

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



Uredila:
Bojana Žvan
Marjan Zaletel

ŠOLA MIGRENE 2025

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

ŠOLA MIGRENE 2025

Modul I. in Modul II.

Uredila: Bojana Žvan in Marjan Zaletel

Ljubljana, november 2025

ŠOLA MIGRENE 2025

Izdalo in založilo: Društvo za preprečevanje možganskih in žilnih bolezni

Uredila: **Bojana Žvan in Marjan Zaletel**

Oblikovanje in priprava za tisk: Gregor Jurgele

Naklada: 80 izvodov

Maloprodajna cena: 10 €

Ljubljana, november 2025

© Društvo za preprečevanje možganskih in žilnih bolezni

CIP - Kataložni zapis o publikaciji
Narodna in univerzitetna knjižnica, Ljubljana

616.857(082)(0.034.2)

ŠOLA migrene 2025 : modul I. in modul II. / uredila Bojana Žvan, Marjan Zaletel. -
E-zbornik. - Ljubljana : Društvo za preprečevanje možganskih in žilnih bolezni, 2025

ISBN 978-961-7168-06-8
COBISS.SI-ID 258523907

Izdajo publikacije sta omogočila:

**Sekcija za glavobol - Združenje nevrologov pri Slovenskem zdravniškem
društvu in Društvo za preprečevanje možganskih in žilnih bolezni
v sodelovanju s slovenskimi strokovnjaki**

KAZALO

Zaletel M., Žvan B.	Uvodne misli v Šolo migrene 2025	11
Žvan B.	Diagnoza migrene in diagnostični kriteriji ICHD3	13
Požlep G.	Biopsihosocialni model migrene	23
Zupan M.	Kdaj indicirati dodatne preiskave pri diagnozi migrene?	29
Stepanović A.	Vloga in kompetence zdravnika družinske medicine pri obravnavi bolnikov z migreno. Kdaj se posvetovati?	35
Premzl M.	Klinični primer – Pogosta epizodna migrena (2–3× tedensko) z in brez vidne in senzorične avre	41
Gubenšek A.	Klinični primer – Novonastali glavobol pri 55-letnem bolniku: migrena ali sekundarni glavobol	47
Frol S.	Akutno zdravljenje migrenske epizode	53
Šoštarič Podlesnik M.	Preventivno zdravljenje migrene	59
Zaletel M.	Kombinacija farmakološkega in nefarmakološkega zdravljenja	67
Popit M.	Klinični primer – Bolnica s kronično migreno	73
Petrijan T.	Klinični primer – Bolnik z dnevnim glavobolom	79

SEZNAM AVTORJEV

doc. dr. Senta Frol, dr. med.

Univerzitetni klinični center Ljubljana, Nevrološka klinika, Klinični oddelek za vaskularno nevrologijo in intenzivno nevrološko terapijo,
Zaloška cesta 2, 1525 Ljubljana

Andrej Gubenšek, dr. med.

Splošna bolnišnica Celje,
Oblakova ulica 5, 3000 Celje

Timotej Petrijan, dr. med.

Univerzitetni klinični center Maribor, Klinika za nevrologijo,
Ljubljanska ulica 5, 2000 Maribor

dr. Matjaž Popit, dr. med.

Splošna bolnišnica Murska Sobota,
Ulica dr. Vrbnjaka 6, Rakičan, 9000 Murska Sobota

prim. Gorazd Požlep, dr. med.

Univerzitetni klinični center Ljubljana, Kirurška klinika, Klinični oddelek za anesteziologijo in intenzivno terapijo operativnih strok, Oddelek za terapijo bolečine,
Vodnikova cesta 62, 1000 Ljubljana

Maša Premzl, dr. med.

Univerzitetni klinični center Ljubljana, Nevrološka klinika, Klinični oddelek za vaskularno nevrologijo in intenzivno nevrološko terapijo,
Zaloška cesta 2, 1525 Ljubljana

prim. asist. dr. Aleksander Stepanović, dr. med.

Osnovno zdravstvo Gorenjske, Zdravstveni dom Škofja Loka,
Stara cesta 10, 4220 Škofja Loka
in
Univerza v Ljubljani, Medicinska fakulteta, Katedra za družinsko medicino,
Poljanski nasip 58, 1000 Ljubljana

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

Dvorec Lanovž, specialistična klinika, d.o.o.,
Čopova ulica 20, 3000 Celje
in
ŽZD - Železniški zdravstveni dom Ljubljana, Nevrološka ambulanta,
Celovška cesta 4, 1000 Ljubljana

prof. dr. Marjan Zaletel, dr. med., višji svetnik

Univerzitetni klinični center Ljubljana, Kirurška klinika, Klinični oddelek za anesteziologijo in intenzivno terapijo operativnih strok, Oddelek za terapijo bolečine,

Vodnikova cesta 62, 1000 Ljubljana

doc. 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

prim. red. prof. dr. Bojana Žvan, dr. med., višja svetnica, FESO

MEDICOR d.o.o.,

Kotnikova ulica 5, 1000 Ljubljana



»Migrena krade svetlobo dneva, znanje in sočutje pa jo vračata.«

Migrena ni le glavobol. Gre za kompleksno nevrološko bolezen, ki prizadene več kot milijardo ljudi po svetu in je eden vodilnih vzrokov onesposobljenosti v aktivni populaciji. Ponavljajoči se napadi bolečine, senzorične preobčutljivosti in drugih spremljajočih simptomov pomembno vplivajo na delovno zmožnost, družinsko življenje in duševno počutje bolnikov. Posledično migrena predstavlja veliko družbeno, ekonomsko in zdravstveno breme – tako za posameznika kot za širši sistem.

