

Dijagnostički i terapijski pristup pri glavoboljama

Diagnostic and Therapeutic Approach to Headaches

DAVOR JANČULJAK

Klinika za neurologiju, KBC Osijek i Medicinski fakultet Sveučilišta J. J. Strossmayera u Osijeku

SAŽETAK _____ Glavobolja nije samo simptom organskog ili psihičkog poremećaja nego je i zaseban klinički entitet. Dijagnostički kriteriji za sve glavobolje standardizirani su u Međunarodnoj klasifikaciji glavobolja, a temelje se na kliničkim obilježjima glavobolje i popratnih simptoma, dok su druge dijagnostičke pretrage u funkciji isključivanja ili dokazivanja patomorfološkog supstrata. Primarne glavobolje (migrena, glavobolja tenzijskog tipa, trigeminalne autonomne cefalalgije) uzrokovane su poremećajem u antinociceptivnomu mehanizmu središnjega živčanog sustava koji se ne može detektirati makromorfološkim supstratom s pomoću uobičajenih metoda oslikavanja, za razliku od sekundarnih glavobolja. Terapija glavobolja temelji se na postavljenoj dijagnozi. Usmjerena je k akutnom liječenju napadaja boli i popratnih simptoma i na sprječavanje ponavljanja napadaja glavobolje. Liječenje glavobolja može biti farmakološko ili nefarmakološko. Izbor analgetika zasnovan je na kliničkim dokazima i smjernicama za liječenje prema vrsti glavobolje. Postoje opći analgetici koji su primjenjivi u svim kliničkim oblicima glavobolja i specifični lijekovi za pojedine vrste glavobolja (triptani, kortikosteroidi, indometacin). Farmakoprofilaksa glavobolje provodi se specifičnim lijekovima pri čestim ponavljanim ili kroničnim glavoboljama u bolesnika koji slabo reagiraju na akutnu terapiju ili ih glavobolje onesposobljavaju u svakodnevnom životu. Nefarmakološko liječenje obuhvaća različite invazivne i neinvazivne metode liječenja usmjerene na kupiranje boli ili na profilaksu glavobolje.

KLJUČNE RIJEČI: glavobolja, akutna, kronična glavobolja, analgetici, nefarmakološko liječenje glavobolja

SUMMARY _____ Headache is not just a symptom of an organic or psychological disorder, but also a distinct clinical entity. The standard diagnostic criteria for all headache disorders are established according to the International Classification of Headache Disorders and are based mainly on clinical features of headache disorders and their accompanying symptoms, while other diagnostic procedures are used to either exclude or demonstrate a pathomorphological substrate. Primary headaches (migraine, tension-type headache and trigeminal autonomic cephalalgias) are caused by a dysfunctional antinociceptive mechanism in the central nervous system that cannot be detected by a macromorphological substrate using conventional neuroimaging techniques, as opposed to secondary headaches. Treatment of headache varies, depending on the diagnosis. The treatment focuses on acute pain and its concomitant symptoms, as well as on the prevention of recurrent headache episodes. Either pharmacological or non-pharmacological management option may be used for the treatment of headache. The choice of analgesic drug is based on evidence of clinical efficacy and on guidelines for specific headache treatment. There are general analgesics that are used in all clinical forms of headache, as well as drugs specifically designed for certain types of headache disorders (triptans, corticosteroids, indomethacin). Pharmacoprophylaxis of headache with specific drugs is indicated in frequent episodic or chronic headaches in patients who poorly respond to acute therapy or have a reduced quality of life due to headaches. Non-pharmacological treatment includes various invasive and non-invasive methods of treatment focused on pain alleviation or headache prophylaxis.

KEY WORDS: headache, acute, chronic headache, analgesics, non-pharmacological treatment of headache



Dijagnoza glavobolja temelji se na kliničkim kriterijima kojima su obilježeni pojedini klinički entiteti (opis simptoma, pojava, frekvencija i trajanje napadaja boli, lokalizacija i kvaliteta boli), a druge dijagnostičke metode u funkciji su isključivanja ili dokazivanja patomorfološkog supstrata koji dovodi do glavobolje. Glavobolje se dijele prema postojanju detektabilnoga patomorfološkog supstrata na primarne (bez supstrata dokazivog konvencionalnim dijagnostičkim metodama) i na sekundarne (simptom dokazivoga patomorfološkog supstra-

ta). Dijagnostički kriteriji za sve glavobolje detaljno su opisani i standardizirani u Međunarodnoj klasifikaciji glavobolja, koja se neprestano nadopunjuje i mijenja prema novim znanstvenim spoznajama, a trenutačno vrijedi 3. izdanje iz 2018. godine (tablica 1.). U njoj su pojedini klinički entiteti svrstani u zasebne skupine prema zajedničkim patofiziološkim uzrocima i kliničkim obilježjima, s objašnjenjima o potrebi provođenja dodatnih dijagnostičkih postupaka, a u nekim slučajevima i praćenja terapijskog učinka pojedinih lijekova na glavobolju (1).

Akutna novonastala jaka glavobolja

U kliničkoj praksi osobito je važno prepoznati i pravodobno dijagnosticirati te liječiti novonastalu akutnu glavobolju jakog intenziteta (eksplozivna bol poput udara groma – engl. *Thunderclap headache*) (2). Procjenjuje se da takva glavobolja u hitnoj službi ima učestalost do 2% (3). Neki od njezinih uzroka stanja su koja akutno ugrožavaju život (subarahnoidalno krvarenje (SAH), intracerebralno krvarenje ili drugi uzroci što dovode do povišenja intrakranijalnog tlaka).

SAH se klinički prepoznaje bez problema ako se uz akutnu glavobolju jave znakovi meningealnog podražaja bez febriliteta, osobito ako su praćeni i drugim žarišnim neurološkim deficitima i/ili poremećajem svijesti. Teškoće u dijagnozi nastaju ako se ovi klinički znakovi i simptomi javljaju odgođeno, nakon nekoliko sati, kada akutna glavobolja na početku bolesti može biti jedini simptom SAH-a (4). Rjeđe, nagli se početak glavobolje može javiti u trombozi cerebralnih venskih sinusa (5). Za razliku od ishemijskoga moždanog udara, gdje bolesnik na početku bolesti ne mora imati izraženu akutnu glavobolju, u spontanom intracerebralnom krvarenju zbog naglog povišenja intrakranijalnog tlaka češće se javlja jaka glavobolja (6, 7).

Jaka bol u glavi uz febrilitet s meningealnim podražajnim znakovima i sporijim razvojem bolnosti može se javiti i u meningoencefalitisu.

Eksplozivna bol benignog uzroka i s kliničkim ishodom koji ne ugrožava život može se javiti u vezi sa seksualnim odnosom (koitalna ili postkoitalna glavobolja), poslije lumbalne punkcije ili izloženosti toksinima i drogama (ugljični dioksid i kokain) (8). Neke primarne glavobolje mogu imati kliničku sliku akutne, terapijski rezistentne, jake glavobolje (migrena i klusterska (*cluster*) glavobolja), osobito u kronificiranom obliku.

