajemy pierwotne bóle głowy? Migrena News. 2021; 2(13): 41-5.
14. Mohammad SS, Coman D, Calvert S. Glucose transporter 1 deficiency syndrome and hemiplegic migraines as a dominant presenting clinical feature. J Paediatr Child Health. 2014; 50(12): 1025-6.

15. Haghighi FS, Rahmanian M, Namiranian N et al. Migraine and type 2 diabetes; is there any association? *J Diabetes Metab Disord*. 2016; 15(1): 37.
16. Hagen K, Åsvold BO, Midthjell K et al. Inverse relationship between type 1 diabetes mellitus and migraine. Data from the Nord-Trøndelag Health Surveys 1995-1997 and 2006-2008. *Cephalalgia*. 2018; 38(3): 417-26.
17. Aamodt AH, Stovner LJ, Midthjell K, Hagen K, Zwart JA. Headache prevalence related to diabetes mellitus. The Head-HUNT study. *Eur J Neurol*. 2007; 14(7): 738-44.
18. Haghdoust F, Togha M. Migraine management: Non-pharmacological points for patients and health care professionals. *Open Med (Wars)*. 2022; 17(1): 1869-82.
19. Ali M, Hussein M, Magdy R et al. The potential impact of insulin resistance and metabolic syndrome on migraine headache characteristics. *BMC Neurol*. 2022; 22(1): 422.
20. Rainero I, Limone P, Ferrero M et al. Insulin sensitivity is impaired in patients with migraine. *Cephalalgia*. 2005; 25(8): 593-7.
21. Hosseinpour M, Maleki F, Khoramdad M et al. A systematic literature review of observational studies of the bilateral association between diabetes and migraine. *Diabetes Metab Syndr*. 2021; 15(3): 673-8.
22. Blau JN, Pyke DA. Effect of diabetes on migraine. *Lancet*. 1970; 2(7666): 241-3.
23. Pearce J. Insulin induced hypoglycaemia in migraine. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1971; 34(2): 154-6.
24. Islam MR, Nyholt DR. Glucose-Related Traits and Risk of Migraine – A Potential Mechanism and Treatment Consideration. *Genes (Basel)*. 2022; 13(5): 730.
25. Altamura C, Cecchi G, Bravo M et al. The Healthy Eating Plate Advice for Migraine Prevention: An Interventional Study. *Nutrients*. 2020; 12(6): 1579.
26. Lawhorn C. Headache From Low Blood Sugar. Why hypoglycemic headaches occur. <https://www.verywellhealth.com/hypoglycemia-and-headaches-1719537>.
27. Loba J, Czupryniak L. Neuropatia obwodowa i nerwy czaszkowe. In: Cukrzyca. T. 2. Sieradzki J. (ed.). Via Medica, Gdańsk 2020: 712-3.
28. Mirkiewicz-Sieradzka B. Cukrzycowa choroba oczu. In: Cukrzyca. T. 2. Sieradzki J. (ed.). Via Medica, Gdańsk 2020: 664.
29. Kaushal K, Ghosh S, Dornan TL. Headache in diabetes – occipital neuropathy. *J R Soc Med*. 2003; 96(12): 589.

ARTYKUŁ POGLĄDOWY

Fremanezumab w leczeniu migreny – badania z praktyki klinicznej opublikowane w ostatnich sześciu miesiącach

Fremanezumab in migraine treatment – real-world data published in the last six months

dr n. med. Marcin Straburzyński

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

STRESZCZENIE

Ilość danych potwierdzających skuteczność leczenia fremanezumabem wzrosła dzięki danym opublikowanym w ciągu ostatnich 6 miesięcy. Wyniki tych badań wskazują, że fremanezumab powoduje znaczące zmniejszenie liczby dni z bólem głowy, jego natężenia oraz niesprawności związanej zarówno z przewlekłą, jak i z epizodyczną migreną. Co istotne, lek ten jest skuteczny niezależnie od schematu dawkowania, a przebiecie menopauzy nie wydaje się wpływać na efektywność terapii. Z punktu widzenia codziennej praktyki fremanezumab może być korzystną formą leczenia u osób, które nie zareagowały na terapię toksyną botulinową lub nawet innymi lekami blokującymi peptyd zależny od genu kalcytoniny. Ponadto w różnych krajach, mających różne systemy opieki zdrowotnej wykazano, że leczenie fremanezumabem jest korzystne finansowo i wiąże się ze zmniejszeniem obciążeń dla płatników.

Słowa kluczowe: peptyd zależny od genu kalcytoniny, przeciwciała monoklonalne, ból głowy, menopauza, toksyna botulinowa, farmakoekonomia

ABSTRACT

The evidence supporting the efficacy of fremanezumab has grown with data published in the last 6 months. The results of these studies indicate that fremanezumab significantly reduces the number of headache days, headache intensity, and disability associated with both chronic and episodic migraine. Importantly, the drug is effective regardless of the dosing regimen, and the going through menopause

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

does not appear to affect the efficacy of the treatment. From a practice perspective, fremanezumab may be beneficial for people who have not responded to botulinum toxin or even other calcitonin gene-related peptide-blocking medications. Furthermore, in different countries with different health care systems, treatment with fremanezumab has been shown to be cost-effective and associated with reduced burden on payers.

