

# Profilaktička terapija migrenskih glavobolja

---

Šarić, Erna

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:105:328380>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2025-02-23**



Repository / Repozitorij:

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



**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU**  
**MEDICINSKI FAKULTET**

**Erna Šarić**

**Profilaktička terapija migrenskih glavobolja**

**DIPLOMSKI RAD**



**Zagreb, 2024.**

Ovaj diplomski rad izrađen je u Kliničkom bolničkom centru „Zagreb“, Klinici za neurologiju pod vodstvom prof. dr. sc. Darije Mahović Lakušić i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2023./2024.

**Popis kratica:**

**ICHD** - engl. *The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition*

**YLD** – engl. *years of life lived with disability*

**GBD** – engl. *global burden of disease*

**rCBF** – engl. *regional cerebral blood flow*

**MO** – migrena bez aure

**MA** – migrena s aurem

**TIA** – tranzitorna ishemijska ataka

**PFO** – perzistentni foramen ovale

**ASD** – atrijski septalni defekt

**CM** – engl. *chronic migraine*

**CSD** – engl. *cortical spreading depression*

**BBB** – engl. *blood brain barrier*

**PANX1** – neuronalni paneksin 1

**CASP1** – kaspaza 1

**CGRP** – engl. *calcitonin gene related peptide*

**CSF** – engl. *cerebrospinal fluid*

**TG** – trigeminalni ganglij

**SNP** – engl. *single nucleotide polymorphism*

**FHM** - engl. *familial hemiplegic migraine*

**MI** – miokardijalni infarkt

**LP** – lumbalna punkcija

**fMRI** – engl. *functional magnetic resonance imaging*

**CHS** – engl. *The Canadian Headache Society*

**MU** – moždani udar

**EFNS** – engl. *The European Federation of Neurological Societies*

**AHS** – engl. *The American Headache Society*

**HZZO** – Hrvatski zavod za zdravstveno osiguranje

**ARB** – blokatori angiotenzin (II) receptora

**ACE inhibitori** – inhibitori angiotenzin konvertirajućeg enzima

**TCA** – triciklički antidepresivi

**SSRI** – engl. *selective inhibitor of serotonin reuptake*

**SNRI** – engl. *selective inhibitor of noradrenaline reuptake*

**AAN** – engl. American Academy of Neurology

**FDA** – engl. *U.S. Food and Drug Administration*

**AHCRP** – engl. *the Agency for Health Care Policy and Research*

**KD** – engl. *ketogenic diet*

**BDNF** – engl. *brain-derived neurotrophic factor*

**Mg** - magnezij

**CoQ10** – koenzim 10

**ALA** – alfa lipoična kiselina

**5-HT** – 5-hidroksitriptamin

**COX-2** – ciklooksigenaza 2

**MOH** – glavobolja uzrokovana prekomjernim uzimanjem lijekova

## SADRŽAJ

<b>SAŽETAK.....</b>	<b>1</b>
<b>SUMMARY .....</b>	<b>2</b>
<b>Uvod.....</b>	<b>3</b>
<b>1. Migrena.....</b>	<b>4</b>
1.1. Definicija.....	4
1.2. Klasifikacija migrene.....	4
1.3. Epidemiologija migrene .....	5
1.4. Klinička slika.....	8
1.5. Patofiziologija migrene .....	12
1.5.1. Genetska podloga .....	15
1.5.2. Predisponirajući faktori i okidači napada .....	16
1.5.3. Migrena i komorbiditeti .....	18
1.6. Dijagnoza .....	18
1.6.1. Dijagnostička obrada.....	18
1.6.2. Dijagnostički kriteriji.....	21
1.6.3. Dijagnostički testovi i pretrage.....	22
1.6.4. Diferencijalna dijagnoza .....	23
1.7. Liječenje migrene .....	24
1.7.1. Blagi migrenski napadaji .....	25
1.7.2. Umjereni do teški napadaji.....	25
<b>2. Profilaktička terapija migrenskih glavobolja .....</b>	<b>26</b>
2.1. Uloga profilaktičke terapije .....	26
2.2. Indikacije .....	26
2.3. Podjela profilaktičkih terapija .....	27
2.4. Nespecifična profilaktička terapija .....	29
2.4.1. Antihipertenzivi.....	29
2.4.2. Antidepresivi.....	31
2.4.3. Antikonvulzivi .....	32
2.5. Specifična profilaktička terapija .....	34
2.5.1. CGRP antagonisti .....	34

2.6. Ostale terapijske opcije .....	39
2.6.1. Botulinum toksin.....	39
2.6.2. Memantin .....	39
2.8. Nefarmakološka profilaktička terapija .....	39
2.8.1. Promjena životnog stila .....	40
2.8.2. Psihološki pristup .....	43
2.8.3. Akupunktura .....	43
2.8.4. Suplementi i biljna terapija .....	44
<b>ZAKLJUČAK.....</b>	<b>50</b>
<b>ZAHVALA .....</b>	<b>51</b>
<b>LITERATURA.....</b>	<b>52</b>
<b>ŽIVOTOPIS .....</b>	<b>73</b>

## SAŽETAK

**Naslov rada:** Profilaktička terapija migrenskih glavobolja

**Autor:** Erna Šarić

Migrena je neurološka bolest koja se manifestira jakom, pulsirajućom boli u trajanju od 4 do 72 sata, često popraćenom simptomima poput mučnine, povraćanja, fotofobije i fonofobije. Prema globalnom istraživanju opterećenosti bolestima, migrena je drugi najčešći neurološki poremećaj na svijetu s većom prevalencijom kod žena i uzrokuje veću invalidnost nego svi drugi neurološki poremećaji zajedno.

Točan uzrok migrene nije poznat, no smatra se da je kompleksnost ove bolesti posljedica interakcije genetskih i okolišnih čimbenika, stila života i navika, te združenog pretjeranog odgovora aktivacije neuroloških i vaskularnih struktura na pojedine čimbenike. Prema današnjim saznanjima, ključ u patofiziologiji migrene je aktivacija trigeminovaskularnog sustava i lučenje CGRP peptida s posljedičnom neurogenom inflamacijom i dilatacijom intrakranijskih krvnih žila.

Dijagnoza migrene postavlja se na temelju kliničke slike i simptoma, te se sukladno kriterijima Medunarodnog društva za glavobolju (engl. *International Headache Society*) svrstava u odgovarajuću klasifikaciju.

Prema preporukama Europske federacije neuroloških društava (engl. *European Federation of Neurological Societies*), terapija je usmjerena na abortivno i profilaktičko liječenje. Profilaktička terapija podijeljena je na farmakološke i nefarmakološke opcije, čijom se združenom primjenom može unaprijediti cjelokupni proces liječenja. Farmakološka terapija može se podijeliti na nespecifičnu u kojoj se primjenjuju lijekovi koji izvorno nisu razvijeni za liječenje migrene, ali su pokazali određenu razinu učinkovitosti, te specifičnu, u koju se ubrajaju CGRP antagonisti. Riječ je o skupini lijekova koja je posljednjih godina prošla kroz pravu revoluciju. Razvoj novih lijekova ciljanih za liječenje migrene pokazao je obećavajuće rezultate, kako u terapiji, tako i u sigurnosti primjene.

**Ključne riječi:** migrena, CGRP, profilaktička terapija, monoklonska antitijela, gepanti



## **SUMMARY**

**Title:** Prophylactic therapy of migraine headaches

**Author:** Erna Šarić

Migraine is a neurological disease characterized by intense, pulsating pain lasting from 4 to 72 hours, often accompanied by symptoms such as nausea, vomiting, photophobia, and phonophobia. According to the Global Burden of Disease survey, migraine is the second most common neurological disorder in the world, with a higher prevalence in women, causing more disability than all other neurological disorders combined.

The exact cause of migraine is unknown, but it is believed that the complexity of this disease results from the interaction of genetic and environmental factors, lifestyle and habits and the combined excessive response of neurological and vascular structures to certain triggers. Current knowledge suggests that the key to the pathophysiology of migraine lies in the activation of the trigeminovascular system and the release of CGRP peptide, leading to neurogenic inflammation and dilation of intracranial blood vessels.

Migraine is diagnosed based on clinical presentation and symptoms and is classified according to the criteria of the International Headache Society (IHS).

According to the recommendations of the European Federation of Neurological Societies (EFNS), treatment is focused on both abortive and prophylactic management. Prophylactic therapy is divided into pharmacological and non-pharmacological options, with their combined use potentially enhancing the overall treatment process. Pharmacological therapy can be further divided into non-specific, where medications not originally developed for migraine treatment are used but have shown some efficacy, and specific, which includes CGRP antagonists. This group of drugs has undergone a significant revolution in recent years. The development of new drugs specifically targeted for migraine treatment has shown promising results in both efficacy and safety.

**Keywords:** migraine, CGRP, prophylactic therapy, monoclonal antibodies, gepants

## Uvod

Migrena je primarna glavobolja koja zahvaća milijune ljudi godišnje diljem svijeta i predstavlja jedan od vodećih uzroka onesposobljenosti, sa visokom prevalencijom i morbiditetom, posebice među mlađom populacijom i ženama (1,2). Migrena je jedna od najčešćih bolesti s kojom se susreću neurolozi, ali i doktori obiteljske medicine u svakodnevnoj praksi. Unatoč svojoj visokoj rasprostranjenosti, često ostaje neadekvatno dijagnosticirana i liječena. Ova kompleksna neurološka bolest, koja uz složenu patofiziologiju i široki spektar simptoma, uzrokuje ne samo značajne fizičke manifestacije i narušava dugoročno kvalitetu života, nego predstavlja i težak psihološki teret za pacijente koji se bore s ovom bolešću (1,3). Pojavnost ove bolesti, koja je povezana i uz genetske čimbenike, okolišne faktore, stil života i komorbiditete učinili su je važnom početnom točkom brojnih istraživanja u svrhu boljeg razumijevanja kako same podloge bolesti, tako i novih pristupa liječenja. Riječ je o području koje je danas jako istraživano, čemu svjedoči i veliki broj novoobjavljenih radova kojima je naglasak na otkrivanju novih terapijskih opcija. Raspon potencijalnih terapijskih ciljeva značajno se proširio što je povećalo broj kliničkih ispitivanja. Razumijevanje bioloških mehanizama u podlozi migrene dovelo je do podjele glavnih terapijskih grupa lijekova: triptani (agonisti serotonin 5-HT<sub>1A</sub> i HT<sub>1B</sub> receptora), gepanti (antagonisti receptora povezanih s kalcitoninским genom (CGRP)), ditani (agonisti 5-HT<sub>1F</sub> receptora) i CGRP monoklonska protutijela te još neke terapijske opcije koje su u fazama istraživanja.

## 1. Migrena

### 1.1. Definicija

Migrena je neurološka bolest koja se klinički manifestira u obliku rekurentnih napadaja u trajanju od 4 do 72 sata. Glavobolja je uglavnom intenzivnog pulsirajućeg karaktera, često jednostrane lokalizacije popraćene širokim spektrom simptoma poput mučnine, povraćanja, fotofobijom te fonofobijom. Napadaji mogu uzrokovati blagu do tešku onesposobljenost, te se mogu pogoršati fizičkom aktivnošću (4).

### 1.2. Klasifikacija migrene

Prema ICHD-3 klasifikaciji glavobolja iz 2018. godine (4) migrena se klasificira na sljedeći način (tablica 1).

**Tablica 1:** ICHD-3 klasifikacija migrene

1. <b>Migrena</b> ( <i>The International Classification of Headache Disorders, 3<sup>rd</sup> edition</i> (ICHD-3))
1.1. <b>Migrena bez aure</b>
1.2. <b>Migrena s aurom</b>
1.2.1 Migrena s tipičnom aurom
1.2.1.1 Tipična aura s glavoboljom
1.2.1.2 Tipična aura bez glavobolje
1.2.2 Migrena s aurom moždanog debla
1.2.3 Hemiplegična migrena
1.2.3.1 Familijarna hemiplegična migrena (FHM)
1.2.3.1.1 Familijarna hemiplegična migrena tip 1 (FHM1)
1.2.3.1.2 Familijarna hemiplegična migrena tip 2 (FHM2)
1.2.3.1.3 Familijarna hemiplegična migrena tip 3 (FHM3)
1.2.3.1.4 Familijarna hemiplegična migrena, drugi lokusi
1.2.3.2 Sporadična hemiplegična migrena
1.2.4 Retinalna migrena
1.3 <b>Kronična migrena</b>
1.4 <b>Komplikacije migrene</b>
1.4.1 Migrenski status

1.4.2 Perzistentna aura bez infarkta
1.4.3 Migrenozni infarkt
1.4.4 Napadaj provociran migrenskom
<b>1.5 Vjerojatna migrena</b>
1.5.1 Vjerojatna migrena bez aure
1.5.2 Vjerojatna migrena s aurom
<b>1.6 Epizodični sindromi koji mogu biti povezani s migrenom</b>
1.6.1 Rekurentne gastrointestinalne smetnje
1.6.1.1 Ciklički sindrom povraćanja
1.6.1.2 Abdominalna migrena
1.6.2 Benigni paroksizmalni vertigo
1.6.3 Benigni paroksizmalni tortikolis

### 1.3. Epidemiologija migrene

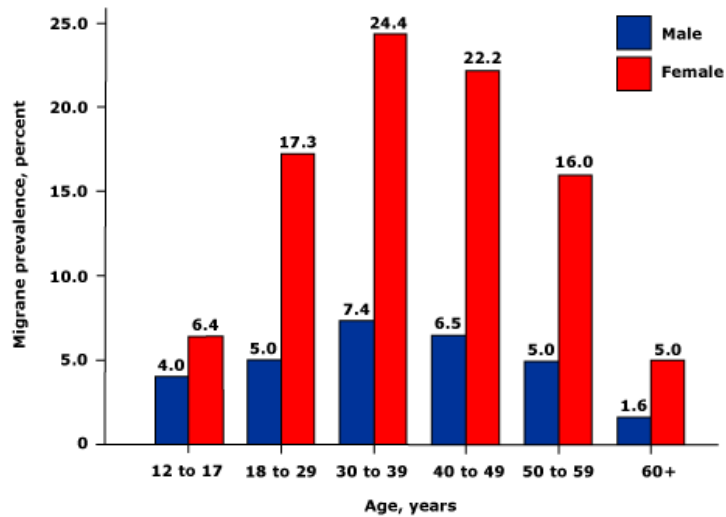
Migrena je kronična i nerijetko cjeloživotna bolest s jednogodišnjom prevalencijom od 12-15% u Sjedinjenim Američkim državama te 35% prema podacima iz devet europskih zemalja u sklopu Eurolight projekta (1,5,6). Prema podacima iz 2023. godine smatra se da je globalna prevalencija migrene 14-15%, te da migrena čini 4,9% globalnog zdravstvenog opterećenja, kvantificiranog u godinama života s invaliditetom (engl. *years of life lived with disability*, YLD) (7). Unatoč razlikama u procjeni jednogodišnje prevalencije, zemljama širom svijeta zajednički je globalni i ekonomski teret koji migrena nosi. U 2011. godini, procijenjeni financijski troškovi migrene u Europi iznosili su između 50 i 111 milijardi eura, pri čemu su izravni troškovi činili 7%, dok su neizravni troškovi činili 93% (8). Javlja se s većom učestalošću kod žena, pri čemu do 17% žena i 6% muškaraca godišnje doživljava napadaje migrene (9,10).

Epidemiološke studije migrene većinom se bave njezinom prevalencijom, dok svega nekoliko populacijskih studija proučava incidenciju. U longitudinalnoj dvanaestogodišnjoj danskoj studiji na općoj populaciji koju su proveli Lyngberg i suradnici, incidencija migrene je bila 8,1 na 1000 osoba-godina. Mlađa populacija (raspon godina od 25 do 34) prijavila je najvišu stopu incidencije: 23 na 1000 osoba-godina u žena te 10 na 1000 osoba-godina u muškaraca (11). Drugi pristup procjeni incidencije temelji se na prijavljenoj dobi nastupa migrene, korišten u američkoj studiji

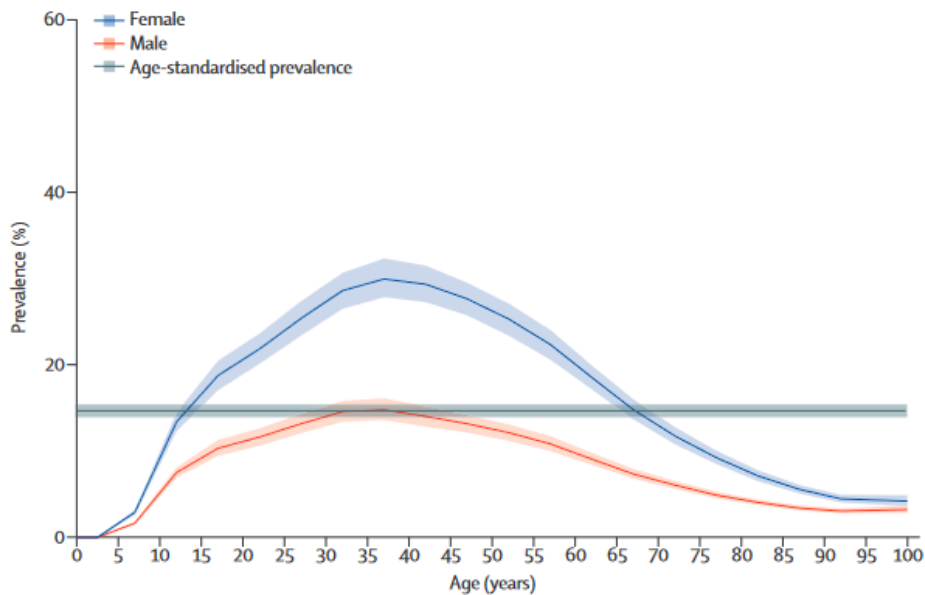
o prevalenciji i prevenciji migrene. Rezultati ove studije su pokazali da se migrena javlja prije 35. godine u 75% slučajeva (12).

Prema Globalnom istraživanju opterećenosti bolestima (engl. *Global burden of disease*, GBD), migrena je drugi najčešći neurološki poremećaj na svijetu i uzrokuje veću invalidnost nego svi drugi neurološki poremećaji zajedno (slika 2) (2,3). Uz to što može dovesti do znatne onesposobljenosti i narušene kvalitete života, migrena predstavlja značajan socioekonomski teret te je prvi onesposobljavajući poremećaj u žena ispod 50 godina, kod kojih je prevalencija ujedno i najviša (1).

Iz toga je vidljivo da migrena prvenstveno pogađa radno sposobnu populaciju, za razliku od drugih poremećaja koji uzrokuju nesposobnost u kasnijim godinama života. Njezina visoka rasprostranjenost uz pridruženu invalidnost ostavlja široki spektar negativnih posljedica kako na samog pacijenta, tako i na njihove obitelji, prijatelje, poslodavce te naposljetku i samu zajednicu (1). Migrena se najviše javlja u periodu života od 30 do 39 godine, s prevalencijom 7% u muškaraca te 24% u žena (slika 1) (10). U 2018. godini, Tonini i suradnici naglasili su značajne spolne razlike u glavoboljama, upućujući da je migrena pretežno bolest ženske populacije. Razlozi spolne nejednakosti u učestalosti migrene i dalje su nejasni. Razlika se djelomično objašnjava u hormonalnim različitostima, kao i razlikom u moždanoj morfologiji, genetskim polimorfizmima i neuralnim putevima (13). Međutim, migrena, posebice u kroničnoj formi, negativno utječe na život svih oboljelih, a taj utjecaj je posebno izražen kod žena koje često nose teret preklapanja brige o obitelji i radne aktivnosti (14). Migrena pokazuje veću učestalost u pojedinim obiteljima, što ukazuje na potencijalne genetske čimbenike ove bolesti.



**Slika 1:** Prevalencija migrene po dobi i spolu. Migraine prevalence: migrenska prevalencija; age: dob; male: muški spol; female: ženski spol (preuzeto od Lipton, RB, Bigal, ME, Diamond, M, et al. Migraine prevalence, disease burden, and the need for preventative therapy. Neurology 2007; 68:343. (10))



**Slika 2:** Globalna dobno-standardizirana prevalencija i globalna prevalencija migrene po dobi i spolu. Prevalence: prevalencija; age: dob; age-standardised prevalence: dobno standardizirana prevalencija (preuzeto od GBD 2016 Headache Collaborators' systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016 (2)). Globalna dobno standardizirana prevalencija je 14.4%.

#### 1.4. Klinička slika

Migrena je bolest koja se može pojaviti u različitim oblicima. Prema ICHD-3 klasifikaciji, migrena se dijeli u tri glavna tipa: migrena bez aure, migrena s aurom i kronična migrena (4). Najčešći tip je migrena bez aure, koja čini oko 75% slučajeva. Kod otprilike jedne trećine pacijenata glavobolji povremeno ili uvijek prethode prolazne neurološke smetnje koje su obuhvaćene zajedničkim nazivom migrenske aure (3). Uz to, kod manjine tih pacijenata dolazi do progresije bolesti u obliku razvoja kronične migrene, koja je obilježena visokom frekvencijom napadaja (15).

