

Kronične višednevne glavobolje

Marcikić, Marin

Master's thesis / Diplomski rad

2024

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, School of Medicine / Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:105:735291>

Rights / Prava: [In copyright](#) / [Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-10-06**



Repository / Repozitorij:

[Dr Med - University of Zagreb School of Medicine
Digital Repository](#)



SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET

Marin Marcikić

Kronične višednevne glavobolje

Diplomski rad



Zagreb, 2024.

Ovaj diplomski rad izrađen je u Klinici za neurologiju Kliničkog bolničkog centra Zagreb pod vodstvom prof. dr. sc. Darije Mahović Lakušić, dr. med. i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2023./2024.

Popis kratica

CDH – kronične višednevne glavobolje (engl. *chronic daily headaches*)

CGRP – peptid povezan s kalcitoninom (od engl. *calcitonin gene-related peptid*)

CPH – kronična paroksizmalna hemikranija (engl. *chronic paroxysmal hemicrania*)

CTTH – kronična tenzijska glavobolja (engl. *chronic tension-type headache*)

EAN – Europska akademija neurologije (engl. *European Academy of Neurology*)

EMG – elektromiografija (engl. *electromyography*)

HC – hemicrania continua

HIT-6 – test težine glavobolje (od engl. *Headache Impact Test*)

ICHC-3 – Međunarodna klasifikacija glavobolja, treće izdanje (engl. *International Classification of Headache Disorders, 3rd Edition*)

MIDAS – test procjene nesposobnosti uzrokovane migrenom (od engl. *Migraine Disability Assessment Test*)

MOH – glavobolja uzrokovana prekomjernom primjenom lijekova (engl. *medication overuse headache*)

MSQ – upitnik kvalitete života specifičan za migrenu (od engl. *Migraine – Specific Quality of Life Questionnaire*)

NDPH – nova dnevno perzistirajuća glavobolja (engl. *new daily persistent headache*)

NSAID – nesteroidni protuupalni lijekovi (engl. *non-steroid anti-inflammatory drugs*)

PET-CT – pozitronska emisijska tomografija i kompjuterizirana tomografija (engl. *positron emission tomography-computerized tomography*)

SF-36 – kratka anketa o zdravlju (od engl. *Short Form Health Survey*)

sTMS – jednovalna transkranijalna magnetska stimulacija (engl. *single-pulse Transcranial Magnetic Stimulation*)

TAC – autonomna trigeminalna cefalalgija (engl. *trigeminal autonomous cephalalgia*)

TENS – transkutana električna živčana stimulacija (engl. *Transcutaneous Electrical Nerve Stimulation*)

TTH – tenzijska glavobolja (engl. *Tension-Type Headache*)

Sadržaj

Sažetak

Summary

1. Uvod.....	1
2. Međunarodna klasifikacija glavobolja	2
2.1. CDH duljeg trajanja.....	2
2.1.1. Kronična migrena.....	2
2.1.2. Kronična tenzijska glavobolja.....	2
2.1.3. Hemicrania continua.....	3
2.1.4. Nova dnevno perzistirajuća glavobolja.....	3
2.2. CDH kraćeg trajanja.....	4
2.2.1. Kronična cluster glavobolja.....	4
2.2.2. Kronična paroksizmalna hemikranija.....	4
2.3. Glavobolja uzrokovana prekomjernom primjenom lijekova.....	4
3. Epidemiologija.....	5
4. Patofiziologija.....	7
5. Dijagnostički kriteriji i klinička prezentacija.....	8
5.1. Kronična migrena.....	8
5.2. Kronična tenzijska glavobolja.....	9
5.3. Hemicrania continua.....	10
5.4. Nova dnevno perzistirajuća glavobolja.....	11
5.5. Kronična cluster glavobolja.....	12
5.6. Kronična paroksizmalna hemikranija.....	13
5.7. Glavobolja uzrokovana prekomjernom primjenom lijekova.....	14

6. Terapijske mogućnosti.....	15
7. Prognoza i utjecaj na kvalitetu života.....	18
8. Zaključak.....	21
9. Zahvale.....	22
10. Literatura.....	23
11. Životopis.....	27

Sažetak

Naslov rada: Kronične višednevne glavobolje

Autor: Marin Marcikić

Kronične višednevne glavobolje (engl. *chronic daily headaches*, CDH) skupina su neuroloških poremećaja koji često nastaju kao komplikacija epizodičnih glavobolja te mogu u velikoj mjeri ometati svakodnevno funkcioniranje. Relativno su česta pojava i zahvaćaju 4-5% svjetske populacije, s najvećom pojavnosću u četvrtom i petom desetljeću života. Točni uzroci nastanka CDH do danas još nisu poznati, no postoje teorije o određenim patofiziološkim mehanizmima koji bi mogli biti odgovorni za ove izrazito limitirajuće poremećaje. Kronična tenzijska glavobolja (CTTH) najčešći je kronični tip višednevnih glavobolja, međutim, kronična migrena jest medicinski najznačajnija jer najviše utječe na pacijentovo fizičko i mentalno zdravlje. Točnu dijagnozu nekad je teško postaviti s obzirom na preklapanje simptoma između pojedinih tipova CDH, što dodatno otežava liječenje istih. Postoji nekoliko terapijskih pristupa, farmakoloških i nefarmakoloških, koji su uvriježeni kao prva linija terapije, kako za suzbijanje simptoma, tako i za prevenciju njihove pojave. Unatoč tomu, u nekim slučajevima ni različite terapijske opcije ne daju pozitivne rezultate. Ipak, u posljednjih nekoliko godina sve više se u terapiji naglašava važnost lijekova koji djeluju na CGRP, što proizlazi iz njihove učinkovitosti i sigurnosti. Prognoza CDH varira od pacijenta do pacijenta pa kod nekih dolazi do potpune remisije, dok kod drugih nastupa rezistencija na terapiju. Zbog izrazito jake i dugotrajne boli, CDH dugoročno narušavaju kvalitetu života te mogu zahvatiti i narušiti i druge aspekte čovjekovog života, poput obiteljskih i prijateljskih odnosa ili radne sposobnosti. Upravo zbog potonjeg, CDH predstavljaju značajan javnozdravstveni, ali i ekonomski problem, stoga je nužan sveobuhvatan pristup liječenju ove skupine dijagnoza imajući u vidu sve moguće posljedice.

Ključne riječi: kronične višednevne glavobolje, neurološki poremećaji, kronična migrena, kronična tenzijska glavobolja

Summary

Title: Chronic daily headaches

Author: Marin Marcikić

Chronic daily headaches (CDH) represent a group of neurological disorders that often evolve from their episodic precursors which can greatly disrupt everyday functioning. They are relatively common with a global prevalence of 4-5%, with highest incidence in thirties and forties. The exact roots of CDH still remain unknown, however there are theories about specific pathophysiological mechanisms that seem to be responsible for these extremely disabling disorders. Chronic tension-type headache is the most common type of CDH, but chronic migraine is the most medically significant one, since it impacts one's physical and mental health the most. Correct diagnosis is sometimes difficult to set, considering the overlap of symptoms across different headache subtypes, which only complicates their treatment. Currently, there are several different pharmacological and non-pharmacological approaches that are considered as first-line treatment, both symptomatic and preventive, although sometimes that's not enough. Nevertheless, in the last few years, more importance is being put on CGRP-targeting therapies, which arises from their efficacy and lack of side-effects. CDH have a variable prognosis and can sometimes be unpredictable. Some patients reach full remission, while others do not react to treatment at all. Because of long-lasting, high-intensity pain, CDH negatively affect patients' health in the long term. Furthermore, they can influence other aspects of patients' lives, such as friends and family or their working ability. Because of the latter, CDH represent both a notable economic and public health issue, which is exactly why comprehensive approach to treatment is mandatory, bearing in mind all possible outcomes.