Key words: calcitonin gene-related peptide, monoclonal antibodies, headache, menopause, botulinum toxin, pharmacoeconomics

WSTĘP

Ostatnie miesiące przyniosły liczne nowe doniesienia z praktyki klinicznej dotyczące zastosowania fremanezumabu – przeciwciała skierowanego przeciw peptydowi związanemu z genem kalcytoniny (CGRP, *calcitonin gene-related peptide*). Celem niniejszego przeglądu jest zaznajomienie czytelnika z wynikami tych prac. Są one o tyle istotne, że pozwalają prześledzić, jak w różnych regionach świata fremanezumab jest stosowany w terapii migreny zarówno przewlekłej, jak i epizodycznej. Wspólnym wnioskiem z tych badań jest potwierdzenie skuteczności i bezpieczeństwa oraz opłacalności terapii fremanezumabem.

Lepsze poznanie właściwości fremanezumabu ma znaczenie, zważywszy na fakt, że przeciwciała monoklonalne skierowane przeciwko CGRP i jego receptorowi należą już do leków pierwszego wyboru według rekomendacji leczenia migreny zarówno Amerykańskiego, jak i Międzynarodowego Towarzystwa Bólów Głowy [1, 2].

Co ważne, cytowane poniżej prace są badaniami opartymi na doświadczeniach z rzeczywistej praktyki. Oznacza to, że chorzy w nich uczestniczący mogą lepiej oddawać profil chorego, z jakim styka się lekarz praktyk w codziennej pracy, niż uczestnicy badań rejestracyjnych. Poniżej cytowane prace dostarczają zatem argumentów świadczących o korzyściach indywidualnych i systemowych wynikających ze stosowania fremanezumabu. Ponadto podpowiadają, jak postąpić w szczególnych sytuacjach codziennej praktyki, takich jak niepowodzenia terapii innymi lekami czy dylematy dotyczące wyboru schematu dawkowania.

BADANIE FRIEND3

W poprzednim artykule poświęconym fremanezumabowi omówione zostały wyniki 12-tygodniowej obserwacji (badanie FRIEND) [3, 4]. Ostatnio jednak ukazało się rozszerzenie tego badania przedstawiające dane po 48 tygodniach leczenia [5]. Przypomnijmy zatem, że badanie FRIEND jest wieloośrodkowym badaniem prowadzonym we Włoszech. Do obserwacji

włączani są chorzy z migreną przewlekłą lub migreną epizodyczną o dużej (≥ 8 dni z migreną w miesiącu) częstości napadów. Warunkiem kwalifikacji do leczenia fremanezumabem jest wcześniejsze niepowodzenie co najmniej 3 innych metod profilaktyki napadów migreny. Podstawowym celem tej pracy jest ocena skuteczności leczenia mierzonej różnorodnymi parametrami: redukcją liczby dni z jakimkolwiek bólem głowy (migrena przewlekła) lub dni z migrenowym bólem głowy (migrena epizodyczna), zmniejszeniem użycia leków doraźnie przyjmowanych do przerwania napadu, obniżeniem się natężenia bólu oraz odsetkiem chorych, u których liczba dni z bólem (migrenowym lub jakimkolwiek, zależnie od rozpoznania) wynosi odpowiednio 50%, 75% i 100% mniej niż w okresie przed włączeniem fremanezumabu.

Analiza skuteczności leczenia po 48 tygodniach objęła 130 pacjentów spośród 533, u których zainicjowano terapię. W tej grupie 81 osób miało migrenę przewlekłą, a 49 migrenę epizodyczną o dużej częstości. Przedstawione dalej wyniki dotyczą porównania danych uzyskanych od pacjentów w 45.–48. tygodniu z analogicznym okresem sprzed pierwszego podania fremanezumabu. Zmniejszenie miesięcznej liczby dni z bólem wyniosło średnio 14,5 w migrenie przewlekłej i 6,4 w migrenie epizodycznej. Chorzy sięgali też wyraźnie rzadziej po leki doraźne (redukcja odpowiednio o 16,5 dnia i 6,0 dni). Co interesujące, w 45.–48. tygodniu badania chorzy z oboma typami migreny po leki przeciwbólowe sięgali równie rzadko, tj. ok. 6 razy w miesiącu. Inną ciekawą obserwacją jest fakt, że liczba dni, kiedy stosowano leki doraźne, zmniejszyła się w większym stopniu niż liczba dni z bólem głowy. To ciekawe zjawisko może być związane z tym, że nawet gdy leczeni fremanezumabem wciąż doświadczają bólów głowy, to mają one natężenie tak niewielkie, że po leki przeciwbólowe nie sięgają. W istocie w badaniu FRIEND3 natężenie bólu w skali numerycznej zmniejszyło się średnio o 3,4 pkt w obu typach migreny. Wykładniki niesprawności wynikającej z migreny także istotnie spadły. U pacjentów z migreną przewlekłą wskaźnik HIT-6 (*Headache Impact Test*) o 17,9 pkt, a wskaźnik MIDAS (*Migraine Disability Assessment*) o 76,6 pkt. W przypadku chorych z migreną

