

А.В. Сергеев

Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова, Российская Федерация

## Мигрень и головная боль напряжения у детей: основные подходы к эффективной терапии. Часть 2

### Контактная информация:

Сергеев Алексей Владимирович, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник Научно-исследовательского отдела неврологии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова; ответственный секретарь Российского общества по изучению головной боли

Адрес: 119435, Москва, ул. Россолимо, д. 11, стр. 1, тел.: (499) 248-69-44, e-mail: sergeev.amd@gmail.com

Статья поступила: 01.10.2012 г., принята к печати: 06.12.2012 г.

*Детским неврологам нередко приходится использовать не одобренные для применения в педиатрической практике лекарственные средства, индивидуально взвешивая возможную пользу и риск развития нежелательных лекарственных реакций. Мультидисциплинарный подход к терапии мигрени и головной боли напряжения, включающий коррекцию коморбидной психиатрической и соматической патологии, является ключом к снижению частоты и интенсивности головных болей и нормализации повседневной активности ребенка. Во второй части статьи обсуждаются вопросы симптоматической (эпизодический прием препаратов с целью купирования приступа боли) и профилактической (регулярное, длительное лечение, направленное на снижение частоты и интенсивности болевых приступов) фармакотерапии мигрени и головных болей напряжения в педиатрической практике.*

**Ключевые слова:** дети, мигрень, головная боль напряжения, симптоматическая терапия, профилактическое лечение.

(Вопросы современной педиатрии. 2012; 11 (6): 21–25)

Доказательная база по эффективности и безопасности фармакотерапии головных болей (ГБ) у детей ограничена. Детским неврологам приходится использовать не одобренные для применения в педиатрической практике лекарственные средства, индивидуально взвешивая возможную пользу и риск развития нежелательных лекарственных реакций. Отсутствие в России четких рекомендаций по симптоматической и профилактической терапии первичных ГБ в детском возрасте зачастую приводит к назначению неэффективной (Но-шпа, ноотропы, «сосудистые» препараты, гомеопатические средства) и небезопасной (купирование эпизодов ГБ комбинированными анальгетиками, содержащими метамизол натрия, кодеин или фенobarбитал) терапии. Нередкое следствие таких назначений — ухудшение течения мигрени и головной боли напряжения (ГБН) с формированием хронической ежедневной головной

боли, лекарственно-индуцированной головной боли и развитием серьезных нежелательных лекарственных реакций (НЛР).

Фармакотерапию мигрени и ГБН подразделяют на симптоматическую (эпизодический прием препарата с целью купирования приступа боли) и профилактическую (регулярная, длительная терапия, направленная на снижение частоты и интенсивности болевых приступов).

### ФАРМАКОТЕРАПИЯ МИГРЕНИ

#### Симптоматическая терапия мигрени

Целью симптоматической терапии служит быстрое и эффективное купирование приступа ГБ с полной нормализацией повседневной активности ребенка и отсутствием рецидива болевого синдрома.

Основными принципами симптоматического лечения приступа мигрени у детей являются следующие:

A.V. Sergeev

I.M. Sechenov First State Medical University, Russian Federation

## Migraine and tension-type headache in children: the approach to effective treatment. Part 2

*Pediatric neurologists often have to prescribe drugs off-label in children, according to individual approach to every patient and weighing possible benefits and risk of side-effects. Multidisciplinary approach to migraine and tension-type headache treatment in children, including correction of comorbid psychiatric and somatic disorders, is a critical point in decrease of frequency and severity of headaches and normalization of everyday children's activity. In the second part of the article the authors discuss the problems of symptomatic (episodic drugs taking in order to arrest a headache attack) and preventive (regular prolonged drug taking directed on decrease of frequency and severity of headaches) medical treatment of migraine and tension-type headaches in pediatric practice.*

**Key words:** children, migraine, tension-type headache, symptomatic treatment, preventive treatment.

(Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics. 2012; 11 (6): 21–25)

- обезболивающий препарат необходимо принимать в начале приступа ГБ (в течение 20–30 мин от момента начала приступа);
- анальгетики следует назначать в соответствующих возрасту ребенка дозах;
- лекарственные препараты должны быть доступны для своевременного использования в школе и дома;
- для предотвращения избыточного приема анальгетиков и развития лекарственно-индуцированной головной боли необходимо контролировать частоту их применения.

