

PREPORUKE ZA LIJEČENJE PRIMARNIH GLAVOBOLJA HRVATSKOG DRUŠTVA ZA NEUROVASKULARNE POREMEĆAJE HRVATSKOG LIJEČNIČKOG ZBORA I HRVATSKOG DRUŠTVA ZA PREVENCIJU BOLI, REFERENTNOG CENTRA ZA GLAVOBOLJU TE REFERENTNOG CENTRA ZA DIJAGNOSTIKU I LIJEČENJE BOLI MINISTARSTVA ZDRAVSTVA REPUBLIKE HRVATSKE TE SEKCIJE ZA GLAVOBOLJU HRVATSKOG NEUROLOŠKOG DRUŠTVA HRVATSKOG LIJEČNIČKOG ZBORA

VANJA BAŠIĆ KES¹, VIŠNJA SUPANC¹, LUCIJA ZADRO MATOVINA¹, NEVENA GRBIĆ¹,
IRIS ZAVOREO¹, MARIJANA LISAK¹, TOMISLAV BREITENFELD¹, MARIJANA BOSNAR PURETIĆ¹,
ARIJANA LOVRENČIĆ HUZZAN¹, DAVOR JANČULJAK², DAMIR PETRAVIĆ³, KORALJKA BAČIĆ
BARONICA⁴, DARIJA MAHOVIĆ LAKUŠIĆ³, MARISTELA STOJČIĆ⁵, MARINA TITLIĆ⁶,
ZLATKO HUCIKA⁷, DRAGAN SOLDIĆ⁸, VLADIMIRA VULETIĆ⁹, ZLATKO TRKANJEC¹

¹Klinika za neurologiju, Referentni centar Ministarstva zdravstva za neuroimunologiju neurogenetiku, Klinički bolnički centar „Sestre milosrdnice“, Zagreb; ²Klinika za neurologiju, Klinički bolnički centar Osijek, Osijek; ³Klinika za neurologiju, Klinički bolnički centar Zagreb, Zagreb; ⁴Klinika za neurologiju, Klinička bolnica „Sveti Duh“, Zagreb; ⁵Zavod za neurologiju, Klinička bolnica Dubrava, Zagreb; ⁶Klinika za neurologiju, Klinički bolnički centar Split, Split; ⁷Odjel neurologije, Opća bolnica Zabok, Zabok; ⁸Dom zdravlja Zagreb-Centar, Zagreb; ⁹Klinika za neurologiju, Klinički bolnički centar Rijeka, Rijeka, Hrvatska

Glavobolja je jedno od najčešćih neuroloških stanja što upućuje za veliku potrebu za lijekovima i ostalim metodama liječenja same akutne faze glavobolje, a po potrebi i 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, nevaskularnim intrakranijalnim poremećajima, prestankom uzimanja određenih tvari, psihijatrijskim poremećajima, poremećajima kranija, vrata, očiju, ušiju, nosa, sinusa, ustiju te drugih facijalnih ili kranijalnih struktura). Najvažnije je prije uvođenja terapije razlučiti radi li se o primarnoj ili sekundarnoj glavobolji, postaviti dijagnozu primarne glavobolje te se odlučiti za liječenje akutne ili preventivne faze. Od analgetika se najčešće primjenjuju nespecifični analgetici koji djeluju na široku paletu boli te specifični anestetici koji djeluju samo na određenu vrstu glavobolje (npr. triptani kod migrenoznih napada). Osim navedenog, u tekstu su navedene i ostale metode koje se koriste u liječenju glavobolja, a one uključuju promjenu životnog stila, izbjegavanje provocirajućih faktora, akupunktura te primjena botulinum toksina. Smjernice koje smo objavili 2018. godine nadopunili smo novim lijekovima koji su u međuvremenu registrirani za liječenje akutnih napada te profilaksu migrenskog napada (1).

Ključne riječi: primarne glavobolje, liječenje, migrenska glavobolja, tenzijska glavobolja, cluster glavobolja

Adresa za dopisivanje: Prof. dr. sc. Vanja Bašić Kes, dr. med.
Klinika za neurologiju
Klinički bolnički centar „Sestre milosrdnice“
Vinogradska 29
10000 Zagreb, Hrvatska
kesvanja@gmail.com

UVOD

Glavobolja je jedno od najčešćih neuroloških stanja zbog kojeg pacijenti dolaze u hitnu neurološku službu. Procijenjuje se da oko 50 % svjetskog stanovništva ima glavobolju što ukazuje da je glavobolja na prvom mjestu što se tiče prevalencije same 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 najneosposobljavajućom, a *cluster* glavobolja je najrjeđa. Sekundarne glavobolje su one koje su povezane s infekcijom, traumom glave i vrata, kranijalnim ili cervikalnim vaskularnim poremećajima, nevaskularnim 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 najprije je važno odrediti o kojoj glavobolji radi. Pri evaluaciji glavobolje važno je diferencijalno dijagnostički isključiti životno ugrožavajuću glavobolju. Neki znakovi 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. antikoagulantni, glukokortikoidi, nesteroidni protuupalni lijekovi), učestala primjena analgetika, konzumiranje određenih droga (npr. kokain, metamfetamin) te eventualna izloženost toksičnim agensima (npr. ugljikovu monoksidu). Liječenje primarnih glavobolja fokusirano 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 lijek trebao bi 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 primjenjuju razne nefarmakološke metode (1-3).

