

Профілактична фармакотерапія епізодичного мігренозного головного болю в амбулаторних умовах

Мігрень — це поширений тяжкий інвалідизувальний стан, що спричиняє значний тягар як для суспільства, так і для системи охорони здоров'я. Американська колегія терапевтів (ACP, 2025) розробила настанови для лікарів, які надають допомогу пацієнтам з епізодичним мігренозним головним болем в амбулаторних умовах. До вашої уваги представлено короткий огляд основних положень цього документа, викладеного в публікації A. Qaseem et al. «Prevention of Episodic Migraine Headache Using Pharmacologic Treatments in Outpatient Settings: A Clinical Guideline From the American College of Physicians» видання *Ann Intern Med*. [Epub 4 February 2025].

Мігрень є посідає друге місце серед причин інвалідизації дорослих осіб у світі (вираженої як роки, прожиті з інвалідністю). Крім того, є головною причиною втрати працездатності особами жіночої статі віком 15–49 років (Steiner et al., 2020; Global health metrics: headache disorders, 2020). Уражає мігрень приблизно 16 % населення США, причому жінки страждають частіше, ніж чоловіки (21 проти 11 %) (Burch et al., 2021). Як відомо, поширеність мігрені є непропорційною серед дорослих віком 18–44 років (18 %), безробітних (21 %) і осіб із доходом сім'ї < 35 тис. доларів на рік (20 %) (Burch et al., 2018). Протягом останніх 30 років у США зросла частота інвалідизації, пов'язаної з мігренню, хоча при цьому її поширеність залишалася відносно стабільною (Cohen et al., 2024). За статистикою, мігрень є причиною приблизно 4 млн відвідувань відділень невідкладної допомоги та понад 4,3 млн візитів до медзакладів на рік (Burch et al., 2021). Вона становить серйозну проблему для здоров'я та зумовлює значний економічний тягар, зокрема у США — понад 78 млрд доларів щорічно, витрачених на охорону здоров'я та зумовлених втратою продуктивності осіб, що працюють (Gooch et al., 2017).

Для перебігу мігрені характерні періодичні епізоди головного болю з аурую (сенсорними розладами) або без неї, середньої або сильної інтенсивності, що тривають від 4 до 72 годин. Біль, як правило, має пульсуючий характер і часто супроводжується нудотою, блюванням, світлобоязню або фонофобією. Інвалідизувальна мігрень може заважати повсякденній активності та чинити негативний вплив на якість життя. Основною метою профілактики є зменшення частоти та тяжкості мігренозного головного болю. Профілактична фармакотерапія епізодичної мігрені мають враховувати її частоту, тяжкість, тривалість і наявність функціональних порушень.

Нині спостерігається тенденція недостатнього діагностування та лікування пацієнтів із мігренню; зокрема профілактичну фармакотерапію за цим показанням отримує лише незначна частка осіб. Так, за даними дослідження R. B. Lipton et al. (2022), 40 % осіб, які мали право на профілактичну фармакотерапію мігрені, її отримували лише 17 %.

Фармакологічні методи лікування були розроблені для цілей, відмінних від профілактики мігрені, і застосовуються поза затвердженими показаннями (як-от терапія інгібіторами ангіотензинперетворювального ферменту [іАПФ] і блокаторами рецепторів ангіотензину II [БРА]).

Використання інших фармакологічних опцій схвалено Управлінням із контролю за якістю харчових продуктів і лікарських засобів США (FDA) для профілактики мігрені, наприклад терапія пропранололом, топіраматом, вальпроатом; антагоністами пептиду, кодованого геном кальцитоніну (CGRP), — гепантами; препаратами моноклональних антитіл до CGRP.

Сфера застосування рекомендацій

Американська колегія терапевтів (АСР) розробила клінічну настанову, що містить рекомендації щодо визначення пріоритетних підходів серед ефективних фармакологічних методів профілактичного лікування осіб з епізодами мігренозного головного болю. Рекомендації розроблено на підставі якісних доказів щодо переваг і шкоди цих методів, з урахуванням вподобань пацієнтів та даних про економічну ефективність (Damen et al., 2025; Yang et al., 2025).

