

НАСТАНОВИ щодо фармакологічного лікування мігрені

Головний біль — широко поширений симптом, зі скаргами на який звертаються до лікарів майже всіх спеціальностей. Він може бути як первинного, так і вторинного генезу. Первинний головний біль являє собою самостійну нозологічну одиницю, тоді як в основі вторинного головного болю лежить патологічний стан, який вимагає відповідних заходів для його лікування. До вашої уваги представлено огляд рекомендацій щодо фармакотерапії мігрені Шотландської міжуніверситетської мережі з розроблення клінічних настанов (SIGN, 2018).

Мігрень — найчастіша форма первинного головного болю із середньою поширеністю один випадок на сім осіб (Steiner et al., 2013). Як свідчать результати досліджень, у всьому світі мігрень посідає сьоме місце серед найчастіших причин втрати працездатності, а у пацієнтів віком старше 50 років — третє місце. Такий вагомий показник непрацездатності суттєво позначається на економічній складовій державного розвитку (APPGPHD, 2010).

Зокрема, жінки страждають на мігрень удвічі частіше, аніж чоловіки. Вважають, що це пов'язано з гормональними змінами менструального циклу, які можуть бути вираженішими в пубертатному періоді та передменопаузі. У період до пубертату частота виникнення мігрені у хлопчиків і дівчаток однакова (Vetvik and MacGregor, 2017). До того ж простежується закономірність, що після менопаузи симптоми мігрені здебільшого полегшуються (Vetvik and MacGregor, 2017; MacGregor, 2007).

Попри високі показники розвитку мігрені, ця патологія часто лишається недиагностованою або помилково діагностованою (наприклад, проявом синуситу), а тому — нелікованою як на первинній, так і на вторинній ланці надання медичної допомоги (Schreiber et al., 2004).

Як зазначили автори наведених настанов, у 90 % пацієнтів первинної ланки, які звернулися зі скаргами на головний біль, було діагностовано мігрень.

Вчені запевняють, що останнім часом спостерігається позитивна тенденція щодо вчасної діагностики та належного лікування мігренозних нападів. Так, на сучасному етапі клінічної практики з'являються нові методи терапії як невідкладного, так і профілактичного характеру, при застосуванні яких потенційно можна уникнути додаткового лікування пацієнтів із мігренню. Це потребує оновлення доказової бази даних наявних сьогодні методів лікування мігрені.

Ключові рекомендації

Автори представлених настанов зазначають, що невідкладна (екстрена) терапія при головному болю має застосовуватися якомога раніше для припинення мігренозної атаки. Зазвичай її призначають одноразово, тоді як у разі незадовільної відповіді можливо повторити такі інтервенції через дві години. Профілактичне лікування проводять упродовж тривалого терміну, щоб мати змогу зменшити частоту та тяжкість нападів мігрені. Як свідчить практика, доволі часто постає потреба у поєднанні як невідкладних, так і профілактичних втручань.

Для ефективних терапевтичних заходів вкрай важливо правильно встановити діагноз. Вибір відповідних методів лікування має здійснюватись з урахуванням тяжкості і частоти нападів, індивідуальних особливостей пацієнта, історії попередніх інтервенцій і супутніх хвороб.

Відповідь на триптани у різних пацієнтів відрізняється, тому починати профілактичне лікування слід із низьких дозувань, збільшуючи їх поступово до досягнення мінімально ефективного, що може суттєво різнитися для кожного пацієнта зокрема.

Невідкладна терапія мігрені

Аспірин (900 мг) рекомендований як препарат першої лінії для пацієнтів із гострим нападом мігрені. Ібупрофен (400 мг) рекомендований як препарат першої лінії терапії пацієнтів із гострим приступом мігрені. У разі неефективності дозування засобу слід збільшити до 600 мг.

Триптани рекомендовані як лікарський засіб першої лінії для пацієнтів із гострою мігренню. Суматриптан (50–100 мг) — це препарат першого вибору, за відсутності відповіді на суматриптан слід запропонувати інший препарат триптанового ряду.

Для лікування пацієнтів із гострим нападом мігрені можливе також застосування комбінованої терапії суматриптаном (50–85 мг) і напроксеном (500 мг).

Профілактичне лікування

Пропранолол (80–160 мг/добу) рекомендовано як засіб первинної профілактичної терапії пацієнтів, які страждають на епізодичну або хронічну мігрень.

Топірамаат (50–100 мг/добу) рекомендовано як засіб профілактичного лікування пацієнтів із епізодичною або хронічною мігренню.

Амітриптилін (25–150 мг на ніч) слід розглядати як засіб профілактичного лікування пацієнтів, які страждають на епізодичну або хронічну мігрень.

Кандесартан (16 мг/добу) можливо розглядати як засіб профілактичного лікування пацієнтів, які потерпають від епізодичної або хронічної мігрени.

Вальпроат натрію (400–1500 мг/добу) можна розглядати як профілактичне лікування пацієнтів, що страждають на епізодичну або хронічну мігрень.

Застосування вальпроату натрію пов'язане з підвищеним ризиком розвитку вад плоду та зниженням когнітивних властивостей у дітей, які зазнали впливу вказаного засобу в перенатальний період. Для жінок, які можуть завагітніти вальпроат натрію, слід розглядати лише у разі, коли інші методи лікування були вичерпані.

Перед початком лікування таким жінкам слід обов'язково повідомляти про:

- ризики, пов'язані з прийомом вальпроатів під час вагітності, адже потенційно шкідливий вплив вказаного засобу може статися ще до того, як жінка дізнається про вагітність;
- потребу в застосуванні ефективних засобів контрацепції;
- альтернативні методи профілактики мігрени, якщо пацієнтка вагітна чи планує завагітніти.

Ботулінічний токсин А рекомендований як засіб для профілактичного лікування пацієнтів, які страждають на епізодичну або хронічну мігрень, у разі, коли виявлено надмірне застосування медикаментозних препаратів (досягнення належного ефекту відбувається за допомогою трьох або більше оральних медикаментозних засобів).

Головний біль, спричинений

зловживанням медикаментами

У пацієнтів, які зловживають засобами невідкладної терапії, слід проводити моніторинг щодо надмірного використання ліків.

Перед початком невідкладної терапії медичні працівники мають попереджати пацієнтів про ризик розвитку зловживання медикаментозними засобами при головному болю.

Лікування пацієнтів із гострою мігренозною атакою

Невідкладна терапія використовується для припинення нападу мігрени або для суттєвого зменшення тяжкості головного болю та інших симптомів. Вказані заходи слід розпочинати, як тільки пацієнт відчує, що в нього розвивається мігренозний головний біль (BASH, 2017).

У пацієнтів при мігрени з аурую рекомендовано призначати препарати триптанового ряду на початку нападу головного болю, а не на початку аури (якщо аура і головний біль не розвиваються одночасно).

Застосовують вказаний засіб одноразово. У разі незадовільної відповіді можливо повторити прийом триптанів через дві години.

Відповідь на лікування вважають позитивною при припиненні болю протягом 2 годин і відсутності більшого синдрому впродовж 24 годин, а також зниження або полегшення больових ознак (від тяжкої/середньої тяжкості до легкої або без болю).

