Bóle głowy u dzieci – co nowego 2015?

Headaches in Children: An Update 2015

Leszek Boćkowski

Klinika Neurologii i Rehabilitacji Dziecięcej, Uniwersytet Medyczny w Białymstoku

STRESZCZENIE

Bóle głowy są często występującą dolegliwością u dzieci i młodzieży. W artykule zaprezentowano przegląd literatury z ostatnich czterech lat (2011–2015) dotyczącej pediatrycznych bólów głowy. Autor ocenia ostatnie postępy naszej wiedzy w tej dziedzinie. Omówiono główne zagadnienia dotyczące pediatrycznych aspektów nowej klasyfikacji bólów głowy, problemów diagnostycznych i terapeutycznych, nowych koncepcji i hipotez patofizjologicznych. Przedstawiono również postępy badań klinicznych leczenia migreny.

Słowa kluczowe: bóle głowy, migrena, dzieci, międzynarodowa klasyfikacja bólów głowy, leczenie bólów głowy

ABSTRACT

Headaches are a common complaint in children and adolescents. This article presents an overview of the literature relating to pediatric headaches of the past 4 years (2011–2015). The author assesses the latest developments in our knowledge regarding this field. Main issues relating to pediatric aspects of the new classification of headaches, diagnostic and therapeutic problems, new concepts and pathophysiological hypotheses are discussed. The progress in clinical treatment of migraine is also presented.

Key words: headache, migraine, children, International Classification of headache disorders, headache treatment

Niniejsza praca została przygotowana na podstawie wykładu wygłoszonego podczas VII Zjazdu Polskiego Towarzystwa Neurologów Dziecięcych w Poznaniu 13 czerwca 2015 roku jako wprowadzenie do sesji pt. „Bóle głowy”. W zamyśle autora stanowi swego rodzaju zebranie i uaktualnienie nowych wiadomości dotyczących problematyki bólów głowy u pacjentów wieku rozwojowego w ciągu czterech lat, jakie upłynęły od poprzedniego Zjazdu Polskiego Towarzystwa Neurologów Dziecięcych we Wrocławiu w 2011 roku.

Dzieci z bólami głowy stanowią znaczącą grupę pacjentów, z którą spotykamy się na co dzień w praktyce szpitalnej i ambulatoryjnej. Według moich obserwacji z ostatnich lat co piąty pacjent w Klinice Neurologii Dziecięcej UM w Białymstoku jest hospitalizowany ze skierowaniem: bóle głowy. W 2014 roku było 228 takich pacjentów i stanowili oni 23,87% wszystkich przyjęć (dane własne, niepublikowane).

Ból głowy w dzieciństwie jest często chorobą na całe życie. W zeszłym roku ukazały się wyniki 30-letniego badania oceniającego odległe rokowanie pediatrycznych bólów głowy [1]. Monitorowano grupę pacjentów, u których w 1983 roku – w wieku dziecięcym – rozpoznano bóle głowy. Pytano ich o to schorzenie w 1993, 2003 i 2013 roku. Prawie połowa pacjentów (47%) odpowiedziała na pytania po 30 latach. Okazało się, że 71% z nich nadal skarży się na bóle głowy. Z tej grupy tylko jeden pacjent przyjmuje leki przepisane przez lekarza jako główną metodę kontroli bólów głowy, większość sięga po analgetyki bez recepty, hipnozę, techniki relaksacyjne i unikanie

czynników wyzwalających [1]. Wnioski są przygnębiające – medycyna nie radzi sobie jeszcze z problemem bólów głowy.

Zastanówmy się czy zdarzyło się coś faktycznie przełomowego, rewolucyjnego w tym dziale neurologii dziecięcej? Powiedzmy sobie szczerze – raczej nie. Postępy w diagnostyce i terapii bólów głowy są w dużej części interpolacją badań w obszarze neurologii dorosłych. A tu można odnieść wrażenie, że ciężar zainteresowań przesunął się w kierunku genetyki, chorób neurodegeneracyjnych i demielinizacyjnych. Nie inaczej jest w neuropediatric. W „Neurologii Dziecięcej” w latach 2011–2014 opublikowano 5 artykułów o tematyce związanej z bólami głowy, drugie tyle publikacji polskich autorów w innych periodykach medycznych.

Pojawiło się jednak niemało interesujących prac, nowych hipotez i kierunków badań wartych uwagi. Które z nich będą miały znaczenie w przyszłości – czas pokaże.

POSTĘPY W DIAGNOSTYCE BÓLÓW GŁOWY U DZIECI I MŁODZIEŻY

Niewątpliwym wydarzeniem z punktu widzenia diagnostyki jest nowa propozycja międzynarodowej klasyfikacji bólów głowy ICHD-3beta. Po kilku latach od wydania ICHD-2 zdecydowano o stworzeniu nowej klasyfikacji, która ukazała się w połowie 2013 roku w czasopiśmie „Cephalalgia” [2]. Polskie tłumaczenie zostało opublikowane w „Medycyna Praktyczna – Neurologia” w 2014 roku [2]. Zgodnie z intencją twórców nowe wydanie zostało dodatkowo określone jako wersja „beta”, ponieważ po pierwsze ma być ono skoordynowane z planowanym nowym wyda-

niem Międzynarodowej Klasyfikacji Chorób ICD-11, a po drugie czas przed planowanym opublikowaniem ostatecznej wersji ICHD-3 ma być wykorzystany na wykrycie błędów, dyskusję i wprowadzenie zgłaszanych poprawek. Różnice między ICHD-3beta i ICHD-2 zostały obszernie omówione w „Neurologii Dziecięcej” [4]. Postawmy sobie pytania: Co ICHD-3 wnosi nowego dla neuropediatry?, Czy spełnia nasze oczekiwania, Czy jest nam potrzebna?