Migrena uključuje 4 faze: premonitornu, auru, glavobolju i postdromalnu fazu. Pacijenti mogu doživjeti sve faze ili samo neke od njih tijekom svojih napadaja migrene. Premonitorna faza, koja se očituje nespecifičnim simptomima poput promjena raspoloženja, apetita i hipersenzibilnosti na senzorne podražaje, češća je od aure i može poslužiti kao signal za nadolazeću glavobolju nekoliko sati ili dana prije početka migrene u pacijenata koji često imaju prodromalne simptome. Kumulativni nalazi iz funkcionalnih slikovnih studija, koje prate povećanje regionalnog krvnog protoka (rCBF), upućuju da hipotalamus može biti potencijalno ishodište prodromalnih simptoma u ranim fazama napadaja migrene (16). Tijekom faze rezolucije, odnosno postupnog popuštanja glavobolje, pacijenti prijavljuju iscrpljenost, intoleranciju na hranu, razdražljivost i promjene raspoloženja, što se zajednički naziva postdromalnom fazom (17).

**Migrena bez aure (MO)** karakterizirana je epizodičnim napadajima glavobolje u trajanju od 4 do 72 sata u području čela, oka i sljepoočnice. Bol često počinje u okcipitalnoj regiji te se širi prema frontalnoj, gdje doseže svoj maksimalni intenzitet. Migrena je tipično pulsirajućeg karaktera, unilateralne lokalizacije, umjerenog do teškog intenziteta boli, s pogoršanjem tijekom fizičke aktivnosti. Bilateralna lokalizacija nije neuobičajena; otprilike 40% pojedinaca prijavljuje bilateralnu lokalizaciju boli tijekom napadaja migrene. Najčešći pridruženi simptomi su: mučnina, povraćanje, fotofobija i fonofobija. Prije nastupa boli, u prodromalnoj fazi, javljaju se tzv. premonitorni znakovi poput poremećaja raspoloženja u vidu depresivnosti, agitiranosti, zbunjenosti te zijevanja, slabosti i povećane potrebe za specifičnom hranom. Nakon prolaska glavobolje, postdromalni simptomi mogu trajati do 48 sati i često uključuju umor, poteškoće s koncentracijom i ukočenost vrata. Manjina žena, oko 10% ima

napadaje migrene koji su povezani s hormonskim promjenama uslijed menstrualnog ciklusa. Te glavobolje najčešće su bez aure, duljeg trajanja i uz pojačane simptome mučnine u usporedbi s migrenom nevezanom uz menstrualni ciklus (3).

**Migrena s aurom (MA)** je tip migrene gdje aura prethodi ili prati glavobolju, definirana kao prolazni fokalni neurološki deficit. Aura se razvija tijekom 5 do 30 minuta, a najviše jedan sat prije nastupa glavobolje. Ponekad se može javiti samo aura bez glavobolje, što se češće viđa kod osoba koje dulje vrijeme boluju od migrene. Ako se ovaj simptom prvi put pojavi kod osobe starije od 40 godina, nužno je prvo isključiti tranzitornu ishemijsku ataku (TIA) (18).

Prospektivna studija koju su proveli Viana i suradnici ukazala je da 26% pacijenata ima barem jednu od tri aure sa simptomom koji traje dulje od jednog sata, a u 5% slučajeva aura je trajala i preko 4 sata (19). U 90% slučajeva, aura se javlja u vizualnom obliku, nerijetko u formi koja nalikuje na fortifikaciju (slika 4), iako su zabilježene različite varijacije ovog vidnog fenomena.

Jedan od najboljih vizualnih primjera fortifikacijske aure je ilustracija Huberta Airya, doktora iz 19. stoljeća, čiji je detaljni prikaz razvoja aure kroz niz ilustracija objavljen 1870. godine u *Philosophical Transactions of the Royal Society*. Još kao student, dr. Aveiry je imao svoju prvu migrenu. Njegovi opisi aure uz ilustracije kasnije su pokazivani pacijentima kroz niz godina te su se pokazali vrlo preciznima, budući da su pacijenti odmah prepoznavali o čemu je riječ.

U studiji iz 2011. godine, Queiroz i suradnici htjeli su utvrditi karakteristike tipične vizualne aure na uzorku od 122 pacijenta s migrenom (20). Slika 5 prikazuje ilustracije učinjene od strane pacijenata iz ove studije. Rezultati studije pokazali su da je vizualna aura heterogena i pleomorfna. Aura se javlja 30 minuta prije nastupa glavobolje, traje od 5 do 30 minuta, nastupa postupno, obično na periferiji i unilateralno. Dodatno, lokacija vizualne aure nema fiksnu povezanost s lateralnošću glavobolje, češće je bezbojna. Unatoč tome što se u literaturi kao tipična aura navodi fortifikacijska forma sa zigzag linijama oblika slova C, u stvarnosti to nije uvijek načešće opisana forma od strane pacijenata.

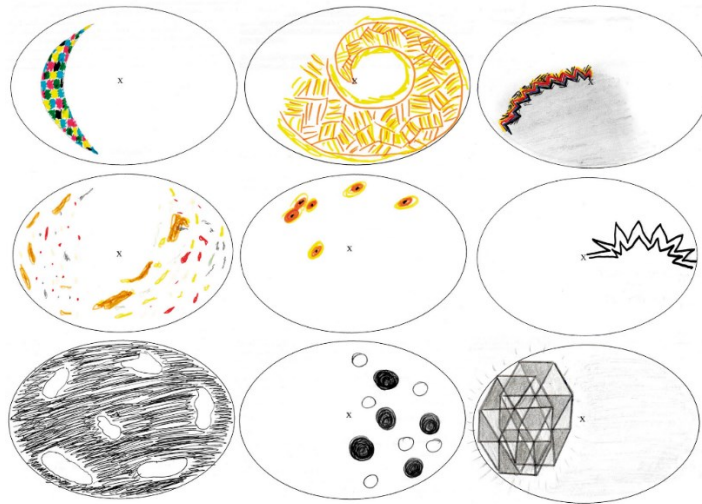
U navedenoj studiji, zamućenost vida, koja se tipično ne smatra fenomenom aure kortikalnog porijekla, najčešće je prijavljen simptom. Nakon njega slijedile su male, svijetle točke te naposljetku zigzag linije. Ostali opisani fenomeni bili su: fotopsije



odnosno bljeskovi svjetla, slijepe točke i treperenje svjetla. Zaključno, neki od rezultata ove studije pokazali su suprotno od dosad poznatih saznanja u teoriji, što dodatno potvrđuje kompleksnost i heterogenost ovog neurološkog fenomena.



**Slika 4:** Ilustracija Huberta Airya koja prikazuje detaljno širenje migrenske aure kroz 20 minuta. *The Royal Society* (preuzeto od: <https://www.nationalgeographic.com/science/article/the-19th-century-doctor-who-mapped-his-hallucinations>)



**Slika 5:** Primjeri vizualnih aura ilustrirani od strane pacijenata (preuzeto od (20))

Senzorni simptomi javljaju se u 31% pojedinaca, često kao unilateralne parestezije poput osjećaja iglica ili utrnulosti koja se postepeno širi od lica prema ruci (3). Naposljetku, pacijenti prijavljuju poremećaje govora, najčešće u vidu afazije. Kada su prisutni višestruki simptomi aure, obično se javljaju uzastopno, počevši od vizualnih, zatim senzornih te na kraju afazičnih. Ipak, zabilježeni su i slučajevi obrnutog redoslijeda te drugih varijacija.

Kod nekih pacijenata, migrena s aurom povezana je s desno-lijevim srčanim šantom, najčešće u obliku otvorenog foramena ovale (PFO) ili atrijskog septalnog defekta (ASD) (21,22). Međutim, istraživanja o povezanosti migrene i srčanih anomalija, konkretno PFO, nisu suglasna.

**Kronična migrena (CM)** definirana je kao glavobolja s napadajima koji se javljaju 15 ili više dana u mjesecu u trajanju više od 3 mjeseca. Uz to, najmanje 8 dana u mjesecu glavobolje moraju imat karakteristike migrene (4). Mnogi pacijenti s kroničnom migrenom često imaju svakodnevne glavobolje blagog do umjerenog intenziteta na koje se nadovezuju napadaji migrene teškog intenziteta s karakterističnim značajkama migrene poput fotofobije, fonofobije, mučnine, povraćanje i kutane alodinije. Nije poznat uzrok transformacije epizodične u kroničnu migrenu, pretpostavlja se da su uključeni: atipična obrada boli, kortikalna preosjetljivost, neurogena inflamacija i centralna senzitivizacija (23). Nadalje, kod pacijenata s migrenom, identificirane su strukturne i funkcionalne promjene u mozgu povezane s dužim trajanjem bolesti i povećanom frekvencijom glavobolja (24,25). Nije jasno jesu li one pokazatelj transformacije ili posljedica učinaka čestih napadaja migrene.

## 1.5. Patofiziologija migrene

Migrena je složen neurološki poremećaj koji pogađa milijune ljudi diljem svijeta. Unatoč tome, njena patofiziologija odnosno način na koji se bolest razvija i manifestira, još uvijek nije u potpunosti razjašnjena. Znanstvena istraživanja provedena do danas pružila su značajan uvid u mehanizme koji stoje iza ove bolesti te postavila temelje za istraživanja novih terapijskih opcija.

Povijesno gledajući, rasprava o patofiziologiji migrene uglavnom se usredotočila na dvije teorije, vaskularnu i neuronalnu. Istraživački napredak tijekom zadnjih trideset godina pružio je značajnije dokaze za neuronalnu teoriju. Trenutna saznanja upućuju da je primarni uzrok migrena neuronalna disfunkcija koja dovodi do niza promjena intrakranijalno i ekstranijalno (26). Migrena se više ne smatra isključivo vaskularnim poremećajem, već složenim neurovaskularnim poremećajem s genetskom osnovom.

**Vaskularna teorija** je dugo vremena bila primarno uporište za razumijevanje i objašnjavanje patofiziologije migrene. Svoju popularnost stekla je 1940-ih godina kroz istraživanja Raya i Wolffa, koji su pretpostavili da migrenska bol nastaje kao rezultat vazodilatacije ekstrakranijalnih krvnih žila, dok je aura rezultat vazospazma intrakranijalnih krvnih žila, odnosno prolazne ishemije korteksa (27). Međutim, ta teorija se sve više napušta (28–30).

Jedan od ključnih mehanizama u nastanku migrene, ali i aure je šireća kortikalna depresija (engl. *cortical spreading depression*, CSD), samošireći prolazni val neuronalne i glijalne depolarizacije duž korteksa. Pretpostavlja se da CSD uzrokuje migrensku auru (31), aktivaciju aferentnih vlakana trigeminalnog živca (32,33) te mijenja permeabilnost krvno-moždane barijere (engl. *blood brain barrier*, BBB). Uz to, CSD ujedno stvara i šireću oligemiju (hipoperfuziju) nakon koje slijedi razdoblje hiperperfuzije u fazi glavobolje. Aktivacija trigeminalnih aferentnih vlakana posljedično uzrokuje upalne promjene senzibiliziranih meningealnih ovojnica te dovodi do razvoja migrene kroz centralne i periferne refleksne mehanizme (34). Predloženi mehanizam aktivacije trigeminalnih aferentnih vlakana preko CSD-a je molekularna kaskada koja započinje aktivacijom neuronalnog paneksina 1 (PANX1) i posljedične aktivacije kaspaze-1 (CASP1), popraćena otpuštanjem proupalnih medijatora, aktivacijom nuklearnog faktora kappa-B u astrocitima i transdukcijom inflamatornog signala prema vlaknima trigeminalnog živca u području pijalne vaskulature (33). Stoga, ovaj put

signalizacije povezuje fenomen CSD-a sa prolongiranom aktivacijom trigeminalne nocicepcije, koja se smatra jednim od generatora migrene odnosno prikazuje poveznicu između migrenske aure i migrene.

Aktivacija trigeminovaskularnog sustava ima ključnu ulogu u patofiziologiji migrene. Ovaj sustav čine mali pseudounipolarni senzorni neuroni koji potječu od trigeminalnog ganglija i gornjih cervikalnih korijena te inerviraju velike cerebralne krvne žile, pjalne krvne žile, duru mater i velike venske sinuse (35). Nociceptivna inervacija intrakranijalne vaskulature i meningealnih ovojnica sastoji se od: nemijeliniziranih (C vlakana) i tankih mijeliniziranih (A $\delta$ ) aksona koji sadrže vazoaktivne neuropeptide, uključujući tvar P i peptida povezanog s genom kalcitonina (eng. *calcitonin gene-related peptide*, CGRP). Većina inervacije prednjih struktura potječe od oftalmičke grane trigeminalnog živca, dok posteriorne strukture svoju inervaciju dobivaju pretežno od gornjih cervikalnih korijena. Projekcije ovih vlakana konvergiraju u trigeminalnoj kaudalnoj jezgri te se kroz tu konvergenciju može objasniti i distribucija migrenske boli, koja se nerijetko pruža duž anteriorne i posteriorne regije glave i gornje vratne regije (36,37). Iz trigeminalne kaudalne jezgre, vlakna koja su uključena u lokalizaciju boli većinski uzlaze do ventroposteriorno medijalne jezgre talamusa i senzornog korteksa (38).

Stimulacijom trigeminalnog ganglija dolazi do otpuštanja vazoaktivnih peptida uključujući tvar P, CGRP i neurokinin A (39). Otpuštanje ovih neuropeptida povezano je s procesom neurogene inflamacije. Riječ je o sterilnom upalnom odgovoru koji predstavlja ključ u produljenju i intenzitetu boli migrenske glavobolje. Dvije glavne komponente ovog odgovora su vazodilatacija, posebice putem CGRP-a koji je potentni vazodilator te ekstravazacija proteina plazme. U pacijenata koji boluju od CM pronađene su povišene razine vazoaktivnih neuropeptida u cerebrospinalnoj tekućini (CSF) upućujući na kroničnu aktivaciju trigeminovaskularnog sustava (40). S vremenom neurogena inflamacija može dovesti do procesa senzitivacije.

**Senzitivacija** se definira kao proces pojačavanja odgovora neurona na nociceptivnu i nenociceptivnu stimulaciju u vidu promjene praga podražaja, povećanja amplitude odgovora i stvaranja spontane neuralne aktivnosti (41,42). Periferna i centralna senzitivacija pojedinca smatraju se ključnim faktorom u migrenskim napadajima te mogućim posrednikom u transformaciji epizodične u kroničnu migrenu. Dodatno, senzitivacija sudjeluje u brojnim kliničkim simptomima migrene, uključujući pulsirajuću

karakteristiku boli, pogoršanje boli sa saginjanjem, kašljem ili naglim pokretima glave, hiperalgezijom i alodinijom (42,43).

Važno je istaknuti i ulogu serotonina te peptida CGRP. Dok je uloga aktivacije serotoninskih receptora iskorištena za liječenje akutnih napadaja migrene korištenjem triptana, uloga serotonina u samom razvoju migrenskog napadaja nije u potpunosti razjašnjena (44). Postoji nekoliko teorija o važnosti ovog neurotransmitera u patofiziologiji migrene poput djelovanja na centralne puteve kontrole boli, direktni učinak na kranijalnu vaskulaturu ili preko projekcija iz serotoninergičke jezgre moždanog debla (45,46). Dokazi koji mogu poduprijeti ove teorije su svakako djelovanje tricikličkih antidepresiva koji sprječavanjem ponovnog unosa serotonina predstavljaju učinkovitu opciju profilaktičke terapije. Uz to, pojedina istraživanja ukazuju da niska razina serotonina može prouzrokovati poremećaj rada serotoninskog descendnog sustava za inhibiciju boli što posljedično dovodi do združenog učinka aktivacije trigeminalnih nociceptivnih puteva i šireće kortikalne depresije (45,46). CGRP je ključni peptid u patofiziologiji migrene (47). Ovaj neuropeptid se javlja u dvije izoforme:  $\alpha$ CGRP i  $\beta$ CGRP.  $\alpha$ CGRP je najzastupljeniji u primarnim aferentnim spinalnim završecima, dok se  $\beta$ CGRP uglavnom nalazi u enteričkom živčanom sustavu (48). CGRP ima brojne uloge od kojih se za patofiziologiju migrene ističu: kranijalna nocicepcija te potentna arterijska vazodilatacija (49). CGRP i njegovi receptori pronalaze se i u kardiovaskularnom sustavu gdje se pretpostavlja da imaju zaštitničku ulogu (50). Preko svog učinka potentne vazodilatacije cerebralnih i duralnih krvnih žila CGRP djeluje kao medijator prijenosa trigeminovaskularne boli te sudjeluje u vazodilatornoj komponenti neurogene inflamacije (28). Stimulacijom trigeminalnog ganglija otpušta se CGRP (39), a infuzijom CGRP-a može se potaknuti napadaj migrenske glavobolje u pacijenata s migrenom (51,52). CGRP peptid i njegovi receptori prisutni su u centralnom živčanom sustavu u sklopu pseudounipolarnih neurona trigeminalnog ganglija (TG) te u perifernom živčanom sustavu, gdje se nalazi u otprilike 50% neurona i u nemijeliniziranim C vlaknima. Elemente CGRP receptora pronalazimo u 40% TG neurona i u mijeliniziranim A vlaknima, strukturama koje povezuju periferni živčani sustav sa centralnim (53,54). Provedena su brojna istraživanja kojima se ispitivao i dokazao učinak ovog neuropeptida (50,55,56). Zaključno, važnost CGRP-a kao modulatora u patofiziologiji migrene omogućila je

usmjeravanje istraživanja prema razvoju profilaktičkih terapijskih opcija koje u podlozi djelovanja imaju učinak na samome CGRP peptidu ili njegovim receptorima.

### **1.5.1. Genetska podloga**

Genetski čimbenici igraju važnu ulogu u patofiziologiji migrene. Migrena se češće pojavljuje u obiteljima, zbog čega se smatra genetskim poremećajem (57). Brojne studije pokazale su da osobe s pozitivnom obiteljskom anamnezom imaju veću vjerojatnost da će i same razviti migrenu (58). Obiteljska povijest bolesti stoga je važan faktor u otkrivanju i dijagnostici ove bolesti te je nerijetko pozitivan u pacijenata s migrenom, iako je česti problem neadekvatno prijavljivanje istog od strane pacijenata (59). Važnost nasljeđivanja u razvoju migrene prepoznata je već dugi niz godina (60). Rana populacijska studija koju su proveli Merikangas i suradnici 1988. godine pronašla je da rizik migrene u srodnika od pacijenata tri puta veći u odnosu na srodnike kontrolne grupe bez migrene (61). U drugoj studiji, koristeći poligenski multifaktorijski model, procijenili su da nasljeđivanje predstavlja 40-50% sklonosti pojedinca prema razvoju migrene (62).

Migrena je sindromski poremećaj mozga, čija je genetska osnova, poput većine bolesti, kompleksna i u pojedinaca temeljena na združenom učinku više genetskih faktora. Migrena se može opisati kao neurološka bolest uzrokovana genetskom sklonošću mozga preosjetljivosti na različite podražaje odnosno okidače (63). Pojedinci skloniji razvoju migrene imaju genetski promijenjen prag podražljivosti, što ih čini podložnijima akutnim migrenskim napadajima zbog neuravnoteženosti između ekscitacije i inhibicije. Suptilne abnormalnosti, uključujući mutacije membranskih kanala, receptora i enzimskih sustava, povezane su s migrenom kod određenih grupa ljudi i pojedinaca. Mutacije gena u tim područjima mogu dovesti do povećane ekscitabilnosti neurona te povećane osjetljivosti na razvoj migrene. S obzirom da mnogi istraživači danas smatraju migrenu stanjem povišene moždane ekscitabilnosti (64), nesumnjivo je da genske mutacije predstavljaju važnu osnovu za razvoj ove bolesti. Genetska studija koja je obuhvatila 59 674 pacijenata s migrenom identificirala je 44 jedinstvena polimorfizma jednonukleotida (SNP), značajno povezana s rizikom razvoja migrene, raspoređenih na 38 različitih genetskih lokusa. Među tim lokusima, 28 je novo otkrivenih, a jedan je identificiran na kromosomu X, što predstavlja novost u genetskim istraživanjima migrene (65).

Jedno od najranijih otkrića uloge genetike u razvoju migrene bilo je pronalaženje genetske osnove rijetke nasljedne forme migrene: obiteljske hemiplegične migrene (engl. *Familial hemiplegic migraine*, FHM), koja se nasljeđuje autosomno-dominantno. Svi otkriveni geni povezani s FHM-om kodiraju proteine koji kontroliraju dostupnost ekscitacijskog neurotransmitera glutamata u sinaptičkim završecima, što dovodi do povećanja ekscitabilnosti (66).