MIGRENA I LIJEČENJE MIGRENE

Migrena je epizodični poremećaj koja je u nekim slučajevima karakterizirana aurom (tranzitorni neurološki deficit u obliku smetnji govora, vida, osjetnog ili motoričkog deficita), često unilateralnom pulzirajućom glavoboljom koja je praćena mučninom i povraćanjem te fotofobijom i/ili fonofobijom. Tako prema ICHD-3 razlikujemo migrenu bez aure od migrene s aurom te epizodnu migrenu od kronične migrene. Kod migrene patofiziološkim podražajima iz korteksa ili jezgara u moždanom deblu dolazi do aktivacije tri-

gemino-vaskularnog sustava za time i neurogene upale djelovanjem neuropeptida uključujući kalcitonin gen-povezani peptid (CGRP). Aktivacija navedenog sustava dovodi do karakteristične glavobolje (4).

Cilj liječenja migrene je prekinuti ataku – akutna/abortivna terapija odnosno reducirati broj ataka, skratiti njihovo trajanje te smanjiti njihov intenzitet – profilaktička terapija. Pri akutnom liječenju migrenskih napada postoje nespecifični analgetici (nesteroidni protuupalni lijekovi, jednostavni i kombinirani analgetici) i specifični lijekovi (triptani, ditani i gepanti). Nespecifični lijekovi dovode do liječenja boli i u drugim bolnim stanjima, dok specifični lijekovi za liječenje migrene nisu u pravilu učinkoviti u drugim bolnim stanjima (5). U profilaktičkoj terapiji migrene koriste se monoklonska protutijela usmjerena na receptor CGRP/ CGRP te gepanti antagonisti CGRP receptora.

NESPECIFIČNI LIJEKOVI

NESTEROIDNI PROTUUPALNI LIJEKOVI (NSAIL) I NEOPIODNI ANALGETICI

Analgetici, nesteroidni protuupalni lijekovi i acetilsalicilna kiselina djeluju inhibicijom sinteze prostaglandina te mogu utjecati na periferne receptore i otpuštanje medijatora upale. Najučinkovitijima su se pokazali acetilsalicilna kiselina, nesteroidni protuupalni lijekovi, ibuprofen, diklofenak i ketoprofen.

Ovi lijekovi pokazuju dobru toleranciju, širok raspon doza i relativno malo nuspojava. **Acetil salicilna kiselina (ASA)** učinkovita je u dozi do 1000 mg. **Ibuprofen** djeluje u dozama od 200 do 1000 mg, premda se učinkovito pokazala doza iznad 400 mg. **Ketoprofen** je učinkovit u dozi iznad 25 mg. **Paracetamol** pokazuje učinkovitost u dozi od 1000 mg, ali ta doza je manja od ASA i NSAIL tako da je ovaj lijek indiciran kod nepodnošenja ili kontraindikacije za ASA i NSAIL. 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: ASA i NSAIL kontraindicirani su u pacijenata s hemoraškom dijatezom, poremećajem koagulacije, ulkusom želuca ili duodenuma, lezijom jetre ili zatajivanjem bubrega. Određeni NSAIL kontraindicirani su u bolesnika s kongestivnim srčanim zatajivanjem. Paracetamol je jedini lijek koji se može koristiti tijekom cijele trudnoće; ostali su kontraindicirani su u trudnoći, osim NSAIL u drugom 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 (5,6).

ANTIEMETICI

Antiemetici se u akutnom napadu migrene koriste za prestanak mučnine te sprječavanje povraćanja. Od antiemetika se najčešće koristi **metoklopramid** i **domperidol**. 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 bolesnika s feokromocitomom, epilepsijom te u pacijenata kod kojih metoklopramid može potencijalno uzrokovati ekstrapiramidne reakcije. Domperidol se koristi u djece u dozi od 10 mg (5,6).

SPECIFIČNA TERAPIJA

TRIPTANI

Triptani su agonisti serotoninских 1 B/1D receptora. U Hrvatskoj su dostupni **sumatriptan** (tablete 50 mg), **zolmitriptan** (rastopive tablete 2,5 mg, tablete 2,5 mg), **rizatriptan** (oralni liofilizat od 10 mg), **eletriptan** (tbl 40 mg).

