

# Praktyczne wytyczne dotyczące farmakologicznego leczenia migrenowego bólu głowy u dzieci i młodzieży

## Raport American Academy of Neurology Quality Standards Subcommittee oraz Practice Committee of the Child Neurology Society

D. Lewis, MD; S. Ashwal, MD; A. Hershey, MD; D. Hirtz, MD; M. Yonker, MD i S. Silberstein, MD

**Streszczenie** – *Cel:* Przegląd danych naukowych dotyczących farmakologicznego leczenia migrenowego bólu głowy u dzieci. *Metody:* Autorzy dokonali przeglądu literatury medycznej dotyczącej badanego tematu, opracowując streszczenia badań naukowych i oceniając ich wiarygodność. Zalecenia sformułowano na podstawie czterostopniowej klasyfikacji wiarygodności danych i jakości metodologii. Leczenie doraźne i zapobiegawcze analizowano oddzielnie. *Wyniki:* Autorzy wyszukali i przeanalizowali 166 artykułów. Oceniono 5 leków stosowanych w leczeniu doraźnym. Sumatryptan podawany donosowo w postaci aerozolu oraz ibuprofen są skuteczniejsze niż placebo i dobrze tolerowane. Paracetamol jest prawdopodobnie skuteczniejszy niż placebo i dobrze tolerowany. Ryzatryptan i zolmitryptan były bezpieczne i dobrze tolerowane, ale nie okazały się skuteczniejsze niż placebo. Oceniono także 12 leków stosowanych w leczeniu zapobiegawczym. Flunaryzyna jest prawdopodobnie skuteczna. Niewystarczające są natomiast dane dotyczące stosowania cyproheptadyny, amitriptyliny, soli semisodowej kwasu walproinowego (*w Polsce dostępne są inne sole kwasu walproinowego – przyp. red.*), topiramatu i lewetiracetamu. Dane dotyczące propranololu i trazodonu były sprzeczne. Nie potwierdzono skuteczności pizotyfenu, nimodypiny ani klonidyny. *Wnioski:* W doraźnym leczeniu migreny u dzieci (starszych niż 6 lat) należy rozważyć ibuprofen, który okazał się skuteczny, i paracetamol, który prawdopodobnie jest skuteczny. U młodzieży (starszych niż 12 lat) skuteczny jest sumatryptan w postaci aerozolu donosowego; należy rozważyć jego zastosowanie w leczeniu napadu migreny. W leczeniu zapobiegawczym można rozważyć flunaryzynę, która jest prawdopodobnie skuteczna, ale nie jest dostępna w USA. Nie można sformułować żadnych innych zaleceń dotyczących zapobiegawczego leczenia migreny u dzieci i młodzieży, ponieważ dostępne dane są sprzeczne lub niewystarczające. Zaskakująco mało danych dotyczących tak częstego zagadnienia klinicznego u dzieci i młodzieży pochodzi z badań klinicznych z randomizacją, w których wyniki leczenia oceniono bez znajomości przynależności pacjentów do grup terapeutycznych.

Migrenowy ból głowy jest częsty u dzieci, a częstość jego występowania zwiększa się w okresie dojrzewania.<sup>1-6</sup> Stwierdza się go u 3% dzieci w wieku 3–7 lat, odsetek ten zwiększa się do 4–11% u dzieci w wieku

Wytyczne zostały przyjęte przez American Academy of Pediatrics and American Headache Society.

Artykuł został zaakceptowany przez QSS 27 kwietnia 2004 roku, przez Practice Committee 7 sierpnia 2004 roku i przez AAN Board of Directors 16 października 2004 roku.

Z: Division of Child Neurology (dr Lewis), Department of Pediatrics, Children's Hospital of the King's Daughters, Eastern Virginia Medical School, Norfolk; Division of Child Neurology (dr Ashwal), Department of Pediatrics, Loma Linda University School of Medicine, CA; Department of Neurology (dr Hershey), Children's Hospital Medical Center, Cincinnati, OH; National Institute of Neurological Disorders and Stroke (dr Hirtz), NIH, Bethesda, MD; Division of Child Neurology (dr Yonker), Department of Pediatrics, AI Dupont Hospital for Children, Wilmington, DE oraz Jefferson Headache Center (dr Silberstein), Jefferson University, Filadelfia, PA, USA.

Praca wpłynęła 11 maja 2004 r.; przyjęto do druku 8 września 2004 r.

Korespondencję oraz prośby o kopie należy kierować do: American Academy of Neurology, 1080 Montreal Avenue, St. Paul, MN 55116 USA.

D.L. otrzymał granty na badania naukowe od firm Astra-Zeneca, Ortho-McNeil, Merck, American Home Products, GlaxoSmithKline, Abbott Laboratories i Eli Lilly. A.H. otrzymał granty od firm MedPointe, Pfizer i Ortho-McNeil, pozostaje w radzie doradczej firm Astra-Zeneca i Ortho-McNeil, otrzymał granty udzielone przez firmy GlaxoSmith-Kline, Ortho-McNeil i UCB Pharma oraz uczestniczył w badaniach leków sponsorowanych przez firmy AstraZeneca, GSK, Ortho-McNeil, Johnson & Johnson i Abbott Laboratories. M.Y. otrzymał granty na badania naukowe od firm Ortho-McNeil i Astra-Zeneca. S.S. wchodzi w skład rad doradczych i urzędów rzecznika oraz służy jako konsultant firm Abbott, Allergan, AstraZeneca, Eli Lilly, GlaxoSmithKline, Johnson & Johnson, Merck, Metis, NPS, Pfizer, Pozen, UCB Pharma i X-Cel Pharmaceuticals; otrzymuje także środki finansowe na badania naukowe od firm Abbott, Allergan, AstraZeneca, Eli Lilly, GlaxoSmithKline, Johnson & Johnson, Medtronic, Merck, NPS, Pfizer, Pozen, UCB Pharma i X-Cel Pharmaceuticals.

NEUROLOGY 2004;63:2215–2224

7–11 lat i 8–23% – w wieku od 11 do ponad 15 lat. Średni wiek w chwili zachorowania wynosi 7,2 roku u chłopców i 10,9 roku u dziewcząt.<sup>7,8</sup>

Diagnostykę dziecka, które skarży się na nawracające bóle głowy, należy zacząć od zebrania dokładnego wywiadu chorobowego i rodzinnego oraz przeprowadzenia pełnego badania fizykalnego (uwzględniającego ocenę podstawowych czynności życiowych, zwłaszcza pomiar ciśnienia tętniczego) i neurologicznego, obejmującego także badanie dna oczu. Niedawno opublikowano praktyczne wytyczne dotyczące diagnostyki klinicznej oraz laboratoryjnej dzieci i młodzieży z nawracającymi bólami głowy.<sup>9</sup>

Rozpoznawanie samoistnych bólów głowy u dzieci opiera się głównie na kryteriach klinicznych opracowanych przez International Headache Society (IHS, 1988).<sup>10</sup> W 2004 roku IHS opublikowało uaktualnioną klasyfikację samoistnych (np. migrena bez aury lub z aurą) i objawowych bólów głowy (International Classification of Headache Disorders; ICHD-2; tab. 1.).<sup>11</sup> Kryteria opracowane w 1988 roku okazały się zbyt ograniczające w stosunku do bólów głowy u młodszych dzieci. Kryteria zastosowane w ICHD-2 w większym stopniu uwzględniają poszczególne etapy rozwoju w wieku dziecięcym.<sup>12–16</sup> Uzgodnione kryteria rozpoznawania migreny u dzieci są podstawą przyszłych badań dotyczących leczenia bólu głowy w tej grupie wiekowej.

Warunkiem skutecznego leczenia migreny u dzieci i młodzieży jest indywidualne dostosowanie terapii w zależności od stopnia niesprawności spowodowanej bólem głowy, po rozważeniu zarówno metod farmakologicznych, jak i nefarmakologicznych. Nie wszystkie dzieci wymagają leczenia farmakologicznego. Leczenie migrenowego bólu głowy u dzieci i młodzieży stwarza trudności rodzicom i lekarzom. Ustalenie właściwego rozpoznania, ocena nasilenia bólu i wykrycie współistniejących objawów są trudne u młodszych dzieci, które nie potrafią wyrazić swoich dolegliwości. Objawy chorób zakaźnych i alergicznych oraz zaburzenia czynności przewodu pokarmowego mogą u dzieci naśladować objawy migreny, utrudniając ustalenie właściwego rozpoznania. Lek przepisany w celu leczenia migreny może się okazać nieskuteczny, jeżeli dziecko cierpi na inną chorobę, która przypomina lub wywołuje migrenę. Równie ważną przyczyną trudności w stosowaniu leków doraźnych lub zapobiegawczych, które okazały się skuteczne u dorosłych, jest brak odpowiednich badań klinicznych dotyczących bezpieczeństwa oraz skuteczności tych leków u dzieci i młodzieży.

W przedstawianym artykule dokonano przeglądu danych naukowych dotyczących farmakologicznego leczenia migreny u dzieci i młodzieży. Nie zajmowano się natomiast nefarmakologicznymi lub behawioralnymi metodami leczenia.

