Doraźne leczenie napadów migrenowych i stanu migrenowego u dzieci i młodzieży

Acute treatment of migraine attacks and status migrainosus in children and adolescents

Leszek Boćkowski, Krzysztof Sendrowski, Joanna Śmigielska-Kuzia

Klinika Neurologii i Rehabilitacji Dziecięcej Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku

STRESZCZENIE

Na leczenie farmakologiczne migreny składa się postępowanie doraźne i zapobiegawcze. Celem leczenia doraźnego w migrenie u dzieci i młodzieży powinna być szybka odpowiedź przy minimalnych działaniach niepożądanych. Obecnie dysponujemy nielicznymi badaniami dotyczącymi populacji wieku rozwojowego, a wytyczne wskazują na leki z dwóch grup: niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ) i tryptany. Lekami pierwszego rzutu są ibuprofen lub paracetamol, które są skuteczne, jeśli są stosowane w odpowiednich dawkach na początku napadu migrenowego. Jeśli NLZP nie przynoszą poprawy, zalecane jest podanie tryptanów. Nie zaleca się stosowania preparatów alkaloidów sporyszu u dzieci i młodzieży. Brakuje dotąd standardów postępowania w stanie migrenowym u dzieci, należy rozważać zastosowanie steroidów, leków przeciwwymiotnych, neuroleptyków, dihydroergotaminy dożylnie i innych terapii.

Słowa kluczowe: migrena, stan migrenowy, leczenie doraźne, dzieci

ABSTRACT

The pharmacological treatment of migraine can be divided into acute and preventive. The goal of acute treatment of paediatric migraine should be a prompt response with minimum side-effects. At present, there have been only few grade I studies in pediatric patients, and guidelines suggest as effective the acute drugs from two broad groups of medication: non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) and triptans. Ibuprofen or acetaminophen is effective when used early in the attacks at an adequate dose. The triptans are recommended when NSAIDs do not completely relieve symptoms. Ergotamine is not accepted as acute treatment of migraine headaches in children. Actually, we have not standards of treatment of status migrainosus in children, but steroids, antimimetics, neuroleptics and dihydroergotamine intravenous and other therapies should be considered.

Key words: migraine, status migrainosus, acute treatment, children

Ocenia się, że migrena występuje u co najmniej 10–15% populacji. U około ¼ chorych dorosłych pierwsze napady migreny występują w dzieciństwie. Dwadzieścia procent dorosłych cierpiących na migrenę podaje, że pierwsze objawy odczuli przed dziesiątym, a 46% przed dwudziestym rokiem życia [1]. W grupie dzieci i młodzieży rozpowszechnienie jej szacuje się między 2,7% a 10,6% [2,3]. Retrospektywne badania wskazują, iż migrenowe bóle głowy występują u 1,2–3,2% dzieci w wieku 3–7 lat, 4–11% dzieci w wieku 7–11 lat i 8–23% dzieci w wieku 7–11 lat [4,5].

Chociaż migrena nie jest chorobą niebezpieczną ani nie powoduje ciężkich powikłań, to jednak jest przyczyną znacznych cierpień. Wielogodzinne lub nawet kilkudniowe napady bólowe występują co najmniej jeden – dwa razy w miesiącu u ponad połowy chorych dzieci [6]. Jest więc chorobą przewlekłą, w sposób istotny ograniczającą jakość życia [7]. Jak zauważają Lance i Goadsby, mimo postępów medycyny do dziś nie ma całkowitego wyleczenia z migreny i prawdopodobnie nie będzie go nigdy ze względu na złożoną etiopatogenezę tej choroby [8].

Ogólne cele długoterminowego leczenia migreny zostały sformułowane przez Amerykańską Akademię Neurologii [9]: 1) zmniejszenie częstości, ciężkości, czasu trwania bólów głowy i niepełnosprawności przezeń powodowanej, 2) ograniczenie stosowania źle tolerowanej, nieefektywnej i niepotrzebnej farmakoterapii doraźnej, 3) poprawa jakości życia chorych na migrenę, 4) unikanie nadużywania leków przeciwbólowych, 5) edukacja pacjentów celem zwiększenia ich kontroli nad chorobą, 6) zmniejszenie stresu i objawów psychologicznych związanych z chorobą. Cele te odnoszą się do całe populacji pacjentów z migreną, zarówno do dorosłych, jak i dzieci. Podstawową rolę odgrywa doraźne leczenie napadów bólowych, ale jednocześnie podkreśla się konieczność ograniczenia stosowania źle tolerowanej, nieefektywnej i niepotrzebnej farmakoterapii. Stwarza to potrzebę wypracowania standardów postępowania na bazie badań klinicznych przeprowadzonych według kryteriów medycyny opartej na dowodach (EBM – Evidence Based Medicine).

OGÓLNE ZASADY LECZENIA MIGRENY U DZIECI

Leczenie migreny nadal zależy w dużej mierze od doświadczenia klinicznego lekarza. Jednak podstawowe znaczenie ma prawidłowo postawiona diagnoza oparta na kryteriach Międzynarodowego Towarzystwa Bólów Głowy [6]. Efektywności leczenia sprzyja ścisła współpraca lekarza z chorym oraz dobra znajomość leków o udokumentowanej skuteczności. Pomimo coraz szerszej wiedzy na ten temat większość lekarzy i chorych stosuje szeroki wachlarz leków przeciwbólowych dostępnych bez recepty, tzw. OTC (over the counter).