Dijagnostička obrada za akutnu glavobolju u hitnoj službi obuhvaća ove postupke:

a) Uzimanje detaljne anamneze:

1. Vremenski profil
 - vrijeme od nastanka do vrhunca glavobolje
 - uobičajeno vrijeme nastanka glavobolje (godišnje doba, mjesec, menstrualni ciklus, doba dana)
 - učestalost glavobolje
 - trajanje glavobolje
 - stabilnost ili promjenjivost glavobolje tijekom tri mjeseca (kronicitet) ili tijekom života
2. Opisne karakteristike boli (pulsirajuća, pritišćuća, probadajuća, oštra, žareća)
3. Lokalizacija boli (jednostrana, obostrana ili mijenja strane)
4. Intenzitet boli
5. Precipitirajući čimbenici
6. Čimbenici koji pogoršavaju glavobolju
7. Čimbenici koji olakšavaju glavobolju

TABLICA 1. Međunarodna klasifikacija glavobolja Međunarodnog udruženja za glavobolje – 3. izdanje iz 2018. godine (*The International Classification of Headache Disorders, 3rd ed. – ICHD-3*)

Primarne glavobolje

1. Migrena
 - 1.1. Migrena bez aure
 - 1.2. Migrena s aurom (tipična, atipična: moždanog debla, hemiplegična, retinalna)
 - 1.3. Kronična migrena
 - 1.4. Komplikacije migrene (*status migrenosus*, perzistentna aura, migrenski infarkt)
 - 1.5. Vjerojatna migrena
 - 1.6. Epizodni sindromi koji se mogu povezati s migrenom (migrenski ekvivalenti u djece)
2. Tenzijska glavobolja (rijetka i česta epizodna, kronična, vjerojatna)
3. Trigeminalne autonomne cefalalgije
 - 3.1. Klusterska glavobolja (epizodna i kronična)
 - 3.2. Paroksizmalna hemikranija (epizodna i kronična)
 - 3.3. Kratkotrajni unilateralni napadaji neuralgiformne glavobolje (epizodni i kronični)
 - 3.3.1. Kratkotrajni unilateralni napadaji neuralgiformne glavobolje s konjunktivalnom injekcijom i suženjem (SUNCT)
 - 3.3.2. Kratkotrajni unilateralni napadaji neuralgiformne glavobolje s kranijalnim autonomnim simptomima (SUNA)
 - 3.4. *Hemicrania continua* (remitirajuća i neremitirajuća)
 - 3.5. Vjerojatna trigeminalna autonomna cefalalgija
4. Ostale primarne glavobolje (poput groma, probadajuća, hipnička, numularna, nova dnevna perzistirajuća)

Sekundarne glavobolje

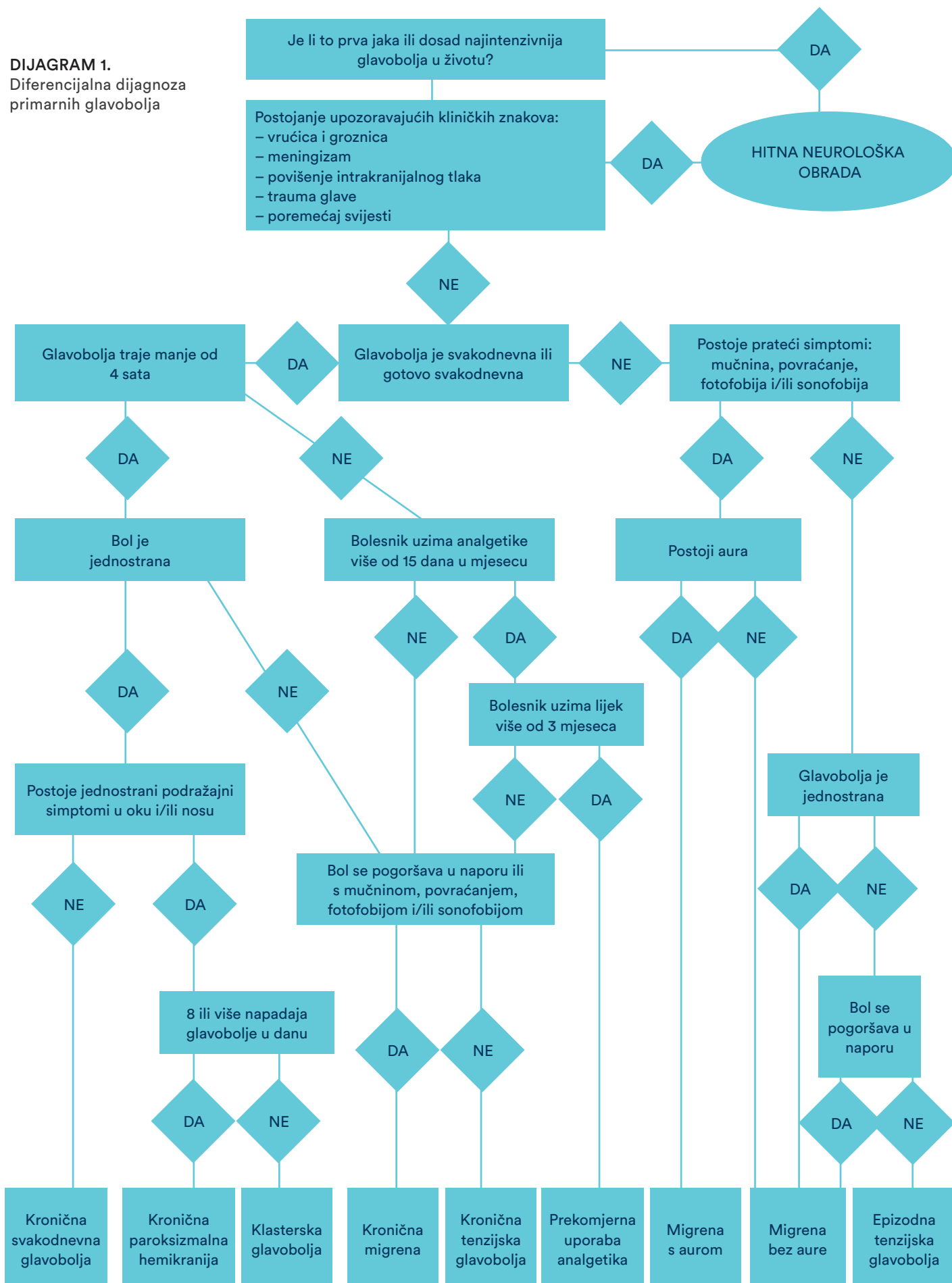
5. Glavobolje uzrokovane traumom glave i/ili vrata
6. Glavobolje uzrokovane kranijalnim ili cervikalnim vaskularnim poremećajem
7. Glavobolje uzrokovane nevaskularnim intrakranijalnim poremećajem
8. Glavobolje uzrokovane supstancijama ili njihovim izostavljanjem
9. Glavobolje uzrokovane infekcijama
10. Glavobolje uzrokovane poremećajem homeostaze
11. Glavobolje ili bol u licu uzrokovane poremećajem kranija, vrata, očiju, ušiju, nosa, sinusa, zuba, usta ili drugih struktura lica i kranija
12. Glavobolje uzrokovane psihijatrijskim poremećajem

Kranijalne bolne neuropatije, druga bol lica i ostale glavobolje

13. Bolne lezije kranijalnih živaca i druga bol lica
14. Ostale glavobolje

8. Učinak dosadašnje farmakološke ili nefarmakološke terapije boli
9. Aura (u migreni)
10. Funkcionalna onesposobljenost bolesnika

