



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ-ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ
ΤΟΜΕΑΣ ΚΟΙΝΩΝΙΚΗΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ ΚΑΙ ΨΥΧΙΚΗΣ ΥΓΕΙΑΣ
ΨΥΧΙΑΤΡΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ-ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΟ ΙΑΤΡΙΚΗΣ ΨΥΧΟΛΟΓΙΑΣ

ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ ΓΙΑ ΤΟ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ
«ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΤΟΥ ΠΟΝΟΥ»
ΕΠΙΣΤ. ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ: Δ. ΔΑΜΙΓΟΣ, ΕΠΙΚΟΥΡΟΣ ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ

**Παιδική ημικρανία-
Ο ρόλος των αντιεπιληπτικών φαρμάκων στην πρόληψη.
Βασισμένη σε ενδείξεις ανασκόπηση**

Σπουδάστρια:

Μπακόλα Ελένη, Ιατρός (Α.Μ. 46)

Επιβλέπων καθηγητής:

Σκαπινάκης Πέτρος, Αναπληρωτής Καθηγητής Ιατρικής Πανεπιστημίου Ιωαννίνων

Τριμελής Επιτροπή Αξιολόγησης:

Δαμίγος Δημήτριος, Επίκουρος Καθηγητής Ιατρικής Ψυχολογίας, Πανεπιστήμιο Ιωαννίνων

Ευαγγέλου Άγγελος, Ομότιμος Καθηγητής Φυσιολογίας, Πανεπιστήμιο Ιωαννίνων

Καλφακάκου Βασιλική, Καθηγήτρια Φυσιολογίας, Πανεπιστήμιο Ιωαννίνων

Ιωάννινα, 2007

Περιεχόμενα

Περίληψη.....	4
Abstract.....	6
Εισαγωγή.....	8
 Α' μέρος: Θεωρητική προσέγγιση	
Κεφάλαιο 1: Η ημικρανία στα παιδιά.....	9
1.1. Ιστορική αναδρομή.....	9
1.2. Ορισμός.....	9
1.3. Επιδημιολογικά στοιχεία.....	12
1.4. Παθοφυσιολογία ημικρανίας.....	14
1.5. Κλινική εικόνα ενός επεισοδίου ημικρανίας.....	16
1.6. Εκλυτικοί παράγοντες.....	16
1.7. Κλινική εξέταση.....	17
1.8. Διάγνωση.....	18
1.9. Διαφορική διάγνωση.....	19
1.10. Θεραπεία.....	20
1.10.1. Γενικά.....	20
1.10.2. Οξεία φαρμακευτική αντιμετώπιση.....	21
1.10.3. Προληπτική φαρμακευτική αντιμετώπιση.....	22
1.10.3.1 Ποιοι τελικά θα λάβουν προληπτική αγωγή.....	23
1.10.3.2. Φάρμακα που έχουν δοκιμαστεί στην προληπτική αντιμετώπιση της παιδικής ημικρανίας.....	23
1.10.4. Μη φαρμακευτική αντιμετώπιση.....	25
1.11. Επιπτώσεις της ημικρανίας.....	25
1.12. Πρόγνωση.....	27
 Κεφάλαιο 2: Τα αντιεπιληπτικά φάρμακα.....	28
2.1. Γενικά.....	28
2.2. Τα αντιεπιληπτικά στο νευροπαθητικό πόνο.....	28

2.3. Τα αντιεπιληπτικά στην ημικρανία.....	29
2.4. Τα αντιεπιληπτικά στις διαταραχές κινητικότητας.....	29
2.5. Τα αντιεπιληπτικά στη διπολική διαταραχή.....	29
2.6. Τα αντιεπιληπτικά στην επιθετική συμπεριφορά.....	30
2.7. Μηχανισμός δράσης των αντιεπιληπτικών στην ημικρανία.....	30
2.7.1. Τοπιραμάτη.....	30
2.7.2. Βαλπροϊκό.....	31
2.7.3. Λεβετιρακετάμη.....	31
2.7.4. Ζονισαμίδη.....	31

**Β' Μέρος: Τα αντιεπιληπτικά φάρμακα στην πρόληψη της παιδικής ημικρανίας.
Βασισμένη σε ενδείξεις ανασκόπηση**

Κεφάλαιο 3: Σκοπός- Μεθοδολογία.....	32
3.1. Σκοπός της εργασίας.....	32
3.2. Υλικό –Μέθοδος.....	32
3.2.1. Στρατηγική αναζήτησης.....	32
3.2.2. Κριτήρια αποδοχής.....	33
3.2.3. Κριτήρια απόρριψης.....	34
3.2.4. Εξαγωγή δεδομένων.....	34
3.2.5. Ανάλυση δεδομένων.....	34
Κεφάλαιο 4: Αποτελέσματα.....	36
4.1. Αποτελέσματα στρατηγικής αναζήτησης.....	36
4.2. Περιγραφή των μελετών.....	38
4.2.1. Σχεδιασμός μελετών.....	38
4.2.2. Περιγραφή δείγματος.....	38
4.2.3. Διάρκεια μελετών.....	38
4.2.4. Αξιολόγηση έκβασης.....	39
4.2.5. Αναλυτικά αποτελέσματα μελετών.....	40
4.2.5.1. Τοπιραμάτη.....	40
4.5.5.1.1.Ανασκόπηση αποτελεσματικότητας.....	40
4.5.5.1.2. Ανασκόπηση ασφάλειας.....	44

4.2.5.2. Βαλπροϊκό.....	45
4.5.5.2.1.Ανασκόπηση αποτελεσματικότητας.....	45
4.5.5.2.2. Ανασκόπηση ασφάλειας.....	47
4.2.5.3. Λεβετιρακετάμη.....	47
4.5.5.3.1.Ανασκόπηση αποτελεσματικότητας.....	47
4.5.5.3.2. Ανασκόπηση ασφάλειας.....	47
4.2.5.4. Ζονισαμίδα.....	48
4.5.5.4.1.Ανασκόπηση αποτελεσματικότητας.....	48
4.5.5.4.2. Ανασκόπηση ασφάλειας.....	49
Κεφάλαιο 5: Συζήτηση- Συμπεράσματα.....	50
5.1. Συζήτηση.....	50
5.2. Συμπεράσματα.....	54
Βιβλιογραφία.....	55
Παράρτημα.....	66

Περίληψη

Εισαγωγή: Πολλά παιδιά και έφηβοι στις ημέρες μας πάσχουν από ημικρανία, η οποία επηρεάζει σημαντικά πολλές παραμέτρους της ζωής τους. Η ορθή αντιμετώπιση της νόσου αποτελεί πλέον πρόκληση για την ιατρική κοινότητα. Πολλά φάρμακα έχουν δοκιμαστεί προς αυτήν την κατεύθυνση τα τελευταία χρόνια. Ιδιαίτερο βάρος δίνεται σε φάρμακα που στοχεύουν στην πρόληψη της νόσου.

Στόχος της παρούσας εργασίας είναι στο πρώτο μέρος να αναφερθούν τα χαρακτηριστικά της ημικρανίας, να αναδειχθεί το μέγεθος του προβλήματος και να παρουσιαστούν οι σύγχρονες θεραπευτικές τάσεις. Στο δεύτερο μέρος οι μελέτες που αφορούν στην αποτελεσματικότητα των αντιεπιληπτικών φαρμάκων στην πρόληψη της ημικρανίας συγκεντρώνονται σε μία βασισμένη σε ενδείξεις ανασκόπηση (evidence-based review).

Υλικό- Μέθοδος: Οι μελέτες αναζητήθηκαν στην ηλεκτρονική βάση δεδομένων της Medline από την έναρξη της λειτουργίας της έως και το Σεπτέμβριο του 2007 βάση ενός συγκεκριμένου αλγόριθμου αναζήτησης. Επίσης έγινε αναζήτηση και στη βιβλιογραφία των μελετών που ανακτήθηκαν σε πλήρες κείμενο. Τα κριτήρια αποδοχής και απόρριψης ήταν προκαθορισμένα. Συμπεριελήφθησαν κλινικές μελέτες δημοσιευμένες στην Αγγλική γλώσσα που διεξήχθησαν σε πληθυσμό τουλάχιστον 10 παιδιών ηλικίας έως 18 ετών, που έπασχαν από ημικρανία διαγνωσθείσα με τα κριτήρια της International Headache Society (IHS). Η εξαγωγή δεδομένων έγινε από ένα άτομο. Η έκβαση που μετρήθηκε ήταν πρωτίστως η μείωση της συχνότητας της ημικρανίας. Άλλες εκβάσεις που συνεκτιμήθηκαν ήταν η μείωση της έντασης ή/και της διάρκειας ή/και η μείωση στη βαθμολογία PedMIDAS. Οι μελέτες ανάλογα με το σχεδιασμό τους και συνεπώς ανάλογα με το επίπεδο τεκμηρίωσης της αποτελεσματικότητας ταξινομήθηκαν σε τρία επίπεδα.

Αποτελέσματα: Συνολικά ανασκοπήθηκαν 11 μελέτες: τρεις μελέτες ανήκαν στο πρώτο επίπεδο και οι υπόλοιπες ανήκαν στο τρίτο επίπεδο. Τα αντιεπιληπτικά φάρμακα που χρησιμοποιήθηκαν ήταν η τοπιραμάτη, το βαλπροϊκό, η

λεβετιρακετάμη και η ζονισαμίδα. Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια κάθε φαρμάκου ανασκοπείται ξεχωριστά.

Συμπεράσματα: Οι μελέτες επιπέδου I είναι ελάχιστες. Οι περισσότερες μελέτες είναι επιπέδου III. Αντίστοιχα λίγες είναι και οι μελέτες επιπέδου I για την προληπτική χορήγηση άλλων φαρμακευτικών παραγόντων στα παιδιά. Αντίθετα στους ενήλικες, για τα αντιεπιληπτικά οι μελέτες επιπέδου I είναι πολύ περισσότερες και ήδη δύο από αυτά έχουν λάβει έγκριση για χρήση στην κλινική πράξη στις ΗΠΑ. Όσον αφορά στην ασφάλεια, τα αντιεπιληπτικά φαίνεται πως γίνονται καλά ανεκτά από τα παιδιά, με τις κυριότερες παρενέργειες που εμφανίζονται να είναι ήπιες έως μέτριες. Στο μέλλον μεγαλύτερες πολυκεντρικές μελέτες με τον κατάλληλο σχεδιασμό, που προτείνεται από τη Διεθνή Εταιρεία Κεφαλαλγίας, θα μπορέσουν να καταλήξουν σε πιο ασφαλή συμπεράσματα, αφού προηγουμένως όμως καθοριστεί το «φορτίο» της νόσου και αναδειχθεί με σαφήνεια η ανάγκη για προληπτική φαρμακευτική παρέμβαση.

Λέξεις-κλειδιά: ημικρανία, παιδιά, πρόληψη, αντιεπιληπτικά

Abstract

Background: Migraine in children and adolescents is a common occurrence. It impacts negatively their lives. Migraine's proper treatment is a great challenge for the clinicians. In the last years a lot of pharmacological agents have been used either for abortive or prophylactic therapy.

Objective: To evaluate the available evidence for efficacy and safety of anticonvulsants drugs taken by children or adolescents on a regular basis to prevent the occurrence of migraine attacks.

Design: Evidence-based review

Search strategy: Medline was searched from inception to September 2007. Additional reference checking was performed.

Selection criteria: Randomised, non-randomised controlled or non-controlled, prospective or retrospective trials that included >10 children under 18 years of age who had received a diagnosis of migraine according to the IHS criteria and took any anticonvulsant drug as a prophylactic agent.

Data collection and analysis: Data extraction was conducted by one investigator. Migraine frequency was used as the primary outcome measure. Migraine intensity, duration or PedMIDAS score were used as secondary measure if they were assessed. Studies were classified into three levels according to their design which defines the level of the clinical evidence they provide.

Results: 11 studies were included. The anticonvulsants drugs that have been used in the pediatric migraine prophylaxis are topiramate, valproate, levetiracetam and zonisamide. Most of the studies had low level of evidence. Only three of the retrieved trials were Level-I studies. Separate analysis on efficacy and safety was performed.

Conclusions: More methodological sound RCTs for the use of the anticonvulsant drugs in pediatric migraine prophylaxis should be performed in the future after defining the disease burden and the need for prophylactic treatment.

Key- words: migraine, children, prophylaxis, anticonvulsants

Εισαγωγή

Η ημικρανία είναι ένα συχνό και συνεχώς επιδεινούμενο πρόβλημα για τα παιδιά και τους εφήβους. Εμφανίζεται περίπου στο 3-10% των παιδιών. Έχει άμεσες συνέπειες αφ' ενός μεν στη ζωή του παιδιού που πάσχει από ημικρανία και αφ' ετέρου στη ζωή των γονιών και ολόκληρης της οικογένειας. Επιτακτική παρουσιάζεται ως εκ τούτου η ανάγκη για καλύτερη αντιμετώπιση της νόσου και δη για την πρόληψή της.

Στο πρώτο μέρος της παρούσας εργασίας παρατίθενται τα χαρακτηριστικά της νόσου, επιδημιολογικά στοιχεία, οι επιπτώσεις στη ζωή των παιδιών, καθώς και η σύγχρονη θεραπευτική αντιμετώπιση. Ιδιαίτερη αναφορά γίνεται στη φαρμακευτική αγωγή, καθώς αυτή διακρίνεται στην οξεία και την προληπτική. Η οξεία θεραπεία στοχεύει στη συμπτωματική αντιμετώπιση της κεφαλαλγίας και των συμπτωμάτων που συνοδεύουν ένα επεισόδιο ημικρανίας. Ο στόχος της προληπτικής αγωγής είναι να ελαττώσει τη συχνότητα και/ή την ένταση των επεισοδίων, ώστε να βελτιωθεί η λειτουργική ανικανότητα που προκαλεί η νόσος και η ποιότητα ζωής των ασθενών.

Πολλά φάρμακα έχουν δοκιμαστεί για την πρόληψη της ημικρανίας στα παιδιά, όπως η προπανολόλη, η φλουναριζίνη, η νιμοδιπίνη, η αμιτριπτιλίνη, η πιζοτιφένη κ.ά. με ποικίλα αποτελέσματα.

Τα τελευταία χρόνια μια κατηγορία φαρμάκων, τα αντιεπιληπτικά, λόγω των ποικίλων δράσεων στο Κεντρικό Νευρικό Σύστημα χρησιμοποιούνται πλέον και σε άλλα νοσήματα πλην της επιληψίας. Η ευρεία και εγκεκριμένη χρήση των αντιεπιληπτικών φαρμάκων στην πρόληψη της ημικρανίας στους ενήλικες άλλωστε, έδωσε σε ερευνητές το έναυσμα να διεξάγουν μελέτες για τη διερεύνηση της αποτελεσματικότητας των αντιεπιληπτικών φαρμάκων στην πρόληψη της ημικρανίας στα παιδιά. Οι μελέτες αυτές συγκεντρώνονται και ανασκοπούνται στο δεύτερο μέρος της εργασίας.

Μέρος Α': Θεωρητική προσέγγιση.

Κεφάλαιο 1: Η ημικρανία στα παιδιά

1.1. Ιστορική αναδρομή

Η ημικρανία είναι μια πάθηση γνωστή από πολύ παλιά. Ο πρώτος που περιέγραψε την ημικρανία ήταν ο Ιπποκράτης, ο οποίος έζησε τον 5^ο αιώνα π.Χ. Ο Γαληνός το 2^ο αιώνα μ.Χ. επινόησε τον όρο ημικρανία. Ωστόσο μέχρι και το 1873 δεν υπήρχαν συγγράμματα που να αναφέρονται σε κεφαλαλγίες παιδιών. Εκείνη τη χρονιά ένας Βρετανός παιδίατρος, ο William Henry Day, αφιέρωσε ένα ολόκληρο κεφάλαιο στο βιβλίο του σ' αυτό το θέμα. Περιέγραψε πρωτοπαθείς μη αγγειακής αιτιολογίας κεφαλαλγίες και υποστήριζε ότι αυτός ήταν ο πιο συνηθισμένος τύπος κεφαλαλγίας στα παιδιά.¹ Από πολλούς ερευνητές υποστηρίζεται ότι στο κλασσικό παιδικό βιβλίο «Η Αλίκη στη χώρα των θαυμάτων» ο συγγραφέας Lewis Carroll περιγράφει παραισθήσεις που ο ίδιος έχει βιώσει και που προκαλούνται από την ημικρανία που έπασχε². Σημαντικός σταθμός αποτελεί η έρευνα του Bile το 1962 καταγράφοντας την επίπτωση και τη φύση των κεφαλαλγιών σε 9.000 παιδιά σχολικής ηλικίας³. Αργότερα οι Friedman και Harms (1967)⁴ και ακολούθως ο Barlow (1984)⁵ εξέδωσαν βιβλία που ασχολούνταν αποκλειστικά με τις κεφαλαλγίες στην παιδική ηλικία.

1.2. Ορισμός

Εδώ και τέσσερις δεκαετίες έχουν γίνει πολλές προτάσεις για τον ορισμό της παιδικής ημικρανίας. Ο Vahlquist το 1955⁶ και κατόπιν ο Bile το 1962³ όρισαν την ημικρανία ως παροξυσμικές κεφαλαλγίες με μεσοδιαστήματα ελεύθερα συμπτωμάτων που συνοδεύονταν από τα εξής χαρακτηριστικά: 1. ετερόπλευρη εντόπιση 2. ναυτία 3. οπτική αύρα και 4. οικογενειακό ιστορικό ημικρανίας. Το 1962 η Επιτροπή Ταξινόμησης Κεφαλαλγίας (Ad Hoc Committee on Classification Of Headache) περιέγραψε την ημικρανία, αλλά δεν καθόρισε σαφώς τα χαρακτηριστικά

που θα πρέπει να είναι παρόντα για να γίνει η διάγνωση⁷. Το 1973 η Παγκόσμια Ομοσπονδία Νευρολογίας (World Federation Of Neurology) όρισε την ημικρανία ως «μια οικογενή διαταραχή που χαρακτηρίζεται από υποτροπιάζοντα επεισόδια κεφαλαλγίας ποικίλης έντασης, συχνότητας και διάρκειας. Τα επεισόδια είναι συνήθως μονόπλευρης εντόπισης και συσχετίζονται με ανορεξία, ναυτία και έμετο. Σε μερικές περιπτώσεις μπορεί να συσχετίζονται και με νευρολογικές διαταραχές και διαταραχές της διάθεσης»⁸.

Πολλοί επιστήμονες, όπως ο Prensky και ο Sommer, ο Shinnar, ο Congdon και ο Forsythe προσπάθησαν έκτοτε να ορίσουν και να ταξινομήσουν τις ημικρανικές διαταραχές πιο συγκεκριμένα στα παιδιά και πρότειναν ελάχιστονες αναθεωρήσεις στα κριτήρια του Vahlquist.¹

Το 1988 η Διεθνής Εταιρεία Κεφαλαλγίας (International Headache Society, IHS) εισήγαγε ένα σύστημα ταξινόμησης που καθιέρωσε ενιαία ορολογία και σταθερά διαγνωστικά κριτήρια για ένα εύρος από διαταραχές κεφαλαλγίας⁹. Το σύστημα αυτό έγινε το πρότυπο για τη διάγνωση της κεφαλαλγίας, υιοθετήθηκε από τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας και ενσωματώθηκε στη Διεθνή Ταξινόμηση Νοσημάτων (ICD-10). Έτσι, αφού αρχικά ορίστηκαν τα διαγνωστικά κριτήρια για την ημικρανία στους ενήλικους, κατόπιν τροποποιήθηκαν για τον παιδιατρικό πληθυσμό. Τα κριτήρια αναγράφονται στον παρακάτω πίνακα (πίνακας 1).

Παιδική ημικρανία χωρίς αύρα

Διαγνωστικά κριτήρια

A. Τουλάχιστον πέντε κρίσεις που πληρούν τα B-Δ.

B. Κεφαλαλγία διάρκειας 2-48 ώρες.

Γ. Η κεφαλαλγία να έχει τουλάχιστον δύο από τα ακόλουθα:

1. Μονόπλευρη εντόπιση
2. Σφύζουσα ποιότητα
3. Μέτρια έως μεγάλη ένταση
4. Επιδείνωση με τη συνηθισμένη φυσική δραστηριότητα

Δ. Κατά τη διάρκεια της κεφαλαλγίας να υπάρχει τουλάχιστον ένα από τα ακόλουθα:

1. Ναυτία ή/και έμετος
2. Φωτοφοβία και φωνοφοβία

Παιδική ημικρανία με αύρα

Περιγραφή του όρου: ιδιοπαθής υποτροπιάζουσα διαταραχή, η κεφαλαλγία διαρκεί συνήθως 2 έως 48 ώρες σε ασθενείς κάτω των 15 ετών.

Διαγνωστικά κριτήρια

A. Τουλάχιστον δύο κρίσεις που πληρούν το B.

B. Να υπάρχουν τουλάχιστον τρία από τα ακόλουθα:

1. Ένα ή περισσότερα αναστρέψιμα επεισόδια αύρας που υποδηλώνουν εστιακή φλοιώδη δυσλειτουργία και/ή δυσλειτουργία του εγκεφαλικού στελέχους.
2. Τουλάχιστον ένα από τα συμπτώματα αύρας να αναπτύσσεται σταδιακά πάνω από τέσσερα λεπτά ή δύο ή περισσότερα συμπτώματα να εμφανίζονται διαδοχικά.
3. Κανένα από τα συμπτώματα της αύρας να μη διαρκεί πάνω από 60 λεπτά
4. Η κεφαλαλγία να ακολουθεί την αύρα σε λιγότερο από 60 λεπτά.