epizodyczną redukcja wyniosła 16,9 pkt dla HIT-6 i 50,4 pkt dla MIDAS. Pacjenci, którzy uzyskali 50%, 75% lub 100% redukcję dni z bólem stanowili odpowiednio 75,5%, 36,7% i 2% chorych z migreną epizodyczną o dużej częstotliwości oraz 71,4%, 44,4% i 3,7% pacjentów z migreną przewlekłą. W grupie pacjentów z migreną przewlekłą 50%, 75% i 100% redukcję dni z bólem uzyskało odpowiednio 60,5%, 37,2% i 2,3% chorych zaburzeniami psychiatrycznymi; 74,2%, 50% i 4,8% nadużywających leków oraz 60,9%, 39,1% i 4,3% chorych z zaburzeniami psychicznymi współistniejącymi z nadużywaniem leków. Co ważne z punktu widzenia codziennej praktyki, to 96,6% chorych nadużywających leków przeciwbólowych przestało spełniać kryteria ich nadużywania po 48 tygodniach obserwacji. Z kolei 93,8% chorych z migreną przewlekłą mogło zostać zakwalifikowanych do kategorii chorych na migrenę epizodyczną.

Działania niepożądane obserwowano u 7,8% chorych leczonych przez 48 tygodni, obejmowały one: zaparcia, reakcje w miejscu podania leku, zaburzenia miesiączkowania, wyniszczenie, nudności, utratę libido. Każde z tych działań niepożądanych zgłoszone zostało przez jednego uczestnika badania.

DOŚWIADCZENIA JAPOŃSKIE

Podobne do opisywanych powyżej wyników badania FRIEND3 wyniki zaprezentowane zostały również przez badaczy japońskich [6]. W tej obserwacji z praktyki klinicznej 165 chorych z migreną epizodyczną lub przewlekłą otrzymywało leczenie fremanezumabem nawet przez rok w schemacie miesięcznym lub kwartalnym. Podobnie jak w przypadku badania FRIEND3 istotnej redukcji uległy liczba dni z bólem głowy i liczba dni z migreną oraz zużycie leków doraźnych. W przypadku migreny epizodycznej liczba dni z bólem głowy zmniejszyła się ze średnio 8,1 do 4,6 po 12 miesiącach terapii. Wśród chorych z migreną przewlekłą zmniejszenie wynosiło z 20,9 do 12,0 dni w analogicznym okresie.

MENOPAUA

Migrena jest chorobą dotyczącą zdecydowanie częściej kobiet, a jej naturalny przebieg u znacznego odsetka powiązany jest z ewolucją funkcji płciowych w trakcie ich życia [7]. Wiele danych wskazuje na remisję migreny w okresie pomenopauzalnym. Autorzy greccy ocenili, na ile przebycie menopauzy powiązane jest ze zmianą skuteczności leków skierowanych przeciw CGRP [8]. W tym celu dokonali analizy danych pacjentek stosujących przez 6 miesięcy fremanezumab w terapii migreny wcześniej nieskutecznie leczonej kilkoma innymi metodami. Porównaniu poddano chore w okresie przed menopauzą (n = 82) i po niej (n = 89). Dla celów analizy wykorzystano dane z okresu przed włączeniem fremanezumabu z oceną na koniec

24-tygodniowego okresu leczenia. Obie grupy chorych uzyskały istotną poprawę w zakresie zmniejszenia liczby dni z bólem głowy, zmniejszenia niesprawności związanej z migreną oraz poprawy jakości życia. Co jednak interesujące, nie wykazano różnic między kobietami w okresie przedmenopauzalnym a kobietami po menopauzie w zakresie skuteczności fremanezumabu. Dane te sugerują, że skuteczność fremanezumabu jest związana rozpoznaniem migreny, a nie z tym, czy leczona nim kobieta przeżyła menopauzę.

SCHEMAT DAWKOWANIA

W innym badaniu porównano pod względem skuteczności miesięczny schemat dawkowania z kwartalnym w praktyce codziennej [9]. Przypomnijmy bowiem, że fremanezumab może być podawany zarówno w dawce 225 mg co miesiąc, jak i w dawce 675 mg co 3 miesiące. Zgodnie z zasadami kwalifikacji do refundowanego leczenia fremanezumabem we Włoszech do badania włączano chorych mających co najmniej 8 dni z migreną w miesiącu oraz wynikającą z tego niesprawność w co najmniej umiarkowanym stopniu. Dodatkowo pacjenci muszą wcześniej przejść co najmniej 3 nieudane próby profilaktycznego leczenia migreny innymi metodami, zanim otrzymają terapię lekami blokującymi szlak CGRP.

