

Sekcija za glavobole - Slovensko zdravniško društvo
Društvo za preprečevanje možganskih in žilnih bolezni



Uredili:
Bojana Žvan
Marjan Zaletel
Matija Zupan

Migrena 2018

Sekcija za glavobole - Slovensko zdravniško društvo
Društvo za preprečevanje možganskih in žilnih bolezni

MIGRENA 2018

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

Uredili: Bojana Žvan, Marjan Zaletel in Matija Zupan

Ljubljana, 20. april 2018

MIGRENA 2018

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 2018

© 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)

MIGRENA 2018 [Elektronski vir] : zbornik poglavij strokovnega srečanja in učbenik za zdravnike, zdravstvene delavce in študente Medicinske in Zdravstvene fakultete / uredili Bojana Žvan, Marjan Zaletel in Matija Zupan. - Ljubljana : Društvo za preprečevanje možganskih in žilnih bolezni, 2018

ISBN 978-961-93772-4-6

1. Žvan, Bojana

Izdajo publikacije sta omogočila:

Sekcija za glavobole - Slovensko zdravniško društvo

Društvo za preprečevanje možganskih in žilnih bolezni

KAZALO

Žvan B.	Migrena – uvodne misli	15
Žvan B.	Migraine – introductory thoughts	19
Hojs-Fabjan T.	Recenzija učbenika »Migrena 2018«	23
Hojs-Fabjan T.	Review of the »Migraine 2018« textbook	25
Zaletel-Kragelj L., Zaletel M., Eržen I.	Ocena prevalence glavobola v splošni populaciji odraslih prebivalcev Slovenije glede na izbrane dejavnike / Estimate of the headache prevalence in the general population of Slovenian adults in respect of selected risk factors	27
Perko D.	Glavobol in bolniški stalež / Headache and sick leave	41
Strgar-Hladnik M.	Družinska medicina in migrena / General/ Family medicine and migraine	59
Žvan B.	Kronična migrena / Chronic migraine	67
Žvan B., Zupan M., Zaletel M.	Teleglavobol / Teleheadache	83
Vuković Cvetković V.	Prophylactic treatment of migraine – case reports / Preventivno zdravljenje migrene – klinični primeri	93
Zaletel M., Popit M.	Biopsihosocialni pristop pri obravnavi migrene – klinični primer / Biopsychosocial approach to management of headache – case report	101
Salihović M.	Blokada živcev pri primarnih glavobolih – klinični primer / Neural blockade in primary headaches – case report	111
Vintar N., Janjatović D.	Akupunkturno zdravljenje migrenskih glavobolov – klinični primer / Acupuncture treatment of migraine – case report	119
Petrijan T., Magdič J.	Uporaba nevromodulacijskih metod pri zdravljenju kroničnih glavobolov – klinični primer / Neuromodulatory treatment of chronic headaches – case report	125
Remšak T., Šešok S., Vudrag B.	Razumevanje kroničnih glavobolov s psihološkega vidika – klinični primer / Understanding psychological factors of chronic headaches – case report	137
Demarin V., Morović S.	Migrena in način življenja / Lifestyle and migraine	143

Morović S., Demarin V.	Migraine – a secondary headache caused by the upper crossed syndrome – case report / Migrena – sekundarni glavobol, ki ga povzroča zgornji križani sindrom – klinični primer	151
Visočnik D.	Možganskožilna reaktivnost CGRP pri bolnikih z migreno / Cerebrovascular CGRP reactivity in patients with migraine	155
Zupan M.	Zaviranje CGRP pri migreni – »za in proti« / Inhibition of CGRP in migraine patients – »pro et contra«	161
Štular Ž., Žvan B.	Kronična migrena / Chronic migraine – case reports	173
Zadavec T., Rener Primec Z.	Epileptični napad, sprožen z migrensko avro, ali okcipitalna epilepsija? – klinični primer / A migraine triggered seizure versus occipital epilepsy with visual hallucinations, or both? – Case report	179
Vičič A., Herga P.	Cerebralna zračna embolija po uporabi zunajtelesnega krvnega obtoka – klinični primer / Cerebral air embolism after extracorporeal circulation – case report	181
Potočnik J., Horvat Pinterić G.	Glavobol pri bolnici s spontano intrakranialno hipotenzijo – klinični primer / Headache in patient with spontaneous intracranial hypotension – case report	185
Stepan D., Horvat Pinterić G., Karničnik K.	Temporalni arteriitis – mialgija, tetrapareza in glavobol – klinični primer / Temporal arteritis – myalgia, tetraparesis and headache – case report	189
Stepan D., Horvat Pinterić G., Karničnik K., Magdič J.	Tromboza venskih sinusov pri pacientki z genetsko pogojeno hiperhomocisteinemijo – klinični primer / Cerebral venous-sinus thrombosis in a patient with inherited hyperhomocysteinemia – case report	193
Glas K. L., Mahesh S.	Migrena – primer zdravljenja s klasično homeopatijo / Migraine – case treated with classical hahnemannian homeopathy	195

SEZNAM AVTORJEV

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

prof. dr. Ivan Eržen, 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
E-pošta: ivan.erzen@nijz.si

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

Zdravstveni dom Litija, Služba zdravstvenega varstva splošne in urgentne medicine,
Partizanska pot 8 A, 1270 Litija
in
Zdravstveno svetovanje Katarina Lucija Glas, s.p.,
Slamnikarska cesta 3 B, 1230 Domžale
E-pošta: katarina.glas@gmail.com

Primož Herga, dr. med.

Univerzitetni klinični center Ljubljana, Pediatrična klinika, Klinični oddelek za otroško kirurgijo in intenzivno terapijo,
Bohoričeva ulica 20, 1000 Ljubljana

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

Gordana Horvat Pinterić, dr. med.

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

Darja Janjatovič, dr. med.

Univerzitetni klinični center Ljubljana, Kirurška klinika, Klinični oddelek za anesteziologijo in perioperativno intenzivno medicino,
Zaloška cesta 7, 1525 Ljubljana

Katja Karničnik, dr. med.

Univerzitetni klinični center Maribor, Oddelek za nevrološke bolezni,
Ljubljanska ulica 5, 2000 Maribor

Jožef Magdič, dr. med., svet.

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

dr. Denis Perko, dr. med.

Zavod za zdravstveno zavarovanje Slovenije, OE Ljubljana,
Mala ulica 3, 1000 Ljubljana
in
Splošna bolnišnica dr. Franca Derganca Nova Gorica,
Ulica padlih borcev 13 A, 5290 Šempeter pri Gorici

Timotej Petrijan, dr. med., specializant nevrologije

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

Matjaž Popit, dr. med.

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

Jure Potočnik, dr. med.

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

Tamara Remšak, univ. dipl. psih.

Univerzitetni klinični center Ljubljana, Nevrološka klinika, Služba za nevrorehabilitacijo,

Zaloška cesta 2, 1525 Ljubljana

E-pošta: tamara.remsak@gmail.com

prof. dr. Zvonka Rener Primec, dr. med.

Univerzitetni klinični center Ljubljana, Pediatrična klinika, Klinični oddelek za otroško, mladostniško in razvojno nevrologijo,

Bohoričeva ulica 20, 1525 Ljubljana

E-pošta: zvonka.rener@mf.uni-lj.si

Mensur Salihović, dr. med.

Univerzitetni klinični center Ljubljana, Klinični oddelek za anesteziologijo in intenzivno terapijo operativnih strok, Ambulanta za zdravljenje bolečine,

Zaloška cesta 2, 1525 Ljubljana

E-pošta: salihovic.mensur@gmail.com

dr. Sanja Šešok, univ. dipl. psih.

Univerzitetni klinični center Ljubljana, Nevrološka klinika, Služba za nevrorehabilitacijo,

Zaloška cesta 2, 1525 Ljubljana

E-pošta: sanja.sesok@kclj.si

Dora Stepan, dr. med.

Univerzitetni klinični center Maribor, Oddelek za nevrološke bolezni,

Ljubljanska ulica 5, 2000 Maribor

E-pošta: dora.stepan@gmail.com

Mihaela Strgar Hladnik, dr. med.

Zdravstveni dom Ljubljana, Bežigrad - PE Črnuče,

Primožičeva ulica 2, 1231 Ljubljana-Črnuče

E-pošta: mihaela.strgar-hladnik@zd-lj.si

Živa Štular, dr. med., pripravnica

Univerzitetni klinični center Ljubljana, Nevrološka klinika, Klinični oddelek za vaskularno nevrologijo in intenzivno nevrološko terapijo,

Zaloška cesta 2, 1525 Ljubljana

E-pošta: zivastular@gmail.com

Alja Vičič, dr. med.

Zdravstveni dom Ljubljana, SNMP,

Bohoričeva ulica 4, 1000 Ljubljana

E-pošta: alja.vicic@gmail.com

doc. dr. Neli Vintar, dr. med.

Univerzitetni klinični center Ljubljana, Kirurška klinika, Klinični oddelek za anesteziologijo in perioperativno intenzivno medicino,
Zaloška cesta 7, 1525 Ljubljana
E-pošta: neli.vintar@kclj.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@gmail.com

dr. Vlasta Vuković Cvetković, dr. med.

Rigshospitalet, Danish Headache Center,
Nordre Ringvej 67, Area North, house 14, 2600 Glostrup, Denmark
E-pošta: vlasta.vukovic@uclmail.net

Teja Zdravec, dr. med.

Univerzitetni klinični center Ljubljana, Pediatrična klinika, Klinični oddelek za otroško, mladostniško in razvojno nevrologijo,
Bohoričeva ulica 20, 1525 Ljubljana
E-pošta: zadravecteja@gmail.com

prof. dr. Marjan Zaletel, dr. med., svet.

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

MIGRENA – UVODNE MISLI

»Nekega dne sem pomislila, zakaj svoje migrene ne morem videti drugače. Od tega trenutka sem začela gledati migreno s pozitivne strani. Če me ni hotela zapustiti, zakaj bi me morala? Odločila sem se, da bova postali prijateljici. Ena dobra lastnost moje migrene je, da me tedaj, ko pride, obvesti vnaprej. Tako sem pripravljena, da jo sprejemem. Sedaj jo lahko bolje prenašam, ne da bi vplivala na moje vsakdanje delo. Sprejela sem jo v svojem bistvu, vedoč, da me skozi vse moje življenje nikoli ne bo pustila pri miru. Kadar je ni, delo vnaprej opravi. Ko pride, jo pozdravim in ji dam nekaj časa. Večinoma se izogibam dodatnim delom in tiho sedim v kotu. Moje življenje je danes postalo bolj preprosto. Prenehala sem razmišljati in govoriti o njej ter se vselej poskušam sprostiti. Nikoli več mi ne more vzeti notranje sreče in veselja. Nasmehnem se in odpustim vsakemu prijatelju. Moja migrena me je naredila močnejšo. Naučila me je, da se pravočasno izognem kakršni koli neugodni situaciji. Ob njej se je moj prag bolečine skoraj podvojil. Danes porabim manj časa za nepomembne pogovore in majhne stvari ter več za globoke in pomembne.« (Bolnica z migreno)

Kakovost življenja pri bolnikih s kroničnimi boleznimi je močno povezana z zdravjem in pomeni vpliv bolezni na njihovo fizično, čustveno ter družbeno aktivnost. Pomen merjenja kakovosti življenja pri bolnikih s kroničnimi motnjami bi moral postati vodilni izziv v klinični praksi, ker vpliva na pacientovo subjektivno doživljanje bolezni. Ocena kakovosti življenja bi se morala še posebej osredotočiti na migreno, saj je ena najpogostnejših diagnoz med glavoboli. Čeprav so bolniki z migreno izven napadov popolnoma zdravi in nimajo nobenih nevroloških motenj, narava napadov, s ponavljajočo se intenzivno bolečino in s povezanimi simptomi, ključno vpliva na njihovo življenje. Prav zato Svetovna zdravstvena organizacija (WHO – World Health Organization) migreno razvršča kot tretje najpogostnejše zdravstveno stanje in drugo najbolj onesposablajočo nevrološko motnjo v svetu, kar jasno kaže, da je migrena ena od najbolj razširjenih in onesposablajočih bolezni na svetu. Letna razširjenost migrene v splošni populaciji je 12%, 30-letna in življenjska razširjenost pa 18% ter 33% pri ženskah oziroma 6% in 13% pri moških. Ta glavobolna motnja prizadene celo 10% šolskih otrok, starih 5–18 let.

Čeprav velja migrena za epizodično bolezen, imajo nekateri bolniki klinično napredujočo obliko z naraščajočo frekvenco njenih napadov vse do tedaj, ko glavobol traja vsaj 15 dni v mesecu in se pojavi vsaj osem migrenskih napadov brez avre, kjer so pri lajšanju bolečine učinkoviti triptani. Tedaj bolniki sodijo v skupino bolnikov s kronično migreno. Okoli 3–5% odraslih ljudi v svetu trpi za kroničnim dnevnim glavobolom, med katerimi jih ima 30–50% sliko migrene. In že so lahko na poti h glavobolu zaradi čezmernega uživanja zdravil, ki ga razvijejo nekateri bolniki. To vrsto glavobola lahko povzročijo prav vsa zdravila za lajšanje akutnega glavobola, od triptanov, enostavnih analgetikov do simptomatičnih kombiniranih protibolečinskih zdravil. Za bolnike s kronično migreno marsikje v svetu zdravstvena obravnava ni zadovoljiva. Eden od vzrokov je gotovo ta, da glavoboli niso povezani z umrljivostjo, študije

kakovosti življenja in posredni stroški glavobolov pa šele v zadnjem času prihajajo v ospredje raziskav na tem področju. Slaba obravnava te populacije se pri nas odraža v izredno dolgih čakalnih vrstah, saj v državi ni dovolj nevrologov in specialistov algologov, osredotočenih na glavobol. Zato smo priča vse več obiskov teh bolnikov v urgentnih nevroloških ambulantah, kjer pa žal ne morejo biti deležni kompleksne obravnave, ki bi jim olajšala, včasih celo vsakodnevno, trpljenje. Vse to se odraža v izgubljenih delovnih dneh, kar pomeni velik javnozdravstveni problem.

Trenutna zdravstvena oskrba bolnikov z neakutnimi glavoboli v Sloveniji ni zadovoljiva, kar se kaže v ekstremno dolgih čakalnih vrstah, ki vsako leto vztrajno naraščajo. Sedanji sistem zahteva, da bolniki potujejo na zdravljenje k specialistom nevrologom v oddaljene bolnišnice, kjer lahko pridejo do obravnave pri redkih nevrologih, usmerjenih v obravnavo glavobolov, pa še to morda le enkrat letno. Kot je v Sloveniji dokazal sistem TeleKapi, lahko uporaba telemedicinske tehnologije odpravi pomanjkljivost našega sistema tako, da pacientom omogoči kontakt z navideznim nevrologom preko telemedicine. Prihodnost našega prizadevanja v dobrobit bolnikom z neakutnimi glavoboli bo prav gotovo usmerjena v implementacijo TeleGlavobola. Le z novim pristopom bomo lahko razširili možnosti zdravljenja z namenom, da bo lahko vsakdo z neakutnim glavobolom, kjer koli v Sloveniji, prejel ustrezno nevrološko oskrbo.

Patofiziologija migrene je, kljub poplavi različnih raziskav in teorij, še vedno neznanka. Ni jasno, ali lahko akutna in preventivna zdravila ustavijo ali preprečijo migrenske napade samo preko perifernih mehanizmov oziroma ali je morda za preprečitev migrenskih napadov nujen prehod zdravil skozi hematoencefalno bariero. Dokazi, da so anti-CGRP monoklonska protitelesa učinkovita za preprečevanje migrene, podpirajo periferni način delovanja. To so velike molekule, ki ne prehajajo možganskožilne krvne bariere v količinah, ki bi zadostovale za učinek na delovanje osrednjih mehanizmov pri migreni. Vendar pa prekinitev aferentnega prevajanja vzdolž perifernih senzornih vlaken lahko modulira vlakna v osrednjem živčevju, ki so odgovorna za nastanek migrenskega napada. Zato je mogoče migrenski napad ustaviti in preprečiti z zmanjšanjem perifernega trigeminovaskularnega senzoričnega prenosa ter tudi preko neposrednega vpliva na omrežje centralnega živčevja, ki nadzoruje ascendentni prenos nociceptivnih signalov iz centralnih trigeminovaskularnih nevronov. To je osnova za delovanje anti-CGRP monoklonskih protiteles, ki temeljijo na specifičnih mehanizmih v preventivi migrene. Anti-CGRP monoklonska protitelesa imajo dolge razpolovne dobe, delujejo na specifične cilje, se ne presnavljajo v jetrih in povzročajo zelo malo pomembnih neželenih učinkov. Aplicirajo se enkrat ali dvakrat mesečno v obliki intravenske injekcije. Hiter začetek delovanja pri epizodni in kronični migreni je velika sprememba, ki smo jo dolgo čakali. Celo pri bolnikih z relativno refraktorno kronično migreno je zdravilo začelo učinkovati že znotraj treh dni po začetku zdravljenja. Zdravilo odlikujejo še odlična prenosljivost, visoka aderenza in trajen odziv. To je tudi prvo usmerjeno preventivno zdravilo za zdravljenje kronične migrene, kar

narekuje dobro definirano skupino bolnikov, ki bo imela največjo korist od zdravljenja z novimi zdravili.

Vendar ne pozabimo: *It usually requires a considerable time to determine with certainty the virtues of a new method of treatment and usually still longer to ascertain the harmful effects. (A. Blalock, 1899–1964)*

prim. prof. dr. Bojana Žvan, dr. med., specialistka nevrologinja, višja svetnica, FESO

MIGRAINE – INTRODUCTORY THOUGHTS

"One day I thought why I couldn't see my migraine differently. From that moment on, I started looking at the migraine from the positive side. If it did not want to leave me, why should it? I decided to become its friend. One good feature of the migraine is that when it comes, it informs me in advance. Thus, I am prepared to accept it. Now I bear it better without influencing my everyday work. I accepted it in my essence knowing that it will not leave me alone throughout my life. When it does not come, I perform work in advance. When it comes, I say hello and give it some time. Mostly, I avoid extra work and silently sit in the corner. Today, my life is simpler. I stopped thinking and talking about it, and I always try to relax. It can never take my inner happiness and joy away. I smile and forgive every friend. My migraine made me stronger. It taught me to timely avoid any unpleasant situation. With it, my pain threshold has almost doubled. Today, I spend less time for unimportant conversations and small things, and more for deep and important things." (Patient with migraine)

Quality of life in patients with chronic illnesses is strongly related to health and means influence of illness on their physical, emotional, and social activity. Importance of measuring quality of life in patients with chronic disorders should become a leading challenge in clinical practice, since it influences patient's subjective experience of the illness. Assessment of quality of life should especially be focused on migraine, since it is one of the most common diagnoses among headaches. Although the patients with migraine are completely healthy outside the attacks and have no neurological disorders, the nature of attacks with repetitive intense pain and related symptoms essentially influence their life. This is why World Health Organization classifies migraine as the third most frequent medical condition, and the second most disabling neurological disorder in the world, which clearly shows that migraine is one of the most widespread and disabling illnesses in the world. Annual prevalence of the migraine in general population is 12%, 30-year prevalence and lifetime prevalence is 18% and 33% in women or 6% and 13% in men. This headache disorder affects even 10% of schoolchildren from 5 to 18 years of age.

Although the migraine is considered episodic illness, some patients have clinically progressive form with increasing frequency of its attacks until a headache lasts at least 15 days a month and at least eight migraine attacks without aura occur, where triptans are efficient in relieving the pain. Then patients belong to the group of patients with chronic migraine. Approximately 3–5% of adults in the world suffer from chronic daily headache, among which 30–50% have migraine. Moreover, they can already be on the way to the headache, which is developed by some patients due to the excessive medicine intake. This kind of headache can be caused by all medicines aimed at relieving acute headache: from triptans, simple analgesics to symptomatic combined painkillers. In many world places, medical treatment is not sufficient for patients with chronic migraine. One of the reasons is definitely the fact that headaches are not related to mortality, but studies of quality of life and indirect costs



of the headaches have only recently been put at the forefront of the surveys in this field. Poor treatment of this population in our country is reflected in extremely long queues, since there are not enough neurologist and specialist algologists in the country, who are focused on headache. Therefore, we witness an increasing number of visits of these patients at urgent neurologist clinics, where, unfortunately, they cannot receive complex treatment, which would relieve, sometimes even daily, suffering. All this is reflected in lost working days, which represent huge public-health problem.

Current healthcare of patients with non-acute headaches in Slovenia is not satisfactory, which is presented as extremely long queues that grow steadily every year. The current system requires that the patients travel to specialists neurologists to distant hospitals where they can receive treatment by rare neurologists focused on headache treatment, and this may only be possible once a year. As proved by the TeleStroke system in Slovenia, use of telemedicine technology eliminates deficiencies of our system in a way to enable the patients a contact with virtual neurologist through telemedicine. The future of our efforts for welfare of patients with non-acute headaches will certainly be focused on TeleHeadache implementation. Only with a new approach, we will be able to expand the possibility of treatment with the purpose that everyone with non-acute headache will be able to receive proper neurological treatment anywhere in Slovenia.

The migraine pathophysiology is still unknown despite numerous surveys and theories. It is not clear whether acute and preventive medicines can stop or prevent migraine attacks only through peripheral mechanisms, or is penetration of medicines through hematoencefali barrier, in order to prevent migraine attacks, required. Proofs that anti-CGRP monoclonal antibodies are efficient for migraine prevention support peripheral way of working. Those huge molecules do not pass through cerebrovascular blood barrier in quantities that would be sufficient for the effect on the central mechanisms functioning in the migraine. However, interruption of afferent transmission along peripheral sensory fibres can modulate fibres in central nervous system, which are responsible for occurrence of migraine attack. Therefore, migraine attack can be stopped and prevented by reducing peripheral trigeminuscular sensory transmission and through direct influence on the central system network, which controls ascendant transmission of nociceptive signals from central trigeminuscular neurons. This is a basis for functioning of anti-CGRP monoclonal antibodies that are based on specific mechanisms in migraine prevention. Anti-CGRP monoclonal antibodies have long half-lives and impact specific targets and are not metabolised in liver and cause very little important side effects. They are administered once or twice a month in a form of intravenous injection. A fast effect in episodic chronic migraine is a huge change that we have been waiting for a long time. Even in patients with relative refractory chronic migraine, the medicine had effect within three days after starting the treatment. The medicine is characterized by excellent portability, high adherence, and permanent response. This is also the first directed preventive medicine for

chronic migraine treatment, which dictates well-defined group of patients that will benefit the most from treatment with new medications.

But we should not forget: *It usually requires a considerable time to determine with certainty the virtues of a new method of treatment and usually still longer to ascertain the harmful effects.* (A. Blalock, 1899–1964)

prim. prof. dr. Bojana Žvan, dr. med., neurologist, senior councillor, FESO

Uredniki: Bojana Žvan, Matija Zupan, Marjan Zaletel

Ob tradicionalnem simpoziju o glavobolih, ki je tokrat namenjen pretežno migreni, smo priča tudi izidu nove publikacije, ki je hkrati tudi učbenik – MIGRENA 2018. Migreno Svetovna zdravstvena organizacija (WHO – World Health Organization) razvršča kot tretje najpogostnejše zdravstveno stanje in drugo najbolj onesposablajočo nevrološko motnjo v svetu. Tudi zaradi tega dejstva je pričujoči učbenik še posebej dragocen, saj bo lahko mnogim zdravnikom služil kot izhodišče za čim bolj optimalno obravnavo bolnikov z migreno. Skupno vsem poglavjem je biopsihosocialni pristop, ki nudi popolnejšo predstavbo, kateri psihosocialni in biološki dejavniki vplivajo na nastanek, potek ter posledice bolezni. V začetnih poglavjih so prikazani epidemiološki vidiki glavobola in psihosocialni dejavniki, povezani z glavobolom v slovenski populaciji. Gre za eno redkih epidemioloških raziskav v našem prostoru s področja glavobola. Navedeni so socio-ekonomski in vedenjski dejavniki, ki lahko predstavljajo javnozdravstveni problem v zvezi z glavobolom ter bi jim morali posvetiti več pozornosti. Zanimivo je poglavje o glavobolu in bolniškem staležu, v katerem avtor ugotavlja, da absentizem zaradi glavobola ni pomemben dejavnik odsotnosti na delovnem mestu, čeprav posredni izdatki v zvezi z glavobolom predstavljajo vodilni delež med izdatki zaradi nevroloških obolenj, kar je posledica prezentizma pri glavobolih. Bolniki z migreno so večinoma prisotni na delovnem mestu, vendar zaradi onesposobljenosti ne morejo biti tudi storilni. Priznana strokovnjakinja s področja zdravega življenjskega sloga in možganskožilnih bolezni v poglavju o migreni in življenjskem slogu poudarja pomen zdravega načina življenja, ki ima pozitivne učinke ter lajša trpljenje bolnikov z migreno. Dve poglavji sta posvečeni vlogi peptida v zvezi z genom za kalcitonin (CGRP), ki predstavlja pomembno molekulo pri nastanku migrene in v zadnjem času tarčo za delovanje novih protimigrenskih zdravil, anti-CGRP monoklonalnih protiteles. V poglavju o zaviranju CGRP pri migreni za in proti so na sistematičen način opisani tako koristi kot stranski učinki novih zaviralcev CGRP. Poglavje o možganskožilni reaktivnosti na CGRP ponuja nov pristop pri obravnavi glavobolov in nakazuje prednosti uporabe transkranialne doplerske sonografije pri identifikaciji bolnikov z migreno za zdravljenje z novimi prevetivnimi zdravili. Poglavje o migreni kot sekundarnem glavobolu razvija zanimivo misel o vlogi nociceptivnih struktur v področju glave in vratu pri nastanku migrene. O vlogi družinskega zdravnika pri kronični migreni spregovori poglavje obravnave kronične migrene v primarnem zdravstvu. V njem sta opisana tudi škodljiv učinek samozdravljenja z analgetiki in nastanek odvisnosti, kar vodi v še hujše glavobole zaradi čezmernega uživanja zdravil, ki onesposablajo ter povzročajo dolgotrajno, mukotržno zdravljenje. Čeprav velja migrena za epizodično bolezen, imajo nekateri bolniki klinično napredujočo obliko z naraščajočo frekvenco njenih napadov. Ko imajo bolniki glavobol vsaj 15 dni v mesecu in vsaj osem migrenskih napadov brez avre, kjer so pri zdravljenju akutne bolečine učinkoviti triptani, govorimo o kronični migreni, ki je oblika kroničnega dnevnega glavobola. Čeprav kriteriji za diagnozo kronične

migrene obstajajo, je le manjšina bolnikov s to obliko migrene pravilno diagnosticiranih. V pomoč pri diagnozi kronične migrene je v knjigi opisano preprosto orodje, tj. identifikacijski test za diagnozo kronične migrene, s katerim lahko dokaj zanesljivo odkrijemo večino bolnikov s kronično obliko migrene, in za katerega upam, da ga bo začelo uporabljati vse več zdravnikov, zlasti v primarnem zdravstvu. Poglavje o kronični migreni poudarja tudi zdravljenje migrene v multidisciplinarnem timu in vlogo centrov za glavobole. Poglavje o teleglavobolu na inovativen način razmišlja o vlogi telemedicine za bolnike z glavobolom. Opiše tudi raziskave s tega področja, ki kažejo na učinkovitost in uporabnost takega pristopa pri zdravljenju glavobola, zlasti tam, kjer ni na razpolago strokovnjakov, usmerjenih v obravnavo glavobola. Prihodnja prizadevanja, ki bodo sledila zgledu telekomunikacijske mreže TeleKap, bodo v idealnem primeru omogočila dosegljivost nevrologov, usmerjenih v obravnavo glavobola, tako da bo skoraj vsakdo lahko kjer koli dobil ustrezno nevrološko oskrbo. Sledijo poglavja, ki so povezana z zdravljenjem glavobola. V vsakem so prikazani tudi primeri bolnikov, ki ponazarjajo klinično stanje v zvezi z načinom zdravljenja. V poglavju o biopsihosocialnem pristopu avtor poudarja pomen vseh treh vidikov pri obravnavi glavobolov, še zlasti kroničnih. Zato moramo pridobiti obsežne informacije tako o socialnem kot tudi psihološkem ozadju, brez katerih ne moremo razumeti bolnikov z glavobolom. Predstavljen je tudi klinični primer bolnice, pri kateri vplivajo na glavobol in ga vzdržujejo prav psihosocialni dejavniki. Podobno tudi v poglavju o psiholoških vidikih glavobola avtorji navajajo psihične dejavnike, ki so povezani z bolnikovo osebnostjo. Poglavje o nevromodulacijskih metodah zdravljenja in akupunkturnem zdravljenju predstavlja komplementarne metode, ki so lahko pri nekaterih bolnikih učinkovite ter na katere pogosto pozabljamo. Strokovnjakinja iz danskega centra za glavobole v poglavju o profilaktičnem zdravljenju sistematično opiše zdravila in postopke, ki jih uporabljamo pri obravnavi migrene, kar slikovito obrazloži na kliničnih primerih. Novost zdravljenja trdovratne migrene in drugih primarnih glavobolov je opisana v poglavju o blokadah živcev, ki je danes dosegljiva tudi v protibolečinski ambulanti ljubljanskega Univerzitetnega kliničnega centra. Knjiga predstavlja zanimive in uporabne informacije o migreni in drugih primarnih glavobolih, za katere upam, da bodo koristen pripomoček zdravnikom ter drugim strokovnjakom s področja glavobolov in študentom medicine ter zdravstvene fakultete – vse v dobro bolnikov z glavobolnimi motnjami.

Problemu primarnih glavobolov namenjamo veliko premalo pozornosti, verjetno zato, ker to niso bolezni s smrtnim izidom, pri tem pa pozabljamo na ugotovitve WHO, kako velik vpliv imajo glavoboli na kakovost življenja bolnikov z glavoboli. Merjenje kazalnikov kakovosti življenja pri teh bolnikih bi moralo postati vodilni izziv v klinični praksi.

prof. dr. Tanja Hojs-Fabjan, dr. med., specialistka nevrologije

REVIEW OF THE »MIGRAINE 2018« TEXTBOOK

Editors: Bojana Žvan, Matija Zupan, Marjan Zaletel

At traditional symposium on headaches that is mainly aimed at migraine this time, we also witness the release of the new publication that is at the same time a textbook – *MIGRAINE 2018*. World Health Organization (WHO) classifies migraine as the third most common medical condition and the second most disabling neurological disorder in the world. Also due to that fact, this textbook is especially valuable because it can serve as a starting point for optimum treatment of the migraine patients. Bio-psycho-social approach is common to all chapters. This approach offers a more complete idea of which psycho-social and biological factors influence occurrence, course, and consequences of the disease. In the initial chapters, epidemiological perspectives of the headache as well as psycho-social factors related to headache in Slovenian population are presented. This is one of the few epidemiological studies in the field of headache in Slovenia. Socio-economic and behavioural factors, which can represent a public health problem related to headache and to which we should pay more attention, are presented. The chapter on headache and sick leave is interesting. In this chapter author concludes that absenteeism due to headache is not an important factor of absence from workplace, although the indirect expenditures related to headache represent the leading share among the expenditures due to neurological diseases, which is a consequence of presentism in headaches. Migraine patients are mostly present in workplace, but they cannot be effective due to incapacity. In the chapter on migraine and lifestyle, a recognized expert in the field of healthy lifestyle and cerebral-vascular diseases emphasizes the importance of healthy lifestyle that has positive effects and relieves suffering of the migraine patients. Two chapters are dedicated to the role of the calcitonin gene-related peptide (CGRP) that represents an important molecule in occurrence of migraine, and recently a target for effect of new anti-migraine medicines anti-CGRP monoclonal antibodies. In the chapter on pros and cons of inhibition of CGRP in migraine, the benefits and side effects of new CGRP inhibitors are described in a systematic way. The chapter on cerebral-vascular reactivity on CGRP offers a new approach in treatment of headaches, and indicates advantages of using transcranial Doppler sonography in identification of migraine patients for treatment with new preventive medicine. The chapter on migraine as a secondary headache develops an interesting thought on the role of nociceptive structures in the area of head and neck in occurrence of migraine. The chapter that deals with treatment of chronic migraine in primary medicine discusses the role of family doctor in chronic migraine. It also describes a harmful effect of self-healing with analgesics and emergence of addiction, which leads to even worse headaches due to excessive medicine intake that disable and cause long-term painful treatment. Although, migraine is considered to be episodic disease, some patients have clinically progressive form with increasing attack frequency. When patients have a headache at least 15 days per month and at least eight migraine attacks without aura occur and where triptans are effective in treatment of chronic pain, we talk about chronic



migraine, which is a form of chronic daily headache. Although, the criteria for diagnosis of chronic migraine exist, only a minority of patients with this form of migraine receives a correct diagnosis. In order to help to diagnose a chronic migraine, a simple tool is described in a book. This is identification test for chronic migraine diagnosis, which can help to quite reliably detect the majority of patients with chronic migraine, and for which I hope to be used by an increasing number of doctors, especially in primary health care. The chapter on chronic migraine also emphasizes migraine treatment in a multidisciplinary team and the role of headache centres. A chapter on the teleheadache innovatively considers the role of telemedicine for patients with headaches. It also describes studies in this field that point to the efficiency and usefulness of such approach in headache treatment, especially where no experts focused on headache treatment are available. Further efforts, which will follow the example of the telecommunication TeleStroke network, will ideally enable reaching neurologists focused on headache treatment, thus, enable almost everyone anywhere to obtain proper neurological treatment. This is followed by chapters related to headache treatment. Every chapter also presents examples of patients that demonstrate clinical situation related to treatment method. In the chapter on bio-psycho-social approach, author emphasizes the importance of all three perspectives in headache treatment, especially the chronic ones. Therefore, we must obtain extensive information on social, as well as psychological background, which are essential for understanding of patients with headaches. Further, a clinical case of a patient is presented, in whom psycho-social factors influence and maintain headache. Similarly, in the chapter on psychological aspects of headache, authors state psychological factors related to patient's personality. The chapter on non-modulation treatment methods and acupuncture treatment represents complementary methods that can be effective in some patients and are often forgotten. In the chapter on profilactic treatment, an expert from Danish headache centre systematically describes medicines and procedures used in migraine treatment, which are beautifully explained in clinical cases. A novelty in treatment of stubborn migraine and other primary headaches is described in the chapter on nerves blockages, which is presently also available at the painkiller clinic of the University Medical Centre. The book represents interesting and useful information on migraine and other primary headaches, for which I hope to be a useful accessory to doctors and other experts in the field of headaches, as well as students of the Medical Faculty and students of Faculty of health sciences.

We do not pay enough attention to the problem of primary headaches, probably because these are not fatal diseases, but we forget about the WHO's findings on the influence of headaches on the quality of life of the patients with headaches. Measuring the quality of life indicators in these patients should become a leading challenge in the clinical practice.

prof. dr. Tanja Hojs-Fabjan, dr. med., specialist in neurology



OCENA PREVALENCE GLAVOBOLA V SPLOŠNI POPULACIJI ODRASLIH PREBIVALCEV SLOVENIJE GLEDE NA IZBRANE DEJAVNIKE

ESTIMATE OF THE HEADACHE PREVALENCE IN THE GENERAL POPULATION OF SLOVENIAN ADULTS IN RESPECT OF SELECTED RISK FACTORS

Lijana Zaletel-Kragelj, Marjan Zaletel, Ivan Eržen

POVZETEK

Izhodišče. Za Slovenijo smo želeli pridobiti prvo kolikor toliko poglobljeno informacijo o razširjenosti glavobola med odraslimi prebivalci Slovenije na podlagi kompleksnejše analize razpoložljivih podatkov.

Metode. Podatki za raziskavo so bili zbrani v okviru programa stalnega sledenja vedenjskim dejavnikom za nenalezljive bolezni v Sloveniji po metodologiji CINDI Health Monitor. V analizo so bili vključeni podatki za leto 2012. Skupno je bilo v analizo vključenih 9.498 odraslih prebivalcev Slovenije v starosti 25–74 let. V multivariatnem modelu logistične regresije je bil opazovani izid glavobol v zadnjem mesecu pred raziskavo, pojasnjevalni dejavniki pa izbrani vedenjski, demografski in socio-ekonomski dejavniki.

Rezultati. Prevalenca glavobola v zadnjem mesecu pred raziskavo je bila 38,1%. Rezultati multivariatne analize so pokazali, da so najmočnejše z opazovanim izidom značilno povezani naslednji dejavniki: tvegano stresno vedenje ($RO_{da : ne} = 2,04$, $p < 0,001$), spalne navade ($RO_{6-7 ur : \geq 8 ur} = 1,25$, $p < 0,001$; $RO_{< 6 ur : \geq 8 ur} = 1,45$, $p < 0,001$), navade pitja kave ($RO_{do 1 skodelice : nič} = 1,30$, $p = 0,003$; $RO_{> 1 skodelica : nič} = 1,63$, $p < 0,001$), navade uživanja alkoholnih pijač ($RO_{da : ne} = 0,79$, $p < 0,001$), spol ($RO_{ženske : moški} = 1,96$, $p < 0,001$), starost ($RO_{25-29 : 70-74} = 5,67$, $p < 0,001$, $RO_{30-39 : 70-74} = 3,60$, $p < 0,001$, $RO_{40-49 : 70-74} = 2,76$, $p < 0,001$, $RO_{50-59 : 70-74} = 1,76$, $p < 0,001$, $RO_{60-69 : 70-74} = 1,41$, $p = 0,015$), osebe pod 18 let v gospodinjstvu ($RO_{da : ne} = 1,14$, $p = 0,039$), vrsta dela ($RO_{storitveno/administrativno : upokojenec} = 1,29$, $p = 0,040$, $RO_{intelektualno/vodstveno : upokojenec} = 1,47$, $p = 0,006$, $RO_{nezaposleni : upokojenec} = 1,38$, $p = 0,022$) in družbeni sloj ($RO_{čisto spodnji : višji srednji/zgornji} = 1,38$, $p = 0,003$, $RO_{delavski : višji srednji/zgornji} = 1,25$, $p = 0,042$).

Zaključek. Raziskava je pokazala, kje so morebitna prijemališča obvladovanja glavobola na populacijski ravni in tudi na ravni ogroženih posameznikov ter nakazuje potrebo po razvoju primernih politik na področju obvladovanja tega velikega javnozdravstvenega problema.

Ključne besede: dejavniki tveganja, glavobol, odrasli prebivalci Slovenije

SUMMARY

Background. First, we wanted to obtain as much as possible in-depth information about the headache prevalence among the Slovenian adults based on a complex analysis of the available data.

Methods. The study data were collected in the frame of the continuous monitoring of behavioural factors for non-communicable diseases in Slovenia according to the CINDI Health Monitor methodology. The analysis included data for 2012. In total, 9498 adults aged 25–74 years were included. In the multivariate model, a headache was observed in the last month prior the survey, while as the explanatory factors behavioural, demographic and socioeconomic factors were observed.

Results. The prevalence of headache in the last month prior the survey was 38.1%. The results of the multivariate analysis showed that with the observed outcome the following factors were most strongly associated: risky stress behaviour ($OR_{yes:no} = 2.04$, $p < 0.001$), sleeping behaviour ($OR_{6-7hr:\geq 8hr} = 1.25$, $p < 0.001$; $OR_{<6hr:\geq 8hr} = 1.45$, $p < 0.001$), coffee drinking behaviour ($OR_{up\ to\ 1\ cup:0} = 1.30$, $p = 0.003$; $OR_{>1\ cup:0} = 1.63$, $p < 0.001$), alcoholic beverages consumption habits ($OR_{yes:no} = 0.79$, $p < 0.001$), sex/gender ($OR_{females:males} = 1.96$, $p < 0.001$), age ($OR_{25-29:70-74} = 5.67$, $p < 0.001$, $OR_{30-39:70-74} = 3.60$, $p < 0.001$, $OR_{40-49:70-74} = 2.76$, $p < 0.001$, $OR_{50-59:70-74} = 1.76$, $p < 0.001$, $OR_{60-69:70-74} = 1.41$, $p = 0.015$), persons under 18 years of age in the household ($OR_{yes:no} = 1.14$, $p = 0.039$), type of work ($OR_{service/administrative:pensioner} = 1.29$, $p = 0.040$, $OR_{intellectual/managerial:pensioner} = 1.47$, $p = 0.006$, $OR_{unemployed:pensioner} = 1.38$, $p = 0.022$), and social class ($OR_{lower:uppermiddle/upper} = 1.38$, $p = 0.003$, $OR_{labourupper:middle/upper} = 1.25$, $p = 0.042$).

Conclusion. The study showed where potential holdings of headache management at the population level, as well as at the level of individuals-at-risk are, and suggests the need to develop appropriate policies for managing this major public health problem.

Keywords: adults of Slovenia, headache, risk factors

UVOD

Glavobole Svetovna zdravstvena organizacija (SZO) že več kot desetletje uvršča v sam vrh velikih javnozdravstvenih problemov (1). Breme bolezni, ki ga v populacijah širom sveta predstavljajo različne vrste glavobolov, je predvsem povezano z onesposabljanjem ljudi, ki trpijo zaradi njih (1).

Vidno breme te skupine motenj živčevja pa je po vsej verjetnosti le vrh ledene gore, saj je razširjenost glavobolov v svetu relativno slabo raziskana. Eden od vzrokov, zakaj je tako, je gotovo ta, da glavoboli niso povezani z umrljivostjo, študije kakovosti življenja in posredni stroški glavobolov pa šele v zadnjem

času prihajajo v ospredje raziskav na tem področju (1). Med vsemi vrstami glavobolov so najbolj raziskani migrenski glavoboli, medtem ko so ostale vrste glavobolov raziskane bistveno slabše (1, 2). Pri tem pa migrena, čeprav je najpogostejše raziskana, ni najpogostejša vrsta glavobola. Raziskovanje glavobolov tudi ni enakomerno porazdeljeno po svetu – bistveno bolj je problem raziskan v razvitih državah sveta (1).

Tudi za Evropo je situacija podobna – dokaj dobro so raziskani migrenski glavoboli, bistveno manj pa tenzijski glavoboli in glavoboli zaradi uporabe protibolečinskih zdravil (2). Sistematični pregled literature iz leta 2010, ki je bil opravljen kot uvod v projekt Eurolight, je pokazal, da je imelo na splošno več kot 50% odraslih Evropejcev glavobol v zadnjem letu ali manj (3). Prevalenca tenzijskega glavobola je bila okoli 60 %, migrene okoli 15 %, kroničnega glavobola približno 4% in glavobola zaradi uporabe protibolečinskih zdravil približno 1–2 % (3). Večina vrst glavobolov je bila pogosteje prisotna pri ženskah kot pri moških in manj pogosto prisotna pri mlajših populacijskih skupinah (otročih in mladostnikih) (3). Nekatere študije, zajete v omenjeni pregled, so pokazale še, da ta zdravstveni problem v Evropi narašča. Rezultati projekta Eurolight, ki je potekal v nekaterih državah Evrope (Avstrija, Francija, Nemčija, Italija, Litva, Luxemburg, Nizozemska, Španija in Velika Britanija) (2), ki so bili objavljeni leta 2014, so pokazali, da je bila prevalenca katerega koli glavobola v zadnjem letu 78,6%, prevalenca migrene 35,3% in prevalenca tenzijskega glavobola 38,2%, medtem ko je bila prevalenca glavobola zaradi uporabe protibolečinskih zdravil okoli 3,1% (2).

V Sloveniji so podatki o razširjenosti glavobola zelo skopi. Zelo grobo oceno za glavobol (neopredeljen) za odraslo splošno populacijo nudijo podatki, zbrani v okviru serije intervalnih raziskav po metodologiji CINDI (od Countrywide Integrated Non-communicable Diseases Intervention) Health Monitor (CHM), ki se v Sloveniji izvajajo od leta 2001 dalje (4). Ti podatki so pokazali, da je imelo med odraslimi prebivalci v zadnjem mesecu pred raziskavo (enomesečna prevalenca) glavobol v letu 2001 (starost 25–64 let) 33,3% (5), v letu 2004 (starost 25–64 let) 35,2% (6) in v letu 2008 (starost 25–74 let) 31,9% (7) udeležencev raziskave. Med drugim so pokazali tudi, da je pojava več med ženskami kot med moškimi in da se zmanjšuje s starostjo, a do zdaj so bili objavljeni le grobi osnovni podatki (5–7), podrobnejše analize pa še niso bile narejene. Poleg teh rezultatov so dostopni tudi rezultati raziskave o razširjenosti migrene in ponavljajočih se glavobolov pri slovenskih študentih (8), ki pa je bila usmerjena v specifično populacijo ter v točno določen tip glavobola.

Z namenom, da bi tudi za Slovenijo pridobili prvo kolikor toliko poglobljeno informacijo o razširjenosti glavobola med prebivalci Slovenije na podlagi kompleksnejše analize podatkov, smo si zadali za cilj oceniti breme glavobola v odrasli populaciji Slovencev v zadnjem mesecu pred raziskavo CHM z uporabo multivariatne metodologije s sočasnim upoštevanjem več izbranih značilnosti, kot so na primer socio-ekonomske in vedenjske značilnosti udeležencev raziskave.

METODE

Podatki za raziskavo so bili zbrani v okviru raziskav CHM, v okviru katerega se izvajajo presečne raziskave, ki se danes imenujejo *Z zdravjem povezan vedenjski slog*. Do zdaj je bilo izvedenih že pet tovrstnih raziskav (2001, 2004, 2008, 2012 in 2016) (9, 10). Program se danes izvaja pod okriljem Nacionalnega inštituta za javno zdravje RS.

V pričujoči raziskavi so bili uporabljeni podatki za leto 2012 (11). K sodelovanju je bilo v tem letu povabljenih 16.000 naključno izbranih odraslih prebivalcev Slovenije v starosti 25–74 let. Vzorec je bil iz populacije izbran na enak način kot pri vseh predhodnih raziskavah (12, 13).

Podatki so se zbirali s pomočjo vprašalnika *Z zdravjem povezan vedenjski slog* 2012 (12), ki so ga povabljeni v raziskavo prejeli po pošti, nanj pa so lahko prvič odgovarjali tudi v obliki spletne ankete.

Opazovani izid je bil zaznavanje glavobola v zadnjem mesecu pred raziskavo. Podatki so bili zbrani s pomočjo vprašanja: »Ali ste v zadnjih 30 dneh imeli katero od naštetih težav,« v okviru katerega je bila med možnostmi tudi »glavobol«. Udeleženci raziskave so imeli možnost odgovoriti z »da« ali »ne«.

Kot pojasnjevalne dejavnike za zaznavanje glavobola v zadnjem mesecu pred raziskavo smo upoštevali več različnih skupin značilnosti: vedenjske, demografske in socio-ekonomske značilnosti. V skupini vedenjskih značilnosti smo upoštevali značilnosti, kot so tvegano stresno vedenje (spremenljivka je bila kombinacija dveh osnovnih spremenljivk iz vprašalnika: pogostost napetosti, stresa ali velikega pritiska in sposobnost njihovega obvladovanja (14)), spalne navade (dnevno število ur spanja), navade pitja prave kave (dnevno število skodelic), uživanje alkoholnih pijač, kajenje tobaka, kot približek prehranjevalnim navadam in navadam telesne dejavnosti pa smo upoštevali indeks telesne mase ≥ 30 (preglednica 1). V skupini demografskih značilnosti smo upoštevali tako spol kot starost, v skupini socio-ekonomskih značilnosti pa smo upoštevali zakonski stan, ali živi v gospodinjstvu z osebo/osebami, starimi pod 18 let, doseženo izobrazbo, vrsto dela, ki ga oseba opravlja (spremenljivka je bila kombinacija dveh osnovnih spremenljivk iz vprašalnika: zaposlitveni status in tip dela, ki ga oseba opravlja), in družbeni sloj (preglednica 1).

Opazovani pojav – prevalenco neopredeljenega glavobola v zadnjem mesecu pred raziskavo – smo analizirali najprej univariatno. Uporabili smo hi-kvadrat test. Sledila je še multivariatna analiza. Zaradi narave spremenljivke opazovanega izida smo kot primerno metodo uporabili logistično regresijo (15). V primeru pojasnjevalnih dejavnikov, ki so imeli več kot dve različni vrednosti, smo v namen multivariatne analize tvorili za vsakega od njih družino slepih spremenljivk po preprosti metodi s stalno referenčno kategorijo (15). Rezultate smo kot statistično značilne vrednotili pri $p \leq 0,05$. Podatke smo analizirali s pomočjo programa SPSS, ver 21.

REZULTATI

Opis vzorca

Odzivnost na raziskavo je bila 59,6-%, med osebami, ki so privolile na sodelovanje v raziskavi, pa je bilo skupaj 9.498 takšnih, katerih vprašalniki so bili primerni za analizo. Značilnosti vzorca za analizo so predstavljene v preglednici 1.

Prevalenca glavobola v zadnjem mesecu pred raziskavo

Na vprašanje o glavobolu v zadnjem mesecu pred raziskavo je odgovorilo 9.403/9.498 udeležencev raziskave (99,0%). Med njimi je bilo 3.586 (38,1%) takšnih, ki so poročali o tem, da so glavobol v tem obdobju imeli.

Analiza povezanosti glavobola z izbranimi vedenjskimi, demografskimi in socio-ekonomskimi dejavniki

Univariatna analiza povezanosti je pokazala statistično značilno povezanost med glavobolom v zadnjem mesecu pred raziskavo in vsemi dejavniki, ki smo jih upoštevali v analizi (preglednica 2). Prevalenca je bila nad 50% pri udeležencih, ki so poročali o tveganem stresnem vedenju, pri najmlajših dveh starostnih skupinah, udeležencih, ki opravljajo storitveno in administrativno delo, ter udeležencih, ki so bili v času raziskave še študenti. Čisto blizu 50% je bila prevalenca še pri udeležencih, ki živijo v zunajzakonski zvezi (preglednica 2).

Vse podatke za multivariatno analizo je imelo 6.832 udeležencev raziskave. Rezultate te analize prikazuje preglednica 3. V njej se je pokazalo, da statistično značilni niso več naslednji dejavniki: kajenje tobaka in indeks telesne mase ≥ 30 ter zakonski stan in izobrazba. Vse ostale značilnosti so ostale pomembno povezane z opazovanim izidom. Največja razmerja v obetih so bila pri udeležencih, ki so poročali o tveganem stresnem vedenju, v primerjavi s tistimi, ki niso poročali o tem, ter tremi mlajšimi starostnimi skupinami v primerjavi z najstarejšo (preglednica 3).

Preglednica 1. Značilnosti vzorca v raziskavi Z zdravjem povezan vedenjski slog pri odraslih prebivalcih Slovenije za leto 2012.

ZNAČILNOST		N _{SKUPAJ}	N _{KATEGORIJA}	%
Vedenjske značilnosti				
Tvegano stresno vedenje	Ne	9402	7202	76,6
	Da		2200	23,4
Spalne navade (dnevno število ur spanja)	≥ 8	9419	3531	37,5
	6–7		4725	50,2
	< 6		1163	12,3
Navade pitja prave kave (dnevno število skodelic)	Nič	9081	1386	15,3
	Do 1		2398	26,4
	> 1		5297	58,3
Uživanje alkoholnih pijač	Ne	9080	1991	21,9
	Da		7089	78,1
Kajenje tobaka	Ne	9009	7294	81,0
	Da		1715	19,0
Indeks telesne mase ≥ 30	Ne	9135	7386	80,9
	Da		1749	19,1
Demografske značilnosti				
Spol	Moški	9498	4214	44,4
	Ženski		5284	55,6
Starost (dopolnjena leta)	25–29	9498	704	7,4
	30–39		1707	18,0
	40–49		1987	20,9
	50–59		2234	23,5
	60–69		1968	20,7
	70–74		898	9,5
Socioekonomske značilnosti				
Zakonski stan	Samski	9422	1256	13,3
	Poročen		5585	59,3
	Živi v zunajzakonski zvezi		1645	17,5
	Ovdovel		551	5,8
	Ločen		385	4,1
Osebe pod 18 let v gospodinjstvu	Ne	9010	5874	65,2
	Da		3136	34,8
Dosežena izobrazba	Nepopolna osnovnošolska	9456	287	3,0
	Osnovnošolska/poklicna		3229	34,1
	Srednja strokovna/splošna		3301	34,9
	Višja strokovna/višješolska		820	8,7
	Visokošolska/univerzitetna		1519	16,1
	Specializacija/magisterij/ doktorat		300	3,2
	Vrsta dela		Fizično	8707
Storitveno/administrativno	1826	21,0		
Intelektualno/vodstveno	1207	13,9		
Kombinirano	426	4,9		
Študent	162	1,9		
Gospodinjstvo	258	3,0		
Upokojenec	2595	29,8		
Družbeni sloj	Nezaposlen	8990	720	8,3
	Čisto spodnji		338	3,8
	Delavski		3456	38,4
	Srednji		4303	47,9
	Višji srednji/zgornji		893	9,9

Preglednica 2. Prevalenca glavobola v zadnjem mesecu pred raziskavo znotraj kategorij izbranih vedenjskih, demografskih in socio-ekonomskih značilnosti udeležencev raziskave Z zdravjem povezan vedenjski slog v Sloveniji v letu 2012 z rezultati univariatne analize.

DEJAVNIK		N _{SKUPAJ}	N _{GLAVOBOL} /N _{KATEGORIJA} (%)	P
Vedenjske značilnosti				
Tvegano stresno vedenje	Ne	9308	2361/7127 (33,1 %)	< 0,001
	Da		1200/2181 (55,0 %)	
Spalne navade (dnevno število ur spanja)	≥ 8	9325	1164/3498 (33,3 %)	< 0,001
	6-7		1888/4683 (40,3 %)	
	< 6		505/1144 (44,1 %)	
Navade pitja prave kave (dnevno število skodelic)	Nič	8991	478/1378 (34,7 %)	< 0,001
	Do 1		834/2369 (35,2 %)	
	> 1		2154/5244 (41,1 %)	
Uživanje alkoholnih pijač	Ne	8993	839/1967 (42,7 %)	< 0,001
	Da		2612/7026 (37,2 %)	
Kajenje tobaka	Ne	8921	2679/7221 (37,1 %)	< 0,001
	Da		746/1700 (43,9 %)	
Indeks telesne mase ≥ 30	Ne	9044	2894/7322 (39,5 %)	< 0,001
	Da		565/1722 (32,8 %)	
Demografske značilnosti				
Spol	Moški	9403	1221/4179 (29,2 %)	< 0,001
	Ženski		2365/5224 (45,3 %)	
Starost (dopolnjena leta)	25-29	9403	411/704 (58,4 %)	< 0,001
	30-39		861/1693 (50,9 %)	
	40-49		916/1976 (46,4 %)	
	50-59		781/2212 (35,3 %)	
	60-69		450/1939 (23,2 %)	
	70-74		167/879 (19,0 %)	
Socioekonomske značilnosti				
Zakonski stan	Samski	9329	496/1248 (39,7 %)	< 0,001
	Poročen		1972/5526 (35,7 %)	
	Živi v zunajzakonski zvezi		809/1636 (49,4 %)	
	Ovdovel		155/540 (28,7 %)	
	Ločen		130/379 (34,3 %)	
Osebe pod 18 let v gospodinjstvu	Ne	8924	1964/5810 (33,8 %)	< 0,001
	Da		1477/3114 (47,4 %)	
Dosežena izobrazba	Nepopolna osnovnošolska	9361	79/282 (28,0 %)	< 0,001
	Osnovnošolska/poklicna		1136/3183 (35,7 %)	
	Srednja strokovna/splošna		1275/3270 (39,0 %)	
	Višja strokovna/višješolska		289/814 (35,5 %)	
	Visokošolska /univerzitetna		680/1512 (45,0 %)	
	Specializacija/magisterij/ doktorat		114/300 (38,0 %)	
Vrsta dela	Fizično	8629	599/1501 (39,9 %)	< 0,001
	Storitveno/administrativno		912/1813 (50,3 %)	
	Intelektualno/vodstveno		550/1206 (45,6 %)	
	Kombinirano		176/422 (41,7 %)	
	Študent		92/161 (57,1 %)	
	Gospodinjsko		104/254 (40,9 %)	
	Upokojenec		610/2560 (23,8 %)	
	Nezaposlen		318/712 (44,7 %)	
	Družbeni sloj		Čisto spodnji	
Delavski		1273/3417 (37,3 %)		
Srednji		1661/4262 (39,0 %)		
Višji srednji/zgornji		328/889 (36,9 %)		

Preglednica 3. Rezultati multivariatne analize povezanosti med glavobolom v zadnjem mesecu pred raziskavo in izbranimi vedenjskimi, demografskimi in socioekonomskimi značilnostmi udeležencev raziskave Z zdravjem povezan vedenjski slog v Sloveniji v letu 2012 (N = 6832). Legenda: RO = razmerje obetov.

DEJAVNIK		RO	MEJI 95-% INTERVALA		p
			ZUPANJA ZA RO SPODNJA	ZGORNJA	
Tvegano stresno vedenje	Ne	1,00			
	Da	2,04	1,81	2,31	< 0,001
Spalne navade (dnevno število ur spanja)	≥ 8	1,00			
	6-7	1,25	1,11	1,40	< 0,001
Navade pitja prave kave (dnevno število skodelic)	< 6	1,45	1,21	1,74	< 0,001
	Nič	1,00			
Uživanje alkoholnih pijač	Do 1	1,30	1,09	1,54	0,003
	> 1	1,63	1,39	1,90	< 0,001
Kajenje tobaka	Ne	1,00			
	Da	0,79	0,69	0,90	< 0,001
Indeks telesne mase ≥ 30	Ne	1,00			
	Da	1,04	0,91	1,19	0,598
Spol	Moški	1,00			
	Ženski	1,96	1,75	2,20	< 0,001
Starost (dopolnjena leta)	70-74	1,00			
	25-29	5,67	3,84	8,36	< 0,001
	30-39	3,60	2,53	5,12	< 0,001
	40-49	2,76	1,96	3,88	< 0,001
	50-59	1,76	1,28	2,40	< 0,001
	60-69	1,41	1,07	1,86	0,015
Zakonski stan	Samski	1,00			
	Poročen	1,04	0,75	1,43	0,824
	Živi v zunajzakonski zvezi	1,29	0,97	1,72	0,078
	Ovdovel	1,24	0,91	1,68	0,170
Osebe pod 18 let v gospodinjstvu	Ločen	1,04	0,71	1,55	0,829
	Ne	1,00			
Dosežena izobrazba	Da	1,14	1,01	1,30	0,039
	Specializacija/magisterij/ doktorat	1,00			
	Nepopolna osnovnošolska	0,96	0,56	1,64	0,881
	Osnovnošolska/poklicna	1,32	0,94	1,85	0,113
	Srednja strokovna/splošna	1,29	0,93	1,78	0,127
	Višja strokovna/višješolska	1,08	0,76	1,52	0,673
Vrsta dela	Visokošolska /univerzitetna	1,07	0,79	1,44	0,672
	Upokojenec	1,00			
	Fizično	1,15	0,90	1,48	0,271
	Storitveno/administrativno	1,29	1,01	1,64	0,040
	Intelektualno/vodstveno	1,47	1,11	1,93	0,006
	Kombinirano	1,15	0,84	1,56	0,391
	Študent	1,23	0,78	1,96	0,373
	Gospodinjsko	1,22	0,84	1,76	0,297
	Nezaposlen	1,38	1,05	1,82	0,022
	Družbeni sloj	Višji srednji/zgornji	1,00		
Čisto spodnji		1,74	1,21	2,50	0,003
Delavski		1,25	1,01	1,55	0,042
	Srednji	1,14	0,95	1,38	0,159

RAZPRAVA

Najpomembnejši rezultati naše raziskave kažejo na to, da so med splošno populacijo odraslih z glavobolom na splošno značilno bolj obremenjeni odrasli do 50. leta starosti, ženske in ljudje, ki se pogosto znajdejo v stresnih situacijah, pa nimajo razvitih mehanizmov za obvladovanje teh situacij ali imajo slabše razvite. Pomembna dejavnika sta tudi dolžina spanja in uživanje večjih količin prave kave.

Oceno prevalence nespecifičnega glavobola v enomesečnem intervalu pred raziskavo, ki smo jo pridobili v naši raziskavi, lahko korektno primerjamo samo z oceno prevalence, pridobljeno v podobnih raziskavah. Te se izvajajo še v štirih državah Evrope, vse pa so danes tudi članice Evropske unije, to so Finska in vse tri pribaltske države – Litva, Latvija ter Estonija. Začetnica metodologije, ki jo danes imenujemo CHM-metodologija, je Finska, ki je s serijo tovrstnih presečnih raziskav začela že v 70. letih prejšnjega stoletja in jih v 90. letih prejšnjega stoletja razširila najprej na pribaltske države kot projekt Finbalt (16), nato pa še širše v okviru programa CINDI kot CHM (17). Finska tovrstne raziskave še vedno izvaja vsako leto, podatki za glavobol pa so za nekatere izmed njih naslednji: 2000: 46,2%, 2002: 44,7%, 2004: 44,4%, 2008: 43,6%, 2012: 43,6% (18–22). Pribaltske države izvajajo raziskavo približno vsaki dve leti. Podatki za nekatere izmed njih za Litvo so naslednji: 2004: 40,9%, 2008: 40,1%, 2012: 39,7% (23–25), za Latvijo so naslednji: 2002: 45,1%, 2004: 43,1%, 2008: 43,8%, 2012: 36,1% (26–29), za Estonijo pa naslednji: 2004: 52,0%, 2008: 48,8%, 2012: 52,4% (30–32). V primerjavi s temi državami je bilo v Sloveniji pojava do pričujoče raziskave manj, v letu 2012 pa se je stanje v naši populaciji približalo stanju v Litvi in Latviji, v kateri je bilo pojava do leta 2012 precej več kot v Sloveniji, pa je v tem letu prevalenca padla pod prevalenco pri nas. Na Finskem, še posebej pa v Estoniji, je prevalenca v podobnem obdobju ves čas precej nad prevalenco pri nas. Razprava o tem, zakaj je v omenjenih državah stanje prevalence glavobola takšno, kot poročajo o njem, presega okvire pričujočega prispevka. Za Slovenijo pa je zanimiva še ena primerjava. Gre za primerjavo prevalence glavobola v splošni populaciji s prevalenco v populaciji študentov medicine, saj je bila ta raziskava narejena po isti metodologiji (33, 34). V tej specifični populaciji se je pokazalo, da je bila prevalenca glavobola v zadnjem mesecu pred raziskavo bistveno višja med študenti medicine kot v splošni populaciji in je znašala v povprečju 71,9% (33), v istem letu pa je bila prevalenca tega pojava pri udeležencih najmlajše starostne skupine splošne populacije 43,5% (7).

Rezultatov multivariatne analize ne moremo neposredno primerjati z rezultati nobene raziskave, saj nismo našli nobene dovolj podobne. Edino večja obremenitev z glavoboli med ženskami je bolj ali manj neposredno primerljiva (2). Tako lahko komentiramo le naše rezultate. Več ali manj so rezultati logični in se jih da razložiti (preglednica 3). Velik del rezultatov kaže na to, da so med dejavniki, ki so močno povezani z glavobolom, v ospredju tisti, ki so povezani s socio-ekonomskim okoljem (vrsta dela, družbeni sloj, skrb za mladoletne

otroke, starost kot družbeni dejavnik v povezavi z zaposlitvijo) in stres. Tudi dva vedenjska dejavnika – premalo spanja in uživanje večjih količin prave kave – sta smiselna razloga za večjo obremenitev z glavobolom. Nekoliko težje pa si lahko razlagamo rezultat, ki kaže, da je glavobola manj pri ljudeh, ki so poročali, da uživajo alkoholne pijače, v primerjavi s tistimi, ki jih ne uživajo. Razlogov za takšno sliko je lahko več, eden med njimi pa je gotovo ta, da je podatek, ki smo ga upoštevali v tej začetni analizi, premalo natančen. Bistveno bolje bi bilo na podlagi več osnovnih vprašanj o vedenju, povezanem s pitjem alkoholnih pijač, pripraviti kompleksne spremenljivke, ki bi natančneje opisale tovrstne vedenjske vzorce.