Лікування може бути покроковим або стратифікованим. Під час покрокового режиму спочатку приймають високу дозу аспірину або ібупрофену, якщо не вдається втамувати головний біль, то далі переходять до препаратів триптанового ряду. У разі стратифікованої терапії пацієнти можуть приймати високі дозування аспірину при помірному головному болю та триптани — при більш тяжкому. Така стратегія має бути адаптована до індивідуальних особливостей хворого (BASH, 2017). Оскільки пацієнти мають варіабельну відповідь на дію триптанів, то слід послідовно використовувати різні препарати триптанового ряду, щоб визначити найдієвіший.

Екстрена терапія не завжди є ефективною під час розвитку мігрени різного генезу. А тому пацієнтам варто запропонувати препарат негайної дії, зокрема підшкірний суматриптан, що може бути доцільним у деяких осіб, які не реагують на оральний або назальний триптан. Ще до початку проведення невідкладних заходів слід обговорити з кожним пацієнтом окремо ризик виникнення головного болю, спричиненого зловживанням медикаментів (ГБЗМ).

Для хворих, які скаржаться на блювання на ранній стадії нападу мігрени, розглянути доцільність назальних або підшкірних форм триптану (BASH, 2017). Оскільки значна частка назальних дозувань усмоктується через шлунок, тому у пацієнтів із нудотою або блюванням необхідно застосовувати протиблювотні засоби.

В осіб із помірними та тяжкими нападами може бути дієвим поєднання засобів триптанового ряду з аспірином або нестероїдним протизапальним препаратом (НПЗП). Слід також розглянути назальні або підшкірні триптани (BASH, 2017).

Аспірин

Дані Кокранівського огляду, який уміщує 13 досліджень (4 тис. 222 учасники), підтвердили, що аспірин в дозуванні 900 та 1000 мг ефективний для знеболення мігренозного головного болю протягом 2 годин порівняно з плацебо. При цьому кількість пацієнтів, яких необхідно було лікувати для досягнення результату (NNT), становила 8,1. Для тривалого полегшення болю впродовж 24 годин NNT = 6,6 для аспірину (1000 мг) порівняно з плацебо (Kirthi et al., 2013).

Аспірин мав ефективність аналогічну до суматриптану (50 мг), натомість суматриптан (100 мг) перевершував дієвість комбінованого застосування аспірину та метоклопраміду (Kirthi et al., 2013). Супутні симптоми нудоти, блювання, світлобоязні (NNT = 7,7) і фонофобії (NNT = 6,6) зменшувались у разі використання аспірину проти плацебо.

Додавання метоклопраміду додатково зменшувало симптоми нудоти (NNT = 2,6) та блювання (Kirthi et al., 2013). Як відомо, аспірин потенційно може подразнювати

шлунково-кишковий тракт та викликати виразки або шлунково-кишкові кровотечі, проте несприятливі ефекти при короткочасному застосуванні переважно є легкими та нестійкими (Kirthi et al., 2013).

Через ризик розвитку синдрому Рея аспірин не слід застосовувати у пацієнтів віком до 16 років (Joint Formulary Committee, 2017). Не варто використовувати аспірин і під час вагітності, особливо у високих дозуваннях (Briggs et al., 2017).

Аспірин протипоказаний протягом третього триместру вагітності (Joint Formulary Committee, 2017). Слід пам'ятати, що аспірин не є анагетичним засобом вибору під час вагітності та не має використовуватися в третьому триместрі (Joint Formulary Committee, 2017).

Отже, аспірин (900 мг) рекомендований як препарат першої лінії для пацієнтів із гострою мігренню.

Нестероїдні протизапальні препарати

Результати Кокранівського огляду засвідчили, що ефективність ібупрофену перевершує плацебо у всіх дозуваннях (від 200 до 600 мг) при лікуванні болю протягом 2 годин і відсутності больового синдрому впродовж 24 годин у пацієнтів із гострою мігренню, які мають середню чи тяжку вираженість больових відчуттів. NNT при зменшенні болю протягом 2 годин становив 9,7 для 200 мг і 7,2 — для 400 мг (Rabbie et al., 2013).

Напроксен також виявився ефективним для полегшення болю протягом двох годин проти плацебо для пацієнтів із гострою мігренню. NNT при купіруванні больових відчуттів протягом 2 годин сягав 11. Ефект не змінювався у дозуваннях 500 і 825 мг відповідно (Law et al., 2013).

Диклофенак калію (50 мг) має відносну перевагу порівняно з плацебо, відносний ризик (RR) 2,0 (95 % ДІ 1,6–2,6), NNT = 8,9 при зменшенні болю протягом 2 годин (Derry et al., 2013).

Напроксен та ібупрофен також були ефективними для зняття симптомів нудоти, світлобоязні, фонophobia та функціональної неспроможності через мігрень проти плацебо (Rabbie et al., 2013; Law et al., 2013). Під час дослідження автори не повідомляли про серйозні побічні реакції (Rabbie et al., 2013; Law et al., 2013; Derry et al., 2013).

При тривалому застосуванні нестероїдні протизапальні препарати можуть викликати розлади шлунково-кишкового тракту (Joint Formulary Committee, 2017). З обережністю вказані засоби слід застосовувати у пацієнтів з астмою, оскільки НПЗП можуть погіршувати стан таких хворих. Під час вагітності ібупрофен є протизапальним засобом першого вибору до 28-го гестаційного тижня. Натомість після 28 тижнів вагітності слід уникати повторного застосування ібупрофену (Schaefer et al., 2014).

Ібупрофен (400 мг) рекомендований як препарат першої лінії терапії пацієнтів із гострим мігренозним болем. За відсутності ефекту його дозування слід збільшити до 600 мг.

Парацетамол

За допомогою Кокранівського огляду виявлено три дослідження (717 учасників) щодо застосування парацетамолу для лікування мігрени. Вчені повідомили про

відносну перевагу зазначеного препарату (1000 мг) для зменшення болю у пацієнтів із помірно чи сильно вираженою мігренню впродовж двох годин — 1,8 (95 % ДІ 1,2–2,6; NNT = 12) проти плацебо (Derry et al., 2013).

У двох дослідженнях, зокрема 1140 пацієнтів із гострою мігренню, комбінована терапія парацетамолу (1000 мг) і метоклопраміду (10 мг) мала аналогічну ефективність, що і при застосуванні суматриптану в дозуванні 100 мг для знеболення протягом 2 годин. Так, 39 % учасників повідомили про дієвість прийому парацетамолу та метоклопраміду проти 42 % застосування суматриптану (Derry et al., 2013).

Щодо відсутності больового синдрому впродовж 24 годин, то парацетамол виявився ефективнішим, ніж плацебо, але не перевершив дію ризатриптану (Derry et al., 2013). У дослідженнях не було повідомлено про серйозні побічні реакції. Краще переносили пацієнти парацетамол, ніж НПЗЗ або триптан.

Парацетамол безпечний при застосуванні у всіх триместрах вагітності, хоча варто уникати його регулярного приймання (Briggs et al., 2013; Schaefer et al., 2014). Завдяки своєму профілю безпеки парацетамол визнаний препаратом вибору для короткотривалого використання при легкому та помірному головному болю під час будь-якого триместру вагітності (Briggs et al., 2013; Schaefer et al., 2014).

Отже, парацетамол (1000 мг) можна розглядати як засіб лікування пацієнтів із гострою мігренню, які не можуть приймати іншої невідкладної терапії.

