

PREPORUKE ZA LIJEČENJE PRIMARNIH GLAVOBOLJA HRVATSKOG DRUŠTVA ZA NEUROVASKULARNE POREMEĆAJE HRVATSKOG LIJEČNIČKOG ZBORA I HRVATSKOG DRUŠTVA ZA PREVENCIJU BOLI

VANJA BAŠIĆ KES, LISAK MARIJANA, GRBIĆ NEVENA, IRIS ZAVOREO i
MILJENKA JELENA JURAŠIĆ

Klinički bolnički centar Sestre milosrdnice, Klinika za neurologiju, Referentni centar za glavobolju Ministarstva zdravstva RH, Referentni centar za neurovaskularne poremećaje Ministarstva zdravstva RH, Referentni centar za dijagnostiku i liječenje akutne i kronične boli Ministarstva zdravstva RH, Referentni centar Ministarstva zdravstva za neuroimunologiju i neurogenetiku, Zagreb, Hrvatska

Glavobolja je jedno od najčešćih neuroloških stanja koje iziskuje veliku potrebu za lijekovima i ostalim metodama liječenja same akutne faze glavobolje, a po potrebi i za prevenciju ostalih napada glavobolje. Prema Međunarodnoj klasifikaciji glavobolja razlikujemo primarne glavobolje (migrena i njeni podtipovi, tenzijska glavobolja i njeni podtipovi, trigeminalne autonomne glavobolje i njeni podtipovi) i sekundarne glavobolje (povezane s infekcijom, traumom glave i vrata, kranijalnim ili cervikalnim vaskularnim poremećajima, nevasularnim intrakranijalnim poremećajima, prestankom uzimanja određenih tvari, psihijatrijskim poremećajima, poremećajima kranija, vrata, očiju, ušiju, nosa, sinusa, ustiju te drugih facijalnih ili kranijalnih struktura). Kod samog liječenja glavobolja važno je razlučiti primarnu od sekundarne glavobolje, postaviti dijagnozu primarne glavobolje te odlučiti se za liječenje akutne ili preventivne faze. Od analgetika se najčešće primjenjuju nespecifični analgetici koji djeluju na široku paletu boli te specifični analgetici koji djeluju samo na određenu vrstu glavobolje (npr. triptani kod migrenoznih napada). Osim navedenog u tekstu su spomenute i ostale metode koje se koriste u liječenju glavobolja, a koje uključuju promjenu životnog stila, izbjegavanje provokirajućih faktora, akupunkturu te primjenu botulinum toksina.

Ključne riječi: primarne glavobolje, liječenje, migrena, tenzijska glavobolja, *cluster* glavobolje

Adresa za dopisivanje: Prof. dr. sc. Vanja Bašić Kes, dr. med.
Klinički bolnički centar Sestre milosrdnice
Klinika za neurologiju
Vinogradska 29
10 000 Zagreb, Hrvatska
E-pošta: kesvanja@gmail.com

UVOD

Glavobolja je jedno od najčešćih neuroloških stanja zbog kojeg pacijenti dolaze u hitnu neurološku službu. Procjenjuje se da oko 50 % svjetskog stanovništva ima glavobolju što nam pokazuje da je glavobolja na prvom mjestu u prevalenciji boli. Najjednostavnija podjela glavobolja je na primarne i sekundarne. Najčešće primarne glavobolje su migrena, tenzijska i *cluster* glavobolja. Od primarnih glavobolja tenzijska se smatra najčešćom, migrena najneosposobljavajuća, a *cluster* glavobolja je najrjeđa. Sekundarne glavobolje su one koje su povezane s infekcijom, traumom glave i vrata, kranijalnim ili cervikalnim vaskularnim poremećajima, nevasularnim

intrakranijalnim poremećajima, prestankom uzimanja određenih tvari, psihijatrijskim poremećajima, poremećajima kranija, vrata, očiju, ušiju, nosa, sinusa, ustiju te drugih facijalnih ili kranijalnih struktura. Postoje razni načini liječenja glavobolje, ali najvažnije je razlučiti o kojoj se glavobolji radi. Pri evaluaciji glavobolje važno je diferencijalno dijagnostički isključiti životno ugrožavajuću glavobolju. Neki znaci upozorenja su: fokalni neurološki deficit (koji nije tipična aura), dob iznad 50 godina, edem papile, kočenje vrata, imunokompromitirane osobe, glavobolja u naporu, anamnestički podatak da do sada nije bilo slične glavobolje, prisutnost infekcije, promjena stanja svijesti, u obiteljskoj anamnezi prisutna subarahnoidna hemoragija, primjena određenih