Raziskava ima nekaj pomanjkljivosti. Najpomembnejša med njimi je gotovo ta, da opazuje le glavobol na splošno, ne pa posamezne tipe glavobola ločeno. A za grobo oceno bremena te nevrološke motnje je to popolnoma dovolj, še posebej, ker gre za standardizirano raziskavo. Druga morebitna pomanjkljivost je časovni interval, v katerem se opazuje opazovani pojav – samo zadnji mesec pred raziskavo. To je po eni strani res morda pomanjkljivost, a na ta način se izognemo večji pristranskosti spominjanja, ki je vedno prisotna, kadar sprašujemo udeležence raziskav o dogajanju v preteklosti. Še ena pomanjkljivost bi lahko bila izbira dejavnikov, ki smo jih povezovali z opazovanim pojavom, a to je bil le prvi poskus, ki nudi prva razmišljanja o tem, kako nadaljevati raziskovanje na področju glavobola v Sloveniji.

Ima pa raziskava tudi kar nekaj prednosti. Ne glede na pomanjkljivosti, gre za standardizirano raziskavo, ki nudi Sloveniji določene možnosti primerjave z nekaterimi drugimi državami v Evropi. Poleg tega je narejena na zelo velikem vzorcu splošne populacije, pa tudi stopnja odzivnosti je bila v primerjavi z nekaterimi drugimi raziskavami na visoki ravni. V raziskavi Eurolight je bila na primer odzivnost v Nemčiji le okoli 10-% (2). Raziskava nudi torej sicer grobe, a korektno podatke o glavobolu v naši odrasli populaciji.

Rezultati raziskave so pomembni z vidikov več medicinskih strok. Z zornega kota nevrološke stroke in stroke družinskega zdravnika so rezultati raziskave pomembni zaradi tega, ker kažejo, v kateri smeri bi lahko obravnavo bolnikov z glavobolom naredili bolj personalizirano. Gre namreč za to, da bi vsaj kolikor je to mogoče upoštevali tudi druge dimenzije zdravja in ne zgolj telesno. Kot kaže, je pri glavobolu precej pomembna socialna dimenzija. Vsa dejanja, ki rušijo oziroma ki ogrožajo socialne povezave z drugimi ljudmi, povzročijo pri posamezniku socialni stres (35). Socialni stres lahko izhaja iz mikrookolja (družinske povezave) in makrookolja (hierarhična družbena struktura). Je najpogostejši tip stresa, ki ga ljudje doživljamo vsakodnevno in nas prizadene bolj kot drugi tipi stresorjev (36). Z nevrološkega vidika je pomembno, da razumemo socialno komponento nastanka glavobola in o tem podučimo bolnike z glavobolom. Skušamo tudi identificirati socialne stresorje in ozavestiti bolnika. Posledice glavobolov lahko razdelimo tudi na učinke glavobola na osebo in njegove bližnje, ko je glavobol prisoten, ter na dolgoročne učinke glavobolov na človeka in njegovo okolico. Etiološki pomen teh dejavnikov

je v potencialnih povratnih zankah, ki poslabšujejo glavobol. Dolgoročne posledice motenj, povezanih z glavoboli, lahko negativno vplivajo na socialne dejavnosti posameznika na številnih področjih, saj lahko glavobol povzroči, da se posameznik redkeje udeležuje družabnih dogodkov. Posledično to lahko vodi do zmanjšanja socialne mreže in v manjšo podporo okolice, kar povzroči, da postanejo osebe z glavoboli bolj občutljive na stres. Z javnozdravstvenega zornega kota je raziskava pomembna, ker je pokazala, da je z glavobolom najbolj obremenjena delovno aktivna populacija, še posebej najmlajša starostna skupina. Še bolj skrb vzbujajoče je, da večje breme nosijo ženske. Če to dvoje združimo, lahko zaključimo, da gre za velik problem ravno med populacijskimi skupinami, ki so v rodnem obdobju, kar ima gotovo med drugim vpliv tudi na demografska gibanja v naši državi. Druga poglobljena raziskava na CHM-podatkih za leto 2001 je tudi izpostavila, da so med najbolj stresno obremenjenimi prav ženske v rodnem obdobju (14), stresna obremenitev brez mehanizmov njenega obvladovanja pa se je tudi v naši raziskavi pokazala kot eden od najpomembnejših dejavnikov za glavobol. Vsi ti rezultati bi morali biti alarm za snovalce razvoja naše družbe, v kateri se kažejo veliki problemi na področju vrednot (37, 38).

Številni avtorji vse bolj poudarjajo, da je treba izvajati populacijske študije glavobola, če želimo na čim bolj primeren način obvladovati ta veliki javnozdravstveni problem. Slovenija to možnost ima, a je do te raziskave še ni izkoristila. Je pa pričujoča raziskava le prvi korak. V bližnji prihodnosti bi bilo možno najprej narediti raziskavo na skupnih podatkih vseh dosedanjih petih raziskav CHM in na podlagi teh rezultatov narediti načrt, kako naprej, natančneje, po kateri metodologiji se usmeriti v bolj specifične raziskave o glavobolu v Sloveniji. Težava pri tem je, da standardizirane metodologije, ki bi omogočile korektno primerjavo bremena tega zdravstvenega problema med različnimi populacijami, na globalni ravni še nimamo, a v zadnjih letih se veliko dela na tem (2, 39–41). Ena od stvari, ki jo je treba standardizirati, je na primer časovni interval, za katerega se sprašuje udeležence raziskav, ali so v njem imeli glavobol ali ne. Ta je lahko zelo različen – od enomesečnega obdobja pred raziskavo kot v naši raziskavi in njej podobnih raziskavah (18–32), preko tri- in šestmesečnega obdobja do enoletnega obdobja ali celoživiljenjskega obdobja (3). Daljše ko je obdobje, za katero sprašujemo, višje so vrednosti prevalence (3). Višje vrednosti prevalence dajejo tudi osebni intervjuji v primerjavi s poštnimi anketami ali telefonskimi intervjuji (3). Razlika je tudi, ali ciljamo na splošno populacijo ali bolj specifično, na primer populacijo študentov. Ne nazadnje pa je pomembno še to, ali nas zanimajo specifične vrste glavobolov ali glavobol na splošno ali morda oboje.

ZAKLJUČEK

Raziskava je pokazala, kje so morebitna prijemališča obvladovanja glavobola na populacijski ravni in tudi na ravni ogroženih posameznikov ter nakazuje

potrebo po razvoju primernih politik na področju obvladovanja tega velikega javnozdravstvenega problema.

LITERATURA

1. World Health Organization. *Neurological disorders. Public health challenges*. Geneva: World Health Organization; 2006.
2. Steiner TJ, Stovner LJ, Katsarava Z, et al. *The impact of headache in Europe: principal results of the Eurolight project*. *J Headache Pain*. 2014; 15: 31.
3. Stovner LJ, Andree C. *Prevalence of headache in Europe: a review for the Eurolight project*. *J Headache Pain*. 2010; 11: 289–99.
4. Zaletel-Kragelj L. *O raziskavi »Dejavniki tveganja za nenalezljive bolezni pri odraslih prebivalcih Slovenije«*. V: Zaletel-Kragelj L, Fras Z, Maučec Zakotnik J (ur.). *Tvegana vedenja, povezana z zdravjem in nekatera zdravstvena stanja pri odraslih prebivalcih Slovenije: rezultati raziskave Dejavniki tveganja za nenalezljive bolezni pri odraslih prebivalcih Slovenije (z zdravjem povezan vedenjski slog)*. Ljubljana: CINDI Slovenija, 2004, p. 1–8.
5. Zaletel-Kragelj L. *Dejavniki tveganja za nenalezljive bolezni pri odraslih prebivalcih Slovenije: (z zdravjem povezan vedenjski slog): pogostost pojavov: uporaba zdravstvenih storitev in zdravstveno stanje. Del 2: zdravstvene težave*. Ljubljana: Medicinska fakulteta, Inštitut za socialno medicino; 2002.
6. Djomba JK, Zaletel-Kragelj L, Maučec Zakotnik J, et al. (ur.). *Tvegana vedenja, povezana z zdravjem in nekatera zdravstvena stanja pri odraslih prebivalcih Slovenija: rezultati raziskave Dejavniki tveganja za nenalezljive bolezni pri odraslih prebivalcih Slovenije 2004 – z zdravjem povezan vedenjski slog*. Ljubljana: Inštitut za varovanje zdravja Republike Slovenije; 2010.
7. Hlastan-Ribič C, Djomba JK, Zaletel-Kragelj L, et al. (ur.). *Tvegana vedenja, povezana z zdravjem in nekatera zdravstvena stanja pri odraslih prebivalcih Slovenije: rezultati raziskave Dejavniki tveganja za nenalezljive bolezni pri odraslih prebivalcih Slovenije 2008 – z zdravjem povezan vedenjski slog*. Ljubljana: Inštitut za varovanje zdravja Republike Slovenije; 2010.
8. Škrila D. *Razširjenost migrene in ponavljajočih se glavobolov pri slovenskih študentih*. *Med Razgl*. 2001; 40: 65–73.
9. CINDI Slovenija. *Raziskave in razvoj [internet] [citirano 2018 Apr 3]*. Dosegljivo na: <http://www.cindi-slovenija.net/>.
10. Nacionalni inštitut za javno zdravje. *Raziskava Z zdravjem povezan vedenjski slog 2016 [internet] [citirano 2018 Apr 3]*. Dosegljivo na: <http://www.nijz.si/sl/raziskava-z-zdravjem-povezan-vedenjski-slog-2016>.
11. CINDI Slovenija. *Kako kaj vaše zdravje: Z zdravjem povezan vedenjski slog 2012 [internet] [citirano 2018 Apr 3]*. Dosegljivo na: http://cindi-slovenija.net/index.php?option=com_content&task=view&id=296&Itemid=144.
12. Zaletel-Kragelj L. *Metode dela in opazovanci*. V: Zaletel-Kragelj L, Fras Z, Maučec Zakotnik J (ur.). *Tvegana vedenja, povezana z zdravjem in nekatera zdravstvena stanja pri odraslih prebivalcih Slovenije: rezultati raziskave Dejavniki tveganja za nenalezljive bolezni pri odraslih prebivalcih Slovenije (z zdravjem povezan vedenjski slog)*. Ljubljana: CINDI Slovenija; 2004. p. 9–38.
13. Korošec A. *Metodologija*. V: Maučec Zakotnik J, Tomšič S, Kofol-Bric T, et al. (ur.). *Zdravje in vedenjski slog prebivalcev Slovenije: trendi v raziskavah CINDI 2001-2004-2008*. Ljubljana: Inštitut za varovanje zdravja Republike Slovenije; 2012. p. 9–14.

14. Zaletel-Kragelj L, Pahor M, Bilban M. Tvegano stresno vedenje. V: Zaletel-Kragelj L, Fras Z, Maučec Zakotnik J (ur.). Tvegana vedenja, povezana z zdravjem in nekatera zdravstvena stanja pri odraslih prebivalcih Slovenije: rezultati raziskave Dejavniki tveganja za nenalezljive bolezni pri odraslih prebivalcih Slovenije (z zdravjem povezan vedenjski slog). Ljubljana: CINDI Slovenija; 2004. p. 107–148.
15. Hosmer DW, Lemeshow S. *Applied logistic regression, second ed.* New York: John Wiley & Sons; 2000.
16. Puska P, Helasoja V, Prättälä R, et al. Health behaviour in Estonia, Finland and Lithuania 1994-1998. Standardized comparison. *Eur J Public Health.* 2003; 13: 11–7.
17. Prättälä R, Helasoja V, Laaksonen M, et al. CINDI Health Monitor. Proposal for practical guidelines.. Helsinki: National Public Health Institute and WHO Regional Office for Europe; 2001.
18. Helakorpi S, Utela A, Prättälä R, et al. Health behaviour and health among Finnish adult population, spring 2000. Helsinki: National Public Health Institute; 2000.
19. Helakorpi S, Patja K, Prättälä R, et al. Health behaviour and health among Finnish adult population, spring 2000. Helsinki: National Public Health Institute; 2002.
20. Helakorpi S, Patja K, Prättälä R, et al. Health behaviour and health among the Finnish adult population, spring 2004. Helsinki: National Public Health Institute; 2005.
21. Helakorpi S, Paavola M, Prättälä R, et al. Health behaviour and health among the Finnish adult population, spring 2008. Helsinki: National Institute for Health and Welfare; 2009.
22. Helldán A, Helakorpi S, Virtanen S, et al. Health behaviour and health among the Finnish adult population, spring 2012. Tampere: National Institute for Health and Welfare; 2013.
23. Grabauskas V, Klumbienė J, Petkevičienė J, et al. Health behaviour among Lithuanian adult population, 2004. Helsinki: Kaunas University of Medicine, Institute for Biomedical Research, Lithuania and National Public Health Institute, Finland; 2005.
24. Grabauskas V, Klumbienė J, Petkevičienė J, et al. Health behaviour among Lithuanian adult population, 2008. Kaunas: Kaunas University of Medicine, Institute for Biomedical Research, Lithuania; 2009.
25. Grabauskas V, Klumbienė J, Petkevičienė J, et al. Health behaviour among Lithuanian adult population, 2012. Kaunas: Lithuanian University of Health Sciences, Academy of Medicine, Lithuania; 2013.
26. Pudule I, Grīnberga D, Villeruša A, et al. Health behaviour among Latvian adult population, 2002. Helsinki: Health Promotion Centre, Latvia and National Public Health Institute, Finland; 2003.
27. Pudule I, Jēce I, Velika B, et al. Health behaviour among Latvian adult population, 2004. Helsinki: Health Promotion State Agency, Latvia and National Public Health Institute, Finland; 2005.
28. Pudule I, Villeruša A, Grīnberga D, et al. Health behaviour among Latvian adult population, 2008. Riga: Veselības ekonomikas centrs; 2010.
29. Pudule I, Grīnberga D, Velika B, et al. Health behaviour among Latvian adult population, 2012. Riga: Slimību profilakses un kontroles centrs; 2013.
30. National Institute for Health Development. Health behaviour among Estonian adult population, 2004. Tallin: National Institute for Health Development; 2005.
31. Tekkel M, Veideman T, Rahu M. Health behaviour among Estonian adult population, 2008. Tallin: National Institute for Health Development; 2009.
32. Tekkel M, Veideman T. Health behaviour among Estonian adult population, 2012. Tallin: National Institute for Health Development; 2013.
33. Krokter Kogoj T. Ocena lastnega zdravja študentov Medicinske fakultete Univerze v Ljubljani. Ljubljana: Univerza v Ljubljani, Medicinska fakulteta; 2008.
34. Krokter Kogoj T. Z zdravjem povezane navade študentov Medicinske fakultete Univerze v Ljubljani. Ljubljana: Univerza v Ljubljani, Medicinska fakulteta; 2009.

35. Shiban Y, Diemer J, Brandl S, et al. Trier Social Stress Test in vivo and in virtual reality: Dissociation of response domains. *Int J Psychophysiol.* 2016; 110: 47–55.
36. Prenderville JA, Kennedy PJ, Dinan TG, et al. Adding fuel to the fire: the impact of stress on the ageing brain. *Trends Neurosci.* 2015; 38: 13–25.
37. Ule M. Nove vrednote za novo tisočletje: spremembe življenjskih in vrednotnih orientacij mladih v Sloveniji. V: Mlinar Z (ur.). *Demokratizacija, profesionalizacija in odpiranje v svet. Teorija in praksa.* Ljubljana: Fakulteta za družbene vede; 2004. p. 352–60.
38. Ovsenik R, Kozjek D. Vrednote generacij. *RUO.* 2015; 4: 17–32.
39. Steiner TJ, Stovner LJ, Al Jumah M, et al. Improving quality in population surveys of headache prevalence, burden and cost: key methodological considerations. *J Headache Pain.* 2013; 14: 87.
40. Stovner LJ, Al Jumah M, Birbeck GL, et al. The methodology of population surveys of headache prevalence, burden and cost: principles and recommendations from the Global Campaign against Headache. *J Headache Pain.* 2014; 15: 5.
41. Steiner TJ, Gururaj G, Andrée C, et al. Diagnosis, prevalence estimation and burden measurement in population surveys of headache: presenting the HARSHIP questionnaire. *J Headache Pain.* 2014; 15: 3.

GLAVOBOL IN BOLNIŠKI STALEŽ

HEADACHE AND SICK LEAVE

Denis Perko

POVZETEK

Izhodišče: Glavobol je eden najpogostejših simptomov. Vpliv glavobola na odsotnost na delovnem mestu v Republiki Sloveniji ni znan.

Metode: Podatki o bolniškem staležu v letih 2015 in 2016 so bili povzeti iz podatkovnega portala Nacionalnega inštituta za javno zdravje. Za podrobnejšo opredelitev podatkov znotraj posamezne skupine bolezni smo zaprosili Nacionalni inštitut za javno zdravje. Metodološka pojasnila in definicije so bile povzete po metodologiji za spremljanje podatkov o bolniškem staležu, ki jo uporablja Nacionalni inštitut za javno zdravje.

Rezultati: Glavoboli so predstavljali ~ 1% vseh primerov bolniških staležev in ~ 0,55% vseh izgubljenih koledarskih dni. Večina zaposlenih v bolniškem staležu zaradi glavobola je bila stara pod 40 let. Ženske so predstavljale ~ 75% vseh primerov bolniškega staleža zaradi glavobola. Večji delež števila izgubljenih koledarskih dni so predstavljali zaposleni po 50. letu. Bolniški stalež je zaradi glavobola potreboval približno en zaposleni na 100 zaposlenih. Zaradi glavobolov je bil en zaposleni v letu 2015 odsoten 0,079, v letu 2016 pa 0,081 koledarskega dne. Ženske so imele večje število izgubljenih koledarskih dni (leta 2015 73,8%, leta 2016 66,7%), moški so bili v povprečju dlje časa v bolniškem staležu (leta 2015 11,8%, leta 2016 43,8%). Glavoboli, po Mednarodni klasifikaciji bolezni uvrščeni med splošne simptome in znake, so privedli do največjega deleža primerov bolniškega staleža in števila izgubljenih koledarskih dni (leta 2015 62%, leta 2016 63%). Drugi glavobolni sindromi so privedli do dalj časa trajajočega bolniškega staleža (leta 2015 15,67 dne, leta 2016 14,40 dne).

Zaključek: Glavobol z vidika Zavoda za zdravstveno zavarovanje Slovenije ni pomemben razlog odsotnosti na delovnem mestu, lahko je pomemben za delodajalca.

Ključne besede: bolniški stalež, glavobol

SUMMARY

Background: Headache is one of the most common symptoms. The effect of headache on absenteeism in the Republic of Slovenia is not known.

Methods: The data on sick leave were taken from the National Institute of Public Health data portal for the years 2015 and 2016. For a more detailed definition

of the data within a particular group of diseases, the National Institute of Public Health had to be asked. Methodological explanations and definitions were summarized in accordance with the methodology for monitoring the data on sick leave used by the National Institute of Public Health.

Results: Headaches accounted for ~ 1% of all causes of sick leave and ~ 0.55% of all lost calendar days. The majority of employees on sick leave due to the headache were under 40 years old. Employees after 50 years of age represented a larger proportion of the number of lost calendar days. Women accounted for ~ 75% of sick leave due to headaches. ~ 1 employee per 100 employees needed a sick leave due to the headache. Headaches contributed to absence at work for 0.079 calendar days per employee in 2015 and 0.081 in 2016. Women had a large number of lost calendar days (73.8% in 2015, 66.7% in 2016), but on average men were longer on sick leave (11.8% in 2016, 43.8% in 2016). Headaches due to the general symptoms and signs led to the largest proportion of sick leave and the number of lost calendar days (62% in 2015, 63% in 2016). Other headache syndromes led to a long-lasting sick leave (15.67 days in 2015, 14.40 days in 2016).

Conclusions: From the point of view of the Health Insurance Institute of Slovenia, headache is not an important reason for absenteeism but it may be important for the employer.

Keywords: headache, sick leave

UVOD

Glavobol ali bolečino v predelu glave naj bi vsaj enkrat v svojem življenju izkusilo 70–95 % ljudi (1). Najpogosteje se pojavlja med 20. in 45. letom. Incidenca se postopno zmanjšuje s starostjo (2). Na zaznavo bolečine vplivajo dejavniki, kot so starost, spol, dnevi, čas, psihično stanje, socialno in kulturo okolje, vera, vzgoja, okoliščine, dedna dispozicija ter etično okolje. Je eden najpogostejših simptomov, s katerimi se osebni zdravniki srečujejo v vsakdanji praksi (3, 4, 5). Mnogi ljudje ne iščejo pomoči pri osebni zdravniku, poskušajo si sami pomagati. Včasih pomoč ne pomaga, osebni zdravnik v dogovoru z bolnikom odredi bolniški stalež. Študij o tem, v kolikšni meri glavobol vpliva na odsotnost na delovnem mestu, ni veliko. Rasmussen in sod. so leta 1992 objavili študijo o vplivu glavobola na odsotnost na delovnem mestu na Danskem (6). Pokazalo se je, da je bilo v predhodnem letu 43 % zaposlenih oseb z migrenskim glavobolom in 12% zaposlenih oseb z glavobolom tenzijskega tipa odsotnih z delovnega mesta zaradi glavobola en dan ali več (največkrat 1–7 dni). Število izgubljenih delovnih dni zaradi migrenskega glavobola v splošni populaciji je bilo okrog 270 dni na 1000 oseb, zaradi glavobola tenzijskega tipa pa 820 dni na 1000 oseb. Razlike med spoloma niso opazili. Steiner in sod. so pokazali, da so bili bolniki z migreno v Angliji v letu 2002 odsotni na delovnem mestu 5,7 delovnega dne na leto (7). Fiane in sod. so leta 2006 objavili študijo z analizo

povezave med glavobolom in bolniškim staležem v določenem območju Norveške (8). Ugotovili so, da je bila prevalenca bolniškega staleža pozitivno povezana s frekvenco migrenskih in drugih glavobolov, zlasti pri kroničnih glavobolih. Zaključili so, da boljše zdravljenje kroničnih glavobolov lahko privede do ugodnih ekonomskih implikacij. Nekaj podobnega ugotavljajo tudi Baigi in sod. (9). Evers je l. 2014 izpostavil visoke stroške, povezane z glavobolom (10). Poudaril je, da le manjšina bolnikov prejme terapijo, odrejeno po mednarodnih smernicah.

Študije o tem, kolikšen vpliv ima glavobol na odsotnost na delovnem mestu v Republiki Sloveniji, ni. S pričujočim člankom smo želeli pridobiti vpogled v to problematiko v Republiki Sloveniji.

METODE

Podatki o bolniškem staležu so bili povzeti iz podatkovnega portala Nacionalnega inštituta za javno zdravje (NIJZ). Objavljeni so na njihovi spletni strani: <http://www.nijz.si/sl/podatki/bolniski-stalez>.

Pridobijo se lahko podatki o bolniškem staležu od leta 2000 do leta 2016. Podatki so zbrani na podlagi izdanih potrdil o upravičeni odsotnosti z dela, ki jih izbrani osebni zdravnik izda zavarovani osebi, ki je upravičena do bolniškega staleža. Izvajalci zdravstvenega varstva, ki so pooblaščen za izdajanje omenjenih potrdil, posredujejo podatke območnim zavodom za zdravstveno varstvo, ki jih zberejo in obdelajo ter posredujejo združene kot finančno-zavarovalniške in socialno-medicinske podatke na NIJZ, kjer socialno-medicinske podatke pripravijo za nadaljnje zdravstvenostatistične analize za potrebe nacionalne in regijske statistike.

Kazalniki v podatkovnem portalu NIJZ prikazujejo bolniški stalež po glavnih skupinah bolezni, ki so razvrščene po Mednarodni klasifikaciji bolezni (MKB-10). Glavoboli so bili glede na Mednarodno klasifikacijo bolezni (MKB-10) uvrščeni v migrenske glavobole (G43), druge glavobolne sindrome (G44) in glavobol (R51). Podrobnejša opredelitev znotraj posamezne skupine bolezni ni javno dostopna, zaradi česar smo se morali za pridobitev teh podatkov sprva obrniti na Direkcijo Zavoda za zdravstveno zavarovanje Slovenije (ZZZS) in NIJZ.

Metodološka pojasnila in definicije so povzeti po metodologiji za spremljanje podatkov o bolniškem staležu v Republiki Sloveniji, ki jo uporablja NIJZ.

Podatki, uporabljeni za analizo, so število zaposlenih, primeri, porazdeljeni po starosti, spolu, diagnozi in izgubljenih koledarskih dnevih. Omenjeni podatki se uporabljajo za izračunavanje indeksov bolniškega staleža.

Število primerov vključuje vse primere, ki imajo zaključen bolniški stalež v opazovanem letu za eno diagnozo, ne glede na to, kdaj se je bolniški stalež začel.

Število izgubljenih dni vključuje vse koledarske dneve odsotnosti z dela za eno zaključeno diagnozo v opazovanem letu.

Uporabljena je bila naslednja metodologija izračunavanja indeksov bolniškega staleža:

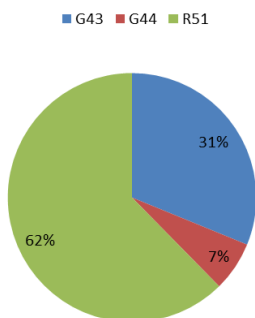
- 1) Odstotek bolniškega staleža (% BS) je odstotek izgubljenih koledarskih dni v enem letu na enega zaposlenega delavca.
 - $\% BS = (\text{število izgubljenih koledarskih dni} \times 100) / (\text{število zaposlenih} \times \text{število dni v letu})$
- 2) Indeks onesposabljanja (IO) je število izgubljenih koledarskih dni na enega zaposlenega delavca.
 - $IO = \text{število izgubljenih koledarskih dni} / \text{število zaposlenih}$
- 3) Indeks frekvence (IF) je število primerov odsotnosti z dela zaradi bolniškega staleža na 100 zaposlenih v enem letu.
 - $IF = (\text{število primerov} \times 100) / \text{število zaposlenih delavcev}$
- 4) Resnost (R) je povprečno trajanje ene odsotnosti z dela zaradi bolezni, poškodbe ali drugega zdravstvenega vzroka in se izraža v dnevih.
 - $R = \text{število izgubljenih koledarskih dni zaradi enega vzroka} / \text{število primerov}$

REZULTATI

V letu 2015 je bilo v Republiki Sloveniji zaposlenih 822.784 oseb, od tega 453.007 moških (55,1 %) in 369.777 žensk (44,9 %). V letu 2016 je bilo zaposlenih nekaj več oseb, 849.786, od tega 466.700 moških (54,9 %) in 383.086 žensk (45,1 %). Aktivna populacija Slovenije se je letu 2016 v primerjavi z letom 2015 zvišala za 3,28% (moški 3,02%, ženske 3,60%).

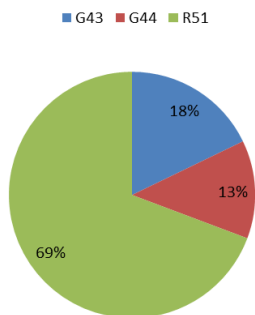
V letu 2015 je bilo v Republiki Sloveniji zabeleženih 859.615 primerov bolniškega staleža, izgubljenih je bilo 11.909.927 koledarskih dni. V tem letu je bilo vseh primerov bolniškega staleža zaradi glavobolov 8.309 (2.590 G43 – 31 %, 537 G44 – 7 %, 5.182 R51 – 62 %) (tabela 1), od tega 6.308 (75,9%) ženskih in 2001 (24,1%) moških primerov. Glavoboli so predstavljali 0,97 % vseh primerov bolniškega staleža. Izgubljenih koledarskih dni zaradi glavobolov je bilo 65.271 (11.639 G43 – 18 %, 8.416 G44 – 13 %, 45.216 R51 – 69 %) (tabela 2), od tega 48.188 (73,8 %) ženskih in 17.083 (26,2 %) moških izgubljenih koledarskih dni. Predstavljali so 0,55 % vseh izgubljenih koledarskih dni.

Tabela 1. Delež primerov glede na diagnozo (2015)



Kratice: G43 – migrenski glavoboli, G44 – drugi glavobolni sindromi, R51 – glavobol med splošnimi simptomi in znaki

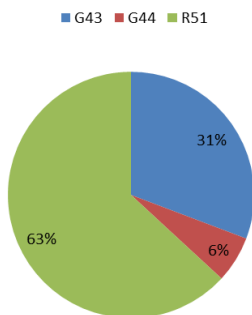
Tabela 2. Delež števila izgubljenih koledarskih dni glede na diagnozo (2015)



Kratice: G43 – migrenski glavoboli, G44 – drugi glavobolni sindromi, R51 – glavobol med splošnimi simptomi in znaki

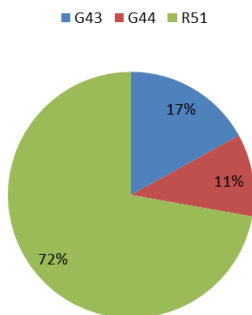
Leta 2016 je bilo nekoliko manj primerov bolniškega staleža (839.533, 2,34%), povečalo se je število izgubljenih koledarskih dni (12.279.198, 3,10%). V tem letu je bilo 8.462 primerov bolniškega staleža zaradi glavobola (2.603 G43 – 31%, 517 G44 – 6%, 5.342 R51 – 63%) (tabela 3), od tega 6.278 (74,2%) ženskih in 2.184 (25,8%) moških primerov. Glavoboli so predstavljali 1,01% vseh primerov bolniškega staleža. Izgubljenih koledarskih dni je bilo 68.851 (11.693 G43 – 17%, 7.444 G44 – 11%, 49.714 R51 – 72%) (tabela 4), od tega 45.907 (66,7%) ženskih in 22.944 (33,3%) moških izgubljenih koledarskih dni. Predstavljali so 0,56% vseh izgubljenih koledarskih dni.

Tabela 3. Delež primerov glede na diagnozo (2016)



Kratice: G43 – migrenski glavoboli, G44 – drugi glavobolni sindromi, R51 – glavobol med splošnimi simptomi in znaki

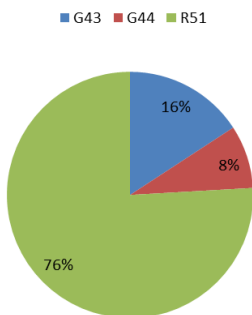
Tabela 4. Delež števila izgubljenih koledarskih dni glede na diagnozo (2016)



Kratice: G43 – migrenski glavoboli, G44 – drugi glavobolni sindromi, R51 – glavobol med splošnimi simptomi in znaki

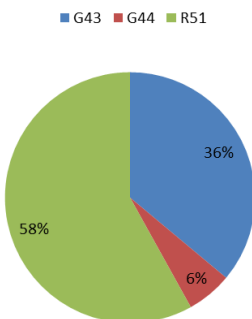
V letu 2015 je bilo pod diagnozami G43 vodenih 316 (16%), G44 166 (8%) in R51 1.519 (76%) moških primerov (tabela 5). Ženskih primerov je bilo bistveno več, G43 2.274 (36%), G44 371 (6%) in R51 3.663 (58%) (tabela 6).

Tabela 5. Delež primerov glede na diagnozo – moški (2015)



Kratice: G43 – migrenski glavoboli, G44 – drugi glavobolni sindromi, R51 – glavobol med splošnimi simptomi in znaki

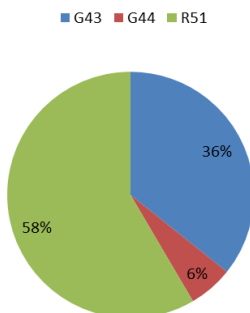
Tabela 6. Delež primerov glede na diagnozo – ženske (2015)



Kratice: G43 – migrenski glavoboli, G44 – drugi glavobolni sindromi, R51 – glavobol med splošnimi simptomi in znaki

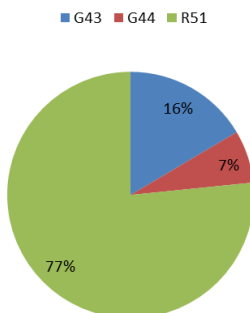
Tudi v letu 2016 je bilo bistveno več ženskih primerov, in sicer G43 2.243 (36%), G44 366 (6%), R51 3.669 (58%) (tabela 7), moških primerov je bilo G43 360 (16%), G44 151 (7%) ter R51 1.673 (77%) (tabela 8).

Tabela 7. Delež primerov glede na diagnozo – ženske (2016)



Kratice: G43 – migrenski glavoboli, G44 – drugi glavobolni sindromi, R51 – glavobol med splošnimi simptomi in znaki

Tabela 8. Delež primerov glede na diagnozo – moški (2016)



Kratice: G43 – migrenski glavoboli, G44 – drugi glavobolni sindromi, R51 – glavobol med splošnimi simptomi in znaki

Glede na diagnozo je bilo leta 2015 število izgubljenih koledarskih dni G43 11.639 (ženske 10.256, moški 1.383), G44 8.416 (ženske 4.030, moški 4.386) in R51 45.216 (ženske 33.902, moški 11.314). Leta 2016 je bilo podobno pri diagnozi G43, in sicer 11.693 (ženske 9.886, moški 1.807), medtem ko je do razlike prišlo pri diagnozah G44 – 7.444 (ženske 5.712, moški 1.732) ter R51 – 49.174 (ženske 30.309, moški 19.405).

Primerjava leta 2016 z letom 2015 je prikazala porast števila primerov glavobolov za 1,84%, pri čemer se je znižalo število ženskih primerov (0,48%) in povečalo število moških primerov (9,15%). Ob tem se je povečalo število primerov G43 (0,50%) in R51 (3,09%) ter znižalo število primerov G44 (3,72%). Povečalo se je tudi celokupno število izgubljenih koledarskih dni (5,48%), pri čemer se je pokazalo, da se je zmanjšalo število ženskih izgubljenih koledarskih

dni (4,73%) in povečalo število moških izgubljenih koledarskih dni (34,31%). Ob tem se je ob povečanju števila izgubljenih koledarskih dni za G43 (0,46%) in R51 (9,95%) zmanjšalo število izgubljenih koledarskih za G44 (11,55%).

V letu 2015 je bilo največje število primerov okrog 37. leta (tabela 9), podobno je bilo v letu 2016 (tabela 10). Pri moških je bilo v letu 2015 največje število primerov okrog 32. leta, podobno je bilo v letu 2016. Pri ženskah je bilo v letu 2015 največje število primerov okrog 37. leta, podobno je bilo leta 2016.

Tabela 9. Število primerov v letu 2015 glede na starost

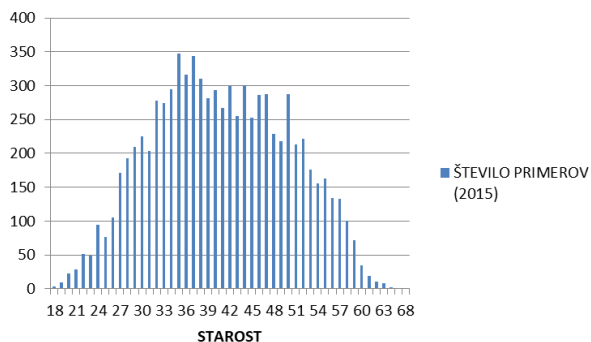
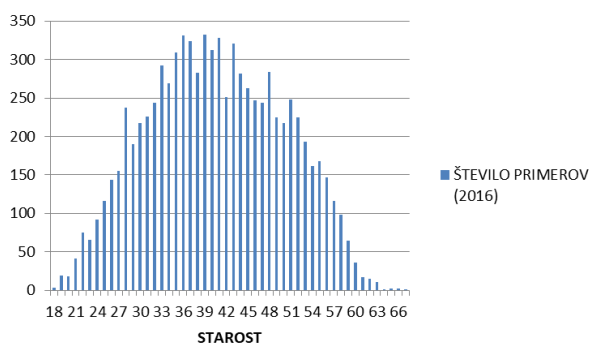


Tabela 10. Število primerov v letu 2016 glede na starost



V letu 2015 je največje število izgubljenih koledarskih dni izstopalo pri 52. letih (tabela 11), pri moških pri 41. letih in pri ženskah pri 52. letih. Podobno je bilo v letu 2016, ko je največje število izgubljenih koledarskih dni izstopalo pri 53. letih (tabela 12), pri moških pri 38. letih in pri ženskah pri 53. letih.

Tabela 11. Število izgubljenih koledarskih dni v letu 2015 glede na starost

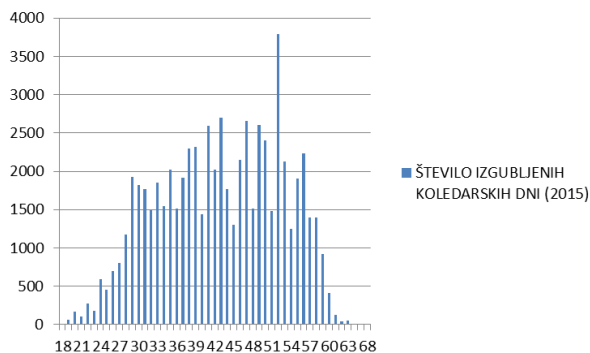
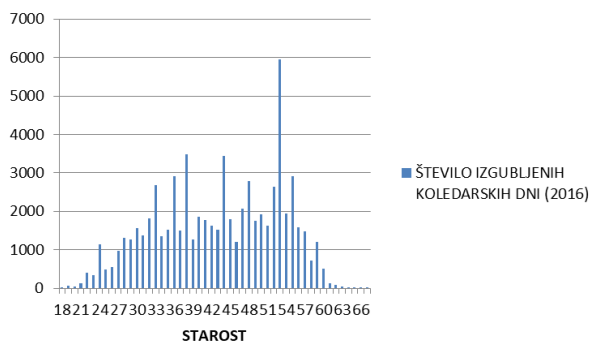


Tabela 12. Število izgubljenih koledarskih dni v letu 2016 glede na starost



Odstotek bolniškega staleža (% BS) je v Republiki Sloveniji leta 2015 znašal 3,97. Glavoboli so tega leta predstavljali 0,022% BS (0,55% vseh izgubljenih koledarskih dni v enem letu na enega zaposlenega). Od tega je bil % BS pri moških 0,006, pri ženskah pa 0,016. Po diagnozah je bil % BS zaradi G43 0,004, G44 0,003 in R51 0,015. Leta 2016 je % BS znašal 3,96. Glavoboli so predstavljali 0,022% BS (0,56% vseh izgubljenih koledarskih dni v enem letu na enega zaposlenega). Od tega je bil % BS pri moških 0,007, pri ženskah pa 0,015. Po diagnozah je bil % BS zaradi G43 0,004, G44 0,002 in R51 0,016. Primerjava med letoma 2015 in 2016 ni prikazala bistvenih razlik v %BS glede na spol ter diagnozo (tabeli 13 in 14).

Tabela 13. Primerjava v odstotkih bolniškega staleža glede na spol med letoma 2015 in 2016

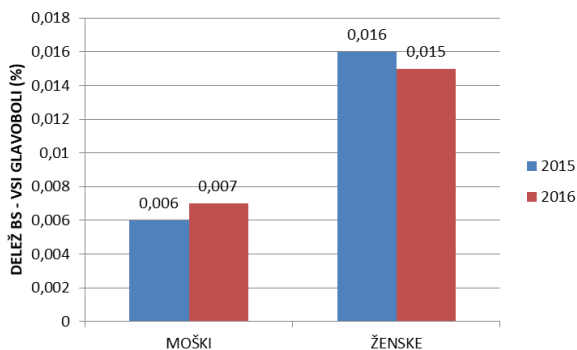
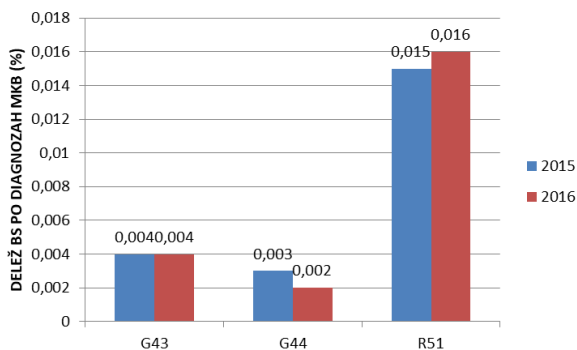


Tabela 14. Primerjava v odstotkih bolniškega staleža glede na diagnozo med letoma 2015 in 2016



Kratice: G43 – migrenski glavoboli, G44 – drugi glavobolni sindromi, R51 – glavobol med splošnimi simptomi in znaki

Bolniški stalež je leta 2015 v povprečju trajal 13,85 dne, zaradi glavobolov v povprečju 7,86 dne. Nekoliko dalj časa je v povprečju trajal bolniški stalež zaradi glavobolov pri moških (8,54 dne) kot pri ženskah (7,64 dne, 11,8%). Glede na diagnozo je v povprečju dalj časa trajal bolniški stalež zaradi G44 (15,67 dne) kot zaradi G43 (4,49 dne) in R51 (8,73 dne). Podrobnejša analiza pri moških in ženskah je prikazala v povprečju znatno dalj časa trajajoči bolniški stalež pri moških G44 (26,42 dne) kot pri ženskih G44 (10,86 dne), medtem ko je bil nekoliko dalj časa trajajoči bolniški stalež pri ženskih G43 (4,51 dne proti moškim 4,38 dne) in R51 (9,25 dne proti moškim 7,45 dne).

V letu 2016 je bolniški stalež v povprečju trajal 14,63 dne, zaradi glavobolov v povprečju 8,14 dne. V povprečju je bolniški stalež zaradi glavobolov dalj časa trajal pri moških (10,51 dne) kot pri ženskah (7,31 dne, 43,8%). Glede na diagnozo je v povprečju dalj časa trajal bolniški stalež zaradi G44 (14,40 dne) kot zaradi G43 (4,49 dne) in R51 (9,31 dne). V primerjavi z letom 2015

podrobnejša analiza pri moških in ženskih glavobolih ni prikazala velike razlike pri G44 kot v letu 2015 (moški 11,47 dne, ženske 15,61 dne), vendar je bil tokrat v povprečju nekoliko daljši bolniški stalež zaradi G44 pri ženskah. V nasprotju z letom 2015 je bil bolniški stalež nekoliko daljši pri moških G43 (5,02 dne) in R51 (11,60 dne) kot pri ženskih G43 (4,41 dne) in R51 (8,26 dne).

V tabelah 15 in 16 so podane primerjave v povprečnem trajanju bolniškega staleža zaradi glavobola po spolu ter diagnozi med letoma 2015 in 2016.

Tabela 15. Povprečno trajanje bolniškega staleža zaradi glavobola po spolu v letu 2015

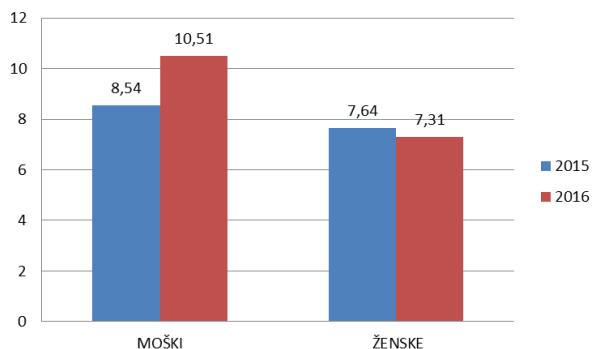
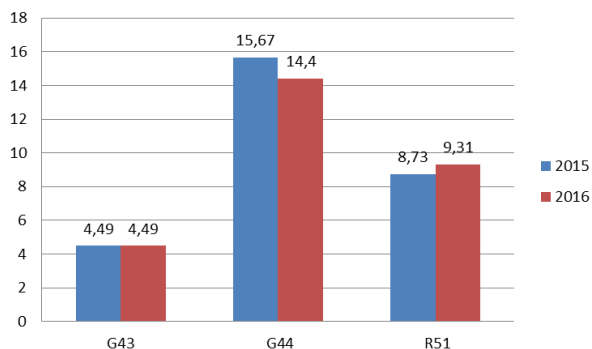


Tabela 16. Povprečno trajanje bolniškega staleža zaradi glavobola po diagnozi v letih 2015 in 2016



Kratice: G43 – migrenski glavoboli, G44 – drugi glavobolni sindromi, R51 – glavobol med splošnimi simptomi in znaki

Od 100 zaposlenih delavcev je v letu 2015 potrebovalo bolniški stalež 104,48 delavca, v povprečju je bil vsak zaposleni delavec odsoten z dela 14,48 koledarskega dne. Zaradi glavobola je istega leta potrebovalo bolniški stalež 1,01 delavca (0,97%), v povprečju je bil vsak zaposleni odsoten z dela 0,079 koledarskega dne (0,55 %). Podrobnejša analiza je pokazala, da je bolniški stalež potrebovalo enkrat več žensk (145,80) kot moških (70,75). Tudi v primeru

glavobolov je bolniški stalež potrebovalo več žensk (0,77) kot moških (0,24). V povprečju je bil vsak zaposleni moški odsoten z dela 11,99 koledarskega dne, vsaka zaposlena ženska pa 17,51 koledarskega dne (46,04%). Tudi pri glavobolih je bila v povprečju vsaka zaposlena ženska odsotna dlje časa kot vsak zaposleni moški (0,058 koledarskega dne proti 0,021 koledarskega dne).

Leta 2016 je od 100 zaposlenih delavcev potrebovalo bolniški stalež 98,79 delavca (IF), v povprečju je bil vsak zaposleni delavec odsoten z dela 14,45 koledarskega dne (IO). Zaradi glavobola je istega leta potrebovalo bolniški stalež 0,99 delavca (1,01%), v povprečju je bil vsak zaposleni odsoten z dela 0,081 koledarskega dne (0,56%). Podrobnejša analiza je pokazala, da je bolniški stalež potrebovalo enkrat več žensk (137,98) kot moških (66,62). Tudi v primeru glavobolov je bolniški stalež potrebovalo več žensk (0,74) kot moških (0,26). V povprečju je bil vsak zaposleni moški odsoten z dela 11,84 koledarskega dne, vsaka zaposlena ženska pa 17,63 koledarskega dne (48,90%). Tudi pri glavobolih je bila v povprečju vsaka zaposlena ženska odsotna dlje časa kot vsak zaposleni moški (0,054 koledarskega dne proti 0,027 koledarskega dne).

V tabelah 17 in 18 so podane primerjave v številu izgubljenih koledarskih dni na enega zaposlenega delavca ter številu primerov odsotnosti z dela zaradi bolniškega staleža na 100 zaposlenih v enem letu med letoma 2015 in 2016.

Tabela 17. Primerjava števila primerov odsotnosti z dela zaradi bolniškega staleža na 100 zaposlenih v enem letu glede na spol med letoma 2015 in 2016

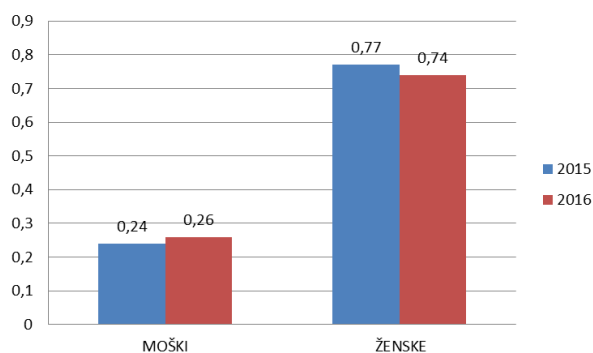
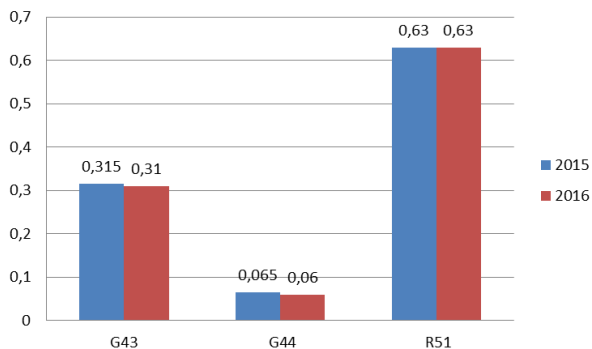
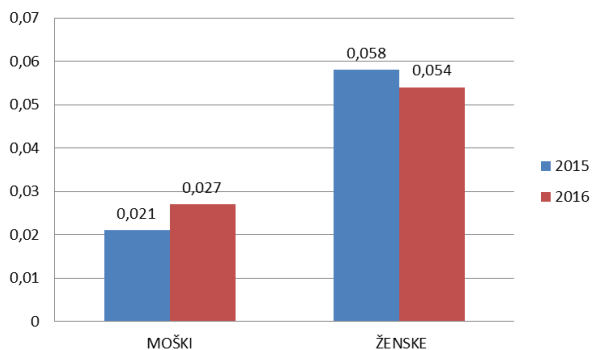


Tabela 18. Primerjava števila primerov odsotnosti z dela zaradi bolniškega staleža na 100 zaposlenih v enem letu glede na diagnozo med letoma 2015 in 2016



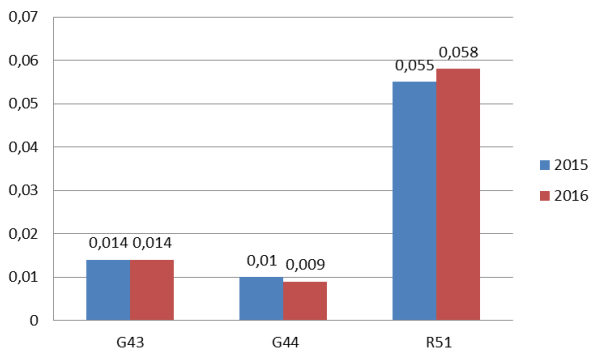
Kratice: G43 – migrenski glavoboli, G44 – drugi glavobolni sindromi, R51 – glavobol med splošnimi simptomi in znaki

Tabela 19. Primerjava števila izgubljenih koledarskih dni na enega zaposlenega delavca glede na spol med letoma 2015 in 2016



Kratice: G43 – migrenski glavoboli, G44 – drugi glavobolni sindromi, R51 – glavobol med splošnimi simptomi in znaki

Tabela 20. Primerjava števila izgubljenih koledarskih dni na enega zaposlenega delavca glede na diagnozo med letoma 2015 in 2016



Kratice: G43 – migrenski glavoboli, G44 – drugi glavobolni sindromi, R51 – glavobol med splošnimi simptomi in znaki

RAZPRAVLJANJE

Večina zaposlenih oseb v bolniškem staležu zaradi glavobola je bila v letih 2015 in 2016 stara pod 40 let, medtem ko so večji delež števila izgubljenih koledarskih dni predstavljale zaposlene osebe po 50. letu.

Izkazalo se je, da glavobol predstavlja ~ 1% vseh primerov bolniških staležev in ~ 0,55% izgubljenih koledarskih dni. Ženske predstavljajo veliko večino primerov bolniškega staleža zaradi glavobola (~ 75%). Poleg tega imajo ženske v bolniškem staležu zaradi glavobolov opazno večje število izgubljenih koledarskih dni, ob tem da je opaziti zmanjšanje števila izgubljenih koledarskih dni v letu 2016 v primerjavi z letom 2015. Nasprotno je opazno povečanje števila izgubljenih koledarskih dni pri moških v letu 2016 v primerjavi z letom 2015. Največji delež primerov bolniškega staleža zaradi glavobola predstavljajo glavoboli, ki so po MKB uvrščeni med splošne simptome in znake, najmanjši delež drugi glavobolni sindromi. Podobno se je pokazalo pri moških in ženskah. Glavoboli, ki so po MKB uvrščeni med splošne simptome in znake, so v letih 2015 ter 2016 največ prispevali k številom izgubljenih koledarskih dni zaradi glavobola, najmanj drugi glavobolni sindromi. Tudi tokrat se je pokazalo, da so bili glavoboli, ki so po MKB uvrščeni med splošne simptome in znake, največji krivec za število izgubljenih koledarskih dni pri moških in ženskah. Poudariti je treba, da so pri moških v letu 2015 drugi glavobolni sindromi predstavljali večji delež števila izgubljenih koledarskih dni kot migrenski glavoboli.

Pokazalo se je tudi večanje števila primerov bolniškega staleža in izgubljenih koledarskih dni zaradi glavobola, pri čemer je bilo pri ženskah opaziti znižanje, pri moških pa zvišanje števila primerov bolniškega staleža ter izgubljenih koledarskih dni zaradi glavobola. Pokazali sta se tudi povečanje števila

primerov in izgubljenih koledarskih dni zaradi migrenskih glavobolov in drugih glavobolnih sindromov ter znižanje števila primerov in izgubljenih koledarskih dni zaradi glavobolov, ki so po MKB uvrščeni med splošne simptome in znake.

Glavoboli z vidika ZZZS predstavljajo manjši delež vzrokov bolniškega staleža, tako pri moških kot pri ženskah. Zaradi glavobolov je bila zaposlena oseba v letu 2015 odsotna 0,079 koledarskega dne, v letu 2016 0,081 koledarskega dne. Tudi v tem primeru so bile ženske odsotne več koledarskih dni. V obeh letih je bolniški stalež zaradi glavobola potrebovala približno ena zaposlena oseba na 100 zaposlenih oseb.

V primerjavi s povprečnim trajanjem bolniškega staleža zaradi vseh vzrokov je bilo trajanje bolniškega staleža zaradi glavobola nekoliko več kot polovico krajše. Moški so bili v povprečju nekoliko dlje časa na bolniškem staležu zaradi glavobola kot ženske. Zaposlene osebe so bile v povprečju največ časa na bolniškem staležu zaradi drugih glavobolnih sindromov, najmanj zaradi migrenskih glavobolov. Leta 2015 je bila večina moških v primerjavi z ženskami v bolniškem staležu zaradi drugih glavobolnih sindromov, manj zaradi migrenskih in glavobolov, ki so po MKB uvrščeni med splošne simptome in znake. Nasprotno je bilo v letu 2016.

Podatki so bili pridobljeni le za leti 2015 in 2016. Za temeljitejšo analizo je treba z dovoljenjem NIJZ pridobiti podatke, ki so dostopni od leta 2000 dalje. Poleg tega ni znano, ali so bili glavoboli pravilno uvrščeni po MKB. NIJZ prejme podatke le od izvajalcev zdravstvenega varstva, ki so pooblašeni za izdajanje potrdil o upravičeni odsotnosti z dela.

ZAKLJUČEK

Glavobol z vidika ZZZS ni pomemben razlog odsotnosti na delovnem mestu. Pomemben je lahko z delodajalčevega vidika. Večino primerov bolniškega staleža zaradi glavobola predstavljajo ženske, po diagnozah pa glavoboli, ki so po MKB uvrščeni med splošne simptome in znake.

LITERATURA

1. Pečnik B. Primarni glavobol. *JAMA*. 1997; 6: 3–5.
2. Medication-induced headache: overview and symptomatic review of therapeutic approaches. *Annals of Pharmacotherapy* 1999; 33: 61–72.
3. Fogarty I. Headache, V: Sloane PD, Slatt LM, Cutris P, Ebell MH (ur.), *Essentials of Family Medicine*. Baltimore: Williams & Wilkins, 1998: 447–60.
4. McWhinney JA. *A textbook of family medicine*. New York: Oxford University Press, 1989: 246–59.
5. Nightingale S. Management of headache. V Mortimer MJ (ed). *Migraine monitor* 1993; 9: 2–5.

6. Rasmussen BK, Jensen R, Olesen J. Impact of headache on sickness absence and utilisation of medical services: a Danish population study. *J Epidemiol Community Health*. 1992; 46 (4): 443–6.
7. Steiner TJ, Scher AI, Stewart WF, et al. The prevalence and disability burden of adult migraine in England and their relationships to age, gender and ethnicity. *Cephalalgia*. 2003; 23 (7): 519–27.
8. Fiane I, Haugland ME, Stovner LJ, et al. Sick leave is related to frequencies of migraine and non-migrainous headache --The HUNT Study. *Cephalalgia*. 2006; 26 (8): 960–7.
9. Baigi K, Stewart WF. Headache and migraine: a leading cause of absenteeism. *Handb Clin Neurol*. 2015; 131: 447–63.
10. Evers S. Relevance of headache for population medicine. Health care, costs, working loss. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz*. 2014; 57 (8): 946–51.

DRUŽINSKA MEDICINA IN KRONIČNA MIGRENA – KLINIČNI PRIMER

GENERAL/FAMILY MEDICINE AND CHRONIC MIGRAINE – CASE STUDY

Mihaela Strgar Hladnik

POVZETEK

Prevalenca kronične migrene je v splošni populaciji 1–3 %. Ta tip migrene je bolj onesposabljač kot epizodična migrena. Kronična migrena se razvije čez leta po postopnem povečanju pogostosti glavobolov; pri približno 2,5 % bolnikov se epizodična migrena letno transformira v kronično. Sočasne motnje in bolezni prispevajo k spreminjanju migrene. Največji vpliv ima prekomerno jemanje triptanov. Zdravnik družinske medicine ima pomembno vlogo pri vodenju bolnikov s kronično migreno. Spodbuja bolnika k zdravemu načinu življenja, predpisuje akutno terapijo in spodbuja prekinitev prekomerne uporabe zdravil, predpisuje preventivna zdravila ter spodbuja nefarmakološke načine zdravljenja. Sodeluje pri interdisciplinarni obravnavi bolnika s strokovnjaki različnih specializacij in v sodelovanju z njimi omogoča bolnikom s kronično migreno bolj kakovostno življenje.

Ključne besede: kronična migrena, zdravnik družinske medicine

SUMMARY

Prevalence of chronic migraine in general population is 1-3 %. This type of migraine is more disabling than the episodic one. The chronic migraine develops after a slow increase in headache frequency over years, and approximately 2.5 % of people with episodic migraine transform to the chronic ones each year. Many comorbid disorders contribute to the migraines transformation, and the most important is the triptan overuse. The general practitioner (GP) plays an important role in managing the patient with chronic migraine. They encourage the patient to introduce lifestyle changes and to withdraw from the drug overuse. They prescribe the acute therapy and prophylactic medicine together with the non-pharmacological treatment. The GP contributes to the interdisciplinary approach with the experts of various specializations in order to achieve a better quality of life of the chronic migraine patients.

Keywords: chronic migraine, general practitioner

UVOD

Migreno, ki je ena najpogostejših možganskožilnih bolezni, delimo glede na pogostost migrenskih napadov na epizodično in kronično migreno. Diagnozo



kronične migrene lahko postavimo bolnikom, ki imajo glavobol ≥ 15 dni na mesec in vsaj 8 glavobolov, ki so migrene brez avre; pri zdravljenju teh glavobolov so učinkoviti triptani (1, 2). Približno 3–5% odraslih ljudi v svetu trpi zaradi kroničnih glavobolov, med katerimi jih ima 30–50% sliko migrene (3). Kronična migrena nastane s transformacijo iz epizodične po postopnem povečanju pogostosti glavobolov pri približno 2,5% bolnikov letno (4). Dejavniki tveganja za njen nastanek so debelost, apneja med spanjem in smrčanje, predhodna poškodba glave ali vratu, velika pogostost akutnih migrenskih napadov, ženski spol, nižji socialno-ekonomski status in nižja izobrazba (5). Veliki življenjski dogodki, kot so ločitev, poroka in/ali sprememba zaposlitve, povečajo pogostost glavobolov (5). Pri bolnikih s kronično migreno so prisotne tudi mnoge sočasne bolezni, ki še dodatno onesposabljujejo bolnike: anksioznost, depresija in druge psihiatrične bolezni, kronični bolečinski sindromi, kot so bolečine v križu in vratu ter fibromialgija in nekatere kardiovaskularne ter pljučne bolezni (6). Zdravnik družinske medicine spremlja bolnika dolgotrajno. V partnerskem odnosu sodelujeta pri akutnem in preventivnem zdravljenju kronične migrene; zdravnik spodbuja bolnika k zdravemu načinu življenja ter mu skupaj s svojimi sodelavci nudi strokovno podporo pri celostni obravnavi njegovih bolezni.

PRIKAZ PRIMERA

Dvainpetdesetletna desničarska gospa, po poklicu računovodkinja, se zdravi zaradi migrene brez avre od šestnajstega leta dalje. Ključujoče hude glavobole ima po levi ali desni strani glave s spremljajočo slabostjo in bruhanjem. Motita jo svetloba in zvok, telesni napori glavobol še poslabšajo. Do pred dvema letoma je imela migrenske napade dvakrat mesečno v trajanju do tri dni. Pomagala si je s tabletami zolmitriptan – vzela je dve vsak dan napada. Za zdravljenje akutnih napadov je imela večkrat zamenjana zdravila: dihidroergotamin, sumatriptan, frovatriptan in zolmitriptan, ki ji niso najbolje pomagala.

V preteklosti so zaradi več kot treh napadov glavobola na mesec v trajanju do tri dni uvedli preventivno zdravljenje. Najprej je prejela propranolol 3×40 mg, ki ga je zaradi hipotenzije opustila. Zadnje tri leta so poskusili s tabletami topiramatom 25 mg s postopnim uvajanjem do 75 mg dnevno, ki pa niso bistveno zmanjšale pogostosti in trajanja napadov.

Podan je bil tudi sum na odprto ovalno okno, ki pa so ga z raziskavami ovrgli.

Migrenski napadi so se vedno pojavljali tudi dva dneva pred menstruacijo in še dva dneva menstruacije. Svetovali so ji preventivo s tabletami naproksen 75 mg dvakrat dnevno v tem obdobju, ki pa ni bila učinkovita. Tudi jemanje frovatriptana v obdobju menstruacije se ni izkazalo za učinkovito. Ginekologinja se ni odločila za kontinuirano hormonsko terapijo. Od 50. leta dalje je v meniju.

Z akupunkturo je poskusila dvakrat, vendar ni bilo učinka ne na pogostost ne na trajanje napadov.

V zadnjem letu so se zaradi bolezni v družini in stresne situacije v službi glavoboli močno poslabšali. So bolj pogosti, najmanj enkrat tedensko, trajajo do štiri dni. Ponoči ob treh zjutraj jo zbudijo iz spanja, ob tem bruha. Bolečina je ključajoča, intenzivna. Antiemetika ni nikoli jemala. Zadnje tri leta je kot preventivno zdravljenje jemala topiramato 75 mg. Nevrološki status je bil normalen. Zaradi suma na sekundarni glavobol je bila poslana na magnetno resonanco glave, ki je pokazala ishemične spremembe subkortikalno v belini obeh frontalnih režnjev. Gospa je opravila ultrazvok vratnih arterij in preiskave za opredelitev dejavnikov tveganja za aterosklerozo – rezultati so bili normalni. Svetovali so ji vodenje dnevnika glavobolov, izogibanje sprožilnim dejavnikom in upoštevanje nasvetov za zdrav način življenja. V zdravljenju so ji dodatno svetovali sumatriptan subkutane injekcije ali nazalno pršilo, ki naj bi jih vzela takoj ob pojavu glavobola. Če glavobol še ni popustil, naj bi dodatno vzela še dvakrat tableto zolmitriptan.

Na kontrolnem pregledu čez pol leta bolnica ni poročala o izboljšanju. V dnevniku, ki ga je vestno izpolnjevala, so bili izpostavljeni najpogostejši sprožilci – stres v službi in doma. Še vedno ima najmanj štiri napade na teden, ki lahko trajajo do štiri dni. Skupno število dni z glavobolom presega 15 dni na mesec. Opustili so topiramato, ker ni bil učinkovit. Po dogovoru z leččim nevrologom zdaj ob napadu vzame sumatriptan subkutano injekcijo, večinoma ponoči, ko jo glavobol zbudi iz spanja. Če glavobol čez dan ne popusti, vzame nato še dve tableti zolmitriptan. Ker ima napade vsak teden v trajanju do štiri dni, je njena poraba zdravil velika: do pet injekcij sumatriptan na mesec in do 32 tablet zolmitriptan na mesec. Gospa zaradi migrene nima nobenega bolniškega dneva v zadnjem letu in redno hodi v službo na odgovorno vodilno mesto računovodkinje.

RAZPRAVA

V najstniških letih ji je nevrolog zaradi tipične klinične slike postavil diagnozo migrena brez avre, ki so jo zdravili s takrat razpoložljivimi zdravili za zdravljenje akutnih napadov – nesteroidnimi antirevmatiki, dihidroergotaminom, kasneje pa s triptani (1, 7, 8). Ob tem je še sama jemala zdravila, dostopna v prosti prodaji: aspirin in nesteroidne antirevmatike. Raziskave so pokazale, da migrena močno vpliva na posameznikovo funkcijsko sposobnost, zmanjša kakovost družinskega in poklicnega življenja ter povzroča velike stroške družbi (9). Zaradi pogostih migrenskih napadov je bolnica pogosto izostala iz službe, trpelo pa je tudi njeno družinsko življenje. Zdravljenje s triptani je začela z zolmitriptanom, ki ga je preizkusila v več kot treh napadih in je bil nekaj let uspešen pri zmanjšanju trajanja napadov. Kasneje zolmitriptan ni bil več učinkovit in so ga zamenjali z drugimi triptani: sumatriptanom, frovatriptanom (7). Zaradi hudih glavobolov, ki so jo ponoči zbujali iz spanja, je prejemale sumatriptan v nosnem pršilu. Kasneje ga je zamenjal najhitreje delujoči triptan – sumatriptan v podkožnih injekcijah (10).