Key words: chronic daily headache, neurological disorders, chronic migraine, chronic tension-type headache

1. Uvod

Kronične višednevne glavobolje su entitet koji obuhvaća nekoliko različitih tipova glavobolja koje mogu biti kraćeg ili duljeg trajanja. Izraz „kronične“ u CDH može se odnositi na učestalost pojavljivanja glavobolja kao i na duljinu njihovog trajanja, ovisno o tipu glavobolje.

Ovaj rad bavit će se primarno kroničnim višednevnim glavoboljama, a bit će riječi i o sekundarnoj glavobolji uzrokovanoj prekomjernom primjenom lijekova, koja se često isprepliće s primarnim tipovima. Nakon klasifikacije CDH slijede poglavlja o epidemiologiji, patofiziologiji, dijagnostičkim kriterijima i kliničkoj prezentaciji. Na kraju, rad će obraditi dostupne terapijske opcije, prognozu pojedinih tipova glavobolja te utjecaj na kvalitetu života pojedinca i populacije.

2. Međunarodna klasifikacija primarnih kroničnih višednevnih glavobolja

Prema trećem izdanju Međunarodne klasifikacije glavobolja (ICHD-3) glavobolje se općenito dijele na primarne glavobolje, sekundarne glavobolje te na neuropatije i facijalnu bol. U primarne glavobolje ubrajaju se migrena, tenzijski tip glavobolje (TTH), trigeminalne autonomne cefalalgije (TAC) te ostale primarne glavobolje. Iz ove podjele proizlazi podjela CDH na one duljeg te na one kraćeg trajanja. U CDH duljeg trajanja ubrajaju se kronična migrena, kronična tenzijska glavobolja, hemicrania continua, nova dnevno prisutna glavobolja (NDPH) i glavobolja zbog pretjerane primjene lijekova (MOH). MOH je vrsta sekundarne CDH koja može biti prisutna istovremeno s nekom od primarnih CDH i često komplicira liječenje istih pa se spominje u ovoj kategoriji. U CDH kraćeg trajanja koje su obrađene u ovom radu pripadaju cluster glavobolja i kronična paroksizmalna hemikranija, a još postoje i hipnička glavobolja, kratkotrajni unilateralni neuralgiformni napadaji glavobolja te primarna probadajuća glavobolja (1).

2.1. CDH duljeg trajanja

2.1.1. Kronična migrena

Kronična migrena onesposobljavajući je neurološki poremećaj koji zahvaća oko 2% populacije i dvostruko je učestaliji u žena. Pacijenti s migrenom imaju glavobolju barem 15 dana mjesecu koja tijekom barem 8 dana zadovoljava kriterije migrene (2). Ako glavobolja započne aurom nakon koje slijedi pulsirajuća bol jedne strane glave, riječ je o migreni s aurom. Ukoliko aura izostane, radi se migreni bez aure. Uzrok boli kod migrene još nije poznat. Obje vrste migrene završavaju fazom postglavobolje – muklom difuznom boli koja može trajati i do 24 sata. Prvi napadaj obično se javlja u pubertetu, iako se može javiti i ranije, a u 90% oboljelih javlja se prije 40. godine života (3).

2.1.2. Kronična tenzijska glavobolja

Tenzijska glavobolja (TTH) globalno je najzastupljeniji neurološki poremećaj i karakterizirana je bilateralno lokaliziranim, ponavljajućim glavoboljama blagog do umjerenog intenziteta. U pravilu nastupa postupno te može ili ne mora uključivati blagu bolnost perikranijalnih mišića (4,5). Postoje 3 podtipa TTH – rijetki epizodični, česti

epizodični i kronični tip. CTTH je diferencijalno dijagnostički vrlo slična kroničnoj migreni, stoga se preporuča dodatan oprez pri postavljanju dijagnoze.

2.1.3. Hemicrania continua

Hemicrania continua (HC) primarna je, umjereno jaka CDH kontinuiranog tijeka koja može potrajati i mjesecima. Prvi je puta opisana 1981. godine kao varijanta cluster glavobolje od strane Medine i Diamonda. Svrstava se u grupu trigeminalnih autonomnih cefalalgija (TAC), a klinički se prezentira unilateralnom boli s povremenim egzacerbacijama te ipsilateralnim kranijalnim autonomnim simptomima i jako dobro reagira na indometacin (6). Prema najnovijim saznanjima, otprilike 1,8% odraslih koji su se zbog glavobolja obrađivali na tercijarnoj razini zdravstvene skrbi dijagnosticirano je s HC. Najčešći popratni simptomi uključuju lakrimaciju, konjuktivitis, agitaciju i rastresenost (7). Za razliku od ostalih trigeminalnih autonomnih cefalalgija koje su epizodične, HC ima kontinuirani tijek i često je pogrešno dijagnosticirana (8).

2.1.4. Nova dnevno perzistirajuća glavobolja

Nova dnevno perzistirajuća glavobolja (NDPH) obilježena je naglim nastupom glavobolje koja potom postane svakodnevna. Kontinuirana je i nepopustljiva te traje više od tri mjeseca. Prvi napadaj može biti toliko oštar i dramatičan da se pacijenti sjećaju točnog dana napadaja te što su radili u tome trenutku ili što je bio okidač za napadaj glavobolje. NDPH zahvaća podjednako oba spola i najveću pojavnost ima između trećeg i petog desetljeća života. Bol se u pravilu javlja bilateralno, no može se javiti i unilateralno, naizmjenice unilateralno i bilateralno, a može i mijenjati lokalizaciju s jedne strane glave na drugu. Pacijenti s dijagnozom NDPH bol opisuju kao pulsirajuću, stežuću ili probadajuću, a poneki se pacijenti žale i na popratne simptome, kao što su mučnina, povraćanje, fonofobija i fotofobija (6,9).

2.2. CDH kraćeg trajanja

2.2.1. Kronična cluster glavobolja

Kronična cluster glavobolja tip je CDH trajanja 15 – 180 minuta, a javlja se u rasponu od jednom dnevno u dva dana pa sve do 8 puta dnevno. Svrstava se u skupinu kroničnih glavobolja kada ne dolazi do remisije ili kada periodi remisije traju kraće od tri mjeseca. Obilježena je napadajima jake unilateralne orbitalne, supraorbitalne ili temporalne boli koji se, između ostalog, smatraju jednim od najbolnijih ljudskih iskustava uopće. Razlika između epizodičnog i kroničnog tipa je u izostanku remisije kod kroničnog tipa. Pacijenti u tijeku napadaja opisuju i simptome na ipsilateralnoj strani, a uključuju lakrimaciju, rinoreju, nazalnu kongestiju, ptozu i miozu. Prva linija terapije kronične cluster glavobolje obuhvaća inhalaciju kisika i supkutanu primjenu sumatriptana, stoga je točna dijagnoza nužna kod ovog poremećaja (6,10).

2.2.2. Kronična paroksizmalna hemikranija

Kronična paroksizmalna hemikranija (CPH) tip je glavobolje trajanja 2 – 30 minuta. Kao i cluster glavobolja, svrstava se u kronične glavobolje kada izostane remisija. Karakterizirana je ponavljajućim unilateralnim epizodama glavobolja oštrog i probadajućeg karaktera koje se ponavljaju barem pet puta dnevno, sve do četrdeset puta u nekim rijetkim slučajevima. Popratni simptomi pojavljuju se ipsilateralno te uključuju lakrimaciju, crvenilo konjunktive, rinoreju, nazalnu kongestiju, miozu, ptozu i/ili edem kapka, dijaforezu te osjećaj ispunjenosti u uhu. Napadaji u prosjeku traju 26 minuta te se mogu javiti i za dana i po noći. CPH dobro reagira na indometacin pa u većine pacijenta dolazi do potpune remisije (6,11).