Представлені рекомендації стосуються лікування дорослих пацієнтів з епізодичною мігренню (які не є вагітними або не годують грудьми). Більшість учасників досліджень були жінками репродуктивного віку, які страждали на епізодичний мігренозний головний біль з ауруо або без неї; середня частота головного болю становила 7–8 днів на місяць (2–14 днів на місяць). Пацієнти раніше розпочинали лікування для профілактики епізодичного мігренозного головного болю, яке виявилось неефективним.

Вибір втручання

Комітет із клінічних рекомендацій АСР визначав методи фармакотерапії на підставі даних наукової літератури та думок експертів, застосовуючи такі критерії, як доступність у США, наявність доказів на підтвердження очікуваної дії (порівняно з плацебо) в опублікованих систематичних оглядах, відповідність критеріям прийнятності, визначеним у систематичному огляді порівняльної ефективності (Damen et al., 2025).

На рисунку представлено додаткову інформацію щодо вибору відповідного лікування. Огляд порівняльної дії охоплював такі методи фармакотерапії:

- іАПФ — лізиноприлу.
- Протинападкових препаратів (ПНП) — топірамату та вальпроату.
- БРА — кандесартану й телмісартану.
- β -адреноблокаторів — метопрололу й пропранололу.
- Гепантів — атогепанту й римегепанту.
- Моноклональних антитіл до CGRP — ептінезумабу, еренумабу, фреманезумабу й галканезумабу.
- Селективних інгібіторів зворотного захоплення серотоніну (C133C) та селективних інгібіторів зворотного захоплення серотоніну та норадреналіну (C133CH) — флуоксетину й венлафаксину.
- Трициклічних антидепресантів (ТЦА) — амітриптиліну.
- Поєднання будь-яких із цих методів лікування.

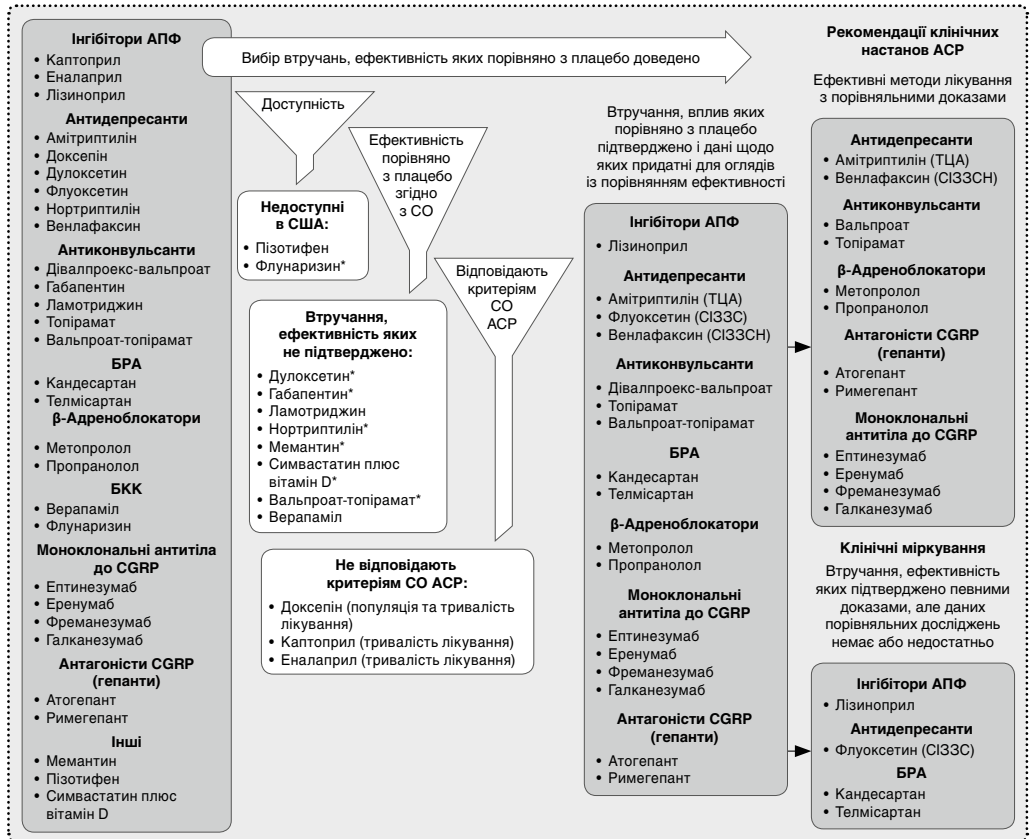
Ці рекомендації стосуються дорослих пацієнтів з епізодичним мігренозним головним болем (1–14 днів із головним болем на місяць), які лікуються в амбулаторних умовах. Вони не стосуються дорослих осіб, які страждають від хронічної мігрени (≥ 15 днів із головним болем на місяць) або хронічного кластерного головного болю (як-от сильний головний біль, що виникає кілька разів на день, причому кожний такий напад триває тижнями або місяцями).