Ob poslabšanih migrenskih napadov, ko postanejo pogostejši ali se spremenijo po značilnostih, zdravnik družinske medicine izključuje morebitne sekundarne glavobole ali spremeni akutno zdravljenje ali/in uvede preventivno zdravljenje migrene (11, 10, 12). Preventivno zdravljenje uvedemo bolnikom, ki imajo tri ali več migrenskih napadov na mesec ali pa so zdravila za akutni napad neučinkovita. Pozorni moramo biti na bolnike, pri katerih je poraba akutnih zdravil prevelika, imajo bolniki kontraindikacije zanje ali se pojavijo hudi stranski učinki. Nameni preventivnega zdravljenja so zmanjšanje pogostosti in trajanja napadov ter jakosti glavobola in izboljšanje odzivnosti na akutno zdravljenje ter s tem izboljšanje kakovosti bolnikovega življenja. Izbira preventivnega zdravila je odvisna od bolnika in njegovih sočasnih bolezni. Bolnica med dvema nosečnostma ni imela napadov, so se pa po drugem porodu ponovno pojavili v hudi obliki; svetovali so ji preventivno zdravljenje s propranololom (13). Ker pa ga niso uvajali postopno z začetnimi nizkimi dozami, je postala hipotenzivna in je zdravljenje opustila. Topiramatom v odmerku 100mg se je izkazal z značilno manjšim številom napadov in skrajšanjem pogostosti napadov, še zlasti če ga bolnica jemlje več kot 12 mesecev (14). Tudi pri naši bolnici je bil več kot eno leto učinkovit in je bila migrena dobro vodena. Imela je manj napadov, ki so bili krajši, porabila pa je tudi manj zdravil za akutni napad. Vsaj enkrat v življenju migrenski napad izkusi četrtnina žensk, od katerih več kot polovica navaja povezavo med migreno in menstruacijo (15). Samo manj kot 10% žensk navaja migreno izključno ob menstruaciji, pri teh jo opredelimo kot pravo menstrualno migreno (16). V obvladovanju migrene, povezane z menstruacijo, so ji sprva svetovali tri dni pred menstruacijo in še dva dni menstruacije naproksen natrij 550 mg dnevno, ki pa ni bil učinkovit (17). Kasneje je nekaj časa jemala frovatriptan 2,5mg, ki pa je bil pri njej le delno učinkovit (18). V obdobju perimenopavze se je število migrenskih napadov zmanjševalo, zato je frovatriptan opustila. Prvo leto po meniju, ki je nastopila s petdesetim letom, je imela manj migrenskih napadov.

Zaradi slabo vodljive migrene so pri bolnici razmišljali, da bi morebitno odprto ovalno okno lahko s tromboembolizmi povzročalo migrenske napade, vendar s transezofagealnim ultrazvokom niso ugotovili odprtega ovalnega okna (19).

Nefarmakološko zdravljenje migrene delimo na vedenjske, fizikalne in zdravilske metode (20). Bolniki jih uporabljajo, kadar so učinki zdravil nezadovoljivi ali povzročajo zdravila stranske učinke, ob nosečnosti in dojenju, kadar bolniki dajejo prednost nefarmakološkim metodam ter pri obvladovanju stresa. Med pogostejše uporabljene fizikalne metode sodi tudi akupunktura, ki izhaja iz tradicionalne kitajske medicine. Zahodna znanost poskuša razložiti analgetični učinek akupunkture z aktivacijo endogenega endorfinskega sistema (21). Bolnica je dvakrat poskusila z akupunkturo, ki se je pri njej izkazala za neučinkovito.

Leto dni po menopavzi so se glavoboli začeli slabšati: bili so pogosti, trajali so do štiri dni, bolečina je bila huda. Mesečno je imela bolnica več kot 15 dni z glavobolom in je ustrezala kriterijem za kronično migreno (2). Iz raziskav vemo,

da so dejavniki tveganja za prehod iz epizodične v kronično migreno debelost, apneja med spanjem in smrčanje, predhodna poškodba glave ali vratu, velika pogostnost akutnih migrenskih napadov, ženski spol, nižji socialno-ekonomski status ter nižja izobrazba (5). Pomemben delež kot sprožilni dejavnik za napade pa ima stres, ki se je pri bolnici v zadnjem letu močno povečal (22, 23). Bolničin oče je zbolel za rakom, pri osemnajstletnem sinu se je pojavila epilepsija, kot vodja računovodstva pa je njena odgovornost velika. Vsi omenjeni stresni dejavniki so pomembno vplivali na poslabšanje. Spremenili so terapijo s triptani, kar ji zdaj omogoča le delo z zmanjšanim glavobolom. Ob zamenjavi ali uvedbi novega triptana je priporočljivo spremljanje bolnice s poudarkom na ugotavljanju učinkovitosti zdravila, jemanju takoj ob začetku glavobola, registraciji morebitnih stranskih učinkov in neprenašanja (7, 8). Preventivna terapija s topiramatom 75mg ji je bila ukinjena, za drugo zdravilo se niso odločili, ker je bila bolnica v diagnostičnem postopku za izključevanje sekundarnih glavobolov (24). V preventivnem zdravljenju kronične migrene so bila učinkovita zdravila: topiramat, onabotulintoxin A, natrijev valproat, gabapentin, tizanidin in amitriptilin (25, 26). Izbira preventivnega zdravljenja je odvisna od sočasnih bolezni, prenašanja in morebitnih stranskih učinkov zdravila, načina jemanja zdravila ter bolnikovih želja. Preventivno zdravilo je treba uvajati počasi, več mesecev, s postopnim dvigom doze do maksimalno učinkovite oziroma do pojava stranskih učinkov. Obvezno je spremljanje bolnika, tako da lahko ugotovimo uspešnost zdravljenja, bolnikove želje in sodelovanje.

Z magnetno resonanco so ugotovili le ishemične lezije, ki so bile klinično neme. Pri bolnici zato bolj natančno spremljamo dejavnike tveganja za aterosklerozo (27). Ishemična možganska kap je bolj povezana z migreno z avro in zlasti pri ženskah, ki sočasno uporabljajo oralno hormonsko kontracepcijo. Bolnica ni nikoli prejela hormonskega zdravljenja in redno skrbi za zdrav način življenja (ne kadi, redno telovadi, se zdravo prehranjuje). V zadnjih mesecih jemlje bolnica zaradi neobvladanih napadov glavobola, pri katerih jo bolečina zbudi sredi noči in traja do štiri dni, prekomerno število triptanov ter ima zdaj glavobol, ki je povezan s prekomerno uporabo analgetikov (28). Najbolj je izpostavljena prekomerna uporaba triptanov; kritično trajanje prekomerne uporabe je za triptane 1,7 leta (29). V prihodnje upamo, da bi bolnici omogočili boljše zdravljenje z novimi zdravili, ki prihajajo na trg, in z drugimi metodami (30). Pri bolnici s tako zapleteno patologijo in življenjsko situacijo bi si želeli kompleksne interdisciplinarne obravnave strokovnjakov različnih specialnosti, ki se ukvarjajo z zdravljenjem bolečine ter postopki za zmanjševanje stresa (31).

SKLEP

Kronična migrena je močno onesposablajoča bolezen, ki večinoma prizadene ženske. Zdravnik družinske medicine postavi diagnozo in v sodelovanju z bolnico vodi njeno zdravljenje, tako farmakološko kot tudi nefarmakološko.

Pri obravnavi bolnic s kronično migreno si želimo novih učinkovitih zdravil in drugih postopkov zdravljenja ter interdisciplinarno obravnavo bolnic s timom različnih specialistov, ki obravnavajo bolnike s kronično bolečino.

LITERATURA

1. Headache Classification Committee of The International Headache Society. *The International Classification of Headache Disorders*. 2nd ed. Cephalalgia. 2004; 24: 1–160.
2. Headache Classification Committee. *New appendix criteria open for a broader concept of chronic migraine*. Cephalalgia. 2006; 26 (6): 742–6.
3. Pascual J, Cola's R, Castillo J. *Epidemiology of chronic daily headache*. Curr Pain Headache. 2001; 5 (6): 529–36.
4. Bigal ME, Serrano D, Buse D, et al. *Acute migraine medications and evolution from episodic to chronic migraine: a longitudinal population-based study*. Headache. 2008; 48 (8): 1157–68.
5. Scher AL, Stewart WF, Buse D, et al. *Major life changes before and after onset of chronic daily headache: population-based study*. Cephalgia. 2008; 8 (8): 868–76.
6. Busa DS, Manack A, Serrano D, et al. *Sociodemographic and comorbidity profiles of chronic migraine and episodic migraine sufferers*. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2010; 81 (4): 428–32.
7. Dawson AJ, Lipscombe S, Rees T, et al. *New guidelines for the management of migraine in primary care*. Curr Med Res Opin. 2002; 18: 414–39.
8. Žvan B, Zaletel M, Pogačnik T. *Slovenske smernice za obravnavo migrene 2006*. Ljubljana: Sekcija za glavobol – Združenje nevrologov Slovenije, Slovensko zdravniško društvo, 2006.
9. Stovner LJ, Andree C. *Impact of headache in Europa: a review for the Eurolight project*. J Headache Pain, 2008; 9: 139–46.
10. Ferrari MD, Roon KL, 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.
11. 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.
12. Silberstein SD, Godsby PJ. *Migraine: preventive treatment*. Cephalalgia 2002; 22: 491.
13. Pringsheim T, Davenport WJ, Becker WJ. *Prophylaxis of migraine headache*. CMAJ. 2010; 182: E269.
14. Diener HC, Agosti R, Allais G, et al. *Cessation versus continuation of 6-month migraine preventive therapy with topiramate (PROMPT): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial*. Lancet Neurol. 2007; 6: 1054–63.
15. MacGregor EA. *Menstrual migraine*. Curr Opin Neurol. 2008; 21 (3): 308–15.
16. MacGregor EA. *Menstrual migraine: a clinical review*. J Fam Plann Reprod Health Care. 2007; 33 (1): 36–47.
17. Allais G, Bussone G, De Lorenzo C, et al. *Naproxen sodium in short-term prophylaxis of pure menstrual migraine: pathophysiological and clinical considerations*. Neurol Sci. 2007; 28 (Suppl 2): S225–58.
18. Brandes JL, Poole A, Kallela M, et al. *Short-term frovatriptan for the prevention of difficult-to-treat menstrual migraine attacks*. Cephalalgia. 2009; 29 (11): 1133–48.
19. Župan M. *Ali je migrena povezana z odprtim ovalnim oknom? V: Zaletel M, Žvan B, ur. Ži-vljenje brez glavobola. Društvo za preprečevanje možganskih in žilnih bolezni, 2017: 123–30.*

20. Magdič J. Nefarmakološko zdravljenje migrene. V: Žvan B, Zaletel M, ur. *Migrena onespasablja. Društvo za preprečevanje možganskih in žilnih bolezni*, 2010: 171–7.
21. Sun Y, Gan TJ, Dubose JW, et al. *Acupuncture and related techniques for postoperative pain: a systematic review of randomised controlled trials*. *Br J Anaest*. 2008; 101 (2): 151–60.
22. Breslau N, Rasmussen BK. *The impact of migraine: epidemiology, risk factors, and comorbidities*. *Neurology*. 2001; 56 (Suppl 1): 4–12.
23. Strgar-Hladnik M, Kersnik J. *Kakovost življenja bolnic z migreno*. *Zdrav Vestn*. 2008; 313–21.
24. Diener HC, Bussone G, Van Oene JC, et al. *Topiramate reduces headache days in chronic migraine: a randomised, double-blind, placebo-controlled study*. *Cephalalgia*. 2007; 27 (7): 814–23.
25. Diner HC, Dodick DW, Aurora SK, et al. *Onabotulinomtoxin A for treatment of chronic migraine: results from double-blind, randomized placebo-controlled phase of the PREEMPT 2 trial*. *Cephalalgia*. 2010; 30 (7): 804–14.
26. Weatherall MW. *The diagnosis and treatment of chronic migraine*. *Ther Adv Chronic Dis*. 2015; 6 (3): 115–23.
27. Swartz RH, Kern RZ. *Migraine is associated with magnetic resonance imaging white matter abnormalities: a meta-analysis*. *Atsh Neurol*. 2004; 61: 1366–8.
28. *Headache Classification Committee of The International Headache Society. The International Classification of Headache Disorders*. 3rd ed. *Cephalalgia*. 2013; 33 (9): 629–808.
29. Kristoffersen ES, Lindquist C. *Medication-overuse headache: epidemiology, diagnosis and treatment*. *Ther Adv Drug Saf*. 2014; 5 (2): 87–99.
30. Žvan B. *Novosti pri farmakološkem zdravljenju migrene*. V: Žvan B, Zaletel M, ur. *Glavobol in nevropatična bolečina 2014. Društvo za preprečevanje možganskih in žilnih bolezni*, 2014: 81–92.
31. Požlep G. *Celostna obravnava bolnika s kroničnim rezistentnim glavobolom – ali lahko na-redimo za bolnika še kaj več?* V: Zaletel M, Žvan B, ur. *Življenje brez glavobola. Društvo za preprečevanje možganskih in žilnih bolezni*, 2017: 45–7.

KRONIČNA MIGRENA

CHRONIC MIGRAINE

Bojana Žvan

POVZETEK

Migrena je kronična nevrološka motnja, za katero so značilni napadi zmernega ali hudega glavobola ter reverzibilni nevrološki in sistemski simptomi. Med epizodno in kronično migreno obstaja cela paleta oblik, ki so pogoste, hude in za bolnike obremenjujoče. Prav v tej skupini se pogosto zgodi, da s časom začnejo čezmerno uživati analgetike. Preventivno zdravljenje migrene z zdravili je učinkovito le pri 50–60 % bolnikov. So pa še drugi nefarmakološki ukrepi, ki jih izvajamo sočasno s farmakološkim zdravljenjem in sčasoma prinesejo korist. Za bolnike s kronično, zlasti pa za bolnike z refraktorno migreno in za bolnike z glavobolom zaradi čezmerne uporabe zdravil priporočamo multidisciplinarno obravnavo. Tim sestavljajo nevrolog, usmerjen v zdravljenje glavobolov, fizikalni terapevt, delovni terapevt, klinični psiholog in v obravnavo glavobolov usmerjena medicinska sestra. Vloga multidisciplinarnega tima s študijami še ni dokazana, prav tako ni popolnoma znano, kdo naj bi bil član ekipe, in še vedno ni jasnih smernic trajanja ter pogojev multidisciplinarnega pristopa. V članku razpravljamo o kliničnih značilnosti in nevrobiologiji kronične migrene, dokazih za trenutno razpoložljive možnosti zdravljenja in najnovejših bioloških zdravilih. Prav tako razmišljamo o koristih zdravljenja bolnikov s kronično migreno v centrih za glavobol.

Ključne besede: anti-CGRP monoklonska protitelesa, kronična migrena, multidisciplinarni tim

SUMMARY

Migraine is a chronic neurological disorder characterised by attacks of moderate or severe headache and reversible neurological and systemic symptoms. During the episodic and chronic migraine, there is a whole range of forms that are frequent, severe, and burdensome for patients. In this group of patients, it often happens that they begin to overuse analgesics over a time. Preventive treatment of migraine with various drugs is effective only in 50 to 60% of patients. However, there are other non-pharmacological measures that are performed simultaneously with pharmacological treatment, which can eventually bring benefit. For patients with chronic, and especially for patients with refractory migraine and for patients with a headache due to medication overuse, a multidisciplinary treatment is recommended. The team consists of a neurologist focused on treatment of headaches, a physical therapist, a worker therapist, a clinical psychologist, and a dedicated nurse for headache management. The role of a multidisciplinary team with studies has not yet been proven, and it is not entirely clear who should be a member of the team

and there are still no clear guidelines on the duration and conditions of a multidisciplinary approach. In this article, the clinical features and neurobiology of chronic migraine are reviewed, evidence to support available treatment options is provided, and emerging drug and biological therapies are discussed. We are also considering the benefits of treating patients with chronic migraine in the Headache Centres.

Keywords: anti-CGRP monoclonal antibodies, chronic migraine, multidisciplinary team

UVOD

Nepravilna razporeditev sredstev zdravstvene oskrbe kaže na nizko prioriteto glavobolov v primerjavi z drugimi boleznimi v svetu. Veliko število zbolelih z glavobolom ne išče pomoči pri zdravniku, saj niso informirani o možnostih zdravljenja. Tisti bolniki, ki pridejo k zdravniku zaradi glavobola, pa najpogosteje ne dobijo ustrezne pomoči. Približno polovica bolnikov z migreno ni deležna pomoči zdravnika ne glede na pomembno stopnjo onesposobljenosti. Samo tretjina zbolelih z migreno je zadovoljna z zdravljenjem, ki ga prejema (1). Rezultat tega je, da bolniki po nizu neuspešnih poskusov prenehajo iskati zdravniško pomoč.

Osebe z glavoboli predstavljajo v primerjavi z drugimi bolniki, ki jih zdravi nevrolog, specifično populacijo. Primarni glavoboli, vključno z epizodičnimi in kroničnimi oblikami, med katere sodi tudi migrena, so najpogosteje doživljenjske motnje, ki pomembno zmanjšujejo kakovost bolnikovega življenja (2, 3). Migrena je kronična nevrološka motnja z napadi zmerne ali hudega glavobola ter reverzibilnimi nevrološkimi in sistemskimi simptomi. Značilni simptomi, ki so povezani z migreno, so fotofobija, fonofobija, kožna alodinija in gastrointestinalni simptomi, kot sta slabost ter bruhanje. Poleg tega imajo lahko pacienti tudi druge nevrološke simptome, npr. vrtoglavico, omotico, tinitus in kognitivne motnje (4).

Migrena je ena od najbolj razširjenih in onesposablajočih bolezni na svetu, saj jo Svetovna zdravstvena organizacija (WHO – World Health Organization) razvršča kot tretje najpogostejše zdravstveno stanje in drugo najbolj onesposablajočo nevrološko motnjo v svetu.

Letna razširjenost migrene v splošni populaciji je 12%; 30-letna in življenjska razširjenost pa 18% in 33% pri ženskah oziroma 6% ter 13% pri moških. Migrena prizadene približno 10% šolskih otrok, starih med 5 in 18 let (5, 6).

Glede na najnovejšo, tretjo mednarodno klasifikacijo glavobolnih motenj (ICHD-3) je kronična migrena (KM) opredeljena kot glavobol, ki traja najmanj 15 dni ali več na mesec, vsaj tri mesece, od katerih bolniki vsaj osem dni ali več izpolnjujejo merila za migreno z avro ali brez nje in/ali reagirajo na specifično zdravljenje za

migreno. Pojavljajo se pri bolnikih z anamnezo vsaj petih predhodnih napadov migrene, ki jih ne pripisujemo drugim vzrokom ali čezmerni uporabi zdravil (7). Okoli 3–5% odraslih ljudi v svetu trpi za kroničnim dnevnim glavobolom, med katerimi jih ima 30–50% sliko migrene (8). Kronična migrena vpliva na 1–2 % celotne populacije (9) in se po navadi razvije iz epizodne migrene (EM). Pri 3% bolnikov z EM letno pride do kronifikacije migrene (10).

Kronična migrena pogosto preide v glavobol zaradi čezmernega uživanja zdravil (GČZ). Ti bolniki vsaj 15 dni na mesec uživajo zdravila za akutno zdravljenje migrene, kot so na primer ergotamini, triptani ali kombinirana protibolečinska zdravila (11). Čezmerno uživanje zdravil zaradi zdravljenja akutnega migrenskega napada je najpogostnejši vzrok za prehod epizodične migrene v kronični dnevni glavobol (7). Glavobol zaradi čezmernega uživanja analgetikov je velik zdravstveni problem, saj bolnike onesposablja. V svetu zajame 15–30% bolnikov v terciarnih centrih za glavobol (CG) (12).

KRONIFIKACIJA MIGRENE

Dolgoročna prognoza migrene se med posamezniki zelo razlikuje. Nekateri bolniki imajo lahko migrenske napade desetletja, vendar se ne spreminjajo niti frekvenca, intenzivnost bolečine niti vrsta simptomov, pri drugih se lahko frekvenca in intenzivnost povečujeta, simptomi pa spreminjajo, kar vodi v razvoj KM. Včasih tudi KM, ki je ne zdravijo, spontano spet preide v EM. Pogostnost glavobolov in odsotnost alodiniije sta kazalnika, ki povečata verjetnost pretvorbe KM v epizodno obliko migrene (13).

Pri posameznikih z migreno se sčasoma pojavijo strukturne spremembe možganov. Nizozemska študija je pokazala, da so se pri ženskah z migreno hiperintenzivne lezije v možganski beli snovi nakopičile v obdobju devetih let trajanja migrene (14). Zanimivo je, da povečanje števila lezij v beli možganovini ni vplivalo na kognitivne sposobnosti bolnikov, poleg tega pa niso našli nobene povezave med pogostostjo ali podtipom migrene z napredovanjem lezij. Ključne strukturne razlike, ki so jih našli pri osebah z visoko frekvenco migrenskih napadov, so bile debelina somatosenzorne možganske skorje in insule. To kaže na ponavljajočo se senzorično aktivnost med napadi, kar vodi v prilagoditvene spremembe v tistih področjih možganov, ki so odgovorna za senzorične informacije in modulacijo bolečine (15). Poleg tega so pri povečani frekvenci migrenskih napadov opazovali močnejšo aktivnost v regijah, ki spodbujajo bolečino, za razliko od šibkejše aktivnosti v področjih, ki jo inhibirajo (16).

Leta 2015 so v eni od študij dokazali, da so se debelina, površina možganske skorje in njena prostornina v določenih delih možganov pomembno razlikovale pri bolnikih s KM v primerjavi z EM ter zdravimi osebami. Poleg tega so pri bolnikih s KM ugotovili povezanost levkoaraioze (razredčitev bele možganovine) v specifičnih možganskih regijah s starostjo, kar kaže na

medsebojni vpliv migrene in staranja možganske skorje (17). Ni pa znano, ali imajo te spremembe nevrološke posledice oziroma ali jih je mogoče spreminjati z učinkovitim zdravljenjem.

Patofiziologija migrene še vedno ostaja neznanka. Ni jasno, ali lahko akutna in preventivna zdravila ustavijo ali preprečijo migrenske napade samo preko perifernih mehanizmov, oziroma ali je za preprečitev migrenskih napadov nujen prehod zdravila skozi hematoencefalno bariero (HEB). Obstajajo dokazi, da HEB med napadi ostane nepoškodovana (18).

Triptani so večinoma hidrofilna zdravila, ki so bila zasnovana tako, da se vežejo na periferne serotoninergične receptorje v znotrajlobanjskih žilah. Šele kasneje so ugotovili, da so triptani hkrati tudi agonisti na končnih receptorjih trigeminusa. Menili so, da triptani delujejo terapevtsko zunaj HEB z zmanjšanjem senzoričnega prenosa od nevronov prvega reda do nevronov drugega reda. Vendar se pri tem pojavijo tudi neželeni učinki v osrednjem živčevju (npr. sedacija), kar kaže na to, da so triptanski receptorji tudi na nevronih drugega in tretjega reda trigeminovaskularnega sistema centralnega živčevja.

Dokazi, da so anti-CGRP monoklonska protitelesa (MKP) učinkovita za preprečevanje migrene, podpirajo periferni način delovanja (19, 20, 21). To so velike molekule, ki ne prehajajo HEB v količinah, ki bi zadostovale za učinek na delovanje osrednjih mehanizmov pri migreni. Poskusi na živalskem modelu so pokazali, da je humanizirano anti-CGRP MKP fremanezumab preprečilo aktivacijo in preobčutljivost trigeminovaskularnih nevronov visokega praga ter aktivacijo nociceptorjev na živčnih vlaknih tipa A δ , ne pa tudi na meningealnih živčnih vlaknih tipa C (22, 23). To podpira dejstvo, da so humanizirana anti-CGRP MKP prva zdravila proti migreni, ki se zdijo selektivna za periferna A δ -vlakna in centralne nevrone visokega praga. Prekinitev aferentnega prevajanja vzdolž perifernih senzornih vlaken torej lahko modulira vlakna v osrednjem živčevju, ki so odgovorna za nastanek migrenskega napada. Zato je mogoče migrenski napad ustaviti in preprečiti z zmanjšanjem perifernega trigeminovaskularnega senzoričnega prenosa in tudi preko neposrednega vpliva na omrežje centralnega živčevja, ki nadzoruje ascendentni prenos nociceptivnih signalov iz centralnih trigeminovaskularnih nevronov (4).

Anti-CGRP MKP predstavljajo prva zdravila, ki temeljijo na specifičnih mehanizmih zdravljenja migrene. Nekatera so razvili za preprečevanje EM (24), druga za KM. Anti-CGRP MKP imajo dolge razpolovne dobe, delujejo na specifične cilje, se ne presnavljajo v jetrih in povzročajo zelo malo pomembnih neželenih učinkov. Aplikirajo se enkrat ali dvakrat mesečno v obliki intravenske injekcije. Monoklonska protitelesa lahko z zaviranjem receptorjev CGRP nudijo prednost pri zdravljenju migrene, zlasti pri preventivnem zdravljenju KM. Hiter začetek delovanja pri EM je velika sprememba, ki smo jo dolgo čakali. Prav tako je bil hiter začetek delovanja dokazan tudi pri KM, saj je pri bolnikih z relativno refraktorno KM zdravilo začelo učinkovati že znotraj treh dni po začetku zdravljenja. Zdravilo odlikujejo še nizka stopnja neželenih dogodkov, odlična

prenosljivost, visoka aderenza in trajen odziv. To je tudi prvo usmerjeno preventivno zdravljenje za zdravljenje EM in KM (25).

V prihodnje bo treba dobro definirati skupino bolnikov, ki bodo kandidati za novo preventivno zdravljenje migrene z anti-CGRP MKP.

DIAGNOZA KRONIČNE MIGRENE

Kronična migrena je v Mednarodni klasifikaciji glavobolov razvrščena kot posebna klinična entiteta (26), saj bolniki s KM doživljajo več glavobolnih dni, s tem pa se poveča tudi zaradi glavobolov povezana onesposobljenost, kar zmanjšuje kakovost življenja in povzroča večjo komorbidnost kot pri bolnikih z EM ter hkrati poveča izostanek z dela (27).

V smernicah Mednarodnega združenja za glavobol (IHS – International Headache Society) so navedeni diagnostični kriteriji za KM pri odraslih, ki so koristni vsem zdravnikom (28).

Opredeleitev kronične migrene

Za opredelitev KM je treba dobro poznati diagnostične kriterije za migreno z avro in brez nje (7).

Diagnostična merila za migreno brez avre

- C. Glavobol ima vsaj dve izmed naslednjih štirih značilnosti:
 1. enostranska lokacija
 2. pulzirajoča kakovost
 3. zmerna ali huda intenzivnost bolečine
 4. poslabšanje simptomov pri vsakdanji telesni dejavnosti (npr. običajna hoja ali hoja po stopnicah)
- D. Med glavobolom je prisoten vsaj en od naslednjih simptomov:
 1. slabost in/ali bruhanje
 2. fotofobija in fonofobija
- E. Ne ustreza drugi diagnozi ICHD-3

Diagnostična merila za migreno z avro

Starejši izrazi za to vrsto migrene so klasična migrena, oftalmična migrena, hemiparestetična/hemiplegična ali afazična migrena, pa tudi pridružena migrena (migraine accompagnée) in zapletena migrena.

Za to obliko so značilni ponavljajoči se napadi v trajanju nekaj minut, kjer so izraženi različni nevrološki simptomi osrednjega živčevja, kot so enostranski, popolnoma reverzibilni vizualni, senzorični ali drugi nevrološki simptomi. Navadno se razvijajo postopoma, običajno jim sledijo glavobol in simptomi, povezani migreno.

Diagnostična merila:

- A. Najmanj dva napada, ki izpolnjujeta merila B in C
- B. Ena ali več naslednjih popolnoma reverzibilnih avr z navedenimi simptomi:
 - 1. vizualni
 - 2. senzorični
 - 3. govor in/ali jezik
 - 4. motorični
 - 5. možganskega debla
 - 6. retinalni
- C. Najmanj tri od naslednjih šestih značilnosti:
 - 1. vsaj en simptom avre se postopoma širi več kot pet minut
 - 2. zaporedoma se pojavita dva ali več simptomov avre
 - 3. vsak posamezni simptom avre traja 5–60 minut
 - 4. vsaj en simptom avre je enostranski
 - 5. vsaj en simptom avre je pozitiven
 - 6. avro spremlja ali ji sledi znotraj 60 minut glavobol
- D. ne ustreza drugi diagnozi ICHD-3

Diagnostična merila za kronično migreno

A. Glavoboli (migreni podoben glavobol ali glavobol tenzijskega tipa), ki trajajo 15 dni na mesec, > 3 mesece ter izpolnjujejo merila B in C. Pojavljajo se pri bolnikih, ki so imeli vsaj pet napadov, ki izpolnjujejo merila B–D za migreno brez avre in/ali merila B in C za migreno z avro C. Vsaj osem dni na mesec in več kot tri mesece izpolnjujejo katerega koli od naštetih kriterijev: 1. merila C in D za migreno brez avre; 2. merila B in C za migreno z avro. Ob tem imajo bolniki migreno že od prej in so jo lajšali s triptani ali ergotamini.

Zgodovinsko gledano, čeprav kriteriji za diagnozo KM obstajajo, je le manjšina bolnikov s KM pravilno diagnosticirana. Zato so nedavno opisali preprosto orodje, s katerim lahko dokaj zanesljivo identificiramo večino bolnikov s KM (identifikacija kronične migrene (ID-KM)) (tabela 1) (29).

Tabela 1. Identifikacijski test za diagnozo kronične migrene (ID-KM) (29).

Kakšna je frekvenca (pogostost) vaših glavobolov v zadnjih treh mesecih (v zadnjih 90 dneh)? Če se ne spomnite natančnega števila dni glavobolov, prosim, napišite najboljši odgovor, ki ga lahko. Če je glavobol trajal več kot en dan, štejte vsak dan.					
1. Koliko dni ste imeli glavobol katere koli vrste? (Če je glavobol trajal več kot en dan, upoštevajte vsak dan.)	____ št. dni Če je odgovor ≥ 45 dni, označite polje 'Frekvenca'.			Frekvenca <input type="checkbox"/>	
2. Koliko dni (od trenutka, ko ste se zbudili, do trenutka, ko ste zaspali) ste bili popolnoma brez bolečin ali nelagodja zaradi glavobola?	____ št. dni Če je odgovor ≥ 15 dni, označite polje 'Frekvenca'.				
Katere simptome ste imeli v času glavobola v zadnjem mesecu (v zadnjih 30 dneh)? Če ste imeli več kot eno vrsto glavobolov, odgovorite, prosim, za najhujši tip glavobola.					
	A. Nikoli	B. Redko	C. <1/2 časa	D. $\geq 1/2$ časa	Če ste odgovorili s C ali D na vprašanja 3, 4 in 5, označite polje 'Simptomi'. Simptomi <input type="checkbox"/> Če ste odgovorili s C ali D na vprašanja 5 in 6, označite polje 'Simptomi'.
3. Kako pogosto ste bili nenavadno občutljivi na svetlobo?					
4. Kako pogosto ste bili nenavadno občutljivi na hrup?					
5. Kako pogosto je bil glavobol zmeren ali hud?					
6. Kako pogosto ste čutili slabost v želodcu?					
Katera zdravila ste jemali ob glavobolu v zadnjem mesecu (v zadnjih 30 dneh)? Odgovorite samo za zdravila, ki jih uporabljate pri akutnem glavobolu (pri napadih glavobola).					
7. Koliko dni ste za zdravljenje napadov glavobola zaužili zdravila brez recepta?	____ št. dni Če je odgovor ≥ 10 dni, označite polje 'Zdravila'.			Zdravila <input type="checkbox"/>	
8. Koliko dni ste za zdravljenje napadov glavobola zaužili zdravila na recept?	____ št. dni Če je odgovor ≥ 10 dni, označite polje 'Zdravila'.				
Kako pogosto so glavoboli vplivali na vaše aktivnosti v zadnjem mesecu (v zadnjih 30 dneh)?					
9. Koliko dni ste zaradi glavobola izostali iz šole ali službe?	____ št. dni Če je odgovor ≥ 10 dni, označite polje 'Aktivnosti'.			Aktivnosti <input type="checkbox"/>	
10. Koliko dni ste zaradi glavobola zamudili družinske, družabne ali druge dejavnosti v prostem času?	____ št. dni Če je odgovor ≥ 10 dni, označite polje 'Aktivnosti'.				
Kako pogosto so glavoboli vplivali na vaše načrtovanje v zadnjem mesecu (v zadnjih 30 dneh)?					
	A. Nikoli	B. Redko	C. <1/2 časa	D. $\geq 1/2$ časa	Če ste odgovorili z D na obe vprašanji, označite polje 'Načrtovanje'. Načrtovanje <input type="checkbox"/>
11. Kako pogosto so vam glavoboli preprečili načrtovanje svojih aktivnosti?					
12. Kako pogosto ste bili zaskrbljeni zaradi načrtovanja svojih aktivnosti?					

Če bolnik na prva dva sklopa vprašanj (frekvenca glavobolov in simptomi) odgovori pozitivno, ima najverjetneje kronično migreno. Če bolnik označi vsa polja: 'Zdravila', 'Aktivnosti' in 'Načrtovanje', ima najverjetneje kronično migreno.

Kronični glavobol zaradi čezmerne uporabe zdravil

Prejšnja izraza za vrsto glavobolov, ki jih povzroča čezmerna uporaba zdravil, sta glavobol zaradi zlorabe zdravil in povratni glavobol.

Bolniki z že obstoječim primarnim glavobolom, zaradi katerega čezmerno uživajo zdravila, razvijejo novo vrsto glavobola ali pa se jim dosedanji glavobol znatno poslabša. Kadar bolnik izpolnjuje kriterije za KM in GČZ, mora dobiti obe diagnozi.

Diagnostična merila za GČZ:

- A. Glavobol, ki se pojavi 15 dni na mesec pri bolniku z že obstoječo glavobolno motnjo
- B. Redna čezmerna uporaba, več kot tri mesece, enega ali več zdravil, ki jih jemljejo za akutno in/ali simptomatsko zdravljenje glavobola
- C. Ne ustreza drugi diagnozi ICHD-3.

V ICHD-3 diagnostičnih merilih so GČZ podrobno opredeljeni, in sicer za vsako substanco ali vrsto zdravil posebej.

Delitev GČZ glede na čezmerno uporabo zdravil:

1. Glavobol zaradi čezmerne uporabe ergotaminov
2. Glavobol zaradi čezmerne uporabe triptanov
3. Glavobol zaradi čezmerne uporabe neopioidnih, kamor sodi zloraba paracetamola, nesteroidnih protivnetnih zdravil (NSAID), acetil salicilne kisline in drugih neopioidnih analgetikov
4. Glavobol zaradi čezmerne uporabe opioidov
5. Glavobol zaradi čezmerne uporabe kombiniranih analgetikov
6. Glavobol zaradi čezmerne uporabe več vrst zdravil, kjer posameznih zdravil bolnik ni prekoračil
7. Glavobol zaradi čezmerne uporabe zdravil, ki jih pripisujejo nespecificirani ali nepreverjeni zlorabi več vrst zdravil
8. Glavobol zaradi čezmerne uporabe drugih zdravil

Raziskave kažejo, da imajo ženske veliko pogosteje GČZ kot moški, saj med tovrstnimi bolniki predstavljajo večino, kar 95% (30). Klinični podatki kažejo, da se ta tip glavobola hitro izboljša, če bolnikom ukinemo zdravila (31). Ugotovili so, da čezmerno uživanje triptanov vodi v tovrstni glavobol hitreje kot čezmerno jemanje ergotaminov ali drugih protibolečinskih zdravil, zato je klinična slika odvisna od vrste čezmerno zaužitih zdravil (32, 33). Glavobol

zaradi čezmernega uživanja zdravil lahko vodi tudi v somatske zaplete, večinoma zaradi neželenih učinkov zdravil. Fenacetin lahko povzroči analgetično nefropatijo (30). Populacijske raziskave so kljub uporabi različnih kriterijev za diagnozo kroničnega glavobola pokazale, da je njegova pogostost v različnih državah sveta sorazmerno podobna, in sicer 3–5 % (34). Transformirana migrena ali kronična migrena je pogostejša v Evropi, kjer tudi za njo pogosteje trpijo ženske (34).

Pravilna diagnoza za GČZ je klinično izjemno pomembna. Epidemiološki dokazi kažejo, da ima več kot polovica ljudi z glavobolom 15 ali več dni/mesec GČZ. Klinični dokazi kažejo, da se pri večini bolnikov s to motnjo po prekinitvi čezmerne uporabe zdravil stanje izboljša, prav tako tudi njihova odzivnost na preventivno zdravljenje. Poznavanje diagnostičnih meril za GČZ je bistvenega pomena za obravnavo teh bolnikov, saj je lahko zdravljenje uspešno tudi v primarnem zdravstvu. Brošura za bolnike s pojasnilo je pogosto vse, kar je potrebno za preprečitev ali prekinitev GČZ. Preventiva je še posebej pomembna pri bolnikih, ki so nagnjeni k pogostemu glavobolu (7).

CENTER ZA GLAVOBOL

Najbolj zapleteni bolniki s KM se zdravijo v CG. Obravnava bolnikov s KM v centrih poteka preko treh glavnih pristopov: sprememba življenjskega sloga in vedenjsko-kognitivna terapija, uporaba zdravil za lajšanje akutnega glavobola in simptomov, povezanih z njim, ter uporaba preventivnih zdravil za zmanjšanje pogostosti, trajanja in intenzivnosti napadov. To vse zmanjšuje potrebo po akutnih zdravilih, saj lahko ti povzročajo sočasni GČZ (3).

Glede na analize učinkovitosti zdravljenja je farmakološka preventiva primarnih glavobolov, še posebej migrene, učinkovita le pri 50–60% zbolelih (35). Posamezna vedenjska terapija ali profilaktično zdravljenje z zaviralci beta adrenergičnih receptorjev nista tako učinkovita načina, kot je kombinirano preventivno zdravljenje obeh načinov (36). Za bolnike s kroničnim in/ali terapevtsko refraktornim glavobolom in tudi za bolnike z GČZ priporočajo multidisciplinarni pristop. Čeprav v tem trenutku ni dovolj relevantnih raziskav, ki bi podprle to trditev, niti ni jasnih smernic o trajanju in pogojih takšnega načina zdravljenja, multidisciplinarni timski (MDT) način obravnave pomembno izboljša stanje bolnikov z glavobolom (37). Multidisciplinarni tim najpogosteje sestavljajo usmerjeni nevrologi, fizikalni terapevti, delovni terapevti, psihologi in specializirane medicinske sestre. Še posebej pomemben element načina timskega dela je izobraževanje bolnikov v šoli za glavobole. Takšen način dela je za danes mogoč le v redkih centrih v ekonomsko razvitih državah z več desetletno tradicijo zdravljenja glavobolov (37, 38, 39).

Problemi, s katerimi se srečujejo nevrologi, da bi učinkovito zdravili populacijo z glavoboli, so verjetno podobni, ne glede na geografsko področje. Načini organizacije dela CG se pomembno razlikujejo. Organizacija sodobnega

MDT za delo z osebami z glavobolom v pogojih, kjer so zdravstvena sredstva omejena, predstavlja izziv. Prav zato je za obravnavo bolnikov z glavoboli po modelu CG najbolj primerno ambulantno okolje. Tipični bolniki, ki sodijo v CG, imajo kronične dnevne glavobole (več kot 15 dni glavobola na mesec) in pogoste kombinacije več vrst glavobolov, na primer KM ter GČZ. Diagnozo postavimo po kriterijih Mednarodne klasifikacije glavobolnih motenj (7) in s pomočjo raznih vprašalnikov, na primer ID-KM (29). Med vključitvena merila za multidisciplinarno obravnavo sodijo primarni in sekundarni glavoboli. Najpogostejše diagnoze, ki jih obravnavajo v CG, so: 1. KM; 2. kronični glavobol tenzijskega tipa; 3. nov vsakodnevni vztrajni glavobol; 4. GČZ in 5. kronični posttravmatični glavobol ter druge vrste sekundarnih glavobolov. Tudi bolniki s tveganjem za razvoj kroničnega glavobola imajo lahko koristi od zdravljenja v CG.

Zdi se, da obstaja več soglasja o specifičnosti MDT za obravnavo glavobolov v Evropi kot Združenih državah Amerike. Na srečanju Evropskega združenja za glavobol (EHS – European Headache Society) in Migraine Trust so sklenili dogovor o koristnosti obravnave bolnikov s primarnimi glavoboli s pomočjo MDT. Elementi obravnave znotraj MDT naj bi vključevali tudi »šolo glavobola«, namenjeno izobraževanju bolnikov, krepitvi volje in medsebojni podpori, ter »usmerjene medicinske sestre«, ki sodelujejo pri neposredni oskrbi in načrtovanju obravnave bolnikov (37).

Trajanje zdravljenja v različnih CM se razlikuje v dneh, tednih, celo mesecih. Bolnike lahko zdravijo daljši čas, vendar v več krajših sklopih, nekateri pa zagovarjajo kratkotrajno, vendar intenzivno obravnavo, 96 ur tri dni, medtem ko drugi priporočajo ponavljajoče se tedenske obravnave več mesecev (40).

Poseben, intenziven MDT-program organizirajo v Centru za bolečino v Erlangnu v Nemčiji. Program zdravljenja traja šest ur dvakrat tedensko osem tednov, skupaj 96 ur. V času edukacije lahko bolniki redno opravljajo svojo službo. S skupino 6–8 bolnikov psiholog s kognitivno-vedenjsko terapijo izvaja vaje nadzora stresa, medtem ko vaje progresivne mišične relaksacije potekajo pod nadzorom fizioterapevta. Hkrati poteka tudi izobraževanje o patofiziologiji, zdravljenju in sprožilcih glavobolov. Individualno izvajajo tudi zdravljenje z biološko povratno zanko, posvete s psihologom in periodične preglede nevrologa za optimizacijo farmakološke terapije. Poleg tega bolnikom svetujejo vsakodnevne sprostitvene vaje, ki naj jih izvajajo doma. Po zaključku intenzivnega 96-urnega programa imajo bolniki v prvem letu možnost obiskovati dodatne tri sklope obravnave v Centru za bolečino zaradi lajšanja prehoda v vsakdanje življenje (41).

V CG v Berlinu, v Nemčiji, razvrstijo bolnike s pogostimi in/ali z rezistentnimi glavoboli glede na frekvenco glavobolov, čezmerno uporabo zdravil in psihiatrična komorbidna stanja v tri terapijske module. Bolnike z zmernimi kroničnimi glavoboli zdravijo z izobraževanjem in treningi za preprečevanje epizod glavobolov ter optimiziranjem zdravljenja z zdravili. Nadaljevanje

zdravljenja teh bolnikov poteka izven centra ob pomoči specialista za glavobole, ki je z bolnikom povezan preko neposredne spletne linije. Bolnike z resnimi kroničnimi glavoboli zdravijo na že opisan način ob dodatnem multidisciplinarnem programu, ki traja od 30 ur pet zaporednih delovnih dni. V času teh dodatnih ur bolnike izobražujejo o glavobolih, izvajajo treninge kognitivno-vedenjskega nadzora bolečine, skupinske psihološke terapije, usmerjene v priporočila o spremembi življenjskega sloga, in razpravljajo o individualnih konceptih glavobolov ob možnih izboljšanjih. Vsakodnevno izvajajo tudi trening progresivne mišične relaksacije in fizikalno terapijo. V tretji skupini so bolniki s težkimi kroničnimi glavoboli, ki jih spremljajo komorbidna stanja. Poleg obravnave v MDT-programu te bolnike zdravijo bolnišnično pet ali več dni, da bi prekinili zlorabo analgetikov in uvedli ustrezne akutne ter preventivne terapije. Vse podatke o bolnikih dokumentirajo, bolnike spremljajo tudi nevrologi preko računalniške povezave. Takšen stratificiran način dela se je izkazal za učinkovitega pri več kot 60% zbolelih (42).

V danskem centru za glavobole izvajajo izobraževanje bolnikov z glavobolom zaradi zlorabe zdravil s pomočjo šestih standardiziranih učnih programov, ki trajajo po dve uri v časovnem obdobju treh mesecev (43). Danska skupina je že leta 2005 opisala svoj pristop obravnave v CG. Zdravljenje začnejo z nevrološkim pregledom ob prvem obisku, naslednji obiski pa so namenjeni predvsem optimizaciji zdravljenja. Zdravljenje s fizioterapijo zdravnik odredi bolniku z glavobolom tenzijskega tipa in/ali perikranialno mišično občutljivostjo. H kliničnemu psihologu napotijo bolnika tedaj, ko posumijo, da ima bolnik sočasno psihiatrično motnjo, ali tedaj, ko bolnik sam izrazi to željo. Psihološko zdravljenje se običajno izvaja v obliki skupinske terapije. Skupine 6–7 bolnikov izmenjujejo izkušnje in obiskujejo predavanja članov MDT (43). V tem centru so poročali o znatnem zmanjšanju pogostosti glavobolov, intenzivnosti in zamujenih delovnih dni (38).

Kanadski zdravstveni sistem, ki je centraliziran, omogoča bolj hierarhičen pristop k zdravljenju. Lemstra et al. (43) je za testiranje učinkovitosti CG zagotovil cenejši MDT-pristop brez hospitalne obravnave. V skupino so vključili 80 moških in žensk, ki so bili naključno izbrani v dve skupini. Bolnike s pomočjo MDT sta obravnavala nevrolog in fizioterapevt, izvajali so vaje ter poslušali predavanja za obvladovanje stresa, sprostitve in o zdravi prehrani. Kontrolna skupina je bila deležna standardne obravnave družinskega zdravnika. Skupina z MDT-pristopom je imela statistično pomembno izboljšanje intenzivnosti bolečin, pogostosti in trajanja. Prav tako so občutili znatne izboljšave v kakovosti življenja in zdravstvenega stanja ter z bolečino povezano invalidnostjo in depresijo.

Strokovnjaki soglašajo, da je pristop z MDT koristen za bolnike z refraktornim glavobolom in zahtevne bolnike z glavobolom. Žal je danes še vedno malo kliničnih podatkov o optimalni sestavi ekipe. Dvo- ali tristopenjski pristop je lahko praktičen, s fizikalnim in delovnim terapevtom na prvi stopnji ter kliničnim psihologom na drugi. Tretja stopnja lahko vključuje nevrokirurga in specialiste

za obvladovanje bolečin, če bolnik potrebuje nevrostimulacijo ali druge načine bolj specifičnega zdravljenja. Skupina MDT že na začetku obravnave identificira ne le skupne ukrepe za dober izid zdravljenja, temveč tudi specifične za vsako specialnost MDT (40).

Izobraževanje bolnikov ob delu multidisciplinarnega tima

V MDT bolnike izobražujejo specializirane medicinske sestre, psiholog ali zdravniki s pomočjo predavanj o migreni in glavobolu tenzijskega tipa, zdravljenju napadov ter profilaktičnem zdravljenju, dejavnikih tveganja in mehanizmih, pomembnih za nastanek GČZ, ter tudi o uporabi nefarmakoloških preventivnih metod, kot so šport in relaksacijske vaje. Zelo pomembno je, da so te informacije usklajene s programom MDT in nacionalnimi smernicami za glavobole. Cilj izobraževanja je, da bolniki postanejo strokovnjaki za lasten glavobol in na ta način zmanjšajo tveganje za prepozno prepoznavanje zlorabe zdravil in/ali poslabšanje glavobola. Takšen koncept organizacije šole za glavobole je podoben strategijam, ki jih uporabljajo v nekaterih državah za zdravljenje drugih pogostih kroničnih neokužbenih bolezni, kot so ishemična srčna bolezen, sladkorna bolezen in možganska kap (45). Cilj izobraževanja je preprečevanje recidivov glavobola. Glede na rezultate raziskav Zidverc-Trajkovic J. s sodelavci le pri 3,3% bolnikov z GČZ zdravljenje ni bilo učinkovito. Žal je kar 39,6% bolnikov, ki so jih uspešno razstrupili, doživelo že v prvem letu recidiv glavobola (46). Ti rezultati nedvomno kažejo, da farmakološko zdravljenje kot samostojna metoda zdravljenja ne omogoča dolgotrajnega učinka.

V svetu vse bolj narašča vloga specializiranih medicinskih sester za glavobole in je v različnih državah različna. V Veliki Britaniji po začetnem nevrološkem posvetu zdravljenje nadzirajo medicinske sestre (37). Število sester, ki so specializirane za glavobole, raste tudi v evropskih državah. Osnovale so tudi Mednarodni forum medicinskih sester za glavobole (International Forum of Headache nurses). V CG v Essnu, v Nemčiji, dvakrat letno organizirajo vikend delavnice za medicinske sestre, specializirane za glavobole. V Veliki Britaniji pripravljajo v organizaciji "Migraine Trust" edukacijo za medicinske sestre preko spleta. Medicinska sestra je namreč pomemben sodelavec za organizacijo in izvajanje raziskav v CG (37). Osnovna aktivnost za specializirano sestro obsega konzultacije z bolnikom v določenem časovnem obdobju, kjer spremlja učinkovitost in prenosljivost zdravil, nudi podporo bolniku v času spremembe strategije zdravljenja ter odgovarja na vprašanja bolnikov. V nekaterih centrih medicinska sestra jemlje anamnezo, ocenjuje stopnjo onesposobljenosti in omogoča ter spremlja dnevnik glavobolov. Sestra daje nasvete o potrebi za spremembo življenjskega sloga, kako se izogniti sprožilnim dejavnikom migrene in kako uporabljati zdravila (47). Pri hospitaliziranih bolnikih ocenjuje zahteve bolnika, preverja, ali je bolnik razumel načrt zdravljenja v času bolnišničnega zdravljenja, spremlja napredovanje zdravljenja, prispeva k učinkovitemu odpustu bolnika in načrtuje nadaljnje zdravljenje. Na ta način medicinska

sestra izboljšuje bolnikovo kakovost življenja in klinično organizacijo dela s temi bolniki (47).

ZAKLJUČEK

Migrena je ena od najbolj razširjenih in onesposablajočih bolezni na svetu. Svetovna zdravstvena organizacija jo razvršča kot tretje najpogostejše zdravstveno stanje in drugo najbolj onesposablajočo nevrološko motnjo v svetu. Zdravljenje bolnikov s kroničnimi glavoboli je zapleteno in težavno. Preventivno zdravljenje migrene z zdravili je učinkovito le pri 50–60% bolnikov. Zato so pomembni še drugi ukrepi, ki jih izvajamo sočasno s farmakološkim zdravljenjem in sčasoma prinesejo korist. Za bolnike s kronično, zlasti pa za tiste z refraktorno migreno in za bolnike z GČZ priporočamo multidisciplinarno obravnavo. Tim sestavljajo nevrolog, usmerjen v zdravljenje glavobolov, fizikalni terapevt, delovni terapevt, klinični psiholog in usmerjena medicinska sestra, ki ima najpomembnejšo vlogo pri edukaciji bolnikov. Strukturiran sistem zdravljenja je usmerjen na tri nivoje, na primarno zdravstvo, sekundarno nevrološko obravnavo in obravnavo v terciarnih centrih s pomočjo MDT, ki ga Evropsko združenje za glavobole priporoča kot optimalni način obravnave glavobolov (48). Žal obravnava bolnikov z zapleteno obliko glavobolov, KM, refraktorno migreno in GČZ iz različnih razlogov v mnogih državah še vedno ni v uporabi, zato je zdravljenje bolnikov z naštetimi oblikami glavobolov premalo uspešno.

Najpomembnejši razlog za nezadostno obravnavo je pomanjkljivo zanimanje za problem glavobolov na različnih nivojih zdravstvenega sistema, tudi zdravstvene politike, kar je posledica pomanjkljive informiranosti o problemu glavobola in mogočih rešitvah. V različnih CG uporabljajo različne modele multidisciplinarnega dela, vendar moramo rezultate tega načina zdravljenja, učinkovitost in še posebej ekonomske vidike v Sloveniji še oceniti. Pri tem naj nam bo vodilo evropski model integriranega pristopa k zdravljenju glavobolov, ki je v sodelovanju z vlado, zavarovalnicami in ustanovitvijo CG izboljšal izhod zdravljenja bolnikov ter pomembno zmanjšal neposredne, zlasti pa posredne stroške zaradi glavobola.

LITERATURA

1. Zidverc-Trajkovic J, Vujovic S, Sundic A, et al. Bilateral SUNCT-like headache in the patient with prolactinoma responsive to lamotrigine. *J Headache Pain* 2009; 10: 469–72.
2. Munakata J, Hazard E, Serrano D, et al. Economic burden of transformed migraine: results from the American Migraine Prevalence and Prevention (AMPP) Study. *Headache*. 2009; 49: 498–508.
3. Aurora SK, Brin MF. Chronic migraine: an update on physiology, imaging, and the mechanism of action of two available pharmacologic therapies. *Headache*. 2017; 57 (1): 109–25.

4. Dodik DV. Migraine. Seminar, 2018 [citirano 2018 March 15]. Dosegljivo na: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)30478-1](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(18)30478-1).
5. 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.
6. GBD 2015 Neurological Disorders Collaborator Group. Global, regional, and national burden of neurological disorders during 1990–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet Neurol*. 2017; 16: 877–97.
7. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS). The international classification of headache disorders, 3rd edition. *Cephalalgia*. 2018; 38 (1): 1–211.
8. Pascual J, Cola's R, Castillo J. Epidemiology of chronic daily headache. *Curr Pain Headache*. 2001; 5 (6): 529–36.
9. Natoli JL, Manack A, Dean B, et al. Global prevalence of chronic migraine: a systematic review. *Cephalalgia*. 2010; 30: 599–609.
10. Bigal ME, Lipton RB. Concepts and mechanisms of migraine chronification. *Headache*. 2008; 48: 715.
11. Žvan B. Ali lahko migrena napreduje v kronični glavobol? V: Žvan B, Zaletel M. (ur). *Migrena onesposablja*. Ljubljana: Društvo za preprečevanje možganskih in žilnih bolezni, 2010; 91–103.
12. Bigal ME, Rapoport AM, Sheftell FD, et al. Transformed migraine and medication overuse in a tertiary headache centre – clinical characteristics and treatment outcomes. *Cephalalgia*. 2004; 24: 483–90.
13. Lipton RB, Penzien DB, Turner DP, et al. Methodological issues in studying rates and predictors of migraine progression and remission. *Headache*. 2013; 53: 930–34.
14. Palm-Meinders IH, Koppen H, Terwindt GM, et al. Structural brain changes in migraine. *JAMA*. 2012; 308: 1889–97.
15. Maleki N, Becerra L, Brawn J, et al. Concurrent functional and structural cortical alterations in migraine. *Cephalalgia*. 2012; 32: 607–20.
16. Mainero C, Boshyan J, Hadjikhani N. Altered functional magnetic resonance imaging resting-state connectivity in periaqueductal gray networks in migraine. *Ann Neurol*. 2011; 70: 838–45.
17. Chong CD, Dodick DW, Schlaggar BL, et al. Atypical age-related cortical thinning in episodic migraine. *Cephalalgia*. 2014; 34: 1115–24.
18. Schankin CJ, Maniyar FH, Seo Y, et al. Ictal lack of binding to brain parenchyma suggests integrity of the blood-brain barrier for 11C-dihydroergotamine during glyceryl trinitrate-induced migraine. *Brain*. 2016; 139: 1994–2001.
19. 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.
20. Silberstein SD, Dodick DW, Bigal ME, et al. Fremanezumab for the preventive treatment of chronic migraine. *N Engl J Med*. 2017; 377: 2113–22.
21. Goadsby PJ, Reuter U, Hallstrom Y, et al. A controlled trial of erenumab for episodic migraine. *N Engl J Med*. 2017; 377: 2123–32.
22. Melo-Carrillo A, Noseda R, Nir RR, et al. Selective inhibition of trigeminovascular neurons by fremanezumab: a humanized monoclonal anti-CGRP antibody. *J Neurosci*. 2017; 37: 7149–63.
23. Melo-Carrillo A, Noseda R, Nir RR, et al. Fremanezumab—a humanized monoclonal anti-CGRP antibody—inhibits thinly myelinated ($A\delta$) but not unmyelinated (C) meningeal nociceptors. *J Neurosci*. 2017; 37: 10587–96.

24. Sun H, Dodick DW, Silberstein S, et al. Safety and efficacy of AMG 334 for prevention of episodic migraine: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet Neurol.* 2016; 15: 382–90.
25. Ramos ML, Pascual J. AMG 334 CGRP antibody for migraine: time to celebrate? *Lancet Neurol.* 2016; 15 (4): 347–9.
26. Katsarava Z, Buse DC, Manack AN, et al. Defining the differences between episodic migraine and chronic migraine. *Curr Pain Headache Rep.* 2012; 16 (1): 86–92.
27. Blumenfeld AM, Varon SF, Wilcox TK, et al. Disability, HRQoL and resource use among chronic and episodic migraineurs: results from the International Burden of Migraine Study (IBMS). *Cephalalgia.* 2011; 31 (3): 301–15.
28. Tassorelli C, Diener HC, Dodick DW, et al. for the International Headache Society Clinical Trials Standing Committee International Headache Society Clinical Trials Standing Committee. *Cephalalgia.* 2018 Jan 1:333102418758283. [Epub ahead of print].
29. Lipton RB, Serrano D, Buse DC, et al. Improving the detection of chronic migraine: development and validation of identify chronic migraine (ID-CM). *Cephalalgia.* 2016; 36 (3): 203–15.
30. Evers S, Marziniak M. Clinical features, pathophysiology, and treatment of medication-overuse headache. *Lancet Neurol.* 2010; 9: 391–401.
31. 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.
32. 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.
33. 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.
34. Robins MS, Lipton RB. The epidemiology of primary headache disorders. *Seminars Neurol.* 2010; 30: 107–19.
35. Goadsby PJ, Sprenger T. Current practice and future directions in the prevention and acute management of migraine. *Lancet Neurol.* 2010; 9: 285–98.
36. Holroyd KA, Cottrell CK, O'Donnell FJ, et al. Effect of preventive (beta blocker) treatment, behavioural migraine management, or their combination on outcomes of optimised acute treatment in frequent migraine: randomised controlled trial. *BMJ.* 2010; 341: c4871.
37. Gaul C, Visscher C, Bhola R, et al. Team players against headache: multidisciplinary treatment of primary headaches and medication overuse headache. *J Headache Pain.* 2011; 12: 511–9.
38. Zeeberg P, Olesen J, Jensen R. Efficacy of multidisciplinary treatment in a tertiary referral Headache Center. *Cephalalgia.* 2005; 25: 1159–67.
39. Magnusson JE, Riess CM, Becker WJ. Effectiveness of a multidisciplinary treatment program for chronic daily headache. *Can J Neurol Sci.* 2004; 31: 72–9.
40. Sahai-Srivastava S, Sigman E, Uyeshiro Simon A, et al. Multidisciplinary Team Treatment Approaches to Chronic Daily Headaches. *Headache.* 2017; 57 (9): 1482–91.
41. Gunreben-Stempfle B, Griessinger N, Lang E, et al. Effectiveness of an intensive multidisciplinary headache treatment program. *Headache* 2009; 49: 990–1000.
42. Wallasch T, Angeli A, Kropp P. Outcomes of a headache-specific cross-sectional multidisciplinary treatment program. *Headache.* 2012; 52: 1094–105.
43. Jensen R, Zeeberg P, Dehlendorf C, et al. Predictors of outcome of a multidisciplinary programme in a multidisciplinary headache center. *Cephalalgia* 2010; 30: 1214–24.
44. Lemstra M, Stewart B, Olszynski WP. Effectiveness of multidisciplinary intervention in the treatment of migraine: A randomized clinical trial. *Headache.* 2002; 42: 845–54.
45. Rajpathak SN, Aggarwal V, Hu FB. Multifactorial intervention to reduce cardiovascular events in type 2 diabetes. *Curr Diab Rep* 2010; 10: 16–23.
46. Zidverc-Trajkovic J, Pekmezovic T, Jovanovic Z, et al. Medication overuse headache: clinical features predicting treatment outcome at 1-year follow-up. *Cephalalgia* 2007; 27: 1219–25.

47. Bholá R, Goadsby PJ. A trans-cultural comparison of the organisation of care at headache centres world-wide. *Cephalalgia* 2011; 31: 316–30.
48. Antonaci F, Valade D, Lantéri-Minet M, et al. European Headache Federation and lifting the burden: The global campaign to reduce the burden of headache worldwide. Proposals for the organization of headache services in Europe. *Intern Emerg Med* 2008; 3 (Suppl. 1): 25–8.

TELEGLAVOBOL TELEHEADACHE

Bojana Žvan, Matija Zupan, Marjan Zaletel

POVZETEK

Trenutna zdravstvena oskrba v Sloveniji, praktično za vse bolnike z neakutnimi zdravstvenimi stanji, ni zadovoljiva. Odraža se v izredno dolgih čakalnih vrstah, ki se vsako leto stalno povečujejo. Na področju neakutnih glavobolov je nevrološka oskrba še posebej podhranjena, saj v državi ni dovolj nevrologov, osredotočenih na glavobol. Sedanji sistem zahteva od bolnikov, da potujejo na pregled k usmerjenemu nevrologu v oddaljene bolnišnice. Kot je pokazal slovenski sistem za obravnavo bolnikov z akutno možgansko kapjo – TeleKap, lahko telemedicinska tehnologija odpravi to pomanjkljivost sistema tako, da pacientu omogoči pregled pri navideznem nevrologu. Prihodnja prizadevanja, ki bodo sledila zgledu telekomunikacijske mreže TeleKap in Müllerjevemu modelu, bodo v idealnem primeru omogočila dosegljivost nevrologov, usmerjenih v obravnavo glavobola, tako da bo skoraj vsakdo lahko kjer koli dobil ustrezno nevrološko oskrbo.

Ključne besede: neakutni glavobol, TeleGlavobol, telemedicina

SUMMARY

Current health care in Slovenia has a fundamental flaw practically for all patients with non-acute health conditions. It is reflected in extremely long queues, which are steadily increasing every year. Especially in the area of non-acute headaches, care is particularly malnourished, as there are not enough neurologists in the country to focus on the headache. It asks sick patients to travel to see headache neurologists in the distant hospitals. As shown by the Slovenian telestroke (TeleKap) system for the treatment of acute stroke patients, telemedicine technology can address this flaw by bringing a virtual neurologist to the patient. Future efforts, such as Slovenian TeleKap network and the Müller's model, will ideally extend the reach of headache neurologists so that almost anyone anywhere can receive neurologic care.

Keywords: non-acute headache, TeleHeadche, telemedicine

UVOD

Glavobol je razširjen simptom, ki ga je in bo izkusila večina ljudi. Glavobol tenzijskega tipa (GTT) in migrena sta glede na globalno bolezensko obremenitev druga oziroma četrta najbolj pogosta motnja v svetu. Skupaj z glavobolom zaradi čezmernega jemanja zdravil predstavljajo tretjo najbolj



pogosto nevrološko motnjo. Glavobol je sicer videti benigna motnja, vendar kljub temu številni bolniki iščejo zdravniško oskrbo zaradi onesposobljenosti, ki jo povzroča (1).

Bolniki s prvimi znaki migrene se običajno najprej zatečejo v ambulanto družinskega zdravnika. Večinoma v oskrbi primarnega zdravstva tudi ostanejo, le manjšina bolnikov se zdravi v nevroloških ambulantah, še manj v ambulantah za glavobol, ki jih v Sloveniji praktično ni. Na področju glavobola v Sloveniji deluje le peščica usmerjenih nevrologov in nekaj algologov. Dejstvo je, da v primarnem zdravstvu bolnikom z migreno ne nudijo vedno optimalne oskrbe, zlasti tistim, ki imajo hude migrenske napade, kronične glavobole, še posebej kronično in rezistentno migreno. Pogosto tem bolnikom ne nudijo ustreznega preventivnega zdravljenja. Ameriška študija o prevalenci in preprečevanju migrene (AMPP) je pokazala, da 38% bolnikov z migreno izpolnjuje merila za preventivno zdravljenje, vendar se jih zdravi le 11%. Znano je namreč, da družinski/splošni zdravniki oklevajo z uvedbo migrenskih preventivnih zdravil, zlasti zaradi nepoznavanja teh zdravil, njihove učinkovitosti in neželenih učinkov (2, 3).

