

Sekcija za glavobol - Združenje nevrologov pri
Slovenskem zdravniškem društvu



Uredili:
Bojana Žvan
Marjan Zaletel
Matija Zupan

GLAVOBOL 2019

Ljubljana, april 2019

Sekcija za glavobol - Združenje nevrologov pri Slovenskem zdravniškem društvu
Društvo za preprečevanje možganskih in žilnih bolezni

GLAVOBOL 2019

**zbornik poglavij strokovnega srečanja
in
učbenik za zdravnike, zdravstvene delavce in študente
Medicinske in Zdravstvene fakultete**

Uredniki: Bojana Žvan, Marjan Zaletel in Matija Zupan

Ljubljana, april 2019

GLAVOBOL 2019

Izdalo in založilo: Društvo za preprečevanje možganskih in žilnih bolezni

Uredili: **Bojana Žvan, Marjan Zaletel in Matija Zupan**

Jezikovni pregled: Nina Skube, LPI.si

Oblikovanje in priprava za tisk: Gregor Jurgele

Naklada: 200 izvodov

Maloprodajna cena: 10 €

Ljubljana, april 2019

© Društvo za preprečevanje možganskih in žilnih bolezni

CIP - Kataložni zapis o publikaciji

Narodna in univerzitetna knjižnica, Ljubljana

616.857(075)

616.831-009.7(075)

GLAVOBOL 2019 [Elektronski vir] : zbornik poglavij strokovnega srečanja in učbenik za zdravnike, zdravstvene delavce in študente Medicinske in Zdravstvene fakultete / uredniki Bojana Žvan, Marjan Zaletel in Matija Zupan. - Ljubljana : Društvo za preprečevanje možganskih in žilnih bolezni, 2019

ISBN 978-961-93772-6-0

1. Žvan, Bojana

COBISS.SI-ID 299591680

Izdajo publikacije sta omogočila:

Sekcija za glavobol - Združenje nevrologov pri Slovenskem zdravniškem društvu

Društvo za preprečevanje možganskih in žilnih bolezni

KAZALO

Žvan B.	Uvodne besede	15
Žvan B.	Introductory words	17
Zaletel-Kragelj L.	Recenzija	19
Zaletel-Kragelj L.	Review	21
Hojs Fabjan T.	Smernice za akutno zdravljenje migrene / Guidelines for acute treatment of migraine	23
Vuković Cvetković V., Popit M.	Smernice za preventivno zdravljenje migrene / Guidelines on the migraine preventive treatment	33
Zaletel Mar.	Smernice za uporabo onabotulinum toksina a pri migreni / Guidelines for the use of onabotulinum toxin a in migraine	51
Žvan B.	Nove smernice za preventivo migrene z monoklonskimi protitelesi proti peptidu v povezavi z genom za kalcitonin (povzetek evropskih smernic) / New guidelines for migraine prevention with monoclonal antibodies acting on the calcitonin gene-related peptide (summary of European guidelines)	61
Magdič J., Zaletel Mar., Žvan B.	Kriteriji za preventivno zdravljenje in predstavitev programa za spremljanje bolnikov z migreno z biološkimi zdravili / Criteria for the preventive treatment of patients with migraine with biological drugs and introduction of database for migraine patients	79
Magdič J.	Priporočila za obravnavo trigeminalnih avtonomnih cefalalgij / Guidelines for the management of trigeminal autonomic cephalalgia	85
Zupan Z.	Slovenske smernice za preprečevanje glavobola zaradi čezmerne uporabe zdravil / Slovenian national guidelines on the prevention and treatment of medication overuse headache	93
Morović S., Demarin V.	Smernice za zdravljenje tenzijskih glavobolov / Guidelines for the management of tension type headache	111
Strgar Hladnik M.	Smernice za obravnavo primarnih glavobolov v primarnem zdravstvu / Guidelines for the management of primary headache in primary healthcare	117
Demarin V., Morović S.	Smernice za življenjski slog v preventivi primarnih glavobolov / Lifestyle guidelines for the prevention of primary headaches	133
Požlep G.	Nefarmakološki pristopi za obravnavo primarnih glavobolov / Non-pharmacological approaches for management of primary headaches	141
Visočnik D.	Možganskožilna reaktivnost CGRP pri bolnikih z migreno / Cerebrovascular reactivity CGRP in patients with migraine	147
Zaletel Maj., Kolenc M.	Posnemovalci migrene / Migraine mimics	157
Šoštarič Podlesnik M.	Idiopatska znotrajlobanjska hipo- in hipertenzija / Idiopathic intracranial hypo and hypertension	169

Fabjan A.	Reverzibilni cerebralni vazokonstriktorski sindrom in primarni angiitis osrednjega živčevja / Reversible cerebral vasoconstriction syndrome and primary angiitis of the central nervous system	183
Grad A., Baruca M.	Popoškodbeni glavobol / Post-traumatic headache	197
Vudrag B., Žvan B.	Kronični glavobol zaradi čezmerne rabe zdravil – dva primera / Chronic medication overuse headache – two cases	205
Uležič Paučič D.	Sindrom bolnih stavb in glavobol / Sick building syndrome and headache	209
Štular Ž., Sojer Štular M.	Migrenska avra brez glavobola: predstavitev primera in pregled literature / Migraine aura without headache: a case report and review of the literature	215
Štular Ž., Jevšenak Peršolja M.	Talamična krvavitev – predstavitev primera / Thalamic haemorrhage – case report	219
Šantič K.	Pregled nekaterih nevrotansmitterjev in tarčnih mest za delovanje zdravil v trigeminalnih ganglijah / Review of some neurotransmitters and anti-headache drugs targets in trigeminal ganglia	223
Paljk Likar I., Bregar M., Trojner Bregar A.	Benigna intrakranialna hipertenzija v nosečnosti: prikaz primera / Benign intracranial hypertension in pregnancy: case study	227
Klopčič Spevak M.	Akupresura roke za zmanjšanje tenzijske miofascialne bolečine vratu in ramenskega obroča / Acupressure of the arm to reduce tension myofascial pain of the neck and shoulder girdle	229
Josipović N.	Calpan (kalcifikacije v območju karotidnih arterij na panoramskih radiografijah) – kako pomembna je vloga zobozdravnika pri preprečevanju možganske kapi / Calpan's (calcifications in the area of the carotid arteries on panoramic radiographs) – the importance of the dentist's role in a prevention of stroke	233
Glas K. L., Mahesh S.	Migrena – primer zdravljenja s klasično homeopatijo 2 / Migraine – case treated with classical hahnemannian homeopathy 2	235

SEZNAM AVTORJEV

Mateja Baruca, dr. med.

Univerzitetni klinični center Ljubljana, Nevrološka klinika, Klinični inštitut za klinično nevrofiziologijo,
Zaloška cesta 2, 1525 Ljubljana
E-pošta: mateja.baruca@kclj.si

Manca Bregar

Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci,
Ulica braće Branchetta 20/1, 51000 Rijeka, Croatia
E-pošta: manca.bregar@gmail.com

prof. dr. Vida Demarin, FAAN, FAHA, FEAN, FESO, Fellow of Croatian Academy of Sciences and Arts

Međunarodni institut za zdravlje mozga,
Ulica grada Vukovara 271, 10000 Zagreb, Croatia
E-pošta: vida.demarin@gmail.com

asist. dr. Andrej Fabjan, dr. med.

Univerzitetni klinični center Ljubljana, Nevrološka klinika, Klinični oddelek za vaskularno nevrologijo in intenzivno nevrološko terapijo,
Zaloška cesta 2, 1525 Ljubljana
in
Univerza v Ljubljani, Medicinska fakulteta, Inštitut za fiziologijo,
Zaloška cesta 4, 1000 Ljubljana
E-pošta: andrej.fabjan@mf.uni-lj.si

Katarina Lucija Glas, dr. med., dr. hom. (ECH, IACH)

Zdravstveni dom Litija, Ambulanta za splošno medicinsko pomoč in
Ambulanta SVC Litija,
Partizanska pot 8 A, 1270 Litija
in
Zdravstveno svetovanje K. L. Glas, s. p., Homeopatska medicina,
Slamnikarska cesta 3 B, 1230 Domžale
E-pošta: katarina.glas@gmail.com

izr. prof. dr. Anton Grad, dr. med.

Splošna bolnišnica Izola, Oddelek za interno medicino, dejavnost nevrologije,
Polje 40, 6310 Izola / Isola
in
Univerza na Primorskem,
Titov trg 4, 6000 Koper
E-pošta: anton.grad@sb-izola.si

prof. dr. Tanja Hojs Fabjan, dr. med.

Univerzitetni klinični center Maribor, Oddelek za nevrološke bolezni,
Ljubljanska ulica 5, 2000 Maribor
E-pošta: tanja.hojsfabjan@ukc-mb.si

dr. Marko Jevšek, dr. med.

Univerzitetni klinični center Maribor, Radiološki oddelek,
Ljubljanska ulica 5, 2000 Maribor

Monika Jevšenak Peršolja, dr. med.

Zdravstveni dom Ljubljana, Splošna nujna medicinska pomoč, SNMP Enota,
Bohoričeva ulica 4, 1000 Ljubljana

Nevena Josipović, dr. dent. med

MaeDENTIS Nevena Josipović, dr. dent. med., zasebna zobozdravstvena
ambulanta s koncesijo,
Dvořakova ulica 10, 2000 Maribor
E-pošta: nevena@mae-dentis.si

dr. Milica Klopčič Spevak, dr. med.

Univerzitetni rehabilitacijski inštitut Republike Slovenije – Soča,
Linhartova cesta 51, 1000 Ljubljana
E-pošta: milica.klopacic@ir-rs.si

dr. Matej Kolenc, dr. med.

Splošna bolnišnica Novo mesto, Nevrološka ambulanta,
Šmihelska cesta 1, 8000 Novo mesto
E-pošta: kolencm@gmail.com

Vesna Lesjak, dr. med.

Univerzitetni klinični center Maribor, Radiološki oddelek,
Ljubljanska ulica 5, 2000 Maribor
E-pošta: lesjak.vesna@gmail.com

Jožef Magdič, dr. med.

Univerzitetni klinični center Maribor, Oddelek za nevrološke bolezni,
Ljubljanska ulica 5, 2000 Maribor
E-pošta: jozef_magdic@yahoo.com

Seema Mahesh, dr. hom. (IACH)

International Academy of Classical Homeopathy Alonissos, Greece
in
Centre For Classical Homeopathy,
10, 6th Cross Chandra Layout, 560040 Bangalore, India
E-pošta: bhatseema@hotmail.com

doc. dr. Sandra Morović, dr. med.

Poliklinika Aviva,
Nemetova ulica 2, 10000 Zagreb, Croatia
E-pošta: sandra.morovic@poliklinika-aviva.hr

Ivana Paljk Likar, dr. med.

Univerzitetni klinični center Ljubljana, Ginekološka klinika,
Šljajmerjeva ulica 4, 1000 Ljubljana
E-pošta: ivana.paljk@gmail.com

Matjaž Popit, dr. med.

Univerzitetni klinični center Ljubljana, Nevrološka klinika, Klinični oddelek za
vaskularno nevrologijo in intenzivno nevrolško terapijo,
Zaloška cesta 2, 1525 Ljubljana
E-pošta: matjaz54@gmail.com

Gorazd Požlep, dr. med.

Univerzitetni klinični center Ljubljana, Klinični oddelek za anesteziologijo in
intenzivno terapijo operativnih strok,
Zaloška cesta 2, 1525 Ljubljana
E-pošta: gorazd.pozlep@netscape.net

Maja Sojer Štular, dr. med.

PRAVOVID očesna ordinacija in optika d.o.o.,
Ukmarjeva ulica 4, 1000 Ljubljana

Mihaela Strgar Hladnik, dr. med.

Zdravstveni dom Ljubljana, Enota Bežigrad, PE Črnuče,
Primožičeva ulica 2, 1231 Ljubljana-Črnuče
E-pošta: mihaela.strgar-hladnik@zd-lj.si

Kaja Šantić, dr. med.

Univerzitetni klinični center Ljubljana, Nevrološka klinika, Klinični oddelek za
klinično nevrofiziologijo,
Zaloška cesta 2, 1525 Ljubljana
E-pošta: kaja.santic@gmail.com

asist. mag. Marija Šoštarič Podlesnik, dr. med.

Splošna bolnišnica Celje, Nevrolški oddelek,
Oblakova ulica 5, 3000 Celje
E-pošta: manca.sostaric@gmail.com

Živa Štular, dr. med.

Zdravstveni dom Ljubljana, Splošna nujna medicinska pomoč, SNMP Enota,
Bohoričeva ulica 4, 1000 Ljubljana
E-pošta: zivastular@gmail.com

doc. dr. Andreja Trojner Bregar, dr. med.

Univerzitetni klinični center Ljubljana, Ginekološka klinika, Klinični oddelek za perinatologijo,
Šlajmerjeva ulica 4, 1000 Ljubljana
E-pošta: andreja.trojner@kclj.si

Danijela Uležič Paučič, dr. med.

Univerzitetni klinični center Maribor, Center za transfuzijsko medicino,
Ljubljanska ulica 5, 2000 Maribor
E-pošta: danijela.ulezicpaucic@ukc-mb.si

Darja Visočnik, dr. med.

Univerzitetni klinični center Ljubljana, Nevrološka klinika, Klinični oddelek za vaskularno nevrologijo in intenzivno nevrološko terapijo,
Zaloška cesta 2, 1525 Ljubljana
E-pošta: darja.visocnik@kclj.si

Borna Vudrag, dr. med.

Univerzitetni klinični center Ljubljana, Nevrološka klinika, Klinični oddelek za vaskularno nevrologijo in intenzivno nevrološko terapijo,
Zaloška cesta 2, 1525 Ljubljana
E-pošta: borna.vudrag@kclj.si

dr. Vlasta Vuković Cvetković, dr. med.

Rigshospitalet, Danish Headache Center, Department of neurology
Copenhagen, Denmark
E-pošta: vlasta.vukovic@uclmail.net

Majda Zaletel, dr. med.

Splošna bolnišnica Novo mesto, Nevrološka ambulanta,
Šmihelska cesta 1, 8000 Novo mesto
in
SŽ – Železniški zdravstveni dom Ljubljana,
Celovška cesta 4, 1000 Ljubljana
E-pošta: majdamele@yahoo.com

dr. Marjan Zaletel, dr. med.

Univerzitetni klinični center Ljubljana, Kirurška klinika, Klinični oddelek za anesteziologijo in intenzivno terapijo operativnih strok,
Zaloška cesta 2, 1525 Ljubljana
in
Univerzitetni klinični center Ljubljana, Nevrološka klinika, Klinični oddelek za vaskularno nevrologijo in intenzivno nevrološko terapijo,
Zaloška cesta 2, 1525 Ljubljana
E-pošta: marjan.zaletel@kclj.si

prof. dr. Lijana Zaletel-Kragelj, dr. med.

Univerza v Ljubljani, Medicinska fakulteta, Katedra za javno zdravje,
Zaloška cesta 4, 1000 Ljubljana
in
Nacionalni inštitut za javno zdravje,
Trubarjeva cesta 2, 1000 Ljubljana
E-pošta: lijana.kragelj@mf.uni-lj.si

dr. Matija Zupan, dr. med.,

Univerzitetni klinični center Ljubljana, Nevrološka klinika, Klinični oddelek za
vaskularno nevrologijo in intenzivno nevrološko terapijo,
Zaloška cesta 2, 1525 Ljubljana
E-pošta: matija.zupan@kclj.si

prim. prof. dr. Bojana Žvan, dr. med., viš. svet., FESO

Univerzitetni klinični center Ljubljana, Nevrološka klinika, Klinični oddelek za
vaskularno nevrologijo in intenzivno nevrološko terapijo,
Zaloška cesta 2, 1525 Ljubljana
E-pošta: bojana.zvan@kclj.si



»Napredka ne moremo ustaviti. Lahko pa ga preženemo, da gre mimo nas!« N. N.

Bolniki z glavobolom se običajno prvič srečajo z zdravnikom v dežurni ali redni ambulanti zdravnika družinske medicine. Pri obravnavi mora zdravnik družinske medicine najprej ugotoviti, ali gre za glavobol, ki je življenjsko nevaren in zahteva takojšno medicinsko oskrbo, ki mu jo nato tudi nudi. Opredeliti mora, ali je glavobol primarni ali sekundarni in postaviti pravilno diagnozo. Bolniku, ki mu je postavil pravilno diagnozo glavobola, predpiše ustrezno zdravljenje, ga spremlja in ga ob sumu na sekundarni glavobol ali ob neuspešnem zdravljenju napoti k ustreznemu specialistu na sekundarno ali terciarno raven zdravstvenega sistema (M. Strgar-Hladnik).

Prav zaradi navedenega smo se uredniki pričujoče publikacije, poleg migrene, dotaknili tudi tistih vrst glavobolov, ki lahko privedejo do kroničnih, onesposabljaljivih glavobolov, med katere sodijo tako primarni kot nekateri sekundarni glavoboli. Med te gotovo sodi popoškodbeni glavobol. Prevalenca popoškodbenega glavobola je ogromna, po nekaterih raziskavah dosega do 93 %. Večinoma se pojavljajo v obliki migrenskih glavobolov brez avre, manj pogosto v obliki glavobola tenzijskega tipa. Najpogostejše se pojavljajo po blagi poškodbi glave in nihajni poškodbi pri osebah po predhodni poškodbi glave ter s predhodnimi glavoboli. Zato je naloga zdravnika, da po poškodbi glave identificira poškodovance z dejavniki tveganja za kronični popoškodbeni glavobol. Zdravljenje akutnega popoškodbenega glavobola obsega obrazložitev narave glavobola, počitek in protibolečinska zdravila. Cilj zdravljenja akutnega glavobola je preprečiti nastanek kroničnega glavobola (A. Grad).

Tenzijski tip glavobola ima, prav tako kot migrena, velik vpliv na kakovost življenja posameznika, na njegovo čustvovanje, družino, družbo in ekonomsko breme zaradi števila izgubljenih delovnih dni. Pomembno je pravočasno postaviti pravilno diagnozo glavobola tenzijskega tipa in začeti zdravljenje po meri posameznika ter preprečiti razvoj kroničnega glavobola (S. Morović).

Glavobol zaradi čezmernega uživanja zdravil uvrščamo med sekundarne glavobole in predstavlja poslabšanje predhodnega, večinoma primarnega glavobola (največkrat migrene). Nanj posumimo pri bolniku s kroničnim glavobolom, ki čezmerno uživa zdravila za akutno lajšanje glavobola. Včasih ga je težko ločiti od drugih glavobolnih motenj. Smernice zdravljenja temeljijo večinoma na konsenzu strokovnjakov in vključujejo detoksifikacijo, zdravljenje odtegnitvenega glavobola in uvedbo preventivnih zdravil (M. Zupan).

Na srečo lahko v veliki meri sami vplivamo na zmanjšanje stresa, ki je eden najpomembnejših sprožilnih dejavnikov primarnih glavobolov. V prvi vrsti je to zdrav način življenja z dobrimi navadami za sproščanje in organizacijo svojega prostega časa. Z dovolj spanja in z njegovo kakovostjo ter s pravilnimi

prehranskimi navadami lahko znatno vplivamo na zmanjšanje pogostnosti in intenzivnosti glavobolov. Ne nazadnje pa bi morali izbirati takšno zaposlitev, ki jo opravljamo z užitkom, saj je potreba po samouresničevanju ena osnovnih življenjskih potreb slehernega človeka (V. Demarin).

Glavni cilj te publikacije je bralce seznaniti z novim zdravljenjem migrene, ki odpira novo upanje za bolnike, ki jim migrena znatno zmanjšuje kakovost življenja. Migrena je razširjena, kronična nevrovaskularna motnja možganov s sočasnimi avtonomnimi učinki, zaradi katere po svetu trpi približno 15 % odraslih oseb. Bolezen ima zaradi pridruženih zapletov, sočasnih bolezni in povečanih zdravstvenih stroškov pomemben vpliv na posameznike, hkrati pa pomeni veliko obremenitev za družbo. Med vsemi boleznimi po svetu migreno uvrščajo na drugo mesto najbolj onesposablajočih bolezni. Nekateri bolniki lahko obvladujejo migrenske napade z zdravili za lajšanje bolečin, pri drugih pa je treba zaradi pogostnosti in resnosti napadov ter vpliva na kakovost življenja uvesti preventivno zdravljenje za zmanjšanje akutnih napadov in čezmerne uporabe protibolečinskih zdravil. Mnogo let je minilo od odkritja prvega zdravila za preventivno zdravljenje migrene, ki je temeljilo na njenih mehanizmih delovanja. Druga zdravila, vključno z zaviralci kalcijevih kanalčkov, antidepresivi, antiepileptiki in antihipertenzivi, so razvili za druge indikacije, ne za migreno, zato je bilo preventivno zdravljenje migrene omejeno. Pogosto je bilo neučinkovito in je povzročalo neželene dogodke, kar je vodilo v nizko stopnjo zaupanja v zdravljenje, poleg tega pa so zdravila začela delovati z zamikom od začetka zdravljenja do kliničnega učinka. Zato smo bolj učinkovito, v migreno usmerjeno preventivno zdravljenje dolgo in težko pričakovali. Danes so na voljo nova biološka zdravila, ki delujejo na peptid v povezavi z genom kalcitonina (CGRP). Kažejo vsaj enako, če ne večjo učinkovitost v primerjavi z dosedanjimi razpoložljivimi oralnimi preventivnimi zdravili, vsekakor pa boljše podatke o varnosti in zaupanju.

Monoklonska protitelesa pomenijo svetlo prihodnost za bolnike z migreno.

Letos januarja so bile objavljene evropske smernice za preprečevanje migrene z uporabo proti-CGRP-monoklonskih protiteles, ki temeljijo na osnovi dokazov, podprtih s kliničnimi študijami in strokovnih mnenj. Zato je monoklonska protitelesa že danes mogoče uvrstiti v priporočila za preprečevanje migrene v vsakdanji klinični praksi.

Nič se ne zgodi z danes na jutri. Do dobrih rezultatov vodi dolga pot. Če želimo imeti boljšo prihodnost, potem je prvi začetek ta, da spremenimo svoje slabe in negativne misli ter jih za vedno izbrišemo iz sebe! Lepe misli nam v življenju odpirajo poti in svobodo, da počasi pridemo do svojega začrtanega cilja.

Prim. prof. dr. Bojana Žvan, dr. med., višja svetnica



"We cannot stop progress. But we can drive it away to pass us!" N. N.

Patients with headache usually meet their doctor for the first time in duty or regular clinic of the general practitioner. The doctor must first establish whether headache is life-threatening and requires immediate medical care that is then offered to the patient. They need to determine whether a headache is a primary or secondary one and establish the right diagnosis. The doctor, who established a correct diagnosis, prescribes a proper treatment, monitors the patient, and in case they suspect a secondary headache or in case of unsuccessful treatment, they send the patient to the specialist at secondary or tertiary level of healthcare system (M. Strgar-Hladnik).

For this reason, editors of the present publication, in addition to migraine, also address the types of headaches that can lead to chronic, incapacitating headaches, which include both, primary and some of the secondary headaches. One of the latter is certainly a post-traumatic headache. Prevalence of the post-traumatic headache is huge, and according to some researches, it reaches up to 93 %. It mostly occurs as migraine headache without aura, and less frequent as tension-type headache. Mostly, it occurs after a mild head trauma and whiplash injury in persons after a previous head trauma and with previous headaches. Therefore, the doctor should identify injured people with risk factors for chronic post-traumatic headache after the head trauma. Treatment of acute post-traumatic headache includes explanation of the nature of headache, rest, and analgesics. The objective of acute headache treatment is to prevent occurrence of a chronic headache (A. Grad).

The same as migraine, tension type headache has a significant influence on individual's quality of life, their feelings, family, society, and economic burden due to the number of lost working days. It is important to timely establish a correct diagnosis of the tension-type headache and start individual treatment and to prevent development of a chronic headache (S. Morović).

Headache due to medication overuse is classified as the secondary headache and represents worsening of mostly primary headache (most often migraine). We suspect it in patients with a chronic headache who excessively take medicine for acute relief of a pre-existing, usually primary headache. Sometimes, it is difficult to distinguish it from other headache disorders. Treatment guidelines are mainly based on the consensus of experts and include detoxification, treatment of withdrawal headache, and introduction of preventive drugs (M. Zupan).

Fortunately, to a large extent we can influence stress reduction, which is one of the most important triggering factors of primary headaches. In the first place, this is a healthy lifestyle with good habits for relaxation and organization of a

free time. With enough sleep, its quality, and proper nutritional habits we can significantly influence reduction of frequency and intensity of headaches. Last but not least, we should choose a job in which we enjoy as the need for self-realization is one of the basic needs of every human being (V. Demarin).

The main objective of this publication is to familiarize readers with a new migraine treatment that presents a new hope for patients whose quality life is significantly influenced by the migraine. Migraine is widespread chronic neuro-vascular brain disorder with concurrent autonomous effects, from which approximately 15 % of adults suffer worldwide. Due to the associated complications, concurrent diseases, and increased healthcare costs, the disease has an important influence on individuals, and at the same time is represents a great burden for society. Among all of the diseases in the world, migraine is classified as the second most disabling disease. Some patients cope with migraine attacks using analgesics, while in some patients a preventive treatment must be introduced due to the frequency and severity of attacks and influence on quality of life in order to reduce acute attacks and excessive use of painkillers. Several years have passed since the discovery of the medicine for preventive migraine treatment that was based on its action mechanisms. Other medicine, including calcium channels blockers, antidepressants, antiepileptics, and antihypertensives were developed for other indications, not for migraine. Therefore, the preventive migraine treatment is often ineffective and caused adverse events, which led to low level of trust in treatment. In addition, this preventive drugs started acting with a delay from the beginning of treatment to clinical effect. Therefore, for a long time we waited for more efficient and migraine-oriented preventive treatment. Today, we have new biological medicines that act on peptide in relation to calcitonin gene (CGRP). They present the same if not greater efficiency in comparison to the presently available oral preventive medicines, but certainly better data on safety and trust.

Monoclonal antibodies represent a bright future for migraine patients.

In January this year, European guidelines for migraine preventing using anti-CGRP-monoclonal antibodies were presented. The guidelines are based on evidence supported by clinical studies and expert opinions. Therefore, monoclonal antibodies can be included in recommendations for migraine prevention in daily clinical practice.

Nothing happens from one day to the next. A long path leads to good results. In order to have a better future, we should start by changing our own bad and negative thoughts and to always erase them from ourselves! Nice thoughts open us paths and freedom in life in order to slowly reach our set objective.

Prim. Prof. Bojana Žvan, M.D., D.Sc., Senior councillor



Zbornik in učbenik srečanja GLAVOBOL 2019 – Učna delavnica za glavobol z mednarodno udeležbo, Ljubljana, 18. april 2019

Glavoboli med motnjami živčnega sistema sodijo med tiste motnje, ki predstavljajo največje breme za prebivalstvo, zaradi česar jih že dolgo uvrščamo med velike javnozdravstvene probleme. V najnovejši študiji o globalnem bremenu bolezni iz leta 2013 se je pokazalo, da so glavoboli v svetovnem merilu tretji najpogostejši vzrok za onesposabljanje prebivalcev, samo migrena pa šesti najpogostejši vzrok. Posledica je slabša kakovost življenja, zanemarljivi pa niso niti finančni stroški, ki jih povzroča ta motnja. Pri ljudeh, ki trpijo zaradi glavobola, lahko trpi njihovo družinsko in družabno življenje, prav tako pa imajo lahko večje ali manjše probleme na delovnem mestu. Dolgoročno prizadevanje za obvladovanje motnje lahko privede tudi do duševnih motenj in bolezni – anksioznost in depresija sta na primer bistveno pogostejši pri ljudeh z migreno kot pri zdravih posameznikih. Zaradi različnih vrst glavobolov so prizadeti ljudje vseh starosti, ras, dohodkov in geografskih območij, breme problema pa se v času povečuje. Pri tem se povečuje problem tako primarnih kot sekundarnih glavobolov, med katerimi je najpogostejši glavobol zaradi prekomerne uporabe zdravil.

Glede na to, da se problem glavobolov povečuje, in glede na to, da se po svetu pojavljajo nove možnosti za obvladovanja problema, je treba posodobiti dosedanje oziroma vpeljati nove smernice. To je tudi prva od skupin tem, obravnavanih v zborniku in učbeniku srečanja GLAVOBOL 2019. Med njimi je na prvem mestu treba omeniti smernice obravnave primarnih glavobolov, med katerimi so smernice za akutno zdravljenje migrene, preventivno zdravljenje migrene, uporabo onabotulinuma toksina A pri migreni, zdravljenje avtonomnih cefalalgij, zdravljenje glavobolov tenzijskega tipa, obravnavo primarnih glavobolov v primarnem zdravstvu in življenjski slog v preventivi primarnih glavobolov. Med smernicami so na vidnem mestu predstavljene tudi nove evropske smernice za preventivno zdravljenje migrene s proti-CGRP monoklonskimi protitelesi.

Naslednji tematski sklop je namenjen sekundarnim glavobolom. Med temami pa so pomembne teme, kot so posnemovalci migrene, idiopatska znotrajlobanjska hipo- in hipertenzija, reverzibilni cerebralni vazokonstriksijski sindrom in cerebralni vaskulitis ter postravmatski glavobol. Posebej je treba omeniti tudi predstavitev smernic za preprečevanje glavobola zaradi čezmernega uživanja zdravil.

Poseben tematski sklop predstavlja seveda ponovno migrena. V zvezi z njo so predstavljene teme kot vpliv peptida v povezavi z genom za kalcitonin (CGRP) na možgansko-žilno reaktivnost pri bolnikih z migreno in prve izkušnje preventivnega zdravljenja migrene z anti-CGRP monoklonskimi protitelesi.

Posebej naj v tem tematskem sklopu izpostavim še prispevek o ekonomskem bremenu migrene.

Pomembno je omeniti še to, da zbornik – učbenik strokovnega srečanja GLAVOBOL 2019 poskuša pristopiti k obravnavi problema glavobolov, kolikor se da multidisciplinarno, in spodbuditi dialog med strokovnjaki različnih strok, kar je predpogoj za uspešnejše reševanje problema.

Zaključim lahko, da zbornik – učbenik strokovnega srečanja GLAVOBOL 2019 predstavlja pomembne novosti na področju obvladovanja glavobolov, zato predstavlja kakovostno gradivo za zdravnike različnih strok, ki se srečujejo s problemom glavobola na različnih ravneh zdravstvenega varstva, še posebej pa bo velik njegov prispevek v izobraževanju mladih specialistov ne samo nevrologije, temveč tudi drugih medicinskih strok, kot je družinska medicina.

Prof. dr. Lijana Zaletel-Kragelj, dr. med.



Collection of scientific papers and textbook of the HEADACHE 2019 meeting – learning workshop with international participation, Ljubljana, 18. April 2019

Among the nervous system disorders, headaches belong among the disorders that represent the largest burden for population due to which headaches have been classified as big public health problems. In the latest study on global illness burden from 2013, it was revealed that at a global scale headaches are the third most common reasons for disabling workers and a migraine itself is the sixth most common reason. A consequence is a poorer life quality, also costs arising from this disorder are not negligible. In people suffering from headache, also their family and social life can suffer. In addition, they can have bigger or smaller problems at workplace. Long-term efforts for controlling the disorder can also lead to mental disorders and diseases – anxiety and depression, for example, more frequently occur in people suffering from migraine than in healthy individuals. Due to the different types of headaches, people of all ages, races, income, and geographic areas are subject to headache, and the burden of the problem is increasing with time. A problem of primary as well as secondary headaches is increasing. Among the latter, the most frequent type is a headache due to the medicine overuse.

Given the fact that the problem of headaches has been increasing and the fact that new possibilities of controlling the problem occur around the world, guidelines should be updated or new guidelines should be implemented. This is also the first of the topic groups in the collection of scientific papers and textbook of the HEADACHE 2019 meeting. Among them, we should first mention the guidelines for treatment primary headaches, among which we find guidelines for acute migraine treatment, preventive migraine treatment, use of onabotulinum toxin A in migraine, treatment of autonomous cephalgia, treatment of tension-type headaches, treatment on primary headaches in primary health care, and life style in prevention of primary headaches. New European guidelines for preventive migraine treatment using anti-CGRP monoclonal antibodies are also given a significant emphasize.

The next thematic heading is dedicated to secondary headaches. The topics, such as migraine mimics, idiopathic intra-cranial hypo- and hypertension, reversible cerebral vasoconstriction syndrome and cerebral vasculitis, as well as post-traumatic headache. We shall also mention presentation of guidelines for headache prevention due to the medicine overuse.

A special thematic set is again represented by a migraine. In relation to migraine, topics, such as the impact of the peptide related to the calcitonin genome (CGRP) on brain-vascular reactivity in migraine patients and first experience of the migraine treatment using anti-CGRP monoclonal antibodies, are presented. I should especially highlight a paper on economic burden of migraine.

It is also important to highlight that a collection of scientific papers – textbook of expert meeting HEADACHE 2019 tries to address the headache problem increasingly in a multi-disciplinary way, as well as to encourage a dialogue among the expert from various fields, which is a prerequisite for a more successful problem solving.

In conclusion, we can say that a collection of scientific papers – textbook of expert meeting HEADACHE 2019 presents important novelties in the field of headache control. Therefore, it presents a quality material for doctors from different fields who encounter a problem of headaches in various levels of health care. Its contributions will be particularly great in education of young specialists, in not only neurology, but also other medical professions, such as family medicine.

Prof. Lijana Zaletel-Kragelj, M.D., D.Sc.

SMERNICE ZA AKUTNO ZDRAVLJENJE MIGRENE

GUIDELINES FOR ACUTE TREATMENT OF MIGRAINE

Tanja Hojs Fabjan

POVZETEK

Akutne epizode migrene zdravimo z enostavnimi analgetiki, nesteroidnimi antirevmatiki in triptani. Zlati standard zdravljenja akutnih napadov migrene je, da je bolnik z ustrezno izbiro zdravila čim prej brez bolečine, da se prepreči ponovitev glavobola znotraj 24 ur, da se prepreči uporaba rešilnega zdravljenja in da lahko normalno opravlja vsakodnevne dejavnosti. Pri izbiri zdravila upoštevamo simptome glavobola, vpliv morebitnih sprožilnih dejavnikov migrenskega napada, prisotnost dejavnikov, ki lahko povečajo pogostost in intenzivnost napadov, ter pridružene bolezni. Zdravljenje začnemo takoj ob napadu migrene, saj je učinek zdravila večji, hitreje se doseže stanje brez bolečine in manjša je verjetnost ponovitve glavobola. Pomemben je individualni pristop k zdravljenju.

Ključne besede: akutno zdravljenje migrene, enostavni analgetiki, triptani.

SUMMARY

Acute episodes of migraine are treated with simple analgesics, non-steroidal anti-inflammatory drugs, and triptans. The gold standards of treatment of acute migraine attacks are to rapidly decrease pain, to prevent recurrence of pain within 24 hours, to prevent the need for rescue therapy, and that patients can normally perform daily activities as soon as possible. The choice of treatment should base on the severity of attacks, the impact of potential triggers of the migraine attack, the presence of factors that can increase the frequency and intensity of a headache and associated illness. Medication should be taken early in the migraine attack, as the effect of the medicine is greater, the state without pain is achieved faster, and the likelihood of a recurrence of headache is less. An individual treatment approach is important.

Key words: acute treatment of migraine, simple analgesics, triptans.

UVOD

Migrena je ena najpogostejših oblik glavobola, ki ogroža približno 12 % odrasle populacije. V Združenih državah Amerike zaradi migrene trpi okrog 18 % žensk in 6 % moških (1). Za migreno je značilen zmeren do hud, običajno enostranski glavobol, ki ga poslabša fizična aktivnost in ga spremljata slabost in/ali bruhanje ter preobčutljivost za svetlobo in zvok (2). Migrena pri polovici bolnikov (57 %) vpliva na funkcijsko sposobnost posameznika in zmanjša

njegovo kakovost življenja (3). Migrena ni enovita klinična entiteta. Razlikuje se po trajanju glavobolov, intenzivnosti bolečine, spremljajočih simptomih, pogostosti in stopnji vpliva na kakovost življenja bolnikov (4, 5). Cilj zdravljenja akutnih napadov glavobola je, da je bolnik čim prej brez bolečine in da lahko normalno opravlja vsakodnevne dejavnosti. V številnih raziskavah je bila uspešnost zdravljenja opredeljena po naslednjih kriterijih (6):

- da je po dveh urah po zaužitju zdravila bolnik brez bolečine,
- da po dveh urah po zaužitju zdravila pride do pretvorbe zmerne do hudega glavobola v blagi glavobol oziroma stanje brez glavobola (7),
- da je vzdrževana učinkovitost zdravljenja v dveh od treh akutnih napadov glavobola,
- da je bolnik brez ponovitve glavobola in brez nadaljnje potrebe po dodatnem zdravljenju znotraj 24 ur po uporabi učinkovitega zdravila (tako imenovano stanje brez bolečine).

Za optimalni učinek zdravljenja je treba izdelati načrt zdravljenja, ki upošteva simptome glavobola, vpliv morebitnih sprožilnih dejavnikov migrenskega napada, prisotnost dejavnikov, ki lahko povečajo pogostost in intenzivnost napadov (anksioznost, depresija, hipertenzija, prekomerno uživanje zdravil proti glavobolu ...), ter pridružene bolezni.

K uspešnosti zdravljenja prispeva tudi bolnik z vodenjem dnevnika glavobola, ki nam marsikdaj razjasni probleme v zvezi s provokativnimi dejavniki za pojav in poslabšanje glavobola ter omogoča oceno učinkovitosti ukrepov zdravljenja.

PRISTOP K ZDRAVLJENJU AKUTNIH NAPADOV MIGRENE

Zlati standard je, da se akutni napad migrene zdravi takoj in z najbolj učinkovitim zdravilom, saj je v tem primeru zdravljenje učinkovitejše. Za zdravljenje akutnih napadov migrene lahko uporabljamo enostavne analgetike, kot so preparati acetilsalicilne kisline, paracetamol in nesteroidni antirevmatiki (NSAR), ali specifična zdravila, kot so triptani in preparati ergotamina.

Zdravilo za zdravljenje napadov lahko izbiramo stopenjsko ali po korakih (8). Pri prvem načinu, ki se je pokazal za bolj uspešnega, izberemo zdravilo glede na stopnjo prizadetosti bolnika zaradi migrenskega napada, kar določimo z vprašalnikom za oceno opravilne sposobnosti pri migreni MIDAS (Migraine Disability Assessment Questionnaire) in vprašalnikom o vplivu glavobola na bolnika z migreno HIT-6 (Headache impact test) (9–11). Zdravljenje po korakih pa začnemo z izborom zdravila, najpogosteje iz skupine analgetikov ali nesteroidnih antirevmatikov, ki ga kombiniramo z antiemetikom. Učinkovitost zdravila preizkusimo v vsaj treh napadih migrene. Če zdravilo ni ustrezno, ga zamenjamo z drugim, dokler ne izberemo učinkovitega (9, 12). Kot bolj učinkovita je opredeljena uporaba stopenjskega načina zdravljenja.

ENOSTAVNI ANALGETIKI ZA ZDRAVLJENJE MIGRENE

Z različnimi randomiziranimi, s placebom kontroliranimi raziskavami zdravljenja napadov akutne migrene so dokazali učinkovitost zdravljenja s preparati acetilsalicilne kisline (650–1000 mg) (13, 14), ibuprofena (400–1200 mg) (15, 16), naproksena (750–1250 mg) (17, 18) in diklofenaka (50–100 mg) (19–21). Raziskav, s katerimi bi ugotavljali primerjalno učinkovitost različnih nesteroidnih antirevmatikov (NSAR), ni.

NSAR v kombinaciji z antiemetiki (metoklopramide, domperidon) zmanjšajo občutek slabosti in bruhanje ter povečajo resorpcijo analgetika. V raziskavi, v kateri so primerjali učinkovitost kombinirane terapije (metoklopramida in preparate acetilsalicilne kisline) s sumatriptanom ali placebom, so dokazali zmanjšanje intenzivnosti glavobola v prvih dveh skupinah za 57 % in 53 % (22).

Paracetamol je bil v raziskavi pri bolnikih z migreno učinkovitejši od placeba. (23) Predstavlja izbiro zdravljenja migrene pri bolnikih, za katere so NSAR ali preparati acetilsalicilne kisline kontraindicirani. Paracetamol se lahko uporablja tudi v kombinaciji z NSAR.

Enostavni analgetiki so izbor zdravljenja za blage do zmerne napade migrene. Ko glavobol spremlja bruhanje, jih kombiniramo z antiemetiki.

Uporaba enostavnih analgetikov ne sme preseči 14 dni na mesec zaradi tveganja razvoja glavobola zaradi čezmernega jemanja zdravil (24).

SPECIFIČNO ZDRAVLJENJE MIGRENSKIH NAPADOV

Ergotamini so nespecifični agonisti 5-hidroksitriptaminskih receptorjev in se danes zaradi številnih stranskih učinkov, glavobola zaradi čezmernega jemanja in novejših triptanov opuščajo (25).

Triptani so selektivni agonisti serotoninских receptorjev 5-HT 1B/1D, ki so na znotrajlobanjskih arterijah in živčnih končičih trigeminusa. Triptani preprečujejo sproščanje vazoaktivnih peptidov, sprožijo kranialno vazokonstrikcijo in blokirajo bolečinske proge v možganskem deblu (26). Predpisujemo jih bolnikom z migrenskimi napadi z zmerno in hudo prizadetostjo ter tistim, ki jim napadi povzročajo blago prizadetost, a se ne odzovejo na zdravljenje z enostavnimi analgetiki ali NSAR. Triptanov ne smemo predpisati bolnikom z znanimi ishemičnimi srčnožilnimi, možganskožilnimi in perifernimi arterijskimi obliterativnimi boleznimi, nekontroliranim krvnim tlakom ali moteno jetrno funkcijo, prav tako ne bolnikom z bazilarno ter hemiplegično migreno, nosečnicam, bolnikom, če so vzeli ergotamin skupaj z zaviralci monoaminooksidaze ali če so zaužili drugi triptan v 24 urah (27, 28).

Učinek razpoložljivih triptanov v obliki tablet je medsebojno primerljiv. Prav tako je primerljiva njihova prenosljivost. Kljub temu je lahko odzivnost na različne triptane različna. Pri nas so dostopni različni triptani, kot so sumatriptan (Imigran®), naratriptan (Naramig®), zolmitriptan (Zomig®), eletriptan (Relpax®) in frovatriptan (Frotran®). Z različnimi raziskavami je bila potrjena njihova učinkovitost.

Učinkovitost sumatriptana v obliki tablet, nosnega pršila in podkožnih injekcij je bila dokazana v različnih randomiziranih, s placebom kontroliranih raziskavah zdravljenja akutnih migrenskih napadov. V 36 randomiziranih raziskavah, v katere je bilo vključenih 7437 bolnikov, je bil sumatriptan v obliki podkožnih injekcij značilno učinkovitejši od tablet v odmerku 100 mg, vendar je bil povezan z več neželenimi učinki (29). Sumatriptan v obliki podkožnih injekcij deluje najhitreje, v obliki nosnega pršila pa hitreje od tablet. Začetni odmerek sumatriptana 50 mg v obliki tablete je bil enako učinkovit kot odmerek 100 mg, kar podpira dejstvo, da ima nižji odmerek najboljšo kombinacijo učinkovitosti in prenosljivosti (30). Od neželenih učinkov zdravljenja s podkožno injekcijo sumatriptana so se pojavili rdečina na mestu injiciranja, občutek pritiska v prsih, rdečica, slabost, zaspanost, parestezije, oslabelost. Večina se jih je pojavila hitro po aplikaciji zdravila in so izzveneli po 30 minutah.

V treh randomiziranih raziskavah so dokazali, da je naratriptan značilno učinkovitejši od placeba (31–33). V eni izmed raziskav je bil odmerek 2,5 mg naratriptana najbolj učinkovit v zmanjšanju glavobola po štirih urah, neželeni učinki pa so bili podobni kot v placebo skupini (34). V drugi raziskavi so bolniki, ki so bili neodzivni na zdravljenje s sumatriptanom 50 mg, imeli značilno boljši odziv na zdravljenje z naratriptanom ob ponovnem migrenskem glavobolu čez en teden v primerjavi s placebom. To nakazuje, da se bolniki, ki se ne odzovejo na zdravljenje z enim triptanom, lahko odzovejo na zdravljenje z drugim triptanom (33).

Vsaj v dveh velikih randomiziranih, s placebom kontroliranih raziskavah so dokazali učinkovitost zolmitriptana za zdravljenje akutnih migrenskih glavobolov (35, 36). V eni izmed raziskav so primerjali štiri različne odmerke zolmitriptana (1, 2,5, 5 in 10 mg) s placebom (35). Odzivnost zdravljenja je bila odvisna od odmerka tako glede učinkovitosti kot glede varnosti zdravila. Kot optimalen začetni odmerek se je izkazal odmerek 2,5 mg.

V šestih randomiziranih, kontroliranih raziskavah, v katere je bilo vključenih 3224 bolnikov, je bil eletriptan v različnih odmerkih (20, 40 in 80 mg) značilno učinkovitejši od placeba, upoštevajoč odzivnost glavobola po eni in dveh urah ter vzdrževano olajšanje od glavobola za 24 ur (37). Zmanjšanje bolečine je bilo v odvisnosti od odmerka. V raziskavah ni bilo opisanih hujših neželenih učinkov.

Z dvema randomiziranima, s placebom kontroliranima raziskavama, s katerima so ugotavljali učinkovitost frovatriptana v odmerkih od 0,5 do 5 mg, so ugotovili,

da je bil odmerek 2,5 mg značilno boljši od placeba za zmanjšanje glavobola po dveh urah (34, 38). Vsi odmerki pa so bili značilno učinkovitejši od placeba.

Malo je raziskav, v katerih so primerjali učinkovitost različnih triptanov. Ko so naredili analizo 53 kliničnih raziskav z več kot 24.000 bolnikov, ki so zaužili triptane v obliki tablet, so ugotovili, da so vsi triptani učinkoviti (39). Izbira triptana je prilagojena posamezniku. Sumatriptan v obliki nosnega pršila in podkožnih injekcij deluje najhitreje ter je primeren za tiste, pri katerih sta pomembni hitro olajšanje glavobola in normalno opravljanje vsakodnevne dejavnosti, ter za tiste, ki jim je slabo in bruha (39). Triptani z dolgo razpolovno dobo, kot so naratriptan, eletriptan in frovatriptan, povzročijo manj povratnih glavobolov (15–20 %) kot drugi triptani (30 %) (40).

Zdravljenje s triptani se je izkazalo približno za 10–15 % učinkovitejše v primerjavi z enostavnimi analgetiki. Triptan je treba preizkusiti vsaj v dveh ali treh napadih, preden ugotovimo neodzivnost na zdravilo in ga po potrebi zamenjamo z drugim triptanom (41).

Uporaba specifičnih analgetikov ne sme preseči devet dni na mesec zaradi tveganja razvoja glavobola zaradi čezmernega jemanja zdravil (24).

TRDOVRATNA MIGRENA

V primeru trdovratne migrene je priporočena uporaba kombinacije triptana z NSAR, ki je učinkovitejša od uporabe samo triptana (42). Eno izmed rešilnih zdravil predstavljajo dopaminski antagonisti. Pri vztrajajočem glavobolu lahko uporabimo za krajše obdobje prednizolon (začetni odmerek je 60 mg s hitrim nižanjem odmerka v treh do štirih dneh) ali deksametazon (začetni odmerek 8 mg s hitrim nižanjem v treh do štirih dneh). Z uporabo rizatriptana v kombinaciji s 4 mg deksametazona je višji odstotek bolnikov pri migreni, povezani z menstrualnim ciklusom, dosegel 24-urno vzdrževano stanje brez bolečine (50,7 %) od uporabe samo rizatriptana (32,2 %) (43).

Ko ni odziva na zdravljenje s triptani, predstavljajo drugo možnost rešilnega zdravila kombinirani analgetiki (8). Ti so lahko kombinirani z opiat (Caffetin®, Plivadon®) ali ne (Maridol migren®, Plivadon®, Zaldiar®). Opiati naj bi se uporabljali le izjemoma, saj predstavljajo tveganje za spremembo receptorjev, kar bi lahko povzročilo zmanjšano odzivnost na drugo terapijo (8). Kombinirani analgetik z 250 mg acetilsalicilne kisline, 200 mg paracetamola in 50 mg kofeina je bil v raziskavi pri bolnikih s težjimi glavoboli učinkovitejši od placeba (44).

V tabeli 1 sta prikazana stopenjsko zdravljenje migrene in pristop k zdravljenju ob trdovratni migreni ter pri bolnikih, kjer obstaja kontraindikacija uporabe vazokonstriktornih zdravil.

Tabela 1: Akutno zdravljenje epizod migrene.

Stopenjsko zdravljenje	Učinkovina
Blag do zmeren glavobol	Paracetamol Acetilsalicilna kislina NSAR (ibuprofen, naproksen, diklofenak)
Zmeren do hud glavobol	Triptani (sumatriptan, zolmitriptan, naratriptan, eletriptan, frovatriptan, rizatriptan)
Trdovratne migrene	Triptan + NSAR Dihidroergotamin Rešilno zdravilo (dopaminski antagonisti, indometacin, deksametazon) Kombiniran analgetik brez opioidov Kombiniran analgetik z opioidi
Kontraindikacija uporabe vazokonstriktornih zdravil	NSAR Dopaminski antagonisti Kombiniran analgetik brez opioidov Kombiniran analgetik z opioidi

POVZETEK SMERNIC ZA ZDRAVLJENJE MIGRENE

- 1) Priporočena je stopenjska izbira zdravila.
- 2) Zdravljenje z enostavnimi analgetiki začnemo takoj ob epizodi migrene, s triptani pa po zaključeni avri, saj je učinek zdravila večji, hitreje se doseže stanje brez bolečine in manjša je verjetnost ponovitve glavobola.
- 3) Za zdravljenja blagih do zmernih napadov migrene je priporočena uporaba enostavnih analgetikov. Ko glavobol spremlja bruhanje, jih kombiniramo z antiemetiki (metoklopramid, domperidon).
- 4) Za zdravljenje migrenskih napadov z zmerno in hudo prizadetostjo in tistih, ki jim napadi povzročajo blago prizadetost, a se ne odzovejo na zdravljenje z enostavnimi analgetiki ali NSAR, je priporočena uporaba specifičnih analgetikov – triptanov. Odziv bolnikov na zdravljenje s triptani je različen (45).
- 5) Če se bolnik zbudi z migreno, ki jo spremlja bruhanje, je priporočljiva uporaba sumatriptana v obliki podkožne injekcije. Če bolnik ne bruha, lahko uporabimo sumatriptan nosno pršilo (8).
- 6) Pri bolnikih s hitrim razvojem napada hude migrene priporočamo triptan s hitrim delovanjem (rizatriptan, eletriptan) (8).
- 7) Tveganje za ponovitev glavobola je manjša, če začnemo zdraviti takoj ob napadu migrene s triptanom z dolgo razpolovno dobo (na primer eletriptan, frovatriptan) in če ga kombiniramo z NSAR z dolgo razpolovno dobo (naproksen) (46).
- 8) Za hitrejšo ublažitev napada hude migrene je priporočena kombinacija triptana in NSAR s hitrim delovanjem (ibuprofen). V raziskavi je bila dokazana superiornost učinkovitosti kombinirane (višja stopnja brez bolečine po dveh urah; 51 % proti 29 %) terapije frovatriptana z NSAR s kratko razpolovno dobo v primerjavi s frovatriptanom (42).

- 9) V primeru ponovitve glavobola znotraj 48 ur po začetnem izboljšanju posežemo ponovno po triptanih. V primeru vztrajanja glavobola, kljub začetnemu odmerku triptana, je treba uporabiti rešilno zdravilo (47).
- 10) Uporaba enostavnih analgetikov ne sme preseči 14 dni na mesec, uporaba triptanov pa ne sme preseči devet dni na mesec zaradi tveganja razvoja glavobola zaradi čezmernega jemanja zdravil (24).

ZAKLJUČKI

Bolniki z migreno imajo slabšo kakovost življenja. V dvojno slepih kontroliranih raziskavah je bila za zdravljenje epizod migrene dokazana učinkovitost številnih zdravil. Vendar je izbira zdravljenja kompleksna in zahteva skrbno preučitev tako kliničnih značilnosti kot tudi bolnikove preference. Zato je zelo pomemben individualni pristop zdravljenja. Bolniki morajo biti seznanjeni z boleznijo in njenim potekom ter morajo v zdravljenju sodelovati. Akutne zmerne do hude migrenske epizode zdravimo s triptani in ergotaminskimi pripravki, blažje do zmerne pa z enostavnimi analgetiki. Med slednje uvrščamo pripravke z acetilsalicilno kislino ali paracetamolom ter NSAR, vse pa lahko kombiniramo z antiemetiki. Zdravljenje z enostavnimi analgetiki začnemo takoj ob epizodi migrene, s triptani pa po zaključeni avri, saj je učinek zdravila večji, hitreje se doseže stanje brez bolečine in manjša je verjetnost ponovitve glavobola. Izbor triptanov prilagajamo vsakemu bolniku posebej. Potreben je nadzor jemanja zdravil zaradi tveganja razvoja glavobola zaradi čezmernega jemanja zdravil.

LITERATURA

1. Lipton RB, Stewart WF, Diamond S, et al. Prevalence and burden of migraine in the United States: data from the American Migraine Study II. *Headache*. 2001; 41: 646–57.
2. Headache Classification Subcommittee of the International Headache Society. The International Classification of Headache Disorders. *Cephalalgia*. 2004; 24: 24–34.
3. Stovner LJ, Andree C. Impact of headache in Europe: a review for the Eurolight project. *J Headache Pain*. 2008; 9: 139–46.
4. Marmura MJ1, Silberstein SD, Schwedt TJ. The acute treatment of migraine in adults: the american headache society evidence assessment of migraine pharmacotherapies. *Headache*. 2015; 55(1): 3–20.
5. Stewart WF, Shechter A, Lipton RB. Migraine heterogeneity. Disability, pain intensity, and attack frequency and duration. *Neurology*. 1994; 44 Suppl 4: 24–32.
6. Tfelt-Hansen P, Block G, Dahlfö C, et al. Guidelines for controlled trials of drugs in migraine: second edition. *Cephalalgia* 2000; 20: 765–86.
7. Pilgrim AJ. The methods used in clinical trials of sumatriptan in migraine. *Headache*. 1993; 33: 280–93.
8. Werner J Becker. Acute migraine treatment. *Continuum* 2015; 21 (4): 953–72.
9. Lipton RB, Stewart WF, Stone AM, et al. Stratified care vs. step care strategies for migraine: the Disability in Strategies of Care (DISC) Study: a randomized trial. *JAMA*. 2000; 284: 2599–605.

10. Stewart WF, Lipton RB, Koloder K, et al. Reliability of the migraine disability assessment score in a population-based sample of headache sufferers. *Cephalalgia*. 1999; 12 Suppl 2: 107–14.
11. Dowson A, Diamond M, Pryse-Phillips W, et al. Health care-seeking behaviour of respondents after taking the headache impact test (HIT). *Cephalalgia* 2001; 21: 332.
12. Dowson AJ, Lipscombe S, Sender J, et al. New guidelines for the management of migraine in primary care. *Curr Med Res Opin*. 2002; 18: 414–39.
13. Lange R, Schwarz JA, Hohn M. Acetylsalicylic acid effervescent 1000 mg (Aspirin) in acute migraine attacks; a multicentre, randomized, double-blind, single-dose, placebo-controlled parallel group study. *Cephalalgia*. 2000; 20: 663.
14. Tfelt-Hansen P, Olesen J. Effervescent metoclopramide and aspirin (Migravess) versus effervescent aspirin or placebo for migraine attacks: a double-blind study. *Cephalalgia*. 1984; 4: 107.
15. Kellstein DE, Lipton RB, Geetha R, et al. Evaluation of a novel solubilized formulation of ibuprofen in the treatment of migraine headache: a randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-ranging study. *Cephalalgia*. 2000; 20: 233.
16. Rabbie R, Derry S, Moore RA, et al. Ibuprofen with or without an antiemetic for acute migraine headaches in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010; CD008039.
17. Andersson PG, Hinge HH, Johansen O, et al. Double-blind study of naproxen vs placebo in the treatment of acute migraine attacks. *Cephalalgia*. 1989; 9: 29.
18. Nestvold K, Kloster R, Partinen M, et al. Treatment of acute migraine attack: naproxen and placebo compared. *Cephalalgia*. 1985; 5: 115.
19. Dahlöf C, Björkman R. Diclofenac-K (50 and 100 mg) and placebo in the acute treatment of migraine. *Cephalalgia*. 1993; 13: 117.
20. Massiou H, Serrurier D, Lasserre O, et al. Effectiveness of oral diclofenac in the acute treatment of common migraine attacks: a double-blind study versus placebo. *Cephalalgia*. 1991; 11: 59.
21. Acute treatment of migraine attacks: efficacy and safety of a nonsteroidal anti-inflammatory drug, diclofenac-potassium, in comparison to oral sumatriptan and placebo. The Diclofenac-K/Sumatriptan Migraine Study Group. *Cephalalgia*. 1999; 19: 232.
22. Tfelt-Hansen P, Henry P, Mulder LJ, et al. The effectiveness of combined oral lysine acetylsalicylate and metoclopramide compared with oral sumatriptan for migraine. *Lancet*. 1995; 346: 923.
23. 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: 3486–3492.
24. Bendtsen L, Birk S, Kasch H, et al. Reference programme: Diagnopsis and treatment of headache disorders and facial pain. Danish Headache Society, 2nd Edition, 2012. *J Headache Pain*. 2012; 13 (S1): S1–S29.
25. Bigal ME, Lipton RB, Krymchantowski AV. The medical management of migraine. *Am J Ther*. 2004; 11: 130–40.
26. Tfelt-Hansen P, De Vries P, Saxena PR. Triptans in migraine: a comparative review of pharmacology, pharmacokinetics and efficacy. *Drugs*. 2000; 60: 1259.
27. Wammes-van der Heijden EA, Rahimtoola H, Leufkens HG, et al. Risk of ischemic complications related to the intensity of triptan and ergotamine use. *Neurology*. 2006; 67: 1128.
28. Jamieson DG. The safety of triptans in the treatment of patients with migraine. *Am J Med*. 2002; 112: 135.
29. 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: 532.

30. Pfaffenrath V, Cunin G, Sjonell G, et al. Efficacy and safety of sumatriptan tablets (25 mg, 50 mg, and 100 mg) in the acute treatment of migraine: defining the optimum doses of oral sumatriptan. *Headache*. 1998; 38: 184.
31. Havanka H, Dahlöf C, Pop PH, et al. Efficacy of naratriptan tablets in the acute treatment of migraine: a dose-ranging study. Naratriptan S2WB2004 Study Group. *Clin Ther*. 2000; 22: 970.
32. Mathew NT, Asgharnejad M, Peykamian M, et al. Naratriptan is effective and well tolerated in the acute treatment of migraine. Results of a double-blind, placebo-controlled, crossover study. The Naratriptan S2WA3003 Study Group. *Neurology*. 1997; 49: 1485.
33. Stark S, Spierings EL, McNeal S, et al. Naratriptan efficacy in migraineurs who respond poorly to oral sumatriptan. *Headache*. 2000; 40: 513.
34. Goldstein J, Keywood C. Frovatriptan for the acute treatment of migraine: a dose-finding study. *Headache*. 2002; 42: 41–8.
35. Rapoport AM, Ramadan NM, Adelman JU, et al. Optimizing the dose of zolmitriptan (Zomig, 311C90) for the acute treatment of migraine. A multicenter, double-blind, placebo-controlled, dose range-finding study. The O17 Clinical Trial Study Group. *Neurology*. 1997; 49: 1210.
36. Solomon GD, Cady RK, Klapper JA, et al. Clinical efficacy and tolerability of 2.5 mg zolmitriptan for the acute treatment of migraine. The O42 Clinical Trial Study Group. *Neurology* 1997; 49: 1219.
37. Smith LA, Oldman AD, McQuay HJ, et al. Eletriptan for acute migraine. *Cochrane Database Syst Rev*. 2001; CD003224.
38. Rapoport A, Ryan R, Goldstein J, et al. Dose range-finding studies with frovatriptan in the acute treatment of migraine. *Headache*. 2002;42 Suppl 2: 74–83.
39. Ferrari MD, Roon KI, Lipton RB, et al. Oral triptans (serotonin 5-HT 1B/1D agonists in acute migraine treatment: a metaanalysis of 53 trials. *Lancet* 2001; 358: 1668–75.
40. Balbisi EA. Frovatriptan succinate, a 5-HT 1B/1D receptor agonist for migraine. *J Clin Pract*. 2004; 58: 695–705.
41. Dodick DW. Diagnosis headache: clinical clues and clinical rules. *Adv Stud Med*. 2003; 3; 87–92.
42. Tepper SJ, Donnan GA, Dowson AJ, et al. A long-term study to maximise migrainerelief with zolmitriptan. *Curr Med Res Opin*. 1999; 15 (4): 254–71.
43. Bigal M, Sheftell F, Tepper S, et al. A randomized double- blind study comparing rizatriptan, dexamethasone and the combination of both in the acute treatment of menstrually related migraine. *Headache*. 2008; 48: 1286–93.
44. Diener HC, Peil H, Aicher B. The efficacy and tolerability of a fixed combination of acetylsalicylic acid, paracetamol, and caffeine in patients with severe headache: a post-hoc subgroup analysis from a multicentre, randomized, double-blind, single-dose, placebo-controlled parallel group study. *Cephalalgia*. 2011; 31 (14): 1466–76.
45. Evers S, Afra J, Frese A, et al. EFNS guideline on the drug treatment migraine.- report of EFNS task force. *Eur J Neurol*. 16: 968–81.
46. Brandes JL, Kudrow D, Stark SR, et al. Sumatriptan-naproxen for acute treatment of migraine: a randomized trial. *JAMA*. 2007; 297 (13): 1443–54.
47. Tullo V, Valguarnera F, Barbanti P, et al. Comparison of frovatriptan plus dexketoprofen (25 mg or 37.5 mg) with frovatriptan alone in the treatment of migraine attacks with or without aura: a randomized study. *Cephalalgia*. 2014; 34 (6): 434–45.

SMERNICE ZA PREVENTIVNO ZDRAVLJENJE MIGRENE

GUIDELINES ON THE MIGRAINE PREVENTIVE TREATMENT

Vlasta Vuković Cvetković, Matjaž Popit

POVZETEK

Migrena je pogosta nevrološka motnja in predstavlja veliko breme za družbo. Številne študije podpirajo učinkovitost preventivnega zdravljenja migrene. Namen preventivnega zdravljenja je zmanjšati frekvenco, jakost in trajanje glavobolov, izboljšati odziv na zdravljenje akutnih napadov ter izboljšati kakovost življenja bolnikov. Za učinkovita zdravila so se izkazala zdravila iz skupin antikonvulzivov, zaviralcev adrenergičnih receptorjev beta (blokatorjev beta), ACE-zaviralcev, antagonistov angiotenzinskih receptorjev, zaviralcev (blokatorjev) kalcijevih kanalov, tricikličnih antidepresivov, botulin toksin in zaviralci CGRP. Za izbor določenega zdravila se odločamo individualno glede na profil stranskih učinkov zdravila, pridružene bolezni in interakcije med zdravili. Zdravljenje naj traja dovolj časa, saj učinek zdravil nastopi z latenco. Učinkovitost zdravljenja ocenjujemo z dnevnikom glavobola. Posebno pozornost moramo posvetiti nosečnicam in ženskam, ki načrtujejo nosečnost. Študije so pokazale, da je učinek placeba velik in tega se je treba zavedati pri načrtovanju študij, interpretiranju rezultatov študij ter zdravljenju. Preventivno zdravljenje najpogosteje odpove zaradi napačne diagnoze, prekomernega uživanja akutnih analgetikov, zdravljenja s prenizkimi odmerki preventivnih zdravil in prekratkega trajanja zdravljenja, pridruženih bolezni, nereálnih pričakovanj ter morebitnih spregledanih sprožilcev.

Ključne besede: antagonisti angiotenzinskih receptorjev, antagonisti CGRP, antikonvulzivi, blokatorji beta, blokatorji kalcijevih kanalov, botulin toksin, migrena, placebo, preventivno zdravljenje, triciklični antidepresivi.

SUMMARY

Migraine is a common neurological disorder and presents a substantial burden for society. Several studies support the efficacy of prophylactic treatment of migraine. The aims of prophylactic treatment are to lower the frequency, severity, and duration of headache attacks, to improve responsiveness to acute treatment and to improve the quality of life. Prophylactic medications proven to be effective are anticonvulsives, beta blockers, ACE inhibitors, angiotensin receptor antagonists, calcium channel blockers, tricyclic antidepressants, botulinum toxin, and CGRP antagonists. The choice of medication is made according to the side effects profile, comorbidities, and drug interactions. The duration of treatment should be sufficient due to latent effects of medication. The evaluation of treatment efficacy is made by the aid of a headache diary. Special attention should be paid in pregnant women and women planning pregnancy. Studies have shown a substantial placebo effect and this has to

be taken into consideration when planning studies, interpreting the results of studies and in treatment itself. Most commonly, prophylactic treatment fails due to wrong diagnosis, medication overuse, treatment with low doses of medication, too short duration of treatment, comorbidities, unrealistic expectations, and missed possible triggers of headache.

Key words: angiotensine receptor antagonists, anticonvulsives, beta blockers, botulinum toxin, calcium channel blockers, CGRP antagonists, migraine, placebo, prophylactic treatment, tricyclic antidepressants.

UVOD

Zdravljenje migrene zaradi njene visoke prevalence v splošni populaciji predstavlja posebno breme za družbo (1). Preventivno zdravljenje je glede na izračune posrednih in neposrednih stroškov ter znižane porabe javnih sredstev in izboljšane produktivnosti bolnikov učinkovito. Številne študije kažejo, da preventivno zdravljenje migrene občutno zmanjša porabo triptanov in število obiskov pri osebnem zdravniku ali urgentnih služb (2, 3, 4).

Randomizirane kontrolne študije so pokazale učinkovitost različnih zdravil za preventivno zdravljenje migrene. To so antikonvulzivi, blokatorji beta, ACE-inhibitorji in blokatorji angiotenzinskih receptorjev, antagonisti kalcijevih kanalov, triciklični antidepresivi, botulin toksin ter antagonisti CGRP.

Izbor preventivnega zdravljenja naj bo prilagojen posamezniku glede na potencialno učinkovitost in profil stranskih učinkov zdravila ter tudi prisotnost morebitnih pridruženih bolezni in stanj ali interakcij med zdravili.

Cilji preventivnega zdravljenja so:

- 1) Zmanjšati frekvenco, jakost in trajanje napadov.
- 2) Izboljšati odziv na zdravljenje akutnih napadov glavobola.
- 3) Izboljšati funkcioniranje in kakovost življenja.

METODA

Komu ponudimo preventivno zdravljenje in kdaj?

Preventivno zdravljenje bolnikom svetujemo v naslednjih primerih:

- napadi glavobola so pogosti (več kot 2–3 migrenski napadi na mesec),
- napadi trajajo več kot 48 ur,
- ko bolniki napade opišejo kot neznosne oz. napadi pomembno vplivajo na vsakdanje aktivnosti kljub akutnemu zdravljenju,
- če so prisotni kontraindikacije, neuspešnost ali prekomerno jemanje zdravil za akutno zdravljenje,
- če so prisotni pomembni stranski učinki akutnega zdravljenja,

- če je to želja bolnika,
- prisotnost redkih oblik migrene, kot so hemiplegična migrena, bazilarna migrena, migrena s podaljšano avro ali migrenski infarkt.

Principi in priporočila za preventivno zdravljenje migrenskih napadov (5–12)

Preventivno zdravljenje začnemo z nizkimi odmerki in, če je le možno, kot monoterapijo. Odmerke lahko počasi zvišujemo do pričakovanega učinka in dokler stranski učinki niso preveč moteči za bolnika. Bolnikom je treba pojasniti, da se učinek zdravil polno izrazi z zamikom vsaj 3–6 tednov. Pogosto je za učinkovit terapevtski poskus potrebnih 8–12 tednov, kar nam omogoča dovolj časa za titracijo zdravila do pričakovanega učinka. Oblike s podaljšanim sproščanjem lahko izboljšajo complianco. Bolniki morajo biti seznanjeni z dejstvom, da stranski učinki ob dolgotrajnem zdravljenju pogosto izzvenijo. S tem se izognemo prehitri ukinitvi potencialno učinkovitega zdravila.

1) Izbor zdravil

- Izbor zdravljenja temelji na frekvenci napadov, jakosti napadov in pridruženih boleznih.
- Bolniku podamo prave informacije glede pričakovanega učinka in cilja zdravljenja ter predvideni čas zdravljenja. Pogovorimo se glede možnih stranskih učinkov zdravil.
- Zdravljenje začnemo z zdravili, ki imajo najvišjo raven z dokazi podprtega učinka in v najnižjem učinkovitem odmerku, če je le možno, kot monoterapijo. Odmerek zvišujemo postopno do pričakovanega učinka ali do pojava stranskih učinkov.
- Poskusimo z različnimi zdravili prvega izbora ali različnimi zdravili iste skupine. Načeloma priporočamo monoterapijo.
- Lahko poskusimo s kombinacijo zdravil. Opažanja so, da so nekatera zdravila učinkovitejša in z manj stranskimi učinki v kombinaciji ter v nižjem odmerku kot vsako zdravilo posebej v višjem odmerku.
- Terapevtski poskus naj traja dovolj dolgo (vsaj 2–3 mesece), da se vidi klinični učinek. Neuspeh z enim zdravilom ne pomeni, da neko drugo zdravilo iz iste skupine ne bo učinkovito.
- Izogibamo se interakcijam med zdravili.
- Odsvetujemo prekomerno porabo akutnih analgetikov, podamo informacije o glavobolu zaradi prekomerne rabe zdravil.
- Izbira oblik s podaljšanim sproščanjem lahko izboljša complianco.
- Bolnik se mora zavedati, da stranski učinki lahko izzvenijo med zdravljenjem, zato odsvetujemo predhodno ukinitvev potencialno učinkovitega zdravila.

2) Ocena zdravljenja

- Na splošno je sprejeto, da je odziv dober, če s preventivnim zdravljenjem dosežemo vsaj 50-% zmanjšanje frekvence ali jakosti migrenskih napadov.
- Frekvenco glavobolov pri bolniku spremljamo z dnevnikom glavobola.

- Po 6–12 mesecih uspešnega zdravljenja poskusimo s postopnim znižanjem odmerka ali ukinitvijo zdravljenja.

3) Pridružene bolezni

- Poskusimo izbrati zdravilo, s katerim bomo zdravili migreno in pridruženo bolezen.
- Številne bolezni so pri bolnikih z migreno pogostejše: astma, Raynaudjev fenomen, epilepsija, depresija, anksioznost. Na primer, triciklični antidepressiv je lahko posebej učinkovit pri bolniku z migreno in depresijo. Podobno je lahko valprojska kislina zdravilo izbora pri pridruženi epilepsiji. Po drugi strani pridružene bolezni lahko omejujejo izbor. Blokatorji beta tako niso zdravilo izbora pri bolnikih s sladkorno boleznijo, astmo, Raynaudjevim fenomenom itd.
- Zdravilo izbora za migreno naj ne bo kontraindicirano za pridruženo bolezen.
- Zdravilo izbora za pridruženo bolezen naj ne poslabša migrenskih napadov.
- Pazimo na vse interakcije med zdravili.

4) Nosečnost

- Posebno pozornost moramo posvetiti nosečnicam ali ženskam, ki načrtujejo nosečnost.
- Preventivnemu zdravljenju v nosečnosti se zaradi možnih teratogenih učinkov izogibamo oz. ga uporabimo le v izbranih primerih. V tem primeru izberemo zdravilo z najnižjim tveganjem za plod.

REZULTATI

Izsledki študij glede menjave zdravil

Nedavna študija je preučevala vzorce zdravljenja s preventivnimi zdravili, ocenjevala je vztrajanje z zdravili, menjavo zdravil in ponovno uvajanje pri bolnikih s kronično migreno. Rezultati so pokazali, da je vztrajanje na zdravilih po šestih mesecih slabo in je po 12 mesecih še slabše ter da je menjava zdravil pogosta (13).

Zdravila, ki jih priporočamo za preventivno zdravljenje migrene

Zaviralci beta adrenergičnih receptorjev (blokatorji beta)

Preventivno zdravljenje migrene z blokatorji beta so odkrili naključno pri pacientih s pridruženo arterijsko hipertenzijo. Mehanizem delovanja ni znan, verjetno pa gre za delovanje preko centralnega monoaminergičnega sistema in serotoninskih receptorjev.

Dokazi o učinkovanju blokatorjev beta v preventivnem zdravljenju migrene so jasni. Učinkoviti blokatorji beta so propranolol, atenolol, metoprolol, nadolol in

timolol (14–19). Učinka niso dokazali pri acebutolu, alprenololu, oksprenololu in pindololu.

Zdravljenje začnemo z nizkim odmerkom in ga po potrebi postopno zvišujemo. Nenadna ukinitvev zdravljenja z blokatorji beta lahko povzroči zvišanje frekvence migrenskih napadov in lahko sproži adrenergične stranske učinke s hipertenzijo. V klinični praksi se pogosto uporabljajo propranolol, metoprolol in atenolol.

Propranolol

Propranolol je dokazano kratkoročno učinkovitejši od placeba. Ni pa zadosti dokazov o dolgoročni učinkovitosti. Propranolol se zdi vsaj tako učinkovit in varen kot nekatera druga zdravila za preventivo migrene (18, 19).

Metaanaliza je vključevala 74 kontroliranih študij in je pokazala, da je propranolol učinkovit v dnevni odmerki 120–240 mg. Ni bilo posebne korelacije med učinkovitostjo in odmerkom. V povprečju so s propranololom dosegli 44-% znižanje migrenske aktivnosti v primerjavi s 14-% znižanjem pri placebu (14, 17, 19).

Zdravljenje začnemo z odmerkom 40 mg dnevno v dveh ločenih odmerkih in ga postopno zvišujemo do maksimalnega odmerka 240 mg dnevno.

Atenolol

Atenolol ima manj stranskih učinkov kot propranolol, odmerek je med 50 in 200 mg enkrat dnevno.

Metoprolol

Metoprolol ima kratko razpolovno dobo, odmerek je med 100 in 200 mg dnevno v dveh deljenih odmerkih, obliko s podaljšanim sproščanjem lahko odmerjamo enkrat dnevno. Preventivni učinek je podoben tistemu pri propranololu (18, 19).

Kontraindikacije: zastojno srčno popuščanje, astma, insulinsko odvisna sladkorna bolezen, Raynaudjeva bolezen.

Previdnost: nenadna ukinitvev zdravljenja z blokatorji beta lahko povzroči poslabšanje glavobola, odtegnitvene znake s tremorjem in tahikardijo.

Stranski učinki: omotičnost, vrtoglavica, slabost, utrujenost, letargija, motnje spanja, nočne more, depresija, motnje spomina, halucinacije, ortostatska hipotenzija, bradikardija, impotenca.

Zaviralci angiotenzinske konvertaze (ACE) in blokatorji angiotenzinskih receptorjev (ARB)

ACE-inhibitorji in ARB so enako učinkoviti kot nekatera druga zdravila. Lizinopril in kandesartan se lahko priporočata kot zdravili druge linije, še posebej pri bolnikih z drugimi indikacijami za zdravljenje z ACE-inhibitorji in ARB.

Lizinopril

O njegovi učinkovitosti je manj dokazov kot pri blokatorjih beta. Ima to prednost, da ga lahko uporabljamo pri bolnikih z astmo.

Dvojno slepa s placebom kontrolirana študija z lizinoprilom 20 mg in placebom je pokazala, da so se ure z glavobolom, dnevi z glavobolom, dnevi z migreno in jakost glavobola pomembno zmanjšali za 20, 17, 21 in 20 % z lizinoprilom v primerjavi s placebom (21).

Svetujemo preverjanje ledvične funkcije pred začetkom zdravljenja in po dveh tednih zdravljenja ter spremljanje krvnega tlaka. Začetni odmerek je 10 mg enkrat dnevno, po enem tednu odmerek zvišamo na 20 mg enkrat dnevno.

Kontraindikacije: angioedem v preteklosti, zožitev renalne arterije, aortna in mitralna stenoza.

Stranski učinki: hipotenzija, omotica, kašelj, slabost, driska, glavobol.

Blokatorji angiotenzinskih receptorjev

V randomizirani trojno slepi študiji je 72 odraslih bolnikov z epizodično in kronično migreno za tri 12-tedenska obdobja prejelo kandesartan 16 mg enkrat na dan, propranolol s podaljšanim sproščanjem 160 mg dnevno ali placebo. Delež bolnikov, ki so se odzvali na zdravljenje, je bil pomembno višji pri kandesartanu (43 %) in propranololu (40 %) v primerjavi s placebom (23 %). Pri zdravljenju s kandesartanom in propranololom v primerjavi s placebom so ugotavljali večji delež stranskih učinkov (22).