**Opis analizy danych.** W opracowaniu przedstawianych praktycznych wytycznych wzięły udział trzy organizacje: American Academy of Neurology (AAN), Child Neurology Society oraz American Headache So-

**Tab. 1.** Klasyfikacja bólów głowy International Headache Society z 2004 roku: kryteria rozpoznania migreny bez aury u dzieci<sup>11</sup>

- 
- A.  $\geq 5$  napadów spełniających kryteria B–D
  - B. napad bólu głowy trwający 1–72 godzin
  - C. ból głowy ma co najmniej 2 z następujących 4 cech:
    - 1. występuje obustronnie lub jednostronnie (w okolicy czołowej/skroniowej)
    - 2. jest pulsujący
    - 3. ma umiarkowane lub duże nasilenie
    - 4. nasila się pod wpływem zwykłej aktywności fizycznej
  - D. Bólowi głowy towarzyszy co najmniej 1 z następujących objawów:
    - 1. nudności i(lub) wymioty
    - 2. nadwrażliwość na światło i nadwrażliwość na dźwięk (można ustalić na podstawie zachowania)
- 

ciety. Członkowie American Academy of Neurology dokonali przeglądu rękopisu. Korzystając z pomocy AAN i University of Minnesota Biomedical Information Services Research Librarian, przeszukano skomputeryzowane bazy danych publikacji naukowych (Medline, Current Contents), poszukując artykułów dotyczących badanego tematu, które ukazały się od 1980 roku do grudnia 2003 roku. Zastosowano następujące słowa kluczowe: ból głowy (*headache*), migrena (*migraine*), dzieci i młodzież (*children and adolescents*) oraz leczenie (*treatment*). Przedział wiekowy 3–18 lat przyjęto na podstawie danych z piśmiennictwa, wskazujących, że większość dzieci zgłaszających się do pediatry lub neurologa z powodu bólu głowy należy do tej grupy wiekowej. Przeszukując bazy danych, uwzględniono czasopisma ukazujące się w języku angielskim i innych językach. Analizą objęto tylko te badania, w których uczestniczyło co najmniej 10 pacjentów. Dane bibliograficzne wszystkich 166 artykułów i streszczeń, które wyszukano i oceniono, przygotowując przedstawiane wytyczne, są dostępne na stronach internetowych AAN (<http://www.aan.com/>). Przeanalizowano również artykuły wyrażające stanowisko ekspertów na temat zagadnień będących przedmiotem przedstawianych wytycznych.

Poszczególni członkowie zespołu autorów dokonali przeglądu wyszukanych tytułów i streszczeń w celu ustalenia zawartości każdego artykułu i jego związku z badanym tematem. Do dalszej szczegółowej analizy zakwalifikowano artykuły dotyczące leczenia bólów głowy u dzieci. Sprawdzone także, czy pozycje piśmiennictwa cytowane w tych artykułach nie zawierają dodatkowych prac dotyczących zagadnień będących przedmiotem przedstawianych wytycznych. Co najmniej dwóch członków zespołu autorów dokonało przeglądu każdego z zakwalifikowanych artykułów, przygotowując jego streszczenie i ustalając stopień wiarygodności danych. Każde streszczenie zawierało następujące dane: liczbę, wiek i płeć uczestników, sposoby doboru pacjentów, metody rekrutacji (prospektywne, retrospektywne, kierowanie pacjentów do ośrodka referencyjnego), kryteria włączające i wyklu-

**Tab. 2.** Podsumowanie danych naukowych dotyczących doraźnego leczenia napadów migreny

Lek, dawki, wiek	Klasa §	n	Skuteczność,			Działania niepożądane	Poz. piśm.
			Badany lek, %	Placebo %	p		
niesteroidowe leki przeciwzapalne i nieopioidowe leki przeciwbólowe							
ibuprofen							
10 mg/kg m.c. (4–16 lat)	I	88	68	37	<0,05*	rzadkie	18
7,5 mg/kg m.c. (6–12 lat)	I	84	76	53	0,006	rzadkie	19
paracetamol 15 mg/kg mc. (4–16 lat)	I	88	54	37	<0,05*	rzadkie	18
tryptany							
sumatryptan							
donosowo 20 mg (6–14 lat)	I	14	85,7	42,8	0,003	sporadyczne lub częste	20
5, 10 i 20 mg (12–17 lat)	I	510	66†	53	0,05		21
10 i 20 mg (8–17 lat)	I	83	64	39	0,003		22
doustnie 50 i 100 mg (8–16 lat)	I	23	30	22	NS	sporadyczne	25
podskórnice							
3 i 6 mg (6–16 lat)	IV	17	64	—	—	sporadyczne lub częste	23
0,06 mg/kg mc. (6–18 lat)	IV	50	78	—	—		24
doustne tryptany							
ryzatryptan 5 mg (12–17 lat)	I	296	66	56	NS	sporadyczne	26
zolmitryptan 2,5 i 5 mg (12–17 lat)	IV	38	85 (2,5 mg) 70 (5 mg)	—	—	sporadyczne	27

\* Nie podano dokładnej wartości p.

† dawka 5 mg – 66% (p <0,05), dawka 20 mg – 63% (p = 0,059)

§ klasa wiarygodności danych

NS = nieznamienne

czające, postać i cechy bólu głowy, plan badania oraz zastosowane metody statystyczne.

Wiarygodność danych dotyczących terapii i jakość metodologii badań oceniono, stosując czterostopniową klasyfikację zaakceptowaną przez Quality Standards Subcommittee (Dodatek 1.). Ustalano następnie, czy dostępne dane są wystarczająco wiarygodne, aby sformułować na ich podstawie zalecenie, a jeżeli tak, jaka jest jego siła. W tym artykule przedstawiono dane naukowe dotyczące leczenia oraz sformułowane na ich podstawie zalecenia.

**Ogólne zasady leczenia.** Ogólne zasady leczenia migrenowego bólu głowy u dorosłych zostały sformułowane przez AAN w postaci opublikowanych wcześniej praktycznych wytycznych (Dodatek 2.). Ustalono także podstawowe cele długookresowego leczenia migreny: (1) zmniejszenie częstości, nasilenia i czasu trwania bólów głowy oraz związanej z nimi niesprawności, (2) ograniczenie stosowania nietolerowanych, nieskutecznych lub niepożądanych leków doraźnych, (3) poprawa jakości życia, (4) zapobieganie nadużywaniu leków stosowanych doraźnie, (5) edukacja i zachęcanie pacjentów do aktywnego udziału w leczeniu, tak aby sam chory „panował” nad migreną oraz (6) zmniejszenie

niepokojów i innych objawów psychologicznych związanych z bólem głowy.<sup>17</sup> Wymienione tutaj ogólne zasady i podstawowe cele leczenia odnoszą się również do dzieci i młodzieży. Po ustaleniu rozpoznania migrenowego bólu głowy należy wdrożyć całościowy program leczenia, który może obejmować: (1) leki stosowane doraźnie lub okresowo, (2) leki stosowane zapobiegawczo oraz (3) niefarmakologiczne i behawioralne metody leczenia.

Wybór metod leczenia musi być indywidualnie dostosowany do potrzeb pacjenta. Zastosowana terapia powinna być również elastyczna, tak aby możliwe było dopasowanie jej do zmieniającej się częstotliwości bólów głowy. Podstawowe znaczenie ma właściwa ocena stopnia spowodowanej bólem głowy niesprawności, odzwierciedlającej indywidualną charakterystykę bólu głowy u danego pacjenta, obejmującą częstotliwość, czas trwania i nasilenie epizodów bólowych, pogorszenie funkcjonowania, jakość życia, współistniejące choroby i tolerancję bólu. Zakres wymaganego leczenia farmakologicznego należy określić, oceniając stopień niesprawności spowodowanej bólem głowy.

**Leczenie farmakologiczne.** Podobnie jak w przypadku dorosłych leczenie u dzieci i młodzieży może

być stosowane doraźnie lub codziennie w celu zapobieżenia częstym nawrotom migreny.

*Leczenie dorażne.* Ogólne zasady doraźnego leczenia migrenowego bólu głowy, przedstawione we wcześniejszych praktycznych wytycznych AAN, obejmowały następujące zalecenia: (1) napad bólu głowy należy leczyć szybko i stale, nie dopuszczając do nawrotu dolegliwości, (2) chory powinien odzyskać zdolność prawidłowego funkcjonowania, (3) należy w jak największym stopniu ograniczyć stosowanie leków pomocniczych lub „ratujących”, (4) chory powinien się nauczyć możliwie najlepiej „panować” nad chorobą, ograniczając stosowanie środków leczniczych, (5) całe postępowanie terapeutyczne powinno być efektywne kosztowo oraz (6) nie powinno powodować działań niepożądanych (a jeśli nie da się ich uniknąć, muszą być jak najslabsze).<sup>17</sup>

*Zalecenia dotyczące doraźnego leczenia migrenowych bólów głowy sformułowane na podstawie wiarygodnych danych naukowych.* Dane na temat leczenia samoistnych bólów głowy u dzieci i młodzieży pochodzące z badań klinicznych z grupą kontrolną są ograniczone. Dostępne dane dotyczą głównie najczęstszej postaci samoistnego bólu głowy – migreny (z aurą lub bez aury). W tabeli 2. przedstawiono dane na temat leczenia napadów migreny uporządkowane pod względem poszczególnych grup leków, usiłując znaleźć odpowiedź na następujące pytania: 1) czy leki stosowane w doraźnym leczeniu napadów migreny u dzieci i młodzieży są bezpieczne i dobrze tolerowane? 2) W jaki sposób leki przyjęte w czasie napadu migreny wpływają na ból głowy?

