Migrena

Biškup, Tihana

Master's thesis / Diplomski rad

2016

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://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:105:385671

Rights / Prava: In copyright / Zaštićeno autorskim pravom.

Download date / Datum preuzimanja: **2024-03-28**



Repository / Repozitorij:

Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository







SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET

Tihana Biškup

Migrena

DIPLOMSKI RAD

Zagreb, 2016.

Ovaj diplomski rad izrađen je u Klinici za neurologiju Medicinskog fakulteta i KBC Zagreb pod vodstvom mentora prof.dr.sc. Damira Petravića i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2015./ 2016.

POPIS KRATICA

5-$HT_{1B/1D}$ receptori – 5 hidroksitriptaminski receptori

BOLD FMR – engl. *blood-oxygen-level dependent functional magnetic resonance*

CGRP – engl. *calcitonin gene-related peptide*

EAAT – engl. *excitatory amino acid transporter*

EFNS – engl. *European Federation of Neurological Societies*

FHM – engl. *familial hemiplegic migraine*

GLU - glutamat

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

IHS – engl. *International Headache Society*

MR – magnetska rezonancija

MSCT – engl. *multi-slice computed tomography*

NSAIL – nesteroidni antiinflamatorni lijekovi

NTS – lat. *nucleus tractus solitarii*

SZO – Svjetska zdravstvena organizacija

TENS - transkutana električna stimulacija živaca

TVS – trigeminovaskularni sustav

SADRŽAJ

Sažetak .....
Summary .....
1. Uvod 1
2. Epidemiologija migrene 2
3. Klinička slika migrene 4
3.1.1 Migrena s aurom 4
3.1.2 Migrena bez aure 6
3.2 Podtipovi migrene 6
3.2.1 Bazilarna migrena 6
3.2.2 Hemiplegična migrena 6
3.2.3 Retinalna migrena 7
3.3 Kronična migrena 7
3.4 Komplikacije migrene 7
3.4.1 Migrenski status 7
3.4.2 Perzistentna aura bez infarkta 7
3.4.3 Migrenski infarkt 8
4. Patofiziologija migrene 9
4.1 Patogeneza aure 9
4.2 Trigeminovaskularni sustav 10
4.3 Patogeneza migrenske glavobolje 10
4.4 Vegetativni simptomi 11
4.5 Fotofobija, fonofobija i osmofobija 11
4.5.1 Fotofobija 11
4.5.2 Fonofobija 12
4.5.3 Osmofobija 12
5. Genetika migrene 14
6. Dijagnoza migrene 16

7. Terapija migrene 19
7.1 Abortivna terapija migrene 19
7.1.1 Analgetici 20
7.1.2 Triptani (5-HT 1b/1d agonisti) 22
7.1.3 Antiemetici 23
7.1.4 Opioidi 24
7.1.5 Liječenje u hitnim slučajevima 24
7.2 Profilaktičko liječenje migrene 25
7.2.1 Antihipertenzivi 25
7.2.2 Antidepresivi 26
7.2.3 Antiepileptici 26
7.2.4 NSAIL 26
7.2.5 Nefarmakološko profilaktičko liječenje migrene 28
8. Zaključak 29
9. Zahvale 31
10. Literatura 32
11. Životopis 37

Sažetak

Naslov rada: Migrena
Autor: Tihana Biškup

Migrena je primarna glavobolja, čija prevalencija u općoj populaciji Europske unije iznosi 15%. Može se javiti epizodički, a može biti i kronična. Klinički je karakterizirana onesposobljavajućom, unilateralnom, pulsirajućom glavoboljom, trajanja 4 do 72 sata, praćenom mučninom i povraćanjem te fotofobijom, fonofobijom i osmofobijom.
Godišnji troškovi migrene, direktni vezani uz dijagnostiku i terapiju te indirektni vezani uz izostanke s posla, procjenjuju se u Europskoj uniji na 5 milijardi eura. Stoga migrena predstavlja ne samo medicinski, već i socioekonomski problem.
Točan uzrok migrenske glavobolje nije poznat, a zbog učestale pozitivne obiteljske anamneze smatra se da su u podlozi i genetski čimbenici. Prema današnjem shvaćanju u patogenezi migrenske glavobolje središnje mjesto zauzima aktivacija trigeminovaskularnog sustava s posljedičnom neurogenom inflamacijom i dilatacijom intrakranijskih krvnih žila inerviranih od C vlakana trigeminalnog živca.
Dijagnoza migrene postavlja se na temelju kliničke slike i simptoma, a prema kriterijima Međunarodnog društva za glavobolju (International Headache Society) svrstava se u jednu od podvrsta - migrenu bez aure i migrenu s aurom.
Terapija migrene je prema preporukama Europske federacije neuroloških društava (European Federation of Neurological Societies) abortivna – usmjerena na prekidanje glavobolje i ublažavanje pratećih simptoma te profilaktička – usmjerena prevenciji nastanka istih. U abortivnoj terapiji mogu se koristiti lijekovi iz skupina nesteroidnih antiinflamatornih lijekova ili triptana, dok se u profilaktičkoj terapiji koriste lijekovi iz skupina antihipertenziva, antidepresiva ili antiepileptika. Osim farmakoterapije, u liječenju odnosno prevenciji migrene mogu se koristiti komplementarne metode kao što su promjena životnih navika, biofeedback, akupunktura i transkutana električna stimulacija živaca.

Ključne riječi: migrena, patofiziologija, genetika, klinička slika, dijagnoza, terapija

Summary

Title: Migraine

Author: Tihana Biškup

Migraine is a primary headache, whose prevalence in the general population of the European Union is 15%. It can be episodic but it can also be a chronic condition. It is characterized by a unilateral, pulsating headache and can last between 4 and 72 hours. Associated symptoms may include nausea, vomiting and sensitivity to light, sound or smell.

The direct and indirect annual costs of migraine are estimated to be 5 billion euros in the European Union. Thus, migraine is not only medical but also a socio-economic problem.

The exact cause of migraine headaches is unknown, but frequent positive family history indicates a connection with genetic factors. The central place in the pathogenesis of migraine belongs to the activation of the trigeminovascular system, with consequent vasodilatation and neurogenic inflammation of intracranial blood vessels that are innervated by C fibers from the trigeminal nerve.

The diagnosis of migraine should be based on clinical presentation and symptoms, and pursuant to the criteria set by the International Headache Society, it may be more closely classified as one of the types of migraine – migraine without aura and migraine with aura.

According to the European Federation of Neurological Societies, the treatment of migraine can be abortive - the removal and alleviation of symptoms, and prophylactic - prevention of the occurrence of symptoms. Non-steroidal anti-inflammatory drugs or triptans are used in the abortive therapy, and antihypertensive medication, antidepressants or antiepileptics are used in prophylactic therapy. In addition to pharmacotherapy, complementary methods, such as changing habits, biofeedback, acupuncture and transcutaneous electrical nerve stimulation, can also be used to treat or prevent migraine headache.

Keywords: migraine, pathophysiology, genetics, clinical features, diagnosis, treatment

1. Uvod

Migrena se prema Međunarodnoj klasifikaciji glavobolja (ICHD-3) klasificira u primarne glavobolje (Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS). 2013). Zbog visoke učestalosti - prevalencija u općoj populaciji Europske unije iznosi 15% (Stovner et al. 2010) i izraženih onesposobljavajućih simptoma koji ruše kvalitetu života oboljelih (Menken et al. 2000) zauzima važno mjesto među svim glavoboljama. Nadalje, migrena je i najprevalentniji neurološki poremećaj (Hirtz et al. 2007). Godišnji troškovi migrene, direktni (dijagnostika i liječenje) i indirektni (smanjena produktivnost i odsutnost s radnog mjesta), procjenjuju se u Europskoj uniji na 5 milijardi eura (Linde et al. 2012). Iz navedenog proizlazi da migrena ne predstavlja samo medicinski, već i socioekonomski problem. Stoga se razumijevanje patogeneze migrene, njena racionalna dijagnostika i terapija nameću kao imperativ u pristupu bolesnicima s migrenskom glavoboljom.

2. Epidemiologija migrene

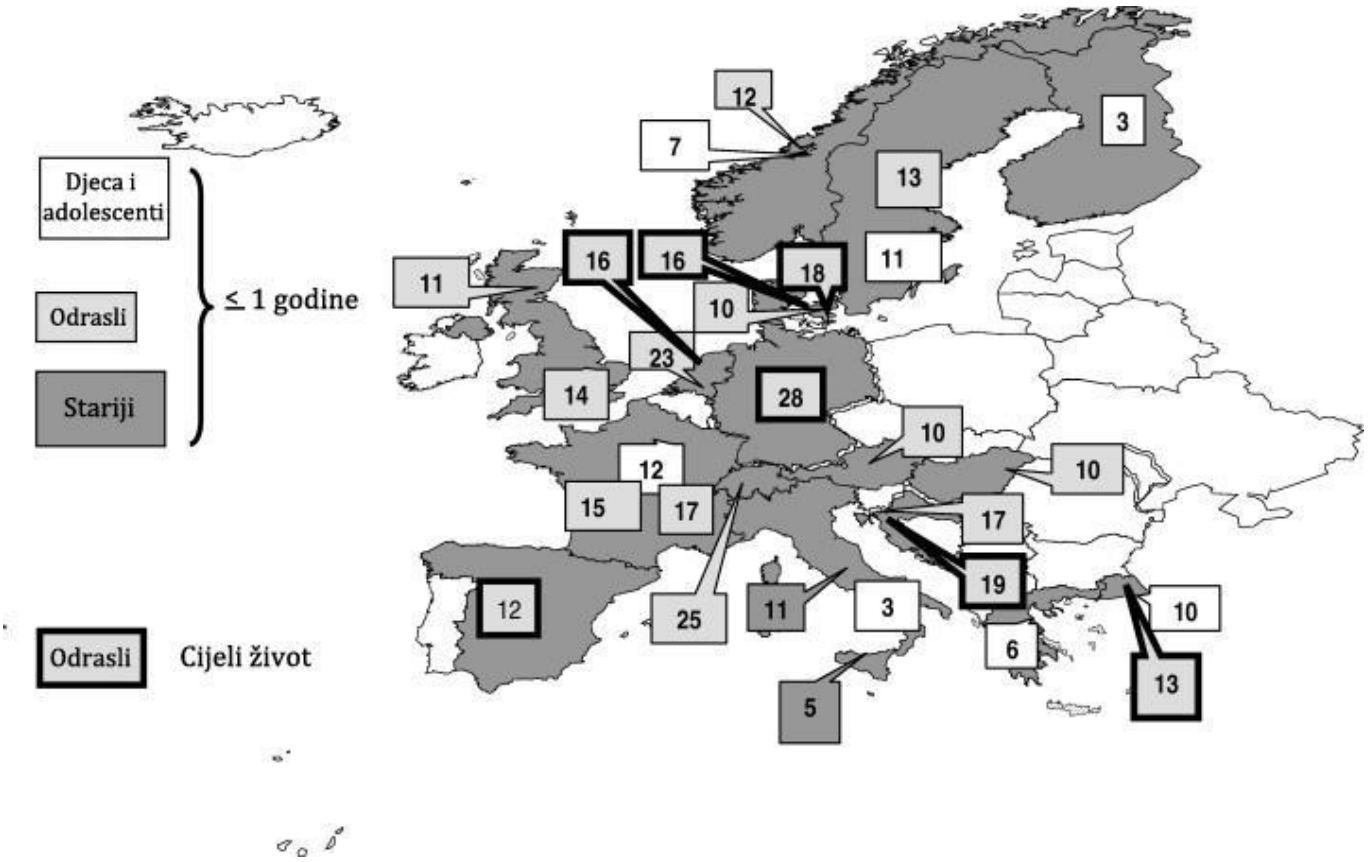
Migrena ima danas u Europi, ali i svijetu, visoku pojavnost. Prevalencija migrene u Europi iznosi 15% (kreće se ovisno o pojedinim zemljama od 12 do 27.5%) - slika 1 (Stovner et al. 2010). U Hrvatskoj, prema publiciranom istraživanju provedenom u gradu Bakarcu (*door to door study*), iznosila je u žena 17,6%, a u muškaraca 5,7% (Zivadinov et al. 2001). Prema podacima objavljenima 2006. godine, Hrvatska, uz Njemačku i Dansku, ima najvišu prevalenciju migrene u Europi (Stovner et al. 2006).