Otkrivena su tri tipa FHM-a:

- FHM1 tip – uzrokovan je mutacijama CACNA1A gena na kromosomu 19p13, koji kodira  $\alpha 1$  podjedinicu voltažno-ovisnog kalcijevog kanala, kontrolirajući otpuštanje neurotransmitera.
- FHM2 tip – uzrokovan je mutacijama ATP1A2 gena na kromosomu 1q23, koji kodira  $\alpha 2$  podjedinicu Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-ATPaze, sudjelujući u ponovnom preuzimanju glutamata iz sinaptičke pukotine.

Oba tipa mutacija (FHM1 i FHM2) dovode do hiperekscitatorne neurotransmisije putem slabe regulacije otpuštanja ili ponovnog preuzimanja glutamata u sinapsi.

- FHM3 tip – uzrokovan mutacijama SCN1A gen na kromosomu 2q24, koji kodira  $\alpha 1$  podjedinicu voltažno-ovisnih natrijskih kanala na inhibitornim neuronima. Ova mutacija također dovodi do neadekvatne regulacije aktivnosti ekscitacijskih neurona (66).

### **1.5.2. Predisponirajući faktori i okidači napada**

Uz genetsku komponentu, važnu ulogu u razvoju i frekvenciji migrene ima i okoliš u kojem se pojedinac nalazi. Danas su poznati brojni faktori koji mogu biti potencijalni okidači migrene (tablica 2), iako je osjetljivost na pojedine čimbenike individualna i razlikuje se od osobe do osobe. U preglednoj studiji temeljenoj na dokazima utvrđeno je da su stres, vizualni podražaji, vremenske promjene, nitrati, menstruacija, gladovanje i vino vrlo vjerojatni okidači migrene, dok su poremećaji spavanja i aspartam mogući okidači. Dodatno, svi okidači migrene, izuzev aspartama, ujedno su i primarni okidači glavobolje (67). S druge strane, mirisi, čokolada, pušenje i tiramin nisu dokazani kao okidači migrene i glavobolje u širem smislu. Iako se neki okidači, poput menstruacije, smatraju dovoljnima da izazovu napadaj migrene, kombinacije

više različitih okidača povezane su s višim rizikom za napadaje migrene (primjerice, post ili rad bez jela u kombinaciji s menstruacijom) (68).

**Tablica 2:** Česti okidači migrene prema (17)

<b>Faktori koji potiču migrenu</b>
<b>Stres/relaksacija nakon stresa/anksioznost</b>
<b>Fizička aktivnost</b>
Umor/produljeno naprezanje/seksualna aktivnost
<b>San</b>
Nedostatak/previše/premalo/nepravilni obrazac/promjene
<b>Hormonalni faktori</b>
Menstruacija/menopauzalne fluktuacije
<b>Okoliš</b>
Visoka nadmorska visina
Toplina
Promjene vremena
Buka
Bljeskajuća svjetla/jako svjetlo/sunčeva svjetlost
Promjene u barometarskom tlaku
Mirisi (jaki mirisi/parfemi/pare/dim)
<b>Lijekovi</b>
Nitraci/teofilin/nifedipin/indometacin/cimetidin/oralni kontraceptivi/vazodilatatori
<b>Prehrana</b>
Post/glad/preskakanje obroka
Dehidracija
Sladoled/ledena voda
Zreli sir/orasi/luk
Čokolada
Vino/pivo/alkohol
Pretjeran unos kofeina
Hrana koja sadrži glutamat/tiramin/nitrat
<b>Infekcije</b>
Infekcije gornjih dišnih puteva
<b>Problemi vratne kralježnice</b>
Dugotrajni fiksni položaj vrata
Diskopatija
Grč vratnih mišića
<b>Poremećaji temporomandibularnog zgloba</b>
Parafunkcionalni
Malokluzija
Inflamacija

Važno je napraviti razliku između rizičnih faktora i okidača migrene te se navedeni izrazi ne bi trebali međusobno zamijeniti. Ženski spol, pozitivna obiteljska anamneza i



niski socioekonomski status rizični su faktori za razvoj migrene, dok okidači napadaja (tablica) induciraju napadaje migrene kod pacijenata koji već boluju od migrene (17). No, unatoč popularnom vjerovanju, neki autori smatraju da je važnost predisponirajućih i okidajućih faktora u migreni ograničena te da je njihova uloga često preuveličana (69).

### **1.5.3. Migrena i komorbiditeti**

Migrena, posebno kronična migrena, javlja se uz brojne komorbiditete. Primjerice, epilepsija i pretilost često su povezani s CM. Pretilost se povezuje s povećanom frekvencijom i težinom migrene, vjerojatno kroz mehanizme koji uključuju upalne medijatore adipoznog tkiva. Također, postoji snažna povezanost između migrene i depresije te anksioznih poremećaja, pri čemu depresija povećava rizik transformacije epizodičnih napadaja u kroničnu migrenu. Kardiovaskularni incidenti poput ishemijske bolesti srca ili miokardijalnog infarkta (MI) više su izraženi u pacijenata s migrenom s aurom nego kod onih bez aure (1).

Poremećaji spavanja i migrena često se pojavljuju zajedno, no budući da su oba poremećaja prilično česta u općoj populaciji, njihov komorbiditet mogao bi biti slučajan (70–72). Ipak, studije su podvojene oko ovog pitanja. Neke studije podržavaju povezanost poremećaja spavanja i kroničnosti glavobolje. Primjerice, jedna studija navodi da je loša kvaliteta spavanja povezana s povećanom frekvencijom migrene i onesposobljenošću (73). Kelman i Rains ustanovili su da pacijenti koji pate od kronične migrene imaju kraće periode spavanja u odnosu na one s epizodnom migrenom te se češće žale na poteškoće s uspavlivanjem i održavanjem sna (72).

Općenito, komorbiditeti su učestaliji uz CM nego uz epizodičnu migrenu te mogu djelovati kao rizični faktori za prijelaz migrene u kroničnu formu. Stoga je važno što prije identificirati komorbiditete i potencijalne rizične faktore, budući da mogu poslužiti kao temelj preventivne intervencije (1).

## **1.6. Dijagnoza**

### **1.6.1. Dijagnostička obrada**

Dijagnoza se primarno postavlja klinički, temeljena na pacijentovoj anamnezi i kliničkoj slici. Detaljna medicinska anamneza omogućuje adekvatno dijagnosticiranje prema

kriterijima ICHD-3 klasifikacije i mora sadržavati barem jednu značajku: dob nastupa prve glavobolje, trajanje i frekvenciju epizoda migrene, karakter boli (lokalizacija, kvaliteta, težina), faktore koji pogoršavaju stanje, pridružene simptome poput fotofobije, fonofobije, mučnine i povraćanja, simptome aure te povijest uzimanja akutnih i preventivnih lijekova (4). Dodatno, vođenje dnevnika glavobolje korisni je dijagnostički alat za postavljanje dijagnoze.

Fizikalni pregled često se koristi za potvrdu dijagnoze, a dodatne pretrage poput neuroslikovne obrade, krvnih pretraga ili lumbalne punkcije (LP) povremeno se provode za potvrdu ili isključivanje sekundarnih uzroka glavobolje. Ne postoje definitivni dijagnostički testovi, pa se dodatna klinička obrada često koristi za lakše prepoznavanje i postavljanje konačne dijagnoze. Unatoč širokoj rasprostranjenosti, migrena je često nedijagnosticirana ili neadekvatno liječena (1). Kao potencijalna pomoć u tom postupku, Eigenbrodt i suradnici predložili su algoritam dijagnosticiranja migrene (tablica 3) (3).

**Tablica 3:** Algoritam dijagnosticiranja migrene (modificirano prema (3))

<b>Dijagnoza</b>		
<b>1. Kada posumnjati na migrenu</b>	<b>2. Dijagnoza migrene</b>	<b>3. Edukacija pacijenta</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Rekurentni napadaji umjerenog/teškog intenziteta</li> <li>- Vizualna aura</li> <li>- Pozitivna obiteljska anamneza</li> <li>- Nastup simptoma u periodu puberteta</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Bilježiti povijest bolesti</li> <li>- Primjena dijagnostičkih kriterija</li> <li>- Razmotriti diferencijalne dijagnoze</li> <li>- Pregled pacijenta u svrhu isključivanja drugih uzroka</li> <li>- Neuroslikovna obrada <i>samo</i> u slučaju sumnje na sekundarni uzrok</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Empatija</li> <li>- Dogovor realističnih ciljeva</li> <li>- Identificiranje predisponirajućih /okidajućih faktora</li> <li>- Strategija individualizirane terapije na temelju simptoma i potreba</li> </ul>

Kliničko praćenje			
<p><b>1. Evaluacija odgovora na terapiju i promjena neuspješne terapije</b></p> <p>- Vođenje kalendara glavobolje</p> <p>- Procjena učinkovitosti i nuspojava</p> <p>- Ponovna procjena dijagnoze, strategije liječenja, doziranja i pridržavanja u slučaju suboptimalnih rezultata</p> <p>-Referiranje specijalistu u slučaju dijagnostički izazovnih stanja, kompliciranog</p>	<p><b>2. Zbrinjavanje komplikacija</b></p> <p>- Obeshrabiliti i zaustaviti prekomjernu upotrebu lijekova radi sprječavanja MOH</p> <p>-Za MOH povlačenje prekomjerno korištenih lijekova</p> <p>- Upućivanje specijalistu indicirano je za pacijente s CM</p> <p>-Korištenje preventivnog tretmana za CM: topiramata, onabotulinumtoksina ili CGRP monoklonska antitijela</p>	<p><b>3. Prepoznavanje i zbrinjavanje komorbiditeta</b></p> <p>- Prepoznati komorbiditete</p> <p>- Odabir lijekova i njihova upotreba u skladu s komorbiditetima</p> <p>-Ublažiti komorbiditete ako je moguće radi poboljšanja ishoda terapije</p>	<p><b>4. Planiranje dugoročnog praćenja</b></p> <p>- Dugoročno praćenje i liječenje migrene u primarnoj zdravstvenoj zaštiti</p> <p>-Povratak pacijenata iz specijalističke skrbi pravovremeno i uz odgovarajući terapijski plan</p> <p>- Održavati stabilnost učinkovitog liječenja u primarnoj zdravstvenoj zaštiti i reagirati na promjene</p>

liječenja ili komorbiditeta			
--------------------------------	--	--	--

### 1.6.2. Dijagnostički kriteriji

Prema Međunarodnoj klasifikaciji glavobolja (ICHD-3) dijagnoza migrenske glavobolje i njezinih subtipova postavlja se po specifičnim kriterijima prikazanim u tablicama 4 i 5.

**Tablica 4:** ICHD-3 kriteriji za migrenu bez aure (prema (4))

Migrena bez aure
(A) Najmanje 5 napadaja koji zadovoljavaju kriterije B-D
(B) Napadaji glavobolje u trajanju 4 - 72 h (neliječeni/neuspješno liječeni)
(C) Glavobolja koja ima najmanje 2 od navedenih karakteristika:
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Unilateralna lokalizacija</li> <li>• Pulsirajući karakter</li> <li>• Umjereni/teški intenzitet boli</li> <li>• Pogoršanje zbog/izbjegavanje fizičke aktivnosti (hodanje, penjanje na stepenice, vježbanje)</li> </ul>
(D) Tijekom glavobolje, barem 1 od navedenog:
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Mučnina, povraćanje ili oboje</li> <li>• Fotofobija</li> <li>• Fonofobija</li> </ul>
(E) Nije bolje objašnjeno drugom dijagnozom ICHD-3

**Tablica 5:** ICHD-3 kriteriji za migrenu s aurom (prema (4))

Migrena s aurom
(A) Najmanje dva napadaja koja ispunjavaju kriterije B-C
(B) 1 ili više od navedenih u potpunosti reverzibilnih simptoma aure:
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Vizualni</li> </ul>

<ul style="list-style-type: none"> <li>• Senzorički</li> <li>• Govor</li> <li>• Motorički</li> <li>• Moždano deblo</li> <li>• Retinalni</li> </ul>
(C) Najmanje 3 od navedenih 6 karakteristika:
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Najmanje 1 simptom aure koji se postupno razvija tijekom <math>\geq 5</math> minuta</li> <li>• Dva ili više simptoma javljaju se uzastopno</li> <li>• Svaki pojedinačni simptom aure traje 5 do 60 minuta</li> <li>• Najmanje jedan simptom aure je jednostran</li> <li>• Barem jedan simptom aure je pozitivan</li> <li>• Aura je popraćena glavoboljom unutar 60 minuta</li> </ul>
(D) Nije bolje objašnjeno drugom dijagnozom ICHD-3

ICHD-3 kriteriji za migrenu s tipičnom aurom zahtijevaju pojavu napadaja koji ispunjavaju kriterije za migrenu s aurom te aure koje sadrže vizualne, senzorne i/ili simptome povezane s govorom, ali bez prisutnosti motoričkih, retinalnih ili simptoma moždanog debla. Ukoliko se u kliničkoj slici jave simptomi motoričke slabosti, glavobolja se dijagnosticira kao hemiplegička migrena. Slično tome, ako je simptomatologija povezana s moždanim deblom, glavobolja se karakterizira kao migrena s aurom moždanog debla. Retinalna migrena se potvrđuje ukoliko aura uključuje zabilježeni monokularni vizualni fenomen.

### 1.6.3. Dijagnostički testovi i pretrage

Neuroslikovne pretrage nisu obavezni dio dijagnostičkog postupka kod većine pacijenata s migrenom. Prema smjernicama Američke akademije za neurologiju pacijentima koji imaju neakutne glavobolje preporuča se neuroslikovna pretraga ukoliko se u fizikalnom statusu pronađe abnormalan neurološki status ili u anamnezi prisutne atipične značajke odnosno značajke koje ne odgovaraju kriterijima primarne glavobolje (74). Obavezna neuroslikovna pretraga indicirana je kod novonastale jake glavobolje zbog sumnje na subarahnoidalno krvarenje. Dodatno, situacije koje mogu zahtijevati neuroslikovnu obradu su: novonastala/prva glavobolja, novonastale promjene u frekvenciji, intenzitetu ili karakteristikama glavobolje, novi/neobjašnjeni

neurološki znakovi/simptomi, glavobolje koje ne odgovaraju na terapiju te u situacijama kada je glavobolja popraćena kliničkim znakovima poput temperature, zakočenosti vrata, papiledemom te kognitivnim abnormalnostima (75).

### 1.6.3.1. Neuroslikovna obrada

Kod pacijenata s migrenom prilikom neuroslikovne obrade, posebno snimanja funkcionalne magnetske rezonance (fMRI), pronađene su abnormalnosti u ascedentnim i descedentnim putevima boli tijekom i između napadaja, kao i promjene u krvnom protoku prema dorzalnom ponsu, anteriornom cingularnom korteksu i vizualnom korteksu (76,77). Dodatno, primijećene su i strukturalne promjene mozga, poput povećane gustoće periakveduktalne sive tvari i dorzolateralnog ponsa, smanjene gustoće sive tvari u anteriornom cingularnom korteksu i inzuli, te povećane debljine korteksa u vidnim područjima koji obrađuju pokret (78,79).

### 1.6.4. Diferencijalna dijagnoza

Diferencijalna dijagnoza migrenskih glavobolja obuhvaća široki spektar kliničkih entiteta uključujući druge tipove primarnih glavobolja poput tenzijske glavobolje, cluster (klaster) glavobolje te sekundarne glavobolje različitih etiologija (tablica 6).

**Tablica 6:** Karakteristike migrene, tenzijske glavobolje i cluster (klaster) glavobolje (80)

<b>Simptomi</b>	<b>Migrena</b>	<b>Tenzijska glavobolja</b>	<b>Cluster (klaster) glavobolja</b>
<b>Lokacija</b>	Odrasli: unilateralno 60-70%, bifrontalno 30% Djeca i adolescenti: većinom bilateralno	bilateralno	Uvijek unilateralno, obično počinje u području oka/temporalne regije

<b>Karakteristike</b>	Postupno, pulsirajuće; umjereni/teški intenzitet, pogoršava se s fizičkom aktivnosti, pacijent boravi u tihom zamračenom prostoru	Pritisak/stezanje koje se pojačava i smanjuje	Nagli nastup, vrhunac boli unutar minuta, duboka, snažna, kontinuirana i eksplozivna
<b>Trajanje</b>	4-72 sata	30 minuta do 7 dana	15 minuta do 3 sata
<b>Pridruženi simptomi</b>	Mučnina, povraćanje, fotofobija, fonofobija, često pridružena aura (uglavnom vizualna, ali može biti i senzorički, govorni ili motorni deficit)	Obično bez pridruženih simptoma	Ipsilateralna lakrimacija, crvenilo oka, rinoreja, bljedilo, znojenje, Hornerov sindrom, nemir, agitiranost

Važno je istaknuti da u slučaju migrenske aure treba diferencijalno dijagnostički razmotriti i TIA-u, moždani udar, sinkopu, epileptički napadaj ili napadaj panike.

### 1.7. Liječenje migrene

Pristup liječenju migrene možemo podijeliti u dvije glavne kategorije: abortivno (akutno) i profilaktičko. Opće pravilo u akutnom liječenju migrene je rano primijeniti terapiju u razvoju napadaja kako bi njezino djelovanje bilo što učinkovitije. Izbor terapije ovisi o pacijentovom stanju, uključujući težinu i vrstu simptoma, komorbiditete te prethodne reakcije na terapiju. Plan akutnog liječenja treba prilagoditi specifičnim simptomima pacijenta i eventualnim terapijskim preprekama. Ključno je procijeniti prisutnost mučnine i/ili povraćanja tijekom napadaja migrene, kao i vrijeme od početka

napadaja do njegovog vrhunca (81). Akutna terapija s najboljim dokazima učinkovitosti uključuje sve triptane, kao i sve nespecifične analgetike poput paracetamola i određenih nesteroidnih anti-inflamatornih lijekova (NSAID). Profilaktička terapija preporučuje se pacijentima s čestim glavoboljama ili onima koji ne reagiraju adekvatno na akutnu terapiju.

### **1.7.1. Blagi migrenski napadaji**

Kod pacijenata s blagom migrenom bez popraćene mučnine ili povraćanja, preporuča se početna terapija neopioidnim analgeticima, poput NSAID-a s ili bez paracetamola. U slučaju izostanka odgovora na terapiju, dodaju se triptani. Kombinirano djelovanje NSAID-a i triptana pokazalo je veću učinkovitost u usporedbi s primjenom bilo kojeg od tih lijekova samostalno (81,82).

### **1.7.2. Umjereni do teški napadaji**

Kod pacijenata s umjerenim do teškim napadajima migrene preporučuje se liječenje triptanima, s ili bez neopioidnih analgetika. Prema istraživanjima Brandes i suradnika, kombinacija sumatriptana i naproksena olakšava glavobolju 65% i 57% ispitanika u roku od 2 sata, dok je u placebo učinkovitost bila samo 28% i 29% (83). Ako pacijenti ne reagiraju na triptane ili imaju kontraindikacije za njihovu primjenu, koriste se CGRP antagonisti.

U slučaju jake mučnine i povraćanja, u terapiju se dodaju antiemetici poput metoklopramida ili se koristi druga ruta administracije lijekova specifičnih za migrenu. U takvim slučajevima obično se primjenjuju subkutani sumatriptan ili nazalni sumatriptan (81,82).

Važno je napomenuti da su triptani kontraindicirani u pacijenata s anamnezom moždanog udara (MU), MI-ja, koronarne arterijske bolesti, hemiplegičke migrene, nekontrolirane arterijske hipertenzije, migrene s aurom moždanog debla i perifernom vaskularnom bolešću (81).



## **2. Profilaktička terapija migrenskih glavobolja**

### **2.1. Uloga profilaktičke terapije**

Uloga profilaktičke terapije je smanjenje frekvencije, intenziteta i trajanja napadaja kao i poboljšanje odgovora na akutno liječenje migrene te kvalitete života pacijenata. Profilaktička terapija ne dovodi do izlječenja te će većina pacijenata i dalje trebati abortivne lijekove za akutne napadaje migrene. Optimalno trajanje terapije je između 6 mjeseci i godinu dana. Tijekom uzimanja terapije, preporučuje se vođenje dnevnika glavobolje kroz tri mjeseca kako bi se procijenila uspješnost terapije, koja se smatra uspješnom ako se broj napadaja smanjio za 50% unutar tog perioda (84).