DIJAGRAM 1.
Diferencijalna dijagnoza primarnih glavobolja



TABLICA 2. Dijagnostički kriteriji primarnih glavobolja

<p>MIGRENA BEZ AURE</p> <p>A. Barem 5 napadaja koji zadovoljavaju B, C, D i E B. Napadaji glavobolje traju od 4 do 72 sata (tretirani i netretirani) C. Glavobolja ima najmanje 2 od ova 4 obilježja: 1. jednostrana lokalizacija 2. pulsirajući karakter 3. umjerenog do jakog intenziteta boli 4. pogoršanje tjelesnom aktivnošću D. Za vrijeme glavobolje javlja se barem 1 od ovih simptoma 1. mučnina i/ili povraćanje 2. fotofobija i sonofobija E. Ne može se pripisati drugomu poremećaju</p> <p>A</p>	<p>MIGRENA S AUROM*</p> <p>A. Barem 2 napadaja koja zadovoljavaju B i C B. Jedan ili više potpuno reverzibilnih simptoma aure: 1. Vidni 2. Senzorni 3. Govor i/ili jezik 4. Motorički 5. Moždanog debila 6. Retinalni C. Barem 3 od ovih 6 obilježja: 1. Barem 1 simptom aure razvije se postupno > 5 min 2. Dva ili više simptoma nastupe jedan za drugim 3. Pojedini simptom aure ne traje dulje od 5 do 60 min 4. Barem je jedan simptom aure unilateralan 5. Barem je jedan simptom aure pozitivan 6. Glavobolja započinje < 1 sat nakon aure D. Ne može se pripisati drugomu poremećaju</p> <p>A</p>	<p>KLASTERSKA GLAVOBOLJA</p> <p>A. Postoji barem 5 napadaja koji zadovoljavaju kriterije B, C i D B. Jaka ili vrlo jaka jednostrana orbitalna, supraorbitalna i/ili sljepoočna bolnost koja traje između 15 i 180 minuta, neliječena C. Jedno ili oboje od ovoga: 1. barem jedan od ovih simptoma koji su prisutni na strani glavobolje: – konjunktivalna injekcija i/ili suženjem – nazalna kongestija i/ili rinoreja – otekline vjeđe – znojenje čela i lica – mioza i/ili ptoza 2. osjećaj nemira ili agitacije D. Učestalost napadaja kreće se od jednoga svaki drugi dan do osam na dan E. Ne može se pripisati drugomu poremećaju</p> <p>C</p>
<p>B TENZIJSKA GLAVOBOLJA</p>		
<p>RIJETKA EPIZODNA GLAVOBOLJA</p> <p>A. Barem 10 napadaja koji se javljaju < 1x na mjesec (< 12 na godinu) i zadovoljavaju kriterije B – D B. Glavobolja traje od 30 minuta do 7 dana C. Moraju biti prisutna dva od ovih obilježja: 1. bilateralna lokalizacija 2. pritisak ili stezanje (nepulsirajuća bol) 3. blagi ili umjereni intenzitet 4. ne pogoršava se uspinjanjem ili sličnom radnjom D. Ispunjavanje oba ova uvjeta: 1. nema mučnine ni povraćanja 2. nema istodobno fotofobiju i sonofobiju E. Ne može se pripisati drugomu poremećaju</p>	<p>ČESTA EPIZODNA GLAVOBOLJA</p> <p>A. Barem 10 napadaja koji se javljaju prosječno 1 – 14 dana na mjesec tijekom 3 mjeseca, 12 ili više do 180 dana na godinu i zadovoljavaju kriterije B – D B. Glavobolja traje od 30 minuta do 7 dana C. Moraju biti prisutna dva od ovih obilježja: 1. bilateralna lokalizacija 2. pritisak ili stezanje (nepulsirajuća bol) 3. blagi ili umjereni intenzitet 4. ne pogoršava se uspinjanjem ili sličnom radnjom D. Ispunjavanje oba ova uvjeta: 1. nema mučnine ni povraćanja 2. nema istodobno fotofobiju i sonofobiju E. Ne može se pripisati drugomu poremećaju</p>	<p>KRONIČNA GLAVOBOLJA</p> <p>A. Glavobolja se javlja prosječno 15 i više dana na mjesec tijekom 3 mjeseca ili 180 dana i više na godinu B. Traje satima ili danima ili nema remisije C. Moraju biti prisutna dva od ovih obilježja: 1. bilateralna lokalizacija 2. pritisak ili stezanje (nepulsirajuća bol) 3. blagi ili umjereni intenzitet 4. ne pogoršava se uspinjanjem ili sličnom radnjom D. Ispunjavanje oba ova uvjeta: 1. samo jedan od simptoma: fotofobija, sonofobija, blaga mučnina 2. nema umjerene ili jake mučnine ni povraćanja E. Ne može se pripisati drugomu poremećaju</p>

SVI OBLICI TENZIJSKE GLAVOBOLJE MOGU BITI POVEZANI S OSJETLJIVOŠĆU PERIKRANIJALNE MUSKULATURE

Povišena osjetljivost perikranijalne muskulature dokazuje se manualnom palpacijom.

*mora zadovoljiti kriterije za migrenu bez aure B – D

b) Neurološki pregled

komputoriziranu tomografiju (CT) mozga bez kontrasta (nativni CT mozga) (9).

c) Slikovni prikaz

Bolesnicima koji dolaze u hitnu službu s akutnom novonastalom glavoboljom, kao i glavoboljom s neurednim nalazom na neurološkom pregledu (npr., žarišni deficit, poremećaj svijesti i spoznajnih funkcija) treba hitno učiniti

d) Lumbalna punkcija

Bolesnicima koji se javljaju u hitnom prijmu s naglo nastalom jakom glavoboljom i negativnim nalazom nativnog CT-a mozga treba učiniti lumbalnu punkciju da bi se isključilo

TABLICA 3. Farmakoterapija migrene temeljena na znanstvenim dokazima i konsenzusu mišljenja stručnjaka

Terapijski izbor	Akutna terapija (individualna doza)	Profilaktička terapija (raspon dnevne doze)
1. linija	Nesteroidni antireumatici: acetilsalicilatna kiselina (1000 mg po.) ibuprofen (200 – 800 mg po.) naproksen (275 – 550 mg po.) diklofenak (50 – 100 mg po.) ketoprofen (25 – 100 mg po.) [^] Paracetamol (1000 mg po. ili iv.) Kombinirani analgetici: (npr., 210 mg paracetamola, 250 mg propifenazona, 25 mg kofeina i 10 mg kodeinfosfat hemihidrata) ^{^^} Triptani: sumatriptan (50 – 100 mg po.), (#10 – 20 mg in. sprej) zolmitriptan (2,5 – 5 mg po.) rizatriptan (5 – 10 mg po.) eletriptan (40 mg po.)	Beta-blokatori: propranolol (40 – 240 mg po.) metoprolol (50 – 200 mg po.) Antiepileptici: valproat (500 – 1800 mg po.) topiramet (25 – 100 mg po.) Blokatori kalcijevih kanala: flunarizin (5 – 10 po.)
2. linija	^{^^^} Triptani Alkaloidi žiška: dihidroergotamin (0,5 – 1 mg sc., im., iv.)+antiemetik Metamizol (1000 mg po., iv.)	Antidepresivi: amitriptilin (50 – 150 mg po.) venlafaksin (75 – 150 mg po.) duloksetin (60 – 90 mg po.) Beta-blokatori: atenolol (50 – 200 mg po.) bisoprolol (5 – 10 mg po.) timolol (20 – 60 po.) Nesteroidni antireumatik: *naproksen (550 – 1100 mg po.)
3. linija	^{^^^^} Opioidi: tramadol (50 – 100 mg po., im.) tramadol + paracetamol (37,5 + 325 mg po.)	Nesteroidni antireumatik: acetilsalicilatna kiselina (300 mg po.) Antiepileptici: gabapentin (1200 – 1600 mg po.) **lamotrigin (50 – 100 mg po.) Antihipertenzivi: kandesartan (16 – 32 mg po.) lizinopril (20 mg po.) Antihistaminici: [^] ciproheptadin (4 – 8 mg po.) ***Botulinski toksin (155 IU – 195 IU im./aplikacija)
Spasonosna terapija u migrenskom statusu	Sumatriptan 6 mg sc. Neuroleptici: proklorperazin 5 – 10 mg iv., 1 mg/min klorpromazin 5 mg iv. u razmaku od svakih 5 min do 25 mg haloperidol 5 mg/500 mL inf./1 – 3 h Ketorolak (30 – 60 mg im.) Opioidi: petidin (75 – 100 mg im./iv.) + antiemetik Antiemetik: metoklopramid (10 mg iv. tijekom 2 – 3 min, ili u 50 mL inf./15 mL)	Kortikosteroidi: deksametazon (12 – 20 mg iv./im.) jednokratno, može se ponoviti za 24 sata

[^]Lijek izbora u trudnoći.