Настанову розроблено для терапевтів та інших медпрацівників, які надають допомогу дорослим з епізодичним мігренозним головним болем в амбулаторних умовах.

Комітет із клінічних рекомендацій АСР розробив цю настанову відповідно до системи оцінювання та дослідження ефективності рекомендацій (GRADE), принципи якої відображено в таблиці (Schünemann et al., 2013).

Рекомендації базуються на результатах супровідного систематичного огляду та мережевому метааналізі даних рандомізованих контрольованих досліджень із тривалістю лікування щонайменше 12 тижнів і подальшим спостереженням, у межах яких автори порівнювали переваги та шкоду фармакотерапії для профілактики епізодів мігренозного головного болю (Damen et al., 2025).

Члени Комітету з клінічних рекомендацій АСР та експертної групи незалежно оцінювали важливість клінічних результатів для прийняття рішень, визначаючи їх як «критичні», «важливі» або «менш важливі».



Примітки: АПФ — ангіотензинперетворювальний фермент; АСР — Американська колегія терапевтів; БРА — блокатори рецепторів ангіотензину II; БКК — блокатори кальцієвих каналів; CGRP — пептид, пов'язаний із геном кальцитоніну; СО — систематичні огляди; СІЗЗС — селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну; СІЗЗСН — селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну й норадреналіну; ТЦА — трициклічні антидепресанти; * виключено до того, як протокол було опубліковано.

Рисунок. Вибір фармакотерапевтичних втручань

Адаптовано згідно з A. Qaseem et al. Prevention of Episodic Migraine Headache Using Pharmacologic Treatments in Outpatient Settings: A Clinical Guideline From the American College of Physicians. *Ann Intern Med.* [Epub 4 February 2025].

Рейтинг клінічних результатів

Результати, оцінені як критичні:

- Кількість днів приймання препаратів для невідкладного лікування.
- Побічні явища.
- Припинення лікування через побічні явища.
- Відвідування відділення невідкладної допомоги.
- Госпіталізація.
- Тривалість нападів мігрені.
- Частота нападів мігрені.
- Інвалідизація, пов'язана з мігренню.
- Фізична активність.
- Якість життя.
- Серйозні побічні явища.

Результати, оцінені як важливі:

- Емоційне функціонування.

Таблиця. Оцінювання достовірності доказів і сили рекомендацій у клінічних настановах АСР відповідно до системи GRADE