Πίνακας 1

Μετά τον καθορισμό των πιο πάνω κριτηρίων ακολούθησε μεγάλη συζήτηση στη διεθνή βιβλιογραφία, καθώς αποδείχθηκε ότι τα κριτήρια της IHS είχαν μεγάλη ειδικότητα, αλλά μικρή ευαισθησία, όσον αφορά κυρίως την ημικρανία χωρίς αύρα στα παιδιά. Ως εκ τούτου πολλές κεφαλαλγίες διαγιγνώσκονταν είτε ως αταξινόμητες κεφαλαλγίες είτε ως ημικρανικές διαταραχές (migrainous disorders), καθώς

πληρούσαν όλα τα κριτήρια πλην ενός. Γι' αυτό το λόγο πολλοί συγγραφείς υποστήριζαν ότι στη νόσο αυτή η κλινική διάγνωση από έναν ειδικό θα πρέπει να είναι ο χρυσός κανόνας. Κι αυτή όμως η άποψη δέχθηκε αρκετή κριτική, καθώς κάθε ειδικός θα έδινε το δικό του ορισμό για την παιδική ημικρανία¹⁰. Το 1995 η ομάδα του Seshia πρότεινε τροποποίηση των κριτηρίων, ώστε να συμπεριλαμβάνεται στα κριτήρια και το οικογενειακό ιστορικό ημικρανίας και αντί της μονόπλευρης εντόπισης να γίνεται αποδεκτή η αμφίπλευρη¹¹. Συγκριτικές μελέτες ακολούθησαν για το ποια κριτήρια είναι καλύτερα να χρησιμοποιούνται στην κλινική πράξη.¹²⁻¹⁶

Μια άλλη στρατηγική που προτάθηκε είναι η τροποποίηση των κριτηρίων της IHS κατά τέτοιον τρόπο, ώστε οι περιπτώσεις που διαγιγνώσκονταν ως ημικρανικές διαταραχές να ενσωματωθούν στην κατηγορία της ημικρανίας χωρίς αύρα. Με αυτό τον τρόπο υπάρχει αύξηση της ευαισθησίας χωρίς σημαντική μείωση της ειδικότητας. Έτσι, ερευνητές τροποποιώντας τη διάρκεια της κεφαλαλγίας, μειώνοντάς την δηλαδή από δύο σε μία ώρα και αποδεχόμενοι την αμφιμετωπιαία εντόπιση, κατάφεραν να αυξήσουν την ευαισθησία για την ανίχνευση της ημικρανίας χωρίς αύρα από 66% με τα κριτήρια της IHS σε 88%.¹⁰

Στη 2^η εν τέλει βελτιωμένη έκδοση της Διεθνούς Ταξινόμησης των Διαταραχών Κεφαλαλγίας (The International Classification Of Headache Disorders II) από την IHS το 2004 σημειώνεται ότι στα παιδιά οι κρίσεις ημικρανίας χωρίς αύρα μπορεί να διαρκέσουν από μία έως 72 ώρες (αν και για κρίσεις κάτω των δύο ωρών θα πρέπει να υπάρχει επιβεβαίωση με συνεχή καταγραφή σε ημερολόγιο). Επίσης αναφέρεται ότι η ημικρανία στα παιδιά είναι συνήθως αμφίπλευρη και ότι τα τελευταία χρόνια της εφηβείας ή τα πρώτα χρόνια της ενήλικης ζωής μπορεί να γίνει μονόπλευρη. Όσον αφορά στην παρουσία φωτοφοβίας και φωνοφοβίας στα μικρά παιδιά θα πρέπει να εξάγονται συμπεράσματα από τη συμπεριφορά τους¹⁷.

1.3 Επιδημιολογικά στοιχεία

Η ημικρανία αποτελεί την πιο συχνή αιτία πρωτοπαθούς κεφαλαλγίας στα παιδιά. Η πρώτη μεγάλη μελέτη επιπολασμού για την παιδική ημικρανία διεξήχθη από τον Bile στη Σουηδία το 1962.³ Στη μελέτη αυτή ο επιπολασμός της νόσου ανήλθε στο 3,9%. Αυτό όμως θα πρέπει να ερμηνευτεί με προσοχή, καθώς η

διάγνωση της ημικρανίας γινόταν με συνέντευξη και με βάση ένα ερωτηματολόγιο. Έκτοτε πολλές μελέτες διεξήχθησαν, οι οποίες κατέληξαν σε επιπολασμό της ημικρανίας στον παιδιατρικό πληθυσμό από 2,7% έως και 21%. Οι μελέτες αυτές διέφεραν σε μεγάλο βαθμό στις μεθόδους συλλογής των δεδομένων, στα διαγνωστικά κριτήρια που χρησιμοποιήθηκαν, στις ηλικιακές ομάδες, καθώς και στους πληθυσμούς που μελετήθηκαν.¹⁸⁻²²

Μετά την αποδοχή από την επιστημονική κοινότητα των διαγνωστικών κριτηρίων για την ημικρανία που προτάθηκε από την Διεθνή Εταιρεία Κεφαλαλγίας το 1988, μια μεγάλη μελέτη διενεργήθηκε στο Aberdeen σε πληθυσμό 2165 παιδιών ηλικίας 5-15 ετών χρησιμοποιώντας αυτά τα κριτήρια. Ο επιπολασμός της ημικρανίας ανήλθε στο 10,9%. Το 7,8% των παιδιών έπασχε από ημικρανία χωρίς αύρα, ενώ το 2,8% εμφάνιζε ημικρανία με αύρα. Όσον αφορά στη διαφορά μεταξύ αγοριών και κοριτσιών πριν την ηλικία των 12 ετών η ημικρανία ήταν πιο συχνή στα αγόρια, αλλά μετά τα 12 υπήρχε μια επικράτηση των κοριτσιών. Πιθανολογείται ότι γι' αυτό ευθύνονται ορμονικοί παράγοντες.²³

Σε μια πρόσφατη έρευνα που διεξήχθη στις ΗΠΑ τα ποσοστά της ημικρανίας ανάμεσα σε παιδιά και εφήβους (12-17 ετών) κυμαίνονται από 4,9 έως 7,3%.²⁴

Όσον αφορά κοινωνικοοικονομικούς παράγοντες, αυτοί δε φαίνονται γενικά να επηρεάζουν τα ποσοστά εμφάνισης της παιδικής ημικρανίας όπως προκύπτει από αρκετές μελέτες.²⁵⁻²⁶

Αυτό όμως που προκύπτει από πολλές μελέτες, είναι η αυξημένη επίπτωση ημικρανίας σε παιδιά με θετικό οικογενειακό ιστορικό.²⁷⁻²⁸ Για παράδειγμα σε μια μελέτη 181 παιδιατρικών ασθενών το 77,5% είχε συγγενείς (γονείς ή αδέρφια) που έπασχαν και αυτοί από ημικρανία²⁹. Το γεγονός αυτό οδήγησε τους επιστήμονες να αναζητήσουν ενδεχόμενη γενετική προδιάθεση της νόσου. Πρόσφατες γονιδιακές μελέτες σε οικογένειες με ημικρανία ανέδειξαν ύποπτες περιοχές στα χρωμοσώματα 4, 6, 11 και 14.³⁰⁻³¹ Επιπλέον, συγκρίσεις του επιπολασμού της ημικρανίας σε μονοζυγωτικούς και διγυζωτικούς διδύμους δείχνουν ότι το 40-50% της τάσης να εμφανιστεί ημικρανία αποδίδεται σε γενετικούς παράγοντες.³²⁻³³

Η οικογενής ημιπληγική ημικρανία είναι η μόνη μορφή ημικρανίας για την οποία έχει αποδειχθεί σαφής τύπος κληρονομικότητας. Η σπάνια μορφή αυτή ημικρανίας με αύρα χαρακτηρίζεται από αυτοσωματικό επικρατή τύπο κληρονομικότητας, από την παρουσία ημιπάρεσης κατά τις κρίσεις και σε μερικούς

ασθενείς από σοβαρό κώμα με παρατεταμένη ημιπληγία. Μερικοί ασθενείς έχουν μόνιμα νευρολογικά σημεία, όπως νυσταγμό και αταξία μεταξύ των κρίσεων. Οι γονιδιακές μελέτες ανέδειξαν στον τύπο 1 της οικογενούς ημιπληγικής ημικρανίας το γονίδιο CACNA1A στο χρωμόσωμα 19, ενώ στον τύπο 2 το γονίδιο ATP1A2 που κωδικοποιεί την $\alpha 2$ υπομονάδα της αντλίας νατρίου/καλίου.³⁴

1.4 Παθοφυσιολογία ημικρανίας

Πολλές θεωρίες έχουν προταθεί για να εξηγήσουν την ημικρανία βασιζόμενες σε αγγειακούς, νευρωνικούς και χυμικούς μηχανισμούς. Η αγγειακή θεωρία υποστηρίζει ότι τα εστιακά συμπτώματα της αύρας προκαλούνται από αγγειοσύσπαση των εγκεφαλικών αρτηριών, ενώ ο πόνος από την αγγειοδιαστολή των έξω καρωτίδων. Με την καλύτερη κατανόηση της δράσης των νευροδιαβιβαστών υποστηρίχθηκε ότι ο πόνος είναι δυνατό να προέρχεται από μια άσηπτη φλεγμονώδη αντίδραση των τοιχωμάτων των διεσταλμένων αιμοφόρων αγγείων και να διοχετεύονται μέσω του τριδυμοαγγειακού συστήματος σε διάφορα μέρη του τριχωτού της κεφαλής και του προσώπου. Όμως, με τις μελέτες της εγκεφαλικής αιματικής ροής δεν επιβεβαιώνεται πλήρως αυτού του είδους η αγγειοσύσπαση που ακολουθείται από αγγειοδιαστολή. Στην ημικρανία με αύρα παρατηρήθηκε μια περιοχή με χαμηλή αιματική ροή που ξεκινάει από το οπίσθιο τμήμα του εγκεφάλου και επεκτείνεται προς τα εμπρός με ταχύτητα 2-3mm/sec για χρονικό διάστημα 30-60min. Αυτό το φαινόμενο δεν ταιριάζει απόλυτα με τη χρονική εξέλιξη της κλινικής εικόνας, ούτε και παρατηρήθηκε αυξημένη επαναιμάτωση με την έναρξη της κεφαλαλγίας. Σε αρρώστους με ημικρανία χωρίς αύρα δεν παρατηρήθηκαν αυτού του είδους αλλαγές της αιματικής ροής.

Η νευρωνική θεωρία υποστηρίζει ότι η αύρα με εστιακά νευρολογικά συμπτώματα μοιάζει με εκείνη που έχουν οι άρρωστοι με εστιακές επιληπτικές κρίσεις λόγω νευρωνικών εκφορτίσεων. Σε πειράματα με ζώα, ερεθίσματα στους υποδοχείς πόνου που εφαρμόστηκαν στην επιφάνεια του εγκεφαλικού φλοιού προκαλούν ανασταλτικά ηλεκτρικά κύματα- φλοιώδης επεκτεινόμενη καταστολή (cortical spreading depression CSD), τα οποία προωθούνται αργά με ταχύτητα 2-3mm/min. Υποστηρίζεται ότι η φλοιώδης επεκτεινόμενη καταστολή έχει θεμελιώδη

ρόλο στην ενεργοποίηση του τριδυμοαγγειακού συστήματος, στο οποίο βασίζεται ο πόνος της ημικρανίας. Με τη βοήθεια απεικονίσεων του εγκεφάλου με PET αναγνωρίστηκε στο εγκεφαλικό στέλεχος μια δυνητική περιοχή «γέννησης» της ημικρανίας, που ενεργοποιείται νωρίς στην κρίση και μπορεί να καθορίσει τη διάρκεια και τυχούσα υποτροπή. Οι περιοχές αυτές του στελέχους που ενέχονται φαίνεται να είναι ο υπομέλανας τόπος, η ραχιαία ραφή και η φαιά ουσία πέριξ του υδραγωγού, που είναι και αναπόσπαστα τμήματα του ενδογενούς πόνου στον άνθρωπο.

Ενώ υπάρχει μεγάλη συζήτηση ακόμη για τα αρχικά γεγονότα της ημικρανίας δεν υπάρχει αμφιβολία ότι πόνος της ημικρανίας ξεκινάει όταν το τριδυμοαγγειακό σύστημα ενεργοποιείται προκαλώντας αγγειοδιαστολή. Οι ίνες του τριδύμου που νευρώνουν τα εγκεφαλικά αγγεία, προέρχονται από νευρώνες εντός του γαγγλίου του τριδύμου που περιέχει την ουσία P και το CGRP (calcitonin gene-related peptide, σχετιζόμενο με το γονίδιο της καλσιτονίνης πεπτίδιο). Αυτά τα νευροπεπτίδια απελευθερώνονται, όταν το γάγγλιο του τριδύμου ερεθίζεται σε ζώα και ανθρώπους και τα επίπεδα του CGRP αυξάνονται δραματικά σε ανθρώπους κατά τη διάρκεια οξέων προσβολών ημικρανίας. Είναι γενικά αποδεκτό ότι η απελευθέρωση CGRP από τις απολήξεις του τριδύμου οδηγεί σε επώδυνη διάταση των εγκεφαλικών αγγείων. Αυτό οδηγεί σε ενεργοποίηση αυτών των νευρικών ινών και ακολούθως σε ενεργοποίηση των κεντρικών νευρώνων, που μεταδίδουν και δέχονται τα ερεθίσματα του πόνου. Τελικά τα σήματα αυτά επεξεργάζονται στον αισθητικό φλοιό και γίνονται αντιληπτά ως σφύζων πόνος, που θεωρείται ένα από τα εξέχοντα χαρακτηριστικά της ημικρανίας.

Λόγω της αυξημένης νευρογενούς έκκρισης πιθανολογείται και η συσσώρευση αιμοπεταλίων και η έκκριση από αυτά της σεροτονίνης ή αλλιώς 5-υδροξυτρυπταμίνης, ενός νευροδιαβιβαστού που βρίσκεται σε μεγάλες συγκεντρώσεις στο έντερο, τα αιμοπετάλια και τον εγκέφαλο. Σ' αυτό το στάδιο τα επίπεδα της 5-HT αυξάνονται, η αγγειοσυστολή γίνεται πιο εμφανής, αλλά η 5HT απομακρύνεται γρήγορα από το αίμα με αποτέλεσμα η πτώση των επιπέδων της να οδηγεί στη φάση της αγγειοδιαστολής της ημικρανικής κρίσης.³⁵⁻³⁶

1.5. Κλινική εικόνα ενός επεισοδίου ημικρανίας

Συνήθως από τους γονείς αναφέρεται μια πρόδρομη περίοδος διάρκειας έως και 24 ωρών πριν από την εμφάνιση της ημικρανίας. Σ' αυτό το χρονικό διάστημα το παιδί μπορεί να παρουσιάζει μια αδικαιολόγητη ευερεθιστότητα, κακή διάθεση και μειωμένη συγκέντρωση. Πιθανό να εμφανιστούν συμπτώματα αύρας διάρκειας περίπου 20 λεπτών, τα οποία εξαρτώνται από την περιοχή του εγκεφαλικού φλοιού που δυσλειτουργεί. Έτσι, αν πρόκειται για τον ινιακό λοβό, θα εμφανίσει το παιδί οπτικές διαταραχές, αν πρόκειται για το βρεγματικό λοβό, θα εμφανίσει δυσαισθησία και αν εξαπλωθεί η δυσλειτουργία προς τα εμπρός, μπορεί να εμφανιστούν και κινητικές διαταραχές. Ο πονοκέφαλος θα είναι τουλάχιστον μέτριας έντασης και συνήθως θα αποτρέψει το παιδί από το να συνεχίσει τις δραστηριότητές του. Μερικά παιδιά αναφέρουν ότι αν συγκεντρωθούν, είναι ικανά να καθυστερήσουν την εισβολή της πιο σοβαρής φάσης. Ο έμετος συνοδεύει συνήθως αυτή τη φάση καθώς και η ανάγκη για ύπνο. Μπορεί η διάρκεια του ύπνου να είναι μικρή, αλλά μετά το παιδί νιώθει συχνά καλύτερα. Η περίοδος ανάρρωσης συνοδεύεται συχνά από ένα αίσθημα μεγάλης πνευματικής διαύγειας.³⁷

1.6. Εκλυτικοί παράγοντες

Οι εκλυτικοί παράγοντες ενός ημικρανικού επεισοδίου δε διαφέρουν πολύ σε ενήλικες και παιδιά. Έτσι, έχουν ενοχοποιηθεί το στρες, η κούραση, η σωματική άσκηση, η αϋπνία, ο έντονος φωτισμός, ο τραυματισμός της κεφαλής, η έμμηνος ρύση και η λήψη αντισυλληπτικών, ιδιαίτερα σκευασμάτων με συνδυασμό οιστρογόνων/ προγεστερόνης.

Επίσης έχουν ενοχοποιηθεί και αρκετοί διατροφικοί παράγοντες, όπως το τυρί, η σοκολάτα, τα εσπεριδοειδή, τα λιπαρά και κατεψυγμένα προϊόντα, ο καφές, το τσάι, η coca-cola, το κόκκινο κρασί, η μύρα αλλά και η νηστεία.³⁸ Το τυρί, όπως και το κρασί, περιέχουν τυραμίνη, μια βιογενή αμίνη. Συνήθως η προσλαμβανόμενη με το φαγητό αμίνη μεταβολίζεται από τη μονοαμινοξειδάση στο έντερο και στο ήπαρ, συζεύγνυται με άλλα ένζυμα και εμποδίζεται η είσοδός της στη συστηματική κυκλοφορία. Σε μερικούς ασθενείς με ευαίσθητη σε τρόφιμα ημικρανία ανευρέθη

ανεπάρκεια της μονοαμινοξειδάσης και των συζευκτικών ενζύμων με αποτέλεσμα να αυξάνεται η απορρόφηση της τυραμίνης από το έντερο και τα επίπεδά της στην κυκλοφορία του αίματος.³⁹ Ο ακριβής μηχανισμός πυροδότησης της ημικρανίας δεν είναι μέχρι και σήμερα πλήρως κατανοητός. Ο Hanington κατάφερε πρώτος να αναδείξει τη σχέση μεταξύ τυραμίνης και ημικρανίας⁴⁰. Μια πρόσφατη ανασκόπηση για την τυραμίνη ως εκλυτικού παράγοντα ημικρανίας αναφέρεται σε έξι ελεγχόμενες μελέτες με θετικά αποτελέσματα κυρίως από τους Hanington et al. και σε τρεις μελέτες με αρνητικά αποτελέσματα.⁴¹

Τα συστατικά της σοκολάτας που εμπλέκονται στο μηχανισμό έκλυσης ημικρανίας είναι η φαινυλεθυλαμίνη, η θεοβρωμίνη, η καφεΐνη και η κατεχίνη. Η φαινυλεθυλαμίνη είναι μια βιογενής αμίνη που μεταβολίζεται από τα ένζυμα της μονοαμινοξειδάσης, η θεοβρωμίνη και η καφεΐνη είναι μεθυλοξανθίνες και η κατεχίνη ένα φαινολικό μείγμα. Αυτές οι ουσίες φαίνεται ότι προκαλούν πονοκέφαλο καθώς διαταράσσουν την εγκεφαλική αιματική ροή και απελευθερώνουν νοραδρεναλίνη από τις συμπαθητικές νευρικές απολήξεις.⁴¹

Τα παιδιά και κυρίως οι έφηβοι καταναλώνουν καθημερινώς μεγάλες ποσότητες καφέ και αναψυκτικών που περιέχουν καφεΐνη. Οι κεφαλαλγίες συνήθως εμφανίζονται κατά την περίοδο στέρησης της καφεΐνης. Η εγκεφαλική αγγειοσυστολή που υπάρχει κατά την πρόσληψη της καφεΐνης ακολουθείται από αυξημένη αρτηριακή αιματική ροή, όταν αυτή τερματιστεί.⁴²

1.7. Κλινική εξέταση

Κάθε παιδί με επαναλαμβανόμενη κεφαλαλγία θα πρέπει να εξετάζεται από ειδικό παιδονευρολόγο προκειμένου να γίνει η διάγνωση της ημικρανίας και να αποκλειστούν άλλα αίτια. Αφού ο γιατρός αξιολογήσει την κλινική εικόνα, θα πρέπει να λάβει υπόψη του τη διανοητική κατάσταση και την ομιλία του παιδιού. Η κλινική εξέταση περιλαμβάνει έλεγχο της οπτικής οξύτητας, των οπτικών πεδίων, του βυθού, της οφθαλμοκινητικότητας, της συμμετρίας του προσώπου, της ακοής καθώς και την επισκόπηση των τυμπάνων. Επίσης ελέγχονται το κρανίο για σημεία τραύματος, οι παραρρίνιοι κόλποι, τα δόντια και οι σιαγόνες, καθώς μια φλεγμονή εκεί μπορεί να προκαλέσει πονοκεφάλους. Οι κινήσεις του αυχένα εξετάζονται και αποκλείονται

σημεία μηνιγγικού ερεθισμού. Τα άκρα ελέγχονται ως προς τις κινήσεις και το συντονισμό καθώς και τα τενόντια αντανακλαστικά. Αξιολογείται επίσης η βάδιση και η ισορροπία. Καταγράφονται τέλος ο σφυγμός, η αρτηριακή πίεση και η θερμοκρασία του παιδιού.³⁵

1.8. Διάγνωση

Η διάγνωση της ημικρανίας βασίζεται στη λήψη ενός καλού ιστορικού. Οι ερωτήσεις ως προς τα χαρακτηριστικά της κεφαλαλγίας για την οποία προσέρχεται το παιδί στο γιατρό, μπορούν να απευθύνονται στο ίδιο ή και στους γονείς του. Ακολουθεί η κλινική εξέταση όπως περιγράφηκε πιο πάνω. Αν το ιστορικό είναι διαγνωστικό για ημικρανία και η νευρολογική εξέταση φυσιολογική περαιτέρω παρακλινικές εξετάσεις δε θεωρούνται απαραίτητες.¹

Οι Lewis και Dorbad, αφού μελέτησαν τη βιβλιογραφία σχετικά με τη χρησιμότητα των απεικονιστικών μεθόδων στην παιδική ημικρανία, υπέβαλαν 42 από 107 παιδιά με ημικρανία χωρίς εστιακή νευρολογική σημειολογία κατά την κλινική εξέταση που συμπεριλήφθησαν στη μελέτη σε αξονική τομογραφία.⁴³ Μόνο σε δύο παιδιά η αξονική διαγνώστηκε ως μη φυσιολογική. Στη μια ανευρέθη μια αραχνοειδής κύστη και στην άλλη διευρυσμένος ο χώρος του Virchow Robin. Από τα 12 παιδιά που υπεβλήθησαν σε μαγνητική τομογραφία, σε δύο που χαρακτηρίστηκαν μη φυσιολογικές, απεικονίστηκαν δυσπλασίες Chiari τύπου I. Κανένα από αυτά τα ευρήματα δε χρήζει χειρουργικής παρέμβασης αφ' ενός και αφ' ετέρου δε θεωρείται ότι συσχετίζεται με την εμφάνιση της ημικρανίας. Επίσης δεν επηρεάζει καθόλου τη θεραπευτική στρατηγική.