Problem diferencialne diagnoze glavobolov

Seznam diferencialnih diagnoz glavobolov je eden najdaljših v medicini. Na srečo pa so sekundarni glavoboli zaradi morfoloških možganskih okvar redki (4). Kljub temu lahko pride do nekaterih sekundarnih glavobolov, ki so življenjsko ogrožajoči, česar se zdravniki najbolj bojijo (5). Prav zato nekateri zdravniki odrejajo pregled z magnetno resonanco (MR) glave, še preden bolnika z neakutnim glavobolom sploh pregledajo (6, 7).

Tudi pri nas se zdravniki redno soočamo z vprašanjem, ali je treba opraviti slikovno diagnostiko možganov, da bi potrdili ali ovrgli diagnozo sekundarnega glavobola. Poleg tega so mnogi bolniki prestrašeni, da trpijo zaradi hude bolezni možganov, največkrat zaradi možganskega tumorja, zato zahtevajo nadaljnjo slikovno diagnostiko. V našem zdravstvenem sistemu, omejenem s finančnimi viri in dolgimi čakalnimi vrstami, je to včasih težko upravičiti brez jasnih ali celo suspektnih kliničnih dokazov. Za odgovorno klinično in ekonomsko odločitev je pomembno, da zdravniki razlikujemo med primarnimi glavoboli brez možganske okvare in sekundarnimi glavoboli, ki so pogosto povezani s patologijo možganov.

Pri večini primerov, ko bolnikom z glavobolom opravimo slikovne preiskave ali drugo diagnostiko, zlasti če v kliničnem statusu ne najdemo nobenih nevroloških simptomov, bodo rezultati preiskav negativni. Na veliki skupini 3026 bolnikov z glavobolom so pokazali, da je le manjšina bolnikov utrpela resno bolezen možganov, ki bi jo lahko diagnosticirali s slikovno diagnostiko, saj so le pri 0,8% odkrili možganski tumor, pri 0,2% arteriovensko malformacijo, pri 0,3% hidrocefalus, pri 0,1% anevrizmo, pri 0,2% subduralni hematomi in

le pri 1,2% možgansko kap, vključno s kroničnimi ishemičnimi spremembami možganov (8).

Zato si moramo zdravniki med jemanjem anamneze in pregledom prizadevati za prepoznavanje opozorilnih znakov za sekundarne vzroke glavobola, tako da izključimo sekundarni glavobol ob pomoči smernic za obravnavo glavobolov v klinični praksi. Na ta način je tveganje za diagnozo sekundarnega glavobola majhno. Müller s sodelavci je dokazal, da je bila po 12 mesecih trajanja glavobola pogostost sekundarnih glavobolov zaradi nevrološke patologije možganov, ki so jo diagnosticirali v bolnišnici, primerljiva z ambulantno obravnavo, če so zdravniki upoštevali smernice (9).

Študije s pomočjo telemedicinske nevrološke ocene neakutnih glavobolov brez klinične nevrološke simptomatike so pokazale, da lahko te ocene štejemo za varen način. Prav zato smo začeli razmišljati o obravnavi bolnikov s kroničnim glavobolom, zlasti s kronično in rezistentno migreno, s pomočjo telemedicine po ključu, kot v Sloveniji že obravnavamo bolnike v nacionalni mreži TelaKap (10).

ZADOVOLJSTVO BOLNIKOV, OBRAVNAVANIH V SISTEMU TELEGLAVOBOLA

V raziskavi uporabe telemedicine pri bolnikih z neakutnimi glavoboli so Müller in sod. (6) preučevali zadovoljstvo bolnikov z glavobolom in analizirali obremenitve z glavobolom, skladnost z diagnozo in zdravljenjem ter potrebo po ponovnih posvetih. Epidemiološke raziskave so namreč pokazale, da ima približno polovica svetovne populacije odraslih v zadnjem letu aktivni glavobol, ki zadosti kriterijem glavobola tenzijskega tipa (42%), migrene (11%) in kroničnega dnevnega glavobola (3%). K slabi obravnavi glavobolov lahko prispeva omejena dostopnost do specialistične obravnave, kot je na primer v severni Norveški (11). Obstajajo sicer evropske smernice glede drugega mnenja pri obravnavi bolnikov z glavoboli, ki temeljijo le na kliničnih primerih, pri čemer pa manjkajo randomizirane raziskave (12). V omenjeno raziskavo sta bili vključeni 402 konzultaciji, v katerih je 348 bolnikov odgovorilo na vprašalnik. Vključeni so bili norveško govoreči moški in ženske med 16. ter 65. letom starosti, ki so jih zdravniki napotili k nevrologu, specialistu za glavobol. Pri bolnikih, ki so bili vključeni v raziskavo, napotni zdravniki niso ugotovili nevroloških izpadov ali nenormalnosti na slikovnih preiskavah, ki bi kazale na sekundarni glavobol. Čakalna doba je bila pri vseh bolnikih krajša od štirih mesecev od prejema napotnice. Iz raziskave so bili izključeni bolniki, ki so bili v zadnjih dveh letih pregledani pri specialistu za glavobol. S tem so izključili potencialno korist pri bolnikih, ki jih je že pregledal specialist.

Vse konzultacije s pomočjo videokonferenčnega sistema so se izvajale na nevrološki kliniki v Univerzitetni bolnišnici severne Norveške v Tromsu. Konzultacije sta vodila izkušena nevrologa, usmerjena v področje glavobola. Pri bolnikih v obeh skupinah so izvajali standardizirano, strukturirano in širšo

anamnezo po natančno določenem protokolu. Diagnoze so bile postavljene v skladu z Mednarodno klasifikacijo glavobolnih motenj (ICHD-2) (4). Za sekundarne glavobole so uporabili rdeče zastavice. Ti kriteriji so služili kot kontrolni seznam, ki so ga uporabljali med intervjujem z bolniki. Med samo konzultacijo niso preverjali nevrološkega statusa. Vsakemu bolniku so podali mnenje in predpisali zdravljenje. Preiskovanci so po treh mesecih prejeli vprašalnike za oceno izidov bolezni. Čas sledenja bolnikov je trajal 12 mesecev.

Anketni vprašalnik je vseboval 28 točk. Bolnike so vprašali, ali so zadovoljni s konzultacijo ob pomoči telemedicine in ali sta se spremenili pogostost ter intenzivnost njihovih glavobolov v času sledenja. Bolniki so morali navesti tudi število dni trajanja glavobolov. Intenzivnost bolečine so merili po lestvici VAS (vizualna analogna skala) (13). Izpolnili so tudi vprašalnik HIT-6 (Headache impact test) (14).

V anketi so merili tudi parametre življenjskega sloga, kot je na primer zaposlenost. Navedli so podatke o uporabi zdravil, na primer o pogostosti jemanja analgetikov in triptanov. V raziskavi so ugotavljali število zadovoljnih bolnikov, spremembo dni trajanja glavobolov glede na izhodiščno stanje, spremembo ocene intenzivnosti glavobolov po lestvici VAS glede na izhodiščno jakost, spremembo ocene po lestvici HIT-6 od izhodiščnega stanja, število bolnikov, ki so si pravilno zapomnili diagnozo v zvezi z glavobolom, soglašanje z zdravljenjem, število bolnikov, ki so v treh mesecih obiskali družinskega zdravnika, in število obiskov pri družinskem zdravniku v zadnjih treh mesecih.

Zadovoljstvo bolnikov, ki so prejeli konzultacijo s pomočjo telemedicine, je bilo podobno kot pri skupini bolnikov, ki so bili pregledani na tradicionalni način v usmerjeni nevrološki ambulanti. Razlika ni bila statistično pomembna. Analiza je pokazala, da je več bolnikov v skupini tradicionalno obravnavanih obiskalo družinske zdravnike. Učinek zdravljenja se po treh mesecih med skupinama ni razlikoval. Tudi razlik v drugih kazalnikih ni bilo.

V raziskavi so ugotovili, da je bila večina bolnikov z neakutnim glavobolom zadovoljna s telemedicinsko konzultacijo (88%), saj bolniki v telemedicinski obravnavi niso bili manj zadovoljni kot bolniki v tradicionalni skupini. Obravnava s telemedicinsko konzultacijo ni bila manj učinkovita glede sodelovanja bolnikov in stanja glavobolov v primerjavi s tradicionalnim načinom obravnave. Sklep raziskave je bil, da je obravnava s telemedicino koristna za bolnike z neakutnimi glavoboli, saj se izboljša dostopnost do specialistov, manj je geografskih razlik, hkrati pa bolnikom ni treba potovati do specialista v oddaljene centre. Tradicionalisti ugovarjajo telemedicinski obravnavi, ker naj bi tak pristop motil odnos med zdravnikom in bolnikom ter oslabil medicinsko oskrbo v ruralnih področjih. Učinek telemedicine pomeni tudi prerazporeditev nevroloških preiskav od nevrologov k družinskim zdravnikom (6).

MULTIDISCIPLINARNO ZDRAVLJENJE KRONIČNIH IN REZISTENTNIH GLAVOBOLOV

Strokovnjaki za glavobol večinoma soglašajo, da ima multidisciplinarno zdravljenje (MDZ) pri obravnavi kroničnih in refraktornih glavobolov prednosti, saj dosega boljše rezultate. Vendar o vrstah specialnosti, ki naj bi predstavljale kohezivno skupino MDZ, še vedno razpravljajo. Multidisciplinarni model oskrbe je opredeljen kot obseg zdravstvenih delavcev, ki delajo neodvisno, vendar na usklajen način za izboljšanje izidov zdravljenja, zlasti kroničnih bolezni (15).

Danes je na voljo malo kliničnih podatkov o optimalni sestavi MDT. Praktičen bi lahko bil stopenjski pristop z dvema ali tremi stopnjami obravnave. Prvo stopnjo naj bi predstavljal specialist za glavobol, če bolnik še nima prave diagnoze. V zdravljenju se vključita v prvi stopnji fizikalna (FT) in delovna terapija (DT). Klinična psihologija se vključi v drugi stopnji, tretja stopnja pa lahko vključuje nevrokirurgijo in obvladovanje bolečin, če obstaja indikacija za nevrostimulacijo ali druge posege. Za ekipo MDT je pomembno, da že na začetku ugotovi ne le skupne ukrepe za dober izid, temveč tudi specifične ukrepe, ki so značilni za vsako komponento MDT. Na primer: za FT se odločimo, kadar imajo bolniki bolečine v vratu ali občutljivost čeljusti, klinično pa slabo držo z mišično šibkostjo in zmanjšano gibljivostjo vratne hrbtenice. Ti bolniki so si sposobni pomagati sami, seveda pa imajo lahko koristi od pomoči FT z načrtovanjem rednega vadbenega programa. Bolnika napotimo na DT, ko potrebuje spremembo dejavnikov življenjskega sloga, oziroma spremembo dnevnih aktivnosti in navad, ki vplivajo na glavobol ter njegovo intenzivnost, ali kadar ima težave pri vključevanju v dejavnosti vsakdanjega življenja (15). Stopenjski način obravnave bolnikov s kroničnim ali refraktornim glavobolom bi bil koristen tudi pri obravnavi bolnikov s pomočjo telemedicine.

TELEGLAVOBOL – PERSPEKTIVA V SLOVENIJI

Tim za obravnavo glavobolov na daljavo s pomočjo telemedicine – TeleGlavobol – sestavljajo nevrologi z znanjem, usmerjenim v problematiko glavobola, diplomirane medicinske sestre (DMS) oz. diplomirani zdravstveniki (DZ) (DMS/DZ) s posebnim znanjem, usmerjenim v obravnavo bolnikov z neakutnimi glavoboli (»headache nurse«), fizioterapevt, klinični psiholog, administrator in informatik. Organizacijsko delo, kot so urejanje terminov telemedicinskih pregledov, izobraževanje bolnikov in svetovanje ter pregledovanje podatkov v elektronskem dnevniku glavobola, opravi DMS/DZ. Vloga fizioterapevta je predvsem v učenju sprostitvenih tehnik in drugih nefarmakoloških strategij za uspešno obvladovanje glavobola na daljavo. Klinični psiholog je ključnega pomena pri diagnostiki anksiozno-depresivnih motenj in vedenjsko-kognitivnega zdravljenja, kadar ugotovi psihogeno komponento vzroka kronifikacije glavobola. Klinični psiholog ima, poleg nevrologa, pomembno vlogo tudi pri premagovanju in zdravljenju glavobolov zaradi čezmernega uživanja analgetikov. Informatik skrbi za tehnično

podporo strojne in programske opreme, zlasti pri vzpostavitvi programov za aplikacijo podatkov, videokonference, prenos slikovnega materiala in izvidov, vzpostavitev ter skrb za informacijsko podporo registra bolnikov s kroničnim glavobolom in usposabljanje tako tima za TeleGlavobol kot bolnikov, medtem ko administrator skrbi za statistično obdelavo podatkov ter vodenje registra bolnikov z neakutnimi glavobolom in sodeluje pri pripravi poročil o delovanju centra za TeleGlavobol.

Nevrolog ima v sistemu TeleGlavobol na voljo dovolj časa za obravnavo bolnikov, kar je odvisno tudi od števila in frekvence pregledov. S pomočjo telekonzultacije bolnikov z neakutnimi glavoboli, vključno z anamnezo, kliničnim pregledom in preučitvijo izvidov, nevrolog postavi delovno diagnozo, ki jo s spremljanjem bolnikov potrdi ali ovrže, ter izdelava načrt morebitne dodatne diagnostike in zdravljenja, tako farmakološkega kot nefarmakološkega. Po vsaki obravnavi zdravnik napiše izvid z bistvenimi navodili, ki je hitro dostopen bolnikom oz. njihovemu napotnemu zdravniku. Pri obravnavi v sistemu TeleGlavobol lahko zdravnik konzultant napiše tudi elektronski recept in/ali napotnico. Če bi se izkazalo za koristno, bi kasneje, ko bi sistem postal utečen, lahko neposredno svetoval tudi družinskim zdravnikom.

Ne gre pozabiti na pomen nenehnega izobraževanja in spodbujanja bolnikov k čim manjši porabi analgetikov ter k upoštevanju preventivnega, tudi nefarmakološkega zdravljenja, ki ju omogoča sistem TeleGlavobola. Zelo pomembno je postaviti jasne indikacije, katerim bolnikom z neakutnimi glavoboli je telemedicinski sistem namenjen. Ob implementaciji mreže TeleGlavobola bo ključna in nujna tudi rešitev financiranja vzpostavitve sistema ter obračunavanja in plačila storitev v okviru obstoječe ureditve v Sloveniji.

Tehnične značilnosti sistema TeleGlavobol

Kot kažejo izkušnje iz tujine, zlasti Norveške (6), je mogoče obstoječe telemedicinske rešitve uporabiti tudi pri obravnavi bolnikov z neakutnimi glavoboli. V slovenskem okolju je utečeno delovanje mreže TeleKap, ki deluje že četrto leto. Tehnične rešitve, ki jih uporabljamo v mreži TeleKap, bi lahko z določenimi prilagoditvami uporabili tudi pri porajajočem se sistemu obravnave glavobolov na daljavo (16).

V osnovi bi moral sistem zagotavljati dvosmerno videokonferenčno in avdio komunikacijo med nevrologom ter bolnikom, ki omogoča enako kakovosten pogovor med njima in usmerjen nevrološki pregled kot pri običajni, tradicionalni ambulantni obravnavi. Da je to možno doseči, kažejo zgledi iz Skandinavije (6).

Tehnična rešitev, ki jo uporabljamo v mreži TeleKap, je za namene TeleGlavobola verjetno preveč sofisticirana in predvsem predraga, saj bi morali videokonferenčno opremo namestiti na točkah, kjer bi bolniki vstopali v sistem. To bi sicer lahko bili zdravstveni domovi, kamor bolniki gravitirajo, a

bi se najverjetneje kmalu izkazalo, da je teh vstopnih točk preveč, zaradi česar lahko upravičeno pričakujemo, da sistem finančno ne bi bil vzdržen.

Precej cenejši in bolnikom prijaznejši način bi bil verjetno ta, da bi lahko bolniki s svojega doma ali delovnega mesta neposredno vstopali v videokonferenčno obravnavo z usmerjenim nevrologom, ki bi imel za konzultacije na voljo točno določene termine, tako v dopoldanskem kot v popoldanskem času. Tu bi lahko uporabili preprostejše tehnične rešitve, ki so razširjene v današnjem času, npr. osnovo sistema Skype ali Viber, ki sta, kot je vsem znano, dostopna tudi na tablicah in pametnih telefonih. Pri tem bi morali poiskati zadovoljivo tehnično rešitev zaupnosti prenosa podatkov na daljavo v obeh smereh, kar sicer v mreži TeleKap zagotavlja vključenost vseh procesov v omrežje Z-NET Ministrstva za zdravje Republike Slovenije. Po naših trenutnih izkušnjah, še zlasti za osebe, ki ga le poredko uporabljajo, je sistem TeleKap dokaj neprijazen in prezapleten za bolnike. Glede na to, da danes obstajajo že razvite aplikacije za individualno bančno poslovanje preko računalnikov, tablic in pametnih telefonov, ta segment ne bi smel predstavljati večjih problemov.

Dnevnik glavobola

Za obravnavo bolnikov s kroničnim glavobolom je ključnega pomena dnevnik glavobola, kamor bolnik vnaša vsa opazovanja v zvezi s svojim glavobolom in pridruženimi simptomi (17). Za naše okolje bi bilo treba razviti ali le prilagoditi elektronske dnevnike glavobola, ki jih v tujini že uporabljajo in o koristih katerih že poročajo (18). To omogoča dober vpogled v pojavljanje in značilnosti glavobola skozi čas, hkrati pa predstavlja najbolj natančno komunikacijo med bolnikom ter nevrologom, saj se podatki vnašajo sproti. Na ta način se izognemo tudi temu, da bolniki pri običajnem poročanju o svojih težavah pri specialističnem ambulantnem pregledu marsikdaj pozabijo podati pomembne informacije. Vanje bi bolniki lahko preko pametnega telefona in drugih elektronskih medijev vnašali ključne podatke o svojem glavobolu, stranskih učinkih zdravil in drugih težavah v zvezi z življenjem z glavobolom. Podatki bi se po varnih povezavah prenašali neposredno v center za TeleGlavobol. Na podlagi tako pridobljenih podatkov bi lahko nevrolog in DMS/DZ bolnikom hitro ter optimalno svetovali pri obvladovanju njihovih glavobolov, brez kalvarije prebijanja preko dolgih čakalnih vrst, ki nas v tem trenutku pestijo v Sloveniji, in brez potovanja bolnikov iz ruralnih predelov države v centre z usmerjenimi nevrologi. S tem bi prihranili ne samo pri potnih stroških in številu pregledov v specialističnih nevroloških ambulantah, temveč tudi pri številu izgubljenih delovnih dni zaradi potovanja na pregled.

SKLEP

Glavobol je razširjen simptom, ki ga je in bo izkusila večina ljudi. Seznam diferencialnih diagnoz glavobolov je povsod po svetu eden najdaljših v

medicini. Na srečo pa so sekundarni glavoboli zaradi morfoloških možganskih okvar redki. Tudi pri nas se zdravniki redno soočamo z vprašanjem, ali je treba opraviti slikovno diagnostiko možganov, da bi potrdili ali ovrgli diagnozo sekundarnega glavobola. Poleg tega so mnogi bolniki prestrašeni, da trpijo zaradi možganskega tumorja, zato zahtevajo slikovno diagnostiko. Zdravniki se vse pogosteje zatekamo v defenzivno medicino. Za odgovorno klinično in ekonomsko odločitev je pomembno, da zdravniki razlikujemo med primarnimi glavoboli brez možganske okvare ter sekundarnimi glavoboli, ki so povezani s patologijo možganov. Kljub našemu vedenju, da bodo v večini primerov, ko bolnikom z glavobolom opravimo slikovne preiskave ali drugo diagnostiko, rezultati preiskav negativni, še zlasti kadar v kliničnem statusu ne najdemo nobenih nevroloških znakov, se nikakor ne moremo izviti iz krempljev defenzivne medicine. Zato si moramo s pomočjo usmerjene anamneze in kliničnega pregleda ter z uporabo smernic za glavobol v klinični praksi prizadevati za prepoznavanje opozorilnih znakov za sekundarne vzroke glavobolov.

Trenutna zdravstvena oskrba bolnikov z neakutnimi glavoboli v Sloveniji ni zadovoljiva, kar se kaže v ekstremno dolgih čakalnih vrstah, ki vsako leto vztrajno naraščajo. Sedanji sistem zahteva, da bolniki potujejo na zdravljenje k specialistom nevrologom v zvezi s svojimi težavami v oddaljene bolnišnice, kjer lahko pridejo do obravnave pri redkih nevrologih, usmerjenih v obravnavo glavobolov, pa še to morda le enkrat letno. Kot je v Sloveniji dokazal sistem TeleKap, lahko uporaba telemedicinske tehnologije odpravi napako našega sistema, tako da pacientom omogoči kontakt z navideznim nevrologom preko telemedicine. Prihodnost našega prizadevanja v dobrobit bolnikom z neakutnimi glavoboli bo podobna sistemu TeleKap, ob upoštevanju Müllerjevega (6) modela pa bo implementacija TeleGlavobola preprostejša.

Le z novim pristopom obravnave bolnikov z neakutnimi glavoboli bomo lahko razširili možnosti zdravljenja pri usmerjenih nevrologih z namenom, da bo lahko vsakdo z neakutnim glavobolom z indikacijo za telemedicinsko obravnavo kjer koli v Sloveniji prejel ustrezno nevrološko oskrbo.

LITERATURA

1. Bekkelund SI, Albretsen C. Evaluation of referrals from general practice to a neurological department. *Fam Pract.* 2002; 19: 297–9.
2. Mafi JN, Edwards ST, Pedersen NP, et al. Trends in the ambulatory management of headache: Analysis of NAMCS and NHAMCS data 1999-2010. *J Gen Intern Med.* 2015; 30: 548–55.
3. Minen M, Shome A, Halpern A, et al. A Migraine Management Training Program for Primary Care Providers: An Overview of a Survey and Pilot Study Findings, Lessons Learned, and Considerations for Further Research. *Headache.* 2016; 56 (4): 725–40.
4. The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition (beta version). *Cephalalgia.* 2013; 33: 629–808.

5. Detsky ME, McDonald DR, Baerlocher MO, et al. Does this patient with headache have a migraine or need neuroimaging? *JAMA*. 2006; 296: 1274–83.
6. Müller KI, Alstadhaug KB, Bekkelund SI. A randomized trial of telemedicine efficacy and safety for nonacute headaches. *Neurology*. 2017; 89 (2): 153–6228.
7. You JJ, Gladstone J, Symons S, et al. Patterns of care and outcomes after computed tomography scans for headache. *Am J Med*. 2011; 124: 58–63.e51.
8. Evans R. Diagnostic testing for the evaluation of headaches. *Neurol Clin*. 1996; 14: 1–26.
9. Müller KI, Alstadhaug KB, Bekkelund SI. Acceptability, Feasibility, and Cost of Telemedicine for Nonacute Headaches: A Randomized Study Comparing Video and Traditional Consultations. *J Med Internet Res*. 2016; 18 (5): e140.
10. Zupan M, Žvan B. Analiza podatkov bolnikov z možgansko kapjo, obravnavanih v mreži TeleKap. V: Žvan B, Zupan M, Zaletel M, ur. Akutna možganska kap XI: zbornik poglavij strokovnega srečanja in učbenik za zdravnike, zdravstvene delavce in študente Medicinske in Zdravstvene fakultete [USB-stick]. Ljubljana: Društvo za preprečevanje možganskih in žilnih bolezni, 2017: 81–96.
11. Lipton RB, Scher AI, Steiner TJ, et al. Patterns of health care utilization for migraine in England and in the United States. *Neurology* 2003; 60: 441–8.
12. Pereira-Monteiro J, Wysocka-Bakowska MM, Katsarava Z, et al. Guidelines for telematic second opinion consultation on headaches in Europe: On behalf of the European Headache Federation (EHF). *J Headache Pain*. 2010; 11: 345–8.
13. Lundqvist C, Benth JS, Grande RB, et al. A vertical VAS is a valid instrument for monitoring headache pain intensity. *Cephalalgia*. 2009; 29: 1034–41.
14. Kosinski M, Bayliss MS, Bjorner JB, et al. A six-item short-form survey for measuring headache impact: the HIT-6. *Qual Life Res*. 2003; 12: 963–74.
15. Sahai-Srivastava S, Sigman E, Uyeshiro Simon A, et al. Multidisciplinary Team Treatment Approaches to Chronic Daily Headaches. *Headache*. 2017: 1–10 [cited 2017. March 12]. Dosegljivo na: <https://sci-hub.tw/10.1111/head.13118>.
16. Žvan B. Republiška mreža TeleKap – predstavitev dosedanjih rezultatov in vizija. V: Zvan B, Zaletel M, ur. Akutna možganska kap X: zbornik jubilejnega, desetega strokovnega srečanja [CD-ROM]. Ljubljana: Društvo za preprečevanje možganskih in žilnih bolezni, 2015: 23–36.
17. Greenhalgh T, Morris L, Wyatt JC, et al. Introducing a nationally shared electronic patient record: case study comparison of Scotland, England, Wales and Northern Ireland. *Int J Med Inform* 2013; 82: e125–e38.
18. Franco G, Delussi M, Sciriuicchio V, et al. The use of electronic pain diaries via telemedicine for managing chronic pain. *J Headache Pain*. 2015; 16 (Suppl 1): A190. (Abstract).

PROPHYLACTIC TREATMENT OF MIGRAINE – CASE REPORTS

PREVETIVNO ZDRAVLJENJE MIGRENE – KLINIČNI PRIMERI

Vlasta Vuković Cvetković

SUMMARY

Chronic migraine (CM) develops as a complication of episodic migraine after a period of increasing frequency over months or years. CM is severely disabling and difficult to manage as affected patients have a substantial number of headaches per month and more co-morbid diseases. There are several groups of medications that have been proven to be effective as preventive agents and are used in migraine prophylaxis. These include several anticonvulsants, β -blockers, ACE inhibitors and ARBs, calcium channel antagonists, tricyclic antidepressants, and recently Botulinum toxin. The *aims of prophylactic therapy are* to reduce attack frequency, severity, and duration, to improve responsiveness to treatment of acute attacks and to improve function and quality of life. Several case reports with chronic migraine patients are presented and discussed.

Keywords: chronic migraine, migraine prophylactic treatment

POVZETEK

Kronična migrena se razvije kot zaplet epizodne migrene po večmesečnem ali večletnem obdobju naraščajoče frekvence migrenskih napadov. Kronična migrena močno onemogoča in jo je težko obvladovati, saj imajo prizadeti bolniki vse večje število glavobolov na mesec, združenih z več sočasnimi boleznimi. Obstaja več skupin zdravil, za katera se je izkazalo, da učinkujejo preventivno, in jih zato uporabljamo pri profilaksi migrene. Te vključujejo več vrst antikonvulzivov, zaviralcev β -adrenergičnih receptorjev, zaviralcev angiotenzinskih receptorjev (ACE) in zaviralcev aldosteronskih receptorjev (ARB), antagonistov kalcijevih kanalov, tricikličnih antidepresivov ter od nedavnega tudi toksin botulina. *Cilji profilaktičnega zdravljenja so* zmanjšanje pogostosti, resnosti in trajanja napadov. S tem bi dosegli boljšo odzivnost na zdravljenje akutnih napadov in izboljšanje kakovosti življenja. V prispevku predstavljamo in razpravljamo o primerih bolnikov s kronično migreno.

Ključne besede: kronična migrena, profilaktično zdravljenje migrene

INTRODUCTION

Migraine is a common neurologic disorder that results in a spectrum of disability: approximately $\frac{3}{4}$ of migraine sufferers have a reduced ability



to function during attacks with more than a half of them reporting severe disability or need for bed rest. Migraine causes significant burden for both, individual and society. Calculations of direct costs generally include physician visits, emergency department treatment, inpatient care, and pharmacotherapy. Indirect costs include lost working days and reduced performance at work. It is estimated that two-thirds of the financial burden is linked to indirect costs (1, 2).

Chronic migraine develops as a complication of episodic migraine after a period of increasing frequency over months or years, often in insufficiently treated individuals. The prevalence is in the range of 0.2–5.1% (3). CM is associated with a number of risk factors, such as age, family history positive for headache, smoking, obesity, snoring, sleeping problems, head injury, stressful life periods, low educational level, and medication overuse (4, 5, 6).

CM is severely disabling and difficult to manage, as affected patients have a substantial number of headaches per month, more co-morbid diseases, more pain and affective disorders, greater disability and productivity loss, more consultations, more or longer hospitalizations, and higher direct costs than do those with episodic headaches (4, 5, 7, 8). Around 40% of the patients attending a specialized headache clinic, meet the criteria for chronic daily headache, 80% being women; about 60% of them suffer from chronic migraine (9). Most migraine sufferers have not been diagnosed by a physician. Therefore, many patients are lacking the medical guidance to effectively treat their migraine attacks.

MIGRAINE PREVENTION GUIDELINES

Migraine prevention guidelines recommend oral prophylactic medications or Botulinum toxin for patients with a frequent headache. Prophylactic therapy has proven to be effective when direct and indirect costs are calculated (10, 11).

Aims of prophylactic therapy are the following:

- 1) To reduce attack frequency, severity, and duration;
- 2) To improve responsiveness to treatment of acute attacks;
- 3) To improve function and quality of life.

Principles and recommendations for preventive treatment of migraine attacks are as follows:

- 1) Treatment choice depends on the frequency and severity of attacks, and comorbidity.
- 2) The pro and cons for a particular treatment should be discussed with the patient as well as the possible adverse events.
- 3) Realistic information about the expected benefits and goals of the therapy and the expected time span to achieve the expected effect should be given

to the patient. It is generally accepted that a good response to prophylactic therapy is at least a 50% reduction in the frequency or severity of migraine attacks

- 4) Therapy should be initiated with medications that have the highest level of evidence-based efficacy and with the lowest effective dose of the drug, possibly as monotherapy. The dosage should be increased slowly until clinical benefits are achieved or until adverse events occur.
- 5) The patients should be aware that initial side effects can subside after the continued therapy, thus premature discontinuation of a potentially effective drug should be discouraged.
- 6) Each medication should be given an adequate trial; at least 2 to 3 months to see if it will achieve a clinical benefit. Therapeutic failure with one medication does not necessarily preclude the potential for benefit with another medication from the same group.
- 7) The use of a long-acting formulation may improve compliance.

Randomized controlled studies have shown evidence for the efficacy of various medications in migraine prophylaxis. The choice of prophylactic medication should be individualized according to the potential efficacy and side effect profile of the medication, as well as the presence of any associated comorbid medical conditions or medication interactions.

There are several groups of medications that have been proven to be effective as preventive agents and are used in migraine prophylaxis. These include several anticonvulsants, β -blockers, ACE inhibitors and ARBs, calcium channel antagonists, tricyclic antidepressants, and recently Botulinum toxin (12–17).

A recent study examined oral migraine preventive medication treatment patterns by evaluating medication persistence, switching, and re-initiation in patients with chronic migraine. The results showed that persistence to oral migraine preventive medication is poor at six months and declines further by 12 months and that switching between medications is common (18).

Beta blockers

Effective beta blockers in migraine prophylaxis are considered **propranolol**, **atenolol**, and **metoprolol** (19). **Metoprolol** has short half-life. Doses range from 100 mg to 200 mg per day, long-acting preparation may be given once a day.

Angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitors and Angiotensin II Receptor Blockers (ARBs)

Angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitors and ARBs have migraine prophylactic effect similar to that of some currently used medications. **Lisinopril**

or **candesartan** can be recommended as second-line agents, particularly in patients with other indications for ACE inhibitor or ARB therapy (20).

Antidepressants

Amitriptyline is the only anti-depressant with fairly consistent support for efficacy in migraine prevention. Placebo controlled trials found amitriptyline significantly better than placebo at reducing headache index or frequency (21).

Calcium channel antagonists

Among all the available drugs of this class, **flunarizine** was the most effective drug, showing no significant differences when compared with beta blockers (22). The recommended dose of flunarizine is 5–10 mg a day.

Serotonin antagonists

Controlled and uncontrolled studies have shown that **pizotifen** is beneficial in 40–79% of patients. The recommended dose is 0.5–1 mg 1–3 times daily by titration (23).

Anticonvulsants

Anticonvulsant medication is recommended for migraine prevention based on placebo-controlled double blind trials. The majority of these trials refer to **valproate** and **topiramate**, and show that these drugs are effective and well tolerated in migraine prevention and are suitable for first-line clinical use. For the rest of the antiepileptic drugs, no data from controlled trials are available (24, 25).

Studies with **divalproex sodium** and **sodium valproate** provided strong and consistent support for the efficacy (26, 27). Starting dose is 250–500 mg in divided doses, the dose is slightly increased usually up to 1000–1500 mg daily.

Topiramate is generally safe and reasonably well tolerated for prevention of migraine in adults in a range 50–200 mg (28, 29).

Lamotrigine showed less efficacy in comparison to topiramate and in preventing migraine without aura, whereas it was efficacious in prevention of high frequency migraine attacks with aura (30, 31).

Botulinum toxin

Botulinum toxin significantly reduces the frequency, severity and disability associated with migraine headaches; efficacy was good and consistent throughout the studies. The results of PREEMPT 2 demonstrate that onabotulinumtoxinA is effective for prophylaxis of headache in adults with chronic migraine. Repeated onabotulinumtoxinA treatments were safe and well tolerated (32).

OnabotulinumtoxinA and topiramate demonstrated similar efficacy for subjects with CM. Overall, the results were statistically significant within groups but not between groups (33, 34).

CASE REPORTS

- 1) 23-year-old healthy woman has suffered from migraine with aura since she was 12 years old. Episodic attacks developed into chronic migraine. She suffered from daily migraine attacks, half of them were with aura. Lamotrigine was introduced, and the dose was increased to 400 mg daily, which reduced the number of auras to 2–3 per month. Botulinum toxin was added, which reduced the attacks to 8 per month, 2–3 of them with aura.
- 2) 37-year-old healthy woman has suffered from migraine since she was 20 years old. She had 12 migraines per month and treated them with imigran 50 mg. Metoprolol 100 mg was associated with side effects (fatigue, dizziness). Candesartan 32 mg (the highest recommended dosage) reduced the attacks to 3–4 per month. The acute therapy was switched to rizatriptan, which further alleviated her acute attacks.
- 3) 48-year-old woman, treated for hypertension with propranolol 80 mg daily, had no reduction of her monthly 8–9 migraines. The therapy was switched to lisinopril 20 mg, which reduced migraines to 5–6 per month.
- 4) 52-year-old healthy woman with 15–18 migraines per month, tried metoprolol, candesartan, topiramate, amitriptyline, and flunarizine with no effect or with intolerable side effects. Botulinum toxin after PREEMPT study reduced her migraines to 4–7 per month. The effect of Botulinum toxin lasts 2.5 months.
- 5) 44-year-old man, manager with a lot of stress, otherwise healthy, had daily tension-type headache and 6–8 migraines per month. Amitriptyline 70 mg daily reduced the daily background headache to approx. 2 per week, and migraine intensity from severe to mild- moderate. The frequency of migraines remained the same.
- 6) 24-year-old healthy woman suffers from 12 migraine attacks per month. For the past 2 years, every approx. 3rd month she was hospitalized because of severe abdominal pains, nausea, and vomiting lasting from 4–7 days. All gastrointestinal examinations were normal, and she was given a diagnosis of abdominal migraine. Metoprolol 200 mg had no effect on migraines,

neither candesartan. Topiramate 100 mg (she could not tolerate a higher doses), reduced the migraines to 7–8 per month, attacks were milder. She stopped having abdominal migraine attacks.

REFERENCES

1. Stovner LJ, Hagen K, Jensen R, et al. The global burden of headache: a documentation of headache prevalence and disability worldwide. *Cephalalgia*. 2007; 27: 193–210.
2. Edmeads J, Mackell JA. The economic impact of migraine: an analysis of direct and indirect costs. *Headache*. 2002; 42: 501–9.
3. Natoli JL, Manack A, Dean B, et al. Global prevalence of chronic migraine: a systematic review. *Cephalalgia*. 2010; 30: 599–609.
4. Lipton RB. Chronic migraine, classification, differential diagnosis, and epidemiology. *Headache*. 2011;51 (Suppl 2): 77–83.
5. Ferrari A, Leone S, Vergoni AV. Similarities and differences between chronic migraine and episodic migraine. *Headache*. 2007; 47: 65–72.
6. Wiendels NJ, Knuistingh Neven A, Rosendaal FR, et al. Chronic frequent headache in the general population: prevalence and associated factors. *Cephalalgia*. 2006; 26: 1434–42.
7. Buse D, Manack A, Serrano D, et al. Headache impact of chronic and episodic migraine: results from the American Migraine Prevalence and Prevention study. *Headache*. 2012; 52: 3–17.
8. Lantéri-Minet M, Duru G, Mudge M, et al. Quality of life impairment, disability and economic burden associated with chronic daily headache, focusing on chronic migraine with or without medication overuse: a systematic review. *Cephalalgia*. 2011; 31: 837–50.
9. Pascual J, Colás R, Castillo J. Epidemiology of chronic daily headache. *Curr Pain Headache Rep*. 2001; 5: 529–36.
10. Láinez MJ. The effect of migraine prophylaxis on migraine-related resource use and productivity. *CNS Drugs*. 2009; 23: 727–38.
11. 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.
12. 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.
13. Vikelis M, Rapoport AM. Role of antiepileptic drugs as preventive agents for migraine. *CNS Drugs*. 2010; 24: 21–33.
14. 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.
15. 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.
16. Bagnato F, Good J. The Use of Antiepileptics in Migraine Prophylaxis. *Headache*. 2016; 56: 603–15.
17. 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: 66.
18. 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.
19. 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.

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. 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: 1022–1031.
22. Diamond S, Freitag FG. A double blind trial of flunarizine in migraine prophylaxis. *Headache*. 1993; 4: 169–72.
23. 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.
24. Vikelis M, Rapoport AM. Role of antiepileptic drugs as preventive agents for migraine. *CNS Drugs*. 2010; 24: 21–33.
25. Mulleners WM, McCrory DC, Linde M. Antiepileptics in migraine prophylaxis: an updated Cochrane review. *Cephalalgia*. 2015; 35: 51–62.
26. Hering R, Kuritzky A. Sodium valproate in the prophylactic treatment of migraine: a double-blind study versus placebo. *Cephalalgia*. 1992; 12: 81–4.
27. Klapper JA. Divalproex sodium in migraine prophylaxis: a dose controlled study. *Cephalalgia*. 1997; 17: 103–8.
28. 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.
29. Afshari D, Rafizadeh S, Rezaei M. A comparative study of the effects of lowdose topiramate versus sodium valproate in migraine prophylaxis. *Int J Neurosci*. 2012; 122: 60–8.
30. Steiner TJ, Findley LJ, Yuen AW. Lamotrigine versus placebo in the prophylaxis of migraine with and without aura. *Cephalalgia*. 1997; 17: 109–12.
31. Gupta P, Singh S, Goyal V, et al. Low-dose topiramate versus lamotrigine in migraine prophylaxis (the Lotolamp study). *Headache*. 2007; 47: 402–12.
32. Diener HC, Dodick DW, Aurora SK. OnabotulinumtoxinA for treatment of chronic migraine: results from the double-blind, randomized, placebo-controlled phase of the PREEMPT 2 trial. *Cephalalgia*. 2010; 30: 804–14.
33. Cady RK, Schreiber CP, Porter JA, et al. A multi-center double-blind pilot comparison of onabotulinumtoxinA and topiramate for the prophylactic treatment of chronic migraine. *Headache*. 2011; 51: 21–32.
34. Jackson JL, Kuriyama A, Hayashino Y. Botulinum toxin A for prophylactic treatment of migraine and tension headaches in adults: a meta-analysis. *JAMA*. 2012; 25: 1736–45.

BIOPSIHOSOCIALNI PRISTOP PRI OBRAVNAVI MIGRENE – KLINIČNI PRIMER

BIOPSYCHOSOCIAL MANAGEMENT OF MIGRAINE – CASE REPORT

Marjan Zaletel, Matjaž Popit

POVZETEK

Biopsihosocialni model obravnave glavobola nudi popolnejšo predstavo, kateri psihosocialni in biološki dejavniki vplivajo na nastanek, potek ter posledice bolezni. Upošteva večsmerno povezavo med telesnimi, psihološkimi in socialnimi odzivi posameznikov, ki lahko privedejo do kroničnega poteka glavobola. Vedno več je znanega o nevrofiziološkem delovanju možganskih struktur, ki vplivajo na nastanek glavobola. Pozornost se usmerja v delovanje limbično-diencefalnih struktur in nadzorne vloge možganske skorje. Subkortikalne strukture imajo močan vpliv na sistem za zaviranje bolečine v možganskem deblu, ki uravnava aktivnost trigeminocervikalnega sistema. Prekomerna aktivnost trigeminocervikalnega sistema povzroči spremembo aktivnost znotrajlobanjskih arterij v možganskih ovojnicah. Pomembno vlogo ima peptid v zvezi z genom za kalcitonin (CGRP). Psihosocialni dejavniki delujejo preko limbično-diencefalnih struktur in spremenijo njihovo stanje. Socialne situacije povzročajo stresna stanja, ki lahko povzročijo ali poslabšajo glavobol. Socialni procesi vključevanja in izključevanja so ključni za počutje posameznika. Psihološki odzivi so povezani s kognitivnim procesiranjem, ki vključuje presojo in prepričanja o glavobolu. Pomemben del igra nadzor prepričanja, ki je lahko notranji in zunanji. Pomembno je prepričanje o somoučinkovitosti. Od čustvenih stanj je pomembno prepoznati anksiozo, depresijo in jezo. V tem primeru je zdravljenje usmerjeno v obvladovanje socialnih situacij in stresa s kognitivnimi procesi. Prav tako je pomembno zdraviti čustvene motnje. Pri zdravljenju migrene, še posebno kronične migrene, je nujno združevati farmakološko zdravljenje, ki obsega akutno in preventivno zdravljenje ter komplementarne tehnike, kot so akupunktura in zdravljenje oziroma spreminjanje psihosocialnih stanj.

Ključne besede: biopsihosocialni pristop, kronična migrena, migrena, psihosocialni dejavniki

SUMMARY

Biopsychosocial model of headache treatment offers a more complete perception of which psychosocial and biological factors affect the onset, course, and consequences of the disease. It takes into account the multidimensional connection between the physical, psychological, and social responses of individuals in whom may lead to chronic headache. More and more is known about the neurophysiological functioning of brain structures that influence



the onset of a headache. Attention is paid to the functioning of the limbic-diencephalic structures and the regulating activity of the cerebral cortex. Subcortical structures have a strong influence on the pain modulating system in the brainstem that in turn regulates the activity of the trigeminocervical system. Excessive activity of the trigeminocervical system causes a change in the activity of the intracranial arteries in the meninges. A peptide related to gene for calcitonin (CGRP) plays an important role. Psychosocial factors work through limbic-diencephalic structures and change their functional state. Social situations cause a state of social stress that can initiate or worsen a headache. Social integration processes of inclusion and exclusion are key to the individual's well-being. Psychological responses are related to cognitive processing, which involves judgment and belief of a headache. An important part plays the locus of control for beliefs, which can be internal and external. It is important to be convinced of the self-efficacy. Among the emotional states, it is necessary to recognize anxiety, depression, and anger. In this case, treatment is focused on managing social situations and stress management with cognitive processes. It is also important to cure emotional disturbances. In the treatment of migraine, especially chronic migraines, it is essential to combine the pharmacological treatment, which includes acute and preventive treatment, complementary techniques, such as acupuncture, and the treatment or modification of the psychosocial states.

Keywords: biopsychosocial approach, chronic migraine, migraine, psychosocial factors

UVOD

Biopsihosocialni model predstavlja večsmerno povezavo med biološkimi (fiziološkimi), psihološkimi (vedenjskimi in socialnimi (okoljskimi)) dejavniki, s katerimi pojasnjujemo bolezen oziroma stanje. Nevrologi, ki se ukvarjajo z glavoboli, so spoznali, da se njihove izkušnje ne ujemajo s pričakovanji, ki izhajajo iz biomedicinskega modela glavobola. Zato se vedno več pozornosti posveča medsebojnemu delovanju bioloških, psiholoških (kognitivni in čustveni) in socialnih procesov, ki se pojavijo pri bolniku z glavobolom. Biopsihosocialni model ne zanemari pomena bioloških dejavnikov, ampak dodaja popolnejšo predstavo o tem, kateri dejavniki vplivajo na nastanek, potek in posledice zaradi glavobola.

Razlika med boleznijo in občutkom bolezenskega je podobna kot nocicepcija in bolečina. Nocicepcija obsega draženje živcev, ki prenašajo informacijo o poškodbi tkiva do možganov. Bolečina je subjektivna zaznava, ki je posledica transdukcije, prenosa in modulacije senzoričnih informacij. Ti vhodni podatki se filtrirajo preko genetske sestave, predhodnega učenja, psihološkega stanja in sociokulturnih vplivov. Za razumevanje bolnikove zaznave in odziva na bolečino moramo upoštevati tudi medsebojno povezavo bioloških sprememb,

psihološkega statusa ter sociokulturnega konteksta. Psihosocialni dejavniki obsegajo tako čustva kot kognicijo.

FIZIOLOŠKE STRUKTURE, KI SO POVEZANE Z MIGRENO

Trigeminovaskularni sistem sestavljajo aferentni podaljški, ki izhajajo iz hrbtenjače do obrobni lobanjskožilnih struktur, to je trde možganske ovojnice in lobanjskih žil. Poleg tega te strukture prejemajo aferentne podaljške iz kavdalnega trigeminalnega jedra (TJ). V tem predelu je tudi refleksna povezava, ki poteka iz TJ do parasimpatičnih iztokov do kranialnih žil skozi zgornje salivatorno jedro. Čeprav možgani ne bolijo, trigeminalni podaljški pomenijo, da so krvne žile v trdi možganski ovojnici lahko izvor bolečine, ki jo človek izkusi kot glavobol (1). Draženje žil trde možganske ovojnice pri eksperimentalnih živalih privede do aktivacije nevronov v TJ in C1- ter C2-področju vratnega dela hrbtenjače. To področje aktivacije se imenuje trigeminocervikalni kompleks (TCK).

Talamus je ključnega pomena za centralno procesiranje in integracijo vseh nociceptivnih prilivov. Predpostavljamo, da deluje kot center za prenos za upravljanje prihajajočih senzoričnih informacij in je odvisen od številnih dejavnikov, ki modulirajo te informacije. Tako imenovani bolečinski matriks, ki zajema talamus in tudi primarno (S1) ter sekundarno (S2) somatosenzorično področje, prednjo skorjo cinguluma (ACC) in skorjo prefrontalnega režnja, je aktiven med nociceptivnim procesiranjem ter je namenjen za medsebojno vključevanje senzoričnih, čustvenih in kognitivnih odzivov na bolečino (2). Znano je, da so ostale strukture vključene v to dinamično omrežje, kar je odvisno od konteksta bolečine. Ena izmed teh struktur je tudi amigdala, ki je ključnega pomena pri čustvih in je pomembna za nastanek migrene, predvsem zaradi komorbidnih stanj, kot sta depresija in anksioza.

Talamus je med drugim povezan tudi z amigdalami, za katere je znano, da igrajo veliko vlogo pri čustvenem doživljanju bolečinskih dražljajev. Še posebej je zanimiva laterokapsularna amigdala, saj je neposredno povezana z medi dorzalnimi talamusom in procesira bolečinske dražljaje preko ascendirajočih povezav (spino-parabrahio-amigdaloidna pot) (3). Migrena je povezana z depresijo, kar poveča zaznavanje bolečine (4).

Morda je ključ za opazovanje migrene v zgodovini njeno slikanje, ki je pokazalo, da so področja možganskega debla aktivna med migrenskim napadom (5). Ta območja imajo dvosmerne povezave s trigeminovaskularnim sistemom, pa tudi z diencefaličnimi strukturami, ki so vključene v predelavo bolečine, kot sta hipotalamus in talamus. Zato so ta možganska področja v središču procesiranja bolečine in zato verjetno pomembna za patofiziologijo migrene, vendar pa se še razpravlja, kaj povzroča aktivacijo možganskega debla. Je aktivacija lahko nekaj, kar bistveno poganja migreno, ali pa je posledica aktivacije trigeminovaskularnih poti, ki so priključene v tem predelu možganov? Videti

je, da descendentna modulacija spinalnih odzivov, ki je posledica delovanja možganskega debla, zagotavlja tako facilitatorne vplive, ki prispevajo h kronični bolečini, kot zaviralne vplive (analgetični učinki) preko supraspinalne stimulacije na nociceptivno obdelavo (6).

Študije, ki bi nam izboljšale razumevanje modulacije trigeminovaskularne nocicepcije s strani možganskega debla, hipotalamičnih in talamičnih jeder ter ki bi pokazale, katere plasti skorje so udeležene pri simptomih migrene, bodo ključne, še posebej zaradi razvoja novih preventivnih zdravil. Nazadnje, zanašanje na transgenske in molekularne tehnologije bo dalo poudarek raziskovanju na miših in bo izboljšalo celostno opazovanje vedenja pri trigeminovaskularni aktivaciji. To bo izboljšalo naše razumevanje simptomov teh težkih, pogostih motenj, ki so tako drage za človeka in njegovo zdravje.

SOCIALNI DEJAVNIKI

Ljudje smo po naravi socialna bitja in imamo temeljno potrebo ter željo, da ohranimo pozitivne socialne povezave. Vzdrževanje pozitivnih socialnih socialni vezi velja za osnovno koristno spoznanje. Socialne povezave nudijo skrbeče okolje, ki podpira posameznika (v čustvenem in telesnem pomenu) in pospešujejo občutek socialne vključenosti. Vodijo do ustvarjalnega uspeha in učinka posameznika. Vsa dejanja, ki rušijo oziroma ogrožajo socialne povezave z drugimi ljudmi, povzročijo pri posamezniku socialni stres (7).

Socialni stres je tisti stres, ki izhaja iz posameznikovih odnosov oziroma povezav z drugimi ljudmi in družbenega okolja na splošno. Po konceptu ocenjevanja čustev se stres pojavi, ko posameznik oceni situacijo kot osebno pomembno in zazna, da ni zmožen obvladovati ter reševati specifične situacije. V praksi ni nujno, da doživimo oziroma izkusimo tak ogrožajoči dogodek, dovolj je že grožnja takega dogodka. Raziskovalci so opredelili socialni stres in socialne stresorje na različne načine. Wadman (8) je opredelil socialni stres kot občutek neugodja in strahu, ki ga posameznik izkusi v socialni situaciji ter je povezan vedenjem ali tendenco, da se izogne potencialno stresnim socialnim situacijam. Ilfield (9) je opredelil socialne stresorje kot situacije vsakodnevnih socialnih vlog, ki so v splošnem problematične in nezaželene. Socialne stresorje so opredelili kot skupek značilnosti, situacij, epizod in vedenj, ki so povezani s psihološkimi ter telesnimi obremenitvami in napetostmi ter so socialne narave (10). Imamo tri glave kategorije socialnih stresorjev. Življenjski dogodki so opredeljeni kot nenadne, hude življenjske spremembe, ki terjajo hitro prilagoditev, kot sta na primer nenadna poškodba ter spolni napad. Kronični stres je opredeljen kot stalni dogodki, ki terjajo prilagoditve skozi daljši čas (ločitev, nezaposlenost). Dnevni stres je opredeljen kot manjši dogodki, ki zahtevajo prilagoditev preko dneva (nestrinjanja in drugo). Ko stres postane kroničen, posameznik izkusi čustvene, vedenjske in fiziološke spremembe, ki pomenijo večje tveganje za razvoj psihičnih motenj ter telesnih bolezni. Socialni stres obsega nizek socialni status v družbi ali določenih družbenih skupinah, govor pred ljudmi,

intervju s potencialnim delodajalcem, skrb za otroke in partnerja, grožnja s smrtjo ljubljene osebi, ločitev, dejanska smrt in diskriminacija. Socialni stres lahko izhaja iz mikrookolja (družinske povezave) in makrookolja (hierarhična družbena struktura). Je najpogostejši tip stresa, ki ga ljudje doživljamo vsakodnevno in nas prizadene bolj kot drugi tipi stresorjev (11).

PSIHOLOŠKI DEJAVNIKI

Kognitivni dejavniki

Prepričanja pri glavobolu in kognicija

Kognitivni procesi obsegajo misli, prepričanja, pripisovanja in načela, ki jih ljudje uporabljamo, ko se povezujemo z okoljem. V povezavi z migreno je vpliv kognicije opazen, ko se bolnik ukvarja z vedenjem, ki zmanjša verjetnost migrene, se drži jemanja zdravil in zna obvladovati migrenske napade. Dva tipa kognicije še posebno vplivata, in sicer nadzor prepričanj (NP) in prepričanje o samoučinkovitosti (PSU).

NP je stopnja, do katere posameznik zazna, da je dogodek pod njegovim osebnim nadzorom. Prepričanje se giblje od popolnoma notranjega tipa nadzora, kadar posameznik zazna, da je dogodek popolnoma pod njegovim nadzorom, do popolnega zunanjega tipa nadzora, kjer posameznik dogodek zaznava kot nekaj popolnoma izven njegovega nadzora. Stopnja nadzora se običajno giblje med obema skrajnostnima. Večina situacij, kjer imamo manj notranjega NP in več zunanjega NP, negativno učinkuje na razpoloženski, vedenjski in fiziološki odziv, kar je povezano z izčrpanjem noradrenalina ter povečano serotoninsko senzitivacijo (12) na dogodke. Če ostane NP nizek dlje časa, lahko posameznik dojame situacijo kot brezizhodno in se vda usodi, kar privede do čustvenih, vedenjskih in fizioloških težav.

V povezavi z glavobolom so ugotovili tri NP, ki določajo, kako posameznik zazna kontrolo začetka, poteka in posledice glavobola (13): notranji NP, zunanji naključni NP in zunanji profesionalni NP zdravstveni delavci. Pri slednjem posamezniki zaznajo, da le zdravnik in zdravila lahko nadzorujejo glavobol. Našteti NP so pri različnih bolnikih izraženi v različni stopnji. Lahko pa se pojavi tudi različna zastopanost pri istem posamezniku. Raziskave so pokazale, da je visok notranji NP povezan z boljšim izhodom pri glavobolu in manj onesposobljenosti (14). Bolniki, ki imajo nizek NP, imajo slabše vedenje, ki zmanjšuje verjetnost migrenskega napada oziroma uravnavanje sprožilnih dejavnikov, zmanjšanje glavobola in zmanjšanje onesposobljenosti. Bolniki z zunanjim NP imajo več depresije, ne uporabljajo strategije obvladovanja in doživljajo več onesposobljenosti v zvezi z glavobolom. Bolniki, ki imajo zunanji NP vezan na zdravstvene delavce, poročajo o visoki stopnji porabe zdravil (15). Slednji imajo večje tveganje za glavobol zaradi prekomernega jemanja zdravil. Torej sta za optimalni izhod pomembna visok notranji NP in nizek zunanji NP.

Prepričanje o samoučinkovitosti (PSU)

PSU se nanaša na prepričanje posameznika, da lahko učinkovito sodeluje pri ustvarjanju zelenega izhoda. PSU predstavlja vedenje, s katerim posameznik sodeluje in je specifično za določeno situacijo. PSU se med ljudmi in situacijami razlikuje. Lahko jih spreminjamo v skladu z uspešnimi ali neuspešnimi izkušnjami (16). PSU vpliva na to, kako posameznik obvladuje glavobol in onesposobljenost. Bolniki imajo namreč PSU za obvladovanje sprožilnih dejavnikov, izvajanje načina zdravljenja in obvladovanje bolečine. Visok PSU je povezan z manj nihanji razpoloženja in manj občutki tesnobe. Nizek PSU poveča avtonomno aktivnost in je napovednik onesposobljenosti zaradi glavobola (17).

Negativna čustva in čustvena stanja

Bolečina ima senzorično in čustveno komponento. Čustveni stres lahko poveča dovzetnost ljudi za bolečino, lahko sproži simptome ali deluje tako, da spremeni ojačenje oziroma zaviranje izražanja simptomov. Čustva, ki so povezana z bolečino, so praviloma neprijetna in obsegajo negativna čustva (NČ). NČ je pojem, ki je sestavljen iz treh negativnih čustev, in sicer strahu, žalosti ter jeze. Ta čustva lahko vplivajo na verjetnost posameznikove zavedne izkušnje o glavobolu, intenzitete glavobola in onesposobljenosti zaradi glavobola (18). NČ obsegajo tudi neprijetno-obrambni motivacijski sistem, ki sproži razločno stopnjo aktivacije živčevja, ki poslabša glavobol. Domnevajo, da občutek stresa lahko aktivira PAG in paraventrikularno hipotalamično jedro. Slednje lahko aktivira zgornje salivatorno jedro in trigeminovaskularni sistem. Posledica je migrenski napad. Prav tako igrata amigdala in septo-limbični sistem pomembno vlogo pri čustvih in kognitivno-čustveni modulaciji bolečine. Nevrokemično povezavo med NČ in glavobolom tvorijo motnje v nadzoru serotonina ter gama aminobuterične kisline (GABA) (19).

Anksioznost

Pogosto so bolniki z bolečino zaskrbljeni in anksiozni. To pogosto srečamo takrat, ko se bolnikovi simptomi ne pojasnijo, kot je pri kroničnih glavobolih. Anksioznost lahko opredelimo kot neprijetno stanje skrbi, strahu, nelagodja, vznemirjenja, ki je posledica občutka, da ne moremo predvideti, nadzorovati in dobiti zelenega izhoda glede na specifično situacijo. Strah lahko prispeva k izogibanju, nemotiviranosti in večji onesposobljenosti. Stres in anksioznost sta koncepta, ki sta zelo povezana. Posameznik, ki se odziva anksiozno ob izpostavitvi stresorju, bo izkusil stres, ki pa poveča anksioznost in tvori začaran krog anksioznost–stres. Občutki anksioznosti–stresa so bolj pogosti pri bolnikih, ki trpijo za glavobolom. Zmanjšanje anksioznosti je povezano z zmanjšano pojavnostjo glavobola (20). Poleg tega anksioza poveča pozornost na okolje, ker s tem bolnik želi zmanjšati pojav glavobola. Ojačano je tudi izogibalno

vedenje, ker je zmanjšanje trpljenja povezano s škodljivo stimulacijo. Anksioza je povezana s procesom presoje. Povezava je vzajemna, razmišljanje vpliva na čustveno stanje in obratno ter je tako povezano z izkušanjem bolečine (1).

Depresija

Depresija je klinični sindrom, ki ga opisujejo občutki žalosti, razočaranja in praznine ter izguba zanimanja ali uživanja v aktivnostih. To stanje se dogaja skoraj vsak dan v obdobju dveh tednov. Disforični občutki žalosti, praznine, razočaranja so zelo izraženi med bolniki z glavobolom (21). Povečana disforija poveča tveganja, da bo stres sprožil glavobol, poveča intenzivnost bolečine in ima negativno prognozo glede zdravljenja. Občutek brezizhodnosti, ki je posledica nizkega notranjega NP, nizkega PSU in povečanega pesimizma, pogosto spremlja disforične občutke in poveča onesposobljenost zaradi glavobola (22). V večini primerov je depresija reaktivna, nekateri pa poudarjajo, da je kronična bolečina oblika prikrite depresije. Pri kroničnem glavobolu ni pomembno, kaj je vzrok in kaj je posledica. Tako bolečino kot depresijo moramo zdraviti.

Jeza

Jeza je stanje, ki je neprijetno in se po intenziteti giblje od blage vznemirjenosti do intenzivnega besa kot odziv na napačno zaznavo, da je ogroženo stanje ugodja posameznika ali drugih, s katerimi se ta posameznik identificira (23). Pri izražanju jeze lahko ločimo dva načina izražanja jeze, in sicer jeza – noter in jeza – zunaj. Jeza – noter je stanje, kjer posameznik ne izraža jeze navzven, ampak se poveča njegovo notranje vznemirjenje, vzburjenost. Jeza – zunaj obsega telesna dejanja, kot je loputanje z vrati, ali verbalni odziv, kot so sarkastične pripombe. Zmožnost izražanja jeze zmanjšuje negativni učinek jeze na čustvene in telesne dejavnosti. Kljub temu ima izražanje jeze negativne posledice, ker je socialno nesprejemljivo. Posamezniki z glavobolom bolj pogosto zadržujejo jezo kot tisti brez glavobola (24). Zadrževanje jeze poveča intenzivnost bolečine in vodi k večji onesposobljenosti.

KLINIČNI PRIMER

52-letna bolnica je prišla v ambulanto za zdravljenje bolečine zaradi vsakodnevnega glavobola. Glavobole ima od mladosti. Pojavljali so se občasno. Napadi so trajali en do dva dneva. Bolečina je bila intenzivna (VAS 7–9/10) in jo je onesposobila. Telesna aktivnost je poslabšala stanje. Bolečina je bila večkrat lokalizirana po desni polovici glave, vendar se je javljalo tudi po levi polovici in po vseh glavi. Po karakterju je bila utripajoča, trgajoča. Spremljala jo je slabost, redko je bruhala. Imela je fotofobijo. Prijal je počitek v temnem in tihem prostoru. Na začetku so pomagali enostavni analgetiki,

kot so paracetamol, metamizol in naproxen. V zadnjih letih se je število glavobolov povečevalo, postajali so vsakodnevni. Ima več kot 15 glavobolnih dni. Vsaj osem dni ima glavobol značilnosti migrene s slabostjo, bruhanjem in fotofobijo. Jemlje eletriptan, ki ji še pomaga, blažje glavobole včasih lajša s paracetamolom ali metamizolom. Zaužije vsaj 6–7 tablet eletriptana na mesec in 8–10 tablet enostavnega analgetika. V profilaktičnem zdravljenju je poskusila z amitriptilinom in topiramatom. Po njima je imela težave s spominom in koncentracijo. Propranolol ni imel učinka. Občasno je omotična. Ima tudi pozicijsko vrtoglavico.

V službi je zelo obremenjena. Še vedno dežura do štirikrat mesečno. Opravlja funkcijo namestnika vodje oddelka. Sodelavci od nje veliko pričakujejo. Vseh nalog ne more izpeljati, vsaj ne tako, kot si želi. Težko obvladuje delovne obveznosti, ki ji jih nalagajo. Do nedavnega je obvladovala glavobole z analgetiki, ki jih je jemala vedno pogosteje. Topiramat je sicer olajšal težave, vendar je bila zaskrbljena, da bi vplival na njeno delo, saj mora biti pri opravljanju tega stoodstotna. Zato ga je opustila. Zadnji teden je zelo utrujena, že več mesecev ne spi v redu oziroma se ponoči zbuja. Težave ima s spominom in koncentracijo. Včasih je tesnobna, ko mora v službo. Boji se, da ne bi spet imela migrene. Občasno opaža, da je brez volje in se ji vsiljuje misel, da ne bo več mogla opravljati svojega dela. Takrat je žalostna in brezvoljna. S prijatelji in svojci ima redne stike, ki so dobri. Ima dva sinova, ki sta osamosvojena, z njima se dobro razume. Mož je razumevajoč in ji pomaga, kolikor se le da. Nima ne časa ne volje za rekreativne aktivnosti. Pove, da se je kar vdala v usodo. Sama nase se jezi, ker ne more tako dobro opravljati službe kot pred leti. Drugih bolezni ne navaja. Redne terapije ne jemlje.

Ob pregledu ni prizadeta, je pa zaskrbljena, brez govornih motenj, sodelujoča, nekoliko hipotimna. V področju možganskih živcev je stanje po okvari obraznega živca na levi strani. Giblje z vsemi okončinami, mišična moč in tonus sta v redu. Kitni refleksi simetrično izrabljivi, latentnih parez ni, patoloških refleksov ni. Ne navaja senzibilitetnih motenj. Koordinacija je v redu. Hoja in stoja sta v redu. Je afebrilna, brez meningealnih znakov, srčna akcija ritmična normokardna, RR 122/83, fr. 73/min., brez motenj dihanja, abdomen neboleč, mehak.