Glavni ciljevi preventivne terapije su:

- smanjiti učestalost, trajanje i intenzitet napadaja migrene
- smanjiti invalidnost i poboljšati kvalitetu života
- spriječiti napredovanje epizodnih migrena u kroničnu migrenu
- poboljšati odgovor na akutno liječenje migrene

### **2.2. Indikacije**

Prema smjernicama Europske federacije neuroloških društava (engl. *European Federation of Neurological Societies*, EFNS) profilaktička terapija migrene treba se razmotriti s pacijentom kada je (85,86):

- značajno narušena kvaliteta života, odrađivanje posla ili pohađanje škole
- dva ili više napadaja migrene mjesečno
- napadaji ne odgovaraju na akutno liječenje
- frekventnost čestih i dugotrajnih aura
- česte i dugotrajne glavobolje >48 h
- ako postoji kontraindikacija ili nuspojava akutne terapije
- rizik od razvoja glavobolja uzrokovanih prekomjernim uzimanjem lijekova (MOH)

### 2.3. Podjela profilaktičkih terapija

Profilaktička terapija za liječenje migrene može se podijeliti na farmakološku i nefarmakološku. Farmakološke opcije se dodatno mogu podijeliti na nespecifičnu i specifičnu terapiju. Nespecifična profilaktička terapija uključuje lijekove koji nisu primarno razvijeni za liječenje migrene, već su namijenjeni za liječenje drugih bolesti. Specifična profilaktička terapija odnosi se na lijekove koji su razvijeni ciljano za liječenje migrene, temeljeći se na razumijevanju patofizioloških mehanizama bolesti. U posljednjim desetljećima, ova kategorija lijekova doživjela je značajne promjene zahvaljujući otkriću monoklonskih protutijela.

U travnju 2024.godine, Američko društvo za glavobolju (engl. *American Headache Society*, AHS) objavilo je preporuku da se CGRP antagonisti smatraju prvom linijom preventativne terapije za liječenje migrene. Ova preporuka temelji se na kumulativnim dokazima o učinkovitosti, sigurnosti i podnošljivosti ovih lijekova, koji su potvrđenim brojnim randomiziranim kliničkim ispitivanjima (engl. *randomised control trial*, RCT), meta-analizama i kohortnim studijama. CGRP antagonisti mogu biti osobito učinkoviti kod pacijenata s teškim simptomima ili frekventnim napadajima, pružajući raniji pozitivni učinak u usporedbi s drugim preventivnim terapijskim opcijama. Dodatno, formulacija u obliku injekcije može biti korisna za pacijente koji imaju poteškoća s redovitim uzimanjem oralnih lijekova. Međutim, cijena ovih lijekova može predstavljati ograničavajući faktor za neke pacijente (87).

Jedini zakonski obavezno zadovoljeni kriterij za početak terapije monoklonskim antitijelima na CGRP i CGRP receptor, odobrenim od strane Europske agencije za lijekove, je postojanje barem četiri dana migrenske glavobolje u mjesec dana prije početka liječenja. Hrvatski zavod za zdravstveno osiguranje (HZZO) prihvatio je ovu indikaciju za uvrštavanje fremanezumaba, galcanezumaba i erenumaba na dopunsku listu lijekova u Hrvatskoj, prema preporuci specijaliste neurologa. Dakle, moguće je započeti specifičnu profilaksu za česte epizodične i kronične migrene čak i bez prethodne primjene prve linije nespecifičnih oralnih profilaktičkih lijekova ili botulin toksina A (88).

Prema smjernicama EFNS preporučena terapija za nespecifičnu profilaksu migrene su (tablica 7, 8 i 9):

- beta-blokatori (propranolol, metoprolol, atenolol)

- blokatori kalcijских kanala (flunarazin)
- antiepileptici (amitriptilin, venlafaksin)
- ACE inhibitori (lizinopril, kandesartan)
- ostalo: magnezij, riboflavin, koenzim C10, acetilsalicilna kiselina, estradiol

**Tablica 7:** Pregled lijekova nespecifične profilakse migrene prema smjernicama EFNS (razina A)

Farmakoterapijska skupina	Dnevno doziranje (mg)	Razina preporuke
<b>Beta-blokatori</b>		
Metoprolol	50-200	A
Propranolol	40-240	A
<b>Blokatori kalcijских kanala</b>		
Flunarizin	5-10	A
<b>Antiepileptici</b>		
Valproat	500-1800	A
Topiramant	25-100	A

**Tablica 8:** Pregled lijekova nespecifične profilakse migrene prema smjernicama EFNS (razina B)

Farmakoterapijska skupina	Dnevno doziranje (mg)	Razina preporuke
<b>Beta-blokatori</b>		
Bisoprolol	5-10	B
Atenolol	50-200	B
Timolol	20-60	B
<b>Antidepresivi</b>		
Amitriptilin	50-150	B
Venlafaksin	75-150	B
<b>NSAID</b>		
Naproksen	2 x 250-500	B

**Tablica 9:** Pregled lijekova nespecifične profilakse migrene prema smjernicama EFNS (razina C)

Farmakoterapijska skupina	Dnevno doziranje (mg)	Razina preporuke
Acetilsalicilna kiselina	300	C
Gabapentin	1200-1600	C
Magnezij	24 mmol	C
Majčinski vratić ( <i>Tanacetum parthenium</i> )	3 x 6.25	C
Riboflavin	400	C
Koenzim Q10	300	C
Lizinopril	20	C
Kandesartan	16	C

## 2.4. Nespecifična profilaktička terapija

### 2.4.1. Antihipertenzivi

Podaci iz RCT-ova pokazuju da su beta-blokatori i blokatori angiotenzinskih receptora II (ARB) učinkoviti za prevenciju migrene (89–91). Dokazi niže kvalitete upućuju, ali ne potvrđuju, da su blokatori kalcijevih kanala i inhibitori angiotenzin-konvertirajućeg enzima (ACE inhibitori) također učinkoviti za prevenciju. Za tiazidne diuretike nema dostupnih podataka iz RCT-ova o njihovoj ulozi u prevenciji migrene.

Postoji moguća poveznica između liječenja hipertenzije i smanjenja ukupne prevalencije glavobolje. Ova tvrdnja podržana je rezultatima meta-analize 94 RCT-a koja su proučavala četiri različite skupine antihipertenzivnih lijekova (beta-blokatori, ACE inhibitori, ARB-ovi i tiazidi) te su također uključivala podatke o prevalenciji glavobolje (92). Pacijenti koji su liječeni zbog hipertenzije imali su značajno smanjenje učestalosti glavobolje u usporedbi s placebo grupom (omjer vjerojatnosti (OR) 0,67, 95% CI 0,61-0,74). Međutim, zbog nedostatka podataka o klasifikaciji glavobolje u ovim ispitivanjima, nije poznato koliki je udio glavobolja činila migrenska glavobolja. Ipak, velika je vjerojatnost da je većina pacijenata imala migrenu, budući da je

prevalencija glavobolja u placebo grupi (12,4%) slična prijavljenoj prevalenciji migrene u općoj populaciji.

#### **2.4.1.1. Beta-blokatori**

Metoprolol, propranolol i timolol su dokazano učinkoviti za prevenciju migrene, dok su atenolol i nadolol vjerojatno učinkoviti (89).

Smanjenje glavobolje uz terapiju ovim lijekovima obično nastupa za nekoliko tjedana (93). Doza se treba postupno povećavati i održavati najmanje tri mjeseca prije nego se lijek smatra neučinkovitim.

Upotreba beta-blokatora može biti kontraindicirana kod pacijenata s erektilnom disfunkcijom, perifernom vaskularnom bolešću, Raynaudovim fenomenom, hipotenzijom te kod onih s bradikardijom u mirovanju. Također ih treba koristiti s oprezom kod pacijenata s astmom, šećernom bolesti, depresijom te kod onih s poremećajima srčanog provođenja ili disfunkcijom sinusnog čvora. Za ove pacijente preporučuju se druge farmakološke skupine lijekova za inicijalno uvođenje preventivne terapije.

#### **2.4.1.2 Blokatori kalcijских kanala**

Blokatori kalcijских kanala koriste se za prevenciju migrene. Međutim, dokazi koji idu u prilog njihovoj učinkovitosti često su nejasni i dvosmisleni (89,94). Dvije studije koje su imale manjih metodoloških nedostataka, pokazale su mali, ali značajan učinak verapamila (u tri podijeljene doze, počevši od 120 mg dnevno, s dozama u rasponu od 120 do 240 mg dnevno) u prevenciji migrene (95,96). U slučaju izostanka odgovora na niže doze ili razvoja tolerancije, doza verapamila može se povećati na 480 mg dnevno u podijeljenim dozama, uz povećani oprez zbog rizika od bradikardije i srčanog bloka.

Flunarizin je nespecifični blokator kalcijских kanala koji pokazuje određene dokaze učinkovitosti(85,94). Prema nekoliko kontroliranih studija, preporučena doza flunarizina je 5 do 10 mg dnevno.

Kod terapije blokatorima kalcijских kanala može doći do razvoja tolerancije. Prema jednom izvješću, tolerancija se razvila nakon osam tjedana uspješne terapije kod 42% pacijenata liječenih nifedipinom, 49% liječenih verapamilom i 4% liječenih nimodipinom

(97). Tolerancija se može prevladati povećanjem doze lijeka ili prelaskom na drugi blokator kalcijских kanala.

#### **2.4.1.3. ACE inhibitori/ARB-ovi**

U studiji koja je obuhvatila 60 pacijenata s dvije do šest epizoda migrene mjesečno, pokazano je da ACE inhibitor lizinopril (10 mg/dan tijekom jednog tjedna, zatim 20 mg/dan) značajno smanjuje broj sati i dana s glavoboljom te intenzitet glavobolje u usporedbi s placebom (98).

Kandesartan je pokazao učinkovitost u dvije dvostruko slijepo križne studije (90,91). Otprilike 40% pacijenata u obje studije pozitivno je reagiralo na kandesartan u dozi od 16 mg jednom dnevno. Međutim, mala veličina i dizajn ovih studija ograničavaju donošenje konačnih zaključaka o učinkovitosti lizinopрила i kandesartana za prevenciju migrene.

#### **2.4.2. Antidepresivi**

U sustavnom pregledu RCT-ova za prevenciju migrene, triciklički antidepresiv (TCA) amitriptilin (početna doza 10 mg prije spavanja, s dozom u rasponu od 20 do 50 mg prije spavanja) pokazao se učinkovitim u prevenciji migrene u četiri ispitivanja (94). Također, u drugim ispitivanjima, inhibitor ponovnog unosa serotonina (SSRI) i noradrenalina (SNRI) venlafaksin (početna doza 37,5 mg jednom dnevno, s dozom u rasponu od 75 do 150 mg jednom dnevno) pokazao se učinkovitim u prevenciji migrene (94). Slično tome, smjernice Američke akademije za neurologiju (AAN) iz 2012. godine zaključile su da su amitriptilin i venlafaksin vjerojatno učinkoviti za prevenciju migrene (89).

Iako se u kliničkoj praksi koriste i drugi TCA (npr. nortriptilin i protriptilin), amitriptilin je jedini TCA koji s dokazanim rezultatima u prevenciji migrene; za druge TCA nema dovoljno podataka (99).

Nuspojave su česte kod TCA. Većina ima sedativni učinak, osobito amitriptilin, stoga se ovi lijekovi obično koriste prije spavanja i započinju s niskim dozama. Dodatne nuspojave TCA uključuju: suhoću usta, zatvor, tahikardiju, palpitacije, ortostatsku hipotenziju, povećanje tjelesne težine, zamućen vid i retenciju mokraće.

Venlafaksin se koristi kod pacijenata s komorbiditetima poput paničnog poremećaja, generaliziranog anksioznog poremećaja, trajne posturalne perceptivne vrtoglavice ili socijalnog anksioznog poremećaja.

### **2.4.3. Antikonvulzivi**

Antikonvulzivi natrijev valproat i topiramata učinkovitiji su od placeba u smanjenju učestalosti migrenoznih napadaja (94). Smjernice AAN iz 2012. godine zaključile su da su topiramata i natrijev valproat dokazano učinkoviti u prevenciji migrene, dok nema dovoljno dokaza za procjenu učinkovitosti gabapentina (89).

#### **2.4.3.1. Topiramata**

Nekoliko placebo-kontroliranih studija, sustavnih pregleda i meta-analiza pokazali su da je topiramata učinkovit u prevenciji migrene (100–103). Početna doza topiramata u većini ovih studija bila je 25 mg dnevno, uz postupno povećanje doze za 25 do 50 mg tjedno do maksimalne doze od 100 mg dvaput dnevno ili najviše tolerirane doze.

Dva najveća RCT-a topiramata za migrenu, koja su obuhvatila preko 460 pacijenata, pokazala su sljedeće rezultate (101,102):

Prosječna mjesečna učestalost migrene značajno se smanjila kod pacijenata koji su primali topiramata u dozi od 100 ili 200 mg dnevno u usporedbi s placebom. Kod doze od 50 mg dnevno smanjenje učestalosti migrene nije bilo statistički značajno. Značajno smanjenje učestalosti migrene dogodilo se unutar prvog mjeseca kod doza od 100 i 200 mg dnevno. Odaziv na terapiju ( $\geq 50\%$  smanjenje prosječne učestalosti migrene) postignut je kod otprilike 50% pacijenata na tim dozama. Učinkovitost topiramata na ovim dozama zadržana je tijekom cijele faze dvostruko slijepe terapije.

Nuspojave povezane s topiramatom, općenito blage do umjerene jačine, uključivale su parestezije, umor, anoreksiju, proljev, gubitak težine, hipoesteziju, poteškoće s pamćenjem, probleme s govorom, poteškoće s koncentracijom, mučninu i promjenu okusa. Parestezija je bila najčešća nuspojava, s pojavljivanjem u otprilike polovice pacijenata na dozama od 100 ili 200 mg dnevno. Gubitak težine jedinstvena je nuspojava ovog lijeka, koja se javila kod 9 do 12% pacijenata koji su uzimali 100 do 200 mg dnevno topiramata.

Nuspojave su bile učestalije pri dozi od 200 mg dnevno što je u kontroliranim ispitivanjima dovelo do prekida terapije kod do 30% pacijenata (94). Stoga neki stručnjaci preporučuju korištenje doze topiramata od najviše 100 mg dnevno za prevenciju migrene. Topiramata se ne smije koristiti tijekom trudnoće jer je povezan s povećanim rizikom od facijalnih rascjepa i niske porođajne težine. Podaci iz jedne studije sugeriraju da topiramata ima dugotrajnu korist za migrenu koja traje do šest mjeseci nakon prekida liječenja (103).

Ograničeni podaci iz usporednih ispitivanja sugeriraju da je topiramata jednako učinkovit kao propranolol za prevenciju epizodične migrene i da može imati blagu prednost nad valproatom (104). Pacijente treba upozoriti da doze topiramata veće od 200 mg mogu potaknuti metabolizam estrogena i utjecati na učinkovitost oralne kontracepcije (105).

#### **2.4.3.2. Valproat**

Pregled tri ispitivanja koja su procjenjivala različite oblike valproata u dozama od 500 do 1500 mg dnevno za prevenciju migrene pokazao je da je valproat značajno učinkovitiji od placeba, mjereno brojem pacijenata s  $\geq 50\%$  smanjenjem učestalosti migrene (OR 2,74, 95% CI 1,48-5,08) (94). Valproat može biti učinkovit u prevenciji migrene pri dozama manjim od 1000 mg dnevno; ponekad su potrebne doze do 1500 mg dnevno za postizanje odgovora, ali veće doze povezane su s većim rizikom od nuspojava. Valproat može izazvati mučninu, pospanost, tremor, vrtoglavicu, povećanje tjelesne težine i gubitak kose. Kontraindiciran je u trudnoći zbog teratogenosti te povezan s nižim kvocijentom inteligencije među djecom koja su bila izložena valproatu prije rođenja. Stoga se valproat ne treba koristiti kod žena reproduktivne dobi za prevenciju migrenske glavobolje.

#### **2.4.3.3. Gabapentin**

Gabapentin se ponekad koristi za prevenciju migrene na temelju kliničkog iskustva i preporuka stručnih društava (86). Međutim, sustavni pregled pet RCT-ova pokazao je da gabapentin nije učinkovit za prevenciju epizodične migrene kod odraslih (104). U jednom 20-tjednom ispitivanju s 523 pacijenta nije bilo značajne razlike između liječenja gabapentin enakarbilom (prolijekom gabapentina) i placebom u promjeni broja dana s migrenom tijekom posljednja četiri tjedna liječenja (106).



## **2.5. Specifična profilaktička terapija**

### **2.5.1. CGRP antagonisti**

CGRP je postao ključna terapijska meta za liječenje migrene zbog njegove uloge u trigeminovaskularnoj boli i neurogenoj upali. U posljednjih godina razvijeno je nekoliko CGRP antagonista dostupnih u različitim formulacijama, uključujući monoklonska antitijela i male molekularne antagoniste, koji su pokazali značajnu učinkovitost u prevenciji migrene. Ovi lijekovi djeluju na dva načina: vežući se za CGRP receptore ili blokiranjem samog CGRP peptida, smanjujući tako učestalost i težinu migrene. Velike molekule u obliku monoklonskih antitijela usmjerenih protiv CGRP receptora ili liganda daju se subkutanom injekcijom jednom mjesečno ili svaka tri mjeseca. Mali molekularni CGRP antagonisti ("gepanti") su oralni lijekovi s različitim formulacijama koji se mogu uzimati svakodnevno (ili svaki drugi dan) za prevenciju migrene ili se koriste za akutno liječenje migrene (107). Američka agencija za hranu i lijekove (FDA) odobrila je monoklonska antitijela CGRP antagoniste erenumab, fremanezumab i galkanezumab 2018. godine, eptinezumab 2020. godine, te rimegepant i atogepant 2021. godine za prevenciju migrene. U Hrvatskoj su registrirana tri monoklonska antitijela za prevenciju migrena na dopunskoj listi lijekova (erenumab, fremanezumab i galkanezumab) te rimegepant za epizodičnu migrenu. Monoklonska antitijela - antagonisti CGRP-a koriste se isključivo za profilaktičko liječenje migrene zbog svog farmakokinetičkog mehanizma. Tri od njih (fremanezumab, galkanezumab i eptinezumab) su humanizirana monoklonska antitijela usmjerena protiv CGRP-liganda, dok je erenumab humano monoklonsko antitijelo koje se veže na CGRP receptor. Zbog svoje molekularne težine od oko 150 kDa, čini se da ti lijekovi, kao velike molekule, ne prelaze krvno-moždanu barijeru, što smanjuje rizik od nuspojava na središnji živčani sustav (108).

#### **2.5.1.1. Erenumab**

Erenumab je humano monoklonsko antitijelo koje se veže za CGRP receptor čime ostvaruje svoj inhibirajući učinak. Pokazao se učinkovitim u prevenciji migrene u placebo-kontroliranom ispitivanju na više od 900 odraslih osoba s epizodnom migrenom (109). Ispitivanje je slučajnim odabirom podijelilo ispitanike u omjeru 1:1:1 na potkožne injekcije erenumaba od 70 mg, erenumaba od 140 mg ili placeba jednom

mjesečno tijekom šest mjeseci. U početnoj fazi, prosječan broj dana s migrenom mjesečno bio je 8,3 u ukupnoj populaciji. Tijekom četvrtog do šestog mjeseca, broj dana s migrenom mjesečno smanjio se za 3,2 u skupini koja je primala erenumab od 70 mg, za 3,7 u skupini koja je primala erenumab od 140 mg, te za 1,8 u placebo skupini. Stope nuspojava bile su slične između skupina koje su primale erenumab i placebo.

Drugo ispitivanje uključilo je 246 ispitanika s epizodnom migrenom koja je bila otporna na liječenje, a koji nisu odgovorili ili nisu podnosili između dva i četiri prethodna preventivna lijeka za migrenu (110). Ispitanici su nasumično podijeljeni u skupine koje su primale erenumab od 140 mg ili placebo putem potkožne injekcije svaka četiri tjedna. Nakon 12 tjedana, udio pacijenata koji su imali 50% ili više smanjenja prosječnog broja mjesečnih dana s migrenom bio je veći u skupini koja je primala erenumab u usporedbi s placebo skupinom (30 naspram 17%; OR 2,7, 95% CI 1,4-5,2; apsolutna razlika u riziku 13 posto). U fazi produžetka ovog ispitivanja, stopa odgovora nakon 64 tjedna porasla je kod onih koji su prešli s placeba na erenumab i kod onih koji su nastavili primati erenumab (50% i 44%) (111).

Erenumab se pokazao učinkovitim za pacijente s epizodnom migrenom, bilo s aurom ili bez nje. U analizi četiri klinička ispitivanja koja su obuhvatila preko 2000 pacijenata s epizodnom migrenom, erenumab je pokazao dosljednu učinkovitost u dozama od 70 mg i 140 mg u usporedbi s placebo. Ova učinkovitost, definirana kao smanjenje broja mjesečnih dana s migrenom za najmanje 50% unutar 12 tjedana, zadržala se i kada su rezultati podijeljeni prema prisutnosti aure. U grupi s aurom, 45% pacijenata je reagiralo na dozu od 70 mg, 46% na 140 mg, dok je placebo izazvao odgovor u 32% slučajeva. U grupi bez aure, 37% je reagiralo na 70 mg, 51% na 140 mg, a 25% na placebo. Nuspojave su bile blage i usporedive među svim skupinama.