Протиблювотні засоби

Метоклопрамід (10 мг, оральна форма) у поєднанні з аспірином (900 мг) мав зіставну ефективність із суматриптаном (100 мг) для втамування больового нападу протягом 2 годин (Kirthi et al., 2013).

Аналогічні результати отримано під час застосування парацетамолу (1000 мг) у поєднанні з метоклопрамідом (10 мг) порівняно з суматриптаном. Проте аспірин і метоклопрамід забезпечували значно краще полегшення асоційованих симптомів при NNT = 2,6 (95 % ДІ 2,1–3,1). Такі заходи були особливо дієвими в разі зменшення симптомів блювання (NNT = 2,1; 95 % ДІ 1,5–3,7) (Kirthi et al., 2013).

Дані рандомізованого контрольованого дослідження (РКД), у якому порівнювали ефективність різних дозувань метоклопраміду, засвідчили, що всі дози сприяли покращенню відповіді на больовий синдром, який вимірювали за допомогою 11-бальної рейтингової шкали оцінки болю (NRS). Зокрема, більшість пацієнтів відчували покращення більш ніж на 50 %. Індивідуальне поліпшення стану в групі прийому метоклопраміду становило 4,7 одиниці за NRS для 10 мг, 4,9 — для 20 мг та 5,3 — для 40 мг препарату (Friedman et al., 2011).

Результати метааналізу підтвердили, що фенотіазини перевершують плацебо для повної релаксації головного болю до однієї години після їх застосування: відношення шансів (OR) 15,02 (95 % ДІ 7,57–29,82). Не спостерігали суттєвої різниці щодо ефективності фенотіазинів для повного полегшення головного болю порівняно з дією метоклопраміду (Kelly et al., 2009).

Таблиця 1. Ефективність засобів терапії при гострій мігренозній атаці

Терапія	NNT
НПЗП	
Аспірин 900 або 1000 мг	8,1
Диклофенак калію 50 мг	8,9
Ібупрофен 400 мг	7,2
Ібупрофен 200 мг	9,7
Напроксен 500 або 825 мг	11
Парацетамол 1000 мг	12
Оральні триптани	
Суматриптан 50 мг	6,1
Суматриптан 100 мг	4,7
Золмітриптан 5 мг	4,8
Золмітриптан 2,5 мг	5,0
Назальні триптани	
Суматриптан 20 мг	4,7
Золмітриптан 5 мг	3,0
Підшкірні триптани	
Суматриптан 6 мг	2,3
Комбінована терапія	
Суматриптан 50–85 мг і Напроксен 500 мг	4,9

Примітка. NNT — параметр ефективності терапевтичних інтервенцій. Чим більший NNT, тим менша ефективність втручання.

Адаптовано згідно з Pharmacological management of migraine. Edinburgh: SIGN, 2018. №155. 52 р.

Friedman et al. (2008) у своєму дослідженні вводили прохлорперазин (10 мг) та метоклопрамід (20 мг) з дифенгідраміном внутрішньовенно. Зазначені засоби чинили ефективну дію щодо полегшення болю впродовж години у пацієнтів із гострою мігренню, що було відмічено за шкалою NRS. Через дві години після застосування прохлорперазину показник за NRS досяг 6,4 (порівняно з базовим NRS = 8,4), а при застосуванні метоклопраміду — 5,9 (порівняно з базовим NRS = 8,8). Загальна різниця становила лише 0,6 (95 % ДІ 0,6–1,8) при NNT = 17 (Friedman et al., 2008).

Щодо повідомлення про побічні ефекти, то вони мали суперечливий характер (Kirthi et al., 2013; Kelly et al., 2009). Більшість із них мала незначну силу дії (Kirthi et al., 2013). Так, акатізію реєстрували у дослідженнях використання метоклопраміду та прохлорперазину у 5–9 % учасників. Серед небажаних явищ зазначали сонливість і запаморочення (Friedman et al., 2011; Friedman et al., 2008).

Метоклопрамід (10 мг) або прохлорперазин (10 мг) слід розглядати як засіб втамування головного болю у пацієнтів із гострою мігренню. Вони можуть бути використані як у вигляді оральної або парентеральної форми. Зокрема, метоклопрамід (10 мг) або прохлорперазин (10 мг) можна рекомендувати пацієнтам, які страждають на нудоту або блювання, що викликане мігренню. Ці

препарати можуть застосовуватися як у вигляді оральної, так і парентеральної форми. Через ризик екстрапірамідних побічних реакцій метоклопрамід не слід застосовувати на регулярній основі.

Триптани

У пацієнтів, які відчувають гострий мігренозний біль, триптани для знеболення протягом 2 годин і відсутності больового синдрому впродовж 24 годин перевершують за ефективністю плацебо (Bird et al., 2014; Cameron et al., 2015; Derry et al., 2014; Hu et al., 2013; Pringsheim et al., 2008). Огляд Кокранівської бази довів, що суматриптан — ефективний засіб лікування гострих епізодів мігрені (Derry et al., 2014). Найефективніший підшкірний шлях введення засобу з огляду на полегшення болю впродовж двох годин (від помірного та важкого ступеня тяжкості) при NNT = 2,5 — для дозування 4 мг і 2,3 — для дозування 6 мг відповідно. Ефективність заходів значно підвищувалась, якщо лікування розпочинали на ранній стадії, тоді коли біль мав ще маловиражений характер.

Зокрема, для перорального суматриптану (50 мг) NNT для купірування болю протягом 2 годин становив 6,1 для середнього та важкого болю при базовому рівні та 4,4 — для легкого. Для 100 мг суматриптану NNT сягав 4,7 при купіруванні больового синдрому протягом 2 годин при помірному та сильному больовому синдромі та 2,4 — при легкому. Інтраназальний суматриптан також ефективний для купірування болю протягом 2 годин (NNT = 3,1) (Derry et al., 2014).

У дослідженнях, де порівнювали дію суматриптану з іншими триптанами, золмітриптаном та альмотриптаном, отримано результати, які засвідчили їх зіставну ефективність (Derry et al., 2014). Ризатриптан у дозуванні 10 мг був дієвішим за всі дози суматриптану, щоб зменшити біль протягом 2 годин. Так, ризатриптан (5 мг) мав схожу ефективність із суматриптаном (50 мг). Дані застосування елетриптану (40 і 80 мг) продемонстрували кращий ефект в обох дозуваннях порівняно із суматриптаном для купірування болю впродовж 2 годин. Крім того, вказаний ефект був пов'язаний зі зменшенням потреби в препаратах невідкладної допомоги (Derry et al., 2014).

Порівнюючи з іншими методами терапії, суматриптан (100 мг) був ефективнішим для купірування болю протягом 2 годин, аніж аспірин (900 мг) із метоклопрамідом (10 мг) або парацетамол (1000 мг) із метоклопрамідом (10 мг) (Derry et al., 2014). Суматриптан перевершив дію шипучих таблеток аспірину (1000 мг) для полегшення болю протягом 2 годин (Derry et al., 2014).

Для пацієнтів із мігренню, пов'язаною з менструацією, суматриптан мав терапевтичний ефект у 25 % пацієнтів для купірування болю протягом 2 годин у дозуванні 50 мг і у 34 % — у дозуванні 100 мг порівняно з плацебо. (Pringsheim T., 2008). Ризатриптан, фроватриптан та золмітриптан продемонстрували свою ефективність при невідкладній терапії у пацієнтів із мігренню, пов'язаною з менструацією (Hu et al., 2013; Pringsheim et al., 2008). Негативні ефекти, про які повідомляли учасники під час проведених досліджень, описували як легкі або середні.