2.3. Glavobolja uzrokovana prekomjernom primjenom lijekova

Ovaj tip glavobolje, iako sekundarni, svrstava se u CDH i koristi se kada se primarna glavobolja pojavi ili značajno pogorša tijekom prekomjernog uzimanja analgetika, najčešće zbog migrene ili tenzijske glavobolje. Uobičajeno se javlja u pojedinaca koji pate od glavobolje više od petnaest dana u mjesecu te često biva neprepoznata (12). MOH zahvaća oko 1% svjetske populacije i na nju treba misliti kod svakog pacijenta s kroničnim glavoboljama (6,13).

3. Epidemiologija

CDH relativno su česte i značajno utječu na kvalitetu svakodnevnog života oboljelih, ali i općenito na zdravlje zajednice. Prevalencija u svijetu iznosi 4-5% u odraslih osoba te 1% u adolescenata, s tim da je pojava CDH dva do tri puta češća u žena (14,15). CDH se mogu pojaviti u svakoj životnoj dobi, no najčešću pojavnost imaju u tridesetim i četrdesetim godinama života. Postoje slučajevi i gdje su se CDH javile već u adolescenciji ili u djetinjstvu. Konkretno, najčešći tipovi CDH su kronična tenzijska glavobolja i kronična migrena.

Kronična tenzijska glavobolja (CTTH) najzastupljeniji je neurološki poremećaj u svijetu i zahvaća 0,5-4,8% svjetske populacije (16). Smatra se da je za nastanak CTTH odgovorna promjena dinamike neurotransmitera i receptora te antinociceptivnog sustava u području moždanog debla, limbičkog sustava i hipotalamusa. Značajan utjecaj na nastanak CTTH imaju i visoke razine stresa i anksioznosti, depresija i emocionalni stres, loše životne navike poput neusklađenog bioritma i sjedilačkog načina života, zatim dugoročna napetost vratnih i ramenih mišića, prekomjerna primjena analgetika te hormonalni i metabolički poremećaji i pretjeran unos kofeina (17–19).

Kroničnu tenzijsku glavobolju slijedi kronična migrena s prevalencijom 1-2% svjetske populacije. Otprilike 2,5% ljudi s epizodičnom migrenom razvije kronični oblik migrene, stoga se kronična migrena može smatrati komplikacijom epizodične migrene. Kronična migrena češća je u ženskog spola i najčešće se pojavljuje u srednjoj životnoj dobi, iako se može pojaviti bilo kada u životu. S obzirom da zahvaća pretežno radno aktivnu populaciju te da se radi o poremećaju s velikim utjecajem na kvalitetu života, kronična migrena ima i nezanemariv ekonomski utjecaj. Ljudi s pozitivnom obiteljskom anamnezom imaju veću mogućnost razvoja kronične migrene, kao i oni koji su izloženi povećanim razinama stresa i anksioznosti te ljudi koji su proživjeli emocionalnu traumu. Uz to, neredovit san, pretilost te sjedilački način života također mogu doprinijeti povećanoj mogućnosti razvoja kronične migrene. Nadalje, rizični faktori uključuju i hormonalni disbalans, okolišne čimbenike poput naglih promjena vremena i fluktuacija atmosferskog tlaka, zatim unos alkohola i kofeina, preskakanje obroka, dijabetes te kardiovaskularne bolesti, naročito arterijska hipertenzija (3,20).

Prema istraživanju danskih i američkih znanstvenika, prevalencija hemicranie continue iznosi 1,8%, no tu brojku treba uzeti s oprezom s obzirom da je zapažena značajna heterogenost rezultata studija obuhvaćenih u navedenom istraživanju (21).

Primarna NDPH vrlo je rijetka, češća je u žena i, prema istraživanju provedenom u Norveškoj, zahvaća otprilike 0,03% opće populacije, dok je taj postotak kod odraslih koji se liječe od CDH u ustanovama tercijarne razine zdravstvene zaštite nešto drukčiji i iznosi 1,7-10,8% (14). Iako je znatno rjeđa od kronične migrene, NDPH se češće pojavljuje u dječjoj dobi i adolescenciji, u odnosu na odraslu dob (22).

Kronična cluster glavobolja znatno je rjeđa od migrene zbog čega je teško istražiti i utvrditi njezinu točnu pojavnost u populaciji. Prema dostupnim istraživanjima, kronična cluster glavobolja zahvaća otprilike 0,1% opće populacije (23,24).

Kronična paroksizmalna hemikranija rijedak je poremećaj, no smatra se da se oboljele često pogrešno dijagnosticira nekim drugim tipom CDH. Nešto je češća u žena te zahvaća oko 1% opće populacije (11).

Od preostalih tipova CDH, MOH ima jednogodišnju prevalenciju od 1% i češća je u ženskog spola te u ljudi koji pate od depresije, anksioznosti i drugih kroničnih bolnih stanja (25).

4. Patofiziologija

Glavobolje su najčešći bolni poremećaj u svijetu, no točni uzroci i patofiziološki mehanizmi glavobolja nisu još u potpunosti razjašnjeni. Poznato je da glavobolje nastaju zbog upale ili povlačenja na bol osjetljivih struktura inerviranih trigeminalnim moždanim živcem ili gornjim cervikalnim spinalnim živcima. Postoji i snažna povezanost s genetskim faktorima, prekomjernom primjenom analgetika, komorbiditetima, psihičkim poremećajima te poremećajima spavanja (26). Gotovo sve strukture glave osjetljive na bol inervirane su trigeminusom. Kaudalna jezgra trigeminusa, između ostalog, prima impulse i iz cervikalnih spinalnih živaca i sinaptički je povezana s gornjom salivatornom jezgrom koja ima parasimpatičku funkciju. To objašnjava najčešću lokalizaciju boli u području oka i čela, ali i česte popratne simptome glavobolja, kao što su lakrimacija i nazalna kongestija (27). Migrena zauzima posebno mjesto među primarnim glavoboljama zbog učestalosti i jakosti boli te zbog karakterističnih popratnih simptoma. Migreni može prethoditi aura no, ipak, 70% pacijenata s migrenom ima migrenu bez aure. Mehanizmi njihovog nastanka još uvijek nisu poznati, no danas se smatra da su u podlozi određeni neurovaskularni mehanizmi i da u bolesnika s migrenom postoji sklonost središnjeg živčanog sustava da hiperekscitacijom reagira na razne vanjske, inače bezopasne podražaje. Kada je dosegnut kritičan prag, aktiviraju se aminergičke jezgre u moždanom deblu, što se naziva generatorom migrene. Nakon toga započinje kaskada reakcija na kraju koje nastupa upala i distenzija inerviranih intrakranijalnih krvnih žila. Posljedica toga jest pulsirajuća bol koju mogu pojačati inače bezbolni podražaji, kao što su pulsacije arterija, kašljanje, kihanje ili smijeh (28). Tenzijske glavobolje nastaju slično kao i migrene, ali aktivacijom trigeminalnih vlakana koja inerviraju mišiće te njihove aponeuroze i fascije. Iako se radi o najčešćoj glavobolji, patofiziologija CTTH još nije dobro razjašnjena (29). U cluster glavobolji PET-CT-om je dokazan generator boli u posteriornom dijelu hipotalamusa. Uzrok aktivacije spomenutog dijela hipotalamusa nije poznat, no postoje pretpostavke da se bol širi paroksizmalnim parasimpatičkim izbijanjem koje se provodi gornjim površinskim petroznim živcem i sfenopalatinalnim ganglijem (24). Naposljetku, niti patofiziologija NDPH još nije dobro razjašnjena, no neka klinička istraživanja upućuju na to da razni imunološki i psihološki faktori mogu precipitirati razvoj NDPH, kao što su HSV i CMV infekcija te visoka izloženost stresu (30).