Niesteroidowe leki przeciwbólne i paracetamol. Najdokładniej przebadanym lekiem z tej grupy jest ibuprofen. Wyniki dwóch badań spełniających kryteria wiarygodności klasy I, przeprowadzonych metodą podwójnie ślepej próby z zastosowaniem grupy kontrolnej otrzymującej placebo, wykazały, że ibuprofen (w dawce 7,5–10 mg/kg mc.) jest bezpieczny i skuteczny w leczeniu migreny u dzieci.<sup>18,19</sup>

W pierwszym badaniu (n = 88) porównano ibuprofen (10 mg/kg mc.), paracetamol (15 mg/kg mc.) i placebo.<sup>18</sup> Punkty końcowe, zdefiniowane jako uśmierzenie bólu (zmniejszenie nasilenia bólu co najmniej o 2 punkty w 5-punktowej skali nasilenia bólu) po 1 i 2 godzinach od przyjęcia leku, osiągnęło znamienne więcej leczonych ibuprofenem i paracetamolem niż otrzymujących placebo (p < 0,05). W analizie ITT punkt końcowy, polegający na uśmierzeniu bólu po 2 godzinach od zażycia leku, osiągnęło 56% dzieci, które zażyły ibuprofen, i 53% tych, które przyjęły paracetamol; w grupie otrzymującej placebo odsetek ten wynosił tylko 36%. Różnice statystyczne między ibuprofenem i paracetamolem nie były w odniesieniu do tego punktu końcowego znamienne. Całkowite ustąpienie bólu głowy stwierdzono u 60% dzieci leczonych ibuprofenem, 39% otrzymujących paracetamol i 28% z grupy placebo. W porównaniu z grupą przyjmującą placebo prawdopodobieństwo zmniejszenia nasilenia umiarkowanego lub ciężkiego bólu głowy co najmniej o dwa stopnie było dwa razy większe wśród przyjmu-

jących paracetamol i trzy razy większe w grupie dzieci otrzymujących ibuprofen. Paracetamol uznano za skuteczny i dobrze tolerowany. Zaobserwowano również, że działanie paracetamolu ujawniło się szybciej niż ibuprofenu.

W drugim badaniu spełniającym kryteria wiarygodności klasy I uczestniczyło 84 dzieci w wieku 6–12 lat, które przyjmowały ibuprofen (7,5 mg/kg mc.) albo placebo. Główny punkt końcowy (uśmierzenie bólu głowy po 2 godzinach od zażycia leku) osiągnęło znamienne więcej dzieci przyjmujących ibuprofen (76%) niż placebo (53%; p = 0,006). Ibuprofen okazał się znamienne skuteczniejszy niż placebo także pod względem zmniejszenia wyniku w skali oceny nasilenia bólu głowy, ustąpienia nudności i ograniczenia stosowania leków „ratujących”. Chociaż główny punkt końcowy osiągnęło w tym badaniu znamienne więcej dzieci leczonych ibuprofenem, istotność statystyczna tego efektu zależała wyłącznie od wyników uzyskanych wśród chłopców (uśmierzenie bólu stwierdzono u 84% chłopców przyjmujących ibuprofen i 43% otrzymujących placebo; wśród dziewczynek odsetki te wynosiły odpowiednio 65 i 67%)

W obu badaniach działania niepożądane nie były znamienne częstsze wśród przyjmujących ibuprofen lub paracetamol niż placebo.

Agoniści receptorów 5-hydroksytryptaminy („tryptany”). Skuteczność sumatryptanu podawanego w postaci aerozolu donosowego, wstrzykiwanego podskórnie lub przyjmowanego doustnie oceniano w wielu badaniach klinicznych prowadzonych metodą podwójnie ślepej próby z zastosowaniem grupy kontrolnej otrzymującej placebo. Wyniki trzech badań spełniających kryteria wiarygodności klasy I, przeprowadzonych z zastosowaniem grupy kontrolnej, potwierdziły skuteczność i bezpieczeństwo sumatryptanu u chorych na migrenę w okresie dojrzewania. W jednym z tych badań (spełniającym kryteria wiarygodności klasy I; n = 14) sumatryptan znamienne częściej powodował uśmierzenie bólu głowy po dwóch godzinach od przyjęcia leku niż placebo (85,7 vs 42,9%; p = 0,03).<sup>20</sup> Odsetek pacjentów, u których ustąpiły towarzyszące bólowi głowy dolegliwości, takie jak nudności (36%) i nadwrażliwość na dźwięk (57%), był również znamienne większy wśród przyjmujących sumatryptan niż otrzymujących placebo.

W drugim badaniu spełniającym kryteria wiarygodności klasy I, przeprowadzonym w kilku ośrodkach metodą podwójnie ślepej próby z zastosowaniem grupy kontrolnej otrzymującej placebo, uczestniczyło 510 chorych w okresie dojrzewania (12–17 lat), którym w postaci aerozolu nosowego podawano sumatryptan w dawkach 5, 10 lub 20 mg albo placebo.<sup>21</sup> Korzystną odpowiedź na leczenie (zmniejszenie nasilenia bólu głowy z ciężkiego lub umiarkowanego na łagodny albo całkowite jego ustąpienie) po dwóch godzinach od przyjęcia leku stwierdzono u 66% chorych otrzymujących dawkę 5 mg (p < 0,05), 63% zażywających sumatryptan w dawce 20 mg (p = 0,059) i 53% w grupie placebo. Po jednej godzinie od przyjęcia leku znamienne poprawę

stwierdzono wśród pacjentów otrzymujących sumatryptan w dawkach 5 i 20 mg. Odsetek chorych, u których ból głowy ustąpił całkowicie w ciągu dwóch godzin od donosowego przyjęcia sumatryptanu, osiągnął istotność statystyczną w grupie przyjmujących lek w dawce 20 mg. W tej samej grupie stwierdzono również znamienne ( $p < 0,05$ ) zmniejszenie odsetka chorych wykazujących nadwrażliwość na światło lub dźwięk. Jedynym obserwowanym działaniem niepożądanym były zaburzenia smaku (26%).

W trzecim badaniu spełniającym kryteria wiarygodności klasy I, przeprowadzonym w układzie naprzemiennym metodą podwójnie ślepej próby z zastosowaniem grupy kontrolnej otrzymującej placebo, uczestniczyły dzieci ( $n = 83$ ) w wieku 8–17 lat (mediana 12,4 roku). Dzieci o masie ciała 20–39 kg otrzymywały sumatryptan w postaci aerozolu donosowego w dawce 10 mg. Dzieci o masie ciała  $> 40$  kg przyjmowały lek w tej samej postaci, ale w dawce 20 mg. Za główny punkt końcowy uznano w tym badaniu zmniejszenie nasilenia bólu głowy po dwóch godzinach od przyjęcia leku co najmniej o 2 punkty w 5-stopniowej skali oceny bólu. Po dwóch godzinach od przyjęcia leku główny punkt końcowy osiągnęło 64% dzieci, które otrzymały sumatryptan, ale tylko 39% tych, którym podano odpowiednio dobrane placebo ( $p = 0,003$ ). Po jednej godzinie od przyjęcia leku uśmierzenie bólu głowy stwierdzono u 51% dzieci leczonych sumatryptanem i 29% otrzymujących placebo ( $p = 0,014$ ). Ból głowy ustąpił całkowicie u 31% dzieci otrzymujących sumatryptan i 19% przyjmujących placebo ( $p = 0,14$ ). Analiza dodatkowych punktów końcowych (jak konieczność stosowania leków „ratujących” i opinia pacjenta) również wskazywała na przewagę sumatryptanu, mimo że stwierdzone efekty nie osiągnęły istotności statystycznej. Podobnie do poprzedniego badania najczęstszym działaniem niepożądanym były zaburzenia smaku (29%).<sup>22</sup>

Skuteczność sumatryptanu podawanego podskórnice oceniono w dwóch badaniach przeprowadzonych metodą próby otwartej, spełniających kryteria wiarygodności klasy IV. W pierwszym badaniu uczestniczyło 17 dzieci i młodzieży w wieku 6–16 lat. W zależności od masy ciała sumatryptan stosowano w dawce 6 mg ( $> 30$  kg) lub 3 mg ( $< 30$  kg).<sup>23</sup> Wstrzyknięcia sumatryptanu były skuteczne u 64% dzieci. U 15 z 17 dzieci wystąpiły działania niepożądane w postaci około 15-minutowych epizodów, cechujących się wrażeniem ucisku klatki piersiowej lub szyi albo pieczenia skóry.

W drugim badaniu spełniającym kryteria wiarygodności klasy IV, dotyczącym stosowania sumatryptanu we wstrzyknięciach podskórnych, uczestniczyło 50 dzieci i młodzieży w wieku 6–18 lat. Lek podawany w dawce 0,06 mg/kg mc. okazał się skuteczny u 78% dzieci. U 26% korzystną odpowiedź kliniczną stwierdzono w ciągu 30 minut od wstrzyknięcia, u 46% – w ciągu 60 minut, u pozostałych zaś 6% – w ciągu 60–120 minut.<sup>24</sup> Częstość nawrotów bólu

głowy była mała (6%). Korzystną odpowiedź na leczenie częściej obserwowano u chłopców (91%) niż dziewcząt (68%). U 80% wystąpiły przemijające działania niepożądane, obejmujące nieprzyjemne doznania w obrębie głowy, szyi lub klatki piersiowej.

W jednym badaniu spełniającym kryteria wiarygodności klasy I, dotyczącym stosowania sumatryptanu w postaci tabletek doustnych (po 50 lub 100 mg), w którym uczestniczyło 23 dzieci i młodzieży w wieku 8,3–16,4 roku, nie wykazano jednoznacznie skuteczności leku w porównaniu z odpowiednio dobranym placebo w odniesieniu do głównego punktu końcowego, za który przyjęto uśmierzenie bólu głowy po dwóch godzinach (różnica na korzyść sumatryptanu wyniosła 9%; 95% CI dla tej różnicy: 21–38%).<sup>25</sup>

**Ryzatryptan.** Przeprowadzono niewiele badań dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa ryzatryptanu u dzieci. W jednym badaniu spełniającym kryteria wiarygodności klasy I, obejmującym 296 pacjentów w wieku 12–17 lat, nie stwierdzono znamiennej różnicy w porównaniu z placebo w odniesieniu do głównego punktu końcowego, za który uznano uśmierzenie bólu po dwóch godzinach od przyjęcia leku (ryzatryptan 66%; placebo 56%;  $p = 0,79$ ).<sup>26</sup> Wpływ na wyniki tego badania mógł mieć duży odsetek dzieci z grupy placebo, u których wystąpiła poprawa. Ryzatryptan był dobrze tolerowany i bezpieczny. Działania niepożądane (astenia, zawroty głowy i suchość w ustach) w grupie leczonych ryzatryptanem nie były częstsze niż wśród przyjmujących placebo (3–5%).

