

PROFILAKSA MIGRENE – PRIKAZ LITERATURE

ANA ĆURKOVIĆ KATIĆ¹, MARIO MIHALJ^{1,2}, ANA REPIĆ BULIČIĆ¹, MARTINA VIDOVIĆ¹
i MARINA TITLIĆ^{1,2}

¹Klinički bolnički centar Split, Klinika za neurologiju i ²Sveučilište u Splitu, Medicinski fakultet, Split, Hrvatska

Cilj ovog prikaza literature je procijeniti mogućnosti profilakse migrene. Prema preporukama *International Headache Society* (IHS) profilaksa migrene provodi se u bolesnika koji imaju ≥ 4 dana migrensku glavobolju na mjesec bilo da se radi o epizodičnoj ili kroničnoj migreni. Učinkovitim liječenjem smatra se smanjenje učestalosti migrenskih ataka za ≥ 50 %. Učinkovitima su se pokazali β -blokatori, kalcijski antagonisti, antiepileptici kao što su topiramata i valproat kao i gabapentin i pregabalin, te flunarizin i antidepresivi. Učinkovitost levitiracetama, cervikalne miofascijalne anestezije te kožne elektrostimulacije i muskularne stimulacije još je u ispitivanju. Dvojbena je učinak botulinum toksina. Istražuje se moguća primjena histamina, zatvaranje foramena ovale te primjena akupunkture, supraorbitalne i vagalne nervne stimulacije te transkranijalne magnetske stimulacije. Istražuje se utjecaj kateholamina i melatonina te kontraceptiva, riboflavina, dekstrometorfina u nastanku migrenskih glavobolja. Potrebna je adekvatna procjena mogućih učinaka u profilaksi primjenom probiotika, koenzima Q10 i magnezija. Klinička istraživanja su pokazala da primjena humanih monoklonskih protutijela erenumaba, fremanezumaba i galkanezumaba pokazuju statistički značajnu učinkovitost (≥ 50 % učinkovitosti) u profilaksi migrene što je potrebno potvrditi u kliničkoj praksi.

Ključne riječi: profilaksa, migrena, učinkovitost

Adresa za dopisivanje: Ana Ćurković Katić, dr. med.
Klinika za neurologiju
KBC Split
Spinčićeva 1
21 000 Split, Hrvatska
E-pošta: ana.curkovic.katic@gmail.com

UVOD

Međunarodno udruženje za glavobolju (*International Headache Society*, IHS) objavilo je klasifikaciju glavobolja koja je opće prihvaćena, a temelji se na kliničkoj slici, etiologiji i patogenezi glavobolja. Temeljem te klasifikacije glavobolje se dijele na primarne i sekundarne glavobolje te kranijalne neuralgije, centralnu i primarnu bol lica i druge glavobolje. U skupinu primarnih glavobolja pripadaju: migrena, glavobolja tenzijskog tipa, klaster glavobolja i trigeminalne autonomne cefalgije i ostale primarne glavobolje (1-3). Migrenska glavobolja je česta primarna glavobolja; smatra se trećim najčešćim poremećajem (3). Prema istraživanjima Svjetske zdravstvene organizacije (WHO) prevalencija migrene u svijetu je oko 15 % u općoj populaciji. Zabilježena je veća učestalost migrene u SAD i Europi u odnosu na ostatak svijeta (1).

Migrena se klinički manifestira najčešće unilateralnom, a katkad i bilateralnom boli glave, češće u području čela, očne šupljine i sljepoočnica. Bol je pulsirajućeg karaktera, često počinje u zatiljku te se širi prema čelu, gdje doseže vrhunac. Popraćena je mučninom, povraćanjem, fono- i/ili fotofobijom. Migrena bez aure je u žena nešto češća nego migrena s aurom, dok su kod muškaraca oba tipa migrene zastupljena jednakom učestalošću. Migrena s aurom karakterizirana je aurom koja prethodi fazi boli. Aura se najčešće manifestira kao poremećaj vida, rjeđe kao senzorni ili motorni poremećaj, poremećaj govora ili drugi neurološki ispadi. Vidna aura najčešći je oblik aure, a ispoljava se kao prolazna smetnja vida ili kao scintilirajući skotom. Nakon aure razvija se glavobolja s tipičnim migrenskim obilježjima. Učestalo se prije samog migrenskog napada javlja razdoblje hiperaktivnosti, hipoaktivnosti, depresije, povećane potrebe za

određenom vrstom hrane, učestalo zijevanje, umor, te ukočenost i/ili bolnost vrata (1,3).