Komentar

Gospa ima migreno z avro, ki se je kronificirala. Prekomerno jemlje tudi analgetike. Njeno socialno okolje v službi je zelo stresno. Posledica so psihološke težave. Javljajo se znaki negativnih čustvenih stanj anksioznosti in depresije. V kognitivnem funkcioniranju sta v ospredju nizek notranji NP in visok zunanji NP. Posledica je tudi prekomerno jemanje analgetikov. Ima tudi nizek PSU. Od telesnih simptomov ima polega glavobolov še omotice in vrtoglavice.

Svetovali smo bolniški stalež zaradi izgorelosti na delovnem mestu, spremembo življenjskega sloga, še posebej redno telesno aktivnost, higieno spanja in hranjenja, izvedli hitro vedenjsko kognitivno svetovanje ter priporočali omejitve analgetikov. Začeli smo z akupunkturnim zdravljenjem. Za dolgoročno zdravljenje smo priporočali vedenjsko kognitivno terapijo in relaksacijske tehnike. Delodajalcu smo priporočali omejitve pri izvajanju dežurne službe.

Po dveh mesecih je prišla na ponovni obisk. Povedala je, da je število glavobolov zmanjšalo za 50%, prav tako poraba analgetikov. Tudi glavoboli so lažji in je ne usposabljaajo pretirano. Začela je redno delo v službi.

SKLEP

Pri bolnikih z migreno, še posebej kronično migreno, je pomembno pridobiti podatke o psihosocialnih dejavnikih. Ti so poleg analgetikov pomembni za dodatno terapijo psiholoških stanj za akutno migreno in profilaktično zdravljenje. Poleg tega je pomembno ustvariti zavedanje o morebitnih socialnih dejavnikih, na katere lahko vplivamo in povzročajo psihološke učinke.

LITERATURA

1. Häkkinen V, Eskola H, Yli-Hankala A, et al. Which structures are sensitive to painful transcranial electric stimulation? *Electromyogr Clin Neurophysiol.* 1995; 35 (6): 377–83.
2. Derbyshire SW, Jones AK, Gyulai F, et al. Pain processing during three levels of noxious stimulation produces differential patterns of central activity. *Pain.* 1997; 73 (3): 431–45.
3. Neugebauer V, Li W. Processing of nociceptive mechanical and thermal information in central amygdala neurons with knee-joint input. *J Neurophysiol.* 2002; 87 (1): 103–12.
4. Hotopf M, Mayou R, Wadsworth M, et al. Temporal relationships between physical symptoms and psychiatric disorder. Results from a national birth cohort. *Br J Psychiatry.* 1998; 173: 255–61.
5. Afridi SK, Giffin NJ, Kaube H, et al. A positron emission tomographic study in spontaneous migraine. *Arch Neurol.* 2005; 62 (8): 1270–5.
6. Porreca F, Ossipov MH, Gebhart GF. Chronic pain and medullary descending facilitation. *Trends Neurosci.* 2002; 25 (6): 319–25.
7. Shiban Y, Diemer J, Brandl S, et al. Trier Social Stress Test in vivo and in virtual reality: Dissociation of response domains. *Int J Psychophysiol.* 2016; 110 (12): 47–55.
8. Wadman R, Durkin K, Conti-Ramsden G. Social stress in young people with specific language impairment. *J Adolesc.* 2011; 34 (3): 421–31.
9. Ilfeld FW Jr. Current social stressors and symptoms of depression. *Am J Psychiatry.* 1977; 134 (2): 161–6.
10. McEwen BS, Bowles NP, Gray JD, et al. Mechanisms of stress in the brain. *Nat Neurosci.* 2015; 18 (10): 1353–63.
11. Prenderville JA, Kennedy PJ, Dinan TG, et al. Adding fuel to the fire: the impact of stress on the ageing brain. *Trends Neurosci.* 2015; 38 (1): 13–25.
12. Watkins L, Maier S. Immune regulation of central nervous system functions: From sickness responses to pathological pain. *J Inter Med.* 2005; 257 (2): 139–55.

13. French DJ, Holroyd KA, Pinell C, et al. Perceived self-efficacy and headache-related disability. *Headache*. 2000; 40 (8): 647–56.
14. Scharff L, Turk DC, Marcus DA. The relationship of locus of control and psychosocial-behavioral response in chronic headache. *Headache* 1995; 35 (9): 527–33.
15. Martin NJ, Holroyd KA, Penzien DB. The headache-specific locus of control scale: Adaptation to recurrent headaches. *Headache*. 1990; 30 (11): 729–34.
16. Marlowe N. Self-efficacy moderates the impact of stressful events on headache. *Headache*. 1998; 38 (9): 662–7.
17. Martin NJ, Holroyd KA, Rokicki LA. Headache self-efficacy scale: Adaptation to recurrent headaches. *Headache*. 1993; 33 (5): 244–8.
18. Cottrell CK, Drew JB, Waller SE, et al. Perceptions and needs of patients with migraine: A focus group study. *J Family Practice* 2002; 51 (2): 142–7.
19. Nicholson RA, Houle TT, Rhudy JL, et al. Psychological Risk Factors in Headache. *Headache*. 2007; 47 (3): 413–26.
20. McCracken LM, Turk DC. Behavioral and cognitive-behavioral treatment for chronic pain: Outcome, predictors of outcome, and treatment process. *Spine* 2002; 27 (22): 2564–73.
21. Materazzo F, Cathcart S, Pritchard D. Anger, depression, and coping interactions in headache activity and adjustment: A controlled study. *J Psychosomatic Res.* 2000; 49 (1): 69–75.
22. Marcus DA. Identification of patients with headache at risk of psychological distress. *Headache*. 2000; 40 (5): 373–6.
23. Smedslund J. How shall the concept of anger be defined? *Theory Psychol* 1993; 3: 5–33.
24. Hatch JP, Schoenfeld LS, Boutros NN, et al. Anger and hostility in tension-type headache. *Headache*. 1991; 31 (5): 302–4.

BLOKADA ŽIVCEV PRI PRIMARNIH GLAVOBOLIH

NEURAL BLOCKADE IN PRIMARY HEADACHES

Mensur Salihović

POVZETEK

Primarni glavoboli, ki naj bi bili doživljenjska bolezen pri velikem številu bolnikov, se pogosto iztrgajo iz prijema zdravil in v tej fazi povzročajo neredko trpljenje, ki paciente prepogosto pelje v avtdestrukcijo tudi s samomorilnimi nagnjenji. Enostranske blokade z lokalnim anestetikom s kortikosteroidi ali brez njih so uspešno sredstvo za prekinitev takšne krize. Zaradi neželenih sistemskih učinkov je uporaba kortikosteroidov za izvajanje živčnih blokad v upadanju. V praksi razširjene živčne blokade so v raziskavah nekoliko zanemarjene, vendar so objavljene raziskave prepričljivo dokazale uspešnost blokade zatilnega živca pri kluster glavobolu. Pri trigeminalni nevralgiji je ta blok neuspešen. Za prekinitev hudih migrenskih kriz je smotno preizkusiti ta isti blok in enako velja, upoštevajoč raziskave, za blokade aurikulotemporalnega, supraorbitalnega živca. Po objavljenih raziskavah so blokade koristne enako pri odraslih, otrocih in nosečnicah. Zaradi redkih stranskih učinkov, uporabe majhne količine lokalnega anestetika in tehnične preprostosti izvajanja bloka so posebno ugodno sredstvo za nadzor primarnih glavobolov pri nosečnicah ter tudi pri otrocih. Terapija z zdravili pa le ostane osnova vodenja pacienta, tudi kadar je bila živčna blokada uspešna.

Ključne besede: lokalni anestetik, kortikosteroid, primarni glavobol, trigger blokada, živčna blokada

SUMMARY

Primary headaches are considered long-term and lifelong illnesses by many patients. Many such patients suffer through severe crises of pain throughout their lives, which often reflect in deepening of their illness or exacerbated drug unresponsiveness. This suffering may cause severe changes in the mood and behaviour of the patients, which consequently may lead to severe self-destructive behaviour with suicidal ideation. Unilateral blockade with local anaesthetics (with or without corticosteroids) is successfully used for cessation of such crises. While the systemic effects of corticosteroids have resulted in a reduction of use of corticosteroids for the performance of neural blockade, in clinical settings we can still see the widespread use of neural blockade, even though in scientific work their use is somewhat underreported. There are published studies, which have proven the usefulness of occipital nerve blockade in treatment of cluster headache. The same block is not effective in trigeminal neuralgia. This block may be very effective in cessation of severe migraines crises as well as blockade of auriculotemporal nerve or block of supraorbital nerve. According to the published studies, these blockades



are equally good for control of primary headaches in children and pregnant women. Side effects are rare and even then, most of them are not severe. This fact and the use of a very small amount of local anaesthetics and technical simplicity of performing most of these blocks makes them very useful for use with pregnant women and children. However, at this stage of our knowledge, the therapeutic mainstay of maintenance of patients with primary headaches is medicamentose in spite of good results of neural blockades.

Keywords: corticosteroids, local anaesthetic, neural blockade, primary headache, trigger blockade

UVOD

Zgodovina živčnih blokad nasploh je zaznamovana z vzponi, ki jih spremljajo prevelika pričakovanja, in s padci s preveč usmerjene kritičnosti tako v področje regionalne anestezije kot tudi v bolečinski medicini. Kljub dolgotrajni prisotnosti v klinični praksi periferne živčne blokade niso našle svojega mesta v smernicah večine razvitih držav niti ne v internacionalnih združenjih za glavobol. Vzrok za to je v pomanjkanju ustreznih raziskav (1, 2). Naslednik blokad v bolečinski interventni medicini so agresivnejši ukrepi, kot so same blokade, ki so sicer zaradi svoje agresivnosti večinoma neuporabne pri glavobolih, denimo uničenje živčnih struktur s sredstvi (alkohol, fenol ...), kirurškimi posegi (presekanje dela možganovine, hrbtenjače, pletežev ali živcev), modulatorji živčne funkcije v obliki sofisticiranih elektroimplantatov, najpogosteje uporabljenih ob hrbtenjači in redko, kadar gre za namene lajšanja bolečine, v možganih. V nekaterih primerih uporabimo toplotno energijo s segrevanjem tarčne strukture, denimo pri segrevanju z elektromagnetnimi valovi (radiofrekvenčna terapija – RF), in v nekaterih z izpostavljanjem živčnega tkiva zelo nizkim temperaturam (krioterapija).

Blokade so vsekakor bolj preprosta in za bolnika ugodnejša pot za doseganje nadzora nad hudimi glavoboli kot navedene metode, pa vendar so se pregledni članki (2, 3) in nekoliko bolj jasni strokovni konsenzi pojavili šele v zadnjih nekaj letih (3, 4). Povzeto iz konsenza sekcije za blokade ameriškega združenja za glavobol lahko pričakujemo dober učinek blokad za prekinitvev hudih glavobolov, če jih uporabljamo za prekinitvev migrenskega statusa ali akutne migrene, glavobola v skupkih, posredovanje med uvajanjem profilakse in občasno ponavljanje blokad pri zdravljenju kroničnega dnevnega glavobola (3, 4, 5, 6, 7, 8). Blokade vej kranialnih živcev ali kranialnega živca samega oz. cervikalnih živcev imajo dober terapevtski učinek pri nekaterih pacientih pri vseh primarnih glavobolih, sodeč po objavljenih podatkih so ti rezultati najboljši pri glavobolu v skupkih (3, 4, 7, 8). Blokiramo lahko zatilne živce, mali in veliki na zunanjih izstopiščih na skalpu ter tretji zatilni živec v vratu, in sicer danes le pod ultrazvočnim nadzorom, ter aurikulotemporalni, supra in infraorbitalni, trohlearni ter tudi velike veje trigeminalnega živca in sfenopalatalni, zgornje vratne medialne veje dorzalnih živcev ... Skupna

sta mesto aplikacije in verjetno pot prenašanja vpliva blokade – trigemino-cervikalna os. Pri pomanjkanju raziskav, kakršno je trenutno, pomen placeba ni jasen. Učinkovite so lahko tudi trigger blokade (4, 6, 7, 8). Pri tej metodi je pogoj za izvajanje blokade obstoj trigger občutljivosti v vratnih mišicah, trapeciusu, semispinalni in temporalni mišici ali sternokleidomastoideusu (7, 8). Trigger "točka" je spremenjeni del mišice v sklopu miofascialnega sindroma, pri čemer je zaželen fenomen provociranja bolečine, ki jo bolnik prepozna.

MEHANIZEM DELOVANJA

Mehanizem delovanja vključuje pot po kateri bi učinek lokalnega anestetika (LA) in LA sama lahko vplivala na nocicepcijo ter senzitivizacijo na poti k spinalnemu jedru ter v delu samega spinalnega jedra trigeminalnega ganglija in zgornjih treh cervikalnih segmentih, ki skupaj predstavljajo eno funkcionalno strukturo – trigeminocervikalni segment (9). Neposredna vpliva bi lahko bila vpliv zmanjšanja aktivnosti nociceptorjev na aktivacijo nevronov v navedenih strukturah in v višjih nivojih možganov, predvsem na modulacijo v trigeminalnem kompleksu, in vpliv na modulacijske dogodke v CNS-u. Ta trigemino-cervikalna os je edina jasno nastavljena znana anatomsko-funkcionalna struktura med mestom aplikacije blokade ali kakšnega drugega sredstva in mestom centralnega vzbujenja. Možno je, da je v te dogodke pomembno vključen diffuse noxious inhibitory controlled system (DNIC) (9).

Pot, po kateri nastopi učinek LA, ne more biti le na periferiji, neposrednega učinka ne moremo izključiti niti po intravenski poti. Po tej poti injiciran lidokain ima znan analgetični učinek, ki je ilustriran z mnogimi elektrofiziološkimi odzivi (10). V tem primeru bi bilo tudi prijemno mesto delovanja LA drugačno oz. učinek ne bi temeljil na blokadi Na-kanalčkov, ampak na aktivaciji receptorjev v hrbtenjači.

KAJ UPORABLJAMO IN KJE

Za izvajanje blokade živcev, ganglionov ali trigger blokad lahko uporabimo lokalni anestetik in/ali kortikosteroid. To so majhne količine lokalnih anestetikov na posamično blokado, in sicer v literaturi 0,5–3 ml. V literaturi se omenjajo le LA amido tipa in med njimi najpogosteje ksilokain s časom delovanja do 1,5 ure, bupivakain ter levobupivacain do 8 ur in ropivakain do 10 ur. Večina avtorjev opisuje izvajanje ene blokade v enem aktu, vendar neredko poročajo o več blokadah ob enem obisku (8). Učinek je lahko kratkotrajen ali potraja več tednov ali mesecev (3, 4). Blokade z lokalnimi anestetiki lahko izvajamo na otrocih (7, 12), nosečnicah (13, 14), ostarelih, skratka pri vseh, pri katerih ni ene od kontraindikacij: lokalna infekcija, jasno prisotna ali potencialna komunikacija z meningami ali drugimi možganskimi strukturami (15), alergija na amido tipa lokalni anestetik, pacient ne želi blokade, nemiren pacient ali pacient, katerega vedenje je med izvajanjem blokade nepredvidljivo, bolnik

v sepsi in nekateri imunonekompetentni bolniki. Pri nekaterih blokadah je absolutna kontraindikacija uporaba zdravil, ki vplivajo na strjevanje krvi, in sicer pri blokadah vratnih medialnih vej dorzalnih živcev oz. pri blokadi tretjega zatilnega živca ali pri globokih trigger blokadah v vratu ter pri blokadi sfenopalatinega ganglion.

Uporaba kortikosteroidov za "blokado" perifernega živca je bila prej dominantna, in sicer z lokalnim anestetikom ali brez njega, vendar je danes zaradi nedokazanega koristnega učinka in tudi zaradi znanih stranskih učinkov verjetno vedno bolj omejena na glavobol v skupkih (3, 4, 7). Najpogosteje so v kliničnih pogojih v uporabi predvsem metilprednizolon, za tem pa deksametazon ali triamcinolone. Depo preparati zaradi vsebnosti partiklov niso več tako priljubljeni. Kontraindikacije so enake kontraindikacijam za sistemsko uporabo kortikosteroidov.

Stranski učinki

Pri LA se lahko razvije alergična reakcija večinoma anafilaktičnega tipa, kar zahteva takojšnje ukrepanje, skladno s težo stanja in hitrosti nastopanja sprememb vitalnih funkcij. Lokalno se lahko razvijejo infekcija, krvavitev in poškodba živca z možno posledično nevropatično bolečino. Sicer so navedeni stranski učinki redki. Pogoste so reaktivne bolečine tudi v primerih, ko je končni izid dober.

Kadar uporabljamo KS, lahko opazimo skoraj vse stranske učinke, ki so registrirani pri sistemski uporabi, nekoliko pogosteje poslabšanje hipertenzije, prehodno poslabšanje sladkorne bolezni, alopecije in atrofije kože (3). Pri ponovljeni uporabi se lahko razvije Cushingov sindrom (16). Zato ponavljamo blokade s KS redkeje kot tiste z LA v intervalih dolgih najmanj tri mesece.

Katero blokado pri katerih glavobolih

Blokade vej kranialnih živcev ali kranialnega živca samega oz. cervikalnih živcev imajo dober terapevtski učinek pri nekaterih pacientih pri vseh primarnih glavobolih, sodeč po objavljenih podatkih so ti rezultati najboljši pri glavobolu v skupkih (3, 4, 7). Blokiramo lahko zatilne živce, mali in veliki na zunanjih izstopiščih na skalpu in tretji zatilni živec v vratu, in sicer danes le pod ultrazvočnim nadzorom, ter aurikulotemporalni, supra in infraorbitalni, trohlearni ter tudi velike veje trigeminalnega živca in sfenopalatinalni ganglion, zgornje vratne medialne veje dorzalnih živcev ...

NAŠA PRAKSA

V naši ambulanti glavobole, odporne proti konvencionalnemu zdravljenju, zdravimo z unilateralnimi blokadami živcev in tudi s trigger blokadami. Najpogosteje se izvaja blokada velikega in malega zatilnega živca, za tem blokada supraorbitalnega in auriculotemporalnega, sledijo ultrazvočno nadzorovana blokada tretjega zatilnega živca, blokade medialnih vej dorzalnih živcev 3 in 4, trigger blokada v trapeziusu, semispinalis capitis in sternokleidomastoidni mišici. V glavnem so rezultati skladni tistemu, kar obstaja v sodobni literaturi. Vse blokade izvajamo pod v kirurškem pomenu sterilnimi pogoji, torej po ustrezni dezinfekciji "operativnega" polja. Ne glede na uspešnost blokad osnova vodenja pacienta ostane naprej medikamentozna, vendar je zelo pomembno dejstvo, da pacienti, ki se dobro odzovejo na blokado, tudi zmanjšajo porabo zdravil. Po prekinitvi epizode hudega nenadzorovanega glavobola smo opazili, da sledi sprememba vzdušja na bolje, samomorilne misli izginejo, glavobol je boljše toleriran, pri nekaterih opazimo bistveno manjšo porabo zdravil, pri nekaterih izgine najbolj moteča lastnost glavobola, glavoboli so redkejši, manjše intenzivnosti, pojavi se motivacijska obnovitev za delo, družino, konjiček in drugo. Vendar se z literaturo popolnoma ne ujema primer bolnika s hudimi glavoboli v skupkih, ki smo ga zdravili leto in pol s ponavljajočimi se blokadami, nakar je prišlo do daljše remisije. V obdobju treh let je bil na stabilnih odmerkih protibolečinskih zdravil brez resnejšega napada, nakar je nenadoma razvil enako klinično sliko, tokrat s pridruženimi bolečinami v hrbtu in v prsih v predelu sternum. Te bolečine so bile posledica spontanih zlomov več prsnih vretenc z osteoporozo – posledica večletnega zdravljenja cluster glavobola s kortikosteroidi. Internisti so ocenili, da so bolečine v prsih znak bolezni koronarnega ožilja, ki ga zdravi z nitroglicerinskim pršilom, ki mu ob vsaki uporabi povzroči cluster glavobol. Ves čas redno obiskuje nevrologa, ki po dogovoru nadzoruje oziroma vodi medikamentozno zdravljenje. Ponavljanje blokade malega in velikega zatilnega živca obenem in enkrat z blokado supraorbitalnega živca je vzdrževalo bolnika v stanju z znosnimi ali minimalnimi bolečinami ter s krizami, ki smo jih z blokado prekinili na samem začetku. Po opravljeni operaciji srčnega ožilja je brez glavobola, trenutno na pooperativni rehabilitaciji. Neskladje z literaturo se zrcali v dejstvu, da smo le v prvem delu zdravljenja preizkusili blokado s 40mg solu medrola, pozneje smo vse blokade opravili le z LA. Uspeh je bil enak, izognili smo se potenciranju stranskih učinkov KS in zmanjšali porabo zdravil. Z literaturo se ujema, da so blokade zatilnih živcev uspešno in priporočano sredstvo za nadzor glavobolov v skupkih.

SKLEPNE MISLI

Kljub dolgi prisotnosti različnih blokad različnih živcev in drugih struktur nimamo na voljo veliko raziskav ustrezne kakovosti, ki lahko zanesljivo potrdijo uspešnost ali brezkoristnost tega postopka pri lajšanju bolečine pri primarnih glavobolih. V amerškem združenju za glavobol so ugotovili,

da so blokade pri zdravljenju primarnih glavobolov po Ameriki pogosto uporabljeno sredstvo v klinični praksi, vendar z velikimi razlikami pri doziranju in uporabljenih kortikosteroidih (3, 4, 6). V Evropi je stanje podobno (5). Pa vendar je v preteklih nekaj letih bilo objavljeno nekaj raziskav, usmerjenih na posamične blokade in posamični glavobol, ki so v primeru trigeminalne nevralgije dokazale, da blokada velikega zatilnega živca ni učinkovito sredstvo za prekinitev bolečinske krize (6), blokada supraorbitalnega in infraorbitalnega živca pa uspešno prekine migrenski glavobol ter ima podaljšan učinek (5). V naši praksi uporabljamo KS le v primeru blokade supraorbitalnega živca, v vseh drugih primerih uporabimo le LA, in sicer uspešno, kadar gre za glavobol v skupkih, in manj uspešno v primeru migrene in še manj uspešno v primeru trigeminalne nevralgije (4, 6). Blokada za zdaj pride v poštev v primeru težko vodljivih glavobolov, kjer trpljenje bolnika postane preveliko, kar pomeni kronični glavobol, novi dnevni glavobol, glavobol v skupkih in fazo izrazitega poslabšanja večine primarnih glavobolov (3, 4, 7). Za zdaj ne kaže, da so razlike med enostransko in obojestransko blokado. Celo kratkotrajni učinek, denimo nekaj dni do nekaj tednov, je lahko koristen pri bolnikih v postopku z onabotulinom, kadar vmes med tretmaji trpijo hud glavobol ali pri glavobolu zaradi čezmernega uživanja zdravil, kadar omogoča prekinitev zlorabe zdravil brez pomembnejšega trpljenja pacienta.

Otroci (7, 12) in nosečnice, pri katerih se zaradi varnosti ploda izogibamo zdravlilom, so tudi ustrezni kandidati (13, 14). V nekaterih primerih so blokade preizkušane tudi kot profilaksa (5). V zaključku lahko poudarim, da je blokada perifernih živcev ali trigger blokada dobro sredstvo za prekinitev akutne migrene, poslabšanja primarnega glavobola, odpornega proti konvencionalnemu medikamentoznemu tretmaju, izvrstno sredstvo za obvladovanje glavobola v skupkih in zelo dobro sredstvo za nadzor hudih nenadzorovanih glavobolov med nosečnostjo ter tudi pri otrocih (3, 4, 7, 12, 13, 14). Osnova zdravljenja ostane medikamentozna tudi v primerih, ko je blokada uspešna, vendar nekaj časa z zmanjšano porabo zdravil.

LITERATURA

1. Ashkenazi A, Levin M. Greater occipital nerve block for migraine and other headaches: is it useful? *Curr Pain Headache Rep.* 2007; 11: 231–5.
2. Ashkenazi A, Blumenfeld A, Napchan U, et al. Peripheral nerve blocks and trigger point injections in headache management - a systematic review and suggestions for future research. *Headache.* 2010; 50: 943–52.
3. Blumenfeld A, Ashkenazi A, Napchan U, et al. Expert consensus recommendations for the performance of peripheral nerve blocks for headaches-a narrative review. *Headache.* 2013; 53 (3): 437–46.
4. Robbins MS, Kuruvilla D, Blumenfeld A, et al. Trigger point injections for headache disorders: expert consensus methodology and narrative review. *Headache.* 2014; 54 (9): 1441–59.

5. Ilhan Alp S, Alp R. *Supraorbital and infraorbital nerve blockade in migraine patients: results of 6-month clinical follow-up.* *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2013; 17 (13): 1778–81.
6. Evans RW. *Peripheral nerve blocks and trigger point injections in headache management: trigeminal neuralgia does not respond to occipital nerve block.* 2010; 50: 1215–6.
7. Szperka CL, Gelfand AA, Hershey AD. *Patterns of Use of Peripheral Nerve Blocks and Trigger Point Injections for Pediatric Headache: Results of a survey of the American Headache Society Pediatric & Adolescent Section.* *Headache.* 2016; 56(10): 1597–607.
8. Villanueva, L, Fields, H. *Endogenous central mechanisms of pain modulation. V: Villanueva, L, Dickenson, AH, Ollat, H, ur. The pain system in normal and pathological states: a primer for clinicians.* Seattle, WA: IASP Press 2004: 223–43.
9. Kurabe M, Furue H, Kohno T. *Intravenous administration of lidocaine directly acts on spinal dorsal horn and produces analgesic effect: An in vivo patch-clamp analysis.* *Sci Rep.* 2016; 6: 26253.
10. Tang Y, Kang J, Zhang Y, et al. *Influence of greater occipital nerve block on pain severity in migraine patients: A systematic review and meta-analysis.* *Am J Emerg Med.* 2017; 35 (11): 1750–4.
11. Szperka CL, Gelfand AA, Hershey AD. *Patterns of use of peripheral nerve blocks and trigger point injections for pediatric headache: results of a survey of the American Headache Society Pediatric and Adolescent Section.* *Headache.* 2016; 56 (10): 1597–607.
12. Negro A, Delaruelle Z, Ivanova TA, et al. *Headache and pregnancy: a systematic review.* *J Headache Pain.* 2017; 18 (1): 106.
13. Govindappagari S, Grossman TB, Dayal AK, et al. *Peripheral nerve blocks in the treatment of migraine in pregnancy.* *Obstet Gynecol.* 2014; 124 (6): 1169–74.
14. Sprenger T, Seifert CL. *Coma after greater occipital nerve blockade in a patient with previous posterior fossa surgery.* 2013; 53 (3): 548–50.
15. Lavin PJ, Workman R. *Cushing syndrome induced by serial occipital nerveblocks containing corticosteroids.* *Headache.* 2001; 41: 902–4.
16. Ünal-Artık HA, İnan LE, Ataç-Uçar C, et al. *Do bilateral and unilateral greater occipital nerve block effectiveness differ in chronic migraine patients.* *Neurol Sci.* 2017; 38 (6): 949–54.

AKUPUNKTURNO ZDRAVLJENJE MIGRENSKIH GLAVOBOLOV

ACUPUNCTURE TREATMENT OF MIGRAINE

Neli Vintar, Darja Janjatovič

POVZETEK

Po priporočilih Svetovne zdravstvene organizacije je migrena ena od indikacij za akupunktorno zdravljenje. Akupunktura je uspešna tako pri zdravljenju kot pri profilaksi migren. Akupunktura je primerljivo učinkovita kot medikamentozno zdravljenje. Njeni učinki trajajo več mesecev. Študije niso pokazale značilno večje učinkovitosti prave akupunkture v primerjavi z lažno, pri kateri gre za akupunkturo neaktivnih točk ali uporabo teleskopskih, površinskih igel, ki ne prebodejo kože. Akupunktura je varna metoda brez pomembnih neželenih učinkov.

Ključne besede: akupunktura, migrena, zdravljenje

SUMMARY

According to World Health Organization recommendations, migraine is one of the indications for acupuncture treatment. Acupuncture is effective for migraine treatment and prophylaxis, and proved to be as effective as drug prophylaxis. Positive effects of acupuncture last several months. It is effectively used in treatment and prevention of headaches. There is no evidence for an effect of "true" acupuncture over sham interventions, where we talk about acupuncture of inactive spots or use of telescopic superficial needles that do not penetrate the skin. Acupuncture proved to be a safe method with few and unimportant side effects.

Keywords: acupuncture, migraine, treatment

UVOD

Svetovna zdravstvena organizacija (World Health Organization, WHO) je sprejela akupunkturo kot integrativno metodo zdravljenja različnih simptomov. Prospektivne, s placebom kontrolirane študije so pokazale, da je akupunktura učinkovita tudi za zdravljenje migrene, zato so na sestanku v Ženevi leta 2003 migreno pridružili naboru priporočenih diagnoz za akupunktorno zdravljenje (1). Glavoboli sodijo med najpogostejše indikacije za akupunkturo.

Zahodnemu zdravniku filozofija tradicionalne kitajske medicine ni blizu. Zato se je razvila izpeljanka klasične akupunkture, tako imenovana zahodna medicinska akupunktura, ki ima svoje različice.



PRINCIPI KITAJSKJE TRADICIONALNE MEDICINE

Sistem tradicionalne kitajske medicine (TKM) temelji na taoistični paradigmi in njenih teoretičnih zasnovah. TKM uporablja pri opisovanju in obravnavi boleznih posebno izrazoslovje ter terminologijo in posebne prijeme zdravljenja, ki jih zahodna znanstvena medicina ne pozna. TKM je jasno postavljen medicinski sistem indikacij in pristojnosti, ki se je na izkustvenih zgodovinskih temeljih obdržal ter se v tisočletjih postopno posodabljal. Med vsemi metodami zdravljenja je na zahodu najbolj poznana akupunktura, ki pa zdaleč ni edina metoda zdravljenja bolečin v TKM.

Sistem tradicionalne kitajske medicine opisuje bolečino kot neprijeten, intenzivnostno spremenljiv dražljaj, ki ima veliko kliničnih oblik. Te podrobnosti so zelo pomemben podatek za postavitve diagnoze, ki jo v TKM imenujejo »določitev bolezenske slike«, in tudi za izbiro terapije, ki jo imenujejo »določitev bolezenske protislike«. Na podlagi različnih bolezenskih slik nastanejo tudi razlike pri določanju terapije, ki poleg akupunkture zajema še masažo, elektrostimulacijo, dieto, zdravilna zelišča in dihalne ter telesne vaje za odpravljanje t. i. »zastojev biopotenciala in telesnih tekočin«.

Po konceptu TKM je temeljni patofiziološki vzrok bolečin moten ali zavrt pretok vitalne energije (tudi biopotencial ali Qi, beri čí) in krvi, ki nastane zaradi vpliva t. i. zunanjih ali notranjih bolezenskih dejavnikov. Na tem temelji tudi zdravljenje, ki mora sprostiti zastoj, bolečina pa posledično izgine.

Diferencialna diagnoza glavobola v TKM temelji na predhodno opisanih patofizioloških mehanizmi, vplivu zunanjih in notranjih bolezenskih dejavnikov ter anatomski porazdelitvi akupunkturnih kanalov, ki funkcijsko povezujejo organe in z njimi pripadajočimi conami kože, podkožnih tkiv ter hrbtenjačnih segmentov avtonomnega živčnega sistema. Osrednje vodilo porazdelitve glavobolov v TKM temelji na topografiji akupunkturnih kanalov in vodilnih bolezenskih znamenjih, ki sodijo k njim pripadajočim organom ter tkivom (2, 3).

MEHANIZMI DELOVANJA AKUPUNKTURE

Mehanizme delovanja akupunkture razložimo s pomočjo endogenih nevrogenih mehanizmov. Učinki akupunkture so najverjetneje posledica fizioloških in nevropsiholoških mehanizmov. Draženje z iglo predstavlja umetno aktivacijo osnovnih bioloških sistemov. Akupunktura draži receptorje in živčne končiče v tkivih, podobno kot fiziološka aktivacija ob močni kontrakciji mišic. Lahna povrhnja akupunktura vzburi kožne receptorje za dotik, kar se odraža v limbičnem odzivu. Učinka akupunkture na bolečino ne moremo razložiti le z enim mehanizmom, ker bolečina sama ni fiziološka entiteta, ampak skupek nevroplastičnih sprememb (4). Akupunkturno zdravljenje bolečine zajema

mного več kot le zbadanje. Vključuje kompleksno sodelovanje, ki se odvija na nivoju empatije, dotika, namere, pričakovanja in pogojevanja (4).

AKUPUNKTURNO ZDRAVLJENJE MIGRENSKIH GLAVOBOLOV

Zhao je s sodelavci preučeval učinek 8-tedenske akupunkturne obravnave migren brez aure pri 80 pacientih, ki so dobivali akupunkturo 4-krat tedensko po 30 minut. Paciente so randomizirali v dve skupini: akupunkturne stimulacije so izvajali pri eni skupini na pravih (verum) akupunkturnih točkah, pri drugi pa na določenih neaktivnih točkah. Funkcionalno magnetno resonanco (fMRI) so pacienti opravili pred začetkom in po zaključku akupunkturnega zdravljenja. fMRI je pokazala, da prava akupunktura izzove bolj razširjen in intenzivnejši možganski odgovor. Tudi manjša intenziteta bolečine, merjena z vizualno analogno skalo (VAS), je bila značilno povezana z večjo področno možgansko aktivnostjo (5).

Linde je v metaanalizo vključil 22 študij, ki so pri skoraj 5000 pacientih preučevale uspešnost akupunkture pri preprečevanju migrenskih glavobolov. Nekateri so primerjali učinke akupunkture z medikamentozno profilakso, drugi akupunkturno zdravljenje s pacienti brez terapije in spet tretji učinke prave akupunkture z učinki lažne akupunkture, pri kateri gre za akupunkturo neaktivnih točk ali pa uporabljajo teleskopske, površinske igle, ki ne prebodejo kože. V šestih člankih so pozitivne učinke akupunkture (manj pogoste in manj intenzivne glavobole) opazovali še štiri mesece po zaključku zdravljenja. V eni od objav so avtorji poročali, da so po devetih mesecih pozitivni učinki akupunkture izzveneli. Akupunkturno zdravljenje je bilo primerljivo učinkovito kot profilaktično medikamentozno zdravljenje, prava akupunktura pa ni bila statistično značilno učinkovitejša od lažne (6).

Zheng je primerjal različne protokole akupunkturnih obravnav migrenskih glavobolov (7). Analiziral je pregledne članke iz elektronskih baz podatkov (Cochrane, Medline, Embase, PsycInfo in Cinahl) in povzel najučinkovitejši protokol: svetuje obojestransko zbadanje določenih točk (GB20, EX HN5), manualno stimulacijo in de-qi učinek, terapijo 2-krat tedensko prvih 10-krat, nato teden dni premora in še 10 akupunkturnih obravnav, svetuje 20 iglic pri vsaki obravnavi, ki naj ostanejo v akupunkturnih točkah 30 minut.

Rezvani je paciente z migreno naključno razdelil v dve skupini po 40, eno skupino je zdravil po tradicionalnem kitajskem protokolu, drugo pa z akupunkturo skalpa, ki jo je Yamamoto razvil na Japonskem (šeše) pred 50 leti. Ugotovil je, da sta bili obe metodi primerljivo uspešni tako v preprečevanju kot zdravljenju migrenskih glavobolov (8).

Tudi Endres je objavil pregled študij, ki so primerjale učinke 6-tedenskega akupunkturnega zdravljenja migrenskih glavobolov s 6-mesečno

medikamentozno profilakso. Akupunktura je bila primerljivo učinkovita kot medikamentozna profilaksa (9).

Tudi Solomon je pregledal objavljene študije o akupunkturnem zdravljenju migrenskih glavobolov. Ugotavlja, da akupunktura učinkovito zdravi migrenske glavobole, vendar zaključuje, da gre njeno delovanje pripisati placebo učinku (10).

NAŠE IZKUŠNJE Z AKUPUNKTURNIM ZDRAVLJENJEM MIGRENSKIH GLAVOBOLOV

V Protibolečinski ambulanti Univerzitetnega kliničnega centra v Ljubljani letno z akupunkturo zdravimo približno 700 pacientov z migrenskimi glavoboli. Akupunkturo izvajamo 2-krat tedensko, v petih tednih pacient dobi 10 akupunkturnih stimulacij. Praviloma z akupunkturo dosežemo izboljšanje stanja: glavoboli so po akupunkturnem zdravljenju manj pogosti in tudi manj intenzivni. Pacienti potrebujejo značilno manj analgetikov, po končanem akupunkturnem zdravljenju so učinkoviti tudi analgetiki, kot je paracetamol. Včasih se pozitivni učinki akupunkture pokažejo šele nekaj tednov po zaključenem akupunkturnem zdravljenju. Ko ciklus akupunkturnih stimulacij ponovimo po dveh letih, večina pacientov ob začetku drugega ciklusa pove, da so glavoboli še vedno manj pogosti in manj intenzivni kot pred začetkom prvega akupunkturnega zdravljenja.

SKLEP

Rezultati objavljenih študij in naše dolgoletne izkušnje kažejo, da je akupunktura učinkovita metoda zdravljenja migrenskih glavobolov. Akupunktura je primerljivo učinkovita kot medikamentozna profilaksa migrenskih glavobolov in nima pomembnih stranskih učinkov.

LITERATURA

1. *Bartosz Chmielnicki. Evidenec based acupunture. [citirano 2018 Mar 3]. Dosegljivo na: <https://www.evidencebasedacupuncture.org/>*
2. *Rožman P. Značilnosti tradicionalne kitajske medicine. V: Rožman P, Osojnik J eds. Tradicionalna kitajska medicina in akupunktura I. del. Birografika Bori Ljubljana, 1993: 13–20.*
3. *Papuga P, Rožman P. Zdravljenje primarnega glavobola z akupunkturo. V: Zaletel M, Žvan B, ur. Življenje brez glavobola. Društvo MŽB: učbenik za zdravnike, zdravstvene delavce in študente Medicinske in Zdravstvene fakultete: Ljubljana 2017: 223–44.*
4. *Zaletel M. Nevromodulatorni mehanizmi in akupunktura. Prvi tečaj akupunkture Združenja za akupunkturo. Ljubljana, 14. marec 2014.*

5. Zhao L, Liu J, Zhang F, et al. Effects of long-term acupuncture treatment on resting-state brain activity in migraine patients: a RCT on active points and inactive acupoints. *PLoS ONE*. 2014; 9 (6): e99538.
6. Linde K, Allais G, Brinkhaus B, et al. Acupuncture for migraine prophylaxis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016; 6: CD001218.
7. Zheng H, Chen M, Wu X, et al. Manage migraine with acupuncture: a review of acupuncture protocols in RCT. *Am J Chin Med*. 2010; 38 (4): 639–50.
8. Rezvani M, Yaraghi A, Mohseni M, et al. Efficacy of Yamamoto new scalp acupuncture versus traditional chinese acupuncture for migraine treatment. *J Altern Complement Med*. 2014; 20 (5): 371–4.
9. Endres HG, Diener HC, Molsberger A, et al. Role of acupuncture in the treatment of migraine. *Expert Rev Neurother*. 2007; 7 (9): 1121–34.
10. Solomon S. Acupuncture for headache. It's still all placebo. *Headache*. 2017; 57 (1): 143–6.



UPORABA NEVROMODULACIJSKIH METOD PRI ZDRAVLJENJU KRONIČNIH GLAVOBOLOV – KLINIČNI PRIMER

NEUROMODULATORY TREATMENT OF CHRONIC HEADACHES – CASE REPORT

Timotej Petrijan, Jožef Magdič

POVZETEK

Različni načini nevrostimulacije so lahko dopolnilna ali napredna oblika nefarmakološkega preprečevanja ali zdravljenja primarnih glavobolov. V prispevku je prikazan pregled invazivnih, neinvazivnih, raziskovalnih in tudi širše dostopnih metod povrhnje ter globoke stimulacije predelov perifernega in osrednjega živčevja. Priporočila temeljijo na dokazih iz raziskav, ki pa jih je zaradi še ne povsem znanih mehanizmov delovanja, nekonsistentnih rezultatov in tudi učinka placeba težko posploševati. Zato je izbira metode zelo individualna. Prednost imajo neinvazivne metode, predvsem povrhnja elektrostimulacija supraorbitalnega živca, s katero imamo sami skoraj deset let praktičnih izkušenj, dostopna pa je širšemu spektru bolnikov.

Ključne besede: kronični glavobol, migrena, nevrostimulacija

SUMMARY

Different neurostimulation methods could be used as additional or advanced non-pharmacological options for prevention or treatment of primary headaches. We made an overview of invasive, non-invasive, experimental, and widely available methods of superficial and deep structures of peripheral and central nervous system. Recommendations are based on evidence from research and trials. These are not to generalize because underlying modes of action are not known yet, the results from the trials are not consistent, and due to substantial influence of the placebo effect. Therefore, the use is individualized. Non-invasive methods, such as transcutaneous supraorbital nerve electrostimulation, are preferred. It could be used in different patients. Nevertheless, we have almost ten years of experience with it.

Keywords: chronic headache, migraine, neurostimulation

UVOD

Raziskava o svetovnem bremenu bolezni (angl. Global Burden of Disease Study 2010 – GBD2010), izvedena s strani Svetovne zdravstvene organizacije (angl. World Health Organization – WHO), ocenjuje pojavnost migrene na 14,7%, kar jo uvršča na tretje mesto najpogostejših bolezni in na prvo mesto nevroloških

motenj (1, 2). Kljub pomembnemu izboljšanju zdravljenja migrenskih glavobolov ostaja doseganje zadovoljivega učinka zdravil izziv. Soočamo se s težavnim predvidevanjem odziva na posamezno zdravilo in odmerek, kar še posebej velja za bolnike s sindromom kroničnega primarnega glavobola, med katerega uvrščamo kronično migreno (KM), kronični glavobol v skupkih (KGS), kronični glavobol tenzijskega tipa (KTG) in hemicranio continuo (HC).

Velik odstotek kroničnega glavobola predstavljata glavobol zaradi prekomerne uporabe zdravil in refraktarna kronična migrena (RKM), ki je po definiciji neodzivna na konservativno terapijo, priporočeno z mednarodnimi smernicami. V tem primeru lahko dodatno uporabimo nevromodulatorne metode zdravljenja. Evropsko združenje za glavobol (angl. European Headache Federation – EHF) je leta 2013 oblikovalo mednarodna priporočila strokovnjakov, ki pa se zaradi pomanjkljivih raziskav ne upoštevajo kot smernice (3). Svetuje se zelo previdna uporaba invazivnih kirurških posegov, ker lahko povzročijo sekundarni kronični bolečinski sindrom, kot je nevralgija trovejnega živca (4–7).

Z napredkom tehnike se je pojavila možnost nevrostimulacije, ki jo lahko v grobem razdelimo na invazivno in neinvazivno. Med prvo prištevamo stimulacijo osrednjega živčevja (hipotalamična globoka možganska stimulacija (angl. Hypothalamic Deep Brain Stimulation – h-DBS), stimulacija hrbtenjače) in perifernih živcev (stimulacija okcipitalnega živca; angl. Occipital Nerve Stimulation – ONS, stimulacija sfenopalatinega ganglija (SSPG)), med drugo stimulacijo vagalnega živca (angl. Vagal Nerve Stimulation – VNS), povrhnjo električno stimulacijo živca (angl. Transcutaneous Electrical Nerve Stimulation – TENS), repetitivno transkranialno magnetno stimulacijo (r-TMS) in transkranialno stimulacijo z neposrednim tokom (angl. Transcranial Direct Current Stimulation – t-DCS). Sam mehanizem nevrostimulacije tarč v centralnem in perifernem živčnem sistemu ostaja neraziskan, najverjetnejša je možnost nevronskega funkcionalnega bloka. Da dosežemo profilaktični učinek, so potrebni tedni in meseci, zato se preučuje tudi mehanizem nevronske plastičnosti (3).

HIPOTALAMIČNA STIMULACIJA (H-DBS)

Veliko premonitornih simptomov, ki jih lahko vidimo pri glavobolu, nadzoruje hipotalamus. To so motnje spanja, spremembe budnosti, spremembe razpoloženja, hranjenja, žeje in uriniranja. Hipotalamus sodeluje pri descendentni modulaciji bolečine preko povezav z različnimi strukturami v možganskem deblu in hrbtenjači. Zadnji del hipotalamusa je lahko tarča DBS pri bolnikih z refraktarnim KGS, saj so raziskave s PET pokazale povečano prekrvavitev v fazi glavobola (8, 9). Nekoliko pozneje so v tem predelu možganov dokazali tudi strukturne spremembe (10). Da dosežemo profilaktični učinek DBS, je potreben daljši čas stimulacije, za kar je odgovoren kompleksen način delovanja, najverjetneje po principu nevronske plastičnosti (9).

Prva vstavitev je bila izvedena leta 2000 (11). Do zdaj je v literaturi opisanih več kot 60 bolnikov s KGS in drugimi oblikami trigemino-avtonomnih glavobolov s h-DBS. Opisuje se 50–60-% stopnja uspešnosti (bolniki brez bolečine oz. \geq 50-% izboljšanjem) (3). h-DBS je bila prav tako preizkušena pri epizodičnem glavobolu v skupkih. \geq 50-% zmanjšanje jakosti bolečine so ugotavljali le pri 23 % bolnikov, zato se tovrstno zdravljenje za epizodične glavobole ne uporablja (12).

Leone s sod. (11) v največji raziskavi doslej opisuje 19 bolnikov s hudim refraktarnim KGS in h-DBS. Dolgotrajno izboljšanje (sledenje v povprečju 8,7 leta) so ugotavljali pri 71% (12/17); šest bolnikov je bilo brez glavobolov, šest bolnikov je imelo epizodične napade z vmesnimi dolgotrajnimi remisijami, pet bolnikov ni imelo koristi, od tega so štirje imeli obojestranski KGS. Poročani stranski učinki so bili premaknitev elektrode (N = 2), okužba (N = 4), neustrezen položaj elektrode (N = 1), prehodna asimptomatska krvavitev v tretji ventrikel (N = 1), blaga hemipareza (N = 1) in epileptični napad (N = 1). V drugih manjših raziskavah se opisujejo še panični napadi, motnje bulbomotorike, intraoperativni prehodni ishemični napadi, podkožne okužbe, prehodna izguba zavesti s hemiparezo, erektilna disfunkcija in paroksizmalno zehanje (3). Počasno povečanje amplitude stimulacije naj ne bi vplivalo na frekvenco bitja srca, krvni tlak in frekvenco dihanja, medtem ko hitro povišanje lahko povzroči avtonomne motnje ter motnje bulbomotorike (13). Kakovost spanca naj bi se med stimulacijo izboljšala, predvsem na račun preprečevanja nočnih napadov (14).

DBS je invazivna, draga in nespecifična metoda, zato se uporablja le v primeru, ko so druge manj invazivne metode zdravljenja KGS neučinkovite (3).

STIMULACIJA OKCIPITALNEGA ŽIVCA (ONS)

Ideja za uporabo ONS pri bolnikih z glavobolom je nastala na podlagi raziskav na živalih, ki so dokazale združitve vratnih, somatskih in duralnih dovodnih živčnih vlaken v bolečinskih receptorjih drugega reda trigeminocervikalnega kompleksa (15). Funkcionalne raziskave s PET so med samo ONS pokazale nespremenjeno hipotalamično hiperaktivnost, medtem ko se je aktivnost v predelih možganske skorje, odgovorne za dojetanje bolečine, normalizirala (16). Na podlagi tega se špekulira, da ima ONS učinek na periferni prenos bolečine, nima pa modulatornega učinka na CŽS (3).

Weiner in Reed sta že pred skoraj dvajsetimi leti uporabljala to metodo za zdravljenje nevralgije okcipitalnega živca (17). Uporaba te manj invazivne metode nevrostimulacije se je nato razširila na kronične glavobole različnih vrst, predvsem KGS in KM (3).

Dozdajšnje raziskave na bolnikih s KM niso pokazale optimističnih rezultatov. Raziskava ONSTIM (angl. Occipital Nerve Stimulation for the Treatment

of Intractable Chronic Migraine Headache) je pri 39 % bolnikih z aktivno trimesečno stimulacijo pokazala 50-% zmanjšanje pogostosti in jakosti glavobolov (18). Silberstein s sod. (19) na vzorcu 157 bolnikov ni ugotavljal statistično značilne razlike v učinkovitosti zdravljenja med bolniki z aktivno ONS (17,1%) in kontrolno skupino (13,5%), je pa pri prvih ugotavljal statistično značilno zmanjšanje števila dni z glavobolom. Pomanjkljivost raziskave je, da ni bila dvojno slepa in učinka placeba ni mogoče izključiti.

ONS je bila uporabljana tudi pri bolnikih s KGS, vendar so vzorci raziskav relativno majhni in tudi tu je težko izključiti učinek placeba (3). V treh glavnih raziskavah (13–15 bolnikov) so ugotavljali nekaj več kot 60-% učinkovitost zdravljenja (19). Burns s sod. (21) je ugotavljal, da se je, po povprečnih 17,5 meseca ONS, klinično izboljšalo 10/14 bolnikov s KGS (trije bolniki \geq 90-% izboljšanje, trije bolniki zmerno izboljšanje 40–60% in štirje bolniki blago izboljšanje 20–30%). Magis s sod. (22) je sledil bolnikom do pet let po vsaditvi stimulatorja (povprečno 36,8 meseca). 80% bolnikov s KGS je imelo \geq 90-% zmanjšanje pogostosti glavobola, 60% bolnikov je bilo mesece in leta brez napadov. Osem od 13 bolnikov je zmanjšalo ali prekinilo profilaktično terapijo z zdravili.

ONS je relativno varna za uporabo, vendar še zmeraj invazivna, draga in nespecifična metoda nevromodulacije (3). Najpogostejši poročani stranski učinki so bili premaknitev elektrode, takojšnje in odložene okužbe, hitro praznjenje baterije (pri visokih jakostih stimulacije) in parestezije. Parestezije so na neki način kazalnik klinične učinkovitosti metode in ustrezne nastavitve stimulacije. Priporoča se uporaba obojestranske ONS, ker se v 36% enostranske ONS glavobol pojavi še na drugi strani (23).

STIMULACIJA SFENOPALATINEGA GANGLIJA (SSPG)

Sfenopalatini ganglij (SPG) je veliki izvenlobanjski parasimpatični ganglij. Strogo enostranska bolečina v področju trovejnega živca in aktivacija parasimpatičnega živčnega sistema sta osnova za diagnozo vseh trigemino-avtonomnih glavobolov, zato so bili v preteklosti opravljeni različni poizkusi invazivnega uničenja ganglija (injekcije alkohola, injekcije lidokaina, termokoagulacija, nevroablacija, radiofrekvenčna ablacija), katerih učinek je bil zgolj prehodni. Zato se je pojavila ideja o neinvazivni SSPG (3,24).

Vsaditev stimulatorja SPG se izvede v splošni anesteziji z rezom v sluznico zgornje čeljusti na prizadeti strani. Elektrode se vstavijo v ganglij, telo stimulatorja se učvrsti na zigomatični izrastek zgornje čeljusti, položaj elektrod in stimulatorja se preveri s tridimenzionalnim CT. Parametri se nastavljajo dvakrat tedensko do želenega učinka. Parestezije v področju nosne korenine in terapevtski učinek med samim napadom nam služijo kot orientacija pri nastavitvi parametrov stimulacije (3).

Manjša pilotna raziskava je pokazala 61-% učinkovitost metode pri bolnikih s KGS in KM (24). Sledila je multicentrična randomizirana, dvojno slepa raziskava Schoenena in sod. (25) pri bolnikih z refraktarnim KGS, ki je pokazala 68-% učinkovitost zdravljenja pri jakosti in pogostosti napadov. Najpogostejši poročani stranski učinki so bili senzorični izpadi (81%) in bolečina (38%) (11). Po treh mesecih so blagi senzorični izpadi vztrajali pri 16% bolnikov, bolečina pa pri 19% bolnikov.

SSPG je malo invazivna in varna nevromodulatorna metoda, ker pa so podatki raziskav skopi, ostaja za zdaj eksperimentalna (3).

STIMULACIJA VAGALNEGA ŽIVCA (VNS IN T-VNS)

Prve raziskave modulacije prenosa bolečine preko vagalnega živca so stare več kot 30 let (26). Na živalih so dokazali, da imajo električna, kemična in fiziološka aktivacija dovodnih vlaken vagalnega živca analgetični učinek (27). Aktivacija dovodnih vlaken zmanjša aktivnost nevronov drugega reda v spinotalamičnih in spinoretikularnih traktih podaljšane hrbtnjače, s čimer zavre prenos bolečine (28, 29).

Raziskave VNS temeljijo na nekaj manjših serijah primerov. Hord s sod. (30) opisuje izboljšanje jakosti in pogostosti glavobolov pri treh od štirih bolnikov s KM; en bolnik je bil brez napadov, en z > 50-% zmanjšanjem jakosti in pogostosti napadov in en z > 50-% zmanjšanjem pogostosti napadov. Izboljšanje so opažali po 1–3 mesecih od začetka terapije. Lenaert s sod. (31) je v retrospektivni raziskavi ugotavljal > 50-% zmanjšanje pogostosti glavobola pri osmih od 10 bolnikov s KM, od tega je bilo pet bolnikov po šestih mesecih od začetka terapije brez glavobola. V eni izmed predstavitev primerov opisujejo učinkovitost VNS tudi pri bazilarni in hemiplegični migreni (32).

Pred časom je bila opisana nova metoda manj invazivne povrhnje stimulacije podobna VNS, ki temelji na principu TENS. t-VNS stimulira levo uheljno vejo vagalnega živca, ki leži medialno od tragusa uhlja (33). V pilotni raziskavi 13 bolnikov s kroničnim primarnim glavobolom jih je 10 predčasno prekinilo t-VNS zaradi neučinkovitosti in/ali stranskih učinkov (34).

TRANSKRANIALNA STIMULACIJA Z NEPOSREDNIM TOKOM (T-DCS)

t-DCS skozi lobanjo neposredno povzroči akutne in trajne spremembe v vzdražnosti nevronov možganske skorje, najverjetneje s premikom mirovnih membranskih potencialov ter modulacijo spontanega proženja nevronov (35). Z namenom doseganja trajnejšega učinka je treba stimulirati vsaj tri minute z 0,4mA (36). Učinek med samo stimulacijo je povzročen preko sprememb v napetostno odvisnih kanalčkih po principu hiperpolarizacije, trajnejši učinek pa temelji na modulaciji N-metil-D-aspartat (NMDA) receptorjev (37). Glede na

koncept prekomerne vzdražnosti možganske skorje pri bolnikih z migreno se pričakuje normalizacija vzdražnosti skorje, bodisi z redno preventivno uporabo med posamičnimi napadi ali z uporabo ob pojavu migrenskega napada (3).

Na področju profilaktične terapije so bile narejene tri večje raziskave. Antal s sod. (38) je preiskoval katodno t-DCS primarne vidne skorje (V1) pri 26 bolnikih s KM (13 t-DSC, 13 kontrol). V primerjavi s kontrolno skupino so ugotavljali pomembno zmanjšanje jakosti bolečine. Auvichayapat s sod. (39) je na vzorcu 42 bolnikov s KM ugotavljal statistično pomembno zmanjšanje pogostosti in jakosti napadov po štirih, osmih in 12 tednih od začetka zdravljenja.

Najpogostejši poročani neželeni učinki so srbež, žgoča bolečina in rdečina kože na mestu stimulacije ter glavobol in slabost (40). t-DCS je kontraindicirana pri bolnikih s kovinskimi vsadki, predhodno operacijo možganov, možgansko kapjo, epilepsijo, zlorabo alkohola, aktivno psihiatrično boleznijo in srčnim spodbujevalnikom (3). Pri bolnikih, zdravljenih z NMDA antagonisti, zaviralci natrijevih in kalcijevih kanalčkov, morda ne bomo dosegli zelenega učinka, medtem ko propranolol skrajša učinek katodne ter anodne t-DCS (41, 42).

TRANSKRANIALNA MAGNETNA STIMULACIJA (TMS)

TMS je metoda neboleče možganske stimulacije z uporabo magnetnega polja, ki prehaja skozi skalp in ustvarja električni tok, ki v nevronih možganske skorje povzroči depolarizacijo ali hiperpolarizacijo, kar vodi v nevrokemične spremembe oz. spremembe možganskih nevotransmiterjev (43). Vpliv teh nevrokemičnih sprememb na učinkovitost zdravljenja še ni raziskan. Če je TMS v ponavljajočih se pulzih (repetitivni oz. r-TMS), naj bi povzročal trajnejši nevroplastični učinek. Ločimo nizkofrekvenčno r-TMS (NF-r-TMS) s frekvencami ≤ 1 Hz, ki znižuje vzdražnost nevronov možganske skorje, in visokofrekvenčno r-TMS (VF-r-TMS) s frekvencami ≥ 1 Hz, ki povečuje vzdražnost (44). TMS je bila uporabljana za zdravljenje akutnih migrenskih napadov in v namene preprečevanja migrene. Nedavne raziskave kažejo, da VF-r-TMS normalizira vzdražnost skorje pri bolnikih z migreno, kar odpira nove možnosti za uporabo r-TMS pri preprečevanju KM (45).

Brighina s sod. (46) so v majhni pilotni raziskavi preiskovali, ali bi VF-r-TMS dorzolateralne prefrontalne možganske skorje lahko olajšala KM. Bolniki so bili naključno zdravljeni z 12 seansami aktivnega in navideznega zdravljenja vsak drugi dan. Pri osebah, zdravljenih z VF-r-TMS, je v primerjavi s kontrolno skupino prišlo do pomembnega zmanjšanja ($> 57\%$) pogostosti glavobola in profilaktičnega medikamentoznega zdravljenja tudi po koncu stimulacije. Misra s sod. (47) je uporabil VF-r-TMS primarne motorične skorje (M1) kot preventivo pri bolnikih z epizodično migreno in KM. Ugotavljali so pomembno zmanjšanje pogostosti (več kot 85% v prvem tednu), jakosti, funkcionalne prizadetosti in profilaktične medikamentozne terapije.

TMS in r-TMS sta dobro tolerirani ter varni metodi nevromodulacije (3). Opisani so le blagi neželeni učinki, kot so blag prehodni glavobol in parestezije na mestu stimulacije. TMS se izognemo pri bolnikih z defekti lobanjskih kosti, vsajenimi srčnimi spodbujevalniki, srčnimi boleznimi in kovinskimi vsadki. Potrebna je previdnost pri epileptikih in nosečnicah (48).

TRANSKRANIALNA STIMULACIJA MOŽGANSKIH ŽIVCEV IN TENS

Tehnike TENS imajo dolgo tradicijo zdravljenja kronične bolečine. So poceni in neinvazivne, je pa kakovost raziskav o učinkovitosti relativno slaba. Imamo zelo omejene podatke o uporabi TENS ali stimulaciji posameznih možganskih živcev pri zdravljenju kroničnega glavobola. Pri TENS gre za aplikacijo električnega toka preko površinskih elektrod, ki stimulira kožne senzorične živce in s tem omili akutno ter kronično bolečino. Tarče TENS niso specifični živci, temveč razbolela področja kože. TENS lahko razdelimo v visokofrekvenčno (VF) in nizkofrekvenčno (NF). Sam mehanizem delovanja ostaja neraziskan, najverjetnejša je t. i. teorija vrat, lahko pa bi bil vključen tudi mehanizem izločanja endogenih opioidov (3). V skladu s teorijo vrat naj bi nebolečinski dražljaj po debelih mieliniziranih živčnih vlaknih Ab preko zaviralnega internevrone na ravni hrbtnjače zavrl prevajanje bolečinskega dražljaja oz. aktivacijo centralnega nevrona. Ta vrsta živčnih vlaken prenaša sicer informacije za dotik, pritisk in vibracijo ter ima nizek prag vzdraženja. Tanka mielinizirana vlakna Ab in nemielinizirana vlakna C prevajajo bolečino, vendar se stekajo na enake centralne ali projekcijske nevrone kot nebolečinska vlakna, kjer lahko njihova aktivacija zavira nadaljnje prevajanje ter zaznavanje bolečine (49).

S pregledom literature (Cochrane review 2004) (50) je bil sprejet sklep, da uporaba TENS pri profilaktičnem zdravljenju kroničnih/povratnih glavobolov ni podprta s trdnimi dokazi. Mousavi s sod. (51) je primerjal učinek intermitentne NF-TENS senčnega in zatilnega področja s preventivnim 50-mg odmerkom imipramina pri 138 bolnikih s KTG. Ugotavljali so pomembno zmanjšanje jakosti bolečine, ocenjene z VAS, pri obeh skupinah, nekoliko bolj pri skupini, zdravljeni z imipraminom. Učinka placeba ni bilo mogoče izključiti.

Povrhnja električna stimulacija supraorbitalnega živca (angl. Transcutaneous Supraorbital Nerve Stimulation – t-SNS) in že omenjena ONS je bila v posamičnih odprtih ter s placebom kontroliranih raziskavah učinkovita tudi v preprečevanju migrene, tenzijskega, kroničnega in postravmatskega glavobola ter glavobola v skupkih. Primerjava raziskav zaradi različne metodologije ni možna, zato tudi priporočila ne navajajo zelo trdnih dokazov o učinkovitosti niti opredeljenih indikacij (52). Rezultati opazovanja posamičnih manjših skupin bolnikov doslej le nakazujejo, da so pri KM in KGS dosegli pomembno boljše učinkovitost s hkratno (invazivno) nevrostimulacijo supraorbitalnega in okcipitalnega živca kot z draženjem samo enega. Izkazalo se je tudi, da na tovrstno zdravljenje bolje reagirajo bolniki, ki imajo glavobole v fronto-temporalnem in zatilnem

predelu, zato je lahko že anatomsko lokalizacija glavobola napoved za dober odziv na nevrostimulacijo (53).

V zadnjih letih je tudi pri nas na trgu in v uporabi medicinski pripomoček za TENS supraorbitalnega živca (cefaly). Ponaša se z ustreznimi certifikati o varnosti in ustreznosti (49). Cefaly je marca 2014 kot prvi medicinski pripomoček za preprečevanje migrenskega glavobola odobrila Zvezna agencija za hrano in zdravila (angl. Food And Drug Administration – FDA). Cefaly je zunanji nevrostimulator, namenjen povrhnji stimulaciji supraorbitalnega živca (t-SNS), prav tako znan kot stimulator trovejnega živca. Ustvarja neprekinjeni tok za maksimalno kožno podajnost 2,2 kW. Električni impulzi preko samolepilnih elektrod stimulirajo supraorbitalne in supratrohlearne veje oftalmičnega živca (V1), potekajoče pod kožo čela, ki prevede dražljaj do možganskega debla v trigeminocervikalni kompleks in druge strukture možganskega debla (periakveduktalna siva substanca, retikularna formacija), udeležene pri modulaciji bolečine. Bolniki uporabljajo vsakodnevne 20-minutne seanse, najpogosteje zvečer. Imajo možnost uravnavanja jakosti stimulacije do meje, ko se pojavijo neprijetni občutki. Cefaly ima vgrajeno programsko opremo, ki omogoča spremljanje uporabe, boljšo vodljivost in oceno učinkovitosti (54). Multicentrična randomizirana kontrolirana raziskava PREMICE (angl. PREvention of Migraine using CEFaly) (55) je učinkovitost zdravljenja s cefaly preučevala na 67 bolnikih z epizodično migreno. Ugotavljali so statistično značilno ($p = 0,023$) manj dni z glavobolom pri bolnikih s t-SNS v primerjavi s kontrolno skupino, vendar so bili učinki terapije zmerni. S statistično analizo so ugotavljali večjo učinkovitost pri bolnikih s pogostejšimi glavoboli, uporaba zdravil v akutni fazi se je zmanjšala za 36,7%.

V veliki anketi o varnosti in zadovoljstvu 2.313 uporabnikov cefaly jih je le 4,3% poročalo manjše reverzibilne stranske učinke, kot so parestezije in alergične kožne reakcije (56). Cefaly je imel najboljše razmerje med učinkovitostjo in varnostjo, še posebej v primerjavi s profilaktičnimi zdravili. Poudariti je treba, da za zdaj nimamo objavljenih podatkov za uporabo t-SNS pri KM.