**Zolmitryptan.** Wieloośrodkowe badanie spełniające kryteria wiarygodności klasy IV przeprowadzone metodą próby otwartej wykazało dobrą tolerancję zolmitryptanu przyjmowanego doustnie w dawce 2,5–5 mg. W badaniu tym uczestniczyło 38 pacjentów w wieku 12–17 lat, u których wystąpiło łącznie 276 napadów migreny. Zmniejszenie nasilenia bólu głowy po dwóch godzinach od przyjęcia leku stwierdzono u 88% dzieci, które zażyły 2,5 mg zolmitryptanu, i 70% tych, które otrzymały 5 mg.<sup>27</sup> Ból głowy ustąpił całkowicie u 66% pacjentów.

**Wnioski.** Wykazano, że ibuprofen i paracetamol były bezpieczne i skuteczne w doraźnym leczeniu migrenowego bólu głowy u dzieci (wiarygodność danych klasy I). Sumatryptan jest jedynym agonistą receptorów 5HT<sub>1</sub> o potwierdzonej skuteczności w leczeniu migreny u dzieci i młodzieży, działającym najkorzystniej w dawkach 5 i 20 mg podawanych donosowo w postaci aerozolu (wiarygodność danych klasy I). Dane dotyczące skuteczności sumatryptanu podawanego podskórnice spełniają kryteria wiarygodności jedynie klasy IV. Badania spełniające kryteria wiarygodności klasy I nie potwierdziły skuteczności pochodnych tryptanu podawanych doustnie. Amerykański Urząd ds. Żywności i Leków (Food and Drug Administration – FDA) nie zarejestrował jak dotąd żadnych leków przeznaczonych do doraźnego leczenia napadów migreny u dzieci i młodzieży.

*Zalecenia dotyczące doraźnego leczenia migreny u dzieci i młodzieży*

1. Ibuprofen jest skuteczny i należy go brać pod uwagę w doraźnym leczeniu migreny u dzieci (siła zalecenia A).
2. Paracetamol jest prawdopodobnie skuteczny i należy go brać pod uwagę w doraźnym leczeniu migreny u dzieci (siła zalecenia B).
3. Sumatryptan w postaci aerozolu donosowego jest skuteczny i należy go brać pod uwagę w doraźnym leczeniu migreny u młodzieży (siła zalecenia A).
4. Nie ma danych przemawiających za stosowaniem lub niestosowaniem jakichkolwiek tryptanów w postaci doustnej u dzieci lub młodzieży (siła zalecenia U).
5. Dostępne dane są niewystarczające, aby ustalić skuteczność sumatryptanu podawanego we wstrzyknięciach podskórnych (siła zalecenia U).

**Leczenie zapobiegawcze.** Ogólne zasady zapobiegawczego leczenia migreny obejmują: (1) zmniejszenie częstotliwości, nasilenia i czasu trwania napadów migreny, (2) zwiększenie skuteczności leczenia doraźnego oraz (3) poprawę funkcjonowania, ograniczenie niesprawności i poprawę jakości życia pacjenta. Zalecenia dotyczące stosowania leczenia zapobiegawczego i zasady opieki medycznej przedstawiono w opracowanych przez AAN praktycznych wytycznych leczenia bólów głowy u dorosłych. Oceniając skuteczność wymienionych niżej leków, usiłowano znaleźć odpowiedź na następujące pytania: 1) Jaki wpływ na częstotliwość i (lub) nasilenie napadów migreny mają zażywane codziennie leki zapobiegawcze? 2) Czy leki stosowane w zapobiegawczym leczeniu migreny są bezpieczne dla dzieci i młodzieży i dobrze przez nie tolerowane? 3) Jakie są skuteczność i tolerancja poszczególnych leków stosowanych w zapobiegawczym leczeniu migreny w porównaniu z placebo?

**Cyproheptadyna.** W jednym retrospektywnym badaniu spełniającym kryteria wiarygodności klasy IV dotyczącym leczenia zapobiegawczego u dzieci i młodzieży, przeprowadzonym w ramach jednej przychodni neurologii dziecięcej, stosując cyproheptadynę w dawce 2–8 mg na dobę, uzyskano zmniejszenie częstotliwości napadów z 8,4 do 3,7 na miesiąc.<sup>28</sup> U 83% dzieci otrzymujących cyproheptadynę (n = 30) stwierdzono korzystną odpowiedź na leczenie, określoną jako zmniejszenie częstotliwości i nasilenia napadów bólu głowy oraz tolerowanie leku. Częstymi działaniami niepożądanymi cyproheptadyny były sedacja i zwiększony apetyt. Nie znaleziono badań klasy I–III dotyczących stosowania cyproheptadyny u dzieci.

**Leki hipotensyjne. Beta-adrenolityki.** Trzy badania spełniające kryteria wiarygodności klasy II oceniające leczenie niewybiórczym  $\beta$ -adrenolitykiem – propranololem – przyniosły sprzeczne wyniki. W jednym badaniu przeprowadzonym metodą podwójnie ślepej próby w układzie naprzemiennym, w którym uczestniczyło 28 dzieci i młodzieży w wieku 7–16 lat, całkowite ustąpienie napadów bólu głowy stwierdzono u 20 z 28 (71%) pacjentów przyjmujących propranolol w dawce 60–120 mg na dobę, u kolejnych zaś 3 (10%)

dzieci leczonych propranololem stwierdzono zmniejszenie częstotliwości napadów bólu głowy o 66% (p < 0,001). W czasie stosowania placebo całkowite ustąpienie napadów bólu głowy odnotowano u 3 z 28 pacjentów, a zmniejszenie częstotliwości napadów o 66% u jednego.<sup>29</sup> Drugie badanie (n = 39) nie potwierdziło skuteczności propranololu w dawkach 80–120 mg na dobę w leczeniu zapobiegawczym. U dzieci leczonych propranololem stwierdzono wręcz znamienne wydłużenie średniego czasu trwania bólu głowy.<sup>30</sup> W trzecim badaniu porównano skuteczność propranololu w dawce 3 mg/kg mc. na dobę w połączeniu z autohipnozą. Nie stwierdzono korzystnego działania leku, wykazano natomiast znamienne poprawę pod wpływem hipnoterapii.<sup>31</sup>

**Klonidyna.** Skuteczność klonidyny – agonisty receptorów  $\alpha$ -adrenergicznych – oceniono w dwóch badaniach klinicznych. Pierwsze badanie składało się z dwóch faz. W pierwszej fazie wstępnej (n = 50), przeprowadzonej metodą próby otwartej, długotrwałe ustąpienie napadów migreny stwierdzono u 40% dzieci. W drugiej fazie (n = 43), przeprowadzonej metodą podwójnie ślepej próby w układzie naprzemiennym, nie stwierdzono znamiennej poprawy pod wpływem klonidyny w porównaniu z placebo (wiarygodność danych klasy II).<sup>32</sup> Działania niepożądane, obejmujące sedację i mimowolne oddawanie moczu, występowały częściej wśród otrzymujących placebo. W drugim badaniu, przeprowadzonym w układzie równoległym, porównano klonidynę stosowaną przez 2 miesiące w dawkach 25–50  $\mu$ g z placebo (n = 57; wiarygodność danych klasy II).<sup>33</sup> Nie stwierdzono istotnej statystycznie różnicy między grupami; napady bólu głowy ustąpiły u 9 z 28 leczonych klonidyną i 9 z 26 otrzymujących placebo.

**Leki przeciwdepresyjne.** Leki z tej grupy odgrywają główną rolę w zapobiegawczym leczeniu migreny, mimo że dostępnych jest niewiele danych z badań klinicznych przeprowadzonych z zastosowaniem grupy kontrolnej, potwierdzających skuteczność takiego leczenia u dzieci.

**Amitryptylina.** W jednym badaniu spełniającym kryteria wiarygodności klasy IV 70% ze 192 dzieci z częstymi bólami głowy (więcej niż 3 epizody bólu głowy w miesiącu) miało migrenę i było leczonych amitryptyliną w dawce nieprzekraczającej 1 mg/kg mc. na dobę.<sup>34</sup> Średni wiek uczestników tego badania wynosił 12 lat. Ponad 80% dzieci zauważyło znaczące zmniejszenie częstotliwości i nasilenia, ale nie czasu trwania napadów bólu głowy. Autorzy badania stwierdzili, że działania niepożądane były „minimalne”, ale nie podali, jaki miały charakter.