Оцінювання достовірності доказів			
Висока	Упевненість щодо того, що отриманий ефект близький до очікуваного (втручання «спричиняє» ефект)		
Середня	Помірна впевненість: отриманий ефект, можливо, буде близьким до очікуваного, але є значна ймовірність того, що він буде суттєво відрізнятися (втручання «ймовірно спричиняє» ефект)		
Низька	Упевненість в оцінці ефекту є обмеженою: отриманий ефект може суттєво відрізнятися від очікуваного (втручання «може спричинити» ефект)		
Оцінювання сили рекомендацій			
Сила	Співвідношення користі та шкоди	Популяція пацієнтів	Практичні висновки
Сильна (АСР рекомендує)	Упевненість у тому, що користь явно переважає ризики та тягар (або навпаки)	Застосовується до більшості пацієнтів у більшості випадків	Лише сильні рекомендації можуть розглядатися як індикатори якості для управління розробкою програм щодо забезпечення, звітування та фінансування
Умовної сили (АСР пропонує)	Переваги, ймовірно, переважають ризики та тягар (або навпаки), але є значна невизначеність	Застосовується до багатьох пацієнтів, але може варіювати залежно від обставин або цінностей та вподобань пацієнта	Формування стратегії вимагатиме ґрунтовних дискусій та залучення багатьох зацікавлених сторін. Крім того, стратегії, найімовірніше, будуть відрізнятися в різних регіонах. Показники якості мають фокусуватися на належному обговоренні варіантів ведення пацієнтів

Примітки: АСР — Американська колегія терапевтів; GRADE — система оцінювання, розробки та дослідження ефективності рекомендацій.
Адаптовано згідно з Н. Schünemann et al. Handbook for grading the quality of evidence and the strength of recommendations using the GRADE approach. Eds. *GRADE Handbook*. Updated October 2013.

- Соціальна діяльність.
- Продуктивність праці (Qaseem et al., 2025).

Пріоритетними результатами, які оцінювали щодо достовірності доказів, були: частота епізодів мігрені, їх тривалість, кількість днів приймання препаратів для невідкладного лікування, частота відвідувань відділень невідкладної допомоги у зв’язку з мігренню; інвалідизація, пов’язану з мігренню; якість життя, фізична активність та припинення лікування через побічні ефекти. Крім того, останні фіксували на підставі інформації в Інструкціях для медичного застосування, що відповідає вимогам FDA, та даних відповідних досліджень (якщо різниця між групами за частотою побічних ефектів становила $\geq 5\%$).

Рекомендації

Рекомендація 1

Для запобігання епізодичному мігренозному головного болю в дорослих пацієнтів (які не є вагітними) в амбулаторних умовах розпочніть монотерапію, вибравши один із таких методів фармако-терапії:

- β-адреноблокатор (метопролол або пропранолол).
- ПНП (вальпроат).
- СІЗЗСН (венлафаксин).
- ТЦА (амітриптилін) (умовна рекомендація; докази з низьким рівнем достовірності).

Рекомендація 2

Використовуйте монотерапію гепантом (атогепантом або римегепантом) або препаратом моноклональних антитіл до CGRP (ептинезумабом, еренумабом, фреманезумабом або галканезумабом) для запобігання епізодам мігренозного головного болю в дорослих пацієнтів (які не є вагітними) в амбулаторних умовах, якщо вони не переносять терапію β-адреноблокатором (метопрололом або пропранололом), ПНП вальпроатом, СІЗЗСН венлафаксином або ТЦА амітриптиліном або не відповідають у належний спосіб на пробний курс (пробні курси) лікування зазначеними препаратами (*умовна рекомендація; докази з низьким рівнем достовірності*).

Рекомендація 3

Монотерапію ПНП топіраматом використовуйте для запобігання епізодам мігренозного головного болю в дорослих пацієнтів (які не є вагітними), якщо вони не переносять терапію β-адреноблокатором (метопрололом або пропранололом), ПНП вальпроатом, СІЗЗСН венлафаксином або ТЦА амітриптиліном або не відповідають у належний спосіб на початковий пробний курс (курси) лікування цими препаратами, а також на подальший пробний курс (курси) лікування гепантом (атогепантом або римегепантом) або препаратом моноклональних антитіл до CGRP (ептинезумабом, еренумабом, фреманезумабом або галканезумабом) (*умовна рекомендація; докази з низьким рівнем достовірності*).