V randomizirani dvojno slepi študiji so preučevali učinek telmisartana 80 mg dnevno v primerjavi s placebom. Zmanjšanje migrenskih dni je bilo 1,65 s telmisartanom in 1,14 s placebom ($p > 0,05$). Post hoc analiza je s popravkom

za bazalne kovariate in center pokazala 38-% zmanjšanje migrenskih dni s telmisartanom in 15-% s placebom ($p < 0,05$) (23).

Randomizirana dvojno slepa s placebom kontrolirana študija v trajanju 12 tednov je pokazala povprečno 18,5 migrenskega dne s placebom in 13,6 s kandesartanom ($p = 0,001$). Kandesartan je bil učinkovit pri preventivi migrene s profilom stranskih učinkov, primerljivim s placebom (24).

Pred začetkom zdravljenja preverimo funkcijo jeter in ledvic (to ponovimo čez dva tedna) ter krvni tlak. Začetni odmerek je 8 mg enkrat dnevno. Po enem tednu zvišamo odmerek na 16 mg enkrat dnevno. Če po enem mesecu ni kliničnega izboljšanja, odmerek lahko zvišamo na 24 mg enkrat dnevno za en teden, nato na 32 mg enkrat dnevno.

Kontraindikacije: aortna stenoza, jetrna okvara, stenoza renalne arterije, predhoden angioedem, žolčni kamni.

Stranski učinki: hipotenzija, omotica, izpuščaji, hiperkaliemija, povišanje jetrnih encimov.

Antidepresivi

Amitriptilin modulira monoaminergične poti z inhibicijo privzema adrenalina in serotonina. Triciklični antidepresivi so učinkoviti v preventivi tako migrene kot glavobola tenzijskega tipa in so učinkovitejši od SSRI, vendar imajo več stranskih učinkov (25). Zdi se, da se učinek tricikličnih antidepresivov povečuje s časom (26).

Amitriptilin

Amitriptilin je edini antidepresiv s konstantnimi dokazi o učinkovitost v preventivi migrene. S placebom kontrolirane študije so pokazale pomembno boljši učinek v primerjavi s placebom pri zmanjšanju glavobolnega indeksa in frekvence (27).

Učinkoviti odmerek je različen. Zdravljenje začnemo z odmerkom 10 mg zvečer, zvišujemo po 10 mg na dan vsak teden do najvišjega odmerka 70 mg dnevno (27).

Ena študija je primerjala učinek propranolola in amitriptilina ter pokazala, da je propranolol učinkovitejši pri migreni sami, amitriptilin pa pri bolnikih, ki imajo tako migreno kot tenzijski glavobol (28).

V randomizirani, dvojno slepi študiji, ki je primerjala amitriptilin in valprojsko kislino s podaljšanim sproščanjem, se je izkazalo, da je valprojska kislina

učinkovitejša po treh mesecih zdravljenja, po šestih mesecih zdravljenja pa sta obe zdravili enakovredni. Valprojska kislina je bila povezana z več stranskimi učinki (29).

V randomizirani s placebom kontrolirani študiji pri bolnikih s kroničnim dnevnim glavobolom je bil amitriptilin učinkovitejši od placeba po osmih in 16 tednih s podobnim, a statistično nepomembnim trendom po 12 in 20 tednih zdravljenja. V primerjavi s placebom je bil amitriptilin učinkovit pri kroničnem dnevnem glavobolu (30).

Pred začetkom zdravljenja posnamemo EKG, priporočljivo je tudi spremljanje z EKG pri odmerku, višjem od 50 mg, še posebej pri starejših bolnikih.

Kontraindikacije: hude bolezni srca, prostate, jeter in ščitnice, glavkom, hipotenzija, konvulzije, sočasno jemanje MAO-inhibitorjev.

Potrebna je previdnost pri starejših bolnikih zaradi antiholinergičnih učinkov. Zdravljenje z antidepresivi lahko zniža prag za epileptične napade.

Stranski učinki: ortostatska hipotenzija, suha usta, kovinski okus, bolečine v epigastriju, zaprtje, omotica, tahikardija, meglen vid, retenca urina, motnje spomina.

Selektivni inhibitorji privzema serotonina ali serotonina in noradrenalina (fluoksetin, fluvoxamin, paroksetin, sertralin, citalopram, venlafaksin, duloksetin)

Trenutno ni dovolj zanesljivih dokazov, ki bi podpirali uporabo teh zdravil pri preventivi migrene (31).

Blokatorji kalcijevih kanalov

Blokatorji kalcijevih kanalov delujejo preko modulacije nevrottransmisije, povzročajo vazodilatacijo in imajo citoprotektivni učinek preko preprečevanja vstopa kalcijevih ionov v celice, s čimer zmanjšajo okvare celice zaradi hipoksije.

Za zdaj ni randomiziranih študij, ki bi podpirale uporabo verapamila pri migreni.

Flunarizin

Med zdravili tega razreda je bil flunarizin najučinkovitejši, v študijah ni bilo razlike v učinku med flunarizinom in blokatorji beta (32–34). Priporočeni odmerek flunarizina je 10 mg dnevno, najboljše zvečer.

Retrospektivna študija, ki je vključevala 200 odraslih bolnikov z migreno, je pokazala, da je bil flunarizin učinkovit, le 24 % bolnikov je poročalo o neučinkovitosti, 64 % bolnikov je zdravljenje nadaljevalo po enem letu. Dobro prenosljivi odmerki so bili do 15 mg, le 10,5 % bolnikov je prenehalo z zdravljenjem zaradi stranskih učinkov. Najpogostejši stranski učinki so bili utrujenost, spremembe razpoloženja in pridobivanje telesne teže (35).

Randomizirana študija je pokazala, da je bil flunarizin 10 mg učinkovit pri bolnikih z migrenskim vertigom. Prvi del bolnikov je prejemal 10 mg flunarizina dnevno z betahistinom 16 mg in paracetamolom 1 g med napadi, drugi del je prejemal le betahistin in paracetamol v obdobju 12 tednov. Frekvenca in jakost glavobola nista bili pomembno izboljšani med skupinama. Glavna stranska učinka sta bila zaspanost in pridobivanje telesne teže, kjer pa ni bilo razlike med skupinama (36).

Kontraindikacije: nosečnost, hipotenzija, srčno popuščanje, atrioventrikularni blok, parkinsonova bolezen, depresija.

Stranski učinki: pridobivanje telesne teže, zaspanost, suha usta, omotica, hipotenzija, občasne ekstrapiramidne reakcije, poslabšanje depresije, bolečine v trebuhu, sedacija.

Antagonisti serotonina

Pizotifen in metisergid sta antagonista receptorjev 5-HT_{2B} in 5-HT_{2C}. Obe zdravili sta učinkoviti, vendar s pogostimi stranskimi učinki. Zaradi hudih stranskih učinkov se metisergida ne priporoča več v preventivi migrene.

Pizotifen

Kontrolirane in nekontrolirane študije so pokazale, da je pizotifen učinkovit pri 40–79 % bolnikov (37, 38). Analiza s placebom kontrolirane študije je pokazala dober, statistično pomemben klinični učinek. V neposrednih primerjavah s flunarizinom, metisergidom in metoprololom ni bilo razlik (39, 40, 41). V 26 študijah, ki so jih preučili, pizotifena bolnika načeloma niso dobro prenašali.

Priporočen odmerek je 0,5–1 mg 1–3-krat dnevno, potrebna je titracija odmerka.

Stranski učinki: omotica, astenija, povečan apetit, pridobivanje telesne teže.

Antikonvulzivi

Valprojska kislina

Študije z valprojsko kislino so pokazale učinkovitost tega zdravila (43–45). Valprojska kislina je bila učinkovitejša od placeba, razlike v primerjavi s propranololom v preventivi migrene brez avre niso ugotavljali (46).

Začetni odmerek je 250–500 mg v dveh deljenih odmerkih, odmerek postopno zvišamo do 1000 mg, v nekaterih primerih, če ni pomembnih stranskih učinkov, lahko do 1500 mg dnevno. Priporočamo kontrolo krvnih vrednosti valproata po enem, treh in šestih mesecih zdravljenja.

Kontraindikacije: nosečnost, anamneza pankreatitisa, kronični hepatitis, hematološke bolezni kot so trombocitopenija, pancitopenija, hemoragična diateza. Hiperandrogenizem zaradi zvišanega nivoja testosterona, ciste jajčnikov in debelost so posebej zaskrbljujoči pri bolnicah z epilepsijo, ki jemljejo valprojsko kislino.

Topiramat

Glede na randomizirane kontrolirane študije topiramat zniža frekvenco migrene in porabo akutnih analgetikov, izboljša kakovost življenja ter zmanjša onesposobljenost pri bolnikih z epizodično in kronično migreno s prekomernim jemanjem analgetikov ali brez. Topiramat so vključili v kontrolirane študije, ki so vključevale skoraj 3000 bolnikov. Topiramat je bil načeloma varen, bolniki so ga relativno dobro prenašali (48–50).

Topiramat v odmerku 200 mg je bil po šestih tednih zdravljenja povezan s 33-% znižanjem frekvence migrene proti 8 % v placebo skupini; 47 % bolnikov v skupini s topiramatom je imelo več kot 50-% znižanje frekvence migrene v primerjavi s 6,7-% v placebo skupini (51–54).

Zdravljenje začnemo s 25 mg enkrat dnevno dva tedna, odmerek višamo po 25 mg vsaka dva dneva do odmerka 100 mg dnevno v dveh odmerkih, najvišji dnevni odmerek je 200 mg v dveh odmerkih.

Kontraindikacije: anamneza ledvičnih kamnov, ledvična okvara.

Stranski učinki: parestezije so na začetku zdravljenja pogoste in so redko razlog za prekinitev zdravljenja. Težave s kognicijo se pojavijo veliko redkeje, ampak so bolj težave v smislu prekinitve zdravljenja. Lahko se pojavijo tudi hujšanje, sedacija, omotica, dvojni vid, driska. Bolnice na oralni kontracepciji naj bodo previdne zaradi interakcije. Bolnike je treba opozoriti na sedacijo in vožnjo avtomobila.

Gabapentin

V odprti študiji so bolniki prejeli 900–1800 mg gabapentina dnevno, povprečno trajanje zdravljenja je bilo 7,2 meseca. Rezultati so pokazali na zmanjšanje migrenskih dni za 7,2/4 tedne ($p = 0,001$). Pri 55,7 % bolnikov so ugotavljali več kot 50-% zmanjšanje jakosti bolečine, statistično pomembna je bila znižana poraba akutnih analgetikov ($p = 0,001$) (55).

V dvojno slepi s placebom kontrolirani študiji z odmerkom 1800–2400 mg dnevno je bil gabapentin učinkovitejši od placeba, ugotavljali so več kot 50-% znižanje frekvence napadov pri približno eni tretjini bolnikov (56). Še ena dvojno slepa s placebom kontrolirana študija z odmerkom gabapentina 1200 mg dnevno je prikazala pozitivne rezultate (57).

V še eni dvojno slepi s placebom kontrolirani študiji učinkovitost gabapentina ni bila dokazana (58).

Zbrani dokazi iz študij z gabapentinom kažejo, da ni učinkovit v preventivi epizodične migrene pri odraslih. Ker so bili stranski učinki pri zdravljenju z gabapentinom pogosti, ga ne priporočajo za zdravljenje v vsakdanji klinični praksi (59).

Stranski učinki: omotica, ataksija, motnje spomina, tremor, dvojni vid.

Pregabalin

Nedavni podatki odprtih študij kažejo, da bi bil pregabalin lahko uporabno preventivno zdravilo pri kronični migreni (60, 61). Vendar pa zbrani dokazi iz študij s pregabalinom kažejo, da je neučinkovit v preventivi epizodične migrene pri odraslih (59). Za potrditev teh opažanj so potrebne nadaljnje randomizirane študije.

Lamotrigin

Lamotrigin je bil manj učinkovit v primerjavi s topiramatom in pri preventivi migrene brez avre, bil pa je učinkovit pri pogostih migrenskih napadih z avro (62–65).

Študija, ki je primerjala lamotrigin 50 mg dnevno s placebom in topiramatom 50 mg dnevno, je pokazala, da je bil lamotrigin manj učinkovit od topiramata in da ni bil učinkovitejši od placeba pri zmanjševanju frekvence ter jakosti migrene. Glavni rezultat (vsaj 50-% zmanjšanje mesečne frekvence migrene) je bil 46 % z lamotriginom in 34 % s placebom ($p = 0,093$) ter 63 % za topiramat v primerjavi s 46 % za lamotrigin ($p = 0,019$) (62).

V prospektivni, kontrolirani, odprti, dolgoročni študiji so začeli z odmerkom lamotrigina 25 mg dnevno v prvem mesecu. Če ni bilo zmanjšanja simptomov migrenske avre, so vsak mesec zviševali odmerek po 25 mg vsak mesec in niso presegli 300 mg dnevno. Lamotrigin je pomembno zmanjšal frekvenco migrenske avre in trajanje avre ($p = 0,001$). Poleg tega je več kot tri četrtine bolnikov z zmanjšanjem simptomov avre opazalo tudi pomembno zmanjšanje frekvence migrenskih napadov.

Stranski učinki: izpuščaji, utrujenost, omotica, glavobol, Stevens-Johnsonov sindrom, toksična epidermalna nekroliza in preobčutljivostne reakcije.

Levetiracetam

V randomizirani kontrolirani študiji so bolniki prejeli odmerek levetiracetama ali valprojske kisline 500 mg dnevno, odmerek je bil po dveh tednih zvišan na 500 mg dvakrat dnevno. Levetiracetam je zmanjšal frekvenco glavobola, jakost in seštevek MIDAS pri bolnih s kronično migreno, vendar pa ni bil tako učinkovit kot valproat. Levetiracetam je lahko ena od možnosti za redke bolnike s kronično migreno, ki ne smejo prejemati valproata (66).

Levetiracetam se zdi varen in učinkovit pri migreno z avro v odmerku 1000 mg/dan za šest mesecev in pri starejših bolnikih, vendar pa ni bil tako učinkovit pri preprečitvi kroničnega dnevnega glavobola (67–69).

Stranski učinki: zaspanost, omotica, glavobol, nemirnost, agitacija, anksioznost, depresija, utrujenost, osebnostne motnje, gripa, bolečine v vratu, nevtropenija.

Nesteroidni antirevmatiki (NSAID)

Glavni mehanizem delovanja NSAID je inhibicija ciklooksigenaze, vendar so kljub odsotnosti vnetja NSAID učinkoviti pri zmanjšanju bolečine pri migreni. Nekateri NSAID kažejo diskretne učinke v preprečitvi migrene in vključujejo acetilsalicilno kislino, flurbiprofen, ketoprofen; naproksen in naproksen natrij sta učinkovita v preprečitvi menstrualne migrene (70–74).

NSAID se lahko uporabljajo za intermitentno preventivo menstrualne migrene, ne pa tudi za daljše obdobje zaradi stanskih učinkov na želodec. Priporočamo naproksen 500 mg dvakrat dnevno, tri dni pred pričakovano menstruacijo in tri dni med menstruacijo.

Riboflavin

V skupno 11 študijah so rezultati glede učinkovitost riboflavina v preprečitvi migrene različni. Pet študij je pokazalo pozitiven učinek pri odraslih, štiri

klinične študije so pokazale mešane rezultate pri pediatričnih bolnikih in adolescentih, dve študiji z zdravljenjem v kombinaciji nista pokazali učinka. Sklep je, da bolniki riboflavin dobro prenašajo, je poceni in učinkovit v zmanjšanju frekvence migrene pri odraslih (75). Odmerek je 400 mg dnevno, za dosego učinka svetujemo vsaj 2–3 mesece jemanja.

Stranski učinki so redki, lahko se temno obarva urin.

Onabotulinumtoksin A (Botulin toksin) in zaviralci CGRP

Obe zdravili sta posebej opisani v posebnih poglavjih.

Placebo učinek preventivnih zdravil

Metaanaliza, ki je ocenjevala placebo učinek pri preventivnem zdravljenju migrene, je vključevala študije od leta 1988 dalje. Zbrani podatki kažejo na 21-% učinek placeba. Učinek placeba je bil pomembno višji v paralelnih študijah kot cross-over študijah ($p < 0,01$). Ta učinek je bil višji tudi pri študijah, opravljenih v Evropi, v primerjavi s študijami v Severni Ameriki ($p < 0,001$). Stranski učinki pri bolnikih, ki so prejeli placebo, so se pojavljali v 30 %, ta odstotek je bil višji pri severnoameriških bolnikih kot pri evropskih ($p < 0,01$). Ti podatki potrjujejo, da se je pri interpretaciji učinkovitosti zdravil treba zavedati učinka placeba, čemur mora biti prilagojena tudi sama študija pri preventivi migrene (76).

Zakaj zdravljenje odpove

Zdravljenje akutnih napadov in preventivno zdravljenje migrene lahko odpove zaradi naslednjih razlogov (77):

- 1) Diagnoza je nepopolna ali napačna
 - a. Prisoten je nediagnosticiran sekundarni glavobol
 - b. Diagnoza primarnega glavobola je napačna
 - c. Prisotnih je dva ali več različnih tipov glavobola
- 2) Spregledali smo pomembne dejavnike, ki poslabšajo glavobol
 - a. Prekomerno jemanje analgetikov, vključno s tistimi brez recepta
 - b. Prekomerno uživanje kofeina
- 3) Sprožilci v dieti ali načinu življenja
- 4) Hormonski sprožilci
- 5) Psihosocialni sprožilci
- 6) Druga zdravila, ki sprožijo ali poslabšajo glavobol
- 7) Prenizki odmerki preventivnih zdravil
- 8) Prekratko zdravljenje
- 9) Nerealna pričakovanja
- 10) Pridružene bolezni, ki otežujejo zdravljenje

- 11) Če so potrebne hospitalizacije (zaradi drugih razlogov, kot je glavobol)
- 12) Neustrezna pot aplikacije zdravil
- 13) Zloraba analgetikov ali drugih substanc

ZAKLJUČEK

Preventivnega zdravljenja migrene se do zdaj ni uporabljalo dovolj. Smernice vsebujejo nasvete o uporabi preventivnih zdravil, vključno s tem, kdaj začeti zdravljenje, katero zdravilo izbrati in kako dolgo zdraviti.

LITERATURA

1. Lipton RB, Bigal ME, Diamond M, et al. AMPP Advisory Group. *Migraine prevalence, disease burden, and the need for preventive therapy.* *Neurology.* 2007; 30; 68: 343–9.
2. Láinez MJ. *The effect of migraine prophylaxis on migraine-related resource use and productivity.* *CNS Drugs.* 2009; 23: 727–38.
3. Brown JS, Papadopoulos G, Neumann PJ, et al. *Cost-effectiveness of migraine prevention: the case of topiramate in the UK.* *Cephalalgia.* 2006; 26: 1473–82.
4. Yu J, Smith KJ, Brixner DI. *Cost effectiveness of pharmacotherapy for the prevention of migraine: a Markov model application.* *CNS Drugs.* 2010; 24: 695–712.
5. Snow V, Weiss K, Wall EM, et al. American Academy of Family Physicians; American College of Physicians – American Society of Internal Medicine. *Pharmacologic management of acute attacks of migraine and prevention of migraine headache.* *Ann Intern Med.* 2002; 137: 840–9.
6. Ad hoc Committee for the Diagnostic and Therapeutic Guidelines for Migraine and Cluster Headache. *Prophylactic treatment of migraine.* *J Headache Pain.* 2001; 2: 147–61.
7. Silberstein SD, Goadsby PJ. *Migraine: preventive treatment.* *Cephalalgia.* 2002; 22: 491–512.
8. Ramadan NM, Silberstein SD, Freitag FG, et al. *Evidence-Based Guidelines in the Primary Care Setting: Pharmacological Management for Prevention of Migraine, 2012 [cited 2013 May]. Available at: <http://www.aan.com>.*
9. Evers S, Afra J, Frese A, et al. European Federation of Neurological Societies. *EFNS guideline on the drug treatment of migraine--revised report of an EFNS task force.* *Eur J Neurol.* 2009; 16: 968–81.
10. Evers S. *Treatment of migraine with prophylactic drugs.* *Expert Opin Pharmacother.* 2008; 9: 2565–73.
11. Silberstein SD, Dodick D, Freitag F, et al. *Pharmacological approaches to managing migraine and associated comorbidities – clinical considerations for monotherapy versus polytherapy.* *Headache.* 2007; 47: 585–99.
12. Evans RW, Rosen N. *Expert opinion: migraine, psychiatric comorbidities, and treatment.* *Headache.* 2008; 48: 952–8.
13. Hepp Z, Dodick DW, Varon SF, et al. *Persistence and switching patterns of oral migraine prophylactic medications among patients with chronic migraine: A retrospective claims analysis.* *Cephalalgia.* 2017; 37: 470–85.
14. Linde K, Rossnagel K. *WITHDRAWN: Propranolol for migraine prophylaxis.* *Cochrane Database Syst Rev.* 2017 Feb 17; 2.:CD003225
15. Limmroth V, Michel MC. *The prevention of migraine: a critical review with special emphasis on beta-adrenoreceptor blockers.* *Br J Clin Pharmacol* 2001; 52: 237–43.

16. Anderson K, Vinge E. Beta-adrenoreceptor blockers and calcium antagonists in the prophylaxis and treatment of migraine. *Drugs*. 1990; 39: 355–73.
17. Holroyd KA, Penzien DB, Coordingley GE. Propranolol in the management of recurrent migraine: a meta-analytic review. *Headache*. 1991; 31: 333–40.
18. Olsson JE, Behring HC, Forssman B. Metoprolol and propranolol in migraine prophylaxis: a double-blind multicentre study. *Acta Neurol Scand*. 1984; 70: 160–8.
19. Kangasniemi P, Hedman C. Metoprolol and propranolol in the prophylactic treatment of classical and common migraine. A double-blind study. *Cephalalgia*. 1984; 4 (2): 91–6.
20. Gales BJ, Bailey EK, Reed AN, et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers for the prevention of migraines. *Ann Pharmacother*. 2010; 44: 360–6.
21. Schrader H, Stovner LJ, Helde G, et al. Prophylactic treatment of migraine with angiotensin converting enzyme inhibitor (lisinopril): randomised, placebo controlled, crossover study. *BMJ*. 2001; 322: 19–22.
22. Stovner LJ, Linde M, Gravdahl GB, et al. A comparative study of candesartan versus propranolol for migraine prophylaxis: A randomised, triple-blind, placebo-controlled, double cross-over study. *Cephalalgia*. 2014; 34: 523–32.
23. Diener HC, Gendolla A, Feuersenger A, et al. Telmisartan in migraine prophylaxis: a randomized, placebo-controlled trial. *Cephalalgia*. 2009; 29: 921–7.
24. Tronvik E, Stovner LJ, Helde G, et al. Prophylactic treatment of migraine with an angiotensin II receptor blocker: a randomized controlled trial. *JAMA* 2003; 289: 65–9.
25. Xu XM, Yang C, Liu Y, et al. Efficacy and feasibility of antidepressants for the prevention of migraine in adults: a meta-analysis. *Eur J Neurol*. 2017; 24: 1022–31.
26. Jackson JL, Shimeall W, Sessums L, et al. Tricyclic antidepressants and headaches: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2010; 341: 5222.
27. Couch JR, Hassanein RS. Amitriptyline in migraine prophylaxis. *Arch Neurol*. 1979; 36: 695–9.
28. Mathew NT. Prophylaxis of migraine and mixed headache. A randomized controlled study. *Headache*. 1981; 21: 105–9.
29. Kalita J, Bhoi SK, Misra UK. Amitriptyline vs divalproate in migraine prophylaxis: a randomized controlled trial. *Acta Neurol Scand*. 2013; 128: 65–72.
30. Couch JR. Amitriptyline Versus Placebo Study Group. Amitriptyline in the prophylactic treatment of migraine and chronic daily headache. *Headache* 2011; 51: 33–51.
31. Banzi R, Cusi C, Randazzo C, et al. Selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) and serotonin-norepinephrine reuptake inhibitors (SNRIs) for the prevention of migraine in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015; 4: CD002919.
32. Diamond S, Freitag FG. A double blind trial of flunarizine in migraine prophylaxis. *Headache* 1993; 4: 169–72.
33. Mendenopoulos G, Manafi T, Logothetis I, et al. Flunarizine in the prevention of classical migraine: a placebo-controlled evaluation. *Cephalalgia*. 1985; 5: 31–7.
34. Sorensen PS, Laresn BH, Rasmussen MJ, et al. Flunarizine versus metoprolol in migraine prophylaxis: a double-blind, randomized parallel group study of efficacy and tolerability. *Headache*. 1991; 10: 657.
35. Karsan N, Palethorpe D, Rattanawong W, et al. Flunarizine in migraine-related headache prevention: results from 200 patients treated in the UK. *Eur J Neurol*. 2018; 25: 811–7.
36. Lepcha A, Amalanathan S, Augustine AM, et al. Flunarizine in the prophylaxis of migrainous vertigo: a randomized controlled trial. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2014; 271: 2931–6.
37. Cleland PG, Barnes D, Elrington GM, et al. Studies to assess if pizotifen prophylaxis improves migraine beyond the benefit offered by acute sumatriptan therapy alone. *Eur Neurol*. 1997; 38: 31–8.
38. Silberstein SD. Methysergide. *Cephalalgia*. 1998; 18: 421–35.

39. Rascol A, Montastruc JL, Rascol O. Flunarizine versus pizotifen: a double-blind study in the prophylaxis of migraine. *Headache*. 1986; 26: 83–5.
40. Forssman B, Henriksson KG, Kihlstrand S. A comparison between BC105 and methysergide in the prophylaxis of migraine. *Acta Neurol Scand*. 1972; 48: 204–12.
41. Vilming S, Standnes B, Hedman C. Metoprolol and pizotifen in the prophylactic treatment of classical and common migraine: a double-blind investigation. *Cephalalgia*. 1985; 5: 17–23.
42. Linde M, Mulleners WM, Chronicle EP, et al. Antiepileptics other than gabapentin, pregabalin, topiramate, and valproate for the prophylaxis of episodic migraine in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013 Jun 24; (6): CD010608.
43. Bagnato F, Good J. The Use of Antiepileptics in Migraine Prophylaxis. *Headache*. 2016; 56: 603–15.
44. Hering R, Kuritzky A. Sodium valproate in the prophylactic treatment of migraine: a double-blind study versus placebo. *Cephalalgia*. 1992; 12: 81–4.
45. Klapper JA. Divalproex sodium in migraine prophylaxis: a dose controlled study. *Cephalalgia*. 1997; 17: 103–8.
46. Jensen R, Brinck T, Olesen J. Sodium valproate has a prophylactic effect in migraine without aura. *Neurology*. 1994; 44: 647–51.
47. Kaniecki RG. A comparison of divalproex with propranolol and placebo for the prophylaxis of migraine without aura. *Arch Neurol*. 1997; 54: 1141–5.
48. Dodick DW, Freitag F, Banks J, et al. Topiramate versus amitriptyline in migraine prevention: a 26-week, multicenter, randomized, double-blind, double-dummy, parallel-group noninferiority trial in adult migraineurs. *Clin Ther*. 2009; 3: 542–59.
49. Silberstein SD, Lipton RB, Dodick DW, et al. Topiramate Chronic Migraine Study Group. Efficacy and safety of topiramate for the treatment of chronic migraine: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Headache*. 2007; 47: 170–80.
50. Silberstein S, Lipton R, Dodick D, et al. Topiramate treatment of chronic migraine: a randomized, placebo-controlled trial of quality of life and other efficacy measures. *Headache*. 2009; 49: 1153–62.
51. Adelman J, Freitag FG, Lainez M. Analysis of safety and tolerability data obtained from over 1,500 patients receiving topiramate for migraine prevention in controlled trials. *Pain Med*. 2008; 9: 175–85.
52. Diener HC, Bussone G, Van Oene JC. Topiramate reduces headache days in chronic migraine: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Cephalalgia*. 2007; 27: 814–23.
53. Potter DL, Hart DE, Calder CS, et al. A double-blind, randomized, placebo-controlled, parallel study to determine the efficacy of topiramate in the prophylactic treatment of migraine. *Neurology*. 2000; 54: A15. (abstract)
54. Edwards KR, Glantz MJ, Shea P, et al. A double blind, randomized trial of topiramate versus placebo in the prophylactic treatment of migraine headache with and without aura. *Cephalalgia*. 2000; 20: 316. (abstract)
55. Vuković V, Lovrenčić-Huzjan A, Bosnar-Puretić M, et al. The efficacy of gabapentin in migraine prophylaxis: an observational open label study. *Acta Clin Croat*. 2009; 48: 145–51.
56. Mathew NT, Rapoport A, Saper J, et al. Efficacy of gabapentin in migraine prophylaxis. *Headache*. 2001; 41: 119–28.
57. Di Trapani G, Mei D, Marra C, et al. Gabapentin in the prophylaxis of migraine: a double-blind randomized placebo-controlled study. *Clin Ter*. 2000 May-Jun; 151 (3): 145–8.
58. Silberstein S, Goode-Sellers S, Twomey C, et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled, phase II trial of gabapentin enacarbil for migraine prophylaxis. *Cephalalgia*. 2013; 33 (2): 101–11.
59. Linde M, Mulleners WM, Chronicle EP. Gabapentin or pregabalin for the prophylaxis of episodic migraine in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013; 24; (6): CD010609.

60. Pizzolato R, Villani V, Prosperini L, et al. Efficacy and tolerability of pregabalin as preventive treatment for migraine: a 3-month follow-up study. *J Headache Pain*. 2011; 12: 521–5. Epub 2011 Apr 9.
61. Calandre EP, Garcia-Leiva JM, Rico-Villademoros F, et al. Pregabalin in the treatment of chronic migraine: an open-label study. *Clin Neuropharmacol*. 2010; 33: 35–9.
62. Steiner TJ, Findley LJ, Yuen AW. Lamotrigine versus placebo in the prophylaxis of migraine with and without aura. *Cephalalgia*. 1997; 17: 109–12.
63. Lampl C, Buzath A, Klingler D, et al. Lamotrigine in the prophylactic treatment of migraine aura – a pilot study. *Cephalalgia*. 1999; 19: 58–63.
64. Gupta P, Singh S, Goyal V, et al. Low-dose topiramate versus lamotrigine in migraine prophylaxis (the Lotolamp study). *Headache*. 2007; 47: 402–12.
65. Lampl C, Katsarava Z, Diener H, et al. Lamotrigine reduces migraine aura and migraine attacks in patients with migraine with aura. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2005; 76: 1730–2.
66. Kashipazha D, Ghadikolaei HS, Siavashi M. Levetiracetam in Compare to Sodium Valproate for Prophylaxis in Chronic Migraine Headache: A Randomized Double-Blind Clinical Trial. *Curr Clin Pharmacol*. 2017; 12: 55–9.
67. Brighina F, Palermo A, Aloisio A, et al. Levetiracetam in the prophylaxis of migraine with aura: a 6-month open-label study. *Clin Neuropharmacol*. 2006; 29: 338–42.
68. Pizza V, Busillo V, Agresta A, et al. Elderly patients with migraine: an open-label study on prophylaxis therapy with levetiracetam. *Cent Nerv Syst Agents Med Chem*. 2011; 11: 31–4.
69. Beran RG, Spira PJ. Levetiracetam in chronic daily headache: a double-blind, randomised placebo-controlled study. (The Australian KEPPRA Headache Trial [AUS-KHT]). *Cephalalgia*. 2011; 31: 530–6.
70. O'Neal BP, Mann JD. Aspirin prophylaxis in migraine. *Lancet*. 1978; 2: 1179–81.
71. Masel BE, Chesson AL, Peters BH, et al. Platelet antagonists in migraine prophylaxis. A clinical trial using aspirin and dipyridamole. *Headache*. 1980; 20: 13–8.
72. Salomon GD, Kunkel RS. Flurbiprofen in the prophylaxis of migraine. *Cleve Clin J Med*. 1993; 60: 43–8.
73. Sances G, Martignoni E, Fioroni L, et al. Naproxen sodium in menstrual migraine prophylaxis: a double-blind placebo controlled study. *Headache*. 1990; 30: 705–9.
74. Szekel B, Merryman S, Croft H, et al. Prophylactic effect of naproxen sodium on perimenstrual headache: a double blind placebo controlled study. *Cephalalgia*. 1989; 9 (Suppl 10): 452–3.
75. Thompson DF, Saluja HS. Prophylaxis of migraine headaches with riboflavin: A systematic review. *J Clin Pharm Ther*. 2017; 42: 394–403.
76. Macedo A, Baños JE, Farré M. Placebo response in the prophylaxis of migraine: a meta-analysis. *Eur J Pain*. 2008; 12: 68–75.
77. Lipton RB, Silberstein SD, Saper JR, et al. Why headache treatment fails. *Neurology*. 2003; 60: 1064–70.



SMERNICE ZA UPORABO ONABOTULINUM TOKSINA A PRI MIGRENI

GUIDELINES FOR THE USE OF ONABOTULINUM TOXIN A IN MIGRAINE

Marjan Zaletel

POVZETEK

Kronična migrena je pogosta nevrološka motnja, ki pomembno onemogoča. Mednarodna klasifikacija glavobolov (ICHD – 3 beta) jasno opredeljuje kronično migreno. Obstoječe smernice priporočajo uvedbo profilaktičnega zdravljenja. Smernice evropskega združenja za glavobol (EHF) priporočajo uporabo onabotulinum toksina A za profilakso kronične migrene. Poleg tega priporočajo, kdaj se zdravljenje uvede in kakšen je postopek pri bolnikih s kronično migreno, ki prekomerno jemljejo zdravila. Opredeljujejo, kako izvajamo zdravljenje in katerega bolnika štejemo za neodzivnega. V priporočilu navajajo glavni in dodatne razloge za odločitev, kakšna je odzivnost. Zadnje priporočilo vsebuje navodilo, kako obravnavamo odzivne bolnike na onabotulinum toksin A. Smernice nudijo praktične napotke za delo z onabotulinum toksinom A pri kronični migreni.

Ključne besede: kronična migrena, onabotulinum toksin A, smernice.

SUMMARY

Chronic migraine is a common neurological disorder that causes a significant disability. The International Headache Classification (ICHD - 3 beta) clearly defines chronic migraine. The existing guidelines recommend the introduction of prophylactic treatment. The guidelines for the European Headache Association (EHF) recommend the use of onabotulinum toxin A for the prophylaxis of chronic migraine. In addition, they recommend the time when treatment is initiated and what is the procedure in patients with medical overuse. They define how we perform treatment and what patients are considered as non-responders. The recommendation lists the main and additional reasons for deciding response. The last recommendation contains instructions how to treat patients who are responders on onabotulinum toxin A. Guidelines provide practical tips for working with onabotulinum toxin A in patients with chronic migraine.

Key words: chronic migraine, guidelines, onabotulinum toxin A.

UVOD

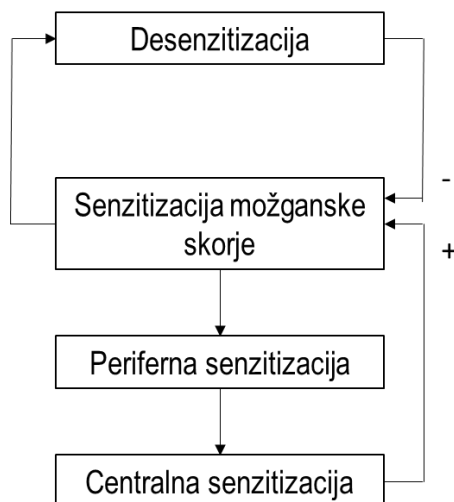
Kronična migrena (KM) je onemogočajoča motnja, ki prizadene približno 2 % populacije. Z njo se pogosto srečujemo v specializiranih ustanovah,

kjer obravnavamo bolečino. KM predstavlja del migrenskega kontinuuma od manj pogoste epizodične migrene, pogoste epizodične migrene in KM, ki je opredeljena kot glavobol, ki se javlja 15 dni ali več mesečno tri mesece zapored ter ima od tega 8 dni značilnosti oziroma izpolnjuje kriterije za migreno z avro ali brez nje ter se odziva na specifično protimigrensko zdravljenje. Slednje velja za bolnike, ki imajo v anamnezi vsaj pet migrenskih napadov, ki jih ne moremo pripisati drugemu vzroku in prekomerni uporabi zdravil. KM je opredeljena kot samostojna klinična entiteta. Po navadi se razvije iz epizodične migrene (EM) pri okoli 3 % bolnikov. Bolniki s KM imajo več glavobolnih dni in so bolj onesposobljeni zaradi glavobola ter imajo slabšo kakovost življenja kot bolniki z EM. Prav tako je KM povezana z višjimi stroški v zvezi z uporabo zdravstvenih storitev in predstavlja večje socioekonomsko breme v primerjavi z EM. Zdravljenje KM je usmerjeno v tri nepomembnejše pristope: 1. prilagoditev življenjskega stila in vedenjsko zdravljenje, 2. uporaba akutnih zdravil za omilitev in olajšanje simptomov pri migrenskem napadu ter 3. uporaba preventivnega farmakološkega zdravljenja za zmanjšanje pogostosti, trajanja in teže migrenskih napadov. S tem naj bi zmanjšali tudi potrebo po akutnih zdravilih, ki so vzrok spremljajočega glavobola zaradi prekomernega jemanja zdravil.

PATOFIZIOLOGIJA KM

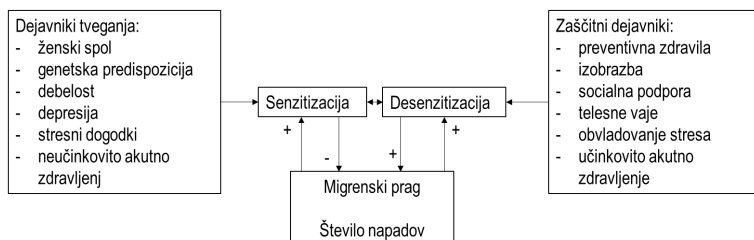
Pomembna za migrenski napad je centralna senzitivizacija, ki obsega senzitivizacijo možganske skorje in možganskih struktur, ki so vpletene v prenos bolečine, kot edro nervus trigeminus, talamus. Med migrenskim napadom se pojavi periferna senzitivizacija trigeminusovih končičev, ki oživčujejo možganske krvne žile. Posledica je ključajoč glavobol, ki se poslabša pri hoji, premikanju glave, sklanjanju, kašljanju in ostalih aktivnostih. To stanje pri migreni imenujemo senzitivizacija prvega nevrona. V tem procesu naj bi imela pomembno vlogo CGRP in nevrogeno vnetje. Centralna senzitivizacija se pojavi, ko pride do senzitivizacije nevrona drugega reda trigeminusovega nevrona v možganskem deblu oziroma v kaudalnem jedru trovejnega živca. Posledica je prekomerna občutljivost na bolečino v predelu skalpa. Pojavi se lahko kožna alodinija. V okviru centralne senzitivizacije spada tudi senzitivizacija nevrona tretjega reda v talamusu, ki se kaže kot ekstrapiriformna preobčutljivost na bolečino in alodinija na trupu ter okončinah ali obojem. Zato je alodinija kazalec na progresijo migrene. Alodinija se pri KM javlja pogostejše, povezana je s trajanjem migrene in pogostostjo migrenskih napadov (1). Senzitivizacija možganske skorje se kaže kot razširjajoča se depresija možganske skorje, ki je vzrok migrenske avre. Možganska senzitivizacija je tudi posreden vzrok za aktivacijo trigeminovaskularnega sistema in periferno senzitivizacijo. Gre za oscilirajočo motnjo, ki je povezana z genetskimi spremembami in vplivi okolja. Posledica je sprememba senzitivnega praga za migrenski napad. Ciklus torej obsega senzitivizacijo možganske skorje posledično periferno in nato centralno senzitivizacijo. Gre za sklenjen krog, ki poveča senzitivizacijo možganske skorje. Sočasno se sprožijo mehanizmi za

desenzitizacijo. Gre za inhibitorne mehanizme na perifernem in centralnem nivoju, ki so slabo poznani. Ti so pomembni za končanje migrenskega napada.



Slika 1: Senzitivizacija in desenzitizacija med migrenskim napadom.

Za kronično migreno je značilna povečana frekvenca napadov, ki onemogoča popolno normalizacijo ekscitabilnost v perifernem in centralnem živčevju ter popolno desenzitizacijo. Zato lahko KM opredelimo kot stanje kronične senzitivizacije. Za tako stanje so pomembni psihosocialni dejavniki, kot so depresija, anksioza in socialni stres.



Slika 2: Senzitivizacija pri kronični migreni.

Številne raziskave podpirajo domnevo, da je botulinum toksin učinkovit pri zdravljenju migrene, ker deluje na periferno senzitivizacijo in posredno tudi na centralno senzitivizacijo. Predklinične raziskave so pokazale, da botulinum toksin, ko ga injiciramo subkutano, lahko zavira sproščanje substance P, glutamate in CGRP na perifernih živčnih končičih. S tem zmanjšuje periferno senzitivizacijo, kar privede do zmanjšanja centralne senzitivizacije (2). Poleg tega se botulinusov toksin s celičnim transportom prenaša v centralno ležeče trigeminusove končiče, kjer prav tako preprečuje sproščanje CGRP, glutamate in substance P. Ni dokazano, da se toksin prenaša v centralnem živčevju iz nevrona prvega reda na nevrone višjih redov.

Uporaba onabotulinum toksina A pri migreni

Na začetku so poročali, da je onabotulinum toksin A pomagal pri glavobolu bolnikov, ki so ga prejeli za kozmetično popravljanje obraznih gub. Učinkovitost in varnost onabotulinum toksina A so preverjali v raziskavi PREEMT (*Phase III REsearch Evaluating Migraine Prophylaxis Therapy*) pri KM.

V PREEMPT 2, drugi od dveh raziskav PREEMPT, so zdravilo onabotulinumtoksin A primerjali s placebom. Raziskava je imela 24-tedensko dvojno slepo s placebom nadzorovano fazo, ki ji je sledila 32-tedenska odprta faza. V razmerju 1 : 1 so randomizirali bolnike, ki so prejeli injekcije onabotulinum toksina A vsakih 12 tednov ali placebo. Primarni izhod je bila povprečna sprememba glavobolnih dni od začetne vrednosti do 21. in 24. tedna po zdravljenju. Sekundarni opazovani dogodki so bili povprečno zmanjšanje pogostosti migrenskih dni, pogostost zmernih in hudih dni glavobola, vnos akutnih zdravil za zdravljenje glavobola ter ocena onesposobljenosti. PREEMPT 2 je bila izvedena v obdobju od februarja 2006 do julija 2007 in je vključevala 705 bolnikov, ki so bili randomizirani v vejo, ki je dobivala onabotulinum toksin A ($n = 347$) in placebo ($n = 358$). Onabotulinum toksin A je bil učinkovitejši od placeba, statistično značilno se je zmanjšala pogostost dni glavobola od 4. do 24. tedna raziskave. Analiza sekundarnih izhodov je pokazala značilno zmanjšanje pogostosti migrenskih dni, pogostost zmernih in hudih glavobolnih dni, zmanjšanje kumulativnega celokupnega trajanja glavobola v urah na glavobolne dni ter seštevek učinka glavobola od začetka raziskave (3).

V študiji PREEMP so opazili več neželenih učinkov v skupini, ki je prejela onabotulinum toksin A v primerjavi s placebom, vendar so bili neželeni učinki večinoma blagi do zmerni in odpravljeni brez kakršnih koli trajnih posledic. V skupini, ki je prejela onabotulinum toksin A, niso poročali o smrtnih primerih. Najpogostejša neželena učinka, ki sta bila opažena med študijo, sta bili bolečina v vratu in mišična oslabelost, za kateri je bilo ugotovljeno, da se pojavita pri več kot 5 % bolnikov. Kljub temu so avtorji poročali, da je bila prekinitev zdravljenja z onabotulinum toksinom A zaradi neželenih učinkov v raziskavi zelo majhna. Zato so zaključili, da je zdravljenje z onabotulinum toksinom v odmerku 155–195 enot po PREEMT-protokolu varno in dobro prenosljivo (4).

SMERNICE EHF

Leta 2018 je Evropsko združenje za glavobol (European Headache Federation – EHF) objavilo smernice za uporabo onabotulintoksina A pri kronični migreni (5).

EHF je razvil priporočila, ki so pomembna za klinično uporabo onabotulintoksina A in temeljijo na dokazih ter kliničnih izkušnjah. Zastavili so šest vprašanj, ki se javljajo pri kliničnem delu pri bolnikih s kronično migreno, in sicer:

- 1) Ali je onabotulinum toksin A učinkovit in dobro prenosljiv za zdravljenje KM?
- 2) Kdaj izberemo onabotulinum toksin A za zdravljenje KM?
- 3) Ali naredimo odtegnitev akutnih zdravil pred zdravljenjem z onabotulintoksinom A pri KM s prekomerno uporabo zdravil?
- 4) Kako izvajamo zdravljenje z onabotulinum toksinom A?
- 5) Kdaj na novo zdravljenega bolnika štejejo kot neodzivnega?
- 6) Kako obravnavamo odzivne bolnike na onabotulinum toksin A?

Ali je onabotulinum toksin A učinkovit in dobro prenosljiv za zdravljenje KM?

Pri priporočilu na vprašanje, ali je onabotulinum toksin A učinkovit in dobro prenosljiv za zdravljenje KM, so upoštevali rezultate multicentrične raziskave PREEMPT, ki sta jo sestavljali raziskavi PREEMPT 1 in PREEMPT 2. V raziskavah so onabotulintoksin A uporabljali v skladu s protokolom PREEMPT. V študiji je bilo skupno 1384 bolnikov s KM. Približno dve tretjini bolnikov sta ob začetku prekomerno jemali zdravila. Onabotulintoksin tipa A je odobren za preventivno zdravljenje KM v Združenih državah Amerike in Evropski uniji. V celokupni analizi PREEMPT 1 in 2 so poročali o zmanjšanju glavobolnih dni, učinek pa je zmeren zaradi velikega placebo učinka. Odzivnost vsaj 50-% je bila 47,1 %, v placebo skupini pa 35,1 %, razlika pa statistično značilna. Pri vsaj 30-% odzivnosti je bil učinek 71,4 % v prvem ciklusu. Onabotulinum toksin A je bil učinkovit v zmanjšanju sekundarnih variabel, tudi onesposobljenosti. Prenosljivost onabotulintoksina A je bila dobra. Najpogostejši neželeni učinki so bili bolečina v vratu, mišična šibkost, ptoza in bolečina na mestu injiciranja. Prekinitev zdravljenja zaradi stranskih učinkov je bila majhna (3,8 %) (6). V podskupini 904 bolnikov s prekomernim jemanjem zdravil so bili rezultati podobni (7). Tudi druge prospektivne raziskave so potrdile rezultate PREEMPT pri bolnikih s prekomernim jemanjem zdravil (8). Zanimivo je, da je randomizirana kontrolirana raziskava pokazala večjo učinkovitost akupunkture v primerjavi z onabotulintoksinom in nizkimi odmerki natrijevega valproata. Dve raziskavi sta poročali o podobnih učinkih topiramata in onabotulintoksina A (5). Visok odziv na placebo in dolgoročni učinek onabotulintoksina A ne kaže, da je učinek le posledica delovanja placeba.

Priporočilo

Onabotulintoksin A se priporoča za zdravljenje bolnikov s KM in se šteje za učinkovito ter zelo prenosljivo zdravljenje.

Osnova: randomizirana s placebom kontrolirana raziskava (RCT)

Kakovost dokazov: visoka

Moč priporočila: velika

Kdaj izberemo onabotulinum toksin A za zdravljenje KM?

Onabotulinum toksin A je enako učinkovit pri bolnikih, ki so prej prejeli dva, tri ali več preventivnih zdravil (9). NICE-smernice priporočajo, da se onabotulinum toksin uporabi po odpovedi treh ali več profilaktičnih zdravljenj. To pravilo ne velja za vse države. Eksperti priporočajo uvedbo onabotulinum toksina A po odpovedi dveh ali treh zdravil. Poleg tega so poročali, da so kratko trajanje bolezni in visoki serumski nivoji peptide v zvezi z genom za kalcitonin (CGRP) (10). Smernice EHF priporočajo uvedbo dveh do treh profilaktičnih zdravil pred poskusom z onabotulintoksinom A. Pri nekaterih bolnikih to ni mogoče zaradi komorbidnih motenj. Podatki tudi kažejo, da je pri bolnikih, ki prej začnejo zdravljenje z onabotulintoksinom A, učinek večji. Znano je tudi, da so nihanja v zgodnjem poteku KM večja kot v poznem poteku. Zato je večja verjetnost spontanega izboljšanja. Za zdaj ni dovolj podatkov, da bi lahko izbrali bolnike za zdravljenje z onabotulintoksinom A na osnovi kliničnih in laboratorijskih značilnosti.

Priporočilo

Priporočajo, da začnemo zdravljenje z onabotulintoksinom A, če odpove profilaktično zdravljenje z dvema ali tremi profilaktičnimi zdravili.

Osnova: ekspertno mnenje

Ali naredimo odtegnitev akutnih zdravil pred zdravljenjem z onabotulintoksinom A pri KM s prekomerno uporabo zdravil?

Dogovor je, da pri bolnikih s KM in prekomerno uporabo zdravil ukinemo zdravilo, ki ga je prekomerno uporabo oziroma detoksificiramo (9). Ni pa določeno, kako naj se to izvede. Detoksifikacijo lahko opravimo z onabotulinum toksinom A že od začetka ali z odloženo profilakso z zdravili po dveh mesecih. Oboje je dokazano učinkovito. Priporočajo, da sprva detoksiciramo, nato pa začnemo z zdravljenjem z onabotulinum toksinom A, ker vsi bolniki po detoksikaciji ne potrebujejo zdravljenja s profilaktičnimi zdravili. Če to ni mogoče, lahko onabotulinum toksin A uvedemo že od začetka.

Priporočilo

Pri bolnikih s KM in prekomernim jemanjem zdravil najprej izvedemo detoksikacijo in nato začnemo zdravljenje z onabotulinum toksinom A.

Če to ni mogoče, lahko zdravimo z onabotulinum toksinom A brez detoksifikacije.

Osnova: ekspertno mnenje

Kako izvajamo zdravljenje z onabotulinum toksinom A?

Po protokolu PREEMPT je predvideno injiciranje 155–195 enot onabotulinum toksina A na 31–39 mest vsakih 12 tednov. Gre za standardni protokol. Še vedno poteka razprava o tem, ali je prilagoditev mest injiciranja glede na posameznega bolnika bolj učinkovita kot standardno injiciranje. Poročali so tudi o večjem učinku odmerka 195 enot v primerjavi s 155 enotami (11).

Priporočilo

Onabotulinomtoksin injiciramo v skladu s protokolom PREEMPT.

Osnova: raziskava PREEMPT

Kdaj na novo zdravljenega bolnika štejemo kot neodzivnega?

V raziskavi PREEMPT so opredelili kot odzivne bolnike tiste, pri katerih se je število glavobolnih dni zmanjšalo za 50 %. NICE je opredelil kot odzivne bolnike tiste, pri katerih se je število glavobolnih dni zmanjšalo za 30 %. (9). Nekateri so opredelili odziv kot zmanjšanje glavobolnih dni za 50 % ali več ali podvojitev dni brez glavobola (12). Ostali izvedenci so kot odzivne bolnike prištevali tiste, kjer se je število dni zmanjšalo za več kot 30 %, če je izboljšanje spremljalo tudi znižanje intenzitete glavobola ali izboljšanje kakovosti življenja (13). Avtorji so tudi predlagali, da bi morali ponoviti 2–3 cikle zdravljenja, preden bolnika opredelimo kot neodzivnega na onabotulinum toksin A (14). NICE-smernice priporočajo prekinitev zdravljenja, če se bolniki ne odzovejo z najmanj 30-% znižanjem glavobolnih dni po dveh ciklih zdravljenja (9).

Priporočilo

Bolnika opredelimo kot neodzivnega, če ima zmanjšanje glavobolnih dni manj kot 30 % na mesec med zdravljenjem z onabotulinum toksinom A. Upoštevali naj bi dodatne dejavnike, kot sta intenziteta glavobola in onesposobljenost, ter bolnikove prednostne odločitve. Zdravljenje prekinemo, če ni zelenega odziva po prvih 2–3 ciklih zdravljenja.

Osnova: ekspertno mnenje

Kako obravnavamo odzivne bolnike na onabotulinum toksin A?

Stalno naj bi spremljali odziv na onabotulinum toksin A s koledarjem za glavobol. Sicer ni jasnega dogovora, na kakšen način spremljamo odziv na onabotulinum toksin A med zdravljenjem. Svetujejo primerjavo koledarja za

štiri tedne pred uvedbo onabotulinum toksina A in štiri tedne po vsakem ciklusu. Smernice NICE priporočajo prekinitev zdravljenja z onabotulinum toksinom A, če se KM spreobrne v epizodično migreno, ki traja zaporedoma tri mesece. Upoštevati moramo naravno nihanje KM. Predlagali so, da onabotulinum toksin A ukinemo, če se število glavobolnih dni zmanjša na manj kot 10 dni na mesec tri mesece zapored. Bolniki z višjo pogostostjo glavobola imajo večje tveganje za poslabšanje migrene (15). Priporočajo, se bolniki ponovno ocenijo 4–5 mesecev po prekinitvi zdravljenja.

Priporočilo

Priporoča se, da se oceni odziv na onabotulinum toksin A s koledarjem za glavobol s primerjavo 4-tedenskega obdobja pred uvedbo in 4-tedenskega obdobja po vsakem ciklusu. Priporoča se, da se zdravljenje pri bolnikih prekine, ko se pogostost glavobola zmanjša na manj kot 10 dni na mesec tri mesece zapored. Upoštevati naj bi ostale dejavnike, kot so intenziteta glavobola, onesposobljenost in bolnikova izbira. Bolnike naj bi ocenili vsake 4–5 mesecev po prekinitvi zdravljenja, da preverimo, ali se je KM ponovila.

Osnova: ekspertno mnenje

ZAKLJUČEK

Zdravljenje KM z onabotulinum toksinom A je učinkoviti in varno. Smernice EHF predvidevajo zdravljenje z onabotulinum toksinom A, ko odpove zdravljenje z dvema ali tremi profilaktičnimi zdravili. Predvidevajo tudi predhodno detoksikacijo. Zdravljenje se izvaja v skladu s protokolom PREEMPT. Opredeljujejo odzivnost med zdravljenjem in priporočajo, kako se oceni odziv. Priporočajo dodatno oceno stanja po zdravljenju z onabotulinum toksinom A. Smernice temeljijo na dokazu in raziskavi PREEMPT ter na ekspertnih mnenjih.

LITERATURA

1. Mathew NT, Kailasam J, Seifert T. *Clinical recognition of allodynia in migraine. Neurology.* 2004; 63 (5): 848–52.
2. Mathew NT. *Pathophysiology of chronic migraine and mode of action of preventive medications. Headache.* 2011; 51 (Suppl 2): 84–92.
3. Diener HC, Dodick DW, Aurora SK, et al.; on behalf of the PREEMPT 2 Chronic Migraine Study Group. *OnabotulinumtoxinA for treatment of chronic migraine: results from the double-blind, randomized, placebo-controlled phase of the PREEMPT 2 trial. Cephalalgia.* 2010; 30 (7) 804–14.
4. Dodick DW, Turkel CC, DeGryse RE, et al. *PREEMPT Chronic Migraine Study Group. OnabotulinumtoxinA for treatment of chronic migraine: pooled results from the double-blind, randomized, placebo-controlled phases of the PREEMPT clinical program. Headache.* 2010; 50(6): 921–36.

5. Bendtsen L, Sacco S, Ashina M, et al. Guideline on the use of onabotulinumtoxinA in chronic migraine: a consensus statement from the European Headache Federation. *J Headache Pain*. 2018; 19(1): 91.
6. Aurora SK, Dodick DW, Diener HC, et al. OnabotulinumtoxinA for chronic migraine: efficacy, safety, and tolerability in patients who received all five treatment cycles in the PREEMPT clinical program. *Acta Neurol Scand*. 2014; 129 (1): 61–70.
7. Silberstein SD, Blumenfeld AM, Cady RK, et al. OnabotulinumtoxinA for treatment of chronic migraine: PREEMPT 24-week pooled subgroup analysis of patients who had acute headache medication overuse at baseline. *J Neurol Sci*. 2013; 331 (1–2): 48–56.
8. Blumenfeld AM, Stark RJ, Freeman MC, et al. Longterm study of the efficacy and safety of OnabotulinumtoxinA for the prevention of chronic migraine: COMPEL study. *J Headache Pain*. 2018; 19 (1): 13.
9. NICE technology appraisal guidance 260. Botulinum toxin type A for the prevention of headaches in adults with chronic migraine. 2012. [citirano 2019 March 14] Dosegljvo na: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta260>.
10. Dominguez C, Vieites-Prado A, Perez-Mato M, et al. CGRP and PTX3 as predictors of efficacy of Onabotulinumtoxin type a in chronic migraine: an observational study. *Headache*. 2018; 58 (1): 78–87.
11. Negro A, Curto M, Lionetto L, et al. A two years open-label prospective study of OnabotulinumtoxinA 195 U in medication overuse headache: a real-world experience. *J Headache Pain*. 2015; 17: 1.
12. Khalil M, Zafar HW, Quarshie V, et al. Prospective analysis of the use of OnabotulinumtoxinA (BOTOX) in the treatment of chronic migraine; real-life data in 254 patients from Hull, U.K. *J Headache Pain*. 2014; 15: 54.
13. Tassorelli C, Aguggia M, De Tommaso M, et al. Onabotulinumtoxin a for the management of chronic migraine in current clinical practice: results of a survey of sixty-three Italian headache centers. *J Headache Pain*. 2017; 18 (1): 66–77.
14. Silberstein SD, Dodick DW, Aurora SK, et al. Per cent of patients with chronic migraine who responded per onabotulinumtoxinA treatment cycle: PREEMPT. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2015; 86 (9): 996–1001.
15. Goorah R, Ahmed F. OnabotulinumtoxinA for chronic migraine: a critical appraisal. *Ther Clin Risk Manag*. 2015; 11: 1003–13.



NOVE SMERNICE ZA PREVENTIVO MIGRENE Z MONOKLONSKIMI PROTITELESI PROTI PEPTIDU V POVEZAVI Z GENOM ZA KALCITONIN (POVZETEK EVROPSKIH SMERNIC)

NEW GUIDELINES FOR MIGRAINE PREVENTION WITH MONOCLONAL ANTIBODIES ACTING ON THE CALCITONIN GENE-RELATED PEPTIDE (SUMMARY OF EUROPEAN GUIDELINES)

Bojana Žvan

POVZETEK

Migrena je pogosta, kronična nevrovaskularna motnja možganov s sočasnimi avtonomnimi učinki. Zanje so značilni ponavljajoči se, intenzivni napadi glavobolov, ki so pogosto povezani z drugimi simptomi in resno onesposobljenostjo ter tudi z vplivom na osebno in družinsko življenje ter celotno družbo. Še nedavno je bilo po vsem svetu preventivno zdravljenje migrene omejeno. Pogosto je bilo neučinkovito, povzročalo je neželene dogodke, kar je vodilo v nizko stopnjo zaupanja v zdravljenje. Boljši načini zdravljenja so bili nujno potrebni. Zdaj so na voljo monoklonska protitelesa (mPt), ki delujejo na peptid v povezavi z genom kalcitonina (CGRP). Kažejo vsaj enako, če ne celo večjo učinkovitost v primerjavi z dosedanjimi razpoložljivimi oralnimi preventivnimi zdravili in boljše podatke o varnosti ter zaupanju. Monoklonska protitelesa torej nudijo učinkovito novo zdravljenje za preprečevanje migrene in jih je mogoče priporočiti za preprečevanje migrene. Razvita so bila štiri mPt: eno je bilo usmerjeno na peptidni receptor CGRP - erenumab, tri pa na peptid CGRP - eptinezumab, fremanezumab in galcanezumab. Namen pričujoče skrajšane različice dokumenta Evropske federacije za glavobole (EHF) je zagotoviti smernice za uporabo CGRP-mPt za preprečevanje migrene, ki temeljijo na dokazih in strokovni osnovi.

Ključne besede: CGRP-mPt, eptinezumab, erenumab, fremanezumab, galcanezumab, migrena, preventiva.

SUMMARY

Migraine is a common, chronic neurovascular disorder of the brain with cranial autonomic findings. It is characterized by recurrent, severe attacks of headaches often associated with other symptoms and much disability, as well as personal, familial and societal impact. Recently, preventive treatments of migraine have been limited worldwide. They often were ineffective and caused adverse events leading to low retention rates. Better therapies are badly needed. The monoclonal antibodies (mAbs) acting on the calcitonin gene-related peptide (CGRP) are now available. CGRP-mAbs to the ligand and receptor display at least, if not greater, with comparable efficacy to the

currently available oral therapies, better safety data and adherence, and can be recommended for migraine prevention. Four mABs have been developed: one targeting the calcitonin gene-related peptide receptor (erenumab) and three targeting the calcitonin gene-related peptide (eptinezumab, fremanezumab, and galcanezumab). The aim of this shortened version of the document by the European Headache Federation (EHF) is to provide an evidence-based and expert-based guideline on the use of the CGRP-mABs for migraine prevention.

Key words: CGRP-mABs, eptinezumab, erenumab, fremanezumab, galcanezumab, migraine, prevention.

UVOD

Migrena je razširjena nevrološka bolezen, zaradi katere trpi približno 15 % odraslih oseb (1). Bolezen ima zaradi pridruženih zapletov, sočasnih bolezni in povečanih zdravstvenih stroškov pomemben vpliv na posameznike ter pomeni veliko obremenitev za družbo, predvsem zaradi povečanih stroškov zdravstvenega varstva in velikih posrednih stroškov na račun slabše produktivnosti (2). Med vsemi boleznimi v svetu jo uvrščajo kot drugo najbolj onesposablajočo bolezen (1). Migrena ima tudi znaten negativen vpliv na kakovost življenja (1). Nekateri bolniki lahko obvladujejo migrenske napade z zdravili za lajšanje bolečin, pri drugih pa je treba, zaradi pogostosti in resnosti napadov ter vpliva na kakovost življenja, uvesti preventivno zdravljenje za zmanjšanje akutnih napadov in čezmerne uporabe protibolečinskih zdravil.

Veliko let je minilo od prvih zdravil za zdravljenje migrene, ki so temeljila na njenih mehanizmi delovanja, kot je bil metysergide (3). Druga zdravila, vključno z zaviralci kalcijevih kanalčkov, antidepresivi, antiepileptiki in antihipertenzivi, so razvili za druge indikacije, ne za migreno. Žal je učinkovitost teh zdravil pogosto nezadovoljiva, poleg tega pa začnejo zdravila delovati z zamikom med začetkom zdravljenja in kliničnim učinkom. Slaba toleranca in neželeni učinki so pomembne omejitve dosedanjega preventivnega zdravljenja. Poleg tega se zdi, da so osebe z migreno bolj občutljive na stranske učinke zdravil kot bolniki, ki trpijo zaradi drugih bolezni. Ti dejavniki so glavni razlog za prekinitve zdravljenja, saj opažajo, da po enem letu jemlje preventivna zdravila samo še 20 % bolnikov z migreno (4).

Raziskave o patofiziologiji migrene so privedle do nove skupine bioloških zdravil, zaviralcev peptida, povezanega z genom kalcitonina (CGRP). Žal so nova zdravila, monoklonska protitelesa (mPt), kot vsa biološka zdravila, povezana z visoko ceno. Z razumevanjem velikega vpliva migrene na družbo na eni in ugodnega vpliva bioloških zdravil na bolnike z migreno na drugi strani bi morali biti izvajalci zdravstvenega varstva ter vodilni zdravstveni delavci pripravljeni razviti takšno politiko, da bi bolnikom zagotovili ustrezen dostop do novih zdravil (2).

Trenutno se začenjajo uveljavljati za preprečevanje migrene mPt proti CGRP, ki so usmerjena na receptor CGRP (erenumab) ali pa ciljajo na peptid CGRP (eptinezumab, fremanezumab in galcanezumab) (5–7).

Naj znova poudarim, da so nova zdravila raziskovali specifično za preprečevanje migrene, medtem ko so vsa druga preventivna zdravila v prvi vrsti raziskovali za druge indikacije. Poleg tega se zdi, da so CGRP mPt izjemno varna, saj imajo malo stranskih pojavov. Evropsko združenje za glavobol (The European Headache Federation – EHF) je začelo projekt »Klinične smernice za uporabo CGRP mPt«. Cilj smernic je zagotoviti zdravnikom usmeritve v zdravljenju epizodne (EM) in kronične migrene (KM) s CGRP mPt na podlagi dokazov ter strokovnih smernic. V ta namen se je pod okriljem EHF izoblikovala skupina strokovnjakov, ki so bili vsi zdravniki (4).

OCENA KAKOVOSTI IN ANALIZA DOKAZOV KLINIČNIH RAZISKAV

Člani strokovne skupine (4) so pri izboru študij, na katerih so osnovali smernice, upoštevali sistem GRADE (Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation) (8).

Torej so smernice razvili na osnovi razvrstitve priporočil, ocenjevanja, razvoja in vrednotenja kliničnih študij. Nato so razvili klinična vprašanja, ki so pomembna za zdravljenje bolnikov z EM in KM s CGRP mPt. Vprašanja so izoblikovali na podlagi sistema GRADE in ob tem upoštevali izbrane bolnike, zdravljenje s CGRP mPt, primerjavo s placebom in izide zdravljenja. Poimenovali so jih vprašanja PICO – Patients; Intervention; Comparison and Outcome (8).

RAZVOJ KONSENZA STROKOVNJAKOV

Postopek soglasja so izvedli v skladu z delfijsko metodo (9). Soglasje so dosegli tako, da so odgovore na trditve v študijah organizirali v krogih. V vsakem krogu so članom strokovnega odbora naročili, naj ne razpravljajo med seboj in pošljejo svoje povratne informacije le posredniku. Nato je povezovalec zbral vse odgovore in izdal za vsak krog anonimizirano poročilo s pripombami. Postopek so ponavljali toliko časa, dokler med člani odbora niso dosegli končnega soglasja.

Moč (močno ali šibko) in smer (za ali proti) kliničnih študij so določili na osnovi razmerja med želenimi ter neželenimi učinki, kakovosti dokazov, vrednosti, prednosti in stroškov (8). Če GRADE ni bilo mogoče uporabiti, so upoštevali trditev strokovnjakov, ki je temeljila na dobri klinični praksi.

Na ta način so izbrali 28 študij, ki so bile primerne za smernice. Od teh so izbrali 14 tistih raziskav, ki so pokazale, da je zdravljenje s CGRP mPt v primerjavi s

placebom učinkovito in varno. Ocene zanesljivosti rezultatov študij za EM in KM so navedene v tabeli 1, priporočila za uporabo CGRP mPt za preprečevanje EM in KM pa v tabeli 2.

Tabela 1: Značilnosti randomiziranih s placebom nadzorovanih študij glede na smernice za epizodno in kronično migreno.

Značilnosti randomiziranih s placebom nadzorovanih študij glede na smernice za epizodno migreno									
Študija	Faza	Zdravljenje	Trajanje terapije (meseči)	Št. bol.	Ženske (%)	Starost (leta)	Št. m dni/m	Preventiv. terapija	Neusp. prevent. th. (št. zdr.)
Eptinezumab									
Dodick, 2014 (10)	II	1000 mg/1/4l iv	3	174	80–83	18–55	5–14	Ni dovoljeno	–
Erenumab									
Sun, 2016 (11)	II	70 mg/m sc	3	483	77–83	18–60	4–14	Ni dovoljeno	> 2
STRIVE (12)	III	70 mg/m sc 140 mg/m sc	6	955	85–86	18–65	4–14	2–3	> 2
ARISE (13)	III	140 mg/m sc	3	577	85–86	18–65	4–14	6–7	> 2
Fremanezumab									
Bigal, 2015 (14)	II	225 mg/m sc 675 mg/m sc	3	297	85–91	18–65	6–14	27–34	> 2
HALO EM (15)	III	225 mg/m sc 675 mg/1/4l sc	3	875	84–86	18–70	6–14	20–21	≥ 2
Galcanezumab									
Dodick, 2014 (16)	II	150 mg/2 tedna sc	3	218	82–87	18–65	4–14	Ni dovoljeno	> 2
EVOLVE-2 (17)	II	120 mg/m sc 300 mg/m sc	3	410	83–85	18–65	4–14	NP	> 2
EVOLVE-1 (18)	III	120 mg/m sc (240 mg LD) 240 mg/m sc	6	858	83–85	18–65	4–14	Ni dovoljeno	> 2
Značilnosti randomiziranih s placebom nadzorovanih študij glede na smernice za kronično migreno									
Erenumab									
Tepper, 2017 (19)	II	70 mg/m sc 140 mg/m sc	3	667	79–87	18–65	ICHD-3, B	Ni dovoljeno	> 3

Fremanezumab									
Bigal, 2015 (20)	II	225 mg/m sc (675 mg LD)	3	264	85–86	18–65	ICHD-3, β	38–43	> 3
HALO CM (21)	III	225 mg/m sc (675 mg LD) 675 mg/1/4l sc	3	1130	87–88	18–70	ICHD-3, β	20–22	≥ 2
Galcanezumab									
REGAIN (22)	III	120 mg/m sc (240 mg LD) 240 mg/m sc	3	1117	82–87	18–65	ICHD-3, β ≥ 1 dan brez glavob./m	13–16	> 2

m – mesec; 1/4 l – četrtletno; sc – subkutano; iv – intravensko; LD – obremenitveni odmerek; NP – ni poročano; glavob. – glavobol; β – beta; bol. – bolnikov

Tabela 2: Priporočila za uporabo monoklonskih protiteles proti peptidu, povezanim z genom kalcitonina (CGRP mPt) za preprečevanje epizodne in kronične migrene glede na izid kliničnih študij (4).

Vloga	Zdravilo	Priporočeno zdravilo	Kakovost dokazov	Moč priporočila
Preprečevanje migrene pri bolnikih z epizodično migreno				
	Eptinezumab 1000 mg četrtletno	Predlagamo	⊕⊕○○ nizka	↑? slaba
	Erenumab 70 mg 1X/m	Priporočamo	⊕⊕⊕⊕ visoka	↑↑ močna
	Erenumab 140 mg 1X/m	Priporočamo	⊕⊕⊕○ srednja	↑↑ močna
	Fremanezumab 225 1X/m	Priporočamo	⊕⊕⊕⊕ visoka	↑↑ močna
	Fremanezumab 675 mg četrtletno	Priporočamo	⊕⊕⊕○ srednja	↑↑ močna
	Galcanezumab 240 mg LD + 120 mg/m	Priporočamo	⊕⊕⊕○ srednja	↑↑ močna
	Galcanezumab 240 mg 1X/m	Priporočamo	⊕⊕⊕○ srednja	↑↑ močna
Preprečevanje migrene pri bolnikih s kronično migreno				
	Erenumab 70 mg 1X/m	Priporočamo	⊕⊕⊕○ srednja	↑↑ močna
	Erenumab 140 mg 1X/m	Priporočamo	⊕⊕⊕○ srednja	↑↑ močna
	Fremanezumab 675 mg četrtletno	Priporočamo	⊕⊕⊕○ srednja	↑↑ močna
	Fremanezumab 675 mg LD + 225 mg 1X/m	Priporočamo	⊕⊕⊕⊕ visoka	↑↑ močna
	Galcanezumab 240 mg LD + 120 mg 1X/m	Priporočamo	⊕⊕⊕○ srednja	↑↑ močna
	Galcanezumab 240 mg 1x/m	Priporočamo	⊕⊕⊕○ srednja	↑↑ močna

m – mesec; LD – obremenitveni odmerek; simboli ⊕ prikazujejo trdnost priporočila po sistemu GRADE

KLINIČNA VPRAŠANJA ZA EPIZODNO MIGRENO

PICO-vprašanje 1: Ali je pri bolnikih z EM preventivno zdravljenje s CGRP mPt, v primerjavi s placebom, učinkovito in varno? (4)

Preiskovanci: bolniki z EM

Zdravljenje: vsako preventivno zdravljenje s CGRP mPt

Primerjava: placebo

Izid: zmanjšanje števila migrenskih ali glavobolnih dni, zmanjšanje uporabe zdravil za akutni napad, funkcionalno izboljšanje, razmerje odziva na zdravljenje (> 50-% zmanjšanje migrenskih ali glavobolnih dni), resni neželeni dogodki (RND) in smrtnost (stopnja pomembnosti: kritično).

Eptinezumab

V fazi II randomizirane, s placebom nadzorovane študije (RNŠ) so ocenili varnost in učinkovitost eptinezumaba (EPTI) pri osebah, starih 18–55 let, z EM in frekvenco napada med petimi in 14 dnevi na mesec (10). Bolniki so bili naključno razvrščeni v dve skupini; ena je prejela 1000 mg EPTI z intravensko injekcijo (iv), druga placebo. V 9. in 12. tednu v skupini EPTI ni bilo zmanjšanja števila migrenskih dni v primerjavi s placebom, zmanjšala pa se je poraba akutnih zdravil za migrene (10,4 % manj). Na testu vpliva glavobola na bolnika - HIT-6 (Headache Impact Test-6) je prišlo v skupini EPTI do nepomembnega izboljšanja. V poteku študije so v skupini EPTI beležili 2,4 %, v skupini s placebom pa 1,2 % resnih neželenih dogodkov, ki jih niso povezali z EPTI. O smrtnih primerih niso poročali.

Erenumab

V fazi II RNŠ so ocenili varnost in učinkovitost erenumaba (ERE) pri osebah, starih 18–60 let, z EM in pogostostjo napadov med štirimi in 14 dnevi na mesec (11). Ena skupina je prejela mesečno subkutano injekcijo (sc) 70 mg ERE in druga placebo. V treh mesecih se je število mesečnih migrenskih dni v skupini ERE pomembno zmanjšalo v primerjavi s skupino s placebom, in sicer za 1,2 dneva. V skupini ERE se je pomembno zmanjšalo tudi število zdravil za akutno zdravljenje migrene (0,8 dneva manj), poleg tega pa je bila najmanj 50-% stopnja odzivnosti v skupini ERE večja v primerjavi s placebom. V skupini ERE niso beležili razlik v resnih neželenih dogodkih (RND) v primerjavi s placebom, poleg tega pa jih niso povezovali z ERE. Smrtnih primerov ni bilo.

V fazi III RNŠ (STRIVE) so ocenjevali učinkovitost ERE pri osebah, starih 18–65 let, z EM in mesečno pogostostjo napadov med štirimi in 14 dnevi (12). Bolnike so randomizirali v tri skupine; prva je prejela 70 mg ERE, druga 140 mg ERE in tretja placebo v mesečnih sc injekcijah, skupaj šest mesecev. V 4–6 mesecih je prišlo v skupinah ERE 70 mg in 140 mg do pomembnega

zmanjšanja števila migrenskih dni mesečno v primerjavi s placebom (1,9 dneva manj v skupini ERE 140 mg) ter zmanjšanja uporabe akutnih protimigrenskih zdravil (1,4 dneva manj v skupini ERE 140 mg). Hkrati so v obeh skupinah ERE opazovali pomembno izboljšanje dnevnih aktivnosti v dnevniku vpliva migrene na funkcionalno prizadetost (MIDAS – Migraine Disability Assessment Test). Stopnja odzivnosti vsaj za 50 % je bila v skupinah ERE večja v primerjavi s placebom. V skupinah ERE niso beležili razlik v RND v primerjavi s placebom, poleg tega pa jih niso povezovali z zdravilom. Smrtnih primerov ni bilo.

V fazi III RNŠ, ARISE (13), ki je trajala tri mesece, so bolnike randomizirali v dve skupini; prva je prejela 70 mg ERE v mesečnih sc injekcijah, druga placebo. V 12. tednu je prišlo v skupini ERE do znatnega mesečnega zmanjšanja migrenskih dni v primerjavi s placebom. Pomembno se je zmanjšala tudi uporaba specifičnih zdravil za zdravljenje akutne migrene – triptanov in ergotaminov. Poleg tega pa so v skupini ERE opazovali bistveno izboljšanje funkcionalne prizadetosti na lestvici MIDAS v primerjavi s placebom. Najmanj 50-% stopnja odzivnosti je bila v skupini ERE večja kot v skupini s placebom. V tej študiji so zaznali 8 RND, 1,1 % v skupini ERE 70 mg in 1,7 % v skupini s placebom. Niso poročali o smrtnih primerih.

Fremanezumab

V fazi II RNŠ so ocenjevali učinkovitost fremanezumaba (FREMA) pri osebah, starih 18–65 let, z EM in mesečno pogostostjo migrenskih dni med osmimi in 14 dnevi (14). Bolnike so randomizirali v tri skupine in jih zdravili v treh cikli; prva je prejela FREMA 225 mg sc vsakih 28 dni, druga FREMA 675 mg, tretja pa placebo. V 9. in 12. tednu je prišlo do zmanjšanja števila migrenskih dni v skupini FREMA 225 mg (1,7 dneva manj) in FREMA 675 mg (1,3 dneva manj) v primerjavi s placebom. V obeh skupinah FREMA se je pomembno zmanjšalo tudi število zdravil za zdravljenje akutnih migrenskih napadov v primerjavi s placebom. Poleg tega pa so v obeh skupinah FREMA opazovali bistveno izboljšanje na lestvici MIDAS v primerjavi s placebom. Vsaj 50-% stopnja odzivnosti je bila v skupinah FREMA 225 mg, FREMA 675 mg večja kot v skupini s placebom (53 %, 59 % in 28 %). V tej študiji so opazovali 4 RND, in sicer 2 % v FREMA 225 mg in 2 % v FREMA 675 mg ter nobenega v skupini s placebom. Ocenili so, da dogodki niso bili povezani s FREMA. O smrtnih primerih niso poročali.