5. Dijagnostički kriteriji i klinička prezentacija

Kao što je već spomenuto, CDH nije dijagnoza sama po sebi, već skupina specifičnih dijagnoza glavobolja. O kroničnim višednevnim glavoboljama govori se kada glavobolje traju 15 ili više dana u mjesecu tijekom 3 ili više mjeseci. Pri fizikalnom pregledu bitno je utvrditi radi li se o primarnoj, ili pak sekundarnoj glavobolji te procijeniti mogućnost prekomjerne primjene analgetika kao uzroka ili kao faktora koji doprinosi razvoju CDH (26).

5.1. Kronična migrena

Kronična migrena vrsta je primarne CDH koja se javlja 15 ili više dana u mjesecu tijekom barem 3 mjeseca te ima obilježja migrenozne glavobolje barem 8 dana u mjesecu. Najdramatičnija je vrsta primarnih CDH te ima ozbiljan utjecaj na svakodnevnu kvalitetu života pacijenata (6).

Tablica 1. Dijagnostički kriteriji za kroničnu migrenu prema smjernicama 3. izdanja Međunarodne klasifikacije glavobolja

Kronična migrena – dijagnostički kriteriji (prema ICHD-3, 2018.)	
A	<i>glavobolja ≥ 15 dana/mj. tijekom > 3 mjeseca</i>
B	<i>pacijent imao ≥ 5 napadaja koji ispunjavaju kriterije migrene bez aure ili migrene s aurom</i>
C	<i>≥ 8 dana/mj tijekom > 3 mjeseca ispunjeno jedno od navedenog:</i> <i>1) kriteriji B i C migrene s aurom</i> <i>2) kriteriji C i D migrene bez aure</i> <i>3) pacijent je uvjeren da je riječ o migreni, a simptomi popuštaju nakon primjene triptana ili derivata ergota</i>
D	<i>niti jedna druga ICHD-3 dijagnoza nije vjerojatnija</i>

5.2. Kronična tenzijska glavobolja

Kronična tenzijska glavobolja (CTTH) razvija se iz često ponavljajućih epizodičnih tenzijskih glavobolja. Epizode se tipično javljaju bilateralno, jednom ili više puta dnevno, a bol je stežućeg, komprimirajućeg karaktera te blagog do umjerenog intenziteta. Epizode mogu trajati od nekoliko sati do nekoliko dana, a u nekim slučajevima perzistiraju. Bol se tipično ne pogoršava fizičkom aktivnošću, ali povezuje se s mučninom, fotofobijom i fonofobijom (6).

Tablica 2. Dijagnostički kriteriji za kroničnu tenzijsku glavobolju prema smjernicama 3. izdanja Međunarodne klasifikacije glavobolja

Kronična tenzijska glavobolja – dijagnostički kriteriji (prema ICHD-3, 2018.)	
A	glavobolja ≥ 15 dana/mj tijekom >3 mjeseca (≥ 180 dana/god), ispunjeni kriteriji B-D
B	traje satima ili danima, ili perzistira
C	zadovoljene 2 od 4 navedene karakteristike: 1) bilateralna lokalizacija 2) bol poput pritiska ili stezanja, nepulsirajuća 3) blag do umjeren intenzitet boli 4) ne pogoršava se uobičajenom tjelesnom aktivnošću
D	1) najviše jedan od navedenih simptoma: fotofobija, fonofobija, blaga mučnina 2) izostanak jake mučnine i povraćanja
E	niti jedna druga ICHD-3 dijagnoza nije vjerojatnija

5.3. Hemicrania continua

Hemicrania continua perzistentna je, isključivo unilateralna vrsta primarne CDH, koja dobro reagira na indometacin. Simptomi povezani s ovom vrstom glavobolje uključuju ipsilateralnu injekciju konjunktive, lakrimaciju, nazalnu kongestiju, rinoreju, miozu, ptozu, edem vjeđa, znojenje lica i čela te nemir i uzrujanost.

Tablica 3. Dijagnostički kriteriji za hemicraniju continuu prema smjernicama 3. izdanja Međunarodne klasifikacije glavobolja

Hemicrania continua– dijagnostički kriteriji (prema ICHD-3, 2018.)	
A	<i>jednostrana glavobolja koja ispunjava kriterije B-D</i>
B	<i>prisutna <3 mjeseca, s egzacerbacijama umjerenog ili jakog intenziteta</i>
C	<i>jedno ili oboje od sljedećega:</i> 1) <i>barem jedan od navedenih simptoma ili znakova na bolnoj strani:</i> • <i>injekcija konjunktive i/ili lakrimacija</i> • <i>nazalna kongestija i/ili rinoreja</i> • <i>edem vjeđa</i> • <i>znojenje čela i lica</i> • <i>mioza i/ili ptoza</i> 2) <i>nemir ili uzrujanost, ili pogoršanje boli prilikom kretanja</i>
D	<i>dobro reagira na primjenu indometacina</i>
E	<i>niti jedna druga ICHD-3 dijagnoza nije vjerojatnija</i>

Kod hemicranie continue nerijetko se mogu uočiti fotofobija i fonofobija - simptomi tipični za kroničnu migrenu. Unutar dva sata od primjene indometacina dolazi do potpune remisije simptoma, što je patognomonično za HC, međutim glavobolja se vraća 6-24h nakon prestanka primjene indometacina. Važno je napomenuti da odgovor na indometacin ne isključuje sekundarne uzroke HC (6,31).

5.4. Nova dnevno perzistirajuća glavobolja

NDPH vrsta je primarne CDH koja sliči migrenoznoj glavobolji i glavobolji nalik na tenzijski tip glavobolje. Nastupa naglo pa je karakteristično da se pacijenti sjećaju dana kada je prvi puta nastupila, a traje barem tri mjeseca. Postoji pregršt sekundarnih uzroka NDPH koje je bitno pravilno uočiti jer se često radi o uzrocima koji su izlječivi, a ako se ne prepoznaju na vrijeme mogu uzrokovati trajne neurološke poteškoće (30).

Tablica 4. Dijagnostički kriteriji za novu dnevno perzistentnu glavobolju prema smjernicama 3. izdanja Međunarodne klasifikacije glavobolja

Nova dnevno perzistirajuća glavobolja – dijagnostički kriteriji (prema ICHD-3, 2018.)	
A	<i>nepopuštajuća glavobolja koja ispunjava kriterije B i C</i>
B	<i>jasna uspomena trenutka prvog napadaja nakon čega je bol postala neprekidna unutar 24h</i>
C	<i>bol prisutna <3 mjeseca</i>
D	<i>niti jedna druga ICHD-3 dijagnoza nije vjerojatnija</i>

NDPH specifična je po tome što se javlja svakodnevno nakon prvog napadaja u osoba koje nemaju povijest glavobolja. Unatoč tome, prethodne migrene ili tenzijske glavobolje ne isključuju mogućnost dijagnoze NDPH. Također, moguće je preklapanje simptoma s kroničnom migrenom i CTTH. U tom slučaju, dijagnoza je uvijek NDPH ukoliko su kriteriji za nju ispunjeni. S druge strane, u slučaju da pacijent ispunjava kriterije za NDPH i HC, dijagnoza uvijek treba biti HC. Povrh toga, NDPH ima dva podtipa od kojih je jedan samoograničavajući i povlači se bez terapije nakon nekoliko mjeseci, dok je drugi refraktorni i rezistentan je i na agresivnu terapiju (6).