W rozdziale poświęconym migrenie wprowadzono wydłużenie minimalnego czasu trwania ataku migrenowego u dzieci do 2 godzin. U dzieci ból migrenowy często występuje obustronnie w okolicy skroniowo-czołowej, a objawy foto- i fonofobii można ustalić na podstawie obserwacji zachowania dziecka. Autorzy klasyfikacji podkreślają, że lokalizacja potyliczna u dzieci jest rzadka i wymaga ostrożności diagnostycznej. Zmieniono kryteria migreny przewlekłej, określenie migreny typu podstawnego zmieniono na migrenę z aurą z pnia mózgu oraz zamieszczono kryteria diagnostyczne migreny przedsionkowej. Z drugiej strony klasyfikacja obejmuje ponad 280 rozpoznanych, często bardzo rzadkich bólów głowy o znaczeniu kazuistycznym. Dodano np. w rozdziale IV krążkowy ból głowy. Nasuwa się pytanie: Czy wydłużenie czasu trwania bólu migrenowego w nowej klasyfikacji nie utrudni w wielu przypadkach rozpoznania? M. V. Francis [5] prezentuje grupę 1402 dzieci w wieku 5–15 lat, z krótkimi epizodami migrenowego bólu głowy bez aury trwającymi 5–45 minut. Natężenie bólu od średniego do ciężkiego nasila się w trakcie zwykłej aktywności fizycznej lub zmusza do jej unikania – a więc spełnia już 2 kryteria. Obecna była też przynajmniej 1 dodatkowa cecha: nudności/wymioty, foto-/fonofobia. U wszystkich tych dzieci występowały 2 dodatkowe cechy: 1. migrena u rodzica lub rodzeństwa; 2. przynajmniej jeden znany czynnik wyzwalający ataki migrenowe. Autor postuluje, aby rozpoznawać migrenę bez aury w przypadku krótkich ataków, jeśli dodatkowo wystąpią te dwie cechy. Być może należałoby rozważyć włączenie tych cech do kryteriów rozpoznania migreny pediatrycznej.

Abu-Arafeh i Howell [6] zwracają uwagę na rosnącą ilość rozpoznanych napadów bólu głowy o cechach migrenowych czy napięciowych u dzieci najmłodszych poniżej 7. roku życia. Bóle te są w większości nieklasyfikowalne ze względu na trudności z uzyskaniem wiarygodnego wywiadu od tych dzieci. Jak duży to problem? Starsze publikacje podają, że bóle głowy u dzieci młodszych dotyczą 40% dzieci poniżej 7. roku życia w Szwecji, 19,5% dzieci w wieku 5 lat w Finlandii. Ostatnie duże badania szkockie [7] wykazały, że wśród 927 dzieci z pierwotnymi bólami głowy aż 73 (8%) było poniżej 7. roku życia, a prawie połowa z nich miała migrenę. Objawy są często niespecyficzne a rozpoznanie migreny stawiane retrospektywnie w późniejszym okresie życia.

Ekwiwalenty migrenowe określane w ICHD-2 jako „dziecięce zespoły okresowe” w ICHD-3 przestały być dziecięce, stały się zespołami epizodycznymi, które mogą być związane z migreną, dopuszczając używanie tego terminu w odniesieniu do osób dorosłych. Zwiększona została liczba zespołów klinicznych uznawanych za zespoły epi-

zodyczne. Wśród zespołów epizodycznych, które mogą wiązać się z migreną (A1.6) znalazły się w dodatku: A1.6.4 Kolka niemowlęca, A1.6.5 Naprzemienny niedowład połowiczy u dzieci i A1.6.6 Migrena przedsionkowa. Kontrowersje budzić może umieszczenie kolki niemowlęcej oraz złośliwej postaci naprzemiennego niedowładu połowiczego u dzieci wśród zespołów epizodycznych, jak zauważa Winczewska-Wiktor w pracy opublikowanej w „Neurologii Dziecięcej” [8]. Z drugiej strony podstawowym celem dodatku jest przedstawienie kryteriów rozpoznania nowych jednostek, które nie zostały uwarygondowane w przeprowadzonych dotychczas badaniach. Wersja „beta” ma stanowić swego rodzaju „poczekalnię” przed włączeniem do głównej klasyfikacji w jej następnym wydaniu.

Kolka niemowlęca występuje u jednego na pięćro dzieci. Jej związek z migreną jest nie do końca jasny i słabo zbadany. Opiera się na następujących dwóch przesłankach: 1. niemowlęta z kolką mają większe ryzyko zachorowania na migrenę z aurą lub bez aury w późniejszym okresie życia; 2. kolka niemowlęca występuje 2,5 razy częściej u dzieci matek cierpiących na migrenę i 2 razy częściej, kiedy na migrenę choruje ojciec [2, 3]. Warto zwrócić uwagę na badanie autorów włoskich Romanello i wsp. z 2013 [9]. Objęło ono grupę 208 pacjentów SOR w wieku 6–18 lat z rozpoznaną migreną, 120 dzieci z bólami głowy typu napięciowego i 471 dzieci grupy kontrolnej – bez bólów głowy. U dzieci z migreną częściej w wywiadzie były kolki niemowlęce (72,6% vs. 26,5%). Nie stwierdzono tej zależności dla dzieci z bólem głowy typu napięciowego (35% vs. 26,5%).