V fazi III RNŠ (HALO EM) (15) so ocenjevali varnost in učinkovitost FREMA pri osebah z EM, starih 18–70 let, s frekvenco napada med šest in 14 dni na mesec. Bolnike, ki niso bili uspešni v dveh od štirih preventivnih zdravljenj, so izključili iz študije. Preventivna zdravila za migreno so bila med študijo dovoljena pri največ 30 % vključenih bolnikih. Bolniki so bili naključno razvrščeni v tri skupine; v prvi so bolniki tri mesece prejeli sc injekcijo FREMA 675 mg/225 mg, v drugi so prejeli FREMA 675 mg četrtletno, v tretji pa placebo. Med 12-tedenskim obdobjem so opazovali znatno zmanjšano število mesečnih

migrenskih dni v obeh skupinah FREMA v primerjavi s placebom ter tudi zmanjšano število porabe akutnih zdravil. V povprečju je prišlo do boljših rezultatov na lestvici HIT-6 v obeh skupinah s FREMA v primerjavi s placebom. Najmanj 50-% stopnja odziva v obeh skupinah FREMA je bila višja kot v skupini s placebom (FREMA 675 mg 38 %, FREMA 675/225 mg 41 % in placebo 18 %).

V študiji je bilo 14 RND s stopnjo < 1 % v FREMA 675 mg, 1 % v FREMA 675/225 mg in 2 % v skupini s placebom. En RND je vodil k izključitvi iz študije. V skupini FREMA 675 mg so beležili en smrtni izid, ki pa ga niso povezovali s FREMA.

Galcanezumab

V fazi II RŠN so ocenjevali varnost in učinkovitost galcanezumaba (GALCA) pri osebah, starih 18–65 let, z EM-pogostostjo napadov med štirimi in 14 dnevi na meseci (16). Bolnike so randomizirali v dve skupini; prva je prejela GALCA 150 mg sc vsaka dva tedna, druga skupina pa je prejela placebo. Raziskava je trajala tri mesece. Uporaba sočasnih preventivnih zdravil ni bila dovoljena. Po 9–12 tednih je prišlo v skupini GALCA 120 mg do zmanjšanja števila migrenskih dni v primerjavi s placebom. Najmanj 50-% stopnja odzivnosti je bila v skupini GALCA dvakrat višja kot v skupini s placebom. V tej študiji so zabeležili šest RND s stopnjo 1,9 % v skupini GALCA 150 mg in 3,6 % v skupini s placebom. Dogodki niso bili povezani z zdravilom. Smrtnih primerov niso zabeležili.

V fazi II RNŠ (EVOLVE-2) (17) so ocenjevali učinkovitost GALCA pri osebah z EM, starih 18–70 let, s frekvenco napadov med šest in 14 dni na mesec. Bolnike so randomizirali v skupino GALCA, ki je prejela sc injekcije zdravila enkrat mesečno po 5, 50, 120 ali 30 mg, skupaj tri mesece, in v skupino s placebom. Uporaba sočasnih preventivnih zdravil ni bila dovoljena. V 9. in 12. tednu je prišlo do izboljšanje migrenskih dni v skupini GALCA 120 mg v primerjavi s skupino, ki je prejela placebo. V skupini GALCA 120 mg so beležili večje izboljšanje v lestvici HIT-6 v primerjavi s skupino placebo. V tej študiji so zabeležili 4 RND s stopnjo 1,5 % v skupini GALCA 150 mg in 0 % v skupini s placebom. Dogodki niso bili povezani z zdravilom. V študiji ni bilo smrtnih.

V fazi II RNŠ (EVOLVE-1) (18) so ocenjevali varnost in učinkovitost GALCA pri osebah z EM, starih 18–70 let, s frekvenco napadov med šest in 14 dni na mesec. Bolnike so razvrstili v skupini GALCA 120 mg (s polnim odmerkom 240 mg) in GALCA 240 mg, ki so prejeli sc injekcije zdravila enkrat mesečno skupaj šest mesecev, in v skupino s placebom. V prvem in šestem mesecu je prišlo do zmanjšanja migrenskih dni v skupini GALCA 120 mg (-1,8 dneva) in 240 mg (-1,9 dneva) v primerjavi s skupino, ki je prejela placebo (-1,3 in -1,4 dneva). V obeh skupinah GALCA se je pomembno zmanjšala poraba akutnih zdravil (-1,8 in -12,1). V obeh skupinah GALCA se je izboljšala tudi ocena na lestvici MIDAS v primerjavi s placebom. Najmanj 50-% stopnja odzivnosti je bila v obeh skupinah GALCA pomembno višja kot v skupini s placebom. V tej študiji so zabeležili 12 RND s stopnjo 2,9 % v skupini GALCA 120 mg in 0 %

v skupini GALCA 240 mg ter 1,2 % v skupini s placebom. Dogodki niso bili povezani z zdravilom. V študiji ni bilo smrtnih.

KLINIČNA PRIPOROČILA ZA BOLNIKE Z EPIZODNO MIGRENO

Razpoložljive študije so pokazale, da so ERE, FREMA in GALCA učinkoviti pri preprečevanju EM. V skupinah, ki so prejemale CGRP mPt, se je zmanjšalo število glavobolov ali število migrenskih dni, zmanjšalo se je tudi število zdravil za akutno zdravljenje EM, izboljšalo pa se je tudi funkcionalno stanje.

EPTI ni pokazal celotnega izboljšanja, pomembno se je zmanjšalo le število zdravil za akutne napade migrene. Poleg tega so EPTI aplicirali v iv injekcijah, druge CGRP mPt pa sc. Preprostost odmerjanja CGRP mPt v mesečnih ali četrtletnih aplikacijah predstavlja potencialno prednost v večji adherenci, saj bolniki niso obremenjeni z dnevnim jemanjem tablet. Prednost CGRP mPt pomeni tudi hiter začetek delovanja v primerjavi s konvencionalnimi preventivnimi zdravili. Zmanjšanje migrenskih dni z anti-CGRP mPt je bilo v študijah skromno (1–2 dneva) v primerjavi s placebom, vendar pa je bil absolutni učinek zdravljenja večji glede na učinek placeba. Morda je klinično bolj pomembna najmanj 50-% stopnja odzivnosti, ki se je pri zdravljenju stalno povečevala. Delež bolnikov, zdravljenih s CGRP mPt, bi lahko dosegel 100-% odzivnost (23). V odprti podaljšani fazi II RNŠ za ERE so poročali o nizkih stopnjah prekinitve zdravljenja (24), kar je v nasprotju s trenutnim preventivnim zdravljenjem migrene, ki je povezano z visoko stopnjo ukinitve (25, 26). Študije so pokazale, da so CGRP mPt varna zdravila, saj niso zabeležili nobenega pomembnega RND.

V tem trenutku še ni mogoče predvidevati, katera populacija bolnikov bo imela boljši odziv na določeno biološko zdravilo.

KLINIČNA VPRAŠANJA ZA KRONIČNO MIGRENO

PICO-vprašanje 2: Ali je pri bolnikih s KM preventivno zdravljenje s CGRP mPt, v primerjavi s placebom, učinkovito in varno? (4)

Preiskovanci: bolniki s KM

Zdravljenje: vsako preventivno zdravljenje s CGRP mPt

Primerjava: placebo

Rezultat: zmanjšanje števila migrenskih ali glavobolnih dni, zmanjšanje uporabe zdravil za akutne migrenske napade, funkcionalno izboljšanje, razmerje odziva na zdravljenje (> 50-% zmanjšanje migrenskih ali glavobolnih dni), RND in smrtnost (stopnja pomembnosti: kritično).

Erenumab

V fazi II RNŠ so ocenili varnost in učinkovitost ERE pri osebah, starih 18–60 let, s KM (19). Ena skupina je prejela mesečno sc injekcijo ERE 70 mg, druga ERE 140 mg in tretja placebo, skupaj tri mesece. V 9–12 tednih se je število mesečnih migrenskih dni v skupini ERE 70 mg in ERE 120 mg pomembno zmanjšalo v primerjavi s skupino s placebom (-2,5, -3,5 in -1,4 dneva). V obeh skupinah ERE se je pomembno zmanjšalo tudi število uporabe specifičnih zdravil za akutno zdravljenje migrene v primerjavi s placebom (-1,9, -2,6 in -1,8), poleg tega pa je bila najmanj 50-% stopnja odzivnosti v skupinah ERE večja v primerjavi s placebom (40 %, 41 % in 23 %). Zabeležili so 15 RND; 3 % v ERE 70 mg, 1 % v ERE 140 mg in 2 % v skupini s placebom. Smrtnih primerov ni bilo.

Fremanezumab

V fazi II RNŠ so ocenjevali učinkovitost fremanezumaba (FREMA) pri osebah, starih 18–65 let, s KM in mesečno pogostostjo migrenskih dni med osmimi in 14 dnevi (20). Bolnike so randomizirali v tri skupine z 28-dnevnimi cikli sc injekcij FREM; prva je prejela FREMA 225 mg sc (obremenitveni odmerek 675 mg), druga FREMA 900 mg, tretja pa placebo. V 9–12 tednih je prišlo od zmerno do veliko večjega zmanjšanja števila migrenskih dni v skupini FREMA 675/225 mg in FREMA 900 mg v primerjavi s placebom. V obeh skupinah FREMA se je pomembno zmanjšalo tudi število zdravil za zdravljenje akutnih migrenskih napadov v primerjavi s placebom. Najmanj 50-% stopnja odzivnosti za zmerne in hude glavobole je bila v skupinah FREMA večja kot v skupini s placebom. V tej študiji so opazovali 4 RND, in sicer 1 % v FREMA 675/225 mg in 2 % v FREMA 900 mg ter 1 % v skupini s placebom. Ocenili so, da dogodki niso bili povezani s FREMA. O smrtih primerih niso poročali.

V fazi III RNŠ (HALO CM) (21) so ocenjevali učinkovitost FREMA pri osebah z EM, starih 18–70 let, s frekvenco napada med šest in 14 dni na mesec. Bolnike, ki niso bili uspešni v dveh od štirih preventivnih zdravljenj, so izključili iz študije. Preventivna zdravila za migreno so bila med študijo dovoljena pri največ 30 % vključenih bolnikov. Bolniki so bili naključno razvrščeni v tri skupine; v prvi so tri mesece prejeli sc injekcije FREMA 225 mg (obremenitveni odmerek 675 mg), v drugi so prejeli FREMA 675 mg četrtletno, v tretji pa placebo. Med 12-tedenskim obdobjem so opazovali znatno zmanjšanje števila mesečnih migrenskih dni v obeh skupinah FREMA v primerjavi s placebom ter tudi zmanjšano število porabe akutnih zdravil v obeh skupinah FREMA. V povprečju je prišlo do izboljšanja na lestvici HIT-6 v obeh skupinah FREMA v primerjavi s placebom. Najmanj 50-% stopnja odziva v obeh skupinah FREMA je bila višja kot v skupini s placebom (FREMA 675 mg 38 %, FREMA 675/225 mg 41 % in placebo 18 %).

V študiji je bilo 14 RND s stopnjo < 1 % v FREMA 675 mg, 1 % v FREMA 675/225 mg in 2 % v skupini s placebom. En RND je vodil k izključitvi iz študije. V skupini FREMA 675 mg so beležili en smrtni izid, ki pa ga niso povezovali s FREMA.

Galcanezumab

V fazi III RNŠ (REGAIN) (22) so ocenjevali učinkovitost GALCA pri osebah s KM, starih 18–70 let, s frekvenco napadov med šest in 14 dni na mesec. Bolnike so randomizirali v tri skupine; prva je prejela GALCA 120 mg sc (obremenitveni odmerki 240 mg od začetne ravni), druga GALCA 240 mg, tretja pa placebo. V trimesečnem obdobju je prišlo do zmanjšanja migrenskih dni v skupini GALCA 120 mg in GALCA 240 mg v primerjavi s placebom. V skupini GALCA 240 mg se je pomembno zmanjšala uporaba zdravil za zdravljenje akutnih migrenskih napadov v primerjavi s placebom, medtem ko v skupini GALCA 120 mg v primerjavi s placebom ni bilo razlik. V skupini GALCA 120 mg so opazovali izboljšanje na lestvici MIDAS, vendar ne tudi v skupini GALCA 240 mg v primerjavi s placebom. Najmanj 50-% stopnja odzivnosti je bila v obeh skupinah z GALCA višja kot v skupini s placebom. V tej študiji so zabeležili 10 RND, s stopnjo 0,4 % v GALCA 120 mg, 1,8 % v GALCA 240 mg in 0,7 % v skupini s placebom. Smrtnih primerov ni bilo.

KLINIČNA PRIPOROČILA ZA BOLNIKE S KRONIČNO MIGRENO

Razpoložljive študije so pokazale, da so ERE, FREMA in GALCA učinkoviti v preprečevanju KM. V skupinah vseh treh CGRP mPt se je zmanjšalo število migrenskih dni, zmanjšalo se je število uporabe zdravil za akutno zdravljenje migrene, izboljšala se je tudi funkcionalna onesposobljenost, hkrati pa je bilo zdravljenje varno.

V študije so bili vključeni bolniki z dolgo anamnezo migrene in tisti, ki niso bili uspešni pri dveh ali več preventivnih zdravljenjih. Izključili so bolnike z refraktorno migreno.

Klinično vprašanje 1: Kdaj ponuditi CGRP mPt bolnikom z migreno? (4)

Klinične smernice

Pri EM so zdravljenje s CGRP mPt ocenjevali pri bolnikih s predhodnim neuspešnim zdravljenjem ali brez njega. V večini razpoložljivih RNŠ v fazi II in III so izključili bolnike, ki so imeli manj kot dve neuspešni preventivni zdravljenji z zdravili. To pomeni, da je lahko učinkovitost CGRP mPt pri bolnikih s pogostimi migrenami različna v primerjavah z bolniki z redkejšimi napadi. Samo v študijo LIBERTY so vključili bolnike z migreno, ki so imeli 2–4 neuspešna preventivna zdravljenja, ki je potrdila učinkovitost ERE 140 mg. Pri bolnikih s KM so

ocenjevali učinkovitost ERE, FREMA in GALCA ne glede na to, ali so pred tem že bili neuspešno zdravljeni s preventivnimi zdravili. Podatki za ERE kažejo, da je zdravilo učinkovito tudi pri bolnikih z neuspešnimi predhodnimi preventivnimi zdravljenji. Žal za bolnike s predhodnim zdravljenjem z onabotulinumtoksinom A, ki so bili vključeni v RNŠ, ni podatkov glede učinkovitosti zdravljenja z botulinum toksinom in odziva na študijsko zdravljenje. CGRP mPt niso preizkušali pri bolnikih s KM, ki so imeli refraktorno migreno. Kljub temu je zaradi slabe kakovosti življenja te bolnike smiselno zdraviti s CGRP mPt ERE, FREMA in GALCA.

Učinkovitost, dobra prenosljivost in preprosta uporaba so prednosti CGRP mPt, ki vodijo v možnost prve izbire teh zdravil. Bolj kot le zaradi učinkovitosti, imajo CGRP mPt prednosti zaradi neznanih neželenih učinkov. Slab odziv bolnikov z migreno na dosedanja razpoložljiva preventivna zdravila lahko pripišemo tudi pomanjkanju zaupanja v ta zdravila zaradi večkratnega odmerjanja zdravil ali stranskih učinkov. CGRP mPt so lahko primeren izbor zdravljenja tudi za bolnike, ki imajo kontraindikacije za druga preventivna zdravljenja zaradi sočasnih bolezni ali neželenih učinkov, in pri bolnikih, ki nimajo zaupanja v druge načine zdravljenja, kjer strategija izboljšanja njihovega sodelovanja ni bila uspešna. Žal zaradi visoke cene CGRP mPt ne bo mogoče ponuditi vsem bolnikom z migreno, ki so upravičeni do preventivnega zdravljenja. Pomembno je omeniti, da zgodnje zdravljenje bolnikov z visoko frekvenco EM lahko prepreči razvoj KM, kar lahko pomembno vpliva na kakovost življenja posameznikov in družbo.

Klinično vprašanje 2: Kako naj pri bolnikih z migreno uporabljamo druga preventivna zdravljenja ob zdravljenju s CGRP mPt? (4)

Klinične smernice

Trenutno imamo premalo informacij o tem, kako uporabljati druga oralna preventivna zdravila v povezavi s CGRP mPt pri bolnikih z migreno, čeprav ni znanih interakcij za mPt. Podatki za ERE kažejo, da je zdravilo učinkovito tudi, če ob njem bolnik jemlje drugo preventivno zdravilo. Kombinirana uporaba drugih preventivnih zdravil sočasno z ERE in FREMA je možna pri bolnikih z nezadovoljivim odzivom na eno vrsto preventivnega zdravljenja.

Ko pri bolniku dosežemo dober učinek zdravljenja s CGRP mPt, lahko z njim začnemo načrtovati ukinitev oralnega preventivnega zdravila.

Pri bolnikih s KM je smiselno, da ne ustavimo zdravljenja s trenutnimi preventivnimi zdravili pred začetkom uporabe ERE, FREMA ali GALCA v izogib možnim povratnim učinkom. Lahko pa jih začnemo ukinjati kasneje. Dodatna oralna preventivna terapija lahko še izboljša pogostost in intenzivnost napadov ter s tem kakovost življenja. Trenutno teh informacij še nimamo, vendar je smiselno dovoliti uporabo dodatnih preventivnih zdravil, kjer zdravljenje z

anti-CGRP mPt še vedno ni optimalno. Ker ni podatkov sočasnega zdravljenja z botulinum toksinom in mPt za zdaj sočasnega zdravljenja ne priporočamo.

Klinično vprašanje 3: Kdaj je treba pri bolnikih z migreno zdravljenje s CGRP mPt ustaviti? (4)

Klinične smernice

Praviloma je zdravljenje mogoče ustaviti, če ima bolnik migreno tako redko, da ne moremo upravičiti preventivnega zdravljenja, ali če zdravljenje ni učinkovito. Podatki iz razpoložljivih študij kažejo učinkovito zmanjšanje mesečnih glavobolov ali migrenskih dni pri zdravljenju z anti-CGRP mPt že zelo zgodaj, manj kot po enem mesecu od prvega odmerka. Vendar študije tudi kažejo, da imajo bolniki dodatno korist z nadaljevanjem zdravljenja. Nadaljevanje zdravljenja je smiselno tudi pri tistih, pri katerih se migrena na začetku zdravljenja poslabša, ali tisti, ki se na zdravljenje v začetnem obdobju ne odzivajo. Zato je smiselno, da se zdravljenje ne ustavi vsaj pred potekom treh mesecev. V tem trenutku je smiselno, da zdravljenje traja vsaj 6–12 mesecev, kot velja za druga preventivna zdravila. Post-hoc analiza II. faze študije s FREME je podprla trajno učinkovitost zdravljenja v trimesečnem poskusnem obdobju. Tudi za ERE so dokazali korist zdravljenja še po enem letu od začetka zdravljenja.

Klinično vprašanje 4: Ali moramo bolnike s KM zaradi čezmernega uživanja zdravil najprej zdraviti, preden ponudimo zdravljenje z mPt? (4)

Klinične smernice

Neposrednih podatkov o vplivu KM zaradi čezmernega uživanja zdravil (KM ČUZ) na zdravljenje s CGRP mPt nimamo. Na voljo so podatki iz RNŠ za ERE, FREMA in GALCA, kjer so vključili določeno število bolnikov z nezdravljeno KM ČUZ. Zato bi bilo smiselno ponuditi zdravljenje s CGRP mPt tudi bolnikom s KM ČUZ. Nimamo podatkov, ki bi kazali na prednost razstrupljanja pri bolnikih s KM ČUZ pred uporabo CGRP mPt. Pred zdravljenjem z mPt naj bi izključili le bolnike, ki so uporabljali butalbital – barbiturat s srednje dolgim delovanjem, ki je pogosto sestava kombiniranih analgetikov.

Klinično vprašanje 5: Pri katerih bolnikih anti-CGRP mPt ne bomo uporabljali? (4)

Klinične smernice

Anti-CGRP mPt verjetno ne bodo povzročila interakcij med zdravili ali vplivala na potek obstoječih bolezni pri komorbidnih bolnikih. Ker je CGRP najmočnejši znani vazodilatatorni peptid (23), ga lahko teoretično štejemo za nevarnega žilnim bolnikom. V srcu je CGRP prisoten v živčnih vlaknih, ki innervirajo krvne žile in srce, kjer sodeluje pri uravnavanju krvnega tlaka (24). V razpoložljivih študijah s CGRP ni dokazov za povečanje srčnožilnih dogodkov ali drugih resnih zapletov, vendar pa je bilo trajanje razpoložljivih študij prekratko, da bi lahko ugotovili dolgoročne učinke neprekinjenega zaviranja CGRP. Rezultati študije vpliva zaviralca CGRP telcagepanta niso pokazali vpliva na bolnike z angino pectoris (AP) med vadbo na tekalni stezi (25). Tudi rezultati študije z ERE pri bolnikih s stabilno AP in srednje starosti niso pokazali neželenih dogodkov (26).

Klinično vprašanje 6: Ali je treba spremljati morebiten razvoj vezajočih in/ali nevtralizirajočih protiteles? (4)

Klinične smernice

Podatki iz posameznih študij kažejo, da se vezajoča in/ali nevtralizirajoča protitelesa pojavijo redko in lahko s časom kažejo različen potek. Trenutno prisotnost vezajočih in/ali nevtralizirajočih protiteles ni bila povezana s slabim odzivom na zdravljenje ali neželene dogodke. Zato ni dokazov, ki bi podprli potrebo po testiranju protiteles v rutinski klinični praksi.

Analiza podatkov iz razpoložljivih RNŠ ali podatkov iz študij realnega življenja bi lahko zagotovila boljše dokaze. Nadaljnje raziskave bi lahko pojasnile vlogo vezajočih in/ali nevtralizirajočih protiteles pri bolnikih s slabim kliničnim odzivom na zdravljenje z mPt in morebitne neželene dogodke.

Tabela 3: Priporočila za uporabo monoklonskih protiteles proti peptidu povezanim z genom kalcitonina (CGRP mPt) za preprečevanje epizodne in kronične migrene (mnenje strokovnjakov) (4).

Klinično vprašanje	Priporočilo	Moč priporočila
1. Kdaj ponuditi CGRP mPt bolnikom z migreno?	Bolnikom z EM , ki so bili neuspešni vsaj pri dveh preventivnih zdravljenjih ali ki ne morejo uporabljati drugih preventivnih zdravil zaradi sočasnih bolezni, stranskih učinkov ali slabega sodelovanja pri zdravljenju priporočamo uporabo ERE, FREMA ali GALCA. Bolniki s KM , ki so bili neuspešni pri vsaj dveh preventivnih zdravljenjih ali ki ne morejo uporabljati drugih preventivnih zdravil zaradi sočasnih bolezni, stranskih učinkov ali slabega sodelovanja pri zdravljenju priporočamo uporabo ERE, FREMA ali GALCA.	Mnenje strokovnjakov
2. Kako naj pri bolnikih z migreno uporabljamo druga preventivna zdravila ob zdravljenju s CGRP mPt?	Bolnikom z EM pred začetkom jemanja ERE, FREMA ali GALCA predlagamo, da se ustavijo peroralna preventivna zdravila, razen če bolnik s predhodno KM še ni jemal preventivnih zdravil. V tem primeru predlagamo, da se anti-CGRP mPt dodajo k dosedanjemu zdravljenju, nato pa ponovno ocenimo potrebo po ukinitvi oralnih preventivnih zdravil. Bolnikom s KM , ki se zdravijo s katerim koli peroralnim preventivnim zdravilom in z nezadostnim učinkom zdravljenja, priporočamo dodatno ERE, FREMA ali GALCA, nato pa ponovno ocenimo potrebo po ukinitvi oralnega preventivnega zdravila. Bolnikom s KM , ki se zdravijo z onabotulinumtoksinom A z nezadovoljivim učinkom zdravljenja, priporočamo, da pred začetkom zdravljenja z ERE, FREMA ali GALCA prenehajo zdravljenje z botulinom toksinom. Bolnikom s KM , ki se zdravijo z ERE, FREMA ali GALCA in ki bi lahko imeli dodatno korist, priporočamo dodatno peroralno preventivo zdravilo.	Mnenje strokovnjakov
3. Kdaj je treba bolnikom z migreno zdravljenje s CGRP mPt ustaviti?	Bolnikom z EM predlagamo, da razmislijo o prenehanju zdravljenja z ERE, FREMA ali GALCA po 6–12 mesecih od začetka zdravljenja. Bolnikom s KM predlagamo, da razmislijo o prekinitvi zdravljenja z ERE, FREMA ali GALCA po 6–12 mesecih od začetka zdravljenja.	Mnenje strokovnjakov
4. Ali moramo bolnike s KM zaradi čezmernega uživanja zdravil najprej zdraviti, preden ponudimo zdravljenje z mPt?	Bolnikom s KM in čezmerno uporabo akutnih zdravil priporočamo ERE, FREMA ali GALCA pred ukinitvijo zlorabljenih zdravil ali po njej.	Mnenje strokovnjakov
5. Pri katerih bolnikih anti-CGRP mPt ne bomo uporabljali?	Predlagamo, da se anti-CGRP mPt izogibajo nosečnice ali doječe ženske z migreno, osebe, ki uživajo alkohol ali droge, osebe s srčnožilnimi ali možganskožilnimi boleznimi ter osebe s hudimi duševnimi motnjami.	Mnenje strokovnjakov
6. Ali je treba spremljati morebiten razvoj vezajočih in/ali nevtralizirajočih protiteles?	Bolnikom z migreno , ki se zdravijo z anti-CGRP mPt, predlagamo, da se ne testirajo na vezajoča in/ali nevtralizirajoča protitelesa v vsakodnevni klinični praksi. Predlagamo nadaljnje raziskave možnih posledic vezajočih in/ali nevtralizirajočih protiteles.	Mnenje strokovnjakov

ERE – erenumab; FREMA – fremanezumaba; GALCA – galcanezumab; EM – epizodna migrena; KM – kronična migrena

SKLEPI

Anti-CGRP mPt so nova in obetajoča zdravila za preprečevanje migrene, ki smo jih že dolgo čakali, vendar bodo šele podatki iz realnega sveta pomembno prispevali k dolgoročni podpori učinkovitosti in varnosti novih bioloških zdravil v preventivi migrene. V prihodnje bi bile zanimive raziskave biomarkerjev, ki bi identificirali bolnike z večjo odzivnostjo na zdravljenje s CGRP mPt ter omogočili zdravnikom, da se glede zdravljenja odločijo za vsakega bolnika individualno (4).

LITERATURA

1. GBD 2015 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 310 diseases and injuries, 1990–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet*. 2016; 388: 1545–602.
2. Rich SJ. Burden of migraine and impact of emerging therapies on managed care. *Am J Manag Care*. 2019 Jan;25(2 Suppl):S35–S39.
3. Friedman AP, Losin S. Evaluation of UML-491 in the treatment of vascular headaches. An analysis of the effects of 1-methyl-D-lysergic acid (plus) butanolamide bimalate (methysergide). *Arch Neurol*. 1961; 4: 241–5.
4. Sacco S, Bendtsen L, Ashina M, et al. European headache federation guideline on the use of monoclonal antibodies acting on the calcitonin gene related peptide or its receptor for migraine prevention. *J Headache Pain*. 2019 [citirano 2019 Februar 25]. Dosegljivo na: <https://doi.org/10.1186/s10194-018-0955-y>.
5. Martelletti P. The application of CGRP(r) monoclonal antibodies in migraine spectrum: needs and priorities. *BioDrugs*. 2017; 31: 483–5.
6. Mitsikostas DD, Reuter U. Calcitonin gene-related peptide monoclonal antibodies for migraine prevention: comparisons across randomized controlled studies. *Curr Opin Neurol*. 2017; 30: 272–80.
7. Reuter U. A review of monoclonal antibody therapies and other preventative treatments in migraine. *Headache*. 2018; 58 Suppl 1: 48–59.
8. The Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation (GRADE) system [citirano 2019 Februar 27]. Dosegljivo na: <http://gdt.guidelinedevelopment.org/app/handbook/handbook.html>.
9. Dalkey N, Helmer O. An experimental application of the Delphi method to the use of experts. Memorandum RM-727/1-Abridged, Rand Corp, Santa Monica. 1961 [citirano 2019 Februar 27]. Dosegljivo na: https://www.rand.org/content/dam/rand/pubs/research_memoranda/29/RM727.1.pdf
10. Dodick DW, Goadsby PJ, Silberstein SD, et al. ALD403 study investigators. Safety and efficacy of ALD403, an antibody to calcitonin gene-related peptide, for the prevention of frequent episodic migraine: a randomised, double-blind, placebo-controlled, exploratory phase 2 trial. *Lancet Neurol*. 2014; 13: 1100–7.
11. Sun H, Dodick DW, Silberstein S, et al. Safety and efficacy of AMG 334 for prevention of episodic migraine: a randomised, double-blind, placebocontrolled, phase 2 trial. *Lancet Neurol*. 2016; 15: 382–90.
12. Goadsby PJ, Reuter U, Hallström Y, et al. A controlled trial of erenumab for episodic migraine. *N Engl J Med*. 2017; 377: 2123–32.
13. Dodick DW, Ashina M, Brandes JL, et al. ARISE: a phase 3 randomized trial of erenumab for episodic migraine. *Cephalalgia*. 2018; 38: 1026–37.

14. Bigal ME, Dodick DW, Rapoport AM, et al. Safety, tolerability, and efficacy of TEV-48125 for preventive treatment of high-frequency episodic migraine: a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2b study. *Lancet Neurol.* 2015; 14: 1081–90.
15. Dodick DW, Silberstein SD, Bigal ME, et al. Effect of fremanezumab compared with placebo for prevention of episodic migraine: a randomized clinical trial. *JAMA.* 2018; 319: 1999–2008.
16. Dodick DW, Goadsby PJ, Spierings EL, et al. Safety and efficacy of LY2951742, a monoclonal antibody to calcitonin gene-related peptide, for the prevention of migraine: a phase 2, randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Lancet Neurol.* 2014; 13: 885–92.
17. Skljarevski V, Oakes TM, Zhang Q, et al. Effect of different doses of galcanezumab vs placebo for episodic migraine prevention: a randomized clinical trial. *JAMA Neurol.* 2018; 75: 187–93.
18. Stauffer VL, Dodick DW, Zhang Q, et al. Evaluation of galcanezumab for the prevention of episodic migraine: the EVOLVE-1 randomized clinical trial. *JAMA Neurol.* 2018; 75: 1080–8.
19. Tepper S, Ashina M, Reuter U, et al. Safety and efficacy of erenumab for preventive treatment of chronic migraine: a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 2 trial. *Lancet Neurol.* 2017; 16: 425–34.
20. Bigal ME, Edvinsson L, Rapoport AM, et al. Silberstein SD (2015a) safety, tolerability, and efficacy of TEV-48125 for preventive treatment of chronic migraine: a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2b study. *Lancet Neurol.* 2015; 14: 1091–100.
21. Silberstein SD, Dodick DW, Bigal ME, et al. Fremanezumab for the preventive treatment of chronic migraine. *N Engl J Med.* 2017; 377: 2113–22.
22. Detke HC, Goadsby PJ, Wang S, et al. Galcanezumab in chronic migraine: the randomized, double-blind, placebo-controlled REGAIN study. *Neurology.* 2018; 91:e1–e11. [citirano 2019 Februar 27]. Dosegljivo na: <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000006640>.
23. Russell FA, King R, Smillie SJ, et al. Calcitonin gene-related peptide: physiology and pathophysiology. *Physiol Rev.* 2014; 94: 1099–142.
24. Deen M, Hougaard A, Hansen HD, et al. Migraine is associated with high brain 5-HT levels as indexed by 5-HT₄ receptor binding. *Cephalalgia.* 2018 [citirano 2019 March 8]. Dosegljivo na: <https://doi.org/10.1177/0333102418793642>.
25. Chaitman BR, Ho AP, Behm MO, et al. A randomized, placebo-controlled study of the effects of telcagepant on exercise time in patients with stable angina. *Clin Pharmacol Ther.* 2012; 91: 459–66.
26. Depre C, Antalík L, Starling A, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled study to evaluate the effect of erenumab on exercise time during a treadmill test in patients with stable angina. *Headache.* 2018; 58: 715–23.



KRITERIJI ZA PREVENTIVNO ZDRAVLJENJE IN PREDSTAVITEV PROGRAMA ZA SPREMLJANJE BOLNIKOV Z MIGRENO Z BIOLOŠKIMI ZDRAVILI

CRITERIA FOR THE PREVENTIVE TREATMENT OF PATIENTS WITH MIGRAINE WITH BIOLOGICAL DRUGS AND INTRODUCTION OF DATABASE FOR MIGRAINE PATIENTS

Jožef Magdič, Marjan Zaletel, Bojana Žvan

POVZETEK

Preventivno zdravljenje migrene je namenjeno zmanjšanje pogostnosti, intenzivnosti migrenskih napadov in onesposobljenosti ter izboljšanju kakovosti življenja bolnikov. V ta namen uporabljamo profilaktično farmakološko zdravljenje. Razvili so biološka zdravila, katerih tarča je CGRP-pot in so se v raziskavah izkazala kot učinkovita. Za uporabo v slovenskem prostoru smo predvideli program za spremljanje bolnikov, ki bodo prejeli biološko zdravilo. Izdelali smo predlog kriterijev za uvedbo biološkega zdravila za bolnike z migreno.

Ključne besede: biološko zdravilo, migrena, kriteriji za uvedbo, podatkovna baza, preventivno zdravljenje.

SUMMARY

The aim of preventive treatment of migraine is reducing the frequency, intensity of migraine attacks and disability, as well as improving the quality of patient's life. For this purpose, we use prophylactic pharmacological medications. Monoclonal antibodies targeting the CGRP pathway were developed and have been proved to be effective in the clinical trials. We are planning the database for monitoring of the patients who will be treated with monoclonal antibodies in Slovenia. We propose the criteria for the introduction of these biological drugs in patient with migraine.

Key words: biologic medicine, database, inclusion criteria, migraine, preventive treatment.

UVOD

Cilj preventivnega zdravljenja epizodične in kronične migrene je zmanjšanje pogostnosti in intenzivnosti migrenskih napadov in s tem izboljšanje kakovosti življenja bolnikov. Potreba bolnika z migreno je, da je hitro brez migrene in da ne trpi zaradi stranskih učinkov zdravila, da se zmanjša bolečina in onesposobljenost ter da normalno deluje (1). Cilji zdravljenja sledijo tem potrebam v obliki realističnih meril, kot so 50-% zmanjšanje migrenskih dni

v treh mesecih, zmanjšanje intenzitete in zmanjšanje trajanja migrenskih napadov. Pomembno je tudi zmanjšanje števila migrenskih dni in števila zaužitih akutnih zdravil. Slednje je pomembno za zmanjšanje tveganja pojava stranskih učinkov, glavobola zaradi prekomernega jemanja zdravil in pojava kronične migrene. Cilj profilaktičnega zdravljenja je tudi izboljšanje odzivnosti na akutna zdravila (2). Za preventivno zdravljenje epizodične in kronične migrene imamo na voljo številne učinkovine, kot so zaviralci receptorjev beta, zaviralci kalcijevih kanalčkov, protiepileptična zdravila, zaviralci receptorjev angiotenzina II in antidepresivi. Slednje tudi najpogosteje uporabimo v kliničnih razmerah. Za večino od njih so v randomiziranih s placebom kontroliranih raziskavah (RCT) dokazali, da so učinkoviti predvsem pri epizodični migreni. Uporabnost teh zdravil je pogosto omejena zaradi neželenih učinkov. Med mladimi ženskimi sta najbolj skrb vzbujajoča pridobivanje teže in sedacija. Pri migreni so pogoste komorbidnosti, ki jih moramo upoštevati pri izbiri zdravila. Uporaba profilaktičnih zdravil je omejena tudi zaradi interakcij med zdravili in zaradi možnosti poslabšanja komorbidnih stanj. Znano je, da sta adherenca in persistenca za oralna profilaktična zdravila nizki, tako v kliničnih raziskavah kot tudi v klinični praksi (3). Pogosti so prekinitev in spreminjanje zdravljenja ter zamuda pri začetku jemanja profilaktičnega zdravila. Ponekod dodajo še drugo ali tretje profilaktično zdravilo, čeprav ni raziskav, ki podpirajo kombinacijo teh (4). Glede na presečne raziskave le 25 % bolnikov po šestih mesecih ostane na profilaksi, po enem letu pa 14 %. Najpogostejša razloga za prekinitev sta slaba prenosljivost in neučinkovitost (5).

VLOGA NOVIH, TARČNIH ZDRAVIL ZA PROFILAKSO MIGRENE

Pokazali so, da ima neuropeptid CGRP- (peptid, povezan z genom za kalcitonin) vodilno vlogo v patofiziologiji migrene. Razvili so štiri monoklonska protitelesa (mAb), ki zavirajo CGRP- pot, in sicer galcanezumab, eptinezumab, fremanezumab, katerih tarča je sam CGRP, in erenumab, ki zavira CGRP receptorje. Za vsa štiri protitelesa so dokazali, da so učinkovita pri epizodični (EM) in kronični migreni (KM) (6). Epizodična migrena se je v povprečju izboljšala za 2,6 dneva/mesec in kronična migrena za 2,5 dneva/mesec (7). V izbranih kliničnih raziskavah pri bolnikih z migreno so se vsa štiri protitelesa izkazala za podobno varna in prenosljiva. Neželeni učinki so približno podobni kot pri placebo. Poleg tega je delež prekinitev zdravljenja zaradi neželenih učinkov nizek (6). Varnost v resničnem svetu in klinični praksi, ki vključuje komorbidna stanja, še ni bila preizkušena. Prav tako ni podatkov o uporabi protiteles med nosečnostjo in dojenjem.

VPLIV MONOKLONSKIH PROTITELES CGRP-POTI NA SOCIALNE SITUACIJE

V raziskavah so se zaviralci CGRP-poti izkazali za učinkovite pri izidih, ki so bili odvisni od poročanja bolnikov, kot so onesposobljenost, delovanje in kakovost življenja. Za nekatera so pri KM pokazali zmanjšanje onesposobljenosti z

vprašalnikom HIT-6 (*Headache Impact Test*) in MIDAS (*Migraine Disability Assessment*) ter izboljšanje produktivnosti, aktivnosti in z zdravljenjem povezane kakovosti življenja pri migreni SF-36 (*36-item short form health survey*) (8). Za migreno specifično profilaktično zdravljenje, ki kaže prednosti v resničnem svetu, prinaša pozitivne spremembe. Razpravljanje o učinkovitosti in omejitvah številnih preventivnih zdravil jemlje znatno časa pri kliničnem delu. Dosegljivost zdravil novega razreda olajša komunikacijo z bolniki, privarčuje čas zdravniku in zelo verjetno izboljša učinkovitost strategije zdravljenja. Specifično zdravljenje migrene za zdravnika predstavlja preprostejši postopek, saj lahko mAb uvajamo v terapevtskem odmerku, odziv pa ocenimo zgodaj v poteku zdravljenja. Potencialno omejujoči dejavnik v rutinski uporabi mAb, ki posega v pot CGRP, je visok strošek. Zato ta zdravila, vsaj v Evropi, niso zdravila prve izbire. Z medicinskega vidika se bodo uporabljala pri bolnikih z odpovedjo standardne profilakse ali če te ne zmorejo prenašati. Zaradi različnih mAb, ki bodo v prihodnje na voljo, in zaradi dejstva, da je preventivno zdravljenje migrene kompleksno, je pričakovati, da bodo bolniki izpostavljeni več različnim zdravilom. Možne bodo zamenjave in različno dolga obdobja zdravljenja.

PROGRAM ZA SPREMLJANJE UČINKOVITOSTI, VARNOSTI IN PRENOSLJIVOST MAB ZA POT CGRP

Za zdravljenje bolnikov z mAb potrebujemo podatke, ki bodo pokazali, kakšne so dolgoročna učinkovitost, varnost, prenosljivost in trajnost zdravljenja z mAb. Zato so potrebni podatki iz vsakodnevne klinične prakse. Pomembno je dokumentirati, ali obstajajo razlike v neželenih učinkih različnih mAb, ki delujejo na pot CGRP, in kakšen je dolgoročni učinek, tudi po prekinitvi zdravljenja. Znatno delež bolnikov je v kliničnih raziskavah dosegel več kot 75-% zmanjšanje migrenskih dni na mesec med zdravljenjem z mAb, ki imajo tarčno delovanje v poti CGRP. Če ugotovimo zanesljiv klinični ali biološki označevalec za 'zelo dobro odzivne' bolnike z migreno, lahko preizkusimo koncept personaliziranega profilaktičnega zdravljenja migrene.

Program za spremljanje bolnikov je model okolja, ki služi kot osnova za sprejemanje odločitev. Gre za množico med seboj povezanih podatkov, ki so shranjeni v podatkovni bazi, dostop do njih je centraliziran in omogočen s pomočjo sistema za upravljanje podatkovnih baz. Zato mora biti sistem relativno preprost za uporabo in prijazen za komuniciranje. Ureditve podatkovne baze pa mora odsevati resnično materialno okolje. Hkrati se moramo zavedati, da se tudi okolje do neke mere prilagaja strukturni ureditvi podatkovne baze in odnosom, ki so v njej vzpostavljeni.

Struktura programa za spremljanje bolnikov z migreno, zdravljenih z mAb, je namenjena naslednjim zahtevam. Nove in prihajajoče možnosti zdravljenja ter preprečevanja migrene odpirajo potrebo po enotnem in preglednem orodju za spremljanje različnih možnosti zdravljenja. Predstavlja podporo nevrologom pri obravnavi in spremljanju bolnika. Omogoča sistematično zdravljenje

bolnika z različnimi zdravili in kombinacijami ter sodelovanje bolnika pri oceni učinkovitosti. Program mora biti enoten elektronski (on-line) program. Poudariti je treba, da ni register, kot predvideva naša zakonodaja, in predstavlja orodje za spremljanje bolnikov. Je osnova za podajanje priporočil o zdravljenju migrene v slovenskem prostoru. Z njim bomo skušali izluščiti podskupine bolnikov za najprimernejši izbor zdravljenja, tako imenovane 'zelo dobro odzivne' bolnike z migreno. Cilji so, da bo program prijazen uporabniku in bo omogočal vpogled v bolnikovo dosedanje zdravljenje ter pregled vseh zdravljenj. Omogočil bo oceno učinkovitosti in spremljanje varnosti zdravila ter pomoč pri vključevanju bolnikov za zdravljenje z biološkimi zdravili.

Prednosti tega sistema in podatkovne baze so poenoteno zdravljenje ter obravnava bolnika z migreno na področju Republike Slovenije, boljša dostopnost do zdravljenja z biološkimi zdravili za migreno, varno dolgoročno spremljanje, identifikacija bolnikov za kompleksno obravnavo v centru za glavobole, hitrejša implementacija smernic in novosti ter pomoč pri odločanju pri izboru zdravljenja EM in KM. Zavedamo se omejitev pri delu s programom, ki predstavlja dodatno delo za zdravnike, potrebni so vzpostavitev, vzdrževanje in nadgradnja programa. Vsekakor pa bo čas, porabljen za vnašanje bolnikovih podatkov, povrnjen z možnostjo hitrega vpogleda v vse dosedanje oblike zdravljenja in morebitne neželene učinke za posameznega bolnika. Sčasoma se bo verjetno pokazalo pomanjkanje zdravstvenega tehnika, usmerjenega za glavobole.

Nabor podatkov v programu obsega osnovne demografske podatke o bolniku (ime, priimek, rojstni datum, starost, spol, stopnja izobrazbe, poklic, zaposlitev), spremljajoče bolezni in druga zdravila. Posebna pozornost je namenjena podatkom o migreni, kot so število migrenskih dni, izpolnjevanje kriterijev mednarodnega združenja za glavobole (klasifikacija ICHD-3), teža napadov, število zaužitih akutnih zdravil, onesposobljenost (HIT 6, MIDAS) in socialni učinki migrene (SF-3), dosedanje profilaktično zdravljenje migrene ter nefarmakološko zdravljenje. Vnos podatkov bo olajšan s šifranti oz. seznami zdravil, ki jih bo možno izbrati. Najpomembnejši sklop bo zajel uvedeno biološko zdravilo z datumom uvedbe, vrsto in odmerkom zdravila. Obdobno bo treba oceniti učinkovitost in prenosljivost z vnosom podatkov iz koledarja glavobola s tipičnimi parametri. Vključene bodo tudi psihosocialne spremenljivke, kot so stres na delovnem mestu, v domačem okolju, motnje razpoloženja in osebne motnje. V programu se bodo posebej beležili kontrolni pregledi z datumom pregleda, oceno učinkovitosti s pomočjo dnevnika glavobola, kot so pogostnost glavobola (število migrenskih dni na mesec), jakost glavobola (1, 2, 3), indeks glavobola (frekvenca X jakost), onesposobljenost, število zaužitih akutnih zdravil, neželeni učinki in prekinitev posamičnega zdravljenja z opisom vzroka. V prihodnosti bi program lahko nadgradili in povezali z dnevniki ter vprašalniki za bolnike v obliki aplikacij za pametne telefone.

PREDLOG KRITERIJEV ZA UVEDBO BIOLOŠKEGA ZDRAVILA

Predlog kriterijev za uvedbo biološkega zdravila, prvi med njimi je erenumab, vsebuje značilnosti raziskav, ki so dokazale učinkovitost zdravljenja z biološkimi zdravili, kot sta število napadov in starost bolnika (kriteriji 2, 3, 5) (9, 3). Kriteriji upoštevajo tudi priporočila evropskega združenja za glavobol o uporabi monoklonskih protiteles za delovanje na CGRP-pot (kriterij 9) (10). Migrena in glavobol ob čezmernem jemanju analgetikov sta diagnosticirana v skladu s kriteriji mednarodnega združenja za glavobol (11). Kriteriji vsebujejo tudi obvezno vodenja dnevnika glavobola, ki je standard oskrbe v uglednih evropskih centrih za glavobol in za zdaj najboljše orodje za dolgoročno spremljanje bolnikov z migreno (kriterij 5) (12). Z dogovorom in po zgledu iz slovenskega ter hrvaškega okolja je dodan kriterij 1, 7, 8 in 10.

- 1) Zdravilo je predvidel nevrolog.
- 2) Kandidat je star najmanj 18 let in ne več kot 65 let.
- 3) Kandidat ima štiri ali več migrenskih dni na mesec in ima dokumentirano diagnozo kronične migrene (kriteriji IHS beta verzija) ali diagnozo epizodne migrene (kriteriji IHS, beta verzija).
- 4) Napredovanje migrene je podano in dokumentirano s podrobnostmi o glavobolu.
- 5) Kandidat v anamnezi nima glavobola v rojih (Cluster glavobol) ali hemiplegične migrene.
- 6) Kandidat hkrati ne prejema onabotulinumtoksina A za zdravljenje kronične migrene.
- 7) Kandidat je poskusil vsaj z enim preventivnim zdravilom za migreno v ustreznem časovnem obdobju.
- 8) Pri kandidatih, ki imajo kontraindikacijo za uporabo preventivnih zdravil ali jih ne prenašajo, uvedemo biološko zdravilo brez predhodne uporabe preventivne terapije.
- 9) Kandidat nima diagnoze glavobola zaradi čezmernega uživanja zdravil (kriterij IHS, beta verzija).
- 10) Nevrolog je vnesel in bo spremljal bolnika v programu za spremljanje bolnikov z migreno.

ZAKLJUČEK

Program za spremljanje bolnikov z migreno, ki bodo prejeli mAb, sledi modelom, ki so že v uporabi pri drugih boleznih (revmatologija, dermatologija, tudi multipla skleroza), in predstavlja napreden način obravnave bolnikov z migreno v slovenskem prostoru. Pričakujemo lahko izboljšanje obravnave te skupine bolnikov in pridobitev uporabnih podatkov, ki bodo omogočali boljši dostop in poenoteno ter prilagojeno zdravljenje migrene. S tem bo tudi slovenskim bolnikom z migreno omogočen nov, sodoben način zdravljenja z biološkimi zdravili. Kriteriji za uvedbo bioloških zdravil so namenjeni optimalni izbiri bolnikov in dolgoročno učinkovitemu ter varnemu preventivnemu zdravljenju migrene.

LITERATURA

1. Gallagher R. What do patients want from acute migraine treatment? *Cephalalgia*. 2004; 24: 8–15.
2. Silberstein SD, Holland S, Freitag F, Dodick DW, Argoff C, Ashman E; Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Headache Society. Evidence- based guideline update: Pharmacologic treatment for episodic migraine prevention in adults: report of the Quality Standards Headache 55 Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Headache Society. *Neurology*. 2012; 78 (17): 1337–45.
3. Goadsby PJ, Reuter U, Hallström Y, Broessner G, Bonner JH, Zhang F, Sapra S, Picard H, Mikol DD, Lenz RA. A Controlled Trial of Erenumab for Episodic Migraine. *N Engl J Med*. 2017; 377(22): 2123–32.
4. D'Amico D, Curone M, Tullo V, Proietti Cecchini A, Mea E, Bussone G. Polytherapy for the prophylaxis of chronic migraine: An Italian survey. *Neurol Sci*. 2011; 32 (Suppl 1): S185–8.
5. Hepp Z, Dodick DW, Varon SF, Gillard P, Hansen RN, Devine EB. Adherence to oral migraine-preventive medications among patients with chronic migraine. *Cephalalgia*. 2015; 35(5): 478–88.
6. Bigal ME, Walter S, Rapoport AM. Therapeutic antibodies against CGRP or its receptor. *Br J Clin Pharmacol*. 2015; 79(6): 886–95.
7. Dodick D, Goadsby P, Silberstein S, . Randomized, double-blind, placebo- controlled trial of ALD403, an anti-CGRP peptide antibody in the prevention of chronic migraine. *Neurology*. 2017; 88: S52.003.
8. Lipton RB, Tepper SJ, Reuter U, Patient reported outcomes in patients with chronic migraine receiving placebo or erenumab (AMG 334) in a Phase 2, randomized, double-blind study. *Headache*. 2017; 57: PS34.
9. Reuter U. A Review of Monoclonal Antibody Therapies and Other Preventative Treatments in Migraine. *Headache*. 2018; 58 (Suppl 1): 48–59.
10. Sacco S, Bendtsen L, Ashina M, Reuter U, Terwindt G, Mitsikostas DD, et. al. European headache federation guideline on the use of monoclonal antibodies acting on the calcitonin gene related peptide or its receptor for migraine prevention.on the use of monoclonal antibodies acting on the calcitonin gene related peptide or its receptor for migraine prevention. *Headache Pain*. 2019 16; 20(1): 6.
11. Olesen J. ICHD-3 beta is published. Use it immediately. *Cephalalgia*. 2013; 33(9): 627–8.
12. Bendtsen L, Birk S, Kasch H, Aegidius K, Sørensen PS, Thomsen LL et al. Reference programme: diagnosis and treatment of headache disorders and facial pain. Danish Headache Society, 2nd Edition, 2012. *J Headache Pain*. 2012; 13 (Suppl 1): S1–29.

PRIPOROČILA ZA OBRAVNAVO TRIGEMINALNIH AVTONOMNIH CEFALALGIJ

GUIDELINES FOR THE MANAGEMENT OF TRIGEMINAL AUTONOMIC CEPHALALGIA

Jožef Magdič

POVZETEK

Trigeminalne avtonomne cefalalgije so skupina redkejših, vendar resnih in onesposablajočih primarnih glavobolov, katerih skupne lastnosti so bolečina po polovici glave ter znaki draženja avtonomnega živčevja po isti strani glave. V skupino prištevamo glavobol v rojih, paroksizmalno hemikranijo, kratkotrajne enostranske nevralgiiformne glavobole in kontinuirano hemikranijo. Med seboj se razlikujejo po trajanju in frekvenci napadov glavobola ter odzivnosti na akutno in preventivno zdravljenje. Prav zaradi izbire primernega načina zdravljenja je pomembno poznavanje diagnostičnih kriterijev posamezne trigeminalne avtonomne cefalalgije, ki temeljijo na natančnih anamnestičnih podatkih. Priporočeno je, da se ob prvem pojavu tovrstnih glavobolov z natančnimi slikovnimi preiskavami izključijo morebitni sekundarni vzroki.

Ključne besede: diagnostični kriteriji, trigeminalne avtonomne cefalalgije, zdravljenje.

SUMMARY

Trigeminal autonomic cephalalgias are a group of rare, but serious and disabling primary headaches with common features of unilateral pain and ipsilateral autonomic signs. The group includes cluster headache, paroxysmal hemicrania, short-lasting unilateral neuralgiform headaches, and hemicrania continua. Those can be distinguished based on duration, frequency of headache attacks, and response to acute and preventive treatments. To select an appropriate treatment, it is important to recognize the diagnostic criteria for each trigeminal autonomic cephalalgia, which are based on careful patient history. It is recommended to rule out the secondary causes by detailed imaging at the first presentation.

Key words: diagnostic criteria, treatment, trigeminal autonomic cephalalgias.

UVOD

Migrena in glavobol tenzijskega tipa sta daleč najpogostejša primarna glavobola. Ocenjena skupna prevalenca redkih primarnih glavobolov je okoli 4 %. Med te spadajo tudi trigeminalne avtonomne cefalalgije (TAC) in glavobol v rojih predstavlja okoli 70 % vseh redkih primarnih glavobolov (1).

Zadnja različica mednarodne klasifikacije glavobolov podrobneje opredeljuje TAC v tretjem poglavju, v četrtem pa so zajeti drugi redki primarni glavoboli. Med TAC prištevamo glavobol v rojih (GR), paroksizmalno hemikranijo (PH), kontinuirano hemikranijo (KH) in kratkotrajne enostranske nevralgiiformne glavobole. Skozi leta so se izoblikovali kriteriji za posamične oblike TAC, ki jim je skupno, da gre za glavobol po eni polovici glave, ki ga spremljajo znaki avtonomnega, parasimpatičnega draženja področja trigeminalnega (trovejnega) živca na isti strani. Se pa TAC med seboj razlikujejo po trajanju in frekvenci napadov glavobola ter odzivnosti na akutno in preventivno zdravljenje (2).

Bolečina pri TAC je lahko nenadna, kratkotrajna in paroksizmalna, lahko pa neprekinjena, in je v večini epizod huda do zelo huda, onesposablajoča, pogosto jo spremlja nemir, agitacija. Med posamičnimi napadi in v obdobju remisije so bolniki brez glavobola. Redko je pri istem bolniku prisotna še druga oblika TAC ali nevralgija, v teh primerih je lahko zdravljenje kombinirano, tako da zdravimo obe obliki.

Glede na klinično sliko je TAC skupen tudi mehanizem aktivacije oz. dezinhibicije trigeminalnega avtonomnega refleksa, kjer aferentni dražljaj s področja prve veje trigeminalnega živca v zgornjem salivatornem jedru (lat. nucleus salivatorius superior) vzdraži parasimpatične živce na istem področju. To privede do znakov trigeminovaskularne in kranialne avtonomne aktivnosti na bolečem področju. Prikaz s funkcionalno magnetnoresonančno tomografijo (fMRT) pri vseh TAC kaže aktivacijo področja v posteriornem hipotalamusu (2–4).

Čeprav ni popolnoma jasnih priporočil o slikovni diagnostiki pri TAC, je ob dejstvu, da gre za redke in onesposablajoče glavobole, v začetni obravnavi smiselno opraviti magnetnoresonančno tomografijo (MRT). Velika večina TAC je idiopatskih, primarnih, zato so ponovne slikovne preiskave indicirane le ob neznačilnem poteku (5). Ker se pogosto odkrijejo klinično neme ishemične spremembe (7,2 %), nerupturirane anevrizme možganskih arterij (1,8 %) in benigni tumorji (1,6 %) (6) ali naključne lezije v hipofizi (prevalenca makroadenomov 1/600) (7), je potrebna previdnost pri interpretaciji najdb na slikovnih preiskavah in vzročni povezavi med TAC ter naključno odkritimi lezijami.

V nadaljevanju so podani opisi posamičnih oblik TAC, osnovne značilnosti in razlike so povzete v tabeli 1.

Tabela 1: Značilnosti posamičnih TAC, prirejeno po (6, 7).

Lastnost	Glavobol v rojih	Paroksizmalna hemikranija	Kontinuirana hemikranija	SUNCT/SUNA
Moški: ženske	3 : 1	1 : 3	2 : 1	8 : 1
Prevalenca	0,9 %	0,02 %	-	Zelo redka
Napadov na dan	1–8	1–40	dnevno pri 50 %	1–100
Trajanje napadov	15–180 minut	2–30 minut	30 minut do 3 dni	1–600 sekund
Nemir	90 %	80 %	med poslabšanji	65 %
Dnevno, letno ponavljanje	da	Ne	ne	ne
Sprožitelj (alkohol, nitroglicerín)	da	Da	ne	ne
Učinek				
100-% kisik	da	ne	ne	ne
Sumatriptan	da	delno	delno	ne
Indometacin	občasno	da	da	ne

GLAVOBOL V ROIH

Zanj so značilni 15–180 minut trajajoči napadi hude do zelo hude tiščeče, vrtajoče ali kljuvajoče bolečine periorbitalno in/ali v sencih, ki se pojavljajo v rojih (skupkih) od osemkrat na dan do enkrat na dva dneva. Napadi glavobola lahko trajajo tedne ali mesece, obdobja remisije pa mesece ali leta. Na isti strani kot bolečina se pojavljajo pordela očesna veznica, solzenje, nosna kongestija, rinoreja, potenje obraza, ptoza in edem veke. Bolniki so vznemirjeni, nemirni, v nasprotju s tistimi z migreno, ki iščejo mir, so v gibanju, se drgnejo po glavi, jo stresajo. Za diagnozo GR je (podobno kot pri migreni) potrebnih vsaj pet napadov glavobola z zgoraj opisanimi značilnostmi in tudi v nadaljevanju mora vsaj polovica glavobolov ustrezati navedenim kriterijem. Napade lahko sprožijo alkohol, histamin in nitroglicerín. V četrtini primerov gre zgolj za eno epizodo GR, v 10–15 % pa za kronični GR, brez vmesne remisije (2).

V 85–90 % gre za epizodični GR z vsaj dvema skupkoma napadov, ki trajajo od sedem dni do enega leta, loči pa ju vsaj en mesec remisije. Pri kroničnem GR napadi trajajo neprekinjeno več kot eno leto. GR se značilno pojavlja periodično, skladno s cirkadianim ritmom, pogosto v spanju in tudi sezonsko, pogosteje spomladi in jeseni, kar potrjuje osrednjo vlogo hipotalamusa v patofiziologiji GR. Ob značilnem poteku diagnoze ni težko postaviti, še najbolj se lahko klinična slika prepleta z drugimi TAC, primarnim zbadajočim glavobolom, redkeje z nevralgijo n. trigeminusa. GR pogosto spremlja psihiatrična komorbidnost, zaradi česar je obravnava bolnikov še bolj kompleksna (8).

Zdravljenje GR lahko razdelimo na abortivno, zdravljenje akutnih napadov in preventivno. Tako evropske kot ameriške smernice uvrščajo vdihovanje 100-% kisika preko obrazne maske, sumatriptan (subkutano ali v nosnem pršilu)

in zolmitriptan (nosno pršilo) v najvišji nivo dokazov (nivo A) za zdravljenje akutnih napadov. Vdihovanje 100-% kisika je učinkovito pri 60 % bolnikov in skorajda nima neželenih učinkov, subkutani sumatriptan (6 mg) je učinkovit pri 75 % in ima redke, nenevarne neželene učinke (nauzeja, omotica, utrujenost) (7, 8).

Večji izziv predstavlja kronični GR, kjer je preventivno zdravljenje pogosto neučinkovito, čeprav je na voljo veliko različnih učinkovin. Elektronevrostimulacija vagusa, sfenopalatina ganglija, supraorbitalnega živca, stimulacija ali subokcipitalna blokada velikega okcipitalnega živca so opisane pri skupinah bolnikov, zaradi različne stopnje invazivnosti so povezane z možnostjo resnih zapletov. V teku so raziskave z novimi zdravili, kot so monoklonska protitelesa za pot peptida, povezanega z genom za kalcitonin (CGRP), in onabotulintoksin A, ki pa jih priporočila še ne povzemajo (8).

Tabela 2: Povzetek priporočil za zdravljenje TAC, temelječ na dokazih, povzeto po (7, 9, 11, 12).

Učinkovina	Indikacija	Odmerek	Nivo dokazov	Priporočilo
sumatriptan	epizodični in kronični GR	6 mg s. c. 20 mg nazalno	dve raziskavi razreda I ena raziskava razreda I	stopnja A stopnja B
zolmitriptan	epizodični in kronični GR	5, 10 mg nazalno 5, 10 mg p. o.	dve raziskavi razreda I ena raziskava razreda I	stopnja A stopnja B
100-% kisik	epizodični in kronični GR	6–15 l/min za 20 min.	dve raziskavi razreda I	stopnja A
indometacin	paroksizmalna in kontinuirana hemikranija	150–500 mg p. o.	dve raziskavi razreda I	stopnja A
verapamil	preventiva GR preventiva PH, KH	240–960 mg p. o.	nekaj raziskav razreda I raziskave razreda III	stopnja A stopnja C
lamotrigin	preventiva SUNCT/ SUNA	100–600 mg p. o.	raziskava razreda III	stopnja C
melatonin	epizodični in kronični GR	3–25 mg p. o.	raziskava razreda II	stopnja C
subokcipitalna blokada s steroidi	preventiva GR		dve raziskavi razreda I	stopnja A
lidokain	epizodični in kronični GR akutni napadi SUNCT/ SUNA	1 ml 10 % nazalno 1–3 ml/kg/min i. v.	raziskava razreda II raziskava razreda III	stopnja C stopnja C

stopnja A: dokazana učinkovitost; stopnja B: verjetna učinkovitost; stopnja C: možna učinkovitost; stopnja U: ni dovolj dokazov

Zanimivi so izsledki nedavno objavljene raziskave, kjer so s spletnim vprašalnikom med več kot 2000 bolniki z GR ugotavljali učinkovitost in neželene učinke različnih zdravil. Popoln ali zelo dober učinek je navedla dobra polovica bolnikov za triptane in vdihavanje 100-% kisika, četrtna za

derivate ergotamina, slaba petina pa ima enako pozitiven učinek kofeina ali energetskih pijač (10).

Povzetek priporočil za akutno in preventivno zdravljenje GR in ostalih TAC je prikazan v tabeli 2.

PAROKSIZMALNA HEMIKRANIJA (PH)

Gre za napade močne, zbadajoče, vrtajoče ali utripajoče bolečine po polovici glave, ki se ponavljajo vsaj petkrat dnevno in trajajo 2–30 minut. Spremlja jih vsaj en znak avtonomnega draženja na boleči strani (pordela očesna veznica, solzenje, nosna kongestija, rinoreja, potenje obraza, mioza, ptoza, edem veke). Lahko jih spremljata nemir in agitacija, praktično diagnostičen pa je pozitiven terapevtski učinek indometacina v ustreznem odmerku (150–225 mg per os). Kriteriji zahtevajo vsaj 20 takšnih napadov glavobola, ki se pri epizodični obliki pojavljajo v trajanju od sedem dni do enega leta z vmesnim obdobjem remisije, ki traja vsaj tri mesece. Kadar je obdobje krajše od treh mesecev ali pa napadi trajajo več kot eno leto, gre za kronično paroksizmalno hemikranijo (2). Zdravljenje z indometacinom se v obdobju remisije lahko ukine ali zmanjša na vzdrževalni odmerek 25 mg dnevno per os. V primeru neželenih učinkov indometacina je smiselno poskusiti z melatoninom (3–25 mg zvečer), acetilsalicilno kislino, naprokseonom ali verapamilom (6).

KONTINUIRANA HEMIKRANIJA (KH)

To je med TAC uvrstila šele zadnja različica mednarodne klasifikacije glavobolov, predvsem zaradi značilnih znakov avtonomnega draženja, ki spremlja bolečino po polovici glave. Ta je konstantna, vztrajna, blaga do zmerna, z občasno močnejšo kljuvajočo, zbadajočo bolečino (2).

Za razliko od kronične paroksizmalne hemikranije je glavobol torej stalno prisoten, ne poslabša se z zaužitjem alkohola. Poslabšanja se pojavljajo lahko vsakodnevno in trajajo od 30 minut do treh dni, kar je torej dlje kot pri epizodični hemikraniji. Je pa tudi za kontinuirano hemikranijo značilen ugoden učinek indometacina, le da so včasih potrebni tudi bistveno večji dnevni odmerki (300–500 mg per os). V primeru neprenašanja indometacina je lahko učinkovit melatonin, topiramat, ob neučinkovitosti zdravil so opisani primeri dobrega odziva na blokado ali stimulacijo okcipitalnega živca (6).

KRATKOTRAJNI ENOSTRANSKI NEVRALGIFORMNI GLAVOBOLI

Gre za napade kratkotrajnih enostranskih glavobolov, podobnih nevralgiji, torej nenadnih, ostrih, zbadajočih bolečin, ki jih spremljajo znaki avtonomnega draženja. Sem prištevamo zelo redka sindroma SUNCT (angl. short-lasting

unilateral neuralgiform headache attacks with conjunctival injection and tearing) in SUNA (angl. short-lasting unilateral neuralgiform headache attacks with cranial autonomic features). Napadi zmerne do močne bolečine trajajo 1–600 sekund, bodisi kot posamični zboldljaj ali serija zaporednih, potrebnih pa je vsaj 20 takšnih napadov. Pri SUNCT morata biti prisotna pordelost očesne veznice in solzenje, pri SUNA pa zgolj en od teh. Tudi pri teh sindromih lahko podobno kot pri drugih TAC opredelimo epizodično in kronično obliko glede na obdobje trajanja (manj ali več kot eno leto) ter remisijo (manj ali več kot tri mesece) (2).

Za akutno zdravljenje se je za najbolj učinkovitega izkazal lidokain (1–3 mg/kg/min iv ali 1 ml 4–10 % nazalno), v preventivi pa lamotrigin, pri nekaterih bolnikih je alternativa temu topiramat (11).

SIMPTOMATSKE TAC

Sem prištevamo zgolj primere z značilnostmi TAC in dokazano lezijo pri slikovnih preiskavah osrednjega živčevja, kadar zdravljenje vzroka bistveno izboljša ali odpravi glavobole. Čeprav ni povsem dokazane povezave med lokalizacijo lezije in posameznimi TAC, se najpogosteje odkrijejo spremembe na področju hipofize, redkeje ipsilateralne žilne spremembe (disekcija notranje karotidne arterije, arteriovenska malformacija). Polovica primerov ima pri tem atipične simptome, predvsem trajanje ali frekvenco glavobolov, tretjina tudi neznačilne sprožitelje in skoraj pri polovici najdemo odstopanja pri pregledu (oftalmoplegija, motnje vida ali zeničnih reakcij, odrevenelost v področju trigeminusa). Ni pa zanesljivih in občutljivih atipičnih značilnosti, ki bi napovedovale, da gre za simptomatsko TAC. Pri večini opisanih primerov so bili hipofizni tumorji hormonsko aktivni in povzročali hormonske motnje, zato je smiselna ciljana anamneza (motnje vida, hormonske motnje), pri določenih bolnikih pa tudi preiskava bazalnih vrednosti hormonov hipotalamično-hipofizne osi. Zdravljenje z indometacinom je učinkovito tudi pri simptomatski PH, medtem ko pri tretjini primerov s simptomatskim GR tudi različna preventivna ali akutna zdravljenja niso učinkovita (13).

NEVRALGIJA N. TRIGEMINUSA

Zaradi značilne ostre, nenadne, močne bolečine je lahko podobna TAC, čeprav je bolečina pri nevralgiji praviloma po obrazu in je ne spremljajo znaki avtonomnega draženja. Kadar je to prisotno, je lahko sekundarno zaradi bolečine same. Pomembna razlika je tudi, da se nevralgija lahko sproži z dotikom, grizenjem, žvečenjem, kar za TAC ni značilno. Za nevralgijo je značilno tudi refraktarno obdobje po sproženju bolečine (14).

ZAKLJUČEK

TAC so skupina primarnih glavobolov, kjer napade ali konstantno bolečino po polovici glave spremljajo še znaki avtonomnega draženja na bolečem področju. Čeprav so redki, so lahko zelo onesposablajoči, zato jih je treba prepoznavati in ugotoviti, ali gre za simptomatske TAC. Zdravljenje z indometacinom je lahko diagnostično in učinkovito pri paroksizmalni ter kontinuirani hemikraniji, napade GR najučinkoviteje preprečimo s subkutanim ali nazalnim sumatriptanom ali vdihovanjem 100-% kisika. Ostali terapevtski ukrepi so bodisi invazivni (subokcipitalne blokade, stimulacija sfenopalatina ganglija) ali trenutno premalo podprti z dokazi, da bi jih lahko zajeli v priporočila.

LITERATURA

1. Lupi C, Evangelista L, Favoni V, et al. Rare primary headaches in Italian tertiary Headache Centres: Three year nationwide retrospective data from the RegistRare Network. *Cephalalgia*. 2018; 38 (8): 1429–41.
2. Vincent M, Wang S. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS) The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. *Cephalalgia*. 2018; 38 (1): 1–211.
3. May A, Friston KJ, Ashburner J, et al. Correlation between structural and functional changes in brain in an idiopathic headache syndrome. *Nat Med*. 2002; 5 (7): 836–8.
4. Goadsby PJ. Trigeminal Autonomic Cephalalgias. *Contin Lifelong Learn Neurol*. 2012; 18 (4): 883–95.
5. Wilbrink LA, Ferrari MD, Kruit MC, et al. Neuroimaging in trigeminal autonomic cephalgias: When, how, and of what? *Curr Opin Neurol*. 2009; 22 (3): 247–53.
6. Newman LC. Trigeminal autonomic cephalalgias. *Contin Lifelong Learn Neurol*. 2015; 21 (4): 1041–57.
7. May A, Leone M, Áfra J, Linde M, et al. EFNS guidelines on the treatment of cluster headache and other trigeminal-autonomic cephalalgias. *Eur J Neurol*. 2006; 13 (10): 1066–77.
8. Hoffmann J, May A. Diagnosis, pathophysiology, and management of cluster headache. *Lancet Neurol*. 2018; 17 (1): 75–83.
9. Robbins MS, Starling AJ, Pringsheim TM, et al. Treatment of Cluster Headache: The American Headache Society Evidence-Based Guidelines. *Headache*. 2016; 56 (7): 1093–106.
10. Pearson SM, Burish MJ, Shapiro RE, et al. Effectiveness of Oxygen and Other Acute Treatments for Cluster Headache: Results From the Cluster Headache Questionnaire, an International Survey. *Headache*. 2019; 59 (2): 235–49.
11. Weng HY, Cohen AS, Shankin C, et al. Phenotypic and treatment outcome data on SUNCT and SUNA, including a randomised placebo-controlled trial. *Cephalalgia*. 2018; 38 (9): 1554–63.
12. Eller M, Goadsby PJ. Trigeminal autonomic cephalalgias. 2016; (May 2014): 1–8.
13. Cittadini E, Matharu MS. Symptomatic trigeminal autonomic cephalalgias. *Neurologist*. 2009; 15 (6): 305–12.
14. Goadsby PJ, Matharu MS, Boes JC. SUNCT syndrome or trigeminal neuralgia with lacrimation. *Cephalalgia*. 2001; 21 (2): 82–3.

SLOVENSKE SMERNICE ZA PREPREČEVANJE GLAVOBOLA ZARADI ČEZMERNEGA UŽIVANJA ZDRAVIL

SLOVENIAN NATIONAL GUIDELINES ON THE PREVENTION AND TREATMENT OF MEDICATION OVERUSE HEADACHE

Matija Zupan

POVZETEK

Glavobol zaradi čezmerne uporabe zdravil uvrščamo med sekundarne glavobole in predstavlja poslabšanje predhodnega večinoma primarnega glavobola (največkrat migrene) zaradi čezmerne uporabe vsaj enega zdravila za akutno lajšanje glavobola. Njegova prevalenca v splošni populaciji je 1–2 %. Nanj posumimo pri bolniku s kroničnim glavobolom, ki čezmerno uživa zdravila za akutno lajšanje glavobola. Diagnozo postavimo v skladu s kriteriji mednarodne klasifikacije glavobolnih motenj, 3. različice – beta, okoli katerih obstaja nekaj kontroverznosti. Včasih ga je težko ločiti od drugih glavobolnih motenj. Vsako zdravilo za akutno lajšanje glavobola je lahko vpleteno v nastanek glavobola zaradi čezmerne uporabe zdravil. Smernice zdravljenja temeljijo večinoma na konsenzu strokovnjakov in vključujejo detoksifikacijo, zdravljenje odtegnitvenega glavobola in uvedbo preventivnih zdravil.

Ključne besede: detoksifikacija, glavobol zaradi čezmerne uporabe zdravil, migrena, sekundarni glavobol, smernice.

SUMMARY

Medication overuse headache is a secondary headache – a worsening of a pre-existing headache (usually a primary headache) owing to overuse of one or more attack-aborting or pain-relieving medications. Medication overuse headache has a prevalence of around 1 % to 2 % in the general population and should be suspected in anyone presenting with chronic headache (headache at least 14 days per month). Migraine is the underlying headache disorder in most of the cases. International Classification of Headache Disorders – 3 beta criteria often makes straightforward diagnosis, but controversies around these criteria exist, and other chronic headache disorders may sometimes be difficult to rule out. Any immediate relief medication has the potential to cause medication overuse headache. Treatment guidelines for medication overuse headache are based on expert consensus and include withdrawal strategies, treatment of withdrawal headache, and prophylactic medication for the underlying headache.

Key words: guidelines, medication overuse headache, migraine, secondary headache, withdrawal strategies.

UVOD

Glavobol zaradi čezmernega uživanja zdravil (GČUZ) je pomemben sekundarni glavobol, ki se najpogosteje pojavlja pri bolnikih z migreno in je povezan z rednim čezmernim uživanjem zdravil za akutno lajšanje glavobola. GČUZ je pomembno prepoznati, saj pripomore k transformaciji epizodične v kronično migreno in zmanjšuje učinkovitost preventivnih zdravil. Čeprav je nastanek GČUZ možno preprečiti, bolnike z razvito klinično sliko pa zdraviti, je GČUZ v slovenski laični in strokovni javnosti slabo poznan. V prispevku izpostavljamo najpomembnejša klinična vprašanja pri obravnavi bolnikov z GČUZ in odgovore nanje v obliki smernic na podlagi pregleda mednarodne strokovne literature.

METODA

Najpogostejša vprašanja, ki se zastavljajo pri obravnavi bolnikov z GČUZ, so:

- 1) Kaj je GČUZ?
- 2) Kako pogost je GČUZ?
- 3) Katera zdravila in kateri drugi dejavniki tveganja so povezani z nastankom GČUZ?
- 4) Ali se GČUZ lahko pojavi zaradi čezmernega uživanja zdravil proti neglavobolnim bolečinam?
- 5) Kako postavimo diagnozo GČUZ?
- 6) Kaj je znanega o patofiziologiji GČUZ?
- 7) Kako zdravimo bolnike z GČUZ?
- 8) Kako lahko preprečimo nastanek GČUZ?
- 9) Kakšna je prognoza bolnikov z GČUZ?

REZULTATI

Kaj je GČUZ?

V mednarodni klasifikaciji glavobolnih motenj, 3. različica – beta, najdemo GČUZ v poglavju 8.2 kot kronično glavobolno motnjo pri bolnikih s predhodnim glavobolnim sindromom (1). GČUZ je posledica rednega in pretiranega uživanja zdravil za akutno lajšanje glavobola. Kriterijem ICHD-3 za GČUZ bolniki zadostijo, če jemljejo zdravila za akutno lajšanje glavobola med vsaj 1015 dni mesečno več kot tri mesece (1). Ločimo GČUZ zaradi ergotaminov (v Sloveniji niso registrirani), triptanov, enostavnih analgetikov, vključno s paracetamolom, acetilsalicilno kislino in drugimi nesteroidnimi antirevmatikami (NSAR), opioidov, kombiniranih analgetikov, nedoločenih multiplih razredov zdravil in drugih. Za GČUZ je značilno, da se večinoma, ne pa vedno, izboljša, potem ko bolniki nehajo uživati zdravilo, ki je privedlo do GČUZ (2). Po aktualnih smernicah za diagnozo ni več nujna remisija ali bistveno izboljšanje osnovne glavobolne motnje po ukinitvi čezmernega uživanja zdravil. Ko potrdimo GČUZ na podlagi anamneze in kliničnega nevrološkega pregleda, postavimo dve diagnozi – prva

je primarni glavobolni sindrom, ki je privedel do pretiranega uživanja zdravil za akutno lajšanje glavobola, druga pa GČUZ (3).