Erenumab se primjenjuje u dozi od 140 mg, s obzirom na to da je rizik od nuspojava sličan za doze od 70 mg i 140 mg u kliničkim ispitivanjima. Neki opažajni podaci također sugeriraju da pacijenti koji u početku reagiraju na dozu od 70 mg mogu zahtijevati povećanje doze na 140 mg kako bi se održala terapijska korist (112). Erenumab se primjenjuje kao potkožna injekcija svakih 28 dana u trbuh, bedro ili nadlakticu. Najčešće nuspojave su reakcije na mjestu injekcije i konstipacija. Također je prijavljena hipertenzija, koja ponekad može uzrokovati ozbiljne komplikacije.

Pacijente koji se liječe erenumabom treba pratiti zbog pojave ili pogoršanja hipertenzije.

### **2.5.1.2. Fremanezumab**

Fremanezumab, humano monoklonsko antitijelo koje se veže na obje izoforme CGRP liganda, učinkovito je za prevenciju epizodne migrene (113,114). U jednom istraživanju, 875 odraslih osoba s epizodnom migrenom nasumično je raspoređeno u omjeru 1:1:1 kako bi primali ili mjesečnu dozu fremanezumaba od 225 mg tijekom tri mjeseca ili pojedinačnu dozu od 675 mg za tromjesečni režim ili placebo (114). Nakon tri mjeseca, u usporedbi s placebom, prosječan broj dana s migrenom mjesečno smanjio se za 1,5 u skupini koja je primala mjesečnu dozu fremanezumaba i za 1,3 dana u skupini s višom pojedinačnom dozom. Udio pacijenata s najmanje 50-postotnim smanjenjem prosječnog broja mjesečnih dana s migrenom iznosio je 48% u mjesečnoj skupini koja je primala fremanezumab i 44% u skupini s pojedinačnom višom dozom fremanezumaba, u usporedbi s 28% za placebo skupinu. Nakon tri mjeseca, pacijenti iz placebo skupine ponovno su nasumično podijeljeni na primanje mjesečne ili tromjesečne injekcije fremanezumaba. Nakon 12 mjeseci, održano je smanjenje migrena u obje skupine koje su primale fremanezumab, s prosječnim smanjenjem od 5,1 odnosno 5,2 dana mjesečno (115).

Preporučena doza fremanezumaba je 225 mg jednom mjesečno ili 675 mg (primijenjeno kao tri uzastopne injekcije po 225 mg) svaka tri mjeseca, potkožno u trbuh, bedro ili nadlakticu. Najčešće nuspojave su reakcije na mjestu injekcije.

### **2.5.1.3. Galkanezumab**

Galkanezumab, humano monoklonsko antitijelo koje se veže na CGRP ligand, također je učinkovito u prevenciji epizodne migrene, što su potvrdila nekoliko placebo-kontrolirana ispitivanja (116–118). U jednom od tih ispitivanja, 858 pacijenata s epizodnom migrenom nasumično je raspoređeno u omjeru 1:1:2 kako bi primali mjesečne potkožne injekcije galkanezumaba od 120 mg, 240 mg ili placebo (119). Nakon šest mjeseci, prosječan broj dana s migrenom mjesečno smanjio se za 4,7 i 4,6 u skupinama koje su primale galkanezumab od 120 i 240 mg, u usporedbi s 2,8 dana za placebo skupinu. U drugom ispitivanju na 462 pacijenta s migrenom koji nisu odgovorili na druge standardne preventivne terapije, pacijenti koji su primali

galkanezumab imali su manje migrena u usporedbi s placebo skupinom (4,1 u odnosu na 1,0 dan manje migrene mjesečno) (118).

Liječenje galkanezumabom započinje uvodnom dozom od 240 mg, koja se daje kao dvije uzastopne doze od 120 mg, a zatim se nastavlja s mjesečnom dozom od 120 mg, koja se primjenjuje potkožno u bedro, nadlakticu ili stražnjicu. Najčešće nuspojave zabilježene u kliničkim ispitivanjima su reakcije na mjestu injekcije.

#### **2.5.1.4. Eptinezumab**

Eptinezumab je monoklonsko antitijelo koje se veže na obje izoforme CGRP liganda i njegovo djelovanje u prevenciji migrene potkrijepljeno je podacima iz RCT-ova (120–122). U ispitivanju PROMISE-1, 888 pacijenata nasumično je raspoređeno u omjeru 1:1:1:1 da primaju intravenozno (IV) eptinezumab u dozama od 30 mg, 100 mg, 300 mg ili placebo, svakih 12 tjedana, do četiri IV doze (120). Smanjenje prosječnog broja dana s migrenom mjesečno u odnosu na početnu vrijednost iznosilo je približno 4 za svaku od skupina koje su primale eptinezumab, u usporedbi s približno 3 dana za placebo skupinu. Osim toga, smanjenje broja dana s migrenom postignuto je u više od 50% pacijenata u skupinama koje su primale 100 mg i 300 mg eptinezumaba (50% i 56%, u usporedbi s 38% u placebo skupini).

Preporučena doza eptinezumaba je 100 mg, koja se primjenjuje kao IV infuzija tijekom otprilike 30 minuta svaka tri mjeseca. Nuspojave povezane s eptinezumabom uključuju infekcije gornjih dišnih puteva, preosjetljivost i umor.

#### **2.5.1.5. Rimegepant**

Rimegepant je mali molekularni antagonist CGRP receptora koji se uzima oralno i djelotvoran je za prevenciju migrene. U ispitivanju koje je uključivalo 1591 pacijenta s migrenom, pacijenti koji su primali rimegepant od 75 mg svaki drugi dan tijekom 12 tjedana imali su veće smanjenje broja dana s migrenom mjesečno od onih koji su primali placebo (-4,3 naspram -3,5 dana; razlika -0,8 dana, 95% CI -1,46 do -0,2) (123).

#### **2.5.1.6. Atogepant**

Atogepant je mali oralni molekularni antagonist CGRP receptora koji je pokazao učinkovitost u prevenciji migrene u više kliničkih ispitivanja (107,124,125). U jednoj

studiji, 834 pacijenta s 4 do 14 dana u mjesecu s migrenom primali su dnevne režime atogepanta od 10 mg jednom dnevno do 60 mg dva puta dnevno ili placebo tijekom 12 tjedana. Liječenje atogepantom povezano je s gotovo četverodnevnom smanjenjem broja dana s migrenom mjesečno, bez obzira na režim doziranja (107). Međutim, nuspojave su bile češće pri liječenju višim dozama, s mučninom kao najčešće prijavljenom nuspojavom. Druga studija s 873 pacijenta s epizodnom migrenom također je pokazala da su pacijenti koji su primali atogepant od 10 mg, 30 mg ili 60 mg jednom dnevno tijekom 12 tjedana imali manje prijavljenih dana s migrenom mjesečno nego oni koji su primali placebo (124). Osim toga, veći postotak pacijenata koji su uzimali atogepant postigao je  $\geq 50\%$  smanjenje broja dana s migrenom mjesečno (56% do 61% za atogepant u odnosu na 29% za placebo). Najčešće nuspojave bile su nazofaringitis, sinusitis, infekcije gornjih dišnih puteva, urinarne infekcije, konstipacija i mučnina (124,126).

#### **2.5.1.7. Odabir odgovarajućeg CGRP antagonista**

Odabir odgovarajućeg CGRP antagonista treba prilagoditi individualnim potrebama pacijenta, uzimajući u obzir odgovor na prethodnu terapiju, preferencije u vezi s načinom i režimom doziranja te troškove. Neki CGRP antagonisti daju se potkožno jednom mjesečno, dok su druge opcije dostupne kao tromjesečne injekcije (fremanezumab) ili intravenozno (eptinezumab). Atogepant i rimegepant oralni su lijekovi koji se uzimaju svakodnevno ili svaki drugi dan. Atogepant je odobren i za liječenje CM, dok se galkanezumab može koristiti za epizodnu cluster (klaster) glavobolju. Meta-analiza kliničkih ispitivanja pokazala je da su svi CGRP antagonisti učinkovitiji od placeba (127).

#### **2.5.1.8. CGRP antagonisti u specifičnim populacijama**

CGRP antagonisti nedovoljno su istraženi kod djece, starijih osoba, trudnica i dojilja. Trebaju se izbjegavati kod trudnica ili kod onih koji planiraju trudnoću, kao i kod osoba s nedavnim kardiovaskularnim ili cerebrovaskularnim ishemijskim događajima, budući da CGRP ima teoretske kardioprotektivne i vazodilatatorne učinke (128,129). Također su izražene dodatne zabrinutosti oko potencijalnih štetnih kardiovaskularnih, plućnih i psihijatrijskih učinaka CGRP antagonista (128), iako ti učinci nisu zabilježeni u randomiziranim ispitivanjima (47,132,133). Prijavljeni su slučajevi angioedema i

anafilaksije. Potrebna su daljnja istraživanja kako bi se procijenila dugoročna sigurnost ove skupine lijekova (128).

## **2.6. Ostale terapijske opcije**

### **2.6.1. Botulinum toksin**

Nekoliko randomiziranih placebo-kontroliranih ispitivanja nije pokazalo dosljedne, statistički značajne prednosti korištenja injekcija botulinum toksina u liječenju epizodne migrene (134–136). Osim toga, pregled temeljen na dokazima koji je objavila AAN 2008. godine zaključio je da botulinum toksin vjerojatno nije učinkovit za liječenje epizodne migrene (137). Sličan zaključak imao je i sustavni pregled iz 2010. godine (94). S obzirom na te podatke, upotreba botulinum toksina ne preporučuje se za preventivno liječenje epizodne migrene. Međutim, postoje dokazi da je injekcija botulinum toksina tipa A (onabotulinumtoxinA) učinkovita za liječenje CM.

### **2.6.2. Memantin**

Memantin je antagonist glutamata koji se predlaže za smanjenje učestalosti migrenoznih napada inhibiranjem kortikalnog širenja depresije (138,139). Ograničeni podaci iz ispitivanja sugeriraju da neki pacijenti s migrenom mogu imati koristi od preventivne terapije memantinom (140,141). U jednom ispitivanju s 60 pacijenata koji su imali migrenu bez aure, oni koji su primali memantin u dozi od 10 mg dnevno pokazali su veće smanjenje mjesečnih napadaja glavobolje nakon 12 tjedana u usporedbi s onima koji su primali placebo (prosječna mjesečna razlika 2,3, 95% CI 1,1-3,5) (142). Najčešće nuspojave uključivale su pospanost, vrtoglavicu i mučninu.

## **2.8. Nefarmakološka profilaktička terapija**

Iako su farmakološke metode liječenja primarni pristup liječenju migrene, sve veći interes posvećuje se nefarmakološkim profilaktičkim terapijama, bilo kao samostalnoj terapiji ili kao dodatku primarnoj farmakološkoj terapiji (17,143,144). Nefarmakološke intervencije definiraju se kao sve mjere usmjerene na unaprijeđenje zdravlja pojedinca koje ne uključuju lijekove (143). Ove metode nude alternativne ili komplementarne pristupe za smanjenje učestalosti, intenziteta i trajanja napadaja migrene, bez nuspojava ili neželjenih posljedica koje se mogu povezati s uzimanjem raznih lijekova specifičnih za migrenu.

Nefarmakološke terapije obuhvaćaju širok spektar intervencija, uključujući promjene životnih navika s naglaskom na dobru higijenu sna, fizičku aktivnost, prehrambene prilagodbe te kontrolu stresa; psihološke i bihevioralne tehnike, tehnike relaksacije, mindfulness te različite oblike komplementarne i alternativne medicine, poput akupunkture i biljne terapije. Uz to, neurostimulacija, biofeedback i druge metode stimulacije koje se provode pomoću uređaja također se smatraju nefarmakološkim terapijama (143,145,146). Prepoznavanje i izbjegavanje ili ograničavanje izlaganja okidačima migrene također je važan je dio nefarmakološke prevencije migrene (17).

Prednosti korištenja nefarmakoloških terapijskih opcija uključuju (17):

- izbjegavanje ili smanjenje nuspojava lijekova
- smanjenje troškova povezanih s lijekovima
- smanjenje rizika od MOH
- pomoć osobama s migrenom koje ne žele uzimati lijekove
- pomoć osobama s migrenom koje ne postižu željene rezultate s lijekovima
- liječenje migrene tijekom trudnoće i dojenja kako bi se izbjegla upotreba lijekova
- liječenje migrene kada su neki lijekovi kontraindicirani
- povećanje učinkovitosti terapija za akutno i preventivno liječenje migrene

Implementacija nefarmakoloških pristupa u liječenje migrene ne samo da nudi dodatne terapijske opcije za pacijente, već također potiče holistički pristup upravljanju ovom kroničnom bolešću. Međutim, učinkovitost, sigurnost i stvarna djelotvornost ovih opcija i dalje su područje istraživanja. Sve više istraživanja usmjereno je na razumijevanje mehanizama djelovanja ovih terapija, što može pridonijeti njihovoj većoj primjeni u kliničkoj praksi. U konačnici, cilj je pružiti pacijentima što veći spektar alata za upravljanje migrenom, pri tom poboljšavajući kvalitetu života. Dodatno, korištenje kombinacije farmakoloških i nefarmakoloških pristupa pokazalo se učinkovitijim od korištenja svake opcije zasebno (17,84,144).

### **2.8.1. Promjena životnog stila**

Terapeutske promjene životnog stila odnosno se na prilagodbu životnih navika koje se mogu pokazati korisnima u kontroliranju migrene. Neke od njih su: higijena spavanja, regularna tjelovježba, ograničavanje unosa kofeina, planiranje obroka i načina prehrane te prepoznavanje i izbjegavanje migrenskih okidača.

### **2.8.1.1. Modifikacija navika vezanih uz san**

Poremećaji spavanja jedan su od najčešćih okidača migrene. Odnos između glavobolje i poremećaja spavanja je dvosmjernan: problemi sa spavanjem mogu uzrokovati migrenu, dok glavobolje mogu pogoršati probleme sa spavanjem (147). Stoga, prakticiranje dobre higijene sna može smanjiti frekvenciju i trajanja napadaja u pacijenata s migrenom (148). Calhoun i Ford preporučuju učinkovitu strategiju za pacijente s migrenom koja obuhvaća: odlazak na spavanje u isto vrijeme koje omogućuje 8 sati sna, izbjegavanje gledanja televizije, čitanja ili slušanja glazbe u krevetu, korištenje vizualizacijskih tehnika za brže uspavlivanje, večernji obrok najmanje 4 sata prije spavanja, ograničavanja tekućine 2 sata prije spavanja te izbjegavanje dnevnog drijemanja (149).

Melatonin, hormon koji proizvodi pinealna žlijezda i koji regulira ciklus spavanja i budnosti, istraživan je kao potencijalna opcija za prevenciju migrena. Međutim, rezultati kratkoročnih RCT-ova o učinkovitosti melatonina za prevenciju epizodnih migrena su kontradiktorni. Ispitivanje koje su proveli Alstadhaug i suradnici pokazalo je da melatonin u dozi od 2 mg (produženo oslobađanje) nije bio učinkovitiji od placeba u smanjenju učestalosti glavobolja (150). Nasuprot tome, drugo ispitivanje izvijestilo je da melatonin u dozi od 3 mg (trenutno oslobađanje) bio učinkovitiji od placeba i usporediv s amitriptilinom u smanjenju učestalosti glavobolja (151).

Liampas i suradnici proveli su sistemski pregled i meta-analizu kako bi ocijenili upotrebu melatonina u prevenciji migrena. Analizirali su 11 kontrolnih studija koje su ispitivale razine melatonina i njegovih metabolita kod pacijenata s migrenom u usporedbi sa zdravim kontrolama te 16 intervencijskih studija (7 randomiziranih kontroliranih i 9 nerandomiziranih). Rezultati su pokazali da pacijenti s migrenom imaju niže razine melatonina u serumu i urinu. Melatonin je pokazao sličnu učinkovitost kao placebo u prevenciji migrena u odraslih, dok su podaci za djecu ograničeni. Nisu pronađene značajne razlike u učinkovitosti između melatonina i drugih lijekova poput amitriptilina, valproata ili propranolola. Zaključno, melatonin može biti koristan u prevenciji migrena u odrasloj populaciji, ali su potrebni dodatni kvalitetni dokazi za potvrdu njegove učinkovitosti (152).



### 2.8.1.2. Prehrana

Prehrambene strategije poput uvođenja specifične dijeta ili izbjegavanja određenih okidača mogu igrati važnu ulogu u prevenciji migrene. Budući da je pretilost jedan od komorbiditeta koji se javljaju uz migrenu neupitan je značaj regulacije prehrane i izbora adekvatne dijeta. Poznato je da mnoge namirnice mogu izazvati migrenu, no koja namirnica će biti okidač za pojedinca je individualna. Primjerice, konzumiranje preko 100 mg kofeina dnevno je poznati rizični faktor za razvoj kroničnih glavobolja (153). Stoga je važno da svaki pacijent prati vezu između svoje prehrane i pojave migrene u svom dnevniku migrene. Pojedini dokazi upućuju da je pretilost povezana s migrenom, stoga uključivanje pojedinih pacijenata u programe za smanjivanje tjelesne težine može donijeti značajne rezultate (154). Dodatne prehrambene modifikacije mogu uključivati i prelazak na nisko-ugljikohidratnu, visoko proteinsku ketogenu dijetu (*engl. ketogenic diet*, KD). Nedavni sistemski pregled 10 studija prijavio je da KD smanjuje frekvenciju i intenzitet napadaja migrene u adolescenata i odraslih, sa neznatnim brojem prijavljenih nuspojava (155). Dokazi o učinkovitosti KD su ograničeni te je nejasno je li postignuti učinak rezultat samog liječenja. Potrebna su daljnja istraživanja kako bi se utvrdilo koje specifične skupine bi mogle imati koristi od KD kao dodatnog terapijskog pristupa uz klasičnu terapiju (156). Specifične dijeta, poput onih bez glutena ili laktoze, se ne preporučuju zbog nedostatka dokaza za sastavljanje jasnih preporuka za prehranu kod pacijenata s migrenom (157).

### 2.8.1.3. Fizička aktivnost

Iako fizička aktivnost može pogoršati migrenu, njezino uvođenje u svakodnevnicu može imati pozitivni preventivni učinak. Kao potencijalno objašnjenje navodi se promijenjeni prag podražaja kod pacijenata koji redovito vježbaju. Dodatni mehanizmi za prevenciju migrene putem vježbanja mogu uključivati: povećanje razine beta-endorfina, endokanabinoida i faktora rasta živčanog tkiva (*engl. brain-derived neurotrophic factor*, BDNF). Studije su pokazale da fizička aktivnost smanjuje učestalost migrene kod nekih pacijenata, a posebice aerobne vježbe (158–160). Prema preporukama Francuskog društva za glavobolje, tjedno aerobno vježbanje snažno se preporučuje kao alternativa ili dodatak farmakološkoj terapiji (161).

### **2.8.2. Psihološki pristup**

Psihološke intervencije poput KBT-a, meditacije, različitih tehnika relaksacije i opuštanja, pokazale su se učinkovitima u smanjenju stresa i poboljšanju emocionalne regulacije, što posljedično može imati pozitivni utjecaj na simptome migrene i kontrolu kronične boli. Nadalje, stres i anksioznost česti su okidači migrene te je od izuzetne važnosti za pacijente učenje strategija kojima bi se mogli nositi s navedenim okidačima (162).

### **2.8.3. Akupunktura**

Akupunktura je tehnika koja potiče iz tradicionalne kineske medicine, a temelji se na inserciji i manipulaciji specifičnih igala na točno određene točke na tijelu. Anatomski, akupunkturne točke odgovaraju kutanim područjima visoke električne provodljivosti i različite histološke strukture od okolnih tkiva. Većina akupunkturnih točaka na području glave prolazi duž terminalnih i kutanih grana trigeminalnog živca i mišićnih ogranaka facijalnog živca, stoga stimulacija tih područja može utjecati na modulaciju prijenosa signala boli i upalne procese (163).

Postoje brojne teorije o mehanizmu djelovanja akupunkture: teorija kontrole ulaza boli, endorfinski model, neurotransmitterski model te indirektno djelovanje na autonomni živčani sustav (164). Važno je istaknuti inhibitorni učinak na kaudalnu jezgru trigeminalnog živca, koja prima signale boli iz kranijalnih krvnih žila i duralne ovojnice (165). Osim predloženih neuralnih mehanizama, pozitivni učinci akupunkture pripisuju se psihološkim faktorima kao što su pozitivna očekivanja i prethodna vjerovanja o proceduri od strane pacijenta, savjetovanje i personalizirana briga te mogući placebo učinci (166). Neki pacijenti mogu osjetiti pozitivne učinke akupunkture već nakon prvog tretmana, dok ostali primjećuju učinke akupunkture tek nakon nekoliko tretmana. Akupunktura je personalizirana terapija, stoga frekvencija i trajanje tretmana varira od pojedinca do pojedinca, s prosječnim rasponom od 6 do 12 tretmana. Općenito se smatra sigurnom metodom s niskom učestalošću nuspojava (167).