Серйозні побічні реакції виникали вкрай рідко (Derry et al., 2014; Bird et al., 2014). Через ризик взаємодії ризатриптану і пропранололу пацієнтам, які поєднують їх застосування, бажано призначати максимальне дозування ризатриптану (5 мг), водночас не слід приймати його протягом двох годин після прийому пропранололу (Joint Formulary Committee, 2017).

Триптани протипоказані пацієнтам із неконтрольованою гіпертензією та симптоматичними серцево-судинними та цереброваскулярними захворюваннями (Joint Formulary Committee, 2017). Бракує нараз інформації щодо використання триптану в когорті пацієнтів віком старше 65 років. Вік не є протипоказанням до застосування триптанів, але вікові та судинні чинники ризику слід обов'язково враховувати перед призначенням триптанів для таких пацієнтів (Joint Formulary Committee, 2017). Оскільки гіпертонія, серцево-судинні патології та цереброваскулярні захворювання частіше спостерігаються саме у літніх людей.

Після оприлюднення повідомлень про випадки серотонінового синдрому у пацієнтів, які приймали триптани та селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну (СЮЗС), Управління з контролю за якістю харчових продуктів і лікарських засобів США (FDA) опублікувало відповідне попередження. Оскільки клінічної інформації у доповіді FDA бракує, то зроблено висновок, що немає достатніх підстав для визначення наявності підвищеного ризику серотонінового синдрому в пацієнтів, які застосовували одночасно триптани та СЮЗС порівняно з тими, хто використовував лише СЮЗС (Evans et al., 2010).

Дані реєстру додали також впевненості щодо використання препаратів триптанового ряду під час вагітності. Науковий метод узагальнення (інтеграції) кількісних результатів однорідних досліджень, проведених у різний час різними авторами однієї й тієї самої медичної технології засвідчив, що використання триптанів, зокрема суматриптану, на всіх стадіях вагітності порівняно з жінками з мігренню, які не використовували триптани, не пов'язане з підвищеним ризиком виникнення серйозних уроджених вад розвитку плода або недоношеності (Marchenko et al., 2015).

Цей факт також підтверджений результатами додаткового когортного дослідження (Spielmann et al., 2017). Так, за даними метааналізу, рівень ризику спонтанних абортів вищий (OR = 1,41; 95 % ДІ 1,11–1,80), цей висновок не було отримано у всіх дослідженнях, до того ж він базується на невеликій кількості пацієнтів (Marchenko et al., 2015). Пізніше було проведено велике когортне дослідження (432 жінки), у якому йшлося про відсутність підвищеного ризику спонтанного абортів у жінок, які приймали триптан (Spielmann et al., 2017).

Ще одні дані когортного дослідження, у якому жінки заповнювали контрольні опитувальники про свою дитину віком від 18 до 36 місяців, засвідчили, що перинатальне використання триптану (зокрема, у першому триместрі) може бути пов'язане з проблемами поведінки (Wood et al., 2016). Отримані результати були досить суперечливими, що потребує подальшого підтвердження чи спростування.

Для пацієнтів, які потерпають від блювання, може бути ефективнішим назальний або підшкірний триптан. Назальний золмітриптан (5 мг) і підшкірний суматриптан (6 мг) мають зрівняну ефективність (табл. 1).

Якщо застосування парацетамолу (всі триместри) або ібупрофену (лише перший та другий триместр) не є достатньо ефективним, то як можливо розглянути приймання триптанів, наприклад суматриптану, на всіх стадіях вагітності. Жоден із триптанів не класифікують як тератогенний.

Триптани рекомендовані як засіб терапії першої лінії для пацієнтів із гострою мігренню. Препарат вибору — суматриптан (50–100 мг), але слід запропонувати інші засоби, якщо суматриптан не доступний. Зокрема, пацієнтам із тяжкою гострою мігренню або блюванням необхідно запропонувати назальний золмітриптан або підшкірний суматриптан.

Для лікування пацієнтів із гострою мігренню, пов'язаною з менструацією, рекомендовано триптани.

Суматриптан можна розглядати для лікування гострої мігрені у вагітних жінок на всіх стадіях вагітності. Ризики, пов'язані з прийомом зазначеного препарату, мають обговорюватися ще до початку лікування.

Комбінована терапія

Комбінування суматриптану (50–85 мг) і напроксену (500 мг) є дієвішим методом порівняно з плацебо або монотерапією в пацієнтів із гострою мігренню (Law et al., 2016). Так, 50 % осіб із легким болем досягли полегшення впродовж двох годин при комбінованій терапії проти 18 % у групі плацебо (NNT = 3,1; 95 % ДІ 2,9–3,5). Додаткові прояви у вигляді нудоти, світлобоязні, фонophobia та функціональної неспроможності також редукувалися краще при застосуванні комбінованої терапії порівняно з плацебо або монотерапією (Law et al., 2016).

Відносна користь комбінованої терапії проти суматриптану становила 1,4 при NNT = 10. Так, порівняно з дією напроксену комбінована терапія була ефективнішою при відносній користі 2,0 та NNT = 6,1 (Law et al., 2016). Побічні ефекти частіше спостерігали в групі використання комбінованої терапії, ніж плацебо або під час застосування напроксену (вони мали легкий характер).

Для лікування пацієнтів із гострою мігренню слід враховувати можливість комбінованої терапії суматриптану (50–85 мг) і напроксену (500 мг).

Стероїди

Дані двох метааналізів свідчать, що застосування стероїдів (преднізолону або дексаметазону) порівняно з іншими екстремними методами лікування мали незначний ефект при зниженні частоти середнього або сильного головного болю впродовж 24–72 годин (Huang et al., 2013; Singh et al., 2008). Однак дослідження, які потрапили до метааналізу були невеликими, а деякі не повідомили про статистичну різницю з плацебо. До того ж спостерігали неоднозначність застосування додаткових невідкладних методів терапії. Отримані дані шести досліджень, що свідчать про вторинний характер вираженої мігрені, не продемонстрували суттєвої користі стероїдів проти плацебо.

Побічні дії були легкими та короткотривалими. У всіх дослідженнях, крім одного, стероїди вводили внутрішньовенно пацієнтам, які потрапляли до відділу екстреної допомоги. Таке введення зазначених препаратів у звичайній практиці не є практичним. Жодних доказів щодо застосування преднізолону як засобу спеціальної терапії у пацієнтів із тривалою мігренню (> 3 дні) автори не виявили (Huang et al., 2013; Singh et al., 2008).

У таблиці 1 наведено дані NNT, отримані з Кокранівського огляду під час терапії для досягнення ефекту знеболення впродовж двох годин у пацієнтів із помірним або сильним болем. Інші триптані також були ефективними, але їх дію не порівнювали з плацебо, тому NNT не можна було встановити.