Smernica 1: *GČUZ je kronična glavobolna motnja pri bolnikih s predhodnim glavobolnim sindromom, ki jo povezujemo z rednim in pretiranim uživanjem zdravil za akutno lajšanje glavobola. Bolniku poleg diagnoze primarne glavobolne motnje postavimo tudi diagnozo GČUZ.*

Kako pogost je GČUZ?

GČUZ se najpogosteje razvije pri bolnikih z migreno. Incidenca transformacije v kronično migreno je pri bolnikih z epizodično migreno v splošni populaciji okoli 2,5 % (4), v terciarnih centrih pa celo do 14 % (5). Prevalenca GČUZ v splošni populaciji se giblje med 1 in 2 % (6). Na svetovni ravni za GČUZ trpi 63 milijonov ljudi (6). GČUZ najpogosteje prizadene ljudi med 30. in 50. letom, 3–4-krat pogosteje ženske, kar velja tudi za dekleta v puberteti v primerjavi s fanti (6). Med 21 in 52 % pediatričnih bolnikov s kroničnim glavobolom izpolnjuje kriterije za GČUZ (6). Zdravila za akutno lajšanje glavobola čezmerno uživa več kot ena tretjina starejših od 64 let (6). GČUZ je povezan s pomembnimi negativnimi socioekonomskimi vplivi povsod po svetu.

Smernica 2: *Prevalenca GČUZ je v splošni populaciji med 1 in 2 %. Trikrat pogosteje se razvije pri ženskah, najpogosteje med 30. in 50. letom.*

Katera zdravila in kateri drugi dejavniki tveganja so povezani z nastankom GČUZ?

Zdravila in dejavniki tveganja za GČUZ

Znano je, da je čezmerna uporaba zdravil za akutno lajšanje glavobola povezana s kronifikacijo primarnih glavobolov (6). V sistematičnem pregledu devetindvajsetih študij so ugotovili razlike med tveganjem za nastanek GČUZ in vrsto zdravil. Najnižje tveganje je bilo pri triptanih in ergotaminu, zlasti v primerjavi s kombiniranimi analgetiki, barbiturati ter opiodi (6). Medtem ko je bila uporaba NSAR pri bolnikih z manj kot 10 glavobolnimi dnevi mesečno povezana z manjšim tveganjem za nastanek kroničnega glavobola, je bila ta pri bolnikih z več kot 10 glavobolnimi dnevi povezana z večjim tveganjem zanj (6). Pomemben dejavnik tveganja za razvoj GČUZ je nagnjenost k migreni ali glavobolu tenzijskega tipa (GTT). Znano je, da je migrena najpogostejša glavobolna motnja, pri kateri se lahko razvije GČUZ. Pri glavobolu v rojih se GČUZ pojavi le izjemoma, le pri tistih bolnikih, ki imajo hkrati tudi migreno ali vsaj pozitivno družinsko anamnezo migrene (7). Med dejavniki tveganja za GČUZ omenjajo tudi redno jemanje pomirjeval, preplet mišično-skeletnih težav, prebavnih motenj in oceno po točkovniku HADS (angl. Hospital Anxiety and Depression Scale) vsaj 11 ter kajenje in fizično neaktivnost (6). Čeprav so

kajenje, fizična neaktivnost in debelost povezani z GČUZ, med njimi in GČUZ niso našli jasne vzročne povezave (6). Med nespremenljivimi dejavniki tveganja za nastanek GČUZ omenjajo starost pod 50 let, ženski spol in nizko izobrazbo. S povečanim tveganjem za GČUZ povezujejo tudi družinsko anamnezo GČUZ in zlorabo drugih substanc, npr. alkohola (6).

Smernica 3: *GČUZ se najpogosteje razvije pri bolnikih z migreno in GTT. Najnižje tveganje za GČUZ je pri triptanih, zlasti v primerjavi s kombiniranimi analgetiki, barbiturati in opioidi. K nastanku GČUZ verjetno pripomorejo kajenje, fizična neaktivnost in debelost, mdr. pa tudi zloraba alkohola.*

Pridružene bolezni in GČUZ

Pri GČUZ so pogosto pridružene psihiatrične bolezni, kot sta anksioznost in depresija, pri katerih ne gre le za naključen sopojev (8). V nekaterih raziskavah je 40 % bolnikov izpolnjevalo kriterije za depresijo in skoraj 58 % za anksioznost (6). Bolniki, ki razvijejo GČUZ, so bolj nagnjeni k odvisnosti od zdravil. Bolniki z GČUZ so bolj nagnjeni k multiplim pridruženim psihiatričnim boleznim. Znana je povezava med GČUZ in obsesivno-kompulzivno motnjo, ki naj bi bila prisotna pri okoli 30 % bolnikov z GČUZ (8). GČUZ povezujejo tudi s spektrom motenj odvisnosti od substanc, kar ne preseneča, saj si GČUZ in odvisnost delita nekatere skupne nevrobiološke poti; bolniki z GČUZ sicer nimajo skupnih osebnostnih značilnosti z ljudmi, odvisnimi od zdravil (6). Pri bolnikih z GČUZ so pogosto prisotne motnje spanja (6).

Smernica 4: *Pri bolnikih z GČUZ so pogosto pridružene razpoloženske motnje, obsesivno-kompulzivna motnja in motnje spanja, ki jih moramo aktivno iskati ter ustrezno obravnavati.*

Ali se GČUZ lahko pojavi zaradi čezmernega uživanja zdravil proti glavobolnim bolečinam?

Bolniki z drugimi kroničnimi bolečinskimi sindromi, ki čezmerno uživajo analgetike za glavobolno bolečino, večinoma ne razvijejo GČUZ, razen ob anamnezi predhodne primarne glavobolne motnje (9).

Smernica 5: *Čezmerno uživanje zdravil za akutno lajšanje glavobolne bolečine v odsotnosti anamneze predhodnega kroničnega glavobola ne privede do GČUZ.*

Kako postavimo diagnozo GČUZ?

Na GČUZ moramo vedno pomisliti pri bolniku, ki poroča o pogostih glavobolih, še posebej s predhodno anamnezo migrene. Pomembno je vedeti, da GČUZ nima posebnih specifičnih kliničnih značilnosti, po katerih bi ga lahko ločevali

od drugih kroničnih glavobolov (10). Če bolnik jemlje zdravila za akutno lajšanje glavobola že ob samem pričakovanju glavobola, še preden se ta pojavi, je to še posebej tvegano za razvoj GČUZ. Klinični nevrološki pregled je nujen pri postavitvi diagnoze GČUZ in mora biti normalen. Bolnike spodbujamo k vestnemu izpolnjevanju dnevnika glavobola, ki naj ga izpolnjujejo vsaj štiri tedne, saj to zelo olajša postavitev diagnoze GČUZ. V tujini prihajajo v ospredje elektronski dnevniki glavobola (11). Za slikovno diagnostiko se odločimo pri sumu na druge vrste sekundarni glavobol ob »znakih alarma«. Kriterije za diagnozo GČUZ povzemamo v tabeli 1.

Tabela 1: Kriteriji za GČUZ po ICHD-3 beta (povzeto po 12).

Za postavitev diagnoze morajo biti izpolnjeni vs i kriteriji od A do C	
A.	Glavobol vsaj 15 dni mesečno pri bolniku s predhodnim glavobolom
B.	Redno čezmerno uživanje analgetikov vsaj tri mesece
1.	Ergotaminov, opioidov, triptanov ali kombiniranih analgetikov vsaj 10 dni mesečno
2.	Enostavnih analgetikov (paracetamol, acetilsalicilna kislina, NSAR) vsaj 15 dni mesečno
3.	Katerakoli kombinacija naštetih zdravil, ali eno ali več drugih zdravil, z namenom akutnega/simptomatskega zdravljenja glavobola vsaj 10 dni mesečno
C.	Glavobola ne moremo bolje pojasniti z drugo diagnozo ICHD-3 beta

Smernica 6: *Diagnozo GČUZ postavimo na podlagi anamneze in kliničnega nevrološkega pregleda, če je nevrološki status normalen in ima bolnik glavobol vsaj 15 dni mesečno ter vsaj tri mesece čezmerno uživa zdravila za akutno lajšanje glavobola vsaj 10 (opioidi, triptani, kombinirani analgetiki, kombinacije zdravil) ali vsaj 15 (paracetamol, acetilsalicilna kislina, NSAR) dni mesečno in glavobola ne moremo bolje pojasniti z drugo diagnozo ICHD-3 beta.*

Kaj je znanega o patofiziologiji GČUZ?

Patofiziologije GČUZ ne razumemo docela. Študije na živalih so pokazale, da ponavljajoče se uživanje analgetikov privede do sprememb več fizioloških procesov v osrednjem živčevju (OŽ). Kronična izpostavljenost sumatriptanu poveča dolgotrajno nagnjenost h kortikalni razširjajoči se depresiji (13). V trigeminalnem gangliju so ugotovili povečano izražanje vazoaktivnih in provnetnih posrednikov, kot so peptid v zvezi z genom za kalcitonin (angl. calcitonin-gene related peptide, CGRP), snov P in sintaza dušikovega oksida (14). Poročali so o povečanju receptivnih nociceptivnih polj, znižanju nociceptivnega praga in zmanjšanem inhibitornem nadzoru nad zaznavanjem bolečine (15). Kronično izpostavljenost analgetikom povezujejo s povečano vzdražnostjo nevronov v centralnem jedru amigdale, ki je lahko povezana z anksioznostjo ali depresijo pri bolnikih z GČUZ (6). Kronično uživanje analgetikov je vpleteno v povečano izražanje pro-nociceptivnih serotoninskih receptorjev tipa 2A in zmanjšanje nastajanja serotonina v OŽ, kar vodi v povečano vzdražnost nevronov, okrepljeno kortikalno razširjajočo se depresijo in trigeminalno nocicepcijo (6).

Genetski polimorfizmi v genih dopaminergičnega sistema (DRD4, DRD2, SLC6A3) in genih, vpletenih v nastanek odvisnosti od zdravil (WSF1, BDNF, ACE, HDAC3), bi lahko predstavljali dejavnik tveganja za GČUZ ali za čezmerno uživanje zdravil (16). Centralna senzitivizacija ima pomembno vlogo v patofiziologiji GČUZ (17), saj so v raziskavah somatosenzoričnih evociranih potencialov pokazali povečano občutljivost in odzivnost možganske skorje pri bolnikih z GČUZ v primerjavi z zdravimi (6). Po drugi strani pa je detoksifikacija privedla do počasnega normaliziranja senzoričnega procesiranja, kar predstavlja patofiziološko vzporednico z zdravljenjem teh bolnikov (18).

S slikovnimi preiskavami so prikazali strukturne spremembe možganovine pri GČUZ. Opisali so povečanje mase sive možganovine v periakveduktalni sivini, posteriornem cingulatnem korteksu, hipokampusu, talamusu, fuziformnem girusu, malih možganih in ventralnem striatumu (19). Hkrati so ugotavljali zmanjšano prostornino orbitofrontalne skorje, sprednje cingulatne skorje, levega srednjega okcipitalnega girusa, insule in prekuneusa (19). Ta področja so vpletena v modulacijo in procesiranje bolečinskih dražljajev, v kognicijo, afektivno vedenje, zasvojenost in zavedanje (19). Opisujejo motnje integritete bele možganovine v insularni skorji in parietalnem operkulumu (20).

Funkcijsko slikanje je prikazalo spremenjeno funkcionalno povezljivost v področjih za procesiranje bolečine, mezokortikolimbicnega nagradnega sistema, fronto-parietalnega pozornostnega mreža in spominskih mrežij (21). Verjetno so pri GČUZ spremembe v mezokortikolimbicnem nagradnem sistemu (ventromedialni prefrontalni korteks, akumbens, substantia nigra/ventralno tegmentalno področje) povezane s psihiatričnimi značilnostmi, kot so mehanizmi odvisnosti in zasvojenosti (21). Omeniti velja, da so pri GČUZ spremembe funkcionalne povezljivosti in strukture reverzibilne v nekaterih opisanih predelih, ne pa povsod, tako da se včasih normalizirajo po zdravljenju (6). S pozitronsko emisijsko tomografijo v kombinaciji z računalniško tomografijo so pokazali, kako je nekaj področij, vpletenih v procesiranje bolečine, bilo hipometaboličnih med čezmernim uživanjem zdravil, a se je metabolizem v njih normaliziral po ukinitvi zdravil, z izjemo orbitofrontalne skorje, ki je kljub prenehanju uživanja zdravil ostala hipometabolična (6). Iz prostornine sive možganovine v orbitofrontalni skorji je mogoče sklepati tudi na učinkovitost detoksifikacije – manj ko je sive možganovine v tem področju, težje je doseči uspešno detoksifikacijo (6). Pri bolnikih s kliničnim izboljšanjem po detoksifikaciji, ne pa pri tistih brez njega, so zaznali pomemben upad poprej povečane prostornine sive možganovine v periakveduktalni sivini in kuneiformisu (6).

Smernica 7: *V sicer ne docela pojasnjeno patofiziologijo GČUZ so vpleteni številni mehanizmi; čezmerno uživanje zdravil privede do strukturnih in funkcijskih sprememb predvsem tistih predelov OŽ, ki so vpleteni v procesiranje bolečine, nastanek zasvojenosti in odvisnosti. Obenem nekatere genetske in strukturne posebnosti OŽ predstavljajo povečano tveganje za nastanek GČUZ.*

Kako zdravimo bolnike z GČUZ?

Detoksifikacija

Temelj zdravljenja bolnikov z GČUZ predstavlja ukinitiv zdravil za akutno lajšanje glavobola (detoksifikacija) (22). V nedavni raziskavi se je popolna ukinitiv zdravil izkazala za bolj učinkovito od omejitve uživanja zdravil (23). Temu pritrjujejo tudi smernice (24–26). Ključni terapevtski vidik detoksifikacije je poleg ukinitve uživanja zdravila uvedba ustreznega preventivnega zdravljenja. Za bolnika predstavlja to obdobje, v katerem mora s terapevtom ustvariti zaupen odnos, običajno prvo resno priložnost za razmislek o glavobolu in njegovi vzročni povezanosti s čezmernim uživanjem zdravil (6).

Za triptane, ergotamine, kombinirane analgetike, enostavne analgetike in NSAR velja takojšnja ukinitiv zdravila za metodo izbora, saj ta ne privede do hudih odtegnitvenih simptomov (6). Pri barbituratih, benzodiazepinih in opioidih v luči verjetnih izrazitejših odtegnitvenih simptomov priporočajo postopno zmanjševanje odmerkov. Med odtegnitvenimi simptomi, ki običajno trajajo 2–10 dni, opisujejo glavobol, slabost, bruhanje, arterijsko hipotenzijo, tahikardijo in motnje spanja. Halucinacije in epileptični napadi so redki celo pri odtegnitvi barbituratov. Odtegnitvena faza je krajša pri bolnikih, ki čezmerno uživajo triptane (6).

V nekaterih raziskavah so ugotovili, da pri številnih bolnikih že preprosto informiranje in nasvet lahko zadoščata za izboljšanje GČUZ (6). Družinski zdravniki so s trimesečnim programom ozaveščanja bolnikov dosegli zmanjšanje glavobolnih dni in dni, ko so bolniki zaužili zdravilo, za dobrih sedem dni na mesec, kronični glavoboli pa so izzveneli v 50 % (27). Tudi po šestih mesecih so bili ukrepi še vedno učinkoviti, saj je bilo dni z glavobolom in dni, ko so zaužili zdravilo, manj za skoraj šest dni v mesecu, kronični glavobol pa je izzvenel v 63 % (28).

V Sloveniji se strokovno in predvsem organizacijsko še niti nismo začeli resno pogovarjati o detoksifikaciji bolnikov z GČUZ in trenutno nimamo pravih kliničnih poti zanje niti v ambulantnem niti v bolnišničnem okolju. Odločitev med hospitalno in ambulantno detoksifikacijo je v osnovi odvisna od bolnikove motivacije, trajanja čezmernega uživanja in vrste zdravil(a), prejšnjih (ne) uspešnih detoksifikacij in pridruženih bolezni. Ambulantno lahko vodimo visoko motivirane bolnike, ki le krajši čas čezmerno uživajo enostavne analgetike in so zaradi načina življenja manj primerni za hospitalizacijo (študijsko in delovno aktivni) (6). Bolnišnično detoksifikacijo priporočajo bolnikom, ki čezmerno uživajo kompleksne analgetike, kot so opiodi, pomirjevala in barbiturati, z dolgo anamnezo čezmernega uživanja, predhodnimi neuspešnimi ambulantnimi detoksifikacijami ali s pridruženimi psihiatričnimi boleznimi (6).

Standardiziranega terapevtskega protokola za detoksifikacijo nimamo. Uporabljamo intravensko nadomeščanje tekočin; »rešilna« zdravila

(intravenska acetilsalicilna kislina, v tujini tudi in dihidroergotamin); zdravila za akutno lajšanje bolečine iz drugih skupin, kot je vzročno zdravilo; zdravila za obvladovanje simptomov odtegnitve (antiemetiki, klonidin, benzodiazepini in kortikosteroidi) (6). Pri kortikosteroidih sicer nimamo močnih dokazov za učinkovitost (6). Pri bolnikih s hudim GČUZ so v randomizirani enojno slepi raziskavi dosegli pomembno zmanjšanje glavobola v prvih petih dneh po ukinitvi zdravil za akutno lajšanje glavobola ne glede na izbor podpornega zdravljenja, tako da se niti intravenski metilprednizolon v odmerku 500 mg niti intravenski paracetamol 4 g dnevno nista izkazala z dodatnim izboljšanjem glede na placebo (29). V opazovalni raziskavi so pokazali učinkovitost bolnišnične detoksifikacije z izboljšanjem kakovosti življenja, depresije in anksioznosti po šestih mesecih (6). Pravilen terapevtski pristop h GČUZ zahteva večstopenjsko in večdisciplinarno obravnavo (6). V konzorciju referenčnih centrov za glavobol iz Evrope in Južne Amerike »COMOESTAS« so namreč pokazali, da sta po posamezniku prilagojenem in večstopenjskem zdravljenju dve tretjini bolnikov nehali čezmerno uživati zdravila in je skoraj polovica bolnikov prešla iz kroničnega v epizodični glavobol v šestih mesecih opazovanja (30).

Nefarmakološki pristopi lahko pripomorejo k uspešnejši detoksifikaciji pri bolnikih z GČUZ. Po podatkih iz nerandomizirane raziskave se je v primerjavi s samo farmakološkim zdravljenjem kombinacija psihodinamične psihoterapije in farmakološkega zdravljenja izkazala z izrazitejšim izboljšanjem glavobola (24).

Smernica 8: *Temelj zdravljenja predstavlja ukinitve zdravil za akutno lajšanje glavobola. Ključno je posamezniku prilagojeno večstopenjsko zdravljenje. Triptane, ergotamine, kombinirane analgetike, enostavne analgetike in NSAR ukinemo takoj, medtem ko pri barbituratih, benzodiazepinih in opioidih priporočajo postopno zmanjševanje odmerkov. Bolnišnično detoksifikacijo priporočajo bolnikom, ki čezmerno uživajo kompleksne analgetike, imajo anamnezo dolgotrajnega čezmernega uživanja, predhodnih neuspešnih ambulantnih detoksifikacij ali pridruženih psihiatričnih bolezni. Pri številnih bolnikih že preprosto informiranje lahko zadošča za izboljšanje GČUZ. Nefarmakološki pristopi v kombinaciji s farmakološkim zdravljenjem lahko pripomorejo k uspešnejši detoksifikaciji.*

Preventivno zdravljenje

Pri izbiri ustreznega preventivnega zdravljenja nas vodijo anamneza, pridružene bolezni, kontraindikacije in stranski učinki preventivnih zdravil (31). Uvedba preventivnega zdravljenja predstavlja temeljni terapevtski korak v preprečevanju transformacije epizodičnega v kronični glavobol, še preden se razvije GČUZ. Pri bolnikih, ki ne jemljejo preventivnih zdravil in jim ukinemo zdravila za akutno lajšanje bolečine, je še vedno odprto vprašanje, ali je smotno uvesti preventivno zdravljenje takoj ob odtegnitvi zdravil ali je treba počakati na učinek detoksifikacije. Nekateri priporočajo, da pri nezapletenih primerih GČUZ odločitev o uvedbi preventivnega zdravljenja lahko sprejememo

še le dva do tri mesece po detoksifikaciji (6). Nasprotno pa bolniki, ki so imeli zelo pogoste glavobole še pred čezmernim uživanjem zdravil in so predhodno prejeli več kot eno preventivno zdravilo, verjetno potrebujejo zgodnje preventivno zdravljenje (6). Nekateri menijo, da je detoksifikacija lahko učinkovita brez takojšnjega preventivnega zdravljenja (6). Doslej se glede na metaanalizo nadzorovanih randomiziranih raziskav nobeno preventivno zdravilo (npr. valproat, nabilon, onabotulinum toksin A, topiramata, amitriptilin) ni izkazalo za bolj učinkovito v primerjavi z drugimi (32). Izidi randomiziranih nadzorovanih raziskav pri bolnikih s kronično migreno in GČUZ govorijo v prid uporabi onabotulinum toksina A in topiramata brez zgodnjega opuščanja, vendar je kakovost podatkov omejena zaradi post hoc analize (6). Prihodnja vloga monoklonskih protiteles proti CGRP v preventivi GČUZ še ni jasna (33).

Smernica 9: *Preventivno zdravljenje predstavlja temelj preprečevanja transformacije epizodičnega v kronični glavobol. Pri glede preventivnih zdravil naivnih bolnikov, ki jim ukinemo zdravila za akutno lajšanje glavobola, ostaja odprto vprašanje, ali je smotno uvesti preventivno zdravljenje takoj ob odtegnitvi zdravil ali je treba počakati na učinek detoksifikacije. Bolniki, ki so imeli zelo pogoste glavobole še pred čezmernim uživanjem zdravil in so predhodno prejeli več kot eno preventivno zdravilo, verjetno potrebujejo zgodnje preventivno zdravljenje. Doslej se nobeno preventivno zdravilo ni izkazalo za bolj učinkovito v primerjavi z drugimi.*

Obravnava pridruženih bolezni

Pridružene, zlasti psihiatrične bolezni, imajo velik pomen v obravnavi bolnikov z GČUZ. Soobstoj razpoloženskih motenj lahko vodi v slabšo adherenco zdravljenja, to pa v neuspešno zdravljenje. Kakovost življenja se zmanjša, splošno breme bolezni pa poveča, kar je povezano s slabšim izidom zdravljenja (33). Presejanje bolnikov na anksioznost in depresijo je v obravnavi GČUZ pomembno. Dober nadzor nad presnovnimi motnjami in nezdravim življenjskim slogom (debelost, kajenje in fizična neaktivnost) verjetno poleg izboljšanja splošnega zdravstvenega stanja pripomore tudi k zmanjšanju glavobola.

Smernica 10: *Aktivno iskanje in ustrezna obravnava pridruženih psihiatričnih bolezni, predvsem razpoloženskih motenj, sta ključna za uspešno obvladovanje GČUZ. Dober nadzor nad presnovnimi motnjami in skrb za zdrav življenjski slog verjetno prispevata tudi k zmanjšanju glavobola.*

GČUZ pri pediatrični populaciji

GČUZ poznamo tudi pri otrocih in adolescentih (24). Letna prevalenca GČUZ pri adolescentih je 0,3–0,5 %, od katerih vsi čezmerno uživajo večinoma kombinirane analgetike, dostopne brez recepta (24). Tudi otrokom koristi detoksifikacija (24). En mesec po detoksifikaciji je 53 % otrok imelo zmanjšanje

glavobola za več kot 90 %, ne glede na to, ali so prejeli preventivna zdravila ali ne; edini napovedni dejavnik slabega izida po detoksifikaciji je bilo trajanje GČUZ, daljše od dveh let (24).

Smernica 11: *GČUZ se pojavlja tudi pri mladoletnih osebah, ki čezmerno uživajo zlasti kombinirane analgetike, dostopne brez recepta. Tudi v tej skupini je učinkovita detoksifikacija.*

Splošna trenutno veljavna priporočila za zdravljenje bolnikov z GČUZ strnjeno prikazujemo v tabeli 2.

Tabela 2: *Splošna trenutna priporočila zdravljenja bolnikov z GČUZ (povzeto po 12).*

Priporočamo stopenjski pristop

1. Pravilna diagnoza na osnovi kriterijev ICHD-3 in izključitev drugih vzrokov
2. Ustrezno temeljito informiranje bolnika
3. Takojšnja ukinitve zdravil za akutno lajšanje glavobola z rešilnim zdravilom ali brez njega
4. Ocena, kdo potrebuje preventivno zdravljenje pred ukinitvijo zdravil za akutno lajšanje glavobola, na njenem začetku ali po njej
5. Spremljanje bolnikov z namenom preprečitve relapsa in svetovanje o nadaljnjem zdravljenju

Kako lahko preprečimo nastanek GČUZ?

GČUZ je mogoče preprečiti (6). Ključno je intenzivno informiranje bolnikov, laične in strokovne javnosti o povezavi med čezmernim uživanjem zdravil ter napredovanjem glavobola. V raziskavah so ugotavljali, da ima večina bolnikov z GČUZ zelo slabo znanje o povezavi med čezmernim uživanjem zdravil za akutno lajšanje glavobola in poslabšanjem glavobola. Mnogi bolniki sicer prejmejo ustrezen nasvet, a si ga ne zapomnijo ali ga ne razumejo v celoti (6). Bolnike pogosto preseneča na prvi pogled kontraintuitivna povezava med uživanjem zdravil in poslabšanjem glavobola (6), saj je za mnoge od njih analgetik edina rešitev, ki jim ponuja olajšanje bolečine (6). V nemških centrih za glavobol se je brošura o GČUZ izkazala za učinkovito pri preprečevanju razvoja GČUZ pri bolnikih z migreno in čezmernim uživanjem zdravil (34). Najbolj primerno okolje za preventivo in začetno zdravljenje GČUZ predstavlja primarna zdravstvena raven (6). Družinski zdravniki igrajo ključno vlogo pri izobraževanju in opolnomočenju bolnikov o čezmernem uživanju analgetikov ter pomenu obvladovanja spremenljivih dejavnikov tveganja, kot so stres, kajenje, fizična neaktivnost in debelost (6). Družinski zdravniki lahko predpišejo prvostopenjsko preventivno zdravljenje bolniku z epizodičnim glavobolom. Mnogi bolniki z GČUZ obidejo zdravnikov nasvet z uporabo zdravil brez recepta. Raziskava uporabnikov lekarniških storitev je pokazala, da je le 14,5 % bolnikov kadar koli prejelo nasvet, naj omejijo uporabo analgetikov (35). V nedavni švedski raziskavi, ki je zajela več kot 300 farmacevtov, jih je le dobrih 8 % pokazalo znanje o tem, da čezmerna raba vseh analgetikov lahko vodi v GČUZ (36). Za uporabne so se izkazale nacionalne kampanje o pomenu GČUZ, kot je

bila tista na Danskem leta 2016. Zajela je splošno javnost, družinske zdravnike in farmacevte, in sicer v obliki spletnih virov, tiskanih medijev, prenosov po radiju ter televiziji. Privedla je do povečanja deleža laične javnosti, ki se zaveda nevarnosti GČUZ (37).

Smernica 12: *GČUZ je mogoče preprečiti. Ključno je intenzivno informiranje bolnikov, laične in strokovne javnosti o povezavi med čezmernim uživanjem zdravil ter napredovanjem glavobola, in sicer z nacionalnimi kampanjami, ki z uporabo spletnih virov, tiskanih medijev, radija in televizije dosežejo najširši krog prebivalstva. Pri bolniku z epizodičnim glavobolom je nujna uvedba ustreznega preventivnega zdravljenja, še preden pride do transformacije v kronični glavobol. Pri migreni se za uvedbo preventivnega zdravljenja odločimo ob več kot treh napadih mesečno.*

Kakšna je prognoza bolnikov z GČUZ?

V splošnem čezmerno uživanje zdravil za akutno lajšanje glavobola vodi v slabo prognozo kroničnega glavobola in samo po sebi znižuje kakovost življenja (6). Za dober izid detoksifikacije velja vsaj 50-% zmanjšanje izhodiščne pogostosti glavobola (6). Uspešno detoksifikacijo so ugotavljali pri 50–70 % bolnikov po enem letu (6). Če so vztrajali brez zdravil eno leto, je to veljalo za napovedni dejavnik dolgoročne uspešnosti (6). V raziskavah, kjer so spremljali uspešnost detoksifikacije do šest let, so ugotavljali stopnjo relapsov GČUZ med 40 in 50 % (6). Uspešna detoksifikacija pripomore k boljšemu odzivu na preventivno zdravljenje (6). Bolniki z GTT imajo višje tveganje relapsov (6). Bolniki, ki so dolgo čezmerno uživali zdravila za akutno lajšanje glavobola, imajo slabši odziv na detoksifikacijo in pogostejše kronične glavobole (6). Med dejavnike tveganja za relaps v prvem letu po detoksifikaciji štejemo veliko število različnih zdravil za akutno lajšanje glavobola, kajenje, alkohol in vnovično čezmerno uživanje istih zdravil kot predhodno (6). Medtem ko imajo bolniki, ki so čezmerno uživali triptane, manjše tveganje relapsa, predstavljajo kombinirana zdravila višje tveganje relapsa (6). Napovedni dejavniki slabega izida po enem letu so kombinirani analgetični pripravki s kodeinom, slaba kakovost spanja in visok seštevek točk na različnih točkovnikih telesne bolečine (6).

Smernica 13: *Po enem letu je detoksifikacija uspešna pri 50–70 % bolnikov. V šestih letih so ugotavljali relaps GČUZ kar pri 40–50 % bolnikov. Najvišje tveganje relapsa imajo bolniki z GTT, tisti z dolgotrajnim čezmernim uživanjem zdravil, ki so uživali več različnih zdravil za akutno lajšanje glavobola, kadilci in bolniki, ki sočasno zlorabljajo tudi alkohol ali navajajo slabo kakovost spanja. Kombinirani analgetični pripravki, zlasti s kodeinom, predstavljajo večje tveganje za relaps GČUZ kot triptani.*

RAZPRAVA

V razpravi pri večini posameznih smernic navajamo morebitne omejitve in posledice za vsakdanjo klinično prakso v obliki strnjenih komentarjev.

Smernica 1: *GČUZ je kronična glavobolna motnja pri bolnikih s predhodnim glavobolnim sindromom ...*

Komentar k smernici 1: Obstaja širok konsenz mednarodne strokovne javnosti o GČUZ kot posebni obliki glavobola. Diagnozo lahko ob upoštevanju kriterijev ICHD-3 postavimo že ob prvem obisku. Navkljub kopičenju dokazov o povezavi med uživanjem zdravil in GČUZ so nekatera področja še nedorečena. Ker GČUZ vznikne v veliki večini pri bolnikih s predhodnimi glavobolnimi motnjami, je razumljivo, da ga štejemo kot zaplet teh motenj.

Smernica 4: *Pri bolnikih z GČUZ so pogosto pridružene razpoloženske motnje ...*

Komentar k smernici 4: Ključna je stopenjska in posamezniku prilagojena večdisciplinarna obravnava, vključno s psihološko ter psihiatrično, ki jo lahko zagotovi le ustrezno organiziran glavobolni center, ki ga v Sloveniji še nimamo.

Smernica 6: *Diagnozo GČUZ postavimo na podlagi anamneze in kliničnega nevrološkega pregleda ...*

Komentar k smernici 6: Vsak kronični glavobol, ki se stopnjuje ob čezmernem uživanju zdravil za akutno lajšanje glavobola, še ne pomeni, da gre pri posamezniku dejansko za GČUZ. Lažno pozitivna diagnoza GČUZ ima lahko usodne posledice. Ker bioloških označevalcev GČUZ nimamo, se moramo zanesti na natančno anamnezo in skrben klinični nevrološki pregled. Ob sumu na strukturne vzroke glavobola opravimo slikovno diagnostiko. Sprva postavljeno diagnozo GČUZ moramo ob spremljanju bolnika včasih tudi spremeniti. Zlasti pereč je pojav novega dnevnega vztrajnega glavobola, ki je vsakodnevni od začetka, traja ves dan in je dolgotrajen. Tipično, ne pa izključno, se pojavlja pri bolnikih brez predhodnega glavobola (12).

Odrto ostaja vprašanje, ali je čezmerno uživanje zdravil vzrok ali posledica glavobola. Povezava med čezmernim uživanjem zdravil in poslabšanjem predhodnega glavobola temelji na domnevi. Izboljšanje glavobola po ukinitvi zdravil v zadnji klasifikaciji ICHD-3 namreč ni več potrebno za postavitev diagnoze GČUZ. Trenutno GČUZ razumemo tako, da mora biti pri bolniku v osnovi primarni glavobol in še sekundarni razlog (čezmerno uživanje zdravil), tako da postavimo obe diagnozi (npr. kronična migrena in GČUZ). Če ukinitve zdravil privede do pretvorbe kroničnega v epizodični glavobol, je bila diagnoza GČUZ verjetno pravilna. Če glavobol še vedno ostaja kroničen, je diagnoza GČUZ lahko bila napačna, a ne nujno. Pri nekaterih bolnikih ima čezmerno uživanje zdravil verjetno dolgotrajne škodljive vplive na glavobol in je vzročni dejavnik celo tedaj, ko ukinitve zdravil ne zmanjša pogostosti glavobola (12).

Dolgotrajno čezmerno uživanje zgolj enostavnih analgetikov je lahko povezano z resnimi stranskimi učinki.

Smernica 7: *V sicer ne docela pojasnjeno patofiziologijo GČUZ so vpleteni številni mehanizmi ...*

Komentar k smernici 7: Raziskovanje patofizioloških mehanizmov nenehno poraja nova spoznanja o različnih procesih, ki so vpleteni v čezmerno uživanje zdravil in vznik GČUZ. V različnih raziskavah so ugotavljali različne morfološke spremembe možganov bolnikov z GČUZ. V nekaterih so sledili morfološkim spremembam po ukinitvi zdravil (6). Za razjasnitev njihovega kliničnega pomena potrebujemo dodatne raziskave (6). V ozadju omenjenih strukturnih sprememb je nevroplastičnost; na podlagi teh sprememb lahko celo sklepamo na klinično (ne)uspešnost detoksifikacije. V zadnjem desetletju se močno razvija genetika GČUZ, kar bo sčasoma najverjetneje privedlo do posamezniku bolj prilagojenih strategij zdravljenja (»personalizirana medicina«) (33).

Smernica 8: *Temelj zdravljenja predstavlja ukinitvev zdravil za akutno lajšanje glavobola ...*

Komentar k smernici 8: Raziskave različnih detoksifikacijskih strategij so večinoma le srednje kakovosti, in sicer zaradi odsotnosti kontrolnih skupin in ustrezne randomizacije, neustreznega slepljenja ter pogosto visokega deleža izpadlih bolnikov (6). Sam koncept ukinitve zdravil za akutno lajšanje glavobola temelji na opazovalnih podatkih in konsenzu strokovnjakov, ne pa na prepričljivih podatkih iz velikih randomiziranih ter ustrezno slepljenih raziskav (6). V luči velikega bolezenskega bremena GČUZ potrebujemo večje in bolj kakovostne intervencijske raziskave, ki bodo preučevale učinkovitost zdravljenja (6).

Bolnike je v praksi smiselno razdeliti v dve skupini. V prvo sodijo relativno nezapleteni primeri (brez pridruženih psihiatričnih bolezni, čezmernega uživanja barbituratov ali opioidov), v drugo pa zapleteni primeri (pomembne pridružene psihiatrične bolezni in/ali čezmerno uživanje barbituratov in/ali opioidov, pa tudi tisti s predhodno neuspešnimi detoksifikacijami) (12). Več raziskav govori v prid takojšnji popolni odtegnitvi zdravil za akutno lajšanje glavobola, kar ne velja le za opioide, benzodiazepine in barbiturate, pri katerih se lahko razvijejo hujše odtegnitvene reakcije. V Sloveniji v veliki večini izvajamo ambulantno detoksifikacijo.

Smernica 9: *Preventivno zdravljenje predstavlja temelj preprečevanja transformacije epizodičnega v kronični glavobol ...*

Komentar k smernici 9: Odločitev, kdaj in kakšno preventivno zdravljenje uvesti, je pogosto težavna, saj kakovostnih podatkov iz randomiziranih in nadzorovanih raziskav nimamo (6). Pri predpisovanju preventivnih zdravil ne

smemo prezreti njihovih pogosto motečih stranskih učinkov in kontraindikacij. Vloga najnovejših bioloških zdravil v preventivi GČUZ še ni dorečena.

Smernica 10: *Aktivno iskanje in ustrezna obravnava pridruženih psihiatričnih bolezni, predvsem razpoloženjskih motenj, sta ključna za uspešno obvladovanje GČUZ ...*

Komentar k smernici 10: Za celostno obravnavo GČUZ je nujna večdisciplinarna obravnava, ki jo lahko zagotovi le ustrezno vzpostavljen glavobolni center, ki ga v Sloveniji še nimamo. Prvi korak bi lahko predstavljala uvedba telemedicine na področje glavobola.

Smernica 11: *GČUZ se pojavlja tudi pri mladoletnih osebah ...*

Komentar k smernici 11: O najbolj učinkovitem načinu zdravljenja v tej starostni skupini imamo le malo podatkov in tudi ti večinoma ne izvirajo iz randomiziranih nadzorovanih raziskav. Svetujemo individualno obravnavo v ustreznem centru. V Sloveniji bi to lahko bil Klinični oddelek za otroško, mladostniško in razvojno nevrologijo Pediatrične klinike Univerzitetnega kliničnega centra v Ljubljani.

Smernica 12: *GČUZ je mogoče preprečiti ...*

Komentar k smernici 12: V Sloveniji je zavedanje o GČUZ izjemno slabo tako med laično kot tudi med strokovno javnostjo. Nujno je okrepiti zavedanje o ključnem vplivu čezmernega uživanja zdravil za akutno lajšanje glavobola na kronifikacijo epizodičnih glavobolov in razvoj GČUZ. Možen način bi bil nacionalna kampanja, ki bi zajela tako strokovno kot laično javnost na vseh ravneh, ob pomoči vseh medijev. Pomembno je krepiti zlasti zavedanje pomena pravočasne in ustrezne uvedbe preventivnega zdravljenja pri epizodičnem glavobolu, ki se stopnjuje po pogostosti, saj ta relativno preprost in poceni ukrep lahko prepreči nastanek GČUZ.

Smernica 13: *Po enem letu je detoksifikacija uspešna pri 50–70 % bolnikov ...*

Komentar k smernici 13: Ustrezno dolgoročno spremljanje bolnikov je ključno za dolgotrajno uspešnost zdravljenja. Tega ne moremo zagotoviti brez ustrezne večdisciplinarne obravnave v glavobolnem centru, lahko tudi s pomočjo telemedicine. Tega v Sloveniji še nimamo, bi ga pa brez dvoma potrebovali.

ZAKLJUČEK

Z ustrezno obravnavo bolnikov s (kroničnim) glavobolom je treba prepoznati tiste, ki jim grozi razvoj GČUZ, in sicer na podlagi čedalje pogostejšega glavobola ter hkratnega vzorca stopnjujočega se čezmernega uživanja zdravil za akutno lajšanje glavobola. Takšnim bolnikom pravočasno predpišemo ustrezno preventivno zdravljenje. Ne gre spregledati možnosti, da slabšanje kroničnega

glavobola lahko odraža tudi druge možne razloge za glavobol, npr. strukturne, zato sta ključna natančna anamneza in skrben klinični nevrološki pregled. Pri bolniku z razvito klinično sliko GČUZ je ključna večstopenjska večdisciplinarna obravnava z detoksifikacijo, ki naj zajema: **1)** hitro ukinitve zdravil za akutno lajšanje glavobola, **2)** ustrezno obvladovanje t. i. odtegnitvenega glavobola, **3)** uvedbo ustreznega preventivnega zdravljenja in **4)** zdravljenje pridruženih bolezni, zlasti psihiatričnih.

Bolnike z GČUZ v Sloveniji večinoma prepoznamo pozno, saj je zavedanje strokovne in laične javnosti o GČUZ slabo. Ključno bo uvesti nacionalno strategijo prepoznavne in ustrezne obravnave tovrstnih bolnikov. Možna načina sta nacionalna kampanja po zgledu razvitih držav, ki bi zajela najširšo strokovno in laično javnost s pomočjo vseh medijev, ter ustanovitve terciarnega nacionalnega glavobolnega centra in njegovih podružnic v večjih zdravstvenih ustanovah po Sloveniji s pomočjo telemedicine.

LITERATURA

1. *International classification of headache disorders-3, beta* [internet]. [citirano 2019 Feb 16]. Dosegljivo na: <https://www.ichd-3.org/8-headache-attributed-to-a-substance-or-its-withdrawal/>.
2. *Headache classification Committee of the International Headache Society (IHS) the international classification of headache disorders, 3rd edition. Cephalalgia.* 2018; 38: 1–211.
3. *Manzoni G, Torelli P. Chronic headaches: a clinician's experience of ICHD3 beta. Neurol Sci.* 2015; 36: 51–55.
4. *Tepper S. Medication-overuse headache (MOH). Contin Lifelong Learn Neurol.* 2012; 18: 807–22.
5. *Katsarava Z, Schneeweiss S, Kurth T, et al. Incidence and predictors for chronicity of headache in patients with episodic migraine. Neurology.* 2004; 62: 788–90.
6. *Vandenbussche N, Laterza D, Lisicki M, et al. The Journal of Headache and Pain.* 2018; 19: 50. <https://doi.org/10.1186/s10194-018-0875-x>.
7. *Paemeleire K, Bahra A, Evers S, et al. Medication-overuse headache in patients with cluster headache. Neurology.* 2006; 67: 109–13.
8. *Sarchielli P, Corbelli I, Messina P, et al. Psychopathological comorbidities in medication-overuse headache: a multicentre clinical study. Eur J Neurol.* 2016; 23: 85–91.
9. *Bahra A, Walsh M, Menon S, et al. Does chronic daily headache arise de novo in association with regular use of analgesics? Headache.* 2003; 43: 179–90.
10. *Limmroth V, Katsarava Z, Fritsche G, et al. Features of medication overuse headache following overuse of different acute headache drugs. Neurology.* 2002; 59: 1011–4.
11. *Elektronski dnevnik glavobola.* [internet]. [citirano 2019 Feb 16]. Dosegljivo na: <http://www.iheadache.com/>.
12. *Alstadhaug KB, Ofte HK, Kristoffersen ES. Preventing and treating medication overuse headache. Pain reports online.* [internet]. 2017 [citirano 2019 Feb 16]. 2: e612. Dosegljivo na: <http://www.painreportsonline.com>.
13. *Green A, Gu P, De Felice M, et al. Increased susceptibility to cortical spreading depression in an animal model of medication-overuse headache. Cephalalgia.* 2014; 34: 594–604.

14. De Felice M, Ossipov MH, Wang R, et al. Triptan-induced enhancement of neuronal nitric oxide synthase in trigeminal ganglion dural afferents underlies increased responsiveness to potential migraine triggers. *Brain*. 2010; 133: 2475–88.
15. Bongsebandhu-Phubhakdi S, Srikiatkachorn A. Pathophysiology of medication-overuse headache: implications from animal studies. *Curr Pain Headache Rep*. 2012; 16: 110–15.
16. Cargnin S, Viana M, Sances G, et al. A systematic review and critical appraisal of gene polymorphism association studies in medication-overuse headache. *Cephalalgia*. 2017; 0: 1–13.
17. Lai T, Wang S. Neuroimaging findings in patients with medication overuse headache. *Curr Pain Headache Rep*. 2018; 22: 1.
18. Munksgaard SB, Bendtsen L, Jensen RH. Modulation of central sensitisation by detoxification in MOH: results of a 12-month detoxification study. *Cephalalgia*. 2013; 33: 444–53.
19. Schwedt TJ, Chong CD. Medication overuse headache: pathophysiological insights from structural and functional brain MRI research. *Headache J Head Face Pain* 2017; 57 (7): 1173–78.
20. Michels L, Christidi F, Steiger VR, et al. Pain modulation is affected differently in medication-overuse headache and chronic myofascial pain - a multimodal MRI study. *Cephalalgia*. 2017; 37: 764–79.
21. Torta DM, Costa T, Luda E, et al. Nucleus accumbens functional connectivity discriminates medication-overuse headache. *NeuroImage Clin*. 2016; 11: 686–93.
22. Olesen J. Detoxification for medication overuse headache is the primary task. *Cephalalgia*. 2012; 32: 420–22.
23. Carlsen LN, Munksgaard SB, Jensen RH, et al. Complete detoxification is the most effective treatment of medication-overuse headache: a randomized controlled open-label trial. *Cephalalgia*. 2018; 38: 225–36.
24. Evers S, Jensen R, European Federation of Neurological Societies. Treatment of medication overuse headache. Guideline of the EFNS headache panel. *Eur J Neurol*. 2011; 18: 1115–21.
25. Kennis K, Kernick D, O'Flynn N. Diagnosis and management of headaches in young people and adults: NICE guideline. *Br J Gen Pract*. 2013; 63: 443–45.
26. Becker W, Findlay T, Moga C, et al. Guideline for primary care management of headache in adults. *Can Fam physician Médecin Fam Can*. 2015; 61: 670–79.
27. Kristoffersen ES, Straand J, Vetvik KG, et al. Brief intervention for medication-overuse headache in primary care. The BIMOH study: a doubleblind pragmatic cluster randomised parallel controlled trial. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2015; 86: 505–12.
28. Kristoffersen ES, Straand J, Vetvik KG, et al. Brief intervention by general practitioners for medication-overuse headache, follow-up after 6 months: a pragmatic cluster-randomised controlled trial. *J Neurol*. 2016; 263: 344–53.
29. Cevoli S, Giannini G, Favoni V, et al. Treatment of withdrawal headache in patients with medication overuse headache: a pilot study. *The Journal of Headache and Pain*. 2017; 18: 56.
30. Tassorelli C, Jensen R, Allena M, et al. A consensus protocol for the management of medication-overuse headache: evaluation in a multicentric, multinational study. *Cephalalgia*. 2014; 34: 645–55.
31. Negro A, Curto M, Lionetto L, et al. A critical evaluation on MOH current treatments. *Curr Treat Options Neurol*. 2017; 19: 32.
32. De Goffau MJ, Klaver ARE, Willemsen MG, et al. The effectiveness of treatments for patients with medication overuse headache; a systematic review and meta-analysis. *J Pain*. 2016; 18: 615–27.
33. Martelletti P. The journey from genetic predisposition to medication overuse headache to its acquisition as sequela of chronic migraine. *J Headache Pain*. 2018; 19: 2.

34. Fritsche G, Frettlöh J, Hüppe M, et al. Prevention of medication overuse in patients with migraine. *Pain*. 2010; 151: 404–13.
35. Mehuys E, Paemeleire K, Van Hees T, et al. Self-medication of regular headache: a community pharmacy-based survey. *Eur J Neurol*. 2012; 19: 1093–99.
36. Hedenrud T, Babic N, Jonsson P. Medication overuse headache: selfperceived and actual knowledge among pharmacy staff. *Headache*. 2014; 54: 1019–25.
37. Carlsen LN, Westergaard ML, Bisgaard M, et al. National awareness campaign to prevent medication-overuse headache in Denmark. *Cephalalgia*. 2018; 38(7): 1316–25.

SMERNICE ZA ZDRAVLJENJE TENZIJSKIH GLAVOBOLOV

GUIDELINES FOR THE MANAGEMENT OF TENSION TYPE HEADACHE

Sandra Morović, Vida Demarin

POVZETEK

Glavobol je najbolj pogosta vrsta bolečine v telesu. Glavobol tenzijskega tipa je najbolj pogosta vrsta glavobola, ki jo doživlja več kot 70 % populacije. Več kot 50 % populacije se sooča z glavoboli na dnevni ravni, 15 % vsaj enkrat mesečno, 5 % populacije pa na dnevni ravni. Od 70 do 80 % populacije se sooča z glavoboli. Med spoloma ni znatnih razlik. Večina ljudi se je v življenju soočila že vsaj z enim glavobolom. Čeprav gre za pogost simptom, ki človeka onemogoči, je to običajno znak benigne motnje. Postavitev prave diagnoze v veliki meri pripomore k določitvi ustreznega zdravljenja. Glavobol tenzijskega tipa je primarni glavobol, ki traja od 30 minut do več dni. Običajno je obojestranski in je pogosto opisan kot »obroč okoli glave«. Bolečina niha od blage do zmerne in se ne poslabša pri rutinski fizični aktivnosti, kar ljudem omogoča, da kljub glavobolu nadaljujejo z dnevnimi aktivnostmi. Za ustrezno zdravljenje je ključnega pomena pravilna diagnoza. Zdravljenje glavobola tenzijskega tipa je farmakološko. Kljub farmakološkim priporočilom so se dejavniki življenjskega sloga izkazali za izjemno pomembne pri upravljanju glavobola tenzijskega tipa. Spremembe dejavnikov življenjskega sloga lahko z zmanjšanjem pojavnosti glavobola pozitivno vplivajo na zmanjšanje potrebnega farmakološkega zdravljenja. Zaradi takšnega vpliva na primarne glavobole so bili oblikovani pozitivni rezultati študij in priporočil za pomoč pri zdravljenju in preprečevanju glavobolov tenzijskega tipa.

Ključne besede: glavobol, glavobol tenzijskega tipa, zdravljenje glavobola tenzijskega tipa, preprečevanje glavobola, dejavniki tveganja za primarni glavobol.

SUMMARY

Headache is the most common type of pain in the body. Tension type headache is the most common type of headaches, experienced by more than 70% of the population. More than 50% of the population experience headaches on daily basis, 15% at least once a month, and 5% daily. Seventy to 80% of the population, experience headaches. There are no significant differences among sexes. Most people have experienced at least one headache in their lifetime. Even though it is a common and disabling symptom, it is usually a sign of a benign disorder. Setting the right diagnosis greatly helps finding the right treatment. Tension type headache is a primary headache, lasting 30 minutes to several days, commonly bilateral, often described as "a band around the head". The pain varies from mild to moderate, not worsening with routine physical

activity, allowing people to continue their daily activities despite having a headache. For proper treatment, the right diagnosis is essential. The treatment of tension type headache is pharmacological. Despite the pharmacological recommendations, lifestyle factors have shown to be extremely important in management of tension type headache. Modification of lifestyle factors can have a positive effect on reduction of necessary pharmacological treatment, by reducing headache suffering. Due to such influence on primary headaches, positive study results, recommendations have been established to help treat and prevent tension type headache.

Key words: headache, headache prevention, primary headache risk factors, tension type headache, tension type headache treatment.

UVOD

Glavobol je najpogostejši simptom, zaradi katerega posamezniki obiščejo zdravnika. Pri tem velja, da je najpogostejši glavobol tenzijski glavobol, ki ga je občutilo 70 % prebivalstva. Glavoboli so lahko občasni in blagi, lahko pa se pojavijo vsak dan in so onesposablajoči. Tenzijske glavobole poznamo pod številnimi imeni, in sicer tenzijski glavobol, mišični glavobol, psihomiogeni glavobol, stresni glavobol, navadni glavobol, esencialni glavobol, idiopatski glavobol ali psihogeni glavobol. Med vsemi imeni se najpogosteje uporablja tenzijski glavobol. V preteklosti se je tenzijski glavobol večinoma pripisoval psihološkim vzrokom, saj je veljalo mnenje, da je vzrok v umu in čustvih. Danes vemo, da imajo ti glavoboli tudi fizični, nevrobiološki vzrok. Glavoboli so pogostejši v mestih kot na podeželju ali pa posamezniki v mestih pogosteje obiščejo zdravnika. Pogostejši so pri tistih, ki poklic opravljajo v zaprtih prostorih, veliko sedijo, so izpostavljeni psihičnim obremenitvam in se morajo močno osredotočati (1, 2).

Glavobol tenzijskega tipa lahko traja od 30 minut do nekaj dni. Bolečina najpogosteje prizadene obe strani glave, opisujejo pa jo kot stiskajoč trak okoli glave. Običajno je blaga do zmerna in običajna telesna dejavnost glavobola ne poslabša. Tako lahko posamezniki s tem tipom glavobola opravljajo svoje dnevne dejavnosti brez prekinitev, ki bi jih sicer povzročil glavobol. Tega glavobola ne spremljata slabost in bruhanje, kot je to v primeru migrene. Lahko ga spremlja povečana občutljivost na zvok ali svetlobo, vendar ne oboje. Prav tako pa se lahko pojavi občutljivost mišic glave in vrata, kar pa je pogostejše pri tistih posameznikih, pri katerih so pogostejši napadi glavobola (1, 2).

Razlikujemo tri najpogostejše oblike tenzijskega glavobola (3):

- 1) Redek epizodni glavobol tenzijskega tipa: ena ali manj epizod glavobola na mesec.
- 2) Pogost epizodni glavobol tenzijskega tipa: več kot ena, vendar manj kot 15 epizod glavobola na mesec v treh ali več mesecih.

- 3) Kronični glavobol tenzijskega tipa: več kot 15 epizod glavobola na mesec v treh ali več mesecih. Lahko je prisotna blaga slabost.

Kot velja za glavobol na splošno, velja tudi za tenzijski glavobol, in sicer sta pri postavljanju diagnoze najpomembnejša anamneza in klinični pregled. Na začetku je nujno treba izključiti možnost sekundarnega glavobola, ki ima v ozadju določen vzrok ali stanje. Prav tako je potrebna previdnost, če se pri glavobolu spremeni narava ali intenzivnost. Takrat takšen glavobol diagnostično obravnavano kot popolnoma novo stanje (1, 2, 3).

Pri zdravljenju tenzijskih glavobolov je pomembno postaviti pravilno diagnozo. Zdravljenje je predvsem farmakološko. Kljub ustrezno opredeljenim smernicam za farmakološko terapijo se je sprememba življenjskih navad pokazala kot izjemno pomembna. Pozitivno lahko vpliva na zmanjšanje jemanja analgetikov ter zmanjšanje pogostosti in intenzivnosti glavobolov.

Tenzijski glavoboli v primerjavi z migreno nekoliko pogosteje prizadenejo ženske kot moške, in sicer v razmerju 5 : 4 (4, 5). Tenzijski glavobol se običajno pojavi med 25. in 30. letom (6), največja prevalenca pa je med 30. in 39. letom s tendenco upadanja. Kot dejavniki tveganja za razvoj tenzijskega glavobola se omenjajo neustrezna skrb za lastno zdravje, oteženo sproščanje po službi in pomanjkanje spanca (7, 5). Raziskave kažejo, da sta prevalenca in breme tenzijskega glavobola večja od tistih, ki jih povzroča migrena. Število dni odsotnosti z dela in neopravljanja obveznosti je precejšnje, zlasti pri posameznikih s komorbidnostjo (4, 8).

Tabela 1: Priporočila za zdravljenje akutnega tenzijskega glavobola.

Zdravilo	Odmerek v mg	Stopnja dokazov	Neželeni učinki
Ibuprofen	200–800 mg	A	Gastrointestinalni neželeni učinki, tveganje za krvavitve
Ketoprofen	25 mg	A	Enako kot pri ibuprofenu
Aspirin	500–1000 mg	A	Enako kot pri ibuprofenu
Naproxen	375–550 mg	A	Enako kot pri ibuprofenu
Diklofenak	12,5–100 mg	A	Enako kot pri ibuprofenu, saj so pri tenzijskem glavobolu preizkušeni odmerki od 12,5 do 25 mg
Paracetamol	1000 mg (peroralno)	A	Manjše tveganje za gastrointestinalne učinke glede na nesteroidna protivnetna zdravila
Kofeinske kombinacije	65–200 mg	B	

Akutno zdravljenje tenzijskega glavobola se nanaša na zdravljenje posameznih napadov glavobola pri osebah z epizodnim in kroničnim tenzijskim glavobolom. Glede na to, da so tenzijski glavoboli po navadi blagi do zmerni, prizadeti posamezniki jih najpogosteje odpravijo sami s pomočjo enostavnih analgetikov, kot sta paracetamol ali aspirin, ali z nesteroidnimi protivnetnimi

zdravili. Učinkoviti odmerki so prikazani v tabeli 1. Jemanje enostavnih analgetikov se zmanjšuje s povečanjem pogostosti glavobolov (3).

Kronični tenzijski glavoboli so pogosto povezani s stresom, anksioznostjo in depresijo, in pri takšnih glavobolih enostavni analgetiki niso učinkoviti. Zato je potrebna previdnost zaradi možnosti prekomerne uporabe analgetikov. V tem primeru je treba razmisliti o profilaktični farmakoterapiji in nemedikamentoznem zdravljenju (3, 9).

Pri preprečevanju tenzijskega glavobola se še vedno najpogosteje uporablja amitriptilin. Ker so drugi antidepresivi prav tako učinkoviti, se uporabljajo pri preprečevanju tenzijskega glavobola (tabela 2).

Tabela 2: Zdravila za profilaktično zdravljenje tenzijskega glavobola.

Zdravilo	Dnevni odmerek	Stopnja dokazov
Zdravilo prve izbire		
Amitriptilin	30–75 mg	A
Zdravili druge izbire		
Mirtazapin	30 mg	B
Venlafaksin	150 mg	B
Zdravila tretje izbire		
Klomipramin	75–150 mg	B
Maprotilin	75 mg	B
Mianserin	30–60 mg	B

O nefarmakološkem zdravljenju tenzijskega glavobola je treba razmisliti pri vseh osebah s tenzijskim glavobolom. Čeprav je nefarmakološki pristop k zdravljenju glavobolov čedalje pogostejši, so znanstveni dokazi o učinkovitosti manj pogosti (10, 11, 12). Pomembno je opredeliti sprožilce, med katerimi so najpogostejši stres (mentalni ali fizični), neredni obroki, prekomerno uživanje kofeina ali nenadno prenehanje, dehidracija, motnje spanja, preveč ali premalo spanca, nezadostna ali neustrezna telesna dejavnost, psihične težave, menstrualni cikel ali nadomestna hormonska terapija (13, 14).

Stres v primerjavi s kontrolno skupino več glavobolov povzroča pri osebah s tenzijskim glavobolom, verjetno zaradi hiperalgezičnega učinka predhodno senzibiliziranih poti bolečine (15).

Pri obravnavi tenzijskega glavobola se uporabljajo številne psiho-vedenjske terapije. Biološke povratne informacije (angl. biofeedback), kognitivno-vedenjska terapija in sproščanje so med najbolj raziskovanimi, vendar so močno kontrolirane raziskave redke (16). Hipnoterapija se je izkazala za učinkovito, vendar tudi brez prepričljivih dokazov o učinkovitosti (16, 17).

Neinvazivna fizikalna terapija se pogosto uporablja pri zdravljenju tenzijskega glavobola. Vključuje izboljšanje drže in pravilno držo, masažo, spinalno manipulativno zdravljenje, oromandibularno zdravljenje, vadbene programe, tople in hladne obloge, ultrazvočno terapijo in elektroterapijo. Čeprav večine metod ne spremljajo raziskave in dela o učinkovitosti, se vseeno priporoča aktivni pristop k zdravljenju (18).

Nekaj raziskav se je izvajalo zaradi ocene profilaktičnega učinka akupunkture, vendar so rezultati sporni (19, 20). Blokada velikega okcipitalnega živca se ni izkazala za učinkovito (21).

Tabela 3: Nefarmakološko zdravljenje tenzijskega glavobola.

Oblika zdravljenja	Stopnja dokazov
Psiho-vedenjske terapije	
Biološke povratne informacije EMG	A
Kognitivno-vedenjsko zdravljenje	C
Vaje sproščanja	C
Fizikalna terapija	C
Akupunktura	C

Iz navedenega je razvidno, da imajo tenzijski glavoboli velik vpliv na naše družinsko, družabno, ekonomsko in čustveno življenje. Zaradi svoje pogostosti pri splošnem prebivalstvu in števila izgubljenih delovnih dni vplivajo tudi na širšo skupnost. Pomembno je pravočasno postaviti pravilno diagnozo in začeti zdravljenje. Zdravljenje mora biti individualno prilagojeno, bolnika pa je treba seznaniti z vsemi oblikami zdravljenja in možnostmi samopomoči.

LITERATURA

1. Demarin V, et al. *Pobijedimo migrenu i druge glavobolje*. Zagreb, Naklada Zadro, 2007.
2. Demarin V, Bašić Kes V, et al. *Glavobolja i druga bolna stanja*. Zagreb, Medicinska naklada, 2011.
3. Bendtsen L, Evers S, Linde M, et al. *EFNS guideline on treatment of tension type headache – Report of an EFNS task force*. *Europ J of Neuol*. 2010; 17: 2013–25.
4. Rizzoli P, Mullally WJ. *Headache*. *The American Journal of Medicine*. 2018; 131: 17–24
5. Song TJ, Cho SJ, Kim WJ. *Anxiety and Depression in Tension-Type Headache: A Population-Based Study*. *PLoS One*. 2016; 11 (10): e0165316.
6. Andlin-Sobocki P, Jonsson B, Wittchen HU, et al. *Cost of disorders of the brain in Europe*. *Eur J Neurol*. 2005; 12 (Suppl. 1): 1–27.
7. Lyngberg AC, Rasmussen BK, Jorgensen T, et al. *Prognosis of migraine and tension-type headache: a population-based follow-up study*. *Neurology*. 2005; 65: 580–5.
8. Jensen R, Stovner LJ. *Epidemiology and comorbidity of headache*. *Lancet Neurol*. 2008; 7: 354–1.
9. Peters GL. *Pharmacotherapy for Primary Headache Disorders in the Emergency Department*. *S Pharm*. 2018; 43 (3): HS2–HS8.

10. Bronfort G, Nilsson N, Haas M, et al. Non-invasive physical treatments for chronic/ recurrent headache. *Cochrane Database Syst Rev.* 2004; 3: CD001878.
11. Verhagen AP, Damen L, Berger MY, et al. Behavioral treatments of chronic tension-type headache in adults: are they beneficial? *CNS Neurosci Ther.* 2009; 15: 183–205.
12. Schiapparelli P, Allais G, Rolando S i sur. Acupuncture in primary headache treatment. *Neurol Sci.* 2011; 32 (Supl 1): 15–8.
13. Nash JM, Theborge RW. Understanding psychological stress, its biological processes, and impact on primary headache. *Headache.* 2006; 46: 1377–86.
14. Waldie KE, Buckley J, Bull PN, et al. Tension-Type Headache: A Life-Course Review. *Headache Pain Manag. Case Rep.* 2015, 1: 1.
15. Cathcart S, Petkov J, Winefield A, et al. Central mechanisms of stress-induced headache. *Cephalalgia.* 2010; 30 (3): 285–5.
16. Verhagen AP, Damen L, Berger MY, et al. Behavioral treatments of chronic tension-type headache in adults: are they beneficial? *CNS Neurosci Ther.* 2009; 15: 183–205.
17. Kroner-Herwig B. Chronic pain syndromes and their treatment by psychological interventions. *Curr Opin Psychiatry.* 2009; 22: 200–4.
18. Jensen R, Roth JM. Physiotherapy of Tension-Type Headaches. In: Olesen J, Goadsby PJ, Ramadan N, Tfelt-Hansen P, Welch KM eds. *The Headaches*, 3rd edn. Philadelphia: Lippincott Williams Wilkins, 2005: p.p.721–6.
19. Davis MA, Kononowech RW, Rolin SA, et al. Acupuncture for tension-type headache: a meta-analysis of randomized, controlled trials. *J Pain.* 2008; 9: 667–77.
20. Linde K, Allais G, Brinkhaus B, et al. Acupuncture for the prevention of tension-type headache. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016; 4: CD007587.
21. Leinisch-Dahlke E, Jurgens T, Bogdahn U, et al. Greater occipital nerve block is ineffective in chronic tension type headache. *Cephalalgia.* 2005; 25: 704–708.

SMERNICE ZA OBRAVNAVO PRIMARNIH GLAVOBOLOV V PRIMARNEM ZDRAVSTVU

GUIDELINES FOR THE MANAGEMENT OF PRIMARY HEADACHE IN PRIMARY HEALTHCARE

Mihaela Strgar Hladnik

POVZETEK

Primarni glavoboli so med najpogostejšimi bolezenskimi simptomi in najpogostejši nevrološki simptom, zaradi katerega bolniki obiskujejo zdravnike družinske medicine (ZDM). Glavobol bolnike močno onesposobi in predstavlja veliko ekonomsko breme za družbo. Smernice za obravnavo primarnih glavobolov v primarnem zdravstvu podajajo sodobna spoznanja za pomoč ZDM pri obravnavi bolnikov z glavobolom, za opredelitev pravilne diagnoze in zdravljenje glavobola.

Ključne besede: primarni glavoboli, zdravljenje, zdravnik družinske medicine.

SUMMARY

The primary headache disorders are among the most common diseases and the leading neurological symptom due to which patients visit a general practitioner. A headache is one of the leading causes of disability worldwide and presents a huge economic burden. The guidelines for management of the primary headache in the primary healthcare, which are based on a comprehensive review and the previous guidelines, have been developed to assist the physicians in making appropriate choices in work-up and treatment of patients with headaches.

Key words: general practitioner, headaches treatment, primary headaches.

UVOD

Glavobol je eden najpogostejših bolezenskih simptomov in najpogostejši nevrološki simptom, zaradi katerega bolniki obiskujejo zdravnike družinske medicine (ZDM). Prevalenca glavobolov v odrasli populaciji je 66 %: 14–16 % je migrene, 46–76 % je tenzijskega glavobola in 0,1–0,3 % je glavobola v skupkih (1–3). Migrena močno onesposablja; 90 % bolnikov poroča o zmerni do hudi bolečini, 75 % jih ima motnje v vsakdanjem življenju in 33 % jih med migrenskim napadom leži v postelji (4). Ekonomski vpliv glavobolov je velik in ocenjujejo, da 20 % bolniških dni pripada bolnikom z glavoboli (5).

Zdravljenje glavobolov ni optimalno in bolniki jemljejo veliko količino analgetikov, ki jih dobijo v prosti prodaji. Mnogo migrenskih bolnikov nima



ustrezne diagnoze, mnogo je neustrezno zdravljenih in bolniki, ki bi potrebovali preventivno terapijo, je ne prejema (6).

METODE

Bolnik z glavobolom se prvič sreča z zdravnikom v dežurni ali redni ambulanti ZDM. Pri obravnavi mora ZDM najprej ugotoviti, ali ima bolnik glavobol, ki je življenjsko nevaren in zahteva takojšno medicinsko oskrbo, ki mu jo nato tudi nudi. Opredeliti mora, ali je glavobol primaren ali sekundaren, in postaviti pravilno diagnozo. Bolniku, ki mu je postavil pravilno diagnozo glavobola, ZDM predpiše ustrezno zdravljenje, ga spremlja in ga ob sumu na sekundarni glavobol ali ob neuspešnem zdravljenju napoti k ustreznemu specialistu na sekundarni/terciarni nivo zdravstvenega sistema.

REZUTATI

Opredelitev glavobola

Bolnik pride v dežurno ambulanto ZDM zaradi novonastalega glavobola, pri katerem mora ZDM postaviti pravilno diagnozo in izključiti sekundarne vzroke za glavobol, ali pa zaradi že znanega glavobola, ki se je poslabšal. ZDM mora začeti zdravljenje glavobola in bolnika usmeriti v nadaljnjo oskrbo k osebemu izbranemu ZDM ali ustreznemu specialistu (7).

Anamneza

Prva naloga ZDM je, da ugotovi, ali ima bolnik glavobol, ki je življenjsko nevaren in je posledica nujnega medicinskega stanja ter potrebuje takojšno zdravstveno oskrbo. Pomaga si z opozorilnimi znaki ali znaki rdeče zastave (8, 9, 10):

- nov začetek ali sprememba že znanega glavobola pri bolnikih, starejših od 50 let,
- nevihtni glavobol, ki v kratkem času doseže maksimalno jakost (1 sekunda do 5 minut),
- žariščni nevrološki znaki (npr. paraliza udov, avra),
- nežariščni nevrološki znaki (npr. na novo nastale kognitivne motnje, sprememba osebnosti),
- sprememba frekvence in značilnosti glavobolov, sprememba pridruženih znakov,
- nenormalen nevrološki status,
- glavobol, čigar kakovost spremeni položaj glave ali telesa,
- glavobol, ki ga povzroči telesna dejavnost ali manever Valsava (kašelj, napenjanje, smeh),
- nočni glavobol, ki bolnika zbujata,

- klavdikacije čeljusti ali motnje vida,
- otrdelost tilnika,
- zvišana telesna temperatura,
- novo nastali glavobol pri bolnikih z rakom ali okužbo z virusom HIV,
- anamneza poškodbe glave v zadnjih treh mesecih,
- glavobol s pridruženim rdečim očesom ali papiloedemom.

Nenaden najhujši glavobol v življenju z znaki rdeče zastave zahteva hitro usmerjeno anamnezo in klinični pregled ter ob ustrezni analgeziji in antiemetikih nujni reševalni prevoz s spremstvom zdravnika v urgentno nevrološko ambulantno (11). Za opredelitev glavobolov pridobiva ZDM ustrezne informacije s poglobljeno anamnezo, ki je sprva odprta in splošna, nato pa vedno bolj usmerjena.

Tabela 1: Usmerjena anamneza za glavobole (12).

1. Koliko različnih glavobolov je bolnik imel v preteklosti?
Ločena anamneza za vsak glavobol. Osredotočijo se na najbolj obremenjujočega.
2. Časovna vprašanja
Zakaj je danes prišel na pregled?
Kako pogosto se pojavljajo glavoboli?
Kako dolgo trajajo?
Kdaj so se pojavili?
3. Značilnosti glavobolov
Jakost bolečine?
Kakovost bolečine?
Kje se začne in kam se širi?
Kateri so pridruženi znaki in simptomi?
4. Vzročna vprašanja
Kateri so sprožilni in predispozicijski dejavniki?
Kaj glavobol omili/prekine in kaj spodbudi?
Ali ima še kdo v družini glavobole?
5. Vprašanja o odzivnosti
Kaj počne bolnik v času glavobola (leži, hodi ...)?
Katera zdravila je vzel, kako mu pomagajo?
6. Vprašanja o drugih boleznih
Ali ima kakšno bolezen, ali se zdravi in s katerimi zdravili?
Ali je zaradi glavobola zaskrbljen?

Pomembna je ocena bolnikove onesposobljenosti za delo, šolo, gospodinjstva opravila ali dejavnosti v prostem času, ki jih ocenjujejo z vodenjem dnevnika glavobola in potrjenimi vprašalniki (MIDAS, HIT-6) (13, 14, 15). Bolnika vprašajo, ali je to novonastali glavobol ali pa je že imel podoben glavobol v preteklosti (16). Sočasne bolnikove bolezni lahko vplivajo na izbor zdravljenja glavobola (8).

Klinični pregled

Klinični pregled je sestavljen iz nevrološkega in splošnega pregleda bolnika (8):

- pregled možganskih živcev (zenice in zenični refleksi, bulbomotorika, vidno polje, zapiranje vek, asimetrija obraza, povešen ustni kot, izplazenje jezika),
- mišična moč, refleksi, asimetrije, hoja,
- testi ravnotežja,
- pregled vratu in hrbtenice, otrdelost vratu,
- pregled temporomandibularnega sklepa (odpiranje ust),
- pregled oči, ušes, nosu, grla,
- usmerjen nevrološki pregled pri določenih nevroloških znakih,
- ocena duševnega stanja,
- pregled kardiovaskularnega statusa (krvni tlak, pulz).

Tabela 2: Klinične značilnosti najpogostejših primarnih glavobolov (21, 22, 23).

	Migrena z avro/ brez nje	Tenzijski glavobol	Glavobol v skupkih	S prekomerno uporabo zdravil povezan glavobol
Avra	Da	Ne	Ne	Ne
Trajanje glavobola	4–72 ur	30 minut do 7 dni	15–180 minut	Občasni ali vse dneve
Pogostnost	Epizodično, variabilno	1–15 dni/mesec, variabilno	1–8 napadov/dan, 7 dni do 1 leta	Dnevno, >15 dni/mesec, > 3 mesece
Lateralizacija	Enostransko	Obojestransko	Enostransko	Enostransko/ obojestransko
Karakter bolečine	Pulzirajoča	Tiščeča, stiskajoča	Zbadajoča, zelo huda, grozna	Tiščeča, stiskajoča, pulzirajoča
Stopnja bolečine	Zmerna–huda	Blaga–zmerna	Huda–zelo huda	Blaga/zmerna/huda
Poslabšanje ob gibanju	Da	Ne	Ne	Ne
Olajšanje z gibanjem	Ne	Ne	Da – nagnjenost h gibanju	Ne
Slabost +/- bruhanje	Da	Ne	Ne	Ne
Foto-/ fonofobija	Da	Ne	Da	Ne
Rdeče, solzeče oko	Ne	Ne	Da	Ne
Zamašen/ smrkajoč nos	Ne	Ne	Da	Ne

Nevroloških slikovnih preiskav ne potrebujejo bolniki z jasno anamnezo in klinično sliko glavobola, tisti z normalnim nevrološkim statusom in tisti, ki so brez znakov rdeče zastave (17). Pri nekaterih bolnikih z glavobolom lahko z magnetno resonanco (MR) ali računalniško tomografijo (CT) odkrijejo naključno tvorbo, ki pa samo povečuje tesnobo bolnika in sproži nadaljnje preiskave

zaradi negotovosti zdravnika (18). CT-/MRI-preiskave so redko indicirane, le če anamneza in klinične preiskave potrdijo sum na sekundarne vzroke glavobolov (19).

Najpogostejši primarni glavoboli so tenzijski glavobol, migrena z avro ali brez nje in glavobol v skupkih (1–3). S prekomerno uporabo zdravil povezan glavobol je velik zdravstveni problem s prevalenco 1–2 %, pri čemer imajo bolniki dolgo anamnezo glavobolov in neuspešno zdravljenje (20). Klinične značilnosti najpogostejših primarnih glavobolov so predstavljene v tabeli 2.

Diagnoza

Migrena

Za opredelitev diagnoze migrena ne obstaja specifičen diagnostičen test (24, 25). ZDM si lahko pomaga s presejalnim ID migrena (26). Dnevnik glavobola je najpomembnejše orodje za postavitve diagnoze glavobola, vanj bolnik vsaj tri mesece vpisuje pogostost, število ur glavobola na mesec in stopnjo glavobola, pridružene znake in porabo zdravil (27). Za natančnejšo opredelitev o vplivu glavobola in onesposobljenosti bolnika zaradi glavobola uporabljajo ZDM test o vplivu glavobola na življenje – HIT-6 (Headache impact test) in oceno onesposobljenosti zaradi migrene – MIDAS (Migraine disability assesment) (28, 29). Če je nevrološki klinični pregled normalen in glavobol ustreza razvrstitvi po mednarodni klasifikaciji za glavobole, slikovne preiskave niso potrebne (30, 31).

Diagnostični kriteriji za migreno (21, 22, 23) so prikazani v tabeli 3.

Tabela 3: Diagnostični kriteriji za migreno (21, 22, 23).

G43.0 Navadna migrena
A. Vsaj pet napadov, ki izpolnjujejo kriterije B–D.
B. Trajanje napada glavobola je 4–72 ur (zdravljen ali neuspešno zdravljen).
C. Glavobol z vsaj dvema spodaj navedenima karakteristikama:
1. unilateralna lokalizacija;
2. pulzirajoča bolečina;
3. zmerna do huda bolečina;
4. poslabšanje ali nezmožnost fizične aktivnosti.
D. Med glavobolom se pojavi vsaj dva izmed naslednjih znakov:
1. slabost in/ali bruhanje;
2. foto- in/ali fonofobija.

G43.10 Migrena z avro

- A. Vsaj dva napada, ki ustrezata kriterijem B–D.
- B. Avra, ki vsebuje vsaj enega od naslednjih kriterijev, toda ne mišične slabosti:
 - 1. popolnoma reverzibilni vizualni znaki, pozitivni (zig-zag črte, linije, pike) in/ali negativni (npr. skotomi, izpadi vidnega polja);
 - 2. popolnoma reverzibilni senzorični znaki, pozitivni (npr. zbadanja, mravljinčenje) in/ali negativni (npr. odrevenelost);
 - 3. popolnoma reverzibilna disartrija ali afazija.
- C. Vsaj dva izmed naslednjih znakov:
 - 1. homonimni vizualni znaki in/ali unilateralni senzorični znaki;
 - 2. vsaj ena avra, postopno razvijajoča ≥ 5 min., in/ali en ali več različnih znakov avre;
 - 3. simptomi trajajo ≥ 5 in ≤ 60 min.
- D. Glavobol izpolnjuje kriterije B–D. Glavobol se lahko začne med avro ali sledi avri znotraj 60 min.
- E. Ni znakov za drugo motnjo.

Diagnozo kronične migrene lahko postavijo bolnikom, ki imajo glavobol tenzijskega ali migrenskega tipa, ki traja ≥ 15 dni na mesec; od teh glavobolov je vsaj osem takih, ki so migrene brez avre; pri zdravljenju teh glavobolov so učinkoviti triptani (21, 22, 23). Drugi tipi migrenskih glavobolov so manj pogosti in težje prepoznavni ter jih zato obravnavajo nevrologi.