У разі виборі відповідної фармакотерапії, зокрема для запобігання нападам епізодичної мігрєні, необхідно використовувати інформований підхід до прийняття таких рішень і обговорювати переваги, ризики, вартість лікування, зважаючи на вподобання пацієнтів (наприклад, фінансовий тягар і спосіб лікування), протипоказання, вагітність і репродуктивний стан у жінок, наявність супутніх захворювань і доступність препаратів.

Обґрунтування

Комітет із клінічних рекомендацій АСР як основні чинники для обґрунтування цих настанов використовував економічні дані та вподобання пацієнтів, оскільки щодо клінічної користі жоден рекомендований метод профілактичного лікування для запобігання епізодам мігренозного головного болю не має явних переваг над іншими.

Винятком є докази з низьким рівнем достовірності щодо невеликої, але сприятливої клінічної користі застосування β-адреноблокаторів і препаратів моноклональних антитіл до CGRP порівняно з лише одним іншим препаратом для профілактики мігрєні (топіраматом): головню завдяки меншій частоті припинення призначеного лікування через побічні ефекти, а також через зниження частоти епізодів мігрєні та зменшення потреби в застосування ліків як засобів невідкладної терапії.

Застосування препаратів моноклональних антитіл до CGRP також може сприяти зменшенню частоти епізодів мігрєні порівняно з терапією вальпроатом, а на тлі застосування венлафаксину може зменшуватися тривалість епізодів мігрєні порівняно з терапією амітриптиліном (*дані з низьким рівнем достовірності*).

Однак усі інші дані клінічних досліджень щодо з'ясування пріоритетів (зокрема шкоди) або були недостатньо достовірними, або не повідомлялися, тож укладачі дійшли висновку, що користь таких порівнянь є доволі не визначеною. Більшість даних, залучених до аналізу пріоритетності отриманих результатів, засвідчили брак порівняльних відмінностей, зокрема терапевтичного ефекту, а також порівняльних доказів або даних порівняння (Damen et al., 2025).

Як зазначають автори настанов, є декілька відмінностей, зокрема в разі застосування β-адреноблокаторів можливе зменшення кількості випадків припинення лікування через побічні ефекти

порівняно з терапією топірамом (на 157 подій на 1 тис. осіб, які отримували лікування) (*докази з низьким рівнем достовірності*).

Порівняно з топірамом застосування препаратів моноклональних антитіл до CGRP може сприяти: зниженню частоти епізодів мігрені (на 0,80 доби на місяць) і скороченню потреби в прийманні препаратів для невідкладного лікування (на 1,02 доби менше на місяць) (*докази низької достовірності*); імовірно, зменшенню частоти припинення лікування через побічні ефекти (на 162 події на тисячу осіб, які отримували лікування) (*докази помірної достовірності*).

Застосування препаратів моноклональних антитіл до CGRP також може сприяти зменшенню частоти епізодів мігрені (на 0,76 доби на місяць) порівняно з терапією вальпроатом (*докази з низьким рівнем достовірності*), а лікування венлафаксином ефективніше, ніж приймання амітриптиліну зменшує тривалість нападу мігрені (на 6,11 год) (*докази з низькою достовірністю*).

Автори настанов також наголосили на доволі поганій переносимості застосування топірама порівняно з β -адреноблокаторами та препаратами моноклональних антитіл до CGRP. Втім, дійшли висновку, що в інших аспектах відмінності щодо бажаних терапевтичних ефектів були незначними, а дані щодо них — суперечливими (або їх бракувало щодо пріоритетності отриманих результатів).

Нині також бракує даних, які б уможливили порівняння співвідношення вартість / ефективність для фармакологічних класів. Якщо порівнювати застосування окремих препаратів, то вартість лікування атогепантом, римегепантом, ептінезумабом, еренумабом, фреманезумабом і галканезумабом була значно вищою, ніж вартість терапії метопрололом, пропранололом, амітриптиліном, топірамом і вальпроатом.

Власне, автори об'єднали доказові дані досліджень (*помірної достовірності*) щодо надання пацієнтами переваги лікуванню пероральними засобами над ін'єкційним способом (препаратів моноклональних антитіл до CGRP) і висловили припущення, що для осіб, які страждають від нападів мігрені більш значущими можуть бути переваги щодо лікування (як-от зменшення саме частоти таких нападів), ніж наявність побічних ефектів (*докази з низьким рівнем достовірності*).