5.5. Kronična cluster glavobolja

Kronična cluster glavobolja karakterizirana je napadajima oštrem, jednostranom boli koja može biti orbitalna, supraorbitalna i/ili temporalna i traje 15-180 minuta, a javlja se unazad godinu ili više dana, uz periode remisije kraće od 3 mjeseca, ili bez perioda remisije uopće. Popratni simptomi uključuju ipsilateralnu injekciju konjunktive, lakrimaciju, nazalnu kongestiju, rinoreju, znojenje čela i lica, miozu, ptozu i/ili edem vjeđa te agitaciju i/ili nemir.

Tablica 5. Dijagnostički kriteriji za kroničnu cluster glavobolju prema smjernicama 3. izdanja Međunarodne klasifikacije glavobolja

Kronična cluster glavobolja – dijagnostički kriteriji (prema ICHD-3, 2018.)	
A	<i>barem 5 napadaja koji ispunjavaju kriterije B-D</i>
B	<i>jaka ili iznimno jaka jednostrana orbitalna, supraorbitalna i/ili temporalna bol trajanja 15-180 min</i>
C	<i>jedno ili oboje od sljedećega:</i> 1) <i>barem jedan od navedenih simptoma ili znakova na bolnoj strani:</i> • <i>injekcija konjunktive i/ili lakrimacija</i> • <i>nazalna kongestija i/ili rinoreja</i> • <i>edem vjeđa</i> • <i>znojenje čela i lica</i> • <i>mioza i/ili ptoza</i> 2) <i>nemir ili agitacija</i>
D	<i>napadaji cluster glavobolje u rasponu od jedanput u 2 dana do 8 puta dnevno, unazad godinu ili više dana</i>
E	<i>niti jedna druga ICHD-3 dijagnoza nije vjerojatnija</i>
F	<i>bez remisije, ili s remisijama trajanja <3 mjeseca, unazad godinu dana ili više</i>

Kronična cluster glavobolja može se javiti *de novo* ili može progredirati iz epizodične cluster glavobolje. Isto tako, u nekih pacijenata kronična cluster glavobolja može prijeći u epizodičnu (6).

5.6. Kronična paroksizmalna hemikranija

Kronična paroksizmalna hemikranija (CPH) obilježena je izuzetno bolnim, isključivo jednostranim orbitalnim, supraorbitalnim i/ili temporalnim napadajima koji traju 2-30 minuta, a javljaju se nekoliko puta dnevno. Popratni simptomi su isti kao i kod kronične cluster glavobolje. CPH dobro reagira na indometacin.

Tablica 6. Dijagnostički kriteriji za kroničnu paroksizmalnu hemikraniju prema smjernicama 3. izdanja Međunarodne klasifikacije glavobolja

Kronična paroksizmalna hemikranija – dijagnostički kriteriji (prema ICHD-3, 2018.)	
A	<i>barem 20 napadaja koji ispunjavaju kriterije B-E</i>
B	<i>jaka jednostrana orbitalna, supraorbitalna i/ili temporalna bol trajanja 2-30 min</i>
C	<i>jedno ili oboje od sljedećega:</i> 1) <i>barem jedan od navedenih simptoma ili znakova na bolnoj strani:</i> • <i>injekcija konjunktive i/ili lakrimacija</i> • <i>nazalna kongestija i/ili rinoreja</i> • <i>edem vjeđa</i> • <i>znojenje čela i lica</i> • <i>mioza i/ili ptoza</i> 2) <i>nemir ili agitacija</i>
D	<i>pojavnost >5 dnevno</i>
E	<i>potpuno sprječiva terapijskim dozama indometacina</i>
F	<i>niti jedna druga ICHD-3 dijagnoza nije vjerojatnija</i>
G	<i>bez remisije, ili s remisijama trajanja <3 mjeseca, tijekom barem jedne godine</i>

Dijagnoza CPH postavlja se uzimanjem temeljite anamneze te na temelju rezultata primjene indometacina. Ne postoji laboratorijska ili slikovna metoda kojom se može dijagnosticirati CPH, međutim raznim dijagnostičkim postupcima mogu se eliminirati druge moguće dijagnoze (6,11).

5.7. Glavobolja uzrokovana prekomjernom primjenom lijekova

Glavobolja uzrokovana prekomjernom primjenom lijekova (MOH) vrsta je sekundarne glavobolje prisutna barem 15 dana u mjesecu, a razvija se u oboljelih od neke druge glavobolje, najčešće migrene ili tenzijske glavobolje, kao posljedica prekomjernog uzimanja lijekova za glavobolju tijekom barem 3 mjeseca. MOH se u većini slučajeva može sama razriješiti prestankom prekomjerne upotrebe lijekova, no može se manifestirati i kao novi tip glavobolje ili kao pogoršanje već postojećeg tipa. Glavobolje su svakodnevne i jake te mogu mijenjati lokalizaciju. Povezane su s mučninom, astenijom, iritabilnošću, anksioznošću i poteškoćama s koncentracijom. Dodatno, pacijenti koji prekomjerno uzimaju derivate ergota mogu imati tahikardiju, hipertenziju, bol u mišićima te hladne ekstremitete. Treba napomenuti i da prisutnost MOH ne smije spriječiti liječnika u potrazi za znakovima koji bi upućivali na drugi sekundarni uzrok glavobolje (12,13).

Tablica 7. Dijagnostički kriteriji za glavobolju uzrokovanu prekomjernom primjenom lijekova (MOH) prema smjernicama 3. izdanja Međunarodne klasifikacije glavobolja

Glavobolja zbog prekomjerne primjene lijekova (MOH) – dijagnostički kriteriji (prema ICHD-3, 2018.)	
A	<i>glavobolja prisutna ≥ 15 dana/mj u pacijenta koji pati od već postojeće glavobolje</i>
B	<i>redovita prekomjerna primjena lijekova < 3 mjeseca koji su indicirani za akutno i/ili simptomatsko liječenje glavobolje</i>
C	<i>niti jedna druga ICHD-3 dijagnoza nije vjerojatnija</i>

6. Terapijske mogućnosti

Kronične višednevne glavobolje (CDH) zahtjevne su za liječenje jer ih često prate simptomi poput umora, anksioznosti i depresije. Osim toga, pacijenti nerijetko imaju nerealna očekivanja od terapije što ih može dodatno frustrirati i učiniti ih nesuradljivima. Dobar terapijski plan započinje pravilnom dijagnozom, nakon čega slijedi osmišljavanje multimodalnog plana liječenja koji odgovara i pacijentu i liječniku, a s ciljem ne samo izlječenja, nego i poboljšanja pacijentove kvalitete života (32).

Farmakološko liječenje uključuje preventivnu (profilaktičnu) i akutnu terapiju. Cilj preventivne terapije je redukcija pojave glavobolja i olakšavanje simptoma. Ovisno o tipu glavobolje, koriste se antikonvulzivi, antidepresivi, beta-blokatori, blokatori kalcijevih kanala te botulinum-toksin.

Nefarmakološko liječenje bitna je komponenta liječenja CDH jer može umanjiti simptome i pojavu glavobolja, poboljšati kvalitetu života te pozitivno utjecati na komorbiditete uz izostanak potencijalnih nuspojava koje se mogu javiti primjenom raznih lijekova. U tu svrhu koriste se bihevioralna i fizikalna terapija, transkutana električna živčana stimulacija (TENS) i jednovalna transkranijalna magnetska stimulacija (sTMS), elektromiografski (EMG) *biofeedback*, akupunktura, redukcija unosa kofeina i alkohola te modifikacija prehrambenih i životnih navika u vidu pravilnije prehrane i tjelovježbe. Redovit san i smanjenje izlaganja potencijalnim stresorima također su se pokazali korisnima u liječenju CDH (33,34).