Tenzijski glavobol

Tenzijski glavobol (TTH) je najpogostejši primarni glavobol, njegova patofiziologija je neznana in obsega tako genetske dejavnike kot dejavnike okolja. Diagnostični kriteriji za TTH vsebujejo tri podtipa: nepogoste in pogoste epizodične TG, ki trajajo manj kot 15 dni v mesecu, in kronične TTH, ki trajajo več kot 15 dni v mesecu v zadnjih treh mesecih. Bolniki imajo blago do zmerno tiščečo obojestransko bolečino, ki se ne poslabša med fizično aktivnostjo in nima pridruženih simptomov (21, 22, 23). Bolniki z epizodičnim TTH redko pridejo k ZDM, ker imajo normalen klinični status in jih TTH ne onesposablja (32).

Diagnostični kriteriji za TTH (G 44.2) so prikazani v tabeli 4.

Tabela 4: Diagnostični kriteriji za TTH (G 44.2).

Nepogost epizodični tenzijski glavobol	
A.	Vsaj 10 predhodnih napadov, trajajočih < 1 dan povprečno na mesec (< 12 dni na leto) in izpolnjujejo kriterije B–D.
B.	Glavobol traja od 30 minut do 7 dni.
C.	Vsaj 2 od sledečih značilnosti:
	• tiščeča, stiskajoča bolečina,
	• blage do zmerne stopnje (ovira, a ne preprečuje aktivnosti),
	• obojestranska,
	• vsakdanje dnevne aktivnosti (hoja, hoja po stopnicah) ga ne poslabšajo.
D.	Oba naslednja kriterija:
	• ni slabosti ali bruhanja,
	• ni foto- in fonofobije ali je prisotna le ena.
E.	Nimajo drugih simptomov.
Pogost epizodični tenzijski glavobol	
A.	Vsaj 10 predhodnih napadov, trajajočih ≥1 dan, vendar < 15 dni na mesec, v zadnjih treh mesecih (trajajočih < 1 dan povprečno na mesec (>12 in <180 dni na leto) in izpolnjujejo kriterije B–E.
Kronični tenzijski glavobol	
A.	Povprečna pogostost napadov je > 15dni na mesec > zadnje tri mesece in izpolnjujejo kriterije B–D.
B.	Glavobol traja nekaj ur ali neprekinjeno.
C.	Vsaj dva izmed naslednjih kriterijev:
	• tiščeča, stiskajoča bolečina,
	• blage do zmerne stopnje (ovira, a ne preprečuje aktivnosti),
	• obojestranska,
	• vsakdanje dnevne aktivnosti (hoja, hoja po stopnicah) ga ne poslabšajo.
D.	Oba naslednja kriterija:
	• ni slabosti ali bruhanja.
	• Ni foto- in fonofobije ali je prisotna le ena.
E.	Nimajo drugih simptomov.

Trigeminusni avtonomni glavoboli

Trigeminusni avtonomni glavoboli (TAG), ki se kažejo s hudo bolečino v povirju trigemina, so skupina primarnih glavobolov, ki jih delimo na glavobol v skupkih (CH), paroksizmalno hemikranijo (PH), sindrom enostranske nevralgične bolečine s konjunktivalno injekcijo in solzenjem (SUNT) ter sindrom nevralgične bolečine z draženjem kranialnega avtonomnega živčevja (SUNA) (21, 22, 23). CH je stereotipni epizodni glavobol s hudo bolečino po polovici glave, lokalizirano za očesom ali v senčnem predelu, ki lahko traja od 15 minut do tri ure. Prisotni so znaki avtonomnega draženja, kot so solzenje, ptoza veke, zamašen nos, izcedek iz nosu in Hornerjev sindrom. Ob tem ima bolnik lahko

slabost, motita ga svetloba in zvok. Bolniki so razdražljivi, nemirni in včasih celo agresivni. TAG se med seboj razlikujejo po pogostosti in dolžini napadov.

Diagnostični kriteriji za glavobol v skupkih (G 44.0) so prikazani v tabeli 5.

Tabela 5: Diagnostični kriteriji za glavobol v skupkih (G 44.0).

A. Vsaj pet napadov, ki izpolnjujejo kriterije B–D.
B. Huda ali zelo huda enostranska orbitalna, supraorbitalna in/ali temporalna bolečina, trajajoča 15–180 minut, če je nezdravljena.
C. Glavobolu je pridružena vsaj ena značilnost: • istostranska konjunktivalna injekcija in/ali solzenje, • istostranska nosna kongestija in nosni izcedek, • istostranski edem veke, • istostransko čelno in obrazno znojenje, • istostranska mioza in/ali ptoza, • občutek nemira ali vznemirjenost.
D. Pogostost napadov je 1–8 na dan.
E. Ne pripada nobeni drugi nevrološki motnji.

Drugi TAG so še redkejši kot CH, njihova natančna diagnoza se opredeli pri nevrologu.

ZDRAVLJENJE

Glavna načela zdravljenja

- Natančna opredelitev diagnoze omogoča učinkovitejše zdravljenje,
- izobraževanje bolnika o njegovem glavobolu, prednosti in slabosti izbranega zdravila, njegova uporaba, morebitni stranski učinki zdravila,
- opredeliti z bolnikom njegova pričakovanja in jih časovno opredeliti,
- narediti individualni načrt zdravljenja, upoštevajoč bolnikove želje, tip glavobola, možnosti akutnega in preventivnega zdravljenja,
- upoštevati sočasne bolnikove bolezni in stanja ter
- opozoriti bolnika na morebitne znake sekundarnih glavobolov in svetovati obisk pri ZDM (8, 24).

Zdravljenje migrene

Zdravljenje akutnega napada migrene

- Prepoznavanje in izogibanje sprožilnih dejavnikov za akutni napad (33, 34),
- uporaba zdravila v ustrezni dozi, ki je učinkovito in ima najmanj stranskih učinkov (17, 24),

- bolniki z blago in zmerno migreno uporabljajo acetilsalicilno kislino in paracetamol, lahko v kombinaciji s kafeinom in antiemetiki, ter nesteroidne antirevmatike; ob neustreznem odzivu na zdravila lahko uporabljajo triptane (17, 24, 35),
- bolniki z zmerno in hudo migreno uporabljajo specifična zdravila (triptane, ergotamine), ki naj jih vzamejo čim prej ob začetku glavobola (36, 37, 38),
- izbere se ustrezna oblika zdravila (peroralne tablete, pršila, subkutane injekcije) glede na individualni pristop in pridružene simptome (slabost, bruhanje) ter sočasne bolezni,
- zdravila se uvajajo postopno do maksimalne doze, ki je učinkovita in pri kateri še niso izraženi stranski učinki zdravila,
- rešilno zdravilo (iz druge terapevtske skupine) se uporabi, kadar je zdravilo za akutni napad neučinkovito,
- dejavniki življenjskega sloga, ki vplivajo na glavobole: redni obroki hrane, dobra higiena spanja, tehnike za zmanjševanje stresa, zmerno uživanje kofeina, telesna dejavnost, dejavnosti za izogibanje negativnega mišljenja in tehnike sporazumevanja (24),
- opozarjanje in poučevanje bolnika o pravilnem jemanju zdravila, o povratnih glavobolih ter ukrepanju, možnosti nastanka glavobola zaradi prekomernega uživanja zdravil (GČZ).

Pomemben dejavnik tveganja za nastanek (GČZ) je dnevna ali tedenska uporaba protibolečinskih zdravil v času epizodičnih glavobolov, ki presegajo uporabo kombiniranih analgetikov, opioidov in triptanov za ≥ 10 dni na mesec ter uporabo paracetamola in nesteroidnih antirevmatikov za ≥ 15 dni na mesec (8, 13). Prekomerno uživanje triptanov vodi hitreje v GČZ kot jemanje ergotaminov ali drugih protibolečinskih zdravil (40).

Tabela 6: Zdravila za zdravljenje akutnega migrenskega napada (8).

Zdravilo	Akutna terapija
1. izbora	Ibuprofen 400 mg, ASA 1000 mg, Naproxen sodium 500–550 mg, Paracetamol 100 mg
2. izbora	Triptani: oralni sumatriptan 50, 100 mg, zolmitriptan 12,5 mg, eletriptan 40, 80 mg, frovatriptan 2,5 mg Nazalno pršilo sumatriptan 20 mg Subkutana injekcija sumatriptan 6 mg Antiemetiki: domperidon 10 mg, metoclopramid 10 mg

ASA – acetilsalicilna kislina

Preventivno zdravljenje migrene

Cilji preventivnega zdravljenja migrene so:

- zmanjšati pogostnost, trajanje in stopnjo akutnih migrenskih napadov – dober odgovor na preventivno zdravilo je 50-% zmanjšanje pogostosti ali stopnje akutnega napada,
- izboljšati učinkovitost zdravila akutnega napada,
- izboljšati kakovost bolnikovega življenja (41, 42).

Indikacije za preventivno zdravljenje migrene so:

- akutni migrenski napadi povzročajo hudo onesposobljenost bolnika kljub optimalni terapiji akutnega napada,
- pogosti glavoboli > 2–3 na mesec,
- napadi trajajo > 48 ur,
- kontraindikacije za zdravila akutnega napada,
- prekomerna uporaba zdravil akutnega napada in nevarnost nastanka GČZ,
- stranski učinki akutne terapije,
- bolnikove želje,
- druge oblike migrene: hemiplegična, basilarna, migrena s prolongirano avro, migrenski infarkt (43).

Načela preventivnega zdravljenja:

- zdravljenje začnejo z najnižjo dozo preventivnega zdravila in jo počasi postopno zvišujejo do učinkovite doze, pri kateri še niso izraženi stranski učinki zdravila,
- najprej izberejo zdravilo, ki ima dokazano najboljšo učinkovitost,
- zdravljenje naj traja vsaj tri mesece, nato se preveri učinkovitost zdravljenja,
- uporabljajo se dolgodelujoče oblike zdravila,
- bolnik spremlja učinkovitost zdravljenja z dnevnikom glavobola,
- po 6–12 mesecih zdravljenja se ovrednoti zdravljenje in se v dogovoru z bolnikom odloča o ukinitvi oziroma nadaljevanju zdravljenja (24).

Tabela 7: Zdravila za preventivno zdravljenje (8).

Preventivno zdravilo	Začetna doza	Titriranje doze	Maksimalna doza	Poudarki
1. izbor				
Propranolol	2 X 20 mg	40 mg/teden	2 X 40–120 mg	KI astma
Metoprolol	2 X 50 mg	50 mg/teden	2 X 50–100 mg	KI astma
Amitriptilin	10 mg zvečer	10 mg/teden	10–100 mg zvečer	Ob depresiji, anksioznosti, nespečnosti, TTH
Nortriptilin	10 mg zvečer	10 mg/teden	10–100 mg zvečer	Ob depresiji, anksioznosti, nespečnosti, TTH
2. izbor				
Topiramat	25 mg	25 mg/teden	2 X 50 mg	Ob debelosti
Kandesartan	8 mg	8 mg/teden	16 mg	Omejene izkušnje
Gabapentin	300 mg	300 mg vsake 3–7 dni	1200–1800 mg/ razdeljeno na tri doze	

KI – kontraindikacije, TTH – tenzijski glavobol

Bolniki z migreno imajo pogoste sočasne bolezni, kot so nevrološke (epilepsija, možganska kap, sindrom nemirnih nog, motnje spanja, multipla skleroza), psihiatrične bolezni (anksioznost, depresija, bipolarni motnje, osebnostne

motnje, samomorilnost), astma, alergijski rinitis, bolezni srca in bolečinski sindromi (fibromialgija, bolečina temporomandibularnega sklepa) (44). Ishemične bolezni srca in drugih organov so kontraindikacija za triptane. Bolnice, ki imajo MA, kadijo in jemljejo oralne hormonske kontraceptive, imajo povečano relativno tveganje za ishemično možgansko kap, čeprav je absolutno tveganje nizko (45). Pri uvajanju preventivnega zdravljenja morajo ZDM upoštevati sočasne bolezni in izbor preventivnega zdravila ustrezno prilagoditi (46).

Zdravljenje tenzijskega glavobola

Zdravljenje TTH je večinoma nezadostno in vsebuje nefarmakološko zdravljenje ter zdravljenje z zdravili (analgetike ali antidepresivi).

Po priporočilih nefarmakološko zdravljenje obsega:

- prepoznavanje in izogibanje sprožilcev glavobola, telesno dejavnost,
- fizioterapijo za korekcijo telesne drže, relaksacijo in krepitev mišic telesa (47),
- vedenjsko in kognitivno terapijo za obvladovanje stresa (19).

Večina bolnikov se zdravi sama z analgetiki v prosti prodaji in obiščejo ZDM šele, ko se spremeni intenziteta ali trajanje glavobolov in prehaja TTH v kronično obliko (48).

Tabela 8: Zdravljenje TTH (8).

Zdravilo	Doza
Akutno	
Ibuprofen	400 mg
ASA	1000 mg
Naproxen sodium	500–550 mg
Paracetamol	1000 mg
Preventivno	
1. izbor	
Amitriptilin	10–100 mg
Nortriptilin	10–100 mg
2. izbor	
Mirtazapin	30 mg/dan
Venlafaxin	150 mg/dan

ASA – acetilsalicilna kislina

Zdravljenje trigeminusnih avtonomnih glavobolov

Opredelitev in zdravljenje CH začne nevrolog, ZDM pa spremlja bolnika.

Načela zdravljenja:

- bolnik prejme zdravilo proti akutnemu napadu in preventivno zdravilo,
- preventivno terapijo uvajajo hitro ob pojavu novega CH, doza zdravila se večinoma hitro zvišuje,
- v primeru popolne odsotnosti napadov v 14 dneh lahko poskusijo s postopnim opuščanjem preventivnega zdravila,
- uživanje alkohola lahko poslabša CH in ga odsvetujejo (19).

Tabela 9: Zdravljenje CH.

Zdravilo	Doza
Akutno	
Sumatriptan subkutano	6 mg
Sumatriptan nazalno pršilo	20 mg
100-% kisik	12 l/min za 15 minut
Preventivno	
1. izbor	
Verapamil	240–480 mg

Zdravila 2. izbora predpisuje nevrolog.

NAPOTITEV NA SEKUNDRANI/TERCIARNI NIVO ZDRAVSTVENE OSKRBE

Bolnika z glavobolom napotijo ZDM na sekundarni/terciarni nivo:

1) Nujno, če ima znake rdeče zastave (8, 10, 17, 19, 24):

- hud neznosen glavobol,
- hud glavobol s pridruženo slabostjo in bruhanjem, ki vodi v dehidracijo ter hipotenzijo, in ga ne morejo obvladati v ambulantni ZDM;
- akutni migrenski napad, ki ne reagira na dodatno in rešilno terapijo;
- drugi tipi migrene (npr. hemiplegična migrena, bazilarna migrena, kronična migrena ...), ki še niso bili diagnostično opredeljeni in/ali je zdravljenje neuspešno;
- sum na infekcijsko bolezen centralnega živčnega sistema (CŽS) (meningitis, meningoencefalitis, možganski absces);
- sum na akutno cerebrovaskularno bolezen CŽS (anevrizma, subarahnoidna krvavitev, disekcija karotidnih arterij ...),
- sum na strukturno deformacijo v CŽS (tumorji, metastaze, zvišan intrakranialni pritisk),
- poškodbe CŽS,
- glavobol zaradi spontane cerebralne hipotenzije.

2) Nenujo napotijo bolnika z glavobolom k specialistu:

- če je bolnik kljub zdravljenju onеспособljen in to močno negativno vpliva na njegovo poklicno ter družinsko življenje,
- zaradi uvajanja preventivnega zdravljenja z zdravili druge linije,
- zaradi nepojasnjene spremembe intenzitete, trajanja, pogostosti glavobolov,

- zaradi hudega kroničnega glavobola (kronična migrena, GČZ, kronični dnevni glavobol),
- zaradi sočasnih psihiatričnih bolezni,
- zaradi sočasnih bolezni ali visokega tveganja za njihov nastanek (nestabilna angina pectoris, neurejena sladkorna bolezen, nedavna tranzitorna ishemična ataka, do šest mesecev po akutnem miokardnem infarktu, ledvična insuficienca, neurejena hipertenzija, bolniki s številnimi sočasnimi boleznimi).

LITERATURA

1. Bigal ME, Lipton RB, Stewart WF. *The epidemiology and impact of migraine*. *Neurol Neurosci Rep*. 2004; 4 (2): 98–104.
2. Robbins MS, Lipton RB. *The epidemiology of primary headache disorders*. *Semin Neurol*. 2010; 30 (2): 107–19.
3. Stovner L, Hagen K, Jensen R, et al. *The global burden of headache: a documentation of headache prevalence and disability worldwide*. *Cephalalgia*. 2007; 27 (3): 193–210.
4. Lipton RB, Bigal ME, Diamond M, et al. *Migraine prevalence, disease burden, and the need for preventive therapy*. *Neurology*. 2007; 69 (5): 343–9.
5. Latinovic R, Galliford M, Risdale L. *Headache and migraine in primary care: consultation, prescription, and referral rate in large population*. *Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2006; 77 (3): 385–7.
6. Hazard E, Munakata J, Bigal ME, et al. *The burden of migraine in the United States: current and emerging perspectives on disease management and economic analysis*. *Value Health*. 2009; 12 (1): 55–64.
7. Wolkin Friedman B, Grosberg BM. *Diagnosis and management of primary headache disorders in the emergency department setting*. *Emerg Med Clin North Am*. 2009; 27 (1): 71–86.
8. Becker WJ, Findley T, Moga C, et al. *Guideline for primary care management of headache in adults*. *Clinical review*. *Can Fam Physician*. 2015; 61: 670–9.
9. Locker TE, Thompson C, Rylance J, et al. *The utility of clinical features in patients presenting in nontraumatic headache: an investigation in adult patients attending in emergency department*. *Headache*. 2006; 46 (6): 954–61.
10. American College for Emergency Physicians (ACEP). *Critical issues in evaluation and management of patients presenting to the emergency department with acute headache*. *Ann Emerg Med*. 2002; 39: 108–22.
11. Zupan M. *Kako resno obravnavati opozorilni glavobol*. In: Žvan B, Zaletel M, eds. *Glavobol in nevropatična bolečina 2014: učbenik za zdravstvene delavce*. Ljubljana: Društvo za preprečevanje možganskih in žilnih bolezni; 2014: p. 149–56.
12. Žvan B. *Epidemiologija in klinična slika migrene*. In: Žvan B, Zaletel M, eds. *Glavobol in nevropatična bolečina 2011: učbenik za zdravstvene delavce*. Ljubljana: Društvo za preprečevanje možganskih in žilnih bolezni; 2011: p. 29–47.
13. Tassorelli C, Sances G, Allena M, et al. *The usefulness and applicability of a basic headache diary before first consultation: results of a pilot study conducted in two centres*. *Cephalalgia*. 2008; 28: 1023–30.
14. Lipton RB, Stewart WF, Sawyer J, Edmeads JG. *Clinical utility of an instrument assessing migraine disability: the Migraine Disability Assessment (MIDAS) questionnaire*. *Headache*. 2001; 41 (9): 854–61.

15. Bayllis MS, Dewey JE, Dunlap I, et al. A study of the feasibility of Internet administration of a computerized health survey: the headache impact test (HIT). *Qual Life Res.* 2003; 12 (8): 953–61.
16. Fontebasso M. Diagnosis, assessment and management of headache. *Prescriber.* 2016; 3 (37): 35–45.
17. Žvan B, Zaletel M, Pogačnik T. Slovenske smernice za obravnavo migrene 2006. Ljubljana: Sekcija za glavobol – Združenje nevrologov Slovenije, Slovensko zdravniško društvo, 2006.
18. Vernooij MW, Ikram MA, Tanghe HL, et al. Incidental findings on brain MRI in general population. *N Engl J Med.* 2007; 357 (18): 1821–8.
19. Bendtsen L, Birk S, Kasch H, et al. Reference programme: Diagnosis and treatment of headache disorders and facial pain. Danish Headache Society, 2nd Edition, 2012. *J Headache Pain.* 2012; 13 (1): 1–29.
20. Kristoffersen ES, Lundquist C. Medication-overuse headache: epidemiology, diagnosis and treatment. *Ther Adv Drug Staf.* 2014; 5 (2): 87–99.
21. Headache Classification Subcommittee of the International Headache Society. The international classification of headache disorders, 2nd edn. *Cephalalgia.* 2004; 24 (1): 9–160.
22. Headache Classification Committee of the International Headache Society. New Appendix criteria open for a broader concept of chronic migraine. *Cephalalgia.* 2006; 26: 742–6.
23. Headache Classification Committee of the International Headache Society. The international classification of headache disorders, 3rd edn (beta version). *Cephalalgia.* 2013; 33 (9): 629–808.
24. Vuković Cvetković V, Bašić Kes V, Šerić V, et al. Evidence based guidelines for treatment of primary headache-2012 update. *Acta Clin Croat.* 2012; 51: 323–78.
25. Jameison DG, Friberg L, Copolla G, et al. The role of neuroimaging in headache. *J Neuroimaging* 2002; 12: 42–51.
26. Lipton RB, Dodick D, Sadovsky R, et al. A self-administered screener for migraine in primary care: the ID Migraine™ validation study. *Neurology.* 2003; 61: 375–82.
27. Tassorelli C, Sances G, Allena M, et al. The usefulness and applicability of a basic headache diary before first consultation: results of a pilot study conducted in two centres. *Cephalalgia.* 2008; 28: 1023–30.
28. Bjorner JB, Kosinski M, Ware JE, et al. Calibration of an item pool for assessing the burden of headaches: an application of item response theory to the headache impact test (HIT). *Qual Life Res.* 2003; 12 (8): 913–33.
29. Lipton RB, Stewart WF, Sawyer J, et al. Clinical utility of an instrument assessing migraine disability: the Migraine Disability Assessment (MIDAS) questionnaire. *Headache.* 2001; 41 (9): 854–61.
30. Smetana GW. The diagnostic value of historical features in primary headache syndromes: a comprehensive review. *Arch Intern Med.* 2000; 160 (18): 2729–31.
31. Sandrini G, Friberg L, Capolla G, et al. Neurophysiological tests and neuroimaging procedures in non-acute headache. *EFSN Guidelines, 2nd edn.* *Eur J Neurol.* 2001; 18: 373–81.
32. Lipton RB, Cady RK, Stewart Wf, et al. Diagnostic lessons from spectrum study. *Neurology.* 2002; 58 (9): 527–31.
33. Pavlovic JM, Buse BC, Sollars CM, et al. Trigger factors and premonitory features of migraine attacks: summary of studies. *Headache.* 2014; 54 (10): 1670–9.
34. Lipton RB, Pavlovic JM, Haut SR, et al. Methodological issues in studying trigger factors and premonitory features of migraine. *Headache.* 2014; 54 (10): 1661–9.
35. Matchar DB, Young WB, Rosenberg JH, et al. Evidence-based guidelines for migraine headache in the primary care setting: pharmacological management for acute attack. *Am J Neurol.* 2000; 1–58.

36. Ferrari MD, Roon KI, Lipton RB, et al. Oral triptans (serotonin 5-HT 1B/1D agonist) in acute migraine treatment: a metaanalysis of 53 trials. *Lancet*. 2001; 358: 1668–75.
37. Dodick D, Lipton R, Silberstein S, S. Opportunity for early intervention in a clinical trial setting. *Cephalalgia*. 2007; 27: 1182–96.
38. Lipton RB, Stewart WF, Stone AM, et al. Stratified care vs step care strategies for migraine: the Disability in Strategies of Care (DISC) Study: a randomized trial. *JAMA*. 2000; 284: 2599–605.
39. Katsarava Z, Muessig M, Dzagnidze A, et al. Medication overuse headache: rates and predictors for relapse in a 4-year prospective study. *Cephalalgia*. 2005; 25: 12–5.
40. Limmroth V, Katsarava Z, Fritsche G, et al. Features of medication overuse headache following overuse of different acute headache drugs. *Neurolog*. 2002; 59: 1011–4.
41. Silberstein SD, Goadsby PJ. Migraine: preventive treatment. *Cephalalgia*. 2002; 22: 491–512.
42. Pringshaim T, Davenport W, Mackie G, et al. Canadian Headache Society guideline for migraine prophylaxis. *Can J Neurol Sci Preventivna*. 2012; 39 (2 Suppl2): S1–59.
43. Ramadan NM. Prophylactic migraine therapy: mechanisms and evidence. *Curr Pain Headache Rep*. 2004; 8: 91–5.
44. Scher AL, Bigal ME, Lipton RB. Comorbidity of migraine. *Curr Opin Neurol*. 2005; 18 (3): 305–10.
45. Kurth T, Gaziano JM, Cook NR, et al. Migraine and risk of cardiovascular disease in women. *JAMA*. 2006; 296 (3): 283–91.
46. Silberstein SD, Dodick D, Freitag F, et al. Pharmacological approaches to managing migraine and associated comorbidities- clinical considerations for monotherapy versus polytherapy. *Headache*. 2007; 47 (4): 585–99.
47. Biondi DM. Psychosocial treatment of headache: a structured review. *Headache*. 2005; 45: 738–46.
48. Jensen R, Olesen J. Tension-type headache. An update on mechanisms and treatment. *Curr Opin Neurol*. 2000; 13: 285–9.

SMERNICE ZA ŽIVLJENJSKI SLOG V PREVENTIVI PRIMARNIH GLAVOBOLOV

LIFESTYLE GUIDELINES FOR THE PREVENTION OF PRIMARY HEADACHES

Vida Demarin, Sandra Morović

POVZETEK

Glava v odsotnosti poškodbe boli večkrat kot kateri koli drug del telesa. Od 70 do 80 % populacije se sooča z glavoboli. Pojavnost je enakomerna pri obeh spolih. 50 % populacije ima glavobol vsaj enkrat mesečno, 15 % vsaj enkrat tedensko in 5 % vsak dan. To pomeni, da se je večina ljudi že srečala z vsaj enim glavobolom v svojem življenju. Čeprav gre za pogost simptom, ki človeka onemogoči, je to običajno znak benigne motnje. Postavitev prave diagnoze v veliki meri pripomore k določitvi ustreznega zdravljenja. Med primarnimi glavoboli je migrena najstarejši in najpogostejše benigni, pulzirajoči in ponavljajoči se glavobol na eni strani glave. Dejavniki, ki sprožijo migreno, so bili natančno proučeni in dokazano je, da vplivajo na migreno ter osebe, ki trpijo za migreno. Pri migreni in tudi glavobolu tenzijskega tipa ter glavobolu v skupkih in drugih manj pogostih primarnih glavobolih so se dejavniki življenjskega sloga izkazali za izjemno pomembne pri upravljanju glavobola. Ti dejavniki so predvsem prehrana, stres, utrujenost, način življenja, hormoni, vreme in genetski dejavniki. Spremembe več dejavnikov načina življenja lahko pozitivno vplivajo na zmanjšanje pojavov glavobola. Zaradi takšnega vpliva na primarne glavobole poteka oblikovanje pozitivnih rezultatov študij in priporočil za preprečevanje in zdravljenje glavobolov.

Ključne besede: dejavniki tveganja za primarni glavobol, glavobol, preprečevanje glavobola, življenjski slog.

SUMMARY

The head, in absence of injury, hurts more often than any other part of our body. Seventy to 80% of the population, both sexes equally, experience headache. Fifty percent of the population experience headache at least once per month, 15% at least once per week, and 5% daily. This means that most people have experienced at least one headache in their lifetime. Even though it is a common and disabling symptom, it is usually a sign of a benign disorder. Setting the right diagnosis greatly helps finding the right treatment. Among primary headaches, migraine is the oldest and most commonly benign, pulsating, recurrent headache on one side of the head. Precipitating factors for migraine have been closely studied and proven to have an influence on migraine and its sufferers. For migraine, but also tension-type headache, cluster headache, and other less frequent primary headaches lifestyle factors have shown to be extremely important in headache management. These factors are



primarily diet, stress, fatigue, lifestyle, hormones, weather, and genetic factors. Modification of several lifestyle factors can have a positive effect on reducing headache suffering. Due to such influence on primary headaches, positive study results, recommendations are being formed to help prevent and treat headache disorders.

Key words: headache, headache prevention, lifestyle, primary headache risk factors.

UVOD

Glava je najpogostejše mesto bolečine v našem telesu, razen če gre za poškodbo. Pri 50 % odstotkih prebivalstva se glavobol pojavi najmanj enkrat na mesec, pri 15 % enkrat na teden, 5 % prebivalstva pa zaradi glavobola trpi vsak dan. Glavobol je zelo pogost simptom in se pri vsakem posamezniku pojavi vsaj enkrat v življenju. Na srečo večina glavobolov ni znak resne bolezni, temveč simptom benigne motnje, ki jo je mogoče odpraviti. Ob pojavu bolečine v glavi jih veliko misli, da gre samo za glavobol. Pomembno je prepoznati razlike med različnimi glavoboli in postaviti pravilno diagnozo, saj se tako lahko zagotovita ustrezno zdravljenje ter preprečevanje. Migrenski glavobol velja za primarni glavobol in tretji vzrok onesposobljenosti pri osebah, mlajših od 50 let (1). Ljudje se ne zavedajo, da imajo migreno, temveč menijo, da gre za glavobole, ki jih povzroča stres. Postavljanje pravilne diagnoze pomaga pri pravilnem zdravljenju. Migrena je najdlje znan in najpogostejši benigni pulzirajoč ponavljajoči se glavobol in se pojavlja običajno le po eni polovici glave. Pomembni dejavniki za nastanek vseh primarnih glavobolov, tudi migren, so prehrana, stres, utrujenost, življenjski slog, hormoni in vremenske razmere, določene vrste migrene pa so genetsko pogojene. Pogostost migrene pa je poleg starosti odvisna tudi od spola. Ženske pogosteje kot moški trpijo za migrenskimi in tenzijskimi glavoboli. Glavoboli so pogostejši v mestih kot na podeželju ali pa posamezniki v mestih pogosteje obiščejo zdravnika. Pogostejši so pri tistih, ki poklic opravljajo v zaprtih prostorih, veliko sedijo, so izpostavljeni psihičnim obremenitvam in se morajo močno osredotočati.

O migreni je največ govora v smislu najbolj razširjene vrste glavobola, kar je najverjetneje razlog, da se najbolj raziskuje. Od drugih vrst se razlikuje po določenih značilnostih, pa tudi po medikamentoznem zdravljenju zaradi svoje specifične terapije – triptana.

Običajno se pojavi med 20. in 40. letom starosti, sicer pa se lahko pojavi pri vsaki starosti. Migrena je trikrat pogostejša pri ženskah kot pri moških, kar je najpogosteje povezano z delovanjem hormonov. Pri otrocih se zaradi atipične simptomatologije pogosto ne zazna. V puberteti je migrena pogostejša pri dečkih kot pri deklicah, v odraslosti pa je ravno nasprotno. Na splošno pa je pri odraslem prebivalstvu, ki trpi zaradi migrene, 75 % žensk. Napadi migrene so različno pogosti, in sicer se lahko pojavijo enkrat ali dvakrat na leto do

večkrat na mesec ali celo na teden. Migrena je lahko tudi kronična. Pri največj posameznikov z migreno se napadi pojavijo enkrat do trikrat na mesec (2, 3).

Druga vrsta primarnega glavobola, ki se peha za prvo mesto, je tenzijski glavobol, ki prizadene približno 3 % prebivalstva. Povzroča blage, zmerne ali hude bolečine v glavi, vratu ali za očesi, ljudje pa ga opisujejo kot tesno zategnjen trak okoli glave. Najpogosteje se pojavi enkrat do dvakrat na mesec, lahko pa je tudi kroničen, saj se takrat pojavlja več kot 15 dni v mesecu. Pogosteje so prizadete ženske. Vzroki so mišični krči v predelu glave in vratu, kot vzroki glavobola pa so znani tudi precipitirajoči dejavniki, kot so hrana, dejavnosti ali povzročitelji stresa (2, 3).

Raziskave kažejo, da verjetnost dedovanja migrenskega fenotipa znaša 34–65 %. To pomeni, da so za preostali odstotek odgovorni okoljski dejavniki (4), ki lahko pozitivno ali negativno vplivajo na migreno, ta pa lahko vpliva na življenjski slog ali socialnoekonomski status. Glede na simptome, ki jih občuti oseba z migreno (bolečine, slabost, bruhanje itd.), je jasno, da napadi moteče vplivajo na socialni vidik življenja, zaradi pogostih odsotnosti z dela pa tudi na ekonomski. Zmanjšana funkcionalnost osebe lahko privede do manjšega socialnega napredka, kar močno vpliva na njen življenjski slog (5, 6).

Raziskave kažejo drugačne rezultate, saj nekatere migrene povezujejo z nizkim socialnoekonomskim statusom, medtem ko druge izpodbijajo te rezultate. V povezavi z zaposlitvijo in migreno v zvezi z življenjskim slogom ter socialnoekonomskim statusom niso bile ugotovljene nobene jasne razlike med posamezniki, ki trpijo za migreno z avro, in posamezniki z migreno brez avre (7–9).

Te ugotovitve poudarjajo pomen pravočasne opredelitve glavobola ter postavljanje pravilne diagnoze in zdravljenja zaradi pravočasnega ukrepanja, ki nato vpliva na socialnoekonomski status posameznika (10).

Rezultati raziskav povezanosti med migreno in izobrazbo kažejo sporne rezultate. Nekatere raziskave kažejo na povezanost med migreno in nižjim izobrazbenim statusom. Visokošolska izobrazba je povezana s 14- do 24-odstotnim zmanjšanjem tveganja za migreno (11). Pri tem je treba upoštevati, da so takšni rezultati povezani z raziskavami, ki so se izvajale v Združenih državah Amerike (8, 12, 13). Pomembno je omeniti, da raziskave, ki so se izvajale zunaj Združenih držav Amerike, niso potrdile bistvene povezanosti med migreno in stopnjo izobrazbe (14). Samo ena raziskava, ki se je izvajala zunaj Združenih držav Amerike, povezuje migreno z izobrazbo in socialnoekonomskim statusom. Raziskava, ki se je izvajala na Danskem, je pokazala, da so se osebe z migreno v primerjavi s kontrolno skupino izobraževale krajši čas (9). Dejstvo, da je ta povezanost izrazitejša pri migrenah brez avre, podpira ugotovitve predhodnih raziskav, ki podpirajo dognanje, da so napadi migrene brez avre pogostejši in intenzivnejši (15). Ni še jasno, ali je nižja stopnja izobrazbe pri osebah z migreno posledica poškodbe kognitivnih sposobnosti ali odraz bremena, ki ga

prinaša migrena (16). Ne glede na vzročno-posledično povezavo med migreno in izobrazbo bo višji izobrazbeni status verjetneje podal boljši temelj ter potrebne informacije za odpravljanje glavobolov.

Kohorta triletnih otrok, ki so bili spremljani 23 let, je pokazala, da so posamezniki, ki so migreno razvili kasneje, dosegali slabše rezultate samo pri ustnih preverjanjih znanja med 3. in 13. letom, medtem ko so bili vsi drugi rezultati inteligenčnih testov enaki kot pri kontrolni skupini. Posamezniki, starosti od 15 do 17 let, so dosegali slabše rezultate pri preizkusih znanja in so redkeje zaključili šolanje v primerjavi z vrstniki, ki niso trpeli za glavoboli (16).

Rezultati raziskave na Danskem kažejo tudi povezanost med izobrazbo in migreno. Raziskava je pri posameznikih z nižjo izobrazbo pokazala zmanjšano tveganje za migreno z avro v primerjavi z migreno brez avre. Tveganje za migreno z avro v primerjavi z migreno brez avre je bilo prav tako nižje pri posameznikih, ki so tedensko uživali alkohol. V primeru brezposelnih ali upokojencev je bilo tveganje za migreno z avro večje kot tveganje za migreno brez avre. Omenjeni rezultati so bili potrjeni samo pri ženskah (9, 11).

Pri moških z nižjo izobrazbo je tveganje nižje v primerjavi z ženskami z nižjo izobrazbo. Enako velja za moške v primerjavi z ženskami v primeru brezposelnosti ali študija. V primeru samozaposlitve pa je pri moških prisotno večje tveganje. Migrena se v primerjavi z ženskami pogostejše pojavlja pri moških, ki opravljajo težka fizična dela, se ukvarjajo z intenzivno telovadbo ali uživajo alkohol večkrat na mesec ali na teden. Veliko posameznikov z migreno je upokojenih ali brezposelnih, pogostejše opravljajo težka fizična dela in se manj ukvarjajo s prostočasnimi (fizičnimi) dejavnostmi, več kadijo ali uživajo manj alkohola v primerjavi s kontrolno skupino (9).

Migrena je v svoji najhujši obliki onesposablajoča motnja, ki lahko privede do težav obdržati službo ali je lahko razlog za predčasno upokojitvev. Raziskave kažejo, da migrenski bolniki manj pogosto opravljajo sedeča dela. Višja stopnja izobrazbe omogoča opravljanje del, ki so manj fizično zahtevna. Iz tega lahko sklepamo, zakaj pogostejše »zdravi« ljudje opravljajo sedeča dela. Raziskava je pokazala, da fizično zahtevnejše delo tako pri moških kot pri ženskah ni povezano z migreno. Toda ugotovljeno je bilo povečano tveganje za migreno pri ženskah, ki opravljajo težka fizična dela. Določene raziskave niso bile uspešne pri ugotavljanju povezanosti migrene in rekreacijske telesne dejavnosti pri ženskah ali moških (12). Švedska raziskava je pokazala, da so pri posameznikih, ki niso fizično aktivni, pogostejše migrene in/ali ponavljajoči se glavoboli, in sicer na podlagi vprašalnikov, ki so jih ti posamezniki sami izpolnili. Danska raziskava je pokazala obratno razmerje med tveganjem za migreno in stopnjo fizične obremenitve (9). Ena razlaga je lahko, da se posamezniki, ki trpijo za migreno, izogibajo telesni vadbi zaradi njenega precipitirajočega vpliva na migreno. Prav tako posamezniki med napadom migrene ne morejo sodelovati v športnih in drugih dejavnostih. Pomembno je, da se delovno mesto prilagodi

posamezniku, saj je tako možno z zmanjšanim številom in intenzivnostjo glavobola doseči zadovoljstvo zaposlenih ter boljšo delovno učinkovitost.

Prekomerna telesna teža je prav tako dejavnik tveganja za glavobol. Povezana je z večjim številom napadov in je lahko dejavnik tveganja za napredovanje migrene (11, 17, 18). Presenetljivo je, da je pri osebah s podpovprečno telesno težo ugotovljeno povečano tveganje za migreno. Zdravju posameznikov s podpovprečno telesno težo je namenjeno malo pozornosti. Raziskava med kadilci je pokazala, da zaradi migren pogostejše trpijo osebe z nižjim indeksom telesne mase. Možno je, da močna bolečina, slabost in drugi simptomi negativno vplivajo na apetit, kar posledično povzroča neustrezno prehranjevanje ter nižji indeks telesne mase. Prav tako je bilo ugotovljeno, da je tveganje za migreno manjše pri posameznikih s prekomerno telesno maso. Posamezniki z migreno imajo pogostejše podpovprečno telesno težo kot prekomerno telesno težo (9). Pri moških s podpovprečno telesno težo obstaja manjše tveganje za migreno, toda to tveganje se povečuje s prekomerno telesno težo ali debelostjo.

Nekateri avtorji menijo, da je zakonski stan prav tako dejavnik tveganja za migreno (8). Z veliko raziskavo na Danskem ni bila ugotovljena povezava med tema dvema entitetama (9).

Vsak izmed nas lahko vpliva na številne dejavnike v lastnem življenju, številni pa tudi lahko vplivajo na migreno. Pri zdravljenju migrene bi bilo telovadbo nedvomno treba vključiti v življenjski slog. Veliko se jih izogiba telovadbi, saj lahko povečana fizična obremenitev povzroči migrenske glavobole. Toda nekatere oblike telovadbe so uporabne pri odpravljanju migrene. Strokovnjaki priporočajo jogo ali tai chi, pa tudi druge vaje, ki združujejo um in telo. Takšna vadba zmanjšuje stres, ki je znani sprožilec migrene (3). Pri posameznikih, ki so izpostavljeni stresu, obstaja večje tveganje za pojav migrene. Pomembno se je naučiti tehnik spopadanja s stresom, kot sta že navedeni vadbi, pa tudi uvesti druge spremembe, npr. dela za službo naj posameznik ne opravlja konec tedna (2).

V 60. letih prejšnjega stoletja je bilo z raziskavo ugotovljeno, da lahko četrtna posameznikov z glavobolom, ki je predvsem migrenskega tipa, ugotovi, katera hrana sproža njihove napade glavobola. Ta raziskava je bila ena prvih, ki je to obravnavala, kasneje pa je bilo še z drugimi raziskavami, v še večjem odstotku, celo do 60 %, ugotovljeno, katera hrana lahko sproži glavobole. Nekateri biološki mehanizmi vpliva določenih živil na glavobol niso v celoti pojasnjeni, vseeno pa se je smiselno izogibati hrani, ki spodbuja preobčutljivost prek protiteles IgE ali IgG. Stradanje prav tako lahko sproži napade in ga je treba preprečiti. Obroke je treba načrtovati vnaprej in poskrbeti, da so uravnoteženi, pri tem pa se je treba izogibati morebitnim znanim sprožilcem. Tukaj je predvsem treba poudariti pomembnost individualnega pristopa. Redni uravnoteženi obroki so pomembni tudi za preprečevanje reaktivne hipoglikemije zaradi hiperinzulinizma, ki ga povzroča prehrana (1, 19).

Določena živila so bila ugotovljena kot sprožilci migrene in se jim je treba izogibati. Med najpogostejšimi so: pijača in hrana, ki vsebujeta kofein, alkohol, meso (rdeče), jajca, mlečni izdelki, zorjeni siri, čokolada, pšenica, čebula, koruza, paradižnik, lešniki, agrumi in banane. Po drugi strani pa je priporočeno uživati naslednja živila: rjavi riž, kuhana zelenjava svetlejše barve (rumene barve, npr. buča), kuhana zelena zelenjava (npr. brokoli, špinača), kuhana oranžna zelenjava (npr. korenček, sladki krompir). Poleg kombiniranja obrokov, pri čemer se upoštevajo zaželena in neželena živila, obstajajo tudi živila, ki se uporabljajo za preprečevanje glavobola, in sicer sezamovo seme, brstični ohrov, ingver, oljčno olje, kokos in kokosovo olje, semena chia, sladki krompir ter špinača (1, 20).

Čeprav so neželeni učinki kajenja očitni, kajenje ni povezano s povečanim tveganjem za migreno z avro ali migreno brez avre. Čeprav nekatere raziskave kažejo, da kajenje ne vpliva na tveganje za migreno (21), druge kažejo, da je pojav migrene pogostejši pri kadilcih in nekdanjih kadilcih (22). Reakcija na nikotin in socialno komponento kajenja je individualna in vsak zase mora presoditi, kako ravnati glede na učinke kajenja na glavobol.

Večina raziskav potrjuje, da posamezniki z glavobolom uživajo manj alkohola kot kontrolna skupina (13, 22). Rezultati raziskav so sporni. Velja prepričanje, da alkohol pri nekaterih posameznikih deluje kot sprožilec glavobola, toda le v kombinaciji z drugim znanim sprožilcem, kot je stres ali podobno (23).

Spanec je še en dejavnik, ki ima velik vpliv na migreno. Na splošno bolj zdrav način življenja, ob pravilni prehrani in telovadbi, prinaša boljši spanec. Pomembna pa je tudi količina spanca, ki je povezana s pogostostjo in močjo napada. Posamezniki, ki spijo manj kot šest ur, so bolj nagnjeni h glavobolom. Žal pa enako velja tudi za tiste, ki spijo več kot osem ur. Priporočata se odhod v posteljo in zburjanje vedno ob isti uri, tudi ob nedelovnih dneh (24).

Meteoropatija še vedno ni v celoti priznana, verjetno zato, ker še ni popolnoma razjasnjena. Vendar pa je znano, da nekateri posamezniki za glavoboli trpijo pred spremembo vremena, nekateri med njo in nekateri po njej. Če do glavobola pride ob spremembi vremena, je pomembno prepoznati vzrok ter ob spremembi vremena biti previden in več pozornosti posvetiti drugim nefarmakološkim metodam preprečevanja glavobola, npr. paziti na prehrano, alkohol, telovadbo in spanje (25).

Poleg spremembe vremena lahko glavobol sproži tudi izpostavljenost sončni svetlobi. Čeprav se močno sonce med migrenskim napadom povezuje z neugodjem, je bilo dokazano, da močna svetloba povzroča neugodje tudi med obdobjem brez napadov glavobola pri posameznikih, ki so dovzetni za glavobol, in ne samo pri tistih, ki so dovzetni za migreno (26).

Iz navedenega je razvidno, da primarni glavoboli bistveno vplivajo na naše družinsko, družabno, ekonomsko in čustveno življenje. Zaradi svoje pogostosti

pri splošnem prebivalstvu in dejstva, da povzročajo milijone izgubljenih delovnih dni, vplivajo tudi na širšo skupnost. S čustvenega vidika nihanje razpoloženja privede do občutka nemoči in brezupa, kar povzroča še večji stres in izhodišče za razvoj kroničnega glavobola. Osebe, ki trpijo za glavoboli, se lahko srečujejo tudi z nerazumevanjem družinskih članov. Na srečo lahko sami vplivamo na zmanjšanje stresa, uvedemo dobre življenjske navade, se sproščamo in organiziramo svoj prosti čas. Pomembno je, da si okolje poskusimo narediti prijetno za življenje in delo, da si organiziramo dan ter se dobro naspimo. S hrano, načinom prehrane in prehranskimi navadami lahko vplivamo na zmanjšanje pogostosti ter intenzivnosti glavobolov. Število in kakovost dnevnih obrokov sta ključnega pomena za pravilno delovanje telesa ter ohranjanje zdravja. Izbrati je treba delo, ki ga bomo opravljali z užitkom, paziti na prehrano, uživati v hrani, ki dobro deluje, narediti tedenski urnik telovadbe, telovaditi in dovolj spati.

LITERATURA

1. Steiner T, Stovner LJ, Vos T. GBD 2015: migraine is the third cause of disability in under 50s. *Journ Headache and Pain Dis.* 2016; 17: 104.
2. Demarin V. Pobjedimo migrenu i druge glavobolje. Zagreb: Naklada Zadro, 2007; p. 164.
3. Demarin V, Bašić Kes V, et al. Glavobolja i druga bolna stanja. Zagreb: Medicinska naklada, 2011; p. 400.
4. Ferrari MD. Heritability of migraine. *Neurology.* 2003; 60 (7): S15–20.
5. Kowalska M, Predecki M, Kozubski W, et al. Molecular factors in migraine. *Oncotarget.* 2016; 7 (31): 50708–18.
6. Mulder EJ, Van BC, Gaist D, et al. Genetic and environmental influences on migraine: a twin study across six countries. *Twin Res.* 2003; 6: 422–31.
7. Burch R, Rizzoli P, Loder E. The Prevalence and Impact of Migraine and Severe Headache in the United States: Figures and Trends From Government Health Studies. *Headache.* 2018 Mar 12. [Epub ahead of print].
8. Moens G, Johannik K, Verbeek C, et al. The prevalence and characteristics of migraine among the Belgian working population. *Acta Neurol Belg.* 2007; 107: 84–90.
9. Le H, Tfelt-Hansen P, Skytthe A, et al. Association between migraine, lifestyle and socioeconomic factors: a population-based cross-sectional study. *The Journal of Headache and Pain.* 2011; 12 (2): 157–72.
10. Han L, Tfelt-Hansen P, Skytthe A, et al. The Importance of Some Possible Somatic and Environmental Risk Factors for the Development of Migraine. *J of Neur Res.* 2015; 5 (3): 193–8.
11. Smitherman TA, Burch R, Sheikh H, et al. The prevalence, impact, and treatment of migraine and severe headaches in the United States: a review of statistics from national surveillance studies. *Headache.* 2013 Mar; 53 (3): 427–36.
12. Wacogne C, Lacoste JP, Guilibert E, et al. Stress, anxiety, depression, and migraine. *Cephalalgia.* 2003; 23: 451–5.
13. Malone CD, Bhowmick A, Wachholtz AB. Migraine: treatments, comorbidities, and quality of life, in the USA. *Journal of Pain Research.* 2015; 8: 537–47.
14. Hagen K, Vatten L, Stovner LJ, et al. Low socio-economic status is associated with increased risk of frequent headache: a prospective study of 22718 adults in Norway. *Cephalalgia.* 2002; 22: 672–9.

15. Kunkel RS. Migraine aura without headache: benign, but a diagnosis of exclusion. *Cleve Clin J Med*. 2002; 72: 529–34.
16. Waldie KE, Hausmann M, Milne BJ, et al. Migraine and cognitive function: a life-course study. *Neurology*. 2002; 59: 904–8.
17. Bigal ME, Liberman JN, Lipton RB. Obesity and migraine: a population study. *Neurology*. 2006; 66: 545–50.
18. Bigal ME, Tsang A, Loder E, et al. Body mass index and episodic headaches: a population-based study. *Arch Intern Med*. 2007; 167: 1964–70.
19. Finocchi C, Sivori G. Food as trigger and aggravating factor of migraine. *Neurol Sci*. 2012; 33 (1): 77–80.
20. Bunner A, Agarwal U, Gonzalez JF, et al. Nutrition Intervention for migraine: a randomised cross-over trial. *J of Headache and Pain*. 2014; 15: 69.
21. Winter AC, Hoffmann W, Meisinger C, et al. Association between lifestyle factors and headache. *The Journal of Headache and Pain*. 2011; 12 (2): 147–55.
22. Aamodt AH, Stovner LJ, Hagen K, et al. Headache prevalence related to smoking and alcohol use. *The Head-HUNT Study*. *Eur J Neurol*. 2006; 13: 1233–8.
23. Panconesi A. Alcohol and migraine: trigger factor, consumption, mechanisms. A review. *J Headache Pain*. 2008; 9: 19–27.
24. Nordquist C. Lifestyle changes may reduce migraine. *Med News Today*, 2013 [citirano 8. marec 2019]. Dosegljivo na: <https://www.medicalnewstoday.com/articles/261727.php>.
25. Hoffmann J, Schirra T, Lo H, et al. *Ann Clin Transl Neurol*. The influence of weather on migraine – are migraine attacks predictable? 2015; 2 (1): 22–8.
26. Hoffmann J, Recober A. Migraine and triggers: post hoc ergo propter hoc? *Curr Pain Headache Rep*. 2013; 17 (10): 370–7.



NEFARMAKOLOŠKI PRISTOPI ZA OBRAVNAVO PRIMARNIH GLAVOBOLOV

NON-PHARMACOLOGICAL APPROACHES FOR MANAGEMENT OF PRIMARY HEADACHES

Gorazd Požlep

POVZETEK

Glavoboli so ena od najpogostejših oblik bolečine. Natančen vzrok primarnih glavobolov ni popolnoma jasen. Bolniki jih najpogosteje lajšajo z zdravili, pogosto pa preizkusijo tudi druge metode lajšanja glavobolov. Najpogostejše uporabljene metode so verjetno metode fizikalne medicine, akupunktura in kognitivno-vedenjske metode. Obstaja kar nekaj dokazov, da so te metode lahko učinkovite.

Ključne besede: akupunktura, kognitivno-vedenjska terapija, metode fizikalne medicine, nemedikamentozni načini lajšanja glavobolov, primarni glavoboli.

SUMMARY

Headaches are one of the most common forms of pain. The exact cause of primary headaches is not entirely clear. Patients most often treat their headache by taking medicine, but often they try other methods for relieving their headaches. The most commonly used methods are probably methods of physical medicine, acupuncture, and cognitive behavioural methods. There is some evidence that these methods can be effective.

Key words: acupuncture, cognitive behavioural therapy, methods of physical medicine, non-medicamentous ways of headache relief, primary headaches.

UVOD

Glavobol je le ena od mnogih oblik bolečine, verjetno spada med najpogostejše (1). Večina bolnikov ima migrenske glavobole dalj časa, njihovo zdravljenje pa predstavlja velik izziv, saj gre za kompleksno stanje z različnimi sprožilnimi dejavniki, katerih interakcije še ne poznamo natanko. Natančnega mehanizmi nastanka migrene in drugih oblik glavobolov še vedno ne poznamo (2, 3). Tako kot tudi druge vrste bolečine ima tudi migrenski glavobol senzorično-diskriminativno (lokacija, jakost, kvaliteta) in afektivno-motivacijsko komponento (depresivnost, anksioznost, stres) (4).

Kljub dejstvu, da danes prevladuje medikamentozno zdravljenje akutnih migrenskih napadov in tudi njihovo preprečevanje, se mnogi bolniki raje odločijo za nemedikamentozno obliko zdravljenja. Razlogi za to so bodisi, da

zdravil ne prenašajo dobro, oziroma ta niso dovolj učinkovita, včasih pa bolniki iščejo dodatne metode za lajšanje glavobola.

Najpogostejše uporabljene metode so verjetno metode fizikalne medicine, akupunktura in kognitivno-vedenjske metode. Lahko jih uporabljamo same predvsem z namenom preprečevanja napadov ali pa skupaj z zdravili. V tem primeru je cilj tudi ta, da bolnik zaužije manjše število tablet ob enakem učinku.

Cilji nefarmakološkega zdravljenja glavobolov:

- zmanjšana intenziteta in frekvenca glavobolov,
- zmanjšana onesposobljenost zaradi glavobolov,
- bolniku se ni treba »zanašati« na zdravila, ki jih slabo tolerira,
- povečana osebna kontrola nad glavobolom,
- zmanjšan stres in z njim povezani psihološki simptomi zaradi glavobola.

Številni bolniki lahko veliko pridobijo že od edukacije, identifikacije sprožilnih dejavnikov in obvladovanja stresa (5). Drugi pa potrebujejo bolj organizirano multidisciplinarno zdravljenje, da bodo od njega res imeli korist.

AKUPUNKTURA

Migrena

Na osnovi zadnjih dopolnjenih rezultatov iz Cochranove knjižnice, objavljenih leta 2016, kjer so pregledali 22 raziskav, ki so vključevale 4985 bolnikov, so zaključili, da dodatek akupunkture konvencionalnim načinom preprečevanja migrenskih napadov zmanjša število napadov. Za razliko od prejšnjih ugotovitev so tudi odkrili, da je »prava« akupunktura bolj učinkovita od »lažne«. Raziskave tudi kažejo, da je akupunktura enako učinkovita kot profilaktično jemanje zdravil za preprečevanje migrenskih glavobolov (6).

Glavobol tenzijskega tipa

Vsaj šestkratna izvedba akupunkture pri bolnikih, ki imajo pogoste glavobole tenzijskega tipa (GTT), lahko privede do izboljšanja. Zlasti se priporoča pri bolnikih s pogostimi epizodami GTT, ki so zelo močni. Ob zadnji objavi iz leta 2016 so pregledali 12 raziskav, ki so vključevale 2349 bolnikov z GTT. Dve veliki raziskavi izmed teh sta pokazali, da ob dodatku akupunkture lahko pride do pomembnega izboljšanja pri skoraj 50 % bolnikov, za razliko od 17 %, ki so imeli konvencionalno zdravljenje. Tudi tukaj je bila »prava« akupunktura minimalno boljša kot pa »lažna« (7).

KOGNITIVNO-VEDENJSKE METODE

Vedenjske terapevtske metode vplivajo na afektivno motivacijsko komponento, predvsem nas naučijo bolje obvladovati stres. Med pogostejše uporabljane in učinkovitejše spadajo: kognitivno-vedenjska terapija, biofeedback, trening relaksacije, edukacija bolnika, prepoznavanje hrane in drugih dejavnikov, ki lahko sprožijo napad.

Edukacija – mnogi bolniki lahko precej pridobijo, če jim natančno razložimo njihovo stanje oziroma kompleksnost migrenskega glavobola (8).

Kognitivno-vedenjska terapija – obsega tako kognitivne kot tudi vedenjske strategije za obvladovanje migrene. Kognitivne strategije se osredotočajo na prepoznavanje nepravilnih vzorcev razmišljanja in neprimernih odgovorov na stres (9). Bolniku se poskuša dvigniti samozavest in ga prepričati o dejstvu, da ima predvsem sam moč nad svojimi težavami ter je on tisti, ki lahko stvari spremeni, ne zdravnik oziroma terapevt (10).

Biofeedback – gre za kontrolo nad psihološkimi procesi oziroma funkcijami, ki se jih ne zavedamo ves čas ali vsaj ne vemo/verjamemo, da imamo nad njimi lahko zavestno kontrolo (na primer srčni utrip ali napetost posameznih mišic). Informacije o teh parametrih se lahko preko digitalnega pretvornika spremenijo v vidne ali slušne dražljaje, preko tega bolnik počasi dobi kontrolo nad temi procesi (11, 12). Poenostavljeno lahko rečemo, da imamo večjo kontrolo nad telesom, med drugim tudi nad nekaterimi procesi, ki lahko sprožijo glavobol. Pred migrenskim glavobolom ali med njim se pogosto aktivira simpatični živčni sistem, prekrvavitev periferije se zmanjša, kar bolni zazna kot hladne prste rok in nog. To spremembo bo zaznal tudi občutljiv kožni termometer. Bolnike podučimo, da višja temperatura na konicah prstov pomeni bolj sproščeno stanje. Na splošno so postopki biofeedback narejeni tako, da pomagajo zmanjšati aktivnost simpatičnega živčevja in pojačati aktivnost parasimpatičnega (13, 14). Novejše metaanalize so pokazale srednji do velik učinek biofeedbacka pri lajšanju migren. Ob tem, da se je zmanjšala frekvenca napadov, je prišlo tudi do izboljšanja depresivnosti, anksioznosti, poraba analgetikov se je zmanjšala (15, 16).

Relaksacijski trening – bolniku pomaga, da zmanjša psihološke odgovore na stres na minimum, s tem pa zmanjša odgovor simpatičnega živčnega sistema. Poznamo več tehnik, od klasične, kot je progresivni trening sproščanja mišic, pa do novejših, kot so dihanje z diafragmo, hipnoza in tudi samohipnoza (17, 18).

O učinkovitosti vedenjskih načinov preprečevanja migrenskih glavobolov so narejene metaanalize. Prišle so do zaključkov, da lahko zmanjšajo pojavnost glavobolov za 35–55 % (19).

Vsak bolnik, ki ima hujšo obliko migrene, naj bi preizkusil katero od vedenjskih metod z namenom preprečevanja glavobola. Bolniki, ki so še posebej primerni za uporabo vedenjskih metod (20, 21) so prikazani v tabeli 1.

Tabela 1: Bolniki, primerni za poskus zdravljenja s kognitivno-vedenjsko terapijo.

Bolniki, primerni za poskus zdravljenja s kognitivno-vedenjsko terapijo
Tisti, ki želijo preizkusiti KVT
Zdravila so kontraindicirana
Zdravila niso učinkovita
Bolnik zdravil ne prenaša
Nosečnost ali načrtovana nosečnost
Anamneza zlorabe zdravil
Bolniki s številnimi dejavniki stresa
Bolniki, ki težko prenašajo stres

FIZIKALNE METODE ZDRAVLJENJA MIGRENE

Na žalost imamo precej malo dokazov za učinkovitost fizikalnih metod (22).

Fizikalna terapija, delovna terapija, vaje – telesna aktivnost na splošno izboljša počutje in lahko prispeva k zmanjšanju bolečine (23). Fizikalna medicina pa bi lahko prispevala k zmanjšanju migrenskih napadov skupaj z drugimi oblikami nefarmakološkega in farmakološkega zdravljenja (17).

Masaža – dve študiji sta pokazali, da masaža lahko zmanjša število migrenskih napadov in tudi izboljša kakovost življenja nekaterih bolnikov (24).

Joga in meditacija – meditacija in joga imata splošne pozitivne učinke na psihično počutje, preko tega pa lahko ugodno vplivata na migreno, zlasti skupaj z medikamentozno terapijo (25).

Tehnike spinalne manipulacije – predvsem bodo pridobili tisti bolniki, ki imajo bolečine tudi v predelu vratu, priporočljivo je, da se te tehnike uporabljajo skupaj z drugimi bolj učinkovitimi metodami (26).

SKLEPNE MISLI

Primarni glavoboli, med katerimi sta najpogostejša migrenski in glavobol tenzijskega tipa, predstavljajo precej več kot občasen glavobol, gre za kronično stanje, ki v veliki meri vpliva na bolnikovo življenje oziroma zmanjšuje njegovo kakovost. Čeprav večina bolnikov z glavoboli vsaj občasno poseže tudi po zdravilih, pa lahko številni med njimi precej pridobijo z uporabo drugih načinov lajšanja in preprečevanja. Tako kot pri drugih kroničnih boleznih morajo tudi

ti bolniki aktivno sodelovati pri svojem zdravljenju, rezultati zdravljenja bodo v tem primeru lahko bistveno boljši, kot če bo bolnik posegal izključno po zdravilih. Žal je pri nas precej vprašljiva dostopnost takega načina zdravljenja.

LITERATURA

1. Jensen R, Stovner LJ. *Epidemiology and comorbidity of headache*. *Lancet Neurology*. 2008; 7: 354–61.
2. Andrasik F, Flor H, Turk DC. *An expanded view of psychological aspects in head pain: the biopsychosocial model*. *Neurol Sci*. 2005; 26 Suppl 2: s87–91.
3. Ramadan N M, Stephen D. Silberstein, MD *Evidence-based guidelines for migraine headache (an evidence-based review)*. Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology FACP, for the US Headache Consortium.
4. Beecher HK. *Measurement of Subjective response*. New York: Oxford University Press, 1959. pp. 492.
5. Buse DC, Andrasik F. *Behavioral medicine for migraine*. *Neurol Clin*. 2009; 27 (2): 445–65.
6. Linde K, Allais G, Brinkhaus B, et al. *Acupuncture for preventing migraine attacks*, 2016. [citirano 2019 March 10]. Dosegljivo na: http://www.cochrane.org/CD0001218/SYMP_acupuncture-preventing-migraine-attacks.
7. Linde K, Allais G, Brinkhaus B, et al. *Acupuncture for preventing tension-type headache*, 2016. [citirano 2019 March 10]. Dosegljivo na: http://www.cochrane.org/CD0001218/SYMP_acupuncture-tension-type-headache.
8. Weeks RE. *Integration of behavioural techniques into clinical practice*. *Neurol Sci*. 2007; 28: S84–8.
9. Beck AT, Rus AJ, Shaw BE, Emery G. *Cognitive Therapy of Depression*. New York: Guilford Press, 1979. [citirano 2019 March 10]. Dosegljivo na: <https://nancybeckertherapy.com/depression-counseling/>.
10. Heath RL, Saliba M, Mahmassini O, et al. *Locus on control moderates the relationship between headache pain and depression*. *J Headache Pain*. 2008; 9: 301–8.
11. Penzien DB, Holroyd KA. *Psychosocial interventions in the management of recurrent headache disorders. II. Description of treatment techniques*. *Behav Med*. 1994; 20: 64–73.
12. Schwartz MS, Andrasik F. *Biofeedback: A Practitioners Guide (3rd ed.)* New York: Guilford Press, 2003: p. 930
13. Andrasik F, Flor H. *Biofeedback*. In Breivik H, ed. *Clinical Pain Management: Practice and procedures (2nd edition)*. London: Hodder and Stoughton, 2008: pp. 153–66.
14. Schwartz MS, Andrasik F. *Biofeedback: A Practitioners Guide (3rd edition)*. New York: Guilford Press, 2003: p. 930.
15. Nestorciuc Y, Martin A. *Efficacy of biofeedback for migraine: a meta-analysis*. *Pain*. 2007; 128: 111–27.
16. Nestorciuc Y, Martin A, Rief W, et al. *Biofeedback treatment for headache disorders: A comprehensive efficacy review*. *Appl Psychophysiol Biofeedback*. 2008; 33: 125–40.
17. Rime C, Andrasik F. *Relaxation techniques and guided imagery*. In: Waldmann SD, ed. *Pain Management (Vol 2, 2nd ed)*. Philadelphia, PA: Saunders/Elsevier, 2011: pp 967–77.
18. Bernstein DA, Borkovec TD, Hazlett-Stevens H. *New Directions in Progressive relaxation Training. A Guidebook for helping Professions*. Westport CT; Praeger 2000.
19. Rains JC, Penzien DB, McCrory DC, Gray RN. *Behavioral headache treatment: history, review of the empirical literature, and methodological critique*. *Headache*. 2005; 45 Suppl 2: S92–109.

20. Silberstein SD and the US Headache Consortium. Practice Parameter: Evidence-based guidelines for migraine headache (an evidence-based review). *Neurology*. 2000; 55: 754–62.
21. Penzien DB, Rains JC, Andrasik F. Behavioral management of recurrent headache: Three decades of experience and empiricism. *Appl Psychophysiol Biofeedback*. 2002; 27 (2): 163–81.
22. Biondi D. Physical treatment of Headach: a structured reiew. *Headache*. 2005; 45: 738–46.
23. Darabaneau S, Overath CH., et al. »Aerobic Exercise as a therapy option for migraine: a pilot study«. *Int J Sports Med*. 2011; 32 (6): 455–60.
24. Lawler SP, Cameron LD. A randomized, controlled trial of massage therapy as a treatment for migraine. *Ann Behav Med*. 2006; 32 (1): 50–9.
25. John PJ, Sharma N, Sharma CM, et al. Effctiveness of yoga therapy in the treatment of migraine without aura: a randomized controled trial. *Headache*. 2007; 47: 654–61.
26. Schekelle PG, Coulter I. Cervical spine manipulation: summary report of a systematic review of the literature and a multidisciplinary expert panel. *J Spin Disord*. 1997; 10: 223–8.

MOŽGANSKOŽILNA REAKTIVNOST CGRP PRI BOLNIKI Z MIGRENO

CEREBROVASCULAR REACTIVITY CGRP IN PATIENTS WITH MIGRAINE

Darja Visočnik

POVZETEK

Izhodišča: Vlogo neuropeptida v povezavi z genom za kalcitonin (CGRP) pri nastanku migrenskega napada potrjujejo izsledki številnih do zdaj opravljenih raziskav. Dokazano je, da infuzija humanega α CGRP ($h\alpha$ CGRP) – agonista CGRP – sproži glavobol. Prav tako je dokazana učinkovitost triptanov in CGRP-monoklonskih protiteles pri zdravljenju migrene. Ni pa popolnoma jasno, ali je migrenski glavobol posledica dilatacije možganskih arterij na lobanjski bazi. Zato je bil namen naše raziskave pojasniti delovanje infuzije $h\alpha$ CGRP na srednjo in zadnjo možgansko arterijo.

Metode: V raziskavo smo vključili 20 zdravih preiskovancev in tri bolnike z migreno. Srednjo hitrost krvnega pretoka smo merili v srednji in zadnji možganski arteriji z ultrazvočno transkraniialno doplersko preiskavo v mirovanju, med infuzijo $h\alpha$ CGRP in po. Neprekinjeno smo beležili tudi srednji arterijski tlak, srčni utrip in koncentracijo CO_2 v izdihanem zraku.

Rezultati: Srednja hitrost krvnega pretoka med infuzijo $h\alpha$ CGRP se je v obeh možganskih arterijah statistično značilno zmanjšala glede na izhodiščno vrednost.

Zaključki: Na osnovi dobljenih rezultatov smo zaključili, da infuzija $h\alpha$ CGRP povzroči dilatacijo srednje in zadnje možganske arterije.

Ključne besede: migrena, peptid v povezavi s kalcitoninom, transkraniialni dopler.

SUMMARY

Background: The importance of calcitonin-gene related protein (CGRP) in the etiopathogenesis of migraine attacks has been confirmed by several studies. It has been proven that an infusion of a CGRP agonist – human α CGRP – causes headache. In addition, treatment of migraine attacks with triptans and CGRP monoclonal antibodies has also been proven efficient. However, it is not completely clear whether the dilation of intracerebral arteries causes headache. Therefore, the aim of our research is to explain the effect of infusion of human α CGRP on the middle and posterior cerebral artery.

Methods: In this study, we included 20 healthy patients and 3 patients with migraine. Using the transcranial Doppler method, we measured the mean blood flow velocity of the middle and posterior cerebral artery in basal conditions during and after the infusion of human α CGRP. We also continuously measured mean arterial blood pressure, heart rate and end-tidal CO₂ concentration.

Results: Compared to the basal condition, mean blood flow velocity during the infusion of human α CGRP of both the middle and posterior cerebral artery has shown a statistically significant decrease.

Conclusions: Based on the results, we concluded that infusion of human α CGRP dilates the middle and posterior cerebral artery.

Key words: migraine, calcitonin gene-related peptide, transcranial Doppler.

UVOD

Migrena je kompleksna možganskožilna bolezen, za katero so značilne epizode hudih, pulzirajočih glavobolov, ki so jim pridružene fotofobija, slabost in preobčutljivost za svetlobo ter zvok. Po podatkih Svetovne zdravstvene organizacije je migrena prevladujoče nevrološko obolenje, ki prizadene odrasle med 20. in 50. letom starosti ter pomembno vpliva na kakovost življenja bolnikov z migreno (1).

Kljub številnim raziskavam patogeneza migrene in mehanizmi, ki sprožijo migrenski napad, niso popolnoma pojasnjeni. Vlogo vazodilatacije možganskega žilja v patofiziologiji migrene potrjujejo številne raziskave. Znano je tudi, da je neuropeptid CGRP močan vazodilatator. Triptani, ki se uporabljajo v terapiji migrene, zavirajo sproščanje CGRP (2). Pri zdravljenju migrene veliko obetajo tudi CGRP-monoklonska protitelesa. Dokazano je, da se pri bolnikih z migreno med migrenskim napadom poveča koncentracija CGRP v zunanji jugularni veni (3) ter da infuzija α CGRP pri bolnikih z migreno brez avre in pri bolnikih z migreno z avro povzroči glavobol migrenskega tipa (4, 5).

Dokazana je tudi povezanost dilatacije možganskega žilja in migrenskih napadov. Med migrenskim napadom je namreč ugotovljena dilatacija ekstracerebralnih in intracerebralnih arterij (6, 7). Ugotovljeno je tudi, da infuzija α CGRP povzroči dilatacijo temporalnih in meningealnih arterij. Ni pa znan učinek na srednjo možgansko arterijo (MCA) in zadnjo možgansko arterijo (PCA). Do zdaj so bile objavljene tri raziskave, ki so preučevale učinek infuzije α CGRP na MCA. Njihove ugotovitve si nasprotujejo. Odziv zadnje možganske arterije (PCA) pa še ni bil raziskovan.

Transkranijska doplrska preiskava (TCD) omogoča spremljanje hitrosti krvi v arterijah na lobanjski bazi. S TCD torej merimo hitrost krvi. Pretok pa je volumen krvi, ki se v določenem času giblje in opravi določeno pot. Pretok krvi

je premo sorazmeren s hitrostjo krvi in površino prečnega preseka arterije. Ob konstantnem pretoku je torej zmanjšanje hitrosti krvi povezano s povečanim premerom preiskovane žile.

Namen naše raziskave je bil preveriti hipotezo, da je infuzija α CGRP povezana z dilatacijo MCA in PCA.

PREISKOVANCI IN METODE

Preiskovanci

V raziskavo smo vključili 23 preiskovancev, 11 žensk in 12 moških povprečne starosti $34 \pm 4,7$ leta. Zdravih preiskovancev je bilo 20, migreno z avro sta imela dva, migreno brez avre pa en preiskovanec. V preiskavo nismo vključili bolnikov z obolenji možganskožilnega in endokrinega sistema, z ledvičnimi in jetrnimi obolenji, neurejeno arterijsko hipertenzijo ter nosečnic in doječih mater. Pri vseh preiskovancih sta bila somatski in nevrološki status v mejah normale. Prav tako so bili normalni laboratorijski izvidi (hemogram, s-natrij in s-kalij). Pri 20 preiskovancih je bil normalen angiosonološki izvid vratnih arterij, pri dveh preiskovancih je bila hipoplastična desna in dominantna leva vertebralna arterija, pri enem preiskovancu smo izmerili mejno zadebeljen kompleks intima-media. Hemodinamskih motenj nismo izmerili pri nobenem preiskovancu.

Preiskovanci so se strinjali s sodelovanjem v preiskavi in s podpisom soglasje za preiskavo tudi potrdili. Raziskavo je odobrila Komisija RS za medicinsko etiko.

Metode

Poskus je potekal v zvočno izoliranem in zatemnjenem prostoru. Med poskusom so preiskovanci mirno ležali na preiskovalni mizi z zaprtimi očmi. S TCD Multi-Dop X4 (DWL, Sipplingen, Germany) smo z 2 MHz ultrazvočnima sondama skozi temporalno akustično okno poiskali signala MCA in PCA. Možganski arteriji smo prepoznali na osnovi smeri krvnega pretoka, značilne globine in odziva na kompresijski maneuver. Po dobljenih signalih arterij smo sondi pričvrstili na poseben nosilec. Na desni roki smo merili arterijski tlak in srčni utrip z merilnikom za neprekinjeno merjenje krvnega tlaka (Colin 7000, 12 Komaki-City, Japan). Koncentracijo CO_2 v izdihanem zraku (End-tidal CO_2 , Et CO_2) smo merili z obrazno masko z virom infrardečih žarkov in detektorjem ter z infrardečim kapnografom (Capnodig, Draeger: Lubcek, Germany). Signali merjenih parametrov so se izpisovali in shranjevali na računalniku. V desno kubitalno veno smo vstavili intravenski kanal. Odvzeta sta bila vzorca krvi za laboratorijske preiskave in nato nastavljena infuzija α CGRP (Calbiochem,

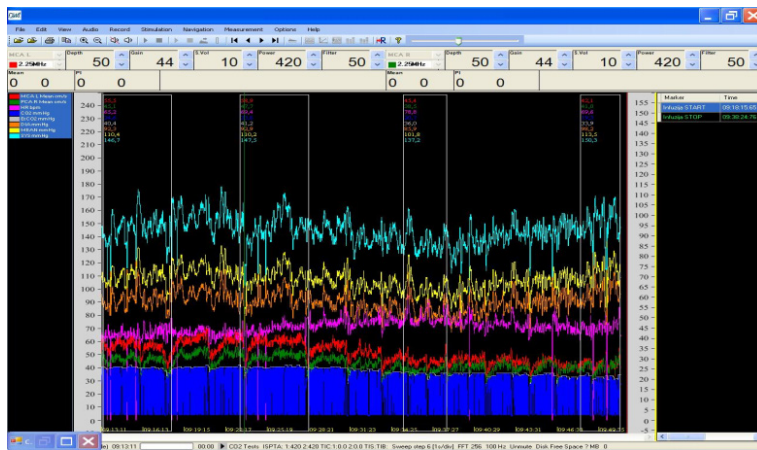
Merck4Biosciences, Darmstad, Germany) v odmerku 1,5 mcg/min in trajanju 20 minut.

Vse spremljane parametre smo beležili 10 minut pred infuzijo, 20 minut med infuzijo in 10 minut po infuziji α CGRP.

Za statistično analizo smo uporabili računalniški program SPSS. S parnim t-testom smo analizirali razlike med dvema skupinama odvisnih spremenljivk, z linearno regresijsko metodo pa smo analizirali povezanost dveh spremenljivk.

REZULTATI

Raziskavo je zaključilo 23 preiskovancev, 11 žensk (47,2 %) in 12 moških (52,2 %) srednje starosti $34 \pm 4,7$ leta. Preiskovanci so bili zdravi, dve preiskovanki in en preiskovanec so imeli migreno. Angiosonografski izvid vratnih arterij 19 preiskovancev ni pokazal sprememb v karotidnih sistemih ter vertebralnih arterijah. Pri dveh preiskovancih je bila ugotovljena hipoplastična desna vertebralna arterija in dominantna leva vertebralna arterija. Pri enem preiskovancu smo izmerili mejno zadebeljen kompleks intima-media. Pri nobenem preiskovancu ni bilo ugotovljenih hemodinamskih motenj. Laboratorijski izvidi elektrolitov in hemograma so bili pri vseh preiskovancih v mejah normale.

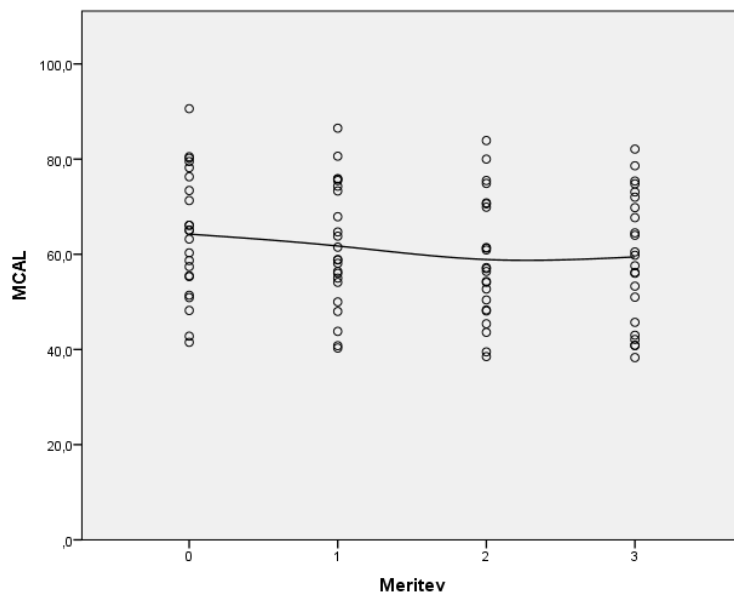


Slika 1: Primer multinodalnega monitoriranja merjenih parametrov.