Z uwagi na przewlekły charakter schorzenia istotne jest śledzenie, czy pacjent nie nadużywa leków i czy po ich zastosowaniu nie pojawią się objawy niepożądane, w tym bóle głowy wywołane lekami przeciwbólowymi. Takie niebezpieczeństwo występuje u osób przyjmujących leki przeciwbólowe częściej niż dwa razy w tygodniu [7].

Standardy leczenia migreny u dzieci są w większości elastyczną adaptacją wytycznych dla pacjentów dorosłych, ale należy pamiętać o specyficznych odrębnościach [10]. W wielu przypadkach napady migreny powtarzają się w krótkich odstępach czasu i mają ciężki przebieg, budząc strach dziecka i rodziców. Zasadniczym elementem leczenia w każdym przypadku jest psychoedukacja, polegająca na wyjaśnieniu istoty choroby, uspokojeniu, iż nie stwarza ona zagrożenia dla dziecka [3].

Konieczne jest omówienie na wstępie sposobów postępowania, gdyż współpraca z rodzicami jest niezbędnym warunkiem udanej terapii. Codzienna praktyka pokazuje, że ten element jest przeważnie niedoceniany, nie tylko w Polsce. Francuskie badanie w grupie 151 dzieci z migreną wykazało, że tylko 30,2% miało przepisaną stosowną dawkę ibuprofenu, 26,5% zostało poinstruowanych o konieczności przyjęcia leku na początku bólu, 15% otrzymało zalecenia odnośnie do stylu życia, a tylko 8% polecono prowadzić dzienniczek bólów głowy [11]. Dowodzi to niedostatecznej wiedzy wśród lekarzy na temat skutecznego działania doraźnego w migrenowych bólach głowy.

W leczeniu migreny można wyodrębnić dwa zasadnicze kierunki: postępowanie niefarmakologiczne i leczenie farmakologiczne obejmujące doraźne zwalczanie napadów migrenowych i leczenie zapobiegawcze (tab. I).

Tabela I. Kierunki leczenia migreny *The trends in migraine treatment*

Metody niefarmakologiczne *Non-pharmacogical treatment*	**Leczenie farmakologiczne** *Pharmacological treatment*
Unikanie czynników wyzwalających napady migreny	Doraźne przerywanie napadów migrenowych
Diety eliminacyjne	Leczenie zapobiegawcze
Biobehawioralne metody leczenia	
Inne	

Problematyka stosowania leczenia profilaktycznego oraz metod postępowania niefarmakologicznego przekracza cele i ramy niniejszego opracowania. Została omówiona przez nas w innych publikacjach [12–14]. Skoncentrujemy się zatem na doraźnym leczeniu napadów migrenowych, które w zasadzie wdraża się u wszystkich chorych i w większości przypadków jest zasadniczym, a często jedynym elementem terapii.

Farmakologiczne leczenie zapobiegawcze należy rozważyć jedynie u tych chorych, którzy mają więcej niż dwa napady migrenowe w miesiącu. Leczenie takie można także zalecić, gdy napady migrenowe upośledzają życie codzienne lub gdy trwają wiele dni, uniemożliwiając normalne funkcjonowanie, a także u pacjentów u których dostępne metody leczenia doraźnego w ostrym napadzie są nieskuteczne albo przeciwwskazane. Obecnie powszechnie akceptowane rekomendacje do włączenia leczenia zapobiegawczego nie różnią się, jeśli chodzi o dorosłych i dzieci [15,16].

LECZENIE DORAŹNE NAPADÓW MIGRENOWYCH U DZIECI

Przerwanie napadu migreny jest zawsze wskazane, gdyż natężenie bólu migrenowego utrudnia funkcjonowanie chorego, skutkując niepełnosprawnością uniemożliwiającą aktywność życiową przez wiele godzin. Należy przy tym pamiętać o specyfice migreny wieku rozwojowego. Ataki bólowe u dzieci i młodzieży mogą być krótkie. Oceniając czas trwania bólu głowy u chorych z migreną, wykazano, że trwał on u 24% badanych do jednej godziny, u 13% do dwu, a powyżej dwóch godzin u 53% dzieci [17]. Znalazło to odzwierciedlenie w skróceniu minimalnego czasu trwania incydentu migrenowego u dzieci do jednej godziny w kryteriach drugiej edycji Międzynarodowej Klasyfikacji Bólów Głowy [18]. Jednakże nawet względnie krótkie, trwające godzinę ataki silnego bólu głowy u dziecka wymagają podjęcia działań terapeutycznych. Można więc przyjąć, że przerwanie ataku migrenowego jest zawsze wskazane.

Celem doraźnego leczenia napadu migreny dziecięcej powinno być uzyskanie zdecydowanej poprawy przy minimalnych działaniach niepożądanych i szybki powrót do normalnej aktywności życiowej [10]. Celem leczenia jest nie tylko usunięcie bólu jako podstawowego objawu chorobowego, ale też objawów z nim współistniejących, takich jak nudności, wymioty, nadwrażliwość na światło i dźwięki. Ogólne postępowanie w napadzie migreny polega na zapewnieniu dziecku spokoju oraz położeniu go w zaciemnionym, cichym pomieszczeniu. Lek przeciwbólowy należy podać zaraz po wystąpieniu pierwszych objawów napadu migrenowego – na samym początku bólu lub już podczas aury. W rozwiniętej fazie migreny, gdy dochodzi do ośrodkowej sensytyzacji, leczenie jest mniej skuteczne i pojawiają się nawroty. Natomiast w przypadku tryptanów zaleca się ich podanie po ustąpieniu aury. Uważa się, że skuteczne leczenie napadu zmniejsza ryzyko wystąpienia następnego [7].