lijekova (npr. antikoagulansi, glukokortikoidi, nesteroidni protuupalni lijekovi), učestala primjena analgetika, konzumiranje određenih droga (npr. kokain, metamfetamin) te eventualna izloženost toksičnim agensima (npr. ugljikov monoksid). Liječenje primarnih glavobolja usmjereno je na prestanak simptoma u akutnom napadu glavobolje (npr. bol, mučnina, povraćanje) te po potrebi preventivno profilaktičko liječenje s ciljem sprječavanja novih ataka glavobolje). Idealan bi lijek trebao omogućiti brzo olakšanje simptoma, biti bez nuspojava ili uzrokovati minimalne nuspojave te pomoći pacijentu da se vrati u svoju dnevnu rutinu. Također u praksi se osim medikamentne analgetske terapije primjenjuju razne nefarmakološke metode (1,2).

MIGRENA I LIJEČENJE MIGRENE

Ukratko, migrena je epizodični poremećaj koja je karakterizirana aurom (tranzitorni neurološki deficit u obliku smetnji govora, vida, osjetnog ili motoričkog deficita), unilateralnom pulzirajućom glavoboljom koja je praćena mučninom i povraćanjem te fotofobijom i/ili fonofobijom. Kod migrene patofiziološki dolazi do aktivacije serotonergičkih i adrenergičkih jezgara u moždanom deblu nakon čega dolazi do širenja vala depolarizacije, a time i aktivacije trigeminovaskularnog sustava. Aktivacija navedenog sustava dovodi do karakteristične glavobolje (3).

Pri akutnom liječenju migrenskih napada postoje nespecifični analgetici (nesteroidni protuupalni lijekovi, opiodi, kombinacije) i specifični lijekovi (triptani, ergot alkaloidi i njihovi derivati). Nespecifični lijekovi dovode do liječenja boli i u drugim bolnim stanjima, dok specifični lijekovi za liječenje migrene nisu učinkoviti u drugim bolnim stanjima (1).

NESPECIFIČNI LIJEKOVI

Nesteroidni protuupalni lijekovi (NSAIL) i neopioidni analgetici

Analgetici, nesteroidni protuupalni lijekovi i acetil salicilna kiselina djeluju na način inhibicije sinteze prostaglandina te mogu utjecati na periferne receptore i otpuštanje medijatora upale. Najučinkovitijima su se pokazali acetilsalicilna kiselina, nesteroidni protuupalni lijekovi, ibuprofen i diklofenak (tablica 1).

Tablica 1.

Lijekovi i preporučene doze za liječenje akutnog napada migrene prema razini dokaza A. (modificirano prema: Evers S, Afra J, Frese A i sur. EFNS guideline on the drug treatment of migraine-revised report of an EFNS task force. Eur J Neurol 2009;16(9):968-81)

Lijek	Doza
Acetil salicilna kiselina, ASA	1000 mg <i>per os</i>
Ibuprofen	200-800 mg
Naproxen	500-1000 mg
Diklofenak	50-100 mg
Paracetamol	1000 mg <i>per os</i>
Kombinacija ASA i kofein	200-250/50 mg

Ovi lijekovi pokazuju dobru toleranciju, širok raspon doza i relativno malo nuspojava.

Acetil salicilna kiselina (ASA) učinkovita je u dozi od 1000 mg. Ibuprofen djeluje u dozama od 200 do 1000 mg, premda se učinkovitom pokazala doza iznad 400 mg. Paracetamol pokazuje učinkovitost u dozi od 1000 mg. Također postoje fiksne kombinacije ASA, paracetamola i kofeina te aspirina i metoklopramida koje su također učinkovite u liječenju migrenskih ataka. Pravilo je da se navedeni lijekovi primijene što prije!

Kontraindikacije: analgetici i NSAIL kontraindicirani su u pacijenata s hemoragičnom dijatezom, poremećajem koagulacije, ulkusom želuca ili duodenuma, lezijom jetre ili bubrežnom insuficijencijom. Određeni NSAIL kontraindicirani su u pacijenata s kongestivnim srčanim zatajenjem. Svi navedeni lijekovi (osim paracetamola) kontraindicirani su u trudnoći, posebno u prvom trimestru. ASA je kontraindicirana u djece mlađe od 16 godina zbog moguće pojave Reyevog sindroma.

Nuspojave: gastrointestinalne tegobe, somnolencija, astenija, poremećaji u krvnoj slici, osip, urtikarija te rijetko anafilaktična reakcija (1,4).

Opiodi

Opiodi su učinkoviti u liječenju migrenoznih napada koji ne reagiraju na prije navedene analgetike te ne mogu primiti ergot derivate ili triptane. Od postojećih opioidnih lijekova primjenjuju se najčešće tramadol, dihidrokodein, kodein. Od jakih opioda postoje oksikodon, servedol, buprenorfin, fentanil, hidromorfin. Zbog velikog rizika prekomjerne upotrebe lijekova preporuča se opioide primijeniti do 2 puta u tjedan dana (4,5).