Kronična migrena je bolest ili neurološko stanje koje onesposobljava pacijente u svakodnevnim aktivnostima i smanjuje mu kvalitetu života. Bolest je karakterizirana migrenskom glavoboljom s pridruženim simptomima kao što su mučnina i/ili povraćanje, fonofobijom, fotofobijom, te vrlo često i osmofobija, a simptomatologija traje 15 ili više dana do jednog mjeseca. Prema različitim studijama kroničnu migrenu ima 1-2 % cjelokupne populacije (4-6).

Preventivno liječenje migrene provodi se u bolesnika koji imaju vrlo teške i na terapiju rezistentne glavobolje koje traju četiri ili više dana/mjesec (1).

METODE

Za ovo ispitivanje koristili smo bazu podataka *Pub med* koristeći se pojmovima „*migraine, prophylaxis*“. Pri tom pretraživanju zabilježeno je 3599 članaka. Obrađujući te podatke posebno izdvajamo značajnije rezultate uz novija istraživanja u pokušajima što boljeg liječenja bolesnika s migrenom. Učinkovitim liječenjem smatra se liječenje kojim se učestalost migrenskih ataka smanji za $\geq 50\%$.

REZULTATI

Klasična profilaksa migrene obuhvaća primjenu antiepileptika i antidepresiva te β -blokatora; i za topiramata, valproata, β -blokatori, kalcijске antagoniste i tricikličke antidepresive postoji veliki broj objavljenih istraživanja (7-13). Istraživanja su pokazala statistički značajnu učinkovitost propranolola s obzirom na učestalost migrenskih ataka, manje izraženo na intenzitet boli u odnosu na placebo. Ispitivani su praktično svi beta-blokatori (timolol, propranolol, metoprolol, atenolol, nadolol, acebutolol), ali najčešće je primjenjivan propranolol te se on dalje nastavlja koristiti (10,14-16).

Meta-analizom Shamliyana i sur. obrađeno je 215 publikacija koje obuhvaćaju 5244 pacijenata. Utvrđena je učinkovitost beta-blokatora i inhibitora angiotenzin-konvertirajućeg enzima u odnosu na placebo, i to na razini $\geq 50\%$ učinkovitosti. Ujedno je utvrđeno da nema značajnije razlike prema učestalosti ataka migrene pri primjeni beta-blokatora i inhibitora angiotenzin-konvertirajućeg enzima (15). Silberstein i sur. ispitali su u 49 američkih kliničkih centara učinak topiramata u profilaksi migrene koristeći doze od 50, 100 i 200 mg/dan postupnom titracijom od po 25 mg/tjedan. Istraživanjem su obuhvaćeni pacijenti u dobi od

12 do 65 godina, koji imaju migrenu prema kriterijima *International Headache Society (IHS)* (3 do 12 migrenskih ataka/mjesec), ali imaju 15 i više dana migrensku glavobolju/mjesec. Utvrdili su da je topiramat u dozi od 100 ili 200 mg/dan učinkovit u profilaksi migrene (17). Učinkovitost profilakse tomiramatom potvrdili su i drugi autori (8,9,18). Učinkovitost profilakse migrene topiramatom je značajna i u dozi od 100 mg/dan, statistički bez značajne razlike u odnosu na primjenu topiramata u dozi od 200 mg/dan (19,20). Meta-analiza primjene topiramata u profilaksi migrene u kojoj je pretraživan *Cochrane Central Register of Controlled Trials*, Pub/Med/MEDLINE, MEDLINE *In-Process* i EMBASE pokazala je da je topiramat u dozi od 100 mg/dan učinkovit u profilaksi migrene. Ujedno je potvrđeno da topiramat u dozi od 200 mg/dan nije ništa učinkovitiji u odnosu na topiramat u dozi od 100 mg/dan u profilaksi migrene (21). Ista studija je pokazala da nema značajnije razlike prema učinkovitosti profilakse migrene između topiramata, flunarizina, propranolola, valproata (21). Propranolol i topiramat su pokazali signifikantnu učinkovitost u profilaksi migrene (22). Mathew je objedinio sva istraživanja i potvrdio učinkovitost beta-blokatora, blokatora kalcijskih kanala, antagonista serotonina, tricikličkih antidepresiva, inhibitora monoamino oksidaze i antiepileptika u profilaksi migrene (12). Divalproex se pokazao učinkovitim u profilaksi migrene na razini topiramata i propranolola (11). Antiepileptik valproat pokazao se učinkovitim u liječenju epizodične migrene na što upućuje i meta-analiza Lindea i sur. U toj meta-analizi obrađene su baze podataka *Cochrane Central Register of Controlled Trials*, PubMed/MEDLINE, MEDLINE *In-Process* i EMBASE te časopisa *Headache* i *Cephalalgia*. Zaključeno je da je valproat učinkovit u liječenju migrenske glavobolje, jer statistički značajno smanjuje učestalost glavobolje i podnošljiv je u odraslih bolesnika s epizodičnom migrenom (23). I ostali antiepileptici ispitivani su u profilaksi epizodične migrene u odraslih bolesnika. Linde i sur. provedli su meta-analizu primjene gabapentina ili pregabalina u profilaksi epizodične migrene. Pregledane su brojne baze podataka: *Cochrane Central Register of Controlled Trials*, PubMed/MEDLINE, MEDLINE *In-Press* i EMBASE kao i časopisi *Headache* i *Cephalalgia*. Učinkovitim lijekom smatra se redukcija broja epizodičnih napada glavobolje za $\geq 50\%$ broja migrenskih glavobolja. Pri tome je razmatrana učinkovitost gabapentina u dozi od 900 mg/dan, 1200 mg/dan, 1800 mg/dan te 2400 mg/dan. Istraživanje je pokazalo statistički značajnu redukciju učestalosti glavobolje u odnosu na placebo, a ujedno je utvrđena mala, ali statistički značajnija učinkovitost gabapentina u dozi od 1800 do 2400 mg/dan u odnosu na niže doze lijeka (24). Nema statistički značajne razlike učinkovitosti između pregabalina i valproata, ali se pregabalin pokazao učinkovitijim od valproata u smanjenju broja migrenskih ataka, jačine glavobolje i trajanja ata-