Analizą objęto okres 6 miesięcy, w tym czasie 79 chorych stosowało lek (43 co miesiąc, a 36 co kwartał). Podobnie jak w innych badaniach, tak też w badanej tu grupie fremanezumab okazał się skuteczny w zmniejszaniu liczby dni z bólem głowy i migreną oraz w redukcji konieczności stosowania leków doraźnych i niesprawności mierzonej HIT-6 i MIDAS. W porównaniu ze schematem kwartalnym miesięczne dawkowanie fremanezumabu związane było z większą redukcją dni z bólem głowy i migreną na koniec pierwszego kwartału. Różnica ta okazała się jednak nieistotna w analizie danych na koniec 6. miesiąca. Dane z tego badania nie pozwalają na jednoznaczną interpretację przyczyn przejściowej przewagi schematu miesięcznego nad kwartalnym. Kolejne badania na większych grupach chorych być może wskażą, który schemat dawkowania jest korzystniejszy.

FREMANEZUMAB PO NIEPOWODZENIU LECZENIA TOKSYNĄ BOTULINOWĄ

Innym ciekawym badaniem opublikowanym w ostatnim czasie jest analiza skuteczności terapii fremanezumabem u chorych z migreną przewlekłą i po niepowodzeniu terapii toksyną botulinową [10]. W grupie tej 74,1% uczestników doświadczyło na tyle istotnego zmniejszenia liczby dni z bólem głowy, że mogli zostać zakwalifikowani do rozpoznania migreny epizodycznej zamiast przewlekłej. Należy podkreślić, że byli to cho-

rzy ze średnio 28,0 dniami z bólem głowy w miesiącu, a zatem ze stosunkowo ciężką postacią migreny przewlekłej. Mimo to po 3 miesiącach terapii średnia liczba dni z bólem głowy wyniosła 6,0. Badacze ocenili również czynniki predykcyjne dobrej odpowiedzi na fremanezumab. W tym celu porównali chorych, którzy po leczeniu przestali spełniać kryteria migreny przewlekłej ($n = 40$), z tymi, którzy takiego wyniku nie osiągnęli ($n = 14$). Statystycznie istotnym czynnikiem predykcyjnym braku skuteczności fremanezumabu okazały się zaburzenia lękowe oraz wcześniejsza nieskuteczność erenumabu.

FREMANEZUMAB PO NIEPOWODZENIU TERAPII INNYMI LEKAMI BLOKUJĄCYMI CGRP

Zamiana różnych metod profilaktycznego leczenia migreny jest często stosowaną praktyką. Jednak zwykle dotyczy to sytuacji, w których zmiana obejmuje zastosowanie metod o różnych mechanizmach działania. Tymczasem ostatnio ukazała się praca, w której koreańscy autorzy przeanalizowali skutki zmiany terapii na inny lek o tym samym mechanizmie: galkanezumabu na fremanezumab [11]. Przypomnijmy, że oba te leki to podawane podskórnie przeciwciała monoklonalne skierowane przeciw CGRP, w odróżnieniu od erenumabu oraz gepantów, które blokują receptor dla CGRP. W badaniu tym przeanalizowano historię chorób pacjentów leczonych galkanezumabem przez co najmniej 3 miesiące, którzy przedstawieni zostali na terapię fremanezumabem. Spośród 21 takich chorych u 13 podjęto decyzję o zmianie leku z uwagi na brak skuteczności galkanezumabu, a w pozostałych z powodu m.in. działań niepożądanych czy przyczyn administracyjnych. Zastosowanie fremanezumabu u $\frac{1}{3}$ chorych przyniosło poprawę definiowaną jako zmniejszenie o co najmniej połowę liczby dni z umiarkowanym lub silnym bólem głowy. Autorzy badania sugerują, że fremanezumab może być opcją leczenia u pacjentów, u których galkanezumab jest nieskuteczny lub nietolerowany.

OPŁACALNOŚĆ TERAPII

W rzeczywistości, w której kwestia ograniczonych funduszy określa dostępność do leczenia, ważne są parametry farmakoekonomiczne terapii. W przypadku migreny ocena taka jest trudna z uwagi na nietatwe do kwantyfikacji skutki tej choroby. Jak bowiem wykazały także polskie badania, największym kosztem migreny nie są stosowane leki, ale raczej następstwa spadku produktywności osób nią dotkniętych [12]. W badaniu przeprowadzonym w Holandii porównano leczenie fremanezumabem migreny przewlekłej z leczeniem podtrzymującym rozumianym jako wyłącznie terapia lekami doraźnymi [13]. Podobnie jak w innych krajach w Holandii do leczenia fremanezumabem kwalifikowani są tylko chorzy, u których doszło

do niepowodzenia terapii innymi metodami profilaktycznymi. Jak wykazali autorzy, w długim horyzoncie czasowym terapia fremanezumabem w warunkach holenderskich pozwala na oszczędność 2514 euro w przeliczeniu na pacjenta oraz wzrost o 1,45 wskaźnika długości życia skorygowanej o jego jakość. Podobnej oceny dokonali również autorzy japońscy [14]. W tym badaniu jednak uwzględniano zarówno pacjentów z migreną przewlekłą, jak i z epizodyczną. Autorzy uwzględniali również zmniejszenie produktywności osób z objawami migreny. W perspektywie 25 lat chorzy leczeni fremanezumabem mogą liczyć na wzrost o 0,12 wskaźnika długości życia skorygowanej o jego jakość, a efekt ten był wyraźniejszy w przypadku migreny epizodycznej. Również oszczędności dla systemu opieki zdrowotnej były w tym badaniu korzystne dla fremanezumabu – wskaźnik efektywności kosztowej wyniósł 6 530 398 jenów.