^{^^}Prvi lijek izbora za umjerenu do jaku migrensku onesposobljenost.

^{^^^}Drugi lijek izbora za blažu do umjerenu migrensku onesposobljenost ako nespecifični analgetici i nesteroidni antireumatici nisu učinkoviti, odnosno nisu podnošljivi u prvoj liniji.

^{^^^^}Opioide redovito treba izbjegavati u liječenju migrene; kratkoročna primjena tramadola ima opravdanost u refraktornoj migreni.

#Jedini oblik triptana registriran za adolescente od 12 do 17 godina (doza od 10 mg intranazalnog spreja nije registrirana u Hrvatskoj).

*Lijek izbora za kratku profilaksu menstrualne migrene.

**Lijek izbora za profilaksu migrene s aurom.

***Za profilaksu kronične migrene, ako ne reagira na najmanje 2 prethodne peroralne profilakse.

Kurzivom su istaknuti lijekovi odnosno pripravci koji nisu registrirani za uporabu u Republici Hrvatskoj.

subarahnoidalno krvarenje (10). Lumbalna punkcija može se sigurno izvesti i bez prethodno učinjenog CT-a mozga ako klinički nema znakova povišenog intrakranijalnog tlaka.

e) Dodatna dijagnostika

Bolesnici s glavoboljom poput udara groma koji imaju negativni nalaz na nativnom CT-u mozga, normalan tlak cerebrospinalnog likvora pri punkciji uz negativne laboratorijske nalaze likvora ne nalažu hitnu angiografiju i mogu se otpustiti iz hitne službe.

Daljnje kliničko praćenje ostvaruje se u dogovoru s bolesnikovim liječnikom obiteljske medicine ili mjerodavnim neurologom (11). Terapija akutne novonastale glavobolje simptomatska je dok se ne otkrije njezin uzrok i ne započne etiološko liječenje, a odabir analgetika ovisi o jakosti glavobolje, kontraindikacijama za primjenu pojedinih lijekova i mogućnosti bolesnika da uzima peroralnu terapiju. Osobito je važno izbjegavati sedativni učinak lijekova koji se daju radi ublažavanja boli kako bi se pratilo stanje svijesti bolesnika.

Jaka akutna glavobolja može navesti bolesnika da se javi u hitan prijam zbog recidivirajućih primarnih glavobolja jakog intenziteta i dugog trajanja napadaja koji ne prolaze na uobičajenu terapiju analgeticima *per os* (12). Tada je liječenje usmjereno na abortivnu spasonosnu terapiju parenteralnim pripravcima. Najveći terapijski problem čine farmakološki rezistentne kronične glavobolje koje su često vezane uz prekomjernu uporabu analgetika, kada se uz spasonosnu terapiju moraju provoditi detoksikacija i zamjena dosadašnjeg analgetika te uvođenje profilaktika.

Primarne glavobolje

Primarne glavobolje jesu heterogena skupina bolnih kliničkih entiteta kojima je zajedničko da im je patogeni uzrok poremećaj u antinociceptivnom sustavu središnjega živčanog sustava. Taj se poremećaj ne može detektirati makromorfološkim supstratom s pomoću uobičajenih metoda oslikavanja. Patofiziološki mehanizmi i klinička slika različiti su. Dijagnoza se postavlja prema kliničkim obilježjima glavobolje i reakciji na terapiju (dijagram 1.). Neke primarne glavobolje javljaju se paroksizmalno (migrena), a druge periodično (klasterska glavobolja). Prema učestalosti, mogu imati epizodni ili kronični oblik, koji se mijenja tijekom vremena. Prema trajanju pojedinog napadaja, kratkotrajne su ako napadaji traju manje od četiri sata ili dugotrajne ako traju dulje (migrena, *hemicrania continua*, kronična tenzijska glavobolja). Mogu uz bol imati i popratne simptome (vegetativne, žarišne ili autonomne) (tablica 2).

{Dijagram 1.} {Tablica 2.}

Migrena

Suvremeno je shvaćanje patogeneze migrene da je uzrokovana neuronskom hiperekscitabilnošću u descendnom nociceptivnom putu u SŽS-u zbog periferne senzitivacije u trigeminovaskularnom kompleksu (13). Ponavljanjem napadaja može nastupiti centralna senzitivacija neurona koja dovodi do kronifikacije glavobolje (14). Posljedice su toga hiperalgezija i kutana alodinija (15). U migreni se javlja neurogena upala s oslobađanjem vazodilatatornih neuropeptida (najviše peptid povezan s genom za kalcitonin (CGRP), manje supstancija P, vazoaktivni intestinalni polipeptid, neurokinin), a osobito je za terapiju važna aktivacija serotoninina (5-HT) (16, 17).

Pri uzimanju anamneze valja ispitati postojanje čimbenika za „okidanje“ napadaja: psihički stres i relaksacija nakon stresa, poremećaji spavanja, vidna, slušna ili mirisna stimulacija, neke namirnice (čokolada, crveno vino, neki si-revi i agrumi), vazodilatatori, atmosferske promjene te promjene menstrualnog ciklusa u žena. Rijetki oblik migrene (familijarna hemiplegična migrena) uzrokovan je genskim mutacijama, ali u nekim obiteljima postoji predispozicija za tipične oblike migrene.

Migrena je česta glavobolja u općoj populaciji. U odraslih osoba u Europi prosječna je životna prevalencija oko 15% (kod žena tri puta češće nego u muškaraca) (18). Najviše bolesnika s migrenom, oko 80%, ima migrenu bez aure (običnu migrenu). Migrena s aurom (klasična migrena) javlja se u 15% bolesnika. Aura je reverzibilni fokalni neurološki deficit koji traje do sat vremena i prethodi migrenskoj glavobolji. Najčešći oblici aure jesu vidni: scintilirajući skotomi i fotopsije. Rjeđe nastaju prolazni jednostrani osjetni i/ili motorički ispadi i poremećaji govora.

Dijagnostički kriteriji za migrenu s aurom i za migrenu bez nje nalaze se na tablici 2.A.

Oni se određuju na osnovi anamnestičkih podataka o karakteru, lokalizaciji, intenzitetu boli, trajanju napadaja, postojanju popratnih simptoma ili opisu aure te podataka o frekvenciji glavobolje iz dnevnika glavobolje koji bolesnik vodi najmanje tri mjeseca. Dopunska je dijagnostička obradba indicirana u bolesnika s neobjašnjivim abnormalnim nalazom pri neurološkom pregledu ili atipičnim glavoboljama, glavoboljama koje brzo mijenjaju frekvenciju ili intenzitet (19).

Pristup u liječenju migrene određuje se prema individualnim potrebama bolesnika. Farmakoterapija može biti usmjerena samo prema suzbijanju akutnog napadaja glavobolje ako su ove rijetke, kratkotrajne i ne uzrokuju veliku onesposobljenost bolesnika. U suprotnome potrebno je uz akutnu terapiju uvesti farmakoprofilaksu. Izbor lijeka treba se temeljiti na znanstvenim dokazima djelotvornosti, individualnoj kliničkoj učinkovitosti i podnošljivosti (tablica 3.) (20, 21).