Antiemetici

Antiemetici se u akutnom napadu migrene koriste za prestanak mučnine te sprječavanje povraćanja. Od antiemetika se najčešće koristi metoklopramid i dom-

peridol. Kada se primijeni metoklopramid peroralno, ima i analgetski učinak. Primjenjuje se u dozi od 10 do 20 mg. Put primjene može biti oralni, intramuskularni, intravenski ili supkutani, a intravenska se primjena pokazala učinkovitijom. Kontraindikacije za primjenu metoklopramida su u pacijenata s feokromocitomom, epilepsijom te u pacijenata kod kojih metoklopramid može potencijalno uzrokovati ekstrapiramidne reakcije. Domperidol se koristi u djece u dozi od 10 mg (1,4).

SPECIFIČNI LIJEKOVI

Triptani

Triptani su agonisti serotoninских 1 b/1d receptora. Navedeni su u tablici 2. U Hrvatskoj su dostupni sumatriptan (nazalni sprej 20 mg, tablete 50 mg), zolmitriptan (rastopive tablete 2,5 mg, tablete 2,5 mg), rizatriptan (oralni liofilizat od 5 i 10 mg), eletriptan (tbl 20 i 40 mg).

Tablica 2.
Vrste triptana (lijekovi tiskani u boldu dostupni su u Hrvatskoj).

Lijek	Doze, način primjene
Sumatriptan	25, 50 , 100 mg - <i>per os</i> 25 mg - supositoriji 10, 20 mg - nosni sprej 6 - supkutano
Zolmitriptan	2.5 , 5 mg - <i>per os</i> 2.5, 5 mg - nosni sprej
Naratriptan	2.5 mg <i>per os</i>
Rizatriptan	10 mg per os
Almotriptan	12.5 mg per os
Eletriptan	20,40 mg per os
Frovatriptan	2.5 mg

Odluka koji triptan primijeniti je individualna i ovisi o odgovoru na liječenje svakog pacijenta. Važno je napomenuti da kada jedan triptan nije uspješan treba ga zamijeniti drugim triptanom. Put primjene ovisi o izraženoj mučnini i/ili povraćanju. Triptani djeluju poticanjem izlučivanja vazoaktivnih tvari i posljedično uzrokuju vazokonstrikciju krvnih žila mozga uz blokiranje puteva boli u moždanom deblu (4). Navedeni lijekovi učinkoviti su u liječenju srednje teškog do teškog migrenskog napada ili u napada kod kojeg nije došlo do poboljšanja nakon primjene nespecifičnih analgetika. Triptani utječu i na glavobolju te na prateće simptome kao što su foto/fonobija i mučnina i/ili povraćanje. Njihova primjena preporuča se što ranije u ataci glavobolje. Smatra se da su triptani učinkoviti u liječenju čak 60 % napadaja koji ne prolaze na primjenu NSAIL.

Kontraindikacije: triptani su kontraindicirani u pacijenata s ishemijskom miokarda, preboljelom infarktom miokarda, vazospazmom koronarnih krvnih žila, nekontroliranom hipertenzijom, WPW sindromom, određenim srčanim aritmijama, u pacijenata s prethodno preboljelom moždanim udarom ili tranzitornom ishemijskom atakom, bazilarnom ili hemiplegičnom migrenom, perifernom vaskularnom bolešću te u pacijentica koje su trudne i doje.

Nuspojave: parestezije, bol u prsima, mučnina, umor (1,4).

Ergot alkaloidi i njihovi derivati

Ergot alkaloidi i njihovi derivati (najpoznatiji dihidroergotamin, DHE) bili su primjenjivani intenzivnije prije primjene triptana. Navedeni lijekovi imaju veći afinitet prema 5HT_{1a}, 5HT₂ receptorima nego triptani što dovodi do izraženijih nuspojava. Preporučene doze ergot alkaloida ne smiju se prekoračiti, a liječenje se ne bi trebalo ponavljati u intervalima kraćim od 4 dana. Također, pacijenti koji koriste derivate ergota više od 2-3 dana/tjedan mogu razviti tzv. *rebound* glavobolju. To je razlog da se radije preporuča primjena triptana umjesto derivata ergota.

Kontraindikacije: periferna vaskularna bolest, cerebrovaskularne bolesti, koronarna bolest, mitralna stenozna, Raynaudov sindrom, poremećaj jetre i bubrega ili zatajenje jetre i bubrega, sepsa, nekontrolirana hipertenzija, hipertireoza, trudnoća, dojenje, porfirija.