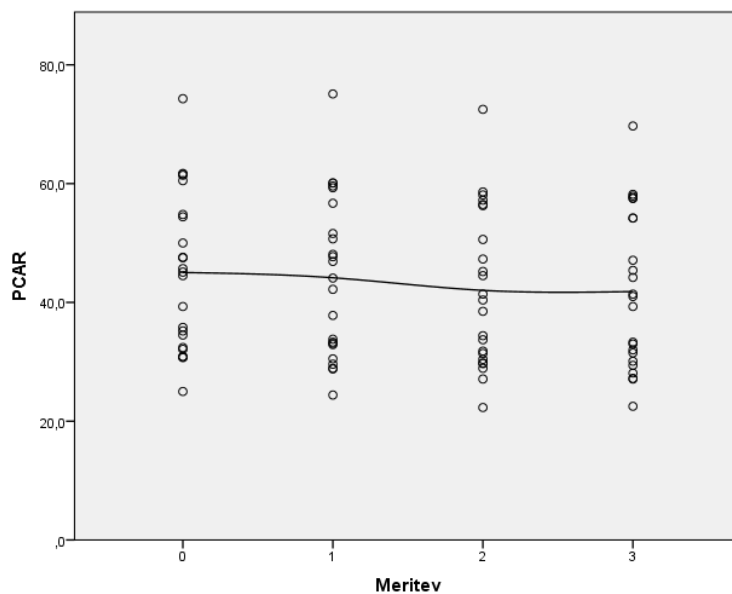
Srednja arterijska hitrost v MCA (v_m MCA) je bila v mirovanju višja kot med infuzijo α CGRP. Razlika je bila statistično pomembna ($p < 0,001$, graf 1). Tudi v mirovanju izmerjena srednja hitrost v PCA (v_m PCA) je bila signifikantno višja kot ob meritvah med infuzijo α CGRP ($p < 0,05$, graf 2). Prav tako je bila statistično značilno nižja v_m MCA ob meritvi 2 med infuzijo α CGRP kot vrednost v_m MCA v mirovanju ($p < 0,001$, graf 1). Razlik med odzivom v_m MCA in v_m PCA na infuzijo

$h\alpha$ CGRP statistično nismo dokazali. Enake rezultate smo dobili tudi pri analizi meritev v_m MCA in v_m PCA, korigiranih na EtCO₂.

Graf 1: v_m MCA v mirovanju, med infuzijo $h\alpha$ CGRP in po njej.

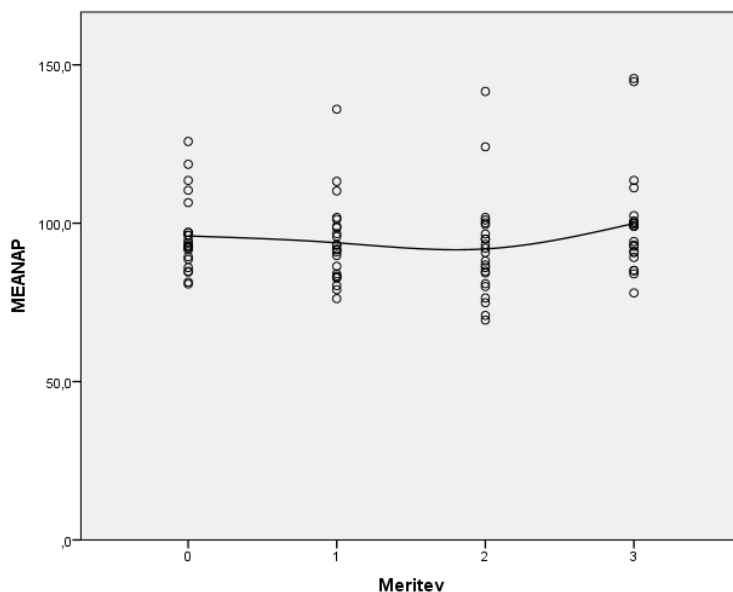


Graf 2: v_m PCA v mirovanju, med infuzijo $h\alpha$ CGRP in po njej.

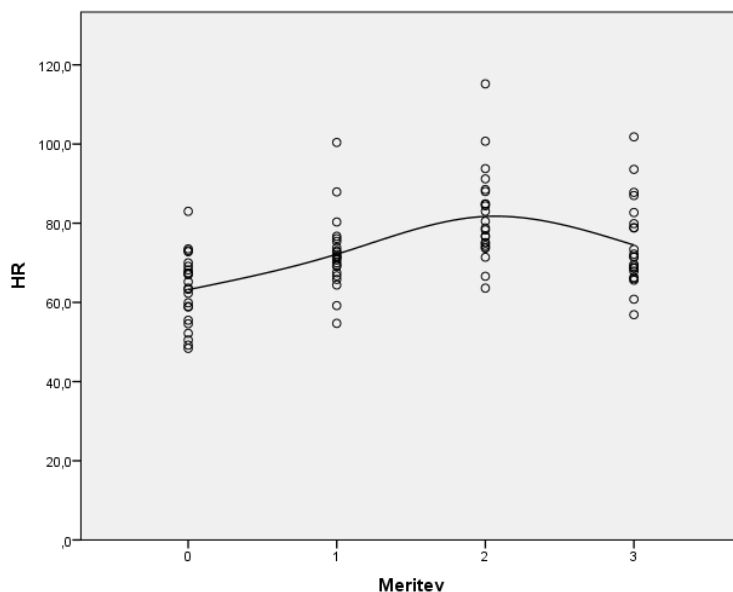


Srednji arterijski tlak (SAT), izmerjen v mirovanju, je bil višji kot ob meritvi 1 med infuzijo $h\alpha$ CGRP, vendar razlika ni bila statistično značilna. Signifikantno pa je bilo znižanje srednjega arterijskega tlaka ob meritvi 2 med infuzijo ($p < 0,05$, graf 3) glede na vrednost v mirovanju.

Graf 3: SAT (mmHg) v mirovanju, med infuzijo $h\alpha$ CGRP in po njej.

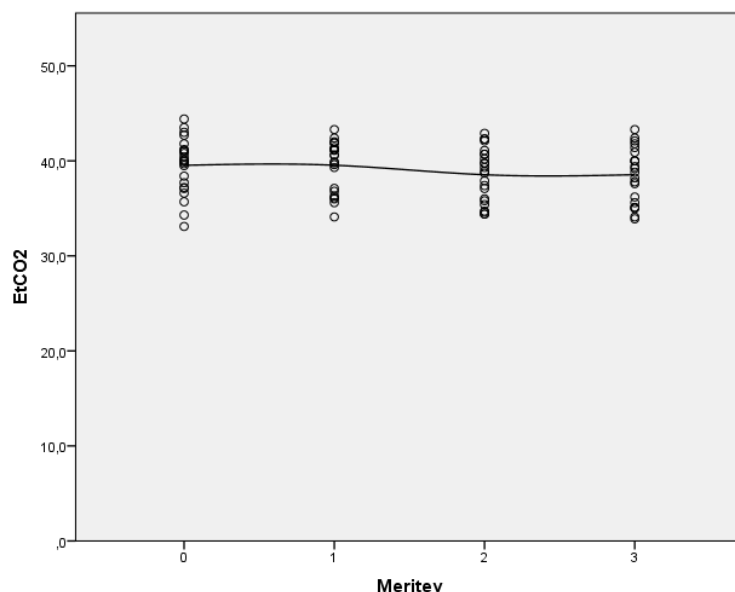


Graf 4: SU (št. utripov/min.) v mirovanju, med infuzijo $h\alpha$ CGRP in po njej.



Vrednosti delnega tlaka CO_2 v izdihanem zraku (EtCO_2) so bile ob drugi meritvi med infuzijo $\text{h}\alpha\text{CGRP}$ in po izteku infuzije statistično pomembno nižje v primerjavi z vrednostmi v mirovanju ($p < 0,05$, graf 5).

Graf 5: Vrednosti EtCO_2 (mmHg) v mirovanju, med infuzijo $\text{h}\alpha\text{CGRP}$ in po njej.



Povezanosti med spolom in v_m MCA, v_m PCA, SAT, SU ter EtCO_2 nismo dokazali.

Najpogostejši stranski učinek infuzije $\text{h}\alpha\text{CGRP}$ je bila rdečica obraza, ki se je pojavila pri 22 preiskovancih (95,7 %). Glavobol med infuzijo $\text{h}\alpha\text{CGRP}$ sta navajala dva preiskovanca. Pri enem preiskovancu je bil lokaliziran okcipitalno, pri drugem pa frontalno. Glavobol je bil po bolečinski vizualni analogni lestvici (VAS) vrednosti 2–3/10 in 5/10. Bil je kratkotrajen (5 in 10 min.) in je spontano izzvenel. Zaznali glavobol v 24 urah po infuziji $\text{h}\alpha\text{CGRP}$ so navajali trije preiskovanci, en zdrav preiskovanec in dva z diagnozo migrene. Pri preiskovancu brez migrene se je glavobol razvil dve uri po zaključku testiranja in je trajal približno dve uri. Glavobol je bil lokaliziran levo temporalno, jakosti 2/10 po VAS. Po zaužitju analgetika je glavobol izzvenel. Pri prvem preiskovancu z migreno z avro se je glavobol pojavil približno dve uri po zaključku testiranja in je trajal 10 ur. Jakost glavobola po VAS je ocenjena 6/10, po zaužitju analgetika se je zmanjšala na 3–4/10. Glede na potek in lokalizacijo je bil glavobol migrenskega tipa. Pri drugem preiskovancu se je glavobol razvil sedem ur po testiranju. Trajal je tri ure. Jakost glavobola po VAS je ocenjena 3/10. Glavobol je spontano izzvenel in ni bil migrenskega tipa.

Krvni tlak se je med infuzijo α CGRP sicer znižal, vendar klinično pomembnega padca nismo beležili. En preiskovanec je navajal dve uri po testiranju prehodno vrtočlavo v trajanju dveh ur.

RAZPRAVA

Namen naše raziskave je bil ugotoviti odziv MCA in PCA na infuzijo α CGRP. Ugotovili smo, da je infuzija α CGRP povezana z znižanjem v_m MCA in v_m PCA, iz česar lahko sklepamo, da ob konstantnem pretoku infuzija α CGRP povzroči dilatacijo MCA in PCA. Doslej ni bilo objavljenih raziskav o vplivu α CGRP na dilatacijo PCA. Glede dilatacije MCA so naši rezultati skladni z dvema od treh do zdaj objavljenih študij vpliva CGRP na MCA.

Petersen in sodelavci so v raziskavi učinkovitosti CGRP antagonista BIBN4096BS pri zdravih preiskovancih spremljali tudi učinke infuzije α CGRP na MCA. Preiskovanci so prejeli infuzijo α CGRP v odmerku 1,5 mcg/min in trajanju 20 min. Hitrost krvni v MCA so merili s TCD, področni in globalni možganski krvni pretok pa s SPECT-133Xe. Ugotovili so, da je injiciranje α CGRP povezano s povečanjem globalnega in področnega možganskega krvnega pretoka. Statistično pomembnih sprememb v_m MCA niso dokazali. Dilatacijo MCA oz. statistično pomembno povečanje odstotka premera MCA so ocenili iz sprememb v področnem možganskem krvnem pretoku in v_m MCA. Odstotek spremembe premera MCA se je v skupini, ki je prejela α CGRP in placebo, povečal za $9,3 \pm 8,1 \%$ ($p < 0,03$) 40 min. po začetku infuzije α CGRP (8). Tudi raziskava Lassena in sodelavcev pri bolnikih z migreno brez avre je potrdila dilatacijo MCA med infuzijo α CGRP v odmerku 2mcg/min in trajanju 20 min. S TCD so merili v_m MCA, področni možganski krvni pretok pa s SPECT-133Xe. Ugotovili so znižanje v_m MCA med infuzijo α CGRP za $13,5 \pm 3,6 \%$. V skupini, ki je prejela placebo, je bilo znižanje v_m MCA signifikantno manjše ($0,6 \pm 1,8 \%$, $p < 0,005$) (9). Asghar in sodelavci povezanosti infuzije α CGRP v odmerku 1,5mcg/min in trajanju 20 minut dilatacije MCA pri zdravih preiskovancih niso dokazali. Obseg arterije so ocenjevali z magnetno resonančno angiografijo. Meritve bile izvedene pred začetkom infuzije α CGRP in 30 minut po njem (10).

Primerjava navedenih raziskav ni preprosta, saj se študije razlikujejo tako glede preiskovancev, odmerka injiciranega α CGRP kot tudi časa izvajanja meritev in metod ocenjevanja dilatacije MCA.

Krivulja razpolovnega časa CGRP je bi-eksponencialna. Prva faza je kratkotrajna ($6,9 \pm 0,9$ min.), druga faza je nekoliko daljša ($26,4 \pm 4,7$ min.), vendar ni popolnoma jasna aktivnost CGRP v drugi fazi (11). Torej je pomembno neprekinjeno merjenje v_m MCA oz. ob ustreznem času. TCD omogoča neprekinjeno merjenje v_m MCA, medtem ko MRA MCA kot slikovna metoda prikaže stanje ob določenem času. V študiji Asharja in sodelavcev so izvedli MRA v mirovanju in 40 min. po začetku infuzije α CGRP, ne pa tudi med samo infuzijo α CGRP. Petersen je sicer dokazal signifikantno znižanje v_m

ACM 40 minut po začetku infuzije α CGRP, Lassen pa že 15 minut po začetku infuzije. Tudi v naši raziskavi smo ugotovili statistično znižanje v_m MCA glede na izhodiščno vrednost pri obeh meritvah med infuzijo α CGRP (5 in 15 minut po začetku infuzije) ter tudi po zaključku infuzije (25 minut po začetku infuzije). Možno je, da MRA ni bila izvedena ob optimalnem času in da bi bili rezultati MRA med infuzijo α CGRP drugačni. Lassen je v svojo raziskavo vključil bolnike z migreno in uporabil višji odmerek α CGRP (2 mcg/min), kar je možen vzrok hitrega znižanja v_m MCA. Zanimivo je tudi, da Petersen ni dokazal znižanja v_m MCA, temveč je na dilatacijo MCA sklepal posredno preko sprememb v področnem pretoku. Lassen pa sprememb področnega pretoka ni dokazal.

Vsekakor bi k boljšemu razumevanju povezanosti CGRP in dilatacije MCA pripomoglo podaljšanje časa meritev, poznavanje serumskih koncentracij CGRP pri preiskovancih v času meritev ter primerjava odziva MCA zdravih preiskovancev in bolnikov z migreno.

ZAKLJUČEK

V pričujoči raziskavi smo ugotovili statistično značilno znižanje v_m MCA in v_m PCA med infuzijo α CGRP. Na osnovi dobljenih rezultatov in analiz lahko zaključimo, da je CGRP povezan z dilatacijo možganskih arterij na lobanjski bazi.

LITERATURA

1. Resman Gašperšič A. *Epidemiologija in klinična slika migrene*. In: Žvan B, Zaletel M, eds. *Migrena onesposablja: učbenik za zdravstvene delavce*. Ljubljana: Društvo za preprečevanje možganskih in žilnih bolezni, 2010: p. 35–41.
2. Juhasz G, Zsombok T, Jakab B, Nemeth J, Szolcsanyi J, Bagdy G. Sumatriptan causes parallel decrease in plasma calcitonin gene-related peptide (CGRP) concentration and migraine headache during nitroglycerin induced migraine attack. *Cephalalgia*. 2005; 25(3): 179–83.
3. Goadsby PJ, Edvinsson L, Ekman R. Vasoactive peptide release in the extracerebral circulation of humans during migraine headache. *Ann Neurol*. 1990; 28(2): 183–7.
4. Lassen L, Haderslev P, Jacobsen V, Iversen HK, Sperling B, Olesen J. CGRP may play a causative role in migraine. *Cephalalgia*. 2002; 22: 54–61.
5. Hansen JM, Hauge AW, Olesen J, Ashina M. Calcitonin gene related peptide triggers migraine-like attacks in patients with migraine with aura. *Cephalalgia*. 2010; 30(10): 1179–86.
6. Asghar MS, Hansen AE, Amin FM, van der Geest RJ, Koning Pv, Larsson HB, et al. Evidence for vascular factor in migraine. *Ann Neurol*. 2011; 69: 635–45.
7. Iversen HK, Nielsen TH, Olesen J, Tfelt-Hansen P. Arterial responses during migraine headache. *Lancet*. 1990; 336 (8719): 837–9.
8. Petersen KA, Lassen LH, Birk S, Lesko L, Olesen J. BIBN4096BS antagonizes human α -calcitonin gene related peptide-induced headache and extracerebral artery dilatation. *Clin Pharmacol Ther*. 2005; 77: 202–13.

9. Lassen LH, Jacobsen VB, Haderslev PA, Sperling B, Iversen HK, Olesen J, et al. Involvement of calcitonin gene-related peptide in migraine: regional cerebral blood flow and blood flow velocity in migraine patients. *J Headache Pain*. 2008; 9:151–157.
10. Asghar MS, Hansen AE, Kapijimpanga T, van der Geest RJ, van der Koning P, Larsson HB, et al. Dilation by CGRP of middle meningeal artery and reversal by sumatriptan in normal volunteers. *Neurology*. 2010; 75(17): 1520–6.
11. Struthers AD, Brown MJ, Macdonald DW, Beacham JL, Stevenson JC, Morris HR, MacIntyre I. Human calcitonin gene related peptide: a potent endogenous vasodilator in men. *Clinical Science*. 1986; 70: 389–93.

POVZETEK

Simptomi migrene so nespecifični in so lahko prisotni pri mnogih drugih primarnih ali sekundarnih glavobolnih sindromih. Najpomembnejše je ločiti benigne, primarne glavobole od resnih glavobolov, ki nastanejo zaradi zunanjih vzrokov. Čeprav je večina najhujših glavobolov benignih, pa imajo celo specialisti za glavobol pogosto težavo ločiti med prvim ali najhujšim (sekundarnim) glavobolom, novo obliko migrene, migrenskim statusom ali kronično migreno. Prevalenca migrene je visoka (v Evropi in Združenih državah Amerike jo ima 18 % žensk in 6 % moških, najverjetneje pa so zaradi slabe prepoznave številke še višje), zato se z njo in njenimi posnemovalci pogosto srečujemo v vsakdanji praksi. Posledično ni redkost, da pacient z migreno utrpi sekundarni glavobol. Najpomembnejša sta dobra, usmerjena anamneza in klinični nevrološki pregled, ki nam pomagata pri opredelitvi glavobola ter posledično tudi pravilnem zdravljenju. Poleg posnemovalcev migrene imamo tudi mejne, prekrivajoče sindrome ali oblike migrene, ki se kažejo z drugačno klinično sliko ('kameleone'). V tem prispevku bomo opisali nekaj stanj, ki lahko posnemajo migreno, migrensko avro ali migrenski glavobol.

Ključne besede: migrena, posnemovalci migrene, sindromi primarnega in sekundarnega glavobola.

SUMMARY

The symptoms of migraine are non-specific and can be present in many other primary and secondary headache disorders. The most important is to distinguish primary headaches from serious headache presentations that arise from exogenous causes. Even experienced headache specialists may be challenged at times when diagnosing what appears to be the first or worst, new type, migraine status, and chronic migraine. In Europe and United States of America, prevalence of migraine is high (18 % of female and 6 % of males, or even more because it is unrecognised). Careful history taking and neurologic examination can enable prompt identification and treatment of underlying cause. We do not have only migraine mimics, but also conditions that lie between migraine and other diagnosis (borderlands) and possible presentations of migraine posing as other conditions (chameleons). In this article, we will describe some disorders that mimic migraine, migraine aura, or migraine headache.

Key words: migraine, migraine mimics, primary and secondary headache syndromes.



UVOD

Migrenski glavobol je definiran kot primarni glavobol, ki se javlja kot ponavljajoči se glavobol zmerne ali hude intenzitete, ki traja 4–72 ur. Tipično je enostranski, pulzirajoč, pridružene so mu slabost in/ali fotofobija in fonofobija ter se poslabša ob fizični aktivnosti. Iz klinične prakse vemo, da le manjšina popolnoma ustreza tem kriterijem (1). Simptomatska migrena je redka, vendar nanjo pomislimo ob pojavu žariščnih nevroloških izpadov ali dodatnih sistemskih znakov. V tem primeru je nujno opraviti dodatno diagnostiko (2). Občasno pa je simptomatska migrena naključna najdba ob elektivnem slikanju.

Diferencialna diagnoza novonastalih glavobolov se razlikuje od diferencialne diagnoze kroničnih ponavljajočih se glavobolov. Praviloma je bolj verjetno v ozadju resen vzrok ob nenadnih novonastalih glavobolih, med pomembna spremljajoča, neodvisna dejavnika tveganja za nevaren glavobol pa sodita še starost več kot 50 let in žariščni nevrološki izpadi. Čeprav je življenje ogrožajoči glavobol relativno redek, ga ne smemo spregledati. Glavobole delimo na primarne (brez jasne vzročne patologije) in sekundarne glavobole (z jasno vzročno patologijo, poškodbo ali sistemsko boleznijo). Pri ločevanju nam pomagajo dobra anamneza in klinični nevrološki pregled ter slikovna in laboratorijska diagnostika (2).

Od primarnih glavobolov so najpogosteje spregledani in zmotno diagnosticirani kot migrena trigeminalni avtonomni glavoboli (kot je glavobol v skupkih, 'rafalna migrena' (migrena v skupkih – ko kriteriji ne zadostijo ne eni ne drugi diagnozi), hemikranija kontinua ter novonastali kronični dnevni glavoboli (3).

Od sekundarnih vzrokov so za migreno najpogosteje zamenjani glavoboli zaradi možganskega tumorja, glavoboli zaradi žilne intrakranialne patologije (subarahnoidna krvavitev (SAH), subduralni hematoma, arterijska disekcija, akutna ishemična možganska kap (IMK), možganska venska tromboza (MVT), reverzibilni možganski vazokonstriktorski sindrom (RCVS), arterijska hipertenzija (AH), glavobol ob miokardnem infarktu), glavoboli ob vnetnih boleznih (temporalni arteritis, Tolosa Hunt sindrom), infektivni vzroki (meningitis, sistemske bakterijske in virusne infekcije), popoškodbeni glavoboli ter drugi redkejši vzroki glavobola, kot so akutni glavkom z zaprtim zakotjem, trohleitis, rinosinuzitis, okvare temporomandibularnega sklepa, glavobol zaradi znižanega ali zvišanega intrakranialnega tlaka, hidrocefalus itd. (2, 4).

Pri migreni pa nam ne povzroča diferencialno diagnostičnih težav le glavobol, ampak tudi avra, prodromalni in postdromalni simptomi. Migrenska avra je definirana kot pojav reverzibilnih pozitivnih in/ali negativnih fokalnih nevroloških simptomov, ki večinoma trajajo 5–60 minut, v 5 % pa več kot štiri ure ali celo do 24 ur (5). Pojavi se lahko pred glavobolom, med njim ali po njem ali celo brez glavobola, zato je lahko diferencialna diagnoza še toliko bolj zapletena. Diferencialno diagnostično najpogosteje pride v poštev prehodna ishemična ataka ali epileptični napad (1).

PRIMARNI GLAVOBOLI KOT POSNEMOVALCI MIGRENE

Hemikranija continua

Je redek glavobol s prevalenco približno 1 %. Glavobol je enostranski, topega karakterja. Med sprožilnimi dejavniki so opisani stres, alkohol, nereden spanec, svetle luči, telesna aktivnost, stradanje, močni vonji, sprememba vremena, utrujenost, menstruacija, kar pa so znani sprožilni dejavniki tudi pri migreni. Enako kot pri kronični migreni lahko pride do poslabšanj s hujšim glavobolom, slabostjo, bruhanjem, fotofobijo in fonofobijo. Kranialni avtonomni znaki so prisotni v 75 %. Hemikranija continua je označena kot kronična, če traja vsaj eno leto z vsakodnevnim glavobolom, in epizodična, če ima vsaj en dan premora, ne da bi bolnik dobil terapijo. V 70 % je hemikranija continua kronična od vsega začetka. Pri tem glavobolu tipično pomaga indometacin v visokem odmerku (50–300 mg/dan) (3, 6, 7).

Glavobol v skupkih

Je najpogostejši glavobol med trigeminalnimi avtonomnimi glavoboli (3). Prizadene 0,1 % populacije, pogostejši je pri moških v srednjih letih. Pojavlja se v rafalih nekajkrat na dan in lahko traja od nekaj tednov do nekaj mesecev. Od migrene ga ločijo karakter bolečine (nenadna, pekoča, vrtajoča, orbitalna lokacija) in prominentni avtonomni znaki (nosna kongestija, rinoreja, pordelost veznice na strani bolečine, ptoza in pordelost obraza na isti strani, slabost, bradikardija, potenje, nemir ali agitacija, možen je Hornerjev sindrom). Večinoma se javlja ponoči, najpogosteje v prvi REM-fazi spanja. Glavobol doseže maksimalno jakost v 15 minutah in redko traja več kot dve uri (180 min.). Napadi so pogostejši spomladi in jeseni. V času glavobola bolniki raje hodijo okrog, kot mirujejo. Značilno je, da glavobol ublažijo inhalacija 100 % kisika na masko Ohio (8 litrov, 15 min.) in triptani (4, 6, 7).

'Rafalna migrena'

Ta glavobol ima značilnosti glavobola v skupkih in značilnosti migrene (npr. tipični glavobol v skupkih z vidno avro). Pri nekaterih bolnikih se pojavlja migrena z avro, migrena brez avre, glavobol v skupkih ali rafalna migrena v različnih obdobjih njihovega življenja (3).

Novonastali kronični dnevni glavobol

Ta vrsta glavobola je pogosto zamenjana za kronično migreno. Ob tem glavobolu gre za novonastali konstantni 24-urni glavobol, ki ne preneha v treh mesecih, za razliko od kronične migrene, ki ponavadi nastane pri bolnikih, ki so imeli poprej epizodično migreno. Glavobol je ponavadi obojestranski, topega

karakterja, pridruženi so mu lahko slabost, bruhanje, fotofobija in fonofobija. Pri teh bolnikih praviloma olajša glavobol enaka terapija, kot jo predpisujemo za preventivno zdravljenje migrene (3).

SEKUNDARNI GLAVOBOLI KOT POSNEMOVALCI MIGRENE

V pomoč pri odkrivanju sekundarnih glavobolov nam je lahko *ang. beseda SNOOP*.

Tabela 1: »Rdeče zastavice« za sekundarni vzrok glavobola (povzeto po (2)).

»Rdeče zastavice« / "red flags"	Opis / Primer
Sistemiški simptomi/znaki/bolezen S – systemic sign	Zvišana telesna temperatura, izpuščaji, mialgije, nočno znojenje, izguba telesne teže, pridružene sistemske bolezni (npr. HIV, imunokompromitirano stanje, maligno obolenje), nosečnost, poporodna doba
Nevrološki simptomi/znaki N – neurologic sign	Sprememba kognitivnega statusa, motnja zavesti, dvojni vid, okvare delovanja možganskih živcev, utripajoči tinitus, izguba občutkov, šibkost, ataksija, anamneza epileptičnih napadov, kolapsa oz. nepojasnjene izgube zavesti
Nenaden začetek O – onset sudden	Nenaden začetek ali sploh prvi najhujši glavobol v življenju, 'thunderclap' glavobol (največja jakost glavobola takoj na začetku)
Začetek v starejšem obdobju O – older onset	Začetek po 50. letu
Sprememba vzorca P – pattern change	Progresivni glavobol (npr. dnevni, kontinuiran vzorec), sprožen ob manevru ob Valsalvi, hujši je v stoječem položaju, papiledem

Glavobol ob možganskem tumorju

Izoliran glavobol kot prezentirajoči simptom se pojavi le pri 1–2 % bolnikov z možganskim tumorjem. Glavobol je ponavadi nizke intenzitete in topega karakterja ter so mu pridruženi nevrološki izpadi, slabost in bruhanje. Poleg tega nam sum na intrakranialno ekspanzivno lezijo lahko poda tudi anamneza glavobola, ki se poslabša ob aktivnosti oz. spremembi položaja, glavobol, ki bolnika zbujajo iz spanja, ali nenadna sprememba vzorca glavobola (2).

Glavobol zaradi vaskularne patologije

Subarahnoidna krvavitev (SAK)

Ob takem glavobolu je značilna anamneza 'najhujšega glavobola v življenju', ki mu je pridružena otrdelost vratu brez zvišane telesne temperature. V 30 % je glavobol edini simptom, ob tem sta mu lahko pridružena slabost in bruhanje. SAK lahko sproži migrensko avro. Približno 25 % nenadnih hudih glavobolov je zaradi SAK. 50 % bolnikov s SAK ima predhodni blažji glavobol (opozorilno

'sentinel' krvavitev), vendar je ta pogosto spregledana. Posledično to vodi v veliko obolevnost in umrljivost. Vzrok za SAK je lahko razpočena anevrizma, AVM ali znotrajmožganska intraparenhimska krvavitev. Fokalni nevrološki znaki so lahko prisotni, kar pa je odvisno od lokacije in razsežnosti krvavitve. Poleg tega so lahko pridruženi znaki zaradi zvišanega znotrajlobanjskega tlaka (motnje zavesti, pareza šestega možganskega živca, bruhanje, motnje vida ...). Zdravljenje s triptanom lahko izboljša simptome SAK (2, 3).

Subduralni hematoma

Glavobol ob subduralnem hematomu ima lahko bolj počasen začetek. Značilnosti glavobola so podobne glavobolu ob možganskem tumorju (zaradi učinka mase). Pri kroničnem subduralnem hematomu se glavobol najpogosteje pojavi, ko pride do premika osrednjih struktur preko sredine, kar pripisujejo raztezanju mening in meningealnih žil, ki so občutljive na bolečino. Poleg glavobola pogosto vidimo spremembe v kognitivnem statusu, še posebej pri starejši populaciji (2).

Arterijska disekcija

Glavobol se pojavi pri 60–95 % primerih bolnikov z arterijsko disekcijo. Praviloma je enostranski, na vratu, z istostranskim Hornerjevim sindromom ali pridruženo amaurosis fugax. Enostranska bolečina s Hornerjevim sindromom je pogosta tudi pri primarnih avtonomnih glavobolih, kot je glavobol v skupkih, ali pri migreni. Ob glavobolu, ki je enostranski, se lahko pojavita tudi slabost in bruhanje. Pri disekciji vertebralne arterije je glavobol prisoten simptom pri 70 % bolnikov. Glavobol je enostranski ali obojestranski v zatilju oz. okcipitalno. Pridruženi so lahko znaki okvare spodnjih možganskih živcev, cerebelarni znaki ali izpadi vidnega polja (2, 3).

Akutna ishemična možganska kap (IMK)

Glavobol se pojavi pri 27 % akutnih IMK, preden se razvijejo fokalni nevrološki simptomi. Pogosteje se pojavi pri osebah ženskega spola in mlajših bolnikih z anamnezo migrene. Glavobol je pogostejši tudi pri bolnikih s cerebelarno IMK ali IMK v desni hemisferi. Vedeti moramo, da je migrena z avro dejavnik tveganja za IMK (2). Po drugi strani pa je migrena z avro tretji najpogostejši posnemovalec akutne IMK pri bolnikih, ki so bili zdravljeni s trombolizo (8).

Možganska venska tromboza (MVT)

MVT je redka bolezen z letno incidenco 1/250.000 prebivalcev. Glavobol je najpogostejši, vendar najmanj specifičen znak, ki se pojavi pri 75–90 %

bolnikov. Ponavadi so prisotni tudi fokalni nevrološki deficiti, sprememba duševnega ali kognitivnega statusa, epileptični napadi in papiledem (2). 14 % bolnikov ima lahko kot edini simptom glavobol ob normalnem kliničnem nevrološkem statusu. Po karakterju je hud, v 75 % enostranski in utripajočega karakterja. V 60 % so prisotni slabost, bruhanje, fotofobija in fonofobija (3). Dejavniki tveganja so ženski spol, nosečnost, čas po porodu ter uporaba estrogenskih kontracepcijskih sredstev (2).

Reverzibilni možganski vazokonstriksijski sindrom (RCVS)

Za RCVS ali Call Flemingov sindrom so značilni ponavljajoči se hudi glavoboli v kombinaciji z radiološko najdbo difuzne segmentne vazokonstrikcije znotrajmožganskih arterij, ki se samodejno popravi v treh mesecih. Čeprav natančna etiologija sindroma ni jasna, se kot možni sprožilci omenjajo določena zdravila in droge (marihuana, ekstazi, kokain, takrolimus, ciklofosfamid, pseudoefedrin, SSRI, triptani, intravenski imunoglobulini) ter karcinoidni tumorji in obdobje po porodu. Pogosteje se pojavljajo pri ženskah med 20. in 50. letom starosti. Glavoboli so pogosto obojestranski, kratkotrajni (1–3 ure), ponavljajoči v nekaj dneh oz. tednih (povprečno v enem tednu). Začetek je nenaden, po opisu nevihtni. Bolnikom je lahko slabo in bruhaajo ter imajo v 43 % žariščne nevrološke izpade in/ali epileptične napade. Vedeti je treba, da se lahko tipični radiološki znaki pojavijo šele po 2–3 tednih od začetka simptomov. Sindrom je prehodni, klinična slika izzveni v roku enega meseca, radiološki znaki pa v roku treh mesecev (2, 3).

Arterijska hipertenzija

Glavobol lahko nastane ob hudi arterijski hipertenziji, ko sistolični krvni tlak preseže 180 mmHg in/ali diastolični 120 mmHg. Za postavitev diagnoze mora biti jasno, da se je glavobol pojavil ob novonastali hipertenziji in da se je poslabšal z dvigom krvnega tlaka oz. da se izboljša po ustreznem zdravljenju krvnega tlaka. Blaga ali zmerna hipertenzija ne povzroča glavobola. V primeru hipertenzivne krize so pridruženi tudi znaki hipertenzivne encefalopatije (letargija, zmedenost, motnje vida, epileptični napadi). Glavobol je ponavadi obojestranski, difuzen, utripajoč in se poslabša ob fizični aktivnosti. Ob feokromocitomu so lahko glavoboli kratkotrajni, npr. 15-minutni–1-urni, v obdobju, ko pride do prehodnih dvigov krvnega tlaka ter nato do njegove normalizacije. Glavobol praviloma spremljajo znojenje, palpitacije, bledica in/ali anksioznost (2, 3).

Kardiogeni ali anginalni glavobol

Glavobol, ki nastane ob akutni ishemiji srca, se značilno poslabša ob telesni aktivnosti, ublaži pa ga terapija za zdravljenje akutnega koronarnega sindroma,

kot je npr. nitroglicerin. Lahko je difuzen ali žariščen na različnih delih glave, blag do hud po intenziteti ter traja od nekaj minut do nekaj ur. Glavobolu sta lahko pridružena slabost in bruhanje, zato ga lahko zamenjamo za migreno. Le pri 50 % bolnikov se pojavi tudi značilna bolečina za prsnico, ki izžareva v levo roko ali proti čeljusti. Največkrat se te vrste glavobol pojavi pri moških, starejših od 50 let, ob več dejavnikih tveganja za žilne bolezni. Zelo pomembno je, da ti bolniki ne prejmejo triptanov, ki so kontraindicirani zaradi njihovega vazokonstriktorskega učinka (2, 3, 5).

Glavobol ob vnetnih boleznih

Temporalni arteritis (TA)

Vsak novonastali glavobol po 50. letu nam hitro vzbudi sum, da gre za sekundarni glavobol, saj se novonastala migrena po 50. letu pojavi le v približno 2 %. Pojav TA je značilen za starejšo populacijo. Če imajo bolniki poleg glavobola tudi občutljivost temporalne arterije ali odsotnost pulzacij omenjene arterije, se nam vzbudi sum na temporalni arteritis. Nezdravljen TA lahko vodi do slepote zaradi vpletenosti oftalmične arterije in njenih vej pri približno 50 % bolnikov. Glavobol je lahko enostranski ali obojestranski, akuten ali subakuten, topega ali ostrega karakterja, stalen ali ponavljajoč se ter po jakosti blag do hud. Prisotna je lahko tudi občutljivost skalpa. Praviloma je hujši ponoči in se poslabša v hladnem vremenu. Glavobolu so pridruženi tudi drugi sistemski znaki, kot so klavdikacije čeljusti, mialgije, nepojasnjena izguba telesne teže in splošno slabo počutje. Za postavitev diagnoze sta potrebna pregled krvi s kazalci vnetja (sedimentacija in CRP) ter biopsija temporalne arterije. Slepoto lahko preprečimo s pravočasnim zdravljenjem (visokimi dozami glukokortikoidov). Ob tem tudi glavobol preneha v večini primerov v roku treh dni od začetka zdravljenja (2, 3).

Sindrom Tolosa Hunt

Za ta sindrom je značilen hud, enostranski obočesni glavobol v povezavi z bolečo oftalmoplegijo. Potek je značilen recidivno-remitenten z napadi vsakih nekaj mesecev ali celo let. Gre za nespecifično vnetje v kavernoznem sinusu ali superiorni orbitalni fisuri. Vnetje lahko dokažemo s kontrastno MRI-preiskavo. Zdravimo ga z visokimi dozami glukokortikoidov (2).

Glavobol ob infekcijah

Bolniki z glavobolom, zvišano telesno temperaturo in rigidnostjo v vratu potrebujejo poleg slikovne diagnostike tudi lumbalno punkcijo, da se izključi infekcijski ali vnetni meningitis. Bolj ogroženi so starejši bolniki, otroci in imunokompromitirani bolniki. Če je postavljen sum na bakterijski meningitis,

je potrebna čimprejšnja uvedba antibiotika. Meningitis lahko zamenjamo za migreno, saj so poleg glavobola prisotni tako slabost, bruhanje kot fotofobija. Možganski absces lahko posnema migrenski status. Ob virusnem meningitisu sta pogosto odsotna zvišana telesna temperatura in rigidnost vratu (3).

Sistemske virusne in bakterijske okužbe lahko ravno tako povzročijo glavobol, ki je značilno zmeren do hud, difuzen, obojestranski in nastane v časovni povezavi z okužbo. Sistemska okužba lahko poslabša migrenske glavobole pri predisponiranih bolnikih (2).

Glavobol po poškodbi glave

Eno leto po zmerni do hudi poškodbi glave ima glavobol 71 % bolnikov, po blagi poškodbi glave pa kar 91 %. Dejavniki tveganja za razvoj tega glavobola so že prej obstoječi glavoboli, blaga poškodba glave, mlajši od 60 let. Glavobol lahko opredelimo kot posttravmatski, če se začne v sedmih dneh po poškodbi oz. v sedmih dneh, ko bolnik pride k zavesti oz. ko preneha prejemati analgetično terapijo, ki bi lahko vplivala na zaznavo glavobola. Glavobol je najpogostejše migrenskega ali tenzijskega tipa. Poleg glavobola bolnike pogosto spremljajo vrtoglavica, omotica, utrujenost, kognitivne težave, anksioznost, nespečnost ali osebnostna spremenjenost. Podoben glavobol se lahko razvije tudi po kraniotomiji (2).

Ostali vzroki za sekundarni glavobol

Glavkom z zaprtim zakotjem

Hud glavobol in bolečina v očesu nastaneta ob akutnem dvigu znotrajočesnega pritiska. Intermitentni glavkom se lahko zamenja za migreno, saj se pri obeh lahko pojavijo zaočesna bolečina, slabost, bruhanje, fotofobija in motnje vida, kot so meglen vid in mavričasti krogi s 'halojem'. Vidni fenomeni se značilno pojavijo ob vrhu bolečine pri glavkomu, ob tem da je oko pordelo z zmerno dilatirano zenico (2). Zrklo je na otip zelo trdo. Akutni glavkom je oftalmološka urgencia (5).

Primarni trohleitis

Gre za vnetje trohleje, to je hrustančnega aparata nad supermedialno orbitalno odprtino, ki pomaga gibanju mišici obliquus superior. Za glavobol je značilna supernazalna bolečina, ki je topega karakterja in se poslabša ob gibanju zrkla. Prisotna je tudi občutljivost v predelu orbite. Bolečina se lahko širi na ipsilateralno stran glave, ni pa kranialnih avtonomnih znakov. Lahko se pojavi dvojni vid. Zdravi se z nesteroidnimi antirevmatikali ali lokalno injekcijo steroida (2).

Rinosinuzitis

Rinitis ali sinuzitis lahko povzročita novonastali glavobol ali pa poslabšata že obstoječi glavobol. Pogosto so migrenski glavoboli zamenjani za sinuzitis, še posebej če so mu pridruženi avtonomni znaki, kot so solzenje, nosna kongestija in izcedek iz nosu. Pri sinuzitisu so prisotni gnojni izcedek, zvišana telesna temperatura in hipozmija oz. motnje vonja. Za postavitev diagnoze morata biti prisotna časovno sosledje z glavobolom ter lokacija glede na prizadeti sinus. Značilno je, da se poslabša v ležečem položaju, bolečina pa se tudi poveča ob pritisku ali perkusiji na obnosne sinuse (2).

Okvare temporomandibularnega sklepa

Vzroki za moteno delovanje temporomandibularnega sklepa so lahko poškodbe, premik diska, osteoartritis sklepa in prekomerna mobilnost sklepa. Ta glavobol je ponavadi enostranski, najbolj poudarjen za ušesom, ob masetru ali v področju senc. Lahko je topega, ostrega, stiskajočega ali zbadajočega karakterja. Sprožita ga premikanje sklepa in pritisk na sklep ali žvekalne mišice. Za postavitev diagnoze potrebujemo klinične in radiološke znake okvare sklepa, žvekalnih mišic in/ali povezanih struktur (2).

Glavobol zaradi zvišanega ali znižanega intrakranialnega tlaka

Idiopatsko intrakranialno hipertenzijo (IIH) brez papiledema je zelo težko ločiti od kronične migrene. Po študiji je imelo približno 40 % bolnikov z IIH pred tem migrenske napade, vendar so bili ponavadi ti glavobol hujši, utripajočega karakterja, bolnikom pa je bilo bolj slabo. Po karakterju glavobola jih je zelo težko ločiti od tenzijskega tipa ali migrenskega glavobola (3). Ob IIH so poleg glavobola najpogostejše opisane vidne obskuracije, utripajoč tinitus in dvojni vid (5).

Pri spontani intrakranialni hipotenziji je značilen ortostatski glavobol, ki pa se s časom lahko razvije v neortostatski kronični dnevni glavobol. Ta je lahko topega ali utripajočega karakterja, po intenziteti pa je blag do hud (3). Za glavobol je značilna slika MR glave s kontrastnim sredstvom, kjer se vidi obarvanje mening, v hujših primerih pa tudi obojestranski subduralni hematoma. Praviloma pomagata strog počitek in dobra hidracija, le v redkih primerih pa so potrebni kirurški posegi (5).

Hidrocefalus

Hidrocefalus lahko povzroči podobne simptome, kot je migrenska avra. Stenoza akvedukta lahko povzroči epizodične hude glavobole s prehodnimi izpadi vidnega polja (5).

Glavobol zaradi prekomerne rabe zdravil

Pri bolnikih, ki imajo pogoste glavobole, lahko pride do prekomerne uporabe analgetikov, kar lahko povzroči povratni kronični dnevni glavobol. Največje tveganje za razvoj tovrstnega glavobola je pri prekomerni rabi opioidnih analgetikov in kombiniranih praškov (aspirin, acetaminofen, kafein), zmerno tveganje je pri prekomerni rabi triptanov, najmanjše pa pri jemanju nesteroidnih antirevmatikov (NSAID). Zdravljenje je težavno, pogosto je potreben multidisciplinaren pristop (5).

Posnemovalci migrenske avre

Tranzitorna ishemična ataka (TIA)

Pri TIA gre za hkraten začetek nevrološke simptomatike, medtem ko pri migrenski avri pogosto vidimo postopen razvoj simptomov. Negativni vidni simptomi so bolj značilni za TIA, medtem ko so pozitivni vidni simptomi bolj verjetno migrenske etiologije. Kot migrenska avra se lahko javljajo le disfazija, prozopagnozija (motnja prepoznavanja obrazov), agnozija predmetov (motnja prepoznavanja predmetov), hemianopsija ali motnje spomina. Diagnozo postavimo na podlagi izključevanja, zato je ob tovrstnih simptomih treba opraviti ustrezno diagnostiko v smislu iskanja vzrokov kapi (3). Časovno praviloma simptomi trajajo podobno, največkrat 5–60 minut pri migrenski avri, oz. pri TIA lahko simptomi trajajo do 24 ur (5).

Epileptični napadi

Epileptični napadi zatilnega režnja lahko posnemajo migrensko avro z vidnimi halucinacijami, iluzijami in zmanjšano ostrino vida. Poleg tega imajo bolniki z epilepsijo pogosto postiktični migrenski tip glavobola. Epileptične halucinacije se razvijejo v nekaj sekundah in trajajo nekaj minut, medtem ko se migrenska avra razvije v nekaj minutah in traja praviloma do 60 minut. Pri epileptičnih napadih so vidne halucinacije pogosto barvne, cirkularne, medtem ko so pri migrenski avri brezbarvne in linearne. Pogosto jih je klinično težko razlikovati in potrebujemo iktalni EEG (elektroencefalograf) (1, 3).

Nevropatije

V 70 % se migrenska avra pojavlja s somatosenzornimi simptomi, v 24 % pa je po periferni razporeditvi. V primerih, ko gre za podaljšano avro in glavobol ni prominenten, se lahko migrenska avra zamenja tudi za periferno nevropatijo (1).

ZAKLJUČEK

Migrenski glavobol je s svojimi značilnostmi praviloma lahko prepoznati. Kadar imamo pri bolniku neznačilno, 'atipično' klinično sliko, je še vedno največja verjetnost, da gre za migrenski glavobol, vendar je prav, da pri teh bolnikih pomislimo tudi na posnemovalce migrene in opravimo ustrezno diagnostiko. Velikokrat vidimo tudi prekrivajoče se entitete, ki nam še toliko bolj otežujejo natančno opredeliti vrsto glavobola, zato lahko traja tudi več let do pravilne postavitve diagnoze. V opisanem prispevku smo hoteli spomniti na nekatere bolezni, ki so v klinični praksi najpogostejše zamenjane za migreno.

LITERATURA

1. Angus-Leppan H. *Migraine:mimics, borderlands and chameleons. Practical Neurology.* 2013; 13: 308–18.
2. Chou DE. *Secondary Headache Syndromes.* 24 (4, Headache). Continuum (Minneap Minn). 2018; 1179–91.
3. Evans RW. *Migraine Mimics. Headache.* 2015; 55(2): 313–22.
4. Žvan B, Zaletel M. *Glavobol v rafalih. Glavobol in obrazna bolečina. Diagnostično terapevtski povzetki nevroloških motenj in bolezni, Slovenska nevrološka doktrina,* 2003: 17–20.
5. Garza I, Swanson JW, Cheshire WP, et al. *Headache and Other Craniofacial Pain.* In: Daroff RB, Fenichel GM, Jankovic J, Mazziotta JC, eds. *Bradley's Neurology in Clinical Practice.* 6th ed. Philadelphia: Saunders Elsevier, 2012: p. 1703–44.
6. Goadsby PJ. *Unique Migraine Subtypes, Rare headache disorders, and Other Disturbances.* (4, Headache). Continuum (Minneap Minn). 2015; 21: 1032–40.
7. Evers S, Áfra J, Frese A, et al. *Cluster headache and other trigemino-autonomic cephalgias.* Gilhus NE, Barnes M, Brainin M, eds. *European Handbook of Neurological Managment.* Oxford, UK: Blackwell Publishing Ltd, 2010; 179–90.
8. Terrin A, Toldo G, Ermani M, et al. *When migraine mimics stroke: A systematic review. Cephalalgia.* 2018; 38(14): 2068–78.

IDIOPATSKA ZNOTRAJLOBANJSKA HIPO- IN HIPERTENZIJA IDIOPATHIC INTRACRANIAL HYPO AND HYPERTENSION

Marija Šoštarič Podlesnik

POVZETEK

Glavoboli v povezavi z znižanim in zvišanim znotrajlobanjskim tlakom spadajo v domeno obravnav nevrologov, realno so pogostejši, kot jih diagnosticiramo, in običajnih specifičnih značilnosti teh glavobolov pri kar pomembnem, vendar manjšinskem deležu bolnikov, ne najdemo. Ti bolniki lahko imajo pred pojavom glavobolov zaradi znižanega ali zvišanega znotrajlobanjskega tlaka primarne tipe glavobolov, katerih fenotipi so si lahko podobni. Bolniki z znotrajlobanjsko hipotenzijo lahko imajo tudi normalen tlak likvorja in normalne izvide slikovnih preiskav. V prispevku bom poskusila z vidika nevrologa poudariti pomembne diagnostične dejavnike, od anamneze in preiskav do laboratorijske diagnostike. V velikem deležu bolnikov se pojavlja pomembno prekrivanje simptomov znotrajlobanjske hipo- in hipertenzije ter primarnih glavobolov. Diagnostični kriteriji dobro in dovolj natančno opredeljujejo sindrom idiopatske znotrajlobanjske hipertenzije, medtem ko pri vsaj 25 % bolnikov z znotrajlobanjsko hipotenzijo ne odkrijemo patologije na slikovnih preiskavah in več kot polovica teh bolnikov nima izmerjenega znižanega tlaka likvorja. Napačna diagnoza vodi do pomembne morbiditete bolnikov ter neuspešnega in nepravilnega načina zdravljenja teh bolnikov.

Ključne besede: glavobol, hipertenzija, hipotenzija, likvorski tlak, magnetna resonanca, znotrajlobanjski tlak.

SUMMARY

Headache disorders attributed to low and high intracranial pressure are commonly encountered in headache neurologist. They occur more frequently than realized. Headaches resulting from intracranial pressure disorders have some defining characteristics, but some patients do not manifest typical features. Those headaches can resemble the phenotype of a primary disorder. Significant overlap is seen in the symptoms of high and low pressure disorders and in those of primary headache disorders. While the diagnostic criteria for pseudotumor cerebri syndrome accurately identify most patients with the disorder, at least 25 % of the patients with spontaneous intracranial hypotension have normal imaging, and over a half of the patients have a normal lumbar puncture opening pressure. Detailed history taking will often give clues that suggest a CSF pressure disorder. Misdiagnosis can lead to significant patient morbidity and inappropriate therapy.

Key words: cerebrospinal fluid pressure, headache, hypertension, hypotension, intracranial pressure, magnetic resonance.



UVOD – IDIOPATSKA ZNOTRAJLOBANJSKA HIPO- IN HIPERTENZIJA

V praksi se ugotavlja veliko podobnosti v kliničnih značilnostih znotrajlobanjskih hipo- in hipertenzijskih bolezenskih stanj. Poleg teh je veliko podobnosti tudi s primarnimi glavobolnimi stanji. Novonastale dnevne persistentne glavobole lahko najdemo pri obeh stanjih. Ni tipičnega fenotipa glavobola za katerekoli od stanj. Nočno zbujanje, poslabšanje pri pripogibanju navzpred ali Valsalvin manever so pomembni dejavniki, ki pa niso specifični. Dolgotrajne težave še dodatno znižujejo pomembnost preiskavnih metod, ki so pogosto nepovedne. V večini primerov sta glavna simptoma glavobol in druga nevrološka simptomatika, vendar vsaka od teh motenj lahko poteka asimptomatsko ali acefalgično (1).

IDIOPATSKA SPONTANA INTRAKRANIALNA HIPOTENZIJA (SIH)

Prevalenca znaša 1/50.000, letna incidenca pa 5/100.000 (2). SIH je pogostejša pri ženskah, tipično se pojavi v četrti ali peti dekadi, vendar lahko v katerikoli starosti. Pred postavitvijo diagnoze lahko trajajo težave več let, lahko tudi več dekad. Dejavniki, ki lahko pomembno vplivajo na razvoj SIH, so: Ehlers-Danlos in Marfanov sindrom ter degenerativno diskalno obolenje. Hiperobilnost pri teh motnjah je posledica podedovane motnje v sestavi vezivnega tkiva, kar je posledica napake kolagena. Posledično imajo ti bolniki pretirano gibljive velike in male sklepe, bolj raztegljivo in elastično kožo ter motnje mišično-skeletnega sistema, kar posredno povzroči šibkost dure, ki je bolj občutljiva in nagnjena k raztrganinam ter nastanku divertiklov, preko katerih se likvor izteka v epiduralni prostor (2). Vzroki so lahko tudi travma, duralna punkcija in različne nezahtevne (trivialne) ali vsakodnevne/običajne fizične aktivnosti (3). Najpogostejši simptom SIH je glavobol. Značilni tip glavobola je ortostatski glavobol, ki se poslabša v pokončni drži in izboljša ali izgine v ležečem položaju. Vzrok je vlek bolečinsko občutljivih struktur v cervikalnem in kranialnem delu (živčne korenine, meninge, ligamenti in vene), ki nastane v pokončnem položaju. Ni redko, da se pojavlja nočno bujenje in da so glavoboli bolj prisotni v ležečem položaju (paradoksni glavoboli) (4). Pojavnost glavobola je različna, lahko se pojavi takoj po posedanju/vstajanju ali pa kasneje preko dneva, lahko tudi ob skoraj vedno istem času. Lokacija in kakovost glavobolov sta variabilni, od nadležnih do povsem onespособljajočih. Pogosta je obojestranska okcipitalna bolečina, lahko so enostranski in kjerkoli v področju glave. Pogosta je sočasna bolečina v vratu in v trigeminalnem področju, kjer je lahko bolečina nevralgiiformna (5). Ortostatska komponenta lahko sčasoma izzveni.

Dejavniki, ki poslabšajo SIH in tudi hipertenzijo, so:

- kašljanje,
- kihanje,
- smejanje,
- dvigovanje bremen,
- sklanjanje,

- napenjanje (Valsalvin maneuver),
- seksualna in druga telesna aktivnost.

Poslabšanje ob Valsalvi se zdi paradokсно, vendar taki manevri lahko povečajo iztok likvorja skozi strgano spinalno duro.

Dejavniki, ob katerih se tak glavobol lahko izboljša:

- visoka nadmorska višina,
- kofein,
- blokada velikega okcipitalnega živca in mogoče tudi z injekcijami onabotulintoksin A (6, 7).

Druge značilnosti glavobola SIH so lahko:

- glavobol, oziroma bolečina v predelu prsnega koša in hrbta (»coat hanger«, v obliki »obešalnika«),
- fotofobija,
- diplopija,
- meglen vid,
- obrazna bolečina,
- neravnotežje,
- motnje sluha,
- tinitus,
- kognitivne motnje,
- hiperkinetične in hipokinetične motnje gibanja,
- galaktoreja,
- kolekcije subduralne tekočine in
- intrakranialna hemoragija.

Diagnoza

Ključ do diagnoze sta skrbna anamneza in klinični sum. Diagnozo lahko postavimo šele čez veliko let, ker se SIH lahko kaže na veliko nespecifičnih načinov in ker so lahko slikovne preiskave normalne. Nevrološki status je običajno normalen. Pri fundoskopiji se lahko pokažejo spontane venske pulzacije, ki lahko podprejo sum, niso pa vedno prisotne. Bolniki so pogostejše asteniki z dolgimi in vitkimi vratovi. Izboljšanje stanja po položaju Trendeleburga, to je 10–20 stopinj tilta z glavo navzdol, kar vzdržujemo 5–10 minut, močno nakazuje možnost SIH (8). Nujni del pregleda bolnika bi morala biti tudi ocena hiper mobilnosti sklepov.

Laboratorijske preiskave

Lumbalna punkcija je v pomoč pri diagnozi spontane intrakranialne hipotenzije le takrat, če odkrijemo nizek tlak likvorja (≤ 6 cm H₂O). V študiji, kjer so obravnavali 106 bolnikov z izpolnjenimi diagnostičnimi kriteriji glavobola v

sklopu SIH (Schievink and colleagues) (9), je imelo 34 % bolnikov tlak likvorja 6 cm H₂O ali manj, 45 % med 6 in 12 cm H₂O, 16 % med 12 in 20 cm H₂O ter 5 % več kot 20 cm H₂O (9, 10). Študija je pokazala, da ima večina bolnikov s SIH normalen tlak likvorja. V izogib postduralnemu »uhajanju« likvorja, ki lahko dodatno poslabša stanje, je treba za lumbalno punkcijo uporabiti iglo 24 – gauge. Zelo redko lahko SIH oponaša aseptični meningitis s limfocitno pleocitozo ali povišanimi beljakovinami v likvorju (11).

Slikovne preiskave možganov

Magnetna resonanca (MRI) možganov z uporabo kontrastnega sredstva (KS) je izborna slikovna preiskava v diagnostiki SIH in je patološka v 75 % primerov. Najbolje vidimo spremembe na sagitalnih rezih T1-obteženih sekvenc. Koronarni rezi lahko odkrijejo zadebelitev in obarvanost pahimening, kar nastane zaradi distenzije venskih sinusov (12).

Tipične ugotovitve so:

- povlek možganov navzdol povzroči, da so mali možgani spuščeni nižje kot normalno,
- povečanje hipofize in hiperemija,
- sploščitev sprednjega ponsa,
- izravnano optične kiazme,
- distenzija venskih sinusov,
- kolaps ventriklov,
- dilatacija venskih sinusov,
- spustitev (znižanje lege) in vtisnjenje (deformacija) mezencefalona,
- lahko se prikažejo tudi kolekcije subduralne tekočine, subduralni hematomi, tromboza venskih sinusov, reverzibilni vazokonstriktorski sindrom ali subarahnoidna krvavitev.

Povlek možganov navzdol pri MRI-slikah je lahko napačno interpretiran/ prepoznat kot Chiari malformacija tip 1, zaradi česar pride do nepotrebnega nevrokirurškega posega, ki lahko stanje pri bolniku še poslabša. Prav tako lahko dreniranje subduralnega hematoma brez ukrepanja na vzrok, to je SIH, povzroči ponovno, vendar fatalno subduralno krvavitev.

Slikovne preiskave spinalnega kanala

Namenjene so odkrivanju lokacije in morebitnega vzroka iztekanja likvorja, predvsem z namenom odločitve ter načrtovanja zdravljenja. Optimalno obravnavo lahko dosežemo le s pomočjo izkušenega nevrologa, in sicer predvsem ob uporabi ustreznih tehnik prikaza mesta iztekanja likvorja. Področja stanjšane in oslajljene dure omogočijo herniacijo arahnoidne skozi duralni defekt, kar omogoči izbočenje meninge, ki so nagnjene k raztrganju (13). Ti divertikli so lahko locirani vzdolž vseh živčnih koreninskih rokavčkov

in so običajno veliki ter nepravilnih oblik. Degenerativne spremembe, kot so osteofiti in kalcinirani protrudirani diskusi, lahko direktno raztrgajo duro, najpogosteje pa jih najdemo ventralno v spodnjem delu vratne in prsne hrbtenice (14). Anatomija izтока likvorja je lahko zelo kompleksna, iskanje lokacije pa praktično nedosegljivo, zlasti pri počasnem iztekanju likvorja ali pri venskih fistulah. Pri okrog 55 % teh primerov mesta izтока likvorja ni mogoče odkriti (15, 16). Pri hitro pretočnih iztekanjih likvorja se prikaže iztekanje kontrastnega sredstva, kjer pride do ekstrasvazacije v epiduralni prostor, ki obdaja tekalno vrečo. Uspeh zapiranja je večji pri počasi pretočnih kot hitro pretočnih iztekanjih likvorja.

Ugotavljanje lokacije iztekanja likvorja omogočajo tehnike slikanj, kot so:

- **Digitalna subtrakcijska mielografija**, ki omogoča prikaz iztekanja KS v aktualnem času. Slabost te preiskave je velika kompleksnost izvedbe, zahteva zelo izkušenega radiologa, popolnoma mirnega bolnika, zato je velikokrat potrebna splošna anestezija, izvaja se v katetrskem laboratoriju in ni široko razpoložljiva (10).
- **Spinalna MRI s T2-obteženimi sekvencami ter s supresijo maščobe**, kar je neinvazivna tehnika, ki dobro prikaže prisotnost hitro pretočnih iztekanj likvorja, ne prikaže pa lokacije. Slabosti so slaba prostorska resolucija, velik odstotek artefaktov in potreba po zelo homogeni supresiji maščobe (17). Poleg tega pa ta slikovna tehnika ni vključena v standardni MRI-software, kar zahteva dodatno programiranje.
- **Radionukleidna cisternografija z uporabo indija 111 (¹¹¹InDTPA)**, ki se ga vbrizga intratekalno, nato se snemajo slike po 1, 2, 4, 24 in včasih še 48 urah. Cisternografija ima skromno senzitivnost in specifičnost, sporna pa je tudi visoka cena označevalca. Možni so lažno pozitivni in lažno negativni rezultati (8).

Zdravljenje

Smiselno je poskusiti **konservativno zdravljenje**, ki pa je redko uspešno. Refraktarnost glavobolov SIH na specifično medikamentno zdravljenje je tisto, ki kaže, da so glavoboli v povezavi s SIH sekundarna motnja. Občasno se iztekanje likvorja lahko spontano ustavi. Strategije konservativnih ukrepov pri spontani intrakranialni hipotenziji so naslednje:

- počivanje v postelji,
- dvig spodnjega dela postelje (Trendelenburgov položaj),
- kofein, teofilin (pogosto uspešno pomaga, vendar povzroča anksioznost in insomnijo),
- abdominalni steznik,
- analgetiki,
- kortikosteroidi (2–4 tedne postopno nižanje terapije s prednizonom od 50 mg/dan (18)),
- blokada obeh velikih okcipitalnih živcev (19),
- prekomerno hidriranje,
- čas.

Terapija izbora je **epiduralni blood patch (EBP)** (epiduralni obliž s krvjo). Kri vzamejo iz periferne vene in jo injicirajo v spinalni epiduralni prostor. Včasih namesto avtologne krvi uporabijo fibrinsko lepilo. Smernic glede uporabe volumna krvi ali fibrinskega lepila ni, vendar je običajno svetovana količina 20 ml v enem postopku EBP. Injiciranje lahko poteka transforaminalno po 3 ml, oziroma 3–7 ml za vsako translaminarno injekcijo. Opisane so redke anafilaktične reakcije na fibrinsko lepilo pri večkratnih ponovitvah (20). Bolniki zgodaj po EBP občutijo izboljšanje, ki je lahko tudi trajno, v večini pa se z vsako terapijo doseže 30-% izboljšanje in so potrebne ponovitve postopka (21). Uspeh zdravljenja se lahko poveča s predhodno terapijo z acetazolamidom (250 mg oralno 18 in nato 6 ur pred posegom), in sicer z namenom zmanjšati volumen likvorja ter omogočiti dovolj prostora za večji volumen krvi v epiduralnem prostoru. Trendeleburgov položaj bolnika takoj po posegu omogoči, da se kri prerazporedi po čim večjem delu epiduralnega prostora (22).

Prognoza

Prognoza je ugodna, če je bil iztok likvorja (leak) uspešno saniran. Težava z iztekanjem likvorja se lahko ponovi in lahko se pojavijo druge lokacije leaka, še posebej pri bolnikih, ki imajo znana obolenja vezivnega tkiva. V tabeli 1 so zapisani veljavni diagnostični kriteriji spontanega iztekanja likvorja in intrakranialne hipotenzije.

Tabela 1: Diagnostični kriteriji spontanega iztekanja likvorja in intrakranialne hipotenzije.

A. Prikaz spinalnega iztekanja likvorja (lokacija ekstratekalnega likvorja)

Ali če kriterijem A ni zadoščeno

B. MRI glave pokaže spremembe intrakranialne hipotenzije (npr. prisotnost subduralne kolekcije tekočine, obarvanje pahimening, ali spustitev možganov) in prisotnost najmanj enega od naštetega:

1. Nizek tlak pri lumbalni punkciji (≤ 6 cm H₂O)
2. Spinalni meningealni divertikulum
3. Izboljšanje simptomov po epiduralnem blood patchu ali če niso prisotni kriteriji A in B

C. Prisotnost vseh ali najmanj dveh od naslednjih tipičnih značilnosti ob sicer tipičnih ortostatskih glavobolih:

1. Nizek tlak pri lumbalni punkciji (≤ 6 cm H₂O)
2. Spinalni meningealni simptomi
3. Izboljšanje simptomov po epiduralnem blood patchu

Izključeni so bolniki s simptomi po duralni punkciji ali druge penetrantne spinalne poškodbe. MRI = magnetno resonančno slikanje. Ponatisnjeno z dovoljenjem Schievink WI, et al, AJNR Am J Neuroradiol.5 © 2008 American Society of Neuroradiology.

IDIOPATSKA INTRAKRANIALNA HIPERTENZIJA

Idiopatska intrakranialna hipertenzija (IIH) je sindrom, za katerega ne odkrijemo nobenega sekundarnega vzroka, najpogosteje pa prizadene adipozne ženske v rodni dobi. IIH je del širšega pojmovanja sindroma pseudotumor cerebri, ki prizadene primarno otroke in mlade odrasle do 50. leta starosti. Do pubertete

se lahko pojavi enakomerno pri fantih in dekletih, nato prevladuje prizadetost žensk (23). Pri pseudotumor cerebri je znanih nekaj možnih sekundarnih vzrokov, kot so zunanji agensi, obstrukcija venskega obtoka, endokrine motnje, obstruktivne motnje spanja in poškodbe glave (24). **Pseudotumor cerebri lahko povzroči slepoto, zato sta zgodnja prepoznavna in zdravljenje zelo pomembna.** Glavobol je najpogostejši simptom in lahko traja še več let po normalizaciji tlaka likvorja ter po prenehanju drugih simptomov sindroma (25, 26). Papiloedem in zvišan tlak likvorja pri lumbalni punkciji (25 cm H₂O pri odraslih in 28 cm H₂O pri otrocih) sta nujni ugotovitvi v diagnostiki pseudotumor cerebri. Bolniki morajo imeti sicer normalno zavest, normalen MRI, vključno z velikostjo ventriklov, in normalen izvid likvorja. Če ni znakov papiloedema ali znakov okvare abducensa, je lahko diagnoza postavljena le na osnovi tipičnih kriterijev slikovnih preiskav.

Klinična slika

Glavobol je običajen, uveden simptom, prisoten v 80–90 % primerov. Po jakosti je lahko precej izražen, nima pa specifičnih karakteristik. V študiji Idiopathic Intracranial Hypertension Treatment Trial (IIHTT), kjer so prospektivno spremljali 165 bolnikov z novo odkritim papiloedemom in blagimi izpadi vidnega polja v sklopu IIH, je bil kot začetni simptom glavobol prisoten v 84 % (27). Po kriterijih mednarodne klasifikacije glavobolov *International Classification of Headache Disorders, Third Edition (ICHD-3)* (28) so bili fenotipsko glavoboli razdeljeni: migrena (52 %), verjetna migrena (16 %), tenzijski tip glavobola (22 %), verjetni tenzijski tip (4 %) in neklasificirani glavoboli (7 %). Frontalno bolečino (v obliki pritiska ali utripanja) je navajalo 68 % bolnikov, 39 % poleg te še okcipitalno lokacijo glavobola, 47 % dodatno okularno ali cervikalno bolečino. Precej velik delež bolnikov je poročal o simptomih, ki spremljajo običajno migreno – foto- in fonofobija, poslabšanje ob telesni aktivnosti, navzeja in bruhanje. Glavoboli so pri tej motnji na splošno hudi, onesposablajoči in heterogeni po fenotipu. Zgodba migrene je bila med bolniki v tej študiji v primerjavi s splošno populacijo dvakrat pogostejše prisotna. **Motnje vida** so pri IIH v obliki *epizod izgube vida na eno ali obe oči*, ki pa se pogosto pojavijo ob provokacijskih dejavnikih, kot sta npr. sklanjanje ali pripogibanje. Poročajo o kompletni izgubi vida na eno ali obe oči (»black out« ali »white out«), lahko gre za parcialno izgubo vida, kar opišejo kot megleni vid. Epizode trajajo nekaj sekund ali minut, kar je krajša doba kot pri tipični migrenski avri, pojavljajo pa se lahko večkrat dnevno. *Diplopija* je pri IIH binokularna, bolnik vidi dvojno pri gledanju na obe oči na daljavo, in ostaja konstantno prisotna. Izjemno redko se diplopija pojavlja brez sočasno ugotovljenega papiloedema. Scintilacijski skotomi so za IIH neobičajni, bliski svetlobe – *fotopsija* (flashes of light) – pa so pogostejši pri IIH kot migreni. Drugi simptomi IIH so lahko zelo podobni spontani intrakranialni hipotenziji. *Pulsatilni sinhroni tinitus* lahko nakazuje IIH, izguba sluha ali neprijetni občutki na višjih nadmorskih višinah (bolečina v vratu, vrtoglavica in bolečina v hrbtu) pa se lahko pojavljajo pri obeh motnjah.

Predolga izpostavljenost povišanemu intrakranialnemu tlaku v poteku sindroma IIH lahko povzroči erozijo kosti na bazi lobanje, kar je vzrok za empty sella ter rino- ali otorejo. Ruptura spinalnih divertiklov zaradi zvišanega intrakranialnega tlaka pa lahko vodi v spontano intrakranialno hipotenzijo, po zapiranju leaka pa nato nazaj v sindrom zvišanega tlaka (primer 6-2).

Diagnostika

Diagnoza IIH oziroma psevdotumor cerebri sindroma temelji na ugotovitvi papiloedema ali pareze abducensa, nevroloških slikovnih preiskav, izmerjenega povišanega tlaka likvorja med lumbalno punkcijo in normalnega izvida osnovnega likvorja. Stanje glede vida omogoča lažje odločitve glede načina zdravljenja.

Ocena vida: vsak bolnik z motnjo vida potrebuje pregled očesnega ozadja, pregled zenic glede morebitnega aferentnega pupilarnega defekta ali slabe/ počasne reakcije zenic, meritve vida za vsako oko posebej ter pregled očesnega ozadja. Bolniki s sumom na sindrom psevdotumor cerebri potrebujejo kompletno oftalmološko obravnavo s prikazom optičnih diskov in perimetrijo.

Slikovne preiskave: MRI možganov s kontrastnim sredstvom (KS) je preiskava izbora (29), ki lahko pokaže empty sella (na T1-obteženih sekvencah), razširjen perioptični subarahnoidni prostor, tortuoznost optičnih živcev, papiloedem – protruzija optičnega živca v odprtino vitree, razširjen foramen ovale (29). Hkrati se opravi tudi MR-venografija zaradi izključevanja možnosti, da bi šlo za trombozo venskih sinusov, oziroma da se ugotovi morebitna stenoza venskih sinusov. V primeru nedostopnosti ali kontraindikacije za MRI je indikacija za CT s KS in CT-venografijo (30).

Lumbalna punkcija (LP): je nujna v diagnostiki IIH. Zdravila, ki znižujejo tlak likvorja, je treba prenehati jemati 24–36 ur pred predvidenim posegom LP. Pravilna ocena tlaka likvorja je možna, če je bolnik ležeč na boku in s sproščeno iztegnjenimi spodnjimi udi (v primeru pokrčenih spodnjih udov je lahko tlak približno 1 cm H₂O višji) (31). Abnormna vrednost tlaka likvorja pri odraslih je 25 cm H₂O ali več (32). Indeks telesne mase (BMI) ima zanemarljiv vpliv na meritve tlaka likvorja, sedacija (preko nastanka hiperkapnije) in Valsalva manevri pa lahko pomembno zvišajo tlak likvorja (32). Anksioznost ali jok med LP lahko podvoji meritve tlaka likvorja. **Nobena študija ni podprla teorije, da bi olajšanje glavobola ob odtoku likvorja dokazovalo etiologijo IIH.** Ni dokazov, da bi bilo upravičeno pri LP odtočiti večje volumne likvorja, nasprotno, to lahko povzroči spinalne glavobole. Racionalno je odtočiti toliko likvorja, da se na koncu LP izmeri vrednost tlaka likvorja v srednjem dovoljenem/priporočenem območju.

Druga testiranja: potrebna je ocena morebitne obstruktivne motnje spanja (OSA). Vzrok so lahko tudi določena zdravila (tetraciklini, retinoidi, litij,

zdravljenje malignomov) ali pa bolezni (anemija, ščitnično obolenje, ledvično obolenje); pri ženskah je pomemben morebitni sočasni pojav policističnih ovarijev, kar zahteva endokrinološko obravnavo. Ena serija bolnikov z IHH pa je pokazala visok odstotek laboratorijskih abnormnosti, kot so: povišana vrednost CRP (51 %), trombofilija (31 %), povišana vrednost kortizola (29 %) in povišana vrednost laktat dehidrogenaze (LDH – 20 %) (33). V tabeli 2 so navedeni diagnostični kriteriji sindroma psevdotumor cerebri.

Tabela 2: Diagnostični kriteriji sindroma psevdotumor cerebri.

1. Zahtevane značilnosti sindroma psevdotumor cerebri
A. Papiloedem
B. Normalen nevrološki status, razen abnormnosti kranialnih živcev
C. Slikovne preiskave: normalni možgani brez znakov hidrocefalusa, mase ali strukturne lezije in brez abnormnega barvanja mening na MRI, z gadolinijem in brez njega, za tipične bolnike (ženske s prekomerno telesno maso) in MRI, z gadolinijem in brez njega, in magnetno resonančna venografija za ostale: če MRI ni na voljo ali je kontraindiciran, se lahko uporabi CT s kontrastnim sredstvom
D. Normalen izvid likvorja
E. Povišan tlak likvorja pri LP (≥ 25 cm likvorja pri odraslih in ≥ 28 cm likvorja pri otrocih) pri pravilno opravljeni LP
2. Diagnoza psevdotumor cerebri sindroma brez papiloedema
A. V odsotnosti papiloedema je diagnozo sindroma psevdotumor cerebri mogoče postaviti, če velja B–E od zgornjih navedb in če ima bolnik enostransko ali obojestransko parezo abducensa
B. V odsotnosti papiloedema ali pareze abducensa je mogoče posumiti na diagnozo sindroma psevdotumor cerebri, če veljajo B–E od zgornjih navedb in dodatno najmanj tri od naslednjih navedenih kriterijev iz slikovnih preiskav možganov:
i. Prazna sela
ii. Sploščenje zadnjega dela zrkla
iii. Napetost perioptičnega subarahnoidnega prostora z zvijuganjem optičnega živca ali brez
iv. Stenoza transversalnega venskega sinusa

CT = računalniška tomografija; MRI = magnetno resonančno slikanje. Diagnoza psevdotumor cerebri sindroma je definitivna, če so izpolnjeni kriteriji A–E. Diagnoza je verjetna, če so izpolnjeni kriteriji A–D, vendar je tlak likvorja nižji, kot je določeno za sigurno diagnozo. Ponatisnjeno z dovoljenjem Friedman DI, et al, Neurology.34 © 2013 American Academy of Neurology.

Zdravljenje

Asimptomatski papiloedem z normalnim vidom klinično sledimo, svetuje se znižanje telesne mase, če je to potrebno. Študija IIHTT (Idiopathic Intracranial Hypertension Treatment Trial) je pokazala učinkovitost acetazolamida, ki se je pokazal kot superioren nad placebom v izboljšanju vidnega polja, stopnje papiloedema, kakovosti vida in splošne kakovosti življenja. Medicinski program zdravljenja vključuje tudi znižanje telesne mase za vsaj 6 % (34). Acetazolamid so prejeli v začetnem odmerku 500 mg dnevno, razdeljeno v dva enaka odmerka, postopoma pa so dozo zviševali tudi do skupno 2000 mg dnevno, glede na potrebo oziroma toleranco bolnika. Včasih uporabijo tudi druge diuretike, ki sicer niso bili preizkušani v študiji IIHTT: furosemid, metazolamid, bumetanid

ali tiazidni diuretiki. Pri nosečnicah so uporabili acetazolamid v klinični praksi, medtem ko so bile sicer nosečnice izključene iz študije IIHTT (35).