Slične brojčane vrijednosti nalazimo i u Sjedinjenim Američkim Državama. I ovdje je učestalost kod žena, s 18% oboljelih, veća nego kod muškaraca, kojih 6% boluje od migrene (Chawla 2016).

Prema SZO, prevalencija migrene u svijetu je 15% u općoj populaciji. Najviše slučajeva migrene zabilježeno je u Sjevernoj Americi, nakon čega slijede Južna i Srednja Amerika, Europa, Azija i na kraju Afrika.

Zanimljiva je činjenica da je incidencija migrene prije nastupa puberteta veća kod dječaka nego u djevojčica (Lipton et al. 2001). Ona raste do dvanaeste godine u oba spola, a najviša je u razdoblju između 30 i 40 godina starosti. Nakon puberteta se omjer mijenja i povećava u korist žena, te s 40 godina iznosi 3,5:1. Nakon četrdesete godine je jačina simptoma umanjena (osim ako je riječ o ženama u perimenopauzi), a početak migrenske glavobolje u pedesetim godinama je rijedak (Chawla 2016).

Prevalencija migrene veća je kod osoba bijele rase nego kod osoba crne rase, a obrnuto je proporcionalna socioekonomskom statusu (Lipton et al. 2001).



Slika 1. Prevalencija migrene u europskim zemljama. Modificirano prema: Stovner et al. 2006

3. Klinička slika migrene

Migrena je bolest s mnogo lica. Najčešći oblik je migrena bez aure, koja se javlja u oko 80% bolesnika, dok se migrena s aurom javlja u oko 20% bolesnika. I jednom i drugom obliku može prethoditi prodromalna faza, a slijediti je postdromska faza (Hansen et al. 2012).

3.1.1 Migrena s aurom - Tipična klinička slika epizodičke migrene obilježena je pojavom prodromalnog stadija, nakon koje slijedi pojava aure. Aura uobičajeno traje do sat vremena, nakon čega se javlja umjereno do izrazito jaka glavobolja koja, ukoliko se ne liječi, može trajati čak 72 sata. Nakon postupnog prestanka glavobolje kod nekih bolesnika uslijedi postdromalna faza (Linde 2006).

Prodromalna faza - Prije pojave aure i glavobolje javlja se stadij koji se naziva prodromalna faza. Ona se nalazi u oko 60% bolesnika, a čine je afektivni i vegetativni simptomi koji uključuju promjene ponašanja u vidu euforije ili depresije, iritabilnosti, smetnji koncentracije, umora, promjene apetita (nagla želja za određenom hranom), osjetljivost na svjetlo i/ili zvuk, zamućen vid, zijevanje, bljedilo, kao i konstipacija i mučnina. Ovi se simptomi javljaju 24 do 48 sati prije početka migrenske glavobolje (Kelman 2004).

Aura - Sljedeća faza koja se javlja jest aura. Javlja se u oko 25% slučajeva (Hansen et al. 2012), a karakteriziraju ju fokalni neurološki simptomi vezani uz tranzitornu disfunkciju moždane kore ili debla koji traju do sat vremena, a njihova izraženost se postupno pojačava. U rijetkim slučajevima se aura razvija naglo i unutar nekoliko minuta doseže svoj vrhunac (Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS) 2013). Najčešće se javljaju vidni, potom somatosenzorni simptomi, koji mogu biti pozitivni ili negativni, te poremećaji govora tipa disfazije. Riječ je o simptomima koji su u potpunosti reverzibilni i najčešće traju do pojave glavobolje kojoj prethode, no mogu se javiti i izolirano (Curter & Bajwa 2016).

Vidni simptomi u bolesnika s aurom se javljaju s najvećom učestalošću, u više od 90% slučajeva. Oni su, kao i sama glavobolja, unilateralni, a obično su smješteni lateralno od centra fiksacije vida. Simptomi su prvo pozitivni s tipičnom bliještećom cik-cak strukturom fortifikacijskog spektra koja se širi prema periferiji vidnog polja, a koju slijedi razvoj homonimne hemianopsije kao negativan simptom. Unutar prvih sat vremena simptomi postupno jačaju,

šireći se u područje perifernog vida i zauzimajući sve veću površinu (Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS) 2013). Pri nastupanju glavobolje aura se postupno povlači s centra prema periferiji (Curter 2007).

Sljedeći po učestalosti su somatosenzorni simptomi. Najčešće se javljaju parestezije kao pozitivan fenomen (trnjenje, bockanje, žarenje) koje se šire po jednoj strani lica ili niz udove prema kaudalno, ostavljajući za sobom osjećaj utrnulosti kao negativan fenomen. Također, sama utrnulost može biti jedini simptom, bez parestezija. Senzorni simptomi mogu se javiti nakon, paralelno, ali i bez vidnih simptoma (Curter 2007).

Najrjeđe su zastupljeni simptomi vezani uz smetnje govora, tipa afazije i dizartrije (Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS) 2013).

Ukoliko se jave motorički simptomi, radi se o podtipu migrene koja se naziva hemiplegičnom migrenom, a koja je opisana u sklopu ostalih podtipova migrene.

Svi ovi simptomi karakteristični su za migrenu s tipičnom aurom. Najčešće se javljaju jedan nakon drugoga, počevši od vidnih simptoma, slijede senzorni i na kraju govorni, iako su dokumentirani i slučajevi gdje je poredak bio drugačiji. Prihvaćeno trajanje svih simptoma jest jedan sat, nakon čega se oni postupno povuku. Ukoliko se jave i motorni simptomi, više ne možemo govoriti o tipičnoj auri (Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS) 2013).

Migrenska glavobolja - Migrenom nazivamo rekurentnu, tipično unilateralnu, iako ne u 100% slučajeva, pulsirajuću glavobolju, trajanja 4 do 72 sata, umjerenog ili jakog intenziteta, koja se pojačava fizičkom aktivnošću. Prolaskom vremena glavobolja se pojačava, a mogu se javiti i dodatni simptomi: mučnina, povraćanje, fotofobija, fonofobija i osmofobija (Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS) 2013). Bol je najčešća u frontotemporalnom području. Tijekom napada može se pojaviti i alodinija kože koja označava fenomen kada nebolni podražaj postaje bolan (Burstein et al. 2000). Postavljanju dijagnoze migrene s aurom trebaju prethoditi barem dva napada glavobolje s karakteristikama migrene, a kojima prethodi tipična aura (Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS) 2013).

Postdromalna faza - Ova faza može se javiti nakon prestanka glavobolje. U nekih bolesnika nakon prestanka glavobolje može se javiti umor i iscrpljenost, dok se kod drugih javlja blaga euforija (Curter & Bajwa 2016).

3.1.2 Migrena bez aure - Karakteristike glavobolje iste su kao i kod migrene s aurom, samo što nastanku glavobolje ne prethodi aura. Postavljanju dijagnoze migrene bez aure treba prethoditi barem pet napada glavobolje s tipičnim karakteristikama migrene (Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS) 2013).

3.2 Podtipovi migrene - Osim tipične epizodičke migrene s ili bez aure, postoji još nekoliko podtipova migrene koje valja spomenuti, a koji su opisani i priznati u Međunarodnoj klasifikaciji glavobolja (ICHD-3).

3.2.1 Bazilarna migrena - Migrenska glavobolja koja se češće javlja u žena nego u muškaraca s prvom pojavom između sedme i dvadesete godine života. U sklopu aure najčešće se javljaju dvoslike, bilateralni vidni simptomi, vrtoglavica, nagluhost, tinitus, bilateralne parestezije, ataksija i dizartrija - simptomi koji se vežu uz disfunkciju moždanog debla (Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS) 2013). U ovom tipu migrene u nekih pacijenata se može vidjeti i pomućena svijest (Ying et al. 2014).

3.2.2 Hemiplegična migrena - Hemiplegična migrena se javlja u dva oblika - sporadični ili familijarni oblik, gdje najmanje još jedan član obitelji ima istu bolest. Istraživanja pokazuju da je učestalost za oba tipa jednaka (Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS) 2013). Ovaj tip glavobolje karakterizira pojava reverzibilne motoričke slabosti koju prati još jedan od klasičnih simptoma aure, najčešće senzorički, a nakon kojih slijedi tipična migrenska glavobolja. Motorička slabost se u ovih bolesnika najčešće javlja unilateralno, može mijenjati strane u tijeku jedne atake ili između ataka, a može biti u rasponu od blage pareze pa sve do plegije i zahvatiti samo jedan ili oba ekstremiteta. Uz motoričku slabost javlja se često i disfazija i dizartrija. Od ostalih simptoma mogući su utrnulost ekstremiteta, parestezije, povišena tjelesna temperatura, pa čak i koma i konvulzije (Russell & Ducros 2011).