ka. Temeljem svega toga može se zaključiti da je pregalin alternativa u profilaksi migrene (25). Xu i sur. su pretraživali literaturu; i to *PubMed*, *Embase*, *Cochrane* i *Web of Science Databases*, kako bi valjano procijenili moguću ulogu tricikličkih antidepresiva u profilaksi migrene. Istraživanje obuhvaća 12 studija kojima je obrađeno 1006 ispitanika. U devet studija komparirana je učinkovitost tricikličkih antidepresiva u odnosu na placebo, a u preostale tri studije učinkovitost amitriptilina u odnosu na selektivne inhibitore ponovne pohrane serotonina (SSRIs) ili inhibitore ponovne pohrane serotonina i norepinefrina (SNRIs). Učinkovitost je procjenjivana na temelju smanjenja učestalosti glavobolje za $\geq 50\%$ u odnosu na placebo, što je pokazalo statističku značajnost. Učinkovitost između amitriptilina SSRIs ili SNRIs nije pokazala značajniju razliku u profilaksi migrene (13). Amitriptilin i flunarizin su pokazali učinkovitost u profilaksi migrene (26,27). Analizom više baza podataka: MEDLINE, EMBASE i CENTRAL, uz isključivanje studija na životinjama, prikaza slučajeva, apstrakata, pisama uredniku i tekstova koji nisu pisani na engleskom jeziku pronađeno je 11 članaka koji istražuju primjenu levetiracetama u liječenju migrenske glavobolje. Od 11 studija koje su uključene u istraživanje, dvije su bile retrospektivne studije, 4 su randomizirane (placebo ili aktivna supstancija) i 5 je prospektivnih studija. Sve su studije pokazale statistički značajno smanjenje učestalosti epizodičnih migrenskih glavobolja. Nije utvrđena statistička značajnost u profilaktičnom liječenju kronične migrene. Većina je imala početne nuspojave koje su uključivale somnolenciju i mučninu (28). Novija istraživanja skupine autora uspoređuju primjenu flunarizina 5 mg/dan te primjenu cervikalne miofascijalne anestezije bupivakainom 5 mg/mL i 3 % nimesulid gela, kao i kožne elektrostimulacije i muskularne stimulacije u području vratnih fascija i muskulature (29). Brojna istraživanja pokazala su učinkovitost botulinum toksina u profilaksi migrene.

Meta-analiza Herda i sur. obuhvaća pretraživanja baza podataka CENTRAL, MEDLINE&MEDLINE *in Press*, *Embase*, *Clinical Trials.gov* i *World Health Organization International Clinical Trials Registry*. Navedeno istraživanje obradilo je 90 objavljenih radova koji obuhvaćaju 4190 ispitanika. Svi ispitanici tretirani su injekcijama botulinum toksina u tri navrata u razmaku od tri mjeseca između pojedinih tretmana. Ovom metodom liječeni su bolesnici s kroničnom migrenskom glavoboljom i epizodičnom migrenom. Ova je meta-analiza pokazala da primjena botulinum toksina tip A smanjuje broj dana s migrenom za 2 dana/mjesec u odnosu na placebo u bolesnika s kroničnom migrenom, međutim nije utvrđena statistički značajna razlika u bolesnika s epizodičnom migrenom (30). Skupina autora uspoređivala je učinkovitost histamina i botulinum toksina tip A u profilaksi migrene.