Bolniki z bolj prizadetim vidom potrebujejo dodatna zdravljenja. Terapije vključujejo fenestracijo ovojnice optičnega živca, začasno lumbalno drenažo, ventrikuloperitonealno drenažo – VPD ali stentiranje stenoze venskih sinusov (36, 37, 38). Z dokazi podprta medicina za zdaj ne daje prednosti eni vrsti zdravljenja pred drugo, v letu 2018 pa se je začela randomizirana študija, ki bo preučevala morebitno prednost metod fenestracije ovoja optičnega živca, optimalne medikamentozne terapije in VPD (39, 40). Dodatna zdravljenja so potrebna za kontrolo glavobolov, vendar ne obstajajo z dokazi podprte smernice, ki bi kazale na vrsto izbora terapije, zato se uporablja enaka strategija kot pri kroničnih glavobolih. V profilaksi se največ uporabljajo topiramatin in zonisamid, ki tudi pomagata pri nižanju telesne mase ter imata blago karboanhidrazno aktivnost. Acetazolamid je na splošno dobro tolerirano zdravilo, lahko pa se pojavi simptomatska hipokarbija. Nekateri v IIHTT so bili zdravljeni tudi z amitriptilinom (do 50 mg/dan). Zdravila, ki vplivajo na višanje telesne mase, niso zaželeni. Nobenega pravila ni glede uporabe kortikosteroidov, ki lahko zvišajo telesno maso in lahko povečajo tveganje za trombozo venskih sinusov, njihova prekinitev pa lahko povzroči nasprotno intrakranialno hipertenzijo (41). Večina bolnikov bo potrebovala tudi akutna zdravljenja glavobolov, kjer se lahko uporabi indometacin, ki ima blag vpliv na nižanje tlaka likvorja, vendar lahko ima neugodne gastrointestinalne stranske učinke, ki omejujejo njegovo uporabo. Med nesteroidnimi protivnetnimi učinkovinami naj bi se uporabljalo tiste z daljšim trajanjem delovanja, kar zmanjšuje možnost pojava pretirane uporabe analgetikov. Med ta zdravila spadata npr. naproxen in diklofenak. Opioidi se uporabljajo redko in ne na daljši rok, triptani pa v primeru migrenoznih glavobolov (42).

Prognoza

Večina bolnikov ima dober izhod glede motenj vida, vendar pa se lahko pojavi pomembna izguba vida pri približno 10 % bolnikov (43). Slaba prognoza je bila v študiji IIHTT pri bolnikih:

- moškega spola,
- z visoko stopnjo papiloedema, kjer so bile vidne hemoragije optičnega diska,
- pogostimi prehodnimi motnjami vida,
- zmanjšano ostrino vida pri začetni obravnavi in
- zdravljenju, ki je temeljilo bolj ali manj na placebo, oziroma le na preprostih in nespecifičnih ukrepih (44, 45, 46).

Drugi slabi prognostični dejavniki so:

- anemija,
- renalna okvara,
- nekontrolirana sistemska hipertenzija in
- zvišani markerji vnetja.

Največja težava morbiditete teh bolnikov je vezana na glavobole, ki pomembno zmanjšujejo kakovost življenja.

ZAKLJUČEK

Spontana intrakranialna hipotenzija je v praksi poddiagnosticirana in bolniki lahko imajo glavobole desetletja, preden se ugotovi diagnoza. Skrbna anamneza glede pojava simptomov, povezanih z manjšo travmo, posturalno ali cirkandiano komponento, poslabšanje ob Valsalvinih manevrih in preverjanje sklepne hiper mobilnosti lahko pomembno prispevajo k hitrejši diagnostiki. Argumenti v prid morebitni SIH so tudi glavoboli, ki so od pojava vsakodnevni, refraktarni na vse ukrepe in jih ne moremo uvrstiti v noben fenotip glavobolov. Diagnostika in terapija zahtevata sodelovanje nevrologov, nevroradiologov in včasih nevrokirurgov. Lokacijo leaka (mesta iztekanja likvorja) pogosto ni mogoče ugotoviti, izziv pa sta tudi način in izbor zdravljenja.

Sindrom psevdotumor cerebri ter s tem povezan sindrom idiopatske intrakranialne hipertenzije (IIH) ostaja nevarno stanje grozeče izgube vida, ki je še vedno prepogosto ne dovolj hitro prepoznano stanje samo iz razloga, ker v akutni fazi ni bila opravljena fundoskopija. Vsi bolniki z glavoboli potrebujejo oftalmološko obravnavo. Nedavna študija v velikem nevro-oftalmološkem centru je pokazala, da je IIH pogosto pomanjkljivo diagnosticirana zaradi napačnih interpretacij preiskav fundusov. Pri obravnavi teh stanj se zahteva timski pristop več specialistov. Študija IIHTT je omogočila dokaze, ki v terapiji blagih motenj vida svetuje acetazolamid v dozah do 4 g/dan. Študija je tudi pokazala, da kontrola tlaka likvorja še ne omogoča tudi izboljšanja pojava glavobolov. Čakamo pa rezultate študije, ki naj bi dala dokaze v prid optimalne izbire zdravljenja, in sicer med optimalno medikamentno terapijo, fenestracijo optičnega živca ali ventrikuloperitonealno drenažo, kar je pomembno pri bolnikih z zmerno ali hudo okvaro vida.

LITERATURA

1. Fisayo A, Bruce BB, Newman NJ, et al. Overdiagnosis of idiopathic intracranial hypertension. *Neurology*. 2016; 86 (4): 341–50.
2. Graff-Radford SB, Schievink W. High-pressure headaches, low-pressure syndromes, and CSF leaks: diagnosis and management. *Headache*. 2014; 54 (2): 394–401.
3. Mokri B. Spontaneous intracranial hypotension (4 Headache). *Continuum (Minneapolis)*. 2015; 21 1086–108.
4. Lupo I, Salemi G, Fierro B, et al. Headache in cerebrospinal fluid volume depletion syndrome: a case report. *Funct Neurol*. 2006; 21 (1): 43–6.
5. Cheshire WP Jr, Wharden RE Jr. Trigeminal neuralgia in a patient with spontaneous intracranial hypotension. *Headache*. 2009; 49 (5): 770–3. doi:10.1111/j.1526-4610.2009.01403.x.

6. Niraj G, Critchley P, Kodivalasa M, Dorgham M. Greater occipital nerve treatment in the management of spontaneous intracranial hypotension headache: a case report. *Headache*. 2017; 57 (6): 952–5.
7. Mathew PG, Cutrer FM. Injecting under pressure: the pain of low CSF pressure headache responsive to botulinum toxin injections. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2014; 14 (9): 477.
8. Rozen T, Swidan S, Hamel R, et al. Trendelenburg position: a tool to screen for the presence of a low CSF pressure syndrome in daily headache patients. *Headache*. 2008; 48 (9): 1366–71.
9. Schievink WJ, Dodick DW, Mokri B, et al. Diagnostic criteria for headache due to spontaneous intracranial hypotension: a perspective. *Headache*. 2011; 51 (9): 1442–4.
10. Kranz PG, Tanpitukpongse TP, Choudhury KR, et al. How common is normal cerebrospinal fluid pressure in spontaneous intracranial hypotension? *Cephalalgia*. 2016; 36 (13): 1209–17.
11. Balkan I, Albayram S, Ozaras R, et al. Spontaneous intracranial hypotension syndrome may mimic aseptic meningitis. *Scand J Infect Dis*. 2012; 44 (7): 481–8.
12. Mokri B. Spontaneous low pressure, low CSF volume headaches: spontaneous CSF leaks. *Headache*. 2013; 53 (7): 1034–53.
13. Kranz PG, Amrhein TJ, Choudhury KR, et al. Time-dependent changes in dural enhancement associated with spontaneous intracranial hypotension. *AJR Am J Roentgenol*. 2016; 207 (6): 1283–7.
14. Beck J, Ulrich CT, Fung C, et al. Diskogenic microspurs as a major cause of intractable spontaneous intracranial hypotension. *Neurology*. 2016; 87 (12): 1220–6.
15. Sencakova D, Mokri B, McClelland RL. The efficacy of epidural blood patch in spontaneous CSF leaks. *Neurology*. 2001; 57 (10): 1921–3.
16. Luetmer PH, Schwartz KM, Eckel LJ, et al. When should I do dynamic CT myelography? Predicting fast spinal CSF leaks in patients with spontaneous intracranial hypotension. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2012; 33 (4): 690–4.
17. Kranz PG, Amrhein TJ, Choudhury KR, et al. Time-dependent changes in dural enhancement associated with spontaneous intracranial hypotension. *AJR Am J Roentgenol*. 2016; 207 (6): 1283–7.
18. Gentile S, Giudice RL, Martino PD, et al. Headache attributed to spontaneous low CSF pressure: report of three cases responsive to corticosteroids. *Eur J Neurol*. 2004; 11 (12): 849–51.
19. Uyar Türkyilmaz E, Camgöz Eryilmaz N, Aydın Güzey N, et al. Bilateral greater occipital nerve block for treatment of post-dural puncture headache after caesarean operations. *Braz J Anesthesiol*. 2016; 66 (5): 445–50.
20. Freeman ED, Hoelzer BC, Eldridge JS, et al. Fibrin glue to treat spinal fluid leaks associated with intrathecal drug systems. *Pain Pract*. 2014; 14 (6): 570–6.
21. Sencakova D, Mokri B, McClelland RL. The efficacy of epidural blood patch in spontaneous CSF leaks. *Neurology*. 2001; 57 (10): 1921–3.
22. Ferrante E, Arpino I, Citterio A, et al. Epidural blood patch in Trendelenburg position pre-medicated with acetazolamide to treat spontaneous intracranial hypotension. *Eur J Neurol*. 2010; 17 (5): 715–9.
23. Balcer LJ, Liu GT, Forman S, et al. Idiopathic intracranial hypertension: relation of age and obesity in children. *Neurology*. 1999; 52 (4): 870–2.
24. Friedman DI, Liu GT, Digre KB. Revised diagnostic criteria for the pseudotumor cerebri syndrome in adults and children. *Neurology*. 2013; 81 (13): 1159–65.
25. Friedman DI, Rausch EA. Headache diagnoses in patients with treated idiopathic intracranial hypertension. *Neurology*. 2002; 58 (10): 1551–3.
26. Wall M, Kupersmith MJ, Kiebertz KD, et al. The Idiopathic Intracranial Hypertension Treatment Trial: clinical profile at baseline. *JAMA Neurol*. 2014; 71 (6): 693–701.

27. Friedman DI, Quiros PA, Subramanian, et al. Headache in idiopathic intracranial hypertension: findings from the idiopathic intracranial hypertension treatment trial. *Headache*. 2017; 57 (8): 1195–1205.
28. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS). The international classification of headache disorders, 3rd edition. *Cephalalgia*. 2018; 38 (1): 1–211.
29. Bidot S, Saindane AM, Peragallo JH, et al. Brain imaging in idiopathic intracranial hypertension. *J Neuroophthalmol*. 2015; 35 (4): 400–411.
30. Ibrahim YA, Mironov O, Deif A, et al. Idiopathic intracranial hypertension: diagnostic accuracy of the transverse dural venous sinus attenuation on CT scans. *Neuroradiol J*. 2014; 27 (6): 665–70.
31. Rajagopal V, Lumsden DE. Best BETs from the Manchester Royal Infirmary. BET 4: does leg position alter cerebrospinal fluid opening pressure during lumbar puncture? *Emerg Med J*. 2013; 30 (9): 771–3.
32. Avery RA. Interpretation of lumbar puncture opening pressure measurements in children. *J Neuroophthalmol*. 2014; 34 (3): 284–7.
33. Pollak L, Zohar E, Glovinsky Y, et al. The laboratory profile in idiopathic intracranial hypertension. *Neurol Sci*. 2015; 36 (7): 1189–95.
34. NORDIC Idiopathic Intracranial Hypertension Study Group Writing Committee; Wall M, McDermott MP, et al. Effect of acetazolamide on visual function in patients with idiopathic intracranial hypertension and mild visual loss: the idiopathic intracranial hypertension treatment trial. *JAMA*. 2014; 311 (16): 1641–51.
35. Falardeau J, Lobb BM, Golden S, et al. The use of acetazolamide during pregnancy in intracranial hypertension patients. *J Neuroophthalmol*. 2013; 33 (1): 9–12.
36. Dinkin MJ, Patsalides A. Venous sinus stenting in idiopathic intracranial hypertension: Results of a prospective trial. *J Neuroophthalmol*. 2017; 37 (2): 113–21.
37. Mukherjee N, Bhatti MT. Update on the surgical management of idiopathic intracranial hypertension. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2014; 14: 438.
38. Jiramongkolchai K, Buckley G, Bhatti MT, et al. Temporary lumbar drain as treatment for pediatric fulminant idiopathic intracranial hypertension. *J Neuroophthalmol*. 2017; 37 (2): 126–32.
39. Lai LT, Danesh-Meyer HV, Kaye AH. Visual outcomes and headache following interventions for idiopathic intracranial hypertension. *J Clin Neurosci*. 2014; 21 (10): 1670–8.
40. Clinicaltrials.gov. Surgical idiopathic intracranial hypertension treatment trial (SIGHT) (NCT03501966) [citirano 2018 June 11]. Dosegljivo na: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03501966>.
41. Hardin JS, Ramakrishnaiah RH, Pemberton JD, et al. Idiopathic intracranial hypertension progressing to venous sinus thrombosis, subarachnoid hemorrhage, and stroke. *J Neuroophthalmol*. 2018; 38 (1): 60–4.
42. Godoy DA, Rabinstein AA, Biestro A, et al. Effects of indomethacin test on intracranial pressure and cerebral hemodynamics in patients with refractory intracranial hypertension: a feasibility study. *Neurosurgery*. 2012; 71 (2): 245–57.
43. Baheti NN, Nair M, Thomas Sv. Long-term visual outcome in idiopathic intracranial hypertension. *Ann Indian Acad Neurol*. 2011; 14 (1): 19–22.
44. Wall M, Thurtell MG; NORDIC Idiopathic Intracranial Hypertension Study Group. Optic disc haemorrhages at baseline as a risk factor for poor outcome in the Idiopathic Intracranial Hypertension Treatment Trial. *Br J Ophthalmol*. 2017; 101 (9): 1256–60.
45. Wall M, Falardeau J, Fletcher WA, et al. Risk factors for poor visual outcome in patients with idiopathic intracranial hypertension. *Neurology*. 2015; 85 (9): 799–805.
46. Chen JJ, Thurtell MJ, Longmuir RA, et al. Causes and prognosis of visual acuity loss at the time of initial presentation in idiopathic intracranial hypertension. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2015; 56 (6): 3850–9.



REVERZIBILNI CEREBRALNI VAZOKONSTRIKCIJSKI SINDROM IN PRIMARNI ANGIITIS OSREDNJEGA ŽIVČEVJA

REVERSIBLE CEREBRAL VASOCONSTRICTION SYNDROME AND PRIMARY ANGIITIS OF THE CENTRAL NERVOUS SYSTEM

Andrej Fabjan

POVZETEK

Reverzibilni cerebralni vazokonstriksijski sindrom (RCVS) in primarni angiitis osrednjega živčevja (PAOŽ) sta možganski vaskulopatiji, ki se ob tipični prezentaciji ločita po številnih značilnostih, pogosto pa je v klinični praksi njuno ločevanje zahtevno. Pravilna diagnoza je nujna, saj je terapija povsem različna. Prispevek podaja primerjavo značilnosti in izpostavlja razlike obeh entitet.

Ključne besede: kortikosteroidi, možganska angiografija, nenaden močan glavobol, primarni angiitis osrednjega živčevja, reverzibilni vazokonstriksijski sindrom.

SUMMARY

Reversible cerebral vasoconstriction syndrome (RCVS) and primary angiitis of the central nervous system (PACNS) are cerebral vasculopathies that can be easily differentiated when presentation is typical, but are often difficult to diagnose in clinical practice. However, correct diagnosis is imperative as treatments differ greatly. This article compares clinical features and points out differences in both entities.

Key words: cerebral angiography, corticosteroids, primary angiitis of the central nervous system, reversible cerebral vasoconstriction syndrome, thunderclap headache.

UVOD

Reverzibilni cerebralni vazokonstriksijski sindrom (RCVS) je klinično-radiološki sindrom, ki povezuje nenaden močan glavobol (NMG) z difuznimi segmentnimi zožitvami možganskih žil, s pridruženimi drugimi nevrološkimi simptomi in znaki ali brez njih, in ki spontano izzveni v enem do treh mesecih (1). Zaradi številnih podobnosti s kliničnimi in radiološkimi značilnostmi primarnega angiitisa osrednjega živčevja (PAOŽ) je njuno ločevanje v praksi lahko zahtevno, kljub temu pa nujno zaradi povsem različnega zdravljenja (2). Pričujoči prispevek na podlagi pregleda literature podaja glavne značilnosti obeh entitet in v pomoč kliniku izpostavlja njune glavne razlike.

REVERZIBILNI MOŽGANSKI VAZOKONSTRIKCIJSKI SINDROM (RCVS)

Epidemiologija RCVS

RCVS je najpogostejši vzrok NMG pri bolnikih brez anevrizmatske subarahnoidne krvavitve in je najpogostejši vzrok ponavljajočega se NMG (3). Podatki serij bolnikov v različnih specializiranih ustanovah po svetu kažejo, da je RCVS vzrok NMG v 8,8–45,8 % primerov (4, 5). Pri azijskih bolnikih z NMG ob spolnem odnosu je bil RCVS odkrit v 60 % (6). Pojavi se lahko v kateri koli starosti, tudi pri otrocih, pri čemer je srednja starost pojava približno 40 let (3). Pogostejši je pri ženskah, in sicer v razmerju 2–3 : 1 (v nekaterih raziskavah celo 10 : 1) (3). Pri ženskah se v povprečju pojavi v peti dekadi, pri moških pa v četrti (3).

Patofiziologija RCVS

RCVS je verjetno heterogen sindrom, ki združuje različne patofiziološke mehanizme, vsem pa je skupna prehodna disregulacija intrakranialnega arterijskega žilnega tonusa, izzvana s specifičnim sprožilcem (3). Točen mehanizem je neznan, predvideva pa se, da je povezan s pretirano aktivnostjo perivaskularnih avtonomnih živčnih vlaken, endotelno disfunkcijo in oksidativnim stresom (3). Hipoteza pretirane simpatične aktivnosti je podkrepljena z najdbami povišanih kateholaminov, pojavom RCVS pri bolnikih s tumorji, ki izločajo kateholamine, ter dejstvom, da nekateri pogosti sprožilci RCVS povišajo nivo aktivnosti simpatika (napor, spolni odnos, Valsalvin maneuver, čustva) (3). Na endotelijsko disfunkcijo kažeta zmanjšana količina endotelijskih progenitornih celic v krvi pri bolnikih z RCVS in pogost sočasen pojav sindroma posteriorne reverzibilne encefalopatije (PRES) (3). Na oksidativni stres v patofiziologiji RCVS se sklepa, ker je v urinu bolnikov povišan 8-iso-prostaglandin F_{2α}, marker oksidativnega stresa, ki je hkrati tudi močan vazokonstriktor, njegov nivo pa je sorazmeren z izraženostjo vazokonstrikcije (7).

Bolniki z RCVS imajo višjo incidenco žilnih anomalij, kot so arterijske disekcije, anevrizme in kavernomi (8). Pridružene žilne anomalije so večinoma asimptomatske, njihova prisotnost pa je skladna s hipotezo generalizirane vaskulopatije s subtilnimi ultrastrukturnimi spremembami žilne stene, ki bi lahko bile vzrok tako razvoju omenjenih anomalij kot povečani dovzetnosti posameznikov za RCVS (8).

Sprožilni dejavniki RCVS

Pri približno 50 % bolnikov z RCVS najdemo v anamnezi sprožilne dejavnike (9). Najpogostejša je izpostavitve vazoaktivnim snovem, kot so adrenergični agonisti, selektivni inhibitorji privzema serotonina, inhibitorji monoaminske

oksidaze, inhibitorji privzema serotonina in noradrenalina, ergojevi derivati, triptani ter prepovedane snovi, npr. amfetamini in kokain (9). Časovni zamik med izpostavitvijo vazoaktivni snovi in pojavom RCVS je lahko nekaj dni do nekaj mesecev, in sicer lahko do RCVS pride že po prvi izpostavitvi, šele ob dolgoročni uporabi ali ob predoziranju (9). Med drogami so sprožilci tudi nikotinski pripravki (obliži in elektronske cigarete), LSD, popivanje in marihuana. Sprožilci so lahko intravenski imunoglobulini, eritropoetin in krvne transfuzije, ter imunosupresivi, kot je takrolimus (10).

Znana je povezava med porodnim in poporodnim obdobjem ter pojavom RCVS, pri čemer naj bi vlogo igrali povišani pro- in antiangiogeni faktorji, kot so placentni rastni faktor, topni receptor placentnega rastnega faktorja in endoglin, ki povzročajo tudi eklampsijo (11). K vsaj tretjini primerov RCVS v poporodnem obdobju prispeva kombinacija dejavnikov, kot je izpostavitve vazokonstriktorjem ob epiduralni anesteziji, poporodni krvavitvi, inhibiciji laktacije ali depresiji (3).

RCVS je bil opisan tudi pri avtoimunih boleznih, kot sta antifosfolipidni sindrom in trombotična trombocitopenična purpura, ter nekaterih drugih stanjih, kot so hiperkalcemija, porfirija, avtonomna disrefleksija in zastrupitev s fenitoinom (3).

Klinične značilnosti RCVS

NMG je glavna klinična značilnost RCVS in je definiran kot nenaden neznosen glavobol, ki doseže maksimalno intenziteto v manj kot 60 sekundah ter je podoben glavobolu pri razpoku anevrizme (1). V 75 % primerov je to edini nevrolški simptom pri RCVS (12). Tipično je obojestranski (vendar lahko enostranski) in se začne v zatilju ter širi navzpred. Pogosto ga spremljajo povišan krvni tlak, slabost, bruhanje, fonofobija in fotofobija (12). Bolniki z RCVS, ki imajo migreno, opišejo, da se glavobol od običajnega migrenskega razlikuje po lokaciji, jakosti in kakovosti (11). Glavobol ima nihajoči potek, tipično izzveni v nekaj urah ter se nato kot NMG pojavlja od enega do treh tednov (11). Ponovitve glavobola so pogostejše ob stresu, spolnem odnosu, kopanju, kašljanju, napenjanju in spremembi položaja telesa (11). Med akutnimi epizodami lahko ostaja blažji glavobol.

Med drugimi kliničnimi prezentacijami ali posledicami RCVS so kortikalna subarahnoidna krvavitve v 30–34 %, žariščni nevrolški izpadi v 8–43 %, PRES v 9–38 %, ishemična kap v 6–39 % (navadno v razvodnih področjih), epileptični napadi v 1–17 %, poleg tega pa še encefalopatija, spremenjena zavest, druge intrakranialne krvavitve in prehodni ishemični napadi (12). Hemoragični zapleti in PRES se tipično pojavijo v prvem tednu, ishemična možganska kap pa kasneje, večinoma v drugem in tretjem tednu po nastopu RCVS (11).

Subarahnoidna krvavitev je najpogostejša intrakranialna krvavitev pri RCVS, in sicer je navadno žariščna in omejena v površinske brazde ob možganskih konveksitetah (12). Lahko je bilateralna in jo na CT glave zgrešimo v do 50 % primerov, boljše občutljivost ima MR (12). Negativna je lahko tudi lumbalna punkcija (11). Pri RCVS se v 6–20 % pojavi tudi intraparenhimska krvavitev, ki je običajno unilateralna in lobarna, ter subduralni hematoma (11).

Med žariščnimi nevrološkimi izpadi pri RCVS so najpogostejše motnje vida, sledijo senzorični simptomi, disfazija in motorični izpadi (12). Večinoma nastanejo nenadno kot prehodne ishemične motnje in podobno kot slednje večinoma povzročijo negativne nevrološke znake, občasno pa se kažejo podobno kot migrenska avra (12). Prehodni žariščni izpadi večinoma trajajo od ene minute do štiri ure, če pa trajajo več kot 24 ur, običajno postanejo trajni (11).

RCVS in PRES sta si zelo podobna v kliničnih in radioloških značilnostih (11). PRES je klinični in radiološki sindrom, ki se kaže z glavobolom, motnjami vida, epileptičnimi napadi ter slikovnimi najdbami, kot so edem možganskega korteksa in subkortikalne beline, najpogostejše v okcipitalnem in posteriornem parietalnem predelu, pri čemer pa so lahko prizadeti tudi drugi predeli možganov. Področja edema so pogosto reverzibilna, občasno pa napredujejo v citotoksični edem in infarkt (11). Podoben edem se pojavi pri 9–38 % bolnikov z RCVS (11). PRES in RCVS se pojavita v podobnih okoliščinah, kot so aplikacija intravenskih imunoglobulinov, sindrom Guillain-Barré, imunosupresija, transplantacija izvornih celic, transfuzija krvi ali septični šok (11). Glede na podobnosti pri obeh sindromih je možno, da sta oba del spektra kliničnih manifestacij skupnega patofiziološkega mehanizma motnje endotelne funkcije in žilnega tonusa (11).

Čeprav se nekateri bolniki z RCVS kažejo z generaliziranimi epileptičnimi napadi, pa ti redko vztrajajo in dolgotrajna epileptična terapija večinoma ni indicirana (11). Arterijska hipertenzija je pogosta v akutni fazi RCVS, vendar ni jasno, ali je posledica bolečine, odziv na možgansko vazokonstrikcijo, druga manifestacija sindroma, v nekaterih primerih pa morda celo njegov vzrok (11). Disekcija vratnih arterij je lahko prisotna pri bolnikih z RCVS, zato jo je treba izključevati ob prisotnosti bolečine v vratu ali ob teritorialni ishemični možganski kapi (12).

Radiološke značilnosti

Diagnoze RCVS ni mogoče potrditi brez dokaza vazokonstrikcije možganskih arterij (1). Navadno gre za difuzne segmentne zožitve možganskih žil, ki se od nastopa simptomov spreminjajo tako po jakosti kot lokaciji, vendar ne trajajo več kot tri mesece (slika 3) (13, 14). Značilno je centripetalno širjenje vazokonstrikcije, od manjših kortikalnih arterij do večjih arterij na bazi lobanje, kar je verjetno vzrok za negativne izvide CT- in MR-angiografskih preiskav ob

nastopu NMG, saj omenjene preiskave slabo prikažejo distalne arterijske veje (15). Pri do 30 % bolnikov je MR-angiografija negativna do 10 dni po nastopu NMG (15). Ob močnem kliničnem sumu na RCVS je zato treba slikovno preiskavo ponoviti po nekaj dneh. CT- in MR-angiografija imata podobno občutljivost za dokaz žilnih zožitev, vendar nižjo kot katetrsko angiografija, predvsem pri prikazu distalnih arterijskih vej (3). V povprečju je vazokonstrikcija na MR-angiografiji najbolj izražena 16 dni po nastopu simptomov (3).

Pri 12–81 % bolnikov z RCVS lahko najdemo lezije možganskega parenhima, in sicer večinoma eno od treh vrst prej omenjenih možganskih kapi (kortikalna subarahnoidna krvavitev, intraparenhimska krvavitev ali ishemična možganska kap) ali pa možganski edem (slika 1) (12, 14). Slednji ima podobno razporeditev kot pri PRES (11).

Tabela 1: Diagnostični kriteriji RCVS (1, 13).

Kriterij
Akuten in močan glavobol (pogosto nenaden močan glavobol, ki nastane < 1 min. in traja > 5 min.), ki se lahko ponavlja, z žariščnimi nevrološkimi izpadi ali epileptičnimi napadi ali brez njih
Glavobol je sprožen s tipičnim sprožilcem: spolna aktivnost (tik pred orgazmom ali ob njem), napor, manever po Valsalvi, čustva, kopanje, sklanjanje
Monofazen potek bolezni brez novih simptomov po enem mesecu
Segmentna vazokonstrikcija možganskih arterij, ki jo dokažemo z angiografijo (CT, MR ali katetrsko)
Izključitev subarahnoidne krvavitve zaradi razpoka anevrizme
Normalen ali skoraj normalen izvid lumbalne punkcije (proteini < 1,0 g/l, levkociti < 15/mm ³ , normalna glukoza)
Popolna ali izrazita normalizacija arterijske svetline na kontrolni angiografiji (CT, MR ali katetrski), opravljeni 12 tednov po nastopu kliničnega sindroma, pri čemer lahko do izboljšanja pride že prej

Potrjen RCVS – zgornji kriteriji in potrjena normalizacija žilne svetline s kontrolno angiografijo; **verjeten RCVS** – če je žilna svetlina na prvi angiografiji normalna in sta prisotni vsaj dve epizodi značilnega glavobola (močan glavobol, ki nastane v < 1 min. in traja > 5 min.) ter vsi drugi zgornji kriteriji.

Zdravljenje RCVS

Zdravljenje je osnovano na opazovalnih retrospektivnih raziskavah in večinoma cilja na razrešitev vazokonstrikcije (11). Uporabljajo se antagonisti kalcijevih kanalov, kot so verapamil in nimodipin, ki zmanjšajo glavobol, vendar pa ni bilo dokazano, da bi vplivali na izraženost vazokonstrikcije (11). Nimodipin se uporablja v enakem odmerku kot pri anevrizmatski subarahnoidni krvavitvi, terapija pa običajno traja 4–12 tednov (3). V rezistentnih primerih se uporabljajo inhibitor fosfodiesteraze milrinon in prostaciklini (3). V hudih primerih so bili milrinon, nimodipin, verapamil in prostaciklini uporabljeni intraarterijsko, enako tudi balonska angioplastika, vendar brez jasnega ugodnega učinka (3). Opisana je tudi uspešna intravenska uporaba magnezijevega sulfata pri RCVS v poporodnem obdobju (3). Med priporočili zdravljenja so aktivno

iskanje in odstranjevanje sprožilnih dejavnikov, kot so vazoaktivna zdravila, ter simptomatsko zdravljenje z analgetiki, antihipertenzivi in antiepileptiki. Zdravljenje arterijske hipertenzije naj sledi priporočilom za ishemično možgansko kap, pri čemer se je treba izogibati hipotenziji, ker ta lahko vodi v razvodne infarkte (3). Kortikosteroidi lahko poslabšajo klinični potek in se odsvetujejo, kar je pomemben dejavnik pri odločanju o terapiji v nejasnih primerih, kjer je diferencialna diagnoza vaskulitis (10).

PRIMARNI ANGIITIS OSREDNJEGA ŽIVČEVJA

Primarni angiitis osrednjega živčevja (PAOŽ) je redek in slabo razumljiv vaskulitis, omejen na majhne in srednje velike leptomeningealne ter parenhimske arterije možganov in hrbtenjače (16). V literaturi ga lahko označujejo tudi drugi izrazi, kot so neinfekcijski ali idiopatski granulomatozni angiitis osrednjega živčevja (OŽ), gigantocelični arteritis OŽ, izolirani angiitis OŽ ali benigna angiopatija OŽ (16). Poročila o prvih primerih v 50. letih 20. stoletja so pogosto kazala na fatalno bolezen, pri čemer se je diagnoza postavila šele ob avtopsiji (16). Po uspešni uporabi kortikosteroidov in drugih imunomodulatorjev se je prognoza PAOŽ izboljšala, diagnoza pa se običajno postavi z uporabo biopsije in angiografije (16).

Epidemiologija PAOŽ

Bolezen je zelo redka, in sicer je bila edina epidemiološka raziskava opravljena v okraju Olmsted v ameriški zvezni državi Minnesota, kjer je bila incidenca ocenjena na 2,4 primera na milijon oseb-let (17). Pojavnost pri moških in ženskah je podobna, mediana starosti ob diagnozi pa je 50 let, pri čemer je polovica bolnikov ob diagnozi starih med 37 in 59 let (16).

Patofiziologija PAOŽ

Vzrok in patogeneza PAOŽ sta neznana. Nekateri menijo, da bolezen sproži okužba, pri čemer se kot možne sprožilce omenja široka paleta nevrotropnih infektivnih patogenov, še posebej virus varicella zoster (18). Ker je nekatere izmed njih težko dokazati tudi na histopatoloških preiskavah, je verjetno, da je kar nekaj primerov PAOŽ v resnici sekundarnih infektivnih vaskulitisov (19). Histopatološke preiskave kažejo na prizadetost srednjevelikih arterij in majhnih žil OŽ, tako arteriol, kapilar kot tudi venul parenhima in leptomening. Pojavljajo se granulomatozni, limfocitni in nekrotizirajoči histopatološki vzorci (16).

Nevrološke motnje so posledica ishemije ali krvavitve (2). Ishemija je verjetno posledica kombinacije žilne zožitve in obstrukcije zaradi vnetja žilne stene, povečane nagnjenosti k strjevanju krvi zaradi povišane ravni vnetnih citokinov

ter disfunkcije žilnega tonusa (2). Vnetje lahko privede do razkroja žilne stene in krvavitve (2).

Klinične značilnosti PAOŽ

Klinične značilnosti PAOŽ so nespecifične in povezane z večžariščno razporeditvijo žilnih lezij, zaradi česar je diagnoza otežena (2). Nastop klinične slike je navadno postopen in progresiven, občasno pa nenaden. Najpogostejše se kot prvi znaki pojavijo glavobol, motnja kognicije in žarišni nevrološki izpadi ali kapi (2). Redko so možni tudi epileptični napadi (19). Prizadetost hrbtenjače je v približno 5 % pridružena prizadetosti možganov, le zelo redko je edina začetna manifestacija PAOŽ (16).

Glavobol je najpogostejši simptom, in sicer se pojavi v 60 % primerov (19). Ob PAOŽ se pojavijo različne vrste glavobola, tudi NMG, tipičen pa je subakutni, blag, difuzen in tiščoč (2).

Krvne preiskave so pri PAOŽ običajno normalne, vključujoč revmatološke teste (16). Bistvenega pomena je odkrivanje okužb, ki lahko posnemajo PAOŽ. Analiza likvorja je običajno nenormalna in kaže blago pleocitozo, povišane proteine ter povišan odpiralni tlak (2). Likvor je nenormalen pri do 90 % bolnikov z biopsijsko potrjenim PAOŽ in normalen pri približno 40 % bolnikov z angiografsko postavljeno diagnozo (2).

Radiološke značilnosti PAOŽ

Slikovne preiskave so kritične pri obravnavi bolnika z možnim PAOŽ, vendar so najdbe nespecifične. Značilne angiografske najdbe so izmenjujoči se segmenti zožitev in normalnega ali povečanega premera žilne svetline ter arterijske okluzije v intrakranialnih karotidnih arterijah, bazilarni arteriji in angiografsko vidnih segmentih sprednje, srednje in zadnje možganske arterije (slika 3) (14). Zožitve so še posebej sumljive, če so asimetrične, iregularno iregularne, žilne prekinitve pa številne in obojestranske (16). Možno je, da so v nekaterih primerih PAOŽ spremembe omejene na majhne arterije, ki jih angiografske tehnike ne prikažejo, zato normalen angiografski izvid ne izključuje PAOŽ (16). Poleg tega so podobne angiografske spremembe prisotne ob prizadetosti OŽ pri sistemskih vaskulitidih in nekaterih nevaskulitičnih stanjih, kot je RCVS (16).

V skoraj vseh primerih je najti nenormalnosti na MR glave (slika 2) (14). Najdemo lahko možganske infarkte, kontrastno obarvanje parenhimskih žarišč in leptomening, intrakranialne krvavitve, tumorjem podobne mase ter hiperintenzivna področja na FLAIR in T2-obteženem slikanju. Najpogostejši so možganski infarkti, ki jih dokažemo v približno 60 % primerov (14). Običajno so številni in obojestranski ter pogosto zajemajo korteks in subkortikalne regije. Bolj specifična je občasna najdba zadebelitev velikih žil z ektramuralno

ojačitvijo signala na MR-prikazu žilne stene (14, 16, 20). Parenhimske spremembe so pogosto bolj izražene kot spremembe na angiografiji, kar je verjetno posledica slabe občutljivosti angiografskih metod za prikaz drobnih vej možganskih arterij (2).

Tabela 2: Diagnostični kriteriji PAOŽ (16).

Kriterij
Klinični kriterij – anamneza in klinična slika pridobljenega nevrološkega izpada, ki ga ne moremo pojasniti po temeljiti izključitvi drugih bolj verjetnih vzrokov
Slikovni/histopatološki kriterij – dokaz klasičnih angiografskih ali histopatoloških značilnosti angiitisa osrednjega živčevja
Kriterij izključitve – ni znakov sistemskega vaskulitisa ali katerega koli drugega stanja, ki bi lahko povzročilo takšne angiografske ali patološke spremembe
Potrjen PAOŽ: vsi kriteriji, pri čemer je diagnoza potrjena z biopsijo; verjeten PAOŽ: vsi kriteriji, vendar diagnoza ni potrjena z biopsijo, prisotni pa so značilen angiogram, tipičen izvid likvorja in značilne spremembe na MR glave.

Zdravljenje PAOŽ

Zdravljenje je osnovano na majhnih retrospektivnih raziskavah in ekspertnih mnenjih, zaradi majhne prevalence bolezni pa tudi ni pričakovati kakovostnih randomiziranih prospektivnih raziskav. Uporabljajo se terapevtske strategije, ki so uspešne pri drugih vaskulitisih. V eni izmed kohortnih raziskav na 101 bolniku je uporaba kortikosteroida sama ali v kombinaciji s ciklofosfamidom dosegla podobno ugoden učinek pri večini (81 %) bolnikov (17). Z uporabo kortikosteroida je zato treba začeti čim prej po postavitvi diagnoze, in sicer je običajni odmerek prednizona 1 mg/kg na dan (16). Dodatno zdravljenje s ciklofosfamidom v trajanju 3–6 mesecev lahko hitreje inducira remisijo in s tem zmanjšanje stranskih učinkov dolgotrajne uporabe kortikosteroida, podobno kot je praksa pri zdravljenju drugih vaskulitisov (16). Najbolj resni stranski učinki ciklofosfamida so okužba, karcinom (še posebej karcinom mehurja) in neplodnost, zato nekateri za vzdrževanje remisije priporočajo razmislek o uporabi manj toksičnih imunosupresivov, kot sto azatioprin, metotreksat in mikofenolat mofetil (16).

Pri bolnikih s hudim ali progresivnim PAOŽ se uporablja intravenska pulzna terapija z metilprednizolonom (1 g na dan, 3–5 dni) v kombinaciji s ciklofosfamidom, čeprav ni pravih dokazov, da so intravenski pulzi metilprednizolona bolj učinkoviti kot oralni prednizon. Poročajo tudi o primerih uspešne uporabe zaviralcev faktorja tumorske nekroze α (TNF- α) infliksimaba in etanercepta (21). Glede na uspehe zaviralca limfocitov CD20+ rituksimaba pri zdravljenju Wegenerjeve granulomatoze z manifestacijo v OŽ je tudi pri PAOŽ vredno razmisliti o uporabi tega (16). Vsi bolniki naj bi prejeli tudi profilakso proti osteoporozi in okužbi s *Pneumocystis jirovecii* (16).

Agresivnost terapije določajo klinične, laboratorijske in radiološke značilnosti PAOŽ (16). Bolniki z bilateralno prizadetostjo velikih žil in hitro progresivno boleznijo s številnimi ponavljajočimi se infarkti potrebujejo hitro uvedbo agresivne terapije, čeprav izkušnje kažejo, da je pri njih odziv na terapijo slab in je bolezen kljub temu pogosto fatalna (16). Nasprotno pa imajo bolniki s prizadetostjo malih žil ob negativnem angiogramu, leptomeningealno ojačitvijo signala na MR ter pozitivno biopsijo dober in hiter odziv na zdravljenje, ki se običajno konča z ugodnim nevrološkim izidom (16). Pri teh bolnikih je sprva smiselna uporaba monoterapije s kortikosteroidom, imunosupresiv pa se lahko doda ob kliničnem, radiološkem ali laboratorijskem poslabšanju in znakih nezadostnega odziva na monoterapijo (16). Bolniki s PAOŽ in možgansko amiloidno angiopatijo imajo lahko dober odziv na monoterapijo s kortikosteroidom, pogosto pa je treba dodati ciklofosfamid (16). Bolniki s tumorjem podobnimi lezijami imajo boljši odziv na kombinirano terapijo kot na monoterapijo s kortikosteroidom (22). Relapsi ob uspešni terapiji so relativno redki, v eni izmed raziskav je do tega prišlo pri 26 % bolnikov (17).

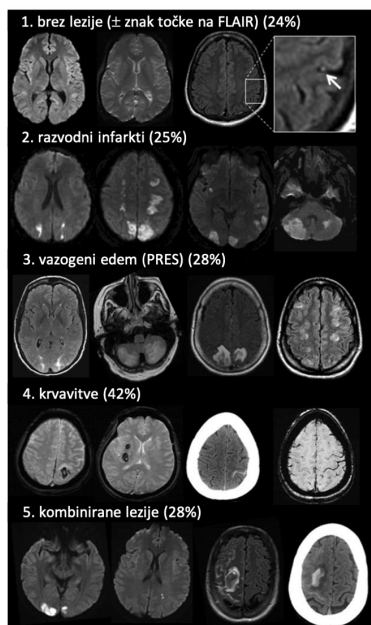
PRIMERJAVA RCVS IN PAOŽ

Obe diagnozi imata številne podobnosti. Predvsem težje oblike RCVS se v klinični praksi pogosto vodijo kot PAOŽ, saj se značilnosti, kot so glavobol, možganske kapi, epileptični napadi in angiografske nepravilnosti, pojavljajo pri obeh (3). V teh primerih se v akutni fazi pogosto postavi diagnoza PAOŽ, zaradi česar je lahko bolnik izpostavljen nepotrebnim biopsijam in imunosupresivom. Slednji, predvsem kortikosteroidi, pa lahko pri RCVS poslabšajo potek (10).

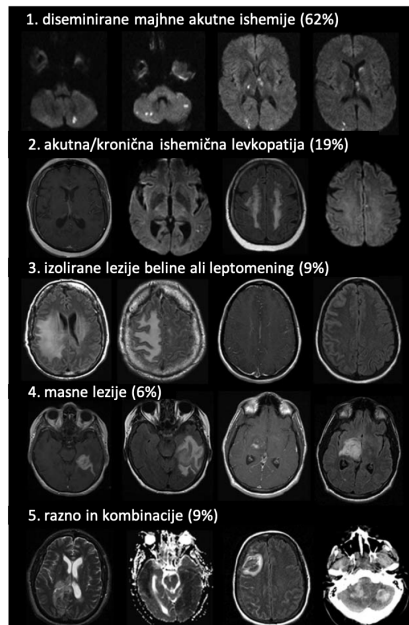
RCVS ima monofazni potek in ob nastopu značilen eksploziven glavobol, ki se ponavlja, epizode pa izzvenijo v enem mesecu (3). Za RCVS sumljiva je tudi anamneza sprožilnega dejavnika, kot je porod ali izpostavljenost vazoaktivni substanci, pred nastopom bolezni ali ob njem (12). Začetek bolezni je pri PAOŽ bolj postopen in neznačilen, bolezen pa je progresivna, po zdravljenju pa je potek lahko monofazen ali z relapsi. MR glave je pri RCVS pogosto normalen (v 70 %), pri PAOŽ pa pogosto patološki (v 90 %) (12). Likvor je pri PAOŽ patološki z vnetno reakcijo v večini primerov (> 95 %), pri RCVS pa je večinoma normalen (40–80 %) ali mejno patološki (3). Katetrska angiografija je pri PAOŽ pogosto normalna, pri RCVS pa po definiciji patološka, vendar pa nobena izmed obeh entitet nima patognomoničnih angiografskih znakov. Kljub temu so nekatere angiografske spremembe bolj značilne za PAOŽ, kot so izolirana področja iregularno iregularnih ali asimetričnih zožitev in številne prekinitve žilnih vej (13). Ob dvomu in če klinični potek to dopušča, sta smiselna nekajdnevno čakanje in nato ponovitev angiografije, saj pride pri RCVS običajno do normalizacije zožitev žilnih svetlin, pri PAOŽ pa te praviloma ostanejo, verjetno zaradi procesa brazgotinjenja ob vnetju (23). Za ločevanje etiologije žilnih zožitev bi lahko služil test z intraarterijskim nimodipinom, ki pri RCVS normalizira žilno svetlino, pri PAOŽ pa ne (24).

Tabela 3: Primerjava značilnosti RCVS in PAOŽ (2, 13, 16).

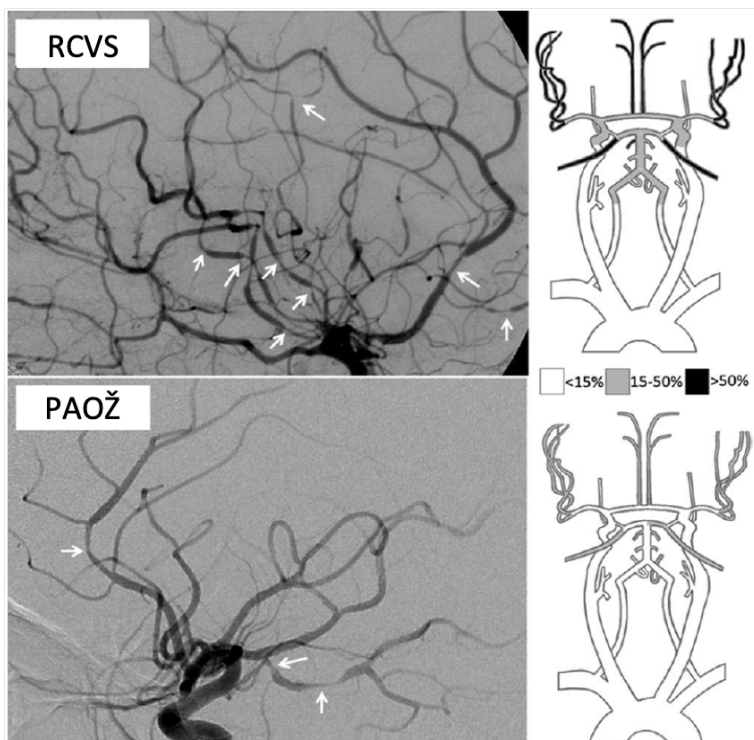
	RCVS	PAOŽ
Spol	Ženske (razmerje 2-3 : 1)	1 : 1
Srednja starost	~ 40 let	~ 50 let
Sprožilec	Porod, vazoaktivne substance, orgazem, manever po Valsalvi, napor, sklanjanje, drugo	Brez
Začetek	Akuten (sekunde do minute)	Subakuten ali kroničen
Glavobol	Nenaden močan, gromovski, utripajoč	Postopno nastajajoč, progresiven, tiščoč
Klinični potek	Monofazen	Nezdravljen je progresiven, po zdravljenju monofazen ali z relapsi
Likvor	Normalen	Limfocitna pleocitoza in povišani proteini (v > 95 %)
MR glave	Normalen v 70 %, sicer lahko edem, ishemija predvsem v razvodnih področjih, konveksitetna subarahnoidna krvavitev, intracerebralna krvavitev	Patološki v > 90 %, ishemije v različnih arterijskih področjih
Angiografija	Vedno nenormalna, difuzna področja številnih stenoz in dilatacij intrakranialnih arterij (videz biserne ogrlice), ki izginejo najkasneje v treh mesecih	Pogosto normalna, lahko podobna RCVS, bolj značilne pa so nepravilne asimetrične zožitve lumna ali številne žilne prekinitve, spremembe so le redko reverzibilne
Biopsija	Brez vaskulitisa	Vaskulitis
Terapija	Nimodipin	Kortikosteroid ± citotoksik



Slika 1: MR-spremembe pri RCVS (14).



Slika 2: MR-spremembe pri PAOŽ (14).



Slika 3: Tipična vzorca arterijskih nenormalnosti pri RCVS in PAOŽ (levi sliki) ter pojavnost sprememb glede na lokacijo (desna diagrama) (14).

SKLEPNE MISLI – REVERZIBILNI CEREBRALNI VAZOKONSTRIKCIJSKI SINDROM IN PRIMARNI ANGIITIS OSREDNJEGA ŽIVČEVJA

RCVS in PAOŽ se ločita v kombinaciji kliničnih, laboratorijskih ter radioloških značilnosti, pri čemer je RCVS v klinični praksi pogostejši. RCVS je opisna diganoza, ki verjetno združuje različne patofiziološke mehanizme s podobno klinično manifestacijo, pri potrjevanju diagnoze pa je bistven dokaz vazokonstrikcije in njene resolucije, kar je možno le ob ponavljanju angiografskih preiskav. Zaradi redkosti so pri PAOŽ dokazi o učinkovitem zdravljenju pomanjkljivi, izboljšanje diagnostike ter uspešnejše ločevanje od bolj pogostih posnemovalcev pa je pričakovati le ob preučevanju dovolj velikega vzorca bolnikov vključenih v mednarodni register.

LITERATURA

1. Headache Classification Committee of the International Headache S. The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition (beta version). Cephalalgia. 2013; 33 (9): 629–808.

2. Rodriguez-Pla A, Monach PA. Primary angiitis of the central nervous system in adults and children. *Rheum Dis Clin North Am*. 2015; 41 (1): 47–62, viii.
3. Ducros A, Wolff V. The Typical Thunderclap Headache of Reversible Cerebral Vasoconstriction Syndrome and its Various Triggers. *Headache*. 2016; 56 (4): 657–73.
4. Cheng YC, Kuo KH, Lai TH. A common cause of sudden and thunderclap headaches: reversible cerebral vasoconstriction syndrome. *J Headache Pain*. 2014; 15: 13.
5. Grooters GS, Sluzewski M, Tijssen CC. How often is thunderclap headache caused by the reversible cerebral vasoconstriction syndrome? *Headache*. 2014; 54 (4): 732–5.
6. Yeh YC, Fuh JL, Chen SP, et al. Clinical features, imaging findings and outcomes of headache associated with sexual activity. *Cephalalgia*. 2010; 30 (11): 1329–35.
7. Chen SP, Chung YT, Liu TY, et al. Oxidative stress and increased formation of vasoconstricting F2-isoprostanes in patients with reversible cerebral vasoconstriction syndrome. *Free Radic Biol Med*. 2013; 61: 243–8.
8. Topcuoglu MA, Kursun O, Singhal AB. Coexisting vascular lesions in reversible cerebral vasoconstriction syndrome. *Cephalalgia*. 2017; 37 (1): 29–35.
9. Arrigan MT, Heran MKS, Shewchuk JR. Reversible cerebral vasoconstriction syndrome: an important and common cause of thunderclap and recurrent headaches. *Clin Radiol*. 2018; 73 (5): 417–27.
10. Singhal AB, Topcuoglu MA. Glucocorticoid-associated worsening in reversible cerebral vasoconstriction syndrome. *Neurology*. 2017; 88 (3): 228–36.
11. Miller TR, Shivashankar R, Mossa-Basha M, et al. Reversible Cerebral Vasoconstriction Syndrome, Part 1: Epidemiology, Pathogenesis, and Clinical Course. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2015; 36 (8): 1392–9.
12. Ducros A. Reversible cerebral vasoconstriction syndrome. *Lancet Neurol*. 2012; 11 (10): 906–17.
13. Calabrese LH, Dodick DW, Schwedt TJ, et al. Narrative review: reversible cerebral vasoconstriction syndromes. *Ann Intern Med*. 2007; 146 (1): 34–44.
14. Singhal AB, Topcuoglu MA, Fok JW, et al. Reversible cerebral vasoconstriction syndromes and primary angiitis of the central nervous system: clinical, imaging, and angiographic comparison. *Ann Neurol*. 2016; 79 (6): 882–94.
15. Shimoda M, Oda S, Shigematsu H, et al. Clinical significance of centripetal propagation of vasoconstriction in patients with reversible cerebral vasoconstriction syndrome: A retrospective case-control study. *Cephalalgia*. 2018; 38 (12): 1864–75.
16. Salvarani C, Brown RD, Jr., Hunder GG. Adult primary central nervous system vasculitis. *Lancet*. 2012; 380 (9843): 767–77.
17. Salvarani C, Brown RD, Jr., Calamia KT, et al. Primary central nervous system vasculitis: analysis of 101 patients. *Ann Neurol*. 2007; 62 (5): 442–51.
18. Nagel MA, Cohrs RJ, Mahalingam R, et al. The varicella zoster virus vasculopathies: clinical, CSF, imaging, and virologic features. *Neurology*. 2008; 70 (11): 853–60.
19. Giannini C, Salvarani C, Hunder G, et al. Primary central nervous system vasculitis: pathology and mechanisms. *Acta Neuropathol*. 2012; 123 (6): 759–72.
20. Obusez EC, Hui F, Hajj-Ali RA, et al. High-resolution MRI vessel wall imaging: spatial and temporal patterns of reversible cerebral vasoconstriction syndrome and central nervous system vasculitis. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2014; 35 (8): 1527–32.
21. Salvarani C, Brown RD, Jr., Calamia KT, et al. Efficacy of tumor necrosis factor alpha blockade in primary central nervous system vasculitis resistant to immunosuppressive treatment. *Arthritis Rheum*. 2008; 59 (2): 291–6.
22. Molloy ES, Singhal AB, Calabrese LH. Tumour-like mass lesion: an under-recognised presentation of primary angiitis of the central nervous system. *Ann Rheum Dis*. 2008; 67 (12): 1732–5.
23. Ducros A. Reversible cerebral vasoconstriction syndrome. *Handb Clin Neurol*. 2014; 121: 1725–41.

24. Elstner M, Linn J, Muller-Schunk S, et al. Reversible cerebral vasoconstriction syndrome: a complicated clinical course treated with intra-arterial application of nimodipine. *Cephalalgia*. 2009; 29 (6): 677–82.

POPOŠKODBENI GLAVOBOL POST-TRAUMATIC HEADACHE

Anton Grad, Mateja Baruca

POVZETEK

Popoškodbeni glavobol je najpogostejša posledica poškodbe glave in nihajne poškodbe vratu. Popoškodbeni glavobol je po Mednarodni klasifikaciji glavobolov – 3. izdaja (ICHD-3) definiran kot glavobol, nastal sedem dni po poškodbi, in nato glede na trajanje kot akutni (trajanje < tri mesece) in kronični (trajanje > tri mesece). Po vrsti poškodbe pa kot akutni ali kronični glavobol po: a) blagi poškodbi glave, b) zmerni in hudi poškodbi glave, c) nihajni poškodbi vratu in d) kraniotomiji. Prevalenca je po različnih raziskavah med 18 in 93 %. Večinoma se pojavljajo v obliki migrenskih glavobolov brez avre, manj pogosto v obliki glavobola tenzijskega tipa. Najpogosteje se pojavljajo po blagi poškodbi glave in nihajni poškodbi, pri osebah po predhodni poškodbi glave in s predhodnimi glavoboli. Zato je naloga zdravnika, da po poškodbi glave identificira poškodovance z dejavniki tveganja za kronični popoškodbeni glavobol. Zdravljenje akutnega popoškodbenega glavobola obsega obrazložitev narave glavobola, počitek in nesteroidne antirevmatike. Cilj zdravljenja akutnega glavobola je preprečiti nastanek kroničnega glavobola.

Ključne besede: blaga poškodba glave, glavobol tenzijskega tipa, migrenski glavobol, nihajna poškodba, popoškodbeni glavobol, poškodba glave, sekundarni glavobol, zdravljenje glavobola.

SUMMARY

Post-traumatic headache is a common occurrence after head trauma and following whiplash neck injury. The International Classification of Headache Disorders – 3rd edition – defines post-traumatic headache as a headache occurring 7 days after the injury, and then according to duration: acute headache less than 3 months, and persisting more than 3 months as chronic, respectively. Post-traumatic headache may occur after a) mild traumatic brain injury, b) moderate to severe traumatic brain injury, c) whiplash neck injury, and d) craniotomy. Prevalence from different studies was reported as 18–93 %. The majority have the characteristics of the migraine without aura, less frequently as the tension-type headache. Prevalence of the post-traumatic headache is higher after mild brain injury, prior head injury, and prior previous headache. It is important to identify those patient with risk factors for development of a chronic post-traumatic headache. Treatment of the acute post-traumatic headache consists of an extensive explanation of the nature and prognosis of the headache, rest, nonsteroidal anti-inflammatory analgesics. Treatment goal is to prevent the development of the persistent chronic headache.

Key words: head injury, headache treatment, migraine, mild traumatic brain injury, post-traumatic headache, secondary headache, tension-type headache, whiplash neck injury.

DEFINICIJA IN KLASIFIKACIJA POPOŠKODBENEGA GLAVOBOLA

Popoškodbeni glavobol je posledica strukturne ali funkcionalne poškodbe glave ali vratu zaradi delovanja zunanje sile. Mednarodna klasifikacija glavobolov – 3. izdaja (ICHD-3) (1) definira takšen glavobol kot **sekundarni** in ga klasificira glede na trajanje glavobola ter glede na vrsto stopnjo poškodbe glave ali vratu. Če se pojavi glavobol po poškodbi pri osebi, ki pred tem ni imela glavobolov, za diagnozo zadostuje časovna povezava med poškodbo in glavobolom. Če se pojavi glavobol po poškodbi pri osebi, ki je pred tem že imela primarni glavobol, bomo o popoškodbenem glavobolu govorili le v primeru, da je od poškodbe dalje preeksistentni glavobol postal kroničen in/ali pomembno hujši v smislu frekvence pojavljanja in/ali intenzitete. Za diagnozo popoškodbenega glavobola moramo imeti trdne dokaze o povezavi med poškodbo in glavobolom.

Po ICHD-3 (1) jih v 5. poglavju navedene klasifikacije delimo na:

- 5.1 Akutni popoškodbeni glavobol
 - 5.1.1 Akutni glavobol po zmerni ali hudi poškodbi glave
 - 5.1.2 Akutni glavobol po blagi poškodbi glave
- 5.2 Kronični (persistentni, trajni) popoškodbeni glavobol
 - 5.2.1 Kronični glavobol po zmerni ali hudi poškodbi glave
 - 5.2.2 Kronični glavobol po blagi poškodbi glave
- 5.3 Akutni glavobol po nihajni poškodbi vratu
- 5.4 Kronični (persistentni, trajni) glavobol po nihajni poškodbi vratu
- 5.5 Akutni glavobol po kraniotomiji
- 5.6 Kronični (persistentni, trajni) glavobol po kraniotomiji.

Akutni popoškodbeni glavobol zaradi poškodbe glave zaradi pospeška/pojemka, poškodbe vratu zaradi fleksije/ekstenzije vratu ali kraniotomije se pojavi **znotraj sedmih dni** po poškodbi (oziroma po vzpostavitvi zavesti in/ali ukinitvi zdravlil, ki bi onemogočila občutek glavobola ali javljanje glavobola) in **traja manj kot tri mesece** ter zanj ni druge diagnoze po ICHD-3 (1).

Kronični popoškodbeni glavobol je definiran enako kot akutni glavobol, le da **traja več kot tri mesece**. O tem avtorji ICHD-3 opozarjajo, da moramo upoštevati možnost 8.2 od zdravlil odvisnega glavobola (1).

Časovno obdobje nastanka glavobola v sedmih dneh po poškodbi glave in vratu je arbitrarno in ni določeno na podlagi raziskav. V prospektivni raziskavi so res ugotovili najpogostejše pojavljanje glavobola v prvem tednu po poškodbi – 44 %, a pri 20 % poškodovancev, ki pred poškodbo niso imeli glavobolov, se je pojavil glavobol v času 3–12 mesecev po poškodbi (2). Poseben problem

predstavljajo poškodovanci s hudo poškodbo in posledično dolgotrajno popoškodbeno amnezijo, katere trajanje presega teden ali dva in/ali prejemajo analgetike zaradi drugih sočasnih poškodb ter javijo glavobol tedne ali mesece po poškodbi (3). Tudi v raziskavi otrok po poškodbi glave se je glavobol pogosto prvič pojavil po dveh tednih (4).

Po kriterijih ICHD-3 (1) je **zmerna ali huda poškodba glave** definirana z:

- 1) izgubo zavesti > 30 minut,
- 2) Glasgov lestvica zavesti < 13 točk,
- 3) popoškodbena amnezija > 24 ur,
- 4) spremembe v stopnji zavedanja > 24 ur,
- 5) slikovne preiskave prikažejo poškodbo glave: zlom lobanjskih kosti, znotrajlobanjska krvavitev, obtolčenina možganov.

Zaradi dolgotrajne popoškodbene amnezije, v trajanju > 15–60 dni svetujejo dodatno razdelitev zmerne, hude in zelo hude poškodbe glave (3), kar pa v vsakodnevni praksi ni izvedljivo.

Blaga poškodba glave (1) ne sme vsebovati nobenega od kriterijev za zmerno ali hudo poškodbo glave, povezana pa je s/z:

- 1) prehodno zmedenostjo, dezorientacijo in motnjo zavestjo,
- 2) izgubo zavesti za neposredno obdobje pred poškodbo glave in po njej,
- 3) dvema ali več od naslednjih kriterijev:
 - a. siljenje na bruhanje,
 - b. bruhanje,
 - c. motnje vida,
 - d. omotica in/ali vrtoglavica,
 - e. motnje hoje in/ali stoje, drže,
 - f. motnje spomina in/ali koncentracije.

Nihajna poškodba vratu je posledica nenadnega pospešenega/pojemajočega gibanja glave s posledično fleksijo/ekstenzijo v vratu (1).

Kot slabost navedenih kriterijev ICHD-3 moramo omeniti, da klasifikacija ne upošteva ponavljajočih se poškodb glave ali nihajnih poškodb vratu.

POGOSTOST POPOŠKODBENEGA GLAVOBOLA

Podatki o prevalenci popoškodbenega glavobola so si v literaturi zelo različni: 18–93 %, odvisno od metodologije (5). V prospektivni raziskavi (2), v kateri je sodelovalo 452 oseb po poškodbi glave, ki so obiskale rehabilitacijske centre, jih je v anketi 71 % potrdilo, da so imeli glavobol v prvem letu po poškodbi. Bolj pomemben je podatek, da je bila med njimi prevalenca glavobola 41 % še po treh, šestih in 12 mesecih po poškodbi, torej gre že za kronični glavobol. V tej raziskavi niso potrdili razlik v prevalenci glavobola glede na stopnjo poškodbe glave. Kasnejša, metodološko podobna, raziskava (6), v kateri je sodelovalo

212 oseb po blagi poškodbi glave, jih je 91 % potrdilo, da so imeli glavobol v prvem letu po poškodbi. Skrb vzbujajoč je podatek o prevalenci, ki je bila v prvih mesecih 54 %, ob koncu prvega leta pa kar 58 %. Podobni rezultati veljajo za prevalenco glavobola pri otrocih: kar 41 % po blagi poškodbi glave in 35 % po zmerni ali hudi poškodbi glave v prvem letu (7). Glavobol po nihajni poškodbi je pogostejši in trdovratnejši kot po poškodbi glave z incidenco 90 % in 50-% prevalenco po več kot šestih mesecih (8).

KLINIČNE ZNAČILNOSTI POPOŠKODBENEGA GLAVOBOLA

Popoškodbeni glavobol nima enotne, tipične klinične slike. Polovica bolnikov s popoškodbenim glavobolom, tako odraslih kot otrok, ne glede na stopnjo poškodbe glave, ima **glavobol migrenskega tipa** (4), ki pa je tipično brez avre (9). Upoštevati moramo, da so za primarni glavobol migrenskega tipa tipični simptomi (slabost s siljenjem na bruhanje, fotofobija, poslabšanje ob fizični aktivnosti) lahko posledica poškodbe same po sebi, ne pa značilnosti glavobola, kar oteži klinično presojo. Nekaj manj kot tretjina bolnikov s popoškodbenim glavobolom ima glavobol, ki ima značilnosti primarnega **glavobola tenzijskega tipa** in je pogostejši po blagi poškodbi glave kot pa pri zmerni in hudi poškodbi glave (4). V literaturi so posamezni ali redki opisi popoškodbenih glavobolov z značilnostmi glavobola v skupkih, zbadajočih glavobolov, glavobolov z istočasnimi znaki aktivacije avtonomnega živčevja (4). Preostalih glavobolov ne moremo definirati po načelih primarnih glavobolov in ostajajo bodisi v skupini mešanih glavobolov ali pa ostajajo po kliničnih značilnostih neopredeljeni (4). Glavoboli po poškodbi glave so tudi pogostejši kot pri primarni glavoboli in lahko prerastejo v kronični vsakodnevni glavobol (4). To velja za tiste popoškodbene glavobole, kjer ni izboljšanja v prvih 3–6 mesecih oziroma se stanje celo slabša. Zato domnevajo, da je mehanizem nastanka pri tej obliki popoškodbenega glavobola drugačna od tistih, ki se sicer pojavijo zelo zgodaj po poškodbi, a se stanje v nekaj mesecih izboljša in ne preidejo v kronično, vsakodnevno obliko glavobola (9).

Glavobol po nihajni poškodbi zaradi bolečin v vratu in s širjenjem v ramena opredelimo kot **cervikogeni glavobol**. Tudi ta glavobol lahko preide v kronični vsakodnevni glavobol, zlasti če se bolečina širi v zgornji okončini, z občutkom gluhosti v zatilju in/ali zgornjih okončinah (8).

DEJAVNIKI TVEGANJA ZA NASTANEK POPOŠKODBENEGA GLAVOBOLA

Glavobol pred poškodbo glave, posebno migrenskega tipa, je najpomembnejši dejavnik tveganja za razvoj popoškodbenega glavobola pri odraslih in otrocih (4, 5). Celo več, ob genetski predispoziciji za migrenski glavobol že izredno blaga poškodba glave sproži popoškodbeni glavobol migrenskega tipa (9).

Blaga poškodba glave je bila pogostejše kot zmerna ali huda poškodba glave povezana s popoškodbenim glavobolom v večini raziskav (4). Prevalenca kronične bolečine po blagi poškodbi glave je bila 75,3 % v primerjavi z 32,1 % po zmerni ali hudi poškodbi glave (3). Menijo, da zmerna in huda poškodba glave povzroči motnjo v zaznavi bolečine, ki pa je po blagi poškodbi glave pretirano odzivna (3). Toda v že omenjeni prospektivni raziskavi (2) ni bilo razlike v incidenci glavobola med različnimi stopnjami poškodbe glave ($p = 0,67$).

Ponavljajoče se poškodbe, posebno nihajna poškodba, so pomemben dejavnik slabše prognoze glavobola (5, 8).

Razpoloženske motnje (depresija, anksioznost) pred poškodbo so povezane s pogostejšim popoškodbenim glavobolom (2).

Popoškodbeni glavobol je pogostejši pri **ženskah** (2, 5).

Starost > 60 let je bila prepoznana kot protektivni dejavnik pred popoškodbenim glavobolom (6).

PATOGENEZA POPOŠKODBENEGA GLAVOBOLA – OSNOVA ZDRAVLJENJA?

Čeprav se glavobol po poškodbi glave pojavlja zelo pogosto, je podrobna patogeneza glavobola, posebno pri blagih poškodbah glave, še nejasna. Povezana je s patofiziologijo poškodbe možganov (10), ki se verjetno prepleta s patogenezo migrenskega glavobola (4). Še vedno ostaja nepojasnen mehanizem prehoda iz akutnega v kronični popoškodbeni glavobol brez jasnega vzroka. Hipotetično gre za različni patofiziološki identiteti (9). Bazični mehanizmi po poškodbi glave (aksonska poškodba, oteklina, vnetje, okvara možganskožilne pregrade, neujemanje presnovnih zahtev in ponudbe možganskega krvnega pretoka) sprožijo procese, ki povzročijo glavobol (9):

- Presnovne motnje v možganih, ki so pravilo v prvem mesecu, a lahko vztrajajo tudi več kot leto dni.
- Oteklina možganov in zvišan znotrajlobanjski tlak sta značilna za zmerne in hude poškodbe glave, a je lokalna oteklina prisotna vsaj prve dni tudi po blagih poškodbah glave.
- Vnetje je posledica poškodbe podpornih celic (glia).
- Sprostitev nevrotransmiterjev (glutamat, adenozin) in neuropeptidov (CGRP – z genom za kalcitonin povezan peptid, substanca P (P = pain – bolečina), PACAP – hipofizni adenilat-ciklaze aktivirajoči polipeptid).
- Motnja nevroendokrine funkcije na osi hipotalamus – hipofiza – nadledvična žleza – spolne žleze.

Glavobol po nihajni poškodbi je posledica vnetja mehkih tkiv vratu, draženja živčnih korenin in živcev, petehialnih krvavitev v mišice ter vezi (8).

Čeprav navedeni mehanizmi niso dokončno raziskani, se pojavljajo predlogi vzročnega zdravljenja v začetni fazi po poškodbi glave (4, 9):

- Dodatek kreatina, koencima Q10 kot izboljšanje presnove – ni dokazov o uspešnosti.
- Nesteroidni antirevmatiki za zmanjšanje otekline – splošno uporabljani kot analgetiki, čeprav ni ustreznih raziskav.
- Magnezij in memantin (inhibitorja NMDA-glutamatnih receptorjev) – anekdotični podatki so spodbudni, a ni nadzorovanih raziskav.
- Topiramant (inhibitor kainatnih glutamatnih receptorjev) je uspešen v preventivnem zdravljenju primarnih migrenskih glavobolov, a ni podatkov o uporabi pri migrenskih popoškodbenih glavobolih. Skrb vzbuja potencialno neugoden učinek na kognitivne sposobnosti.
- Kofein (neselektivni antagonist adenozijskih receptorjev) je pogosto sestavni del analgetikov, a ni nadzorovanih raziskav.
- Antagonisti CGRP so obetavni v zdravljenju primarne migrene. Ni podatkov o zdravljenju popoškodbenega glavobola z antagonisti CGRP.

ZDRAVLJENJE POPOŠKODBENEGA GLAVOBOLA

Zdravljenje popoškodbenega glavobola mora biti takojšnje, celostno in multidisciplinarno. Žal bi bilo to možno le v idealnih pogojih, zato moramo zdravljenje prilagoditi realnim razmeram. Zdravljenje zmerne in hude poškodbe glave je v domeni specialistov (nevrokirurg, travmatolog, anesteziolog ...) in presega obseg tega prispevka, zato se bomo omejili na blago poškodbo glave in z njo povezanim popoškodbenim glavobolom.

Svetujemo:

- 1) V najkrajšem možnem času po obravnavi poškodbe v urgentnem centru se mora izbrani osebni zdravnik pogovoriti s poškodovancem. Pomembno je, da mu obrazloži, da je glavobol po poškodbi prej pravilo kot izjema in ne predstavlja dodatne okvare možganov. Identificirati mora tiste z dejavniki tveganja za pojav kroničnega glavobola (navedeno v *Dejavniki, povezani z nastopom popoškodbenega glavobola*). Izgovor, da ni časa, je nedopusten, saj se bo v primeru kroničnega glavobola poškodovanec ponovno in ponovno vračal v ambulantno, potrebne bodo številne napotitve k specialistom.
- 2) Upoštevati je treba možnost nastanka posttravmatskega stresnega sindroma in morda kratkotrajno uvesti propranolol.
- 3) Poškodovanec potrebuje počitek, protibolečinsko zdravljenje: nesteroidne antirevmatike, prehranske dodatke z magnezijem, koencimom Q10. Izogiba naj se izpostavljenosti številnih dražljajev hkrati (zabave, glasni koncerti, multimedijske predstave, številni telefonski pogovori, vožnja itd.).
- 4) Pri nihajni poškodbi svetujemo takojšnjo napotitev na protibolečinsko zdravljenje k fizioterapevtu.

- 5) Za tiste poškodovance po blagi poškodbi glave, ki imajo dejavnike tveganja za popoškodbeni glavobol, svetujemo napotitev pod zelo hitro (4) k nevrologu zaradi ocene, ali potrebujejo dodatno zdravljenje z zdravili.
- 6) Če je možno, svetujemo kognitivno vedenjsko terapijo.
- 7) Ko se glavobol začnejo umirjati, naj bolnik začne s postopno rekreacijo: sprehodi z intervali hitre hoje, kasneje tek. Odsvetujemo vaje za moč.
- 8) Če se razvije kronični glavobol, bodo potrebne napotitve ne samo k nevrologu, temveč tudi k fiziatru, v protibolečinsko ambulanto, k psihologu in psihiatru.

Delazmožnost, odškodninski zahtevki

Tudi po blagi poškodbi glave svetujemo nekajtedenski počitek. Študenti, zaposleni v poklicih, ki zahtevajo dolgotrajno pozornost, delo z ljudmi, zlasti po telefonu, vožnjo avtomobila na daljše razdalje itd., bodo potrebovali še daljši, do tri mesece trajajoč, bolniški dopust. Če bo tudi po treh mesecih bolnik še vedno imel glavobol, a brez drugih objektivnih težav, ga moramo kljub glavobolu vrniti na delo in spodbujati k postopni fizični ter psihični aktivnosti. Če posumimo na motnjo kognitivnih funkcij, ga napotimo na psihološko obravnavo.

Izvedenstvo v primeru kroničnega popoškodbenega glavobola je težko in odgovorno, saj nimamo objektivnega kazalnika, s katerim bi potrdili, da je glavobol posledica dotične poškodbe. Svetujemo striktno uporabo definicije popoškodbenega glavobola po ICHD-3. Glede ocene vpliva na počutje pa svetujemo oceno vpliva gostote glavobola (pri kateri upoštevamo intenziteto, frekvenco, dnevno trajanje glavobola v urah, nočni glavobol, število glavobolnih dni v mesecu) na dnevne aktivnosti. Ob tem se bo vedno pojavilo vprašanje motivacije bolnika. Pokojni prof. nevrokirurgije dr. Boris Klun se je zelo jasno izrazil: »Takšen glavobol traja do priznanja odškodnine.« Izvedenec se bo znašel v dilemi, ali naj upošteva dejavnike tveganja za popoškodbeni glavobol. V praksi bi to pomenilo, da bi bil oškodovanec, ki je imel primarni migrenski glavobol, deležen večje odškodnine kot oškodovanec po enaki poškodbi, a brez predhodnega glavobola, kar bi povzročilo tudi neenakost med povzročitelji nesreče itd.

LITERATURA

1. *Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS). The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition, beta version. Cephalalgia. 2013; 33: 686–94.*
2. *Hoffman JM, Lucas S, Dikmen S, Brown AW, Brunner R, Diaz-Arrastia R, et al. Natural History of Headache after Traumatic Brain Injury. J Neurotrauma. 2011; 28: 1719–25.*
3. *Formisano R, Bivona U, Catani S, D'Ippolito M, Buzzi MG. Post-traumatic headache: facts and doubts. J Headache Pain. 2009; 10: 145–52.*

4. Lucas S. Posttraumatic Headache: Clinical Characterization and Managment. *Curr Pain Headache Rep.* 2015; 19: 48–56.
5. Walker WC, Marwitz JH, Wilk AR, Ketchum JM, Hoffman JM, Brown AW, et al. Prediction of headache severity (density and functional impact) after traumatic brain injury: A longitudinal multicenter study. *Cephalalgia.* 2013; 33: 998–1008.
6. Lucas S, Hoffman JM, Bell KR, et al. A prospective study of prevalence and characterization of headache following mild traumatic brain injury. *Cephalalgia.* 2014; 34: 93–102.
7. Blume HK, Vavilala MS, Jaffe KM, Koepsell TD, Wang J, Temkin N, et al. Headache after pediatric traumatic brain injury: a cohort study. *Pediatrics.* 2012; 129: e31–9.
8. Obermann M, Naegel S, Bosche B, Holle D. An update on the management of post-traumatic headache. *Ther Adv Neurol Disord.* 2015; 8: 311–5.
9. Kamins J, Charles A. Posttraumatic headache: Basic mechanisms and therapeutic targets. *Headache.* 2018; 56: 811–26.

KRONIČNI GLAVOBOL ZARADI ČEZMERNE RABE ZDRAVIL – DVA PRIMERA

CHRONIC MEDICATION OVERUSE HEADACHE – TWO CASES

Borna Vudrag, Bojana Žvan

POVZETEK

Glavobol zaradi čezmerne rabe zdravil spada med sekundarne glavobole in prizadene 1-2% splošne populacije. V prispevku predstavljamo dva klinična primera in kratek pregled teoretičnega ozadja.

Ključne besede: glavobol zaradi čezmerne rabe zdravil.

SUMMARY

Medication overuse headache is one of the secondary headache syndromes. It affects 1-2% of the general population. We present two clinical cases and a brief overview of the theoretical background.

Key words: medication overuse headache.

KLINIČNI PRIMER 1

41-letna desnična gospa je bila poleti 2018 obravnavana v nevrološki ambulanti zaradi tri mesece trajajočih pogostih glavobolov. Glavobole je imela štirikrat tedensko. Najprej jo je iz spanja zbudil občutek navzee, nato pa se je po levi strani zatilja pojavil glavobol, ki je bil utripajoč in se je postopoma intenziviral. Ko je bil glavobol hud, je vzela tableto ibuprofena in po dve tableti paracetamola. Na mesec je porabila približno osem tablet ibuprofena in 15–20 tablet paracetamola. Navajala je, da so glavoboli pogostejši pred menstruacijo. Enkrat, ko je bil glavobol posebej hud, je bila obravnavana v urgentni nevrološki ambulanti, takrat je glavobol izzvenel po infuziji metamizola.

V nevrološkem statusu ob pregledu ni bilo posebnosti. Nevrologinja ji je postavila diagnozo migrene brez avre. Svetovala je uporabo fovatriptana, po potrebi metoklopramid ob slabosti, tablete magnezija. Poleg tega je dobila še dnevnik glavobolov, svetovala pa ji je tudi izogibanje sprožilnim dejavnikom.

Gospa se je po pol leta vrnila na kontrolni pregled. V vmesnem času se je pogostost glavobolov nekoliko zmanjšala, vendar so se še vedno pojavljali do dvakrat tedensko. Fovatriptana ni preizkusila, prav tako ni jemala magnezija ali metoklopramida. Ob glavobolih si je še vedno pomagala s paracetamolom in



ibuprofenom. Porabila je osem tablet paracetamola in tri tablete ibuprofena mesečno.