Фармакологічна профілактика мігрени

Терапія мігрени базується на декількох чинниках, хоча важливе значення відводиться саме профілактичному лікуванню пацієнтів з епізодичною та хронічною мігреною. Більшість наявних доказових баз даних ґрунтується, як правило, на дослідженнях пацієнтів з епізодичною мігреною, а не хронічною. Є вкрай обмежена кількість даних для конкретних рекомендацій щодо лікування пацієнтів із хронічною мігреною. Настанови базуються на тому, що хронічна та епізодична мігрень перебувають в одному спектрі, отже, і пацієнти з хронічною мігреною можуть отримати належний ефект за допомогою терапії, яка виявилась дієвою для профілактики епізодичної мігрени.

Мігрень чинить негативний вплив на якість життя та щоденне функціонування людини. Навіть несуттєве покращення стану при мігрени, зниження частоти або тяжкості головного болю можуть мати відчутні переваги для таких пацієнтів. Під час проведення дослідження зменшення тяжкості головного болю при мігрени та/або частоти на 30–50 % вважали за успішний результат. Рішення щодо початку профілактичного лікування мігрени приймають індивідуально для кожного пацієнта, а не на основі загальної кількості випадків виникнення головного болю чи мігрени впродовж місяця.

Зловживання ліками, які застосовують у разі гострих нападів, може знизити ефективність профілактичних препаратів, тому варто оцінювати та зважати на цей чинник (Zeeberg et al., 2006). Профілактичне лікування слід застосовувати щонайменше протягом трьох місяців у максимально допустимій дозі, перш ніж приймати рішення щодо його ефективності. У багатьох пацієнтів профілактичне лікування може бути успішно завершеним, а потреба у профілактичних заходах має розглядатися через 6–12 місяців (Diener et al., 2007).

Рішення про те, які ліки слід застосовувати на початку інтервенцій, насамперед залежить від даних щодо ефективності тих чи інших препаратів, супутніх захворювань пацієнтів, чинників ризику, взаємодії з медикаментозними засобами та власних вподобань пацієнта. Важливо забезпечити належне зосередження уваги на профілактичній терапії, оскільки в деяких випадках це може спровокувати тератогенний ефект, а інші можуть потенційно завдати шкоди ненародженим дітям. З огляду на те, що під час вагітності тяжкість мігрени без аури здебільшого знижується, варто розглянути можливість

завершення профілактичного лікування ще до настання вагітності (MacGregor et al., 2007). Натомість перебіг мігрени з аурою в цей період найчастіше залишається без змін. Перед початком лікування слід обговорити можливі побічні дії такої терапії з жінками, які є вагітними або можуть завагітніти.

Як відомо, не виявлено жодних доказових даних, на підставі яких можна обґрунтувати рекомендації щодо профілактичного лікування жінок під час вагітності.

Бета-блокатори

У систематичному огляді виявлено велику кількість досліджень щодо застосування β -блокаторів для профілактики мігрени. Окремі дослідження мали низьку якість і були короткочасними (< 3 місяців). Так, пропранолол (80–160 мг) зменшував частоту епізодичної мігрени на $\geq 50\%$ проти плацебо (NNT = 4; 95 % ДІ 7–7). Атенолол (50–200 мг на день) був дієвим для зменшення частоти епізодичної мігрени та потреби у невідкладній терапії (Shamliyan et al., 2013).

Дані прямих порівняльних досліджень ефективності пропранололу та інших препаратів, які застосовували для профілактики мігрени у пацієнтів з епізодичною та хронічною мігреною, мали низьку якість через ризик упередженості та неспроможності аналізувати отримані результати. Імовірність зниження частоти головного болю на 50 % не різнилася між застосуванням пропранололу і топірамаму. Пропранолол був дієвішим, аніж ніфедипін, але бракує чітких доказових даних того, що він був ефективнішим, ніж інші β -блокатори, такі як метопролол і тимолол. Аналогічної різниці порівняно з амітриптиліном або нортриптиліном не виявлено. Використання комбінованого трициклічного антидепресанта та пропранололу було зіставним із монотерапією пропранололом (Shamliyan et al., 2013).

Застосування пропранололу зумовлювало побічні реакції значно частіше, ніж плацебо, а специфічні несприятливі ефекти призвели до припинення лікування, зокрема через нудоту – 43 випадки та діарею – 89 на 1 тис. осіб відповідно (Shamliyan et al., 2013). Слід з обережністю застосовувати β -блокатори, особливо, якщо пацієнт страждає на астму (Joint Formulary Committee, 2017). Пацієнтам, які приймають ризатриптан та пропранолол, призначати максимальну дозу 5 мг, оскільки пропранолол підвищує концентрацію ризатриптану в плазмі. Ризатриптан не слід приймати впродовж двох годин після прийому пропранололу (Joint Formulary Committee, 2017).

Отже, пропранолол (80–160 мг на добу) рекомендовано як засіб первинної профілактичної терапії для пацієнтів з епізодичною або хронічною мігреною.

Топірамаму

Результати трьох систематичних оглядів засвідчили ефективність топірамаму порівняно з плацебо у хворих на епізодичну та хронічну мігрень (Shamliyan et al., 2013; Guo et al., 2012; Linde et al., 2013). Дані аналізу дев'яти РКД (1 тис. 700 пацієнтів, тривалість інтервенцій 4–52 тижні), де порівнювали топірамаму з плацебо, засвідчили, що застосування топірамаму було вдвічі

результативнішим. Пацієнти повідомляли про зниження $\geq 50\%$ частоти головного болю (RR = 2,02 при 95 % ДІ 1,57–2,60; NNT = 4; 95 % при ДІ 3–6), один епізод полегшення головного болю на 28 днів і покращення якості життя. У пацієнтів із хронічною мігренню топірамат зменшував кількість мігренезних атак, які виникали щомісяця і частоту супутніх симптомів (ефективніший щодо зниження нападів мігрени на 25 % порівняно з плацебо). Однак ці дані є низької якості. Топірамат також покращив якість життя та знизив ознаки мігрени, асоційовані з втратою працездатності хворого (Shamliyan et al., 2013).

У дозах 50–200 мг на добу топірамат ефективний для зниження частоти мігрени, яка виникала щомісяця, а також днів із мігренню протягом місяця на 50 % і більше, зокрема абсолютне зниження — до п'яти днів із мігренню на місяць — фіксували для топірамату в дозуванні 100 мг на добу (Shamliyan et al., 2013). Дані метааналізу трьох досліджень, у яких використовували декілька доз топірамату, засвідчили, що прийом 200 мг на добу не є ефективнішим, ніж 100 мг на добу (Linde et al., 2013). Повідомляти про покращення показників якості життя, загального стану здоров'я, самооцінки та зниження використання засобів невідкладної терапії.

У семи дослідженнях застосування топірамату проти інших терапевтичних заходів (амітриптилін, флунаризин, пропранолол, вальпроат натрію та релаксації) виявилось не кращим за будь-який порівнювальний метод, за винятком невеликої, але значної переваги над вальпроатом натрію. Цих даних недостатньо для підтвердження зазначеної інформації, що потребує додаткових доказових даних (Linde et al., 2013).

Топірамат (100 мг на добу) асоціювався з вищою частотою побічних ефектів, аніж плацебо, хоча вони мали легкий або середній характер тяжкості (Guo et al., 2012; Linde et al., 2013). Серед небажаних реакцій фіксували нудоту, парестезію, анорексію та втрату ваги. Поширені когнітивні несприятливі ефекти різнилися за ступенем тяжкості, здебільшого вони були пов'язані з дозуванням і часто позначались на переносимості препарату (Shank et al., 2008).