Pojedina istraživanja upućuju na umjerene učinke klasične akupunkture na liječenje i prevenciju migrene, no podatci iz kliničkih istraživanja i sistemskih pregleda su nesuglasna (168–170). U RCT-u koje je obuhvaćalo 302 pacijenta pokazalo se da akupunktura nije bila učinkovitija od lažne akupunkture, ubodi na točkama udaljenim

od točnih mjesta i korištenje manjeg broja igala, u smanjivanju frekvencije napadaja (168). S druge strane, oba pristupa su bila učinkovitija u smanjenju frekvencije migrene u odnosu na kontrolnu grupu. U drugom RCT-u s 794 pacijenta, smanjenje broja dana s migrenom u razdoblju od 23 do 25 tjedana za grupe koje su primale akupunkturu, lažnu akupunkturu ili standardnu medicinsku terapiju bilo je statistički značajno u usporedbi s početnim stanjem, ali nije bilo značajno između grupa (171). Nedavni pregledni rad analizirao je 22 RCT-a s ukupnim brojem od 4985 ispitanika i zaključio da dodavanje akupunkture simptomatskoj terapiji napadaja smanjuje frekvenciju migrene (172).

Akupunktura je sve popularnija metoda nefarmakološkog liječenja migrene. Iako je točan mehanizam djelovanja još uvijek nepoznat, postoje dokazi koji podupiru njezinu učinkovitost u liječenju migrene (173). Iako se pokazalo da je akupunktura učinkovita kod epizodičnih i kroničnih migrena, prevencija epizodičnih migrena je poduprta s više studija i ima snažnije dokaze. Međutim, potrebna su daljnja istraživanja kako bi se utvrdio njezin učinak u akutnim napadajima migrene (17).

#### **2.8.4. Suplementi i biljna terapija**

Iako su dokazi o učinkovitosti nekih proizvoda iz ove skupine upitni, njihova upotreba je danas široko rasprostranjena (143,174). Unos nutrijenata poput magnezija (Mg), koenzima Q10 (CoQ10), alfa lipoične kiseline (ALA), L-karnitina, vitamina D, vitamina B skupine (niacin, riboflavin, B12) spada u učinkovite nespecifične profilaktičke opcije liječenja koje u kombinaciji s propisanom liječničkom terapijom dovode do učinkovitog liječenja i smanjenja nuspojava. U preglednom radu koji su proveli Nattagh-Eshtivani i suradnici pokazao se manjak vitamina D, Mg, riboflavina, niacina, vitamina B12 te niže razine koenzima u pacijenata oboljelih od migrene (175).

**Magnezij** je drugi najzastupljeniji unutarstanični kation koji igra ključnu ulogu u brojnim fiziološkim procesima u ljudskom tijelu. Sudjeluje u unutarstaničnom skladištenju i trošenju energije, kofaktor je u više od 300 enzimskih reakcija, uključujući sintezu proteina, kontroli razine glukoze u krvi i regulaciji krvnog tlaka. Uz to, Mg ima važnu ulogu u transportu kalcija i kalija kroz stanične membrane, što je osnova provođenja živčanih impulsa, čime je važan regulator mišićne i srčane funkcije (176).

Nekoliko studija pokazalo je da je koncentracija Mg u serumu pacijenata oboljelih od migrene niža u odnosu na zdravu populaciju te da su razine Mg tijekom napadaja migrene niži od normalnih koncentracija (177,178). Kao potencijalne razloge navodi se: genetski deficit u apsorpciji Mg, nasljeđena sklonost renalnom gubljenju Mg, izlučivanje prevelikih količina Mg u stanjima stresa te neadekvatan nutritivni unos. Uz to, manjak Mg može dovesti do CSD-a, hiperagregacije trombocita, remećenja funkcije serotoninских receptora te remećenja sinteze i funkcije različitih neurotransmitera (179). Međutim, nema definitivnih publikacija koje potvrđuju da je nedostatak magnezija u prehrani uzrok migrena. Neki kliničari smatraju da suplementacija magnezijem može spriječiti migrene, posebice kod pacijenata kojima ne odgovara standardna terapija. Dodatno, primjena visokih doza magnezija intravenoznim putem tijekom akutnih napadaja predstavlja obećavajuće područje za buduća istraživanja (180).

Luckner i suradnici su u sistemskom preglednom radu radili procjenu dokaza o upotrebi Mg za profilaksu migrene. Studija je obuhvatila randomizirane, dvostruko slijepo, placebo-kontrolirane studije od 1990. do 2016. godine, analizirajući pet odgovarajućih kliničkih ispitivanja. Kao zaključak utvrdilo se da je Mg vjerojatno učinkovit (dokazi stupnja C) za prevenciju migrena, pri čemu su visoke doze magnezijevog citrata (600 mg) sigurna i troškovno učinkovita strategija (181). Nadalje, meta-analiza RCT-ova koja je obuhvatila 11 studija sa naglaskom na intravenozni Mg za akutne napadaje migrene te 10 studija sa unosom Mg peroralnim putem za profilaksu. Rezultati su pokazali da je intravenozni Mg značajno smanjio bol akutnih napadaja migrene, dok je oralni Mg učinkovito smanjio i učestalost i intenzitet migrene (182).

**Koenzim Q10** je antioksidans koji zaštitnu ulogu u organizmu ostvaruje preko svojih brojnih uloga: pretvorba energije, regeneracija ostalih antioksidansa, stimulacija staničnog rasta i inhibicija stanične smrti (183). Zanimanje za CoQ10 kao potencijalne profilaktičke opcije u liječenju migrene potekla je iz pretpostavke da mitohondrijska disfunkcija može imati ulogu u patofiziologiji razvoja migrene.

U manjem RCT-u s 42 pacijenta CoQ10 pokazao je učinkovitost u prevenciji migrene. Znatno više pacijenata koji su primali CoQ10 u dozi od 100 mg tri puta dnevno prijavili su smanjenje učestalosti napadaja od barem 50% nakon tri mjeseca u odnosu na one koji su primali placebo (47,6% naspram 14,4%). Međutim, potrebna su veća klinička istraživanja kako bi se potvrdila njegova učinkovitost u prevenciji migrene (184). Studija Dahrija i suradnika pokazala je da suplementacija CoQ10 od 400 mg/dan ima

pozitivni učinak na migrenske napadaje i kvalitetu života (185). Dodatno, studija Shoeibija i suradnika pokazala je da je CoQ10 značajno smanjio učestalost i ozbiljnost napadaja migrene u usporedbi s kontrolnom grupom što upućuje na CoQ10 kao obećavajuću opciju za profilaksu migrena (186). Drugo RCT proučavalo je potencijalni sinergistički učinak koadministracije kurkume i CoQ10 suplemenata na simptome migrene i kvalitetu života u 100 pacijenata s epizodičnom migrenom. Rezultati su pokazali da kombinacija ova dva suplementa značajno smanjuje učestalost, težinu i trajanje napadaja, bez prijavljenih nuspojava (187).

**B vitamini**, poznatiji pod nazivom vitamini B-kompleksa, skupina su od osam vitamina topljivih u vodi koju čine: tiamin (B1), riboflavin (B2), niacin (b3), pantotenska kiselina (B5), piridoksin (B6), biotin (B7), folati (B9) i kobalamin (B12). B vitamini djeluju kao važni kofaktori u brojnim enzimskim procesima u mozgu i živčanom sustavu uključujući aksonalni transport, sintezu neurotransmitera te brojne stanične metaboličke puteve (188). Potencijalni profilaktički učinak skupine vitamina B predmet je mnogih studija. Pokazalo se da unos riboflavina od 400 mg/dan ima pozitivan učinak na smanjenje učestalosti migrene (189).

Randomizirano kliničko ispitivanje Nematgorganija i suradnika zaključilo je da B1, B6, B12 i B9, kao i kombinacija navedenih vitamina, mogu biti učinkoviti kao dodatak liječenju i profilaksi epizodičnih migrena (190). Nadalje, sistematski pregled iz 2017. godine ustvrdio je miješane rezultate učinka riboflavina u profilaksi migrene. Pet kliničkih ispitivanja prijavilo je pozitivan terapijski učinak u odraslih, četiri ispitivanja mješoviti učinak u pedijatrijskoj i adolescentskoj populaciji te dva klinička ispitivanja gdje je riboflavin u sklopu terapije s drugim nutrijentima u kojima se nije otkrila značajna korist terapije. Riboflavin se načelno dobro tolerirao, prihvatljive je cjenovne kategorije te je pokazao učinkovitost u odrasloj populaciji preko smanjenja frekvencije migrene. Dodatne studije su potrebne kako bi se razjasnila farmakokinetika i farmakogenetika navedene terapije (191).

**Biljna terapija**, poput **majčinskog vratića** i **lopuha**, smatra se da ima antimigrenozna i profilaktička svojstva.

**Majčinski vratić** (*Tanacetum parthenium*) je aromatična višegodišnja biljka iz porodice Asteraceae koja se tradicionalno upotrebljavala u liječenju raznih upalnih stanja poput ginekoloških bolesti, psorijaze, vrućice i raznih uboda insekata. Najpoznatija upotreba

je sprječavanje napadaja migrene. Trenutno se smatra da antimigrenska svojstva majčinskog vratića proizlaze iz glavnog bioaktivnog sastojka, partenolida, koji djeluje putem mehanizama antitrombocitnog djelovanja, opuštanja glatkog mišićja krvnih žila i protuupalnog djelovanja inhibicijom sinteze prostaglandina (192). Uz to, partenolid je proučavan zbog svog potencijalnog inhibitornog djelovanja na serotoninske 5-hidroksitriptamin (5-HT) receptore. Pokazano je da inhibira otpuštanje serotonina ovisno o dozi. Ova je biljka najviše proučavana zbog svog potencijalnog profilaktičkog učinka, no dokazi o njezinoj koristi su kontradiktorni.

Sistemski pregled literature iz 2015. godine o upotrebi majčinskog vratića za prevenciju uključio je šest RCT-ova sa sveukupno 561 pacijentom. Iako je većina ispitivanja bila metodološki zadovoljavajuća i dobre kvalitete, sva su imala problem pristranosti zbog veličine uzorka. Zbog različitih mjera ishoda i dizajna studija, nije bilo moguće objedinjavanje rezultata. Najnovija studija u ovom pregledu s 218 ispitanika otkrila je da majčinski vratić smanjuje učestalost migrena za 0,6 napadaja mjesečno u usporedbi s placebo. Prethodna ispitivanja s pozitivnim rezultatima imala su male uzroke (17 do 60 sudionika), dok dva veća ispitivanja (n = 50, 147) nisu pronašla značajne razlike između majčinog vratića i placeba. Prijavljene su blage i prolazne nuspojave poput gastrointestinalnih tegoba i oralnih ulkusa. Ukupno gledajući, dokazi su niske kvalitete i potrebno je još velikih ispitivanja kako bi se donijeli snažniji zaključci (193).

**Obični lopuh** (*Petasites hybridus*) trajna je vodena zeljasta biljka iz porodice Asteraceae, koja se tradicionalno koristila u liječenju vrućice, kuge, bronhitisa, astme i obradi rana. Aktivni biokemijski sastojci lopuha uključuju seskviterpene petazin i izopetazin, koji su odgovorni za njegovo protuupalno i vaskularno djelovanje. Nedavna istraživanja ističu da izopetazin djeluje na receptore TRPA1 kanala, koji sudjeluje u patofiziologiji migrene preko signaliziranja boli i oslobađanja proupalnih neuropeptida tvari P i CGRP-a. Izopetazin ima sposobnost aktivacije TRPA1 kanala što dovodi do desenzitizacije živčanih završetaka, smanjenja prijenosa bolnih signala i oslobađanja CGRP-a. Osim toga, ekstrakti lopuha inhibiraju biosintezu leukotrijena i oslobađanje prostaglandina posredovanog ciklooksigenazom 2 (COX-2), što doprinosi njegovim protuupalnim učincima. Ova otkrića upućuju na potencijalne terapijske učinke lopuha, posebice njegove aktivne tvari izopetazina u profilaksi migrene kroz nekoliko mehanizama djelovanja (194).

Korištenje lopuha u kliničke svrhe pokazuje snažnije dokaze od majčinog vratića. Nekoliko kontroliranih kliničkih ispitivanja pokazalo je učinkovitost u prevenciji migrene. Lipton i suradnici su u ispitivanju koje je trajalo 16 tjedana uspoređivali uzimanje doze od 50 mg i 75 mg dva puta dnevno u usporedbi s placebo. Grupa koja je primala 75 mg lopuha pokazala je značajnu promjenu od 45% u frekvenciji migrene, u odnosu na grupu s 50 mg (32%) i placebo (28%) (195). Diener i suradnici proveli su neovisnu analizu studije Grossmana i Schmidramsla koja je ispitivala učinak lopuha u dozi od 50 mg dva puta dnevno u trajanju od 12 tjedana u usporedbi s placebo grupom, u kojoj je sudjelovalo 33 pacijenta. Neovisna analiza otkrila je da je lopuh značajno smanjio broj napada migrene s 3,4 na 1,8 mjesečno, bez značajnih promjena u placebo grupi. Meta-analiza ove dvije studije pokazala je da je lopuh bio 2,24 puta učinkovitiji od placebo u postizanju 50% smanjenja učestalosti napadaja migrene nakon 12 tjedana (196,197).

Unatoč dokazima o učinkovitosti, korištenje lopuha u prevenciji migrene treba uzeti s oprezom. Lopuh sadrži pirolizidinske alkaloidne koji su hepatotoksični i potencijalno kancerogeni. Potrošačima se savjetuje da koriste samo komercijalno pripremljene proizvode iz kojih su uklonjeni biljni kancerogeni i hepatotoksični alkaloidi, sa sadržajem petazina od najmanje 15%. Pacijentima se također savjetuje ne konzumiranje biljke u bilo kojem drugom obliku (86).

U tablici 10 dan je sažeti prikaz tipova nefarmakoloških opcija s razinom preporuke za profilaktičko liječenje migrene.

**Tablica 10:** Sažetak nefarmakoloških opcija za profilaktičko liječenje migrene (preuzeto i modificirano prema (143))

Tip nefarmakološke terapije	Razina preporuke
Magnezij	Vjerojatno učinkovita (razina B)
Riboflavin	Vjerojatno učinkovita (razina B)
Koenzim Q10	Vjerojatno učinkovita (razina B)
Prehrana	Moguće učinkovita
Akupunktura	Moguće učinkovita
Psihološke metode	Moguće učinkovita
Fizička aktivnost	Moguće učinkovita



## **ZAKLJUČAK**

Profilaktička terapija migrenskih glavobolja značajan je dio terapijskog plana i liječenja kako bi se osigurala adekvatna kontrola i suživot s migrenom. Pravilnim odabirom i primjenom profilaktičkih lijekova, moguće je značajno smanjiti frekvenciju i intenzitet napadaja migrene te pozitivno utjecati na svakodnevnicu pacijenata. Iako ova terapija ne uklanja u potpunosti migrene i ne omogućuje potpuno izlječenje, njezinom primjenom poboljšava se odgovor na akutnu terapiju i dugoročno pruža bolju kvalitetu života. Individualizirani pristup u kojem se terapijski plan sastavlja u skladu s specifičnostima i potrebama svakog pojedinog pacijenta, ključ je za uspješno liječenje migrene.

## **ZAHVALA**

Zahvaljujem se svojoj mentorici prof. dr. sc. Dariji Mahović Lakušić na izdvojenom vremenu, savjetima i pomoći u pripremi diplomskog rada.

Želim se prvenstveno zahvaliti svojoj obitelji, svojim roditeljima Nataliji i Tomislavu, svojoj sestri Dorotei i teti Jeli koji su mi bili velika podrška i oslonac tijekom cijelog studiranja.

Zahvaljujem se svojim prijateljima i Filipu, koji su mi dali snagu i potporu, ali i bezbrojne dane smijeha i uspomena bez kojih ovo studiranje ne bi bilo jednako.

## LITERATURA

1. Ashina M, Katsarava Z, Do TP, Buse DC, Pozo-Rosich P, Özge A, i ostali. Migraine: epidemiology and systems of care. *The Lancet*. travanj 2021.;397(10283):1485–95.
2. Feigin VL, Nichols E, Alam T, Bannick MS, Beghi E, Blake N, i ostali. Global, regional, and national burden of neurological disorders, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet Neurol*. 01. svibanj 2019.;18(5):459–80.
3. Eigenbrodt AK, Ashina H, Khan S, Diener HC, Mitsikostas DD, Sinclair AJ, i ostali. Diagnosis and management of migraine in ten steps. *Nat Rev Neurol*. kolovoz 2021.;17(8):501–14.
4. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS) The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. *Cephalalgia*. siječanj 2018.;38(1):1–211.
5. Lipton RB, Stewart WF, Diamond S, Diamond ML, Reed M. Prevalence and burden of migraine in the United States: data from the American Migraine Study II. *Headache*. 2001.;41(7):646–57.
6. Steiner TJ, Stovner LJ, Katsarava Z, Lainez JM, Lampl C, Lantéri-Minet M, i ostali. The impact of headache in Europe: principal results of the Eurolight project. *J Headache Pain*. prosinac 2014.;15(1):31.
7. Steiner TJ, Stovner LJ. Global epidemiology of migraine and its implications for public health and health policy. *Nat Rev Neurol*. 01. veljača 2023.;19(2):109–17.
8. Linde M, Gustavsson A, Stovner LJ, Steiner TJ, Barré J, Katsarava Z, i ostali. The cost of headache disorders in Europe: the Eurolight project. *Eur J Neurol*. svibanj 2012.;19(5):703–11.
9. Stewart WF, Shechter A, Rasmussen BK. Migraine prevalence. A review of population-based studies. *Neurology*. lipanj 1994.;44(6 Suppl 4):S17-23.

10. Lipton RB, Bigal ME, Diamond M, Freitag F, Reed ML, Stewart WF, i ostali. Migraine prevalence, disease burden, and the need for preventive therapy. *Neurology*. 30. siječanj 2007.;68(5):343–9.
11. Lyngberg AC, Rasmussen BK, Jørgensen T, Jensen R. Incidence of Primary Headache: A Danish Epidemiologic Follow-up Study. *Am J Epidemiol*. 01. lipanj 2005.;161(11):1066–73.
12. Stewart W, Wood C, Reed M, Roy J, Lipton R. Cumulative Lifetime Migraine Incidence in Women and Men. *Cephalalgia*. studeni 2008.;28(11):1170–8.
13. Tonini MC. Gender differences in migraine. *Neurol Sci*. 01. lipanj 2018.;39(1):77–8.
14. Rossi MF, Tumminello A, Marconi M, Gualano MR, Santoro PE, Malorni W, i ostali. Sex and gender differences in migraines: a narrative review. *Neurol Sci*. rujan 2022.;43(9):5729–34.
15. Natoli J, Manack A, Dean B, Butler Q, Turkel C, Stovner L, i ostali. Global prevalence of chronic migraine: A systematic review. *Cephalalgia*. svibanj 2010.;30(5):599–609.
16. Maniyar FH, Sprenger T, Monteith T, Schankin C, Goadsby PJ. Brain activations in the premonitory phase of nitroglycerin-triggered migraine attacks. *Brain*. siječanj 2014.;137(1):232–41.
17. Haghdoost F, Togha M. Migraine management: Non-pharmacological points for patients and health care professionals. *Open Med*. 23. studeni 2022.;17(1):1869–82.
18. Øie LR, Kurth T, Gulati S, Dodick DW. Migraine and risk of stroke. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. lipanj 2020.;91(6):593–604.
19. Viana M, Linde M, Sances G, Ghiotto N, Guaschino E, Allena M, i ostali. Migraine aura symptoms: Duration, succession and temporal relationship to headache. *Cephalalgia*. travanj 2016.;36(5):413–21.