Nuspojave: gastrointestinalne tegobe, parestezije bolovi u prsima, neuropatija, fibroza perikarda, pleure i peritoneuma (1,4).

Pri liječenju migrene razlikuje se liječenje akutnih ataka i profilaktičko liječenje u cilju sprječavanja pojave novih ataka. Prije nego se krene s akutnim liječenjem važno je razlučiti o koliko teškom tipu atake migrene se radi (1):

- Blagi napad migrene – pacijent je svijestan glavobolje, ali se može vratiti u svoju dnevnu rutinu
- Srednje teški napad – glavobolja znatno ometa dnevne aktivnosti, ali nije potpuno onesposobljavajuća
- Teški napad migrene – glavobolja ograničava dnevne aktivnosti ili ih pogoršava
- Migrenski status – jaka glavobolja koja traje dulje od 72 sata (1).

Na temelju nekoliko randomiziranih, placebo kontroliranih studija uspješnim liječenjem akutne migrene smatra se:

- Prestanak boli nakon 2 sata
- Poboljšanje simptoma od srednje teške do blage glavobolje ili do potpunog prestanka glavobolje nakon 2 sata
- Učinkovitost liječenja u dvije od tri atake migrene

- Nakon primjene lijekova ne dolazi do ponovog javljanja glavobolje ili potrebe za ponovnim uzimanjem analgetika unutar 24 sata od uspješnog tretmana.

Pri akutnom napadu migrene potrebno je:

1. Napade liječiti brzo (potrebno je educirati pacijente da započnu liječenje što je prije moguće);
2. Upotrijebiti lijekove koji nemaju nuspojava ili će imati minimalne nuspojave u terapijskoj dozi:
 - **Blagi ili srednje teški napad migrene** – preporuča se primjena nesteroidnih protuupalnih lijekova ili kombinacija aspirina i paracetamola i kofeina. U slučaju pojave mučnine primjenjuju se antiemetici, najčešće metoklopramid i domperidol (kod odraslih metoklopramid). U slučaju daljnje boli mogu se primijeniti triptani
 - **Srednji ili teški napad migrene** – koriste se specifični lijekovi (triptani, dihidroergotamini)
 - **Migrenski status** – pacijente u ovom slučaju treba zadržati u hitnoj službi ili hospitalizirati. U slučaju migrenskog statusa potrebno je razmotriti neuroradiološku obradu, korekciju metaboličkih parametara (ako je potrebno), detoksikaciju, parenteralno primijeniti analgetike, NSAIL i antiemetike u maksimalnoj dnevnoj dozi, sedative (npr. diazepam 5-10 mg), po potrebi neuroleptike ili kortikosteroide (npr. 50-100 mg prednizona ili 10 mg deksametazona). Važno je pacijenta nadzirati zbog moguće hipotenzije, sedacije i distoničkih reakcija (1,3,4).
 U slučaju nemogućnosti primjene peroralnih lijekova zbog mučnine i/ili povraćanja preporuka je lijekove primijeniti intravenski/supkutano/intramuskularno (tablica 3).
3. Potrebno je minimalizirati upotrebu lijekova sljedeće linije u slučaju da ne dolazi do regresije glavobolje. Radije se preporuča primjena veće inicijalne doze.

Tablica 3.

Vrsta migrenoznog napada i preporučeno liječenje.
 (modificirano prema: Vuković Cvetković V, Bašić Kes V, Šerić V i sur. Evidence based guidelines for treatment of primary headaches – 2012 update. Acta Clin Croat 2012; 51:323-378).

Vrsta napada	Liječenje
Blagi do srednje teški napad migrene	<ul style="list-style-type: none"> • nesteroidni protuupalni lijekovi ili kombinacija aspirina i kofeina i paracetamola • u slučaju mučnine i povraćanja: metoklopramid 10 mg
Srednji ili teški napad migrene)	<ul style="list-style-type: none"> • triptani ovisno o dostupnosti ili rjeđe derivati ergota
Migrenski status	<ul style="list-style-type: none"> • razmišljati o hospitalizaciji • korekcija metaboličkih parametara (ako je potrebno) • detoksikaciju • parenteralno primijeniti analgetike, NSAIL i antiemetike u maksimalnoj dnevnoj dozi, sedative (npr. diazepam 5-10 mg), po potrebi neuroleptici ili kortikosteroide (npr. 50-100 mg prednizona ili 10 mg deksametazona).