Należy jednak pamiętać, że skutki migreny rozciągają się również na koszty opieki medycznej. Stosowanie fremanezumabu w wielu systemach opieki zdrowotnej ograniczone jest do osób z cięższymi postaciami migreny. Niejednokrotnie oznacza to współwystępowanie innych chorób przewlekłych, nadużywanie leków doraźnych oraz nieskuteczność wcześniej stosowanych metod profilaktyki migreny. Autorzy ze Stanów Zjednoczonych ocenili, jak fremanezumab w takiej właśnie populacji wpływa na korzystanie przez pacjentów z zasobów opieki zdrowotnej [15]. Do tego celu wykorzystano dane 3193 chorych gromadzone przez firmy ubezpieczeniowe. Wykazano, że po włączeniu leczenia fremanezumabem zmniejszyło się zużycie przez chorych leków doraźnych oraz innych metod leczenia profilaktycznego migreny. Ponadto chorzy istotnie rzadziej zgłaszali się z powodu migreny po porady lekarskie i na oddziały pomocy doraźnej. Wszystko to przełożyło się na zmniejszenie kosztów opieki zdrowotnej ze średnio 541 dolarów do 490 dolarów miesięcznie na pacjenta.

PODSUMOWANIE

Dzięki publikacjom, które ukazały się w ostatnim półroczu, zwiększyła się pula danych potwierdzających skuteczność stosowania terapii fremanezumabem, jednym z leków należących do opcji pierwszego rzutu w terapii profilaktycznej migreny według wytycznych międzynarodowych. Wyniki tych badań wskazują również, że fremanezumab jest skuteczny niezależnie od schematu dawkowania czy wystąpienia menopauzy. Co więcej może to być korzystna forma terapii osób, które nie odpowiedziały na leczenie toksyną botulinową, a nawet innymi lekami blokującymi CGRP. Niebagatelny jest też fakt, że leczenie fremanezumabem okazało się korzystne farmakoekonomicznie w warunkach różnych systemów opieki zdrowotnej na świecie.

Piśmiennictwo

1. Charles AC, Digre KB, Goadsby PJ et al.; American Headache Society. Calcitonin gene-related peptide-targeting therapies are a first-line option for the prevention of migraine: An American Headache Society position statement update. *Headache*. 2024; 64(4): 333-41.
2. Puledra F, Sacco S, Diener HC et al. International Headache Society Global Practice Recommendations for Preventive Pharmacological Treatment of Migraine. *Cephalalgia*. 2024; 44(9): 3331024241269735.
3. Straburzyński M. Skuteczność i bezpieczeństwo fremanezumabu w leczeniu profilaktycznym migreny – wyniki badań z praktyki klinicznej. *Migrena News*. 2024; 7(3): 85-8.
4. 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.
5. Barbanti P, Egeo G, Proietti S et al. Assessing the Long-Term (48-Week) Effectiveness, Safety, and Tolerability of Fremanezumab in Migraine in Real Life: Insights from the Multicenter, Prospective, FRIEND3 Study. *Neurol Ther*. 2024; 13(3): 611-24.
6. Kikui S, Daisuke D, Miyahara J et al. Effectiveness of fremanezumab treatment in patients with migraine headache. *Pain Medicine*. 2024; 25(11): 664-70.
7. Oh K, Jung KY, Choi JY et al. Headaches in Middle-Aged Women during Menopausal Transition: A Headache Clinic-Based Study. *Eur Neurol*. 2012; 68(2): 79-83.
8. Argyriou AA, Dermizakis EV, Xiomerisiou G et al. Menopause and its impact on the effectiveness of fremanezumab for migraine prophylaxis: post-hoc analysis of a prospective, real-world Greek registry. *Expert Review of Neurotherapeutics*. 2024; 24(11): 1119-26.
9. Zandrea L, Messina R, Cetta I et al. Effectiveness and safety of monthly versus quarterly fremanezumab for migraine prevention: An Italian, multicenter, real-life study. *Eur J Neurol*. 2024; 31(12): e16410.
10. Tudela-Tomas J, Ramos-Guerrero RM, Rodriguez-Mateos ME. Reversion of chronic to episodic migraine in working age and botulinum toxin-resistant patients treated with fremanezumab: A real-life study. *Brain Behav*. 2024; 14(7): e3631.
11. Youn MS, Kim N, Lee MJ et al. Treatment Outcome After Switching From Galcanezumab to Fremanezumab in Patients With Migraine. *J Clin Neurol*. 2024; 20(3): 300.
12. Czerw A. Społeczne znaczenie migreny z perspektywy zdrowia publicznego systemu ochrony zdrowia. Narodowy Instytut Zdrowia Publicznego – Państwowy Zakład Higieny, 2019.
13. Wolters S, Carpay JA, Pronk MH et al. A Dutch cost-effectiveness analysis of fremanezumab versus best supportive care in patients with chronic migraine and inadequate response to prior preventive therapy. *BMC Neurol*. 2024; 24(1): 214.
14. Takeshima T, Sakai F, Wang X et al. Cost Effectiveness of Fremanezumab in Episodic and Chronic Migraine Patients from a Japanese Healthcare Perspective. *Pharmacoeconomics*. 2024; 42(7): 811-22.
15. Buse DC, Krasenbaum LJ, Seminerio MJ et al. Real-world Impact of Fremanezumab on Migraine-Related Health Care Resource Utilization in Patients with Comorbidities, Acute Medication Overuse, and/or Unsatisfactory Prior Migraine Preventive Response. *Pain Ther*. 2024; 13(3): 511-32.