Το ηλεκτροεγκεφαλογράφημα, η αξονική τομογραφία και η μαγνητική τομογραφία διενεργούνται μόνο σε περιπτώσεις που υπάρχουν αμφιβολίες, αν για παράδειγμα η κεφαλαλγία χειροτερεύει με την πάροδο του χρόνου. Σε περίπτωση εστιακής νευρολογικής σημειολογίας οι δύο τελευταίες είναι απόλυτα ενδεδειγμένες.⁴⁴

Δυστυχώς όμως, πολλές φορές υπό την πίεση των γονέων που φοβούνται για την ύπαρξη κάποιου όγκου, ο παιδίατρος παραπέμπει εν τέλει το παιδί για αξονική ή μαγνητική τομογραφία.⁴⁵

1.9. Διαφορική διάγνωση

Η ημικρανία στα παιδιά θα πρέπει καταρχάς να διακρίνεται από τα άλλα αίτια πρωτοπαθούς κεφαλαλγίας, όπως είναι η κεφαλαλγία τάσεως (επεισοδιακή ή χρόνια) και η αθροιστική κεφαλαλγία (επεισοδιακή ή χρόνια). Τα χαρακτηριστικά της ημικρανίας έχουν περιγραφεί. Στην επεισοδιακή κεφαλαλγία τάσης τα επεισόδια της κεφαλαλγίας διαρκούν από λεπτά έως μέρες.¹⁷ Ο πόνος είναι τυπικά αμφίπλευρος, πιεστικός ή συσφιγκτικός σε ποιότητα, μικρής έως μέτριας έντασης και δε χειροτερεύει με τη φυσική δραστηριότητα. Δε συνοδεύεται από ναυτία, αλλά μπορεί να υπάρχει φωτοφοβία ή φωνοφοβία. Στη χρόνια κεφαλαλγία τάσης τα επεισόδια αυτά μπορεί να είναι πολύ συχνά ή και καθημερινά.¹⁷

Η αθροιστική κεφαλαλγία χαρακτηρίζεται από κρίσεις εξαιρετικά έντονου πόνου συνήθως μέσα, πίσω ή γύρω από το μάτι ή και κροταφικά. Ο πόνος είναι πάντα μονόπλευρος και διαρκεί 15-180 λεπτά και μπορεί να συμβεί από μία φορά κάθε δεύτερη μέρα μέχρι και 8 φορές την ίδια μέρα. Οι κρίσεις συνοδεύονται από ένα ή περισσότερα από τα παρακάτω, τα οποία είναι πάντα μονόπλευρα: ερυθρότητα επιπεφυκότων, δακρύρροια, ρινική συμφόρηση, ρινόρροια, ιδρώτα, μύση, βλεφαρόπτωση, οίδημα βλεφάρου. Οι περισσότεροι ασθενείς είναι ανήσυχοι κατά τη διάρκεια της προσβολής.¹⁷

Η πιθανότητα ένας πονοκέφαλος να υποδηλώνει εγκεφαλικό όγκο προκαλεί σε γονείς μεγάλο φόβο. Η κεφαλαλγία προκαλούμενη από ενδοκράνια χωροκατακτητική εξεργασία σπανιότατα είναι το μοναδικό σύμπτωμα. Μέχρι ένας όγκος να πάρει τέτοιες διαστάσεις ώστε να αυξήσει την ενδοκράνια πίεση, είναι σίγουρο ότι θα πιέζει νευρωνικές οδούς, ώστε να εμφανίζεται μια νευρική σημειολογία κατά την κλινική εξέταση. Το 90% των όγκων στα παιδιά εντοπίζονται κάτω από το σκηνίδιο της παρεγκεφαλίδας, στον οπίσθιο κρανιακό βόθρο και το προεξάρχον σύμπτωμα είναι η αταξία. Από το υπόλοιπο 10% των όγκων που αναπτύσσονται πάνω από το σκηνίδιο, σχεδόν στους μισούς πρόκειται για κρανιοφαρυγγιώματα που σχετίζονται με διαταραχές της ανάπτυξης. Σε αυξημένη ενδοκράνια πίεση η κεφαλαλγία επιδεινώνεται με το βήχα. Ο έμετος που τη συνοδεύει συχνά είναι καθημερινός.³⁷

Σε φλεγμονή παραρρινίων κόλπων εμφανίζεται συχνά πόνος στο πρόσωπο ιδίως ακριβώς πάνω από το φλεγμαίνον οστό. Τα συμπτώματα όμως της λοίμωξης

(πυρετός, κακουχία, ρινική συμφόρηση) δεν αφήνουν περιθώρια λανθασμένης διάγνωσης. Σε χρόνια παραρρινοκολπίτιδα το παιδί μπορεί να διαμαρτύρεται για ένα ασαφές αίσθημα βάρους στο πρόσωπο.³⁷

Μια κεφαλαλγία που συνοδεύεται από πυρετό, σύγχυση και αυχενική δυσκαμψία θέτει την υποψία μηνιγγίτιδας ή εγκεφαλίτιδας και θα πρέπει να αντιμετωπίζεται κατεπειγόντως. Απαραίτητες εξετάσεις για την έγκαιρη διάγνωση και ορθή έπειτα αντιμετώπιση είναι η οσφυονωτιαία παρακέντηση και η αξονική τομογραφία εγκεφάλου.³⁷

Εύκολα μπορεί να διακριθεί η νευραλγία τριδύμου, που μπορεί να εμφανιστεί και σε παιδιά, από την ημικρανία. Ο πόνος της νευραλγίας τριδύμου συνήθως προσβάλλει τη μοίρα της άνω ή κάτω γνάθου στη μια πλευρά, είναι διαξιφιστικός, διαρκεί δευτερόλεπτα και πυροδοτείται από αθώα τοπικά ερεθίσματα, όπως η μάσηση, η επαφή με το πρόσωπο ή ακόμα και το ρεύμα αέρα.³⁷

Προβλήματα στα δόντια μπορεί να εκδηλωθούν με πόνο στη γύρω περιοχή κυρίως κατά τη μάσηση. Μια εξέταση στην εν λόγω περιοχή θέτει τη διάγνωση.³⁷

1.10. Θεραπεία

1.10.1 Γενικά

Η σωστή αντιμετώπιση της παιδικής ημικρανίας απαιτεί μια εξειδικευμένη θεραπεία είτε με φαρμακευτικές είτε με μη φαρμακευτικές μεθόδους λαμβάνοντας υπόψη πάντα το βαθμό ανικανότητας που προκαλεί στο παιδί η νόσος. Δε χρειάζεται σ'όλα τα παιδιά φαρμακευτική παρέμβαση.⁴⁶

Οι γενικές αρχές της αντιμετώπισης της ημικρανίας όπως έχουν προταθεί για τους ενηλίκους είναι οι εξής:⁴⁷

1. Μείωση της συχνότητας, της έντασης, της διάρκειας της κεφαλαλγίας καθώς και της ανικανότητας που αυτή προκαλεί.
2. Μείωση των μη αποτελεσματικών ή και μη καλά ανεκτών φαρμάκων.
3. Βελτίωση της ποιότητας της ζωής.
4. Μείωση της πολυφαρμακίας.
5. Ενημέρωση και παρότρυνση του ασθενούς να ελέγξει την ημικρανία του.

6. Μείωση του στρες και των ψυχολογικών συμπτωμάτων που συνοδεύουν την κεφαλαλγία.

Οι αρχές αυτές της αντιμετώπισης αποτελούν τον ακρογωνιαίο λίθο για τον καθορισμό της σωστής στρατηγικής αντιμετώπισης της ημικρανίας και στα παιδιά. Οι επιλογές που υπάρχουν είναι η οξεία ή αλλιώς συμπτωματική φαρμακευτική αντιμετώπιση, η προληπτική φαρμακευτική αντιμετώπιση και οι μη φαρμακολογικές ή βιοσυμπεριφορικές παρεμβάσεις. Η θεραπεία θα πρέπει να εξατομικεύεται ανάλογα με το βαθμό της ανικανότητας που προκαλεί η νόσος, της διάρκειας, της έντασης, της ποιότητας ζωής, της ανοχής του πόνου. Επίσης πρέπει να λαμβάνεται υπόψη, αν υπάρχουν και άλλα νοσήματα.⁴⁶

1.10.2. Οξεία φαρμακευτική αντιμετώπιση

Στην οξεία φαρμακευτική αντιμετώπιση της ημικρανίας στα παιδιά χρησιμοποιούνται καταρχάς τα Μη Στεροειδή Αντιφλεγμονώδη Φάρμακα (ΜΣΑΦ- Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs, NSAIDs) με κυριότερο εκπρόσωπο την ιβουπροφαίνη, η οποία σε δοσολογία 7,5- 10mg/kg σωματικού βάρους είναι αποτελεσματική και ασφαλής. Η ακεταμινοφαίνη είναι και αυτή καλά ανεκτή και αποτελεσματική στην παιδική ημικρανία (δοσολογία 15mg/kg ΣΒ) και φαίνεται να έχει ταχύτερη έναρξη δράσης απ'ό,τι η ιβουπροφαίνη.⁴⁸⁻⁵⁰

Άλλα φάρμακα που έχουν δοκιμαστεί σε κλινικές μελέτες για την οξεία αντιμετώπιση της παιδικής ημικρανίας είναι οι αγωνιστές των 5HT₁-υποδοχέων, οι τριπτάνες⁵¹, οι οποίες στους ενηλίκους είναι φάρμακα 1^{ης} γραμμής. Η σουματριπτάνη, όταν χορηγείται σε μορφή ρινικού σπρέι σε δόση 5mg και 20mg, έχει πολύ καλά αποτελέσματα κυρίως σε εφήβους. Η βασικότερη παρενέργεια για την οποία παραπονούνται οι ασθενείς είναι οι διαταραχές της γεύσης.⁵²⁻⁵⁴

Η από του στόματος σουματριπτάνη και ριζατριπτάνη δε φαίνονται να υπερτερούν έναντι της δράσης του placebo στα παιδιά⁵⁵⁻⁵⁶. Αυτή η κατηγορία φαρμάκων δεν έχει ακόμη περάσει στην κλινική πράξη για την αντιμετώπιση της παιδικής ημικρανίας.⁴⁶

Ο έμετος και η ναυτία που συνοδεύουν την ημικρανία αντιμετωπίζονται με προμεθαζίνη (δοσολογία 0,25-0,5 mg/kg τρεις φορές την ημέρα) και προχλωπεραζίνη (δοσολογία 0,25-0,5mg/kg κάθε 4-6 ώρες).⁵⁷

1.10.3. Προληπτική φαρμακευτική αντιμετώπιση

Η προληπτική χορήγηση φαρμάκων στην παιδική ημικρανία στοχεύει στη μείωση της συχνότητας ή/και της έντασης των ημικρανικών επεισοδίων και στη βελτίωση της ποιότητας ζωής⁵⁸. Όχι όμως όλα τα παιδιά που υποφέρουν από ημικρανία θα πρέπει να λαμβάνουν προληπτική αγωγή. Ο γιατρός λαμβάνει υπόψη του διάφορες παραμέτρους πριν αποφασίσει να συνταγογραφήσει στους νεαρούς ασθενείς του κάποια προφυλακτική αγωγή. Αξιολογεί τη συχνότητα και την ένταση των ημικρανικών επεισοδίων, αναγνωρίζει πιθανούς εκλυτικούς παράγοντες, καταγράφει την αποτελεσματικότητα της συμπτωματικής θεραπείας και αξιολογεί κυρίως το βαθμό της ανικανότητας που προκαλεί η ημικρανία.⁵⁹

Η ακριβής εκτίμηση της συχνότητας, της έντασης και της ανικανότητας που προκαλεί η ημικρανία μπορεί να γίνει με τη χρήση ενός ημερολογίου κεφαλαλγίας. Στο ημερολόγιο θα πρέπει να καταγράφονται η ώρα εισβολής της ημικρανίας, αν υπάρχουν συμπτώματα αύρας, η ένταση και η ποιότητα και η εντόπιση του πόνου. Συνήθως τα ημερολόγια αυτά περιλαμβάνουν και μια οπτική αναλογική κλίμακα μέτρησης του πόνου. Επίσης καταγράφεται αν η ημικρανία συνοδεύεται από ναυτία, έμετο, φωτοφοβία ή φωνοφοβία. Επιπρόσθετα είναι σημαντική η αναφορά του είδους, της δοσολογίας και της ώρας που χρησιμοποιείται ένα φάρμακο για την οξεία αντιμετώπιση της ημικρανίας. Ο ασθενής καλείται σε δύο ώρες να επαναξιολογήσει την ένταση της ημικρανίας. Ακόμα το παιδί σημειώνει τι ακριβώς έκανε κατά την έναρξη του επεισοδίου και αν κατάφερε τελικά να συνεχίσει τις δραστηριότητές του ή έπρεπε να τις τερματίσει.⁵⁹

Με τη βοήθεια του ημερολογίου εύκολα μπορούν να αναγνωριστούν ενδεχόμενοι εκλυτικοί παράγοντες, η αποφυγή των οποίων θα επηρεάσει θετικά τη νόσο.

Ένα ειδικό εργαλείο μέτρησης της ανικανότητας που προκαλεί η ημικρανία στα παιδιά είναι το Pediatric Migraine Disability Assessment (PedMIDAS), το οποίο αναπτύχθηκε κατά το αντίστοιχο ερωτηματολόγιο που απευθύνεται σε ενηλίκους (MIDAS), λαμβάνοντας υπόψη τις ιδιαιτερότητες των παιδιών⁶⁰. Είναι χρήσιμο για τον κλινικό γιατρό για να κρίνει τη σοβαρότητα της νόσου και τις θεραπευτικές ανάγκες του ασθενούς.⁶¹

1.10.3.1. Ποιοι τελικά θα λάβουν προληπτική αγωγή;

Σε μια πρόσφατη πολύ μεγάλη πληθυσμιακή μελέτη 162.576 ατόμων ηλικίας από 12 ετών και άνω, αυτοί που διαπιστώθηκε να πάσχουν από ημικρανία χωρίστηκαν σε τρεις ομάδες: ²⁴

1. Στην πρώτη ομάδα έπρεπε να δοθεί προληπτική αγωγή. Εδώ συμπεριλαμβάνονται άτομα που αναφέρουν έξι ή και περισσότερες μέρες με κεφαλαλγία το μήνα και τουλάχιστον μερική ανικανότητα, ή τρεις ή παραπάνω μέρες με σοβαρή ανικανότητα.
2. Στη δεύτερη ομάδα θα έπρεπε να εξετασθεί το ενδεχόμενο να δοθεί προληπτική αγωγή. Εδώ ανήκουν άτομα με τέσσερις ή πέντε ημέρες με ημικρανία το μήνα και φυσιολογική λειτουργικότητα, άτομα με τρεις ημέρες ημικρανίας μηνιαίως και μερική ανικανότητα ή με δύο ημέρες και σοβαρή ανικανότητα.
3. Δεν ενδείκνυται η πρόληψη σε άτομα με λιγότερες από τέσσερις ημέρες με κεφαλαλγία το μήνα και καθόλου ανικανότητα ή σε άτομα με όχι παραπάνω από μία ημέρα με πονοκέφαλο το μήνα ανεξαρτήτως από το βαθμό της ανικανότητας.

Τα κριτήρια αυτά από τους ίδιους τους συγγραφείς χαρακτηρίζονται ως αυθαίρετα. Προτείνεται η χρησιμοποίησή τους μόνο για επιδημιολογική έρευνα και σε καμία περίπτωση δε θεωρούνται κλινικές οδηγίες. Στην πράξη η απόφαση αν θα συνταγογραφηθεί κάποιο φάρμακο ως προληπτικό μέσο είναι πολυπαραγοντική και λαμβάνεται υπόψη το προηγούμενο ιστορικό θεραπείας του ασθενούς, οι προτιμήσεις του, η ύπαρξη ή όχι συνοδών νοσημάτων κ.ά.

Για τα παιδιά ξεχωριστά δεν έχει γίνει ως τώρα παρόμοια έρευνα. Τα κριτήρια για το ποια παιδιά είναι κατάλληλα να λάβουν αγωγή προφυλακτικά παραμένουν ασαφή.

1.10.3.2. Φάρμακα που έχουν δοκιμαστεί στην προληπτική αντιμετώπιση της παιδικής ημικρανίας

Στην προφυλακτική αντιμετώπιση της παιδικής ημικρανίας έχουν δοκιμαστεί τα παρακάτω φάρμακα:

B-αδρενεργικοί ανταγωνιστές

Από αυτή την κατηγορία των φαρμάκων έχουν δοκιμαστεί σε κλινικές μελέτες σε παιδιά η προπανολόλη⁶²⁻⁶⁴ και η τιμολόλη⁶⁵. Μεταξύ αυτών των δύο η προπανολόλη αποδείχθηκε μόνο αποτελεσματική⁵⁸. Από το Wasiewski προτείνεται ως κατάλληλη αρχική δοσολογία του φαρμάκου 1mg/kg ημερησίως διαιρεμένη σε δύο δόσεις. Η δοσολογία μπορεί να αυξηθεί σε 3-4mg/kg την ημέρα σε διάστημα δύο έως τεσσάρων εβδομάδων. Το φάρμακο γίνεται συνήθως καλά ανεκτό, αν και έχουν αναφερθεί ως παρενέργειες εύκολη κόπωση, ναυτία, ζάλη, αϋπνία, εφιάλτες, κατάθλιψη και διαταραχές της μνήμης.

Η αξιολόγηση για την αποτελεσματικότητα και καλή ανοχή του φαρμάκου προτείνεται να γίνεται μετά από 6 έως 16 εβδομάδες συστηματικής χορήγησης⁵⁹.

Ανταγωνιστές ασβεστίου

Η φλουναριζίνη έχει δώσει καλά αποτελέσματα στη μείωση της συχνότητας των ημικρανικών επεισοδίων^{58-59,66-70}. Επίσης αποτελεσματική αποδείχθηκε και η νιμοδιπίνη⁷¹. Οι παρενέργειες αυτής της κατηγορίας φαρμάκων περιλαμβάνουν δυσκοιλιότητα, υπόταση, ναυτία, πρόσληψη βάρους και κατάθλιψη.

Αντιεπιληπτικά

Οι μελέτες που αφορούν στη χορήγηση των αντιεπιληπτικών φαρμάκων στη προληπτική αντιμετώπιση της παιδικής ημικρανίας αναλύονται εκτενώς στο δεύτερο μέρος της παρούσας εργασίας.

Μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη

Τα Μη Στεροειδή Αντιφλεγμονώδη χρησιμοποιούνται ευρύτατα στην οξεία αντιμετώπιση της ημικρανίας. Σε μια μικρή μελέτη με 19 συμμετέχοντες η ναπροξένη φάνηκε να μειώνει συχνότητα και διάρκεια ημικρανίας όταν δίνεται ως προφυλακτικό μέσο.⁷²

Αντικαταθλιπτικά

Από τα τρικυλικά αντικαταθλιπτικά έχει μελετηθεί κυρίως η αμιτρυπτίνη με αναφερόμενα καλά αποτελέσματα⁷³. Οι αναστολείς επαναπρόσληψης της σεροτονίνης (φλουοξετίνη) έχουν χρησιμοποιηθεί μόνο σε μελέτες με ενήλικους.

Αντιισταμινικά

Η κυπροεπταδίνη ήταν από τα πρώτα φάρμακα που μελετήθηκαν στα παιδιά και έδωσε θετικά αποτελέσματα.⁷⁴ Παρά τις αντισεροτονινεργικές ιδιότητες που έχει, η δράση του στην ημικρανία φαίνεται να προκύπτει από τον αποκλεισμό των διαύλων ασβεστίου⁷⁵.

Άλλα φάρμακα

Η πιζοτιφίνη, η τραζοδόνη, η κλονιδίνη, η μετοκλοπραμίδη και η δομπεριδόνη έχουν δοκιμαστεί σε μελέτες σε παιδιά, αλλά δεν έδειξαν αποτελεσματικότητα. Τα παράγωγα της εργοταμίνης, όπως η μεθυλσεργίδη, δεν έχουν μελετηθεί σε παιδιά, αφού και η χρήση τους σε ενηλίκους είναι περιορισμένη λόγω της οπισθοπεριτοναϊκής ίνωσης που προκαλούν.⁵⁸⁻⁵⁹

1.10.4. Μη φαρμακευτική αντιμετώπιση

Στις μη φαρμακευτικές παρεμβάσεις με θετικά αποτελέσματα στην αντιμετώπιση της παιδικής ημικρανίας ανήκουν τεχνικές χαλάρωσης, η γνωσιακή συμπεριφορική θεραπεία, η βιοανάδραση, καθώς και ο συνδυασμός των παραπάνω.⁷⁶ Η αλλαγή του τρόπου ζωής που περιλαμβάνει βελτίωση του ύπνου και προσαρμογή των διατροφικών συνηθειών, έτσι ώστε να αποφεύγονται πιθανοί εκλυτικοί παράγοντες ενός ημικρανικού επεισοδίου, αποδείχθηκαν επίσης σημαντικές παρεμβάσεις. Σε μια μικρή μελέτη άλλωστε και ο βελονισμός φάνηκε να μειώνει τη συχνότητα των ημικρανικών πονοκεφάλων.⁷⁷

1.11. Επιπτώσεις της ημικρανίας

Η ζωή ενός παιδιού που πάσχει από υποτροπιάζοντα επεισόδια ημικρανίας επηρεάζεται ποικιλοτρόπως. Όσον αφορά στο σχολείο, το παιδί απουσιάζει περισσότερες μέρες σε σχέση με ένα υγιές, αφού ένα επεισόδιο ημικρανίας μεγάλης έντασης μπορεί να το περιορίσει στο σπίτι. Επίσης η εμφάνιση πονοκεφάλου κατά τη διάρκεια των μαθημάτων μειώνει τη συγκέντρωσή του. Έτσι οι σχολικές του επιδόσεις επηρεάζονται αρνητικά.

Όμως και οι δραστηριότητες του παιδιού κατά τον ελεύθερό του χρόνο περιορίζονται, καθώς η εμφάνιση ενός ημικρανικού επεισοδίου το καθιστά ανίκανο να συνεχίσει για παράδειγμα το παιχνίδι του. Πολλές φορές μάλιστα μπορεί ένα παιδί να παρουσιάζει απροθυμία να συμμετάσχει σε κάποια φυσική δραστηριότητα, με τη σκέψη ότι θα μπορούσε αυτή να αποτελέσει εκλυτικό παράγοντα ημικρανίας. Όλα αυτά, όμως επιδρούν αρνητικά στην κοινωνικότητα του παιδιού.⁶⁰

Η γνώση του βαθμού της ανικανότητας που προκαλεί η ημικρανία σ' ένα παιδί έχει μεγάλη σημασία για τον κλινικό γιατρό όσον αφορά στη χάραξη της θεραπευτικής στρατηγικής.

Τα τελευταία χρόνια η επιστημονική κοινότητα λαμβάνει σοβαρά υπόψη της και την επίπτωση ενός νοσήματος στην ποιότητα ζωής του ασθενούς. Έτσι και για την παιδική ημικρανία έχουν διεξαχθεί κάποιες κλινικές μελέτες. Σε μια μελέτη των Powers et al σε δείγμα 686 παιδιών με ημικρανία ηλικίας 2-18 ετών βρέθηκε ότι η ημικρανία επηρεάζει αρνητικά όλες τις διαστάσεις της ποιότητας ζωής που καταγράφει το ερωτηματολόγιο PedsQL 4.0 σε σχέση με υγιείς συνομήλικούς τους, δηλαδή τη σωματική υγεία, την ψυχοκοινωνική υγεία, τη συναισθηματική λειτουργία, την κοινωνική λειτουργία και τη σχολική λειτουργία. Οι ερευνητές χώρισαν επιπλέον τα παιδιά σε μικρότερες ομάδες ανάλογα με την ηλικία τους, προκειμένου να καταδείξουν, αν ανάλογα με την ηλικία του παιδιού που πάσχει από ημικρανία, επηρεάζεται και διαφορετική παράμετρος της ποιότητας ζωής του. Έτσι σε εφήβους ηλικίας 13-18 ετών βρέθηκε να επηρεάζεται περισσότερο η σχολική τους λειτουργία απ' ό,τι σε παιδιά ηλικίας 8-12 ετών και 5-7 ετών. Αντίθετα, τα νεαρότερα παιδιά 5-7 ετών φάνηκε να αναφέρουν μεγαλύτερη κοινωνική δυσλειτουργία από τις μεγαλύτερες ηλικιακά ομάδες⁷⁸.

Σε μια προγενέστερη μελέτη των Powers et al σε δείγμα 572 παιδιών με ημικρανία ηλικίας 2-18 ετών που έγινε και αυτή με τη βοήθεια του ερωτηματολογίου PedQL 4.0 βρέθηκε ότι τα παιδιά με ημικρανία συγκέντρωσαν χαμηλότερες βαθμολογίες συνολικά, αλλά και στις επιμέρους παραμέτρους του ερωτηματολογίου συγκρίσιμες με τις βαθμολογίες των παιδιών που πάσχουν από καρκίνο ή ρευματοειδή αρθρίτιδα⁷⁹.

Και στις δύο μελέτες οι συγγραφείς αναδεικνύουν τη σπουδαιότητα να διεξαχθούν περισσότερες κλινικές μελέτες για την αξιολόγηση της ποιότητας ζωής των παιδιών που πάσχουν από ημικρανία. Η γνώση με ποιο συγκεκριμένο τρόπο η

ασθένεια επηρεάζει την ποιότητα ζωής, θα οδηγήσει στην ανάπτυξη συγκεκριμένων προγραμμάτων εκπαίδευσης των παιδιών. Επίσης τονίζεται η σημασία ανάπτυξης ειδικών εργαλείων μέτρησης της ποιότητας ζωής (disease- specific) των παιδιών με ημικρανία.

1.12. Πρόγνωση

Πολλές μελέτες διενεργήθηκαν με σκοπό να διερευνήσουν την εξέλιξη της παιδικής ημικρανίας στο χρόνο καθώς και τους παράγοντες που ενδεχομένως να παίζουν ρόλο σε μια θετική ή όχι πορεία της νόσου. Ο χρόνος παρακολούθησης των ασθενών ποικίλλει από 3 έως και 40 χρόνια.^{29,80-86} Τα αποτελέσματα των περισσότερων μελετών δείχνουν την τάση τα παιδιά είτε να απαλλάσσονται από την ημικρανία, είτε αυτή να βελτιώνεται όσο πλησιάζουν την ενηλικίωση. Επίσης η ημικρανία μπορεί να αλλάξει χαρακτήρες και να μεταπέσει σε κεφαλαλγία τάσης.⁸⁷

Όσον αφορά τους προγνωστικούς παράγοντες μελετήθηκαν το φύλο, η ηλικία έναρξης της νόσου, η συχνότητα εμφάνισης της ημικρανίας, ο σφυγμώδης χαρακτήρας, η ψυχιατρική συννοσηρότητα καθώς και η οικογενής γενετική προδιάθεση. Τα αγόρια ίσως να έχουν καλύτερη πρόγνωση⁸¹. Η μικρότερη ηλικία έναρξης της νόσου σχετίζεται με χειρότερη πρόγνωση²⁹, καθώς και η υψηλή συχνότητα και ο σφυγμώδης χαρακτήρας της κεφαλαλγίας⁸³. Επίσης το θετικό οικογενειακό ιστορικό ημικρανίας αυξάνει στατιστικώς σημαντικά το σχετικό κίνδυνο επιμονής της νόσου σε μια περίοδο παρακολούθησης 10 ετών⁸⁶.

Κεφάλαιο 2: Τα αντιεπιληπτικά φάρμακα

2.1.Γενικά

Στη δεκαετία του 1990 ο αριθμός των αντιεπιληπτικών φαρμάκων αυξήθηκε δραματικά. Τα νεότερα αντιεπιληπτικά διαφέρουν από τα παλαιότερα καθώς γίνονται καλύτερα ανεκτά και παρουσιάζουν λιγότερες αλληλεπιδράσεις με άλλα φάρμακα, κυρίως διότι δεν επηρεάζουν τα ένζυμα του κυτοχρώματος P450 κι έχουν διαφορετικό μηχανισμό δράσης⁸⁸.

Και αυτά όμως εκτός από την επιληψία χρησιμοποιούνται και σε άλλα νοσήματα. Αυτό προκύπτει από το γεγονός ότι μεταξύ επιληψίας και άλλων νευρολογικών ή ψυχιατρικών νοσημάτων υπάρχουν κοινοί παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί, γεγονός που καθιστά τα αντιεπιληπτικά φάρμακα δραστικά και σε άλλες παθήσεις.⁸⁹

Στις Ηνωμένες Πολιτείες της Αμερικής έχει εγκριθεί η χρήση των αντιεπιληπτικών φαρμάκων στα εξής νοσήματα στους ενήλικους: η καρβαμαζεπίνη χρησιμοποιείται στη νευραλγία τριδύμου και στη μανία, το βαλπροϊκό οξύ ενδείκνυται για την πρόληψη της ημικρανίας και στη μανία, η γκαμπαπεντίνη στη μεθερπητική νευραλγία και η τοπιραμάτη στην προληπτική αντιμετώπιση της ημικρανίας. Οι εγκρίσεις αυτές στηρίχθηκαν σε μεγάλες τυχαιοποιημένες μελέτες. Στα παιδιά τέτοιες μελέτες πλην ελάχιστων εξαιρέσεων δεν υπάρχουν. Οι πληροφορίες για τη δράση των αντιεπιληπτικών φαρμάκων σε νοσήματα πλην της επιληψίας προέχονται κυρίως από μικρές κλινικές μελέτες ή case reports studies.⁹⁰

Παρακάτω παρατίθενται διάφορες παθήσεις που εμφανίζονται στα παιδιά, στις οποίες έχουν δοκιμαστεί τα αντιεπιληπτικά φάρμακα.

2.2. Τα αντιεπιληπτικά στο νευροπαθητικό πόνο

Ο νευροπαθητικός πόνος αναφέρεται σε κάθε σύνδρομο οξέος ή χρόνιου πόνου, στο οποίο ο μηχανισμός που πυροδοτεί τον πόνο συνάγεται σε εμπλοκή παθολογικής σωματοαισθητικής διαδικασίας στο κεντρικό ή περιφερικό σύστημα.⁹¹

Χαρακτηριστικά παραδείγματα νευροπαθητικού πόνου αποτελούν η περιφερική διαβητική νευροπάθεια, η μεθερπητική νευραλγία και η νευραλγία τριδύμου, ο πόνος μετά από αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, νοσήματα δηλαδή που είναι σπάνια σε παιδιά. Νευροπαθητικός πόνος, όμως, είναι ο πόνος στη συμπαθητική αντανεκλαστική δυστροφία που μπορεί να εμφανιστεί στα παιδιά, καθώς και πόνος μέλους φαντάσματος που εμφανίζεται σε παιδιά μετά από ακρωτηριασμό μέλους λόγω όγκου, τραύματος ή μηνιγγοκοκκιομίας⁹². Η γκαμπαπεντίνη έχει δοκιμαστεί σε αυτές τις περιπτώσεις σε μελέτες όμως με πολύ μικρό δείγμα, ώστε είναι δύσκολα να εξαχθούν κάποια ασφαλή συμπεράσματα.⁹³⁻⁹⁶

2.3. Τα αντιεπιληπτικά στην ημικρανία

Η χρήση των αντιεπιληπτικών φαρμάκων στην ημικρανία και η αποτελεσματικότητά τους μελετάται διεξοδικά στο δεύτερο μέρος της παρούσας εργασίας.

2.4. Τα αντιεπιληπτικά στις διαταραχές κινητικότητας

Το βαλπροϊκό οξύ και η καρβαμαζεπίνη έχουν χρησιμοποιηθεί με θετικά αποτελέσματα στη χορεία του Sydenham⁹⁷⁻⁹⁹. Στη δυστονία η καρβαμαζεπίνη ίσως να έχει κάποια ευνοϊκή δράση.¹⁰⁰

2.5. Τα αντιεπιληπτικά στη διπολική διαταραχή

Τα αντιεπιληπτικά φάρμακα δεν έχουν μελετηθεί σαν μονοθεραπεία στα παιδιά στη διπολική διαταραχή⁹⁰. Η καρβαμαζεπίνη ανήκει στα φάρμακα δεύτερης ή τρίτης γραμμής¹⁰¹. Επίσης έχουν μελετηθεί το βαλπροϊκό οξύ και η λαμοτριγίνη αλλά πάντα σε συνδυσμό με άλλα φάρμακα.¹⁰²⁻¹⁰⁵

2.6. Τα αντιεπιληπτικά στην επιθετική συμπεριφορά

Το βαλπροϊκό οξύ σε αρκετές μελέτες φάνηκε να είναι αποτελεσματικό στην ελάττωση της επιθετικής συμπεριφοράς παιδιών¹⁰⁶⁻¹⁰⁸. Αντίθετα η καρβαμαζεπίνη δεν έδωσε καλά αποτελέσματα¹⁰⁹⁻¹¹⁰. Η τοπιραμάτη σε μία μελέτη που συμπεριέλαβε πέντε νεαρούς ασθενείς με σύνδρομο Prader-Willi που εμφάνιζαν επιθετική συμπεριφορά, εκτός από τη μείωση των επιθετικών συμπτωμάτων, είχε θετική επίδραση και στις διατροφικές συνήθειες αυτών των παιδιών καθώς ελάττωσε και την τάση τους να τρώνε υπερβολικά¹¹¹.

2.7. Μηχανισμός δράσης των αντιεπιληπτικών φαρμάκων στην ημικρανία

Τα περισσότερα αντιεπιληπτικά φάρμακα έχουν περισσότερους από ένα μηχανισμό δράσης, κάθε ένας από τους οποίους μπορεί να συνεισφέρει στο θεραπευτικό αποτέλεσμα σε διαφορετικό βαθμό. Πώς ακριβώς παρεμβαίνει το κάθε αντιεπιληπτικό στον παθοφυσιολογικό μηχανισμό της ημικρανίας παραμένει ακόμα άγνωστο¹¹². Παρακάτω παρατίθενται τα αντιεπιληπτικά φάρμακα που έχουν χρησιμοποιηθεί στην πρόληψη της ημικρανίας στα παιδιά, σύμφωνα με τα αποτελέσματα που προέκυψαν από τη συστηματική ανασκόπηση που παρατίθεται στο δεύτερο μέρος της παρούσας εργασίας και οι ενέργειές τους στο Κεντρικό Νευρικό Σύστημα.

2.7.1. Τοπιραμάτη

Η τοπιραμάτη ανήκει στα νεότερα αντιεπιληπτικά. Δρα μέσω αποκλεισμού των διαύλων νατρίου και των διαύλων ασβεστίου τύπου L και ενίσχυσης των υποδοχέων GABA.¹¹³

2.7.2. Βαλπροϊκό

Το βαλπροϊκό χρησιμοποιείται σε διάφορες μορφές: βαλπροϊκό οξύ, βαλπροϊκό νάτριο και διβαλπροϊκό νάτριο, το οποίο είναι συνδυασμός βαλπροϊκού

οξέος και βαλπροϊκού νατρίου σε αναλογία 1:1 σε μοριακό επίπεδο. Το βαλπροϊκό αυξάνει τα επίπεδα του GABA (γ-αμινοβουτυρικού οξέος) μέσω ενεργοποίησης του συνθετικού ενζύμου (της δεκαρβοξυλάσης του γλουταμικού οξέος) και μέσω αναστολής δύο μεταβολικών ενζύμων του GABA. Επίσης αναστέλλει τους διαύλους ασβεστίου τύπου T.¹¹⁴

2.7.3. Λεβετιρακετάμη

Η λεβετιρακετάμη ανήκει και αυτή στα νέα αντιεπιληπτικά και δρα με ποικίλους τρόπους. Μπλοκάρει τους διαύλους ασβεστίου τύπου N, μπορεί να τροποποιήσει την απόκριση των υποδοχέων GABA, αλλά ο βασικός μηχανισμός δράσης της είναι η τροποποίηση της SV2A, μιας πρωτεΐνης συναπτικού κυστιδίου που εμπλέκεται στην εξωκύττωση των κυστιδίων.¹¹²

2.7.4. Ζονισαμίδη

Η ζονισαμίδη ανήκει στα νεότερα αντιεπιληπτικά φάρμακα. Ο μηχανισμός δράσης της ζονισαμίδης είναι ο εξής: αναστέλλει την ηλεκτροεξαρτώμενη ροή νατρίου και των διαύλων ασβεστίου τύπου T, ώστε να κατασταλεί η επαναλαμβανόμενη πυροδότηση των νευρώνων, συμβάλλοντας έτσι στη σταθεροποίησή τους.¹¹⁵

Μέρος Β΄: Τα αντιεπιληπτικά φάρμακα στην πρόληψη της παιδικής ημικρανίας. Βασισμένη σε ενδείξεις ανασκόπηση.

Κεφάλαιο 3 : Σκοπός - Μεθοδολογία

3.1. Σκοπός της εργασίας

Σκοπός της παρούσας βασισμένης σε ενδείξεις ανασκόπησης (evidence-based review) είναι να συγκεντρώσει και να αξιολογήσει τα διαθέσιμα δεδομένα για την τεκμηρίωση της αποτελεσματικότητας και της ασφάλειας των αντιεπιληπτικών φαρμάκων, όταν αυτά χρησιμοποιούνται στην πρόληψη της παιδικής ημικρανίας.

3.2. Υλικό-μέθοδος

3.2.1. Στρατηγική αναζήτησης

Οι μελέτες αναζητήθηκαν στην ηλεκτρονική βάση δεδομένων της Medline από την έναρξη της λειτουργίας της έως και τον Σεπτέμβριο του 2007. Η έρευνα βασίστηκε αρχικά στον εξής αλγόριθμο αναζήτησης: *migraine AND (prevention OR preventive OR prophylactic OR prophylaxis) AND (children OR adolescent* OR pediatric) AND (anticonvulsant* OR antiepileptic*)*.

Καθώς από το συγκεκριμένο αλγόριθμο προέκυψε ότι στην πρόληψη της παιδικής ημικρανίας έχουν χρησιμοποιηθεί συγκεκριμένα αντιεπιληπτικά φάρμακα, θεωρήθηκε σκόπιμο να τροποποιηθεί ο αλγόριθμος κατά τέτοιο τρόπο, ώστε να αναφέρονται επιπλέον τα φάρμακα αυτά και ονομαστικά. Έτσι ο τελικός αλγόριθμος αναζήτησης διαμορφώθηκε ως εξής: *migraine AND (prevention OR preventive OR prophylactic OR prophylaxis) AND (children OR adolescent* OR pediatric) AND (anticonvulsant* OR antiepileptic* OR valproate OR levetiracetam OR topiramate OR zonisamide OR lamotrigine OR gabapentin)*.

Επίσης έγινε αναζήτηση και στη βιβλιογραφία των μελετών που ανακτήθηκαν σε πλήρες κείμενο.

3.2.2. Κριτήρια αποδοχής

Τα κριτήρια αποδοχής ήταν προκαθορισμένα.

Είδος μελετών: Αποδεκτές έγιναν όλες οι τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες μελέτες, οι μη τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες μελέτες, διαχρονικές μελέτες κοόρτης καθώς και μελέτες παρατηρήσεως τύπου ασθενών-μαρτύρων.