Nadal nie wiadomo dokładnie, jaka jest patogeneza migreny, dlatego bardzo trudno jest ustalić, które właściwości leków stosowanych w leczeniu tej choroby wpływają na ustępowanie objawów klinicznych. W praktycznym zwalczaniu ataków migrenowych u dzieci i młodzieży próbuje się podawać leki z różnych grup farmakologicznych, stosowane z różnym powodzeniem u dorosłych [3,6,19] • leki

nieswoiste przeciwbólowe: acetaminofen (paracetamol) oraz niesteroidowe leki przeciwzapalne – NLPZ (kwas acetylosalicylowy, ibuprofen, sól sodowa naproksenu, sól sodowa diklofenaku, kwas tolfenamowy) • tryptany (selektywni agoniści receptorów serotoniny) • alkaloidy sporyszu (ergotamina i jej pochodne) • leki przeciwwymiotne (metoklopramid, prochlorperazyna, domperidon) • leki uspokajające i ułatwiające zaśnięcie (diazepam, hydroksyzyna) • leki przeciwobrzękowe (mannitol, deksametazon). Dawkowanie tych leków dostosowane dla dzieci przedstawia tabela II.

Skuteczne leczenie napadów migreny określa się za pomocą następujących kryteriów [19]: 1) brak bólu po 2 godzinach, 2) zmniejszenie nasilenia bólu z umiarkowanego lub silnego do niewielkiego lub całkowitego ustąpienia bólu po 2 godzinach, 3) powtarzalna skuteczność w 2 z 3 napadów, 4) bez nawrotu bólu i zażywania kolejnego leku w ciągu 24 godzin po skutecznym leczeniu (tzw. trwałe ustąpienie bólu).

Większość opublikowanych dużych badań klinicznych doraźniego leczenia migreny, randomizowanych, przeprowadzonych z zastosowaniem grupy kontrolnej otrzymującej placebo, dotyczy pacjentów dorosłych. U dorosłych chorych na migrenę dysponujemy już sporym arsenałem preparatów posiadających rekomendacje oparte na kryteriach EBM. Klasę zaleceń A (wyniki oparte na badaniach kontrolowanych, wieloośrodkowych, z randomizacją z zastosowaniem podwójnie ślepej próby posiadają: kwas acetylosalicylowy, kwas acetylosalicylowy + acetaminofen + kofeina, kwas acetylosalicylowy + metoklopramid, naproksen, ibuprofen, kwas tolfenamoowy, DHE aerozol donosowy, tryptany doustne, podskórne i w aerozolu donosowym, butorfanol nasal spray [20].

W odniesieniu do pacjentów wieku rozwojowego wybór leków rekomendowanych w oparciu o badania oparte na kryteriach EBM jest znacznie skromniejszy (tab. III).

Badania I stopnia potwierdziły skuteczność leków należących do dwu grup: NLZP i tryptanów. Stosowanie innych leków u dzieci do przerywania ataków migrenowych ma uzasadnienie empiryczne, często przez analogię działań podejmowanych u pacjentów dorosłych.

Ibuprofen i paracetamol

Najlepiej udokumentowaną skuteczność w doraźnym przerywaniu ataków migrenowych u dzieci ma ibuprofen. Dwa badania I klasy wykazały, że ibuprofen w dawce od 7,5 do 10 mg/kg masy ciała był skuteczny i bezpieczny [21,22].

Pierwsze badanie, przeprowadzone w grupie 88 dzieci, porównywało skuteczność ibuprofenu w dawce 10mg/kg

Tabela II. Doraźne zwalczanie ataku migrenowego u dzieci [wg 12] *Acute treatment of migraine attacks in children*

Lek *Drug*	**Dawkowanie *Dosage***
NLPZ:	
Paracetamol	10 – 15mg/kg mc co 4 – 6 godzin (najlepiej doodbytniczo)
Ibuprofen	4 – 10mg/kg mc co 6 – 8 godzin (powyżej 12 roku życia)
Aspiryna	75 – 150mg/dobę co 6 – 8 godzin (powyżej 12 roku życia)
Naproxen	5 – 7mg/kg mc co 6 – 8 godzin (powyżej 12 roku życia)
Tryptany:	
Sumatriptan doustnie	25mg – u dzieci z mc <50kg; 50mg – u dzieci z mc >50kg
Sumatriptan donosowo	5mg – u dzieci z mc <50kg; 20mg – u dzieci z mc >50kg
Sumatriptan podskórnie	0,06mg/kg mc
Leki przeciwwymiotne:	
Metoclopramidum	0,25 – 0,5mg/ kg mc doustnie
Prochlorperazyna	0,25 –0,4mg/kg mc doustnie (u dzieci powyżej 2 r.ż.)
Leki uspakajające:	
Diazepam	0,2 – 0,5mg/kg mc doodbytniczo
Przeciwobrzękowe:	
Deksametazon	0,25 – 0,5mg/kg mc dożylnie
20% Mannitol	0,5 – 1g /kg mc dożylnie