Оскільки депресія також є поширеним побічним ефектом, тому топірамат слід застосовувати з обережністю у пацієнтів із депресією (Joint Formulary Committee, 2017). Під впливом топірамату в першому триместрі вагітності спостерігали підвищений ризик розвитку хейлосхізісу (OR = 6,2; 95 % ДІ 3,13–12,51) (Alsaad et al., 2015). Не слід приймати топірамат жінкам, які годують грудьми, оскільки вказаний препарат може проникати до грудного молока.

Для профілактики мігрени у пацієнтів, які не реагували на іншу профілактичні терапевтичні заходи, можна застосовувати топірамат. У дозуванні 50–100 мг він може бути рекомендований як профілактичний засіб для лікування пацієнтів з епізодичною або хронічною мігренню.

Перед початком лікування жінок, які можуть завагітніти, обов'язково треба поінформувати їх про ризики, пов'язані з прийомом згаданого препарату, а також про необхідність використання ефективних засобів контрацепції та потребу в подальшій консультації щодо профілактики мігрени у разі вагітності або її плануванні.

Трициклічні антидепресанти

У систематичному огляді пацієнтів з епізодичною мігренню (близько 4,7 випадка на місяць), які отримували трициклічні антидепресанти (ТЦА), спостерігали зниження епізодів головного болю до 1,4 (Jackson et al., 2010). Дослідження тривало від 4 до 24 тижнів, його результати оцінювали як із високими ризиками зміщення. Середнє дозування ТЦА становило 50 % від максимальної дози (діапазон доз для амітриптиліну становив від 10 до 150 мг із сумарною середньою дозою 80 мг). Пацієнти з епізодичною мігренню, які приймали ТЦА, у 80 % відчували на 50 % зниження інтенсивності головного болю (RR = 1,80; 95 % ДІ 1,24–2,62) порівняно з плацебо. Фіксували невелике зниження частоти головного болю при тривалому лікуванні ТЦА (Jackson et al., 2010).

Подальший метааналіз засвідчив, що амітриптилін (100 мг) ефективний, аніж плацебо при досягненні $\geq 50\%$ зниження частоти головного болю, але більшою мірою у тих, хто мав вищу частоту виникнення нападів головного болю (Shamliyan et al., 2013).

У порівняльних дослідженнях застосування низьких доз ТЦА (середня доза амітриптиліну 50 мг) здебільшого призводило до зниження епізодичної частоти головного болю мігрени на 50 %, аніж СІЗЗС. Дані дослідження, де порівнювали β -блокатори та ТЦА, амітриптилін і топірамат, амітриптилін і флунаризин, не продемонстрували різниці щодо ймовірності зниження на 50 % частоти нападів головного болю.

За даними 37 досліджень, використання різних ТЦА засвідчило, що сухість у ротовій порожнині та сонливість зареєстрували частіше у групі прийому ТЦА, ніж у групі плацебо. Причому окремі ТЦА мають менш виражену седативну дію, ніж інші (Joint Formulary Committee, 2017). Відмова від лікування через побічні явища була зіставною між пацієнтами, які приймали плацебо або ТЦА (Jackson et al., 2010). Автори настанов зауважили, що ТЦА не ліцензовані для лікування пацієнтів із мігренню.

Отже, амітриптилін (25–150 мг перед сном) можна розглядати як засіб для профілактичного лікування пацієнтів з епізодичною або хронічною мігренню.

Кандесартан

Систематичний огляд виявив два невеликі РКД помірної якості, результати яких продемонстрували ефективність кандесартану (16 мг) (Jackson et al., 2010). Дані одного з досліджень засвідчили відносно зменшення на 26 % днів із головним болем (Tronvik, 2003). У другому дослідженні кандесартан мав аналогічну ефективність порівняно з пропранололом (160 мг) для вторинних результатів $\geq 50\%$ зменшення кількості випадків мігрени (частка респондентів: 43 % — для кандесартану, 40 % — пропранололу та 23 % — плацебо) (Stovner et al., 2014). Кандесартан здебільшого добре переносили, а дані цих досліджень не підтверджують підвищення показника побічних ефектів порівняно з плацебо. Доказова база для кандесартану невелика, а тому є потреба в подальших випробуваннях щодо його дієвості. Наразі кандесартан — широко використовуваний і недорогий препарат, для якого характерний низький рівень побічних реакцій без потенційних когнітивно несприятливих ефектів.

Кандесартан (16 мг на добу) можливо розглядати як засіб профілактичного лікування пацієнтів з епізодичною або хронічною мігренню.

Вальпроат натрію

Для пацієнтів з епізодичною мігренню вальпроат натрію ефективніший, ніж плацебо. Він забезпечує зниження $\geq 50\%$ частоти головного болю протягом 8–12 тижнів (RR = 2,83; 95 % ДІ 1,27–6,31; NNT = 3; 95 % при ДІ 2–9), про що свідчать об'єднані дані двох невеликих досліджень (n = 63) із використанням дозувань 400–1500 мг на добу (Linde et al., 2013). Порівняно з флунаризином не виявлено жодної різниці щодо ефективності, тоді як вальпроат натрію (500 мг) продемонстрував меншу дієвість за топірамаат (400 мг).

У згаданих дослідженнях, які увійшли до Кокранівського огляду, бракує чітких даних про несприятливі побічні ефекти. Ті, про які повідомляли пацієнти (втома, запаморочення, тремор та підвищення маси тіла) мали легкий характер (Linde et al., 2013).

Діти, які зазнали впливу вальпроату натрію внутрішньотрубно, мали високий ризик виникнення серйозних розладів і вроджених вад розвитку, тому вагітним жінкам не слід його використовувати (MHRA, 2018).

Вальпроат натрію (400–1500 мг на добу) можна розглядати як засіб для профілактичного лікування пацієнтів з епізодичною або хронічною мігренню.

Необхідно пам'ятати, що вальпроат натрію пов'язаний із підвищеним ризиком розвитку аномалій плода та чинить негативний вплив на когнітивний розвиток у дітей. Для жінок, які можуть завагітніти, вальпроат натрію слід розглядати як засіб профілактичного лікування, коли:

- інші можливості лікування були вичерпані;
- пацієнтки використовують адекватну контрацепцію.

Перед початком лікування жінкам треба повідомити про:

- ризики, асоційовані з прийомом вальпроату під час вагітності, оскільки потенційно шкідливий вплив вальпроату може відбутися до того, як жінка дізнається, що вона вагітна;
- необхідність застосування ефективних засобів контрацепції;
- потребу в подальшій консультації для альтернативного вибору профілактики мігрені, якщо пацієнтка вагітна або планує вагітність.

Блокатори кальцієвих каналів

Низькоякісні дослідження, здебільшого з 1980-х років із мінливим дизайном і вибіркою, свідчили про незначну і непослідовну перевагу над верапамілом, німодіпіном, ніфедипіном або нікардіпіном порівняно з плацебо у пацієнтів з епізодичною або хронічною мігренню (Shamliyan et al., 2013; Jackson et al., 2015).