Odluka koji triptan primijeniti je individualna i ovisi o odgovoru na liječenje svakog bolesnika. 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 preko serotoninских receptora razreda 1B, D ili F i posljedično uzrokuju vazokonstrukciju krvnih žila mozga uz blokiranje puteva boli u moždanom deblu. Navedeni lijekovi učinkoviti su u liječenju srednje teškog do teškog migrenskog napada ili u napadu 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 NSAID.

Kontraindikacije: triptani su kontraindicirani u bolesnika s ishemijskom miokarda, preboljenim infarktom miokarda, vazospazmom koronarnih krvnih žila, nekontroliranom hipertenzijom, WPW sindromom, određenim srčanim aritmijama, u bolesnika s prethodno preboljenim moždanim udarom ili tranzitornom ishemijskom atakom, hemiplegičnom migrenom, migrenom s aurom moždanog debla, perifernom vaskularnom bolešću te u bolesnica koje su trudne i doje. Nuspojave: parestezije, bol u prsima, mučnina, umor (5,6).

DITANI

Ditani (**lasmiditan**) su selektivni agonisti serotonin-skog receptora razreda 1F. Imaju brzu učinkovitost mjerljivu s triptanima. Nemaju vazokonstriktorski učinak pa su pogodna zamjena za triptane u kardioloških, cerebrovaskularnih i hipertenzivnih bolesnika. Lasmiditan se daje samo jednom u 24 sata u dozi od 50 ili 100 ili 200 mg.

Kontraindikacija: uzimanje betablokatora s lasmiditanom u dozi od 200 mg izaziva bradikardiju.

Nuspojava lasmiditana uključuju uz mučninu, vrtoglavicu, depresiju središnjeg živčanog sustava i izraženu pospanost. Stoga je Američka agencija za hranu i lijekove (FDA) izdala upozorenje da treba zabraniti upravljanje vozilom osam sati nakon uzimanja lasmiditana (7).

GEPANTI

Gepanti su male molekule koje djeluju kao antagonisti receptora kalcitonin gen-povezanog peptida (CGRP). S obzirom na malu veličinu smatra se da prolaze kroz krvno-moždanu barijeru i djeluju, osim na perifernom, i u središnjem živčanom sustavu. Malo je izravnih usporednih studija o učinkovitosti gepanata u odnosu na triptane. Rezultati za sada pokazuju da gepanti nemaju veću učinkovitost nego triptani u prestanku i smanjenju boli i popratnih simptoma migrene. Njihova prednost je bolji sigurnosni profil u odnosu na triptane i lasmiditan. Kod njih nije uočen vazokonstriktorski učinak na krvne žile, te se mogu primjenjivati u osoba s koronarnom bolesti, cerebrovaskularnom i drugim vaskularnim bolestima. Potrebna su istraživanja o učinkovitosti gepanata u nerespondera na druge oblike nespecifične i specifične terapije migrene. Za razliku od nespecifičnih analgetika i specifičnih analgetika koji djeluju na serotoninские receptore (triptane i ditane), te ergote, čini se da gepanti u eksperimentalnim modelima nemaju sklonost razvoja ovisnosti o lijekovima. Nema dokaza o mogućim neželjenim interakcijama kod konkomitantnog uzimanja gepanata i triptana ili gepanata i NSAID u akutnoj terapiji migrene. Nema dovoljno podataka u utjecaju gepanta tijekom trudnoće i dojenja, tako da se preporuča izbjegavanje njihove primjene u ovih bolesnica (7).

Rimegepant je jedini registrirani gepant u Europi koji se primjenjuje i u akutnom liječenju i u profilaksi migrene. Dolazi u dozi od 75 mg i može se uzeti isključivo jednom/dan. Nuspojave su rijetke, a najčešća je mučnina.

Ubrogepant nije registriran u Europi, ali se primjenjuje u SAD-u u dozama 50 i 100 mg u akutnom liječenju

migrene. Učinkovitost mu je slična onoj rimegepanta. Najčešće nuspojave su mu mučnina i povraćanje, iako njihove stope nisu veće u odnosu na placebo.

LIJEKOVI KOJE TREBA IZBJEGAVATI U AKUTNOM LIJEČENJU MIGRENE :

Kombinirani lijekovi koji uključuju kofein jesu učinkoviti u akutnoj terapiji migrene, ali povećavaju rizik od kronifikacije migrene i njihova primjena ne smije biti dulja od osam dana mjesečno. Oralni ergot alkaloidi su slabo učinkoviti i potencijalno toksični te se ne bi trebali koristiti kao zamjena za triptane. Parenteralni ergot alkaloidi mogu se koristiti u terapiji migrenskog statusa. Učinkovitost opioida i barbiturata je upitna, a oba su povezana sa značajnim nuspojavama i rizikom od ovisnosti. Stoga bi se ovi lijekovi trebali izbjegavati za akutno liječenje migrene (6).