Побічні ефекти

Для різних класів препаратів профілі побічних ефектів різняться, але більшість препаратів асоційовані із загальним легкими побічними ефектами, як-от парестезія, біль, зниження фізичної активності, висип або запаморочення. Терапія топірамом була пов'язана з більшою кількістю побічних ефектів, що позначилося на визначенні пріоритетних менш дорогих методів лікування з подібною ефективністю та більш сприятливими профілями побічних реакцій.

Під час обговорення варіантів профілактичного лікування мігрені клініцисти мають інформувати таких пацієнтів щодо профілів побічних ефектів та брати до уваги попередження FDA щодо рекомендованих методів лікування. Порівняльних даних для будь-якого оціненого лікування щодо частоти відвідувань відділення невідкладної допомоги та показників фізичної активності недостатньо.

Рекомендації не передбачають застосування іАПФ лізиноприл, БРА кандесартан і телмісартан та СІЗЗС флуоксетин через брак порівняльних досліджень або недостатню достовірність доказів щодо пріоритетних результатів.

Уподобання пацієнтів

Доказові дані клінічних досліджень щодо цінностей і вподобань пацієнтів свідчать, що для них, імовірно, важливішим є вплив лікування мігрені на результати (ефективність), а не побічні ефекти (*докази з низьким рівнем достовірності*).

Зокрема, тривалість нападів головного болю та його вплив на повсякденну активність були важливішими, ніж рецидиви мігрені (*докази з високим рівнем достовірності*), а її тяжкість могла бути важливішою за частоту таких нападів (*докази з низьким рівнем достовірності*).

Тривалість нападів мігрені та її тяжкість могли бути важливішими за побічні ефекти (*докази з низьким рівнем достовірності*). Проте спосіб застосування лікарських засобів для профілактики

епізодичного мігренозного головного болю так само важливий, як і їх вплив на частоту мігрені (*докази з помірним рівнем достовірності*) (Yang et al., 2025).

Як правило, пацієнти, які страждають на мігрень, віддають перевагу лікуванню пероральними засобами над ін'єкційними (*докази з помірним рівнем достовірності*).

Нерідко можуть виникати труднощі з вибором бажаних методів лікування через брак суттєвих відмінностей у пріоритетних результатах між фармакологічними методами лікування. Перевагу рекомендовано надавати використанню амітриптиліну, препаратів моноклональних антитіл до CGRP та C133C / C133CH.

Чинниками, які зумовили ці переваги, були показники співвідношення ймовірної користі та шкоди, вартість лікування. Якщо вартість лікування не брали до уваги для прийняття відповідного рішення, перевагу віддавали препаратам моноклональних антитіл до CGRP, а за її врахування — іншим, менш дорогим альтернативам.

Клінічні міркування

У настанові оцінювали порівняльну ефективність ліків, що є дієвими для запобігання епізодичній мігрені, щоб допомогти клініцистам визначити, які препарати використовувати для профілактики:

- Перед початком будь-якого фармакологічного лікування для запобігання нападам епізодичної мігрені дослідіть, чи існують модифіковані тригери та чинники, які можуть спричинити гострий мігренозний головний біль. Крім того, обговоріть важливість зміни способу життя, як-от вживання достатньої кількості води, регулярний і достатній сон, фізична активність. Також оцініть, чи використовує пацієнт відповідні ліки достатньої ефективності для невідкладного лікування нападів мігрені.
- Наразі бракує доказових визначень або порогових значень, які можна використовувати як орієнтир для початку фармакологічного лікування з метою профілактики епізодів мігренозного головного болю. Розгляньте призначення фармакотерапії для профілактики нападів мігрені пацієнтам, які відчувають сильний виснажливий головний біль, попри адекватне невідкладне лікування, а також тим, хто не переносить невідкладні заходи, має протипоказання до цього або використовує їх частіше, ніж рекомендовано.
- Наголосіть, що дотримання призначеного фармакологічного лікування має вирішальне значення, оскільки поліпшення стану може відбуватися поступово, а ефект стане очевидним лише після перших кількох тижнів.
- Через доволі схожі клінічні переваги рекомендованих методів лікування АСР варто розглянути їхню вартість як ключовий чинник у визначенні пріоритетності методів профілактики мігрені. Під час вибору найприйнятнішого ретельно оцініть економічні аспекти та особисті вподобання пацієнта.
- Якщо рекомендована терапія не переноситься або призводить до неадекватної відповіді, розгляньте призначення іАПФ (лізіноприлу), БРА (кандесартану або телмісартану) або C133C (флуоксетину).
- Із пацієнтками дітородного віку, вагітними та жінками, які годують грудьми, обговоріть побічні ефекти фармакологічного лікування під час вагітності та лактації.
- Розпочніть фармакотерапію для профілактики мігрені з призначення низької дози препарату та поступово збільшуйте її до досягнення бажаних результатів.
- Змініть профілактичну фармакотерапію, якщо пацієнт не отримав адекватної відповіді упродовж прийнятого випробувального періоду (зазвичай це 2–3 місяці) або раніше, якщо наявні побічні ефекти.
- Використання щоденника головного болю може допомогти визначити ефективність лікування, виявити надмірне приймання аналгетиків, а також уможливити спостереження за прогресуванням мігрені. Існує невизначеність щодо того, чи слід (і коли саме) припиняти профілактичне лікування мігрені. Однак варто розглянути можливість переоцінювання балансу користі, шкоди та витрат із пацієнтом.

- Певні психотерапевтичні втручання, як-от когнітивно-поведінкова терапія (КПТ), навчання релаксації або КПТ, основана на усвідомленості (майндфулнес), окремо або в поєднанні з іншими компонентами можуть зменшити частоту мігренозного головного болю, а процес навчання, спрямований на зміну поведінки такого пацієнта, також може зменшити ступінь його непрацездатності, пов'язаної з мігренню (Treadwell et al., 2024).
- Як зазначають дослідники, слід призначати менш дорогі препарати для лікування пацієнтів із мігренню (Choudhry et al., 2016).

Призначення лікування пацієнтам з епізодичним мігренозним болем поза затвердженими показаннями

Порівняльні докази не є переконливими для надання рекомендацій щодо призначення іАПФ (лізиноприлу), БРА (кандесартану та телмісартану) й СІЗЗС (флуоксетину). Ці методи лікування висвітлено в розділі «Клінічні міркування».

Є обмежені доказові дані, отримані в клінічних дослідженнях із невеликими розмірами вибірки та ризиком системної помилки від «деякого» до «високого» рівня, що підтверджують ефективність терапії, але даних про їхню порівняльну дію бракує або недостатньо.

Нині немає рекомендацій щодо використання комбінованої терапії топірамамом та амітриптиліном, зокрема через недостатність додаткової користі порівняно з монотерапією та потенційне збільшення частоти побічних ефектів у разі застосування обох препаратів одночасно.

Прогалини в отриманих доказових даних клінічних досліджень і потреба в майбутніх випробуваннях

Члени Комітету з клінічних рекомендацій АСР наголошують на потребі в спланованих у належний спосіб порівняльних клінічних дослідженнях щодо ефективності (зокрема економічної) усіх відповідних фармакологічних методів для профілактичного лікування пацієнтів з епізодичним мігренозним головним болем.

Крім того, як зазначають автор установ, необхідно також оцінити отримані результати лікування осіб з епізодичним мігренозним головним болем, орієнтовані саме на пацієнта (як-от показники якості життя).

У майбутніх клінічних дослідженнях, на думку авторів настанов, також слід проаналізувати вплив медикаментозного лікування на підгрупи пацієнтів із мігренню, визначені за віком, расовою та етнічною належністю.

*Підготувала **Наталія Купко***

*Оригінальний текст документа читайте на сайті
www.acponline.org*