Очень важно как можно раньше поставить правильный диагноз мигрени и начать адекватную эффективную терапию приступов, поскольку при отсутствии своевременного лечения или в случае неэффективной терапии мигренозной атаки со временем может отмечаться учащение приступов с хронификацией мигрени и развитием феномена аллодинии. В настоящее время убедительно доказано снижение ответа на симптоматическую терапию при возникновении аллодинии во время приступа боли. Клинически у детей феномен аллодинии может проявляться повышенной чувствительностью на прикосновения к коже головы и волосам [1–3].

Для симптоматической терапии приступа мигрени у детей и подростков применяют простые анальгетики (ацетаминофен в дозе 15 мг/кг), нестероидные противовоспалительные средства (НПВС; ибупрофен в дозе 7,5–10 мг/кг), в случае тяжелых приступов — триптаны (суматриптан, золмитриптан, элетриптан), при наличии выраженной тошноты/рвоты — антиэметики [3–5].

Простые анальгетики и НПВС достаточно эффективны для снятия приступа мигрени у детей и подростков. Одним из немногих препаратов, эффективность и безопасность которого у детей была доказана результатами двойных слепых плацебоконтролируемых исследований, является ибупрофен (Нурофен) в возрастной дозировке от 7,5 до 10 мг/кг [6]. Эффективность препарата при применении в дозе 10 мг/кг достоверно выше, чем у плацебо, при этом частота развития НЛР статистически значимо не отличается от таковой у плацебо [6, 7]. Учитывая высокий уровень ответа на плацебо в детском возрасте (до 55%), полученные результаты убедительно доказывают высокую эффективность ибупрофена при купировании приступов мигрени в педиатрической практике.

Анализ сравнительного клинического исследования эффективности ибупрофена и ацетаминофена при мигрени у детей показал схожую скорость наступления улучшения состояния через 1 ч (37 и 39%, соответственно) и достоверно более высокую эффективность ибупрофена через 2 ч от момента приема препарата (68 и 54%, соответственно) [6].

Согласно данным Американской ассоциации неврологов (ААН), ибупрофен имеет высокую доказанную эффективность и безопасность и рекомендован для купирования приступа мигрени у детей и подростков [2].

В настоящее время в России Нурофен для детей представлен в форме суспензии для приема внутрь (100 мг/5 мл) и ректальных свечей по 60 мг (не используют для снятия ГБ). В ближайшее время в аптеках появится препарат в форме таблеток по 200 мг, разрешенный к использованию у детей с 6 лет.

Внедрение в практику в начале 90-х годов XX в. блокаторов 5-гидрокситриптамина, т.н. триптанов, произвело революцию в терапии мигрени у взрослых. Однако в США только один из триптанов — алмотриптан — одобрен FDA (Управлением по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных препаратов США, Food and Drug Administration) для купирования приступов мигрени у детей

с 12 лет. В Европе ни один из препаратов данной группы официально не разрешен для использования в педиатрической практике. В настоящее время завершено несколько мультицентровых исследований, указывающих на высокую эффективность и безопасность суматриптана и золмитриптана в форме назальных спреев у подростков [8–10]. Среди таблетированных форм триптанов доказанная эффективность зарегистрирована только при использовании алмотриптана [5]. Согласно современным рекомендациям по купированию приступов мигрени, у детей и подростков с 12 лет возможно назначение триптанов только при отсутствии терапевтического эффекта от простых анальгетиков (ацетаминофен) и НПВС (ибупрофен, напроксен). Перед назначением триптанов детям необходимо подробно объяснить причины выбора препарата и получить информированное согласие родителей.