POSTUPCI U AKUTNOM LIJEČENJU MIGRENE

Na temelju nekoliko randomiziranih, placebo kontroliranih studija uspješnim liječenjem akutne migrene smatra se (8) :

- 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 lijeka ne dolazi do ponovnog javljanja glavobolje ili potrebe za ponovnim uzimanjem analgetika unutar 24 sata od uspješnog tretmana.

Postoje dva pristupa liječenju akutnog migrenskog napadaja: postupni i stratificirani pristup. Postupni pristup – prvo se ordiniraju nespecifični jednostavni analgetici (acetilsalicilna kiselina i paracetamol) ili nesteroidni antireumatici (diklofenak, ibuprofen, ketoprofen, naproksen) koji imaju visoku razinu dokaza učinkovitosti u migreni. Ako nespecifični analgetici nisu učinkoviti ili izazivaju neželjene učinke, prelazi se na specifične analgetike (u Hrvatskoj su to do nedavno bili ponajprije triptani, a ubrzo postaju dostupni ditani i gepanti). Ako je jedan specifični analgetik neučinkovit ili nepodnošljiv može se zamijeniti drugim dostupnim specifičnim lijekom.

Prije odluke o izboru analgetika u stratificiranom pristupu važno je razlučiti o koliko se teškom tipu atake migrene se radi:

- Blagi napad migrene – pacijent je svjestan 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.

Pri akutnom napadu migrene potrebno je:

1. Napade liječiti brzo (potrebno je educirati bolesnike da započnu liječenje što je prije moguće);
 2. Upotrijebiti lijekove koji nemaju nuspojava ili će imati minimalne nuspojave u terapijskoj dozi U slučaju nemogućnosti primjene peroralnih lijekova zbog mučnine i/ili povraćanja preporuka je lijekove primijeniti intravenski/supkutano/intramuskularno:
- **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 specifični lijekovi
 - **Srednji ili teški napad migrene** – koriste se odmah dostupni specifični lijekovi (triptani, ditani, gepanti). Ako jedan specifičan analgetik nije učinkovit ili je nepodnošljiv, zamjenjuje se drugim specifičnim lijekom.
 - **Migrenski status** – bolesnike u ovom slučaju treba zadržati u hitnoj službi ili hospitalizirati. U slučaju migrenskog statusa potrebno je razmotriti hitnu neuroradiološku obradu, korekciju metaboličkih parametara parenteralno primijeniti analgetike, NSAIL (uključujući ketorolac) i antiemetike u maksimalnoj dnevnoj dozi.

Ako su dostupni ordinirati sumatriptan 6 mg supkutano ili dihidroergotamin iv, po potrebi neuroleptici proklozepam 10 mg ili haloperidol 2,5 do 5 mg.

Za sprječavanje ponavljanja statusa treba ordinirati kortikosteroide (npr. 50-100 mg prednizona ili 10 mg deksametazona).

Sedirane bolesnike mora se pojačano nadzirati zbog moguće hipotenzije, somnolencije i distoničkih reakcija (1,3,4). Potrebno je minimalizirati upotrebu lijeka sljedeće linije u slučaju da ne dolazi do regresije glavobolje.

Radije se preporuča primjena veće doze istoga lijeka od inicijalne doze (4). Bolesnike je potrebno educirati o potencijalnoj glavobolji zbog povećane uporabe analgetika (5).

PREVENCIJA MIGRENSKIH NAPADA

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

- kod bolesnika narušene kvalitete života
- kod bolesnika koji imaju 2 ili više napada mjesečno
- kod bolesnika s migrenskim napadima koji ne odgovaraju na akutno liječenje
- kod bolesnika 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.

NESPECIFIČNI ORALNI PROFILAKTICI

U prevenciji migrenoznih napada preferira se monoterapija. Preventivna terapija uključuje primjenu betablokatora, inhibitora renin-angiotenzin sustava, blokatora kalcijevih kanala, antiepileptičkih lijekova, antidepresiva i nesteroidnih antireumatika.

Beta blokatori su učinkoviti u prevenciji migrene, posebno **metoprolol** u dozi od 50 do 100 mg te **propranolol** u dozi 80 do 160 mg/dan. Mogu se koristiti i **atenolol** u dozi 25 do 100 mg/dan, te **bisprolol** 5-10 mg /dan. Nuspojave uključuju hipotenziju, bradikardiju, umor i vrtoglavicu. Kontraindicirana je njihova primjena u bolesnika s astmom, kroničnom opstruktivnom plućnom bolesti (KOPB) i Raynaudovim fenomenom

Antiepileptici

Učinci **topiramata** u dozi od 50 do 100 mg/ dan u profilaksi epizodne migrene dokazani su u brojnim randomiziranim studijama. Nuspojave samog lijeka su psihomotorna usporenost, kognitivne smetnje i mršavljenje. Treba biti oprezan s primjenom lijeka u bolesnika s glaukomom, poremećajem raspoloženja, depresijom, osteoporozom i metaboličkom acidozom u anamnezi.