Πληθυσμός μελέτης: Ο πληθυσμός μελέτης αποτελείται αποκλειστικά από παιδιά ή/και εφήβους, δηλαδή ηλικίας μέχρι και 18 ετών, στα οποία έχει τεθεί η διάγνωση της ημικρανίας σύμφωνα με τα κριτήρια της Διεθνούς Εταιρείας Κεφαλαλγίας (International Headache Society- IHS). Καθώς όμως τα κριτήρια αυτά θεσπίστηκαν αρχικά το 1988 και αναθεωρήθηκαν το 2004, θεωρήθηκε εξ αρχής λογικό σε ενδεχόμενη ανεύρεση μελετών προγενέστερων του 1988 και που κατά τα λοιπά τηρούσαν τα κριτήρια αποδοχής, να γίνουν αποδεκτές εφόσον τα κριτήρια για τη διάγνωση της ημικρανίας στις εν λόγω μελέτες περιελάμβαναν κάποια από τα χαρακτηριστικά της νόσου που τη διακρίνουν από άλλου είδους κεφαλαλγίες.

Μέγεθος δείγματος: Αποδεκτές έγιναν μελέτες, στις οποίες ο πληθυσμός της μελέτης ήταν τουλάχιστον 10 παιδιά.

Μέσο παρέμβασης: Αποδεκτές θεωρήθηκαν μελέτες, στις οποίες χορηγήθηκε είτε σε όλο τον πληθυσμό της μελέτης είτε σε ένα σκέλος μόνο ένα αντιεπιληπτικό φάρμακο για την πρόληψη της νόσου και όχι ως συμπτωματική θεραπεία. Οι ομάδες σύγκρισης, αν υπήρχαν, λάμβαναν είτε placebo, είτε άλλης κατηγορίας προληπτική αγωγή, δε λάμβαναν τίποτα ή υποβάλλονταν σε γνωσιακή-συμπεριφορική θεραπεία.

Μέτρηση έκβασης: Αποδεκτές έγιναν οι μελέτες που ως στόχο είχαν να αξιολογήσουν την αποτελεσματικότητα της προληπτικής παρέμβασης βασιζόμενες σε δεδομένα σχετικά με τη συχνότητα ή/και την ένταση της ημικρανίας ή/και τη διάρκεια της ημικρανίας ή/και με τη μείωση ή όχι της συμπτωματικής θεραπευτικής αγωγής. Οποιαδήποτε άλλη έκβαση που μετράται από τους συγγραφείς των μελετών συνεκτιμάται.

Γλώσσα συγγραφής μελετών: Αποδεκτές έγιναν μόνο οι μελέτες που δημοσιεύτηκαν στην Αγγλική γλώσσα.

3.2.3. Κριτήρια απόρριψης

Και τα κριτήρια απόρριψης ήταν προκαθορισμένα. Απερρίφθησαν οι ανασκοπήσεις. Επίσης μελέτες, των οποίων ο πληθυσμός περιελάμβανε και ενηλίκους εκτός από παιδιά ή/και εφήβους. Δεν έγιναν αποδεκτές μελέτες, οι οποίες αναφέρονται γενικά σε πρωτοπαθείς κεφαλαλγίες σε παιδιά χωρίς να διακρίνουν σαφώς την ημικρανία. Επιπλέον απερρίφθησαν μελέτες, στις οποίες δε χορηγήθηκε τουλάχιστον σε ένα σκέλος κάποιο αντιεπιληπτικό φάρμακο. Τέλος, δεν έγιναν αποδεκτές μελέτες που δημοσιεύτηκαν σε άλλη γλώσσα πλην της Αγγλικής.

3.2.4. Εξαγωγή δεδομένων

Η εξαγωγή των δεδομένων έγινε από ένα άτομο. Τα δεδομένα που εξήχθησαν από τις μελέτες ήταν τα εξής: οι ερευνητές, η χώρα διεξαγωγής της μελέτης, ο χρόνος δημοσίευσής της, το αντιεπιληπτικό φάρμακο που χρησιμοποιήθηκε, η δοσολογία του και οι ανεπιθύμητες ενέργειες που πιθανό να προκαλούσε, το μέγεθος και το ηλικιακό προφίλ του δείγματος, η διάρκεια της μελέτης, τα εργαλεία που χρησιμοποίησαν οι ερευνητές, αν υπήρχε ομάδα ελέγχου ή όχι, η έκβαση των μελετών και τα αποτελέσματα στα οποία κατέληγε.

3.2.5. Ανάλυση δεδομένων

Η ανάλυση των δεδομένων όσον αφορά στην αποτελεσματικότητα των αντιεπιληπτικών φαρμάκων στην πρόληψη της ημικρανίας βασίζεται σε μια ιεραρχική παρουσίαση των μελετών που συμπεριλαμβάνονται στην παρούσα ανασκόπηση. Ανάλογα με το σχεδιασμό τους οι μελέτες κατατάσσονται σε τρία επίπεδα, τα οποία αντιστοιχούν και σε ανάλογο επίπεδο τεκμηρίωσης (Level of evidence). Στο πρώτο επίπεδο τεκμηρίωσης συμπεριλαμβάνονται οι τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες δοκιμές (Level-I studies). Στο δεύτερο επίπεδο ανήκουν οι ελεγχόμενες κλινικές μελέτες ή οι ελεγχόμενες μελέτες παρατηρήσεως. (Level-II studies). Στο τρίτο επίπεδο συμπεριλαμβάνονται οι μη ελεγχόμενες μελέτες (Level-III studies) (Πίνακας 2).

Επίπεδο τεκμηρίωσης (Level of evidence)	Μελέτες
Level-I studies	Τυχαιοποιημένες, ελεγχόμενες μελέτες
Level-II studies	Ελεγχόμενες κλινικές μελέτες ή ελεγχόμενες μελέτες παρατηρήσεως όπως μελέτες κοόρτης ή ασθενών-μαρτύρων
Level-III studies	Μη ελεγχόμενες μελέτες

Πίνακας 2

Σε περίπτωση που για ένα συγκεκριμένο αντιεπιληπτικό φάρμακο έχουν διεξαχθεί τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες μελέτες, η αποτελεσματικότητά του αξιολογείται με βάση τα αποτελέσματα αυτών των μελετών, αφού το επίπεδο τεκμηρίωσης είναι υψηλό. Σε ενδεχόμενη ανεύρεση και άλλων μελετών που ανήκουν είτε στο δεύτερο είτε στο τρίτο επίπεδο τεκμηρίωσης, τα αποτελέσματα αυτών λαμβάνονται υπόψη και ενισχύουν την αποτελεσματικότητα του φαρμάκου, αλλά σε καμία περίπτωση δεν την καθορίζουν. Στις περιπτώσεις που για κάποιο αντιεπιληπτικό φάρμακο δεν έχουν διεξαχθεί τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες δοκιμές, τα δεδομένα για την αποτελεσματικότητά του αντλούνται από μελέτες χαμηλότερου επιπέδου τεκμηρίωσης (Level-II ή Level-III studies) με αποτελέσματα τα συμπεράσματα εδώ να είναι λίγοτερο σθεναρά και ασφαλή.

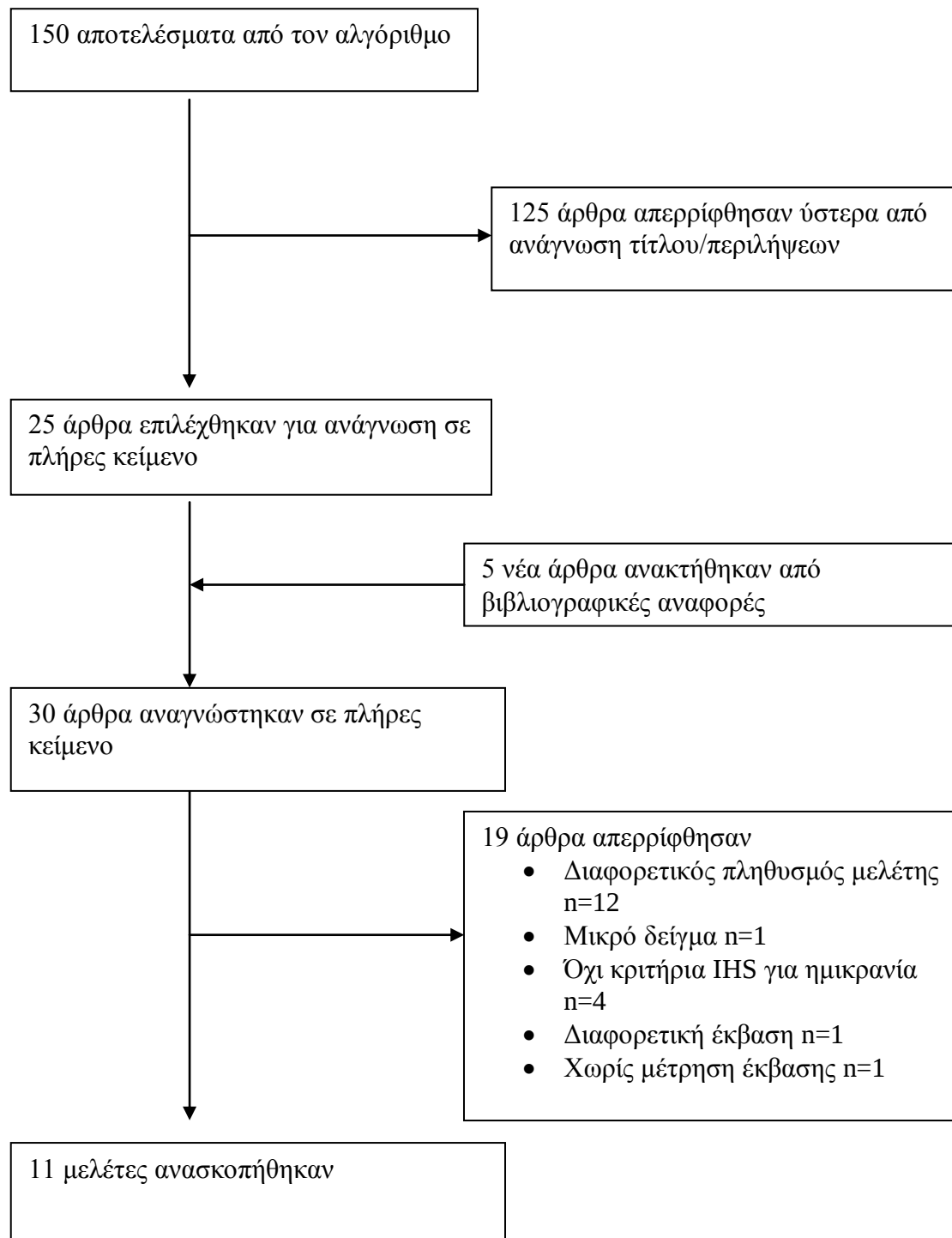
Όσον αφορά στην εκτίμηση της ασφάλειας ενός αντιεπιληπτικού, περιγράφονται και αξιολογούνται τα δεδομένα από όλες τις μελέτες που συμπεριλαμβάνονται στην ανασκόπηση.

Κεφάλαιο 4: Αποτελέσματα

4.1. Αποτελέσματα στρατηγικής αναζήτησης

Τα αποτελέσματα της στρατηγικής αναζήτησης περιγράφονται σχηματικά στο διάγραμμα ροής (σχήμα 1). Από τα 150 άρθρα που προέκυψαν με τον αλγόριθμο αναζήτησης στη βάση δεδομένων της Medline απερρίφθησαν 125 σε επίπεδο τίτλου/περίληψης καθώς δεν πληρούσαν τα κριτήρια εισαγωγής. Τα εναπομείναντα 25 ανακτήθηκαν σε πλήρες κείμενο και από τη βιβλιογραφία τους θεωρήθηκε αναγκαίο να ανακτηθούν άλλα 5 άρθρα. Έτσι συνολικά σε πλήρες κείμενο αναγνώστηκαν 30 άρθρα. Από αυτά τελικά απερρίφθησαν τα 19 για τους εξής λόγους: σε 12 μελέτες ο πληθυσμός τους περιελάμβανε μόνο ενηλίκους ή ενηλίκους και παιδιά¹¹⁶⁻¹²⁷. Μία μελέτη αφορούσε τη δράση ενός αντιεπιληπτικού φαρμάκου στην πρόληψη της ημικρανίας σε μόλις δύο παιδιά και απορρίφθηκε, καθώς το δείγμα θεωρήθηκε μικρό¹²⁸. Σε 4 μελέτες η ημικρανία στα παιδιά δεν είχε διαγνωστεί σύμφωνα με τα κριτήρια της IHS και απερρίφθησαν και αυτές¹²⁹⁻¹³². Επίσης απερρίφθησαν άλλες δύο μελέτες, καθώς στη μία η έκβαση ήταν διαφορετική από αυτή της αποτελεσματικότητας του χρησιμοποιούμενου αντιεπιληπτικού στην πρόληψη της ημικρανίας¹³³ και στην άλλη να μην χορηγήθηκαν δύο αντιεπιληπτικά φάρμακα για την πρόληψη της ημικρανίας σε παιδιά, αλλά καθώς το δείγμα θεωρήθηκε μικρό, οι ερευνητές δεν αξιολόγησαν την έκβαση¹³⁴.

Έτσι τελικά ανασκοπήθηκαν 11 μελέτες.



Σχήμα 1: Διάγραμμα ροής

4.2. Περιγραφή των μελετών

4.2.1. Σχεδιασμός μελετών

Στη βασισμένη σε ενδείξεις ανασκόπηση τελικά συμπεριελήφθησαν 11 μελέτες. Τα αντιεπιληπτικά φάρμακα, των οποίων η αποτελεσματικότητα στην πρόληψη της παιδικής ημικρανίας ήταν το αντικείμενο μελέτης, ήταν τα εξής: η τοπιραμάτη, το βαλπροϊκό, η λεβετιρακετάμη και η ζονισαμίδη. Αναλυτικότερα, συμπεριελήφθησαν δύο τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες κλινικές δοκιμές (Level I), μία τυχαιοποιημένη κλινική μελέτη σύγκρισης του αντιεπιληπτικού με ένα άλλο φάρμακο (Level I), και οι υπόλοιπες ήταν μελέτες επιπέδου III (Level III). Στον πίνακα 3 φαίνεται το επίπεδο τεκμηρίωσης της αποτελεσματικότητας που αντιστοιχεί σε κάθε αντιεπιληπτικό.

Επίπεδο	Αριθμός μελετών	Αντιεπιληπτικό
Level I	3	Τοπιραμάτη (2), Βαλπροϊκό (1)
Level II	0	-
Level III	8	Τοπιραμάτη (2), Βαλπροϊκό (3), Λεβετιρακετάμη (2), Ζονισαμίδη (1)

Πίνακας 3

4.2.2. Περιγραφή δείγματος

Ο αριθμός των παιδιών που συμμετείχε σε κάθε μελέτη κυμάνθηκε μεταξύ 10 και 162 ασθενών. Συνολικά συμπεριελήφθησαν 573 παιδιά ηλικίας από 3 έως 17 ετών.

4.2.3. Διάρκεια μελετών

Η διάρκεια χορήγησης του αντιεπιληπτικού φαρμάκου ποικίλλει σε κάθε μελέτη και κυμαίνεται μεταξύ 1,25 και 18 μηνών.

4.2.4. Αξιολόγηση έκβασης

Όλες οι μελέτες πλην μίας προκειμένου να αξιολογήσουν την αποτελεσματικότητα του αντιεπιληπτικού φαρμάκου στην πρόληψη της ημικρανίας χρησιμοποίησαν ημερολόγια κεφαλαλγίας (headache diaries), στα οποία οι ασθενείς κατέγραφαν τη συχνότητα ή/και την ένταση ή/και τη διάρκεια ενός επεισοδίου ημικρανίας. Σε κάποιες μελέτες κατέγραφαν και τη βελτίωση ή όχι των συνοδών συμπτωμάτων καθώς και την απόκριση στη συμπτωματική αγωγή. Στη μία μελέτη που δε χρησιμοποιήθηκε το ημερολόγιο κεφαλαλγίας¹³⁸, οι ερευνητές χρησιμοποίησαν ερωτηματολόγιο που αξιολογούσε όλα τα παραπάνω στοιχεία. Σε μελέτες που αξιολόγησαν την ένταση του πόνου είτε χρησιμοποιήθηκαν ειδικές κλίμακες αξιολόγησης, όπως είναι η οπτική αναλογική κλίμακα (Visual Analog Scale, VAS) και η αριθμητική κλίμακα (Numerical Rating Scale, NRS) είτε αυτοσχέδιες κλίμακες.

Επιπλέον στόχος τριών μελετών^{136,138,143} ήταν με τη βοήθεια του ερωτηματολογίου PedMIDAS να αξιολογήσουν, αν το αντιεπιληπτικό φάρμακο είχε θετική επίδραση ή όχι στη λειτουργική ανικανότητα που προκαλεί η ημικρανία στα παιδιά.

Η αποτελεσματικότητα του αντιεπιληπτικού φαρμάκου αξιολογήθηκε συγκρίνοντας τα αποτελέσματα καταγραφής στην περίοδο της βασικής γραμμής (baseline period) με τα αντίστοιχα μετά τη χορήγηση του αντιεπιληπτικού. Σε κάποιες μελέτες έγινε ανάλυση των αποτελεσμάτων σε επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας, ενώ σε άλλες όχι.

Σε όλες τις μελέτες καταγράφονται οι ανεπιθύμητες ενέργειες των αντιεπιληπτικών.

4.2.5. Αναλυτικά αποτελέσματα μελετών

4.2.5.1. Τοπιραμάτη

4.2.5.1.1 Ανασκόπηση αποτελεσματικότητας

A) Μελέτες επιπέδου I (Level-I studies)

Η τοπιραμάτη είναι το μοναδικό αντιεπιληπτικό φάρμακο για το οποίο έχουν διεξαχθεί τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές (ΤΚΔ) διπλά τυφλές με ομάδα ελέγχου που λάμβανε placebo.

Στην τυχαιοποιημένη κλινική δοκιμή των Winner et al 162¹³⁵ παιδιά ηλικίας 6 έως 15 ετών που έπασχαν από ημικρανία, τυχαιοποιήθηκαν με αναλογία 2:1 σε δύο ομάδες, από τις οποίες η ομάδα Α έλαβε τοπιραμάτη και η ομάδα Β έλαβε placebo για 20 εβδομάδες. Πριν την έναρξη της χορήγησης των αντίστοιχων φαρμάκων για 4 εβδομάδες οι ασθενείς κατέγραφαν στο ημερολόγιο κεφαλαλγίας που κρατούσαν τη συχνότητα των επεισοδίων ημικρανίας, τη διάρκεια, την ένταση, τα συμπτώματα που πιθανώς συνόδευαν την ημικρανία, καθώς και το είδος και την ποσότητα της συμπτωματικής θεραπείας που πιθανόν αναγκάζονταν να λάβουν.

Η ανάλυση στη συγκεκριμένη ΤΚΔ γίνεται σύμφωνα με την πρόθεση για θεραπεία (Intention to Treat, ITT- analysis). Έτσι τελικά στον ITT πληθυσμό συμπεριελήφθησαν 157 παιδιά. Σύμφωνα με τα αποτελέσματα της μελέτης >50% μείωση της συχνότητας της ημικρανίας παρουσίασε σε ποσοστό 54,6% η ομάδα της τοπιραμάτης έναντι του 46,9% της ομάδας του placebo. Όμως η διαφορά αυτή δεν ήταν στατιστικά σημαντική ($p=0,39$). Η διαφορά όμως στα ποσοστά των δύο ομάδων που παρουσίασαν >75% μείωση της συχνότητας της ημικρανίας (32,4% στην ομάδα της τοπιραμάτης έναντι 14,3% στην ομάδα placebo), ήταν στατιστικώς σημαντική ($p=0,020$).

Ενδιαφέρον παρουσιάζει στη μελέτη η σύγκριση του αριθμού μείωσης των ημερών με ημικρανία το μήνα στις δύο ομάδες. Όταν στις δύο ομάδες συγκρίνεται η μείωση των ημερών με ημικρανία ολόκληρης της διπλής τυφλής περιόδου σε σχέση με την περίοδο της βασικής γραμμής (baseline period), καταγράφεται μεν μια

διαφορά (μείωση των ημερών κατά $2,6 \pm 2,6$ στην ομάδα της τοπιραμάτης και $2,0 \pm 3,1$ στην ομάδα του placebo), η οποία όμως δεν είναι στατιστικώς σημαντική ($p=0,061$). Όταν οι ερευνητές συνέκριναν τη διαφορά στις δύο ομάδες για τις τελευταίες 28 μέρες της μελέτης (ομάδα τοπιραμάτης: μείωση κατά $3,1 \pm 3,0$ ημέρες, ομάδα placebo: $2,4 \pm 2,8$), διαπίστωσαν ότι η διαφορά αυτή κινήθηκε σε στατιστικώς σημαντικό επίπεδο ($p=0,023$).

Η παρατήρηση αυτή ερμηνεύτηκε από την ερευνητική ομάδα ως εξής: η τοπιραμάτη δεν κατάφερε έναντι του placebo να μειώσει τη συχνότητα της ημικρανίας και ως εκ τούτου να αποδείξει την αποτελεσματικότητά της στην πρόληψη της ημικρανίας στα παιδιά, ίσως διότι στη διπλή τυφλή περίοδο συμπεριλήφθηκε και η περίοδος της τιτλοποίησης του φαρμάκου, κατά τη διάρκεια της οποίας τα επίπεδα του φαρμάκου δεν ήταν τα επιθυμητά. Τις τελευταίες όμως 28 ημέρες της μελέτης τα επίπεδα του φαρμάκου ήταν σίγουρα τα επιθυμητά και τότε φάνηκε η τοπιραμάτη να υπερτερεί έναντι του placebo στην πρόληψη της ημικρανίας στα παιδιά.