Tabela III. Referencje dotyczące leczenia doraźnego napadu migrenowego u dzieci oparte na kryteriach EBM *Evidence Based Medicine summary for acute treatment of migraine attacks in children and adolescents*

Klasa zaleceń A ***Level A recommendations***	**Klasa zaleceń B** ***Level B recommendations***	**Klasa zaleceń C** ***Level A recommendations***
Ibuprofen Sumatriptan nasal spray	Paracetamol	Doustne i podskórne tryptany

Poziom A – skuteczność potwierdzona przynajmniej dwoma badaniami I klasy
Poziom B – skuteczność potwierdzona przynajmniej jednym badaniem I klasy lub dwoma badaniami II klasy
Poziom C – skuteczność potwierdzona przynajmniej jednym badaniem II klasy lub dwoma badaniami III klasy

mc do acetaminofenu (paracetamolu) w dawce 15 mg/kg i do placebo [21]. Po 1 i 2 godzinach zarówno ibuprofen, jak i paracetamol były znacząco skuteczniejsze niż placebo pod względem efektu przeciwbólowego, określanego jako 2-punktowe zmniejszenie odczuwania bólu na skali 5-punktowej (P<0,05). Po 2 godzinach obydwa leki były skuteczniejsze niż placebo (56% i 53% vs 36%), a różnica statystyczna miedzy tymi lekami w punkcie końcowym była nieistotna. Całkowite ustąpienie bólu głowy stwierdzono u 60% dzieci leczonych ibuprofenem, 39% leczonych paracetamolem i 28% placebo [21].

Drugie badanie I klasy oceniające skuteczność i tolerancję ibuprofenu w dawce 7,7 mg/kg masy ciała przeprowadzono w grupie 84 dzieci w wieku od 6 do 12 lat [22]. Stwierdzono istotne statystycznie zmniejszenie ciężkości bólu głowy po 2 godzinach o 76% w porównaniu do pacjentów przyjmujących placebo, gdzie redukcja wyniosła 53% (p=0,06). Jednakże, co ciekawe, końcowy rezultat został osiągnięty tylko w grupie chłopców (84% ibuprofen vs. 43% placebo), podczas gdy u dziewczynek zarejestrowano 65% zmniejszenie ciężkości bólu po ibuprofenie i 67% po placebo [22]. Nie stwierdzono żadnych działań niepożądanych u leczonych ibuprofenem [21,22].

Rekomendacje dla paracetamolu opierają się na razie na wynikach jednego, cytowanego badania I klasy [21]. Paracetamol był dobrze tolerowany, a co więcej wykazywał szybszy początek działania przeciwbólowego niż ibuprofen.

Wytyczne Amerykańskiej Akademii Neurologii z 2004 [19] i Europejskiej Federacji Towarzystw Neurologicznych 2009 [20] są zgodne: jedynymi lekami przeciwbólowymi których skuteczność w doraźnym leczeniu migreny udokumentowano badaniami klinicznymi u dzieci i młodzieży są ibuprofen i prawdopodobnie paracetamol.

Najlepiej tolerowane i skuteczne u dzieci są jednorazowe dawki ibuprofenu 10mg/kg m.c. oraz paracetamolu 15mg/kg m.c. [21]. Ibuprofen wykazuje silniejsze działanie przeciwbólowe ale jego efekt terapeutyczny ujawnia się później niż po paracetamolu. W przypadku nawrotu bólu głowy po 2 godzinach można powtórzyć tę samą dawkę. Maksymalna dzienna dawka ibuprofenu wynosi 40 mg/dobę a paracetamolu 100 mg/dobę. Brakuje udokumentowanych badań klinicznych dotyczących innych NLPZ, których skuteczność potwierdzono u osób dorosłych. Jeżeli ibuprofen i paracetamol okażą się nieskuteczne, można rozważyć włączenie innych leków, przede wszystkim tryptanów [10,20].

Tryptany

W ostatnich 20 latach nastąpił niewątpliwy postęp w doraźnym leczeniu migreny u dorosłych w związku z wprowadzeniem grupy tryptanów. W 1988 r. Doenicke i wsp. opublikowali pierwsze doniesienie na temat zastosowania w napadzie migrenowym nowego leku – sumatryptanu – agonisty receptora $5HT_{1B/1D}$ (kodowanego wówczas GR 43175), opracowanego przez grupę Humphreya w laboratoriach GLAXO [23]. Wieloośrodkowe i wielokierunkowe badania potwierdziły te spostrzeżenia. Zaowocowało to wprowadzeniem dalszych preparatów z tej grupy: zolmitryptanu, rizatryptanu, eletryptanu, noratryptanu, almotryptanu, frowatryptanu. Tryptany są skuteczne u około 60% pacjentów dorosłych, u których nie uzyskuje się poprawy po NLZP.

Jak to się przełożyło na strategię leczenia migreny u dzieci? Raport Amerykańskiej Akademii Neurologii z 2004 r. rekomenduje do doraźnego leczenia ataków migreny u dzieci i młodzieży jedynie sumatryptan w sprayu donosowym w dawce 5 mg lub 20 mg [19]. Trzy kontrolowane badania klasy I wykazały skuteczność i bezpieczeństwo tej postaci w grupie wiekowej od 12 do 17 roku życia [24,25] i od 8 do 17 roku życia [26]. Istotne zmniejszenie bólu głowy uzyskiwano po godzinie od podania suma tryptanu w aerozolu donosowym zarówno w dawce 5 mg jak i 20 mg. Odpowiedź po dwu godzinach uzyskano u 66% przy dawce 5 mg i 63% przy dawce 20 mg ale też u 53% po placebo.