W dodatku pojawiła się też migrena przedsionkowa (A1.6.6), wcześniej określana jako zawroty głowy związane z migreną, migrenowe zawroty głowy [2, 3]. Proponowane kryteria rozpoznania obejmują: migrenę z aurą lub bez aury aktualnie i w przeszłości, co najmniej 5 epizodów spełniających kryteria c i d, tj.: c – objawy przedsionkowe o umiarkowanym lub dużym natężeniu utrzymujące się od 5 min do 72 godz., d – w co najmniej 50% epizodów 1 z 3 objawów migrenowych (1. ból głowy ma co najmniej 2 z 4 cech: jednostronne występowanie, pulsujący charakter, umiarkowane lub duże natężenie, nasila się w czasie zwykłej aktywności fizycznej; 2. nadwrażliwość na światło i dźwięk; 3. aura wzrokowa).

Kliniczne cechy migreny przedsionkowej (VM) u dzieci i młodzieży prezentuje praca Langhagen i wsp. z 2015 roku [10]. Autorzy starali się odpowiedzieć na pytania, jaki odsetek dzieci z zawrotami głowy związanymi z migreną spełnia kryteria VM? Jest to retrospektywna analiza 118 dzieci w wieku od 3 do 18 lat z migreną związaną z zawrotami głowy, które podzielono na 5 podgrup zgodnie z ICHD-3beta: pewna VM (dVM), prawdopodobna VM (pVM), podejrzenie MV (sVM), łagodne napadowe zawroty głowy (BPV), migrena z aurą/bez aury plus zawroty głowy (oM). U 36 (30%) pacjentów rozpoznano dVM, u 33 (28%) – pVM, u 34 (29%) – sVM, u 7 (6%) – BPV, a tylko u 8 (7%) – Om. W badaniach dodatkowych wykazano objawy ośrodkowe okoruchowe u 24% badanych (przeważnie poziome ruchy sakkadowe), nie-

prawidłowe odruchy przedsionkowo-oczne u 20%, nieprawidłową posturografię u 50% dzieci. Pacjenci z pewną, prawdopodobną i podejrzaną VM nie różnili się co do częstości zaburzeń okoruchowych, przedsionkowych i posturalnych. Autorzy potwierdzają przydatność nowych kryteriów VM także u dzieci i młodzieży, konkludując że migrena przedsionkowa jest najlepszym wytłumaczeniem zawrotów głowy u pacjentów z migreną.

Wbrew wielokrotnie publikowanym zaleceniom, rekomendacjom, wytycznym i algorytmom badania dodatkowe w pierwotnych bólach głowy nadużywane są nie tylko w Polsce. Retrospektywne badanie Sheridana i wsp. 448 pacjentów poniżej 18. roku życia, które zgłosiły się do szpitala z powodu bólów głowy wskazuje, że u 37% z nich wykonano neuroobrazowanie (MRI lub TK), a u 39% badania laboratoryjne krwi [11]. Badanie TK wykonywane było aż u 20% pacjentów z rozpoznaniem migreny, MRI u 1,2%, a badania laboratoryjne u 17% migrenowców. Bekiesińska-Figatowska przedstawiła analizę 1000 badań MRI, wykonanych w latach 2007–2012 z powodu bólów głowy u dzieci w Instytucie Matki i Dziecka w Warszawie [12]. W 400 przypadkach wykonano dodatkowo angiografię MRI. Badania wykonywano aparatem 1,5T. Ujemne wyniki – brak odchyłeń od stanu prawidłowego uzyskano u 457 dzieci (45,7%). Nieprawidłowe wyniki (543 dzieci, tj. 54,3%) podzielono na: łagodne (niezmieniające postępowania z pacjentem) i istotne (wymagające rozszerzenia diagnostyki/interwencji terapeutycznej). Odsetek zmian istotnych wyniósł 5,6%, w tej grupie guzy mózgu stwierdzono u 4 dzieci (0,4%), tętniak naczyń u 2 (0,2%), zespół Chiariego I u 5 (0,5%), izolowane wodogłowie u 6 (0,6%), blizny poudarowe u 11 (1,1%), hipoplazję tętnic dogłowych i wewnątrzczaszkowych: 6 (0,6%), niespecyficzne ogniska hiperintensywne w obrazach T-2 zależnych wymagające dalszej diagnostyki u 18 (1,8%), naczyniak włóściakowy u 1 (0,1%), naczyniak jamisty u 3 (0,3%), naczyniak włóściakowy u 1 (0,1%). Rzadkość występowania istotnych klinicznie zmian w mózgu powoduje, że badanie neuroobrazowe nie powinno być rutynowo zlecane u pacjenta zgłaszającego jedynie ból głowy [12]. A jeżeli podejmuje się decyzję o ich wykonaniu, należy wówczas wybrać MRI. Również publikowane przez Polskie Towarzystwo Neurologów Dziecięcych w 2013 i 2015 roku standardy postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w bólach głowy nie zalecają rutynowego wykonywania badań obrazowych u dzieci niemających dodatkowych czynników ryzyka w wywiadzie i niewykazujących zmian w badaniu neurologicznym [13, 14].

Niektóre doniesienia sugerowały, że u pacjentów zarówno u dorosłych, jak i dzieci z migreną w badaniu MRI nierzadko stwierdza się ogniska w istocie białej (WML). Ich etiologia i znaczenie jest mało znane. Z patologicznego punktu widzenia są to ogniska ischemicznej demielinizacji i gliozy, które mogą odzwierciedlać przewlekłe zaburzenia mikrokrążenia. Wskazuje się na związek WML z przetrwałym otworem owalnym i przeciekiem sercowym prawo-lewostronnym. Candee i wsp. w swojej pracy opublikowanej w „Pediatric Neurology” w 2013 roku postanowili sprawdzić hipotezę o powiązaniu WML z migreną