В большинстве случаев мигренозная атака у детей сопровождается тошнотой, иногда рвотой. Это значительно ухудшает течение приступа, а в результате нарушения всасывания препарата также может снижать эффективность анальгетиков. Таким образом, для успешного купирования приступа мигрени у детей с сопутствующей тошнотой и рвотой рекомендовано совместное использование противорвотных препаратов и анальгетиков. Антиэметики (метоклопрамид, домперидон, гидроксизин) необходимо назначать в возрастных дозировках, предпочтительно в форме суспензии, свечей, или парентерально (при тяжелых приступах) [2, 4].

В подростковой неврологии нередко можно столкнуться с тяжелыми приступами мигрени, которые трудно поддаются монотерапии. В таких случаях рекомендовано прибегать к комбинированному лечению и при необходимости использовать парентеральное введение препаратов. Наиболее эффективны следующие комбинации: НПВС + антиэметик; триптан + НПВС; триптан + антиэметик; триптан + НПВС + антиэметик.

С целью предотвращения развития лекарственно-индуцированной головной боли абсолютно противопоказано использование простых анальгетиков и НПВС чаще 12 раз в мес, а триптанов — более 8 доз в мес. При неудовлетворительном терапевтическом эффекте от использования нелекарственных методов, высокой частоте приступов (более 3–4 в мес) необходимо назначение курсового профилактического лечения [11, 12].

### Профилактическая терапия мигрени

Основные показания для назначения профилактической терапии мигрени:

- повышение частоты и степени тяжести приступов;
- наличие более 3 приступов мигрени в мес;
- значительная степень нарушения повседневной активности ребенка;
- выраженные коморбидные расстройства (ожирение, тревожно-депрессивные расстройства, нарушения сна).

Для профилактической терапии мигрени у детей и подростков используют препараты различных групп: β-блокаторы, антигистаминные препараты, антидепрессанты, противосудорожные, средства растительного происхождения, блокаторы кальциевых каналов, НПВС. Однако только у некоторых из них эффективность была доказана в контролируемых исследованиях (табл.) [3].

В подростковой практике, как и у взрослых, курс профилактической терапии должен продолжаться не менее 6 мес. У детей в возрасте от 3 до 9 лет целесообразно использовать короткие курсы лечения (по 6–8 нед) с постепенной отменой препарата и динамическим наблюдением [5]. Следует учитывать циклический характер течения мигрени у детей школьного возраста с характерными периодами

**Таблица.** Профилактическая терапия мигрени в детском возрасте

Препарат	Возраст, лет	Эффект, %	Эффект плацебо, %	Клиническое впечатление	Нежелательные лекарственные реакции
Вальпроаты	7–16	65–81	–	+	Часто
Топирамат	9–17	54–76	38–45	+++	Часто
Габапентин	6–17	50–83	–	++	Часто
Леветирацетам	6–17	67–90	–	+	Часто
Амитриптилин	9–15	84–89	–	++	Часто
Тразодон	7–18	45	40	0	Часто
Ципрогептадин	3–18	62	–	++	Часто
Флунаризин	5–14	67–76	19–33	+++	Редко
Пропранолол	6–16	58	55	+	Часто

спонтанной ремиссии в период летних каникул. С целью предотвращения НЛР профилактическое лечение должно начинаться с минимальных доз с постепенным увеличением до достижения терапевтического эффекта с использованием наименьших эффективных дозировок препарата.

Необходимо также учитывать индивидуальные особенности детей при составлении программы превентивной терапии: вес, возраст, пол, особенности обмена веществ, сопутствующую соматическую и эндокринную патологию, коморбидные расстройства. Обязательным является сочетание медикаментозной профилактической терапии с немедикаментозными методами и эффективным купированием приступа мигрени. Родителям следует объяснить, что эффект развивается постепенно и оценить его возможно только в динамике — через 4–8 нед от момента начала лечения. Основными критериями успешного профилактического лечения являются: снижение частоты и интенсивности приступов, улучшение эффективности терапии приступа мигрени, снижение степени дезадаптации от ГБ.

К препаратам с высокой степенью доказательной эффективности в педиатрической практике относятся: топирамат, амитриптилин, флунаризин, Петадолекс (экстракт белокочытника), вальпроевая кислота, пропранолол, ципрогептадин.