Podskórne iniekcje sumatryptanu oceniano w dwu otwartych badaniach IV klasy [27, 28] w grupie wiekowej 6–17 lat. Skuteczność wynosiła odpowiednio 64% i 78%. Jednak u 80% pacjentów obserwowano działania niepożądane w postaci ucisku w klatce piersiowej, dyskomfortu oraz drętwienia szyi i głowy [27, 28].

Początkowo nie potwierdzano zmamiennej statystycznie skuteczności doustnych preparatów tryptanów: sumatryptanu, zolmitryptanu i rizatryptanu. Doustnie stosowane sumatryptan [21], rizatryptan [29] i zolmitryptan [30] okazały się bezpieczne i dobrze tolerowane, ale nie wykazano wyższości nad placebo w badaniach kontrolowanych klasy I. Wynikało to głównie z dużej odpowiedzi na placebo (ok. 50% pacjentów). Analizy post hoc wykazały jednak, że zolmitryptan w dawce 2,5–5mg był skuteczny u młodzieży w wieku 12–17 lat [31, 32]. W przeprowadzonych niedawno badaniach zolmitryptan podawany doustnie 2,5 mg [33], donosowo 5 mg [34] oraz ryzatryptan doustnie 5–10mg [35] były skuteczniejsze niż placebo.

Kontynuowane są badania skuteczności i bezpieczeństwa donosowych i doustnych postaci innych tryptanowi w grupie pacjentów wieku rozwojowego.

Alkaloidy sporyszu

Od ponad 100 lat ugruntowaną pozycję w doraźnym leczeniu ataków migrenowych u dorosłych miały preparaty alkaloidów sporyszu, które były pierwszymi swoistymi lekami przeciwmigrenowymi [7]. Na rynku dostępnych jest wiele preparatów zawierających ergotaminę i jej pochodne. Ergotamina, będąc nieswoistym ligandem receptorów serotoninowych, silnie kurczy wszystkie naczynia krwionośne i hamuje uwalnianie neuropeptydów [36]. Ponieważ jej działanie wiąże się ze zwężeniem naczyń wieńcowych i obwodowych, wywołuje szereg działań niepożądanych.

Nadmierne stosowanie ergotaminy może wywołać niedokrwienie obwodowe w kończynach, zawał serca i niedokrwienie mózgu. Ryzyko powikłań niedokrwiennych w przypadku nadużycia ergotaminy jest dwukrotnie większe niż w przypadku stosowania tryptanów [7]. Ponadto po długim okresie zażywania ergotamina sama wywołuje przewlekłe bóle głowy „z odbicia" [36]. Z tych też przyczyn ergotamina nie jest obecnie rekomendowana do leczenia napadów migrenowych u pacjentów dorosłych [7,19,20].

Tylko pojedyncze doniesienia dotyczą stosowania ergotaminy i jej pochodnych w migrenie dziecięcej. Wykazano pozytywną odpowiedź na doustne podanie DHE u 7 z 12 dzieci z migreną oporną na nieswoiste leki przeciwbólowe, ale różnica nie była statystycznie istotna w porównaniu z placebo [37].

Podsumowując te dane, należy stwierdzić, że względu na niekorzystny profil tolerancji i działań niepożądanych, ergotamina i jej pochodne nie powinny być stosowane do doraźnego zwalczania ataków migrenowych u dzieci i młodzieży. Uaktualnione w 2009 r. stanowisko grupy zadaniowej EFNS dotyczące farmakologicznego leczenia migreny jednoznacznie stwierdza, że u dzieci i młodzieży nie należy stosować ergotaminy [20].

Odrębne zagadnienie stanowią próby stosowania DHE dożylnie w przypadku przedłużającego się ataku migrenowego opornego na inne leki lub stanu migrenowego.

LECZENIE STANU MIGRENOWEGO U DZIECI

Prawdziwym wyzwaniem dla lekarza jest stan migrenowy, czyli ciężki napad migreny przedłużający się powyżej 72 godzin. Pacjent pozostaje w stanie ciężkim, często odwodniony z powodu powtarzających się wymiotów. Stosowane leki przeciwbólowe, nieraz w dawkach przekraczających powszechnie rekomendowane, nie przynoszą ulgi. Możliwości postępowania z pacjentem pediatrycznym w stanie migrenowym są ograniczone z powodu braku odpowiednich wytycznych i wiarygodnych badań kontrolowanych dotyczących tej grupy wiekowej. Stosowane metody leczenia są przeważnie ekstrapolacją sposobów leczenia dorosłych, niepotwierdzonych w populacji pacjentów wieku rozwojowego. Na izbie przyjęć i w oddziale szpitalnym podejmowane są różnorodne działania obejmujące intensywne nawodnienie dożylne, parenteralne podawanie antagonistów dopaminy, prochlorperazyny, metoklopramidu, droperidolu, kwasu walproinowego, dihydroergotaminy (DHE), siarczanu magnezu, solumedrolu, a nawet propofolu [38].