3.2.3 Retinalna migrena - Retinalna migrena oblik je migrene gdje unilateralni vidni poremećaji prethode pojavi glavobolje. Riječ je o simptomima koji se jave na jednom oku, bilo u obliku iskrenja, skotoma ili potpunog gubitka vida. Oni traju do jednog sata i uglavnom su reverzibilni. Nakon vidnih simptoma slijedi tipična migrenska glavobolja (Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS) 2013).

3.3 Kronična migrena - Kronična migrena zahvaća 2% svjetske populacije (Natoli et al. 2010), a po svojem je karakteru i jačini boli za bolesnika je još teže podnošljiva od epizodičke migrene (Garza & Schwedt 2015). Da bi se postavila dijagnoza kronične migrene, glavobolja mora biti prisutna 15 ili više dana u mjesecu, tijekom više od 3 mjeseca, od čega barem 8 dana u mjesecu ta glavobolja poprima tipične karakteristike migrenske glavobolje, a da nije vezana uz neki drugi organski poremećaj (Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS) 2013). Ovaj tip glavobolje specifičan je jer je pri ovako čestoj pojavi glavobolje nemoguće raspoznati pojedine napade. Također je zanimljivo da se u toku jednog napada karakter glavobolje može više puta promijeniti. Zbog toga je izrazito teško takve bolesnike održavati bez medikacije, pri čemu se uvijek mora postaviti sumnja da je glavobolja uzrokovana prekomjernom upotrebom lijekova (Curter & Bajwa 2016). Bolesnici s kroničnom migrenom svaki ili gotovo svaki dan pate od glavobolje i simptoma koji su vezani uz migrenu, a koji su slabije ili jače izraženi. Također je zapaženo da se u tih bolesnika češće javlja i psihijatrijski komorbiditet (anksiozno depresivne epizode), sindrom kroničnog umora, poremećaji spavanja i gastrointestinalne tegobe (Garza & Schwedt 2015).

3.4 Komplikacije migrene - Pod komplikacije migrene klasificiraju se po ICHD-u glavobolja produljenog trajanja - migrenski status, perzisitrajuća aura bez infarkta i migrenski infarkt. Simptomi mogu trajati nekoliko dana, pa i tjedana, i ostaviti trajne posljedice (Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS) 2013).

3.4.1 Migrenski status - Migrenska glavobolja koja traje više od 72 sata naziva se migrenski status. Može biti uzrokovana i prekomjernom upotrebom lijekova (Curter & Bajwa 2016).

3.4.2 Perzistentna aura bez infarkta - Aura koja traje barem tjedan dana, obično i dulje, a da na neuroradiološkim slikovnim metodama nema prikaza patomorfološkog supstrata (Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS) 2013).

3.4.3 Migrenski infarkt - Kada postoji jedan ili više simptoma vezanih uz auru, a neuroradiološke slikovne metode pokazuju korespondentnu leziju na mozgu govorimo o migrenskom infarktu. Studije su pokazale da bolesnici koji boluju od migrene s aurom imaju viši rizik za razvoj cerebrovaskularnog inzulta (Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS) 2013).

U ICHD-3 klasifikaciji postoje još dva entiteta: vjerojatna migrena i epizodički sindromi moguće vezani uz migrenu.

Vjerojatna migrena je glavobolja koja je slična migrenskoj glavobolji, ali ne ispunjava sve kriterije koji bi ju svrstali u jednu od skupina migrene, niti kriterije za druge vrste glavobolja. Dijeli se na vjerojatnu migrenu bez aure i na vjerojatnu migrenu s aurom.

Epizodički sindromi moguće vezani uz migrenu – Skupina poremećaja koji se javljaju kod bolesnika koji boluju od migrene bez aure ili migrene s aurom ili imaju povećanu vjerojatnost za razvoj migrene. Češće se javljaju u djetinjstvu, ali mogu se javiti i u odrasloj dobi. U epizodičke sindrome moguće vezane uz migrenu ubrajamo: rekurentni gastrointestinalni poremećaji (sindrom cikličkog povraćanja i abdominalna migrena); benigni paroksizmalni vertigo i benigni paroksizmalni tortikolis (Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS) 2013).

4. Patofiziologija migrene

Patogeneza migrene dugo je vremena objekt diskusije među znanstvenicima. Smatralo se naime da je tipična glavobolja uzrokovana intrakranijalnom vazodilatacijom kojoj prethodi vazokonstrikcija uzrokujući auru – vaskularna teorija. Danas se zna da to nije tako, pa iako je došlo do novih spoznaja, točan mehanizam i genske odrednice još uvijek nisu do kraja razjašnjene. Prihvaćena je neurovaskularna teorija, koja govori da uzroci migrene leže u neurogenim procesima, koji su praćeni sekundarnim promjenama perfuzije mozga (Chawla 2016).

4.1 Patogeneza aure – Dugo vremena mislilo se da je uzrok aure, koja prethodi glavobolji, cerebralna vazokonstrikcija. Danas je ta teorija opovrgnuta te se aura objašnjava neuralnom disfunkcijom, a ne ishemijom zbog vazokonstrikcije. Proces kortikalno šireće depresije, koji je opisao 1944. godine brazilski znanstvenik Leão, danas se povezuje s nastankom vidne aure (Ayata et al. 2006). Riječ je o samopotencirajućem procesu za koji se smatra da nastaje zbog hiperekscitabilnosti mozga. Dolazi do otpuštanja kalija i neuroekscitatorne aminokiseline glutamata iz neuronskih završetaka, pri čemu se okolno tkivo depolarizira, a nakon toga se bilježi duži period smanjene aktivnosti neurona. Impulsi putuju tkivom brzinom od 2-6 mm/min – što je prva karakteristika gdje se može povući paralela s brzinom pojave, napredovanja i širenja karakterističnih vidnih simptoma aure. Prilikom tog procesa također dolazi i do događaja na molekularnoj razini koji uzrokuju sterilnu upalu i promjene u perfuziji mozga. Tijekom napadaja aure, istraživanja u kojima je korištena pozitronska emisijska tomografija, pokazala su početnu hiperemičnu fazu, koju slijedi smanjeni kortikalni protok krvi, a koja je uzrokovana smanjenim metabolizmom uslijed širenja depolarizacije i pratećom smanjenom aktivnošću neurona. Mijenjanje protoka krvi u posteroanteriornom smjeru slijedi širenje impulsa kroz korteks, a nije anatomski povezano s lokacijom i tokom cerebralnih krvnih žila (Woods et al. 1994). Prilikom ispitivanja BOLD funkcijskom magnetskom rezonancijom, a kojom se prikazuje oksigenacija krvi, nađeno je prvotno povećanje, pa nakon toga smanjenje oksigenacije u okcipitalnom korteksu, koje se kretalo brzinom od 3-6mm/min – što se opet može dovesti u vezu s pojavom vidnih simptoma aure (Lauritzen 2001). Osim što se povezuje s oligemijom, kortikalno šireća

depresija ima utjecaj i na aktivaciju trigeminovaskularnog sustava te mijenja permeabilnost krvno-moždane barijere i time generira pojavu migrenske glavobolje (Cutrer & Bajwa 2016).
Kortikalno šireća depresija dovodi do aktivacije trigeminovaskularnih aferentnih vlakana. Zbog te aktivacije se dugotrajno poveća protok krvi kroz srednju meningealnu arteriju i dolazi do ekstravazacije plazmatskih proteina u *duru mater*. Dolazi do otvaranja neuronskih paneksin1 kanala te otpuštanja proupalnih citokina. Kao posljedica nastaje sterilna upala i bol koja zahvaća moždane ovojnice (Cutrer & Bajwa 2016).

4.2 Trigeminovaskularni sustav - Trigeminalni živac sastoji se od 3 glavna ogranka – oftalmički, maksilarni i mandibularni, koji su povezani s trigeminalnim ganglijem (*ganglion semilunare, Gasseri*). Prva dva ogranka isključivo su osjetna, dok je mandibularni mješoviti – ima senzoričke i motoričke funkcije. Iz trigeminalnog ganglija i ganglija 2. i 3. cervikalnog spinalnog živca uzdižu se pseudounipolarna aferentna vlakna koja inerviraju velike krvne žile moždanih ovojnica, krvne žile *pie mater*, venske sinuse i *duru mater*. Ogranci koji potječu iz trigeminalnog ganglija inerviraju krvne žile prednje i srednje lubanjske jame, dok ogranci iz ganglija 2. i 3. cervikalnog spinalnog živca inerviraju krvne žile stražnje lubanjske jame. Svi oni preklapaju se u *nucleus caudalis*, jezgri koja se nalazi u moždanom deblu, a iz koje izlaze vlakna prema višim strukturama mozga – jezgrama talamusa, drugim jezgrama moždanog debla, subkortikalnim strukturama, retikularnoj formaciji, malom mozgu. Iz rostralnih jezgara moždanog debla šalju se informacije u limbički režanj, gdje sudjeluju u vegetativnom i emocionalnom odgovoru na bol. Informacije koje iz *nucleusa caudalisa* stižu u talamus, nakon obrade nastavljaju do senzoričkog korteksa, gdje se događa svjesna percepcija i lokalizacija boli. Iz *nucleusa caudalisa* vlakna se protežu i do moždanih ovojnica, gdje sudjeluju u stvaranju bolnih podražaja otpuštanjem upalnih medijatora (Cutrer & Bajwa 2016).

4.3 Patogeneza migrenske glavobolje - Prilikom stimulacije trigeminalnog ganglija dolazi do otpuštanja neuropeptida koji su ključni u nastanku neurogene inflamacije. Ključne su supstance tvar P, CGRP (*calcitonin gene-related peptide*) (Goadsby et al. 2002; Durham 2004). Tvar P otpušta se prvenstveno iz tankih nemijeliniziranih C vlakana, dok CGRP otpuštaju A i C vlakna. Oni, u sklopu neurogene upale, uzrokuju vazodilataciju (CGRP), ekstravazaciju proteina i aktivaciju duralnih mastocita. Dolazi do otpuštanja iona, citokina i ostalih inflamatornih

medijatora u okolinu osjetnih vlakna koja inerviraju moždane ovojnice. Zbog prisutnosti ovih tvari dolazi do dugotrajne aktivacije perifernih nociceptora, što se na kraju percipira kao bol. Neurogena inflamacija produljuje i pojačava migrensku glavobolju. Kao posljedica upale događa se i senzitizacija (Goadsby et al. 2002; Durham 2004).