Jedno retrospektywne badanie spełniające kryteria wiarygodności klasy IV, dotyczące stosowania leków zapobiegawczych u dzieci i młodzieży (n = 73) znajdujących się pod opieką jednej przychodni neurologii dziecięcej, wykazało 89% korzystną odpowiedź na leczenie amitryptyliną. Za „korzystną odpowiedź na leczenie” uznano całkowite zmniejszenie częstotliwości i nasilenia epizodów bólu głowy oraz tolerancję leku. Średnia częstotliwość napadów bólu głowy zmniejszyła się pod wpływem leczenia z 11 epi-

**Tab. 3.** Podsumowanie danych naukowych dotyczących zapobiegawczego leczenia migreny

Metoda leczenia	Klasa §	n	Skuteczność	Działania niepożądane	Poz. piśm.
leki przeciwdrgawkowe					
sól semisodowa kwasu walproinowego				sporadyczne lub częste	
15–45 mg/kg mc. na dobę (7–16 lat)	IV	42	u 76% zmniejszenie częstotliwości napadów bólu głowy o >50%		37
500–1000 mg na dobę (9–17 lat)	IV	10	p = 0		38
topiramet 12,5–225 mg (8–15 lat)	IV	75	p < 0,001	sporadyczne lub częste	39
lewetiracetam 250–500 mg (3–17 lat)	IV	19	p < 0,0001	sporadyczne lub częste	40
leki przeciwdepresyjne					
trazodon 1mg/kg mc. na dobę (7–18 lat)	II	35	NS	sporadyczne lub częste	35
pizotyfen 1–1,5 mg (7–14 lat)	I	47	NS	sporadyczne lub częste	36
amitryptylina (trójpierścieniowy lek przeciwdepresyjny)				sporadyczne lub częste	
1 mg/kg mc. (9–15 lat)	IV	192	80%		34
10 mg (3–12 lat)	IV	73	89%		28
leki przeciwhistaminowe					
cyproheptadyna 4 mg (3–12 lat)	IV	30	83%	sporadyczne lub częste	28
inhibitory wapnia					
flunaryzyna 5 mg (5–11 lat)	I	63	p < 0,001	sporadyczne	42
5 mg (10–13 lat)	IV	12	u 75% zmniejszenie częstotliwości napadów bólu głowy o 75–100%		43
nimodypina 10–20 mg (7–18 lat)	I	37	NS	sporadyczne	41
leki hipotensyjne					
propranolol				sporadyczne lub częste	30
80 mg (3–12 lat)	II	39	81%		30
6–120 mg (7–16 lat)	II	28	NS		29
3 mg/kg mc. na dobę (6–12 lat)	II	28	NS		31
klonidyna				sporadyczne lub częste	
0,07–0,1 mg (7–14 lat)	II	43	NS		32
0,025–0,05 mg (≤15 lat)	II	57	32%: 34%–NS		33

§ Klasa wiarygodności danych; NS = nieznamienne

zodów w miesiącu na początku badania do 4,1 na miesiąc.<sup>28</sup> Najistotniejszym działaniem niepożądanym była niewielka sedacja.

Nie ma danych porównujących stosowanie trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych – nortryptyliny i dezypraminy.

**Trazodon.** Chlorowodorek trazodonu, pochodną triazolopirydyny o działaniu przeciwdepresyjnym, oceniano w jednym badaniu spełniającym kryteria wiarygodności klasy II, przeprowadzonym metodą podwójnie ślepej próby w układzie naprzemiennym. W badaniu uczestniczyło 35 pacjentów w wieku 7–18 lat.<sup>35</sup> Wyniki różniły się między obiema fazami badania. W pierwszej fazie częstotliwość napadów bólu głowy zmniejszyła się znacząco w obu grupach i nie stwierdzono znamiennej różnicy pod tym względem między przyjmującymi trazodon a otrzymującymi placebo. W drugiej fazie badania, po zamianie przydziału

pacjentów do grup terapeutycznych, u dzieci przyjmujących trazodon (1 mg/kg mc. na dobę w trzech dawkach podzielonych) stwierdzono „dalsze” zmniejszenie się częstotliwości napadów bólu głowy w porównaniu z grupą otrzymującą placebo. W żadnej grupie nie obserwowano działań niepożądanych.

Niedostępny w USA pizotyfen, bloker receptorów serotoninowych, oceniano w badaniu spełniającym kryteria wiarygodności klasy I z randomizacją przeprowadzoną w układzie naprzemiennym. W badaniu tym, składającym się z dwóch 12-tygodniowych faz, nieodzielonych okresem przeznaczonym na usunięcie leku z organizmu, uczestniczyło 47 dzieci.<sup>36</sup> Nie stwierdzono znamiennej różnicy między leczonymi pizotyfenem a otrzymującymi placebo pod względem częstotliwości ani czasu trwania napadów bólu głowy. Działania niepożądane wystąpiły u 17% dzieci, ale nie zaobserwowano znamiennej różnicy między obiema grupami.

Nie przeprowadzono badań klinicznych u dzieci lub młodzieży dotyczących stosowania inhibitorów zwrotnego wychwytu serotoniny.

**Leki przeciwdrgawkowe.** Leki przeciwdrgawkowe zwracają coraz większą uwagę jako opcja terapeutyczna, aktualne poglądy na patogenezę migreny przypisują bowiem ważne znaczenie pierwotnej inicjacji neuronalnej i rozszerzającemu się hamowaniu czynności kory mózgowej (*cortical spreading depression*).

**Sól semisodowa kwasu walproinowego.** Jedno badanie spełniające kryteria wiarygodności klasy IV wykazało, że ponad 80% z 42 dzieci w wieku 7–16 lat leczonych solą semisodową kwasu walproinowego (15–45 mg/kg mc. na dobę) mogło zaprzestać stosowania leków doraźnych.<sup>37</sup> Po 4 miesiącach leczenia u 75,8% dzieci odnotowano zmniejszenie częstotliwości napadów bólu głowy o 50%. U 14,2% częstotliwość napadów zmniejszyła się o 75%, u kolejnych zaś 14,2% bóle głowy ustąpiły całkowicie. Działania niepożądane były podobne do obserwowanych u chorych na padaczkę i obejmowały zaburzenia czynności przewodu pokarmowego, zwiększenie masy ciała, nadmierną senność, zawroty głowy i drżenie.

W drugim badaniu dotyczącym stosowania soli semisodowej kwasu walproinowego, przeprowadzonym metodą próby otwartej (wiarygodność danych klasy IV), uczestniczyło 10 dzieci i młodzieży w wieku 9–17 lat otrzymujących lek w dawce 500–1000 mg na dobę. Stwierdzono zmniejszenie częstotliwości i nasilenia napadów bólu głowy. Średnie nasilenie bólu głowy mierzone za pomocą wzrokowej skali analogowej zmniejszyło się z 6,8 na początku badania do 0,7 w chwili zakończenia terapii ( $p = 0$ ). Średnia częstotliwość napadów bólu głowy zmniejszyła się pod wpływem leczenia z 6 do 0,7 na miesiąc, a ich średni czas trwania skrócił się z 5,5 do 1,1 godziny. Działania niepożądane nie były poważne i obejmowały zawroty głowy, nadmierną senność i zwiększony apetyt.<sup>38</sup>

Należy zachować ostrożność, stosując sól semisodową kwasu walproinowego u kobiet w wieku rozrodczym.

**Topiramát.** W jednym retrospektywnym badaniu spełniającym kryteria wiarygodności klasy IV, oceniającym skuteczność topiramatu w leczeniu bólu głowy u dzieci, uczestniczyło 75 pacjentów, z których 41 zgłosiło się na wizytę kontrolną. Dawki leku wynosiły ostatecznie  $1,4 (\pm 0,74)$  mg/kg mc. na dobę. Częstotliwość napadów bólu głowy zmniejszyła się z 16,5 ( $\pm 10$ ) do 11,6 ( $\pm 10$ ) na miesiąc ( $p < 0,001$ ). Odnotowano również zmniejszenie średniego nasilenia i czasu trwania bólu głowy oraz towarzyszącej niesprawności. Działania niepożądane obejmowały zaburzenia czynności poznawczych (12,5%), zmniejszenie masy ciała (5,6%) i objawy czuciowe (2,8%).<sup>39</sup> Badana populacja składała się głównie z dzieci z bardzo częstymi migrenowymi bólami głowy, zbliżającymi się do rozpoznania przewlekłego codziennego bólu głowy, spełniającego kryterium  $\geq 15$  epizodów bólu głowy w miesiącu.

**Lewetiracetam.** W jednym retrospektywnym badaniu spełniającym kryteria wiarygodności klasy IV

oceniono skuteczność i bezpieczeństwo lewetiracetamu stosowanego w dawkach 125–250 mg dwa razy na dobę w leczeniu migreny u dzieci. W badaniu uczestniczyło 19 dzieci (średnia wieku: 12 lat) otrzymujących lewetiracetam przez średnio 4,1 miesiąca. Średnia częstotliwość napadów bólu głowy, która na początku badania wynosiła 6,3 na miesiąc, zmniejszyła się pod wpływem leczenia do 1,7 miesięcznie ( $p < 0,0001$ ). U 52% dzieci napady migreny ustąpiły w czasie leczenia całkowicie. U 82,4% dzieci nie odnotowano żadnych działań niepożądanych, 10,5% zakończyło jednak leczenie przedwcześnie z powodu nadmiernej senności, zawrotów głowy i drażliwości.<sup>40</sup>

**Inhibitory wapnia.** Uważa się, że mechanizm działania inhibitorów wapnia polega na wybiórczym hamowaniu substancji wazoaktywnych działających na błonę mięśniową naczyń mózgowych.