Kabbouche i wsp. przedstawili interesującą retrospektywną analizę leczenia stanów migrenowych dożylną DHE u dzieci i młodzieży [39]. DHE dożylnie zastosowano u 32 chorych. Wszyscy pacjenci otrzymali intensywne nawodnienie dożylne. DHE podawano dożylnie w dawce 1mg przez 3 minuty w odstępach 8 godzinnych. U dzieci ważących mniej niż 25 kg lub młodszych niż 9 lat dawka była zmniejszona do 0,5 mg co 8 godzin. U wszystkich chorych podano minimum 5 dawek DHE, zanim podjęto decyzję o nieskuteczności i przerwaniu terapii. Jeżeli ból głowy się zmniejszał, kontynuowano leczenie aż do całkowitego ustąpienia dolegliwości lub maksymalnie 20 dawek. Przy wypisie 74,4% pacjentów była wolnych od bólów głowy. Ustąpienie całkowite bólu uzyskano przy 5 dawce DHE u około 40%, a przy 12–13 dawce u 67% chorych. Należy jednak zauważyć, że leczenie DHE było jednocześnie skojarzone z intensywnym nawodnieniem i lekami przeciwwymiotnymi, co mogło również zaważyć na uzyskanej poprawie klinicznej. We wnioskach końcowych autorzy pomijają problem działań niepożądanych, które jak sami przyznają wystąpiły u prawie 92% pacjentów.

Podanie DHE pozajelitowo wiąże się z wystąpieniem licznych działań niepożądanych, w tym szczególnie nudności i wymiotów, które występowały aż u 91,4% pacjentów [41]. Oprócz nudności i wymiotów występuje ucisk w klatce piersiowej, pieczenie twarzy, wzrost ciśnienia tętniczego. Proponowana terapia DHE w stanie migrenowym wydaje się interesującą alternatywą, jednak w chwili obecnej wymaga dalszych badań porównawczych co do skuteczności i bezpieczeństwa z innymi metodami leczenia stanu migrenowego.

INNE LEKI

W przerywaniu ataku migrenowego bólu głowy stosuje się także wiele innych preparatów, zwłaszcza na oddziałach pomocy doraźnej, gdzie trafiają chorzy z ciężkimi napadami lub stanem migrenowym.

Leki przeciwwymiotne podaje się na początku ataku migrenowego jako środek pomocniczy celem przeciwdziałania nudnościom i wymiotom. Przyjmuje się również, że leki te poprawiają wchłanianie leków przeciwbólowych [20]. Niektóre antymimetyki działają poprzez szlak dopaminergiczny i w ten sposób mogą też prawdopodobnie zwalczać ból migrenowy [41]. Nie przeprowadzono jednak do tej pory badań prospektywnych z zastosowaniem grupy kontrolnej otrzymującej placebo, potwierdzających te przypuszczenia. Potwierdzono przydatność metoklopramidu i prochlorperazyny w migrenie u dorosłych [42]. Chociaż są szeroko stosowane, nie ma wiele badań oceniających stosowanie leków przeciwwymiotnych w zwalczaniu bólu migrenowego w populacji wieku rozwojowego.

W jednym z nielicznych badań randomizowanych w podwójnie ślepej próbie wykazano skuteczność prochlorperazyny w grupie dzieci w wieku 5–18 lat [43]. U większości dzieci uzyskano zmniejszenie natężenia bólu o ponad 50% po 60 minutach od podania prochlorperazyny. Opisano też jeden przypadek użycia dożylnego ondasetronu (Zofran) u 8-letniego chłopca w ataku migreny, u którego uzyskano ustąpienie bólu po 5–10 minutach [44]. U dzieci najczęściej zaleca się jednakże metoklopramid w dawce 0,25–0,5 mg/kg mc. lub prochlorperazynę 0,25–0,4 mg/kg m.c. podawane pomocniczo na początku ataku migrenowego celem zapobiegania nudnościom i wymiotom [2].

Według wytycznych EFNS u dorosłych i młodzieży należy stosować metoklopramid w dawce 20 mg; u dzieci powinno się podawać domperydon w dawce 10 mg ze względu na możliwe niepożądane pozapiramidowe działania metoklopramidu [20].

Podczas przedłużającego się, ciężkiego napadu migreny lub stanu migrenowego próbuje się też podawać steroidy, neuroleptyki, leki przeciwobrzękowe i leki uspokajające. Jednak w chwili obecnej nie potwierdzono ich skuteczności w badaniach klinicznych i w związku z tym nie znajdują one miejsca w amerykańskich rekomendacjach leczenia doraźnego ataków migrenowych u dzieci i młodzieży [19]. Przedstawia je tabela IV.

W strategii postępowania terapeutycznego u dzieci z migreną, proponowanej przez Hersheya w ostatniej pracy z roku 2010, zaleca się rozpoczęcie leczenia doraźnego od ibuprofenu lub paracetamolu w adekwatnych dawkach

Tabela IV. Rekomendacje doraźniego leczenia napadu migrenowego u dzieci i młodzieży Amerykańskiej Akademii Neurologii [wg 17] *Recommendations for acute therapy of migrainein children and adolescents of AAN*

Rekomendacje doraźnego leczenia ataku migrenowego u dzieci i młodzieży ***Recommendations for acute therapy of migrainein children and adolescents***
Ibuprofen jest skuteczny i powinien być stosowany w doraźnym leczeniu migreny u dzieci.
Acetaminofen (paracetamol) jest prawdopodobnie skuteczny i powinien być stosowany w doraźnym leczeniu migreny u dzieci.
Sumatryptan w sprayu donosowym jest skuteczny i powinien być stosowany w doraźnym leczeniu migreny u młodzieży.
Nie ma danych potwierdzających lub negujących stosowanie preparatów doustnych tryptanów u dzieci i młodzieży.
Dane potwierdzające skuteczność podskórnych iniekcji sumatryptanu u dzieci i młodzieży są niewystarczające.