Senzitizacija neurona i neuronskih vlakana označava porast njihove podražljivosti. Pritom se snizuje prag, a rastu magnituda podražljivosti i površina podražljivog područja (Cutrer & Bajwa 2016). Zbog toga se i slabi podražaji na možda atipičnim mjestima mogu percipirati kao bol. Također dolazi do spontane aktivacije neurona. Postoje dva oblika – periferna i centralna senzitizacija. U perifernoj senzitizaciji riječ je o zahvaćanju primarnih aferentnih neurona, dok su u centralnoj senzitizaciji podražljiviji „viši" neuroni – oni u trigeminalnoj jezgri i ostalim dijelovima moždanog debla i hemisfera. Smatra se da je senzitizacija odgovorna za mnoge kliničke simptome migrene. Pulsirajuća bol, jačanje boli zbog fizičke aktivnosti, hiperalgezija i alodinija povezuju se sa senzitizacijom. Patofiziologija migrenske glavobolje i pridruženih simptoma prikazana je na slici 2.

4.4 Vegetativni simptomi – Iako su uzroci aure i glavobolje u migreni danas dobro razjašnjeni, razlog pojave vegetativnih simptoma još nije do kraja otkriven. Smatra se da trigeminovaskularni sustav ima izravan utjecaj na nastanak migrenske glavobolje, a isto tako da je uključen u pojavu karakterističnih vegetativnih simptoma, kao što su mučnina i povraćanje. Danas se zna da trigeminovaskularni sustav direktno i indirektno šalje svoja vlakna u *nucleus tractus solitarii*. Ovdje je riječ o skupini jezgara, koje se nalaze u području produljene moždine, a koje su bitne pri nastanku vegetativnih simptoma u migreni - mučnine i povraćanja (Hoskin et al. 2004).

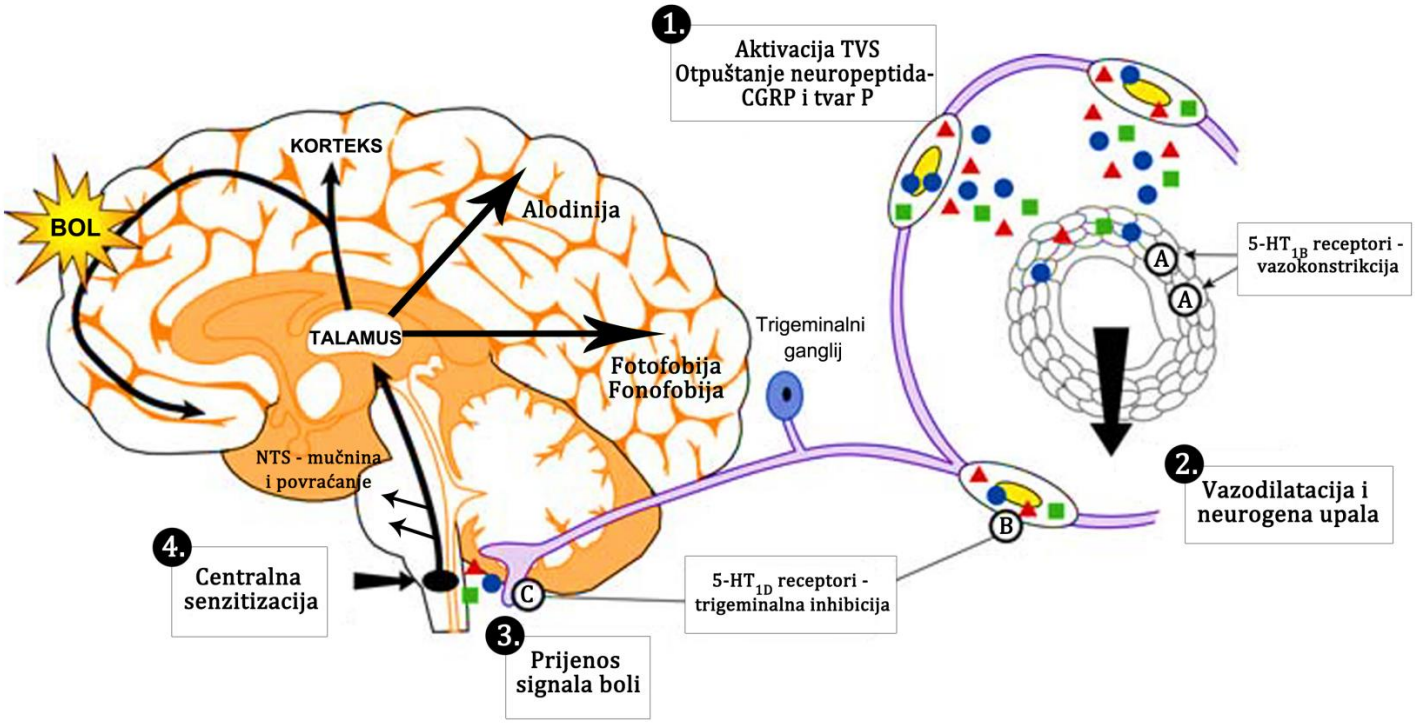
4.5 Fotofobija, fonofobija i osmofobija - Osim aure, glavobolje i vegetativnih simptoma u tipične simptome koji se javljaju u migrenskoj ataki ubrajamo i fotofobiju – pojačanu osjetljivost na svjetlost, fonofobiju – pojačanu osjetljivost na zvukove i osmofobiju – pojačanu osjetljivost na mirise.

4.5.1 Fotofobija – Bolesnici s migrenom netipično reagiraju na svjetlo. Osjetljivost na svjetlo je pojačana te ona može djelovati kao okidač napadaja migrene, ili pogoršavati već postojeću

glavobolju. Vidni impulsi aktiviraju stražnje talamičke neurone, koji primaju i impulse iz područja dure. Oni zatim šalju impulse u dijelove korteksa odgovorne za obradu vidnog podražaja i podražaja za bol. Pojačana aktivnost u ovim regijama pojačava percepciju boli uz prisutnost svjetlosti, ali i obratno; pojačana je i percepcija vidnih podražaja u prisutnosti osjećaja boli. Uz to su trigeminovaskularni neuroni koji primaju vidne nociceptivne i duralne signale senzitizirani (Harriott & Schwedt 2014).

4.5.2 Fonofobija – Oboljeli od migrene imaju i niže pragove za pojavu neugode uzrokovane zvukovima. U okolišu u kojem su izloženi buci češće dolazi do pojave migrenskog napada ili do pojačanja već postojeće glavobolje. Patofiziološki se ovaj fenom objašnjava aktivacijom talamičkih neurona koji primaju vlakna iz *dure mater*, a šalju svoje projekcije u auditorni korteks. Uz to, postoje i otološki komorbiditeti, koji se javljaju uz migrenu, a koji ukazuju na potencijalnu nemogućnost obrade auditornih signala (Harriott & Schwedt 2014).

4.5.3 Osmofobija - Različiti mirisi (miris parfema, miris hrane, dima cigareta) mogu pokrenuti ili pojačati migrensku glavobolju. Smatra se da 25% oboljelih od migrene pati od osmofobije. Stimulacija i senzitizacija trigeminalnih završetaka u nosnoj sluznici objašnjava ovaj fenomen. Oboljeli od migrene također imaju veći rizik od pojave anosmije. Ova pojava, kao i abnormalna obrada senzornih olfaktornih signala, nije razjašnjena (Harriott & Schwedt 2014).



Slika 2. Patofiziologija migrenske glavobolje: aktivacija i senzitizacija trigeminovaskularnog sustava (1-4). Zahvatna mjesta djelovanja triptana (A-C). Modificirano prema: Hargreaves et al. 1999

CGRP – *calcitonin gene-related peptide*, NTS – *nucleus tractus solitarii,* TVS – trigeminovaskularni sustav, 5-$HT_{1B/1D}$ receptori - 5 hidroksitriptaminski receptori