4. Pacijente je potrebno educirati o potencijalnoj glavobolji zbog povećane primjene analgetika (1).

PREVENCIJA MIGRENSKIH NAPADA

Prije početka preventivnog, tj. profilaktičkog liječenja migrene važno je ustanoviti kod kojih je pacijenata potrebno provesti profilaktičke mjere. Preventivne mjere potrebno je provesti

- kod pacijenata narušene kvalitete života
- kod pacijenata koji imaju 2 ili više napada mjesečno
- kod pacijenata s migrenskim napadima koji ne odgovaraju na akutno liječenje
- kod pacijenata kod kojih su aure česte, dugotrajne i neugodne.

Profilaksa migrene smatra se uspješnom ako je učestalost migrenskih napada smanjena na 50 % u prvih 3 mjeseca liječenja.

U prevenciji migrenoznih napada preferira se monoterapija. Preventivna terapija uključuje primjenu beta-blokatora, blokatora kalcijevih kanala, antiepileptičnih lijekova, nesteroidnih antireumatika i antidepresiva.

Beta blokatori su učinkoviti u prevenciji migrene, posebno metoprolol u dozi od 50 do 100 mg te propranolol u dozi 40 do 240 mg/dan.

Od **blokatora kalcijevih kanala** najčešće se primjenjuje nespecifični blokator kalcijevih kanala – flunarizin u dozi od 5 do 10 mg/dan.

Od **antiepileptičkih lijekova** mogu se primijeniti valproat u minimalnoj dozi od 600 mg te topirammat u dozi 25-100 mg.

Od **antidepresiva** u profilaksi migrene daje se jedino amitriptilin u dozama između 10 i 150 mg/dan.

Od **NSAIL** pokazano je da ASA u dozi od 200 do 300 mg/dan može prevenirati migrenozne atake, kao i naproksen u dozi od 300 mg (4-6).

Tablica 4.

Preporučeni lijekovi za prevenciju migrenoznih napada prema razini dokaza A (modificirano prema: Evers S, Afra J, Frese A i sur. EFNS guideline on the drug treatment of migraine-revised report of an EFNS task force. Eur J Neurol 2009; 16(9):968-81).

Skupina lijeka	Lijek izbora
Beta blokatori	Metoprolol 50-100 mg Propranolol 40-240 mg
Blokatori kalcijevih kanala	Flunarizin 5-10 mg
Antidepresivi	Valproat 500-1800 mg Topirammat 25-100 mg

U tablici 4 prikazane su navedene skupine lijekova i izbor lijeka za prevenciju migrenoznih napada.

TENZIJSKA GLAVOBOLJA I LIJEČENJE TENZIJSKE GLAVOBOLJE

Tenzijska glavobolja najčešća je primarna glavobolja. Najčešće je karakteristika stezanja, locirana bilateralno, obično nije praćena mučninom i/ili povraćanjem, može biti praćena blagom foto/fonofobijom. Prema Međunarodnoj klasifikaciji glavobolja postoji više podvrsta ove glavobolje (2,7).

Za liječenje tenzijske glavobolje najčešće se koriste nespecifični analgetici ili u kombinaciji s kofeinom. Primjena triptana, opioidnih analgetika nije potrebna u ovom slučaju. Važno je izbjeći prekomjernu upotrebu analgetika zbog moguće pojave glavobolje uzrokovane prekomjernom upotrebom analgetika (2,7) (tablica 5).

Tablica 5.

Preporuke za akutno i preventivno liječenje tenzijske glavobolje (modificirano prema: Bendtsen L, Evers S, Linde M i sur. EFNS guideline on the treatment of tension-type headache - report of an EFNS task force. Eur J Neurol 2010;17(11):1318-25.

Akutno liječenje	Preventivno liječenje
Paracetamol 500-1000 mg Aspirin 500-1000 mg U slučaju perzistiranja tegoba: NSAID (npr. ibuprofen u dozi 800 mg)	Amitriptilin 25-75 mg

LIJEČENJE AKUTNOG NAPADA TENZIJSKE GLAVOBOLJE

Liječenje akutnog napada može se započeti primjenom paracetamola u dozi 500-1000 mg ili aspirina u dozi 500-1000 mg. U slučaju perzistiranja tegoba mogu se primijeniti i nesteroidni protuupalni lijekovi (npr. ibuprofen u dozi od 800 mg).

U slučaju neučinkovitosti prije navedenih lijekova mogu se primijeniti kombinacije analgetika, npr. acetil salicilna kiselina ili paracetamol s kofeinom, ali je važno ograničiti njihovu primjenu zbog moguće pojave glavobolje uzrokovane prekomjernom upotrebom analgetika.

PREVENTIVNO LIJEČENJE TENZIJSKE GLAVOBOLJE

U prevenciji tenzijske glavobolje učinkovitost je pokazao antidepresiv amitriptilin u dozi od 25 do 75 mg/dan. Osim njega mogu se primijeniti i ostali antidepresivi kao što su mirtazapin i venlafaksin (1,7).