i przeciekiem sercowym [15]. Przeanalizowali oni wyniki MRI u 89 dzieci w wieku 6–18 lat z migreną. Stwierdzili występowanie WML u 15/89 (17%) dzieci; w większości WML były małe < 5 mm (10/15 – 66%). Nie było związku między obecnością WML a: typem migreny (z aurą 17% vs. 17% bez), występowaniem PFO (14% vs. 19%), wielkością przecieku sercowego (13% vs. 13%). Badanie to nie daje nam jednak odpowiedzi na istotne z punktu klinicznego pytanie: Co robić gdy stwierdzamy WML w badaniu MR? Opierając się na prezentowanych wynikach, niepotwierdzających związku WML z PFO i wielkością przecieku sercowego, autorzy stwierdzają, że WML nie są wskazaniem do zamknięcia PFO u dzieci i młodzieży z migreną. W 2013 roku ukazała się interesująca retrospektywna analiza wyników badań MRI 1008 pacjentów pediatrycznych z bólami głowy oceniająca występowanie WML i udarów [16]. Spośród 926 dzieci ze zdiagnozowaną migreną 375 miało wykonane badanie MRI, z tego u 115 stwierdzono nieprawidłowości, w tym u 39 ogniska WML. Mar i wsp. stwierdzili, że występowanie WML jest częstsze w migrenie z aurą (10%) niż w migrenie bez aury (4%), ale bez istotnej statystycznie różnicy w porównaniu grupą kontrolną (4%) [16]. Nie było związku między czasem trwania migreny i częstością ataków. Autorzy tej pracy uważają, że WML nie są częstsze u dzieci z migreną, są zmianami łagodnymi, niepostępującymi i niezwiązanymi z udarem.

Z drugiej strony obecność ognisk ischemicznych w istocie białej pacjentów wieku rozwojowego z migreną skłania jednak do postawienia pytania: Czy migrena jest czynnikiem ryzyka udaru u dzieci? Takie pytanie zadają Gelfand i wsp. w pracy opublikowanej w „Cephalalgia” w 2015 roku [17]. Analiza kohorty 88 164 dzieci z migreną od 2. do 17. roku życia w latach 1997–2007 wykazała, iż 8 migrenowców miało udar, z tego 3 (38%) krwotoczny, 5 (63%) niedokrwienny, 80 udarów wystąpiło u dzieci bez bólów głowy. Ryzyko udaru u pacjentów chorujących na migrenę wynosiło 0,9/100 000 osób na rok vs 0,4/100 000 osób bez bólów głowy. To badanie kohortowe nie potwierdziło istotnie większego ryzyka udaru u dzieci z migreną. Z drugiej strony, analiza *post hoc* młodzieży w wieku 12–17 lat wskazuje na znacząco większe ryzyko udaru niedokrwiennego u migrenowców: IR 3,4 (95CI 1,2–9,5). Kolejne badania powinny się więc skupić na zidentyfikowaniu czynników ryzyka udaru niedokrwiennego wśród młodzieży z migreną.

NOWE HIPOTEZY I KONCEPCJE

Czynniki biologiczne – neuronaczyniowe – są aktualnie uważane za kluczowe w etiopatogenezie pierwotnych bólów głowy, w tym głównie migreny. Balloti i wsp. [18] w pracy o intrygującym tytule: „Czy migrena u dzieci i młodzieży jest schorzeniem neuropsychiatrycznym?” stawiają tezę, że do rozwinięcia migreny fundamentalne są zdarzenia życiowe i procesy psychologiczne, które mogą działać w dwojaki sposób: 1. jako czynnik predysponujący, powodujący przewlekły stan lęku i depresji nawet subklinicznej; 2. jako czynnik wyzwalający, aktywujący kaskadę psychologicznych zdarzeń, które aktywują mechanizmy bio-

logiczne odpowiedzialne za atak migrenowy. Zgodnie z tą hipotezą psychologiczne przeżywanie zdarzeń życiowych jest początkowym czynnikiem etiopatogenezy migreny. Przyjęcie takiego założenia niesie za sobą ważne implikacje diagnostyczne i terapeutyczne, wskazując na znaczenie interwencji psychologicznych w profilaktyce migreny. Można z tym dyskutować. Dzieci i młodzież doświadczające ataków migrenowych mają duże problemy w sferze rodzinnej i społecznej, objawy psychosomatyczne a nawet zaburzenia emocjonalne, ale można przyjąć, że są one nie przyczyną a konsekwencją ataków bólowych i ich wpływu na jakość życia.

Zaburzenia somatoformiczne, czyli występujące pod postacią somatyczną powinny być brane pod uwagę jako przyczyna bólów głowy u dzieci i młodzieży, jak pokazuje interesująca praca z ośrodka śląskiego [19]. Zaburzenia występujące pod postacią somatyczną zostały rozpoznane u 27 z 276 dzieci diagnozowanych w ciągu 6 lat z powodu bólów głowy, co stanowi prawie 1/10 przypadków. W tej grupie było 18 pacjentów tylko z zaburzeniami somatoformicznymi i 9 z współwystępowaniem zaburzeń konwersyjnych. Autorki podkreślają, że należy analizować nie tylko uwarunkowania biologiczne, ale i sytuacyjne czynniki ryzyka ze szczególnym zwróceniem uwagi na chorobę przewlekłą pacjenta lub członka rodziny, zaburzenia psychiatryczne i niski status socjalny rodziny.