Liječenje kronične migrene usmjereno je na prevenciju i prekidanje akutnog napadaja. Akutni napadaji slabijeg intenziteta boli mogu se liječiti NSAID-ima, paracetamolom ili salicilatima. U slučaju boli jakog intenziteta primjenjuju se triptani, agonisti 5-HT 1B/1D serotoninских receptora. Intravenska primjena deksametazona indicirana je u migrenskom statusu. S druge strane, profilaktičko liječenje provodi se u pacijenata s dva ili više migrenskih napadaja mjesečno te u onih s migrenom otpornom na terapiju. U obzir dolaze beta-blokatori propranolol i metoprolol. Od antiepileptika dokazano su učinkoviti valproat i topiramat, od tricikličkih antidepresiva amitriptilin, a od blokatora kalcijevih kanala flunarizin. Povrh toga, periodične injekcije botulinum-toksina svakih 12 tjedana pokazale su se učinkovitima u smanjenju trajanja kroničnih migrena (35,36). U novije vrijeme, lijekovi koji ciljaju CGRP sve više se koriste kao terapijska opcija u liječenju kroničnih migrena i daju obećavajuće rezultate te su trenutno jedna

od najboljih terapijskih opcija za prevenciju migrene. Prema najnovijim istraživanjima, ovi lijekovi su pokazali visoku učinkovitost, toleranciju i sigurnost u terapiji, a uključuju monoklonska protutijela poput eptinezumaba, erenumaba, fremanezumaba i galkanezumaba te tzv. gepante, čiji su predstavnici rimegepant i atogepant. Ovi lijekovi postali su prva linija terapije u prevenciji migrene uz bok dosadašnjim lijekovima prvog izbora (37,38).

Kronična tenzijska glavobolja rijetko reagira na terapiju običnim analgeticima ili NSAID-ima pa se ovi lijekovi koriste za liječenje epizodičnog tipa. CTTH dobro reagira na tricikličke antidepresive amitriptilin, mirtazapin, klomipramin i venlafaksin (39–41). Od nefarmakoloških metoda, terapija EMG *biofeedback*-om se pokazala korisnom u kombinaciji s relaksacijskom terapijom (42).

U liječenju cluster glavobolja primjenjuje se akutno i profilaktično liječenje. Prema smjernicama Europske akademije za neurologiju (EAN), u akutnom liječenju primjenjuje se inhalacija stopostotnog kisika protoka barem 12 litara u minuti tijekom 15 minuta te sumatriptan u dozi od 6 mg supkutano. Intranazalna primjena lidokaina također može ublažiti bol. Profilaktično liječenje provodi se verapamilom u dnevnoj dozi od minimalno 240 mg. Prednizon, ili njemu ekvivalentan kortikosteroid, daje se u dozi 60 - 100 mg oralno ili do 500 mg dnevno intravenski kroz pet dana. Alternativno, mogu se koristiti litij i topiramat (43). Povrh toga, blokada velikog okcipitalnog živca (GON-block) pokazala se kao korisna nefarmakološka metoda u liječenju cluster glavobolja (44).

Nova dnevno perzistirajuća glavobolja može oponašati kroničnu migrenu ili CTTH, a može biti i rezistentna na terapiju, stoga ne postoji zlatni standard liječenja NDPH. Identifikacija fenotipa prvi je korak u liječenju NDPH, nakon čega se poseže za prikladnim terapijskim opcijama, ovisno o tome jesu li simptomi sličniji kroničnoj migreni ili CTTH. U praksi se koriste inhibitori reapsorpcije serotonina i noradrenalina te antiepileptici. Svim oboljelima preporuča se i zdravija prehrana, redovit san te smanjenje unosa kofeina i alkohola (45).

Hemicrania continua i kronična paroksizmalna hemikranija tipovi su glavobolja koje odlično reagiraju na indometacin, stoga se isti primjenjuje u dozi 75-225 mg dnevno, podijeljeno u tri doze (31).

Naposlijetku, liječenje glavobolje uzrokovane prekomjernom primjenom lijekova provodi se edukacijom pacijenata o uzimanju terapije pri akutnim napadajima glavobolje. U nekih pacijenata potrebno je odvikavanje od terapije, nakon čega dolazi do poboljšanja. Na kraju, oboljelima kojima ne pomaže nijedna od spomenutih metoda može se uvesti preventivna terapija drugim lijekovima (25).

7. Prognoza i utjecaj na kvalitetu života

Kronične višednevne glavobolje značajno utječu na kvalitetu života i imaju varijabilnu prognozu koja ovisi o faktorima poput vrste CDH, komorbiditeta, životnih navika te suradljivosti i volji pacijenata. Rano prepoznavanje bolesti i dobro ordinirana terapija mogu spriječiti pogoršanje simptoma i prelazak epizodičnih glavobolja u kronične, a redovito uzimanje terapije ključno je za bolji krajnji ishod. Uz to, pridružena patološka stanja mogu otežavati liječenje CDH, kao što su depresija, anksioznost ili druga kronična bolna stanja. Povrh toga, pacijenti koji pravilno uzimaju terapiju i ne pretjeruju s upotrebom analgetika imaju bolju prognozu. Implementacija zdravih životnih navika također pospješuje prognozu, a odnosi se na pravilnu prehranu, redovitu tjelovježbu, higijenu spavanja te redukciju izloženosti stresu. Kod većine pacijenata s dobro razrađenom terapijom nastupa olakšanje simptoma i prorjeđenje napadaja glavobolja. Neki pacijenti dožive i potpunu remisiju, iako su takvi slučajevi nešto rjeđi. S druge strane, kod nekih pacijenata ne dolazi do poboljšanja unatoč terapiji, što zahtijeva drugačiji pristup i pridavanje više pažnje očuvanju kvalitete života i svakodnevnom funkcioniranju. CDH imaju nezanemarljiv utjecaj na više aspekata pacijentovog života, uključujući fizikalni, emocionalni, socijalni i ekonomski aspekt. CDH mogu uzrokovati neugodu i bol različitog intenziteta, od blagog pa sve do izrazito jakog, što uvelike limitira funkcioniranje pojedinca. Kontinuirana bol može dovesti do kroničnog umora i iscrpljenosti te do nesanice, koja još pogoršava već izrazito loše stanje. Konstantna borba s boli narušava mentalno zdravlje uzrokujući povećanu razinu stresa, frustraciju i osjećaj bespomoćnosti, a može voditi i razvoju psihičkih poremećaja u vidu anksioznosti i depresije (32).

Nadalje, CDH mogu bitno smanjiti pacijentovu produktivnost na radnom mjestu, bilo zbog izostajanja s posla ili zbog nemogućnosti normalnog funkcioniranja na radnom mjestu, što može voditi stagnaciji karijere, a potencijalno i otkazu. CDH mogu negativno utjecati i na socijalne interakcije pa ih pacijenti nerijetko izbjegavaju zbog straha da će dobiti napadaj, a mogu narušiti i odnose u obitelji. Na kraju, valja spomenuti i ekonomski utjecaj – smanjena sposobnost obavljanja posla vodi k manjim novčanim prihodima, a česti posjeti liječniku, konzultacije i terapije dodatno povećavaju već ionako visoke troškove zdravstvenog sustava. Prema jednom istraživanju iz 2010. godine provedenom u 30 europskih država od strane danskih znanstvenika, ukupni godišnji trošak zdravstvenog sustava samo zbog glavobolja

iznosio je 43,5 milijardi eura, što pokazuje da su glavobolje puno ozbiljniji problem nego što se dotad smatralo i predstavljaju nezanemariv zdravstveno-ekonomski izazov za Europu (46).