LIJEČENJE CLUSTER GLAVOBOLJE I OSTALIH TRIGEMINALNIH AUTONOMNIH CEFALGIJA

Cluster glavobolja je najmanje učestala od primarnih glavobolja, ali njeni simptomi su teški. Prema Međunarodnoj klasifikaciji glavobolja uz ostale glavobolje spada u trigeminalne autonomne glavobolje. Takva vrsta glavobolja karakterizirana je unilateralnom, kratkotrajnom boli lokaliziranoj u području inervacije trigeminusnog živca. Praćena je autonomnim simptomima (npr. lakrimacija, kongestija nosa, znojenje lica). Patofiziološki mehanizam za sada nije u potpunosti jasan, ali smatra se da dolazi do strukturnih i funkcijskih poremećaja u hipotalamusu, koje su posljedica aktivacije trigeminovaskularnog sustava (1,8).

Akutno liječenje cluster glavobolje i ostalih autonomnih trigeminalnih glavobolja

U akutnoj fazi učinkovitom se smatrala primjena 100%-tnog kisika na masku 6-12 L tijekom 15 minuta u sjedećem položaju (1). Obično nakon 30-tak minuta dolazi do smanjenja boli u 60 % pacijenata. Smatra se da kisik reducira bol jer dovodi do cerebralne vazokonstrikcije i smanjenja neurogene upale. Također, učinkovitim se pokazala i upotreba zomitriptana u dozi od 10 mg. Od ostalih lijekova mogu se primijeniti lidokain kapi za nos, te derivati ergota, no njihova je učinkovitost manja (1,9) (tablica 6).

Tablica 6.

Preporuka za akutno i preventivno liječenje cluster glavobolje prema razinama dokaza A. (modificirano prema: May A, Leone M, Afra J i sur. EFNS guidelines on the treatment of cluster headache and other trigeminal-autonomic cephalalgias. Eur J Neurol 2006 Oct;13(10):1066-77).

Akutni napad cluster glavobolje	100 %-tni kisik Sumatriptan 6 mg supkutano Sumatriptan 20 mg nazalno Zolmitriptan 5-10 mg nazalno
Preventivno liječenje cluster glavobolje	Verapamil Kortikosteroidi

PREVENTIVNO LIJEČENJE CLUSTER GLAVOBOLJE I OSTALIH AUTONOMNIH TRIGEMINALNIH GLAVOBOLJA

Blokatori kalcijevih kanala

Od preventivnih lijekova kao lijek prvog izbora je kalcijev blokator - verapamil u dozi 240-960 mg/dan. Nuspojave verapamila uključuju hipotenziju, bradikardiju, konstipaciju, periferne edeme. Da bi se spriječila pojava navedenih nuspojava važno je postupno uvoditi lijek (preporučena početna doza je 120 mg/dan) (1,9).

Kortikosteroidi

Kortikosteroidi se također prepisuju u liječenju *cluster* glavobolje. Dovode do remisije, smanjene učestalosti i intenziteta boli. Najčešće se primjenjuje prednizon u dozi 50-60 mg tijekom 2-3 dana te smanjivanjem doze za 10 mg svaka 2-3 dana. Liječenje kortikosteroidima ne bi trebalo trajati duže od 3 tjedna (tablica 6).

Litij

Treća vrsta lijeka koja se može koristiti je litij s čijom primjenom treba biti oprezan zbog nuspojava (tremor, proljev, konfuzija, leukocitoza). Ako se litij i primjenjuje češće se primjenjuje u manjim dozama uz verapamil. Početna doza je 300 mg, do 900 mg na dan. Koncentracija litija u serumu ne bi trebala biti veća od 1,2 mmol/L.

Antiepileptici

Od antiepileptika se najčešće primjenjuju valproat i topiramid. Valproat se primjenjuje u dozi 500 – 2000 mg u dvije podijeljene doze, a topiramid 50-200 mg u dvije podijeljene doze.

U slučaju refraktornih *cluster* glavobolja, koje ne reagiraju na navedenu preventivnu terapiju, pacijenti se mogu uputiti na neurokirurško liječenje, ako zadovolje kriterije za takvo liječenje. Kriteriji za refraktornu *cluster* glavobolju uključuju: rezistenciju na farmakoterapiju, glavobolja isključivo na istoj strani, bol u oftalmičnoj regiji n. trigeminusa, pacijenti sa stabilnom osobnošću i psihološkim profilom s malom tendencijom somatizaciji. Neke od operacija uključuju: radiofrekventnu termokoagulaciju trigeminalnog ganglija, *deep brain* stimulaciju u području hipotalamusa, mikrovaskularnu dekompresiju (1,9).