Hipoteza autora je da histamin koji ima selektivni afinitet prema H3 receptorima može djelovati inhibicijski u neurogenom edemu koji je odgovoran za patofiziologiju nastanka migrene. Istraživanje je pokazalo da su histamin i botulinum toksin tip A učinkoviti u profilaksi migrene (31).

U primjeni su i različite nefarmakološke metode profilakse migrena. Zatvaranje otvorenog foramena ovale (PFO) pokazalo se učinkovitim u reduciranju broja ataka migrenske glavobolje, posebno jakih migrenskih ataka s aurom (32). Akupunktura se često koristi u profilaksi boli pa tako i migrene. Xu sa sur. uradio je meta-analizu devet elektronskih baza podataka [*PubMed*, *MEDLINE*; *Cochrane Library*, *Lilacs*, *Embase*, *China National Knowledge Infrastructure (CNKI)*, *Chongqing VIP (CQVIP)*, *Wanfang Data* i *Chinese Clinical Trial Registry (ChiCTR)*]. Pri tome je obuhvaćeno 14 randomiziranih kliničkih studija koje su uključile 1155 ispitanika s migrenom bez aure. Studija je pokazala da primjena akupunkture smanjuje učestalost ataka boli kao i jačinu bolnih ataka mjerenih ljestvicom VAS, ali statistički je dokazana samo relativna učinkovitost u odnosu na medikamentnu terapiju te su potrebna daljnja istraživanja (33). U tijeku su istraživanja supraorbitalne ili vagalne nervne stimulacije u profilaksi migrene (34). Primjenjuju se i različite tehnike mišićne relaksacije, ali i transkranijaska magnetska stimulacija (35,36). Objavljene su probne studije o utjecaju kateholamina (noradrenalin, epinefrin i dopamin) i melatonina te kontraceptiva u nastanku migrene, ali su nužna daljnja ispitivanja navedenih metoda (37-39). U probnim projektima istražuje se i primjena riboflavina, dekstrometorfin/kinidina (40,41). Straube i sur. su objavili pozitivan učinak probiotika u profilaksi migrene navodeći smanjenje broja glavobolja za 2-1,4 dana/tjedan (42). Navodi se i pozitivan učinak koenzima Q10 i magnezija u profilaksi migrene, ali je nužno navedena istraživanja (43-45) objektivizirati. Receptor peptida povezanog s kalcitoninskim genom (engl. *Calcitonin gene-related peptide - CGRP*) smješten je na mjestima relevantnim za patofiziologiju migrene, kao što je trigeminalni ganglij. Istraživanja su pokazala da taj neuropeptid modulira nociceptivnu signalizaciju i djeluje vazodilacijski. Utvrđeno je da se tijekom migrenske glavobolje značajno povećavaju razine CGRP i vraćaju u normalu tijekom ublažavanja glavobolje. U posljednjih godinu dana počinju se primjenjivati humana monoklonska protutijela koja se vežu na receptore peptida povezanog s kalcitoninskim genom. Amgen i Novartis su razvili erenumab (AIMOVIG) - potpuno humano monoklonalno antitijelo na CGRP receptore, antagonist u prevenciji migrene. Erenumab se veže za CGRP receptore i inhibira njihovu funkciju, ali nema značajniju aktivnost prema drugim kalcitoninskim receptorima. Lijek je registriran u SAD i EU za profilaksu migrene u odraslih koji imaju 4 ili više

dana migrensku glavobolju/mjesec. Potom je registriran fremanezumab kao potpuno humano antiCGRP monoklonalno antitijelo koji je pokazao učinkovitost u profilaksi epizodične i kronične migrene. *Eli Lilly and Company* registrirali su galcanezumab-gnlm (Emgality), humano monoklonalno antitijelo za CGRP u profilaksi migrene u SAD i EU. Erenumab, fremanezumab i galcanezumab u kliničkim studijama su pokazali statistički signifikantnu učinkovitost u profilaksi migrene koja traje 4 ili više dana/mjesec (34,46-51).