При использовании амитриптилина в дозе 1 мг/кг терапевтический эффект отмечается у 84,2–89% детей. В большинстве случаев регистрируют хорошую переносимость, из НЛР наиболее часто встречается умеренный седативный эффект в первые недели приема [13].

Топирамат (у детей до 12 лет — 1–3 мг/кг в день, после 12 лет — 75–100 мг/день в 2 приема) достоверно снижает частоту, продолжительность и интенсивность приступов мигрени. Среди побочных эффектов наиболее часто имеют место снижение внимания и памяти (12,5%), снижение веса (5,6%), сенсорные изменения (2,8%) [14–16].

Препарат растительного происхождения Петадолекс (экстракт белокочытника), по данным нового руководства по профилактической терапии мигрени ААН (2012), имеет наивысший уровень доказательной эффективности «А» и рекомендован FDA к приему детьми в дозе 50 мг 2 раза в день. Не зарегистрирован в Российской Федерации [11].

По данным контролируемых исследований, вальпроевая кислота (15–45 мг/кг в день) также имеет высокий уровень эффективности и может быть рекомендована для профилактической терапии мигрени у детей и подростков. Ограничением к использованию может послужить развитие НЛР в виде головокружения, сонливости, повышения массы тела, выпадения волос, гепатотоксичности [17, 18].

Высокий положительный ответ получают при использовании ципрогептадина (Н<sub>1</sub>-блокатор) в дозе 0,25–1,5 мг/кг в сут (в зависимости от седативного эффекта — 1 или 2 раза

в день перед сном). Наиболее частые НЛР: седативный эффект, повышение аппетита. В связи с широким спектром безопасности, ципрогептадин может оказаться препаратом выбора у детей младше 12 лет [2, 3].

Эффективность и безопасность блокатора кальциевых каналов флунаризина подтверждается как многочисленными клиническими исследованиями, так и опытом европейских детских неврологов. В настоящее время из препаратов для профилактической терапии мигрени в детском возрасте флунаризин имеет наибольшую доказательную базу. НЛР: дневная сонливость — 9,5%, увеличение массы тела — 22,2%. Препарат не зарегистрирован в Российской Федерации [3, 19].

Несмотря на доказанную эффективность, использование пропранолола у детей ограничено в связи с развитием НЛР (снижение артериального давления, нарушения сна, депрессия) и противопоказаниями к применению при atopических заболеваниях [20, 21].

В отдельных исследованиях авторы указывают на возможную эффективность тразодона, леветирацетама, габапентина в профилактической терапии мигрени у детей подросткового возраста [22–24].

Таким образом, препараты выбора для профилактической терапии мигрени у детей — амитриптилин, топирамат, ципрогептадин, вальпроевая кислота и не зарегистрированные в России флунаризин и Петадолекс. При развитии резистентности к терапии показано назначение комбинированной терапии или использование препаратов второго ряда — леветирацетама, тразодона, габапентина, антипсихотических средств (рисперидон, тиоридазин, сульпирид), НПВС (напроксен).

#### ФАРМАКОТЕРАПИЯ ГОЛОВНОЙ БОЛИ НАПРЯЖЕНИЯ

В большинстве случаев детский невролог сталкивается с частыми или хроническими формами ГБН. Редкая эпизодическая ГБН, как правило, не вызывает нарушений повседневной активности у детей и беспокоит родителей. Отдельные эпизоды ГБН могут быть кратковременными (~30 мин) и купироваться самостоятельно на фоне отдыха ребенка. При необходимости приступ ГБН успешно может быть снят ибупрофеном (7,5–10 мг/кг), ацетаминофеном (15 мг/кг) или их комбинацией [5]. Следует помнить, что детям до 15 лет противопоказано назначение ацетилсалициловой кислоты по причине возможного развития синдрома Рея.

Прежде чем приступить к профилактической фармакотерапии ГБН, необходимо убедиться в недостаточной эффективности немедикаментозных методов лечения. Это имеет большое значение, поскольку, по данным сравнительных клинических исследований, поведенческая терапия, дыхательно-релаксационный тренинг, психологическая коррекция и в особенности методики биологической

обратной связи имеют эффективность, сопоставимую с таковой при приеме курса антидепрессантов [25–27].