Postoji nekoliko anketa i upitnika kojima se može mjeriti utjecaj CDH na kvalitetu života, primjerice MSQ, HIT-6, MIDAS i SF-36. MSQ je upitnik koji se sastoji od 14 pitanja, a služi za procjenu kvalitete života pacijenata s migrenom. Prilikom ispunjavanja upitnika, od pacijenta se traži da se prisjeti svih napadaja migrene u protekla 4 tjedna. Svako pitanje ima šest ponuđenih odgovora u rasponu od „uvijek“ do „nikad“. Veći broj bodova znači i veći utjecaj migrene na pacijentovu kvalitetu svakodnevnog života (47). MIDAS je sličan upitnik koji mjeri utjecaj glavobolja na pacijentovu svakodnevnicu, no u ovom slučaju od pacijenta se traži da se osvrne na sve napadaje glavobolje u protekla 3 mjeseca. Upitnik s obzirom na ostvareni broj bodova svrstava pacijenta u jednu od četiri skupine prema težini nesposobnosti. Ukoliko ispitanik ostvari 6 ili više bodova, preporuča se konzultacija s odabranim liječnikom (48).

Tablica 8. Bodovanje i stupnjevanje MIDAS upitnika

MIDAS Stupanj	Definicija	Bodovi
I	Bez ili slaba nesposobnost	0-5
II	Blaga nesposobnost	6-10
III	Umjerena nesposobnost	11-20
IV	Teška nesposobnost	21+

HIT-6 je upitnik koji ispitaniku pomaže da opiše kako se osjeća prilikom napadaja glavobolja te što može, a što ne može raditi za to vrijeme. Sastoji se od šest pitanja s ponuđenim odgovorima u rasponu od „nikad“ do „uvijek“. Mogući broj bodova na testu je 36-78, a rezultat je poželjno podijeliti s odabranim liječnikom (49).

SF-36 je anketa o općem zdravlju koja se koristi, između ostalog, i za procjenu kvalitete života osoba koje pate od kroničnih glavobolja. Sastoji se od 36 pitanja koja pokrivaju osam domena zdravlja. Ova anketa dosad je korištena u tisućama istraživanja, a osmišljena je u svrhu mjerenja zdravlja u kliničkoj praksi na individualnoj razini, ali i na razini populacije kako bi se procijenila učinkovitost mjera zdravstvene zaštite te provela istraživanja u generalnoj populaciji (50).

8. Zaključak

Kronične višednevne glavobolje nesumnjivo su značajan zdravstveni problem s velikim utjecajem na kvalitetu života pojedinca, njegovo fizičko i mentalno zdravlje, ali i na čitavu populaciju, pogotovo na njezin socijalni i ekonomski aspekt. Zahtjevna dijagnoza, komorbiditeti, brojne terapijske opcije te različite životne navike pacijenata samo su neke od prepreka u kvalitetnom zbrinjavanju CDH. Dodatan problem stvaraju i tanke granice između različitih dijagnoza, što dodatno otežava izbor pravilne terapije koja već u startu može biti vrlo različita za svakog pacijenta. Ipak, sve ove prepreke samo još više stavljaju naglasak na temeljitu dijagnozu i sveobuhvatan pristup terapiji, koji daje jednaku važnost i medicinskim i psihološkim aspektima, a nužan je u poboljšanju ishoda liječenja, odnosno povećanju kvalitete života pacijenata dijagnosticiranih s CDH.

9. Zahvale

U prvom redu želim se zahvaliti svojoj mentorici, prof. dr. sc. Dariji Mahović Lakušić, dr. med., na pomoći, strpljenju i vremenu, ali i na profesionalnosti, ljubaznosti i susretljivosti tijekom izrade ovog diplomskog rada.

Svojim kolegama i prijateljima zahvaljujem na iskazanoj podršci, savjetima i pomoći te uspomenama koje smo zajedno stvorili i koje ćemo, nadam se, nastaviti stvarati u budućnosti.

Naposlijetku, najveće hvala ide mojoj obitelji, a posebno majci Katarini i ocu Marcelu koji su me bezuvjetno podržavali i tijekom uspona i tijekom padova, a bez čijih pohvala i pokojih kritika danas ne bih bio tu gdje jesam.

10. Literatura

1. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS) The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. *Cephalalgia*. 2018 Jan;38(1):1–211.
2. Schwedt TJ. Chronic migraine. *BMJ*. 2014 Mar 24;348:g1416.
3. Lipton RB. Chronic migraine, classification, differential diagnosis, and epidemiology. *Headache*. 2011;51 Suppl 2:77–83.
4. Scriptor C. Headache: Tension-Type Headache. *FP Essent*. 2018 Oct;473:17–20.
5. Ashina S, Mitsikostas DD, Lee MJ, Yamani N, Wang SJ, Messina R, et al. Tension-type headache. *Nat Rev Dis Primers*. 2021 Mar 25;7(1):24.
6. Gobel H. ICHD-3. [cited 2024 Aug 17]. The International Classification of Headache Disorders. Available from: <https://ichd-3.org/>
7. Al-Khazali HM, Christensen RH, Lambru G, Dodick DW, Ashina H. Hemicrania Continua: An Update. *Curr Pain Headache Rep*. 2023 Oct;27(10):543–50.
8. Prakash S, Patel P. Hemicrania continua: clinical review, diagnosis and management. *J Pain Res*. 2017;10:1493–509.
9. Uniyal R, Paliwal VK, Anand S, Ambesh P. New daily persistent headache: An evolving entity. *Neurology India*. 2018 Jun;66(3):679.
10. Schindler EAD, Burish MJ. Recent advances in the diagnosis and management of cluster headache. *BMJ*. 2022 Mar 16;376:e059577.
11. Bodle J, Emmady PD. Chronic Paroxysmal Hemicrania. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 [cited 2024 Jun 14]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK558980/>
12. Ashina S, Terwindt GM, Steiner TJ, Lee MJ, Porreca F, Tassorelli C, et al. Medication overuse headache. *Nat Rev Dis Primers*. 2023 Feb 2;9(1):5.
13. Kulkarni GB, Mathew T, Mailankody P. Medication Overuse Headache. *Neurol India*. 2021;69(Supplement):S76–82.
14. Kalika P, Monteith TS. New Daily Persistent Headache in the Pediatric and Adolescent Population: An Updated Review. *Life*. 2024 Jun;14(6):724.
15. Nappi G, Perrotta A, Rossi P, Sandrini G. Chronic daily headache. *Expert Rev Neurother*. 2008 Mar;8(3):361–84.
16. Yu S, Han X. Update of chronic tension-type headache. *Curr Pain Headache Rep*. 2015 Jan;19(1):469.
17. Jensen R, Stovner LJ. Epidemiology and comorbidity of headache. *Lancet Neurol*. 2008 Apr;7(4):354–61.