RASPRAVA

Migrena je kronična neurološka bolest koja značajno češće pogađa žene u odnosu na muškarce (3:1). Može biti epizodična i kronična. Kao kronična migrena definira se prisutnost migrenske glavobolje ≥ 15 dana/mjesec. Prema istraživanjima Svjetske zdravstvene organizacije (WHO) prevalencija migrene u svijetu je oko 15 % u općoj populaciji. Zabilježena je veća učestalost migrene u SAD i Europi u odnosu na ostatak svijeta (1-5). Učestalost kronične migrene je 1-2 % u općoj populaciji (4,6). U ataci migrenske glavobolje koriste se lijekovi iz skupine triptana te nesteroidni antireumatici i simptomatska terapija. Prema preporukama *International Headache Society* (IHS) profilaksa migrene provodi se u bolesnika koji imaju ≥ 4 dana migrensku glavobolju/mjesec, bilo da se radi o epizodičnoj ili kroničnoj migreni (1). Učinkovitim liječenjem smatra se smanjenje učestalosti migrenskih ataka za ≥ 50 %. Profilaksa migrene je vrlo kompleksna, jer su mnogi pacijenti refrakterni na bilo koji oblik liječenja. Većina lijekova koji se redovito koriste u profilaksi migrene nisu registrirani isključivo za tu namjenu već se godinama primarno koriste u liječenju drugih bolesti te se pri pokušajima primjene u profilaksi migrene utvrdila njihova veća ili manja učinkovitost. U stručnom kliničkom radu uvriježio se termin klasična profilaksa migrene što obuhvaća primjenu antiepileptika i antidepressiva te β -blokatora, topiramata, valproata, kalcijске antagoniste i tricikličke antidepressive (7-13). Za navedeno postoje i statistički značajni pokazatelji učinkovitosti β -blokatora i angiotenzin konvertirajućeg enzima (1,7,15) što je sukladno kliničkim opažanjima u svakodnevnoj praksi. Dokazana je učinkovitost antiepileptika, posebno topiramata i to u dozi od 100 mg/dan jednako kao i u dozi od 200 mg/dan (17-21), kao i valproata. Utvrđena je gotovo jednaka učinkovitost topiramata, flunarazina, propranolola i valproata (21). Istraživanje Mathewa je pokazalo gotovo podjednaku učinkovitost β -blokatora, blokatora kalcijških kanala, antagonista serotonina, tricikličkih antidepressiva, inhibitora monoamino oksidaze i antiepileptika u profilaksi migrene (12,23) što dobiva svoju potvrdu u širokoj kliničkoj primjeni, iako ovi lijekovi nisu pri-

marno registrirani u toj indikaciji. Jednaku učinkovitost pokazuje i divaproeks (11). Meta-analize su pokazale učinkovitost gabapentina i pregabalina, u dozi od 1800-2400 mg/dan (24,25). Statistički značajnu ulogu u profilaksi migrene pokazali su i amitriptilin SSRIs i SNRIs, bez značajnije razlike (13). Amitriptilin i flunarizin su pokazali učinkovitost u profilaksi migrene (26,27). Levatiracetam je antiepileptik nove generacije pa postoji značajno manje studija koje proučavaju primjenu ovog lijeka u profilaksi migrene. Dosadašnja istraživanja su pokazala statistički značajnu učinkovitost levatiracetama u profilaksi epizodične migrene, ali ne i u profilaksi kronične migrene (28). No, svakako su potrebna daljnja istraživanja, jer dosadašnja istraživanja nisu dovoljna zbog manjeg broja pacijenata koji su bili uključeni u studije. Također su potrebna daljnja istraživanja primjene flunarizina kao i cervikalne miofascijalne anestezije bupivakainom i nimesulid gelom, kao i kožne elektrostimulacije i muskularne stimulacije u području vratne fascije i muskulature (29). Utvrđen je i manje značajan učinak botulinum toksina u profilaksi kronične glavobolje (smanjenje broja dana s migrenom za 2 dana), ali nije pokazao učinka u profilaksi epizodične migrene (30). Gotovo jednaku učinkovitost kao botulinum toksin pokazuje i histamin (31). Međutim, tek rijetke pojedinačne studije ispituju primjenu histamina u profilaksi migrene i teško je donositi adekvatan konačni sud o mogućoj učinkovitosti; potrebna su daljnja istraživanja primjene histamina u profilaksi migrene, kako epizodne tako i kronične.

Razmatraju se i različite nefarmakološke metode kao što su zatvaranje foramena ovale i primjena akupunkture što pokazuje tek relativnu učinkovitost (32,33). Istražuje se učinak supraorbitalne i vagalne nervne stimulacije, te tranranijske magnetske stimulacije u profilaksi migrene (35,36). Moguće učinke ovih metoda još je rano procjenjivati. Objavljene su tek probne studije o utjecaju kateholamina i melatonina te kontraceptiva, riboflavina, deksstrometorfina u nastanku migrene (37-41). Nužna su daljnja opsežnija istraživanja primjene navedenih supstancija, jer su postojeća nedovoljna i izvedena na malom broju pacijenata. Potrebno je objektivizirati učinak probiotika, koenzima Q10 i magnezija u profilaksi migrene. Erenumab, fremanezumab i galkanezumab otvaraju novo poglavlje u profilaksi epizodne i kronične migrene koja traje 4 ili više dana/mjesec. Receptor peptida povezanog s kalcitoninskim genom (engl. *Calcitonin gene-related peptide* - CGRP) smješten je na mjestima relevantnim za patofiziologiju migrene, kao što je trigeminalni ganglij. Istraživanja su pokazala da taj neuropeptid modulira nociceptivnu signalizaciju i djeluje vazodilatacijski. Utvrđeno je da se tijekom migrenske glavobolje značajno povećavaju razine CGRP i vraćaju u normalu tijekom ublažavanja glavobolje. U posljed-