Zaburzenia autonomiczne są wpisane w patofizjologię ataku migrenowego. Dysregulacja równowagi między układem współczulnym i przywspółczulnym może zmieniać repolaryzację przedsionkową i komorową, generując zmiany w EKG w trakcie fazy bólowej ataku migrenowego. U dorosłych w trakcie ataku migrenowego opisywano arytmie, bradykardię zatokową, przedwczesne skurcze komorowe, blok prawej odnogi pęczka Hisa, niespecyficzne zaburzenia odcinka ST, wydłużenie QTc. Opublikowano pierwsze doniesienie wskazujące na związek między wydłużeniem QTc a atakiem migrenowym u dzieci [20]. Grupa badana była nieduża, obejmująca 13 pacjentów w wieku 6–17 lat, przyjętych do SOR z powodu ataku migreny. Średnie QTc było u nich istotnie dłuższe w trakcie bólu głowy w porównaniu z grupą kontrolną ($437,9 \pm 27,2$ ms vs. $419,3 \pm 29,9$ ms, $p = 0,04$). U trzech pacjentów (23%) QTc przekraczało 460 ms. U 2 nastąpiła normalizacja po ustąpieniu bólu głowy. Z drugiej jednak strony średni wzrost QTc nie przekroczył 30 ms ($p = 0,86$). Problem wydaje się istotny ze względu na potencjalne ryzyko arytmii komorowej u pacjentów z wydłużonym QTc. Trzeba pamiętać, że leki stosowane w migrenie mogą wydłużać QTc, zarówno te stosowane doraźnie – jak np. tryptany – jak i profilaktycznie: amitriptylina i inne antydepresanty oraz blokery kanału wapniowego (flunarizyna, nifedypina). Teoretycznie więc wydłużenie QTc w trakcie ataku, łącznie ze stosowaniem tych leków mogłoby zwiększać ryzyko arytmii. Czy tak jest istotnie? Potrzebne są badania w większej grupie pacjentów.

Praca Ravida i wsp. wskazuje na otyłość u dzieci jako czynnik ryzyka migreny [21]. Retrospektywne badanie 181 dzieci z pierwotnymi bólami głowy wykazało częstsze występowanie otyłości u cierpiących na migrenę (39,8%)

w porównaniu z populacją. Rozpoznanie migreny, ale nie bólów głowy typu napięciowego oraz płęć żeńska okazały się czynnikiem ryzyka nadwagi. Wysoki BMI był związany z dużą częstością, ale nie długością ataków migrenowych. Jaki jest związek otyłości z migreną? Otyłość jest uważana za stan prozapalny, w którym rosną markery zapalne takie jak liczba leukocytów, interleukina-6, TNF-alfa, co może wiązać się z patogenezą neuronaczyniową migreny. Zwraca się też uwagę, że CGRP jest ważnym mediatorem trójdzielno-naczyniowego zapalenia w migrenie, a jego poziom wzrasta w otyłości, szczególnie u kobiet. Wreszcie zaburzenia modulacji neuropeptydu podwzgórzowego oreksyny występujące u osób otyłych mogą zwiększać podatność na neurogenne zapalenie w kaskadzie patogenetycznej napadu migrenowego.

Praca opublikowana w 2014 roku w „Pediatric Neurology” wskazuje na jeszcze jeden czynnik ryzyka bólów głowy u dzieci i nastolatków a mianowicie na nadmierne żucie gumy [22]. Badanie przeprowadzono w grupie 30 adolescentów w wieku 6–19 lat, cierpiących na bóle głowy, których podzielono na 4 grupy zależnie od ilości godzin żucia gumy dziennie: < 1 godz., 1–3 godz., 3–6 godz. i > 6 godz. Następnie poproszono badanych o zaprzestanie żucia na miesiąc. U 26 wystąpiła znacząca poprawa, u 19 całkowite ustąpienie dolegliwości. Mechanizm ten jest niejasny, autorzy sugerują, że żucie gumy może działać jako czynnik prowokujący bóle głowy związane z dysfunkcją stawu skroniowo-żuchwowego. Z drugiej strony w badanej grupie nastolatków żujących gumę powyżej 6 godz. na dobę poprawa była stosunkowo mniejsza i nie potwierdzono żadnych dysfunkcji stawu skroniowo-żuchwowego [22].

POSTĘPY W LECZENIU BÓLÓW GŁOWY U DZIECI I MŁODZIEŻY

Do niedawna analgetyki takie jak acetaminofen i ibuprofen były jedynymi lekami o potwierdzonej skuteczności, rekomendowanymi w doraźnym leczeniu ataków migrenowych u dzieci. Wyjątkiem były donosowy sumatryptan (akceptowany w Europie) i almotryptan (zaakceptowany w USA dla ataków migrenowych trwających dłużej niż 4 godziny). Z drugiej strony tryptany są powszechnie stosowane poza rekomendacjami (*off-label*). Ocenia się, że 72% tryptanów u dzieci jest stosowanych poza wskazaniami zalecanymi w charakterystyce produktu, z tego 64% przypada na sumatryptan [23]. Randomizowane kontrolowane badania u dzieci były nieliczne, ze względu na trudności z ich przeprowadzeniem. Doliczyć się można 15 takich badań [24]. Wysoki odsetek odpowiedzi na *placebo* sprawia, że szczególnie trudno jest potwierdzić skuteczność tryptanów w populacji pacjentów pediatrycznych. Hamalainen uważa, że odgrywa tu rolę kilka czynników, w tym konstrukcja protokołów badań klinicznych i krótszy czas ataków migrenowych u młodszych pacjentów – krótszy czas ataku oznacza tendencję do samoistnej poprawy, stwierdzaną u tak zwanych *placebo responderów* [25]. Analizując nieudane badania skuteczności doustnych tryptanów u dzieci, wprowadzono fazę *placebo-run-in*, identyfikującą i eliminującą *placebo responderów*. Kryteria włączenia obejmują pacjentów z atakami trwającymi dłużej niż 3 godziny, aby uniknąć efektu