Частое сочетание ГБН с тревожными личностными расстройствами и депрессией при выборе профилактического лечения предполагает учет коморбидной патологии. Препаратами выбора в таких случаях могут быть антидепрессанты (амитриптилин, Феварин, тразодон), анксиолитики (тофизопам, гидроксизин), миорелаксанты (баклофен, тизанидин, толперизон), реже антипсихотические средства (сульпирид) [3, 5, 22, 28]. С меньшей эффективностью применяют препараты, содержащие магний, витамин В<sub>6</sub>, В<sub>2</sub>, коэнзим Q<sub>10</sub>. Некоторые исследователи считают целесообразным использование у детей, страдающих ГБН, гомеопатических средств, однако это мнение не имеет подтверждения в клинических наблюдениях.

Безусловно, необходимо проведение контролируемых исследований с целью создания доказательных рекомендаций по лечению ГБН и уточнению прогноза заболевания. Установлено, что у детей с депрессией и ГБН существует высокий риск развития ГБ и психиатрических расстройств по мере взросления [29].

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Лечение мигрени и ГБН у детей — сложная мультидисциплинарная задача, требующая формирования стратегий коррекции повседневной активности ребенка, семейных и школьных взаимоотношений, психологической поддерж-

ки. Особую значимость приобретает проведение образовательных программ для детей и родителей, а также нелекарственные методы терапии. Для симптоматического лечения мигрени рекомендован как можно более ранний прием анальгетиков, из которых препаратами первого выбора являются ибупрофен (Нурофен), ацетаминофен. При тяжелых приступах возможно назначение триптанов и противорвотных препаратов, а также парентеральное введение лекарственных средств. Отдельные пароксизмы эпизодической ГБН достаточно эффективно купируются приемом обычных анальгетиков — ибупрофена, ацетаминофена, напроксена. Комплексный подход к терапии является ключом к снижению частоты и интенсивности ГБ и нормализации повседневной активности ребенка. Важно учитывать индивидуальные особенности детей при составлении программы лечения: вес, возраст, пол, особенности обмена веществ, сопутствующую соматическую и эндокринную патологию, коморбидные расстройства, абюзный фактор, особенности семейных и школьных взаимоотношений. Динамическое наблюдение необходимо всем детям из групп риска: с хронической ежедневной головной болью, лекарственно-индуцированной головной болью, с выраженными коморбидными расстройствами.

Таким образом, подход к лечению мигрени и ГБН у детей должен быть основан на степени дезадаптации, влияющей на повседневную активность ребенка с учетом его индивидуальных особенностей.