Akutni napadaji migrene mogu se liječiti specifičnim lijekovima kojima se inhibira samo bol u migreni (triptani i alkaloidi žiška) i nespecifičnim općim analgeticima, nesteroidnim protuupalnim lijekovima, antiemetičima i sedativima. Odluka o primjeni specifične terapije (triptani) ovisit će o terapeutu (u Hrvatskoj će to biti neurolog). On će, na osnovi intenziteta bolnosti koji uzrokuje onesposobljenost i uspješnosti prijašnje terapije, procijeniti individualnu potrebu bolesnika za triptanom.

Triptani su prvi lijek izbora u liječenju akutnoga migrenskog napadaja koji uzrokuje umjerenu ili jaku onesposobljenost. To su agonisti serotonininskog receptora razreda 1B i 1D, jaki vazokonstriktori kranijalnih krvnih žila, inhibitori ekstrasvazacije u neurovaskularnoj upali te inhibitori perivaskularnih ogranaka *n. trigemini* (22). Registrirani su za osobe od 18 do 65 godina, a u Hrvatskoj su dostupni **sumatriptan, zolmitriptan, rizatriptan i eletriptan**.

20 do 30% bolesnika ne reagira povoljno na uporabu triptana u akutnoma migrenskom napadaju (23). Povišenjem doze ne povećava se učinkovitost lijeka, a mogućnost neželjenih učinaka raste. Moguća je zamjena jednog triptana drugime jer imaju različita farmakodinamska i farmakokinetička svojstva. Primjena

TABLICA 4. Diferencijalna dijagnoza trigeminalnih autonomnih cefalalgija

KLINIČKI ENTITET	klinička obilježja											
	SPOL (M : Ž)	PREVALENCIJA %	DOB (GODINE)	TIP BOLI	TRAJANJE NAPADAJA	FREKVENCIJA	LOKALIZACIJA	AUTONOMNI SIMPTOMI	PRECIPITIRA ALKOHOL	UČINAK INDOMETACINA	NOĆNO JAVLJANJE	LIJEK IZBORA
KLASTERSKA GLAVOBOLJA	3 : 1	0,1–0,9	20–40	Probadajuća	15 do 180 minuta	½ do 8/dan u clusteru	Periorbitalna	Ima	++	+/-	++	kisik, sumatriptan sc.
CPH	1 : 3	0,02	20–40	Probadajuća	2 do 30 minuta	5 i više/dan	Orbitalna, temporalna	Ima	+	++	+	indometacin
EPH	1 : 1	0,02	20–40	Probadajuća	2 do 30 minuta	5 i više/dan	Orbitalna, temporalna	Ima	+	++	+	indometacin
SUNCT/SUNA	1,3 : 1	Vrlo rijetka	20–50	Neuralgična	5 do 240 sekunda	3 do 200/dan	Orbitalna, temporalna	Ima	+/-	-	-	-
HEMICRANIA CONTINUA	1 : 1,8	Rijetka	20–30	Stalna	moгуće remisije		Jednostrana polovica	Ima (ne obvezatno)	+	++	+	indometacin

CPH: kronična paroksizmalna hemikranija, EPH: epizodna paroksizmalna hemikranija, SUNCT: kratkotrajni neuralgiformni unilateralni napadaji glavobolje s konjunktivalnom injekcijom i suženjem, SUNA: kratkotrajni neuralgiformni unilateralni napadaji glavobolje s drugim autonomnim simptomima

triptana kontraindicirana je u bolesnika s koronarnom srčanom bolešću i nereguliranom hipertenzijom, kao i u oblicima migrene s motoričkim ispadima i simptomima moždanog debla.

Alkaloidi žiška bili su do pojave triptana jedina specifična terapija za migrenu. Zbog nuspojava i stvaranja ovisnosti u našoj se zemlji ne primjenjuju.

Ako je glavobolja u migrenskom napadaju blažeg intenziteta, odnosno ne dovodi do jačeg stupnja onesposobljenosti, prvi lijek izbora bit će **opći analgetici (acetilsalicilatna kiselina, paracetamol, metamizol)** ili nesteroidni antireumatici. Vrlo je učinkovita primjena **kombinacije analgetika, kofeina i kodeina** (npr., **paracetamola, propifenazona, kofeina i kodeina**). Ako postoji nepodnošljivost ili neučinkovitost ovih lijekova, onda su triptani druga linija liječenja.

Nesteroidni antireumatici (ibuprofen, diklofenak, naproksen) imaju svojstva analgetika neovisno o inhibiciji sinteze prostaglandina. **Naproksen** se preporučuje pri liječenju menstrualne migrene i u odvikavanju od analgetika koji izazivaju povratne (*rebound*) glavobolje (24).

Opioidi se redovito ne rabe u liječenju primarnih glavobolja jer dovode do njihove kronifikacije i slabijeg učinka ostalih analgetika.

Metoklopramid je antiemetik koji ubrzava peristaltiku, što povećava i apsorpciju drugih lijekova u akutnome migrenskom napadaju. Premda se u uobičajenim peroralnim, rektalnim i intramuskularnim dozama mora primijeniti u kombinaciji s drugim analgeticima, postoje naznake da u

iv. dozi ima analgetičko djelovanje u migreni, što se objašnjava antagonističkim djelovanjem na receptore 5-HT₃ (25).

Profilaksu migrenskih napadaja treba započeti ako je frekvencija napadaja 3 i više puta na mjesec, napadaji traju dulje od 48 h, postoji jaka onesposobljenost bolesnika, neugodni popratni simptomi i prema želji bolesnika. Izbor lijeka treba biti u skladu sa smjernicama, prema dokazanoj učinkovitosti, podnošljivosti i dostupnosti (tablica 3.) (20, 21). Profilaktičku terapiju započinjemo niskim dozama lijekova, s postupnim povišenjem doze do postizanja zadovoljavajućeg učinka nakon 8 tjedana. Profilaksa se provodi najmanje 3 do 6 mjeseci, a zatim se doza održavanja postupno snižava i konačno isključuje. Uspjehom u profilaksi migrene smatra se smanjenje učestalosti napadaja ili intenziteta boli za 50% (26). Bolesnicima obično ne treba ponavljati profilaksu, osim ako se učestalost napadaja povećava. Uobičajeno je da se profilaksa provodi kao monoterapija, ali se mogu primijeniti kombinacije dviju različitih skupina lijekova (npr., triciklički antidepresiv i antiepileptik).

Beta-blokatori (propranolol i metoprolol) prvi su lijek izbora u profilaksi migrene (20, 21). U niskim dozama imaju slabo izražene nuspojave (hipotenziju i bradikardiju). Mogu prolazno pojačati glavobolju u prva dva tjedna od početka primjene. Selektivni beta-blokatori (**atenolol i bisoprolol**) imaju slabiji profilaktički učinak od neselektivnih.

Antiepileptici. Djelovanje antiepileptika u profilaksi mi-

grene nije potpuno objašnjeno za razliku od epilepsije. **Valproat-natrij** i **topiramata** učinkovitiji su u profilaksi migrene od ostalih antiepileptika. Međutim, često se pojavljuju nuspojave kao što su alopecija, pretilost, tremor i lezija jetre (valproat) te kognitivne promjene, astenija i parestezije (topiramata). Oba ova antiepileptika mogu imati teratogeni učinak u trudnoći te se s oprezom trebaju davati ženama u fertilnoj dobi (27). **Lamotrigin** je prvi izbor za profilaksu migrene s aurom (28). **Gabapentin** i **pregabalin** primarno su indicirani u liječenju neuropatske boli koja se rijetko javlja u epizodnoj migreni.