20. Queiroz LP, Friedman DI, Rapoport AM, Purdy RA. Characteristics of migraine visual aura in Southern Brazil and Northern USA. *Cephalalgia Int J Headache*. prosinac 2011.;31(16):1652–8.
21. Del Sette M, Angeli S, Leandri M, Ferriero G, Bruzzone GL, Finocchi C, i ostali. Migraine with aura and right-to-left shunt on transcranial Doppler: a case-control study. *Cerebrovasc Dis Basel Switz*. 1998.;8(6):327–30.
22. Anzola GP, Magoni M, Guindani M, Rozzini L, Dalla Volta G. Potential source of cerebral embolism in migraine with aura: a transcranial Doppler study. *Neurology*. 12. svibanj 1999.;52(8):1622–5.
23. Torres-Ferrús M, Ursitti F, Alpuente A, Brunello F, Chiappino D, de Vries T, i ostali. From transformation to chronification of migraine: pathophysiological and clinical aspects. *J Headache Pain*. 29. travanj 2020.;21(1):42.
24. Aurora SK. Is chronic migraine one end of a spectrum of migraine or a separate entity? *Cephalalgia Int J Headache*. lipanj 2009.;29(6):597–605.
25. Schwedt TJ, Dodick DW. Advanced neuroimaging of migraine. *Lancet Neurol*. lipanj 2009.;8(6):560–8.
26. Ashina M. Migraine. *N Engl J Med*. 05. studeni 2020.;383(19):1866–76.
27. Ray BS. Experimental studies on headache: pain-sensitivie structures of the head and their significance in headache. *Arch Surg*. 01. listopad 1940.;41(4):813.
28. Charles A. Advances in the basic and clinical science of migraine. *Ann Neurol*. svibanj 2009.;65(5):491–8.
29. Charles A. Vasodilation out of the picture as a cause of migraine headache. *Lancet Neurol*. svibanj 2013.;12(5):419–20.
30. Amin FM, Asghar MS, Hougaard A, Hansen AE, Larsen VA, de Koning PJH, i ostali. Magnetic resonance angiography of intracranial and extracranial arteries in patients with spontaneous migraine without aura: a cross-sectional study. *Lancet Neurol*. svibanj 2013.;12(5):454–61.

31. Hadjikhani N, Sanchez Del Rio M, Wu O, Schwartz D, Bakker D, Fischl B, i ostali. Mechanisms of migraine aura revealed by functional MRI in human visual cortex. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 10. travanj 2001.;98(8):4687–92.
32. Moskowitz MA, Nozaki K, Kraig RP. Neocortical spreading depression provokes the expression of c-fos protein-like immunoreactivity within trigeminal nucleus caudalis via trigeminovascular mechanisms. *J Neurosci Off J Soc Neurosci*. ožujak 1993.;13(3):1167–77.
33. Karatas H, Erdener SE, Gursoy-Ozdemir Y, Lule S, Eren-Koçak E, Sen ZD, i ostali. Spreading depression triggers headache by activating neuronal Panx1 channels. *Science*. 01. ožujak 2013.;339(6123):1092–5.
34. Bolay H, Reuter U, Dunn AK, Huang Z, Boas DA, Moskowitz MA. Intrinsic brain activity triggers trigeminal meningeal afferents in a migraine model. *Nat Med*. veljača 2002.;8(2):136–42.
35. Arbab MA, Wiklund L, Svendgaard NA. Origin and distribution of cerebral vascular innervation from superior cervical, trigeminal and spinal ganglia investigated with retrograde and anterograde WGA-HRP tracing in the rat. *Neuroscience*. studeni 1986.;19(3):695–708.
36. Bartsch T, Goadsby PJ. Increased responses in trigeminocervical nociceptive neurons to cervical input after stimulation of the dura mater. *Brain J Neurol*. kolovoz 2003.;126(Pt 8):1801–13.
37. Bartsch T, Goadsby PJ. Stimulation of the greater occipital nerve induces increased central excitability of dural afferent input. *Brain J Neurol*. srpanj 2002.;125(Pt 7):1496–509.
38. Zagami AS, Lambert GA. Craniovascular application of capsaicin activates nociceptive thalamic neurones in the cat. *Neurosci Lett*. 02. siječanj 1991.;121(1–2):187–90.
39. Goadsby PJ, Edvinsson L, Ekman R. Release of vasoactive peptides in the extracerebral circulation of humans and the cat during activation of the trigeminovascular system. *Ann Neurol*. veljača 1988.;23(2):193–6.

40. Sarchielli P, Alberti A, Floridi A, Gallai V. Levels of nerve growth factor in cerebrospinal fluid of chronic daily headache patients. *Neurology*. 10. srpanj 2001.;57(1):132–4.
41. Strassman AM, Raymond SA, Burstein R. Sensitization of meningeal sensory neurons and the origin of headaches. *Nature*. 12. prosinac 1996.;384(6609):560–4.
42. Suzuki K, Suzuki S, Shiina T, Kobayashi S, Hirata K. Central Sensitization in Migraine: A Narrative Review. *J Pain Res*. rujanj 2022.;Volume 15:2673–82.
43. Burstein R. Deconstructing migraine headache into peripheral and central sensitization. *Pain*. siječanj 2001.;89(2–3):107–10.
44. Deen M, Christensen CE, Hougaard A, Hansen HD, Knudsen GM, Ashina M. Serotonergic mechanisms in the migraine brain - a systematic review. *Cephalalgia Int J Headache*. ožujak 2017.;37(3):251–64.
45. Hamel E, Currents H. Serotonin and Migraine: Biology and Clinical Implications. *Cephalalgia*. studeni 2007.;27(11):1293–300.
46. Panconesi A. Serotonin and migraine: a reconsideration of the central theory. *J Headache Pain*. listopad 2008.;9(5):267–76.
47. Charles A, Pozo-Rosich P. Targeting calcitonin gene-related peptide: a new era in migraine therapy. *Lancet Lond Engl*. 09. studeni 2019.;394(10210):1765–74.
48. Edvinsson L. CGRP receptor antagonists and antibodies against CGRP and its receptor in migraine treatment. *Br J Clin Pharmacol*. kolovoz 2015.;80(2):193–9.
49. Schou WS, Ashina S, Amin FM, Goadsby PJ, Ashina M. Calcitonin gene-related peptide and pain: a systematic review. *J Headache Pain*. prosinac 2017.;18(1):34.
50. Russell FA, King R, Smillie SJ, Kodji X, Brain SD. Calcitonin Gene-Related Peptide: Physiology and Pathophysiology. *Physiol Rev*. listopad 2014.;94(4):1099–142.

51. Lassen LH, Haderslev PA, Jacobsen VB, Iversen HK, Sperling B, Olesen J. CGRP may play a causative role in migraine. *Cephalalgia Int J Headache*. veljača 2002.;22(1):54–61.
52. Hansen JM, Hauge AW, Olesen J, Ashina M. Calcitonin gene-related peptide triggers migraine-like attacks in patients with migraine with aura. *Cephalalgia Int J Headache*. listopad 2010.;30(10):1179–86.
53. Uddman R, Edvinsson L, Ekman R, Kingman T, McCulloch J. Innervation of the feline cerebral vasculature by nerve fibers containing calcitonin gene-related peptide: Trigeminal origin and co-existence with substance P. *Neurosci Lett*. studeni 1985.;62(1):131–6.
54. Eftekhari S, Warfvinge K, Blixt FW, Edvinsson L. Differentiation of Nerve Fibers Storing CGRP and CGRP Receptors in the Peripheral Trigeminovascular System. *J Pain*. studeni 2013.;14(11):1289–303.
55. Wattiez AS, Sowers LP, Russo AF. Calcitonin gene-related peptide (CGRP): Role in migraine pathophysiology and therapeutic targeting. *Expert Opin Ther Targets*. veljača 2020.;24(2):91–100.
56. Iyengar S, Johnson KW, Ossipov MH, Aurora SK. CGRP and the Trigeminal System in Migraine. *Headache*. svibanj 2019.;59(5):659–81.
57. Ferrari MD, Klever RR, Terwindt GM, Ayata C, van den Maagdenberg AMJM. Migraine pathophysiology: lessons from mouse models and human genetics. *Lancet Neurol*. 01. siječanj 2015.;14(1):65–80.
58. Russell MB, Hilden J, Sørensen SA, Olesen J. Familial occurrence of migraine without aura and migraine with aura. *Neurology*. srpanj 1993.;43(7):1369–73.
59. Russell M, Fenger K, Olesen J. The Family History of Migraine. Direct Versus Indirect Information. *Cephalalgia*. 01. svibanj 1996.;16(3):156–60.
60. Lance JW, Anthony M. Some clinical aspects of migraine. A prospective survey of 500 patients. *Arch Neurol*. listopad 1966.;15(4):356–61.



61. Merikangas KR, Risch NJ, Merikangas JR, Weissman MM, Kidd KK. Migraine and depression: Association and familial transmission. *J Psychiatr Res.* siječanj 1988.;22(2):119–29.
62. Honkasalo ML, Kaprio J, Winter T, Heikkilä K, Sillanpää M, Koskenvuo M. Migraine and concomitant symptoms among 8167 adult twin pairs. *Headache.* veljača 1995.;35(2):70–8.
63. DeMaagd G. The Pharmacological Management Of Migraine, Part 1. *Pharm Ther.* srpanj 2008.;33(7):404–16.
64. Charles A. Migraine: a brain state. *Curr Opin Neurol.* lipanj 2013.;26(3):235–9.
65. Gormley P, Anttila V, Winsvold BS, Palta P, Esko T, Pers TH, i ostali. Meta-analysis of 375,000 individuals identifies 38 susceptibility loci for migraine. *Nat Genet.* kolovoz 2016.;48(8):856–66.
66. Ducros A. Familial hemiplegic migraine: A model for the genetic studies of migraine. *Cephalalgia.* studeni 2014.;34(13):1035–7.
67. Martin VT, Behbehani MM. Toward a rational understanding of migraine trigger factors. *Med Clin North Am.* srpanj 2001.;85(4):911–41.
68. Spierings ELH, Donoghue S, Mian A, Wöber C. Sufficiency and necessity in migraine: how do we figure out if triggers are absolute or partial and, if partial, additive or potentiating? *Curr Pain Headache Rep.* listopad 2014.;18(10):455.
69. Lipton RB, Pavlovic JM, Haut SR, Grosberg BM, Buse DC. Methodological Issues in Studying Trigger Factors and Premonitory Features of Migraine. *Headache J Head Face Pain.* studeni 2014.;54(10):1661–9.
70. Freedom T, Evans RW. Headache and sleep. *Headache.* rujan 2013.;53(8):1358–66.
71. Rains JC, Poceta JS. Headache and sleep disorders: review and clinical implications for headache management. *Headache.* listopad 2006.;46(9):1344–63.

72. Kelman L, Rains JC. Headache and sleep: examination of sleep patterns and complaints in a large clinical sample of migraineurs. *Headache*. 2005.;45(7):904–10.
73. Walters AB, Hamer JD, Smitherman TA. Sleep disturbance and affective comorbidity among episodic migraineurs. *Headache*. siječanj 2014.;54(1):116–24.
74. Silberstein SD. Practice parameter: evidence-based guidelines for migraine headache (an evidence-based review): report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 26. rujan 2000.;55(6):754–62.
75. Evans RW. Diagnostic Testing for Migraine and Other Primary Headaches. *Neurol Clin*. svibanj 2009.;27(2):393–415.
76. Weiller C, May A, Limmroth V, Jüptner M, Kaube H, Schayck RV, i ostali. Brain stem activation in spontaneous human migraine attacks. *Nat Med*. srpanj 1995.;1(7):658–60.
77. Bahra A, Matharu MS, Buchel C, Frackowiak RS, Goadsby PJ. Brainstem activation specific to migraine headache. *Lancet Lond Engl*. 31. ožujak 2001.;357(9261):1016–7.
78. Granziera C, DaSilva AFM, Snyder J, Tuch DS, Hadjikhani N. Anatomical alterations of the visual motion processing network in migraine with and without aura. *PLoS Med*. listopad 2006.;3(10):e402.
79. Rocca MA, Ceccarelli A, Falini A, Colombo B, Tortorella P, Bernasconi L, i ostali. Brain gray matter changes in migraine patients with T2-visible lesions: a 3-T MRI study. *Stroke*. srpanj 2006.;37(7):1765–70.
80. Ahmed F. Headache disorders: differentiating and managing the common subtypes. *Br J Pain*. kolovoz 2012.;6(3):124–32.
81. Vargas BB. Acute Treatment of Migraine. *Contin Lifelong Learn Neurol*. kolovoz 2018.;24(4):1032.
82. Becker WJ. Acute Migraine Treatment in Adults. *Headache*. lipanj 2015.;55(6):778–93.

83. Brandes JL, Kudrow D, Stark SR, O'Carroll CP, Adelman JU, O'Donnell FJ, i ostali. Sumatriptan-naproxen for acute treatment of migraine: a randomized trial. *JAMA*. 04. travanj 2007.;297(13):1443–54.
84. Lipton RB, Silberstein SD. Episodic and chronic migraine headache: breaking down barriers to optimal treatment and prevention. *Headache*. ožujak 2015.;55 Suppl 2:103–22; quiz 123–6.
85. Evers S, Áfra J, Frese A, Goadsby PJ, Linde M, May A, i ostali. EFNS guideline on the drug treatment of migraine – revised report of an EFNS task force. *Eur J Neurol*. 2009.;16(9):968–81.
86. Pringsheim T, Davenport WJ, Mackie G, Worthington I, Aubé M, Christie SN, i ostali. Canadian Headache Society guideline for migraine prophylaxis. *Can J Neurol Sci J Can Sci Neurol*. ožujak 2012.;39(2 Suppl 2):S1-59.
87. 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 J Head Face Pain*. 2024.;64(4):333–41.
88. Jančuljak D. Principi farmakološkog liječenja migrene na temelju znanstvenih dokaza. *Medicus [Internet]*. 2021 [pristupljeno 14.08.2024.];30(1 Migrena):57-66. Dostupno na: <https://hrcak.srce.hr/257523>.
89. Silberstein SD, Holland S, Freitag F, Dodick DW, Argoff C, Ashman E, i ostali. Evidence-based guideline update: pharmacologic treatment for episodic migraine prevention in adults: report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Headache Society. *Neurology*. 24. travanj 2012.;78(17):1337–45.
90. Stovner LJ, Linde M, Gravidahl GB, Tronvik E, Aamodt AH, Sand T, i ostali. A comparative study of candesartan versus propranolol for migraine prophylaxis: A randomised, triple-blind, placebo-controlled, double cross-over study. *Cephalalgia*. lipanj 2014.;34(7):523–32.

91. Tronvik E, Stovner LJ, Helde G, Sand T, Bovim G. Prophylactic treatment of migraine with an angiotensin II receptor blocker: a randomized controlled trial. *JAMA*. 01. siječanj 2003.;289(1):65–9.
92. Law M, Morris JK, Jordan R, Wald N. Headaches and the treatment of blood pressure: results from a meta-analysis of 94 randomized placebo-controlled trials with 24,000 participants. *Circulation*. 11. listopada 2005.;112(15):2301–6.
93. Rosen JA. Observations on the efficacy of propranolol for the prophylaxis of migraine. *Ann Neurol*. siječanj 1983.;13(1):92–3.
94. Pringsheim T, Davenport WJ, Becker WJ. Prophylaxis of migraine headache. *CMAJ Can Med Assoc J J Assoc Medicale Can*. 20. travanj 2010.;182(7):E269-276.
95. Solomon GD, Steel JG, Spaccavento LJ. Verapamil prophylaxis of migraine. A double-blind, placebo-controlled study. *JAMA*. 11. studeni 1983.;250(18):2500–2.
96. Markley HG, Cheronis JC, Piepho RW. Verapamil in prophylactic therapy of migraine. *Neurology*. srpanj 1984.;34(7):973–6.
97. Jónsdóttir M, Meyer JS, Rogers RL. Efficacy, side effects and tolerance compared during headache treatment with three different calcium blockers. *Headache*. srpanj 1987.;27(7):364–9.
98. Schrader H, Stovner LJ, Helde G, Sand T, Bovim G. Prophylactic treatment of migraine with angiotensin converting enzyme inhibitor (lisinopril): randomised, placebo controlled, crossover study. *BMJ*. 06. siječanj 2001.;322(7277):19–22.
99. Silberstein SD, Goadsby PJ. Migraine: preventive treatment. *Cephalalgia Int J Headache*. rujan 2002.;22(7):491–512.
100. Shamliyan TA, Choi JY, Ramakrishnan R, Miller JB, Wang SY, Taylor FR, i ostali. Preventive pharmacologic treatments for episodic migraine in adults. *J Gen Intern Med*. rujan 2013.;28(9):1225–37.
101. Brandes JL, Saper JR, Diamond M, Couch JR, Lewis DW, Schmitt J, i ostali. Topiramate for migraine prevention: a randomized controlled trial. *JAMA*. 25. veljača 2004.;291(8):965–73.

102. Silberstein SD, Neto W, Schmitt J, Jacobs D, MIGR-001 Study Group. Topiramate in migraine prevention: results of a large controlled trial. *Arch Neurol.* travanj 2004.;61(4):490–5.
103. Diener HC, Agosti R, Allais G, Bergmans P, Bussone G, Davies B, i ostali. Cessation versus continuation of 6-month migraine preventive therapy with topiramate (PROMPT): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol.* prosinac 2007.;6(12):1054–62.
104. Linde M, Mulleners WM, Chronicle EP, McCrory DC. Topiramate for the prophylaxis of episodic migraine in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 24. lipanj 2013.;2013(6):CD010610.
105. Sarayani A, Winterstein A, Cristofolletti R, Vozmediano V, Schmidt S, Brown J. Real-world effect of a potential drug-drug interaction between topiramate and oral contraceptives on unintended pregnancy outcomes. *Contraception.* travanj 2023.;120:109953.
106. Silberstein S, Goode-Sellers S, Twomey C, Saiers J, Ascher J. Randomized, double-blind, placebo-controlled, phase II trial of gabapentin enacarbil for migraine prophylaxis. *Cephalalgia Int J Headache.* siječanj 2013.;33(2):101–11.
107. Goadsby PJ, Dodick DW, Ailani J, Trugman JM, Finnegan M, Lu K, i ostali. Safety, tolerability, and efficacy of orally administered atogepant for the prevention of episodic migraine in adults: a double-blind, randomised phase 2b/3 trial. *Lancet Neurol.* rujan 2020.;19(9):727–37.
108. Jančuljak D, Petravić D, Lakušić DM, Bačić K, Puretić MB, Hucika Z, i ostali. Hrvatske smjernice za specifično profilaktičko liječenje migrene monoklonskim antitijelima na peptid povezan s kalcitoninskim genom - CGRP (eptinezumab, fremanezumab i galkanezumab) i na CGRP receptor (erenumab). 2023. [pristupljeno 14.08.2024.] Dostupno na: <https://neuro-hr.org/Content/Documents/Hrvatske%20smjernice%20Mab%20CGRP%20za%20%20HND.pdf>
109. Tso AR, Goadsby PJ. Anti-CGRP Monoclonal Antibodies: the Next Era of Migraine Prevention? *Curr Treat Options Neurol.* kolovoz 2017.;19(8):27.

110. Reuter U, Goadsby PJ, Lanteri-Minet M, Wen S, Hours-Zesiger P, Ferrari MD, i ostali. Efficacy and tolerability of erenumab in patients with episodic migraine in whom two-to-four previous preventive treatments were unsuccessful: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3b study. *Lancet Lond Engl.* 24. studeni 2018.;392(10161):2280–7.

111. Ashina M, Goadsby PJ, Dodick DW, Tepper SJ, Xue F, Zhang F, i ostali. Assessment of Erenumab Safety and Efficacy in Patients With Migraine With and Without Aura: A Secondary Analysis of Randomized Clinical Trials. *JAMA Neurol.* 01. veljača 2022.;79(2):159–68.

112. Martin AW, Cubellis M. Evaluation of the change in efficacy of erenumab when used long-term for migraine prevention after initial established benefit in a veteran population. *Pharmacotherapy.* lipanj 2023.;43(6):494–501.

113. Ferrari MD, Diener HC, Ning X, Galic M, Cohen JM, Yang R, i ostali. Fremanezumab versus placebo for migraine prevention in patients with documented failure to up to four migraine preventive medication classes (FOCUS): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3b trial. *Lancet Lond Engl.* 21. rujan 2019.;394(10203):1030–40.

114. Dodick DW, Silberstein SD, Bigal ME, Yeung PP, Goadsby PJ, Blankenbiller T, i ostali. Effect of Fremanezumab Compared With Placebo for Prevention of Episodic Migraine: A Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 15. svibanj 2018.;319(19):1999–2008.

115. Goadsby PJ, Silberstein SD, Yeung PP, Cohen JM, Ning X, Yang R, i ostali. Long-term safety, tolerability, and efficacy of fremanezumab in migraine: A randomized study. *Neurology.* 03. studeni 2020.;95(18):e2487–99.

116. Skljarevski V, Oakes TM, Zhang Q, Ferguson MB, Martinez J, Camporeale A, i ostali. Effect of Different Doses of Galcanezumab vs Placebo for Episodic Migraine Prevention: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Neurol.* 01. veljača 2018.;75(2):187–93.

117. Skljarevski V, Matharu M, Millen BA, Ossipov MH, Kim BK, Yang JY. Efficacy and safety of galcanezumab for the prevention of episodic migraine: Results of the

EVOLVE-2 Phase 3 randomized controlled clinical trial. *Cephalalgia*. srpanj 2018.;38(8):1442–54.