Όσον αφορά στις παρενέργειες, πιο συχνά στην ομάδα της τοπιραμάτης έναντι της ομάδας του placebo, εμφανίστηκαν λοιμώξεις ανώτερου αναπνευστικού (19,4%), ανορεξία (13,0%), απώλεια βάρους (10,2%), γαστρεντερίτιδα (9,3%), παραισθησία (8,3%) και υπνηλία (8,3%). Σοβαρές παρενέργειες σημειώθηκαν σε 4 μόνο παιδιά που έλαβαν τοπιραμάτη και ήταν λοίμωξη (2), σοβαρή ημικρανία (1) και αυτοκτονικός ιδεασμός (1).

Η πιο πρόσφατη τυχαιοποιημένη κλινική δοκιμή, ελεγχόμενη, διπλά-τυφλή, διενεργήθηκε από τους Lakshmi et al¹³⁶. 44 παιδιά ηλικίας 8-14 ετών που έπασχαν από ημικρανία διαγνωσθείσα σύμφωνα με τα κριτήρια της IHS, κατανεμήθηκαν τυχαία σε δύο ομάδες με αναλογία 1:1, από τις οποίες η μία έλαβε τοπιραμάτη σε δοσολογία 100mg/ημέρα σε δύο δόσεις και η δεύτερη, που αποτελούσε την ομάδα ελέγχου, έλαβε placebo. Η διάρκεια της μελέτης ήταν συνολικά τέσσερις μήνες, από τους οποίους ο πρώτος ήταν η περίοδος της τιτλοποίησης του φαρμάκου, αλλά ταυτόχρονα και η περίοδος της βασικής γραμμής, στην οποία καταγράφονταν η συχνότητα, η διάρκεια και η ένταση της ημικρανίας, για να γίνουν στο τέλος οι συγκρίσεις. Στόχος όμως των ερευνητών ήταν με τη βοήθεια του ερωτηματολογίου PedMIDAS να διερευνήσουν και την αποτελεσματικότητα της τοπιραμάτης στη βελτίωση της λειτουργικής ανικανότητας που προκαλεί η ημικρανία, καθώς και αν η

συγκεκριμένη προληπτική παρέμβαση μειώνει τη συστηματική απουσία των παιδιών λόγω ημικρανίας από το σχολείο.

Σύμφωνα με τα αποτελέσματα της μελέτης στην ομάδα της τοπιραμάτης η συχνότητα της ημικρανίας μειώθηκε >50% στο 95,2 % των παιδιών, ενώ στην ομάδα του placebo στο 52,4%, διαφορά στατιστικώς σημαντική ($p=0,002$). Πιο συγκεκριμένα από $16,14\pm 9,35$ που ήταν στην ομάδα της τοπιραμάτης η μέση συχνότητα ημικρανίας το μήνα, μειώθηκε σε $4,27\pm 1,95$, ενώ στην ομάδα του placebo από $13,38\pm 7,48$ σε $7,48\pm 5,94$. Η διαφορά αυτή στις δύο ομάδες ήταν στατιστικώς σημαντική ($p=0,025$).

Όσον αφορά τη διάρκεια και την ένταση της ημικρανίας οι διαφορές στις δύο ομάδες δεν ήταν στατιστικώς σημαντικές.

Η λειτουργική ανικανότητα, όμως, σύμφωνα με τις βαθμολογίες στο ερωτηματολόγιο PedMIDAS βελτιώθηκε σημαντικά με τη βοήθεια της τοπιραμάτης, αφού από το $50,66\pm 32,1$ μειώθηκε στο $10,42\pm 6,39$ σε σχέση με την ομάδα ελέγχου όπου από το $42,66\pm 27,5$ μειώθηκε στο $23,7\pm 19,1$, αποτέλεσμα που είναι στατιστικώς σημαντικό.

Τέλος, στατιστικώς σημαντική ήταν και η διαφορά στις δύο ομάδες στη συστηματική απουσία από το σχολείο, καθώς στην ομάδα της τοπιραμάτης σημειώθηκε μείωση του μέσου όρου ημερών απουσίας (από 4,04 ημέρες/μήνα μειώθηκαν σε 1,47), ενώ αντίθετα στην ομάδα ελέγχου παρατηρήθηκε αύξηση των ημερών (από 0,04 ημέρες/ μήνα σε 0,38 ημέρες/μήνα) ($p=0,002$).

Γενικά το φάρμακο έγινε καλά ανεκτό. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που εμφανίστηκαν πιο συχνά στα παιδιά που έλαβαν τοπιραμάτη απ'ό,τι στην ομάδα του placebo ήταν απώλεια βάρους (81%), απώλεια της όρεξης (23,8%), μειωμένη συγκέντρωση στο σχολείο (19%), παραισθησία (23,8%) και κοιλιακό άλγος (14,3%).

B) Μελέτες επιπέδου II (Level-II studies)

Δεν ανευρέθησαν.

Γ) Μελέτες επιπέδου ΙΙΙ (Level-III studies)

Από την ερευνητική ομάδα των Campistol et al¹³⁷ διεξήχθη μία προοπτική μελέτη κοόρτης σε δείγμα 24 παιδιών, στα οποία η τοπιραμάτη χορηγήθηκε σε δοσολογία 1,8-6mg/kg/ημέρα για τέσσερις μήνες. Η αξιολόγηση έγινε δύο φορές, στους δύο μήνες η πρώτη και στους τέσσερις η δεύτερη. Σημειώνεται ότι σε όλους τους συμμετέχοντες είχε αποτύχει στο παρελθόν η προληπτική χορήγηση άλλου φαρμάκου για τον έλεγχο της ημικρανίας.

Η μέση συχνότητα ημικρανίας στην πρώτη αξιολόγηση μειώθηκε από $3,6 \pm 2,7$ επεισόδια το μήνα σε $2,9 \pm 2,2$ και στη δεύτερη αξιολόγηση μειώθηκε και άλλο έως το $2,7 \pm 2,4$. Και τις δύο φορές όμως η μείωση αυτή δεν ήταν στατιστικώς σημαντική. Αντίθετα η μείωση στην ένταση της ημικρανίας και τις δύο φορές ήταν στατιστικώς σημαντική ($p < 0,0001$ και $0,001$ αντίστοιχα). Επίσης $>90\%$ των συμμετεχόντων ανέφερε και μικρότερη διάρκεια ενός ημικρανικού επεισοδίου κατά τη διάρκεια της χορήγησης της τοπιραμάτης.

Παρενέργειες του φαρμάκου εμφανίστηκαν στο 33% των ασθενών και αφορούσαν δυσκολία συγκέντρωσης, συναισθηματική αστάθεια, παραισθησία, ανορεξία και απώλεια βάρους.

Τέλος, η αποτελεσματικότητα της τοπιραμάτης στην πρόληψη της παιδικής ημικρανίας υπήρξε αντικείμενο διερεύνησης και από τους Hershey et al σε μία προοπτική μελέτη κοόρτης, στην οποία συμμετείχαν 97 παιδιά με μέσο όρο ηλικίας $14,9 \pm 2,3$ έτη¹³⁸. Σ'αυτά χορηγήθηκε τοπιραμάτη σε δοσολογία 12,5-225mg/ημέρα. Η έκβαση της μελέτης αφορούσε τη μείωση της μέσης συχνότητας, της μέσης διάρκειας και της μέσης έντασης της ημικρανίας. Η συγκεκριμένη μελέτη είναι η μοναδική που περιλαμβάνεται στη συστηματική ανασκόπηση και δεν έχει χρησιμοποιηθεί ημερολόγιο κεφαλαλγίας, αλλά η αξιολόγηση της έκβασης έγινε τρεις φορές και κάθε φορά συμπλήρωναν οι συμμετέχοντες και οι γονείς τους ένα ερωτηματολόγιο που περιελάμβανε τα στοιχεία που θα κατέγραφαν και στο ημερολόγιο κεφαλαλγίας, δηλαδή τη συχνότητα, την ένταση και τη διάρκεια. Πρέπει όμως να σημειωθεί το γεγονός ότι σε κάθε αξιολόγηση δεν προσέρχονταν όλοι οι συμμετέχοντες. Επίσης είναι και η μοναδική μελέτη στην οποία εκτός από τα κριτήρια της IHS για την ημικρανία χρησιμοποιήθηκε για τη διάγνωσή της και η κλινική εντύπωση των ερευνητών.

Σύμφωνα με τα αποτελέσματα της μελέτης η τοπιραμάτη τελικά κατάφερε να μειώσει τα μηνιαία επεισόδια ημικρανίας και στις τρεις αξιολογήσεις και αυτό να είναι στατιστικώς σημαντικό. Και η ελάττωση της μέσης έντασης της ημικρανίας ήταν στατιστικώς σημαντική. Όσον αφορά τη διάρκεια στην πρώτη αξιολόγηση παρατηρήθηκε μείωση, αλλά αυτή δεν ήταν στατιστικώς σημαντική σε αντίθεση με τις επόμενες δύο που ήταν.

Οι ερευνητές έκαναν και εδώ χρήση των ερωτηματολογίων PedMIDAS για την αξιολόγηση της λειτουργικής ανικανότητας λόγω ημικρανίας και τη βελτίωσή της ή όχι από την τοπιραμάτη. Διαπίστωσαν τελικά ότι και στις τρεις αξιολογήσεις υπήρξε στατιστικώς σημαντική μείωση της βαθμολογίας. Δε συνέβη το ίδιο και με τις ημέρες απουσίας λόγω ημικρανίας από το σχολείο, οι οποίες ναι μεν μειώθηκαν αλλά όχι στατιστικώς σημαντικά.

Οι παρενέργειες που αναφέρθηκαν από τους συμμετέχοντες, ήταν γνωσιακές διαταραχές (διαταραχές μνήμης, συγκέντρωσης), παραισθησία, απώλεια βάρους και αλλαγή της όρεξης.

Σημαντική παρατήρηση για τη μελέτη αυτή είναι ότι κατά τη διάρκειά της ένα μεγάλο ποσοστό των συμμετεχόντων λάμβανε επιπροσθέτως και άλλο φαρμακευτικό ή μη μέσο για την πρόληψη της ημικρανίας, όπως αμιτρυπτιλίνη, διβαλπροϊκό και ριβοφλαβίνη.

4.2.5.1.2. Ανασκόπηση ασφάλειας

Οι κυριότερες παρενέργειες που εμφανίστηκαν στα παιδιά που έλαβαν τοπιραμάτη για την πρόληψη της ημικρανίας, όπως προκύπτει από όλες τις παραπάνω μελέτες, είναι απώλεια όρεξης, απώλεια βάρους, παραισθησία, διαταραχές της συγκέντρωσης και λοιμώξεις ανώτερου αναπνευστικού.

4.2.5.2. Βαλπροϊκό

4.2.5.2.1 Ανασκόπηση αποτελεσματικότητας

A) Μελέτες επιπέδου I (Level-I studies)

Οι Ashrafi et al¹⁴² διεξήγαγαν σε δείγμα 120 παιδιών με ημικρανία ηλικίας 3-15 ετών μια τυχαιοποιημένη κλινική μελέτη που στόχο είχε να μελετήσει την αποτελεσματικότητα του βαλπροϊκού νατρίου, αλλά και της προπανολόλης στην πρόληψη της παιδικής ημικρανίας και να συγκρίνει τα δύο φάρμακα μεταξύ τους. Από τα 60 παιδιά που έλαβαν μετά από τυχαιοποίηση το βαλπροϊκό για τρεις μήνες, το 72% εμφάνισε >50% μείωση της συχνότητας της ημικρανίας, ή διαφορετικά από 7,8 τα μηνιαία επεισόδια ημικρανίας μειώθηκαν σε 2,7 και αυτή η διαφορά ήταν στατιστικώς σημαντική $p < 0,05$. Το βαλπροϊκό επέδρασε θετικά και στην ένταση και τη διάρκεια της ημικρανίας, καθώς το 56% των παιδιών ανέφερε μείωση της έντασης και το 52% ελάττωση της διάρκειας. Επίσης και η απόκριση στη συμπτωματική θεραπεία στο 61% των παιδιών βελτιώθηκε. Παρόμοια αποτελέσματα καταγράφηκαν και στην ομάδα της προπανολόλης, στην οποία συμμετείχαν επίσης 60 άτομα (κατανομή 1:1). Οι μικρές διαφορές των δύο φαρμάκων δεν ήταν στατιστικώς σημαντικές.

B) Μελέτες επιπέδου II (Level-II studies)

Δεν ανευρέθησαν.

Γ) Μελέτες επιπέδου III (Level-III studies)

Το διβαλπροϊκό νάτριο χορηγήθηκε σε 42 παιδιά ηλικίας 7 έως 16 ετών στην πρώτη μελέτη των Caruso et al¹³⁹, η οποία είναι αναδρομική μελέτη. Από αυτά τα 33, δηλαδή το 78,5% μετά από χορήγηση του διβαλπροϊκού νατρίου σε δοσολογία 15-45mg/kg/ημέρα για τέσσερις μήνες εμφάνισε μείωση της συχνότητας της ημικρανίας >50%. Οι 39 από τους 42 (92,8%) αναφέρουν επίσης και σημαντική μείωση της

ανάγκης για λήψη συμπτωματικής αγωγής. Τα αποτελέσματα είναι στατιστικώς σημαντικά ($p < 0,05$). Ομάδα ελέγχου δεν υπάρχει στη μελέτη.

Ήπιες έως μέτριες παρενέργειες εμφανίστηκαν σε 29 από τους 42 ασθενείς (69%) και αφορούσαν γαστρεντερικές διαταραχές (33,3%), υπνηλία (14,2%), πρόσληψη βάρους (7%), ζάλη (9,5%) και τρόμο (4,7%). Οι παρενέργειες εμφανίστηκαν κυρίως στους ασθενείς που έπαιρναν το διβαλπροϊκό νάτριο σε δόσεις 35 και 45mg/kg/ημέρα, δηλαδή στις υψηλότερες δόσεις. Σε 4 ασθενείς (9,5%) καταγράφηκε μια ήπια αύξηση των τρανσαμινασών.

Στη μελέτη των Pakalnis et al¹⁴⁰ για το διβαλπροϊκό νάτριο συμμετέχουν 23 παιδιά που πάσχουν από ημικρανία, αλλά καθώς κάποια από αυτά πάσχουν και από επιληψία και σε κάποια άλλα υπάρχει ψυχιατρική συννοσηρότητα, διαμορφώνονται τελικά τρεις ομάδες. Το διβαλπροϊκό νάτριο χορηγείται σε δοσολογία 250-1125mg/ημέρα. Τελικά 15 από τους 23 ασθενείς (65%) εμφανίζει >50% της συχνότητας της ημικρανίας, με την καλύτερη απόκριση να εμφανίζεται στην ομάδα των παιδιών που έπασχαν μόνο από ημικρανία και στην ομάδα που επιπλέον έπασχαν τα παιδιά από επιληψία. 4 από τους 23 (17,4%) διέκοψαν λόγω παρενεργειών την αγωγή, οι οποίες ήταν πρόσληψη βάρους, ανορεξία, ληθαργικότητα και αλωπεκία.

Για το βαλπροϊκό νάτριο διεξήχθη μια μικρή αναδρομική μελέτη από τους Sergaroglu et al¹⁴¹, στην οποία συμμετείχαν 10 παιδιά ηλικίας 8-17 ετών, στα οποία χορηγήθηκε βαλπροϊκό νάτριο σε δόση 500-1000mg/ημέρα τουλάχιστον για 12 εβδομάδες. Από $6 \pm 4,2$ η μέση συχνότητα των επεισοδίων ημικρανίας το μήνα μειώθηκε σε $0,8 \pm 1,9$ και η μείωση αυτή ήταν στατιστικώς σημαντική ($p = 0,002$). Και η διάρκεια ενός ημικρανικού επεισοδίου εμφάνισε στατιστικώς σημαντική μείωση (από $5,5 \pm 3,9$ ώρες μειώθηκε σε $1,1 \pm 2,5$ ώρες, $p = 0,001$). Οι ερευνητές με τη βοήθεια των NRS και VAS κατέγραψαν και την αποτελεσματικότητα του βαλπροϊκού νατρίου στη μείωση της έντασης της ημικρανίας. Ως ανεπιθύμητες ενέργειες του φαρμάκου αναφέρονται ζάλη, νύστα και αύξηση της όρεξης, που δεν οδήγησαν όμως κανέναν από τους συμμετέχοντες σε διακοπή του. Σημαντική θεωρείται η παρατήρηση των ερευνητών ότι 8 από τα 10 παιδιά διατήρησαν το θετικό αποτέλεσμα της προληπτικής αγωγής ακόμα και έξι μήνες μετά το πέρας της χορήγησης του φαρμάκου.

4.2.5.2.2. Ανασκόπηση ασφάλειας

Κατά τη διεξαγωγή των παραπάνω κλινικών δοκιμών οι συχνότερα εμφανισθείσες ανεπιθύμητες ενέργειες του βαλπροϊκού αφορούσαν την πρόσληψη βάρους, διαταραχές της όρεξης, υπνηλία και ζάλη.

4.2.5.3. Λεβετιρακετάμη

4.2.5.3.1 Ανασκόπηση αποτελεσματικότητας

A)Μελέτες επιπέδου I (Level-I studies)

Δεν ανευρέθησαν.

B) Μελέτες επιπέδου II (Level-II studies)

Δεν ανευρέθησαν.

Γ)Μελέτες επιπέδου III (Level-III studies)

Για τη λεβετιρακετάμη ανευρέθησαν στα πλαίσια της ανασκόπησης δύο μελέτες, μία προοπτική μελέτη κοόρτης και μία αναδρομική.

Η προοπτική μελέτη κοόρτης διεξήχθη από τους Pakalnis et al¹⁴³. Σε 20 παιδιά ηλικίας 6 έως 17 ετών χορηγήθηκε λεβετιρακετάμη σε δοσολογία 20-40mg/kg/ημέρα για διάστημα 2-3 μηνών. Σύμφωνα με τα αποτελέσματα της μελέτης το 90% παιδιών παρουσίασε θετική απόκριση στο φάρμακο, καθώς η συχνότητα της ημικρανίας εμφάνισε >50% μείωση. Πιο συγκεκριμένα, συνολικά η μέση συχνότητα εμφάνισης ημικρανίας το μήνα από $6,0 \pm 1,8$ μειώθηκε σε $2,0 \pm 1,9$. Η μείωση αυτή ήταν στατιστικώς σημαντική ($p < 0,001$). Επιπρόσθετος στόχος των συγγραφέων ήταν να διαπιστώσουν τη δράση της λεβετιρακετάμης και στη λειτουργική ανικανότητα που προκαλεί ημικρανία στα παιδιά με τη βοήθεια του ερωτηματολογίου PedMIDAS. Τελικά κατέληξαν ότι η βελτίωση της λειτουργικής ανικανότητας στα παιδιά ήταν στατιστικώς σημαντική.

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που εμφανίστηκαν σε 3 από τα 20 παιδιά (15%) ήταν ευερεθιστότητα, επιθετικότητα και ήπιες διαταραχές μνήμης.

Χρήζει αναφοράς το γεγονός ότι στη συγκεκριμένη μελέτη η αύξηση της δοσολογίας από τα 20 στα 40mg/kg/ημέρα γινόταν εφόσον η ημικρανία δεν μπορούσε να «ελεγχθεί», δε σημείωνε δηλαδή μείωση της συχνότητας >50%.

Η δεύτερη μελέτη αφορά σε μια αναδρομική μελέτη του Miller σε δείγμα 19 παιδιών ηλικίας 3 έως 17 ετών, στα οποία η λεβετιρακετάμη χορηγήθηκε κατά μέσο όρο 4,1 μήνες (1,25- 7 μήνες) σε δοσολογία 125-750mg/ ημέρα¹⁴⁴. Και σ' αυτή τη μελέτη η μείωση της μέσης συχνότητας της ημικρανίας το μήνα ήταν στατιστικώς σημαντική καθώς τα επεισόδια από 6,3 κατά μέσο όρο μειώθηκαν στα 1,7. Όσον αφορά στην ένταση και στα συνοδά συμπτώματα της ημικρανίας από τη μελέτη αυτή φαίνεται ότι η λεβετιρακετάμη επιδρά θετικά, αφού το 36,8% αναφέρει λιγότερο σοβαρή ημικρανία και το 30,4% εξαφάνιση της ναυτίας και του εμέτου.

Ανεπιθύμητες ενέργειες εμφανίστηκαν σε 3 παιδιά (15,8%) και ήταν υπνηλία, ζάλη, υπερκινητικότητα, επιθετικότητα και κακή διάθεση.

Αξίζει να σημειωθεί ότι 5 από τους 19 πριν την έναρξη χορήγησης της λεβετιρακετάμης έπαιρναν κάποιο άλλο αντιεπιληπτικό, όπως επίσης και ότι κατά διάρκεια της θεραπείας με λεβετιρακετάμη 4 παιδιά λάμβαναν και δεύτερο προληπτικό φαρμακευτικό μέσο (2 λάμβαναν αντιεπιληπτικό, ένα παιδί λάμβανε αμιτρυπιλίνη και ένα ατενολόλη).