samoistnego ustąpienia bólu. Kładzie się szczególny nacisk na edukację pacjentów i rodziców co do charakteru ataków migrenowych i zasad badania klinicznego. Nowy protokół kontrolowanego randomizowanego badania zastosowany przez Ho i wsp. [26] w odniesieniu do rizatryptanu (Maxalt) pokazał, że taka koncepcja daje rezultaty. Badanie to po raz pierwszy wykazało, że doustny tryptan jest istotnie bardziej skuteczny w porównaniu z *placebo* u pacjentów pediatrycznych z migreną. Protokół badania był dwuetapowy: tylko pacjenci, którzy nie odpowiedzieli na *placebo* i nie zgłosili ustąpienia bólu po *placebo* byli włączani do drugiego etapu. Pacjenci byli randomizowani do grup rizatryptan/*placebo* w proporcji 1:1. Punktem końcowym wskazującym na skuteczność było ustąpienie bólu po 2 godzinach. Taki efekt stwierdzono u 33% uczestników otrzymujących lek vs. 24,2% otrzymujących *placebo*. Maxalt stosowano w dawce 5 mg przy wadze do 40 kg i 10 mg u pacjentów powyżej 40 kg. Rizatryptan został zatwierdzony przez FDA w USA w grupie dzieci i młodzieży w wieku 6–17 lat [24]. Protokół Ho wytyczył nową strategię badań tryptanów u pacjentów pediatrycznych. Innym badaniem, na które warto zwrócić uwagę jest praca Derosier i wsp. [27], która wskazuje na skuteczność połączenia sumatryptanu z naproksenem w grupie pacjentów w wieku 12–17 lat, cierpiących na 2 do 8 ataków migrenowych miesięcznie – skuteczność podobną jak u dorosłych. To badanie również miało fazę *run-in* eliminującą *placebo*-responderów. W fazie pierwszej – trwającej 12 tygodni – pacjenci przyjmowali *placebo* w razie ciężkiego lub średniego ataku. Pacjenci raportujący utrzymywanie się bólu po 2 godz. byli randomizowani do fazy drugiej. Ustąpienie bólu po 2 godz. po kombinacji sumatriptan/naproxen w proporcji 10/60 mg u 29%, po kombinacji 30/180 mg u 27%, 85/500 mg u 24% vs. *placebo* 10% [24].

Leczenie profilaktyczne migreny u pacjentów wieku rozwojowego pozostaje zagadnieniem kontrowersyjnym. Choć wydaje się, że wiele leków stosowanych w profilaktyce migreny u dorosłych może być także skutecznych u dzieci. Jednak żadna z tych kuracji nie zyskała do tej pory akceptacji FDA. [28]. Ograniczeniem stosowania są działania uboczne i niewielka liczba randomizowanych badań w podwójnie ślepej próbie. Istnieje więc potrzeba leków o lepszym profilu tolerancji. Opublikowana w 2013 roku w „JAMA Pediatrics” metaanaliza skuteczności leków w profilaktyce migreny dziecięcej obejmuje 21 badań, z tego 13 kontrolowanych *placebo* i 11 porównujących skuteczność leków, z tego 3 zawierały ramię *placebo* [29]. Lekami o wyższej skuteczności niż *placebo* okazały się topiramata i trazodon. Nieskuteczne były: klonidyna, flunaryzyna, pizotifen, propranolol, walproinian i fluoksetyna. W 10 badaniach porównawczych flunaryzyna okazała się bardziej skuteczna niż piracetam, ale nie lepsza niż aspiryna, dihydroergotamina i propranolol. Autorzy cytowanej metaanalizy wyciągają wnioski, że są ograniczone dowody potwierdzające skuteczność topiramatu i trazodonu w profilaktycznym leczeniu migreny epizodycznej, natomiast nie ma dostatecznych dowodów potwierdzających skuteczność innych powszechnie stosowanych leków. Zwracają uwagę, że *placebo* jest skuteczne w zmniejszaniu bólu głowy u dzieci.

Warto zwrócić uwagę na popularny bloker kanału wapniowego cinnarizynę. Lek jest niedrogi i jest stosowany w Europie od lat 70. XX wieku. Kilka wcześniejszych niedużych otwartych badań wskazywało na jej skuteczność i bezpieczeństwo w leczeniu migreny u dorosłych. Opublikowana na łamach „Pediatric Neurology” w 2014 roku praca autorów irańskich prezentuje wyniki badania randomizowanego w podwójnie ślepej próbie z grupą kontrolną, które objęło 68 pacjentów w wieku 5–17 lat z aurą i bez aury [30]. Pacjenci dostawali dawkę cinnarizyny 1,5 mg/kg/dobę przy wadze < 30 kg i 50 mg/dobę przy wadze > 30 kg w jednej dawce przed snem. Badanie ukończyło 62 pacjentów. Po trzech miesiącach stwierdzono zmniejszenie częstości, długości i ciężkości ataków w obydwu grupach. 60% pacjentów przyjmujących cinnarizynę uzyskało redukcję ilości ataków > 50% na miesiąc vs. 31,3% otrzymujących *placebo* [30]. Nie obserwowano działań niepożądanych. To badanie sugeruje potencjalną przydatność cinnarizyny w profilaktyce migreny pediatrycznej.