Метааналіз семи досліджень флунаразину в дозуванні 10 мг на добу продемонстрував помірну користь у пацієнтів з епізодичною мігренню проти плацебо. Стандартизована середня різниця (SMD) щодо зменшення частоти головного болю становила $-0,60$ (95 % ДІ $-1,2-0,005$) через вісім тижнів і $-0,84$ (95 % ДІ $-1,3-0,34$) — через 12 тижнів. Через чотири тижні не було виявлено значної

користі застосування вказаного препарату (Jackson et al., 2015). Дослідження, які увійшли до метааналізу, були невеликими за обсягом. Дані порівняльного дослідження мали обмежений характер, попри це, є відомості, що флунаразин мав аналогічну ефективність порівняно з пропранололом, топірамаатом та вальпроатом натрію (Jackson et al., 2015).

Здебільшого флунаразин переносили добре, серед можливих побічних ефектів зазначали депресію, тому його слід застосовувати з обережністю у пацієнтів, які страждають на депресію (NICE, 2014).

Флунаразин (10 мг на добу) можна розглядати як засіб профілактичного лікування пацієнтів з епізодичною або хронічною мігренню.

Пізотифен

Пізотифен — добре відомий ліцензований профілактичний засіб, який широко застосовують у Великій Британії для лікування мігрені. Більшість досліджень пізотифену проводили ще в 70-х роках минулого століття, при цьому використовували дозування препарату від 1,5 до 6 мг на добу. Як відомо, 30–50 % пацієнтів повідомляли, що використання пізотифену суттєво зменшувало частоту нападів мігрені (Cleland et al., 1997).

Результати двох багатоцентрових досліджень — одне подвійне сліпе контрольоване плацебо дослідження (клас I) та друге відкрите дослідження (клас II) — підтвердили, що пізотифен (у дозуванні 1,5 мг на день) зменшує частоту епізодів мігрені, тобто діє як профілактичний засіб. Середній щомісячний рівень мігрені у пацієнтів, які приймали пізотифен та суматриптан, був нижчим, ніж у тих, хто отримував плацебо та суматриптан (дослідження класу I — 3,5 проти 3,9) або суматриптан (дослідження класу II — 2,9 проти 3,2). Автори дійшли висновку, що пізотифен може бути рекомендованим для тих пацієнтів, які страждають на мігренозні напади понад чотири рази на місяць (Cleland et al., 1997).

Наразі бракує достатніх доказових даних щодо підтвердження цих рекомендацій, хоча це добре організована терапія, яку широко використовують на практиці.

Габапентин та прегабалін

Існує обмежена доказова база даних двох невеликих досліджень застосування габапентину (у дозуваннях 1800–2400 мг), які свідчать про те, що вказаний препарат значно перевершує ефективність плацебо у пацієнтів з епізодичною мігренню. Попри те, що об'єднані дані шести досліджень габапентину (1 тис. пацієнтів) не підтверджують відповідної переваги порівняно з плацебо для профілактики у дорослих пацієнтів з епізодичною мігренню використання зазначеного препарату у будь-якому дозуванні (Linde et al., 2013).

Щодо побічних реакцій, то в пацієнтів (особливо з високими дозами прийому габапентину) були поширені: втома, запаморочення, диспептичні ознаки, сонливість та когнітивні порушення. Наразі бракує свідчень щодо застосування прегабаліну в пацієнтів з епізодичною мігренню (Linde et al., 2013). Відомо, що приймання габапентину або прегабаліну пов'язане з підвищеним ризиком розвитку залежності (Linde et al., 2013).

Габапентин не слід розглядати як профілактичний засіб для лікування пацієнтів з епізодичною чи хронічною мігренню.

Інгібітори ангіотензинперетворюючого ферменту

Систематичний огляд виявив одне випробування за участю 60 пацієнтів з епізодичною мігренню (з гіпертонією або без неї), де лікування лізиноприлом протягом 12 тижнів зумовило зменшення тяжкості та частоти нападів мігрені, проте не позначилося на використанні невідкладної терапії.

Дані іншого невеликого РКД ($n = 24$) засвідчили, що застосування каптоприлу впродовж 32 тижнів може бути асоційоване зі зниженням інтенсивності головного болю та посиленням ознак депресії (Shamliyan et al., 2013).

СІЗЗС та інгібітори зворотного захоплення серотоніну й норадреналіну

Під час Кокранівського огляду лікування пацієнтів із мігренню виявили 11 РКД, де застосовували СІЗЗС, та одне РКД із використанням венлафаксину, інгібітора зворотного захоплення серотоніну й норадреналіну. Більшість досліджень мали низьку доказову силу через неповне висвітлення несприятливих реакцій, відсутність належного спостереження за пацієнтами та непослідовне використання результатів.

Загалом бракує доказових даних для підтвердження клінічного застосування СІЗЗС або венлафаксину під час профілактики мігрені. Дані одного дослідження засвідчили, що венлафаксин має аналогічну до амітриптиліну ефективність, але пацієнти його краще переносили (Banzi et al., 2015).

Інші протиепілептичні препарати

Кокранівський огляд не виявив жодних послідовних доказових даних щодо ефективності приймання ацетазоламіді, ламотриджину, клоназепаму, окскарбазепіну, вігabatрину або зоніаміді порівняно з плацебо в пацієнтів з епізодичною мігренню.

Леветирацетам (1000 мг на добу) переважав плацебо щодо зменшення частоти епізодів головного болю у співвідношенні осіб, які реагують на терапію, але не перевершував топірамат (100 мг на добу) при зниженні частоти головного болю. Тому для визначення його достовірної ефективності потрібні подальші дослідження.

Карбамазепін був кращим за плацебо у співвідношенні респондентів, проте було зазначено високий рівень побічних реакцій (Linde et al., 2013).

Ботулінічний токсин А

Систематичні огляди ефективності ботулінічного токсину А переважно базуються на результатах двох великих багатоцентрованих РКД (III фази дослідження), що оцінюють терапію профілактики мігрені як PREEMPT 1 і PREEMPT 2.

Обидва дослідження проводили протягом 24 тижнів серед групи осіб із хронічною мігренню. Пацієнти отримували два набори ін'єкцій з інтервалом 12 тижнів із наступною відкритою етичною фазою (Jackson et al., 2012; Kim et al., 2017).

У PREEMPT 1 при застосуванні ботулінічного токсину А не спостерігали переваг над плацебо щодо первинної точки ефективності для зменшення епізодів головного болю порівняно з базовим рівнем. Проте порівняно з плацебо фіксували суттєве зниження проявів інших симптомів ($-7,8$ проти $-6,4$; $p = 0,006$) і мігренозного болю ($-7,6$ проти $-6,1$; $p = 0,002$) (Augora et al., 2010).

У PREEMPT 2 первинна кінцева точка була змінена (до завершення дослідження та до аналізу) через зменшення кількості днів головного болю. Як зазначено, це було кращим показником, ніж епізоди головного болю у пацієнтів із хронічною мігренню через тривалий, безперервний характер головного болю. Відомі дані щодо значного зниження головного болю під час застосування ботулінічного токсину А порівняно з плацебо ($-9,0$ проти $-6,7$; $p < 0,001$) і мігренню ($-8,7$ проти $-6,3$; $p < ,001$) порівняно з початковим рівнем. Також спостерігали значне зменшення епізодів головного болю в PREEMPT 2 для ботулінічного токсину А порівняно з плацебо ($-5,3$ проти $-4,6$; $p = 0,003$) (Diener et al., 2010).