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

Prawa autorskie

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

Format prac

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

Piśmiennictwo

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

Zdjęcia, grafiki

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

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. Głębokie reakcje nadwładri Reakcje anafilaktyczne wystąpiły w ciągu mediany czasu wynoszącego 24 godziny. Reakcje występowały w większości w ciągu 24 godzin od podania, chociaż niektóre były opóźnione. Immunogenność w badaniach kontrolowanych placebo u 0,4% pacjentów (z 1701) leczonych farnesamizumabem wykazywała się przeciwciwiałem przeciwekowemu. Miano tych przeciwciał było niskie. U jednego z tych 6 pacjentów wykazywała się przeciwciwiałem neutralizującym. W trakcie 12-miesięcznego leczenia, przeciwciwiałem przeciwekowemu wykryto u 2,3% pacjentów (z 1888), a u 0,95% pacjentów wykazywała się przeciwciwiałem neutralizującym. Wykaszłanie przeciwciał przeciwekowymi nie wpływało na bezpieczeństwo stosowania ani skuteczność farnesamizumabu. Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działan Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobiozjalnych, Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa; tel.: +48 22 49 21 30 1, faks: +48 22 49 21 30 9. Strona internetowa: <https://smz.edm.gov.pl> **7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU:** TEVA GmbH, Grab-Arco-Str. 3, 89079 Ulm, Niemcy **8. NUMERY POZWOLEN NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU** wydane przez Komisję Europejską Ampulka-strzykawka: EU/1/19/358/002-1 ampulka-strzykawka, EU/1/19/358/002-3 ampulko-strzykawki. Wstrzykiwaczka: EU/1/19/358/003-1 wstrzykiwaczka półautomatyczny napełniacz, EU/1/19/358/004-3 wstrzykiwaczka półautomatyczny napełniacz. **10. DATA ZATWIERDZENIA ŁĄCZĄCEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO** 06.11.2023 Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.

Kategoria dostępności RPZ - Produkt wydawany z przepisu lekarza do zastrzeżonego stosowania. Cena detaliczna: Aljov, roztwór do wstrzykiwań, 225 mg x1 ampulka-strzyk. 1,5 ml – lek refundowany w ramach programu lekowego. Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy: oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją - B.133; poziom odpłatności: bezpłatny – 0,00 zł (Obowiąszanie 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 udzielają: 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.

NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO Zolmiles, 2,5 mg, tabletkiulegające rozpadowi w jamie ustnej Zolmiles, 5 mg, tabletkiulegające rozpadowi w jamie ustnej **2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I KŁOSCIOWY** Każda tabletkaulegająca rozpadowi w jamie ustnej 2,5 mg zawiera 2,5 mg zolmitriptanu. Każda tabletkaulegająca rozpadowi w jamie ustnej 5 mg zawiera 5 mg zolmitriptanu. Substancja pomocnicza o znanej działaniu: Każda tabletkaulegająca rozpadowi w jamie ustnej 2,5 mg zawiera 0,8 mg glukozy (składnik małodelaktyny) oraz 4 mg aspartamu. Każda tabletkaulegająca rozpadowi w jamie ustnej 5 mg zawiera 0,6 mg glukozy (składnik małodelaktyny) oraz 8 mg aspartatu. Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt CHPL 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA Tabletkaulegająca rozpadowi w jamie ustnej. Zolmiles, 2,5 mg, tabletkiulegające rozpadowi w jamie ustnej są białe, okrągłe i płaskie, o średnicy 7 mm.