4.2.5.4.2. Ανασκόπηση ασφάλειας

Οι σημαντικότερες ανεπιθύμητες ενέργειες της λεβετιρακετάμης, όπως προκύπτει από τις παραπάνω μελέτες, είναι οι εξής: ευερεθιστότητα, επιθετικότητα, υπνηλία, ζάλη και ήπιες διαταραχές της μνήμης.

4.2.5.4. Zωνισαμίδη

4.2.5.4.1 Ανασκόπηση αποτελεσματικότητας

A)Μελέτες επιπέδου I (Level-I studies)

Δεν ανευρέθησαν.

B) Μελέτες επιπέδου II (Level-II studies)

Δεν ανευρέθησαν.

Γ) Μελέτες επιπέδου III (Level-III studies)

Η ζονισαμίδα είναι νεότερο αντιεπιληπτικό φάρμακο. Η δράση της στην πρόληψη της παιδικής ημικρανίας αποτέλεσε αντικείμενο μελέτης σε μία μικρή αναδρομική μελέτη των Pakalnis et al¹⁴⁵, στην οποία συμμετείχαν 12 παιδιά ηλικίας 10-17 ετών, από τα οποία οχτώ έπασχαν από ημικρανία, ενώ τα τέσσερα από κεφαλαλγία τάσης. Καθώς όμως πρόκειται για πολύ μικρό δείγμα, οι συγγραφείς σημειώνουν αναλυτικά για κάθε ένα συμμετέχον, αν αποκρίθηκε η κεφαλαλγία του (η ημικρανία ή η κεφαλαλγία τάσης) στη ζονισαμίδα, η οποία χορηγήθηκε σε δοσολογία 4,0-11,8mg/kg/ημέρα. Τελικά στα επτά από τα οχτώ παιδιά με ημικρανία η συχνότητα της ημικρανίας παρουσίασε >50% μείωση. Η διάρκεια της χορήγησης του φαρμάκου κυμάνθηκε μεταξύ 3 και 18 μηνών. Γενικά το φάρμακο έγινε καλά ανεκτό. Παρενέργειες εμφανίστηκαν σε 2 από τους 8 ασθενείς με ημικρανία (25%) και αφορούσαν απώλεια βάρους και διαταραχές συμπεριφοράς που τους ανάγκασαν να το διακόψουν.

Σημαντικές θεωρούνται οι εξής δύο παρατηρήσεις: όλοι οι συμμετέχοντες έπασχαν από ανθεκτικής μορφής ημικρανία, είχαν δηλαδή αποτύχει να ελέγξουν την ημικρανία τους στο παρελθόν με τη βοήθεια τουλάχιστον δύο φαρμακευτικών παραγόντων και επίσης σε κάποια από τα παιδιά υπήρχε ψυχιατρική συννοσηρότητα.

4.2.5.4.2. Ανασκόπηση ασφάλειας

Πολύ λίγα είναι τα δεδομένα για την ασφάλεια της χορήγησης της ζονισαμίδης στα παιδιά, αφού μόνο η παραπάνω μικρή μελέτη ανευρέθη. Οι παρενέργειες του φαρμάκου που παρατηρήθηκαν ήταν η απώλεια βάρους και διαταραχές της συμπεριφοράς.

Κεφάλαιο 5: Συζήτηση- συμπεράσματα

5.1. Συζήτηση

Ο κατάλληλος σχεδιασμός όταν μία μελέτη θέλει να αποδείξει ότι μία νέα θεραπεία, πρόληψη ή επέμβαση είναι καλύτερη από μία άλλη, είναι οι τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες δοκιμές, στις οποίες το ένα σκέλος είναι το σκέλος ελέγχου (control arm) απέναντι στο οποίο η δοκιμή προσπαθεί να απορρίψει την υπόθεση ότι τα άλλα πειραματικά σκέλη (experimental arms) έχουν το ίδιο αποτέλεσμα¹⁴⁶. Για τη διερεύνηση της αποτελεσματικότητας των αντιεπιληπτικών φαρμάκων στην πρόληψη της ημικρανίας στα παιδιά διαπιστώνεται καταρχάς ότι μέχρι στιγμής έχουν διεξαχθεί δύο τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες δοκιμές (Level-I) για την τοπιραμάτη. Ενώ στη μελέτη των Lakshmi et al η τοπιραμάτη φαίνεται να μειώνει τη συχνότητα της ημικρανίας σε σχέση με την ομάδα ελέγχου και αυτή η μείωση είναι στατιστικώς σημαντική, στη μελέτη των Winner et al, για να αποδειχθεί η αποτελεσματικότητα της τοπιραμάτης, γίνεται μια ξεχωριστή ανάλυση των αποτελεσμάτων για τις τελευταίες 28 ημέρες της μελέτης.

Για το βαλπροϊκό διενεργήθηκε μία τυχαιοποιημένη κλινική δοκιμή σύγκρισης της αποτελεσματικότητας του αντιεπιληπτικού έναντι της προπανολόλης (Level-I). Παρόλο που και τα δύο φάρμακα βρέθηκαν να είναι αποτελεσματικά στη σύγκριση που έγινε με την περίοδο της βασικής γραμμής, δεν μπορεί να αποκλείσει κάποιος ότι αυτό δεν οφείλεται στη φυσική εξέλιξη της ημικρανίας, στη βελτίωση δηλαδή με την πάροδο του χρόνου. Αυτός ίσως είναι ένας περιορισμός της μελέτης και θα έπρεπε να έχει χρησιμοποιηθεί και ομάδα ελέγχου με placebo. Πάντως, καθώς οι διαφορές τους δε βρέθηκαν να είναι στατιστικά σημαντικές, το βαλπροϊκό δε φαίνεται να υπερτερεί έναντι της προπανολόλης στην πρόληψη της παιδικής ημικρανίας.

Γενικά, αυτό που προέκυψε από την παρούσα ανασκόπηση, είναι ότι οι περισσότερες μελέτες που έχουν διεξαχθεί στο συγκεκριμένο θέμα είναι μελέτες που ανήκουν στο τρίτο και χαμηλότερο επίπεδο τεκμηρίωσης (Level-III studies). Μάλιστα για τη λεβετιρακετάμη και τη ζονισαμίδη μόνο μελέτες τρίτου επιπέδου έχουν διεξαχθεί. Συνεπώς η τεκμηρίωση της αποτελεσματικότητας των

αντιεπιληπτικών στην πρόληψη της παιδικής ημικρανίας με βάση τα αποτελέσματα αυτών των μελετών είναι σαφέστατα ασθενέστατη.

Εντύπωση επίσης προκαλεί το γεγονός ότι οι μελέτες που έχουν διεξαχθεί για τη διερεύνηση της αποτελεσματικότητας και της ασφάλειας των αντιεπιληπτικών φαρμάκων στην πρόληψη της ημικρανίας στα παιδιά ανεξάρτητα από το σχεδιασμό τους, είναι αριθμητικά πολύ λιγότερες συγκρινόμενες με αντίστοιχες που έχουν διεξαχθεί σε πληθυσμό ενηλίκων. Ενδεικτικά, σε ανασκόπηση που δημοσιεύτηκε από τους Chronicle και Mulleners¹⁴⁷ (ακόμη και με την εφαρμογή αυστηρότατων κριτηρίων επιλογής μελετών –όλες οι μελέτες ήταν ελεγχόμενες, συνθήκη που δεν τηρήθηκε στην παρούσα ανασκόπηση, καθώς τότε μόνο τρεις μελέτες θα συμπεριλαμβάνονταν) οι μελέτες που συμπεριελήφθησαν ήταν 23 και ο συνολικός αριθμός των ατόμων που συμμετείχαν σ'αυτές τις μελέτες ανήλθε στους 2927. Σύμφωνα με τα αποτελέσματα αυτής της ανασκόπησης, τα περισσότερα και καλύτερα μελετημένα αντιεπιληπτικά φάρμακα για την πρόληψη της ημικρανίας στους ενήλικες είναι η τοπιραμάτη και το βαλπροϊκό – κάτι που προκύπτει και από την παρούσα ανασκόπηση για τα παιδιά. Και τα δύο αυτά φάρμακα υπερέχουν στατιστικώς σημαντικά έναντι του placebo. Άλλωστε ο Οργανισμός Τροφίμων και Φαρμάκων των ΗΠΑ (U.S. Food and Drug Administration, FDA) έχει δώσει έγκριση για χρήση του διβαλπροϊκού νατρίου στην πρόληψη της ημικρανίας στους ενήλικες από το 1996 και για τη χρήση της τοπιραμάτης από το 2004.

Ο μικρός αριθμός των μελετών που υπάρχουν για τα παιδιά ίσως να οφείλεται στο γεγονός ότι επιδημιολογικές μελέτες που έχουν διεξαχθεί, υποδεικνύουν ότι η ημικρανία έχει καλή πρόγνωση στα παιδιά, με τα περισσότερα από αυτά είτε να απαλλάσσονται πλήρως, είτε να βελτιώνεται σαφώς η ημικρανία όσο πλησιάζουν την ενηλικίωση.^{29,80-86} Επίσης αυτό μπορεί να απορρέει από το γεγονός ότι γενικά στις μελέτες για την ημικρανία στα παιδιά έχει αναφερθεί υψηλό ποσοστό απόκρισης στο φαινόμενο placebo (>50%)¹⁴⁸.

Όσον αφορά και στα άλλα φάρμακα που έχουν δοκιμαστεί στην πρόληψη της παιδικής ημικρανίας όπως προκύπτει από συστηματική ανασκόπηση της Cochrane Collaboration⁵⁸, τα μοναδικά φάρμακα που φαίνεται να έχουν θετική έκβαση είναι η φλουναριζίνη και η προπανολόλη. Και στις δύο περιπτώσεις όμως οι μελέτες επιπέδου I είναι λίγες. Οι συγγραφείς προτρέπουν σε διεξαγωγή μεγαλύτερων, πολυκεντρικών ορθώς σχεδιασμένων τυχαιοποιημένων ελεγχόμενων κλινικών

δοκιμών. Μάλιστα προτείνουν το χρησιμοποιούμενο φάρμακο να είναι η προπανολόλη. Πρέπει να σημειωθεί σ' αυτό το σημείο, ότι έως το 2003 που δημοσιεύτηκε η ανασκόπηση, δεν υπήρχε μελέτη επιπέδου I για την αποτελεσματικότητα των αντιεπιληπτικών στην πρόληψη της παιδικής ημικρανίας, αφού οι πρώτες χρονολογούνται μόλις από το 2005. Το γεγονός ότι μέσα σε δύο χρόνια ήδη τρεις μελέτες επιπέδου I έχουν διεξαχθεί, ίσως να δείχνει ότι τα αντιεπιληπτικά κερδίζουν συνεχώς έδαφος.

Ένα πλεονέκτημα που παρουσιάζουν τα αντιεπιληπτικά έναντι της προπανολόλης και της φλουναριζίνης, είναι ότι πρόκειται για φάρμακα που χρησιμοποιούνται ήδη χρόνια στα παιδιά που πάσχουν από επιληψία, με αποτέλεσμα να έχουμε ήδη πολύ καλά δεδομένα για την ανοχή και την ασφάλεια αυτών. Όπως προέκυψε άλλωστε και από την παρούσα ανασκόπηση, το δοσολογικό εύρος στις μελέτες που συμπεριελήφθησαν ήταν παρόμοιο με τις δόσεις που χρησιμοποιούνται στην επιληψία και οι ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν ήπιες έως μέτριες.

Ίσως τελικά το μέλλον της έρευνας για την πρόληψη της παιδικής ημικρανίας να ανήκει στα αντιεπιληπτικά και συγκεκριμένα στην τοπιραμάτη, της οποίας η αποτελεσματικότητα είναι καλύτερα τεκμηριωμένη. Από τη Διεθνή Εταιρεία Κεφαλαλγίας (IHS) άλλωστε έχουν προταθεί συγκεκριμένες κατευθυντήριες οδηγίες για το σχεδιασμό μελετών, που αποσκοπούν στο να αποδείξουν την αποτελεσματικότητα ενός φαρμάκου στην πρόληψη της ημικρανίας¹⁴⁹. Θα πρέπει οι μελέτες να είναι τυχαιοποιημένες, ελεγχόμενες και διπλά τυφλές. Ο τυφλός σχεδιασμός στη συγκεκριμένη περίπτωση είναι άλλωστε κεφαλαιώδους σημασίας, αφού η έκβαση (η μείωση π.χ. της έντασης της ημικρανίας) έχει ένα ισχυρό υποκειμενικό στοιχείο στην εκτίμησή της. Οι διπλά τυφλές δοκιμές εξάλλου προσφέρουν την ιδανική συνθήκη για την αποφυγή συστηματικών σφαλμάτων κατά τη διεξαγωγή ή την ανάλυση της δοκιμής¹⁴⁶. Η τυχαιοποίηση θα πρέπει να γίνει μετά από την περίοδο της βασικής γραμμής, η οποία θα πρέπει να διαρκέσει ένα μήνα. Η διάρκεια της χορήγησης του φαρμάκου θα πρέπει να είναι τουλάχιστον τρεις μήνες και οι επισκέψεις «ελέγχου» να γίνονται κάθε τέσσερις εβδομάδες. Η ημικρανία να έχει διαγνωστεί σύμφωνα με τα κριτήρια της IHS. Οποιοδήποτε άλλο φάρμακο που λαμβάνεται για την πρόληψη της ημικρανίας, θα πρέπει να έχει διακοπεί.

Για την αξιολόγηση των αποτελεσμάτων χρήσιμο εργαλείο είναι τα ημερολόγια κεφαλαλγίας που μπορούν να χρησιμοποιηθούν εύκολα από τα παιδιά,

όπως αποδεικνύεται και από τις ανασκοπηθείσες μελέτες. Η κατάλληλη μέτρηση για την αποτελεσματικότητα του αντιεπιληπτικού στα παιδιά είναι η μείωση των ημερών με ημικρανία το μήνα σύμφωνα με τις οδηγίες της IHS, χωρίς όμως να αποκλείονται και οι άλλες παράμετροι (ένταση, διάρκεια ημικρανίας, μεταβολές στη χρήση συμπτωματικής θεραπείας).

Θα πρέπει να καταγράφονται οι ανεπιθύμητες ενέργειες και κυρίως αν λόγω αυτών διεκόπη αναγκαστικά η χορήγηση του φαρμάκου. Για την εκτίμηση ενός φαρμάκου για την πρόληψη της ημικρανίας αυτό είναι ζωτικής σημασίας.

Αξίζει σ' αυτό το σημείο να αναφερθεί, ότι σε τρεις από τις 11 μελέτες, που συμπεριελήφθησαν στην ανασκόπηση, διαπιστώθηκε ότι επιπλέον στόχος των ερευνητών ήταν η αξιολόγηση της βελτίωσης με τη βοήθεια του αντιεπιληπτικού της λειτουργικής ανικανότητας που προκαλεί στα παιδιά η ημικρανία. Σύμφωνα με τις οδηγίες της IHS στα πλαίσια της διεξαγωγής τυχαιοποιημένων ελεγχόμενων δοκιμών είναι εφικτή και θεμιτή η αξιολόγηση της σχετιζόμενης με την υγεία ποιότητας ζωής, μέρος της οποίας αποτελεί και η λειτουργική ανικανότητα που προκαλεί μια νόσος, αλλά εκφράζεται μια επιφύλαξη ως προς τα εργαλεία εκτίμησής της.

Καταλήγοντας όμως, θα πρέπει να σημειωθεί, ότι πριν από τη διεξαγωγή μεγάλων, πολυκεντρικών δαπανηρών μελετών χρήσιμη θα ήταν η διεξαγωγή επιδημιολογικών μελετών που να διερευνούν καλύτερα την πρόγνωση της ημικρανίας, χρησιμοποιώντας πλέον τα διαγνωστικά κριτήρια της Διεθνούς Εταιρείας Κεφαλαλγίας ICHD-II, καθώς η χρονολογία διεξαγωγής των περισσότερων είναι προγενέστερη του 2004, όπως επίσης και μελέτες που να αποτυπώνουν σαφώς τη λειτουργική ανικανότητα που προκαλεί η νόσος, με τη χρήση αποδεκτών εργαλείων. Έτσι θα φαινόταν, αν υπάρχει τελικά ανάγκη για πρόληψη της νόσου στα παιδιά. Πρόσφατα διεξήχθη μια τέτοια μελέτη σε μεγάλο πληθυσμό (N=162.576) στις ΗΠΑ σε άτομα ηλικίας >12 ετών²⁴, η οποία κατέληξε στο ότι ένας στους τέσσερις πάσχοντες από ημικρανία είναι υποψήφιος για προληπτική αγωγή. Μια τέτοια έρευνα θα πρέπει να διεξαχθεί σε αμιγή παιδιατρικό πληθυσμό και αφού καταλήξει στην αναγκαιότητα της προληπτικής παρέμβασης, έπειτα να διερευνηθεί η αποτελεσματικότητα των αντιεπιληπτικών φαρμάκων.

5.3. Συμπεράσματα

Οι μελέτες επιπέδου I (Level-I) για την αποτελεσματικότητα των αντιεπιληπτικών φαρμάκων στην πρόληψη της ημικρανίας είναι ελάχιστες. Καθώς όμως ο χρυσός κανόνας για την απόδειξη της αποτελεσματικότητας ενός φαρμάκου για την πρόληψη μιας νόσου είναι η διεξαγωγή τυχαιοποιημένων ελεγχόμενων δοκιμών, διπλά τυφλών και μάλιστα με μεγάλο δείγμα και με συμμετοχή περισσότερων του ενός κέντρα, οποιοδήποτε συμπέρασμα από διαφορετικού σχεδιασμού μελέτες δεν μπορεί σε καμία περίπτωση να οδηγήσει σε υιοθέτηση κάποιας πρακτικής στην κλινική πράξη.

Στους ενήλικες αντίθετα έχουν διεξαχθεί περισσότερες μελέτες Level-I με αποτέλεσμα το διβαλπροϊκό νάτριο να έχει λάβει έγκριση από τον Οργανισμό Τροφίμων και Φαρμάκων των ΗΠΑ ήδη από το 1996 και η τοπιραμάτη από το 2004.

Επίσης στα παιδιά λίγες είναι οι μελέτες Level-I και για άλλους φαρμακευτικούς παράγοντες πρόληψης της ημικρανίας πλην των αντιεπιληπτικών.

Φαίνεται δηλαδή, το πεδίο της έρευνας σ' αυτόν τον τομέα να είναι ακόμα περιορισμένο, ίσως γιατί η πρόγνωση της ημικρανίας στα παιδιά είναι καλή ή και γιατί η απόκριση στο φαινόμενο placebo σε όλες τις μελέτες με ημικρανία στα παιδιά είναι αρκετά υψηλή. Στο μέλλον μελέτες με σχεδιασμό σύμφωνα με τις οδηγίες της IHS ενδεχομένως να αποδείξουν την αποτελεσματικότητα ενός ή περισσότερων αντιεπιληπτικών φαρμάκων στην πρόληψη της παιδικής ημικρανίας και να λάβουν έγκριση για χρήση στην κλινική πράξη, με την τοπιραμάτη ίσως να έχει τον πρώτο λόγο. Το γεγονός μάλιστα ότι τα αντιεπιληπτικά χρησιμοποιούνται ευρύτατα για την επιληψία στα παιδιά, αποτελεί σαφές πλεονέκτημα, αφού οι γνώσεις μας για την ανοχή και την ασφάλειά τους είναι σημαντικές.

Πριν όμως από τη διεξαγωγή μεγάλων, πολυκεντρικών, δαπανηρών μελετών θα πρέπει να διεξαχθούν επιδημιολογικές μελέτες που να διερευνούν καλύτερα την πρόγνωση της ημικρανίας, χρησιμοποιώντας πλέον τα διαγνωστικά κριτήρια της Διεθνούς Εταιρείας Κεφαλαλγίας ICDH-II, να αποτυπώνουν με σαφήνεια το «φορτίο» της νόσου, για να καταλήξουν εν τέλει στο αν υπάρχει ανάγκη για φαρμακευτική προληπτική παρέμβαση. Έτσι θα φανεί, αν για την παιδική ημικρανία ισχύει ένας από τους βασικότερους κανόνες της Ιατρικής Επιστήμης που συνοψίζεται στη γνωστή Ιπποκρατική ρήση: «Κάλλιον ἐστὶν προλαμβάνειν ἢ θεραπεύειν».