OSTALE METODE LIJEČENJA PRIMARNIH GLAVOBOLJA

Usprkos brojnim lijekovima kojima je moguće liječiti glavobolje, sve se veća važnost pripisuje komplementarnim metodama - promjenama u prehrani, životnom stilu, alternativnim terapijama kao što su bihevioralna terapija, akupunktura i primjena botulinum toksina. U početku liječenja jako je važno educirati pacijenta o njegovoj vrsti glavobolje, načinu liječenja akutne faze te objasniti potencijalne okidače (*triggers*) glavobolje. Neka su istraživanja pokazala učinkovitost bihevioralnog načina liječenja (*biofeedback*, tehnike relaksacije, kognitivno bihevioralna terapija). Što se prehrane tiče upotreba riboflavina koenzima Q dovela je do smanjenog broja migrenoznih napada, kao i primjena magnezija. Kod migrenskih ataka uočeno je da promjena životnog stila, prestanak pušenja i izbjegavanje stresora dovodi do smanjenog intenziteta i smanjene pojavnosti migrenskih napadaja. Također, izbjegavanje

određene vrste hrane (kava, čaj, čokolada) pridonosi mogućnosti smanjenja migrenskih napada jer mogu djelovati kao okidači. Iste preporuke vrijede za tenzijsku i za *cluster* glavobolju (1,6,10).

Akupunktura u liječenju glavobolja

Uloga akupunkture je dosta dugo bila kontradiktorna u liječenju glavobolja. Nedavna istraživanja pokazala su njenu učinkovitost u liječenju glavobolja (posebno migrene i tenzijske glavobolje). Tradicionalna kineska medicina ima dva dijagnostička okvira za glavobolje: *meridijanska dijagnoza* koja je temeljena na lokaciji boli i meridianima koji prolaze kroz nju te *dijagnoza sindroma* koja ovisi o vanjskim i unutarnjim faktorima i karakteristikama boli. Akupunktura je i kompleksni proces koji uključuje interakciju pacijenta i liječnika. Pokazano je da je liječenje akupunkturu bilo učinkovitije u smanjenju trajanja migrenskih ataka u odnosu na flufenazain (kalcijev antagonist) kao i smanjenju učestalosti migrenskih ataka. Također, pokazana je veća učinkovitost akupunkture u odnosu na standardnu terapiju kod tenzijske glavobolje (10,11).

Liječenje botulinum toksinom tip A

Stručna skupina Sekcije za glavobolje Hrvatskog neurološkog društva i Hrvatsko društvo za neurovaskularne poremećaje donijela je 2018. Prijedlog preporuka za profilaktičko liječenje bolesnika s kroničnom migrenom botulin toksinom A. *Clostridium botulinum* blokira oslobađanje neuromuskularnih transmisera, pretpostavlja se mehanizmom blokiranja perifernih podražaja prema središnjem živčanom sustavu što inhibira centralnu senzitivaciju i nastanak boli. Kriteriji koji određuju pacijente kod kojih se može provesti liječenje kronične migrene botulinum toksinom A moraju imati postavljenu dijagnozu kronične migrene prema Međunarodnoj klasifikaciji glavobolje: glavobolja najmanje 15 dana u posljednja tri mjeseca, najmanje 8 dana u mjesecu glavobolja ima značajke migrene bez aure i/ili migrene s aurem i/ili glavobolja koju se uspješno tretira triptanima na početku za koju se vjeruje da je migrena; prethodno neuspješno provedena profilaktička terapija s najmanje 2 peroralna lijeka koji se koriste za profilaktičko liječenje migrene; kod pacijenta je riješeno pitanje o ovisnosti o analgeticima. Primjena botulin toksina je intramuskularna u dozi od 0,1 mL na 31 mjesto. Preporučeni vremenski razmak za sljedeću aplikaciju je 3 mjeseca (12).

ZAKLJUČAK

Glavobolje su jedno od najčešćih stanja u neurologiji, posebno u hitnoj službi. Ovisno o vrsti glavobolja njihovo liječenje može biti nespecifično i specifično. Pri evaluaciji glavobolje važno je razlučiti primarnu od se-

kundarne glavobolje, a prema tome i liječiti bolesnika. Kod primarnih glavobolja, koje su učestale važno je i prevenirati nove napade. Također se uz komplementarne metode liječenja glavobolja sve više ističe i promjena stila života i životnih navika.