Blokatori kalcijevih kanala. Samo je **flunarizin** (nije registriran u Hrvatskoj) učinkovit u profilaksi migrene.

Antidepresivi. **Amitriptilin** se može primijeniti u prevenciji migrenskih napadaja neovisno o antidepresivnom učinku. Indiciran je za bolesnike koji uz migrenu imaju i kroničnu glavobolju tenzijskog tipa (kronična svakodnevna glavobolja). **Venlafaksin** i **duloksetin** dualni su antidepresivi (sprječavaju ponovnu pohranu serotonina i noradrenalina) koji imaju intrinzično analgetsko djelovanje. Specifične blokatore ponovne pohrane serotonina treba izbjegavati zbog serotoninškog sindroma.

Nesteroidni protuupalni lijekovi. **Acetilsalicilatna kiselina** u niskim dozama smanjuje učestalost napadaja do 20% (29). Osobito je korisna primjena **naproksena** nekoliko dana tijekom menstrualnog ciklusa u prevenciji menstrualne migrene.

Antihipertenzivi (kandesartan i lizinopril) uz učinak na hipertenziju smanjuju učestalost napadaja migrene te su korisni pri profilaksi migrene u bolesnika s hipertenzijom.

Antagonisti serotoninskog receptora 5-HT₂. **Metizergid** i **pizotifen** alkaloidi su žiška (nisu registrirani u Hrvatskoj). Zbog nuspojava koje izazivaju mogu se upotrebljavati samo ako zataje druga sredstva, i to ne dulje od tri mjeseca.

Komplementarna profilaktička terapija. Magnezij, riboflavin i koenzim Q10 smanjuju učestalost napadaja u migreni.

Kronična migrena nastaje ako bolesnici imaju najmanje 15 dana glavobolje u mjesec dana tijekom 3 mjeseca, od toga najmanje 8 dana u mjesecu glavobolja ima značajke migrene bez aure i/ili migrene s aurom i/ili se uspješno tretira triptanima na početku glavobolje za koju se vjeruje da je migrena (1). Između glavobolja migrenskog tipa bolesnik može imati druge vrste glavobolja, najčešće tenzijskog tipa. Ovu vrstu glavobolje često prati prekomjerna uporaba analgetika (općih i kombiniranih analgetika, nesteroidnih antireumatika i triptana). Cilj je terapije sniziti frekvenciju glavobolje i regulirati uporabu analgetika. Ako ponovljena peroralna farmakoprofilaksa nije učinkovita, može se u kroničnoj migreni (ne i u epizodnoj) primijeniti i **botulin toksin A**.

Blokada velikog okcipitalnog živca s lokalno apliciranim anestetikom kratkoročno može ublažiti bol u migrenskoj glavobolji, smanjiti broj dana glavobolje i potrebu za uzimanjem analgetika, ali ne skraćuje trajanje napadaja migrene (30).

Za profilaksu epizodne i kronične migrene u fazi kliničkih istraživanja bila su monoklonska protutijela na molekulu CGRP (engl. *Calcitonin Gene-Related Peptide*): *fremanezumab* (TEV-48215), *galcanezumab* (LY2951742) i *eptinezumab* (ALD403) te receptor CGRP-a *erenumab* (AMG-334) (31). U SAD-u je u svibnju 2018. registriran **erenumab**, a u rujnu 2018. **fremanezumab** za profilaksu epizodne i kronične migrene.

Migrenski status nastaje kada migrenski napadaj traje duže od 72 sata unatoč primjeni dotad efikasne terapije. Spasonosna terapija prikazana je na tablici 3. i redovito nalaže praćenje u bolničkim uvjetima.

Tenzijska glavobolja

Glavobolja tenzijskog tipa najčešća je epizodna glavobolja u općoj populaciji, koja se očituje pritišćućom ili stežućom boli obostrano u glavi i može biti povezana s bolnom osjetljivošću mišića mekog oglavka. Prema učestalosti glavobolje, može biti rijetka epizodna (manje od 12 dana na godinu), česta epizodna (1 do 14 dana u mjesecu) ili kronična (više od 15 dana u mjesecu). Dijagnostički kriteriji za sva tri oblika tenzijske glavobolje prema Međunarodnom udruženju za glavobolje prikazani su na tablici 2.B (1).

U patofiziologiji uz emocionalno neugodni doživljaj (psihičku tenziju) vjerojatniji je uzrok glavobolje periferna bolna senzitivacija na nebolne podražaje (32). U glavobolji koja je povezana s poremećajem perikranijalne muskulature primarni miofacijalni nociceptor povećava bolnu osjetljivost descendentnog antinociceptivnog sustava, a osobito je zahvaćen trigeminalni *nucleus caudalis* (33). U kroničnom obliku zahvaćene su i strukture ascendentnoga nociceptivnog sustava koje zbog centralne senzitivacije dobivaju bolni podražaj iz mezencefalona. U medijalnom se talamusu remeti serotoninergička neurotransmisija prema korteksu, što se očituje kompleksnim simptomima koji prate kronični oblik glavobolje (poremećaji raspoloženja, sna i libida) (34). Centralni metabolizam serotonina nije bitno poremećen u tenzijskoj glavobolji, za razliku od migrene (35).

Liječenje tenzijske glavobolje sastoji se u uklanjanju okidača za glavobolju: organskih – bolesti zuba, sinusa, muskulature oko zglobova i vrata; te psihogenih – stresa, anksioznosti i depresije.

Akutna bol liječi se nespecifičnom analgetskom terapijom koja je slična onoj u migrenskoj glavobolji (osim triptana). Doze lijekova često se moraju povisiti i uzimaju se dulje

TABLICA 5. Liječenje klusterske glavobolje

Terapijski izbor	Akutna farmakoterapija (individualna doza)	Profilaktička farmakoterapija (raspon dnevne doze)
1. linija	Inhalacija 100%-tnog kisika (7 L/min tijekom 15 minuta) Triptani: sumatriptan (6 mg sc., 20 mg intranazalni sprej) <i>zolmitriptan</i> intranazalni sprej (5 mg)	Blokatori kalcijevih kanala: *verapamil (240 – 720 mg po.) **Kortikosteroidi: prednizon (početna doza 60 – 100 mg po., sekvencijalno se snižuje za 10 mg do 3 tjedna) deksametazon 2 × 4 mg (po., im., iv.)
2. linija	Triptani: **** <i>zolmitriptan</i> (5 – 10 mg po.) Alkaloidi žiška: <i>dihydroergotamin</i> (1 mg intranazalni sprej ili iv.) Lokalni anestetik: lidokain 4%-tna otopina 1 mL intranazalno	***Litij (600 – 1200 mg po.) Antiepileptici: *topiramet (50 – 200 mg po.) Antagonisti serotonina: **** <i>metizergid</i> (4 –12 mg po.) Hormoni: *melatonin (10 mg po. prije spavanja)
3. linija	Antagonist hormona rasta: oktreetid (100 mcg sc.)	Antiepileptici: *valproat (500 – 2000 mg po.) Kortikosteroidi + anestetik (infiltracija parenteralno subokcipitalno u različitim dozama)
Rezistencija na farmakološku terapiju: neuromodulacija, stereotaktička radiokirurgija, ablativna kirurgija trigeminalne regije		

*Za epizodnu i kroničnu klustersku glavobolju.

**Početna profilaktička terapija koja se može dati samostalno ili u kombinaciji s drugim profilakticima što imaju odgođeno djelovanje.