Zbog svojih teratogenih svojstava kod žena u fertilnoj dobi, **valproična kiselina** u dozi 600-1500 mg/dan može se propisati samo ako nije moguć drugi oblik profilakse i nakon osiguranja sigurne kontracepcije. S obzirom da djeluje kao inhibitor citokrom P450 enzima, može povisiti koncentracije drugih lijekova u krvi i uzrokovati njihovu toksičnost. Slijedom navedenoga moguće nuspojave su oštećenje jetre, umor, mučnina, dobivanje na tjelesnoj težini i ispadanje kose.

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

Blokator renin-angiotenzinskih receptora kandesartan učinkovit je u profilaksi epizodne migrene u dozi od 16 do 32 mg na dan.

Od **antidepresiva** u profilaksi migrene daje se **amitriptilin** u dozi 10-100 mg/dan. To je triciklički antidepresiv koji ima dobar učinak u profilaksi epizodne migrene, ali i u profilaksi kronične glavobolje tenzijskog tipa gdje je lijek prvog izbora. Idealan je za profilaksu glavobolja gdje se uz migrenu javljaju i nemigrenske glavobolje, osobito one koje imaju elemente neuropatske boli. Najčešće nuspojave su konstipacija, vrtoglavica, suhoća usta. Kontraindiciran je u osoba s recentnim infarktomiokarda, zatajenjem srca, aritmijom, hipertireozom i glaukomom. Antidepresivi, selektivni inhibitori pohrane serotonina nisu učinkoviti u profilaksi migrene. Antidepresivi, inhibitori pohrane serotonina i noradrenalina (dualni antidepresivi) koriste se u liječenju neuropatske boli i profilaksi kronične glavobolje tenzijskog tipa, manje su učinkoviti u profilaksi migrene.

Nesteroidni protuupalni lijekovi

U menstrualnoj migreni, ako bolesnice imaju redoviti menstrualni ciklus, postoji mogućnost kratkotrajne profilakse uz primjenu **naproksena** u dozi od 550 mg, počevši 2 dana prije očekivanog početka migrene, ukupno 5 do 7 dana.

SPECIFIČNA PROFILAKSA MIGRENE

Specifična profilaksa migrene antagonistima kalcitonin-gen povezanog peptida (CGRP)

Ključna molekula u inicijaciji migrenskog napada je CGRP. Postoje dvije vrste lijekova antagonista CGRP koji se koriste u profilaksi migrene; velike molekule monoklonskih antitijela (Mab) koji se isključivo koriste u profilaksi migrene i male molekule, gepanti, od kojih se jedan (Rimegepant) može koristiti osim u akutnom liječenju migrene i u profilaksi migrene.

Monoklonska antitijela na CGRP/CGRP receptor

Indicirani su za profilaksu migrene u odraslih osoba koje imaju najmanje 4 dana migrene mjesečno. Zbog farmakološkog profila Mab su pogodni za liječenje u parenteralnom obliku u većim razmacima aplikacije (4 tjedna / mjesec dana ili 3 mjeseca). Imaju odličan klinički učinak na redukciju frekvencije učestale epi-

zodne i kronične migrene, koji se postiže za nekoliko tjedana, uz dobru podnošljivost, za razliku od nespecifičnih profilaktika koji kasnije postižu učinkovitost i imaju slabiju podnošljivost. Zasad nema adekvatnih studija izravne usporedbe ovih lijekova s drugom profilaktičkom terapijom migrene s iznimkom studije HERMES kojom je pokazana veća učinkovitost i bolja adherencija terapije erenumabom u usporedbi s topiramatom (9). Do sada su registrirana četiri lijeka iz ove skupine (tablica 1).

Tablica 1. Monoklonska antitijela na kalcitonin gen-povezani peptid u profilaksi migrene

Lijek	Doza, način primjene
Erenumab	70 ili 140 mg, sc. svakih 28 dana
Fremanezumab	225 mg sc. svaki mjesec ili 675 mg sc. svaka 3 mj.
Galkanezumab	Prva aplikacija 2x120 mg sc., a dalje 120 mg sc. mjesečno
Eptinezumab	100 ili 300 mg, iv. svaka 3 mjeseca

Erenumab je antagonist receptora CGRP, a galkanezumab, fremanezumab i eptinezumab su antagonisti liganda CGRP. Aplikiraju se supkutano, osim eptinezumaba koji se aplicira intravenski u kratkotrajnoj infuziji. Erenumab dolazi u dozama od 70 mg i 140 mg, te se primjenjuje svakih 28 dana. Galkanezumab se inicijalno aplicira u dvostrukoj dozi od 240 mg, a zatim jednom mjesečno u dozi od 120 mg. Fremanezumab dolazi u dozi od 225 mg koja se aplicira jedanput mjesečno ili u dozi od 675 mg koja se primjenjuje svaka tri mjeseca. Eptinezumab se primjenjuje u infuziji doze 100 mg ili 300 mg svaka tri mjeseca.