KLINIČNI PRIMER 2

50-letna gospa z dolgoletno migreno brez avre je bila konec leta 2017 prvič obravnavana v naši nevrološki ambulanti. Dotlej je bila vodena v eni izmed regionalnih bolnišnic. V preteklosti se je za zdravljenje glavobolov večkrat zatekla k akupunkturi, ki je bila učinkovita samo za krajši čas. Preventivno je prejela amitriptilin in topiramat, vendar je oba opustila. V redni terapiji migrene je jemala sumatriptan, porabila je tudi do 16 tablet na mesec.

V nevrološkem statusu ob pregledu ni bilo posebnosti. Nevrologinja je postavila diagnozo kronične migrene, povezane s čezmernim uživanjem triptanov. Svetovala je zmanjšanje uporabe triptanov na največ 4–5 tablet, uvedbo profilaktičnega zdravljenja s topiramatom in nefarmakološke ukrepe.

Na kontrolni pregled je prišla po približno enem letu. Frekvenco jemanja sumatriptana je zmanjšala na največ petkrat mesečno, jemala je tudi topiramat v odmerku 2 X 50 mg. Pogostost glavobolov se je precej zmanjšala, običajno so se pojavljali dva- do trikrat mesečno, sumatriptan je vzela samo, ko so bili glavoboli dolgotrajni ali so jo onesposabljali na delu.

RAZPRAVA

Glavobol zaradi čezmerne rabe zdravil opredeljuje Mednarodna klasifikacija glavobolnih motenj. Prevalenca v splošni populaciji je ocenjena na 1–2 %. Glede na diagnostične kriterije je potrebno uživanje zdravil za akutno lajšanje glavobola vsaj 10–15 dni na mesec več kot tri mesece pri bolnikih s predhodnim glavobolom. Glavobol zaradi čezmerne rabe zdravil se lahko pojavi v povezavi z različnimi vrstami zdravil: triptani, paracetamolom, NSAR, opioidi, kombiniranimi analgetiki. Običajno se izboljša po ukinitvi zdravila, ki ga je povzročilo, ni pa nujno. Sam glavobol, ki je posledica čezmerne rabe zdravil, sicer nima posebnih značilnosti, po katerih se loči od drugih kroničnih glavobolov, tako da je za prepoznavanje in pravilno diagnozo pomembna dobra anamneza.

Zdravljenje glavobola zaradi čezmerne rabe zdravil temelji na ukinitvi zdravil za akutno lajšanje glavobola, t. i. detoksifikacija. Popolna ukinitve je bolj učinkovita od zmanjšane rabe. Poleg ukinitve so pomembni tudi uvedba preventivnega zdravljenja in nefarmakološki ukrepi. Mnogim bolnikom koristi že osveščanje in informiranje o smotni rabi protibolečinskih zdravil.

LITERATURA

1. *Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS). International classification of headache disorders, 3rd edition (beta version). Cephalalgia. 2013; 33 (9): 629–808.*

SINDROM BOLNIH STAVB IN GLAVOBOL SICK BUILDING SYNDROME AND HEADACHE

Danijela Uležić Paučič

POVZETEK

Z energetske krizo in poznejšo gradnjo zaprtih stavb brez naravnega prezračevanja se je v 70. letih prejšnjega stoletja v razvitih državah razvila znanost, ki je preučevala kakovost zraka v zaprtih prostorih (IAQ). Kmalu so spoznali, da so bile nižje stopnje izmenjave zraka glavni krivec za povečanje kontaminacije zraka v teh prostorih. Prezračevanje je eden od glavnih dejavnikov, ki vplivajo na kakovost zraka v zaprtih prostorih in ima dva namena: zagotoviti svež zrak ter odstraniti ali razredčiti onesnaževalce. Poleg tega je slaba kakovost zraka povezana z nekaterimi boleznimi in s sindromom »bolnih zgradb« (SBS).

SBS je skupina simptomov nejasne etiologije, ki se deli na splošne simptome glavobola, letargije, napetosti, vrtoglavice in slabosti, ter bolj specifične simptome, opazne na sluznicah in povezane z draženjem oči, nosu in grla ter s suho kožo. Ti simptomi so pogosti v populaciji, toda obravnavamo jih kot del SBS le takrat, ko se simptomi pojavljajo časovno hkrati z delom v posamezni stavbi in izginejo ali se izboljšajo v nekaj urah po odhodu iz problematične stavbe.

Dejavniki, ki so povezani s povečano razširjenostjo SBS v opazovani populaciji, so osebni dejavniki (ženski spol, nižji status v organizaciji), individualni dejavniki (večja uporaba računalnikov, dodajanje nove opreme v prostor, kot so računalniki, tiskalniki in fotokopirni stroji – ti lahko močno povečajo obremenitev s toploto in elektromagnetno onesnaženje) in dejavnikov, odvisnih od stavbe (pomanjkljivo dovajanje svežega zraka, uporaba klimatskih naprav, slabe možnosti individualne kontrole temperature in osvetlitve v prostoru, slabo vzdrževanje, slabo čiščenje, zamakanje, hrup).

Zahteve po visoki kakovosti zraka v zaprtih prostorih bolnišnic so bistvenega pomena za varno delovanje bolnišnic. Kljub temu so problemi, povezani z IAQ v bolnišnicah, precej pogosti zaradi starosti bolnišničnih stavb, ki se nenehno popravljajo in obnavljajo. Vsaka obnova pa vključuje odstranjevanje in ponovno nanašanje talne obloge, polnil ter lepil. Zdi se, da bolnišnični delavci bolj trpijo zaradi simptomov, povezanih s slabo kakovostjo zraka v zaprtih prostorih (IAQ), zaradi prezračevalnih sistemov in zaradi vlage. Vzroke za nastanek SBS na splošno pogosto pripisujejo napakam v sistemih ogrevanja, prezračevanja in klimatizacije (HVAC). Obstaja tudi veliko drugih onesnaževalcev zraka v zaprtih prostorih bolnišnic, in to je uporaba različnih izdelkov, kot so razkužila, farmacevtski izdelki, sterilizatorji, plini, ki se uporabljajo v anesteziji. Gradbeni materiali v bolnišnično okolje oddajajo hlapne organske spojine (VOC). V bolnišnicah najdemo še številne druge vire hlapnih organskih spojin, ki so



pogosto povezani z zdravstvenimi dejavnostmi (alkoholne čistilne kemikalije in razkužila, farmacevtske in laboratorijske kemikalije). Čistilna sredstva lahko vsebujejo alkohole, glikol etre in dišave, kot so limonen ter drugi terpeni, kar dodatno onesnažuje zrak v bolnišnicah.

V študiji Univerzitetne bolnišnice Kuopio na Finskem so uporabili vprašalnik MM-40 za identifikacijo simptomov, povezanih s težavami zaposlenih na bolnišničnih oddelkih in v operacijskih enotah, izmerili so stopnjo prezračevanja v teh prostorih ter hkrati analizirali VOC iz materialov na njihovih tleh in v zraku. Raziskava MM-40 je pokazala, da je 25 % osebja imelo glavobole, več kot 50 % jih je imelo simptome zgornjih dihal in več kot 40 % osebja je imelo kožne reakcije.

Finski inštitut za zdravje pri delu je med bolnišničnim osebjem izvedel študijo, ki je pokazala, da so v ustanovah, ki zahtevajo takojšnje popravilo, prevladujoči simptomi glavobol, draženje oči in nosu, draženje rok, kašelj ali izkašljevanje, draženje kože obraza, draženje glave ter ušes in draženje grla.

V prikazu primera iz Univerzitetnega kliničnega centra Maribor bo treba najprej opraviti raziskavo simptomov pri bolnišničnem osebju z vprašalnikom MM-40. Prikaz primera obravnava bolnišnično osebje, zaposleno v laboratorijih, ki so v kleti bolnišnične zgradbe, v prostorih brez oken, brez naravnega prezračevanja in brez naravne svetlobe, ki so v takšnem stanju po prenovi pritličja nad kletjo. Osebje se pritožuje zaradi glavobola in slabega počutja, ki je časovno povezano z delom v teh prostorih.

SBS v delovnem okolju bolnišnic, vključno s težavami, ki pri tem nastanejo pri zaposlenih, moramo jemati resno. Zdravniki in tehniki morajo analizirati problem ter odpraviti pomanjkljivosti. Obstaja povezava med simptomi SBS in neustrezno obravnavo pritožb zaposlenih od nadrejenih in z nezadovoljstvom zaposlenih z delom ali z organizacijo. Organizacijske spremembe so zato lahko učinkovit način za reševanje tovrstnih težav, povezanih s SBS, kar se je v praksi že pokazalo kot pravilna odločitev.

Na splošno dobro počutje v fizičnem, intelektualnem in psihološkem smislu, ki si ga želijo zaposleni, lahko povrnemo in SBS lahko odpravimo. To je zelo dolg in naporen postopek. Kroničnega poteka simptomov SBS ne srečujemo pogosto. SBS ne moremo obravnavati kot poklicno bolezen.

Zdravo okolje v zaprtih prostorih mora biti zagotovljeno tudi z zakonodajo in ta mora biti usklajena z raziskavami. Hkrati je treba spodbujati ozaveščenost uporabnikov takšnih zgradb. Ukrepi oblasti so lahko preprosti ali radikalni in so usmerjeni tako na izvajanje kurativnih ukrepov kot na izvajanje preventivnih aktivnosti.

Ključne besede: bolnišnično okolje, glavobol, onesnaženost zraka zaprtih prostorov, sindrom bolnih stavb.

SUMMARY

Indoor Air Quality (IAQ) emerged as a science from the 1970s onwards with the energy crisis and the subsequent construction of sealed buildings without natural ventilation. This mainly occurred in developed countries and it soon came to public attention that lower levels of air exchange in these environments was the main culprit for the increase in concentration of indoor air pollutants.

Ventilation is one of the principal factors that interfere with air quality in indoor environments. Ventilation has two purposes: to provide fresh air and to remove or dilute pollution. Furthermore, poor indoor air quality is associated with some diseases and with Sick Building Syndrome (SBS).

SBS is a group of symptoms of unclear aetiology divided into general symptoms of headache, lethargy, fatigue, dizziness, nausea, and more specific mucous membrane symptoms related to eyes, nose and throat irritation and to dry skin. These symptoms are common in general population, but what makes them part of SBS is temporal relation with work in particular building and that most of these symptoms should improve within hours of leaving the problem building.

Factors related to increased prevalence of SBS are personal factors (female gender, lower status in organisation), individual factors (frequent use of computers, adding new equipment such as computers, printers and photocopiers may heavily increase the load of heat and electromagnetic pollution), and building factors (low fresh air ventilation, air conditioning, poor individual control of temperature and lighting, poor maintenance, poor cleaning, water damage, noise).

Demands for the high indoor air quality in hospitals is essential, but unfortunately, IAQ problems related to the hospital environment are rather common because of the rather old age of the hospital structures and because of that they are under constant repair and renovation. Renovation includes removal and reapplication of the floor coating, filler, and adhesive. Hospital workers seem to suffer more from symptoms related to poor IAQ due to the ventilation systems and moisture damage. Sick building causes are frequently pinned down to flaws in the heating, ventilation, and air conditioning (HVAC) systems. There are many other reasons as well. Indoor air pollution in hospitals might be associated with the use of various products e.g. disinfectants, pharmaceutical products, sterilizers, anaesthetic gases. Building materials emit volatile organic compounds (VOCs) into the hospital environment. There are many other sources for the VOCs in hospitals and they are often related to the healthcare activities (alcohol-based cleaning chemicals and disinfectants, pharmaceutical, and laboratory chemicals). Cleaning agents might contain alcohols, glycol ethers and fragrances such as limonene and other terpenes, which increases the indoor air pollution.

In the study of Kuopio University Hospital in Finland, MM-40 questionnaire was used to identify symptoms related to indoor environmental problems among workers in hospital wards and operational units, ventilation rates were measured, and VOCs from floor materials and indoor air were analysed from the rooms under study. MM-40 survey revealed that 25 % of the staff suffered headaches, over 50 % had upper respiratory tract symptoms and over 40 % of the staff suffered from skin reaction.

Finnish Institute of Occupational Health implemented among another study among hospital staff which revealed that in facilities requiring immediate repair the predominant symptoms were headache, irritation of the eyes and nose, irritation of the hands, cough or coughing up phlegm, irritation of facial skin, irritation of head and ears, and irritation of the throat.

Case report from the University Clinical Center Maribor needs evaluation with MM-40 questionnaire. Case report deals with hospital staff working in the laboratories located in the basement of hospital building in the settings without windows, without natural ventilation and without natural light after the renovation of ground floor. Staff complains because of headache and lack of well-being when they are working there.

If SBS occurs in the field of work, the problems that come with it have to be taken seriously. Physicians and technicians have to analyse the problem and eliminate the deficiencies connected herewith. There is relationship between SBS symptoms and poor management of staff complaints or low general staff satisfaction with job or organisation. Organisational changes may therefore be an effective way to deal with SBS problems.

Generally the well-being concerning the physical, intellectual and psychological area desired by employees can be restored and the SBS can be cured. This is a very long and difficult procedure. Chronic courses of the SBS do not occur very often. SBS cannot be accepted as an occupational disease.

To ensure healthy indoor environment, the application of specific legislation needs to be reconciled with research and fostering awareness among the occupants of such buildings. Local Government actions can be both for implementing curative measures and for taking preventive actions. These measures and actions range from simple to radical.

Key words: headache, hospital environment, indoor air pollution, Sick Building Syndrome.

LITERATURA

1. Rautiainen P, Hyttinen M, Ruokolainen J, et al. Indoor air-related symptoms and volatile organic compounds in materials and air in the hospital environment. *Int J Environ Health Res.* 2018: 1–10. [Epub ahead of print].
2. Hellgren UM, Palomäki E, Lahtinen M, et al. Complaints and symptoms among hospital staff in relation to indoor air and the condition and need for repairs in hospital buildings. *Scand J Work Environ Health.* 2008; Suppl (4): 58–63.



MIGRENSKA AVRA BREZ GLAVOBOLA: PREDSTAVITEV PRIMERA IN PREGLED LITERATURE

MIGRAINE AURA WITHOUT HEADACHE: A CASE REPORT AND REVIEW OF THE LITERATURE

Živa Štular, Maja Sojer Štular

POVZETEK

Uvod

Migrenska avra je reverzibilni fokalni nevrološki simptom, ki se pojavi pred migrenskim napadom ali med njim. Simptomi se pojavijo nenadoma, intenziteta v 5–20 minutah narašča in traja največ 60 minut. Tipična avra brez glavobola, poimenovana tudi acefalgična migrena ali migrenski ekvivalent, je redke tip migrene in se pojavlja pri 3 % žensk ter 1 % moških. Diagnoza acefalgična migrena je diagnoza izključitve. Pred postavitvijo diagnoze je treba izključiti prehodni ishemični napad (TIA) in parcialni epileptični napad.

Klinični primer

54-letna gospa je bila urgentno napotena v očno ambulantno zaradi epizodne motnje vida. Navaja izgubo vida in bleščanje po levi strani vidnega polja. Težave so trajale približno 30 minut, potem se je vid postopno povrnil. Ob pregledu v naši ambulanti je bila gospa brez težav, glavobol je zanikala. V zadnjih petih letih se ji je to zgodilo že tretjič. Običajno so se težave pojavile nenadoma, npr. pri gledanju televizije ni več mogla prebrati besedila na eni strani ekrana. Bleščanje in videz vročega vala sta se kasneje razširila na sredino slike. Nikoli ni sledil glavobol. Gospa je v otroštvu trpela za migreno z avro, vendar se migrena po rojstvu prvega otroka v starosti 30 let ni več pojavila. Motnje vida, ki jih je imela v zadnjih petih letih, so bile podobne avram v mladosti. Gospa je v obdobju pol leta opravila več preiskav (oftalmološki pregled, nevrološki pregled, krvne teste, vidno polje, OCT, MRI, EEG). Vsi izvidi so bili v mejah normale.

Razprava

Migrena z avro brez glavobola se lahko pojavi kadar koli v življenju, vendar je pogostejša pri starejših osebah, še posebej pri tistih, ki so imeli migreno z avro v preteklosti. Prehodne motnje vida v smislu migrenske avre pri starejši populaciji niso redke, opisane so v več študijah (Framinghamaska, Mattsson in Lundberg, Ziegler in Hassanein in Fisher). Zabeleženo je, da se običajno začne migrenska avra brez glavobola pojavljati po 50. letu, večina jih je v preteklosti

že imela migreno z avro. Manj študij pa obstaja za migrenske avre, ki niso povezane z motnjami vida (parestezije, vertigo, amnezija ...).

Pri pacientih, ki navajajo več epizod tipičnih migrenskih avr, ki jim glavobol ne sledi in v kliničnem ter nevrološkem statusu ni odstopanja od normale, nadaljnja razširjena diagnostika ni potrebna. Če pride pacient po eni ali dveh epizodah, pa je potrebna nadaljnja diagnostika (oftalmološki in nevrološki pregled, EEG, testi krvi – motnje strjevanja, vnetni parametri, lipidogram, MRI, Doppler vratnih žil). Migrenska avra brez glavobola običajno ne potrebuje zdravljenja. Za skrajšanje časa trajanja avre so v literaturi navedeni inhalacijski beta agonisti in vazodilatatorji. V primeru pogostih ali hudih napadov, ki zmanjšujejo pacientovo kakovost življenja, se lahko predpiše preventivna terapija s kalcijevimi antagonisti in antiepileptičnimi zdravili.

Ključne besede: avra, migrena, motnja vida, TIA.

SUMMARY

Introduction

Migraine aura is reversible focal neurological symptom that arises before or during the onset of migraine headache. The symptoms usually develop gradually over 5–20 minutes and last less than 60 minutes. Typical aura without headache (TAWH) is now the accepted term for migraine equivalents and acephalgic migraine. TAWH should be diagnosed only when transient ischemic attack and seizure disorders have been excluded.

Case report

54-year old female was urgently referred to ophthalmologist for episodic vision problems. She was not able to see left side of television and noticed shimmering. After 30 minutes, her vision eventually was back to normal. At the check-up, she did not have any problems and she did not suffer from headache. An episode of vision problems happened for the third time in last five years. Usually she noticed that while watching television she was not able to read subtitles on the left side of television at the beginning, and after few minutes blind spot moved to the centre of the picture. She has never suffered a headache after aura. She had migraine with aura in childhood, but after birth of her first child, she did not have any more migraines. Aura in her younger years was similar to aura that she has noticed in last five years. Normal results were observed in her neurological and eye examinations, complete blood test, OCT, MRI, EEG.

Conclusion

Migraine aura without headache can occur at any age, but it is more common in older people, especially in those who had auras accompanied by migraine headaches when younger. Transient visual disturbances are not uncommon in the older population. There are studies like Framingham study, Mattsson and Lundberg, Ziegler and Hassanein and Fisher that reported occurrence of TAWH in elderly participants, especially after the age of 50. On the other hand, nonvisual symptoms (paresthesias, vertigo, amnesia etc.) that may be migrainous are so uncommon that very few studies exist.

If the patient has had recurring symptoms for some time that are typical of migraine aura but has no deficits found on physical or neurological examination, a complete workout is probably not necessary. However, a complete evaluation should be done if a patient is seen after having only one or two attacks. Treatment is usually not necessary. In case patients want treatment they can try with inhaled beta agonist and vasodilators to shorten the aura. Preventive therapy for patients with frequent attacks are calcium antagonists and antiepileptic drugs.

Key words: migraine, aura, TIA, vision problems.

LITERATURA

1. Wijman, et al. »Migrainous Visual Accompaniments Are Not Rare in Late Life The Framingham Study«. American Heart Association, Inc. 1998.
2. O'Connor PS, Tredici TJ. Acephalgic migraine. Fifteen years experience. *Ophtalmology*. 1981; 88: 999–1003.

TALAMIČNA KRVAVITEV – PREDSTAVITEV PRIMERA

THALAMIC HAEMORRHAGE – CASE REPORT

Živa Štular, Monika Jevšenak Peršolja

POVZETEK

Uvod

Možganskožilne bolezni so tretji najpogostejši vzrok smrti pri odraslih. Možganska krvavitev predstavlja 15 % vseh možganskih kapi. Talamus je ene od najpogostejše prizadetih struktur pri znotrajmožganski krvavitvi. Arterijska hipertenzija, sladkorna bolezen in predhodna uporaba antiagregacijskih ter antikoagulantnih zdravil predstavljajo dejavniki tveganja za talamično krvavitev. Znano je, da obstaja povezava med lokalizacijo, velikostjo hematoma in klinično sliko. Klinična slika običajno zajema senzomotorični izpad, glavobol, bruhanje in spremembe v obnašanju.

Klinični primer

54-letna desničarka z neurejeno in predhodno nezdravljeno arterijsko hipertenzijo je zjutraj okoli 7. ure med uriniranjem zbolela z mravljinco po levi strani telesa. Med čakanjem na pregled na SNMP (Splošna nujna medicinska pomoč ZD Ljubljana) okoli 11. ure je zaradi zmanjšane mišične moči po levi strani telesa padla. Ob pregledu so bile vrednosti krvnega tlaka 185/111 mm Hg, srčni utrip 79/min., afebrilna. Bila je neprizadeta, orientirana, pogovorljiva, dizartrična, vendar je bil govor razumljiv. Ob prvem pregledu sta v nevrološkem statusu izstopala pozitiven test na latentno parezo zg. in sp. okončin ter spremenjen občutek po levi strani obraza in telesa. Med čakanjem na prevoz na nevrološko kliniko so se pojavili povešen ustni kot levo in spuščen nebni lok levo ter deviacija jezika v desno. Ob pregledu na nevrološki kliniki sta bili zenic ožji, slabše reaktivni na svetlobo, prisotna sta bila horizontalni nistagmus s hitro komponento v desno in zmanjšana mišična moč po levi strani. CT glave brez kontrasta je pokazal svež intraparenhimski hematoma v desnem talamusu (20 X 15 mm), obdan s tankim pasom edema. Brez pomembnih herniacij. Gospa je bila za nadaljnje zdravljenje sprejeta na oddelek. Prejemala je terapijo za urejanje krvnega tlaka, sprva parenteralno, potem peroralno. Zgodaj je bila vključena v nevrorehabilitacijski proces. Po 10 dneh je bila v izboljšanem stanju odpuščena v zdraviliško oskrbo. Ob kontrolnem pregledu po treh mesecih je poročala o izboljšanju. Navajala je spremenjen občutek in parestezije v prstih leve roke. V nevrološkem statusu so vztrajali priostren levi ustni kot, okorno gibanje z levico in disidiadohokineza. Pacientka je bila sicer dokaj samostojna.

Sklepi in diskusija

Povišane in nekontrolirane vrednosti krvnega tlaka so pomemben dejavnik tveganja za možgansko kap. Poleg tega se kot dejavnik tveganja omenja tudi debelost. Nadzor krvnega tlaka, vrednosti maščob v krvi in znižanje telesne teže predstavljajo pomembno vlogo pri preprečevanju krvavitve v talamus. Naša pacientka je možgansko kap doživela v budnem stanju. Več študij omenja, da se krvavitev v talamus pogosteje pojavlja preko dneva.

Ključne besede: možganska kap, parestezije, talamus.

SUMMARY

Introduction

Cerebrovascular diseases are the third most common cause of adult death in the world. Haemorrhagic events make up 15 % of all stroke cases. The thalamus is one of the areas most affected by intracerebral haemorrhaging. Hypertension, diabetes mellitus as well as previous antiaggregant and anticoagulant usage are some of the risk factors for thalamic haemorrhage. It is accepted that hypertension is the most important risk factor among all of them. There is also a relationship between the localization of thalamic haemorrhage (TH) and clinical features. Usually patients with TH present with sensorimotor disability, headache, vomiting, and neurobehavioral disturbances.

Clinical case

A 54-year-old right-handed woman with a history of untreated hypertension suddenly developed paraesthesia on left side of head and body during urination in the morning. While waiting for examination in ER she fell because of left sided muscle weakness. On admission, blood pressure was 185/111 mmHg, pulse 79/min, afebrile, National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) 8, modified Rankin scale (mRS) 4. She was alert and orientated, dysarthric, with understandable speech. At the beginning of examination, the only pathological finding was positive Mingazzini and Hoover's sign on the left side. While waiting for transportation to Neurological department, she started showing signs of facial paralysis. The pupils were isochoric with decreased reaction to light. Eye movements were normal. There was horizontal nystagmus with quick component to right. Meningeal signs were negative. Mingazzini and Hoover's signs were positive on the left side. Strength was difficult to assess; left arm and leg muscles tended to give away abruptly, and performance was better when she looked at the limb being tested. Tendon reflexes were less active on the left, and there was a left Babinski's sign. Sensation to light touch, pain, cold, and vibration were exquisitely normal on the right and left, but proprioception was severely impaired on the left, even at the shoulder and hip.

She could not stand alone. CT scan without contrast on admission showed new intraparenchymal haematoma 20x15 mm with thin oedema in right thalamus. The patient was admitted to intensive unit. Because of high blood pressure, she needed antihypertensive therapy at the beginning intravenous, later per os. She started early with neurorehabilitation and after 10 days she was discharged to the health resort. On her follow up 3 months later, she reported improvement. She still had some paresis in fingers of left hand and there was left sided facial weakness, dysdiadochokinesia left.

Discussion and conclusion

High and uncontrolled blood pressure is an important risk factor. Obesity is another risk factor for the genesis of the illness. Regulation of these parameters should play an important role in the prevention of thalamic haemorrhage. Our patient had stroke in the morning during daily activities and it has been reported in previous studies the circadian characteristic of hemorrhage frequency.

Key words: paraesthesia, stroke, thalamus.

LITERATURA

1. Kwak R, Kadoya S, Suzuki T. Factors affecting the prognosis in thalamic hemorrhage. *Stroke*. 1983; 14 (4): 493–500.
2. Simonetti C, Canapicchi R, Parenti G, et al. Thalamic hemorrhage: clinical and CT findings. *Acta Neurol*. 1988; 10: 246–251.

PREGLED NEKATERIH NEVROTRANSMITERJEV IN TARČNIH MEST ZA DELOVANJE ZDRAVIL V TRIGEMINALNIH GANGLIJAH

REVIEW OF SOME NEUROTRANSMITTERS AND ANTI-HEADACHE DRUGS TARGETS IN TRIGEMINAL GANGLIA

Kaja Šantić

POVZETEK

Nevrotransmiterji in tarčna mesta za glavobol v gangliju trovejnega možganskega živca nam lahko pomagajo bolje razumeti mesta za delovanje ter mehanizme delovanja zdravil proti glavobolu. Cilj prispevka je ponuditi pregled nekaterih raziskav o migrenskih tarčah v trigeminalnih ganglijah in morebitnih mest delovanja nekaterih zdravil proti glavobolu. Med migrenskim napadom so aktivirana različna področja možganov in nam tako sugerirajo svojo vlogo v patofiziologiji migrene, bodisi da sprožijo napad, povzročajo širjenje bolečine ali pa vpletajo nekatere pridružene nevrološke simptome. Verjame se, da je glavobol med migrenskim napadom, vključno s frontalno, parietalno, temporalno, okcipitalno in visoko cervikalno regijo, posledica spodbujanja trigemino-žilnega sistema. Za možgane je znano, da so v največji meri neobčutljivi, vendar bogat pletež nociceptivnih živčnih vlaken, ki izvirajo iz trigeminalnega ganglija (TG) oživčuje krvne žile, ki vaskularizirajo mehko, pajčevinasto in trdo možgansko opno, vključno z zgornjim sagitalnim sinusom, srednjo meningealno arterijo in velikimi možganskimi arterijami. Senzibilizacija teh tvorbo z mehničnimi, kemičnimi ali električnimi dražljaji povzroči glavobol, ki je podoben bolečini pri migreni, ravno tako pa tudi druge simptome, ki so povezani z migreno (kot so to siljenje na bruhanje, fotofobija ipd.). Inervacija znotrajmožganskih žil in možganskih ovojnic vključuje nemijelizirana C-vlakna in tanka mijelinizirana A δ -vlakna skozi projekcije aksonov skozi oftalmično, maksilarno ter mandibularno vejo trovejnega možganskega živca. Obstaja tudi inervacija trde možganske ovojnice iz dorzalne korenine vratnega ganglija. Axonalni konci nociceptivnih živčnih vlaken, ki inervirajo duro mater, vsebujejo vazoaktivne neuropeptide CGRP (calcitonin gene-related peptide), substance P, neurokinin A in PACAP (pituitary adenylate cyclase-activating peptide), za katere se misli, da se sproščajo po stimulaciji, povzročeni z vazodilatacijo dure in pialnih krvnih žil. Obstajajo tudi centralne aferentne projekcije iz TG, ki vstopajo v kavdalno podaljšano hrbtenjačo možganskega debla skozi trojevni možganski živec, ki se končajo v spinalnem trigeminalnem kavdalnem jedru in v zgornji vratni hrbtenjači (C1-C2). Nociceptivna A δ -vlakna in C-vlakna se končajo v lamini superficialis I in II ter v globljih laminah spinalnega trigeminalnega kavdalnega jedra V in VI. Stimulacija krvnih žil trde možganske ovojnice, na živalskih modelih, vključno z zgornjim sagitalnim in transverzalnim sinusom ter srednjo meningealno arterijo, vodi do aktivacije nevronov v spinalnem kavdalnem jedru trovejnega možganskega živca ter v segmentu vratne hrbtenjače C1 in C2, kar skupaj imenujemo trigeminocervikalni kompleks. Ti podatki nam predočajo, da se

jedra trojejnega možganskega živca razširjajo nad svoje kaudalne povezave do dorzalnih rogov višjih cervikalnih regij v funkcionalno celoto. Ta konvergenca aferentnih živčnih vlaken v trigeminocervikalnem kompleksu in konvergenca aferentnih vlaken iz znotrajlobanjskih ter zunajlobanjskih struktur prispeva k razporeditvi bolečinskih receptorjev v migreni preko frontalnih in temporalnih regij ter vključenosti parietalnih, okcipitalnih in višjih cervikalnih regij. Na ta način se pulzativna narava bolečine v migreni šteje za posledico aktivacije teh bolečinskih vstopnih signalov iz znotrajlobanjskih in zunajlobanjskih struktur, ki konvergirajo ter se prenašajo skozi trigeminocervikalni kompleks. Aktivacija teh nevronskih poti na živalskih modelih za preučevanje migrene je postala verodostojna pot za razumevanje patofiziologije migrene. To nam lahko pomaga v razvoju novih zdravil proti glavobolu.

Ključne besede: ganglij trojejnega možganskega živca, glavobol, nevrotransmiterji, zdravila proti glavobolu.

SUMMARY

Neurotransmitters and headache target localization in trigeminal ganglia might increase understanding of sites of action and mechanisms related to anti-headache therapy. The aim of the poster is to review some studies of migraine targets in the trigeminal ganglia and potential sites of action for some anti-headache drugs. Distinct areas of the brain are activated, suggesting a role for them in migraine pathophysiology, whether this is triggering the attack, generating the pain, or an involvement in some of the associated neurological symptoms that occur in a duration of an attack. Headache in a migraine attack, including the frontal, parietal, temporal, occipital, and high cervical region is tough to be the consequence of activation of the trigeminovascular system. The brain is known to be largely insensate, but rich plexus of nociceptive nerve fibres that originate in the trigeminal ganglion (TG) innervate the pia, arachnoid, and dural blood vessels, including the superior sagittal sinus, middle meningeal artery, and large cerebral arteries. Sensitization of these structures with mechanical, chemical, or electrical stimulation results in headache pain similar to the pain in migraine, as well as other symptoms associated with migraine (nausea, photophobia etc.). The innervation of the intracranial vasculature and meninges includes non-myelinated C-fibres and thin myelinated A δ -fibres through axonal projections, from ophthalmic, maxillary and mandibular division of the trigeminal nerve. There is also innervation of the dura mater from the cervical dorsal root ganglia. The axon terminals of nociceptive nerve fibres that innervate the dura mater contain vasoactive neuropeptides CGRP (calcitonin gene-related peptide), substance P, neurokinin A, and PACAP (pituitary adenylate cyclase-activating peptide), which are thought to be released upon stimulation causing vasodilation of dural and pia blood vessels. There is also a central afferent projection from the TG that enters the caudal medulla of the brain stem through trigeminal nerve which terminates in the spinal trigeminal nucleus caudalis and in upper cervical spinal cord (C1–C2). Nociceptive A δ -

fibres and C-fibres terminate in the superficial laminae I and II and in deeper laminae V and VI of the spinal trigeminal nucleus caudalis. Stimulation of the dural vasculature in animal models, including superior sagittal and transverse sinuses, and a middle meningeal artery, results in activation of neurons in the spinal trigeminal nucleus caudalis and C1 and C2 segments of the cervical spinal cord, together known as the trigeminocervical complex. These data suggest that the trigeminal nucleus extends beyond its caudalis boundary to the dorsal horn of the higher cervical region in a functional continuum. This convergence of afferent neuronal fibres into the trigeminocervical complex and the convergence of afferent fibres from intracranial and extracranial structures accounts for the distribution of pain perception in migraine over the frontal and temporal regions and involvement of parietal, occipital and higher cervical regions. Therefore, the throbbing nature of pain in migraine is the result from activation of these nociceptive inputs from intracranial and extracranial structures, that relayed through the trigeminocervical complex. Activation of these neuronal connections on animal models has become a trusted way to understand the pathophysiology of migraine. This can help us in evolution of new anti-headache drugs.

Key words: anti-headache drugs, headache, neurotransmitters, trigeminal ganglia.

LITERATURA

1. Goadsby PJ, Holland PR, Martins-Oliveira M, Hoffmann J, Schankin C, Akerman S. Pathophysiology of migraine: a disorder of sensory processing. *Physiol Rev.* 2017; 97 (2): 553–622.
2. Frederiksen SD, Warfvinge K, Ohlsson L, Edvinsson L. Expression of pituitary adenylate cyclase-activating peptide, calcitonin gene-related peptide and headache targets in the trigeminal ganglia of rats and humans. *Neuroscience.* 2018; 393: 319–32.

BENIGNA INTRAKRANIALNA HIPERTENZIJA V NOSEČNOSTI: PRIKAZ PRIMERA

BENIGN INTRACRANIAL HYPERTENSION IN PREGNANCY: CASE STUDY

Ivana Paljk Likar, Manca Bregar, Andreja Trojner Bregar

POVZETEK

Glavobol spada med najpogostejše zdravstvene težave in je glavni vzrok za pregled pri nevrologu. Najpogostejši so primarni glavoboli, med katere spadata migrena in tenzijski glavobol.

Številne nosečnice doživljajo glavobole, zlasti v prvem in tretjem trimesečju. Glavni vzroki za glavobol so hormonske spremembe, pomanjkanje spanca, odtegnitveni simptom ob pomanjkanju kofeina, nizka vsebnost glukoze v krvi, dehidracija, stres, nepravilna drža (zlasti v tretjem trimesečju) in anksioznost. Čeprav glavobol ne predstavlja nevarnosti za plod, je lahko zelo neprijeten zaplet pri nosečnicah.

Predstavljamo primer 26-letne pacientke, ki je imela tenzijske glavobole in benigno intrakranialno hipertenzijo. Simptomi so se začeli pet let pred njeno prvo bolnišnično obravnavo in so se poslabšali v času prve nosečnosti. Nevrolog je konservativno zdravil njene kronične tenzijske glavobole s 1000 mg acetazolamida dnevno.

V 26. tednu njene prve nosečnosti smo nosečnico sprejeli v porodnišnico. Tožila je za hudim glavobolom, ko ga je občutila, je lahko le ležala v temni sobi brez hrupa.

Njeni laboratorijski izvidi so bili v mejah normale, krvni tlak je znašal 140/85 mm Hg. V sklopu diagnostike smo izvedli tudi lumbalno punkcijo, njen izvid je bil negativen. Pregledal jo je oftalmolog in izključil zastojo papilo.

Pacientka je med obravnavo opravila tudi pregled pri psihologu. Takrat je razkrila osebno zgodbo o spolni zlorabi med 9. in 12. letom starosti. Izsledila se je iz vasi, v kateri je živel v otroštvu, vendar je kljub temu pogosto srečevala "prijatelja staršev". Pacientka in partner sta bila aktivno vključena v proces psihološkega zdravljenja. V 34. tednu je doživela psihični zlom. Kljub temu je s carskim rezom leta 2014 rodila zdravo punčko. Leta 2017 je rodila še drugo hčer.

Ko standardne diagnostične metode dajejo nespecifične rezultate ob atipični klinični sliki, je nujen celostni pristop pri postavitvi prave diagnoze. Nujno je pravilno ločiti primarni glavobol od sekundarnega, pri katerem je bolečina posledica druge bolezni, ki lahko resnično ogrozi nosečnico in plod.



Ključne besede: glavobol, nosečnost, spolna zloraba.

SUMMARY

Headache is the most frequent referral for neurologic consultation in the outpatient setting, and is a prevailing cause of life with disability. Many pregnant women experience headaches, especially in the first and third trimesters. The main causes are hormonal changes, sleep deprivation, caffeine withdrawal, low blood sugar, dehydration, stress, poor posture (particularly third trimester), and anxiety. Although headaches do not represent harm for the baby, they can be very uncomfortable for pregnant women.

We report a case of a 26-year-old patient suffering from tension headaches and benign intracranial hypertension. Symptoms started 5 years before her first hospital admission and worsened during her first pregnancy. The neurologist conservatively treated her with 500 mg acetazolamide every twelve hours. She was admitted to the maternity hospital in the 26th week of the first pregnancy. She suffered from severe headache, being unable to do anything but lie in a dark room. Laboratory results were normal, her blood pressure was around 140/85 mm Hg, the lumbar puncture was negative. The ophthalmologist excluded papilla stagnans.

The patient underwent psychological treatment during which she revealed a history of sexual abuse from age nine to twelve. She moved out of her childhood village, yet she still often runs into "the friend of her parents". She and her partner received ample psychological support. At 34 weeks of gestation she experienced a psychological breakdown. A healthy baby girl was delivered via cesarean section in 2014, followed by another one in 2017.

When standard diagnostic methods give unspecific results in atypical clinical presentation, a wholesome approach to setting a diagnosis should be emphasized. It is fundamental to discern a primary headache: the pain is the disease itself, from a secondary headache; the pain is a symptom of another disease. This is the main concern regarding pregnant women suffering from this symptom.

Key words: headache, pregnancy, sexual abuse.

LITERATURA

1. Negro A, Delaruelle Z, Ivanova TA, Khan S, Ornello R, Raffaelli B, et al. On behalf of the European Headache Federation School of Advanced Studies (EHF-SAS) Headache and pregnancy: a systematic review. *J Headache Pain*. 2017;18:106.
2. Kesler A, Kupfermanc M. Idiopathic intracranial hypertension and pregnancy. *Clin Obstet Gynecol*. 2013; 56(2): 389–96.

AKUPRESURA ROKE ZA ZMANJŠANJE TENZIJSKE MIOFASCIALNE BOLEČINE VRATU IN RAMENSKEGA OBROČA

ACUPRESSURE OF THE ARM TO REDUCE TENSION MYOFASCIAL PAIN OF THE NECK AND SHOULDER GIRDLE

Milica Klopčič Spevak

POVZETEK

Oris problema

Sodobni življenjski pogoji – delo za računalnikom ali ponavljajoči se gibi v proizvodnji, stresne situacije v življenju idr. – pripeljejo do nezavedno predolge napetosti mišice trapesius (disponenze) ter posledično do miofascialne bolečine. Miofascialna bolečina m. trapesiusa in tenzijski glavobol sta dva od množice funkcionalnih bolečinskih sindromov (1), povezanih s hiperekscitacijo in senzibilizacijo osrednjega živčevja ter perifernih tkiv. V ozadju je pogosto občutek ogroženosti ali da se nam dogaja krivica. Možna terapija je zato vračanje občutka varnosti, s čimer vplivamo na pozitivno pričakovanje in aktiviramo placebo učinek (2). Prof. Boris Nedvidek, revmatolog in fiziater iz Novega Sada, mi je pokazal točko na roki, ki lahko reši ta problem. Nisem je našla v literaturi o akupresuri (3). Predstavljena je na sliki 1.

Pacienti in metode

V študijo sem zaporedno vključila 35 pacientov, od tega 33 žensk. Stari so bili od 19 do 77 let, v povprečju 50 let. Težave z bolečino vratu in ramenskega obroča so trajale od enega mesca do dvajset let, v povprečju približno tri leta. Pacientom sem pojasnila, da gre za alternativno zdravljenje, ki ne more škodovati in je povsem nekomercialno. Namen je naučiti pacienta, kako si bo lahko v prihodnje sam pomagal. Vsakemu pacientu sem narisala točko na skici roke na papirju in mu dala risbo kot opomnik, kako se terapija izvaja.

Vsak pacient je svojo bolečino m. trapesius ocenil na vidni analogni lestvici (VAL od 0 do 10, kjer višja ocena pomeni močnejšo bolečino, torej nižja vrednost pomeni izboljšanje) pred terapijo in po njej. Pole tega sem bolečino m. trapesius pred terapijo in po njej pacientu izmerila z algometrijo na pritisk (slika 2, razpon meritve 0–5 kg), kjer višja vrednost pritiska, ki povzroči bolečino, pomeni izboljšanje.

Meritve pred terapijo in po njej imajo tudi učinek biološke povratne zanke (biofeedback). Po pozitivnem učinku sem vedno pojasnila pacientu, da se je naučil tehnike samozdravljenja, če se bo bolečina ponovila. Svetovala sem še nabavo ortopedskega vzglavnika in spanje pretežno na boku (slika 3) ter



spremembo položaja pri sedenju vsakih 30 minut s pozornostjo na pravilno držo in hotenim sproščanjem mišic ramenskega obroča.

Rezultati

V povprečju se je ocena bolečine m. trapezius na VAL znižala s 5,1 na 2,4 (parni test t : $p < 0,0001$). Ocena na VAL se pri nobenem pacientu ni povečala, največ pa se je zmanjšala za 9 točk. Hkrati se je prag bolečine na pritisk v povprečju zvišal z 1,3 na 2,6 kg (parni test t : $p < 0,0001$). Prag se se je povišal le eni pacientki (za 0,4 kg; ocena na VAL se ji ni spremenila), zvišal pa se je največ za 3,0 kg. Izida sta med seboj pozitivno korelirala ($r = 0,61$; $p < 0,0001$). Izboljšanje ocene bolečine ($r = 0,09$; $p = 0,611$) in izboljšanje bolečine ($r = 0,19$; $p = 0,264$) nista bili povezani s trajanjem težav.

Razprava

Kronična miofascialna bolečina je pogosto nezavedni odgovor na občutek ogroženosti ali da se nam dogaja krivica v obliki pretirane mišične kontrakcije neke mišične skupine (4). Terapija, ki je usmerjena v vračanje občutka varnosti, lahko spodbudi pozitivna pričakovanja in učinek placeba, morda pa aktiviranje tudi še neznane refleksne poti centralne inhibicije. Učenje premagovanja stresa oziroma katastrofičnega mišljenja, ergonomska edukacija, aktivnost do meje bolečine in pozitivno mišljenje so smiselni ter priporočljivi ukrepi za zdravljenje miofascialne bolečine vratu in ramenskega obroča, kajti zdravilno je vse, v kar človek verjame, da mu pomaga.

Zaključek

Iskren empatični odnos terapevt – pacient, razlaga o bolečini in osebni manualni kontakt ponujajo možnost neagresivnega in varnega zdravljenja ter samozdravljenja miofascialne bolečine ramenskega obroča, včasih tudi tenzijskega glavobola.

Ključne besede: funkcionalni bolečinski sindromi, miofascialna bolečina, ramenski sklep, tenzijski tip glavobola.

SUMMARY

Problem description

Modern living conditions – computer work or repetitive movements in production line, stressful life situations etc. – lead to unmindful prolonged tension of the trapezius muscle (dysponesis), and consequently to myofascial

pain. Myofascial pain in the trapezius muscle and tension headache are two of the plethora of functional pain syndromes (1) associated with hyperexcitation and sensitization of the central nervous system and peripheral tissues. The underlying issue is often a sense of being in danger or having fallen victim to wrongdoing. A therapy that may be applied is therefore restoring a sense of security, and consequently giving rise to a positive outlook and activating the placebo effect (2). Prof. Boris Nedvidek, rheumatologist and physiatrists from Novi Sad, has shown me a point on the arm that can solve this problem. I did not find it in the acupressure literature (3). It is presented in Figure 1.

Patients and methods

The study included 35 patients, of which 33 were women. Their ages were between 19 and 77 years, average age was 50 years. Neck and shoulder pain in the study cases lasted from one month to twenty years, on average about three years. Patients were given an explanation that this is an alternative kind of treatment that cannot be harmful and is completely non-commercial. Its purpose is for the patient to learn how to help themselves in the future. Each patient was given a drawing of a hand on paper with a marking of the exact point, for the patient to use it as a reminder of how to use the therapy.

Each patient evaluated their trapezius muscle pain before and after the therapy using the visual analogue scale (VAS) ranging from 0 to 10, where a higher rating means stronger pain, whereas a lower rating indicates a relief in pain. Moreover, the trapezius muscle pain in patients before and after the therapy was measured using pressure algometry (Figure 2, measuring range 0–5 kg), whereas higher pressure at which the pain occurs indicates an improvement of the condition.

The measurements before and after the therapy also have a biofeedback effect. Whenever there was a positive effect, the patient was given an explanation that they have learned self-healing techniques to be used in cases of pain recurrence. The patient was also advised to purchase an orthopaedic pillow and to sleep predominantly in the side position (Figure 3), and to change positions when sitting every 30 minutes while paying attention to maintaining a correct posture and deliberately relaxing the shoulder muscles.

Results

On average, the trapezius muscle pain score according to VAS decreased from 5.1 to 2.4 (paired sample *t*-test: $p < 0.0001$). The VAS score did not increase in any patient, whereby the maximum decrease amounted to 9 points. At the same time, the pressure threshold increased from 1.3 to 2.6 kg (paired sample *t*-test: $p < 0.0001$). The threshold decreased in only one patient (by 0.4 kg; VAS score remaining unchanged), while the maximum increase was 3.0 kg. The

outcomes correlated positively ($r = 0.61$; $p < 0.0001$). The improvement in pain assessment ($r = 0.09$; $p = 0.611$) and the relief in pain ($r = 0.19$; $p = 0.264$) were not related to the duration of the condition.

Discussion

Chronic myofascial pain is quite commonly an unconscious response to a sense of being endangered or having fallen victim to wrongdoing, manifesting in the form of excessive muscular contraction of a particular muscular group (4). A therapy oriented towards the restoration of a sense of security may give rise to a positive outlook and activate the placebo effect. Moreover, the activation of a previously unknown reflex route of central inhibition may also be likely. Learning how to overcome stress or catastrophic thinking, ergonomic education, activity to the pain limit, and positive thinking are reasonable and recommended measures to treat myofascial pain in the neck and shoulder girdle, as everything a person believes in will be of good help.

Conclusion

An honest and emphatic relationship between the therapist and the patient, clarifying discussion about the pain, and personal manual contact offer a possibility of non-aggressive and safe treatment and self-healing of myofascial pain in the shoulder girdle, and sometimes also the tension headache.

Key words: functional pain syndromes, myofascial pain, shoulder girdle, tension headache.

LITERATURA

1. Mayer EA, Buschnell MC. *Functional pain syndromes: presentation and pathophysiology*. Seattle: IASP Press, 2009; p. 578.
2. Benedetti F. Recent advances in placebo research. *Internat J Pain Med and Palliative Care*. 2005; 4 (1): 2–7.
3. Gorelašvili S. *Su Jok: Kako da pomognete sebi?* Novi Sad: Daniel print, 2007.
4. Butler DS, Moseley GL. *Evidence base for explain pain* (2nd ed). Adelaide: Noigroup Publications, 2013.



CALPAN (KALCIFIKACIJE V OBMOČJU KAROTIDNIH ARTERIJ NA PANORAMSKIH RADIOGRAFIJAH) – KAKO POMEMBNA JE VLOGA ZOBOZDRAVNIKA PRI PREPREČEVANJU MOŽGANSKE KAPI

CALPAN'S (CALCIFICATIONS IN THE AREA OF THE CAROTID ARTERIES ON PANORAMIC RADIOGRAPHS) – THE IMPORTANCE OF THE DENTIST'S ROLE IN A PREVENTION OF STROKE

Nevena Josipović

POVZETEK

Možganska kap je najpogostejša nevrološka bolezen in pomemben vzrok obolevnosti in umrljivosti ter tudi tretji vzrok smrti. Glavobol se pojavlja kot prodromalni simptom ishemične kapi. Zato je ključnega pomena prepoznati povezavo glavobola z možgansko kapjo, da bi pravilno diagnosticirali osnovno vaskularno bolezen in čim prej začeli ustrezno zdravljenje. Danes v zobozdravstvu najpogostejše uporabljamo radiološki pregled – panoramsko radiografijo. Na panoramskih slikah lahko ocenimo različne strukture, povezane z zobnimi in splošnimi zdravstvenimi težavami. Mnoge običajno nesimptomatske patološke spremembe, kot je CALPAN, ki lahko imajo, skupaj z glavobolom in drugimi dejavniki žilnega tveganja, pomembno vlogo v patogenezi možganske kapi, lahko odkrijemo naključno med evaluacijo panoramskega posnetka. Zlahka jih je mogoče videti na območju karotidnih arterij, mehkih tkiv vratu in v bližini velikega roga hoidne kosti ter vratnih vretenc C3 in C4. Panoramske slike se lahko uporabijo tudi za odkrivanje zožitve karotidne arterije (KA). 7–23 % bolnikov z zaznanimi CALPAN-i imajo tudi karotidno zožitev $\geq 50\%$. Ljudje s CALPAN-om imajo povečano tveganje za prihodnje žilne dogodke. Svetujemo jim, naj redno pregledujejo svoje dejavnike tveganja za žilne bolezni. Zobozdravniki po drugi strani morajo takšne bolnike čim prej poslati na nadaljnjo obravnavo.

Ključne besede: CALPAN, preprečevanje možganske kapi, rana diagnoza, zobozdravnik.

SUMMARY

Stroke is the most common neurologic disease and an important cause of morbidity and mortality and also the third cause of death. Headache is found to be an initial presenting feature of ischemic stroke. It is therefore crucial to recognize the association of headache with stroke in order to diagnose correctly the underlying vascular disease and start appropriate treatment as early as possible. Today, the most frequently used radiological examination in dentistry is panoramic radiography. On the radiographs, we can evaluate structures associated with dental and general health respectively. Many

usually asymptomatic pathological changes, such as CALPAN's which jointly with headache and other vascular risk factors might have an important role in the patogenesis of stroke, can be identified by accident during the panoramic radiographic evaluation. They can easily be seen at the area of the carotid arteries, soft tissues of the neck, and adjacent to the greater horn of the hyoid bone, and the cervical vertebrae C3 and C4. Panoramic images can also be used to discover carotid stenosis (CACs). 7 % to 23 % of patient with detected CALPANs also have carotid stenosis ≥ 50 %. People with CALPAN's have an increased risk of future vascular events. They should be advised to have their risk factors checked on a regular basis. Dentists on the other way have to sent such patients to further examinatio^s at the secondary prevention level as soon as possible.

Key words: CALPAN's, dentist, early diagnosis, stroke prevention.

LITERATURA

1. Johansson E, Ahlqvist J, Garoff M, Levring Jäghagen E, Meimermond^t A, Wester P. Carotid calcifications on panoramic radiographs: a 5-yearfollow-up study. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*. 2015; 120(4): 513–20.
2. Sidorenko de Oliveira Capote T, Almeida Gonçalves M, Gonçalves A, Gonçalves M. Panoramic radiography — diagnosis of relevant structures that might compromise oral and general health of the patient. *emerging trends in oral health sciences and dentist* [Internet].[place unknown]: Intech Open. 2015 [cited 2019 Mar 8]. Available from: <https://www.intechopen.com/books/emerging-trends-in-oral-health-sciences-and-dentistry/panoramic-radiography-diagnosis-of-relevant-structures-that-might-compromise-oral-and-general-health>.

MIGRENA – PRIMER ZDRAVLJENJA S KLASIČNO HOMEOPATIJO 2

MIGRAINE – CASE TREATED WITH CLASSICAL HAHNEMANNIAN HOMEOPATHY 2

Katarina Lucija Glas, Seema Mahesh

POVZETEK

Klasični homeopatski zdravniki po svetu predpišejo **eno** razredčeno in pretreseno (**potencirano**) **zdravilo** enega za drugim. Predpisano zdravilo vedno temelji na **principu podobnosti** in se pripravlja po strogih navodilih homeopatskih **farmakopej**. Izkušnje **klasične homeopatske medicine** v klinični praksi kažejo, da je poleg pionirske teorije – »kontinuum« uniformirane teorije bolezni – mogoče vrednotenje poteka zdravljenja tudi s pomočjo teorije o ravneh zdravja. Slednja temelji na klasifikaciji bolnikov glede na globino in težavnost bolezni oziroma diagnozi kot taki, na analizi zgodovine bolezni, preteklih zdravljenj in družinski obremenjenosti z boleznijo. Najbolj zdravi ljudje spadajo na najvišjo raven te klasifikacije, ljudje z neozdravljivo boleznijo pa na najnižjo (tabela 1). Ta teorija homeopatskemu zdravniku pomaga pri presoji prognoze in tudi pozologije pri danem pacientu.

Menimo, da je migrena primarni glavobol. Raziskave kažejo, da je klasična homeopatska medicina pri migreni učinkovita terapevtska modaliteta (1). Plakat ponazarja klasično homeopatsko zdravljenje migrene pri desetletni deklici in je nadaljevanje predhodnje predstavitve – homeopatskega zdravljenja dekličine matere (2) –, ki kaže na zmanjševanje težavnosti in pogostosti migren.

Tabela 1: Ravni zdravja, George Vithoulkas, IACH, Grčija.

Skupina	Raven	Homeopatska potenca	Ravni zdravja po prof. Georgeu Vithoulkasu, IACH Grčija
A	R1	UPORABA HOMEOPATSKE POTENCE DO 50 M	• Vse bolezni, vendar večinoma funkcionalne motnje; • Bolezni so lažje ozdravljive s homeopatijo, simptomi oblikujejo jasne slike homeopatskih zdravil; • Ni pogostih infekcij, pretežno tipične bakterijske; • Otroške bolezni; • V zgornji ravni se terapevtsko homeopatsko poslabšanje lahko ne pojavi; • V nižji ravni se blago homeopatsko terapevtsko poslabšanja lahko pojavi; • V zgornji ravni odlično zdravje, običajno ni potrebe po ponovitvi homeopatskega zdravila ali po drugem zdravilu; • V spodnji ravni potrebna 2–3 homeopatska zdravila v pravilnem vrstnem redu; • V spodnji ravni pogostejši pojav akutnih bolezni.
	R2		
	R3		

B	R4	UPORABA HOMEOPATSKE POTENCE DO 10 M	• Pri spuščanju po ravneh začetek pojava pogostejših in težjih akutnih stanj (npr. pljučnica); • Infekcije z bakterijami z večjo rezistenco na antibiotike; • Izrazitejše poslabšanje; • Potreba po več homeopatskih zdravilih eno za drugim; • V nižji ravni si akutna bolezen sledi ena za drugo; po uporabi več kemičnih zdravil se raven niža; • Možnost dolgotrajnejšega terapevtskega homeopatskega poslabšanja na nižji ravni.
	R5		
	R6		
C	R7	UPORABA HOMEOPATSKE POTENCE DO C200	• Težje kronične degenerativne bolezni (npr. Mb. Chron ali Colitis ulcerosa); • V zgornji ravni manj akutnih bolezni, so blažje, hitro izzvenijo; • Akutne infekcije se v nižji ravni ne pojavljajo; • V zgornji ravni zelo hudo začetno terapevtsko poslabšanje; • V zgornji ravni je homeopatsko terapevtsko poslabšanje lahko nevarno; možna nujnost kemične/farmakološke intervencije; • Potreba po 4–5 zdravilih v pravilnem vrstnem redu; • Napačno homeopatsko zdravilo ima lahko škodljiv učinek; • V nižji ravni poslabšanje lahko pomeni napačno homeopatsko zdravilo.
	R8		
	R9		
D	R10	UPORABA HOMEOPATSKE POTENCE DO C30 PONAVLJAJO- ČE SE	• Najhujše kronične bolezni, ki prizadenejo imunski in CŽS; • Po prvem homeopatskem zdravilu potrebna 3–4 dodatna, preden se pojavi akutna bolezen; • Ni akutnih infekcij; • Ni prvega poslabšanja. Če se pojavi homeopatsko poslabšanje, je bilo zdravilo definitivno napačno; • V nižji ravni so bolezni s homeopatijo neozdravljive, le paliacija je možna.
	R11		
	R12		

Ključne besede: homeopatija, »kontinuum« uniformirane teorije bolezni, migrena, ravni zdravja

SUMMARY

Classical homeopathic doctors worldwide prescribe **one** diluted and succussed (**potentised**) **remedy** at a time. The prescription is always based on the **Law of similar**, and a medicine is prepared according to the strict instructions of the **Homeopathic Pharmacopeia**. The experience of **Classical homeopathic medicine** in clinical practice indicates that apart from the pioneering theory – the “continuum” of a unified theory of diseases – it is possible to evaluate the course of treatment also with the theory of the Levels of health. The latter is based on classification of patients according to the depth and severity of their diseases decided by the diagnosis itself and with the analysis of the past disease history, treatments in the past and the familial disease load. The healthiest people are placed in the highest level of this classification, and people with incurable diseases are placed in the lowest (Table 1). This theory helps a homeopathic physician to assess the prognosis and even the posology in a given patient.

Migraine is considered to be a primary headache. Research shows that classical homeopathic medicine is an effective therapeutic modality (1). The poster presents classical homeopathic treatment of migraine in the case of a ten-year-old girl and it is a sequel of an earlier presentation of homeopathic treatment of the girl's mother (2) showing reduction in the severity and frequency of migraine symptoms.

Table 1: Levels of health, George Vithoulkas, IACH Greece.

Group	Level	Homeopathic Potency	Levels of health by Prof. George Vithoulkas, IACH Greece
A	L1	HOMEOPATHIC POTENCY UP TO 50 M	• All diseases but mostly functional disturbances • More curable by homeopathy, symptoms lead to clear homeopathic remedies; • Not frequent infections, mostly typical bacterial • Childhood diseases; • In upper level, therapeutic homeopathic aggravation may not appear; • In lower level, mild therapeutic homeopathic aggravation may appear; • In upper level, strong health, usually no repetition of the homeopathic remedy or other remedy will be needed; • In lower level, 2-3 homeopathic remedies with the appropriate order will be needed; • In lower level, acute diseases appear more frequently.
	L2		
	L3		
B	L4	HOMEOPATHIC POTENCY UP TO 10 M	• As we go down the levels, we have the appearance of more frequent and severe acute conditions (e. g. Pneumonia); • Bacterial infections more resistant to antibiotics; • More severe aggravation; • More homeopathic remedies, one after the other, after using more chemical remedies, the level of health will go down; • In lower level, therapeutic homeopathic aggravation can last a long time.
	L5		
	L6		
C	L7	HOMEOPATHIC POTENCY UP TO 200 CH	• More severe chronic degenerative diseases (e.g. Crohn disease, Ulcerative Colitis); • In upper level, less acute infections, less severe, they go away easily; • In lower level, no appearance of acute conditions; • In upper level, very severe initial therapeutic homeopathic aggravation; • In upper level, homeopathic therapeutic aggravation can be dangerous, even chemical intervention may be necessary; • 4-5 Homeopathic remedies in the appropriate order will be needed; • A wrong homeopathic remedy can be detrimental; • In lower level, homeopathic aggravation may mean that the remedy was wrong.
	L8		
	L9		

D	L10	HOMEOPATHIC POTENCY 30 CH REPEATEDLY	• The severest chronic diseases, effecting immune and CNS; • Starting with a homeopathic remedy, 3-4 other will be needed before an acute disease appears; • No acute infections at all; • No initial aggravation, if homeopathic aggravation appears, then the remedy was definitely wrong; • In lower level, incurable cases by homeopathy; • Only palliation is possible;
	L11		
	L12		

Key words: "continuum" of a unified theory of disease, homeopathy, levels of health, migraine.

LITERATURA

1. Danno K, Colas A, Masson JL, et al. Homeopathic treatment of migraine in children: results of a prospective, multicenter, observational study. *J Altern Complement Med.* 2013; 19 (2): 119–23.
2. Mahesh S, Glas KL. Migrena – primer zdravljenja s klasično homeopatijo. In: *Migrena 2018: zbornik poglavij strokovnega srečanja in učbenik za zdravnike, zdravstvene delavce in študente Medicinske in Zdravstvene fakultete.* Ljubljana: Društvo za preprečevanje možganskih in žilnih bolezni, 2018 [Cited March 28, 2019]. Available from: <https://www.dlib.si/details/URN:NBN:SI:DOC-PR3PDVQK/?query=%27keyword%3Dprepre%C4%8Devanje%27&pageSize=25&year=2018>.

SEZNAM SODELUJOČIH DRUŽB

NOVARTIS PHARMA SERVICES INC. Podružnica v Sloveniji

Alkaloid – Farm d. o. o.

Boehringer Ingelheim RCV, podružnica Ljubljana

Eli Lilly farmacevtska družba, d. o. o.

PLIVA / TEVA

LEK d.d.

Pfizer Luxembourg SARL, podružnica Ljubljana

BELUPO, d.o.o., Ljubljana

Novo Nordisk d. o. o.



Dovolj.

Čas je, da
preprečimo
migreno.



aimovig[®]
erenumab

Sprostite trden prijem migrene.

Skrajšan povzetek glavnih značilnosti zdravila

Sprostite trden prijem migrene.

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Zdravstvene delavce naprošamo, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila. Glejte poglavje 4,8, kako poročati o neželenih učinkih.

AIMOVIG 70 mg raztopina za injiciranje v napolnjenem injekcijskem peresniku

Sestava: En napolnjen injekcijski peresnik vsebuje 70 mg erenumaba. Erenumab je popolnoma humano monoklonsko protiteleso IgG2, pridobljeno s tehnologijo rekombinantne DNK na ovarijskih celicah kitajskega hrčka. **Indikacija:** Zdravilo Aimovig je indicirano za profilakso migrene pri odraslih, ki imajo najmanj 4 migrenske dni na mesec. **Odmernanje:** Zdravljenje naj uvedejo zdravniki, ki imajo izkušnje z diagnostiko in zdravljenjem migrene. Zdravljenje je namenjeno bolnikom, ki imajo v času, ko začnejo zdravljenje z erenumabom, najmanj 4 migrenske dni na mesec. Priporočeni odmerek je 70 mg erenumaba enkrat na vsake 4 tedne. Nekaterim bolnikom lahko koristi odmerek 140 mg enkrat na vsake 4 tedne. En 140-miligramski odmerek je treba dati z dvema subkutanimi injekcijama po 70 mg. V kliničnih študijah se je pokazalo, da je pri večini bolnikov z odzivom na zdravljenje prišlo do kliničnih koristi v 3 mesecih. O prekinitvi zdravljenja je treba razmisliti pri bolnikih, pri katerih po 3 mesecih zdravljenja ne pride do odziva. Po preteku tega obdobja je priporočeno redno ocenjevanje potrebe po nadaljnjem zdravljenju. **Starejši (stari 65 let ali več):** Pri starejših bolnikih zdravila Aimovig niso proučevali. Prilagajanje odmerkov ni potrebno, ker starost ne vpliva na farmakokinetiko erenumaba. **Okvara ledvic/okvara jeter:** Pri bolnikih z blago do zmerno okvaro ledvic ali jeter prilagajanje odmerkov ni potrebno. **Pediatrična populacija:** Varnost in učinkovitost zdravila Aimovig pri otrocih, starih manj kot 18 let, še nista bili dokazani. Podatkov ni na voljo. **Način uporabe:** Zdravilo Aimovig je namenjeno subkutani uporabi. Predvidoma si zdravilo Aimovig injicirajo bolniki sami po tem, ko so se za to ustrezno usposobili. Injekcije lahko bolniku daje tudi druga oseba, ki se je za to ustrezno usposobila. Injekcijo je mogoče dati v trebuh, stegno ali v zunanji del nadlakti (izbira nadlakti je primerna samo v primeru, da injekcijo daje bolniku druga oseba). Mesta injiciranja je treba menjati, poleg tega pa se injekcije ne sme dati na predel, kjer je koža občutljiva, podpluta, pordela ali trda. Injicirati je treba celotno vsebino napolnjenega injekcijskega peresnika z zdravilom Aimovig. Vsak napolnjen injekcijski peresnik je samo za enkratno uporabo in je namenjen apliciranju vsebine v celoti, tako da v peresniku ni nobenega ostanka. Podrobna navodila za odmerjanje so navedena v Navodilu za uporabo. **Kontraindikacije:** Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov. **Posebna opozorila in previdnostni ukrepi:** Bolniki z določenimi pomembnimi srčno-žilnimi boleznimi niso bili vključeni v klinične študije. O teh bolnikih ni na voljo nobenih varnostnih podatkov. Smerljiv pokrovček napolnjenega injekcijskega peresnika z zdravilom Aimovig vsebuje suh naravni lateks iz kavčuka, ki lahko pri posameznikih, ki so preobčutljivi na lateks, povzroča alergijske reakcije. **Interakcije:** Presnovni procesi v povezavi z monoklonskimi protitelesi predvidoma ne

vplivajo na izpostavljenost drugim sočasno uporabljanim zdravilom. V študijah pri zdravih prostovoljcih niso opažali interakcij s peroralnimi kontraceptivi (z etinilestradiolom oziroma norgestimatom) ali s sumatriptanom. **Plodnost, nosečnost in dojenje:** Podatki o uporabi erenumaba pri nosečnicah so omejeni. Študije na živalih ne kažejo neposrednih ali posrednih škodljivih učinkov na sposobnost razmnoževanja. Iz previdnostnih razlogov se je med nosečnostjo uporabi zdravila Aimovig bolje izogibati. Ni znano, ali se erenumab izloča v materino mleko. Znano je, da se humani imunoglobulini G izločajo v materino mleko v prvih nekaj dneh po porodu, kmalu nato pa se njihova koncentracija zniža na nizko raven, vendar iz tega razloga tveganja za dojenega otroka v tem kratkem obdobju ni mogoče izključiti. Kasneje je mogoče razmisliti o uporabi zdravila Aimovig med dojenjem, če je to klinično potrebno. Študije na živalih ne kažejo vpliva na plodnost pri ženskah in moških. **Neželeni učinki:** Neželeni učinki, o katerih so poročali pri odmerkih 70 mg oziroma 140 mg, so bile reakcije na mestu injiciranja (5,6 %/4,5 %), obstopacija (1,3 %/3,2 %), mišični spazmi (0,7 %/2,0 %) in pruritus (1,0 %/1,8 %). Neželeni učinki so bili večinoma blago do zmerno izraženi. Seznam neželenih učinkov v kliničnih študijah - pogosti neželeni učinki ($\geq 1/100$ do $< 1/100$): obstopacija, pruritus (vključuje generalizirano srbenje, srbenje in srbeč izpuščaj), mišični spazmi, reakcije na mestu injiciranja. **Reakcije na mestu injiciranja:** Po podatkih, združenih iz 12-tedenskih, s placebom kontroliranih, obdobj zdravljenja v obeh študijah, so bile reakcije na mestu injiciranja blage in večinoma prehodne. V nobenem primeru ni prišlo do prekinitev zdravljenja zaradi reakcij na mestu injiciranja. Najbolj pogoste reakcije na mestu injiciranja so bile lokalizirana bolečina, rdečina in srbenje. Bolečina na mestu injiciranja se je običajno zmanjšala v 1 uri po odmerjanju zdravila. **Kožne reakcije:** Opažali so primere izpuščaja, srbenja in otekanja, ki niso bili opredeljeni kot resni, bili so večinoma blago izraženi in niso bili vzrok za prekinitev zdravljenja. **Imunogenost:** V kliničnih študijah je v obdobju dvojno slepega zdravljenja do razvoja protiteles proti erenumabu prišlo pri 6,3 % bolnikov (56/884) izmed tistih, ki so prejeli odmerek 70 mg erenumaba (med njimi je pri 3 prišlo do nevtralizirajoče aktivnosti *in vitro*), ter pri 2,6 % bolnikov (13/504) izmed tistih, ki so prejeli odmerek 140 mg erenumaba (med katerimi pri nobenem ni prišlo do nevtralizirajoče aktivnosti *in vitro*). Razvoj protiteles proti erenumabu ni vplival na učinkovitost in varnost erenumaba. **Preveliko odmerjanje:** V kliničnih študijah niso poročali o nobenem primeru prevelikega odmerjanja. V kliničnih študijah so bolniki subkutano prejeli odmerke do 280 mg brez znakov toksičnega delovanja, zaradi katerega bi morali zmanjšati odmerjanje. V primeru prevelikega odmerjanja je priporočeno bolnika zdraviti simptomatsko in po potrebi uvesti ukrepe podporna zdravljenja.

Način/režim izdajanja: Rp/Spec. **Imetnik dovoljenja za promet:** Novartis Europharm Limited, Vista Building, Elm Park, Merriem Road, Dublin 4, Irsko. **Opozorilo:** Pred predpisovanjem natančno preberite zadnji odobreni povzetek glavnih značilnosti zdravila. **Podrobnejše informacije so na voljo pri:** Novartis Pharma Services Inc., Verovškova ulica 57, 1000 Ljubljana, Slovenija. **Datum zadnje revizije skrajšanega povzetka glavnih značilnosti zdravila:** oktober 2018

Zaupajte svojim idejam in počutili se boste svobodne.
Ustvarjajte in bodite ponosni na svoja dejanja.
Cenite svojo ljubezen in ljubljeni boste.
Negujte duha in bodite močni.

V podjetju Alkaloid verjamemo v lastne stvaritve.
Cenimo in negujemo silo, ki poganja
življenje in gradi popolno harmonijo,
ki ji rečemo ZDRAVJE.



Health above all



ALKALOID

PRADAXA® 150 mg trde kapsule

PRAXBIND 2,5 g/50 ml raztopina za injiciranje/infundiranje

Sestavila: 1 viala po 50 ml vsebuje 2,5 g idracumbazuma. **Terapevtske indikacije:** Zdravilo Praxibid je specifična protitrombocitna za dajabitran in je indicirano pri odraslih bolnikih, zdravljenih s Praxidom (dajabitran etekselat), ki je potrebno hitro znižanje njegovega antiagregacijskega učinka za nujne operacije (nujne posege in pri življenjsko nevarnih ali nenadzorovanih krvavitvah). **Odmerjanje in način uporabe:** priporočeni odmerek Praxibida je 5 g ($2 \times 2,5 \times 50$ ml). Za ponovno dajanje 5 g odmaka zdravilo Praxibid se lahko odločimo v naslednjih primerih: ponovitev klinično pomembne krvavitve skupaj s podaljšanjem časov strjevanja krvi, ali če bi bila potencialna ponovna krvavitev življenjsko ogrožujoča in je opažen podaljšani čas strjevanja krvi, ali če bolniki ponovno potrebujejo nujno operacijo/nujno poseg in imajo podaljšani čas strjevanja krvi. **Ponovno vajez antitrombotične terapije:** zdravljenje s Praxidom lahko ponovno uvedemo 24 ur po dajanju Praxibida, če je bolnik klinično stabilen in je dosegel ustrezno hemostazo. Po dajanju zdravila Praxibid lahko drugo antitrombotično terapijo (npr. nizkolekularni heparin) uvedemo kadarkoli, če je bolnik klinično stabilen in je bila dosežena ustrezna hemostaza. Odsotnost antitrombotične terapije (npr. aspirina) je dovoljena, če bolnik ni klinično stabilen in je potrebna nujna operacija ali nujni poseg. Če bolnik prejme zdravilo Praxibid in se v 24 urah po dajanju zdravila Praxibid ne potrebuje nujne operacije ali nujnega posega, se lahko zdravilo Praxibid uporablja v obliki z zaporednih injicij, ki trajata po 5 do 10 minut vsake, ali kot bolusna injekcija. **Kontraindikacije:** jih ni. **Posebna opozorila in previdnostni ukrepi:** idracumbazum se specifično veže na dajabitran in znižuje njegovo antiagregacijski učinek. Ne izniči učinka drugih antiagregantov. Za izboljšanje sledljivosti bioloških zdravil je treba zabeležiti uporabljeni zdravilo. Tveganje uporabe Praxibida pri bolnikih z znano *preobčutljivostjo* za idracumbazum ali katerokoli pomembno snov je treba skrbno pretehtati glede na možne koristi tistega nujnega zdravljenja. Priporočeni odmerek Praxibida vsebuje 4 g sorbitola kot pomembno snov. Pri bolnikih z *dedno intoleranco na fruktozo* je treba tveganje zdravljenja s Praxibidom pretehtati glede na možne koristi takega nujnega zdravljenja. *Tromboembolični dogodki:* znižanje tveganja za dajabitranom bolniki izpostavi tromboemboličnemu tveganju, povezanemu z osnovno boleznijo. Zaradi tega je treba razmisлити o ponovni antiagregacijski terapiji takoj, ko je to zdravstveno ustrezno. Zdravilo povzroča *prehodno proteinurijo* zaradi fiziološkega odziva na presežek beljakovin v ledvicah po bolusni/kratkotrajni intravenski uporabi idracumbazuma po 5 g. Prehodna proteinurija ne nakazuje na okvaro ledvic, kar moramo upoštevati pri preiskavih urina. Zdravilo vsebuje 50 mg *natrija* na odmerek, kar je enakovredno 2,5 mg natrijevega dnevnega vnosa natrija za odrasle osebe, ki ga priporočajo SZO, in znaša 2 g. **Interakcije:** formalnih študij mesečnega delovanja Praxibida s protitrombotičnimi zdravili (npr. aspirin, klopidogrel, prasugrel, ticagrelor, vaskularni antagonisti, zaviralci trombina, zaviralci trombina, zaviralci faktorja Xa, vključno z nizkolekularnim heparinom, antagonisti vitamina K, heparinom). **Nezeleni učinki:** nezeleni učinki niso ugotovili. **Imetnik dovoljenja za promet:** Boehringer Ingelheim International GmbH, Binger Str. 173, D-55216 Ingelheim am Rhein, Nemčija. **Način in režim izdaje:** H. Za **podrobnejše informacije** izdelka **SPC**, z dne **08/2018**.

V kolikor imate medicinsko vprašanje v povezavi z zdravilom podjetja Boehringer Ingelheim, Podružnica Ljubljana, Vas prosimo, da pokličete na telefonsko številko 01/5864-000 ali pošljete vaše vprašanje na elektronski naslov: medinfo@boehringer-ingelheim.com.

Boehringer
Ingelheim

Boehringer Ingelheim RCV
Podružnica Ljubljana
Šlandrova 4b, Ljubljana - Črnuče

V SLOVENIJI EDINO DOSTOPNO
ANTIAGOAGULACIJSKO ZDRAVILO
S SPECIFIČNO PROTIUČINKOVINO^{1, 14}

VAŠE PREDVIDEVANJE BOLNIKOVA PRIHODNOST

PRADAXA®



Vedno znova
potrjena varnost²⁻¹⁴



Zagotovljeno izničenje učinka
prinaša dodatno varnost¹

Pradaxa®
dabigatran eteksilat

Praxbind®
idarucizumab

Closing the Circle

1. Povzetek značilnosti zdravila Praxbind® 08/2018. 2. Connolly SJ et al. N Engl J Med. 2009; 361(12): 1139–1151. 3. Connolly SJ et al. N Engl J Med. 2010; 363(19): 1875–1876. 4. Connolly SJ et al. Circulation. 2013; 128(3): 237–243. 5. Deitelzweig S et al. Curr Med Res Opin. 2016; 32(3): 573–582. 6. Graham DJ et al. Circulation. 2015; 131(2): 157–164. 7. Larsen TB et al. Am J Med. 2014; 127(7): 650–656. 8. Larsen TB et al. Am J Med. 2014; 127(4): 329–336. 9. Lauffenburger JC et al. J Am Heart Assoc. 2015; 4(4): e001798. 10. Lin I et al. Abstract, presented at the ESC Congress 2015, August 29–September 2, London, UK; 2015; 36: P6215. 11. Seeger JD et al. Thromb Haemost. 2016; Oct 8: 1–13. [Epub ahead of print]. 12. Tepper P et al. Abstract, presented at the ESC Congress 2015, August 29–September 2, London, UK; 2015; 36(339). 13. Villines TC et al. Thromb Haemost. 2016; Oct 8: 1–9. [Epub ahead of print]. 14. Povzetek značilnosti zdravila Pradaxa® 06/2018.

[illegible]

Lilly

Včeraj, danes, jutri.



OSNOVNI CERTIFIKAT



TEVA

PLIVA

živeti
življenje

Na osnovi **tradicije** in **kakovosti** pomagamo k **izboljšanju zdravja** in gradimo prihodnost z **razvojem inovativnih** zdravil.

Datum priprave informacije: marec 2019.

Pliva Ljubljana, d.o.o., Pot k Sejmišču 35, 1231 Ljubljana Črnuče
tel. 01 58 90 390, e-mail: info@tevasi.si