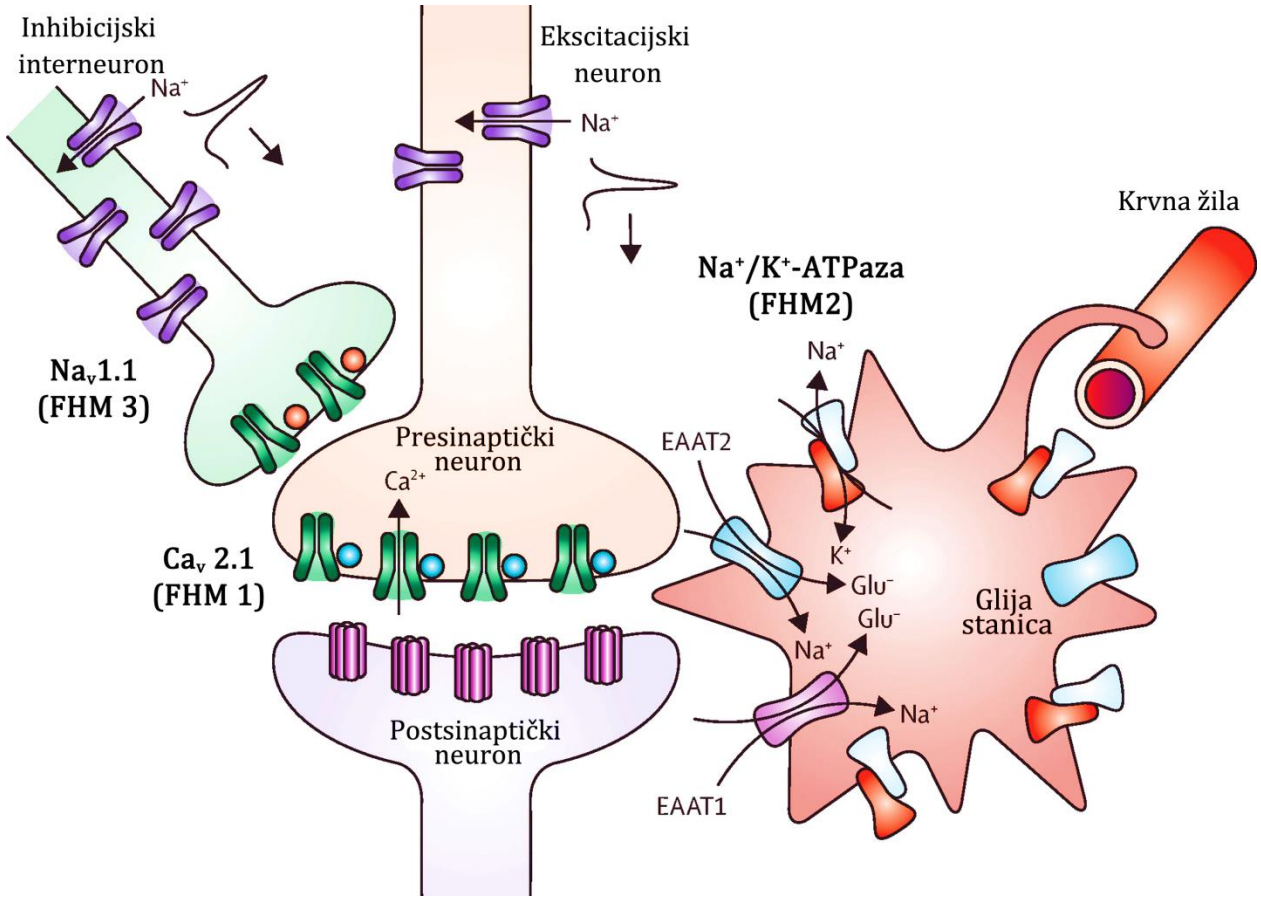
5. Genetika migrene

Povezanost genetskih čimbenika s pojavom migrene prvi je puta dokazana kod bolesnika koji boluju od obiteljske hemiplegične migrene (FHM). Ovdje je riječ o podtipu migrene pri kojem se kao aura javlja motorički deficit koji je u potpunosti reverzibilan (Cutrer & Bajwa 2016). Postoje tri tipa obiteljske hemiplegične migrene:

- FHM1 vezana je uz mutaciju CACNA1A gena, koji se nalazi na kromosomu 19p13.1, a kodira za α1-podjedinicu P/Q kalcijskog kanala neurona (Silberstein & Dodick 2013). P/Q kalcijski kanal pokazuje višestruku ekspresiju u središnjem živčanom sustavu, regulira otpuštanje serotonina i glutamata u središnjim i perifernim sinapsama i povezuje se s povećanom osjetljivošću na kortikalnu šireću depresiju (Nye & Thadani 2015). Uz mutaciju ovog gena veže se i epizodička ataksija tip 2, paroksizmalni poremećaj koji uzrokuje cerebelarnu ataksiju, simptome nalik migreni, nistagmus i cerebelarnu atrofiju (Ophoff et al. 1996).
- FHM2 se javlja zbog mutacije ATP1A2 gena, koji kodira za α_2-podjedinicu Na/K ATPaze. Ovaj gen nalazi se na 1q23 kromosomu, a mutacija uzrokuje smanjenu aktivnost ATPaze oligodendrocita i smanjen afinitet za kalijeve ione, što dovodi do smanjenog odvođenja istih iz vanstaničnog prostora i smanjenja ponovne pohrane glutamata iz sinaptičke pukotine (Ferrari et al. 2015). Povišena koncentracija kalijevih iona i glutamata u izvanstaničnom prostoru dovode do hiperekscitabilnosti mozga (Nye & Thadani 2015). Kao rezultat nastane izolirana FHM, ali je moguća i kombinacija s cerebelarnim simptomima, konvulzijama u djetinjstvu i pojavom epilepsije s mentalnom retardacijom (Di Lorenzo et al. 2012).
- FHM3 mutacija zahvaća SCN1A gen (na 2. kromosomu), a koji kodira za $Na_v1.1$ voltažni kanal. $Na_v1.1$ voltažni kanal ključan je u stvaranju i širenju akcijskog potencijala neurona, a mutacija gena uzrokuje pretjerano okidanje akcijskih potencijala i može olakšati kortikalnu šireću depresiju putem nekoliko mehanizama: visoka frekvencija okidanja može dovesti do porasta ekstracelularne koncentracije kalija i daljnje depolarizacije, odnosno povećati otpuštanje ekscitatornog neurotransmitera glutamata (Silberstein & Dodick 2013).

Osim što se povezuje s nastankom obiteljske hemiplegične migrene, ovaj gen prepoznat je i kao uzrok generaliziranih konvulzija kod odraslih i epilepsije u djetinjstvu (Nye & Thadani 2015),

generalizirane epilepsije s febrilnim konvulzijama i miokloničke epilepsije u ranom djetinjstvu (Dichgans et al. 2005). Učinci mutacija gena u FHM prikazani su na slici 3.



Slika 3. Učinci mutacija gena u obiteljskoj hemiplegičnoj migreni tip 1, 2 i 3 (FHM 1-3). Modificirano prema: Ferrari et al. 2015

$Ca_v2.1$ – o naponu ovisan kalcijski kanal, $Na_v1.1$ – o naponu ovisan natrijski kanal, EAAT – engl. *excitatory amino acid transporter*, GLU^- - glutamat

Otkriće mutacija navedenih gena objašnjava vrlo mali broj slučajeva migrene, no njihovo otkrivanje vrlo je bitno za bolje razumijevanje patogeneze (Burstein et al. 2015). Ostali oblici migrene najvjerojatnije su složeni genetski poremećaji, gdje je više gena odgovorno za pojavu migrene i u kojima se genska osnova isprepliće s okolišnim čimbenicima (Cutrer & Bajwa 2016).

6. Dijagnoza migrene

Dijagnoza migrene postavlja se na temelju kliničke slike odnosno dijagnostičkih kriterija postavljenih od strane Međunarodnog društva za glavobolju (Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS) 2013). Postoje dva tipa migrene – migrena bez aure i migrena s aurom, za koje su dijagnostički kriteriji navedeni u tablici 1.

Tablica 1. Dijagnostički kriteriji migrene bez aure i migrene s aurom. Prema: Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS) 2013

Migrena bez aure	Migrena s aurom
A. Barem 5 napadaja koji zadovoljavaju B do D	A. Barem dva napadaja koji zadovoljavanju B i C
B. Napadaj glavobolje traje 4 – 72 sata (bez liječenja ili uz neuspješno liječenje)	B. Jedan ili više od sljedećih potpuno reverzibilnih simptoma aure: 1. vidni 2. senzorički 3. govorni/jezični 4. motorički 5. bulbarni 6. retinalni
C. Glavobolja ima barem dvije od navedenih karakteristika: 1. unilateralna lokalizacija 2. pulsirajući karakter 3. umjerenog do jakog intenziteta boli 4. pogoršavanje boli pri svakodnevnoj tjelesnoj aktivnosti (hod, penjanje uz stepenice)	C. Barem dvije od sljedećih karakteristika: 1. barem jedan simptom aure se širi postupno tijekom 5 minuta, i/ili dva ili više simptoma se jave nakon 2. svaki simptom aure traje 5 do 60 minuta

	3. barem jedan simptom aure je unilateralan 4. uz auru ili nakon aure unutar 60 minuta se javlja glavobolja
D. tijekom epizode glavobolje javlja se barem 1 od simptoma: 1. mučnina, povraćanje, oboje 2. fotofobija i fonofobija	D. Ne može se postaviti dijagnoza druge primarne glavobolje po ICHD-3 kriterijima uz isključenu tranzitornu ishemijsku ataku
E. Ne može se postaviti dijagnoza druge primarne glavobolje po ICHD-3 kriterijima	

Glavobolja koja se javlja 15 ili više dana mjesečno tijekom više od 3 mjeseca, a od toga 8 ili više dana karaktera migrenske glavobolje dijagnosticira se kroničnom migrenom – tablica 2 (Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS) 2013).

Tablica 2. Dijagnostički kriteriji kronične migrene. Prema: Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS) 2013

Kronična migrena
A. Glavobolja koja se javlja 15 ili više dana u mjesecu dulje od 3 mjeseca i koja zadovoljava B i C
B. javlja se u bolesnika koji je imao barem 5 napadaja koji zadovoljavaju kriterije B-D za *Migrenu bez aure* ili kriterije B i C za *Migrenu s aurom*
C. tijekom 8 ili više dana 3 ili više mjeseca zadovoljava sljedeće kriterije 1. C i D za M*igrenu bez aure* 2. B i C za *Migrenu s aurom* 3. bol se umanjuje primjenom triptana ili derivata ergot alkaloida
D. Ne može se postaviti dijagnoza druge primarne glavobolje po ICHD-3 kriterijima

Specifični dijagnostički testovi za migrenu ne postoje, a slikovne metode u većini slučajeva nisu potrebne. Prema smjernicama *American Academy of Neurology*, korištenje radioloških slikovnih metoda (MSCT, MR), preporučuje se samo ukoliko se nađe abnormalan neurološki status bolesnika te kod bolesnika koji imaju atipičnu kliničku sliku glavobolje, ili glavobolje koje se ne mogu svrstati ni u migrensku glavobolju niti u neku drugu primarnu glavobolju (Silberstein 2000).

Diferencijalna dijagnoza migrene bez aure uključuje prvenstveno tenzijsku glavobolju, dok diferencijalna dijagnoza migrene s aurom uključuje i tranzitornu ishemijsku ataku i parcijalnu epileptičku ataku. Pri postavljanju dijagnoze migrene s aurom može nam pomoći karakter simptoma aure (prisutnost pozitivnih fenomena koje slijede negativni fenomeni), redoslijed njihovog nastupa, progresije, trajanja te eventualno postojanje pridruženih simptoma (Cutrer & Bajwa 2016).

7. Terapija migrene

Terapija migrenske glavobolje prema preporukama EFNS dijeli se na abortivnu i profilaktičku terapiju (Evers et al. 2009). Razina preporuke za pojedine lijekove razrađena je prema EFNS smjernicama u tri razine (Brainin et al. 2004).