Kontraindikacije: nisu namijenjeni maloljetnicima, trudnicama i dojiljama, ženama koje planiraju trudnoću. Oprez u starijih osoba i žena u reproduktivnoj dobi. Zbog vazokonstriktorskog djelovanja potreban je oprez u bolesnika s kardiovaskularnim i cerebrovaskularnim komorbiditetima, a odluka o uvođenju terapije je na individualnoj osnovi.

Nuspojave: lokalne reakcije na mjestu uboda, preosjetljivost na lijek, opstipacija (nešto češće erenumab)

Male molekule antagonista receptora CGRP (gepanti)

Koriste se u profilaksi epizodne migrene. Nemaju izraženo vazokonstriktorsko djelovanje te su sigurniji za primjenu u osoba sa stabilnim kardiovaskularnim rizicima. Zbog kraćeg vremena eliminacije mogu se brže izostaviti iz profilakse u žena koje planiraju trudnoću.

Rimegepant je odobren u Europskoj uniji u jednoj dozi oralno topive tablete od 75 mg svaki drugi dan za

profilaksu epizodne migrene, ako bolesnik ima najmanje 4 napadaja/mjesec. Ako za vrijeme profilaktičkog liječenja bolesnik dobije napadaj migrene izvan dana kada ga uzima u profilaksi, može ga uzeti za akutnu terapiju ako je prošlo 24 sata od zadnje profilaktičke doze lijeka.

Atogepant je profilaktik za epizodnu migrenu koji se uzima svaki dan u jednoj od tri moguće različite doze (10-30-60 mg). U postupku je registracije lijekova u Europskoj uniji.

Kontraindikacije: preosjetljivost na lijek.

Nuspojava obih lijekova je mučnina, a dodatne nuspojave atogepanta su opstipacija i umor (6).

PROFILAKTIK KOJI SE ISKLJUČIVO RABI ZA KRONIČNU MIGRENU

Botulinski toksin A ima učinkovitost u profilaksi samo kronične, ali ne i epizodne migrene. Aplicira se intramuskularno na 31 do 39 ubodnih mjesta u području mišića glave i vrata, u ukupnoj dozi od 155 do 195 IJ i razmacima od 3 mjeseca. Prema stručnim smjernicama u Hrvatskoj (10) s obzirom na omjer troškova i korisnosti liječenja, botulin toksin tip A nije prvi izbor za profilaktičko liječenje kronične migrene, nego se koristi nakon iscrpljivanja učinka ili nepodnošljivosti dvaju lijekova iz različitih skupina profilaktika u prethodnim ciklusima liječenja.

Koji će profilaktik neurolog odabrati kao opciju prvog lijeka u profilaksi migrene ovisi o ranijoj anamnezi, kontraindikacijama, komorbiditetima, opterećenju i motiviranosti bolesnika za kontinuirano liječenje. Komorbidna depresija i migrena mogu dati prednost izboru antidepresivima, komorbidna nekontrolirana hipertenzija beta-blokatoru ili inhibitorima renin-angiotenzinskog sustava, a osobe s epilepsijom i migrenom mogu imati korist od primjene antiepileptika. Prethodna primjena nespecifičnih profilaktika prije specifičnih nije obavezna, niti može biti *razlog* za odgađanje početka primjene specifičnih profilaktika, osim ako ne postoje mjere opreza za uporabu monoklonskih antitijela na CGRP (11).

TENZIJSKA GLAVOBOLJE I LIJEČENJE TENZIJSKE GLAVOBOLJE

Tenzijska glavobolja najčešća je primarna glavolja. Najčešće je karakteristika stezanja, locirana bilateralno, obično nije praćena mučninom i/ili povraćanjem, može biti praćena blagoboljom foto/fonofobijom. Prema

Međunarodnoj klasifikaciji glavobolja postoji više podvrsta ove glavobolje (12).

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 (12).

Liječenje akutnog napada tenzijske glavobolje

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

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

Preventivno liječenje tenzijske glavobolje

U prevenciji tenzijske glavobolje svoju učinkovitost pokazao je antidepresiv amitriptilin u dozi od 25-75 mg/dan. Osim njega mogu se primijeniti i ostali anti-depresivi kao što su mirtazapin i venlafaksin (12).

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 autonome glavobolje. Takva vrsta glavobolja karakterizirana je unilateralnom, kratkotrajnom boli lokaliziranoj u području inervacije trigeminalnog živca. Praćena je autonomnim simptomima (npr. lakrimacija, kongestija nosa, znojenje lica). Patofiziološki mehanizam za sada nije jasan u potpunosti, ali smatra se da dolazi do strukturnih i funkcionalnih poremećajima u hipotalamusu koje su posljedica aktivacije trigeminovaskularnog sustava (13).