7,5–10 mg/kg m.c., nie częściej niż 2–3 razy w tygodniu [10]. Jeżeli NLPZ okażą się nieskuteczne, można włączyć tryptany. Można nadal podawać NLPZ, ale nie częściej niż 6 razy w miesiącu. Jeżeli NLPZ i tryptany stosowane w warunkach domowych okażą się nieskuteczne, powinno się rozważyć leczenie w oddziale szpitalnym z użyciem agonistów dopaminy, dożylnie podawanych NLPZ i DHE [10].

PODSUMOWANIE

U dzieci i młodzieży z migrenowymi bólami głowy dysponujemy znacznie ograniczonym arsenałem rekomendowanych leków. W doraźnym leczeniu napadów migreny najskuteczniejsze i najlepiej tolerowane u dzieci są jednorazowe dawki ibuprofenu (10mg/kg mc) oraz paracetamolu (15mg/kg mc). Efekt terapeutyczny paracetamolu ujawnia się szybciej, ale lek ten jest nieco mniej skuteczny niż ibuprofen, który ogólnie wykazuje silniejsze działanie przeciwbólowe.

Jeżeli ibuprofen i paracetamol okażą się nieskuteczne, można rozważyć włączenie tryptanów. Sumatryptan w postaci aerozolu donosowego w dawce 5–20 mg jest jedynym tryptanem, którego skuteczność u dzieci i młodzieży potwierdzono badaniami opartymi na kryteriach EBM. Jego zalecana dawka u młodzieży od 12 roku życia wynosi 10 mg. Tryptany podawane doustnie i podskórnie są prawdopodobnie skuteczne. U dzieci i młodzieży nie należy stosować ergotaminy. Pomocniczo możliwe jest stosowanie leków przeciwwymiotnych i uspokajających. W przypadku przedłużającego się ciężkiego ataku lub stanu migrenowego można rozważyć zastosowanie leków przeciwobrzękowych, steroidów, leków uspokajających, ewentualnie dihydroergotaminy dożylnie.

PIŚMIENNICTWO

[1] Raskin N.H.: Migraine: clinical aspects. [w:] Headache. 2d ed., Churchill Livingstone, New York 1988.

[2] Dilling-Ostrowska E. (red.): Zespoły bólowe w neurologii dziecięcej. Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 2005.

[3] Hamalainen ML.: Migraine in children. Guidelines for treatment. CNS Drugs 1998; 10: 105–117.

[4] Lipton R.B., Silberstein S.D., Stewart W.F.: An update on the epidemiology of migraine. Headache 1994; 34: 319–328.

[5] Mortimer M.J., Kay J., Jaron A.: Epidemiology of headache and childhood migraine in a urban general practice using ad hoc, Vahkquist and IHS criteria. Dev Med. Child Neurol 1992; 34: 1095–1101.

[6] Mortimer M.J., Kay J., Jaron A.: Childhood migraine in general practice: clinical features and characteristics. Cephalalgia 1992; 12: 238–243.

[7] Stępień A.: Migrena i jej postacie kliniczne. Wydawnictwo Termedia, Poznań 2009.

[8] Lance J.W., Goadsby J.P.: Bóle głowy. Patofizjologia i leczenie. Wydawnictwo D.W. Publishing Co. – Poland, Szczecin 1999.

[9] Silberstein S.D.: Practice Parameter: evidence-based guidelines for migraine headache (an evidence-based review). Neurology 2000; 55: 754–762.

[10] Hershey A.D.: Current approaches to the diagnosis and management of paediatric migraine. Lancet Neurol 2010; 9: 190–204.

[11] Cuvellier J.C., Fily A., Joriot S., Cuisset J.M., Vallee L.: French general practicioners' management of children's migraine headache. Headache 2007; 47: 1282–1292.

[12] Boćkowski L., Sobaniec W., Śmigielska-Kuzia J., Kułak W.: Leczenie migrenowych bólów głowy u dzieci. Klin Pediatr 2010; 18: 10–13.

[13] Boćkowski L., Sobaniec W.: Zastosowanie topiramatu w leczeniu profilaktycznym bólów głowy. [w:] Sobaniec W. (red.) Topiramat teoria i praktyka. Wydawnictwo Medyczne Termedia, Poznań 2009; 55–66.

[14] Boćkowski L.: Znaczenie czynników żywieniowych w migrenowych bólach głowy. [w:] Zgorzalewicz-Stachowiak M. (red.) Problemy diagnostyczne i terapeutyczne w bólach głowy u dzieci i młodzieży. Wydawnictwo BiFolium , Lublin 2009; 95–108.

[15] Geraud G., Lanteri-Minet M., Lucas C., Valace D.: French society for the study of migraine headache (SFEMC). French guidelines for the diagnosis and management of migraine in adults and children. Clinical Therapy 2004; 26: 1305–1318.

[16] Dowson A.J., Lipscombe S., Sender J., Rees T., Watson D.: MIPCA Migraine Guideline Development Group. Migraine in Primary Care Advisors. New guidelines for the management of migraine in primary care. Current Medical Research and Opinion 2002; 18: 414–439.