- Razina A – lijek je učinkovit, neučinkovit ili štetan, što je dokazano barem jednim uvjerljivim istraživanjem prve razine (prospektivno, randomizirano, dvostruko slijepo kliničko istraživanje u reprezentativnom uzorku populacije ili sustavni pregled prospektivnih, randomiziranih, dvostruko slijepih kliničkih istraživanja u reprezentativnom uzorku populacije) ili s dva dosljedna, uvjerljiva istraživanja druge razine (prospektivno, kohortno, dvostruko slijepo istraživanje u reprezentativnom uzorku populacije ili randomizirano, kontrolirano istraživanje u reprezentativnom uzorku populacije)
- Razina B – lijek je vjerojatno učinkovit, neučinkovit ili štetan, što je dokazano barem jednim uvjerljivim istraživanjem druge razine ili nadmoćnim dokazima razine tri (sva ostala kontrolirana istraživanja u reprezentativnom uzorku populacije gdje je očekivani ishod neovisan o liječenju bolesnika)
- Razina C – lijek je vjerojatno učinkovit, neučinkovit ili štetan, što je dokazano barem dvama istraživanjima razine tri

7.1 Abortivna terapija migrene – podrazumijeva prekidanje glavobolje u što kraćem vremenu. Odabir lijeka i način njegove primjene ovise o kliničkoj slici, tj. jačini glavobolje, o tome je li ona povezana s dodatnim simptomima, kao što su mučnina i povraćanje, i samom zdravstvenom stanju bolesnika – prisutnost kardiovaskularnih i/ili drugih bolesti, trudnoće. Simptomatska terapija najbolje djeluje ukoliko se daje rano, odmah pri pojavi glavobolje, s time da je djelotvornija jedna velika doza, od više manjih (Bajwa & Smith 2016).

Pri liječenju slabije do umjerene glavobolje bez mučnine i povraćanja prepisuju se nesteroidni protuupalni lijekovi (NSAIL), peroralno. Ukoliko je glavobolja praćena mučninom i povraćanjem koriste se, uz NSAIL, i antiemetici parenteralno (Becker 2015).

Umjerena do jaka glavobolja bez mučnine i povraćanja liječi se specifičnim lijekovima – triptanima u oralnoj primjerni ili kombinacijom triptana i NSAIL-a (sumatriptan i naproksen) (Becker 2015).

Pri umjerenoj do jakoj glavobolji s mučninom i povraćanjem indicirana je primjena triptana supkutano ili intranazalno (Bajwa & Smith 2016).

Ukoliko jačina glavobolje varira od napada do napada, bolesnike se educira i prepisuju im se 2 ili više lijeka, oralno ili parenteralno, koje oni koriste po potrebi (Taylor & Kaniecki 2011).

U trudnoći je kontraindicirana upotreba svih lijekova koji se koriste u liječenju migrene osim paracetamola te aspirina i ibuprofena u drugom tromjesečju. Triptani se smiju koristiti uz konsenzus specijalista, a ako je opasnost za dijete zbog napada i povraćanja veća od opasnosti koje nosi korištenje triptana (Evers et al. 2009).

Za liječenje u dječjoj dobi i liječenje adolescenta smiju se koristiti ibuprofen i paracetamol iz skupine NSAIL-a, domperidon iz skupine antiemetika i sumatriptan nazalno iz skupine triptana (Evers et al. 2009).

7.1.1 Analgetici – Lijekovi prvog izbora pri pojavi slabije do umjerene migrenske glavobolje jesu analgetici. Neki bolesnici dobro reagiraju već na upotrebu acetilsalicilne kiseline, dok je kod ostalih potrebna primjena drugih analgetika, kao što su NSAIL ili paracetamol. Dokazano je da su pri liječenju akutnih epizoda migrene djelotvorni acetilsalicilna kiselina, ibuprofen, fenazon, metamizol, diklofenak, naproksen i paracetamol. Studije su pokazale i da se kombinacijom više lijekova iz skupine analgetika postiže brži i bolji terapijski učinak. Također, studije pokazuju da kombinacija acetilsalicilne kiseline i paracetamola s kofeinom ima bolji učinak od samih analgetika (Evers et al. 2009).
Indometacin se pokazao kao potentan lijek u prekidu napada migrene, a ako se koristi u obliku supozitorija, pogodan je za liječenje migrene praćene mučninom i povraćanjem.
Paracetamol, osim što prekida samu glavobolju, djeluje terapijski umanjujući i fotofobiju i fonofobiju (Lipton et al. 2000).

Budući da dosad nisu provedena komparativna istraživanja o učinkovitosti pojedinih analgetika, u praksi stoji pravilo da, ukoliko se bolesnikovo stanje ne poboljša nakon primjene jednog analgetika, liječnik prepisuje neki drugi lijek iz te skupine.

Kako bi se spriječila pojava glavobolje inducirane prekomjernim korištenjem lijekova, korištenje analgetika ne smije biti češće od 15 dana u jednom mjesecu, a kombinacije analgetika ne smiju se uzimati češće od 10 dana u mjesecu (Bajwa & Smith 2016).

Doze i razina preporuke za primjenu NSAIL-a u indikaciji migrene te njihove nuspojave prikazane su u tablici 3.

Tablica 3. Nespecifična abortivna terapija migrene. Prema: Evers et al. 2009

Nespecifična abortivna terapija migrene - NSAID			
Lijek	**Doza (mg)**	**Razina preporuke**	**Nuspojave**
Acetilsalicilna kiselina	1000 (peroralno i intravenski)	A	Gastrointestinalne nuspojave, povećan rizik od krvarenja
Ibuprofen	200 – 800	A	Jednako kao ASA
Naproksen	500 – 1000	A	Jednako kao ASA
Diklofenak	50 – 100	A	Jednako kao ASA
Paracetamol	1000 (peroralno i supozitorij)	A	Oprez pri bubrežnom i jetrenom zatajenju
Metamizol	1000 (peroralno)	B	Povećan rizik od agranulocitoze

7.1.2 Triptani (5-HT 1b/1d agonisti) – Triptane ubrajamo u specifične lijekove koji se koriste u liječenju migrene, a koji djeluju na patofiziološke mehanizme uključene u migrenu: inhibiraju otpuštanje vazoaktivnih peptida i time smanjuju razinu CGRP-a utječući na vazodilataciju, inhibiraju otpuštanje supstance P utječući na neurogenu inflamaciju, a utječu i na centralnu transmisiju nociceptivnog signala (Tfelt-Hansen et al. 2000) – slika 2. Među predstavnike triptana ubrajamo sumatriptan, zolmitriptan, naratriptan, rizatriptan, almotriptan, eletriptan i frovatriptan, a svi su dokazano djelotvorni u liječenju migrene. Na hrvatskom tržištu dostupni su sumatriptan, zolmitriptan i rizatriptan. Sumatriptan se može primijeniti supkutano, nazalno, peroralno i transdermalno. Najbrži učinak i najbolji efekt postiže se supkutanom primjenom, a najmanje nuspojava veže se uz nazalnu primjenu. Od češćih nuspojava zapaženo je crvenilo na mjestu supkutane primjene, pritisak u prsima, crvenilo, slabost i ošamućenost i parestezije (Tfelt-Hansen 1998). Zolmitriptan postoji u peroralnom i intranazalnom obliku, a kao neželjeni učinici mogu se javiti mučnina, omamljenost, parestezije, umor i pritisak u prsima i vratu (Bajwa & Smith 2016). Rizatriptan se primjenjuje peroralno. Omamljenost, umor, mučnina i somnolencija mogu se javiti kao nuspojave, a jačina simptoma ovisi o dozi lijeka (Teall et al. 1998). Doze i razina preporuke za primjenu triptana prikazane su u tablici 4.

Tablica 4. Specifična abortivna terapija migrene. Prema: Evers et al. 2009

Specifična abortivna terapija migrene - triptani			
Lijek	**Doza (mg)**	**Razina preporuke**	**Dodatni komentari**
Sumatriptan	25, 50, 100 (peroralno) 25 (supozitorij) 10, 20 (intranazalno) 6 (supktano)	A	
Zolmitriptan	2,5, 5 (peroralno) 2,5, 5 (intranazalno)	A	

Naratriptan	2,4 (peroralno)	A	slabija, ali duža djelotvornost od sumatriptana
Rizatriptan	10 (peroralno)	A	
Almotriptan	12,5 (peroralno)	A	manje nuspojava od sumatriptana
Eletriptan	20, 40 (peroralno)	A	može se dati i doza od 80 mg
Frovatriptan	2,5 (peroralno)	A	slabija, ali duža djelotvornost od sumatriptana

Triptani će najbolji učinak postići ako se lijek aplicira neposredno po početku glavobolje. Učinkovitost triptana je manja ako se koriste nakon pojave alodinije kože, dok se za vrijeme trajanja aure po smjernicama ne primjenjuju. Ukoliko se nakon prve doze triptana ne postigne nikakvo smanjenje simptoma, druga doza se smatra beskorisnom i ne primjenjuje se (Evers et al. 2009).

Budući da je zapažena pojava glavobolje inducirane lijekovima nakon korištenja triptana, danas je dozvoljena primjena lijeka do 10 dana u mjesecu (Evers et al. 2009; Katsarava et al. 2001).

Upotreba triptana kontraindicirana je kod bolesnika koji boluju od neregulirane arterijske hipertenzije, koronarne bolesti srca, preboljelog moždanog udara, Raynauldove bolesti, zatajenja bubrega i jetre i kod trudnica i žena koje doje (Evers et al. 2009).

7.1.3 Antiemetici – Za liječenje vegetativnih simptoma u migreni i ublažavanje same glavobolje koriste se i antiemetici parenteralno. Klorpromazin, metoklopramid primjenjuju se u terapiji

odraslih, a domperidon kod djece (Evers et al. 2009). Djelujući na dopaminske receptore, oni uspješno umanjuju mučninu i povraćanje.
Doze, nuspojave, kontraindikacije i razina preporuke za primjenu antiemetika u migreni prikazane su u tablici 5.

Tablica 5. Antiemetici u terapiji migrene - doze, razina preporuke, nuspojave i kontraindikacije
Prema: Evers et al. 2009

Ostala terapija - antiemetici			
Lijek	**Doza (mg)**	**Razina preporuke**	**Nuspojave i kontraindikacije**
Metoklopramid	10-20 (peroralno) 20 (supozitorij) 10 (intramuskularno, intravenozno,supkutano)	B	diskinezije; kontraindindicirana primjena kod djece i u trudnoći
Domperidon	20-30 (peroralno)	B	dozvoljena primjena kod djece

7.1.4 Opioidi – Opioidi se ne bi trebali koristiti u liječenju migrene, osim kada su svi ostali lijekovi nedjelotvorni. Oni nisu toliko učinkoviti kao ostali specifični lijekovi koji se uobičajeno koriste, a vežu se uz nastanak kronične migrene i glavobolje inducirane prekomjernom upotrebom lijekova (Bajwa & Smith 2016).