Zolmiles, 5 mg, tabletkiulegające rozpadowi w jamie ustnej są białe, okrągłe i płaskie, o średnicy 9 mm.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE 4.1 Wskazania do stosowania Doradne leczenie bóló migrenowego, z aurą lub bez aur. 4.2 Dawkowanie i sposób podawania Dawkowanie Dla dawkę, których nie można uzyskać za pomocą tabletek o tej mocy, dostępne są inne tego produktu leczniczego. Zalecana dawka zolmitriptanu w leczeniu napadu bólu migrenowego wynosi 2,5 mg. Zaleca się, aby zolmitriptan zacząć jak najszybciej po wystąpieniu migrenowego bólu głowy, ale jest on także skuteczny, jeżeli zostanie zastosowane w późniejszym czasie. Jeśli w ciągu 24 godzin od zacycia początkowej dawki wystąpi nawrót objawów, można zastosować drugą dawkę leku. Jeśli występuje 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 dodatkową zolmitriptanem w dawkach 5 mg. Główną dawką dla dorosłych nie powinna przekroczyć 10 mg. W ciągu 24 godzin można przyjąć nie więcej niż 2 dawki zolmitriptanu. Zolmitriptan nie jest wskazany w profilaktyce napadów migrenowych. Dzieci i młodzież (zob. w punkcie poniżej 12lat) Skuteczności 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) Skutecznością 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. Dlatego 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 kłęsem kreatyniny powyżej 15 ml/min. (patrz punkt 4.3 i punkt 4.5). Interakcje z innymi produktami leczniczymi Wymagujące dostosowania dawki (patrz punkt CHPL 4.5) U pacjentów leczonych inhibitorami monoaminooxidazy (MAOI-A) maksymalna dawka 5 mg zolmitriptanu na dobę. U pacjentów przyjmujących cymetydynę maksymalna dawka zolmitriptanu wynosi 5 mg na dobę. U pacjentów leczonych inhibitorami izoenzymu CYP 1A2, takim jak fluwaksimin 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. Tabletki rozpuszcza się na języku i jest pokłana ze słodką wodą. Ta postać może być stosowana w przypadkach, gdy niedostępne są pilny lub u chłonek niedoświadczone i wymiotów, które mogą towarzyszyć przyjmowaniu tabletek z płynem. Jednakże, możliwe jest wystąpienie spontanicznego wchłaniania zolmitriptanu z tabletekulegających rozpadowi, co może opóźnić rozpoczęcie działania produktu leczniczego. Opakowanie Blisterowane nalewy otworzyć poprzez usunięcie folii (tabletek nie należy wyściaka z folii). Tabletki należy umieścić na języku, zgryźć zgodnie z instrukcją, a następnie połknąć ze słną. 4.3 Przeciwwskazania Nadzwyczajne przeciwanie czynną lub kontrolowaną substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1. Umiarowane lub ciężkie nadciśnienie tętnicze oraz łagodne, niekontrolowane lekami nadciśnienie tętnicze. Ta grupa zwłądżostatej receptora 5HT1B/1D powoduje skurcz naczyń wieńcowych, z tego powodu w badaniach klinicznych nie uczestniczyli pacjenci z chorobą niedokrwinną serca. Dlatego też nie należy stosować zolmitriptanu u pacjentów po zawale mięśnia sercowego lub z chorobą niedokrwinną serca, ze skurcem naczyń wieńcowych (dawka Prinzmetal), z chorobą naczyń obwodowych lub u pacjentów, u których występują objawy przedmiotowe i podmiotowe choroby niedokrwiennej serca. Przeciwwskazanie jest jednocześnie stosowanie zolmitriptanu z ergotamini, pochodnymi ergotaminy (w tym metylsergidem), z sumatriptanem, naratriptanem 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 przerwy niedokrwienia mózgu (TIA) w wywiadzie. Zolmitriptan jest przeciwwskazany u pacjentów z kłęsem 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 oftalmoplegicznej. U pacjentów leczonych agonistami receptorów 5HT1B/1D występiała zwiększona ryzyko udaru i innych zdarzeń mózgowo-naczyniowych. Należy zważyć, że pacjenci z migrenami 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 niedokrwiennej serca i zawł mięśnia sercowego. Zolmitriptanu nie należy stosować u pacjentów, u których istnieją czynniki ryzyka choroby niedokrwiennej serca (t.j. palenie tytoniu, nadciśnienie tętnicze, hiperlipidemia, cukrzyca, czynniki dziedziczne) bez wcześniejszych badań wykluczających choroby układu krążenia (patrz punkt CHPL 4.3.). Zalenie to dotyczy przede wszystkim kobiet po menopauzie i mężczyzn w wieku powyżej 40 lat, u których występują czynniki ryzyka. Czasami ponimo przeprowadzonych badań nie u każdego pacjenta z niedokrwinną chorobą serca, udaje się ją wykryć i w bardzo rzadkich przypadkach odnotowano ciężkie zdarzenia sercowe u pacjentów, u których w przeprowadzonych badaniach nie wykryto choroby sercowo-naczyniowych. Po zastosowaniu zolmitriptanu, podobnie jak w przypadku stosowania innych produktów leczniczych z grupy agonistów receptora 5HT1B/1D, opisano występowanie uczucia ciężkości, ucisku lub napięcia w okolicy przedsierdziej (patrz punkt CHPL 4.8.). Jeżeli pojawia się ból w klatce piersiowej lub występują