Akutno liječenje cluster glavobolje i ostalih autonomnih trigeminalnih glavobolja

U akutnoj fazi učinkovitim se smatrala primjena 100 %-tnog kisika na masku 6-12 litara 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 prikazala i upotreba zomitriptana u dozi od 10 mg. Od ostalih lijekova mogu se primijeniti lidokain kapi za nos, te ergot darivati, no njihova učinkovitost se pokazala manjom (1) (tablica 2).

Tablica 2. Preporuka za akutno i preventivno liječenje cluster glavobolje prema razinama dokaza A (13).

Akutni napad cluster glavobolje	100 % 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).

Kortikosteroidi

Kortikosteroidi se također prepisuju u liječenju cluster glavobolje. Dovode do remisije, smanjene učestalosti i intenziteta bolli. 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 2).

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/dan. Koncentracija litija u serumu ne bi trebala biti veća od 1,2 mmol/L.

Antiepileptici

Od antiepileptika se najčešće primjenjuju – valproat i topiramet. Valproat se primjenjuje u dozi 500 – 2000 mg u dvije podijeljene doze, a topiramet 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 tkvo 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 kirurških metoda uključuju: radiofrekventnu termokoagulaciju trigeminalnog ganglija, *deep brain* stimulaciju u području hipotalamusa, mikrovaskularnu dekompresiju (1).

Ostale metode liječenja primarnih glavobolja

Unatoč brojnim lijekovima kojima je moguće liječiti glavobolje, sve veća važnost se 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 glavobolje. Neka istraživanja pokazala su učinkovitost bihevioralnim načinom 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) pridosi mogućnosti smanjenja migrenoznih napada jer mogu djelovati kao okidači. Iste preporuke vrijede za tenzijsku i *cluster* glavobolju (1-3).

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 bazirana na lokaciji boli i meridianima koji prolaze kroz nju te *dijagnoza sindroma* koja ovisi o vanjskim i unutarnjim faktorima i karakteristikama boli. Akupunktura je osim toga kompleksni proces koji uključuje interakciju pacijenta i liječnika. Pokazano je da je liječenje akupunkturoom bilo učinkovitije u smanjenju trajanja migrenskih ataka u odnosu na flufenzain (kalcijev antagonist) kao i smanjenju učestalosti migrenskih ataka. Također, pokazana je veća učinkovitost akupunkture u odnosu na standardnu terapiju kod tenzijske glavobolje (1,2,14-17).

Liječenje botulinum toksinom tip A

Stručna skupina Sekcije za glavobolje Hrvatskog neurološkog društva i Hrvatsko društvo za neurovaskularne poremećaje donijeli su 2018. god. Prijedlog preporuka za profilaktičko liječenje bolesnika s kroničnom migrenom botulin toksinom A. *Clostridium*

botulinum blokira oslobađanje neuromuskularnih transmitera, 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 aurom i/ili se uspješno tretira triptanima na početku za koju se vjeruje da je migrena; prethodno provedena neuspješno 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 (10).

ZAKLJUČAK

Glavobolje su jedno od najčešćih stanja u neurologiji, posebno u hitnoj službi. Ovisno o vrsti glavobolja liječenje može biti nespecifično i specifično. Pri evaluaciji glavobolje važno je razlučiti primarnu od sekundarne glavobolje, a prema tome i liječiti bolesnika. Kod primarnih glavobolja, koje su učestale, važno je i prevenirati nove napade. Također sve se više ističe i promjena stila života i životnih navika uz komplementarne metode liječenja glavobolja.

Zadnjih nekoliko godina veliki pomak je učinjen pojavom novih lijekova koje koristimo u svrhu liječenja akutnog napada te u profilaksi migrenskih napada.

L I T E R A T U R A

1. Bašić Kes V, Lisak M, Grbić N, Zavoreo I, Jurašić MJ. Preporuke za liječenje primarnih glavobolja Hrvatskog društva za neurovaskularne poremećaje Hrvatskog liječničkog zbora i Hrvatskog društva za prevenciju boli. Acta Med Croat 2018; 72(4):537-44.
2. 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.
3. Peters GL. Pharmacotherapy for primary headache disorders in the emergency department. S Pharm 2018; 43(3): HS2-HS8.
4. Dodick DW. A Phase-by-phase review of migraine pathophysiology. Headache 2018; 58 Suppl 1: 4-16.
5. Bašić Kes V, Demarin V i sur. Migrena. Zagreb: Medicin-

ska naklada, 2022, 45-62.

6. Eigenbrodt AK, Ashina H, Khan S i sur. Diagnosis and management of migraine in ten steps. *Nat Rev Neurol* 2021; 17: 501-14.

7. Burch RC, Ailani J, Robbins MS. The American Headache Society Consensus Statement: Update on integrating new migraine treatments into clinical practice. *Headache* 2022; 62(1): 111-2.

8. Diener HC, Tassorelli C, Dodick DW i sur. Guidelines of the International Headache Society for controlled trials of acute treatment of migraine attacks in adults: Fourth edition. *Cephalalgia* 2019; 39(6): 687-710.