njih godinu dana počinju se primjenjivati humana monoklonska protutijela koja se vežu na receptore peptida povezanog s kalcitoninским genom (34,46-51). Očekuju se nove studije i meta-analize primjene CGRP monoklonskih antitijela kako bi se postavilo kliničke smjernice liječenja migrenske glavobolje.

ZAKLJUČAK

Migrena je kronična glavobolja koja češće zahvaća žene nego muškarce, pretežito u srednjoj životnoj dobi. Profilaksa se provodi, ako glavobolja traje ≥ 4 dana/mjesec, bilo da se radi o epizodičnoj ili kroničnoj glavobolji. U primjeni su medikamentne i nemedikamentne metode liječenja. Za sada u profilaksi dominira primjena beta-blokatora, antidepresiva, antiepileptika. Pokušavaju se primijeniti i drugi oblici liječenja čiju učinkovitost još treba adekvatno procijeniti. U novije se vrijeme u profilaksi migrene primjenjuju humana monoklonska protutijela.

L I T E R A T U R A

1. Bašić Kes V i sur. Bol. Zagreb: Medicinska naklada, 2018.
2. Butković Soldo S, Titlić M. Neurologija. Osijek: Medicinski fakultet Osijek; 2018.
3. International Headache Society. Cephalgia 2018; 38(1): 1-211.
4. Demarin V. Glavobolja i druga bolna stanja. Zagreb: Medicinska naklada, 2011.
5. Aurora SK, Brin MF. Chronic migraine: an update on physiology, imaging and the mechanism of action of two available pharmacologic therapies. *Headache* 2017; 57(1): 109-25.
6. Becker WJ. The diagnosis and management of chronic migraine in primary care. *Headache* 2017; 57(9): 1471-81.
7. Linde K, Rosznagel K. WITHDRAWN: Propranolol for migraine prophylaxis. *Cochrane Database Syst Rev* 2017;2:CD003225.
8. Vatzaki E, Straus S, Dogne JM, Garcia Burgos J, Girard T, Martelletti P. Latest clinical recommendations of valproate use for migraine prophylaxis in women of childbearing age: overview from European Medicines Agency and European Headache Federation. *J Headache Pain* 2018; 19(1): 68.
9. Le K, Yu D, Wang J, Ali A, Guo Y. Is topiramate effective for migraine prevention in patients less than 19 years of age? A meta-analysis of randomized controlled trials. *J Headache Pain* 2017; 18(1): 69.
10. Boyer N, Signoret-Genest J, Artola A, Dallerl R, Monconduit L. Propranolol treatment prevents chronic central sensitization induced by repeated dural stimulation. *Pain* 2017; 158(10): 2025-34.
11. He A, Song D, Zhang L, Li C. Unveiling the relative efficacy, safety and tolerability of prophylactic medications for migraine: pairwise and network-meta analysis. *J Headache Pain* 2017; 18(1): 26.
12. Mathew NT. Antiepileptic drugs in migraine prevention. *Headache* 2001;41(Suppl 1): 18-24.
13. Xu XM, Liu Y, Dong MX, Zou DZ, Wei YD. Tricyclic antidepressants for preventing migraine in adults. *Medicine (Baltimore)* 2017; 96(22): e6989.
14. Lončar Z, Rotim K i sur. Bol peti vitalni znak. Zagreb: Zdravstveno veleučilište, 2016.
15. Bašić Kes V, Lisak M, Grbić N i sur. Guidelines for treatment of primary headache by the Croatian Society for Neurovascular Disorders of the Croatian Medical Association and Croatian Society for Pain Prevention. *Acta Med Croat* 2018; 72(4): 537-43.
16. Weerasuriya K, Patel L, Turner P. Beta-adrenoceptor blockade and migraine. *Cephalgia* 1982; 2(1): 33-45.
17. Silberstein SD, Neto W, Schmitt J, Jacobs D; MIGR-001 Study Group. Topiramate in migraine prevention: results of a large controlled trial. *Arch Neurol* 2004; 61(4): 490-5.
18. Brandes JL. Practical use of topiramate for migraine prevention. *Headache* 2005; 45(Suppl 1): 66-73.
19. Martinez HR, Londoño O, Cantú-Martinez L, del Carmen Tarin L, Castillo CD. Topiramate as an adjunctive treatment in migraine prophylaxis. *Headache* 2003; 42(10): 1080-4.
20. Silberstein SD. Topiramate in migraine prevention. *Headache* 2005;45 Suppl 1: 57-65.
21. Linde M, Mulleners WM, Chronicle EP, McCrory DC. Topiramate for the prophylaxis of episodic migraine in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; (6): CD010610.
22. Ashtari F, Shaygannejad V, Akbari M. A double-blind, randomized trial of low-dose topiramate vs propranolol in migraine prophylaxis. *Acta Neurol Scand* 2008; 118(5): 301-5.
23. Linde M, Mulleners WM, Chronicle EP, McCrory DC. Valproate (valproic acid or sodium valproate or a combination of the two) for the prophylaxis of episodic migraine in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; (6): CD010611.
24. Linde M, Mulleners WM, Chronicle EP, McCrory DC. Gabapentin or pregabalin for the prophylaxis of episodic migraine in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; (6): CD01609.
25. Hesami O, Shams MR, Ayazkhoo L i sur. Comparison of pregabalin and sodium valproate in migraine prophylaxis: a randomized double-blinded study. *Iran J Pharm Res* 2018; 17(2): 783-9.
26. Bruno MAD, Krymchantowski AV. Amitriptyline and intraoral devices for migraine prevention: a randomized comparative trial. *Arq Neuropsiquiatr* 2018; 76(4): 213-18.
27. Jiang L, Yuan D, Li M i sur. Combination of flunarizine and transcutaneous supraorbital neurostimulation improves migraine prophylaxis. *Acta Neurol Scand* 2018; 10.1111/ane.13050.