***Za kroničnu klustersku glavobolju.

****Za epizodnu klustersku glavobolju.

Kurzivom su istaknuti lijekovi odnosno pripravci koji nisu registrirani za uporabu u Republici Hrvatskoj.

nego u migreni, i po nekoliko tjedana. Također se uz analgetsku terapiju daju anksiolitici (benzodiazepini i antidepresivi s anksiolitičkim djelovanjem).

Profilaksa se provodi u kroničnoj tenzijskoj glavobolji. Prvi lijek izbora jest triciklički antidepresiv **amitriptilin** u dozi od 25 do 75 mg na dan (20). Lijek nema analgetsko djelovanje, a neovisno o antidepresivnom učinku smanjuje učestalost kronične glavobolje. Drugi izbor u profilaksi jesu **dualni antidepresivi** (inhibitori pohrane noradrenalina i serotonina) koji imaju i intrinzično analgetsko djelovanje – **venlafaksin** u dnevnoj dozi od 150 mg i **mirtazapin** u dnevnoj dozi od 30 mg. Selektivni inhibitori pohrane serotonina nemaju učinka na sniženje frekvencije kroničnog oblika tenzijske glavobolje (36). Botulin toksin, za razliku od kronične migrene, nema dokazan učinak u profilaksi kronične glavobolje tenzijskog tipa (37).

Trigeminalne autonomne cefalalgije

Skupina vrlo rijetkih kratkotrajnih primarnih glavobolja koja se klinički očituje bolima u, najčešće, distribucijskom osjetnom području trigeminalne inervacije i pojavom autonomnih simptoma (crvenilom oka, suženjem, prolaznim Hornerovim sindromom, rinorejom, poremećajem znojenja) i/ili agitacijom nazvana je skupnim nazivom **trigeminalne autonomne cefalalgije** (38).

Danas se smatra da im uzrok nije poremećaj u simpatičkom odnosno parasimpatičkom autonomnom živčanom sustavu, već u patološkoj aktivaciji struktura u središnjem živčanom sustavu, prije svega hipotalamusa (39, 40).

U tu skupinu glavobolja spadaju **klusterska glavobolja, paroksizmalna hemikranija, iznenadni unilateralni neuralgiformni napadaji glavobolje s autonomnim simptomima i hemicrania continua**.

Ove se glavobolje međusobno razlikuju prema kliničkoj slici, lokalizaciji, trajanju, frekvenciji i distribuciji boli te epidemiologiji i reakciji na terapiju – posebice na indometacin (tablica 4.).

Klusterska glavobolja

Naziv potječe od tendencije nakupljanja (engl. *cluster*) napadaja glavobolje s periodičkim ponavljanjima nakon slobodnog intervala. Epizodne klusterske glavobolje javljaju se ako napadaji traju od sedam dana do godine dana i odvojeni su intervalom bez boli od najmanje mjesec dana. Kronične klusterske glavobolje (15%) traju više od godinu dana s vrlo kratkom (do mjesec dana) ili nikakvom remisijom (41). Za razliku od migrene, češće se javljaju u muškaraca (do 85%). Najčešće se prvi put javljaju u mlađoj i srednjoj dobi, a u žena s kroničnim klasterom i u starijoj dobi (42).

Brojni čimbenici mogu izazvati napadaje klusterske glavobolje: alkohol, lijekovi (koronarni vazodilatatori), psihički stres, izloženost vrućini, preskakanje obroka i predugo spavanje.

Dijagnoza se postavlja na temelju kliničkih kriterija koji su navedeni na tablici 3.C (1).

Liječenje klusterske glavobolje

Farmakoterapija može biti usmjerena prema prekidanju akutnog napadaja i boli te na profilaksu nastanka *clustera* ili njegova skraćivanja (tablica 5.). Izbor liječenja ovisi o učestalosti napadaja glavobolje, kliničkom obliku klusterske glavobolje, dostupnosti lijekova te njihovoj individualnoj učinkovitosti i podnošljivosti. U akutnoj abortivnoj terapiji prednost imaju lijekovi koji brzo djeluju: **inhalacija 100%-tnog kisika** tijekom 15 minuta ili parenteralna primjena **sumatriptana** (supkutanom injekcijom ili intranazalnim spre-

jom). Istodobno s profilaksom napadaja na početku epizodne klusterske glavobolje mogu se za skraćivanje nakupljanja davati peroralno ili parenteralno **kortikosteroidi** tijekom kraćeg razdoblja. U epizodnom klasteru kao profilaksa se najčešće daje blokator kalcijevih kanala **verapamil**, a ako je kontraindiciran ili neučinkovit, **antiepileptici** (topiramet ili valproat). U kroničnoj klusterskoj glavobolji s oprezom se daje litij, pri čemu zbog razvoja nuspojava treba pratiti koncentraciju u serumu. U refraktornim slučajevima mogu se davati neuromodulacija (neurostimulacija vagusnog živca u akutnom napadaju, neurostimulacija okcipitalnog živca ili duboka mozgovna hipotalamička stimulacija u profilaksi kronične klusterske glavobolje), stereotaktička radiokirurgija (gama-nož – engl. *gamma-knife*), ablativna kirurgija trigeminalne regije (perkutana retrogaserijarna rizotomija s pomoću radiofrekvencija i perkutana retrogaserijarna rizoliza s glicerolom) (43, 44).

LITERATURA

- Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS). The International Classification of Headache Disorders. 3. izd. Cephalalgia 2018;38:1–211. DOI: 10.1177/0333102417738202.
- Schwedt TJ. Thunderclap Headache. Continuum (Minneapolis Minn) 2015;21:1058–71. DOI: 10.1212/CON.0000000000000201.
- Kahkeshani K, Sheikh HU. Headache in the Emergency Room. US Neurology 2017;13(2):94–8. DOI: 10.17925/USN.2017.13.02.94.
- Ferro JM, Lopes J, Melo TP i sur. Investigation into the causes of delayed diagnosis of subarachnoid hemorrhage. Cerebrovasc Dis 1991;1:160–4.
- Agostoni E. Headache in cerebral venous thrombosis. Neurol Sci 2004;25(Suppl 3):S206–10. DOI: 10.1007/s10072-004-0287-3.
- Diener HC, Katsarava Z, Weimar C. Headache associated with ischemic cerebrovascular disease. Rev Neurol (Paris) 2008;164:819–24. DOI: 10.1016/j.neurol.2008.07.008.
- Melo TP, Pinto AN, Ferro JM. Headache in intracerebral hematomas. Neurology 1996;47:494–500. DOI: 10.1212/WNL.47.2.494.
- Ferrante E, Tassorelli C, Rossi P, Lisotto C, Nappi G. Focus on the management of thunderclap headache: from nosography to treatment. J Headache Pain 2011;12:251–8. DOI: 10.1007/s10194-011-0302-z.
- Moisset X, Mawet J, Guegan-Massardier E i sur. French Guidelines for the Emergency Management of Headaches. Rev Neurol (Paris) 2016;172:350–60. DOI: 10.1016/j.neurol.2016.06.005.
- Stewart H, Reuben A, McDonald J. LP or not LP, that is the question: gold standard or unnecessary procedure in subarachnoid haemorrhage? Emerg Med J 2014;31:720–3. DOI: 10.1136/emmermed-2013-202573.
- Alons IME, Goudsmit BFJ, Jellema K, van Walderveen MAA, Wermer MJH, Algra A. Yield of Computed Tomography (CT) Angiography in Patients with Acute Headache, Normal Neurological Examination, and Normal Non Contrast CT: A Meta-Analysis. J Stroke Cerebrovasc Dis 2018;27:1077–84. DOI: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2017.11.016.
- Vuković Cvetković V, Strineka M, Knežević-Pavlič M, Tumpić-Jaković J, Lovrenčić-Huzjan A. Analysis of headache management in emergency room. Acta Clin Croat 2013;52:281–8.
- Goadsby PJ, Holland PR, Martins-Oliveira M, Hoffmann J, Schankin C, Akerman S. Pathophysiology of Migraine: A Disorder of Sensory Processing. Physiol Rev 2017;97:553–622. DOI: 10.1152/physrev.00034.2015.
- Coppola G, Schoenen J. Cortical excitability in chronic migraine. Curr Pain Headache Rep 2012;16:93–100. DOI: 10.1007/s11916-011-0231-1.
- Aguggia M. Allodynia and migraine. Neurol Sci 2012;33(Suppl 1):S9–11. DOI: 10.1007/s10072-012-1034-9.
- Ramachandran R. Neurogenic inflammation and its role in migraine. Semin Immunopathol 2018;40:301–14. DOI: 10.1007/s00281-018-0676-y.
- Villalón CM, VanDenBrink AM. The Role of 5-Hydroxytryptamine in the Pathophysiology of Migraine and its Relevance to the Design of Novel Treatments. Mini Rev Med Chem 2017;17:928–38. DOI: 10.2174/1389557516666160728121050.
- Stovner LJ, Andree C. Prevalence of headache in Europe: a review for the EuroLight project. J Head Pain 2010;11:289–99. DOI: 10.1007/s10194-010-0217-0.
- Holle D, Obermann M. The role of neuroimaging in the diagnosis of headache disorders. Therap Adv Neurol Dis 2013;6:369–74. DOI: 10.1177/1756285613489765.
- Evers S, Afra J, Frese A i sur.; European Federation of Neurological Societies. EFNS guideline on the drug treatment of migraine – revi-