7.1.5 Liječenje u hitnim slučajevima – Izuzetno jaka glavobolja praćena mučninom i povraćanjem, a koja ne reagira na uobičajenu abortivnu terapiju, liječi se parenteralnim pripravcima lijekova. Koristi se acetilsalicilna kiselina u dozi od 1000mg intravenski uz antiemetik (metoklopramid ili kloropromazin) parenteralno. Alternativno se može primijeniti 6 mg sumatriptana supkutano (Evers et al 2009). Uz standardnu abortivnu terapiju, preporučuje se

aplicirati deksametazon parentaralno, kako bi se umanjila mogućnost rane pojave rekurentne glavobolje (Colman et al. 2008).

7.2 Profilaktičko liječenje migrene – prepisuje se bolesnicima kako bi se spriječila ili umanjila učestalost pojave i jačina simptoma. Profilaktičko liječenje migrene trebalo bi započeti ukoliko:

- glavobolje bitno umanjuju kvalitetu života (obiteljskog i profesionalnog)
- glavobolje se javljaju dva puta mjesečno ili češće
- abortivno liječenje je nedovoljno djelotvorno
- javljaju se česte, dugotrajne i neugodne aure (Evers et al. 2009)

Bitno je naglasiti da uvođenje profilaktičke terapije liječnik treba raspraviti s bolesnikom, kojeg treba upoznati s mogućim neželjenim učincima terapije, prilagoditi lijek i dozu svakom individualnom bolesniku (Evers et al. 2009). Glavni ciljevi profilaktičke terapije su umanjiti učestalost i trajanje glavobolje, poboljšati kvalitetu života bolesnika i spriječiti progresiju i prelazak epizodične migrene u kroničnu. Profilaktička terapija trebala bi također biti uvedena ukoliko bolesnik boluje od specifične forme migrene koja može dovesti do trajnih neuroloških oštećenja, npr. hemiplegična migrena, bazilarna migrena, perzistentna aura bez migrenskog infarkta, migrenski infarkt (Silberstein 2000).
U trudnoći je preporuka koristiti samo magnezij i metoprolol (Goadsby et al. 2008), a u djetinjstvu i adolescenciji može se dati flunarizin, propranolol ili topiramat (Evers et al. 2009).
U profilaktičnom liječenju migrene koriste se pojedini lijekovi iz skupina antihipertenziva, antidepresiva, antiepileptika i nesteroidnih antiinflamatornih lijekova.

7.2.1 Antihipertenzivi – U profilaktičkom liječenju migrene najučinkovitijima su se pokazali beta blokatori. Osim beta blokatora mogu se koristiti još i blokatori kalcijskih kanala (Evers et al. 2009).
Beta blokatori metoprolol, propranolol i timolol se najčešće koriste, dok je učinak bisoprolola i atenolola manje uvjerljiv (Bajwa & Smith 2016).

Blokatori kalcijskih kanala se također koriste u profilaktičkom liječenju migrene, a flunarizin je jedini dokazano učinkovit (Evers et al. 2009). Pri korištenju blokatora kalcijskih kanala može se razviti tolerancija te se tada doza lijeka treba povećati (Jónsdóttir et al. 1987).

7.2.2 Antidepresivi – Jedini antidepresiv koji se sustavno koristi u preventivnom liječenju migrene je amitriptilin. Ukoliko ovaj lijek ne djeluje, kao drugi izbor se može koristiti i venlafaksin, za čiju učinkovitost postoji manje dokaza (Evers et al. 2009).

7.2.3 Antiepileptici – Valproat i topiramat se koriste u profilaktičnom liječenju epizodične migrene. Pri korištenju topiramata u profilaktičkoj terapiji mogu se javiti nuspojave koje uključuju parestezije, umor, anoreksiju, proljev, gubitak na težini, zaboravljivost, poteškoće pri prisjećanju i mučninu. Upotreba valproata povezana je s razvojem policistoze jajnika u žena, a zbog njegove teratogenosti, ovaj lijek nikako ne smiju koristiti trudnice (Bajwa & Smith 2016).

7.2.4 NSAIL – Acetilsalicilna kiselina, naproksen i tolfenamična kiselina mogu se koristiti u preventivnom liječenju migrene (Evers et al. 2009).

Doze lijekova koji su dokazano djelotvorni u profilaksi migrene, uz razine preporuke, prikazani su tablici 6.

Tablica 6. Profilaktička terapija migrene. Prema: Evers et al. 2009

Profilaktička terapija migrene		
Lijek	**Dnevna doza (mg)**	**Razina preporuke**
Beta blokatori		
Metoprolol	50 – 200	A
Propranolol	40 – 240	A
Bisoprolol	5 – 10	B
Blokatori kalcijskih kanala		
Flunarizin	5 – 10	A

Antidepresivi		
Amitriptilin	50 – 150	B
Venlafaksin	75 – 150	B
Antiepileptici		
Topiramat	25 – 100	A
Valproat	500 – 1800	A
NSAIL		
Acetilsalicilna kiselina	300	C
Naproksen	2 x 250 – 500	B

Neovisno o izboru lijeka, postoje principi koji se slijede i koji povećavaju učinkovitost terapije te smanjuju neželjene učinke:

- terapija započinje s niskom dozom lijeka koja se postepeno povećava do pojave terapijskog učinka, do maksimalne preporučene doze ili do doze pri kojoj nastanu bolesniku neprihvatljive nuspojave
- liječenje se treba provoditi dovoljno dugo (barem 3 mjeseca) prije ocjene terapijskog učinka
- abortivna terapija (analgetici, triptani) ne smije se prekomjerno koristiti
- korištenje valproata trebalo bi se izbjegavati kod žena generativne dobi (Bajwa & Smith 2016).

Profilaktičko liječenje migrene smatra se učinkovitim ukoliko se učestalost pojave glavobolje smanji za 50% u praćenju od barem tri mjeseca (Evers et al. 2009).

7.2.5 Nefarmakološko profilaktičko liječenje migrene – Osim medikamentne terapije, u preventivne postupke ubraja se i promjena načina života koja uključuje higijenu spavanja, redovite obroke, tjelovježbu te izbjegavanje poznatih okidača glavobolje u cilju smanjenja učestalosti migrene.

Korištenje tehnika kao što su vježbe relaksacije, kognitivno-bihevioralne tehnike, biofeedback, akupunktura i transkutana električna stimulacija živaca (TENS) mogu također doprinijeti prevenciji migrenske glavobolje (Bajwa & Smith 2016).

8. Zaključak

Migrenska glavobolja jedna je od najčešćih glavobolja u općoj populaciji od koje boluje 15% stanovništva Europske unije (Stovner et al. 2010.), koja uz onesposobljavajuće simptome izrazito ruši kvalitetu života oboljelih (Menken et al. 2000).

Jedna od glavnih karakteristika ove bolesti jest ta, što se klinička slika kod bolesnika razlikuje, uključujući unilateralnu ili bilateralnu onesposobljavajuću glavobolju, kojoj može prethoditi jedna od aura (vizualna, somatosenzorna, disfazija, dizartrija) u kombinaciji s vegetativnim smetnjama (mučnina i povraćanje) te foto/fono ili osmofobija. Mnogi zdravstveni poremećaji, uključujući tranzitorne ishemičke i parcijalne epileptičke atake, mogu uzrokovati simptome koji su dio kliničke slike migrenske glavobolje, što posljedično rezultira širokom diferencijalnom dijagnozom. Nasuprot tome, dijagnoza migrenske glavobolje bazirana je na kliničkim kriterijima, što zahtijeva znanje i iskustvo liječnika (Silberstein 2000; Cutrer & Bajwa 2016; Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS) 2013).

Terapija migrene, kako abortivna tako i profilaktička, je kompleksna, a učinkovitost pojedinih lijekova u pojedinog bolesnika varira. Uvođenje, održavanje i mijenjanje terapije stoga iziskuje s jedne strane široko znanje i iskustvo liječnika, a s druge strane odgovornost i disciplinu bolesnika. Zbog toga je suradnja i uspješna komunikacija između bolesnika i liječnika, ali i bolesnikove obitelji veoma važna za postizanje učinkovitosti terapije (Evers et al. 2009).

Nadalje, ne smije se gubiti iz vida niti socioekonomski aspekt ovog poremećaja. Dijagnostika i liječenje migrenske glavobolje predstavlja s jedne strane znatan financijski izdatak, kako za zdravstveni sustav, tako i za samog bolesnika, a česte promjene terapije, uvođenje novih lijekova te dugoročno potrebna skrb za bolesnika dodatno opterećuju zdravstveni sustav u državnim, ali i svjetskim okvirima. Osim neposrednih troškova koje donose dijagnostika i liječenje, migrenska glavobolja ima negativan ekonomski učinak zbog smanjene radne sposobnosti oboljelih i izostanaka s posla (Linde et al. 2012).

Osim u ekonomskoj, nemali utjecaj migrene manifestira se i u socijalnoj sferi. Ova recidivirajuća bolest značajno smanjuje kvalitetu života oboljelih, budući da im ograničava obavljanje svakodnevnih aktivnosti. Time izravno utječe kako na bližu tako i na daljnju okolinu, a prije svega na obitelj bolesnika. Tako se posljedice migrene reflektiraju u svim područjima života: obiteljskom, profesionalnom i društvenom te rezultiraju nezadovoljstvom vlastitim postignućima

u svim tim sferama i stvaraju osjećaj nemoći i bezizlaznosti, čime se stvara začarani krug s negativnim posljedicama (Menken et al. 2000).

Stoga je sveobuhvatni pristup rješavanju ovoga problema veoma važan te je edukacijom, kako opće populacije, tako i bolesnika te podizanjem zdravstvene skrbi na višu razinu, uz stalnu podršku bolesnicima koji pate od migrene, neophodan za oblikovanje zdravijeg društva.

9. Zahvale

Zahvaljujem svome mentoru, prof.dr.sc. Damiru Petraviću, na pomoći pruženoj pri odabiru teme za ovaj rad, stručnim savjetima i vodstvu tijekom pisanja te velikoj pomoći pri završavanju rada. Također želim zahvaliti svojoj obitelji, Luki, prijateljima i kolegama na pruženoj podršci, savjetima, razumijevanju i potpori tijekom svih šest godina studija.