28. Affaitati G, Costantini R, Tana C i sur. . Effects of topical vs injection treatment of cervical myofascial trigger points on headache symptoms in migraine patients: a retrospective analysis. *J Headache Pain* 2018; 19(1): 104.doi:10.1186/s10194-018-0934-3.
29. Watkins AK, Gee ME, Brown JN. Efficacy and safety of levetiracetam for migraine prophylaxis: A systematic review. *J Clin Pharm Ther* 2018; 43(4): 467-75.
30. Herd CP, Tomlinson CL, Rick C i sur. Botulinum toxins for the prevention of migraine in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2018;6:CD011616.
31. Millám-Guerrero RO, Isais-Millán S, Barreto-Vizcaíno S, Rivera-Castano L, Rios-Madariaga C. Subcutaneous histamine versus botulinum toxin type A in migrapin prophylaxis: a randomized, double-blind study. *Eur J Neurol* 2009; 16(1): 88-94.
32. Elbadawi A, Barssoum K, Abuzaid AS i sur. Meta-analysis of randomized trials on percutaneous patent foramen ovale closure for prevention of migraine. *Acta Cardiol* 2019; 74(2): 124-9.
33. Xu J, Zhang FQ, Pei J, Ji J. Acupuncture for migraine without aura: a systematic review and meta-analysis. *J Integr Med* 2018; 16(5): 312-21.
34. Holle-Lee D, Nägel S, Gaul C. Therapy in migraines. *Nervenarzt* 2017; 88(8): 929-41.
35. Meyer B, Keller A, Müller B, Wöhlbier HG, Kropp P. Progressive muscle relaxation according to Jacobson for migraine prophylaxis: Clinical effectiveness and mode of action. *Schmerz* 2018; 32(4): 250-8.
36. Leahu P, Matei A, Groppa S. Transcranial magnetic stimulation in migraine prophylaxis. *J Med Life* 2018; 11(2): 175-6.
37. Grazi L, Raggi A, D'Amico D i sur. A prospective pilot study of the effect on catecholamines of mindfulness training vs pharmacological prophylaxis in patients with chronic migraine and medication overuse headache. *Cephalalgia* 2018; 333102418801584.
38. Leite Pacheco R, de Oliveira Cruz Latorraca C, Adriano Leal Freitas da Costa A, Luiza Cabrera Martimbianco A, Viana Pachito D, Riera R. Melatonin for preventing primary headache: A systematic review. *Int J Clin Pract* 2018; 72(7): e13203.
39. Carmine L. Contraception for adolescents with medically complex conditions. *Curr Probl Pediatr Adolesc health Care* 2018. pii:S1538-5442(18):30156-1.
40. Saedisomeolia A, Ashoori M. Riboflavin in Human Health: a review of current evidences. *Adv Food Nutr Res* 2018; 83: 57-81.
41. Berkovich RR, Sokolov AY, Togasaki DM, Yakupova AA, Cesar PH, Sahai-Srivastava S. Dextromethorphan/Quinine in migraine prophylaxis: an open-label observational clinical study. *Clin Neuropharmacol* 2018; 41(2): 64-9.
42. Straube A, Müller H, Stiegelbauer V, Frauwallner A. Migraine prophylaxis with a probiotic. Results of an uncontrolled observational study with 1,020 patients. *MMW Fortschr Med* 2018; 160(Suppl 5): 16-21.
43. Cevoli S, Favoni V, Cortelli P. Energy metabolism impairment in migraine. *Curr Med Chem* 2018.doi:10.2174/0929867325666180622154411.
44. Yablon LA, Mauskop A. Magnesium in headache. U: Vink R, Nechifor M, editors. *Magnesium in the Central Nervous System*. Adelaide (AU):University of Adelaide Press, 2011.
45. Orr SL. The evidence for the role of nutraceuticals in the management of pediatric migraine: a review. *Curr Pain Headache Rep* 2018; 22(5): 37.
46. Lipton RB, Brennan A, Palmer S i sur. Estimating the clinical effectiveness and value-based price range of erenumab for the prevention of migraine in patients with prior treatment failures: a US societal perspective. *J Med Econ* 2018; 21(7): 666-75.
47. Israel H, Neeb L, Reuter U. CGRP monoclonal antibodies for the preventive treatment of migraine. *Curr Pain Headache Rep* 2018; 22(5): 38.
48. Markham A. Erenumab: First global approval. *Drugs* 2018; 78(11): 1157-61.
49. Reinke T. Aimovig for migraine prevention: The new kid may have trouble fitting in. *Manage Care* 2018; 27(7): 10-11.
50. Ohlsson L, Kronvall E, Stratton J, Edvinsson L. Fremanezumab blocks CGRP induced dilatation in human cerebral, middle meningeal and abdominal arteries. *J Headache Pain* 2018; 19(1): 66.
51. Lamb YN. Galcanezumab: first global approval. *Drugs* 2018; 78(16): 1769-75.
52. Loder E, Rizzoli P. Pharmacologic prevention of migraine: a narrative review of the state of the art in 2018. *Headache* 2018; 58(Suppl 3): 218-29.
53. Hesami O, Sistanizad M, Asadollahzade E, Johari MS, Beladi-Moghadam N, Mazhabdar-Ghashghai H. Comparing the effects of atorvastatin with sodium valproate (Divalproex) on frequency and intensity of frequent migraine headaches: a double-blind randomized controlled study. *Clin Neuropharmacol* 2018; 41(3): 94-7.
54. Bigal ME, Lipton RB. The preventive treatment of migraine. *Neurologist* 2006; 12(4): 204-13.
55. Kumar A, Kadian R. Headache, migrapien prophylaxis. *StatPearls*[Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing;2018.