**Nimodypina.** W badaniu z grupą kontrolną spełniającym kryteria klasy wiarygodności I, przeprowadzonym w układzie naprzemiennym, uczestniczyło 37 pacjentów w wieku 7–18 lat, otrzymujących nimodypinę w dawce 10–20 mg trzy razy na dobę albo placebo. Wyniki uzyskane w obu fazach badania nie były spójne. W pierwszej fazie nie stwierdzono różnicy między nimodypiną a placebo. Częstotliwość napadów bólu głowy zmniejszyła się wśród przyjmujących nimodypinę z 3,3 do 2,8 na miesiąc, a w grupie otrzymujących placebo z 3,0 do 2,5 miesięcznie (różnica nieznamienne). W drugiej fazie badania stwierdzono znamienne zmniejszenie częstotliwości epizodów bólu głowy wśród leczonych nimodypiną, nie odnotowano natomiast wpływu leku na czas trwania tych napadów. Działanie niepożądane wystąpiły zaledwie u 0,08% dzieci, przyjmując postać łagodnych dolegliwości ze strony przewodu pokarmowego.<sup>41</sup>

**Flunaryzyna.** Niedostępna w USA flunaryzyna była oceniana w wielu badaniach klinicznych dotyczących zapobiegawczego leczenia migreny u dzieci. Badanie spełniające kryteria wiarygodności klasy I, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby w układzie naprzemiennym z zastosowaniem grupy kontrolnej otrzymującej placebo, wykazało znamienne zmniejszenie częstotliwości napadów bólu głowy ( $p < 0,001$ ) i średniego czasu ich trwania ( $p < 0,01$ ) pod wpływem leczenia flunaryzyną w dawce 5 mg na dobę w porównaniu z placebo.<sup>42</sup> Najpoważniejszymi działaniami niepożądanymi leku były nadmierna senność i zwiększenie masy ciała, które zaobserwowano odpowiednio u 9,5 i 22,2% z 63 dzieci uczestniczących w tym badaniu.

Badanie spełniające kryteria wiarygodności klasy IV, przeprowadzone metodą próby otwartej, wykazało zmniejszenie częstotliwości napadów bólu głowy o 75–100% u 8 z 12 dzieci w czasie 6 miesięcy obserwacji.<sup>43</sup> W innym badaniu z randomizacją, w którym porównywano flunaryzynę, dimetotiazynę i placebo, poprawę kliniczną stwierdzono u 80–93% chorych. Różnice między grupami nie osiągnęły jednak istotności statystycznej.<sup>44</sup>

W badaniu spełniającym kryteria wiarygodności klasy II, porównującym flunaryzynę z propranololem



lem, zaobserwowano zmniejszenie częstotliwości napadów bólu głowy w obu grupach terapeutycznych, nie stwierdzając między nimi znamiennej różnicy.<sup>45</sup>

Tylko w przypadku dwóch badań klinicznych podano działania niepożądane, obejmujące sedację (9,5%) i zwiększenie masy ciała (22,2%). W badaniach przeprowadzonych po dopuszczeniu leku do obrotu obserwowano także pozapiramidowe działania niepożądane (np. drżenie).<sup>42,43</sup>

**Wnioski.** Wyniki badania spełniającego kryteria wiarygodności klasy I wskazują, że należąca do grupy inhibitorów wapnia flunaryzyna jest prawdopodobnie skuteczna. Lek ten nie jest jednak dostępny w USA. Dostępne dane (spełniające kryteria wiarygodności jedynie klasy IV) nie wystarczają do potwier-

dzenia skuteczności w zapobieganiu napadom migreny u dzieci leku przeciwhistaminowego – cyproheptadyny, leku przeciwdepresyjnego – amitryptyliny ani leków przeciwdrgawkowych – kwasu walproinowego, topiramatu i lewetiracetamu. Dane klasy II dotyczące propranololu i trazodonu są sprzeczne. Klonidyna (dane spełniające kryteria wiarygodności klasy II), pizotyfen (dane klasy I) ani nimodypina (dane klasy I) nie były skuteczniejsze niż placebo (tab. 3.).

Na podstawie przeprowadzonego niedawno systematycznego przeglądu Cochrane Database sformułowano podobny wniosek, stwierdzając, że należąca do grupy inhibitorów wapnia flunaryzyna jest jedynym lekiem z poddanych ocenie w badaniach klinicznych spełniających najściślej kryteria wiarygodności,

**Dodatek 1. Klasyfikacja AAN wiarygodności danych dotyczących leczenia oraz siły sformułowanych na ich podstawie zaleceń**

Klasyfikacja badań klinicznych	Siła zaleceń	Wiarygodność danych
<p>Klasa I. Badanie z randomizacją, w którym punkty końcowe oceniano bez znajomości przynależności do grupy, obejmujące odpowiednią grupę pacjentów.</p> <p>Muszą być spełnione następujące kryteria:</p> <p>a) jednoznacznie określone główne punkty końcowe,</p> <p>b) jednoznacznie określone kryteria włączające i wykluczające,</p> <p>c) prawidłowy opis losu osób, które przedwcześnie ukończyły badanie lub otrzymały leczenie niezgodnie z wyjściowym przydziałem do grupy; odpowiednio mała liczba takich osób, by ryzyko błędu systematycznego było jak najmniejsze,</p> <p>d) przedstawione wyjściowe cechy demograficzne i kliniczne badanych grup; brak znamiennej różnicy tych cech lub wprowadzenie odpowiedniej statystycznej poprawki na nierównowagę czynników zakłócających.</p>	<p>A = Potwierdzona skuteczność, nieskuteczność lub szkodliwość w leczeniu określonej jednostki chorobowej w danej populacji chorych (albo potwierdzona przydatność/wartość predykcyjna lub nieprzydatność/brak wartości predykcyjnej w rozpoznawaniu tej jednostki).</p>	<p>Klasa A: zgodne wyniki co najmniej 2 badań klasy I*</p>
<p>Klasa II. Prospektywne badanie kohortowe, w którym punkty końcowe oceniano bez znajomości przynależności do grupy, obejmujące odpowiednią grupę pacjentów i spełniające wszystkie wymienione wyżej kryteria a–d lub badanie z randomizacją, obejmujące odpowiednią grupę pacjentów, niespełniające jednego z wymienionych powyżej kryteriów a–d.</p>	<p>B = Prawdopodobna skuteczność, nieskuteczność lub szkodliwość w leczeniu określonej jednostki chorobowej w danej populacji chorych (albo prawdopodobna przydatność/wartość predykcyjna lub nieprzydatność/brak wartości predykcyjnej w rozpoznawaniu tej jednostki).</p>	<p>Klasa B: co najmniej 1 badanie klasy I lub zgodne wyniki 2 badań klasy II</p>
<p>Klasa III. Wszystkie pozostałe badania z grupą kontrolną (także przeprowadzone metodą grup naprzemiennych lub te, w których grupę kontrolną stanowiła kohorta osób z dokładnie określonym naturalnym przebiegiem choroby), obejmujące odpowiednią grupę pacjentów, w których wyniki oceniano niezależnie od stosowanego leczenia lub na podstawie obiektywnego punktu końcowego.†</p>	<p>C = Możliwa skuteczność, nieskuteczność lub szkodliwość w leczeniu określonej jednostki chorobowej w danej populacji chorych (albo możliwa przydatność/wartość predykcyjna lub nieprzydatność/brak wartości predykcyjnej w rozpoznawaniu tej jednostki).</p>	<p>Klasa C: co najmniej 1 badanie klasy II lub zgodne wyniki 2 badań klasy III</p>
<p>Klasa IV. Dane z badań bez grupy kontrolnej, opisów przypadków, serii przypadków lub stanowisko ekspertów.</p>	<p>U = Niepełne lub sprzeczne dane. Nie można sformułować wiarygodnych zaleceń, ponieważ w świetle dostępnej wiedzy terapia (test diagnostyczny, czynnik predykcyjny) jest niesprawdzona.</p>	<p>Badania niespełniające kryteriów klas I–III</p>

\* W wyjątkowych przypadkach do sformułowania zalecenia klasy „A” wystarczające mogą być przekonujące wyniki jednego badania klasy I, pod warunkiem że: 1) spełnione zostały wszystkie kryteria, 2) stwierdzono co najmniej pięciokrotny efekt i 3) przedziały ufności były wąskie (dolna granica >2).

† Obiektywny punkt końcowy – taki, którego ocena praktycznie nie zależy od oczekiwań lub nastawienia obserwatora (pacjenta, lekarza prowadzącego, badacza); przykładami takich punktów końcowych mogą być np. wyniki badań laboratoryjnych krwi lub dane administracyjne dotyczące wyników leczenia (np. stwierdzenie zgonu – *przyp. red.*).

który okazał się skuteczny.<sup>46</sup> W podsumowaniu autorzy tego przeglądu uznali za konieczne jak najpilniejsze przeprowadzenie prawidłowo zaplanowanych badań klinicznych z randomizacją dotyczących zapobiegawczego leczenia migreny u dzieci.

*Zalecenia dotyczące zapobiegawczego leczenia migreny u dzieci i młodzieży.*

1. Flunaryzyna jest prawdopodobnie skuteczna w leczeniu zapobiegawczym, można zatem rozważyć jej zastosowanie w tym celu; nie jest jednak dostępna w USA (siła zalecenia B).
2. Dostępne dane nie wystarczają, aby sformułować jakiegokolwiek zalecenia dotyczące stosowania cyproheptadyny, amitryptyliny, soli semisodowej kwasu walproinowego, topiramatu lub lewetiracetamu (siła zalecenia U).
3. Z powodu sprzecznych danych nie można ustalić zaleceń dotyczących stosowania propranololu lub trazodonu w leczeniu zapobiegawczym (siła zalecenia U).
4. Nie zaleca się stosowania pizotyfenu, nimodypiny ani klonidyny (siła zalecenia B), ponieważ nie wykazano skuteczności tych leków w leczeniu zapobiegawczym.