Аналіз об'єднаних даних обох досліджень пацієнтів, які раніше використовували три або більше препарати для профілактики нападів мігрені, засвідчив вагомішу різницю порівняно з плацебо щодо кількості днів із головним болем і днів прояву мігрені при застосуванні ботулінічного токсину А ($-7,4$ проти $-4,7$; $p < 0,001$) та мігрені ($-7,1$ проти $-4,3$; $p < 0,001$) порівняно з початковим рівнем (Scottish Medicines Consortium, 2017).

В обох дослідженнях PREEMPT близько двох третин пацієнтів відмічали головний біль, спричинений зловживанням медикаментами. Автори дійшли висновку, що у пацієнтів, де лікування зазначеного виду головного болю виявилось невдалим, слід розглянути використання ботулінічного токсину А.

Метааналіз досліджень пацієнтів з епізодичною мігренню або головним болем напруги не виявив різниці щодо ефективності ботулінічного токсину А порівняно з плацебо (Jackson et al., 2012).

П'ять РКД мали слабкі доказові дані щодо порівняльної ефективності ботулінічного токсину А та інших препаратів для профілактики хронічної мігрені у 350 дорослих пацієнтів віком 18–65 років, у яких мігрень спостерігали 12–24 дні на місяць. Застосування ботулінічного токсину А порівняно з топіраматом не виявило суттєвих відмінностей щодо ймовірності запобігання мігрені або поліпшення працездатності в разі виникнення мігренозного болю. Абсолютні оцінки тесту на втамування головного болю були значно кращими при застосуванні топірамату, ніж ботулінічного токсину А, хоча потреба у прийомі препаратів невідкладної терапії суттєво не різнилася між цими двома стратегіями.

Ботулінічний токсин А рекомендований SIGN як засіб з обмеженим використанням у дорослих пацієнтів із хронічною мігренню у разі, коли виявлено надмірне застосування медикаментозних засобів та досягнення належного ефекту відбувається трьома або більше оральними препаратами. Автори настанов наголосили, що ботулінічний токсин А має вводити спеціально навчений персонал під контролем клініки головного болю або місцевої служби з неврології та лише відповідно до інструкції.

Блокада потиличного нерва

У чотирьох невеликих РКД вивчали короткострокову ефективність блокади великого потиличного нерва (від 7 до 28 днів), причому в кожному дослідженні використовували різні схеми його досягнення. Зокрема, у трьох випробуваннях повідомляли про зменшення частоти головного болю порівняно з плацебо (Ashkenazi et al., 2008; Cuadrado et al., 2017; Inan et al., 2015).

В іншому дослідженні не виявлено жодної різниці щодо ефекту застосовуваних інтервенцій, оскільки група плацебо одночасно отримувала невелику дозу лідокаїну (Dilli et al., 2015).

У Шотландії блокаду потиличного нерва застосовують при головному болю, проте такі дії потребують додаткових доказових даних для підтвердження відповідних рекомендацій для належного їх використання в клінічній практиці.

Кальцитонін ген-асоційований пептид

Моноклональні антитіла до CGRP розроблені для лікування хворих на мігрень. Зокрема, було проведено чотири РКД двома фазами щодо застосування моноклональних антитіл до CGRP у пацієнтів із частою епізодичною мігренню (Dilli et al., 2015; Dodick et al., 2014; Sun et al., 2014). Результати всіх чотирьох випробувань засвідчили, що таке лікування ефективніше та безпечніше, ніж плацебо. Повідомлено про незначну кількість несприятливих реакцій у згаданих когорті осіб.

Очікують на оцінку цих даних органами регулювання та результатів подальших випробувань на третьому етапі досліджень.

Профілактичне лікування мігрені, пов'язаної з менструацією

Зниження рівня естрогену перед початком менструації є відомим тригером мігрені. Так, у жінок мігрень спостерігається частіше, має вираженіший характер і важче піддається лікуванню безпосередньо перед і під час менструації (Vetvik et al., 2012; MacGregor et al., 2007).

До того ж в окремих жінок спостерігається суто менструальна мігрень, яка переважно виникає в період від двох днів до початку менструації до трьох днів після. Тому для таких пацієнтів можна застосовувати передменструальну стратегію. Менструальний цикл має бути регулярним, щоб лікування було ефективним.

Триптани

Дані метааналізу застосування триптанів у разі менструальної мігрені засвідчили, що вони мають змогу зменшити її виникнення порівняно з плацебо.

Фроватриптан раз на добу та двічі на день також був ефективним щодо зменшення вторинних ознак тяжкості мігрені та необхідності медикаментозних препаратів. Побічні ефекти, пов'язані з прийомом ліків, були низькими та подібними до плацебо для обох дозувань.

Золмітриптан у дозі 2,5 мг двічі та тричі на день також зменшує потребу щодо використання ліків, а побічні ефекти, пов'язані з лікарськими засобами, подібні до ефекту плацебо у двох невеликих дослідженнях (Hu et al., 2013). Результати плітного відкритого дослідження, у якому оцінювали дієвість фроватриптану проти трансдермальних

Таблиця 2. Дозування лікарських засобів для зменшення ознак менструальної мігрені

Триптани	NNT	Кількість пацієнтів
Фроватриптан 2,5 мг щодня	7,22	633
Фроватриптан по 2,5 мг двічі на день	3,90	584
Нарациптан 1 мг двічі на день *	7,99	392
Золмітриптан 2,5 мг двічі на день	4,98	80
Золмітриптан 2,5 мг тричі на день	2,52	83

Адаптовано згідно з Pharmacological management of migraine. Edinburgh: SIGN, 2018. №155. 52 p.

Примітка. * У Великій Британії 1 мг двічі на добу не застосовують. NNT стосовно дозування 2,5 мг щодня не дійсне.

естрогенів або напроксену, засвідчили, що частота менструальної мігрені була значно меншою в разі застосування фроватриптану, ніж при інших методах терапії (Nierenburg et al., 2015).

Фроватриптан (2,5 мг двічі на день) слід розглядати як профілактичний засіб для лікування у жінок із передменструальною мігренню від двох до трьох днів після початку кровотечі.

Золмітриптан (2,5 мг тричі на добу) або наратриптан (2,5 мг двічі на день) можна вважати альтернативним засобом фроватриптану при профілактичному лікуванні в жінок із передменструальною мігренню від двох до трьох днів після початку кровотечі.

Жінкам, які страждають на менструальну мігрень і вживають триптани впродовж місяця, необхідно повідомити, що додаткова передменструальна профілактика може бути асоційована з надмірним прийманням антимігренозних препаратів. У таблиці 2 наведено дозування медикаментозних засобів, які необхідні для лікування менструальної мігрені триптанами.

Нестероїдні протизапальні препарати

Результати одного РКД засвідчили значне зменшення головного болю в разі застосування напроксену, що сягало понад 50 % після трьох місяців, порівняно з плацебо. Як відомо, це замале значення для очікуваного ефекту дії лікарського засобу (Nierenburg et al., 2015).

Естрогени

Існують дані одного невеликого перехресного РКД (n = 37), де оцінювали застосування естрадіолу для лікування передменструального мігренозного болю з десятого дня після першої доби піку фертильності до другого повного дня менструації.

Отримані результати засвідчили зменшення кількості мігрені на 22 %, проте з наступним відновленням до 40 % упродовж п'яти днів після приймання естрадіолу (Nierenburg et al., 2015).

Підготувала **Юлія Крамар**

Оригінальний текст документа читайте на сайті www.sign.ac.uk