SUMMARY

PROPHYLAXIS OF MIGRAINE – A REVIEW OF LITERATURE

A. ĆURKOVIĆ KATIĆ¹, M. MIHALJ^{1,2}, A. REPIĆ BULIČIĆ¹, M. VIDOVIĆ¹ and M. TITLIĆ^{1,2}

¹Split University Hospital Centre and ²University of Split, School of Medicine, Department of Neurology, Split, Croatia

This literature review is aimed at assessing the possibilities of migraine prophylaxis. The International Headache Society (IHS) recommends performing migraine prophylaxis in patients suffering ≥ 4 migraine headaches per month, either episodic or chronic. The treatment is deemed successful when the migraine attacks are decreased by $\geq 50\%$. Efficiency has been demonstrated for β -blockers, calcium antagonists, antiepileptics such as topiramate and valproate, as well as gabapentin, pregabalin, flunarizine and antidepressants. The efficiency of levetiracetam, cervical myofascial anesthesia, skin electrostimulation and muscular stimulation is still being tested. The effects of botulinum toxin are dubious. There is ongoing research of the possibility of using histamines, closing foramen ovale, acupuncture, supraorbital and vagal nerve stimulation and transcranial magnetic stimulation. Effects of catecholamine, melatonin, contraceptives, riboflavin, dextromethorphan and melatonin in persisting migraine headaches are being researched as well. Required is an appropriate assessment of the possible effects of probiotics, coenzyme q10 and magnesium in migraine prophylaxis. Clinical researches have shown the use of human monoclonal antibodies erenumab, fremanezumab and galcanezumab to demonstrate a statistically significant efficiency ($\geq 50\%$) in migraine prophylaxis, yet requiring further confirmation in clinical practice.

Key words: prophylaxis, migraine, efficiency