Deficyt witaminy D₃ jest wiązany z wieloma chorobami układu nerwowego, w ostatnich latach pojawiły się publikacje wiążące migrenę z deficytem witaminy D₃ i wskazujące na skuteczność suplementacji tej witaminy w leczeniu migreny. Enzymy uczestniczące w metabolizmie witaminy D i receptory jądrowe witaminy D (VDR) znajdujemy we wszystkich obszarach mózgu. Receptor 1,25(OH)D₃ i enzym 1-alfa hydroksylaza, katalizująca witaminę D do aktywnej formy znajdujemy zarówno w neuronach, jak i komórkach gleju. Witamina D jest związana z przewlekłym bólem. Poziomy neuromediatorów pobudzających, substancji P, GCRP i tlenku azotu (NO) są podwyższone w przewlekłym bólu i w trakcie ataków migrenowych. Deficyt witaminy D wiąże się z uwalnianiem IL-6, IL-1, TNF i NO. Fakt, że witamina D odgrywa rolę w uwalnianiu mediatorów w OUN, które mają znaczenie w patofizjologii migreny, ma działanie neuroprotektoryjne i antyoksydacyjne wskazuje na związek migreny z witaminą D [31]. Opublikowano wyniki kilku badań otwartych na pacjentach dorosłych wskazujących na skuteczność suplementacji. Praca Cayir i wsp. z 2014 roku wskazuje na potencjalną skuteczność suplementacji witaminy D w terapii dodanej do amitriptyliny także u pacjentów wieku rozwojowego [32]. Badaniem objęto 53 dzieci w wieku 8–16 lat ze zdiagnozowaną migreną. Podzielono je na 4 grupy z w zależności od poziomu 25-hydroxy-D: 1. prawidłowy poziom 25(OH)D => stosowano amitriptylinę; 2. prawidłowy poziom 25(OH)D => stosowano amitriptylinę + witaminę D₃ 400 IU/d; 3. lekki niedobór 25(OH)D => podawano amitriptylinę + witaminę D₃ 800 IU/d; 4. ciężki 25(OH)D => podawano amitriptylinę + witaminę D₃ 5000 IU/d. Wszystkie grupy monitorowano przez 6 miesięcy. Stwierdzono istotnie większą redukcję ilości ataków migrenowych na miesiąc we wszystkich 3 grupach otrzymujących suplementację witaminą D w porównaniu z grupą dostającą tylko amitriptylinę. Słabe strony tego badania to przede wszystkim mała grupa pacjentów leczonych i w grupie kontrolnej, krótki okres obserwacji, poziomy 25(OH)D u migrenowców nie były

porównywane ze zdrową grupą kontrolną. Nie uwzględniono wahań okołorocznych poziomów 25(OH)D zależnie od pory roku, ani nie uwzględniano nawyków żywieniowych pacjentów. Doniesienie to wymaga potwierdzenia dalszymi badaniami. Koncepcja związku między niedoborem witaminy D i migreną jest ostatnio krytykowana [33]. Lippi i wsp. analizują 7 doniesień dotyczących związku witaminy D z migreną. Dwa opisy przypadków prezentują 4 kobiety, u których suplementacja witaminy D dała pozytywny efekt na przebieg migreny. W 3 badaniach obserwacyjnych poziomu witaminy D u chorych na migrenę deficyt witaminy D₃ był stwierdzany u 13,2–14,8% pacjentów z migreną, a te wartości nie różnią się od częstości niedoboru D w ogólnej populacji (22–42%). Dwa badania otwarte skuteczności suplementacji wit. D w migrenie nie dają jednoznacznych wyników. Lippi i wsp. uważają, że nie ma dostatecznych dowodów na związek między poziomem witaminy D a migreną.

Wobec braku satysfakcjonujących sposobów leczenia bólów głowy o skuteczności potwierdzonej przez medycynę konwencjonalną znacząco wzrasta stosowanie metod uzupełniających medycyny alternatywnej (CAM), także w populacji pediatrycznej. Badanie włoskie Dalla Libera [34] pokazuje, że u 76% dzieci z bólami głowy w wieku 4–16 lat stosowane są metody alternatywne: środki ziołowe (64%), suplementy witamin i minerałów (40%), homeopatia (47%), leczenie fizykalne (45%), joga (33%), akupunktura (11%). W większości lekarze nie są tego świadomi, pacjenci i rodzice dzielą się taką informacją w 1/5 przypadków (stąd można mówić o wierzchołku góry lodowej). Nie należy ich odrzucać *a priori*. Dają one poprawę u około 57% pacjentów przy braku działań niepożądanych, są więc warte zainteresowania badawczego.

Prezentowane doniesienia z ostatnich lat wskazują na wiele nierozwiązanych problemów i kontrowersji w zakresie badań nad patogenezą bólów głowy oraz ich diagnostyką i leczeniem. Potrzebne są dalsze prace obejmujące większe grupy pacjentów pediatrycznych.