18. Loder E, Rizzoli P. Tension-type headache. *BMJ*. 2008 Jan 12;336(7635):88–92.
19. Bendtsen L. Central sensitization in tension-type headache--possible pathophysiological mechanisms. *Cephalalgia*. 2000 Jun;20(5):486–508.
20. Scher AI, Stewart WF, Ricci JA, Lipton RB. Factors associated with the onset and remission of chronic daily headache in a population-based study. *Pain*. 2003 Nov;106(1–2):81–9.
21. Al-Khazali HM, Al-Khazali S, Iljazi A, Christensen RH, Ashina S, Lipton RB, et al. Prevalence and clinical features of hemicrania continua in clinic-based studies: A systematic review and meta-analysis. *Cephalalgia*. 2023 Jan;43(1):3331024221131343.
22. Bigal ME, Lipton RB, Tepper SJ, Rapoport AM, Sheftell FD. Primary chronic daily headache and its subtypes in adolescents and adults. *Neurology*. 2004 Sep 14;63(5):843–7.
23. Kim SA, Choi SY, Youn MS, Pozo-Rosich P, Lee MJ. Epidemiology, burden and clinical spectrum of cluster headache: a global update. *Cephalalgia*. 2023 Sep 1;43(9):03331024231201577.
24. Wei DYT, Yuan Ong JJ, Goadsby PJ. Cluster Headache: Epidemiology, Pathophysiology, Clinical Features, and Diagnosis. *Ann Indian Acad Neurol*. 2018 Apr;21(Suppl 1):S3–8.
25. Diener HC, Dodick D, Evers S, Holle D, Jensen RH, Lipton RB, et al. Pathophysiology, prevention, and treatment of medication overuse headache. *Lancet Neurol*. 2019 Sep;18(9):891–902.
26. Yancey JR, Sheridan R, Koren KG. Chronic Daily Headache: Diagnosis and Management. *afp*. 2014 Apr 15;89(8):642–8.
27. Veldhuijzen DS, Lenz FA, LaGraize SC, Greenspan JD. What Can Neuroimaging Tell Us about Central Pain? In: Kruger L, Light AR, editors. *Translational Pain Research: From Mouse to Man* [Internet]. Boca Raton (FL): CRC Press/Taylor & Francis; 2010 [cited 2024 Aug 20]. (Frontiers in Neuroscience). Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK57258/>
28. Goadsby PJ, Holland PR, Martins-Oliveira M, Hoffmann J, Schankin C, Akerman S. Pathophysiology of Migraine: A Disorder of Sensory Processing. *Physiological Reviews*. 2017 Apr;97(2):553–622.
29. Onan D, Younis S, Wellsgatnik WD, Farham F, Andruskevicius S, Abashidze A, et al. Debate: differences and similarities between tension-type headache and migraine. *J Headache Pain*. 2023 Jul 21;24(1):92.
30. Cheema S, Mehta D, Ray JC, Hutton EJ, Matharu MS. New daily persistent headache: A systematic review and meta-analysis. *Cephalalgia*. 2023 May 1;43(5):03331024231168089.

31. VanderPluym J. Indomethacin-Responsive Headaches. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2014 Dec 3;15(2):516.
32. Murinova N, Krashin D. Chronic Daily Headache. *Physical Medicine and Rehabilitation Clinics of North America*. 2015 May 1;26(2):375–89.
33. Han X, Yu S. Non-Pharmacological Treatment for Chronic Migraine. *Curr Pain Headache Rep*. 2023 Nov 1;27(11):663–72.
34. Puledra F, Shields K. Non-Pharmacological Approaches for Migraine. *Neurotherapeutics*. 2018 Apr 1;15(2):336–45.
35. Hovaguimian A, Roth J. Management of chronic migraine. *BMJ*. 2022 Oct 10;379:e067670.
36. Diener HC, Dodick D, Aurora S, Turkel C, DeGryse R, Lipton RB, et al. OnabotulinumtoxinA for treatment of chronic migraine: results from the double-blind, randomized, placebo-controlled phase of the PREEMPT 2 trial. *Cephalalgia : an international journal of headache* [Internet]. 2010 Jul [cited 2024 Jun 19];30(7). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20647171/>
37. Charles AC, Digre KB, Goadsby PJ, Robbins MS, Hershey A, Society TAH. Calcitonin gene-related peptide-targeting therapies are a first-line option for the prevention of migraine: An American Headache Society position statement update. *Headache: The Journal of Head and Face Pain*. 2024;64(4):333–41.
38. Sacco S, Amin FM, Ashina M, Bendtsen L, Deligianni CI, Gil-Gouveia R, et al. 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 Jun 11;23(1):67.
39. Bendtsen L, Evers S, Linde M, Mitsikostas DD, Sandrini G, Schoenen J, et al. EFNS guideline on the treatment of tension-type headache - report of an EFNS task force. *Eur J Neurol*. 2010 Nov;17(11):1318–25.
40. Bendtsen L, Jensen R. Mirtazapine is effective in the prophylactic treatment of chronic tension-type headache. *Neurology*. 2004 May 25;62(10):1706–11.
41. Zissis N, Harmoussi S, Vlaikidis N, Mitsikostas D, Thomaidis T, Georgiadis G, et al. A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of Venlafaxine XR in Out-Patients With Tension-Type Headache. *Cephalalgia*. 2007 Apr 1;27(4):315–24.
42. Nestoriuc Y, Rief W, Martin A. Meta-analysis of biofeedback for tension-type headache: efficacy, specificity, and treatment moderators. *J Consult Clin Psychol*. 2008 Jun;76(3):379–96.
43. May A, Evers S, Goadsby PJ, Leone M, Manzoni GC, Pascual J, et al. European Academy of Neurology guidelines on the treatment of cluster headache. *European Journal of Neurology*. 2023;30(10):2955–79.

44. Chowdhury D, Datta D, Mundra A. Role of Greater Occipital Nerve Block in Headache Disorders: A Narrative Review. *Neurol India*. 2021;69(Supplement):S228–56.
45. Sadeghpour M, Abdolizadeh A, Yousefi P, Rastegar-Kashkouli A, Chitsaz A. New Daily Persistent Headache (NDPH): Unraveling the Complexities of Diagnosis, Pathophysiology, and Treatment. *Curr Pain Headache Rep*. 2023 Oct 1;27(10):551–9.
46. Olesen J, Gustavsson A, Svensson M, Wittchen HU, Jönsson B, Group on behalf of the C study, et al. The economic cost of brain disorders in Europe. *European Journal of Neurology*. 2012;19(1):155–62.
47. Speck RM, Shalhoub H, Ayer DW, Ford JH, Wyrwich KW, Bush EN. Content validity of the Migraine-Specific Quality of Life Questionnaire version 2.1 electronic patient-reported outcome. *J Patient Rep Outcomes*. 2019 Jul 11;3(1):39.
48. Stewart WF, Lipton RB, Dowson AJ, Sawyer J. Development and testing of the Migraine Disability Assessment (MIDAS) Questionnaire to assess headache-related disability. *Neurology*. 2001 Mar;56(suppl_1):S20–8.
49. Yang M, Rendas-Baum R, Varon SF, Kosinski M. Validation of the Headache Impact Test (HIT-6™) across episodic and chronic migraine. *Cephalalgia*. 2011 Feb 1;31(3):357–67.
50. Ware JE, Sherbourne CD. The MOS 36-item short-form health survey (SF-36). I. Conceptual framework and item selection. *Med Care*. 1992 Jun;30(6):473–83.

11. Životopis

Rođen sam 27. svibnja 1996. u Zagrebu, a 1999. s roditeljima selim u Slavonski Brod, gdje sam odrastao i školovao se.

Završio sam Osnovnu školu Ivana Gorana Kovačića te Osnovnu glazbenu školu Ivana pl. Zajca. Potom sam završio Opću gimnaziju Matije Mesića, nakon čega upisujem Prirodoslovno-matematički fakultet Sveučilišta u Zagrebu, a nakon godinu dana prekidam taj studij te upisujem Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu. Sudjelovao sam na međunarodnom simpoziju neurokirurgije održanog u KBC Zagreb 2016. godine, organiziranog od strane Walter E. Dandy Neurosurgical Society. Također, 2022. godine sudjelovao sam na 17. Svjetskom kongresu neurokirurgije Svjetskog udruženja neurokirurških društava (WFNS) održanom u Kolumbiji.

Aktivno sviram klavir i gitaru te se rekreativno bavim raznim sportovima. Tečno razumijem i koristim engleski jezik u govoru i pismu te imam osnovno poznavanje njemačkog jezika.