Pripomoček cefaly v UKC Maribor kot dopolnilno nefarmakološko metodo obvladovanja glavobolov uporabljamo od leta 2009. Najbolj se obnese pri bolnikih s kroničnim ali pogostimi in močnimi epizodičnimi glavoboli, bodisi migreno bodisi glavobolom tenzijskega tipa, ter glavobolom zaradi prekomerne uporabe analgetikov. Nenazadnje se te oblike glavobolov pri posamičnem bolniku pogosto tudi prepletajo. Glavni učinki, ki jih opažamo, so zmanjšanje frekvence in jakosti glavobolov ter zmanjšanje uporabe analgetikov in triptanov. Bolj učinkovita je preventivna uporaba, kadar gre za redno, vsakodnevno uporabo, kot pa občasna uporaba zgolj v fazi glavobola z namenom njegove prekinitve. Kadar ga priporočamo izbranim bolnikom (glavobol v sprednji polovici glave, odsotnost pomembnejše psihiatrične komorbiditete, učinkovitost akupunkture v preteklosti), se izkaže za učinkovitega pri več kot $\frac{3}{4}$ bolnikov, kar je bistveno več kot v randomiziranih raziskavah. Glavne prednosti pripomočka so neinvazivna in preprosta uporaba,

varnost, dobra prenosljivost ter možnost samozdravljenja v domačem okolju. Dejansko se kot ugodna učinka pogosto navajata tudi umirjanje in sedacija. Uporaba je varna tudi v nosečnosti, ko so sicer možnosti medikamentoznega zdravljenja omejene.

STIMULACIJA HRBTENJAČE

Stimulacija vratne hrbtenjače se z namenom zmanjševanja hude obrazne bolečine uporablja že 30 let. Slabosti metode so cena, invazivnost, potreben je zapleten nevrokirurški poseg, poleg tega pa mehanizem samega delovanja ostaja neznan (57). ONS kot nevromodulacijska metoda izkorišča funkcionalno prekrivanje zgornjih vratnih korenin in jeder trovejnega živca (trigeminocervikalni kompleks). Zato je razumno predvidevanje, da ima neposredna stimulacija zadnjih stebričkov C2-C3 nivoja hrbtenjače potencialno še večji učinek od ONS (58).

Za zdaj ni trdnih dokazov za uporabo metode pri preprečevanju primarnega glavobola. Pred kratkim objavljena serija predstavitev primerov je na vzorcu sedmih bolnikov s KGS s stimulacijo hrbtenjače na nivoju C2-C3 s perkutano vsaditvijo epiduralne elektrode ugotavljala pomembno zmanjšanje pogostosti, jakosti in trajanja glavobola (59).

ZAKLJUČEK

Na podlagi natančne analize obstoječih podatkov kontroliranih raziskav, klinične prakse, stranskih učinkov in varnosti posamezne nevromodulacijske metode je EHF oblikovala naslednja mednarodna priporočila strokovnjakov. Metode nevrostimulacije uporabimo le v primeru, ko sta farmakoterapija in vedenjska terapija neučinkoviti ter ko izključimo glavobol zaradi prekomerne uporabe zdravil. Pogoji so, da gre po klasifikaciji IHS (angl. The International Classification of Headache Disorders (60)) za kronični in refraktaren glavobol ter da je bil bolnik obravnavan v terciarnem centru za glavobol (61). Najprej uporabimo najmanj invazivne metode zdravljenja. V primeru KGS se svetuje uporaba SSPG in ONS pred h-DBS. V primeru KM je uporaba ONS sprejemljiva, vendar pa je zaradi relativne neškodljivosti in nižje cene, kljub omejenim dokazom, prej smiselno poskusiti z neinvazivnimi metodami t-VNS, t-DCS, r-TMS, TENS ter t-SNS (3). Za zdaj ima med različnimi neinvazivnimi metodami le t-SNS dokaze o učinkovitosti in varnosti, podprte z randomiziranimi kontroliranimi raziskavami, ter je odobrena s strani FDA za preprečevanje epizodične migrene. Za preprečevanje KM in drugih kroničnih glavobolov sicer še ni dovolj podatkov iz raziskav, iz lastnih skoraj desetletnih izkušenj v vsakodnevni praksi pa ugotavljamo, da je pri ustrezno izbranih bolnikih lahko zelo učinkovita. Ostale metode ostajajo eksperimentalne in na voljo le v sklopu raziskav oz. za posamične bolnike.

LITERATURA

1. Vos T, Flaxman AD, Naghavi M, et al. Years lived with disability (YLD) for 1160 sequelae of 289 diseases and injuries 1990–2010: a systematic analysis for the global burden of disease study 2010. *Lancet*. 2012; 380: 2163–96.
2. Steiner TJ, Stovner LJ, Birbeck GL. Migraine: the seventh disable. *Headache Pain*. 2013; 14: 1.
3. Martelletti P, Jensen RH, Antal A, et al. Neuromodulation of chronic headaches: position statement from the European Headache Federation. *J Headache Pain*. 2013; 14: 86.
4. Matharu MS, Goadsby PJ. Persistence of attacks of cluster headache after trigeminal nerve root section. *Brain*. 2002; 125: 976–84.
5. Black D, Dodick DW. Two cases of medically and surgically intractable SUNCT: a reason for caution and argument for a central mechanism. *Cephalalgia*. 2002; 3: 201–4.
6. Jarrar RG, Black DF, Dodick DW, et al. Outcome of trigeminal nerve section in the treatment of chronic cluster headache. *Neurology*. 2003; 60: 1360–2.
7. Donnet A, Valade D, Regis J. Gamma knife treatment for refractory cluster headache: a prospective open trial. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2005; 76: 218–21.
8. May A, Bahra A, Büchel C, et al. Hypothalamic activation in cluster headache attacks. *Lancet*. 1998; 352: 275–8.
9. Leone M, Franzini A, Proietti Cecchini A, et al. Success, failure, and putative mechanisms in hypothalamic stimulation for drug-resistant chronic cluster headache. *Pain*. 2013; 154: 89–94.
10. May A, Ashburner J, Buchel C, et al. Correlation between structural and functional changes in brain in an idiopathic headache syndrome *Nat Med*. 1999; 5: 836–8.
11. Leone M, Franzini A, Bussone G. Stereotactic stimulation of posterior hypothalamic gray matter in a patient with intractable cluster headache. *N Engl J Med*. 2001; 345: 1428–9.
12. Leone M, Franzini A, Broggi G, et al. Acute hypothalamic stimulation and ongoing cluster headache attacks. *Neurology*. 2006; 67: 1844–5.
13. Cortelli P, Guaraldi P, Leone M, et al. Effect of deep brain stimulation of the posterior hypothalamic area on the cardiovascular system in chronic cluster headache patients. *Eur J Neurol*. 2007; 14: 1008–36.
14. Vetrugno R, Pierangeli G, Leone M, et al. Effect on sleep of posterior hypothalamus stimulation in cluster headache. *Headache*. 2007; 47: 1085–90.
15. Bartsch T, Goadsby PJ. Stimulation of the greater occipital nerve induces increased central excitability of dural afferent input. *Brain*. 2002; 125: 1496–509.
16. Magis D, Bruno MA, Fumal A, et al. Central modulation in cluster headache patients treated with occipital nerve stimulation: an FDG-PET study. *BMC Neurol*. 2011; 11: 25.
17. Weiner RL, Reed KL. Peripheral neurostimulation for control of intractable occipital neuralgia. *Neuromodulation*. 1999; 2: 217–22.
18. Saper JR, Dodick DW, Silberstein SD, et al. Occipital nerve stimulation for the treatment of intractable chronic migraine headache: ONSTIM feasibility study. *Cephalalgia*. 2011; 31: 271–85.
19. Silberstein S, Dodick D, Saper J, et al. Safety and efficacy of peripheral nerve stimulation of the occipital nerves for the management of chronic migraine: Results from a randomized, multicenter, double-blinded, controlled study. *Cephalalgia*. 2012; 32 (16): 1165–79.
20. Magis D, Schoenen J. Advances and challenges in neurostimulation for headaches. *Lancet Neurol*. 2012; 11: 708–19.
21. Burns B, Watkins L, Goadsby PJ. Treatment of intractable chronic cluster headache by occipital nerve stimulation in 14 patients. *Neurology*. 2009; 72: 341–5.
22. Magis D, Gerardy PY, Remacle JM, et al. Sustained effectiveness of occipital nerve stimulation in drug-resistant chronic cluster headache. *Headache*. 2011; 51: 1191–201.

23. Blumenfeld A, Ashkenazi A, Napchan U, et al. Expert Consensus Recommendations for the Performance of Peripheral Nerve Blocks for Headaches - A Narrative Review. *Headache*. 2013; 53: 437–46.
24. Ansarinia M, Rezaei A, Tepper SJ, et al. Electrical stimulation of sphenopalatine ganglion for acute treatment of cluster headaches. *Headache*. 2010; 50: 1164–74.
25. Schoenen J, Jensen RH, Lantéri-Minet M, et al. Stimulation of the sphenopalatine ganglion (SPG) for cluster headache treatment. Pathway CH-1: A randomized, sham-controlled study. *Cephalalgia*. 2013; 33 (10): 816–30.
26. Ammons WS, Blair RW, Foreman RD. Vagal afferent inhibition of primate thoracic spinothalamic neurons. *J Neurophysiol*. 1983; 50: 926–40.
27. Ren K, Randich A, Gebhart GF. Vagal afferent modulation of spinal nociceptive transmission in the rat. *J Neurophysiol*. 1989; 62: 401–15.
28. Randich A, Ren K, Gebhart GF. Electrical stimulation of cervical vagal afferents. II. Central relays for behavioral antinociception and arterial blood pressure decreases. *J Neurophysiol*. 1990; 64: 1115–24.
29. Chandler MJ, Hobbs SF, Bolser DC, et al. Effects of vagal afferent stimulation on cervical spinothalamic tract neurons in monkeys. *Pain*. 1991; 44: 81–7.
30. Hord ED, Evans MS, Mueed S, et al. The effect of vagus nerve stimulation on migraines. *J Pain*. 2003; 4: 530–4.
31. Lenaerts ME, Oommen KJ, Couch JR, et al. Can vagus nerve stimulation help migraine? *Cephalalgia*. 2008; 28: 392–5.
32. Mauskop A. Vagus nerve stimulation relieves chronic refractory migraine and cluster headaches. *Cephalalgia*. 2005; 25: 82–6.
33. Nesbitt AD, Marin JCA, Tomkins E, et al. Non-invasive vagus nerve stimulation for the treatment of cluster headache: a case series. *J Headache Pain*. 2013; (Suppl 1): P231.
34. Magis D, Gérard P, Schoenen J. Transcutaneous Vagus Nerve Stimulation (tVNS) for headache prophylaxis: initial experience. *J Headache Pain*. 2013; (Suppl 1): P198.
35. Bindman LJ, Lippold OC, Redfearn JW. The action of brief polarizing currents on the cerebral cortex of the cat during current flow and in the production of long-lasting after-effects. *J Physiol*. 1964; 172: 369–82.
36. Nitsche MA, Paulus W. Sustained excitability elevations induced by transcranial DC motor cortex stimulation in humans. *Neurology*. 2001; 57: 1899–901.
37. Liebetanz D, Nitsche MA, Tergau F, et al. Pharmacological approach to the mechanisms of transcranial DC-stimulation-induced after-effects of human motor cortex excitability. *Brain*. 2002; 125: 2238–47.
38. Antal A, Kriener N, Lang N, et al. Cathodal transcranial direct current stimulation of the visual cortex in the prophylactic treatment of migraine. *Cephalalgia*. 2011; 31: 820–8.
39. Auvichayapat P, Janyacharoen T, Rotenberg A, et al. Migraine prophylaxis by anodal transcranial direct current stimulation, a randomized, placebo-controlled trial. *J Med Assoc Thai*. 2012; 95: 1003–12.
40. Ambrus GG, Al-Moyed H, Chaieb L, et al. The fade-in–short stimulation–fade out approach to sham tDCS—reliable at 1 mA for naive and experienced subjects, but not investigators. *Brain Stimul*. 2012; 5: 499–504.
41. Nitsche MA, Fricke K, Henschke U, et al. Pharmacological modulation of cortical excitability shifts induced by transcranial direct current stimulation in humans. *J Physiol*. 2003; 553: 293–301.
42. Nitsche MA, Grundey J, Liebetanz D, et al. Catecholaminergic consolidation of motor cortical neuroplasticity in humans. *Cereb Cortex*. 2004; 14: 1240–5.
43. Barker AT, Jalinos R, Freeston IL. Non-invasive magnetic stimulation of human motor cortex. *Lancet*. 1985; 1: 1106–7.
44. Martens JW, Koehler PJ, Vijselaar J. Magnetic flimmers: 'light in the electromagnetic darkness'. *Brain*. 2013; 136: 971–9.

45. Brighina F, Palermo A, Daniele O, et al. High frequency transcranial magnetic stimulation on motor cortex of patients affected by migraine with aura: a way to restore normal cortical excitability? *Cephalalgia*. 2010; 30 (1): 46–52.
46. Brighina F, Piazza A, Vitello G, et al. rTMS of the prefrontal cortex in the treatment of chronic migraine: a pilot study. *J Neurol Sci*. 2004; 227: 67–71.
47. Misra UK, Kalita J, Tripathi GM, et al. Is endorphin related to migraine headache and its relief? *Cephalalgia*. 2013; 33(5): 316–22.
48. Dodick DW, Schembri CT, Helmuth M, et al. Transcranial magnetic stimulation for migraine: a safety review. *Headache*. 2010; 50: 1153–63.
49. Magdič J. Obvladovanje glavobola z elektrostimulacijo. *ISIS*. 2009; 11: 55–8.
50. Bronfort G, Nilsson N, Haas M, et al. Non-invasive physical treatments for chronic/recurrent headache. *Cochrane Database Syst Rev*. 2004; 1 (3): CD001878.
51. Mousavi SA, Mirbod SM, Khorvash F. Comparison between efficacy of imipramine and transcutaneous electrical nerve stimulation in the prophylaxis of chronic tension-type headache: a randomized controlled clinical trial. *J Res Med Sci*. 2011; 16: 923–7.
52. Campbell KJ, Penzien DB, Wall EM. Evidence-based guidelines for migraine headache: behavioral and physical treatments. Dostopno na: www.aan.com/professionals/practice/pdfs/gl0089.pdf.
53. Reed KL, Black SB, Banta II CJ, et al. Combined occipital and supraorbital neurostimulation for the treatment of chronic migraine headaches: initial experience. *Cephalalgia*. 2010; 30 (3): 260–71.
54. Riederer F, Penning S, Schoenen J. Transcutaneous Supraorbital Nerve Stimulation (t-SNS) with the Cefaly Device for Migraine Prevention: A Review of the Available Data. *Pain Ther*. 2015; 4: 135–47.
55. Schoenen J, Vandersmissen B, Jeanette S, et al. Migraine prevention with a supraorbital transcutaneous stimulator: a randomized controlled trial. *Neurology*. 2013; 80: 697–704.
56. Magis D, Sava S, d' Elia TS, et al. Safety and patients' satisfaction of transcutaneous supraorbital neurostimulation (tSNS) with the Cefaly_ device in headache treatment: a survey of 2313 headache sufferers in the general population. *J Headache Pain*. 2013; 14: 95.
57. Tomycz ND, Deibert CP, Moosy JJ. Cervicomedullary junction spinal cord stimulation for head and facial pain. *Headache: The Journal of Head and Face Pain*. 2011; 51: 418–25.
58. Ellens DJ, Levy RM. Peripheral neuromodulation for migraine headache. *Progress in neurological surgery*. 2011; 24: 109–17.
59. Wolter T, Kiemen A, Kaube H. High cervical spinal cord stimulation for chronic cluster headache. *Cephalalgia*. 2011; 31 (11): 1170–80.
60. Headache classification subcommittee of the International Headache Society. *The International Classification of Headache Disorders, 2nd ed*. *Cephalalgia*. 2004; 24 (suppl 1): 9–160.
61. Goadsby PJ, Schoenen J, Ferrari MD, et al. Towards a definition of intractable headache for use in clinical practice and trials. *Cephalalgia*. 2006; 26: 1168–70.

RAZUMEVANJE KRONIČNIH GLAVOBOLOV S PSIHOLOŠKEGA VIDIKA – KLINIČNI PRIMER

UNDERSTANDING PSYCHOLOGICAL FACTORS OF CHRONIC HEADACHES – CASE REPORT

Tamara Remšak, Sanja Šešok, Borna Vudrag

POVZETEK

V prispevku se avtorji osredotočamo na nekatere psihološke lastnosti oseb, ki doživljajo kronične oz. pogoste in ponavljajoče se glavobole ali migrene. Številni psihološki (kognitivni, čustveni, vedenjski ter motivacijski) dejavniki namreč prispevajo k jačanju intenzitete in pogostosti glavobolov. Ob doživljanju kronične bolečine pri bolnikih najdemo strah pred bolečino, pričakovanje in usmerjanje pozornosti nanjo, izogibanje aktivnostim, ki bi lahko bolečino sprožile, ter vztrajajoče neugodno razpoloženje ob pogostem katastrofičnem razmišljanju. Pri nekaterih bolnikih bolečina predstavlja tudi način izražanja psihološke stiske. Našteti psihološki dejavniki oz. konstrukti imajo v veliki meri tudi nevrobiološko osnovo. Kronično bolečino je namreč treba razumeti s širšega biopsihosocialnega konteksta, saj le celostna obravnava bolnika s kroničnimi glavoboli, ki upošteva njegove zmožnosti, osebnostno funkcioniranje in življenjsko situacijo, prinaša ugodnejše izide za bolnikovo vsakdanje funkcioniranje.

Ključne besede: anksioznost, bolečina, depresivnost, možganske strukture, somatizacija

SUMMARY

In this article, authors focus on some psychological characteristics of patients with chronic or frequent and repetitive headaches or migraines. Many psychological (cognitive, emotional, behavioural, and motivational) factors contribute to the intensification and frequency of headaches. Patients with chronic pain often experience fear of pain, they frequently expect pain and want to avoid any activities that could trigger the pain. They are in huge emotional distress and they think a lot about the pain with emphasis on catastrophic way. In some patients, chronic headache is a way of expressing psychological distress. We tried to list some of the important psychological factors and constructs, which play significant role in the process of maintaining chronic headaches. Many of them have been recognized as also having a strong neurobiological basis.

Nowadays, it is necessary to understand the chronic pain from a broader biopsychosocial context, since only a complex treatment of a patient with



chronic headaches brings more favourable results for the patient's daily functioning.

Keywords: anxiety, brain structures, depression, pain, somatization

UVOD

Kronična bolečina je ena izmed pogostejših pritožb, s katero se srečujejo zdravniki v splošnih in specialističnih ambulantah. Številne preiskave, ki jih pacient opravi, pogosto ne podajo odgovora na vprašanje, kaj bolečino povzroča. Zdravila, ki jih pacient jemlje, pogosto nimajo želenega učinka; manj kot 30% pacientov s kronično bolečino poroča o pomembnem upadu bolečine po uvedeni medikamentozni terapiji in kaže se, da se ta odstotek ne zviša niti ob jemanju kombinacije več zdravil (1). Pacienti so zato še naprej usmerjeni v iskanje zdravniške pomoči oz. rešitve, v okviru zdravstvene oskrbe ne čutijo razumevanja in podpore, so jezni, nezadovoljni, imajo stalno neizpolnjena pričakovanja, se od družjenja izolirajo (2).

Nova izdaja *Diagnostičnega statističnega priročnika duševnih motenj – 5. izdaja* (3) uvaja kategorijo »*somatska motnja s prevladujočo bolečino*«, ki vključuje somatske pritožbe in dlje časa trajajoče doživljanje bolečine, poleg tega pa tudi pogoste misli ter čustva v povezavi z bolečino. Pacient razvije vedenje, ki je neposredno vezano na doživljanje stalne bolečine. Za svoje zdravje je zaskrbljen, pogosto premišljuje o resnosti svojega stanja in vlaga veliko energije v izogibanje aktivnostim, ki bi bolečino lahko izzvale. Predhodno poznani in uporabljeni izraz »*somatizacija*« se nanaša na razumevanje telesnega simptoma kot posledico psiholoških dejavnikov. Pacientovo bolečino lahko potemtakem bolje razumemo na podlagi njegovega psihološkega funkcioniranja kot pa preko medicinskih diagnoz. Telesni simptomi, npr. kronični glavobol ali pogoste migrene, so v tem okviru pravzaprav odraz pacientovega psihološkega procesa, ki ga ne zmore primerno ubesediti ali opisati niti ga sam pri sebi ne prepozna kot psihološkega (4).

Kadar je bolečina, o kateri pacient poroča, stalna in po telesu razširjena ter kot takšna presega pričakovano v okviru medicinske diagnoze, je treba razumeti psihološke faktorje, ki prispevajo k vzdrževanju doživljanja bolečine. Na bolečino vplivajo kognitivni, čustveni in vedenjski dejavniki, ki pa pravzaprav tudi določajo zaznavanje bolečine ter pacientove odzive nanjo. Kronični glavoboli so lahko trajni, posameznik se lahko z njimi srečuje tudi po več mesecev, let ali desetletij, kar zelo negativno vpliva na njegovo socialno, čustveno, ekonomsko in telesno funkcioniranje ter v celoti znižuje njegovo kakovost življenja. Če je bolečina trajajoča, lahko sčasoma dejansko zniža odzivnost imunskega sistema in s tem dovzetnost organizma za številne druge zaplete (5).

PRIKAZ PRIMERA PACIENTKE Z MIGRENAMI

53-letna pacientka z diagnozo »migrene« na psihološkem pregledu opiše težave z zapornitvijo, vzdrževanjem pozornosti in razpoloženjem (vznemirjenost, jokavost ter upad volje). Težave povezuje s kroničnimi migrenami, s katerimi se spoprijema preteklih 15 let. Sprva so bile migrene redkejše, pojavljale so se do dvakrat mesečno, ob njih je čutila bolečino v zatilnem delu glave. V zadnjih mesecih se je pogostost migren povečala; zdaj se pojavljajo petkrat ali celo šestkrat tedensko. Nastop migren je vedno nenaden, pacientka občuti močno bolečino po celotni glavi, večinoma že v jutranjih ali dopoldanskih urah. Spremljata jo občutek pekoče glave in poslabšanje vida. Občasno se migrena pojavi tudi ponoči in jo zbudi iz spanca. Nekajkrat je ob migrenah tudi bruhala. Prejema zdravila, za katera ima občutek, da ji ne pomagajo in migren ne zaustavijo.

Pacientka se z migrenami spoprijema tako, da se izolira od vsakdanjih aktivnosti. Poroča, da ji najbolj pomagata tišina in mir. Z usmerjenimi vprašanji izvemo, da pacientka doma več ur preždi v tišini v mirni in tihi sobi ter čaka, da migrena mine. Ves čas se sprašuje, kako dolgo bo še imela migrene in zakaj jih ima. Zaradi migren ne more več funkcionirati, za vsa hišna opravila poskrbijo svojci. Pacientka navede, da se migren zelo boji, predvsem bolečine in tudi morebitnega bruhanja.

Pacientka je po poklicu prodajalka, zadnjih deset let je bila zaposlena v kmečki dejavnosti. Živi z družino, ima moža in tri otroke, dva od njih sta odseljena. Ima redke stike s svojci iz primarne družine, druge družbe nima. Prepoznavni so številni pretekli stresni dogodki v družinskem okolju.

Pri opisani pacientki s psihološkega vidika prepoznamo številne dejavnike, ki najverjetneje povečujejo verjetnost za pogostejše migrene: pričakovanje bolečine, usmerjanje pozornosti na bolečino, katastrofično mišljenje, neugodno razpoloženje (anksioznost in neprepoznana občutja jeze). V letih kroničnih migren je pri pacientki zelo verjetno prišlo tudi do povečane senzibilnosti organizma na zaznavo bolečine. Opisani dejavniki so kratko obrazloženi v naslednjih odstavkih.

PSIHOLOGIJA BOLEČINE

V laboratorijskih pogojih je občutek bolečine sestavljen iz realne jakosti bolečinskega dražljaja in iz subjektivne predpostavke o tem, kakšno bolečino pričakujemo. Že ob samem **pričakovanju bolečine** so aktivirana številna možganska področja (cingularni korteks, inzula, talamus, somatosenzorna skorja) (6). Pričakovanje bolečine ima torej subjektivno in tudi nevrobiološko osnovo, kar lahko razumemo kot nasprotno placebo (7). V procesu psihološke obravnave moramo zato pacientu pomagati izoblikovati prepričanje o tem, da

lahko svojo bolečino omili in da lahko nad njo vsaj deloma vzpostavi kontrolo (8).

Usmerjanje pozornosti na telesne občutke poveča intenziteto bolečine in zvišuje verjetnost, da pacient tudi normalno dogajanje v telesu občuti kot boleče. Aktivno preusmerjanje pozornosti stran od bolečine jo zmanjšuje. Dejavnosti morajo biti pacientu zanimive in jih mora zaznati kot pomembne, pa tudi dovolj zahtevne, saj so le v tem primeru aktivirana področja v prefrontalnem korteksu, kar nato omogoča začasno inhibicijo občutij bolečine. Tehnika namernega odvratanja pozornosti stran od bolečine v smislu »*ne smem razmišljati o bolečini*« pa je neustrezna in nezaželena, ker poleg usmerjenosti pozornosti na bolečino spodbuja tudi neugodne čustvene odzive (strah, jezo, tesnobo; 4).

Katastrofično mišljenje pomeni pogosto premlevanje o bolečini (to je razvidno tudi v primeru pacientke, ki stalno premleva o migrenah). Premlevanje o migreni ali glavobolu povečuje občutja nemoči in depresivnosti ter izzove pričakovanje negativnih dogodkov, torej novega pojavljanja bolečine kmalu v prihodnosti. Katastrofično mišljenje pomeni miselni oz. kognitivni odziv ob migreni. Pri pacientih, ki so se več let soočali z glavoboli in migrenami ter so poročali o katastrofičnem mišljenju, so s pomočjo slikovne diagnostike ugotavljali progresivno izgubljanje možganskih celic v tistih možganskih strukturah, ki so bile vključene v zaznavo in inhibicijo bolečine (4).

Kronična migrena ali glavobol pogosto obstaja poleg drugih znakov **depresije** (9). Depresivno razpoloženje poveča verjetnost za občutja bolečine ali pa ojača bolečino po poškodbi. Depresivne osebe imajo nižji prag bolečine, še posebej za tisto bolečino, ki jo izzovejo notranja telesna dogajanja, v manjši meri pa zaznajo bolečino na površini kože. Pri depresivni osebi so aktivirana področja cingularnega korteksa, inzule in amigdale. Ta področja pa so pravzaprav skupna tudi področjem, ki so odgovorna za doživljanje bolečine (10). S kliničnopsihološkega vidika je pomembno prepoznati sprožilce depresivnega razpoloženja, to se najpogosteje pojavi ob izgubi ljubljene osebe, ugleda ali socialne funkcije.

Strah pred bolečino je ločen psihološki konstrukt in ima svoje psihološke ter nevrofiziološke korelate. Gre za prevladujoče in močno čustvo pri soočanju z bolečino (11), ob katerem popustijo zmožnosti za samoregulacijo vedenja ter čustvovanja. Bolniki se torej sami težko pomirijo, težko preusmerijo pozornost stran od bolečine, so napeti in vznemirjeni. Delovanje prefrontalnega korteksa, ki omogoča samoregulacijo, je takrat zmanjšano (4). Bolniki se bolečine prestrašijo, zato pa se nadalje izogibajo aktivnostim, povečujeta se njihova neaktivnost in vsakdanja funkcionalnost (12). Sprašujejo se, ali se bo bolečina povečala, ali bodo še zmoгли opravljati vsakodnevne aktivnosti, ali so bolni; na ta način se bolečine bojijo, napetost mišic v telesu pa se povečuje, kar nadalje povečuje možnosti za občutja bolečine v telesu (11).

ZAKLJUČEK

Na doživljanje bolečine vplivajo številni fiziološki in psihološki dejavniki. Bolečina nikoli ni izzvana samo preko enih ali drugih dejavnikov, bolj verjetno je, da več dejavnikov deluje simultano. Nevrofiziološke raziskave potrjujejo, da je pri doživljanju bolečine aktivnih veliko možganskih področij, ki lahko po več letih pustijo tudi vidne spremembe v možganovini (13). Pacientu lahko pri spoprijemanju s kronično bolečino pomagamo z upoštevanjem njegovih bioloških, psiholoških (kognitivnih, vedenjskih, čustvenih in motivacijskih dejavnikov) in socialnih značilnosti.

LITERATURA

1. Moore RA, Derry S, Wiffen PJ. *Challenges in design and interpretation of chronic pain trials. British journal of anaesthesia.* 2013; 111 (1): 38–45.
2. Turk DC, Murphy TB. *Chronic pain.* In: Carr A, McNulty M., eds. *The handbook of adult clinical psychology: an evidence based practice approach.* London: Routledge; 2016. p. 635–85.
3. American psychiatric association, et al. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders. 5th edition.* Arlington: American psychiatric publication, 2013: 309–27.
4. Borkum JM. *Chronic headaches and the neurobiology of somatization. Current pain and headache reports.* 2010; 14(1): 55–61.
5. Liebeskind JC. *Pain can kill. Pain.* 1991; 44(1): 3–4.
6. Benedetti F, Lanotte M, Lopiano I, et al. *When words are painful: unraveling the mechanisms of the placebo effect. Neuroscience.* 2007; 147: 260–71.
7. Goffaux P, Redmond WJ, Rainville P, et al. *Descending analgesia – when the spine echoes what the brain expects. Pain.* 2007; 130: 137–43.
8. Holroyd KA, Labus JS, Carlson B. *Moderation and mediation in the psychological and drug treatment of chronic tension-type headache: the role of disorder severity and psychiatric comorbidity. Pain.* 2009; 143: 213–222.
9. Vaccarino AL, Sills TL, Evans KR, et al. *Prevalence and association of somatic symptoms in patients with major depressive disorder. Journal of affective disorders.* 2008; 110: 270–6.
10. Mayberg HS. *Modulating dysfunctional limbic-cortical circuits in depression: towards development of brain-based algorithms for diagnosis and optimised treatment. British medical bulletin.* 2003; 65: 193–207.
11. Gatchel RJ. *Clinical essentials of pain management.* Washington: American psychological association, 2005: 3–7.
12. Boersma K, Linton SJ. *Psychological processes underlying the development of a chronic pain problem: a prospective study of the relationship between profiles of psychological variables in the fear-avoidance model and disability. The clinical journal of pain.* 2006; 22 (2): 160–6.
13. Apkarian AV, Baliki MN, Geha PY. *Towards a theory of chronic pain. Progress in neurobiology.* 2009; 87 (2): 81–97.

MIGRENA IN NAČIN ŽIVLJENJA

LIFESTYLE AND MIGRAINE

Vida Demarin, Sandra Morović

POVZETEK

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. Ob glavobolu ljudje sklepajo, da gre za običajen glavobol, ki ga je povzročil stres, pri tem pa se ne zavedajo, da dejansko trpijo za migreno. Postavitev prave diagnoze v veliki meri pripomore k določitvi ustreznega zdravljenja. Migrena je najstarejši in najpogostejše benigni, pulzirajoči in ponavljajoči se glavobol na eni strani glave. Sprožilni dejavniki so prehrana, stres, utrujenost, način življenja, hormoni, vreme in genetski dejavniki. Pojavnost migrene se razlikuje v odvisnosti od starosti in spola. Ženske so trikrat pogosteje prizadete kot moški, migrena pa se pogosteje pojavlja tudi v urbanih območjih in pri posameznikih s sedečim načinom življenja. Najpogosteje se pojavlja med 20. in 40. letom starosti. Od 3 do 4% otrok prav tako trpi za migreno, ki običajno ostane nediagnosticirana zaradi pomanjkanja tipičnih simptomov. Napadi migrene se pojavljajo v različnih vzorcih: enkrat ali dvakrat letno, lahko pa se pojavijo tudi večkrat na mesec ali celo teden. Spremembe več dejavnikov načina življenja lahko pozitivno vplivajo na zmanjšanje pojavov migrene.

Ključne besede: dejavniki tveganja za migreno, glavobol, kajenje, migrena, način življenja, uživanje alkohola

SUMMARY

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. When having a headache, people assume it is a common headache caused by stress, not being aware they are actually suffering from migraine. Setting the right diagnosis greatly helps finding the right treatment. Migraine is the oldest and most commonly benign, pulsating, recurrent headache on one side of the head. Precipitating factors are diet, stress, fatigue, lifestyle, hormones, weather, and genetic factors. Migraine incidence differs in respect to age and sex. Women are three times more commonly affected than men, and migraine is more common in urban areas, as well as in individuals with sedentary lifestyle. It commonly occurs between 20 and 40 years of age. However, 3 to 4% of children also suffer from migraine. It usually stays undiagnosed due to lack of its typical symptoms. Migraine attacks occur in different patterns, from once or twice a year to several attacks per month or even week. Modification of several lifestyle factors can have a positive effect on reducing migraine suffering.

Keywords: alcohol consumption, headache, lifestyle, migraine, migraine risk factors, smoking

Čeprav je glavobol zelo pogost simptom in se pri vsakomur pojavi vsaj enkrat v življenju, večina glavobolov k sreči ni znak nekakšne nevarne bolezni, temveč gre za simptom blage motnje, ki se lahko odpravi. Ko nas boli glava, mnogi mislijo, da gre le za glavobol. Vendar mnogi ne vedo, da gre pravzaprav za migreno. Ljudje se ne zavedajo, da imajo migreno, temveč mislijo, da gre za glavobol, ki ga povzroči stres. Postavljanje natančne diagnoze pomaga pri pravilnem zdravljenju. Migrena je najstarejši in najpogostejše benigni, pulzirajoči, ponavljajoči se glavobol, navadno le na eni strani glave. Pomembni dejavniki, ki vplivajo na pojav migrene, so prehrana, stres, utrujenost, način življenja, hormoni, vremenski vplivi, za manjši delež migren pa je lahko vzrok tudi dednost. Pogostost migren je poleg starosti odvisna tudi od spola. Ženske pogostejše trpijo za migrenami kot moški. Migrena je pogostejša v mestnem okolju kot na vasi ali pa vsaj v mestih ljudje bolj pogosto obiščejo zdravnika. Migrene so prav tako bolj pogoste pri ljudeh, ki opravljajo svoj poklic v zaprtih prostorih, veliko sedijo, so izpostavljeni psihičnim naporom in pri svojem delu potrebujejo močno koncentracijo. Navadno se pojavi med 20. in 40. letom starosti, lahko pa se pojavi kadarkoli, ne glede na starost. Prisotna je tudi pri 3–4 % otrok, čeprav je takrat pogosto ne prepoznamo, saj nima tipičnih značilnosti kot pri odraslih. Migrena je trikrat bolj pogosta pri ženskah kot pri moških, to pa najpogostejše povezujemo z delovanjem hormonov. V puberteti je migrena pogostejša pri fantih kot pri dekletih, medtem ko je v odrasli dobi obratno. Skupaj je med odraslimi, ki trpijo za migreno, kar 75 % žensk. Na splošno so migrene pogostejše pri prebivalcih Severne Amerike in Evrope, če jih primerjamo s prebivalci Afrike in Azije. Razlog za takšne razlike trenutno še ni popolnoma pojasnjen. Napadi migrene se pojavljajo različno pogosto, od enkrat do dvakrat letno do nekajkrat mesečno ali celo tedensko. Migrena je lahko tudi kronična. Največje število ljudi z migreno ima napade enkrat do trikrat mesečno (1, 2).

Raziskave kažejo, da je verjetnost dedovanja migrenskega fenotipa 34–65%. To pomeni, da so za preostale odstotke odgovorni dejavniki iz okolja. Različni dejavniki lahko vplivajo na migreno na pozitiven ali negativen način. Prav tako migrena lahko vpliva na način življenja ali socialno-ekonomski status. Popolnoma jasno je, da pogosti napadi migrenskega glavobola, močne bolečine, slabost in bruhanje obsodijo posameznika na posteljo dan do dva, kar vsekakor vpliva na njegove zmožnosti ter tako lahko privede do manjšega socialnega napredka, kar v veliki meri vpliva tudi na njegov način življenja (3, 4).

Študije kažejo različne rezultate, medtem ko nekatere povezujejo migreno z nizkim socialno-ekonomskim statusom, druge izpodbijajo te rezultate. Ko govorimo o zaposlenosti in migreni v odnosu do načina življenja in socialno-ekonomskega statusa, niso našli jasnih razlik med posamezniki, ki trpijo za migreno z avro, in posamezniki, ki imajo migreno brez avre (5, 6, 7).

Predhodne raziskave kažejo kontroverzne rezultate pri povezanosti migrene z izobrazbo. Nekatere študije govorijo v prid povezanosti nižje izobrazbe z migreno. Visoka izobrazba se povezuje s 14- do 24-% redukcijo rizika za migreno (8). Tukaj je treba upoštevati, da so takšni rezultati povezani s študijami, ki so bile narejene v ZDA (6, 9, 10). Pomembno je poudariti, da študije izven ZDA niso potrdile visoke povezanosti migrene in stopnje izobrazbe (11). Samo ena študija izven ZDA povezuje izobrazbo in socialno-ekonomski status z migreno. Danska študija je pokazala, da so se posamezniki z migreno šolali krajši čas, če jih primerjamo s kontrolno skupino (7). Dejstvo, da je taka povezanost bolj izražena pri migreni brez avre, podkrepi dejstvo predhodnih študij, ki govorijo v prid temu, da so napadi migrene brez avre pogostejši in bolj intenzivni (12).

Trenutno še ni jasno, ali nižja stopnja izobrazbe pri posameznikih z migreno nastaja zaradi kognitivnih poškodb ali je zgolj odraz teže, ki jo migrena nosi s seboj (13).

Skupina triletnih otrok, ki so jih spremljali 23 let, je pokazala, da imajo posamezniki, ki so kasneje razvili migreno, slabše rezultate samo pri verbalnih testih v dobi od treh do 13 let, medtem ko so bili vsi ostali testi inteligence enaki kontrolni skupini. V dobi od 15 do 17 let so slabo reševali šolske izpite in redkeje dobivali šolske diplome, če jih primerjamo z vrstniki brez glavobola (13).

Rezultati danske študije prav tako kažejo povezanost med izobrazbo in migreno. Raziskava je pokazala zmanjšano tveganje pri migreni z avro v primerjavi z migreno brez avre pri posameznikih z nižjo izobrazbo. Tveganje pri migreni z avro v primerjavi z migreno brez avre je prav tako bilo nižje pri posameznikih, ki so pili alkohol vsak teden. Pri nezaposlenih ali upokojenih je bilo tveganje za migreno z avro večje od tistega za migreno brez avre. Ti rezultati so potrjeni samo pri ženskah (7, 8).

Ko gre za izobrazbo, imajo manj izobraženi moški manjše tveganje, če jih primerjamo z manj izobraženimi ženskami. Enako se je pokazalo tudi pri moških, če jih primerjamo z ženskami, ko gre za nezaposlenost ali študij. No, ko pa gre za samozaposlitev, so moški izpostavljeni večjemu tveganju. Prav tako se migrena bolj pogosto pojavlja pri moških, ki opravljajo težka fizična dela, so izpostavljeni intenzivni vadbi ali pijejo alkohol vsak mesec ali teden, če jih primerjamo z ženskami. Mnogi posamezniki, ki trpijo za migreno, so pogosto upokojeni ali nezaposleni in pogosteje opravljajo težja fizična dela ter imajo manj prostih (fizičnih) dejavnosti, več kadijo, vendar pa pijejo manj alkohola, če jih primerjamo s kontrolno skupino (7).

Migrena je v svoji najhujši obliki motnja, ki hromi in lahko privede do težav pri ohranjanju službe, je pa lahko tudi vzrok za zgodnjo upokojitvev. Raziskave kažejo, da posamezniki, ki trpijo za migreno, redkeje opravljajo dela, pri katerih sedijo. Višja stopnja izobrazbe omogoča opravljanje del, ki so fizično manj zahtevna. To morda lahko pojasni, zakaj »zdravi« ljudje pogosteje opravljajo

dela sede. Študija je pokazala, da delo, ki je fizično bolj zahtevno, ni povezano z migreno ne pri moških ne pri ženskah. Vendar pa je opazno zvišano tveganje za migreno pri ženskah, ki opravljajo težka fizična dela. Nekatere študije niso mogle potrditi povezanosti migrene in rekreacijske telesne dejavnosti pri ženskah ali moških (9). Švedska študija je pokazala, da imajo posamezniki, ki niso telesno dejavni, bolj pogoste migrene in/ali ponavljajoče se glavobole, glede na vprašalnike, ki jih sami izpolnjujejo. Danska študija je pokazala inverzno razmerje tveganja za migreno in stopnje telesne obremenitve (7). Ena od razlag je lahko tudi ta, da se posamezniki, ki trpijo za migreno, izogibajo vadbi zaradi njenega precipitirajočega učinka na migreno. Prav tako v času migrenskih napadov posamezniki niso zmožni sodelovati v športnih in ostalih dejavnostih.

Prej indeksa telesne mase nismo povezovali z migreno, vendar pa je debelost povezana z večjim številom napadov in je lahko dejavnik tveganja za napredovanje migrene (8, 14, 15). Presenetljivo opazamo zvišano tveganje za migreno pri posameznikih s telesno težo pod povprečjem. Zdravju ljudi, ki imajo telesno težo pod povprečjem, namenjamo malo pozornosti (16). Raziskava med kadilci je pokazala, da za migreno pogosteje trpijo posamezniki, ki imajo nižji indeks telesne mase. Možno je, da močna bolečina, slabost in ostali simptomi negativno vplivajo na apetit, kar posledično povzroča neustrezno prehrano ter nižji indeks telesne mase. Prav tako je opazno, da je tveganje za migreno manjše pri posameznikih z zvišano telesno težo. Posamezniki, ki trpijo za migreno, imajo pogosteje telesno težo pod povprečjem kot zvišano telesno težo (7). Pri moških je zmanjšano tveganje za migreno, ko imajo telesno težo pod povprečjem, vendar pa to tveganje raste pri čezmerni telesni teži ali pri debelosti.

Kajenja ne povezujemo z zvišanim tveganjem za migreno z avro ali brez nje, kot se je menilo še pred kratkim. Prejšnje študije so pokazale nasprotujoče si rezultate, ko gre za migreno in kajenje. Medtem ko nekatere študije kažejo, da cigarete ne vplivajo na tveganje za migreno (17), druge kažejo, da se migrena pogosteje pojavlja med kadilci ali nekdanjimi kadilci (18).

Večina študij potrjuje, da posamezniki z migreno popijejo manj alkohola kot kontrolna skupina (10, 18, 19). Ena od študij je pokazala, da se s pretiranim pitjem alkohola zvišuje tveganje pri posameznikih, ki imajo migreno z avro, v primerjavi z migreno brez avre (20). Danska študija je pokazala zmanjšano tveganje za migreno pri posameznikih, ki pijejo alkohol vsak mesec ali pogosteje. To lahko pojasnimo z znanimi precipitirajočimi lastnostmi, ki jih ima alkohol na migrenski glavobol, kar povzroča zavrnitveno reakcijo (7). Ni prav verjetno, da ima alkohol profilaktičen učinek.

Današnje raziskave kažejo, da sta ustrezna preventiva in zdravljenje migrene pomembna za preprečevanje propadanja družbe. Ostali dejavniki lahko izzovejo ali poslabšajo migreno, preventiva teh pa najverjetneje lahko zmanjša

pogostost in intenzivnost migrene. Potrebne so dodatne raziskave možnih dejavnikov tveganja, ki jih moramo upoštevati pri kreiranju preventivnih akcij.

Nekateri avtorji prav tako menijo, da gre pri zakonskem statusu za dejavnik tveganja za migreno (6). V veliki danski študiji niso našli povezave med tema dvema subjektoma (7).

Vsakdo med nami ima vpliv na številne dejavnike v svojem življenju, mnogi med njimi pa lahko vplivajo na migreno. Pri zdravljenju migrene bi vsekakor v svoj način življenja morali vključiti telesno vadbo. Številni se izogibajo vadbi, ker je povečan fizični napor lahko sprožilec za migrenski glavobol. No, nekatere oblike vadbe nam lahko pomagajo v boju proti migreni. Strokovnjaki priporočajo jogo ali tai chi, pa tudi ostale vaje, ki združujejo duha in telo. Takšna vadba zmanjšuje stres, dobro znan sprožilec migrene (2).

Posamezniki, dovzetni za stres, imajo povečano tveganje za pojav migrene. Pomembno je, da se naučimo tehnik zmanjševanja stresa, kot npr. z že omenjeno vajo in tudi z ostalimi spremembami, npr. odhodom na vikend brez dela (1).

Hrana in pijača, ki ju dnevno vnašamo, sta lahko sprožilca migrene, hkrati pa se tega niti ne zavedamo. Pomembno je, da odkrijemo hrano, ki je problematična in jo izključimo s popisa živil ali jedi. Najpogostejši sprožilci migrene so: alkohol, predvsem vino, kofein, čokolada, citrusi, zorjeni siri, predelana hrana, pretirano slana ali začinjena hrana, nekatere stročnice in oreščki, aditivi ter konzervansi (1).

Spanec je še en dejavnik, ki izrazito vpliva na migreno. Na splošno bolj zdrav način življenja, s pravilno prehrano in vadbo vodi do boljšega spanca. Pomembna pa je tudi količina spanca, ki je povezana s pogostostjo in intenzivnostjo napadov. Posamezniki, ki spijo manj kot šest ur, so bolj dovzetni za glavobol. Žal podobno velja tudi za tiste, ki spijo dlje kot osem ur. Odhod v posteljo in vstajanje se priporočata vedno ob istem času, celo ko ne gre za delovne dni (20).

Iz vsega, kar smo že zgoraj navedli, lahko razberemo, da migrena vpliva na družabno in čustveno življenje vsakega izmed nas. Gledano z ekonomske plati, vpliva tudi na širšo skupnost, če upoštevamo njeno pogostost pri splošni populaciji ter dejstvo, da povzroča milijone izgubljenih delovnih dni.

Čustveno gledano, migrena povzroča spremembe razpoloženja, iz česar nastaja občutek nemoči in brezupnosti ter s tem še večji stres, ki je podlaga za prihodnje migrenske napade. Migrena je pogosto bolezen celotne družine, ker je lahko vzrok za nerazumevanje posameznikov, ki trpijo za njo. K sreči lahko vplivamo na veliko stvari z zmanjševanjem lastnega stresa, spreminjanjem slabih življenjskih navad, sproščanjem in izvajanjem dejavnosti v prostem času. Pomembno je, da skušamo ustvariti okolje, ki je prijetno za življenje in delo, da si organiziramo dan ter dobro spimo. Hrana, način prehrane in prehranjevalne

navade vplivajo na nastanek migrene, njeno pogostost ter dolžino napadov. Število in kakovost dnevnih obrokov sta odločilna za pravilno delovanje organizma ter ohranjanje zdravja. Izbrati moramo delo, ki ga opravljamo z užitkom, paziti na prehrano, uživati v hrani, ki nam dobro dene, narediti moramo tedenski raspored telesnih dejavnosti, telovaditi in dovolj spati.

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. Kowalska M, Prendecki M, Kozubski W, et al. *Molecular factors in migraine*. *Oncotarget*. 2016; 7 (31): 50708–18.
4. Mulder EJ, Van BC, Gaist D, et al. *Genetic and environmental influences on migraine: a twin study across six countries*. *Twin Res*. 2003; 6: 422–431.
5. 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]
6. 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.
7. 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.
8. 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.
9. Wacogne C, Lacoste JP, Guillibert E, et al. *Stress, anxiety, depression, and migraine*. *Cephalalgia*. 2003; 23: 451–455.
10. Malone CD, Bhowmick A, Wachholtz AB. *Migraine: treatments, comorbidities, and quality of life, in the USA*. *Journal of Pain Research*. 2015; 8: 537–47.
11. 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.
12. Kunkel RS. *Migraine aura without headache: benign, but a diagnosis of exclusion*. *Cleve Clin J Med*. 2002; 72: 529–34.
13. Waldie KE, Hausmann M, Milne BJ, et al. *Migraine and cognitive function: a life-course study*. *Neurology*. 2002; 59: 904–8.
14. Bigal ME, Liberman JN, Lipton RB. *Obesity and migraine: a population study*. *Neurology*. 2006; 66: 545–50.
15. 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.
16. Bond DS, O'Leary KC, Thomas JG, et al. *Can weight loss improve migraine headaches in obese women? Rationale and design of the Women's Health and Migraine (WHAM) randomized controlled trial*. *Contemp Clin Trials*. 2013 May; 35 (1): 133–44.
17. 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. doi:10.1007/s10194-010-0286-0.
18. 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.
19. Panconesi A. *Alcohol and migraine: trigger factor, consumption, mechanisms*. A review. *J Headache Pain*. 2008; 9: 19–27.

20. Nordquist C. Lifestyle changes may reduce migraine. *Med News Today*. 2013. [medicinenewstoday.com](http://www.medicinenewstoday.com)



MIGRAINE - A SECONDARY HEADACHE CAUSED BY THE UPPER CROSSED SYNDROME

MIGRENA – SEKUNDARNI GLAVOBOL, KI GA POVZROČA ZGORNJI KRIŽANI SINDROM

Sandra Morović, Vida Demarin

SUMMARY

Migraine headaches represent a universal problem affecting millions of people worldwide. It is pain in the head or neck region and can be a symptom of a number of different conditions disturbing the pain-sensitive structures around the brain, which are head and neck, the cranium, muscles, nerves, arteries and veins, subcutaneous tissues, eyes, ears, sinuses, and mucous membranes.

Cervicogenic headache is a pain perceived in the head, caused by musculoskeletal tissues innervated by cervical nerves. The pain is commonly unilateral, lasting from hours to weeks, of moderate intensity, spreading into frontal, temporal, and orbital regions. Degenerative changes of cervical spine and upper cervical joints are also associated with pathophysiology of cervicogenic headaches caused by lack of movement and dysfunction causing irritation to pain-sensitive structures. Pain characteristics may be similar to migraine headaches by its intensity, unilateral involvement, nausea, vomiting, and even ocular symptoms. However, cervicogenic headache never changes sides, and originates in the neck.

Careful and exact diagnosis is extremely important due to treatment differences of different types of headaches. There are several effective exercises suitable for effective pain relief. Regular exercise will help you to avoid unpleasant headache and postpone the need for medical treatment. It will also reduce pain by restoring muscle function, optimizing posture to prevent muscle overload, and increasing the strength and endurance of your neck muscles.

Keywords: headache, cervicogenic headache, migraine, secondary migraine, upper crossed syndrome, cervical muscles.

POVZETEK

Migrena predstavlja univerzalni problem, ki prizadene milijone ljudi po vsem svetu. Bolečina v predelu glave ali vratu je lahko simptom številnih različnih stanj, ki vplivajo na strukture okoli možganov, ki so občutljive na bolečino, kot so glava in vrat, lobanja, mišice, živci, arterije in vene, podkožna tkiva, oči, ušesa, sinusi in sluznica.

Cervikogeni glavobol je bolečina, ki jo zaznamo v glavi, povzročajo pa jo mišično-skeletna tkiva, ki jih oživčujejo cervični živci. Bolečina je običajno

enostranska, traja od nekaj ur do nekaj tednov, je zmerna in se širi v frontalni, temporalni in orbitalni predel. Degenerativne spremembe vratnega predela hrbtenice in zgornji vratnih sklepov se prav tako povezujejo s patofiziologijo cervikogenih glavobolov, ki jih povzročata pomanjkanje gibanja in disfunkcija, kar povzroča draženje na bolečino občutljivih struktur. Značilnosti bolečine so lahko po intenzivnosti, enostranskem pojavu, slabosti, bruhanju in celo očesnih simptomih podobne migreni, vendar pa cervikogeni glavobol nikoli ne menja strani in izhaja iz vratu.

Previdna in natančna diagnoza je izjemno pomembna zaradi razlik v zdravljenju različnih vrst glavobolov. Za učinkovito blaženje bolečine so na voljo številne učinkovite vaje. Redna vadba vam bo pomagala, da se boste izognili neprijetnemu glavobolu in preložili potrebo po zdravniški obravnavi. Prav tako bo zmanjšala bolečino z obnavljanjem mišične funkcije, optimizacijo drže za preprečevanje preobremenitve mišic ter povečanjem moči in vzdržljivosti mišic vratu.

Ključne besede: cervični živci, cervikogeni glavobol, glavobol, migrena, sekundarna migrena, zgornji križani sindrom

Migraine headaches represent a universal problem affecting millions of people worldwide. Headache disorders are among the most common disorders of the nervous system. It is pain in the head or neck region and can be a symptom of a number of different conditions disturbing the pain-sensitive structures around the brain, which are head and neck, the cranium, muscles, nerves, arteries and veins, subcutaneous tissues, eyes, ears, sinuses, and mucous membranes. It is estimated that a half of the adult population has experienced a headache at least once within the last year, and most people have had at least one headache during lifetime. Recurrent headaches are associated with personal and societal burdens of pain, disability, damaged quality of life, and financial costs. Headache has been underestimated, under-recognized, and under-treated throughout the world (1).

Cervicogenic headache is a pain perceived in the head, caused by musculoskeletal tissues innervated by cervical nerves. The pain is commonly unilateral, lasting from hours to weeks, of moderate intensity, spreading into frontal, temporal, and orbital regions. Degenerative changes of cervical spine and upper cervical joints are also associated with pathophysiology of cervicogenic headaches caused by lack of movement and dysfunction causing irritation to pain-sensitive structures. Pain characteristics may be similar to migraine headaches by its intensity, unilateral involvement, nausea, vomiting, and even ocular symptoms. However, cervicogenic headache never changes sides, and originates in the neck (2).

In the general population, the prevalence of cervicogenic headache is around 0.4% and 2.5%, but in pain management clinics, the prevalence is as high as 20% of patients with chronic headache (3). The cervicogenic headache is

four times more prevalent in women. Patients with cervicogenic headache demonstrate declines in quality of life measurements that are similar to those in patients with migraine and tension-type headache when compared to control subjects. However, cervicogenic headache patients show loss in domains of physical functioning when compared to the groups with other headache disorders (4).

The upper crossed syndrome was described by Vladimir Janda, a Czech neurologist who referred to it as tightness of the upper trapezius, pectoralis major, and levator scapulae, accompanied by weakness of the rhomboids, serratus anterior, middle and lower trapezius, and the deep neck flexors (i.e. scalene muscles) (5).

Cervicogenic headache is characterized by several symptoms: a sudden movement of the neck causes pain, or pain occurs when the neck remains in the same position for some time. Other symptoms may be more recognizable, because they are similar to migraine symptoms, such as the following: pain in one side of the face and head, steady pain, pain worsens or is caused by a cough, sneeze, or deep breath. Cervicogenic headache pain attacks last for hours or days, and cause neck stiffness, so individuals have trouble moving their neck normally. The pain is located in one spot, for example in one part of the head, the front, side or the back, even the eye (5, 6). These are the symptoms mimicking a classic migraine attack, which can mislead both the patient and the physician.

Just like other disorders, risk factors involved in crossed upper syndrome have been identified. Conditions such as sleep difficulties, fatigue, neck injury (previous or current), poor posture or muscular stress can cause or worsen cervicogenic headaches (6).

When suspecting that a headache might originate from the neck, personal history is the most important information-gathering tool. It is important to listen carefully to the patient and encourage him or her to try to remember and describe benign injuries they suffered earlier. This is followed by physical and neurological examinations. As far as diagnostic testing, the work-up is similar to a headache work-up. This may include the following: magnetic resonance imaging (if unavailable then computerized tomography scan), X-rays, as well as other neurological tests we use to exclude other causes of secondary headache (1, 2).

It is important to distinguish this type of headache from all others because of a different therapeutic approach. Physical therapy plays an important part in treatment and prevention of future cervicogenic headache (7). Aside from regular pain relief by over-the-counter drugs, such as non-steroidal anti-inflammatory drugs, other non-invasive therapeutic options can be recommended. Such options include acupuncture, behavioural approaches

(i.e. biofeedback), trigger point management, manual medicine, prolotherapy, nerve blocks, or rarely necessary surgical methods (8).

Careful and exact diagnosis is extremely important due to treatment differences of different types of headaches. There are several effective exercises suitable for effective pain relief. Regular exercise will help you to avoid unpleasant headache and postpone the need for medical treatment. It will also reduce pain by restoring muscle function, optimizing posture to prevent muscle overload, and increasing the strength and endurance of your neck muscles.

REFERENCES

1. Demarin V, Bašić Kes V, et al. *Glavobolja i druga bolna stanja*. Zagreb: Medicinska naklada; 2011.
2. Biondi DM. *Cervicogenic Headache: A Review of Diagnostic and Therapeutic Strategies*. *The Journal of the American Osteopathic Association*. 2005; 105: 16–22.
3. Haldeman S, Dagenais S. *Cervicogenic headaches: a critical review*. *Spine J*. 2001; 1 (1): 31–46.
4. Van Suijlekom HA, Lame I, Stomp-van den Berg SG, et al. *Quality of life of patients with cervicogenic headache: a comparison with control subjects and patients with migraine or tension-type headache*. *Headache*. 2003; 43: 1034–41.
5. Moore MK. *Upper Crossed Syndrome and Its Relationship to Cervicogenic Headache*. *Journal of Manipulative and Physiological Therapeutics*. 2004; 27 (6): 414–20
6. Melanga G. *Cervicogenic Headaches Start in the Neck*. *Spineuniverse.com*. 21.11.2017.
7. Biondi D. *Physical treatments for headache: a structured review*. *Headache*. 2005; 45: 1–9.
8. Roberts AH, Sternbach RA, Polich J. *Behavioral management of chronic pain and excess disability: long-term follow-up of an outpatient program*. *Clin J Pain*. 1993; 9 (1): 41–8.

MOŽGANSKOŽILNA REAKTIVNOST CGRP PRI BOLNIKIH Z MIGRENO

CEREBROVASCULAR REACTIVITY CGRP IN PATIENTS WITH MIGRAINE

Darja Visočnik

POVZETEK

Migrena je pogosta možganskožilna bolezen, ki pomembno zniža kakovost življenja bolnikov. Patofiziologija migrene in migrenskega napada za zdaj ni popolnoma pojasnjena. Glede na obsežne raziskave ima pri teh procesih pomembno vlogo peptid v povezavi s kalcitoninom. Sam peptid in njegovi receptorji so dokazani v trigeminovaskularnem sistemu ter v centralnih strukturah, pomembnih za procesiranje bolečine. Poskusi na živalih so dokazali, da povzroča vazodilatacijo možganskih arterij. Raziskav možganskožilne reaktivnosti CGRP pri ljudeh je malo. Njihovi rezultati so si nasprotujoči.

Ključne besede: migrena, možganskožilna reaktivnost, peptid v povezavi s kalcitoninom

SUMMARY

Migraine is a common disease worldwide with a considerable impact on the quality of life of patients. The pathophysiology of migraine and its attacks are still poorly understood. However, according to the extensive research, the calcitonin gene-related peptide (CGRP) plays an important role in the pathophysiology of migraine. CGRP and its receptors have been proven to be present in the trigeminovascular system and in the central structures of pain processing. Animal testing has shown that CGRP causes vasodilatation of brain arteries. There is a lack of clinical research on cerebrovascular reactivity CGRP in humans and their study results are non-consistent.

Keywords: calcitonin gene-related peptide, cerebrovascular reactivity, migraine

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. Simptomi migrenskega napada, kot so bolečina, slabost in fotofobija, pomembno zmanjšajo 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. Študije kažejo tudi, da ima peptid v povezavi s kalcitoninom (CGRP) pomembno vlogo tako pri nastanku kot pri vztrajanju in poglobljanju migrenskega glavobola. CGRP in CGRP-receptorji so dokazani v trigeminovaskularnem sistemu. Peptid CGRP je močan vazodilatator. Triptani, ki se uporabljajo v terapiji migrene, zavirajo sproščanje CGRP (2). Pri zdravljenju migrene veliko obetajo tudi neposredni antagonisti CGRP.

Vazodilatacija možganskega žilja je povezana z migrenskimi napadi. Med migrenskim napadom je dokazana dilatacija temporalne arterije na strani glavobola (3). Asghar je pri bolnikih z migreno med migrenskim napadom na strani glavobola ugotovil dilatacijo tako ekstracerebralnih kot tudi intracerebralnih arterij (4). Znano je, da eksogeni humani α CGRP ($h\alpha$ CGRP) povzroča dilatacijo temporalnih in meningealnih arterij. Možganskožilna reaktivnost na CGRP velikih arterij na lobanjski bazi ostaja za zdaj nepojasnjena.

VLOGA CGRP PRI MIGRENI

Izsledki raziskav potrjujejo pomen peptida CGRP v patofiziologiji migrene. Vpleten je v centralne mehanizme zaznavanja in prenosa bolečinskih signalov ter modulacijo bolečine in centralno senzitivizacijo. Periferno se sprošča iz trigeminalnih perivaskularnih živčnih končičev, povzroči vazodilatacijo, vnetje in degranulacijo mastocitov ter posledično preobčutljivost bolečinskih receptorjev (5).

CGRP je peptid 37 aminokislin. Nastaja v procesu alternativnega izrezovanja mRNA za kalcitonin v živčevju. Pri ljudeh poznamo dve izoformni obliki peptida CGRP: α CGRP, ki ga najdemo v perifernem in centralnem živčevju, ter β CGRP, ki je predvsem v enteričnem živčnem sistemu (6). Peptid CGRP in njegovi receptorji so ugotovljeni v trigeminovaskularnem sistemu. CGRP je dokazan v trigeminalnih perivaskularnih živčnih končičih in v trigeminusovem gangliju (7). Receptorje oz. sestavne dele CGRP-receptorjev so dokazali v perifernem in osrednjem delu trigeminovaskularnega sistema. Dokazani so v možganskih, meningealnih in pialnih arterijah (8, 9, 10). Ugotovljeni so v nevronih in satelitskih celicah glije trigeminusovega ganglija ter v spinalnem trigeminusovem jedru (11, 12). Receptorji CGRP so heterotrimeri. Receptorski kompleks je sestavljen iz membranskih komponent CRL (calcitonin-like receptor) in RAMP1 (receptor activity-modifying protein) ter intracelularne komponente RCP (receptor component protein). Funkcionalen receptor je sestavljen iz dveh komponent: CRL in RAMP1 (13, 14).

Ugotovitve študij na živalih kažejo, da se CGRP sprošča iz aktiviranih trigeminalnih živčnih končičev v perivaskularnih prostorih meningealnih arterij in da je draženje trigeminalnega ganglionja povezano z zvečanjem plazemske

koncentracije CGRP v zunanji jugularni veni (15, 16). Pri bolnikih z migreno je med migrenskim napadom ugotovljena povečana koncentracija CGRP v zunanji jugularni veni (17). Znano je, da intravenska aplikacija agonista CGRP-receptorjev, humani α CGRP ($h\alpha$ CGRP), pri bolnikih z migreno brez avre in pri bolnikih z migreno z avro povzroči glavobol migrenskega tipa (18, 19).

Pomen CGRP pri migreni potrjuje tudi učinkovitost zdravil, kot so triptani in antagonisti CGRP. Sumatriptan normalizira koncentracijo CGRP v periferni krvi med migrenskim napadom pri bolnikih z migreno z avro. Znižanje koncentracije CGRP v krvi je povezano z zmanjšanjem glavobola (20). Vlogo CGRP v patogenezi migrene potrjuje tudi klinična uspešnost antagonistov CGRP-receptorjev pri zdravljenju migrene (21).

MOŽGANSKOŽILNA REAKTIVNOST CGRP

Ugotovitve do zdaj opravljenih raziskav možganskožilne reaktivnosti CGRP kažejo, da je CGRP močan dilatator možganskih arterij. Študije pri živalih so pokazale, da CGRP sproži od odmerka odvisno dilatacijo možganskih arterij. McCullosh je s poskusi na mačkah ugotovil, da eksogeni CGRP dilatira srednjo možgansko arterijo in da perivaskularna mikroaplikacija CGRP povzroči dilatacijo kortikalnih arterij. (22). Tudi Edvinsson je ugotovil, da CGRP relaksira predhodno kontrahirano srednjo možgansko arterijo mačk. Ugotovil je še, da je CGRP močnejši dilatator možganskega žilja kot vazoaktivni intestinalni polipeptid (VIP) in substanca P. Peptid CGRP in VIP sta povzročila relaksacijo arterije tudi po odstranitvi žilnega endotelija (23). V poskusih *in vitro* je potrjeno, da CGRP sproži od odmerka odvisno dilatacijo humanih pialnih arterij. Pri zajcih, podganah in morskih prašičkih CGRP dilatira tudi bazilarno arterijo (24).