118. Mulleners WM, Kim BK, Láinez MJA, Lanteri-Minet M, Pozo-Rosich P, Wang S, i ostali. Safety and efficacy of galcanezumab in patients for whom previous migraine preventive medication from two to four categories had failed (CONQUER): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3b trial. *Lancet Neurol*. listopad 2020.;19(10):814–25.

119. Stauffer VL, Dodick DW, Zhang Q, Carter JN, Ailani J, Conley RR. Evaluation of Galcanezumab for the Prevention of Episodic Migraine: The EVOLVE-1 Randomized Clinical Trial. *JAMA Neurol*. 01. rujan 2018.;75(9):1080–8.

120. Ashina M, Saper J, Cady R, Schaeffler BA, Biondi DM, Hirman J, i ostali. Eptinezumab in episodic migraine: A randomized, double-blind, placebo-controlled study (PROMISE-1). *Cephalalgia Int J Headache*. ožujak 2020.;40(3):241–54.

121. Ashina M, Lanteri-Minet M, Pozo-Rosich P, Ettrup A, Christoffersen CL, Josiassen MK, i ostali. Safety and efficacy of eptinezumab for migraine prevention in patients with two-to-four previous preventive treatment failures (DELIVER): a multi-arm, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3b trial. *Lancet Neurol*. 01. srpanj 2022.;21(7):597–607.

122. Lipton RB, Goadsby PJ, Smith J, Schaeffler BA, Biondi DM, Hirman J, i ostali. Efficacy and safety of eptinezumab in patients with chronic migraine: PROMISE-2. *Neurology*. 31. ožujak 2020.;94(13):e1365–77.

123. Croop R, Lipton RB, Kudrow D, Stock DA, Kamen L, Conway CM, i ostali. Oral rimegepant for preventive treatment of migraine: a phase 2/3, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Lond Engl*. 02. siječanj 2021.;397(10268):51–60.

124. Ailani J, Lipton RB, Goadsby PJ, Guo H, Miceli R, Severt L, i ostali. Atogepant for the Preventive Treatment of Migraine. *N Engl J Med*. 19. kolovoz 2021.;385(8):695–706.

125. Tassorelli C, Nagy K, Pozo-Rosich P, Lanteri-Minet M, Sacco S, Nežádal T, i ostali. Safety and efficacy of atogepant for the preventive treatment of episodic migraine in adults for whom conventional oral preventive treatments have failed (ELEVATE): a randomised, placebo-controlled, phase 3b trial. *Lancet Neurol.* travanj 2024.;23(4):382–92.
126. Klein BC, Miceli R, Severt L, McAllister P, Mechtler L, McVige J, i ostali. Safety and tolerability results of atogepant for the preventive treatment of episodic migraine from a 40-week, open-label multicenter extension of the phase 3 ADVANCE trial. *Cephalalgia Int J Headache.* siječanj 2023.;43(1):3331024221128250.
127. Sun W, Cheng H, Xia B, Liu X, Li Y, Wang X, i ostali. Comparative Efficacy and Safety of Five Anti-calcitonin Gene-related Peptide Agents for Migraine Prevention: A Network Meta-analysis. *Clin J Pain.* 01. listopad 2023.;39(10):560–9.
128. Loder EW, Burch RC. Who Should Try New Antibody Treatments for Migraine? *JAMA Neurol.* 01. rujan 2018.;75(9):1039–40.
129. MaassenVanDenBrink A, Meijer J, Villalón CM, Ferrari MD. Wiping Out CGRP: Potential Cardiovascular Risks. *Trends Pharmacol Sci.* rujan 2016.;37(9):779–88.
130. Silberstein SD, Dodick DW, Bigal ME, Yeung PP, Goadsby PJ, Blankenbiller T, i ostali. Fremanezumab for the Preventive Treatment of Chronic Migraine. *N Engl J Med.* 30. studeni 2017.;377(22):2113–22.
131. Ashina M, Dodick D, Goadsby PJ, Reuter U, Silberstein S, Zhang F, i ostali. Erenumab (AMG 334) in episodic migraine: Interim analysis of an ongoing open-label study. *Neurology.* 19. rujan 2017.;89(12):1237–43.
132. Kudrow D, Pascual J, Winner PK, Dodick DW, Tepper SJ, Reuter U, i ostali. Vascular safety of erenumab for migraine prevention. *Neurology.* 04. veljača 2020.;94(5):e497–510.
133. Diener HC, McAllister P, Jürgens TP, Kessler Y, Ning X, Cohen JM, i ostali. Safety and tolerability of fremanezumab in patients with episodic and chronic migraine: a pooled analysis of phase 3 studies. *Cephalalgia Int J Headache.* srpanj 2022.;42(8):769–80.



134. Silberstein S, Mathew N, Saper J, Jenkins S. Botulinum toxin type A as a migraine preventive treatment. For the BOTOX Migraine Clinical Research Group. *Headache*. lipanj 2000.;40(6):445–50.
135. Evers S, Vollmer-Haase J, Schwaag S, Rahmann A, Husstedt IW, Frese A. Botulinum toxin A in the prophylactic treatment of migraine--a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Cephalalgia Int J Headache*. listopad 2004.;24(10):838–43.
136. Elkind AH, O'Carroll P, Blumenfeld A, DeGryse R, Dimitrova R, BoNTA-024-026-036 Study Group. A series of three sequential, randomized, controlled studies of repeated treatments with botulinum toxin type A for migraine prophylaxis. *J Pain*. listopad 2006.;7(10):688–96.
137. Naumann M, So Y, Argoff CE, Childers MK, Dykstra DD, Gronseth GS, i ostali. Assessment: Botulinum neurotoxin in the treatment of autonomic disorders and pain (an evidence-based review): report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 06. svibanj 2008.;70(19):1707–14.
138. Podkowa K, Czarnacki K, Borończyk A, Borończyk M, Paprocka J. The NMDA receptor antagonists memantine and ketamine as anti-migraine agents. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol*. srpanj 2023.;396(7):1371–98.
139. Kalatharan V, Al-Karagholi MAM. Targeting Peripheral N-Methyl-D-Aspartate Receptor (NMDAR): A Novel Strategy for the Treatment of Migraine. *J Clin Med*. 10. ožujak 2023.;12(6):2156.
140. Xu Z, Chen L, Jin S, Chen X, Yang B. The Efficacy of Memantine for the Treatment of Migraine: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Studies. *Clin Neuropharmacol*. 01. lipanj 2021.;44(3):94–8.
141. Mistry VM, Morizio PL, Pepin MJ, Bryan WE, Brown JN. Role of memantine in the prophylactic treatment of episodic migraine: A systematic review. *Headache*. rujanj 2021.;61(8):1207–13.

142. Noruzzadeh R, Modabbernia A, Aghamollai V, Ghaffarpour M, Harirchian MH, Salahi S, i ostali. Memantine for Prophylactic Treatment of Migraine Without Aura: A Randomized Double-Blind Placebo-Controlled Study. *Headache*. siječanj 2016.;56(1):95–103.
143. Licina E, Radojicic A, Jeremic M, Tomic A, Mijajlovic M. Non-Pharmacological Treatment of Primary Headaches—A Focused Review. *Brain Sci*. listopad 2023.;13(10):1432.
144. Evans RW, Taylor FR. „Natural“ or alternative medications for migraine prevention. *Headache*. lipanj 2006.;46(6):1012–8.
145. Probyn K, Bowers H, Mistry D, Caldwell F, Underwood M, Patel S, i ostali. Non-pharmacological self-management for people living with migraine or tension-type headache: a systematic review including analysis of intervention components. *BMJ Open*. 11. kolovoz 2017.;7(8):e016670.
146. Rausa M, Palomba D, Cevoli S, Lazzerini L, Sancisi E, Cortelli P, i ostali. Biofeedback in the prophylactic treatment of medication overuse headache: a pilot randomized controlled trial. *J Headache Pain*. prosinac 2016.;17(1):87.
147. Fernández-de-las-Peñas C, Fernández-Muñoz JJ, Palacios-Ceña M, Parás-Bravo P, Cigarán-Méndez M, Navarro-Pardo E. Sleep disturbances in tension-type headache and migraine. *Ther Adv Neurol Disord*. siječanj 2018.;11:175628561774544.
148. Bruni O, Galli F, Guidetti V. Sleep Hygiene and Migraine in Children and Adolescents. *Cephalalgia*. prosinac 1999.;19(25\_suppl):57–9.
149. Calhoun AH, Ford S. Behavioral Sleep Modification May Revert Transformed Migraine to Episodic Migraine. *Headache J Head Face Pain*. rujanj 2007.;47(8):1178–83.
150. Alstadhaug KB, Odeh F, Salvesen R, Bekkelund SI. Prophylaxis of migraine with melatonin: a randomized controlled trial. *Neurology*. 26. listopad 2010.;75(17):1527–32.

151. Gonçalves AL, Martini Ferreira A, Ribeiro RT, Zukerman E, Cipolla-Neto J, Peres MFP. Randomised clinical trial comparing melatonin 3 mg, amitriptyline 25 mg and placebo for migraine prevention. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. listopad 2016.;87(10):1127–32.
152. Liampas I, Siokas V, Brotis A, Vikelis M, Dardiotis E. Endogenous Melatonin Levels and Therapeutic Use of Exogenous Melatonin in Migraine: Systematic Review and Meta-Analysis. *Headache J Head Face Pain*. srpanj 2020.;60(7):1273–99.
153. Scher AI, Stewart WF, Lipton RB. Caffeine as a risk factor for chronic daily headache: A population-based study. *Neurology*. 14. prosinac 2004.;63(11):2022–7.
154. Verrotti A, Agostinelli S, D'Egidio C, Di Fonzo A, Carotenuto M, Parisi P, i ostali. Impact of a weight loss program on migraine in obese adolescents. *Eur J Neurol*. veljača 2013.;20(2):394–7.
155. Caminha MC, Moreira AB, Matheus FC, Rieger DK, Moreira JD, Dalmarco EM, i ostali. Efficacy and tolerability of the ketogenic diet and its variations for preventing migraine in adolescents and adults: a systematic review. *Nutr Rev*. 09. svibanj 2022.;80(6):1634–47.
156. Batch JT, Lamsal SP, Adkins M, Sultan S, Ramirez MN. Advantages and Disadvantages of the Ketogenic Diet: A Review Article. *Cureus [Internet]*. 10. kolovoz 2020. [citirano 19. kolovoz 2024.]; Dostupno na: <https://www.cureus.com/articles/37088-advantages-and-disadvantages-of-the-ketogenic-diet-a-review-article>
157. Hindiyeh NA, Zhang N, Farrar M, Banerjee P, Lombard L, Aurora SK. The Role of Diet and Nutrition in Migraine Triggers and Treatment: A Systematic Literature Review. *Headache J Head Face Pain*. srpanj 2020.;60(7):1300–16.
158. Barber M, Pace A. Exercise and Migraine Prevention: a Review of the Literature. *Curr Pain Headache Rep*. kolovoz 2020.;24(8):39.
159. La Touche R, Fernández Pérez JJ, Proy Acosta A, González Campodónico L, Martínez García S, Adraos Juárez D, i ostali. Is aerobic exercise helpful in patients

with migraine? A systematic review and meta-analysis. *Scand J Med Sci Sports*. lipanj 2020.;30(6):965–82.

160. Lemmens J, De Pauw J, Van Soom T, Michiels S, Versijpt J, Van Breda E, i ostali. The effect of aerobic exercise on the number of migraine days, duration and pain intensity in migraine: a systematic literature review and meta-analysis. *J Headache Pain*. prosinac 2019.;20(1):16.

161. Demarquay G, Mawet J, Guégan-Massardier E, De Gaalon S, Donnet A, Giraud P, i ostali. Revised guidelines of the French headache society for the diagnosis and management of migraine in adults. Part 3: Non-pharmacological treatment. *Rev Neurol (Paris)*. rujan 2021.;177(7):753–9.

162. Martin P. Managing headache triggers: Think ‘coping’ not ‘avoidance’. *Cephalalgia*. svibanj 2010.;30(5):634–7.

163. Zhao ZQ. Neural mechanism underlying acupuncture analgesia. *Prog Neurobiol*. kolovoz 2008.;85(4):355–75.

164. Chon TY, Lee MC. Acupuncture. *Mayo Clin Proc*. listopad 2013.;88(10):1141–6.

165. Chen Y, Liu Y, Song Y, Zhao S, Li B, Sun J, i ostali. Therapeutic applications and potential mechanisms of acupuncture in migraine: A literature review and perspectives. *Front Neurosci*. 20. listopad 2022.;16:1022455.

166. Carlsson C. Acupuncture Mechanisms for Clinically Relevant Long-Term Effects – Reconsideration and a Hypothesis. *Acupunct Med*. kolovoz 2002.;20(2–3):82–99.

167. MacPherson H, Thomas K, Walters S, Fitter M. The York acupuncture safety study: prospective survey of 34 000 treatments by traditional acupuncturists. *BMJ*. 01. rujan 2001.;323(7311):486–7.

168. Linde K, Streng A, Jürgens S, Hoppe A, Brinkhaus B, Witt C, i ostali. Acupuncture for patients with migraine: a randomized controlled trial. *JAMA*. 04. svibanj 2005.;293(17):2118–25.

169. Zhao L, Chen J, Li Y, Sun X, Chang X, Zheng H, i ostali. The Long-term Effect of Acupuncture for Migraine Prophylaxis: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Intern Med.* 01. travanj 2017.;177(4):508–15.
170. Xu J, Zhang FQ, Pei J, Ji J. Acupuncture for migraine without aura: a systematic review and meta-analysis. *J Integr Med.* rujan 2018.;16(5):312–21.
171. Diener HC, Kronfeld K, Boewing G, Lungenhausen M, Maier C, Molsberger A, i ostali. Efficacy of acupuncture for the prophylaxis of migraine: a multicentre randomised controlled clinical trial. *Lancet Neurol.* travanj 2006.;5(4):310–6.
172. Linde K, Allais G, Brinkhaus B, Fei Y, Mehring M, Shin BC, i ostali. Acupuncture for the prevention of tension-type headache. *Cochrane Pain, Palliative and Supportive Care Group, urednik. Cochrane Database Syst Rev [Internet].* 19. travanj 2016. [citirano 19. kolovoz 2024.];2016(8). Dostupno na: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD007587.pub2>
173. Natbony LR, Zhang N. Acupuncture for Migraine: a Review of the Data and Clinical Insights. *Curr Pain Headache Rep.* srpanj 2020.;24(7):32.
174. Tepper SJ. Nutraceutical and Other Modalities for the Treatment of Headache: Contin Lifelong Learn *Neurol.* kolovoz 2015.;21:1018–31.
175. Nattagh-Eshtivani E, Sani MA, Dahri M, Ghalichi F, Ghavami A, Arjang P, i ostali. The role of nutrients in the pathogenesis and treatment of migraine headaches: Review. *Biomed Pharmacother Biomedecine Pharmacother.* lipanj 2018.;102:317–25.
176. Long S, Romani AM. Role of Cellular Magnesium in Human Diseases. *Austin J Nutr Food Sci.* 18. studeni 2014.;2(10):1051.
177. Trauninger A, Pfund Z, Koszegi T, Czopf J. Oral Magnesium Load Test in Patients With Migraine. *Headache J Head Face Pain.* veljača 2002.;42(2):114–9.
178. Ramadan NM, Halvorson H, Vande-Linde A, Levine SR, Helpert JA, Welch KMA. Low Brain Magnesium in Migraine. *Headache J Head Face Pain.* listopad 1989.;29(9):590–3.

179. Mauskop A, Varughese J. Why all migraine patients should be treated with magnesium. *J Neural Transm. svibanj* 2012.;119(5):575–9.
180. Domitrz I, Cegielska J. Magnesium as an Important Factor in the Pathogenesis and Treatment of Migraine—From Theory to Practice. *Nutrients*. 05. ožujak 2022.;14(5):1089.
181. Von Luckner A, Riederer F. Magnesium in Migraine Prophylaxis—Is There an Evidence-Based Rationale? A Systematic Review. *Headache J Head Face Pain*. veljača 2018.;58(2):199–209.
182. Chen PY. Effects of Intravenous and Oral Magnesium on Reducing Migraine: A Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *Pain Physician*. 14. siječanj 2016.;19(1;1):E97–112.
183. Crane FL. Biochemical Functions of Coenzyme Q<sub>10</sub>. *J Am Coll Nutr*. prosinac 2001.;20(6):591–8.
184. Sándor PS, Di Clemente L, Coppola G, Saenger U, Fumal A, Magis D, i ostali. Efficacy of coenzyme Q10 in migraine prophylaxis: a randomized controlled trial. *Neurology*. 22. veljača 2005.;64(4):713–5.
185. Dahri M, Hashemilar M, Asghari-Jafarabadi M, Tarighat-Esfanjani A. Efficacy of coenzyme Q10 for the prevention of migraine in women: A randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Eur J Integr Med*. 01. prosinac 2017.;16:8–14.
186. Shoeibi A, Olfati N, Soltani Sabi M, Salehi M, Mali S, Akbari Oryani M. Effectiveness of coenzyme Q10 in prophylactic treatment of migraine headache: an open-label, add-on, controlled trial. *Acta Neurol Belg*. ožujak 2017.;117(1):103–9.
187. Parohan M, Sarraf P, Javanbakht MH, Ferooshani AR, Ranji-Burachaloo S, Djalali M. The synergistic effects of nano-curcumin and coenzyme Q10 supplementation in migraine prophylaxis: a randomized, placebo-controlled, double-blind trial. *Nutr Neurosci*. 03. travanj 2021.;24(4):317–26.
188. Hanna M, Jaqua E, Nguyen V, Clay J. B Vitamins: Functions and Uses in Medicine. *Perm J*. 29. lipanj 2022.;26(2):89–97.

189. Boehnke C, Reuter U, Flach U, Schuh-Hofer S, Einhäupl KM, Arnold G. High-dose riboflavin treatment is efficacious in migraine prophylaxis: an open study in a tertiary care centre. *Eur J Neurol.* srpanj 2004.;11(7):475–7.
190. Nematgorgani S, Razeghi-Jahromi S, Jafari E, Togha M, Rafiee P, Ghorbani Z, i ostali. B vitamins and their combination could reduce migraine headaches: A randomized double-blind controlled trial. *Curr J Neurol [Internet].* 03. rujan 2022. [citirano 06. kolovoz 2024.]; Dostupno na: <https://publish.kne-publishing.com/index.php/CJN/article/view/10494>
191. Thompson DF, Saluja HS. Prophylaxis of migraine headaches with riboflavin: A systematic review. *J Clin Pharm Ther.* kolovoz 2017.;42(4):394–403.
192. Rajapakse T, Pringsheim T. Nutraceuticals in Migraine: A Summary of Existing Guidelines for Use. *Headache J Head Face Pain.* travanj 2016.;56(4):808–16.
193. Wider B, Pittler MH, Ernst E. Feverfew for preventing migraine. Cochrane Pain, Palliative and Supportive Care Group, urednik. *Cochrane Database Syst Rev [Internet].* 20. travanj 2015. [citirano 06. kolovoz 2024.];2020(4). Dostupno na: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD002286.pub3>
194. Rajapakse T, Davenport WJ. Phytomedicines in the Treatment of Migraine. *CNS Drugs.* 01. svibanj 2019.;33(5):399–415.
195. Lipton RB, Göbel H, Einhäupl KM, Wilks K, Mauskop A. *Petasites hybridus* root (butterbur) is an effective preventive treatment for migraine. *Neurology.* 28. prosinac 2004.;63(12):2240–4.
196. Diener HC, Rahlfs VW, Danesch U. The first placebo-controlled trial of a special butterbur root extract for the prevention of migraine: reanalysis of efficacy criteria. *Eur Neurol.* 2004.;51(2):89–97.
197. Grossmann M, Schmidramsl H. An extract of *Petasites hybridus* is effective in the prophylaxis of migraine. *Int J Clin Pharmacol Ther.* rujan 2000.;38(9):430–5.

## ŽIVOTOPIS

Rođena sam 07. prosinca 1999. u Slavonskom Brodu. Od 2006. do 2014. godine pohađala sam Osnovnu školu Antun Mihanović. Po završetku osnovne škole upisala sam Prirodoslovno-matematičku gimnaziju Matija Mesić.

2018. godine upisala sam studij medicine na Medicinskom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu. Za vrijeme studija bila sam aktivni član brojnih studentskih sekcija uključujući Veslačku sekciju Medicinskog fakulteta Zagreb, Sekciju za onkologiju i imunologiju te Sekciju za patologiju kao moja područja užeg interesa. Tijekom studija sudjelovala sam na raznim studentskim kongresima kao aktivni i pasivni sudionik poput OSCON 2023, CROSS 16, CROSS 18. 2021. godine bila sam demonstrator na Katedri za histologiju i embriologiju. U sklopu Erasmus+ programa odradila sam stručnu praksu na Sveučilištu u Amsterdamu.

Trenutno sam na završnoj godini studija te se nadam nastavku usavršavanja u području medicine i uspješnoj liječničkoj karijeri.