PIŚMIENNICTWO

- [1] Dooley J. M., Augustine H. F., Brna P. M., et al.: The Prognosis of Pediatric Headaches – A 30-Year Follow-up Study. *Pediatr Neurol* 2014; 51: 85–87.
- [2] Headache Classification Committee of the International Headache Society: The International Classification of Headache Disorders., 3rd edition (beta version). *Cephalalgia* 2013; 33: 629–808.
- [3] Międzynarodowa klasyfikacja bólów głowy, wydanie 3 (wersja beta). *Medycyna Praktyczna – Neurologia* 2014; 1: 6–39.
- [4] Fliciniński J., Żarowski M., Steinborn B.: Nowa Klasyfikacja Międzynarodowego Towarzystwa Bólów Głowy. Różnice i podobieństwa między ICHD-3 beta i ICHD-2. *Neurol Dziec* 2014; 23: 39–44.
- [5] Francis M. V.: Brief migraine episodes in children and adolescents – a modification to International Headache Society pediatric migraine (without aura) diagnostic criteria. *Springer Plus* 2013; 2: 77–80.
- [6] Abu Arafeh I., Howells R.: Primary Headaches in Children Under the Age 7 Years. *Curr Pain Headache Rep* 2014; 18: 401–409.
- [7] Ramdas S., Prasad M., Abu-Arafeh I.: Primary headache disorders in children under 7 years of age. *Scott Med J* 2013; 58: 26–29.
- [8] Winczewska-Wiktor A., Pilarska E., Steinborn B.: Miejsce dziecięcych zespołów okresowych w nowej Międzynarodowej Klasyfikacji Bólów Głowy. *Neurol Dziec* 2013; 22: 11–18.
- [9] Romanello S., Spiri D., Marcuzzi D., et al.: Association Between Childhood Migraine and History of Infantile Colic. *JAMA* 2013; 309: 1607–1612.
- [10] Langhagen T., Lehrer N., Borggraefe I., et al.: Vestibular migraine in children and adolescents: clinical findings and laboratory tests. *Front Neurol* 2015; 5: 292.
- [11] Sheridan D. C., Meckler G. D., Spiro D. M., et al.: Diagnostic Testing and Treatment of Pediatric Headache in the Emergency Department. *J Pediatr* 2013; 163: 1634–1637.
- [12] Bekiesińska-Figatowska M.: Magnetic resonance imaging – what important findings can it show in children with headache? *Developmental Period Medicine* 2014; XVIII: 176–186.
- [13] Boćkowski L., Sobaniec W.: Bóle głowy. [w:] Steinborn B. (red.): Standardy postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w schorzeniach układu nerwowego u dzieci i młodzieży. Wydawnictwo Bifolium, Lublin 2013.
- [14] Śmigielska-Kuzia J., Sobaniec W., Boćkowski L.: Zespoły bólowe w neurologii dziecięcej. [w:] Steinborn B. (red.): Standardy postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w schorzeniach układu nerwowego u dzieci i młodzieży II. Wydawnictwo Bifolium, Lublin 2015.
- [15] Candee M. S., McCandless R. T., Moore K. E., et al.: White Matter Lesions in Children and Adolescents With Migraine. *Pediatric Neurology* 2013; 49: 393–396.
- [16] Mar S., Kelly J. E., Isbell S., et al.: Prevalence of white matter lesions and stroke in children with migraine. *Neurology* 2013; 81: 1387–1391.
- [17] Gelfand A. A., Fullerton H. J., Jakobson A., et al.: Is migraine a risk factor for pediatric stroke? *Cephalalgia* 2015; 35: 1252–1260.
- [18] Balottin U., Chiappedi M., Rossi M., et al.: Childhood and adolescent migraine: A neuropsychiatric disorder? *Medical Hypotheses* 2011; 76: 778–781.
- [19] Emich-Widera E., Kazek B., Szwed-Białożył B., et al.: Headaches as somatoform disorders in children and adolescents. *Mental Illness* 2012; 4: 35–37.
- [20] May L. J., Millar K., Barlow K. M., et al.: QTc Prolongation in Acute Pediatric Migraine. *Pediatr Emerg Care* 2015; 31: 409–411.
- [21] Ravid S., Shahar E., Schiff A., et al.: Obesity in Children With Headaches: Association With Headache Type, Frequency, and Disability. *Headache* 2014; 53: 954–961.
- [22] Waternberg N., Matar M., Har-Gil M., et al.: The Influence of Excessive Chewing Gum Use on Headache Frequency and Severity Among Adolescents. *Pediatric Neurology* 2014; 50: 69–72.
- [23] Evers S.: The Efficacy of Triptans in Childhood and Adolescence Migraine. *Curr Pain Headache Rep* 2013; 17: 342–348.
- [24] Sakai F.: Oral Triptans in Children and Adolescents: An Update. *Curr Pain Headache Rep* 2015; 19: 8–11.
- [25] Hamalainen M.: Oral sumatriptan for the acute treatment of migraine in children and adolescents: yet another failed study. *Cephalalgia* 2014; 34: 325–326.
- [26] Ho T. W., Pearlman E., Lewis D., et al.: Efficacy and tolerability of rizatriptan in pediatric migraineurs: results from a randomized, double-blind, placebo-controlled trial using a novel adaptive enrichment design. *Cephalalgia* 2012; 32: 750–765.
- [27] Derosier F. J., Lewis D., Hershey A. D., et al.: Randomized trial of sumatriptan and naproxen sodium combination in adolescent migraine. *Pediatrics* 2012; 129: e1411–1420.
- [28] Kacperski J., Hershey A. D.: Preventive Drugs in Childhood and Adolescent Migraine. *Curr Pain Headache* 2014; 18: 422–430.
- [29] El-Chammas K., Keyes J., Thompson N., et al.: A comparative effectiveness meta-analysis of drugs for the prophylaxis of pediatric migraine headache. *JAMA Pediatr* 2013; 167: 250–258.

- [30] Asharafi M. R., Salehi S., Malamiri R. A.: Efficacy and safety of cinnarizine in the prophylaxis of migraine in children: a double-blind placebo-controlled randomized trial. *Pediatric Neurology* 2014; 51: 503–508.
- [31] Molinari C., Uberti F., Grossini E., et al.: 1- α ,25-dihydroxycholecalciferol induces nitric-oxide production in cultured endothelial cells. *Cell Physiol Biochem* 2011; 27: 661–668.
- [32] Cayir A., Turan M. I., Tan H.: Effect of vitamin D therapy in addition to amitriptyline on migraine attacks in pediatric patients. *Braz J Med Biol Res* 2014; 47: 349–354.
- [33] Lippi G., Cervellin G., Mattiuzzi C.: No evidence for an Association of Vitamin D Deficiency and Migraine: A Systematic Review of the Literature. *BioMed Research International* 2014; Article ID 827635; 2013 <http://dx.doi.org/10.1155/2014/827635>.
- [34] Dalla Libera D., Colombo B., Pavan G., et al.: Complementary and alternative medicine (CAM) use in an Italian cohort of pediatric headache patients: the tip of the iceberg. *Neurol Sci* 2014; 35, Suppl 1: 145–148.

Correspondence:

Leszek Boćkowski, Klinika Neurologii i Rehabilitacji Dziecięcej, UDSK im L. Zamenhoffa, ul. J. Waszyngtona 17, 15–274 Białystok, e-mail: bockow@kki.pl