### **Kierunki przyszłych badań**

1. Konieczna jest standaryzacja kryteriów rozpoznawania migrenowego bólu głowy u dzieci i młodzieży w celu ułatwienia ustalenia właściwego rozpoznania i określenia definicji przypadku na potrzeby badań klinicznych oceniających metody terapeutyczne.
2. Konieczna jest standaryzacja kryteriów odpowiedzi na leczenie migreny u dzieci i młodzieży, uwzględniających częstotliwość, czas trwania i nasilenie napadów bólu głowy oraz powodowaną przez nie niesprawność.
3. Należy ustalić, czy dostępne obecnie leki stosowane w leczeniu migrenowego bólu głowy u dorosłych są bezpieczne i skuteczne u dzieci i młodzieży. Szczególnie duże znaczenie ma określenie dawek i przedziału wiekowego, w którym te leki są bezpieczne i skuteczne. Jeśli nawet nie wykazano znamiennej skuteczności danego leku w leczeniu doraźnym lub zapobiegawczym, nie oznacza to, że nie może znaleźć zastosowania w leczeniu dzieci. Jego użycie w tej grupie wiekowej musi się jednak opierać na odpowiedniej ocenie klinicznej.
4. Bardzo ważne jest przeprowadzenie wielośrodkowych badań klinicznych z zastosowaniem grupy kontrolnej otrzymującej placebo w celu oceny bezpieczeństwa, tolerancji i skuteczności leków stosowanych w doraźnym i zapobiegawczym leczeniu migreny u dzieci i młodzieży.
5. Należy dołożyć wszelkich starań w celu zaplanowania nowych i innowacyjnych badań, które rozwiązałyby problem dużego odsetka zgłaszających poprawę chorych w grupie placebo w badaniach klinicznych obejmujących dzieci i młodzież. Pro-

blem ten stanowi największą przeszkodę dla wykazania skuteczności leczenia.

6. Nie przeprowadzono jak dotąd badań epidemiologicznych dotyczących zapadalności i częstości występowania w populacji dzieci i młodzieży stanu migrenowego (zdefiniowanego przez International Headache Society jako przedłużony [ $\geq 72$  godz.] napad nieustępującego bólu głowy). Oprócz badań epidemiologicznych konieczne jest również przeprowadzenie badań klinicznych dotyczących leczenia tej jednostki klinicznej.
7. Ważne znaczenie ma poznanie różnic w efektach leczenia w zależności od wieku i płci.

**Definicja celów i zadań.** Zadaniem Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology jest opracowywanie praktycznych wytycznych postępowania dla lekarzy. Niniejsze wytyczne podsumowują wyniki dwóch analiz wiarygodnych danych naukowych dotyczących doraźnego i zapobiegawczego leczenia migreny u dzieci i młodzieży.

**Uwaga.** Przedstawione wytyczne zostały opracowane przez American Academy of Neurology w celach edukacyjnych. Ich podstawą była analiza aktualnych i wiarygodnych danych naukowych oraz klinicznych. Nie było celem Autorów uwzględnienie wszystkich możliwych i właściwych metod leczenia omawianych zaburzeń neurologicznych lub wszystkich stosowanych kryteriów wyboru swoistych procedur terapeutycznych. Nie pominieli jednak celowo żadnej z uzasadnionych opcji leczenia. American Academy of Neurology uznaje, że podejmowanie decyzji dotyczących wyboru określonego sposobu postępowania jest prawem pacjenta i opiekującego się nim lekarza, z uwzględnieniem wszystkich stosownych okoliczności.

### **Dodatek 3.**

*Członkowie Quality Standards Subcommittee:* Gary Franklin, MD, MPH (współprzewodniczący); Gary Gronseth, MD (współprzewodniczący); Charles E. Argoff, MD; Steven A. Ashwal, MD (z urzędu); Christopher Bever, Jr, MD; Jody Corey-Bloom, MD, PhD; John D. England, MD; Jacqueline French, MD (z urzędu); Gary H. Friday, MD; Michael J. Glantz, MD; Deborah Hirtz, MD; Donald J. Iverson, MD; David J. Thurman, MD; Samuel Wiebe, MD; William J. Weiner, MD oraz Catherine Zahn, MD (z urzędu).

### **Dodatek 4.**

*Członkowie CNS Practice Committee:* Carmela Tardo, MD (przewodnicząca); Bruce Cohen, MD (z-ca przewodniczącego); Elias Chalhub, MD; Roy Elterman, MD; Murray Engel, MD; Bhuwan P. Garg, MD; Brian Grabert, MD; Annette Grefe, MD; Michael Goldstein, MD; David Griesemer, MD; Betty Koo, MD; Edward Kovnar, MD; Leslie Anne Morrison, MD; Colette Parker, MD; Ben Renfroe, MD; Anthony Riela, MD; Michael Shevell, MD; Shlomo Shinnar, MD; Herald Silverboard, MD; Russell Snyder, MD; Dean Timmons, MD; Greg Yim, MD oraz Mary Anne Whelan, MD.

- Ustalenie rozpoznania
- Ocena nasilenia napadów bólu głowy i związanej z nimi niesprawności:
  - Wybór sposobu leczenia zależy od częstotliwości i nasilenia napadów,
  - występowania i stopnia czasowej niesprawności,
  - wpływu dolegliwości na jakość życia chorego oraz
  - współistniejących objawów, takich jak nudności i wymioty.
- Edukacja chorego na migrenę i członków jego rodziny na temat choroby i jej leczenia
- Uzasadnienie wyboru określonego sposobu leczenia oraz przedstawienie zasad jego stosowania i możliwych działań niepożądanych
- Nakłonienie chorego do określenia i unikania czynników wyzwalających napad migreny
- Pomoc w sformułowaniu przez chorego możliwych do spełnienia oczekiwań poprzez ustalenie odpowiednich celów leczenia, przedstawienie spodziewanych korzyści i oszacowaniu czasu niezbędnego do ich osiągnięcia
- Włączenie chorego do aktywnego udziału w leczeniu poprzez zachęcenie go do monitorowania własnej choroby za pomocą:
  - dzienniczka, wykresu lub kalendarza bólów głowy oraz
  - odnotowywania dni, w których chory z powodu bólu głowy był niesprawny, nie poszedł do pracy, opuścił zajęcia w szkole lub nie mógł uczestniczyć w zwykłej aktywności domowej.
- Opracowanie oficjalnego planu leczenia i dostosowanego indywidualnie postępowania terapeutycznego: wymaga uwzględnienia odpowiedzi klinicznej i tolerancji chorego na poszczególne leki
- Rozpoznanie powikłań migreny i współistniejących chorób, mogących mieć wpływ na wybór sposobu leczenia
- Powikłania: depresja, lęk, zaburzenia obsesyjno-kompulsywne
- Choroby współistniejące (np. odczynowa choroba dróg oddechowych, nadciśnienie tętnicze)
- *Aby osiągnąć wymienione cele, konieczne jest:*
- Stosowanie swoistych leków przeciwmigrenowych (np. tryptanów) u chorych z bólami głowy niepoddającymi się leczeniu za pomocą niesteroidowych leków przeciwzapalnych ani paracetamolu
- Niezastosowanie we właściwym czasie skutecznego leczenia może doprowadzić do nasilenia bólu i zwiększenia niesprawności oraz pogorszenia następstw bólu głowy. Ze względu na ryzyko rozwoju zespołu Reye'a u dzieci poniżej 15. roku życia nie należy stosować leków zawierających kwas acetylosalicylowy.
- Pozajelitowe podanie leku chorym na migrenę przebiegającą z silnymi nudnościami lub wymiotami, utrudniającymi stosowanie leków doustnych
- Leki przeciwwymiotne należy podawać jedynie chorym, którzy wymiotują lub mogą wymiotować. Nudności są jednym z najpoważniejszych i powodujących największą niesprawność objawów napadu migreny, wymagającym odpowiedniego leczenia.
- Rozważenie stosowania leku „ratującego” przyjmowanego w razie potrzeby przez chorego na ciężką migrenę niepoddającą się innym metodom leczenia
- Lek „ratujący” – stosowany, kiedy inne leki okazały się nieskuteczne – pozwala uśmierzyć ból, oszczędzając choremu kłopotów i kosztów związanych z wizytą u lekarza lub na oddziale ratunkowym.
- Zapobieganie występowaniu bólu głowy spowodowanego nadużywaniem leków („ból głowy z odbicia”)

Powszechnie uważa się, że częste zażywanie leków doraźnych (obejmujących m.in. opioidy, tryptany, proste leki przeciwbólowe oraz złożone preparaty przeciwbólowe zawierające butalbital, kofeinę lub izometepten (*niedostępne w Polsce – przyp. red.*) powoduje ból głowy związany z ich nadużywaniem. Wielu specjalistów na stałe ogranicza stosowanie leków doraźnych do dwóch dni z bólem głowy w tygodniu. Chorzy nadużywający leków powinni stosować leczenie zapobiegawcze.

## Piśmiennictwo

1. Dalsgaard-Nielsen T. Some aspects of the epidemiology of migraine in Denmark. *Headache* 1970;10:14–23.
2. Lipton RB, Silberstein SD, Stewart WF. An update on the epidemiology of migraine. *Headache* 1994;34:319–328.
3. Mortimer MJ, Kay J, Jaron A. Epidemiology of headache and childhood migraine in an urban general practice using ad hoc, Vahlquist and IHS criteria. *Dev Med Child Neurol* 1992;34:1095–1101.
4. Valquist B. Migraine in children. *Int Arch Allergy* 1955;7:348–355.
5. Small P, Waters WE. Headache and migraine in a comprehensive school. In: Waters, ed. *The epidemiology of migraine*. Bracknell- Berkshire, England: Boehringer Ingel-helm, 1974;56–67.
6. Sillanpaa M. Prevalence of migraine and other headache in Finnish children starting school. *Headache* 1976;15:288–290.
7. Stewart WF, Linet MS, Celentano DD, Van Natta M, Siegler D. Age and sex-specific incidence rates of migraine with and without visual aura. *Am J Epidemiol* 1991;34:1111–1120.
8. Stewart WF, Lipton RB, Celentano DD, Reed ML. Prevalence of migraine headache in the United States. *JAMA* 1992;267:64–69.
9. Lewis DW, Ashwal S, Dahl G, et al. Practice Parameter: Evaluation of children and adolescents with recurrent headache. *Neurology* 2002;59:490–498.
10. Olesen J. Headache Classification Committee of the International Headache Society. Classification and diagnostic criteria for headache disorders, cranial neuralgia, and facial pain. *Cephalgia* 1988;8(suppl 7):1–96.
11. Olesen J. The International Classification of Headache Disorders (2nd edition). *Cephalgia* 2004;24 Suppl 1:9–160.
12. Mortimer MJ, Kay J, Jaron A. Epidemiology of headache and childhood migraine in an urban general practice using ad hoc, Vahlquist and I.H.S. criteria. *Dev Med Child Neurol* 1992;34:1095–1101.
13. Seshia S, Wolstein JR, Adams C, et al. International Headache Society criteria and childhood migraine. *Dev Med Child Neurol* 1994;36:419–428.
14. Wober-Bingol C, Wober C, Karwautz A, et al. Diagnosis of headache in childhood and adolescence: a study of 437 patients. *Cephalgia* 1995;15:13–21.
15. Rossi L, Cortinovis I, Belletini G, et al. Diagnostic criteria for migraine and psychogenic headache in children. *Dev Med Child Neurol* 1992;34:515–523.