[17] Dilling-Ostrowska E., Koniecza S., Lubinska-Wykrzykowska L. et al.: Obraz kliniczny migreny u dzieci w zależności od wieku. Neurol Neurochir Pol 1999; 33, supl 5: 23–35.

[18] Międzynarodowa Klasyfikacja Bólów Głowy, wydanie drugie. Neurol Neurochir Pol 2006; 40, supl 1: 1–37.

[19] Lewis D., Ashwal S, Hershey A. et al.: Practice Parameter: Pharmacological treatment of migraine headache In children and adolescents. Report of the American Academy of Neurology Quality standards Subcomitee and the Practice Comitee of the Child Neurology Society. Neurology 2004; 63: 2215–2244.

[20] Evers S., Afra J., Frese A. et al.: EFNS guideline on the drug treatment of migraine – revised report of an EFNS task force. Eur J Neurol 2009; 16: 968–981.

[21] Hamalainen M.L., Hoppu K., Valkeila E. et al.: Ibuprophen or acetaminophen for the acute treatment of migraine in children: a double-blind, randomized, placebo controlled, crossover study. Neurology 1997; 48: 102–107.

[22] Lewis D.W., Kellstein D., Burke B. et al.: Children's ibuprofen suspension for the acute treatment of pediatric migraine headache. Headache 2002; 42: 780–786.

[23] Doenicke A., Brand J., Perrin V.L.: Possible benefit of GR43175 a novel5HT1 receptor agonist for the acute treatment of severe migraine. Lancet 1988; 1: 1309–1311.

[24] Üeberall M.A.: Intranasal sumatriptan for the acute treatment of migraine treatment in children. Neurology 1999; 52: 1507–1510.

[25] Winner P., Rothner A.A., Saper J. et al.: A randomized, double-blind, placebo controlled study of sumatriptan nasal spray in the treatment of acute migraine in adolescents. Pediatrics 2000; 106: 989–997.

[26] Ahonen K., Hamalainen M.L., Rantala H. et al.: Nasal sumatriptan is effective in the treatment of migraine attacks in children. Neurology 2004; 62: 883–887.

[27] McDonald J.T.: Treatment of juvenile migraine with subcutaneous sumatriptan. Headache 1994; 34: 581–582.

[28] Linder S.L.: Subcutaneous sumatriptan in the clinical setting: The first 50 consecutive patients with acute migraine in the pediatric neurology office practice. Headache 1996; 36: 419–422.

[29] Winner P., Lewis D., Visser W.H. et al.: Rizatriptan 5mg for the acute treatment of migraine in adolescents: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. Headache 2002; 42: 49–55.

[30] Linder S.L., Dowson A.J.: Zolmitriptan provides effective migraine relief in adolescents. Int J Clin Pract 2000; 54: 466–469.

[31] Solomon G.D., Cady R.K., Klapper J.A. et al.: Clinical efficacy and tolerability of 2,5 mg zolmitriptan for the acute treatment of migraine. Neurology 1997; 49: 1219–1225.

[32] Tepper S.J., Donnan G.A., Dowson A.J. et al.: A long-term study to maximize relief with zolmitriptan. Curr Med Res Opin 1999; 15: 254–271.

[33] Evers S., Rahmann A., Kraemer C. et al.: Treatment of childhood migraine attacks with oral zolmitriptan and ibuprofen. Neurology 2006; 67: 497–499.

[34] Lewis D.W., Winner P., Hershey A.D. et al.: Adolescent Migraine Steering Commitee: Efficacy of zolmitriptan nasal spray In adolescent migraine. Pediatrics 2007; 120: 390–396.

[35] Ahonen K., Hamalainen M.L., Eerola M. et al.: a randomized trial of rizatriptan In migraine attacks In children. Neurology 2006; 67: 1135–1140.

[36] Stępień A.: Bóle głowy. Diagnostyka i leczenie. Wydanie I. Wydawnictwo Czelej, Lublin, 2004.

[37] Hamalainen M.L., Hoppu K., Santavuori P.V.: Oral dihydroergotamine for therapy resistant migraine attacks in children. Pediatr Neurol 1997; 16: 114–117.

[38] Kabbouche M.A., Linder S.L.: Management of migraine In children and adolescents In the emergency department and inpatient setting. Curr Pain Headache Rep 2005, 9: 363–367.

[39] Kabbouche M.A., Powers S.W., Segers A., et al.: Inpatient treatment of status migraine with duhydroergotamine in children and adolescents. Headache 2009, 49: 106–109.

[40] Winner P., Powers S.W., Kabbouche M.A., Hershey A.D. Diagnosing and managing headache In children. Curr Treat Options Neurol 2007, 9: 3–13.

[41] Walker D.M., Teach S.J.: Emergency department treatment of primary headaches In children and adolescents. Curr Opin Pediatr 2008, 20: 248–254.

[42] Brousseau D.C., Duffy S.J., Anderson A.C., Linakis A.G.: Treatment of pediatric migraine headaches: a randomised double-blind trial of prochlorperazine versus ketorolac. Ann Emerg Med 2004, 43: 256–262.

[43] Gruppo L.Q. Jr. Intravenous Zofran for headache. J Emerg Med 2006; 31: 228–229.

Adres do korespondencji:

Leszek Boćkowski, Klinika Neurologii i Rehabilitacji Dziecięcej Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku, UDSK, ul. Waszyngtona 17, 15–274 Białystok, e-mail: bockow@kki.pl