L I T E R A T U R A

1. Vuković Cvetković V, Bašić Kes V, Šerić V i sur. Evidence Based guidelines for treatment of primary headaches – 2012 update. *Acta Clin Croat* 2012; 51: 323-78.
2. Peters GL. Pharmacotherapy for Primary Headache Disorders in the Emergency Department. *S Pharm* 2018;43(3):HS2-HS8.
3. UpToDate [Internet]. Pathophysiology, clinical manifestations, and diagnosis of migraine in adults [cited September 10]. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/pathophysiology-clinical-manifestations-and-diagnosis-of-migraine-in-adults>.
4. Evers S, Afra J, Frese A i sur. EFNS guideline on the drug treatment of migraine-revised report of an EFNS task force. *Eur J Neurol* 2009; 16(9): 968-81.
5. UpToDate [Internet]. Acute treatment of migraine in adults [cited September 5]. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/acute-treatment-of-migraine-in-adults>.
6. UpToDate [Internet]. Chronic migraine. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/chronic-migraine>.
7. Bendtsen L, Evers S, Linde M i sur. EFNS guideline on the treatment of tension-type headache - report of an EFNS task force. *Eur J Neurol* 2010; 17(11): 1318-25.
8. UpToDate [Internet]. Cluster headache: Epidemiology, clinical features, and diagnosis. [cited September 9]. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/cluster-headache-epidemiology-clinical-features-and-diagnosis>.
9. May A, Leone M, Afra J i sur. EFNS guidelines on the treatment of cluster headache and other trigeminal-autonomic cephalalgias. *Eur J Neurol* 2006; 13(10): 1066-77.
10. Molsberger A. The role of acupuncture in the treatment of migraine. *CMAJ* 2012; 184(4): 391-2.
11. Schiapparelli P, Allais G, Rolando S i sur. Acupuncture in primary headache treatment. *Neurol Sci* 2011;3 2 (Supl 1): 15-8.
12. Hrvatsko neurološko društvo [Internet]. Prijedlog Sekcije za glavobolju HLZ-HND i Hrvatskog društva za neurovaskularne poremećaje za Preporuke za profilaktičko liječenje kronične migrene botulin toksinom A. [cited September 10]. Available from: <http://hnd.hlz.hr/?p=1716>.

SUMMARY

GUIDELINES FOR TREATMENT OF PRIMARY HEADACHES BY THE CROATIAN SOCIETY FOR NEUROVASCULAR DISORDERS OF THE CROATIAN MEDICAL ASSOCIATION AND CROATIAN SOCIETY FOR PAIN PREVENTION

V. BAŠIĆ KES, M. LISAK, N. GRBIĆ, I. ZAVOREO and M. J. JURASIĆ

Sestre milosrdnice Clinical Hospital Centre, Department of Neurology, Reference Centre for Headache of the Ministry of Health, Reference Centre for Diagnostic and Therapy of Acute and Chronic Pain of Ministry of Health, Reference Center for Neurovascular Disorders of Ministry of Health, Reference Centre for Neuroimmunology and Neurogenetics of the Ministry of Health, Zagreb, Croatia

Introduction: Headache is one of the most common neurologic conditions, which means that there is a great need for medications and other methods of headache treatment for acute pain relief and chronic prevention of headache. **Aim:** Knowing that headache is one of the most common conditions, we wanted to summarize its treatment. **Methods:** We performed MEDLINE search about treatment of primary headaches. We also explored HRČAK, the Croatian scientific base. **Results:** We found articles in both scientific bases, but we chose only the most systematized ones. **Discussion:** According to the International Headache Classification, there are two main types of headaches: primary headaches (migraine and its subtypes, tension type headache and its subtypes, trigeminal autonomic cephalgias) and secondary headaches (attributed to infection, head or neck trauma, cranial or cervical vascular disorders, non-vascular intracranial disorders, substance withdrawal, psychiatric conditions, pain attributed to disorders of the cranium, neck, eyes, ears, nose, sinuses, teeth, mouth or other facial or cervical structures). When managing diagnosis of primary headache, it is important to make a difference between primary and secondary headache, manage the right diagnosis of primary headache, and decide on the right treatment for acute or preventive phase of headache. The most widely used medications in headache treatment are nonspecific analgesics, which can treat headache but also other pain disorders. Specific headache medications include those that can treat only a specific type of headache. Besides these, there are other methods in headache treatment, which include lifestyle modification, avoiding provocative factors, acupuncture, and treatment with botulinum toxin. **Conclusion:** For primary headache treatment, it is important to establish the accurate diagnosis and act fast in treatment of acute headache attack. For some patients, it is important to start prophylactic treatment but also try to prevent medication overuse headache. When treating a headache of any kind, it is also important to take the whole picture of a patient and his/her comorbidities and think of the possible side effects. Lifestyle modification and some complementary methods can help us in treating chronic headaches.

Key words: primary headache, treatment, migraine, tension headache, cluster headache