inne objawy charakterystyczne dla choroby niedokrwiennej serca, należy odstawić zolmitriptan aż do uzyskania wyników odpowiednich badań. Podobnie jak inne produkty lecznicze z grupy agonistów receptora 5HT1B/1D, zolmitriptan może powodować pogorszenie ciśnienia tętniowego zarówno u pacjentów ze stwierdzonym nadciśnieniem tętniczym w wywiadzie, jak i tych, u których ciśnienie było dotychczas prawidłowe. Bardzo rzadko wzrost ciśnienia tętniowego był istotny klinicznie. Zalecane dawkowanie zolmitriptanu nie powinno zostać przekroczone. Działanie niepożądane mogą występować częściej podczas jednoczesnego stosowania tryptanów i preparatów żółciowych zawierających sole diuretika (Hypericum perforatum). Zespół serotoninowy (objawujący zaburzenia stanu psychicznego, zaburzenia układu autonomicznego i zaburzenia nerwo-mięśniowe) obserwowano w następstwie jednoczesnego przyjmowania tryptanów i selektywnych inhibitorów wychwyty zwrotnego serotoninu (SSRI) lub inhibitorów wychwyty zwrotnego noradrenaliny (SNRI). Tego typu reakcja może być ciężka. Jeżeli jednocześnie stosowanie zolmitriptanu i inhibitorów wychwyty zwrotnego serotoninu (SSRI) lub noradrenaliny (SNRI) jest uzasadnione klinicznie, zalecana jest odpowiednia obserwacja pacjenta, zwłaszcza podczas rozpoczęcia leczenia, zwrócenia uwagi na wprowadzanie dawki leku wprowadzającego do leczenia innego leku serotoninergicznego (patrz punkt CHPL 4.5). Diugwałowe stosowanie jakiegokolwiek rodzaju leków przeciwbólowych może nasilać bóle głowy. Jeżeli taki stan wystąpi lub istnieje podejrzenie, że może wystąpić, należy zasięgnąć porady lekarza i nie należy kontynuować leczenia. Rozpoznanie bólów głowy występujących z powodu nadużywania leków należy podejrzewać u pacjentów, którzy mają częste lub codzienne bóle głowy, pomimo (lub z powodu) regularnego stosowania leków przeciwbólowych. Substancje pomocnicze Glukoza (składnik małodelaktyny) Pacjent z zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy, nie powinien przyjmować tego produktu leczniczego. Aspartat (E951) Aspartat po podaniu doustnym jest hydrolizowany w przewódce pokarmowej. Jednym z głównych produktów hydrolyzy jest fenylałanina. Może być szkodliwy dla pacjentów z fenyloketonurią (PKU). Śód len produktu leczniczego zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na tabletkeulegającą rozpadowi w jamie ustnej, na podany lek uznaje się, że „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 samowicie bez dodatkowego leczenia. Częstość występowania działań niepożądanych przedstawiono następująco: bardzo często (<1/10), często (<1/10 do <1/10), niezbyt często (<1/10 do <1/100), rzadko (<1/100 do <1/1000), bardzo rzadko (<1/1000), niemało (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych). W ramach każdej grupy działań niepożądanych są zdefiniowane w kolejności zmniejszającej się ciężkość. 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 órodnikowego, ból głowy, przeczucie, parastecia, senność, uczucie gorąca. Zaburzenia serca Niebýt często: tachykardia Bardzo rzadko: zawał serca, dławica piersiowa, skurcz tętnicy wieńcowej. Zaburzenia naczyniowe Niebýt często: nieznaczny wzrost ciśnienia krwi, przemijające zwiększenie ciśnienia krwi. Zaburzenia żołądka i jelit Często: bóle brzucha, nudności, wymioty, suchość w jamie ustnej, dysfagia Bardzo rzadko: niedokrwienie lub zawał (np. niedokrwienie jeliita cienkiego, zawał jeliit, zawał śledziony), których objawami może być krwawa biegunka lub bóle brzucha. Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łączące Często: osłabienie siły mięśni, ból mięśni. Zaburzenia nerki i drog moczowych Niebýt często: widomocno, zwiększenie częstości oddawania moczu Bardzo rzadko: parcie na mocz. Zaburzenia ogólne i stan ogólny Często: zmęczenie, astenia, ociężałłość, szczytność, ból lub ucisk w gardle, szyi, kończynach lub klatce piersiowej. Niektóre objawy mogą być częścią samego napadu migreny. Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umoliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzenia działań niepożądanych za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobiojnych, Al. Jerozolimskie 18C, 02-222 Warszawa, tel.: +48 22 49 21 301, fax: +48 22 49 21 303, Strona internetowa: https://smz.edu.gov.pl. Działania niepożądane można zgłaszać również podmioty odpowiedzialne. **7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU** Activis Group PTC ehf. Dalshausn 1 220 Hafnarfjörður Islandia Numer pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 2,

Kategoria dostępności RP – Produkt wydawany z przepisu lekarza.
Charakterystyka Produktu Leczniczego dostępna na stronie www.tevamed.pl

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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