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Скоробогатых К. В., Азимова Ю. Э., Сергеев А. В., Осипова В. В., Табеева Г. Р. Обзорные материалы 15-го конгресса Междунар. общества головной боли, Берлин, 22–26 июня 2011 г. *Рос. журн. боли*. 2011; 3–4 (32–33): 67–70.
2. 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 Subcommittee and the Practice Committee of the Child Neurology Society. *Neurology*. 2004; 63: 2215–2224.
3. Lewis D., Diamond S., Scott D. Prophylactic treatment of pediatric migraine. *Headache*. 2004; 44: 230–237.
4. Lewis D. Pediatric migraine. *Neurol. Clin.* 2009; 27 (2): 481–501.
5. Termine C., Ozge A., Antonaci F., Natriashvili S., Guidetti V., Wober-Bingol C. Overview of diagnosis and management of paediatric headache. Part II: therapeutic management. *J. Headache Pain*. 2011; 12 (1): 25–34.
6. Lewis D., Kellstein D., Burke B. et al. Children's ibuprofen suspension for the acute treatment of migraine headache. *Headache*. 2002; 42: 780–786.
7. Hamalainen M. L., Hoppu K., Valkeila E. et al. Ibuprofen or acetaminophen for the acute treatment of migraine in children: a double-blind, randomized, placebo-controlled, crossover study. *Neurology*. 1997; 48: 102–107.
8. Ahonen K., Hamalainen M. L., Rantala H., Hoppu K. Nasal sumatriptan is effective in the treatment of migraine attacks in children. *Neurology*. 2004; 62: 883–887.
9. Ueberall M. A. Intranasal sumatriptan for the acute treatment of migraine in children. *Neurology*. 1999; 52: 1507–10.
10. Winner P., Lewis D., Hershey A. et al. Unique study design demonstrates that zolmitriptan 5 mg nasal spray is effective and well tolerated in the acute treatment of adolescent migraine. *Headache* 2005: Late breaking platform presentation at the June American Headache Society meeting in Philadelphia. 2005.
11. Loder E., Burch R., Rizzoli P. The 2012 AHS/AAN guidelines for prevention of episodic migraine: a summary and comparison with other recent clinical practice guidelines. *Headache*. 2012; 52 (6): 930–945.
12. Rothner A., Guo Y. An analysis of headache types, over-the-counter (OTC) medication overuse and school absences in a pediatric/adolescent headache clinic. *Headache*. 2004; 44: 490.
13. Hershey A. D., Powers S. W., Benti A. L., de Grauw T. J. Effectiveness of amitriptyline in the prophylactic management of childhood headaches. *Headache*. 2000; 40: 539–549.
14. Hershey A. D., Powers S. W., Vockell A. L. et al. Effectiveness of topiramate in the prevention of childhood headache. *Headache*. 2002; 42: 810–818.
15. Storey J. R., Calder C. S., Hart D. E., Potter D. L. Topiramate in migraine prevention: a double-blind, placebo-controlled study. *Headache*. 2001; 41: 968–975.
16. Winner P., Pearlman E., Linder S. et al. Topiramate for migraine prevention in children: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Headache*. 2005; 45: 1304–1312.
17. Caruso J. M., Brown W. D., Exil G., Gascon G. G. The efficacy of divalproex sodium in the prophylactic treatment of children with migraine. *Headache*. 2000; 40: 672–676.
18. Serdaroglu G., Erhan E., Tekgul H. et al. Sodium valproate prophylaxis in childhood migraine. *Headache*. 2002; 42: 819–822.
19. Guidetti V., Moscato D., Ottaviano S. et al. Flunarizine and migraine in childhood an evaluation of endocrine function. *Cephalalgia*. 1987; 7: 263–266.
20. Ludvigsson J. Propranolol used in prophylaxis of migraine in children. *Acta. Neurol.* 1974; 50: 109–115.
21. Olness K., MacDonald J. T., Uden D. L. Comparison of self hypnosis and propranolol in the treatment of juvenile classic migraine. *Pediatrics*. 1987; 79: 593–597.
22. Рачин А. П., Сергеев А. В., Авдеева Т. Г. Головная боль у детей (лекция). Проблемы амбулаторно-поликлинической педиатрии: Мат-лы Всеросс. семина. Москва–Смоленск. 2007. С. 147–177.
23. Belman A. L., Milazo M., Savatic M. Gabapentin for migraine prophylaxis in children. *Ann. Neurol.* 2001; 50 (1): 109.
24. Miller G. S. Efficacy and safety of levetiracetam in pediatric migraine. *Headache*. 2004; 44: 238–243.
25. Andrasik F., Grazi L., Usai S. et al. Brief neurologist administered behavioral treatment of pediatric episodic tension-type headache. *Neurology*. 2003; 60: 1215–1216.
26. Bussone G., Grazi L., D'Amical D. et al. Biofeedback assisted relaxation training for young adolescents with tension-type headache. *Cephalalgia*. 1998; 18: 463–467.
27. Grazi L., Andrasik F., Usai S. et al. Pharmacological behavioral treatment for children and adolescents with tension-type headache. *Neurol. Sci.* 2004; 25 (3): 270–271.
28. Anttila P., Sourander A., Metsahonkala L., Aromaa M., Helenius H., Sillanpaa M. Psychiatric symptoms in children with primary headache. *J. Am. Acad. Child. Adolesc. Psychiatry*. 2004; 43: 412–419.
29. Fearon P., Hotopf M. Relation between headache in childhood and physical and psychiatric symptoms in adulthood: national birth cohort study. *BMJ*. 2001; 322 (7295): 1145.