16. Raieli V, Raimondo D, Gangitano M, et al. The I.H.S. classification criteria for migraine headaches in adolescents need minor modifications. *Headache* 1996;36:362–366.
17. Silberstein SD. Practice Parameter: Evidence-based guidelines for migraine headache (an evidence-based review). *Neurology* 2000;55:754–762.
18. Hamalainen ML, 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.
19. Lewis DW, Kellstein D, Burke B, et al. Children's ibuprofen suspension for the acute treatment of pediatric migraine headache. *Headache* 2002;42:780–786.
20. Ueberall MA. Intranasal sumatriptan for the acute treatment of migraine in children. *Neurology* 1999;52:1507–1510.
21. Winner P, Rothner AD, Saper J, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of sumatriptan nasal spray in the treatment of acute migraine in adolescents. *Pediatrics* 2000;106:989–997.
22. Ahonen K, Hamalainen ML, Rantala H, Hoppu K. Nasal sumatriptan is effective in the treatment of migraine attacks in children. *Neurology* 2004;62:883–887.
23. MacDonald JT. Treatment of juvenile migraine with subcutaneous sumatriptan. *Headache* 1994;34:581–582.
24. Linder SL. Subcutaneous sumatriptan in the clinical setting: The first 50 consecutive patients with acute migraine in the pediatric neurology office practice. *Headache* 1996;36:419–422.
25. Hamalainen M, Hoppu K, Santavuori P. Sumatriptan for migraine attacks in children: a randomized placebo-controlled study. Do children with migraine respond to oral sumatriptan differently than adults? *Neurology* 1997;48:1100–1103.
26. Winner P, Lewis D, Visser WH, et al. Rizatriptan 5 mg for the acute treatment of migraine in adolescents: a randomized, double-blind placebo-controlled study. *Headache* 2002;42:49–55.
27. Linder SL, Dowson AJ. Zolmitriptan provides effective migraine relief in adolescents. *Int J Clin Pract* 2000;54:466–469.
28. Lewis D, Diamond S, Scott D, et al. Prophylactic treatment of pediatric migraine. *Headache* 2004;44:230–237.
29. Ludvigsson J. Propranolol used in prophylaxis of migraine in children. *Acta Neurol* 1974;50:109–115.
30. Forsythe WI, Gillies D, Sills MA. Propranolol (Inderal) in the treatment of childhood migraine. *Dev Med Child Neurol* 1984;26:737–741.
31. Olness K, MacDonald JT, Uden DL. Comparison of self-hypnosis and propranolol in the treatment of juvenile classic migraine. *Pediatrics* 1987;79:593–597.
32. Sills M, Congdon P, Forsythe I. Clonidine and childhood migraine. *Dev Med Child Neurol* 1982;24:837–841.
33. Sillanpaa M. Clonidine prophylaxis of childhood migraine and other vascular headache. A double blind study of 57 children. *Headache* 1977;17:28–31.
34. Hershey AD, Powers SW, Benti AL, deGrauw TJ. Effectiveness of amitriptyline in the prophylactic management of childhood headaches. *Headache* 2000;40:539–549.
35. Battistella PA, Ruffilli R, Baldin L, et al. Trazodone prophylaxis of childhood migraine: a double blind placebo controlled cross-over study. *Giornale di Neuropsichiatria Dell 'Eta Evolutiva* 1993;13:179–186.
36. Gillies D, Sills M, Forsythe I. Pizotifen (Sanomigran) in childhood migraine. A double-blind placebo controlled trial. *Eur Neurol* 1986;25:32–35.
37. Caruso JM, Brown WD, Exil G, Gascon GG. The efficacy of divalproex sodium in the prophylactic treatment of children with migraine. *Headache* 2000;40:672–676.
38. Serdaroglu G, Erhan E, Tekgul, et al. Sodium valproate prophylaxis in childhood migraine. *Headache* 2002;42:819–822.
39. Hershey AD, Powers SW, Vockell AL, et al. Effectiveness of topiramate in the prevention of childhood headache. *Headache* 2002;42:810–818.
40. Miller GS. Efficacy and safety of levetiracetam in pediatric migraine. *Headache* 2004;44:238–243.
41. Battistella PA, Ruffilli R, Moro R, et al. A placebo-controlled crossover trial of nimodipine in pediatric migraine. *Headache* 1990;30:264–268.
42. Sorge F, DeSimone R, Marano E, et al. Flunarizine in prophylaxis of childhood migraine. A double-blind, placebo-controlled crossover study. *Cephalalgia* 1988;8:1–6.
43. Guidetti V, Moscato D, Ottaviano S, et al. Flunarizine and migraine in childhood: an evaluation of endocrine function. *Cephalalgia* 1987;7:263–266.
44. Machin V, Valtuena J, Aparicio M. Evaluation of flunarizine dimethothiazine and placebo in the preventive management of migraine in infancy. *Revista Espanola de Pediatria* 1987;43:37–43.
45. Lutschg J, Vassella F. The treatment of juvenile migraine using flunarizine or propranolol. *J Suisse Med* 1990;120:1731–1736.
46. Victor S, Ryan S. Drugs for preventing migraine headaches in children. *Cochrane Database System Reviews* 2003;4:CD 002761.

# Interna 2005

Zdobądź dwieście punktów z MP!

PUNKTY

11

edukacyjne

## IV Krajowa Konferencja Szkoleniowa Towarzystwa Internistów Polskich

Postępy w chorobach wewnętrznych

Warszawa, 17–18 czerwca 2005 r.

Sala Kongresowa, Pałac Kultury i Nauki

### Przewodniczący Komitetu Organizacyjnego

Prof. dr hab. Andrzej Szczekliak

### Zgłoszenia

- tel. (012) 293 40 04
- internet: szkolenia.mp.pl
- e-mail: szkolenia@mp.pl

### Koszt uczestnictwa

- 240 zł
- 190 zł dla członków TIP lub prenumeratorów „Medycyny Praktycznej”

### Organizatorzy



Medycyna Praktyczna

### Piątek, 17 czerwca 2005 r.

- 10.00 **Otwarcie konferencji** – prof. Andrzej Szczekliak
- 10.30–12.45 **Sesja I**  
Chory kwalifikowany do przeszskórnej interwencji wieńcowej – prof. Tomasz Pasierski  
Chory z ostrą niewydolnością serca – dr hab. Bronisław Bednarz  
Zapobieganie żylnej chorobie zakrzepowo-zatorowej w praktyce internistycznej i postępowanie w powikłaniach antykoagulacji – prof. Krystyna Zawilska  
Kardiologiczny panel dyskusyjny
- 13.50–18.30 **Sesja II**  
Wręczenie nagród laureatom programu edukacyjnego „Postępy w chorobach wewnętrznych”  
Ciężka sepsa i wstrząs septyczny – prof. Andrzej Kübler  
Chory z płynem w jamie opłucnej – dr hab. Jerzy Kozielski  
Chory z przewlekłym kaszlem – prof. Ewa Niżankowska-Mogilnicka  
Zaostrzenia astmy i przewlekłej obturacyjnej choroby płuc – jak właściwie postępować – prof. Władysław Pierzchała  
Pulmonologiczny panel dyskusyjny
- 20.00 **wieczór artystyczny**

### Sobota, 18 czerwca 2005 r.

- 9.15–12.00 **Sesja I**  
Chory z ostrym krwawieniem z górnego odcinka przewodu pokarmowego – prof. Witold Bartnik  
Chory otyły ze wzrostem aminotransferaz we krwi – prof. Andrzej Habiór  
Gastroenterologiczny panel dyskusyjny  
Chory na cukrzycę typu 2 wymagający leczenia skojarzonego. Polskie standardy opieki nad chorymi na cukrzycę 2005 – prof. Jacek Sieradzki  
Chory z guzkiem tarczycy – prof. Barbara Jarząb  
Endokrynologiczny panel dyskusyjny
- 12.50–15.30 **Sesja II**  
Chory z przewlekłą niewydolnością nerek w stadium wczesnym – jak leczyć – prof. Jan Duława  
Chory z przewlekłą niewydolnością nerek – odmienności leczenia chorób współistniejących – dr Jacek Imiela  
Nefrologiczny panel dyskusyjny  
Chory na reumatoidalne zapalenie stawów we wczesnym stadium – prof. Irena Zimmermann-Górska  
Chory z objawami tocznia rumieniowatego układuowego – prof. Eugeniusz Kucharz  
Osteoporoza – jak rozpoznać i czym leczyć – dr hab. Piotr Głuszko  
Reumatologiczny panel dyskusyjny

Już teraz możesz zadać wykładowcom pytania przez internet: [szkolenia.mp.pl](http://szkolenia.mp.pl)  
Odpowiedzi podczas paneli dyskusyjnych