Raziskave možganskožilne reaktivnosti CGRP pri ljudeh so redke. Na zdravih preiskovancih in bolnikih z migreno so bile do zdaj narejene tri raziskave o učinkih injiciranega CGRP na možgansko žilje. Ugotovitve študij so bile enotne glede možganskožilne reaktivnosti CGRP srednje meningealne arterije in povrhnje temporalne arterije. Intravenska infuzija humanega α CGRP ($h\alpha$ CGRP) je bila povezana z dilatacijo omenjenih arterij. Glede dilatacije srednje možganske arterije pa si ugotovitve raziskav nasprotujejo. Študije se razlikujejo tako glede preiskovancev, odmerka injiciranega $h\alpha$ CGRP kot tudi glede metod merjenja oz. ocenjevanja možganskožilne reaktivnosti.

Petersen in sodelavci so v dvojno slepi, navzkrižni, s placebom kontrolirani raziskavi pri 10 zdravih preiskovancih ugotavljali učinkovitost CGRP-antagonista BIBN4096BS kot zaviralca glavobola, sproženega z injiciranim $h\alpha$ CGRP. V študiji so spremljali tudi učinke $h\alpha$ CGRP na možgansko žilje. Preiskovanci so prejeli infuzijo $h\alpha$ CGRP v odmerku 1,5 mcg/min in trajanju 20 minut. Hitrost krvi v srednji možganski arteriji so spremljali s transkraniialno doplersko preiskavo, regionalni in globalni možganski krvni pretok pa s SPECT-133Xe. Ugotovili so,

da je injiciranje α CGRP povezano s povečanjem globalnega in regionalnega možganskega krvnega pretoka. Hitrosti krvi v srednji možganski arteriji niso bile spremenjene. Ugotovljena pa je bila dilatacija srednje možganske arterije oz. statistično pomembno povečanje odstotka premera srednje možganske arterije, ki so ga ocenili iz sprememb v regionalnem možganskem krvnem pretoku in hitrostih krvi v srednji možganski arteriji. Odstotek spremembe premera srednje možganske arterije se je v placebo skupini povečal za $9,3 \pm 8,1\%$ ($p < 0,03$) (25).

Možganskožilno reaktivnost CGRP srednje možganske arterije so raziskovali Lassen in sodelavci v dvojno slepi, navzkrižni in s placebom kontrolirani študiji. V raziskavo je bilo vključenih 12 bolnikov z migreno brez avre v obdobju, ko niso imeli migrenskega napada. Prejeli so infuzijo α CGRP v odmerku 2 mcg/min in trajanju 20 minut. Hitrost krvi v srednji možganski arteriji so merili s transkraniialno doplersko preiskavo, regionalni možganski krvni pretok pa so beležili s SPECT-133Xe. Ugotovili so, da se je srednja hitrost krvi v srednji možganski arteriji med aplikacijo α CGRP znižala za $13,5 \pm 3,6\%$. V skupini, ki je prejela placebo, je bilo znižanje hitrosti pretoka v srednji možganski arteriji manjše: $0,6 \pm 1,8\%$ ($p < 0,005$). Ob stalnem možganskem krvnem pretoku so spremembe hitrosti krvi obratno sorazmerne površini prečnega preseka arterije, kar kaže, da injiciran α CGRP sproži dilatacijo srednje možganske arterije (26).

Asghar in sodelavci v raziskavi možganskožilne reaktivnosti CGRP srednje možganske arterije niso potrdili. V dvojno slepi, randomizirani, navzkrižni in s placebom kontrolirani študiji, v katero je bilo vključenih 18 zdravih preiskovancev, so ugotavljali povezanost infuzije α CGRP v odmerku 1,5 mcg/min in trajanju 20 minut ter dilatacije srednje meningealne arterije in srednje možganske arterije. Obseg arterij so ocenjevali z magnetno resonančno angiografijo. Meritve so bile izvedene pred injiciranjem α CGRP in po njem. Ugotovili so, da se po aplikaciji α CGRP poveča obseg srednje meningealne arterije za 9,2% (1,2–17,1%). V primeru placeba pa se je obseg povečal za 4,8% (0,51–10,12%). Razlika je bila statistično značilna ($p < 0,006$). Infuzija α CGRP ni vplivala na obseg srednje možganske arterije (27).

SKLEP

Vazodilatacija možganskih arterij in perivaskularno sproščanje vazoaktivnih substanc predstavljata pomemben mehanizem patofiziologije migrene. CGRP je potenten vazodilatator možganskih arterij. Možganskožilna reaktivnost CGRP je dokazana za povrhnjo temporalno in srednjo meningealno arterijo. Nepojasnjeno pa ostaja vprašanje, ali je injiciranje α CGRP povezano z dilatacijo srednje možganske arterije in kakšna je možganskožilna odzivnost CGRP zadnjega možganskega krvnega obtoka, kjer so migrenski sprožilci oz. generatorji.

LITERATURA

1. Resman Gašperšič A. *Epidemiologija in klinična slika migrene*. V: Žvan B, Zaletel M, ur. *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, et al. *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. Iversen HK, Nielsen TH, Olesen J, et al. *Arterial responses during migraine headache*. *Lancet*. 1990; 336 (8719): 837–9.
4. Asghar MS, Hansen AE, Amin FM, et al. *Evidence for vascular factor in migraine*. *Ann Neurol*. 2011; 69: 635–45.
5. Goldberg SW, Silberstein SD. *Targeting CGRP: a new era for migraine treatment*. *CNS Drugs*. 2015; 29: 443–52.
6. Russell FA, King R, Smillie SJ, et al. *Calcitonin gene-related peptide: physiology and pathophysiology*. *Physiol Rev*. 2014; 94 (4): 1099–142.
7. Miller S, Liu H, Warfvinge K, et al. *Immunohistochemical localization of the calcitonin gene-related peptide binding site in the primate trigeminovascular system using functional antagonist antibodies*. *Neuroscience*. 2016; 328: 165–83.
8. Sams A, Jansen-Olesen I. *Expression of calcitonin receptor-like receptor and receptor-activity-modifying proteins in human cranial arteries*. *Neurosci Lett*. 1998. 258: 41–4.
9. Jansen-Olesen I, Jorgensen L, Engel U, et al. *In-depth characterization of CGRP receptors in human intracranial arteries*. *Eur J Pharmacol*. 2003; 481: 207–216.
10. Edvinsson L, Chan KY, Eftekhari S, et al. *Effect of the calcitonin gene-related peptide (CGRP) receptor antagonist telcagepant in human cranial arteries*. *Cephalalgia*. 2010; 30: 1233–40.
11. Eftekhari S, Salvatore CA, Calamari A, et al. *Differential distribution of calcitonin gene-related peptide and its receptor components in the human trigeminal ganglion*. *Neuroscience*. 2010; 169: 683–96.
12. Eftekhari S, Edvinsson L. *Calcitonin gene-related peptide (CGRP) and its receptor components in human and rat spinal trigeminal nucleus and spinal cord at C1-level*. *BMC Neurosci*. 2011; 12: 112.
13. Walker CS, Hay DL. *Pharmacological characterisation of calcitonin gene-related peptide receptors in primary cultured rat trigeminal ganglia derived neurons*. *British Pharmacological Society Winter Meeting*. London 2011 (citirano 2018, March 15). Dosegljivo na: <http://www.pa2online.org/abstracts/vol9issue3abst067p.pdf>.
14. Becskei C, Riediger T, Zund D, et al. *Immunohistochemical mapping of calcitonin receptors in the adult rat brain*. *Brain Res*. 2004; 1030: 221–233.
15. Zaletel M. *Patofiziologija migrene*. V: Žvan B, Zaletel M, ur. *Migrena onesposablja: učbenik za zdravstvene delavce*. Ljubljana: Društvo za preprečevanje možganskih in žilnih bolezni; 2010: p. 17–34.
16. Goadsby PJ, Edvinsson L, Ekman R. *Release of vasoactive peptides in the extracerebral circulation of humans and cat during activation of trigeminovascular system*. *Ann Neurol*. 1988; 23 (2): 193–6.
17. 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.
18. Lassen L, Haderslev P, Jacobsen V, et al. *CGRP may play a causative role in migraine*. *Cephalalgia*. 2002; 22: 54–61.
19. Hansen JM, Hauge AW, Olesen J, et al. *Calcitonin gene related peptide triggers migraine-like attacks in patients with migraine with aura*. *Cephalalgia*. 2010; 30 (10): 1179–86.
20. Juhasz G, Zsombok T, Jakab B, et al. *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.

21. Edvinsson L, Ho TW. CGRP receptor antagonism and migraine. *Neurotherapeutics*. 2010; 7 (2): 164–75.
22. McCulloch J, Uddma R, Kingman TA, et al. Calcitonin gene-related peptide: Functional role in cerebrovascular regulation. *Neurobiology*. 1986; 83: 5731–5.
23. Edvinsson L, Fredholm BB, Hamel E, et al. Perivascular peptides relax cerebral arteries concomitant with stimulation of cyclic adenosine monophosphate accumulation or release of an endothelium-derived relaxing factor in cat. *Neuroscience Letter*. 1985; 58: 213–7.
24. Edvinsson L, Ekman R, Jansen I, et al. Calcitonin gene-related peptide and cerebral blood vessels: distribution and vasomotor effects. *Journal of cerebral Blood Flow and Metabolism*. 1987; 7: 720–8.
25. Petersen KA, Lassen LH, Birk S, et al. BIBN4096BS antagonizes human α -calcitonin gene related peptide-induced headache and extracerebral artery dilatation. *Clin Pharmacol Ther*. 2005; 77: 202–13.
26. Lassen LH, Jacobsen VB, Haderslev PA, 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: 151–7.
27. Asghar MS, Hansen AE, Kapijimpanga T, et al. Dilation by CGRP of middle meningeal artery and reversal by sumatriptan in normal volunteers. *Neurology*. 2010; 75 (17): 1520–6.



ZAVIRANJE CGRP PRI MIGRENI – »ZA IN PROTI«

INHIBITION OF CGRP IN MIGRAINE PATIENTS – »PRO ET CONTRA«

Matija Zupan

POVZETEK

Migrena je najpogostejša nevrološka bolezen z izjemnimi družbeno-ekonomskimi posledicami. Specifičnega preventivnega zdravljenja migrene do pred kratkim nismo poznali, saj so bila na voljo le zdravila, ki so v osnovi namenjena zdravljenju drugih bolezni. V zadnjem desetletju se je razkrila vloga zaviranja peptida v zvezi z genom za kalcitonin (angl. calcitonin gene-related peptide – CGRP) pri preprečevanju migrenskih napadov. CGRP se sprošča med migrenskim napadom in je verjetno vzročno povezan s sprožitvijo migrenskega napada. V preglednem prispevku navajam prednosti in potencialne slabosti zaviranja CGRP pri bolnikih z migreno. Doslej so razvili dve skupini zdravil, ki zavirajo CGRP: majhne molekule, ki so antagonisti CGRP-receptorja (gepanti), in monoklonska protitelesa, usmerjena proti CGRP ali CGRP-receptorju. V raziskavah varnosti in učinkovitosti teh zdravil se je izkazalo, da so učinkovitejša od placeba. Njihova učinkovitost je primerljiva z ustaljenimi zdravili v preventivi migrene. Z izjemo hepatotoksičnosti pri nekaterih gepantih o drugih resnih neželenih učinkih za zdaj ne poročajo. Ker sta CGRP in njegov receptor vpletena v številne (pato)fiziološke procese v žilju, osrednjem in perifernem živčevju, zaviranje njunega delovanja lahko predstavlja tveganje za zaplete pri bolnikih s srčno-žilnimi boleznimi. Dolgotrajnih učinkov zaviranja CGRP še ne poznamo. Iz raziskav na živalih je znano, da zaviranje CGRP lahko privede do zaprtja, vpliva na izločanje hipofiznih hormonov in slabšega celjenja ran. O teh neželenih učinkih v humanih raziskavah doslej niso poročali. Na podlagi trenutnega znanja se zdi, da ima zaviranje CGRP pri bolnikih z migreno več koristnih vplivov kot potencialnih tveganj.

Ključne besede: gepanti, migrena, peptid v zvezi z genom za kalcitonin, preventivno zdravljenje, protitelesa

SUMMARY

Migraine is the most prevalent neurological disorder worldwide with immense socioeconomic consequences. Current prophylactic options for migraine include drugs developed for diseases other than migraine. However, during the last decade blocking calcitonin gene-related peptide (CGRP) has emerged as a possible mechanism for prevention of migraine attacks. CGRP has been shown to be released during migraine attacks and it may play a causative role in induction of migraine attacks. Here, I review the advantages and disadvantages of blocking CGRP in migraine patients. To date, two different classes of drugs blocking CGRP have been developed: small molecule CGRP

receptor antagonists (gepants), and monoclonal antibodies, targeting either CGRP or the CGRP receptor. Several trials have been conducted to test the efficacy and safety of these drugs. In general, a superior efficacy compared to placebo has been shown. In addition, the efficacy is comparable to other currently used prophylactic treatments. The drugs have also been well tolerated, except for some of the gepants, which induced hepatotoxicity. However, CGRP and its receptor are abundantly present in both, the vasculature and in the peripheral and central nervous system, and are involved in several (patho)physiological processes. Therefore, blocking CGRP may pose a risk in subjects with comorbidities such as cardiovascular diseases. In addition, long-term effects are presently unknown. Evidence from animal studies suggests that blocking CGRP may induce constipation, affect the homeostatic functions of the pituitary hormones or attenuate wound healing. However, these effects have so far not been reported in humans. Based on the current knowledge, the advantages of blocking CGRP in migraine patients seemingly exceed their disadvantages.

Keywords: antibodies, calcitonin gene-related peptide, gepants, migraine, prophylaxis

UVOD

Čeprav migrena onesposablja ogromno ljudi po svetu, do pred kratkim ni bilo na voljo specifičnih preventivnih zdravil, saj smo lahko uporabili le nekatere antihipertenzive, antidepresive in antikonvulzive, v zadnjem času še botulinusni toksin ter od nefarmakoloških ukrepov akupunkturo. Čeprav je patofiziologija migrene izredno zapletena in še vedno ne popolnoma poznana, je že več kot 30 let znano, da peptid v zvezi z genom za kalcitonin (angl. calcitonin gene-related peptide – CGRP) v njej najverjetneje igra pomembno vlogo (1). Kasneje so dokazali povečano sproščanje CGRP med akutnim migrenskim napadom in znižanje njegove ravni na normalno po učinkovitem odmerku sumatriptana (2). Znotrajvensko dovajanje CGRP je izzvalo migrenskim podobne napade pri bolnikih z migreno (3). CGRP in njegov receptor se izražata v perifernem in osrednjem živčevju, vključno s trigeminovaskularnim kompleksom. CGRP so že pred desetletji našli v nevronih trigeminalnega ganglija (4), ki povezujejo s somatosenzoričnim nitjem oživčene lobanjske strukture z osrednjim živčevjem. To je sprožilo izredno zanimanje za CGRP in njegov receptor, ki sta postala tarči potencialnih novih načinov zdravljenja bolnikov z migreno.

Prvi učinkoviti kompetitivni zaviralec učinka CGRP je bil nepeptidni antagonist CGRP-receptorja olcegepant (5), ki pa je imel nizko oralno biološko razpoložljivost (6). To je vodilo v razvoj podobnih zdravil, od katerih pa so nekatera dolgoročno povzročala okvaro jeter (7), zato so se usmerili v razvoj monoklonskih protiteles proti CGRP ali njegovemu receptorju (8, 9). Za preventivno zdravljenje bolnikov s pogostimi epizodičnimi migrenskimi napadi

in kronično migreno so razvili tarčno visoko specifična protitelesa s približno petstokrat višjo molekulsko maso v primerjavi z gepanti ter triptani (10).

V preglednem prispevku bom razpravljal o prednostih in slabostih zaviranja CGRP pri bolnikih z migreno, primerjavi z ustaljenimi načini preventivnega zdravljenja, možnih neželenih učinkih zaviranja CGRP, posledicah njegove dolgoročne uporabe in stroških.

UČINKOVITOST ZAVIRANJA CGRP

Gepanti

Akutno zdravljenje migrene

Znotrajvensko dovajanje olcegepanta se je že pred več kot desetletjem izkazalo za učinkovito pri akutnem zdravljenju migrene (11). Kasneje so preskusili še pet drugih gepantov (12–26), ki so bili značilno učinkovitejši kot placebo pri doseganju primarnega izida – odsotnosti ali pomembnega zmanjšanja glavobola po dveh urah. Le v eni raziskavi jim ni uspelo dokazati razlike v učinkovitosti telkagepanta v primerjavi s placebom, kar je bila verjetno posledica njene premajhne statistične moči (20). V petih raziskavah so učinkovitost gepantov primerjali s triptani (12, 14, 19, 22, 23). Telkagepant je bil nominalno učinkovitejši kot rizatriptan glede na dolgotrajnejšo odsotnost glavobola (22). V drugih raziskavah se učinkovitost telkagepanta, BI44370 in rimegepanta ni statistično značilno razlikovala od zolmitriptana v odmerku 5 mg, eletriptana v odmerku 40 mg ter sumatriptana v odmerku 100 mg (14, 19, 23). V veliki raziskavi, v katero so zajeli skoraj 20.000 migrenskih napadov, zdravljenih s telkagepantom, in skoraj 11.000 migrenskih napadov, zdravljenih z rizatriptanom, je bil rizatriptan učinkovitejši od telkagepanta glede na odsotnost ali pomembno zmanjšanje glavobola po dveh urah (12).

Preventivno zdravljenje migrene

Telkagepant so preskušali kot preventivno zdravilo pri epizodični migreni (18, 21). Čeprav so prvo raziskavo prekinili predčasno zaradi neželenih učinkov, je naknadna analiza prikazala učinkovitost telkagepanta v zmanjšanju glavobolnih dni še štiri tedne po dovajanju zdravila (18). V drugi raziskavi na bolnicah s perimenstrualno migreno pa se dovajanje telkagepanta ni izkazalo s pomembnim zmanjšanjem povprečja mesečnih glavobolnih dni (21).

Monoklonska protitelesa

Monoklonska protitelesa proti CGRP ali njegovemu receptorju so preskušali v preventivnem zdravljenju bolnikov z epizodično in kronično migreno. Doslej

so preskušali štiri različna protitelesa (24, 25, 26–30). Vsa monoklonska protitelesa so se izkazala s pomembnim povprečnim zmanjšanjem števila glavobolnih dni na mesec oz. povprečnim zmanjšanjem trajanja glavobola v urah v primerjavi s placebom. Vsa štiri protitelesa so dodatno zmanjšala število glavobolnih dni mesečno za 1–2,8 v primerjavi s placebom. V raziskavi pri bolnikih s kronično migreno je bilo monoklonsko protitelo TEV-48125 povezano z dodatnim zmanjšanjem glavobolnih ur v primerjavi s placebom za 22,7–30,4 ure mesečno, odvisno od odmerka zdravila (30). V eni raziskavi 16% bolnikov, ki so imeli prej 5–14 glavobolnih dni mesečno, v 12 tednih po dovajanju zdravila ni imelo niti enkrat glavobola, v nasprotju s skupino s placebom, kjer ni bilo niti enega bolnika, ki v opazovalnem obdobju ne bi imel vsaj enega glavobolnega dneva (27). V drugi raziskavi je kar 32% bolnikov, ki so imeli prej 4–15 glavobolnih dni mesečno, v 12 tednih po dovajanju zdravila imelo 100-% odziv, definiran kot 28-dnevno obdobje brez glavobola. V skupini s placebom je imelo 100-% odziv le 17% bolnikov (28). Navkljub obetavnosti moramo te podatke interpretirati previdno, saj izvirajo iz naknadnih analiz, zato je njihov pomen nejasen (31). Na podlagi podatkov 20 raziskav lahko rečemo, da obstaja dovolj konsistentnih dokazov, ki potrjujejo ključno vlogo CGRP v patofiziologiji migrene in visoko učinkovitost zaviranja CGRP v preventivnem zdravljenju bolnikov z migreno.

PRIMERJAVA UČINKOVITOSTI ZAVIRANJA CGRP Z USTALJENIMI NAČINI PREVENTIVNEGA ZDRAVLJENJA

Trenutno imamo na voljo v farmakološki preventivi migrene nekatere antihipertenzive, antidepresive, antikonvulzive in v novejšem času tudi botulinusni toksin. Slednji ni preprost za uporabo, saj zahteva veliko izkušenj za učinkovito in varno perkutano dovajanje. Od nefarmakoloških ukrepov omenjajo zlasti akupunkturo (32), ki pa ni široko dostopna. Prve tri omenjene skupine zdravil in botulinusni toksin so razvili za druge bolezni in ne specifično za migreno, kot to velja za zaviralce CGRP. Ocenjujejo, da manj kot polovica bolnikov ob ustaljenem farmakološkem preventivnem zdravljenju dosega vsaj 50-% mesečno zmanjšanje pogostosti migrenskih napadov (33).

Epizodična migrena

Topiramát

Topiramát je učinkovito preventivno zdravilo pri bolnikih z epizodično migreno, kar poleg klinične prakse potrjujejo tudi tri randomizirane multicentrične s placebom nadzorovane raziskave (34–38). V smernicah Ameriškega združenja za glavobol pri Ameriški akademiji za nevrologijo iz leta 2012 ga uvrščajo med zdravila z najvišjo ravnjo dokazov (raven A) (39). Zanimiva je primerjava njegove učinkovitosti z raziskavami monoklonskih protiteles tretje faze (40–43) pri epizodični in kronični migreni. Topiramát v dnevnom odmerku 100mg

je v raziskavah, ki so zajele skupaj več kot 1500 bolnikov, pomembno zmanjšal število mesečnih glavobolnih dni v primerjavi s placebom (od -1,8 do -2,6 dneva za topiramato v primerjavi z -1,0 do -1,3 dneva za placebo). Delež bolnikov z vsaj 50-% zmanjšanjem števila glavobolnih dni je bil pomembno nižji pri zdravljenih s topiramatom kot s placebom (37–54% proti 22–23%) (34–36).

Monoklonska protitelesa

V dostopnih podatkih iz raziskav tretje faze monoklonskih protiteles je zaviranje CGRP prikazalo podobno učinkovitost kot topiramato v zmanjševanju mesečnih glavobolnih dni: za -2,9 dneva v primerjavi s placebom (-1,8 dneva) pri erenumabu (AMG-334) (43); za -4,3 dneva (300mg)/-3,9 dneva (100mg) proti -3,2 dneva s placebom pri eptinezumabu (ALD-403) (41); za -4,0 dneva (120mg)/-3,8 dneva (240mg) proti -2,15 dneva s placebom pri galkanezumabu (LY2951742) (40); in za -3,7 dneva (225 mg mesečno)/-3,4 dneva (675 mg na četrletje) proti -2,2 dneva s placebom pri fremanezumabu (TEV-48125) (42). Delež bolnikov z vsaj 50-% zmanjšanjem števila glavobolnih dni je bil signifikantno večji v primerjavi s placebom in podoben, čeprav nekoliko večji, kot pri topiramatu (od 56,3% do 62,3%) (40).

Kronična migrena

Topiramato

Topiramato se je izkazal z učinkovitostjo tudi pri bolnikih s kronično migreno (37, 38). V dveh randomiziranih s placebom nadzorovanih dvojno slepih raziskavah s 387 preiskovanci je bil topiramato v dnevni odmerku od 50 do 200 mg povezan s pomembnim zmanjšanjem mesečnih glavobolnih dni v primerjavi s placebom (od -3,5 dneva do -6,4 dneva za topiramato in od -4,7 do +0,2 dneva za placebo) (37, 38). Delež bolnikov z vsaj 50-% zmanjšanjem glavobolnih dni je bil višji pri topiramatu kot pri placebo (22% proti 0% za placebo) (38).

Monoklonska protitelesa

Zaviranje CGRP z monoklonskimi protitelesi je privedlo do pomembnega zmanjšanja mesečnih glavobolnih dni pri 1113 bolnikih s kronično migreno, ki so imeli v povprečju 19,4 glavobolnega dneva na mesec (-4,8 dneva (120mg)/-4,6 dneva (240mg) proti -2,7 dneva (placebo)) (44). Podobno je bil delež bolnikov z vsaj 50-% zmanjšanjem glavobolnih dni pomembno višji pri aktivni učinkovini v primerjavi s placebom (27,6% (120mg)/27,5% (240mg) proti 15,4% za placebo) (44).

Primerjava neželenih učinkov topiramata in monoklonskih protiteles

V primerjavi s topiramatom so v raziskavah monoklonskih protiteles proti CGRP poročali o na splošno blagih in redkih neželenih učinkih, ki niso bili pogostejši kot pri placebo (31). Med najpogostejšimi neželenimi učinki so bile okužbe zgornjih dihal in bolečina na mestu injiciranja (40–43). Nasprotno so pri topiramatu navajali pogostejše neželene učinke v primerjavi s placebo, kot so motnje okušanja, hujšanje, neješčnost, utrujenost, spominske težave in mravljinčenje (31).

DILEME GLEDE VARNOSTI ZAVIRANJA CGRP PRI MIGRENI

Kaj lahko izluščimo iz kliničnih raziskav

Ker CGRP sodeluje v številnih fizioloških procesih v žilju, osrednjem, perifernem in enteričnem živčevju, bi ob zaviranju njegovega delovanja lahko pričakovali številne potencialne neželene učinke. Navkljub temu so v kliničnih raziskavah doslej poročali le o sorazmerno redkih blagih neželenih učinkih zaviranja CGRP (31).

Gepanti

Znotrajvensko dovajani olcegepant je bil povezan z mravljinčenjem, slabostjo, glavobolom, suhimi usti in nespecifičnimi motnjami vida le pri manjšem deležu bolnikov (11). O resnejših neželenih učinkih so poročali pri telkagepantu in MK-3207, ki sta bila po večkratnem dovajanju povezana z okvaro jeter, kar je ustavilo njuno nadaljnjo uporabo (7, 18). Pri drugih nepeptidnih zaviralcih CGRP, kot so BI44370TA, BMS-927711 in MK-1602, se neželeni učinki niso pojavljali pogosteje kot pri placebo (15, 23, 26). Doslej pri njih niso poročali niti o jetrni okvari, tako da njihov razvoj poteka naprej.

Monoklonska protitelesa

Ključna prednost monoklonskih protiteles je, da pri njih doslej niso opažali jetrne okvare, kar je pričakovano, saj pri njihovi presnovi v retikuloendotelijskem sistemu ne pride do nastanka toksičnih presnovkov (45). Zaradi zaviranja CGRP bi lahko pričakovali potencialno škodljivo motnjo vazodilatacije, vendar pri nobenem od testiranih zdravil doslej niso poročali o pomembnih kliničnih vplivih na srčno-žilni sistem (46). Eptinezumab, galkanezumab in fremanezumab so bili v raziskavah povezani z blagimi do zmernimi, ne pa tudi resnimi neželenimi učinki, kot so okužbe zgornjih dihal, sečil, utrujenost, bolečine v hrbtu in sklepih, slabost ter bruhanje (31). Erenumab so bolniki prenašali dobro in se je v raziskavi druge faze izkazal za varnega (24).

Neželeni učinki v osrednjem živčevju

Tako nepeptidni zaviralci CGRP kot monoklonska protitelesa le neznatno prehajajo krvno-možgansko pregrado, zato ne preseneča, da doslej niso poročali o neželenih kliničnih učinkih s strani osrednjega živčevja (47).

Kaj lahko izluščimo iz predkliničnih raziskav

Glede na ubikvitarnost CGRP bi lahko pri neselektivnem zaviranju njegovega delovanja pričakovali številne možne neželene učinke, saj je vključen v številne fiziološke in homeostatske odzive tudi v patofizioloških razmerah (48, 49). Čeprav so v raziskavah druge faze poročali le o blagih in redkih neželenih učinkih (24, 25, 27–30), pa je pri njihovi interpretaciji treba biti previden, saj nam ničesar ne povedo o dolgoročnih učinkih kontinuiranega zaviranja CGRP.

Srčno-žilni sistem

V srčno-žilnem sistemu je CGRP prisoten v živčnih končičih, ki oživčujejo krvne žile in srce (50–52), ter sodeluje pri uravnavanju krvnega tlaka (49). CGRP je pomemben pri uravnavanju srčno-žilne homeostaze med ishemičnimi dogodki (48) in pri tkivnem remodeliranju pri pljučni hipertenziji (53). Motenje zaščitne vloge CGRP je lahko problematično pri bolnikih z migreno, za katere je znano, da imajo povečano tveganje za srčno-žilne zaplete (54). V tej luči bo dober nadzor zlasti nad spremenljivimi dejavniki tveganja za srčno-žilne bolezni pri bolnikih z migreno, zdravljenih z zaviralci CGRP, še pomembnejši kot doslej.

Vnetje in celjenje

Znano je, da CGRP sodeluje pri vnetju (55) in spodbuja celjenje ran (56), tako da mdr. pospešuje proliferacijo keratinocitov ter revaskularizacijo (31). Posledice zaviranja CGRP bi lahko bile slabše celjenje ran in povečan vnetni kožni odziv na mestu injiciranja monoklonskih protiteles, o čemer pa v kliničnih raziskavah doslej niso poročali (31).

Prebavila

Ker protitelesa proti CGRP neselektivno zavirajo CGRP, bi njihove potencialne neželene učinke lahko pričakovali tudi v prebavilih, ki jih oživčujejo CGRP-ergična vlakna enteričnega živčevja (31). V raziskavah na živalih so poročali, da je uporaba protiteles proti CGRP privedla do obsežne okvare sluznice prebavil (31), kar govori o pomembnem vplivu nemotenega delovanja CGRP v vzdrževanju integritete sluznice prebavil. Pri človeku bi lahko pričakovali večjo verjetnost pojava črevesne vnetne bolezni. Deloma CGRP modulira tudi

motiliteto prebavil in sodeluje pri celjenju razjed (31). V raziskavah na ljudeh sicer niso poročali o resnih neželenih učinkih s strani prebavil.

Osrednje živčevje

Čeprav protitelesa najverjetneje pomembno ne prehajajo krvno-možganske pregrade niti med migrenskimi napadi (31), pa bi se njihovi neželeni učinki lahko pokazali na tistih delih osrednjega živčevja, ki so izven krvno-možganske pregrade. Ena od takih struktur je trigeminalni ganglij, kar deloma razloži terapevtski učinek protiteles. Podobno velja za adenohipofizo, v kateri CGRP verjetno igra vlogo pri uravnavanju hipotalamo-hipofizne osi (31). Natančen mehanizem vpliva CGRP na adenohipofizo še ni znan, tako da bomo za boljše razumevanje njegove vloge morali počakati na nadaljnje raziskave.

DRUGI POMISLEKI GLEDE ZAVIRANJA CGRP PRI MIGRENI

Dovajanje monoklonskih protiteles je parenteralno, bodisi v podkožje bodisi znotrajvensko. To lahko privede do zapletov na mestu injiciranja, kar se je že pokazalo pri fremanezumabu, galkanezumabu in erenumabu (blago izražen eritem, srbečica in bolečina na mestu injiciranja) (31). Zlasti znotrajvenski preparati bodo zahtevali dovajanje v (dnevni) bolnišnici s posledično povečanim tveganjem »patologizacije« bolnika (31). Po drugi strani pa bi le enkrat mesečno injiciranje lahko privedlo do izboljšane adherence in compliance bolnikov z migreno, ki sta ob ustaljenih zdravilih slabi (31). Po dostopnih podatkih iz raziskav se zdi, da protitelesa proti CGRP ne bodo imela pomembnih interakcij z drugimi zdravili, saj se razgradijo do peptidov in posamičnih aminokislin (31). Dolgoročni učinki zaviranja CGRP sicer še niso znani. Čeprav protitelesa niso hepatotoksična, pa bi potencialno težavo lahko predstavljali njihov vpliv na srčno-žilni in zlasti možganskožilni sistem, zato so na tem področju nujne dodatne raziskave. Trenutno denimo ne vemo, ali bi zaviranje CGRP lahko privedlo do pretvorbe prehodne možganske ishemije v možganski infarkt, zlasti pri ženskah (31).

Še vedno ne vemo popolnoma, kje nevroanatomsko za klinični učinek pri migreni zaviranje CGRP dejansko poteka, obenem pa CGRP morda vpliva tudi na druge receptorje (52). Nedavno so predlagali, da lahko deluje tudi na amilinski receptor v trigeminalnem gangliju in koronarnih arterijah (31), kar predstavlja možen dodaten dejavnik tveganja za neželene učinke. Vprašanje je tudi, kako bomo v vsakdanji klinični praksi ločevali bolnike z dobrim odzivom na zaviranje CGRP od tistih, ki se na zdravljenje ne bodo ustrezno odzivali. Tu se pojavlja vprašanje nastanka nevtralizirajočih protiteles proti monoklonskim protitelesom (7), ki lahko privedejo do neučinkovitosti zdravljenja. V raziskavah so protitelesa proti zdravilu našli pri vseh štirih monoklonskih protitelesih (31), vendar se zdi, da bistveno niso vplivala na njihovo terapevtsko učinkovitost (31). Ne nazadnje ne gre prezreti niti visoke cene zdravljenja s protitelesi, ki

tudi pri zaviranju CGRP ne bo nobena izjema. To zastavlja pomembna vprašanja glede najbolj optimalnega izbora bolnikov, ki bodo upravičeni do tovrstnega zdravljenja.

SKLEPNE MISLI – SPOROČILO ZA DOMOV

Nova parenteralna specifična zdravila za migreno so tukaj in predstavljajo svojevrstno revolucijo zdravljenja teh bolnikov. Podatki iz kliničnih raziskav govorijo, da je zaviranje CGRP bodisi z gepanti bodisi z monoklonskimi protitelesi učinkovito. Protitelesa v nasprotju z nekaterimi gepanti ne povzročajo jetrne okvare in jih bolniki dobro prenašajo. Ker se nova zdravila vpletajo v specifične patofiziološke procese pri migreni, imajo neposrednejši učinek v primerjavi z ustaljenimi preventivnimi zdravili za migreno, ki so v osnovi namenjena zdravljenju drugih bolezni. Pričakovati je, da bodo nova zdravila utrla pot razvoju še bolj specifičnih in morda tudi učinkovitejših zdravil za bolnike z migreno.

Kljub pozitivnim prvim vtisom ne gre spregledati nekaterih zadržkov, ki se porajajo ob dolgotrajnem zaviranju CGRP pri migreni. Razlog za skrb predstavlja trenutno neznani dolgotrajni učinki na srčno-žilno tveganje in ne popolnoma pojasnjeno delovanje monoklonskih protiteles. Pri dolgotrajni uporabi nas ne bi smel presenetiti pojav nevtralizirajočih protiteles proti monoklonskim protitelesom, ki bi lahko pomembno zmanjšala dolgoročno učinkovitost zdravljenja. Kot je znano, to predstavlja težavo tudi pri drugih tovrstnih načinih zdravljenja, npr. pri natalizumabu, ki ga v nevrologiji uporabljamo pri multipli sklerozi. Ne gre prezreti niti cene zdravljenja s protitelesi, ki je vselej visoka, vendar pa bi se finančni vložek samega zdravljenja lahko sorazmerno hitro povrnil v luči trenutno ogromnega družbeno-ekonomskega bremena, ki ga migrena predstavlja v svetu.

Na osnovi trenutnih podatkov lahko zaključimo, da zaviranje CGRP pri migreni predstavlja obetaven nov način zdravljenja, ki kljub nekaterim pomislekom prinaša večjo korist od potencialnega tveganja pri obravnavi bolnikov z migreno.

LITERATURA

1. Edvinsson L. *Functional role of perivascular peptides in the control of cerebral circulation. Trends Neurosci.* 1985; 2: 2–7.
2. Goadsby PJ, Edvinsson L. *The trigeminovascular system and migraine: studies characterizing cerebrovascular and neuropeptide changes seen in humans and cats. Ann Neurol.* 1993; 33: 48–56.
3. Lassen LH, Haderslev PA, Jacobsen VB, et al. *CGRP may play a causative role in migraine. Cephalgia.* 2002; 22: 54–61.

4. Uddman R, Edvinsson L, Ekman R, et al. Innervation of the feline cerebral vasculature by nerve fibers containing calcitonin gene-related peptide: trigeminal origin and co-existence with substance P. *Neurosci Lett*. 1985; 62: 131–36.
5. Doods H, Hallermayer G, Wu D, et al. Pharmacological profile of BIBN4096BS, the first selective small molecule CGRP antagonist. *Br J Pharmacol*. 2000; 129: 420–3.
6. Vécsei L, Szok D, Csáti A, et al. CGRP antagonists and antibodies for the treatment of migraine. *Expert Opin Investig Drugs*. 2015; 24: 31–41.
7. Bigal ME, Walter S, Rapoport AM. Calcitonin gene-related peptide (CGRP) and migraine current understanding and state of development. *Headache*. 2013; 53: 1230–44.
8. Juhl L, Edvinsson L, Olesen J, et al. Effect of two novel CGRP-binding compounds in a closed cranial window rat model. *Eur J Pharmacol*. 2007; 567: 117–24.
9. Edvinsson L, Nilsson E, Jansen-Olesen I. Inhibitory effect of BIBN4096BS, CGRP (8-37), a CGRP antibody and an RNA-Spiegelmer on CGRP induced vasodilatation in the perfused and non-perfused rat middle cerebral artery. *Br J Pharmacol*. 2007; 150: 633–40.
10. Edvinsson L. CGRP receptor antagonists and antibodies against CGRP and its receptor in migraine treatment. *Br J Clin Pharmacol*. 2015; 80: 193–9.
11. Olesen J, Diener H, Husstedt IW, et al. Calcitonin gene-related peptide receptor antagonist BIBN 4096 BS for the acute treatment of migraine. *Society*. 2004; 1104–10.
12. Connor KM, Aurora SK, Loeys T, et al. Long-term tolerability of telcagepant for acute treatment of migraine in a randomized trial. *Headache*. 2011; 51: 73–84.
13. Connor KM, Shapiro RE, Diener H-C, et al. Randomized, controlled trial of telcagepant for the acute treatment of migraine. *Neurology*. 2009; 73: 970–7.
14. Diener H-C, Barbanti P, Dahlöf C, et al. BI 44370 TA, an oral CGRP antagonist for the treatment of acute migraine attacks: results from a phase II study. *Cephalalgia*. 2011; 31: 573–84.
15. Hewitt DJ, Aurora SK, Dodick DW, et al. Randomized controlled trial of the CGRP receptor antagonist MK-3207 in the acute treatment of migraine. *Cephalalgia*. 2011; 31: 712–22.
16. Hewitt DJ, Martin V, Lipton RB, et al. Randomized controlled study of telcagepant plus ibuprofen or acetaminophen in migraine. *Headache*. 2011; 51: 533–43.
17. Ho AP, Dahlöf CG, Silberstein SD, et al. Randomized, controlled trial of telcagepant over four migraine attacks. *Cephalalgia*. 2010; 30: 1443–57.
18. Ho TW, Connor KM, Zhang Y, et al. Randomized controlled trial of the CGRP receptor antagonist telcagepant for migraine prevention. *Neurology*. 2014; 83: 958–66.
19. Ho TW, Ferrari MD, Dodick DW, et al. Efficacy and tolerability of MK-0974 (telcagepant), a new oral antagonist of calcitonin gene-related peptide receptor, compared with zolmitriptan for acute migraine: a randomised, placebo-controlled, parallel-treatment trial. *Lancet*. 2008; 372: 2115–23.
20. Ho TW, Ho AP, Chaitman BR, et al. Randomized, controlled study of telcagepant in patients with migraine and coronary artery disease. *Headache*. 2012; 52: 224–35.
21. Ho TW, Ho AP, Ge Y (Joy), et al. Randomized controlled trial of the CGRP receptor antagonist telcagepant for prevention of headache in women with perimenstrual migraine. *Cephalalgia*. 2016; 36: 148–61.
22. Ho TW, Mannix LK, Fan X, et al. Randomized controlled trial of an oral CGRP receptor antagonist, MK-3207, in the acute treatment of migraine. *Neurology*. 2008; 70: 1304–12.
23. Marcus R, Goadsby PJ, Dodick D, et al. BMS-927711 for the acute treatment of migraine: a double-blind, randomized, placebo controlled, dose-ranging trial. *Cephalalgia*. 2014; 34: 114–25.
24. Sun H, Dodick DW, Silberstein S, et al. Safety and efficacy of AMG 334 for prevention of episodic migraine: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet Neurol*. 2016; 15: 382–90.

25. 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(6): 425–34.
26. Voss T, Lipton RB, Dodick DW, et al. A phase IIb randomized, double-blind, placebo-controlled trial of ubrogepant for the acute treatment of migraine. *Cephalalgia.* 2016; 36: 887–98.
27. Dodick DW, Goadsby PJ, Silberstein SD, et al. 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.
28. Dodick DW, Goadsby PJ, Spierings ELH, 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.
29. 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.
30. Bigal ME, Edvinsson L, Rapoport AM, et al. 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.
31. Deen M, Correnti E, Kamm K, et al. Blocking CGRP in migraine patients – a review of pros and cons. *Journal Headache Pain.* 2017; 18 (1): 96.
32. Acupuncture for the prevention of episodic migraine (Review) [citirano 2018 Feb 2]. Dosegljivo na: http://www.cochrane.org/CD001218/SYMPT_acupuncture-preventing-migraine-attacks.
33. D'Amico D, Tepper SJ. Prophylaxis of migraine: General principles and patient acceptance. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2008; 4: 1155–67.
34. Brandes J, Saper J, Diamond M, et al. Topiramate for migraine prevention: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2004; 291: 965–73.
35. Diener H-C, Tfelt-Hansen P, Dahlöf C, et al. Topiramate in migraine prophylaxis results from a placebo-controlled trial with propranolol as an active control. *J Neurol.* 2004; 251: 943–50.
36. Silberstein SD, Standnes B, Kangasneimi P, et al. Topiramate in migraine prevention. *Arch Neurol.* 2004; 61: 490–5.
37. Silberstein SD, Lipton RB, Dodick DW, et al. Efficacy and safety of topiramate for the treatment of chronic migraine: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Headache.* 2007; 47: 170–80.
38. Diener HC, Bussone G, Van Oene JC, et al. Topiramate reduces headache days in chronic migraine: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Cephalalgia.* 2007; 27: 814–23.
39. Silberstein SD, Holland S, Freitag F, et al. Evidence-based guideline update: pharmacologic treatment for episodic migraine prevention in adults. *Neurology.* 2012; 78: 1337–45.
40. Lilly's Galcanezumab Significantly Reduces Number of Migraine Headache Days for Patients with Migraine: New Results Presented at AHS (NYSE:LLY) [citirano 2018 Feb 2]. Dosegljivo na: <https://investor.lilly.com/releasedetail.cfm?releaseid=1029791>.
41. Alder BioPharmaceuticals Announces Positive Eptinezumab Phase 3 Results for Prevention of Frequent Episodic Migraine (NASDAQ:ALDR) [citirano 2018 Feb 2]. Dosegljivo na: <http://investor.alderbio.com/releasedetail.cfm?releaseid=1031418>.

42. Teva's Fremanezumab Meets all Primary and Secondary Endpoints Across Both Monthly and Quarterly Dosing Regimens in Phase III Study in Episodic Migraine Prevention. [citirano 2018 Feb 2]. Dosegljivo na: http://www.tevapharm.com/news/teva_s_fremanezumab_meets_all_primary_secondary_endpoints_across_both_monthly_and_quarterly_dosing_regimens_in_phase_iii_study_in_episodic_migraine_prevention_06_17.aspx.
43. Novartis announces Phase III study shows AMG 334 significantly reduces monthly migraine days in people with episodic migraine | Novartis [citirano 2018 Feb 2]. Dosegljivo na: <https://www.novartis.com/news/media-releases/novartis-announces-phase-iii-study-shows-amg-334-significantly-reduces-monthly>.
44. Lilly Announces Positive Results for Three Phase 3 Studies of Galcanezumab for the Prevention of Episodic and Chronic Migraine (NYSE:LLY) [citirano 2018 Feb 2]. Dosegljivo na: <https://investor.lilly.com/releasedetail.cfm?releaseid=1026201>.
45. Wang W, Wang EQ, Balthasar JP. Monoclonal antibody pharmacokinetics and pharmacodynamics. *Clin Pharmacol Ther.* 2008; 84: 548–58.
46. Bigal ME, Walter S, Rapoport AM. Therapeutic antibodies against CGRP or its receptor. *Br J Clin Pharmacol.* 2015; 79: 886–95.
47. Iyengar S, Ossipov MH, Johnson KW. The role of CGRP in peripheral and central pain mechanisms including migraine. *Pain.* 2016; 158: 543–59.
48. Maassen Van Den Brink A, Meijer J, Villalón CM, et al. Wiping out CGRP: potential cardiovascular risks. *Trends Pharmacol Sci.* 2016; 37: 779–88.
49. Russell FA, King R, Smillie S-J, et al. Calcitonin gene-related peptide: physiology and pathophysiology. *Physiol Rev.* 2014; 94: 1099–142.
50. Uddman R, Edvinsson L, Ekblad E, et al. Calcitonin gene-related peptide (CGRP): perivascular distribution and vasodilatory effects. *Regul Pept.* 1986; 15:1–23.
51. Wimalawansa J, MacIntyre I. Calcitonin gene-related peptide and its specific binding sites in the cardiovascular system of rat. *Int J Cardiol.* 1988; 20: 29–37.
52. Opgaard OS, Gulbenkian S, Bergdahl A, et al. Innervation of human epicardial coronary veins: immunohistochemistry and vasomotility. *Cardiovasc Res.* 1995; 29: 463–8.
53. Keith IM, Tjen AL, Kraiczi H, et al. Three-week neonatal hypoxia reduces blood CGRP and causes persistent pulmonary hypertension in rats. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2000; 279: H1571–8.
54. Sacco S, Kurth T. Migraine and the risk for stroke and cardiovascular disease. *Curr Cardiol Rep.* 2014; 16: 1–7.
55. Salmona M, Damaj Mi, Marubio Lm, et al. Altered neuroadaptation in opiate dependence and neurogenic inflammatory nociception in alpha CGRP-deficient mice. *Nat Neurosci.* 2001; 4: 357–8.
56. Khalil Z, Helme R. Sensory peptides as neuromodulators of wound healing in aged rats. *J Gerontol Ser A Biol Sci Med Sci.* 1996; 51A: B354–61.

KRONIČNA MIGRENA – KLINIČNA PRIMERA

CHRONIC MIGRAINE – CASE REPORTS

Živa Štular, Bojana Žvan

POVZETEK

Uvod

Migrena je razširjena bolezen in prizadene okoli 12% populacije v najbolj produktivnem življenjskem obdobju, tj. med 22. in 55. letom starosti. Glede na pogostost pojava glavobola s spremljajočimi simptomi razdelimo migreno na epizodno (EM) in kronično (KM). Kriteriji za postavitev diagnoze KM so trajanje glavobola vsaj 15 ali več dni na mesec, vsaj tri mesece, od tega vsaj osem dni migrenskega glavobola, glavoboli trajajo štiri ure ali več. Za KM trpi približno 1,4–2,2% odrasle populacije po svetu in predstavlja velik socialni ter ekonomski problem. KM, ki se ne odziva na običajno profilaktično terapijo, je prepoznana kot rezistentna kronična migrena (1). V našem prispevku predstavljamo primer dveh bolnic, ki trpita za rezistentno kronično migreno.

Klinična primera

Primer 1. Bolnica je 27-letna prodajalka. V naši nevrološki ambulanti je bila gospa prvič pregledana januarja 2018, ker je ob zadnjem migrenskem napadu izgubila zavest, ob tem padla in se udarila v glavo. Imela je razpočno rano v predelu čela. Za izključitev nevrološkega vzroka je bila napotena v našo ambulanto. Dogodka se je spominjala, imela je občutek, da bo izgubila zavest, v jezik se ni ugriznila, secesususa ni bilo. Bolnica ima migrenske glavobole od otroštva dalje. V preteklosti so se glavoboli pojavljali trikrat na teden, trajali so dva do tri dni. Zdaj se pojavljajo enkrat na vsakih 10 dni in trajajo dva do tri dni, torej ima glavobole do devetkrat mesečno. Redno vodi dnevnik glavobolov in opaža, da se migrenski glavoboli pogosteje pojavljajo ob koncih tedna, ko spi več kot 12 ur na dan, po uživanju večjih količin alkohola in pred menstruacijo. Pred napadom se pojavlja avra v smislu slabosti in krčev v trebuhu, ki traja od 10 do 30 minut. Migrenski glavobol, ki sledi avri, opiše kot pulziranje za desnim očesom, ki se razširi po desni polovici obraza, prisotna sta fotofobija in bruhanje, ob tem je intenzivnost glavobola 10/10. Občasno ima tudi migreno brez avre. Od zdravil je jemala sumatriptan pršilo za nos in imigran sprint tablete 50 mg ter ketoprofen 100 mg, vendar brez pomembnega učinka. V preteklosti je za preventivo migrene prejela topiramate 2 × 50 mg, po katerem je bila vzkipljiva in je imela napade tesnobe. Glavoboli so bili morda nekaj manj izraženi, vendar še vedno prisotni, zato je terapijo samoiniciativno ukinila. Zadnje leto opaža krče v vratu in ramah, ki se pojavljajo tako med migrenskimi napadi kot izven njih. Sicer je gospa zdrava, alergij nima. V družini ni migrene. V nevrološkem statusu ni odstopanj od normale. Nima kliničnih znakov depresije. V preteklem letu je opravila magnetno resonanco glave, ki je bila brez posebnosti. Prav tako

je v sklopu diagnostike glavobola opravila pregled pri okulistu, ki je bil v vsem v mejah normale.

V preventivnem zdravljenju je bolnica preizkusila tudi blokator beta adrenergičnih receptorjev propranolol 2 × 40 mg, zaviralec angiotenzinskih receptorjev kandesartan 160 mg, magnezij 2 × 300 mg, riboflavin 400 mg, vitamin B6 50mg in tablete ingverja 500mg štirikrat dnevno. Nobeno navedeno zdravljenje ni bilo učinkovito. Pri gospe so v terapiji zamenjali imigran sprint 50mg s frovatriptanom 2,5mg ob akutnem migrenskem napadu v kombinaciji z naproksenom 500mg, do 1000mg. Za akupunkturo se gospa še ni odločila. Razmišlja o terapiji z botulinum toksina A.

Primer 2. Bolnica je 50-letna socialna delavka, ki je trenutno brez zaposlitve. V ambulantni terapiji bolečine je bila prvič pregledovana marca 2017. Bolnica ima že 20 let migrenske glavobole brez avre, vezani so na menstrualni cikel in so pogostejši v obdobjih, ko je gospa izpostavljena večjemu stresu. Napadi, ki jo onesposablajo, lahko trajajo tudi več dni. Glavoboli so prisotni več kot 15 dni v mesecu in več kot tri mesece v letu. Glavobol opiše kot ostro bolečino za levim ali desnim očesom, ki se razširi na nebolečo polovico, intenzivnost na vizualanogni lestvici (VAS) oceni na stopnjo 8–10/10. Glavobol poslabša fizična aktivnost, prisotna je fotofobija, le redko pa slabost z bruhanjem. Ob prvem pregledu je jemala sumatriptan, ki ji je delno pomagal, vendar pa se glavobol znotraj istega dneva običajno ponovi. V terapiji je kombinirala sumatriptan injekcije in pršilo za nos (5 injekcij in 5 × pršilo za nos na mesec). Pred leti je kot profilaktično terapijo jemala propranolol 2 × 40mg, po katerem ni opazala sprememb. Pred petimi leti se je zdravila z akupunkturo, po kateri ni bilo učinka. Drugih zdravil ne jemlje. V nevrološkem statusu ni bilo žariščnih nevroloških izpadov. Od preiskav je opravila MR glave, ki je bila v mejah normale. Pri bolnici so vpeljali profilaktično terapijo s topiramatom 2 × 50mg in zamenjali sumatriptan z eletriptanom 40mg ob akutnem migrenskem napadu. Ob kontrolnem pregledu tri mesece kasneje, kljub spremembi terapije in uvedbi profilaktične terapije, ni bilo sprememb. Od zadnjega pregleda je začela voditi dnevnik glavobola. Glavobol je bil še vedno prisoten več kot 15 dni na mesec, zaužije približno osem tablet eletriptana 40mg na mesec. Ima občutek, da ji sumatriptan bolj pomaga. Sveže nevrološke simptomatike ne navaja. Nevrološki status je bil tudi ob kontrolnem pregledu brez posebnosti. V protibolečinski ambulantni razmišljajo o terapiji z botulinum toksina A.

Razprava in sklepi

V Sloveniji uporabljamo za preventivo kronične migrene več različnih vrst zdravil, ki v prvi vrsti niso bila razvita za zdravljenje migrene (antihipertenzivi, nevromodulatorji, antidepresivi in druga zdravila), ter različne prehranske dodatke. Ker ta zdravila lahko povzročajo vrsto neprijetnih stranskih učinkov, se jih zdravniki in bolniki, tudi zaradi nepoznavanja učinka zdravil v preventivnem

zdravljenju migrene, pogosto izogibajo. Zaradi tega je tudi adherenca bolnikov slaba.

V preventivi kronične in reefraktorne migrene obeta novejši način zdravljenja z botulinum toksinom tipa A, ki v Sloveniji še ni utečen način zdravljenja, kljub pozitivnim rezultatom dvojno slepe, randomizirane, s placebom nadzorovane raziskave za zdravljenje kronične migrene (PREEMT) (2). V šestih mesecih po dveh ciklih zdravljenja so tisti bolniki, ki so prejeli botox, poročali, da so imeli v povprečju osem dni glavobolov manj mesečno. Po 12 mesecih je imelo 70 odstotkov oseb, zdravljenih z botoxom, približno 50 odstotkov manj glavobolov kot pred zdravljenjem. Na trgu v kratkem pričakujemo tudi nova biološka zdravila, ki delujejo na peptid v povezavi s kalcitoninom (CGRP – calcitonin gene-related peptide). Prisotnost CGRP so dokazali v trigeminovaskularnem sistemu, njegove receptorje pa tudi v osrednjih strukturah za procesiranje bolečine. Vlogo CGRP v patogenezi migrene potrjuje tudi klinična uspešnost zaviralcev receptorjev CGRP in monoklonalnih protiteles anti-CGRP pri zdravljenju periodične ter kronične migrene.

Menimo, da bi bila za obe naši bolnici najbolj primerna kompleksna obravnava s pomočjo multidisciplinarnega tima (3), kjer sodelujejo nevrolog, usmerjen v obravnavo glavobolov, in drugo terapevtsko osebje, ki sodi v takšen tim, na primer fizioterapevt, usmerjena medicinska sestra, delovni terapevt in klinični psiholog. Za zdaj je v Sloveniji edina možnost obravnave bolnikov z rezistentno migreno v protibolečinskih ambulantah, ki delujejo v okviru kirurških služb. Žal te ambulante niso usmerjene specifično v obravnavo glavobolov, temveč v zdravljenje bolečine. Ker v Sloveniji nimamo usmerjenih ambulant za obravnavo bolnikov z glavoboli, zlasti tistih s kroničnimi in rezistentnimi oblikami, se izpostavlja nujnost implementacije nacionalnega centra za glavobol. Morda bi za začetek začeli razmišljati o obravnavi teh bolnikov s pomočjo telemedicine.

Ključne besede: antagonisti CGRP, botulinum toksina tip A, kronična migrena

SUMMARY

Introduction

Migraine headaches are among the most common headache disorders seen in various practices. They affect around 12% of population during their most productive life period, between 22 and 55 years of age. Depending on the frequency of headaches, migraine can be further divided into episodic migraine (EM) and chronic migraine (KM). Criteria to establish a KM diagnosis include more than fifteen headache days per month over a three-month period of which more than eight are migrainous; in the absence of medication overuse, headaches last 4 hours or more. There appears to be 1.4–2.2% of adult population suffering from KM which is considered a major social and economic problem. KM, which does not respond to the common prophylactic

therapy, is furthermore acknowledged as a resistant chronic migraine (1). In our publication, we will present two patients suffering from resistant chronic migraine.

Case reports

Case 1. The patient is a 27-year-old saleswoman. She was first examined in our neurologic clinic in January 2018, due to the loss of consciousness during migraine attack, which led to a fall and head injury. She exhibited crack wound in the forehead area. In order to exclude neurological cause the patient was admitted to our clinic. The patient was able to recall the incident, she had a feeling she was about to lose consciousness, the patient did not bite her tongue and secesus was not present. Otherwise, she has been suffering from migraine headaches since childhood and has been experiencing headaches three times a week, lasting from 2 to 3 days. Nowadays, headaches appear every 10 days lasting from 2 to 3 days resulting in headaches approximately 9 times each month. She is keeping a steady journal of headaches and is noticing an increase of headaches during weekends when the patient sleeps over 12 hours a night, after ingesting large quantities of alcohol and before menstruation. Before the attack, she experiences migraine aura, which presents as sickness and stomach ache. It lasts from 10 to 30 minutes. Migraine headache, which follows the aura, is described as unilateral pulsatile headache in the right eye, which spreads over the right side of the face, photophobia is present, nausea and vomiting, and severe intensity of headache (10/10). Occasionally, headache is present without aura. The patient has been taking prescription medicine sumatriptan (Imigran) nasal spray and Imigran sprint 50 mg tablets and ketoprofen 100 mg, however, without any significant improvement. In the past, she received topiramate (Topamax) 2 x 50 mg in order to prevent migraine. However, the medication made the patient cluttered, she experienced panic attacks. Headaches seemed to be less consistent due to medication, however, the medication did not completely stop the pain which is the reason the patient has self-initiatively terminated the therapy. For the last few years, the patient seems to has been noticing spasms in neck and shoulder areas, which appear during migraine attacks and otherwise. Otherwise, she does not seem to exhibit any sicknesses and is healthy without any allergies. There appears to be no record of migraine in her family. Neurological status also does not display any exempt from normal values. She also does not display any signs of depression. She underwent magnetic resonance procedure during the course of last year, which yielded no u-natural results. Furthermore, the patient was examined by an ophthalmologist during the course of diagnostics, which yielded no unnatural values.

During the course of preventive treatment, the patient tried beta-blocker adrenergic receptors Propranolol 2 x 40 mg, angiotensin-II receptor antagonists Candesartan 160 mg, Magnesium 2 x 300 mg, Riboflavin 400 mg, Vitamin B6 50 mg, and Ginger tablets 500 mg four times daily. None of the above treatments

appeared successful. The patient's therapy then underwent slight change by replacing Imigran 50 mg with Frovatriptan 2,5 mg during acute migraine attack in combination with Naproksen 500–1000 mg. She has yet to decide on acupuncture therapy and is considering Botulinum toxin A therapy.

Case 2. The patient is a 50-year-old woman, a social worker, who is currently unemployed. In the pain management clinic, the patient was first examined in March 2017. She has been suffering from migraine without aura for 20 years. The migraine headaches seem to be tied to menstrual cycle and seem to be more frequent during stressful periods. The duration of the attack, which disables the patient, can last for a few days at a time. Headaches seem to be present for more than 15 days during a month period and appear at least 3 months each year. The patient describes headache as a sharp pain emerging from behind left or right eye, which spreads over the unaffected side of the face. The intensity of the pain was described as 8–10/10 on the visual analogue scale (VAS). Headache is greatly increased by the physical activity with present photophobia and rarely sickness with vomiting. During the first examination, the patient was taking sumatriptane, which partially helped, however, headache usually re-emerged at some point during next day. During the course of treatment, the patient combined sumatriptane injections with nasal spray (5 injections, 5 nasal spray per month). Approximately 5 years ago, the patient took Propanolol 2 x 40 mg as a part of prophylactic therapy, and experienced no changes. Furthermore the patient was also treated with acupuncture treatment, which also yielded no results. There have been no focused neurological failures in neurologic status. The patient underwent head MR scan, which appeared normal. She was also treated with a prophylactic therapy, administering topiramate 2 x 50 mg and replacing Imigran 50 mg with Eletriptan 40 mg during acute migraine attack. During the examination 3 months later, the patient showed no signs of change despite the change of therapy and prophylactic therapy administration. Since her last examination, the patient started keeping a diary of headaches. Headache has been still present for more than 15 days per month with patient ingesting eight tablets of Eletriptan 40 mg per month. The patient has stated Imigran helps more than Eletriptan. New neurological symptomatic was not specified. Neurological status was without exception at the examination. In the pain management clinic, the idea of introducing Botulinum toxin A therapy is being considered.

Discussion and conclusion

In Slovenia, we are using several types of medication, which were not primarily developed to treat migraine (antihypertensives, neuromodulators, antidepressants, and other medication) as a preventive treatment of chronic migraine along with several food supplements. Because prescribed medication can cause several unpleasant side effects, it is not recognized or used by doctors and patients due to unrecognizable effects of treatment in the course of preventive migraine therapy.

When it comes to preventive treatment of chronic and refractory migraine, the Botulin toxin type A therapy seems to yield some positive results. However, it is not recognized as a stellar method of treatment in Slovenia despite conducting a blind, randomised, placebo controlled research of curing chronic migraine (PREEMT) (2) which has shown positive results. In the course of 6 months after 2 cycles of treatment, the patients, who were administered Botox, reported 8 days less experiencing headaches per month. After 12 months, 70% of patients, who were administered Botox, experienced 50% less headaches than prior to the treatment. We can soon expect new biological medicine based on Peptide in combination with Calcitonin (CGRP-calcitonin gene-related peptide) to appear on the market. The presence of CGRP has also been proven in trigeminovascular system, with their receptors being present in central processing pain structures. The role of CGRP in the pathogenesis migraine is acknowledged by clinical success of CGRP receptor blockers and monoclonal antibodies anti-CGRP in correlation with episodic and chronic migraine treatment.

We believe complex approach by a multidisciplinary team (3), where neurologist focused on headaches along with therapeutic staff that belongs in such team, for instance physiotherapist, focused nurse, work therapist, and clinical psychologist, would be ideal for both of our patients. Currently, the only chance of patients suffering from resistant migraine is to be admitted into the pain management clinics, which operate under surgical clinic. Unfortunately, these practices are not specifically directed into headache treatment, they are focused on basic pain treatment. Due to the fact that in Slovenia we do not have clinics directed into headache treatment, especially patients with chronic and resistant migraine would benefit with the implementation of national headache centre. Perhaps we should start thinking about treating patients suffering from headaches with the use of telemedicine for a start.

Keywords: Botulinum toxin type A, CGRP antagonist, chronic migraine

LITERATURA

1. *Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS). The international classification of headache disorders, 3rd edition. Cephalalgia. 2018; 38 (1): 1–211.*
2. *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.*
3. *Sahai-Srivastava S, Sigman E, Simon AU, et al. Multidisciplinary Team Treatment Approaches to Chronic Daily Headaches. Headache Currents. 2017: 1–10.*



EPILEPTIČNI NAPAD, SPROŽEN Z MIGRENSKO AVRO, ALI OKCIPITALNA EPILEPSIJA? – KLINIČNI PRIMER

A MIGRAINE TRIGGERED SEIZURE VERSUS OCCIPITAL EPILEPSY WITH VISUAL HALLUCINATIONS, OR BOTH? – CASE REPORT

Teja Zadavec, Zvonka Renner Primec

POVZETEK

Migrena je drugi najpogostejši vzrok akutnega, ponavljajočega se glavobola v šolskem obdobju. Simptomi, ki so povezani z migreno, so glavobol, slabost, bruhanje, fotofobija in občutljivost na hrup.

Predstavljamo dečka s cerebralno paralizo I. stopnje (rojen kot nedonošenček en mesec pred rokom), ki je kot otrok imel epizode cikličnega bruhanja, kasneje se je razvila migrena z vidno avro, v času pubertete pa je pri njem prišlo do epileptičnega napada, ki je sledil migrenskemu napadu z avro.

Diferencialno diagnostično razmišljanje: bi lahko šlo za migrensko avro, ki je sprožila epileptični napad, ali okcipitalno epilepsijo, ki so ji pridružene vidne halucinacije? Pacientom z okcipitalno epilepsijo lahko na začetku napačno postavimo diagnozo migrene. Ob sumu na epileptični napad sta poleg nevrološkega pregleda pomembna elektroencefalogram in opredelitev eventualnih strukturnih sprememb možganov, zato je indicirana MRI-preiskava.

Ključne besede: migrena, okcipitalna epilepsija, otrok, z migreno sprožen epileptični napad

SUMMARY

A migraine is the second most common cause of acute, recurrent type of a headache in children. Symptoms of migraines are a headache, nausea, vomiting, photophobia, and phonophobia.