10. Literatura

1. Ayata C, Jin H, Kudo C, Dalkara T, Moskowitz M. Suppression of Cortical Spreading Depression in Migraine Prophylaxis. Ann Neurol. 2006;59(4):652-61.
2. Bajwa ZH, Smith JH. Acute treatment of migraine in adults. U: UpToDate, Post TW ur. UpToDate [Internet]. Waltham, MA: UpToDate; 2016 [Pristupljeno 21.4.2016]. Dostupno na: http://www.uptodate.com/contents/acute-treatment-of-migraine-in-adults?source=search_result
3. Bajwa ZH, Smith JH. Preventive treatment of migraine in adults. U: UpToDate, Post TW ur. UpToDate [Internet]. Waltham, MA: UpToDate; 2016 [Pristupljeno 21.4.2016]. Dostupno na: http://www.uptodate.com/contents/preventive-treatment-of-migraine-in-adults?source=search_result&search=preventive+treatment+migraine&selectedTitle=1~150
4. Becker WJ. Acute Migraine Treatment in Adults. Headache. 2015;55(6):778-93.
5. Brainin M, Barnesb M, Baronc JC, Gilhusd NE, Hughese R, Selmajf K, et al. Guidance for the preparation of neurological management guidelines by EFNS scientific task forces – revised recommendations 2004*. Eur J Neurol. 2004;11(9):577–81.
6. Burstein R, Noseda R, Borsook D. Migraine: Multiple Processes, Complex Pathophysiology. JNeurosci. 2015;35(17):6619-29.
7. Burstein R, Yarnitsky D, Goor-Aryeh I, Ransil BJ, Bajwa ZH. An association between migraine and cutaneous allodynia. Ann Neurol. 2000;47(5):614-24.
8. Chawla J. Migraine Headache. U: Medscape, Lutsep HL ur. Medscape [Internet] New York, NY: Medscape; 2016 [Pristupljeno 21.3.2016] Dostupno na: http://emedicine.medscape.com/article/1142556-overview
9. Colman I, Friedman BW, Brown MD, Innes GD, Grafstein E, Roberts TE, et al. Parenteral dexamethasone for acute severe migraine headache: meta-analysis of randomised controlled trials for preventing recurrence. BMJ. 2008;336(7657):1359-61.

10. Cutrer FM, Bajwa ZH. Pathophisiology, clinical manifestations, and diagnosis of migraine in adults. U: UpToDate, Post TW ur. UpToDate [Internet]. Waltham, MA: UpToDate; 2016 [Pristupljeno 21.3.2016]. Dostupno na: http://www.uptodate.com/contents/pathophysiology-clinical-manifestations-and-diagnosis-of-migraine-in-adults?source=search_result&search=migraine&selectedTitle=2~150
11. Cutrer FM, Huerter K. Migraine aura. Neurologist. 2007;13(3):118-25.
12. Di Lorenzo C, Grieco GS, Santorelli FM. Migraine headache: a review of the molecular genetics of a common disorder. J Headache Pain. 2012;13(7):571–80.
13. Dichgans M, Freilinger T, Eckstein G, Babini E, Lorenz-Depiereux B, Biskup S, et al. Mutation in the neuronal voltage-gated sodium channel SCN1A in familial hemiplegic migraine. Lancet. 2005;366(9483):371–7.
14. Durham PL. CGRP-receptor antagonists--a fresh approach to migraine therapy? N Engl J Med. 2004;350(11):1073-5.
15. Evers S, Afra J, Frese A, Goadsby PJ, Linde M, May A, Sandor PS. EFNS guideline on the drug treatment of migraine – revised report. Eur J Neurol. 2009;16:968–81.
16. Ferrari MD, Klever RR, Terwindt GM, Ayata C, van den Maagdenberg AMJM. Migraine pathophysiology: lessons from mouse models and human genetics. Lancet Neurol. 2015;14:65–80.
17. Garza I, Schwedt TJ. Chronic migraine. U: UpToDate, Post TW ur. UpToDate [Internet]. Waltham, MA: UpToDate; 2016 [Pristupljeno 5.3.2016]. Dostupno na: http://www.uptodate.com/contents/chronic-migraine?source=search_result&search=migraine&selectedTitle=6~150
18. Goadsby PJ, Goldberg J, Silberstein SD. Migraine in pregnancy. Br Med J. 2008;336(7659):1502–4.
19. Goadsby PJ, Lipton RB, Ferrari MD. Migraine--current understanding and treatment. N Engl J Med. 2002;346(4):257-70.

20. Hansen JM, Lipton RB, Dodick DW, Silberstein SD, Saper JR, Aurora SK, et al. Migraine headache is present in the aura phase: a prospective study. Neurology. 2012;79(20):2044-9.
21. Hargreaves RJ, Shepheard SL. Pathophysiology of migraine--new insights. Can J Neurol Sci. 1999;26(3):12-9.
22. Harriott AM, Schwedt TJ. Migraine is Associated With Altered Processing of Sensory Stimuli. Curr Pain Headache Rep. 2014;18(11):458.
23. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS). The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition (beta version). Cephalalgia. 2013;33(9):629-808.
24. Hirtz D, Thurman DJ, Gwinn-Hardy K, Mohamed M, Chaudhuri AR, Zalutsky R. How common are the "common" neurologic disorders? Neurology. 2007;68(5):326-37.
25. Hoskin KL, Lambert GA, Donaldson C, Zagami AS. The 5-hydroxytryptamine 1 B / 1 D / 1 F receptor agonists eletriptan and naratriptan inhibit trigeminovascular input to the nucleus tractus solitarius in the cat. Brain Res. 2004;998:91-9.
26. Jónsdóttir M, Meyer JS, Rogers RL. Efficacy, side effects and tolerance compared during headache treatment with three different calcium blockers. Headache. 1987;27:364-9.
27. Katsarava Z, Fritsche G, Muessig M, Diener HC, Limmroth V. Clinical features of withdrawal headache following overuse of triptans and other headache drugs. Neurology. 2001; 57(9):1694–8.
28. Kelman L. The premonitory symptoms (prodrome): a tertiary care study of 893 migraineurs. Headache. 2004;44(9):865-72.
29. Lauritzen M. Cortical spreading depression in migraine. Cephalalgia. 2001;21(7):757-60.
30. Linde M. Migraine: a review and future directions for treatment. Acta Neurol Scand. 2006;114(2):71–83.
31. Linde M; Gustavsson A, Stovner LJ, Steiner TJ, Barré J, Katsarava Z. The cost of headache disorders in Europe: the Eurolight project. Eur J Neurol. 2012;19(5):703-11.

32. Lipton RB, Baggish JS, Stewart WF, et al. Efficacy and safety of acetaminophen in the treatment of migraine: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled, population-based study. Arch Intern Med. 2000;160(22):3486.
33. 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.
34. Menken M, Munsat TL, Toole JF. The Global Burden of Disease StudyImplications for Neurology. Arch Neurol. 2000;57(3):418-20
35. Natoli JL, Manack A, Dean B, Butler Q, Turkel CC, Stovner L, et al. Global prevalence of chronic migraine: a systematic review: Cephalgia. 2010;30(5):599-609.
36. Nye BL, Thadani VM. Migraine and Epilepsy: Review of the Literature. Headache. 2015;55(3):359-80.
37. Ophoff RA, Terwindt GM, Vergouwe MN, Eijk R, Oefner PJ, Hoffman SMG et al. Familial Hemiplegic Migraine and Episodic Ataxia Type-2 Are Caused by Mutations in the Ca^{2+} Channel Gene CACNL1A4. Cell. 1996;87(3):543-52.
38. Russell MB, Ducros A. Sporadic and familial hemiplegic migraine: pathophysiological mechanisms, clinical characteristics, diagnosis, and management. Lancet. 2011;10(5):457-70.
39. Silberstein SD, Dodick DW. Migraine Genetics: Part II. Headache. 2013;53(8):1218-29.
40. 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. 2000;55(6):754-62.
41. Stovner LJ, Zwart JA, Hagen K, Terwindt GM, Pascual J. Epidemiology of headache in Europe. Eur J Neurol. 2006;13(4):333-45.
42. Stovner LJ, Andree C. Prevalence of headache in Europe: a review for the Eurolight project. J Headache Pain. 2010;11(4): 289–99.
43. Taylor FR, Kaniecki RG. Symptomatic treatment of migraine: when to use NSAIDs, triptans, or opiates. Curr Treat Options Neurol. 2011;13(1):15-27.

44. Teall J, Tuchman M, Cutler N, Gross M, Willoughby E, Smith B, et al. Rizatriptan (MAXALT) for the acute treatment of migraine and migraine recurrence. A placebo-controlled, outpatient study. Rizatriptan 022 Study Group. Headache. 1998;38(4):281-7.
45. Tfelt-Hansen P, De Vries P, Saxena PR. Triptans in migraine: a comparative review of pharmacology, pharmacokinetics and efficacy. Drugs. 2000;60(6):1259-87.
46. Tfelt-Hansen P. Efficacy and adverse events of subcutaneous, oral, and intranasal sumatriptan used for migraine treatment: a systematic review based on number needed to treat. Cephalalgia. 1998;18(8):532-8.
47. Woods RP, Iacoboni M, Mazziotta JC. Brief report: bilateral spreading cerebral hypoperfusion during spontaneous migraine headache. N Engl J Med. 1994;331(25):1689-92.
48. Ying G, Fan W, Li N, Wang J, Li W, Tan G, et al. Clinical Characteristics of Basilar-Type Migraine in the Neurological Clinic of a University Hospital. Pain Medicine. 2014;15(7):1230–5.
49. Zivadinov R, Willheim K, Jurjevic A, Sepic-Grahovac D, Bucuk M, Zorzon M. Prevalence of migraine in Croatia: a population-based survey. Headache. 2001;41(8):805-12.

11. Životopis

Rođena sam 11.6.1991. godine u Čakovcu, a trenutno živim u Varaždinu. U razdoblju od 1998. do 2006. godine pohađala sam VI. osnovnu školu Varaždin, nakon čega sam upisala Prvu gimnaziju Varaždin, opći smjer. Srednju školu završila sam akademske godine 2009./2010. te 2010. godine upisala Medicinski fakultet u Zagrebu.