- sed report of an EFNS task force. *Eur J Neurol* 2009;16:968–81. DOI: 10.1111/j.1468-1331.2009.02748.x.
21. Vuković Cvetković V, Kes VB, Šerić V i sur.; Croatian Society for Neurovascular Disorders, Croatian Medical Association. Report of the Croatian Society for Neurovascular Disorders, Croatian Medical Association. Evidence based guidelines for treatment of primary headaches – 2012 update. *Acta Clin Croat* 2012;51:323–78.
 22. Tepper SJ, Rapoport AM, Sheftell FD. Mechanisms of action of the 5-HT_{1B/1D} receptor agonists. *Arch Neurol* 2002;59:1084–8.
 23. Dodick DW. Triptan nonresponder studies: implications for clinical practice. *Headache* 2005;45:156–62.
 24. Tepper SJ. Treatment of menstrual migraine: evidence-based review. *Manag Care* 2007;16(Suppl 7):10–4; discussion 15–7.
 25. Cameron JD, Lane PL, Speechley M. Intravenous chlorpromazine vs intravenous metoclopramide in acute migraine headache. *Acad Emerg Med* 1995;2:597–602.
 26. Silberstein SD. Preventive migraine treatment. *Continuum (Minneapolis)* 2015;21:973–89. DOI: 10.1212/CON.0000000000000199.
 27. Hill DS, Wlodarczyk BJ, Palacios AM, Finnell RH. Teratogenic effects of antiepileptic drugs. *Expert Rev Neurother* 2010;10:943–59. DOI: 10.1586/ern.10.57.
 28. Lampl C, Katsarava Z, Diener HC, Limmroth V. Lamotrigine reduces migraine aura and migraine attacks in patients with migraine with aura. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005;76:1730–2.
 29. Baena CP, D'Amico RC, Slongo H, Brunoni AR, Goulart AC, Benítez I. The effectiveness of aspirin for migraine prophylaxis: a systematic review. *Sao Paulo Med J* 2017;135:42–9. DOI: 10.1590/1516-3180.2016.0165050916.
 30. Zhang H, Yang X, Lin Y, Chen L, Ye H. The efficacy of greater occipital nerve block for the treatment of migraine: A systematic review and meta-analysis. *Clin Neurol Neurosurg* 2018;165:129–33. DOI: 10.1016/j.clineuro.2017.12.026.
 31. Tso AR, Goadsby PJ. Anti-CGRP Monoclonal Antibodies: the Next Era of Migraine Prevention? *Curr Treat Options Neurol* 2017;19:27. DOI: 10.1007/s11940-017-0463-4.
 32. Kaniecki RG. Tension-type headache. *Continuum (Minneapolis)* 2012;18:823–34. DOI: 10.1212/01.CON.0000418645.32032.32.
 33. Bendtsen L, Fernández-de-la-Peñas C. The role of muscles in tension-type headache. *Curr Pain Headache Rep* 2011;15:451–8. DOI: 10.1007/s11916-011-0216-0.
 34. Yu S, Han X. Update of chronic tension-type headache. *Curr Pain Headache Rep* 2015;19:469. DOI: 10.1007/s11916-014-0469-5.
 35. Panconesi A. Serotonin and migraine: a reconsideration of the central theory. *J Headache Pain* 2008;9:267–76. DOI: 10.1007/s10194-008-0058-2.
 36. Moja PL, Cusi C, Sterzi RR, Canepari C. Selective serotonin re-uptake inhibitors (SSRIs) for preventing migraine and tension-type headaches. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;(3):CD002919. DOI: 10.1002/14651858.CD002919.pub2.
 37. Simpson DM, Hallett M, Ashman EJ i sur. Practice guideline update summary: Botulinum neurotoxin for the treatment of blepharospasm, cervical dystonia, adult spasticity, and headache: Report of the Guideline Development Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2016;86:1818–26. DOI: 10.1212/WNL.0000000000002560.
 38. Goadsby PJ. Trigeminal autonomic cephalalgias. *Continuum (Minneapolis)* 2012;18:883–95. DOI: 10.1212/01.CON.0000418649.54902.0b.
 39. Holle D, Katsarava Z, Obermann M. The hypothalamus: specific or nonspecific role in the pathophysiology of trigeminal autonomic cephalalgias? *Curr Pain Headache Rep* 2011;15:101–7. DOI: 10.1007/s11916-010-0166-y.
 40. Leone M, Bussone G. Pathophysiology of trigeminal autonomic cephalalgias. *Lancet Neurol* 2009;8:755–64. DOI: 10.1016/S1474-4422(09)70133-4.
 41. Hoffmann J, May A. Diagnosis, pathophysiology, and management of cluster headache. *Lancet Neurol* 2018;17:75–83. DOI: 10.1016/S1474-4422(17)30405-2.
 42. Fischera M, Marziniak M, Gralow I, Evers S. The incidence and prevalence of cluster headache: a meta-analysis of population-based studies. *Cephalalgia* 2008;28:614–8. DOI: 0.1111/j.1468-2982.2008.01592.x.
 43. Miller S, Matharu M. Trigeminal autonomic cephalalgias: beyond the conventional treatments. *Curr Pain Headache Rep* 2014;18:438. DOI: 10.1007/s11916-014-0438-z.
 44. Miller S, Sinclair AJ, Davies B, Matharu M. Neurostimulation in the treatment of primary headaches. *Pract Neurol* 2016;16:362–75. DOI: 10.1136/practneurol-2015-001298.



ADRESA ZA DOPISIVANJE:

Prof. prim. dr. sc. Davor Jančuljak, dr. med.
 Klinika za neurologiju, KBC Osijek
 J. Huttlera 4, 31000 Osijek
 Tel.: 091/7330271
 e-mail: davjanc@gmail.com

PRIMLJENO/RECEIVED:

13. 6. 2018./June 13, 2018

PRIHVAĆENO/ACCEPTED:

12. 7. 2018./July 12, 2018