A case of a boy with cerebral palsy of I. degree (born one month premature) is presented. He had episodes of cyclic vomiting, later developed migraines with visual aura, and in adolescence he had an epileptic seizure after migraine with aura.

In differential diagnosis, we have to consider a migraine triggered seizure and occipital epilepsy with visual hallucinations. Some patients, who are initially misdiagnosed with a migraine, eventually present generalized seizures. If we suspect epileptic seizure, a complete neurologic evaluation and an

electroencephalogram should be performed, and neuroimaging indicated to look for structural brain disease.

Keywords: child, migraine, migraine aura-triggered seizure, occipital epilepsy

LITERATURA

1. O'Brien H. *Classification of migraine in children - UpToDate*. Available at: <https://www.uptodate.com/contents/classification-of-migraine-in-children>. (Accessed: 14th March 2018)
2. Pelak V S. *Approach to the patient with visual hallucinations - UpToDate*. Available at: <https://www.uptodate.com/contents/approach-to-the-patient-with-visual-hallucinations>. (Accessed: 14th March 2018)

CEREBRALNA ZRAČNA EMBOLIJA PO UPORABI ZUNAJTELESNEGA KRVNEGA OBTOKA – KLINIČNI PRIMER

CEREBRAL AIR EMBOLISM AFTER EXTRACORPOREAL CIRCULATION – CASE REPORT

Alja Vičič, Primož Herga

UVOD

Pojav cerebralne zračne embolije med kardiokirurškim posegom je redek, a zelo resen zaplet, ki lahko povzroči hudo nevrološko disfunkcijo ali smrt zaradi neposredne zapore arterij z zračnimi mehurčki oz. perivaskularnega vnetja (1, 2). Najpogostejši vzroki masivne zračne embolije v kontekstu srčne operacije so rupturirani arterijski katetri, zrak v tlačnem infuzijskem sistemu in vstop zraka v krvožilni sistem med administracijo kardioplegikov (2).

Ključne besede: cerebralna zračna embolija, zunajtelesni obtok

PRIKAZ PRIMERA

11-letna deklica je bila sprejeta v Pediatrični kardiološki center v Pragi za kirurško zdravljenje prirojene srčne napake.

Deklica je bila rojena z dekstopozicijo velikih žil z dvojnimi iztokom iz desnega ventrikla, pulmonalno stenozo, ventrikularnim septum defektom (VSD) in levo persistentno zgornjo veno kavo z drenažo v koronarni sinus. Anatomska korekcija srčne napake (operacija po Rastelliju) je bila opravljena pri starosti štirih let. Za tem je potrebovala še več korektivnih posegov zaradi stenoze na conduitu in iztoku iz levega ventrikla. Zaradi enakih težav je bila tudi tokrat napotena v Prago – predvidena je bila menjava conduita s pulmonalnim homograftom in resekcijo subaortne fibromuskularne membrane. Ob koncu operacije je ob odklapanju od EKC (zunajtelesnega krvnega obtoka) prišlo do cerebralne zračne embolije. Neposredno po zapletu je bila zdravljena z antiedemsko terapijo, analgosedacijo in terapevtsko hipotermijo. Uspešno je bila ekstubirana 10. dan po posegu. 15. dan po operaciji je bila premeščena nazaj na KO za otroško kirurgijo in intenzivno terapijo (KOOKIT) v UKC Ljubljana.

Ob premestitvi je bila orientirana in pogovorljiva, hripava, obrazna mimika je bila asimetrična, desni ustni kot je zaostajal, aktivna gibljivost desnega zgornjega (otežena ekstenzija prstov, nepopolna elevacija cele roke) in spodnjega uda (omejena predvsem dorzifleksija stopala in prstov) je bila omejena. Desnostransko je bil test na latentno parezo zgornje okončine in znak Babinskega pozitiven.

RADIOLOŠKE NAJDBE

Levo okcipitopolarno je bilo vidno okoli 3 × 1,5 cm veliko področje nekoliko atrofične možganovine, ki je bilo na T2/FLAIR poudarjenem slikanju hiperintenzivno – magnetnoresonančni videz kronične postinfarktno spremembe v povirju leve arterije cerebri posterior. V možganovini so bila vidna številna zelo drobna punktififormna področja izpada signala na susceptibilno poudarjeni sekvenci (SWI) – stanje po številnih mikrokrvavitvah v možganovini obojestransko subkortikalno, tako supratentorialno kot cerebelarno, posamezne spremembe tudi v področju globoke sive možganovine in v možganskem deblu.

DISKUSIJA

Cerebralna zračna embolija je redek, a resen zaplet kirurških in invazivnih posegov, pri katerih se pojavlja v 6% (4, 5). Mehanizem nastanka nevroloških posledic cerebralne zračne embolije obsega vazogeni cerebralni edem kot posledico povečane prepustnosti kapilar in lokalno ishemijo zaradi zapore arterij z zračnimi mehurčki (6). Zdravljenje obsega terapijo v kisikovi hiperbarični komori, terapevtsko hipotermijo, retrogradni cerebralni pretok, barbituratno inducirano komo, infuzijo tekočin za ekspanzijo volumna krvi in inotropno podporo (2).

Magnetnoresonančna preiskava prikaže na difuzijsko-obteženem slikanju (DWI) v akutni in subakutni fazi multipla območja restrikcije difuzije, predvsem kortikalno in subkortikalno, ki sledijo poteku girusov (7, 8). Lezije so najpogosteje bilateralne frontalne, globoka subkortikalna možganovina in možgansko deblo navadno nista prizadeta (3). Zaradi zapore žile z zračnim embolusom pride do ishemije in povečane koncentracije deoksihemoglobina v tkivu, kar vodi v spremembo susceptibilnosti prizadetega območja tkiva, to pa najlažje prikažemo s susceptibilno poudarjenim slikanjem (SWI) (9). SWI tudi najbolje prikaže mikrokrvavitve, ki nastanejo kot posledica zračne embolije (9).

ZAKLJUČEK

Ob redni fizioterapiji se je deključno stanje že na KOOKIT postopno izboljševalo, za nadaljnjo rehabilitacijo je bila nato premeščena še na ZRI Soča. Po treh mesecih rehabilitacije je bil viden dober napredek, lahko je samostojno hodila, pridobivala je mišično moč desne strani, gibljivost desne roke je bila primerna, delno je lahko že pisala, pareza facialisa je popolnoma izzvenela, epilepsiji podobnih težav ni imela.

LITERATURA

1. Jørgensen TB, et al. (2008). Iatrogenic systemic air embolism treated with hyperbaric oxygen therapy. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica*, 52 (4): 566–8.
2. Kaichi Y, et al. (2015). Changes over time in intracranial air in patients with cerebral air embolism: radiological study in two cases. *Case reports in neurological medicine*.
3. Jeon S, et al (2007). Clinicoradiological characteristics of cerebral air embolism. *Cerebrovascular Diseases* 23 (5–6): 459–62.
4. Wolman RL, et al. (1999). Cerebral injury after cardiac surgery. *Stroke*, 30 (3): 514–22.
5. Menkin M, Schwartzman RJ (1977). Cerebral air embolism: report of five cases and review of the literature. *Archives of neurology* 34 (3): 168–70.
6. Blanc P, et al. (2002). Iatrogenic cerebral air embolism: importance of an early hyperbaric oxygenation. *Intensive care medicine* 28 (5): 559–63.
7. Wijman CAC, et al. (1998). Cerebral air embolism as a cause of stroke during cardiac catheterization. *Neurology* 51 (1): 318–9.
8. Sayama T, et al. (2000). Normal diffusion-weighted imaging in cerebral air embolism complicating angiography. *Neuroradiology* 42 (3): 192–194.
9. Haacke EM, et al. (2009). Susceptibility-Weighted Imaging: Technical Aspects and Clinical Applications, Part 2 . *American Journal of Neuroradiology*, 30: 232–52.



GLAVOBOL PRI BOLNICI S SPONTANO INTRAKRANIALNO HIPOTENZIJO – KLINIČNI PRIMER

HEADACHE IN PATIENT WITH SPONTANEOUS INTRACRANIAL HYPOTENSION – CASE REPORT

Jure Potočnik, Gordana Horvat Pinterič

POVZETEK

Vzrok za novonastali hud glavobol je lahko spontana intrakranialna hipotenzija (SIH). Kljub značilni klinični sliki in izvidom slikovnih preiskav je diagnoza pogosto postavljena pozno v poteku bolezni. Klinično se najpogosteje izrazi z ortostatskim glavobolom, ki so mu lahko pridruženi otrdelost vratu, fotofobija, slabost in bruhanje ter drugi manj značilni simptomi. Znižan intrakranialni tlak (IKT) in difuzna ojačitev signala možganskih ovojnic na magnetno resonančnem (MR) posnetku sta značilni najdbi v nadaljnji diagnostični obravnavi bolnika. Zdravljenje je odvisno od jakosti simptomov in vzroka. Zdravimo s konservativnimi ukrepi, invazivno, z aplikacijo fiziološke raztopine (FR) v epiduralni prostor, dokončno težave odpravimo z epiduralno krvno krpico (blood patch) ali nazadnje kirurško (1).

39-letna desnična ženska je bila sprejeta na nevrološki oddelek zaradi tri dni trajajočega hudega čelno temenskega glavobola, ki se je poslabšal v pokončnem položaju. V preteklosti ni imela poškodb glave ali hrbtenice. Pred sedmimi leti je ob porodu prejela epiduralno anestezijo. Ob sprejemu je bil nevrološki status v mejah normale. Ob vsaki vertikalizaciji je glavobol postal neznošen in popustil kmalu po tem, ko se je ulegla. Izvid računalniško tomografske (CT) preiskave glave je bil normalen. V krvnih preiskavah smo ugotavljali le mejno povišan titer ANA-protiteles. Ob lumbalni punkciji je bil tlak likvorja nemerljiv. MR-preiskava glave s kontrastom je pokazala nekoliko intenzivneje obarvane možganske ovojnice. V času hospitalizacije smo bolnici dvakrat v spinalni kanal aplicirali 45 ml FR. Po prvi aplikaciji se je ortostatski glavobol prehodno umiril za štiri dni, po drugi le za dva dneva. MR-mielografija ni pokazala iztekanja likvorja, zato smo dodatno opravili CT-mielografijo z aplikacijo 30 ml FR in 10 ml kontrastnega sredstva v spinalni kanal. Preiskava je potrdila iztek likvorja na nivoju ThXI – ThXII in na nivoju LI. V aseptičnih pogojih je bolnica prejela dve epiduralni krvni krpici, po posegu je strogo mirovala. Že dan po samem posegu v pokončnem položaju glavobola ni več imela.

Novonastali hud glavobol, ki se je poslabšal v pokončnem položaju, je bil pri 39-letni bolnici posledica SIH. Tvrstni glavobol je pogosto spregledan, saj se pojavi pri približno petih prebivalcih na 100 000 prebivalcev, medtem ko samo zaradi novonastalega glavobola zdravnika na leto obišče kar 0,1–0,3 % ljudi (2). Glavna značilnost glavobola pri SIH je poslabšanje v pokončnem položaju. Za potrditev diagnoze SIH je treba izmeriti odpiralni tlak likvorja in opraviti MR možganov, ki je v našem primeru pokazal ojačitev signala mening. Če je likvorski tlak nižji od 6 cm H₂O, ga je z manometrično metodo težko natančneje določiti.

Pri bolnici smo potrdili diagnozo SIH z dokazom izteka likvorja s pomočjo CT-mielografije. Za spontane poškodbe mening so bolj dovzetni bolniki z Marfanovim sindromom ali drugimi vezivno-tkivnimi obolenji. Kljub zaznavi povišanja titrov ANA-protiteles v našem primeru prisotnosti vezivnotkivnega obolenja nismo dokazali. Konservativna terapija ni bila učinkovita. Glavobol je v pokončnem položaju prehodno izzvenel šele ob aplikacijah FR v spinalni kanal, dokončno smo težave odpravili z aplikacijo krvne krpice v epiduralni prostor na nivoju poškodovanih mening. Poseg sicer v približno polovici primerov ni učinkovit, zaradi česar ga je običajno treba ponavljati ali uporabiti nevrokirurško zdravljenje (1).

Podobno kot v primeru bolnice je diagnoza SIH pogosto težavna, dolgotrajna ali v nekaterih primerih celo spregledana. Značilna klinična slika novonastalega ortostatskega glavobola in pridruženih simptomov je ključna za pravilno nadaljnje diagnostično ukrepanje. SIH potrdimo z dokazom mesta iztekanja likvorja preko možganskih ovojnic, ki ni vedno zaznano. Značilni diagnostični najdbi sta poleg klinične slike tudi nizek likvorski tlak in ojačitev signala možganskih ovojnic na MR-preiskavi. Pravilna opredelitev je ključna za učinkovito lajšanje simptomov SIH, saj se zdravljenje močno razlikuje od zdravljenja drugih vzrokov novonastalega glavobola.

Ključne besede: epiduralna krvna krpica, novonastali glavobol, spontana intracerebralna hipertenzija, znižan intrakranialni tlak

SUMMARY

Important cause of new daily persistent headache (NDPH) is spontaneous intracranial hypotension (SIH) yet the diagnosis is often challenging. The main clinical feature of SIH is orthostatic headache, which is frequently accompanied by neck stiffness, photophobia, nausea with vomiting and other less specific symptoms. Low opening cerebrospinal fluid (CSF) pressure and diffuse meningeal enhancement with gadolinium enhanced magnetic resonance imaging (MRI) are distinctive diagnostic findings of SIH. Disease management depends on severity of the symptoms and on the cause of spontaneous CSF leak. Conservative treatment can relieve symptoms, however, it is usually not effective. Continuous epidural infusions can be used to increase CSF leak. Finally, invasive treatment with epidural blood patch (EBP) or surgical repair of meningeal membrane defect should be considered to stop the CSF leak (1).

39-years-old right-handed female patient reported to neurological emergency due to severe headache in frontotemporal part of the cranium, which has lasted for three days. Pain worsened in upright position and relieved after laying down. There was no trauma to the head or spine in patient's history; she received epidural anaesthesia on delivery 7 years ago. She was neurologically intact, however, she felt nausea and vomited twice before admission. Computed tomography (CT) of the head did not show any pathological findings. Apart from

slightly elevated serum of ANA antibodies, laboratory findings were normal. Opening CSF pressure was not detectable on lumbar puncture, MRI showed intracranial meningeal enhancement. During hospitalisation, she received 45 ml saline, applied twice into her spinal canal. Headache was relieved 4 days after the first application and 2 days after the second, respectively. To detect possible CSF leak, we performed MR myelography which was not indicative. Additionally, CT myelography was later performed. We applied 10 ml of radiopaque contrast diluted in 30 ml saline into the spinal canal and performed the imaging. Image findings confirmed CSF leak on spinal level between ThXI and ThXII, and at the level of LI vertebrae. In aseptic settings, patient received two sets of EBP, one in each defected level. After a day of strict bedrest, the headache in upright position disappeared.

The case of severe NDPH in upright position in 39 years old female patient was caused by SIH. Estimated annual incidence of the disease is 5 per 100,000 people, which is relatively rare in comparison to overall incidence of NDPH. The latter is the main complaint of 0.1–0.3% of the people who seek medical assistance (2). Because of its rarity, SIH is often misdiagnosed. The main clinical feature is orthostatic headache, which is typically worse in upright position. Further diagnostic evaluation should involve the measurement of opening CSF pressure and MRI, which in our case showed specific intracranial meningeal enhancement. Difficulties in obtaining CSF pressure could be attributed to the fact that CSF pressure lesser than 60 mm H₂O is usually difficult to measure accurately with basic manometric method. Nevertheless, SIH was confirmed by evident CSF leak found on CT myelography. Patients with connective tissue diseases as Marfan syndrome are prone to spontaneous meningeal tears. Despite slightly elevated serum of ANA antibodies, there was no proof of connective tissue disease in our patient. Conservative treatment showed no effect on the main complaint. However, orthostatic headache improved after spinal saline injection. Ultimately, symptoms of SIH relieved after application of EBP. Good response to the initial EBP is usually achieved in about a half of the SIH cases. Repeated procedure should be considered in case of unresponsiveness to the initial treatment (1).

As seen in our case, it often takes a lot of time and patience until the correct diagnosis of SIH is established. Furthermore, SIH often remains unrecognised. Recognition of the distinctive clinical feature, the orthostatic headache, is crucial for appropriate further diagnostic evaluation. SIH is confirmed if CSF leak is found, however, the latter often remains undetected. Other distinctive diagnostic findings are low opening CSF pressure and meningeal enhancement on MRI. Managements of SIH and other causes of NDPH differ significantly. Once the correct diagnosis is established, specific treatment usually provides an immediate relief.

Keywords: epidural blood patch, low opening cerebrospinal fluid pressure, new daily persistent headache, spontaneous intracranial hypotension

LITERATURA

1. Sun-Edelstein C, Swanson JW, Dashe JF. Spontaneous intracranial hypotension: Pathophysiology, clinical features, diagnosis, treatment and prognosis. UpToDate. 2017.
2. Tyagi A. New daily persistent headache. Vol. 15, *Annals of Indian Academy of Neurology India*; 2012. p. S62–5.

TEMPORALNI ARTERIITIS – MIALGIJA, TETRAPAREZA IN GLAVOBOL – KLINIČNI PRIMER

TEMPORAL ARTERITIS – MYALGIA, TETRAPARESIS AND HEADACHE – CASE REPORT

Dora Stepan, Gordana Horvat Pinterić, Katja Karničnik

POVZETEK

Temporalni arteriitis ali giganto-celični arteriitis je najpogostejša oblika primarnega sistemskega vaskulitisa. Običajno prizadene večje žile, vendar so lahko prizadete tudi srednje ali manjše žile, še posebej temporalna in oftalmična arterija. Pacienti so običajno starejši od 50 let. Najpogostejši simptomi so novonastali glavobol, bolečine pri žvečenju in motnje vida. V 50% primerov se lahko hkrati pojavi še revmatična polimialgija, predvsem pri starejših od 70 let.

78-letni desnični bolnik je bil sprejet na nevrolški oddelek zaradi šest mesecev trajajočih bolečin po vsem telesu. Ob tem so bili prisotni tudi oslabelost v vseh okončinah z jutranjo okorelostjo, prekomerna utrujenost, hujšanje in potenje. V zadnjih tednih pred sprejemom je imel hude glavobole, ki so bili locirani v sečnem predelu obojestransko. Motenj vida ni imel. V nevrolškem statusu smo ugotavljali zadebeljeni in na dotik boleči temporalni arteriji obojestransko, gibljivost vseh okončin je bila proksimalno nekoliko omejena, prisotne so bile difuzne hipotrofije proksimalnih mišic in fascikulacije v številnih mišičnih skupinah ter plantarni odgovor levo v ekstenziji. Glede na klinično ugotovljeno prizadetost zgornjega in spodnjega motoričnega nevrona je bila pri bolniku zastavljena razširjena nevrolška diagnostika. V laboratorijskih izvidih sta bila zvišana CRP in SR. Izvid MR glave je pokazal obsežno kortikalno atrofijo in številne vaskularne demielinizacijske lezije, sicer brez fokalnih vaskularnih lezij. Na MR vratne hrbtenice so bile prisotne utesnitve neuroforamnov in spinalnega kanala na več nivojih, brez morebitne medulopatije. Zaradi močnih glavobolov, bolečin v mišicah z jutranjo okorelostjo in povišanih CRP- ter SR-vrednosti je bil postavljen sum na revmatično polimialgijo s temporalnim arteriitisom, kar je bilo potrjeno z biopsijo temporalne arterije. Bolnik je nato prejel kortikosteroidno terapijo, po kateri so glavoboli izzveneli, prav tako so se zmanjšale bolečine v mišicah, izboljšala se je gibljivost sklepov, kar je skladno s podatki v literaturi.

Pri bolnikih s temporalnim arteriitisom se lahko v polovici primerov pojavi še revmatična polimialgija, ki se kaže z zelo raznoliko klinično sliko, najpogosteje pa s simetričnimi bolečinami in otrdelostjo v proksimalnih mišičnih skupinah, jutranjo okorelostjo, subfebrilnostjo, anoreksijo ter hujšanjem. Pri bolniku je bila ugotovljena še zadebelitev obeh temporalnih arterij, kar je ob celotni klinični sliki in anamnezi hudih glavobolov vodilo k sumu na revmatično polimialgijo s temporalnim arteriitisom. Ostala nevrolška simptomatika je bila posledica difuznih degenerativnih sprememb vratne hrbtenice.



Ključne besede: glavobol, glukokortikoidi, temporalne arterije, temporalni arteriitis

SUMMARY

Temporal arteritis or giant-cell arteritis is the most common form of primary systemic vasculitis. It is classified as a large-vessel vasculitis, but typically involves medium and small arteries, especially temporal and ophthalmic arteries. Patients are usually 50 years old or older. The most common symptoms are new onset headache, jaw claudication, and visual disturbances. In 50% of the cases, patients also have polymyalgia rheumatica, especially those older than 70 years.

We present a case of a 78-year-old right-handed patient, who was admitted to the Department of neurology due to suffering pain all over his body for the last 6 months. He also experienced weakness in the limbs with morning stiffness, tiredness, losing weight, and sweating. In the last few weeks before admission, he also had severe headaches in the temporal area bilaterally. He reported no visual disturbances. Neurological examination showed thickened and painful both temporal arteries. Movement of the limbs proximally was mildly limited, diffuse hypotrophy of proximal muscles and fasciculations in vary muscle groups were present and positive Babinski sign. According to the clinical picture, we suspected the disease of upper and lower motor neuron, so the extended neurological examination was performed. Investigations revealed elevated levels of CRP and SR. Head MR showed extensive cortical atrophy and numerous vascular demyelinating lesions, but there were no focal vascular lesions. MR of the cervical spine showed mild narrowing of neuroforamens and spinal cord on more levels without medullopthy. As the patients suffered from severe headaches, muscle pain with morning stiffness and had elevated levels of CRP and SR; we suspected rheumatic polymyalgia with temporal arteritis, which was confirmed with biopsy of temporal artery. The patient received corticosteroid treatment, which cured the headaches, relieved muscle pain and improved the joint movements, which is according to the literature.

In a half of the cases with temporal arteritis, there can also be polymyalgia rheumatica present with different combination of symptoms such as symmetrical pain and stiffness in proximal muscle groups, morning stiffness, status subfebrilis, anorexia, and losing weight. Our patient was diagnosed with thickened temporal arteries with history of headaches, which led to diagnosis of rheumatic polymyalgia with temporal arteritis. Other neurologic symptoms were due to diffuse degenerative changes of the spine.

Keywords: headache, glucocorticoids, temporal arteries, temporal arteritis

LITERATURA

1. Chancko JG, Chacko JA, Salter MW. Review of Giant cell arteritis. *Saudi J Ophthalmol* 2015; 29: 48–52.
2. Neshet G, Breuer G. Giant Cell Arteritis and Polymyalgia Rheumatica: 2016 Update. *Rambam Maimonides Med J* 2016; 7 (4): e0035.



TROMBOZA VENSKIH SINUSOV PRI PACIENTKI Z GENETSKO POGOJENO HIPERHOMOCISTEINEMIO – KLINIČNI PRIMER

CEREBRAL VENOUS-SINUS THROMBOSIS IN A PATIENT WITH INHERITED HYPERHOMOCYSTEINEMIA – CASE REPORT

Dora Stepan, Gordana Horvat Pinterić, Katja Karničnik, Jožef Magdič

POVZETEK

Tromboza venskih sinusov (TVS) je lahko življenje ogrožajoče stanje, ki zahteva hitro diagnostiko in takojšnje zdravljenje. Pojavlja se redko, z letno incidenco 3–4 primerov na milijon prebivalcev. Pogosteje se pojavlja pri ženskah in v tretji dekadi. Najpogostejši klinični simptom je hud glavobol, ki lahko spominja na glavobol pri subarahnoidni krvavitvi, lahko ga spremljajo ostali fokalni nevrološki deficiti, epileptični napadi, papiloedem.

29-letna bolnica je bila sprejeta na nevrološki oddelek zaradi tri dni trajajočega močnega čelnega glavobola in bruhanja. Ob tem je opazila izpad vida na levi strani. Nevrološki pregled je pokazal levostransko homonimno hemianopsijo, brez lateralizacije v okončinah. V laboratorijskih izvidih krvi so bile povišane vrednosti D-dimerja in homocisteina. Na fundoskopiji je bil odkrit obojestranski papiloedem. CT-slikanje možganov je pokazalo venski ishemični infarkt na desni strani zatilnega predela možganov, CT-venografija pa obsežno trombozo sagitalnega in transverzalnega sinusa. Šesti dan hospitalizacije je kljub uvedbi antikoagulantne terapije prišlo do poslabšanja stanja, bolnica je doživela generaliziran tonično-klonični epileptični napad. Izvid kontrolnega CT-slikanja glave je pokazal večanje možganskega edema ob ishemičnem področju, zaradi česar je bolnica en teden potrebovala inducirano umetno komo. Po genetskem testiranju je bila ugotovljena mutacija v genu za MTHFR. Opuščena je bila čez en mesec z minimalnim nevrološkim deficitom in z navodili za nadaljnje jemanje antikoagulantne terapije ter nadomestkov vitaminov B-skupine. Nivo homocisteina je kljub terapiji ostal nespremenjen.

Homocistein predstavlja pomemben dejavnik tveganja za TVS. Encim, ki sodeluje pri remetilaciji homocisteina v metionin, je 5,10-metilenetetrahidrofolat reduktaza (MTHFR). Povezava med MTHFR-genom in trombozo venskih sinusov je opisana le v redkih primerih. Nepravilna pretvorba metionina lahko vodi do ateroskleroze žil in nastanka strdkov, kar je bil verjetno vzrok za nastanek TVS pri naši pacientki. Pri sumu na TVS sta pomembni hitro diagnosticiranje bolezni s slikovnimi preiskavami in čim hitrejšo zdravljenje z antikoagulantami.

Ključne besede: glavobol, homocistein, MTHFR, tromboza venskih sinusov

SUMMARY

Cerebral venous-sinus thrombosis (CVT) can be a life-threatening condition, thus quick diagnostics and treatment are mandatory. It is a rare disease with an estimated annual incidence of 3–4 cases per million. Incidence is the largest in females and in the third decade. The most common clinical symptom is severe headache that can mimic the headache in subarachnoid haemorrhage accompanied by focal neurologic deficits, seizures, and papilledema.

We present a case of a 29-year-old female, who was admitted to the Department of neurology after presenting with three days of continuous severe frontal headache, vomiting and left side vision loss. Neurological examination showed only left side homonymous hemianopia with no lateralization in limbs. Examinations revealed high levels of D-dimer and homocysteine. Bilateral papilledema was found on fundoscopy. Brain CT scan showed right occipital venous ischemic infarct and CT venography revealed extensive sagittal and transversal sinus thrombosis. On the day 6 of hospitalisation, her condition worsened, even though we started anticoagulant therapy immediately. A generalized tonic-clonic epileptic seizure occurred. We performed control CT scan, which showed enlarged cerebral oedema, thus, the patient was induced to coma for a week. Mutation in methyltetrahydrofolate reductase (MTHFR) gene was identified. She was discharged from the hospital after one month with minimal neurological deficit and was advised to continue anticoagulant therapy and supplement of B vitamins, but the level of homocysteine remained the same.

Homocysteine represents an important risk factor for CVT. 5,10 methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) plays part in a homocysteine remethylation to methionine. The association between the MTHFR gene and CVT is rare. The impaired conversion of homocysteine can lead to atherosclerosis and thrombosis, which could be the main cause for CVT in our patient. Rapid diagnosis and urgent treatment with anticoagulant therapy is essential.

Keywords: cerebral venous-sinus thrombosis, headache, homocysteine, MTHFR

LITERATURA

1. Bousser MG, Ferro JM. Cerebral venous thrombosis: An update. *Lancet Neurol* 2007; 6: 162–70.
2. Fekih-Mrissa N, Klai S, Mead M, et al. Role of MTHFR A1298C polymorphism in cerebral venous thrombosis. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2013; 24 (2): 118 – 9.



MIGRENA – PRIMER ZDRAVLJENJA S KLASIČNO HOMEOPATIJO

MIGRAINE – CASE TREATED WITH CLASSICAL HAHNEMANNIAN HOMEOPATHY

Katarina Lucija Glas, Seema Mahesh

POVZETEK

V medicini je etiologija mnogih bolezni še nepojasnjena. Klasični homeopatski zdravniki po svetu predpišejo **eno** razredčeno in pretreseno (**potencirano**) **zdravilo** enega za drugim. Predpisano zdravilo vedno temelji **na principu podobnosti** in se ga pripravlja po natančnih navodilih **farmakopej**. Izkušnje **klasične homeopatske medicine** v klinični praksi nakazujejo možne razloge njihovega nastanka s pomočjo pionirske teorije – kontinuuma uniformirane teorije bolezni (1). Temelji na predpostavki, da ob škodljivih vplivih na človeško telo v njem obstaja specifična hierarhija procesov, ki ohranjajo organe in funkcije ključne za življenje prioriteto pred tistimi, ki so relativno manj pomembni, da vzdržujejo homeostazo. Ko vzdrževanja enakega statusa telo ne zmore več, spremeni dinamiko in nadaljuje z ohranjanjem pomembnih funkcij ob ustvarjanju 'simptomov'. V skladu z navedeno teorijo (1) lahko nekatere vrste »zdravljenja«, ki zatirajo te simptome, sčasoma vodijo v kronične bolezni. Plakat ponazarja klasično homeopatsko zdravljenje migrene, pri kateri se po predpisovanju homeopatskih zdravil zmanjšuje intenziteta simptomov migrene, ki so se pojavljali dvajset let in ponovitve vročine. Po teoriji o ravneh zdravja (2) pojav predhodnih akutnih obolenj (ponovni pojav vročine) vodi do izboljšanja celotnega zdravstvenega stanja. To je klinično evidentno ob zmanjševanju obremenjujočih simptomov migrene in izboljšanju splošnega počutja (opolnomočenja) predstavljenega primera. V tem primeru lahko predvidevamo, da bo migrena ozdravljena, ko se bodo ponovno pojavili simptomi na koži. To je ena izmed obveznih desetih predstavitev primerov individualnega klasičnega homeopatskega zdravljenja kot del diplomskega programa Mednarodne akademije klasične homeopatije prof. Georgea Vithoulkasa, katerega spletno izobraževanje iz klasične homeopatije je do sedaj priznано na osmih medicinskih fakultetah po svetu.

Ključne besede: homeopatija, 'kontinuum' uniformirane teorije bolezni, migrena, ravni zdravja

SUMMARY

The etiology of many chronic diseases in medicine is unknown yet. Classical homeopathic doctors worldwide prescribe **a** diluted and succussed (**potentised**) **remedy**, one remedy at a time. The prescription is always based on the **Law of similars** and the medicine is prepared after the strict instructions of **the Pharmacopeia**. The experience of **Classical homeopathic medicine** in clinical

practice indicates possible causative factors to be explained by the pioneering theory – The “continuum” of a unified theory of disease (1).

The idea is that when any pathological stimulus disturbs the human being it has a specific hierarchy in which it protects the organs and functions indispensable for life as a priority before the ones that are relatively less important so that homeostasis is maintained. When it cannot maintain the same status it changes the dynamics and continues to preserve the important functions by producing ‘symptoms.’ According to the theory (1), some ‘treatments’ that have a suppressive action on these symptoms may eventually lead to chronic diseases. The poster presents classical homeopathic treatment of a migraine case that shows reduction in the severity of the migraine symptoms that had lasted for over twenty years and the return of high fever. According to the Levels of health (2) emergence of previous acute diseases (re-occurrence of fever) implies betterment in the overall health status of the patient. This is clinically evident with reduction in the severe migraine symptoms along with better vitality and general wellbeing (empowerment) in the presented case.

In this case, it may be predicted that the complete cure of migraine shall take place once the skin symptoms reappear. This case presentation is one of the ten compulsory presentations of individual classical homeopathic treatments to be submitted as a part of the Diploma program of Prof. George Vithoulkas’ International Academy of Classical Homeopathy whose E-learning program has been accepted by eight Medical Universities worldwide.

Keywords: ‘continuum’ of a unified theory of disease, homeopathy, levels of health, migraine

LITERATURA

1. Vithoulkas G, Carlino S. *The »continuum« of a unified theory of diseases. Medical science monitor: international medical journal of experimental and clinical research. 2010;16(2):Sr7-15.*
2. Vithoulkas G. *Levels of Health. The Second Volume of Science of Homeopathy. Revised ed. Sporades, Greece: International Academy of Classical Homeopathy; 2017. pg. 39.*

SEZNAM SODELUJOČIH DRUŽB

Boehringer Ingelheim RCV, podružnica Ljubljana

EWOPHARMA d. o. o.

Lek d. d.

Novartis Pharma Services AG

Novo Nordisk d. o. o.

Pfizer Luxembourg SARL, podružnica Ljubljana

Stada d. o. o.





BOTOX[®]
Botulinum Toxin Type A



Allergan

Metamizol STADA

DVE OBLIKI, DVE ENAKI REŠITVI



Za uporabo pri otrocih, starih 10 let ali več, mladostnikih in odraslih.



Za vse starostne skupine, razen dojenčke v prvih 3 mesecih življenja ali s telesno maso manj kot 5 kg.

Skršjan povzetek glavnih značilnosti zdravila

Metamizol STADA 500 mg tablete

Metamizol STADA 500 mg/ml peroralne kapljice, raztopina

Sestava: Metamizol STADA 500 mg tablete: Ena tableta vsebuje 500 mg natrijevega metamizolata monohidrata. Ena tableta vsebuje 1,42 mmol (32,7 mg) natrija. Metamizol STADA 500 mg/ml peroralne kapljice, raztopina: 1 ml (20 kapljic) vsebuje 500 mg natrijevega metamizolata monohidrata. 1 kapljica vsebuje 25 mg natrijevega metamizolata monohidrata. Zdravilo Metamizol STADA 500 mg/ml peroralne kapljice, raztopina vsebuje 1,5 mmol (ali 33,4 mg) natrija na ml (20 kapljic). **Terapevtske indikacije:** Zdravilo Metamizol STADA 500 mg tablete je indicirano pri otrocih, starih 10 let ali več, mladostnikih in odraslih. Zdravilo Metamizol STADA 500 mg/ml peroralne kapljice, raztopina je indicirano pri vseh starostnih skupinah razen pri dojenčkih v prvih 3 mesecih življenja ali s telesno maso manj kot 5 kg. Zdravili sta indicirani v primeru: akutnih hudih bolečin po poškodbah ali operacij, bolečin kolik, bolečin zaradi raka, drugih akutnih ali kroničnih hudih bolečin, če so drugi terapevtski ukrepi kontraindicirani, močno zvišane telesne temperature, ki se ne odzove na druge ukrepe. **Odmerjanje in način uporabe:** Odmerjanje je odvisno od jakosti bolečin ali zvišane telesne temperature in od posameznikove občutljivosti pri odzivu na zdravilo Metamizol STADA. Pomembno je izbrati najmanjši odmerek, ki obvlada bolečine oziroma zvišano telesno temperaturo. Zdravilo Metamizol STADA 500 mg tablete: Mladostniki, stari 15 let ali več (>53 kg) in odrasli lahko vzamejo do 1.000 mg natrijevega metamizolata monohidrata v obliki enkratnega odmerka. **Način uporabe:** peroralna uporaba, tablete je treba vzeti cele in z dovolj tekočine (npr. s kozarcem vode). Zdravilo Metamizol STADA 500 mg/ml peroralne kapljice, raztopina: V vseh starostnih skupinah (razen pri dojenčkih) je mogoče uporabiti od 8 mg do 16 mg natrijevega metamizolata monohidrata na kilogram telesne mase v enkratnem odmerku. **Način uporabe:** Kapljice je treba vzeti z nekaj vode. Enkratni odmerek je mogoče vzeti do 4-krat dnevno v razmiku 6–8 ur, odvisno od največjega dnevnega odmerka. **Kontraindikacije:** preobčutljivost na zdravilno učinkovino, pirazolone ali pirazolidine, npr. zdravila, ki vsebujejo natrijev metamizolat, propifenazon, fenazon ali fenilbutazon (to vključuje tudi bolnike, ki se jim je npr. pojavila agranulocitoza po uporabi teh učinkovin) ali katero koli pomožno snov zdravila; pri bolnikih z znanim sindromom analgetične astme ali znano intoleranco za analgetike urtikarijskega/angioedemskega tipa, to je pri bolnikih, ki se jim pojavi bronhospazem ali druga anafilaktoidna reakcija na salicilate, paracetamol ali druge nenarkotične analgetike, kot so diklofenak, ibuprofen, indometacin ali naproksen; motnje delovanja kostnega mozga (npr. po zdravljenju s citostatičnimi zdravili) ali hematopoetske bolezni; prirojeno pomanjkanje glukoza-6-fosfat-dehidrogenaze; akutna intermitentna jetrna porfirija; tretje trimesečje nosečnosti; dojenje; dodatno za Metamizol STADA 500 mg tablete: otroci, mlajši od 10 let; dodatno za Metamizol STADA 500 mg/ml peroralne kapljice, raztopina: dojenčki v prvih 3 mesecih življenja ali s telesno maso manj kot 5 kg. **Posebna opozorila in previdnostni ukrepi:** Zdravilo Metamizol STADA vsebuje pirazolonski derivat natrijev metamizolat in je povezano z redkim, vendar smrtno nevarnim tveganjem za šok in agranulocitozo. Če se pojavijo znaki agranulocitoze, trombocitopenije ali pancitopenije je treba uporabo zdravila Metamizol STADA nemudoma prekiniti. Bolnike je treba natančno opazovati glede kožnih reakcij, predvsem v prvih tednih zdravljenja. Zdravilo Metamizol STADA lahko sproži hipotenzivne reakcije. Te reakcije so lahko odvisne od odmerka. Pri bolnikih s povečanim tveganjem za anafilaktoidne reakcije, je dovoljeno zdravilo Metamizol STADA uporabiti le po natančnem pretehtanju možnih tveganj in pričakovanih koristi. **Interakcije:** Natrijev metamizolat lahko zmanjša koncentracijo ciklospora v plazmi. Sočasna uporaba natrijevega metamizolata in klorpromazina lahko povzroči hudo hipotenzijo. Znano je, da lahko učinkovine iz pirazolonske skupine povzročijo interakcije s peroralnimi antikoagulanti, kaptoprilom, litijem, metoleksatom in triamterenom ter da lahko vplivajo na učinkovitost antihipertenzivnih zdravil in diuretikov. V kolikšni meri takšne interakcije povzročajo natrijev metamizolat, ni ugotovljeno. **Neželeni učinki:** Glavni neželeni učinki natrijevega metamizolata so povezani s preobčutljivostnimi reakcijami. Najpomembnejši sta šok in agranulocitoza. Ti reakciji se pojavita redko ali zelo redko, vendar sta smrtno nevarni in se lahko pojavita tudi v primeru, da je predhodna uporaba natrijevega metamizolata potekala brez zapletov. **Način in režim predpisovanja ter izdaje zdravila:** Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept. **Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom:** STADA Arzneimittel AG, Stadastrasse 2-18, 61118 Bad Vilbel, Nemčija. **Lokalni predstavnik imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:** Stada d.o.o., Dunajska cesta 156, 1000 Ljubljana. **Datum priprave besedila:** 4. 4. 2017

Pred predpisovanjem preberite celoten povzetek glavnih značilnosti zdravila!

Podrobnejše informacije: Stada d.o.o.: 01 589-67-10



1. Povzetek značilnosti zdravila Praxbind® 11/2017. 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® 01/2018.

SKRAJŠAN SPC PRADAXA® 150 mg trde kapsule

Sestava: ena trda kapsula vsebuje 150 mg dabigatran teoksilata (v obliki mesilata). **Terapevtske indikacije:** 1. Preprečevanje možganske kapi in sistemske embolije pri odraslih bolnikih z nevalvularno atrialno fibrilacijo (NAF) in enim ali več izmed dejavnikov tveganja, kot so prejšnja možganska kap ali prehodni ishemični napad (TIA), starost ≥ 75 let, srčno popuščanje (stopnja ≥ 11 po razvrstitvi Newyorških zveze za srce (NYHA), sladkorna bolezen, hipertenzija. (SPAF). 2. Zdravljenje globoke venske tromboze (GVT) in pljučne embolije (PE) ter preprečevanje ponovitve GVT in PE pri odraslih (GVT/PE). **Odmerjanje in način uporabe:** SPAF: 300 mg praxida (1 kapsula po 150 mg, 2×/dan). GVT/PE: 300 mg Pradaxa (1 kapsula po 150 mg, 2×/dan), po zdravljenju s parenteralnim antikoagulantom, ki naj traja najmanj 5 dni. **Priporočeno zmanjšanje odmerka:** bolniki, stari ≥ 80 let in bolniki, ki sočasno prejemajo verapamil: dnevni odmerki Pradaxa po 220 mg (1 kapsula po 110 mg, 2×/dan). **Razmisli o zmanjšanju odmerka:** bolniki, stari od 75 do 80 let, bolniki z zmerno ledvično okvaro, bolniki z gastritisom, odzgojitostom ali gastroezofagealnim refluksom in drugi bolniki s povečanim tveganjem krvavitve: dnevni odmerki Pradaxa po 300 mg ali 220 mg je treba izbrati glede na individualno oceno tveganja tromboembolije in tveganja krvavitve. Ob nepreusvajanju Pradaxa je potreben nemudov posev z zdravilom, ki bo zdravilo zamenjal s sprejemljivim alternativnim zdraviljem za SPAF ali GVT/PE.

Ocena ledvičnega delovanja: pri vseh bolnikih in zlasti starejših (> 75 let), je treba na podlagi izračuna CrCl oceniti ledvično delovanje pred začetkom zdravljenja s Pradaxo, da bi lahko izključili bolnike s hudo ledvično okvaro. Ocena je potrebna pri sumu poslabšanja med zdravljenjem (na primer pri hipovolemiji, dehidraciji in v primeru sočasne uporabe nekaterih zdravil). Pri bolnikih z blago do zmerno ledvično okvaro in starejših od 75 let ga je potrebno oceniti najmanj 1× letno ali po potrebi pogosteje v nekaterih kliničnih razmerah, v katerih bi se lahko zmanjšalo ali poslabšalo. Oceni ga je treba po Cockcroft-Gaultovi metodi. **Trajanje uporabe:** SPAF: zdravljenje je treba nadaljevati dolgoročno. GVT/PE: trajanje zdravljenja je treba po skrbni presoji med koristjo zdravilne učinkovine in tveganjem krvavitve individualno prilagoditi. **Kratkotrajno zdravljenje:** moramo temeljiti na prehodnih dejavnikih tveganja (kot so nedavna operacija, poškodba, imobilizacija), dolgotrajnejše pa na trajnih dejavnikih tveganja ali idiopatski GVT ali PE. **Izpuščeni odmerki: pazobalni odmerki je treba vzeti do 6 ur pred naslednjim, če pa manjka do naslednjega rednega 6 ur ali manj, ga je treba izpuščiti.** Pradaxa se ne sme prenehati jemati brez posveta z zdravnikom, posebej, če se razvijejo simptomi v prebavilih, kot je dispneja. **Zamenjava Pradaxa s parenteralnim antikoagulantom:** priporočljivo je počakati 12 ur po zadnjem odmerku. **Zamenjava parenteralnega antikoagulant s Pradaxo:** parenteralni antikoagulant je treba ukiniti in uvedi Pradaxo 0 do 2 uri pred naslednjim rednim odmerkom alternativnega zdravila ali ob njegovi ukinitvi, če ga bolnik prejema neprekinjeno (npr. NFH). **Prehod s Pradaxa na antagonist vitamina K:** pri CrCl ≥ 50 ml/min je zdravljenje z antagonistom vitamina K treba začeti 3 dni pred ukinitvijo Pradaxa, pri CrCl $\geq 30 < 50$ ml/min pa 2 dni pred ukinitvijo. Pradaxa lahko vpliva na INR, zato bi bil učinek antagonistov vitamina K in INR meritivo merilo še 2 dni po ukinitvi Pradaxa; do tedaj je treba vrednosti INR previdno interpretirati. **Prehod z antagonistov vitamina K na Pradaxo:** antagonist vitamina K je treba ukiniti, Pradaxo pa lahko uvedemo, kakor hitro je INR < 2.0 . Bolniki lahko med kardioverzijo (SPAF) nadaljujejo jemanje Pradaxa. **Katekska ablacija zaradi atrialne fibrilacije (SPAF)** je mogoča pri bolnikih, ki jemljejo Pradaxo 150 mg 2×/dan, zdravljenja ni potrebno prekinjati. **Bolnike s povečanim tveganjem za krvavitve je** treba natančno spremljati. O prilagoditvi odmerka se odloči zdravnik na podlagi ocene med koristjo in tveganjem. Pri odkrivanju bolnikov s povečanim tveganjem krvavitve zaradi povečane izpostavljenosti dabigatranu je lahko v pomoč koagulacijski test. Če je izpostavljenost povečana, je zanje priporočeni zmanjšani odmerki 220 mg (1 kapsula po 110 mg 2×/dan). Če se pojavi klinično pomembna krvavitve, je treba zdravljenje prekiniti. Pri bolnikih z gastritisom, ezofagitisom ali gastroezofagealnim refluksom je treba zaradi povečane tveganja velike krvavitve v prebavilih preoditi o zmanjšanju odmerka. **Levdižna okvara:** pri hudi ledvični okvari je Pradaxa kontraindicirana, pri blagi prilagajanje odmerka ni potrebno, pri zmeri pa je priporočeno 300 mg (1 kapsula po 150 mg 2×/dan). Pri bolnikih z velikim tveganjem za krvavitve je treba posebno zmanjšanje odmerka Pradaxa na 220 mg (1 kapsula po 110 mg 2×/dan). Za bolnike z ledvično okvaro priporočajo natačen klinični nadzor. **Sočasna uporaba Pradaxa z blagimi do zmernimi zaviralci P-gp:** pri amiodoronu ali kinidinu odmerka ni treba prilagoditi, pri verapamilu je priporočeno zmanjšanje odmerkov (tudi je jemati Pradaxo in verapamil hkrat). **Telesna masa in spol:** odmerka ni potrebno prilagajati, toda pri bolnikih s telesno maso < 50 kg je priporočeno natančno klinično spremljanje. **Za pediatrčno populacijo** uporaba zdravila Pradaxa pri indikaciji SPAF ni relevantna, pri indikaciji za GVT/PE varnost in učinkovitost Pradaxa pri otrocih (od rojstva do 18 let) še nista raziskani. **Način uporabe:** kapsule je možno jemati z ali brez hrane. Potrebno jih je pogoltniti cele s kozarcem vode, da se olajša prehod v želodec. Kapsul bolniki ne smejo odpirati, ker se lahko poveča nevarnost krvavitve.

Kontraindikacije: preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, bolniki s hudo ledvično okvaro (CrCl < 30 ml/min), aktivna, klinično pomembna krvavitve; poškodba ali bolezensko stanje, ki se smatra kot večji dejavnik tveganja za velike krvavitve (obstoječa ali nedavna razjeda v prebavilih, maligne novotvorbe, pri katerih je velika verjetnost krvavitve; nedavna poškodba možganov ali hrbtenice, nedavna operacija na možganih, hrbtenici ali očeh; nedavna intrakranialna krvavitve, znane varice postržalnika ali sum na, arterijske malformacije, žilne anevrizme ali večje intraspinalne ali intracerebralne žilne nepravilnosti); sočasno zdravljenje s katerim koli drugim antikoagulantom (npr. NFH, nizkolekularnim heparini (enokspaparin, dalteparin itd.), derivati heparina (fondaparinuxi itd.), oralni antikoagulanti (varfarin, rivaroksaban, apiksaban itd.), razen v določenih primerih zamenjave antikoagulantne terapije ali kadar je NFH apliciran v odmerkih potrebnih za vzdrževanje odprtega centralnega venskega ali arterijskega katetra; jetrna okvara ali jetrna bolezen, ki bi predvidoma lahko vplivala na preživetje; sočasno zdravljenje z naslednjimi močnimi zaviralci P-gp (sistemskim ketokonazolom, ciklosporini, itrakonazolom in dronedaronom), umetne srčne zaklopke, ki zahtevajo antikoagulantno zdravljenje. **Posebna opozorila in previdnostni ukrepi:** previdnost je potrebna pri: stanja s povečanim tveganjem krvavitve (starejši ≥ 75 let), zmerna ledvična okvara, močni zaviralci P-gp, sočasno jemanje blagih do zmernih zaviralcev P-gp, majhna telesna masa, sočasno zdravljenje z zaviralci agregacije trombocitov (ASK, klopidogrel), NSAR, SSRI, SNRI ali drugi zaviralci P-gp, lahko povzročijo motnje hemostaze; prirojene ali pridobljene motnje strjevanja krvi, trombotičnopenija ali okvare delovanja trombocitov, nedavna biopsija, večja poškodba, bakterijski endokarditis, ezofagitis, gastritis ali gastroezofagealni refluks, uporaba fibrinolitikih zdravil za zdravljenje akutne ishemične možganske kapi, kirurški in drugi medicinski posegi (nujna operacija ali nujni posegi, subkutana operacija ali subkutane intervencije, načrtovana operacija, spinalna anestezija/epiduralna anestezija/lumbalna punkcija, pooperativno obdobje), bolniki, pri katerih obstaja med operacijo veliko tveganje smrti in ki imajo intrinzične dejavnike tveganja za tromboembolične dogodke; jetrna okvara, interakcije z induktori P-gp, miokardni infarkt in bolniki z aktivnim rakom.

Interakcije: zaviralci P-gp (ketokonazol, dronedaron, itrakonazol, ciklosporin, takrolimus, verapamil, amiodoron, kinidin, klaritromicin, tikagrelor, dekstran, sulfipirazon, NSAR, klopidogrel, ASA, LMWH), SSRI, SNRI, snovi, ki vplivajo na želodčni pH (pantoprazol, ranitidin). **Neželeni učinki:** anemija, epistaksa, krvavitve iz prebavi, trebušna bolečina, driska, dispneja, navzea, kožna krvavitve, urogenitalna krvavitve, tudi hematurija. **Občasnai:** znižana raven hemoglobina, trombotičnopenija, preobčutljivost za zdravilo, izpuščaji, pruritus, znojtrajljanska krvavitve, hematom, krvavitve, hematoma, krvavitve iz zadnjika, krvavitve iz hemoroidov, razjeda v prebavilih, vključno z ezofagealno razjedo; gastroezofagealni refluks, gastroezofagealna bolezen, bruhanje, disfgija, nenormalno jetrno delovanje/nenormalni izvide preiskave jetrnega delovanja, povečanje ALA, povečanje AST. **Redki:** zmanjšanje hematokrita, anafilaktična reakcija, angioedem, urtikarija, povečanje jetrnih encimov, hiperbilirubinemija, hematuroza, krvavitve na mestu vstavitve katetra, krvavitve pri poškodbi, na mestu incizije. **Neznana pogostnost:** bronhospazem. **GVT/PE:** Pogosti: epistaksa, krvavitve iz prebavi, dispneja, krvavitve iz zadnjika, kožna krvavitve, urogenitalna krvavitve, tudi hematurija. **Občasnai:** anemija, preobčutljivost za zdravilo, izpuščaji, pruritus, hematoma, krvavitve, hematoma, krvavitve iz zadnjika, trebušna bolečina, driska, navzea, krvavitve iz hemoroidov, razjeda v prebavilih, vključno z ezofagealno razjedo; gastroezofagealni refluks, gastroezofagealna refleksna bolezen, bruhanje, nenormalno jetrno delovanje/nenormalni izvide preiskave jetrnega delovanja, povečanje ALA, AST, jetrnih encimov; hematuroza, krvavitve pri poškodbi. **Redki:** trombotičnopenija, anafilaktična reakcija, angioedem, urtikarija, znojtrajljanska krvavitve, disfgija, krvavitve na mestu vstavitve katetra, na mestu incizije. **Neznana pogostnost:** znižana raven hemoglobina, zmanjšanje hematokrita, bronhospazem, hiperbilirubinemija. **Imetnik dovoljenja za promet:** Boehringer Ingelheim International GmbH, Ingelheim am Rhein, Nemčija. **Način in režim izdaje:** Rp. **Za podrobnejše informacije glejte SPC, z dne 01/2018.**

Skrajšan SPC PRAXBIND 2,5 g/50 ml raztopina za injiciranje/kompleks

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti.

Sestava: 1 viala po 50 ml vsebuje 2,5 g idarubicinuma. **Terapevtske indikacije:** Zdravilo Praxbind je specifična protitučnična za dabigatran in je indicirano pri odraslih bolnikih, zdravljenih s Pradaxo (dabigatran teoksilat), ko je potrebno hitro izničevanje njegovega antikoagulacijskega učinka za nujne operacije/nujne posege in pri življenjsko nevarnih ali nenadzorovanih krvavitvah.

Odmerjanje in način uporabe: priporočeni odmerki Praxbinda je 5 g (2 × 2,5 g/50 ml). Za ponovno dajanje 5 g odmerka zdravila Praxbind se lahko odločimo v naslednjih primerih: ponovitev klinično pomembne krvavitve skupaj s podaljšanjem časa strjevanja krvi, ali če bi bila potencialna ponovna krvavitve življenjsko ogrožujoča in je opažen podaljšani čas strjevanja krvi, ali če bolniki ponovno potrebujejo nujno operacijo/nujni poseg in imajo podaljšani čas strjevanja krvi. **Ponovno uvajanje antitrombotične terapije:** zdravljenje s Pradaxo lahko ponovno uvedemo 24 ur po dajanju Praxbinda, če je bolnik klinično stabilen in je dosegel ustrezno hemostazo. Po dajanju zdravila Praxbind lahko drugo antitrombotično terapijo (npr. nizkolekularnim heparin) uvedemo kadarkoli, če je bolnik klinično stabilen in je bila dosežena ustreza hemostaza. Odsotnost antitrombotične terapije bolnika izpostavi tveganju za trombozo, povezano z osnovno boleznijo ali stanjem. **Bolnikom z ledvično okvaro, s poškodbo jeter ali ledvic 65 let in več:** odmerka ni treba prilagajati. Zdravilo dajemo intravenozno v obliki 2 zaporednih infuzij, ki trajata po 5 do 10 minut vsako, ali kot bolusno injekcijo. **Kontraindikacije:** jih ni. **Posebna opozorila in previdnostni ukrepi:** idarubicinum se specifično veže na dabigatran in izniči njegov antikoagulacijski učinek. Ne izniči učinkov drugih antikoagulantov. Tveganje uporaba Praxbinda pri bolnikih z znano preobčutljivostjo za idarubicinum ali katerokoli pomožno snov je treba skrbno pretehati glede na možne koristi tovrstnega nujnega zdravljenja. Priporočeni odmerki Pradaxa vsebuje 4 g sorbitola kot pomožno snov. Pri bolnikih z *dedno intoleranco na fruktozo* je tveganje zdravljenja s Praxbindom pretehatih glede na možne koristi takega nujnega zdravljenja. **Tromboembolični dogodki:** izničevanje terapije z dabigatranom bolnika izpostavi trombotičnemu tveganju, povezanemu z osnovno boleznijo. Da bi zmanjšali to tveganje, je treba razmisлити o ponovni antikoagulacijski terapiji takoj, ko je to zdravstveno ustrezno. Zdravilo povzroča *prehodno protinurino* zaradi fiziološke odziva na presežek beljakovin v ledvicah po bolusni/kratotrajni intravenozni uporabi idarubicinuma po 5 g. Prehodna protinurija ne nakazuje na okvaro ledvic, kar moramo upoštevati pri preiskavah urina. Zdravilo vsebuje 2,2 mmol (ali 50 mg) natrija na odmerku. To moramo upoštevati pri bolnikih, ki so na dieti z nadzorovanim vnosom natrija. **Interakcije:** formalnih študij medsebojnega delovanja Praxbinda z drugimi zdravili ni bilo. Predklinične raziskave z idarubicinom so pokazale medsebojnega delovanja z volutemskimi ekspanderji, koncentratni koagulacijski faktorji, kot so koncentratni protrombinskega kompleksa (PCC-J), npr. 3-faktorski in 4-faktorski, aktivirani PCC-J (aPCC-J) in rekombinirni faktor VIIa; drugimi antikoagulanti (npr. zaviralci trombina razen dabigatran, zaviralci faktorja Xa, vključno z nizkolekularnim heparinom, antagonist vitamina K, heparinom). **Neželeni učinki:** neželeni učinki niso ugotovljeni. **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 glejte SPC, z dne 11/2017.**

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
Štandrova 4b, Ljubljana – Črnuče



EDINO ANTIKOAGULACIJSKO 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



LYRICA[®]
PREGABALIN
Hitro in dolgotrajno olajšanje.

Zdravilna učinkovina pregabalin je od 31.3.2016 uvrščena na seznam medsebojno zamenljivih zdravil.²

Vendar pa se medsebojna zamenljivost nanaša le na indikaciji za zdravljenje epilepsije in generalizirane anksiozne motnje, saj je indikacija **Lyrica za zdravljenje nevropatske bolečine** **patentno zaščitena do julija 2019.**^{3,4}

V skladu z odločbo JAZMP o medsebojni zamenljivosti zdravil mora predpisovalec upoštevati tudi **Pravilnik o razvrščanju, predpisovanju in izdajanju zdravil za uporabo v humani medicini** ter veljavne **informacije o zdravilu** in, v primeru zdravila **s patentno zaščiteno indikacijo**, uporabiti institut »**Ne zamenjaj!**«⁵

BISTVENI PODATKI IZ POVZETKA GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

LYRICA 25 mg, 75 mg, 150 mg, 300 mg trde kapsule

Sestava in oblika zdravila: Ena trda kapsula vsebuje 25 mg, 75 mg, 150 mg ali 300 mg pregabalina. Ena trda kapsula vsebuje 35 mg, 8,25 mg, 16,50 mg ali 33 mg laktoze monohidrata. **Indikacije:** Zdravljenje periferne in centralne nevropatske bolečine pri odraslih. Dodatno zdravljenje epilepsije pri odraslih s parcialnimi napadi, s sekundarno generalizacijo ali brez nje. Zdravljenje generalizirane anksiozne motnje pri odraslih. **Odmerjanje in način uporabe:** 150 do 600 mg na dan v dveh ali treh deljenih odmerkih, peroralno, s hrano ali brez nje. Zdravljenje se lahko začne s 150 mg na dan v dveh ali treh ločenih odmerkih. Glede na bolnikov odziv in prenašanje je mogoče odmerek zvečati: **nevropatska bolečina** - čez 3 do 7 dni na 300 mg na dan in čez nadaljnjih 7 dni na 600 mg na dan; **epilepsija** - čez 1 teden na 300 mg na dan, po dodatnem tednu na 600 mg na dan; **generalizirana anksiozna motnja** - po enem tednu na 300 mg na dan, še en teden zatem na 450 mg na dan; en teden pozneje 600 mg na dan. **Ukinitev pregabalina:** Odmerek je priporočljivo zmanjševati postopoma vsaj 1 teden. **Okvara ledvic:** Odmerek je treba prilagoditi. **Okvara jeter:** Odmerka ni treba prilagoditi. **Pediatrična populacija:** Varnost in učinkovitost pri otrocih (do 12 let) in mladostnikih (12-17 let) nista bili dokazani. **Starejši:** Odmerek je treba zmanjšati, če ima bolnik okrnjeno delovanje ledvic. **Kontraindikacije:** Preobčutljivost na učinkovino ali katerokoli pomožno snov. **Posebna opozorila in previdnostni ukrepi:** Bolniki z diabetesom, ki pri zdravljenju s pregabalinom pridobijo na telesni masi. Preobčutljivostne reakcije, vključno z angioedemom. Nežadne poškodbe, povezane z omotico in somnolenco. Izguba zavesti, zmedenost in poslabšanje mentalnih sposobnosti. Izguba vida, zamegljenost ali druge spremembe ostrine vida, mnoge so bile prehodnega značaja. Primeri odpovedi ledvic. Ukinitev sočasnih antiepileptičnih zdravil in prehod na monoterapijo s pregabalinom. Odtegnitveni simptomi po prekinitvi zdravljenja. Krči, vključno z epileptičnim statusom in generaliziranimi krči. Kongestivno srčno popuščanje (večinoma se pojavi pri starejših bolnikih s srčnožilnimi boleznimi, ki dobivajo pregabalin za nevropatsko indikacijo). Zvečana incidenca neželenih učinkov pri zdravljenju centralne nevropatske bolečine kot posledice poškodbe hrbtnega dela. Možno majhno povečanje tveganja za pojav samomorilnega razmišljanja in vedenja. Zmanjšano delovanje spodnjega GI trakta ob sočasni uporabi z zdravili, ki povzročajo zaprtost. Primeri nepravilne uporabe, zlorabe in odvisnosti. Možna encefalopatija. Bolniki z redkimi prirojenimi motnjami, kot so intoleranca za galaktozo, laponska oblika zmanjšane aktivnosti laktaze ali malabsorpcija glukoze/galaktoze, ne smejo jemati tega zdravila. **Medsebojno delovanje z drugimi zdravili:** Etanol, lorazepam, oksidodan ter zdravila, ki zavirajo osrednji živčni sistem. **Plodnost, nosečnost in dojenje:** Med nosečnostjo se ne sme uporabljati, razen če je nujno potrebno. Pri ženskah v rodnem obdobju je potrebna uporaba učinkovite kontracepcije. Učinek pregabalina na novorojenčke/dojenčke ni znan, zato je treba pretehtati koristi in se odločiti za prenehanje dojenja ali prekinitve zdravljenja. Ni kliničnih podatkov o vplivu na plodnost pri ženskah. Vpliva na motiliteto sperme niso ugotovili. **Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev:** Lahko povzroči omotico in somnolenco. **Neželeni učinki:** Ponavadi blagi do zmerni. Zelo pogosti ($\geq 1/10$ bolnikov): omotica, somnolenca in glavobol. Pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$ bolnikov): nazofaringitis, zvečanje apetita, evforično razpoloženje, zmedenost, razdražljivost, dezorientiranost, nespečnost, zmanjšanje libida, ataksija, poslabšana koordinacija, tremor, disartrija, amnezija, okvara spomina, motnje pozornosti, parestezije, hipestezija, sedacija, motnje ravnotežja, letargija, zamegljen vid, diplopija, vrtoglavica, bruhanje, navzea, zaprtje, diareja, flatulenca, napetost trebušne stene, suha usta, krči mišic, artralgijska bolečina v hrbtu, bolečine v udih, spazem v vratu, motnje erekcije, periferi edemi, edemi, nenormalna hoja, padec, občutek pijanosti, nenormalno počutje, utrujenost in zvečanje telesne mase. **Pediatrična populacija:** Najpogostejši neželeni učinki, opaženi v študiji pregabalina, so bili somnolenca, piresijska, okužba zgornjih dihal, zvečanje apetita, zvečanje telesne mase in nazofaringitis. **Način izdajanja:** Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept. **Imetnik dovoljenja za promet:** Pfizer Limited, Ramsgate Road, Sandwich, Kent, CT13 9NJ, Velika Britanija. **Datum zadnje revizije besedila:** 16.11.2017

Pred predpisovanjem se seznanite s celotnim povzetkom glavnih značilnosti zdravila.

Vir: 1. Najvišje priznane vrednosti za skupine medsebojno zamenljivih zdravil, veljavnost 26.1.2018. <http://www.zzvs.si/zzvs/info/egradiva.nsf/o/A13CE0432CE8F258C12579F7003B6AF2?OpenDocument>. Datum dostopa 26.2.2018. 2. Najvišje priznane vrednosti za skupine medsebojno zamenljivih zdravil, veljavnost 31.3.2016. 3. Data on file, Pfizer Patent Exclusivity Data. 4. Povzetek glavnih značilnosti zdravila Lyrica, 16.11.2017. 5. Odločba JAZMP o skupini medsebojno zamenljivih zdravil "pregabalin", številke odločb: 65-22,23,24,25/2015-5, Datum: 26.1.2016



Pfizer Luxembourg SARL, GRAND DUCHY OF LUXEMBOURG, 51, Avenue J. F. Kennedy, L-1855
Pfizer, podružnica Ljubljana, Letališka cesta 3c, Ljubljana

Farmacevтика



Na novo osmišljamo medicino

**V Novartisu z inovativno močjo znanosti
iščemo rešitve za nekatere najzahtevnejše
zdravstvene izzive v družbi.**

Prizadevamo si za odkrivanje novih poti za izboljšanje
in podaljševanje življenja ljudi.