9. Reuter U, Ehrlich M, Gendolla A i sur. Erenumab versus topiramate for the prevention of migraine - a randomised, double-blind, active-controlled phase 4 trial. *Cephalalgia* 2022; 42: 108-18.

10. Jančuljak D, Petravić D, Mahović Lakušić D, Bačić Baronica K, Bašić Kes V. Smjernice za profilaktičko liječenje botulinjskim toksinom tipa A u bolesnika s kroničnom migrenom. *Lijec Vjesn* 2019; 141: 255-61.

11. Sacco S, Amin FM, Ashina M i sur. European Headache Federation guideline on the use of monoclonal antibodies targeting the calcitonin gene related peptide pathway for migraine prevention - 2022 update. *J Headache Pain*. 2022; 23(1): 67.

12. 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: 1318-25.

13. 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.

14. Molsberger A. The role of acupuncture in the treatment of migraine; *CMAJ* 2012; 184(4): 391-92.

15. Schiapparelli P, Allais G, Rolando S i sur. Acupuncture in primary headache treatment. *Neurol Sci* 2011; 32 (Supl 1): 15-8.

16. Bašić Kes V i sur. *Bol. Zagreb: Medicinska naklada* 2019, 106-21.

17. Demarin V, Bašić Kes V i sur. *Glavobolja i druga bolna stanja. Zagreb: Medicinska naklada* 2011, 326-9.

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, REFERENCE CENTER FOR THE HEADACHE OF THE MINISTRY OF HEALTH OF THE REPUBLIC OF CROATIA, REFERENCE CENTER CROATIA FOR DIAGNOSIS AND TREATMENT OF ACUTE AND CHRONIC PAIN BY THE MINISTRY OF HEALTH OF REPUBLIC OF CROATIA AND HEADACHE SECTION OF CROATIAN NEUROLOGICAL SOCIETY OF THE CROATIAN MEDICAL ASSOCIATION

V. BAŠIĆ KES¹, V. SUPANC¹, L. ZADRO MATOVINA¹, N. GRBIĆ¹, I. ZAVOREO¹, M. LISAK¹, T. BREITENFELD¹, M. BOSNAR PURETIĆ¹, A. LOVRENČIĆ HUZZAN¹, D. JANČULJAK², D. PETRAVIĆ³, K. BAČIĆ BARONICA⁴, D. MAHOVIĆ LAKUŠIĆ³, M. STOJIĆ⁵, M. TITLIĆ⁶, Z. HUCIKA⁷, D. SOLDI⁸, V. VULETIĆ⁹, Z. TRKANJEC¹

¹Department of Neurology, Reference Center of the Ministry of Health for Neuroimmunology and Neurogenetics, University Hospital Centre „Sestre milosrdnice“, Zagreb; ²Department of Neurology, University Hospital Centre Osijek, Osijek; ³Department of Neurology, University Hospital Centre Zagreb, Zagreb; ⁴Department of Neurology, Clinical Hospital „Sveti Duh“, Zagreb; ⁵Department of Neurology, Clinical Hospital Dubrava, Zagreb; ⁶Department of Neurology, University Hospital Centre Split, Split; ⁷Department of Neurology, General Hospital Zabok, Zabok; ⁸Health Center Zagreb-Center, Zagreb; ⁹Department of Neurology, University Hospital Centre Rijeka, Rijeka

Introduction: Headache is one of the most frequent neurological conditions, so a big need for medications for headache treatment and other methods is needed for acute pain relief and chronic prevention of headaches. **Aim:** Knowing that headache is one of the most frequent conditions we wanted to summarise its treatment. **Methods:** We explored MEDLINE searches about the treatment of primary headaches. We also explored the Croatian scientific base Hrčak. **Results:** We found articles on both scientific bases, but have chosen only the most systemised. **Discussion:** According to 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 the disorders of cranium, neck, eyes, ears, nose, sinuses, teeth, mouth or other facial or cervical structure). When managing a diagnosis of primary headache, it is important to make a difference between the primary and secondary headache, manage the right diagnosis of primary headache and decide on the right treatment for the acute or preventive phase of headache. The most used medications in headache treatment are nonspecific analgetics which can treat headaches, but also other pain disorders. Specific headache medication includes medications which can treat only specific types of headaches. Except for the above, there are other methods in headache treatment which include a change of lifestyle, avoiding provocative factors, acupuncture and treatment with botulinum toxin. **Conclusion:** For primary headache treatment it is important to establish the right diagnosis and act fast in the treatment of acute headache attacks. For some patients, it is important to start a prophylactic treatment but also try to prevent a medication overuse headache. When treating a headache of any kind it is also important to take a whole picture of a patient and his/hers comorbidities and think about possible side effects. Changing a lifestyle and some complementary methods can help us in treating chronic headaches. We supplemented the guidelines published in 2018 with new drugs that have since been registered for the treatment of acute attacks and prophylaxis of migraine attacks.

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