Βιβλιογραφία

1. Rothner AD. The migraine syndrome in children and adolescents. *Pediatr. Neurol* 1986;2:121-6
2. Restak RM. Alice in migraineland. *Headache* 2006;46:306-311
3. Bile BS. Migraine in school children. *Acta Paediatr Scand* 1962;51(Suppl 136):1-151
4. Friedman AP, Harms E. Headaches in children. Springfield: C C Thomas, 1967
5. Barlow CF. Headaches and migraine in children. Philadelphia: J B Lippincott, 1984
6. Vahlquist B. Migraine In children. *Int Arch Allergy Appl Immunol* 1955;7:348-355
7. Ad Hoc Committee on Classification of Headache: Classification of Headache. *JAMA* 1962;179:717-8
8. Proceedings of the Migraine and Headache Research Group, World Federation of Neurology, 1973
9. Headache Classification Committee of the International Headache Society. Classification and diagnostic criteria for headache disorders, cranial neuralgias and facial pain. *Cephalalgia* 1988;8(suppl.7):1-96
10. Cano A, Palomeras E et al. Migraine without aura and migrainous disorders in children; International Headache Society (IHS) and revised IHS criteria. *Cephalalgia* 2000;20:617-620
11. Seshia SS, Wolstein JR. International Headache Society Classification and diagnostic criteria in children: a proposal for revision. *Dev Med Child Neurol* 1995;37:879-882
12. Rossi LN, Cortinovis I et al. Classification criteria and distinction between migraine and tension-type headache in children. *Dev Med Child Neurol* 2001;43:45-51
13. Raieli V, Raimondo D et al. The IHS classification criteria for migraine headaches in adolescents need minor modifications. *Headache* 1996;36:362-366

14. Winner P, Wasienwski W et al. Multicenter prospective evaluation of proposed pediatric migraine revisions to the IHS criteria. *Headache* 1997;37:545-548
15. Maytal J, Young M et al. Pediatric migraine and the International Headache Society (IHS) criteria. *Neurology* 1997;48:602-607
16. Winner P, Martinez W et al. Classification of pediatric migraine: proposed revisions to the IHS criteria. *Headache* 1995;35:407-410
17. Headache Classification Subcommittee of the International Headache Society. The International Classification of Headache Disorders 2nd ed. *Cephalalgia* 2004;24 Suppl1:1-160
18. Dalsgraad-Nielsen T, Engberg-Pedersen H, Holm HE. Clinical and statistical investigations of the epidemiology of migraine. *Dan Med Bull* 1970;17:138-48
19. Deubner DC. An epidemiologic study of migraine and headache in 10-20 year olds. *Headache* 1977;17:173-80
20. Sparks JP. The incidence of migraine in schoolchildren. *Practitioner* 1978;221:407-11
21. Sillanpaa M. Changes in the prevalence of migraine and other headaches during the first seven school years. *Headache* 1983;23:15-18
22. 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;34:1095-101
23. Abu-Arefeh I, Russell G. Prevalence of headache and migraine in schoolchildren. *BMJ* 1994;309:765-769
24. Lipton RB, Bigal ME et al. Migraine prevalence, disease burden and the need for preventive therapy. *Neurology* 2007;68:343-349
25. Karwautz A, Wöber C et al. Psychosocial factors in children and adolescents with migraine and and tension-type headache: a controlled study and review of the literature. *Cephalalgia* 1999;19:32-43
26. Mortimer MJ, Kay J, Jaron A. Childhood migraine in general practice: clinical features and characteristics. *Cephalalgia* 1992;12:238-43
27. Stewart WF, Bigal ME et al. Familial risk of migraine. Variation by propand age at onset and headache severity. *Neurology* 2006;66:344-348

28. Chu M, Shinnar S. Headaches in children younger than 7 years of age. Arch Neurol 1992;49:79-82
29. Hernandez-Latorre MA, Roig M. Natural history of migraine in childhood. Cephalalgia 2000;20:573-579
30. Catarci T, Rose FC. Migraine and heredity. Pathol Biol 1992;40:284-286
31. Van den Maagdenberg AM, Pietrobon D et al. A Cacna1a knockin migraine mouse model with increased susceptibility to cortical spreading depression. Neuron 2004;41:701-710
32. Ulrich V, Gervil M et al. The prevalence and characteristics of migraine in twins from the general population. Headache 1999;39:173-180
33. Svenson DA, Ekbom K et al. Lifetime prevalence and characteristics of recurrent primary headaches in a population-based sample of Swedish twins. Headache 2002;42:754-765
34. Vanmolkot KR, Kors EE et al. Novel mutations in the Na⁺,K⁺-ATPase pump gene ATP1A2 associated with familial hemiplegic migraine and benign familial infantile convulsions. Ann Neurol 2003;54:360-366
35. Mardsen CD, Fowler T. Migraine. In: Clinical Neurology 2nd Edition 2001 (μεταφρ. ελληνικά) εκδόσεις Λίτσας
36. Hargreaves R. New migraine and pain research. Headache 2007;47(Suppl 1):S26-S43
37. Newton RW. Headache . In: Color atlas of pediatric neurology.1995 Times Mirror Publisher Limited
38. Millichap JG, Yee MM. The diet factor in pediatric and adolescent migraine. Pediatr Neurol 2003;28:9-15
39. Hanington E. Preliminary report on tyramine headache. BMJ 1967;2:550-1
40. Hanington E. The role of tyramine in the aetiology of migraine and related studies on the cerebral and extracerebral circulations. Headache 1968;8:84-97
41. Martin VT, Behbehani MM. Headache. Toward a rational understanding of migraine trigger factors. Med Clin N Am 2001;85:1-20
42. Couturier EG, Laman DM et al. Influence of caffeine and caffeine withdrawal on headache and cerebral blood flow velocities. Cephalalgia 1997;17:188-90

43. Lewis DW, Dorbad D. The utility of neuroimaging in the evaluation of children with migraine or chronic daily headache who have normal neurological examinations. *Headache* 2000;40:629-632
44. Prensky A. Childhood migraine headache syndromes. *Curr Treat Options Neurol* 2001;3:257-270
45. Maytla J, Robert S et al. The value of brain imaging in children with headaches. *Pediatrics* 1995;96:413-416
46. Lewis D, Ashwal S et al. Practice parameter: pharmacological treatment of migraine headache in children and adolescents. *Neurology* 2004;63:2215-2224
47. Silberstein SD. Practice parameter: evidence-based guidelines for migraine headache (an evidence-based review). *Neurology* 2000;55:754-762
48. Damen L, Bruijn JKJ et al. Symptomatic treatment of migraine in children: a systematic review of medication trials. *Pediatrics* 2005;116:e295-e302
49. Hamalainen ML, Hoppu K 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
50. Lewis DW, Kellstein D et al. Children's ibuprofen suspension for the acute treatment of pediatric migraine headache. *Headache* 2002;42:780-786
51. Major PW, Grubisa HIS, Thie NMR. Triptans for treatment of acute pediatric migraine: a systematic literature review. *Pediatr Neurol* 2003;29:425-429
52. Ueberall MA. Intranasal sumatriptan for the acute treatment of migraine in children. *Neurology* 1999;52:1507-1510
53. Winner P, Rothner AD 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
54. Ahonen K, Hamalainen ML et al. Nasal sumatriptan is effective in the treatment of acute migraine attacks in children. *Neurology* 2004;62:883-887
55. Hamalainen M, Hoppu K, Snatvuori 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

56. Winner P, Lewis D et al. Rizatriptan 5mg for the acute treatment of migraine in adolescents: a randomized, double-blind placebo-controlled study. *Headache* 2002;42:49-55
57. Lewis DW. Headaches in children and adolescents. *Am Fam Physician* 2002;65(4):625-32
58. Victor S, Ryan SW. Drugs for preventing migraine headaches in children. The Cochrane Collaboration. *Cochrane Database Syst Rev* 2003;(4):CD002761
59. Wasiewski WW. Preventive therapy in pediatric migraine. *J Child Neurol* 2001;2:71-74
60. Hershey AD, Powers SW et al. PedMIDAS. Development of a questionnaire to assess disability of migraines in children. *Neurology* 2001;57:2034-2039
61. Stewart WF, Lipton RB et al. Development and testing of the Migraine Disability Assessment (MIDAS) Questionnaire to assess headache-related disability. *Neurology* 2001;56(Suppl 1):S20-S28
62. Olness K, MacDonald JT, Uden DL. Comparison of self-hypnosis and propranolol in treatment of juvenile class migraine. *Pediatrics* 1987;79:593-597
63. Ludvigsson J. Propranolol used in prophylaxis of migraine in children. *Acta Neurol Scand* 1974;50:109-115
64. Forsythe JJ, Gillies D, Sills MA. Propranolol ("Inderal") in treatment of childhood migraine. *Dev Med Child Neurol* 1984;26:737-741
65. Noronha MJ. Double-blind randomized cross-over trial of timolol in migraine prophylaxis in children. *Cephalalgia* 1985;5(Suppl 3):174-175
66. Sorge F, DeSimone R et al. Flunarizine in prophylaxis of childhood migraine. *Cephalalgia* 1988;8:1-6
67. Pothman R. Calcium-antagonist flunarizine vs. low-dose acetylsalicylic acid in childhood migraine-a double-blind study. *Cephalalgia* 1987;7(Suppl 6):385-386
68. Martinez-Lage JM. Flunarizine (Sibolium) in the prophylaxis of migraine. An open, longterm multicenter trial. *Cephalalgia* 1988;8(Suppl 8):15-20
69. Sorge F, Marano E. Flunarizine v. placebo in childhood migraine. A double-blind study. *Cephalalgia* 1985;5(Suppl 2):145-148

70. Guidetti V, Moscato D et al. Flunarizine and migraine in childhood. *Cephalalgia* 1987;7:263-266
71. Batistella PA, Ruffili R et al. A placebo-controlled crossover trial of nimodipine in pediatric migraine. *Headache* 1990;30:264-8
72. Lewis DW, Middlebrook M et al. Naproxen for migraine prophylaxis. *Ann Neurol* 1994;36:542
73. Hershey AD, Powers SW et al. Standard dosing of amitryptiline is highly effective in pediatric headache center population. *Headache* 2000;40:539-549
74. Billie B, Ludvigsson J, Sanner G. Prophylaxis of migraine in children. *Headache* 1977;17:61-63
75. Peroutka SJ, Allen GS. The calcium antagonist properties of cyproheptadine: Implications for anti-migraine action. *Neurology* 1984;34:304-309
76. Damen L, Bruijn J et al. Prophylactic treatment of migraine in children. Part 1. A systematic review of non-pharmacological trials. *Cephalalgia* 2005;26:373-383
77. Pintov S, Lahat E et al. Acupuncture and the opioid system: implications in management of migraine. *Pediatr Neurol* 1997;17:129-33
78. Powers SW, Patton SR et al. Quality of life in paediatric migraine: characterization of age-related effects using PedsQL 4.0. *Cephalalgia* 2004;24:120-127
79. Powers SW, Patton SR et al. Quality of life in childhood migraines: clinical impact and comparison to other chronic illnesses. *Pediatrics* 2003;112:e1-e5
80. Bile B. A 40-year follow up of school children with migraine. *Cephalalgia* 1997;17:488-491
81. Guidetti V, Galli F. Evolution of headache in childhood and adolescence: an 8-year follow-up. *Cephalalgia* 1988;18:449-454
82. Metsähonkala L, Sillampää M, Tuominen J. Outcome of early school-age migraine. *Cephalalgia* 1997;17:662-665
83. Wang SJ, Fuh JL et al. Evolution of migraine diagnoses in adolescents: a 3-year annual survey. *Cephalalgia* 2005;25:333-338
84. Camarda R, Monastero R et al. Migraine headaches in adolescents: a five-year follow-up study. *Headache* 2002;42:1000-1005

85. Zebenholzer K, Wober C et al. Migrainous disorder and headache of the tension-type not fulfilling the criteria: a follow-up study in children and adolescents. *Cephalalgia* 2000;20:611-616
86. Monastero R, Camarda C et al. Prognosis of migraine headaches in adolescents: a 10-year follow-up study. *Neurology* 2006;67:1353-1356
87. Dooley J, Bagnell A. The prognosis and treatment of headaches in children- a ten-year follow-up. *Can J Neurol Sci* 1995;22:47-9
88. Papagallo M. Newer antiepileptic drugs: Possible uses in the treatment of neuropathic pain and migraine. *Clin Ther* 2003;25:2506-38
89. Rogawski MA, Löscher W. The neurobiology of antiepileptic drugs for the treatment of nonpileptic conditions. *Nature Med* 2004;10:685-92
90. Golden AS, Haut SR, Moshe SL. Nonepileptic drugs in children and adolescents. *Pediatr Neurol* 2006;34:421-432
91. Αργύρα Ε, Βαδαλούκα Α και συν. Νευροπαθητικός πόνος. Στο βιβλίο: Αντιμετώπιση οξέος και χρόνιου πόνου. Εκδόσεις Εφύρα 2006
92. Ingelmo PM, Fumagalli R. Neuropathic pain in children. *Minerva Anesthesiol* 2004;70:393-8
93. Rusy LM, Troshynski TJ, Weisman SJ. Gabapentin in phantom limb pain management in children and young adults: Report of seven cases. *J Pain Symptom Manage* 2001;21:78-82
94. McGraw T, Kosec P. Erythromyalgia pain managed with gabapentin. *Anesthesiol* 1997;86:988-90
95. Wheeler DS, Vaux KK, Tam AA. Use of gabapentin in the treatment of childhood reflex sympathetic dystrophy. *Pedriatr Neurol* 2000;22:220-1
96. McGraw T, Stacey B. Gabapentin For treatment of neuropathic pain in a 12-year-old girl. *Clin J Pain* 1999;354-6
97. Daoud AS, Zaki M et al. Effectiveness of sodium valproate in the treatment of Sydenham's chorea. *Neurology* 1990;40:1140-1
98. Harel L, Zecharia A et al. Successful treatment of rheumatic chorea with carbamazepine. *Pediatr Neurol* 2000;23:147-51
99. Genel F, Arsanoglu S. Sydenham's chorea: Clinical findings and comparison of the efficacies of sodium valproate and carbamazepine regimens. *Brain Develop* 2002;24:73-6

100. Geller M, Kaplan B, Christoff N. Dystonic symptoms in children: Treatment with carbamazepine. *JAMA* 1974;229:1755-7
101. Davanzo PA, McCracken JT. Mood stabilizers in the treatment of juvenile bipolar disorder. *Child Adolesc Psychiatr Clin North Am* 2000;9:159-82
102. Finding RL, McNamara NK et al. Combination lithium and divalproex sodium in pediatric bipolarity. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2003; 42:895-901
103. Kowatch RA, Suppes T et al. Effect size of lithium, divalproex sodium, and carbamazepine in children and adolescents with bipolar disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2003;39:713-20
104. Kusumar V, Yahtam LN. An open study of lamotrigine in refractory bipolar depression. *Psychiatry Res* 1997;72:145-8
105. Carandang CG, Maxwell DJ et al. Lamotrigine in adolescent mood disorders. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2003;42:750-1
106. Donovan SJ, Susser et al. Divalproex treatment of disruptive adolescents: a report of 10 cases. *J Clin Psychiatry* 1997;58:12-15
107. Donovan SJ, Stewart JW et al. Divalproex treatment for youth with explosive temper and mood lability: A double-blind, placebo-controlled crossover design. *J Clin Psychiatry* 2000;157:818-20
108. Steiner H, Petersen ML et al. Divalproex sodium for the treatment of conduct disorder: A randomized controlled clinical trial. *J Clin Psychiatry* 2003;64:936-42
109. Kafantaris V, Campell M et al. Carbamazepine in hospitalized aggressive conduct disorder children: An open pilot study. *Psychopharmacol Bull* 1992;28:193-9
110. Cueva JE, Overall JE et al. Carbamazepine in aggressive children with conduct disorder: A double-blind and placebo-controlled study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1996;35:480-490
111. Smathers SA, Wilson JG et al. Topiramate effectiveness in Prader-Willi Syndrome. *Pediatr Neurol* 2003;28:130-133
112. Perucca E. An introduction to antiepileptic drugs. *Epilepsia* 2005; 46(Suppl 4):31-37

113. Pavuluri MN, Janicak PG. Άλλοι αντιεπιληπτικοί παράγοντες (κεφ 6.) Σε:Εγχειρίδιο Ψυχοφαρμακοθεραπείας- Μια προσέγγιση όλων των ηλικιών. Handbook of Psychopharmacotherapy- A life span approach. (Μεταφρ. Ελληνικά) Εκδόσεις Βαγιονάκης 2006
114. Cutrer FM, Limmroth V, Moskowitz MA. Possible mechanisms of valproate in migraine prophylaxis. Cephalalgia 1997;17:93-100
115. Leppik IE. Zonisamide: chemistry, mechanism of action and pharmacokinetics. Seizure 2004;13S:S5-S9
116. Gupta P, Singh S et al. Low-dose topiramate versus lamotrigine in migraine prophylaxis (the Lotolamp Study). Headache 2007;47:402-412
117. Mei D, Ferraro D et al. Topiramate and triptans revert chronic migraine with medication overuse to episodic migraine. Clin Neuropharmacol 2006;29:269-275
118. Rothrock JF, Prada PA et al. Predictors of a negative response to topiramate therapy in patients with chronic migraine. Headache 2005;45:932-935
119. Drake ME, Greathouse NI et al. Open-label zonisamide for refractory migraine. Clin Neuropharmacol 2004;27:278-280
120. Martinez HR, Londono O et al. Topiramate as an adjunctive treatment in migraine prophylaxis. Headache 2003;43:1080-1084
121. Young WB, Hopkins MM et al. Topiramate: a case series study in migraine prophylaxis. Cephalalgia 2002;22:659-663
122. Freitag FG, Collins SD et al. A randomised trial of divalproex sodium extended- release tablets in migraine prophylaxis. Neurology 2002;58:1652-1659
123. D'Andrea G, Granella F et al. Effectiveness of lamotrigine in the prophylaxis of migraine with aura: an open pilot study. Cephalalgia 1999;19:64-66
124. Lampl C, Buzath A et al. Lamotrigine in the prophylactic treatment of migraine aura- a pilot study. Cephalalgia 1999;19:58-63
125. Steiner TJ, Findley LJ, Yuen AWC. Lamotrigine versus placebo in the prophylaxis of migraine with and without aura. Cephalalgia 1997;17:109=112

126. Hering R, Kuritzky A. sodium valproate in the prophylactic treatment of migraine: a double-blind study versus placebo. *Cephalalgia* 1992;12:81-84
127. Gallai V, Alberti A et al. An open-label pilot study on the efficacy and tolerability of levetiracetam in the prophylaxis of migraine. *J Headache Pain* 2003;4:492-496
128. Mendizabal JE. Extended-release divalproex sodium improves the quality of life on adolescent migraineurs. *Headache* 2002;42:327-328
129. Borzy JC, Koch TK, Schimschock JR. Effectiveness of topiramate in the treatment of pediatric chronic daily headache. *Pediatr Neurol* 2005;33:314-315
130. Belman AL, Milazzo M et al. Gabapentin for migraine prophylaxis in children. *Child Neurology Society* 2001, P32
131. Younkin D. Topiramate in the treatment of pediatric migraine. *Headache* 2002;42:456
132. Ferreira J, Garcia N, Pedreira L. Topiramate in pediatric and adolescent migraine patients. *Headache* 2002 ;42 :456
133. Lindholm D. Levetiracetam levels correlating with successful treatment of epilepsy, headaches, cognitive effects, and adverse reactions in pediatric age group. In: AES Proceedings. *Epilepsia* 2002;43(Suppl.7):1-351. Page 60
134. Lewis DW, Diamond S et al. Prophylactic treatment of pediatric migraine. *Headache* 2004;44:230-237
135. Winner P, Pearlman EM et al. Topiramate for migraine prevention in children: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Headache* 2005;45:1304-1312
136. Lakshmi CVS, Singhi P et al. Topiramate in the prophylaxis of pediatric migraine : a double-blind placebo-controlled trial. *J Child Neurol* 2007;22:829-836
137. Campistol J, Campos J et al. Topiramate in the prophylactic treatment of migraine in children. *J Child Neurol* 2005;20:251-253
138. Hershey AD, Powers SW et al. Effectiveness of topiramate in the prevention of childhood headaches. *Headache* 2002;42:810-818

139. Caruso JM, Brown WD et al. The efficacy of divalproex sodium in the prophylactic treatment of children with migraine. *Headache* 2000;40:672-676
140. Pakalnis A, Greenberg G et al. Pediatric migraine prophylaxis with divalproex. *J Child Neurol* 2001;16:731-734
141. Serdaroglu G, Erhan E et al. Sodium valproate prophylaxis in childhood migraine. *Headache* 2002;42:819-822
142. Ashrafi MR, Shabanian R et al. Sodium valproate versus propranolol in paediatric migraine prophylaxis. *Eur J Paediatr Neurol* 2005;9:333-338
143. Pakalnis A, Kring D, Meier L. Levetiracetam prophylaxis in pediatric migraine- an open label study. *Headache* 2007;47:427-430
144. Miller GS. Efficacy and safety of levetiracetam in pediatric migraine. *Headache* 2004;44:238-243
145. Pakalnis A, Kring D. Zonisamide prophylaxis in refractory pediatric headache. *Headache* 2006;46:804-807
146. Ιωαννίδης Π. Α. Ιωάννης. Αρχές αποδεικτικής ιατρικής. Εκδόσεις Λίτσας 2000
147. Chronicle EP, Mulleners WM. Anticonvulsant drugs for migraine prophylaxis (Review). *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2007, Issue3
148. Lewis DW, Winner P, Wasiewski W. The placebo responder rate in children and adolescents. *Headache* 2005;45:232-239
149. International Headache Society Clinical Trials Subcommittee. Tfelt-Hansen P, Block G et al. Guidelines for controlled trials of drugs in migraine: second edition. *Cephalalgia* 2000;20:765-786

Δικτυακοί τόποι

1. www.fda.gov : U.S. Food and Drug Administration

Παράρτημα