Kljub visoki prevalenci in napredku v razumevanju bolezni je migrena še vedno pogosto spregledana, poddiagnosticirana in nezadostno zdravljena. Bolniki lahko leta živijo z neustrezno prepoznano boleznijo, kar vodi v kronifikacijo in izgubo funkcionalnosti. Pravočasno prepoznavanje ter celostna in personalizirana obravnava so zato ključni dejavniki uspešnega obvladovanja migrene.

Program **Šola migrene 2025** je zasnovan z namenom poglobiti strokovno znanje o diagnostiki, razumevanju in zdravljenju migrene. Udeleženci bodo spoznali najnovejše diagnostične kriterije, biopsihosocialni model migrene – pristop, ki upošteva človeka kot celoto –, pomen ustreznih dodatnih preiskav pri sumu na sekundarni glavobol ter vlogo družinskega zdravnika pri zgodnjem odkrivanju in vodenju bolnikov z migreno. Poseben poudarek bo namenjen akutnemu in preventivnemu zdravljenju z vključitvijo kombinacije farmakoloških in nefarmakoloških pristopov.

Teoretične vsebine bodo podprte s kliničnimi primeri iz vsakdanje prakse, ki bodo prikazali realne izzive in rešitve pri obravnavi bolnikov z različnimi vrstami migrene. Predstavljeni bodo bolniki s pogosto epizodno migreno, s sumom na sekundarni glavobol, s kronično migreno ter z glavobolom zaradi čezmerne rabe zdravil, ki bodo osnova za živahno razpravo.

S tem programom želimo prispevati k večji prepoznavnosti migrene kot resne in onesposobljajoče bolezni ter okrepiti kompetence zdravstvenih delavcev za celostno, sočutno in učinkovito obravnavo bolnikov. Skupaj gradimo most, ki povezuje strokovno znanje, klinične izkušnje in človečnost v pristopu do oseb z migreno.

Bojana Žvan in Marjan Zaletel

UVOD

»Migrena je podedovana nagnjenost k glavobolom s senzoričnimi motnjami. Gre za nestabilnost v načinu, kako možgani obravnavajo vhodne senzorične informacije, na to nestabilnost pa lahko vplivajo fiziološke spremembe, kot so spanje, vadba in lakota« (1). Migrena je razširjena nevrološka motnja, za katero trpi 12–15 % svetovne populacije (2). Svetovna zdravstvena organizacija (WHO) ocenjuje, da bolniki s hudimi migrenskimi napadi sodijo v najvišjo kategorijo invalidnosti – med bolezni, kot so aktivna psihoza, demenca in tetraplegija (3).

Do 50 % oseb z migreno prejme napačno diagnozo, kar vodi v čezmerno uporabo analgetikov, zamujeno specifično zdravljenje in slabšo kakovost življenja (4). Primer iz klinične prakse je mlajša ženska, ki je zaradi migrene kar pet let dnevno jemala 1–2 tableti ibuprofena. Čeprav je več kot 35 % oseb z migreno upravičenih do preventivnega zdravljenja, ga prejema le 13 % (4).

Za pomoč pri postavitvi diagnoze lahko zdravniki družinske medicine, nevrologi, algologi in drugi uporabijo presejalni test za diagnozo migrene (*ID Migraine test*) (5). Dokončno diagnozo postavimo na podlagi kliničnih kriterijev Mednarodne klasifikacije glavobolov (ICHD-3) (6). Pri zapletenih kliničnih primerih je indicirana slikovna diagnostika.

KLASIFIKACIJA MIGRENE (3)

- 1.1 Migrena brez avre
- 1.2 Migrena z avro
 - 1.2.1 Migrena s tipično avro
 - 1.2.1.1 Tipična avra z glavobolom
 - 1.2.1.2 Tipična avra brez glavobola
 - 1.2.2 Migrena z avro možganskega debla
 - 1.2.3 Hemiplegična migrena
 - 1.2.3.1 Familiarna hemiplegična migrena (FHM)
 - 1.2.3.1.1 FHM tipa 1
 - 1.2.3.1.2 FHM tipa 2
 - 1.2.3.1.3 FHM tipa 3
 - 1.2.3.1.4 FHM – drugi lokusi
 - 1.2.3.2 Sporadična hemiplegična migrena (SHM)
 - 1.2.4 Retinalna migrena
- 1.3 Kronična migrena
- 1.4 Migrena z zapleti
 - 1.4.1 Migrenski status

- 1.4.2 Perzistentna migrenska avra brez infarkta
- 1.4.3 Migrenski infarkt
- 1.4.4 Epileptični napad, sprožen z migrensko avro
- 1.5 Možna migrena
 - 1.5.1 Možna migrena brez avre
 - 1.5.2 Možna migrena z avro
- 1.6 Epizodični sindromi, povezani z migreno
 - 1.6.1 Ponavljajoče se prebavne motnje
 - 1.6.1.1 Sindrom cikličnega bruhanja
 - 1.6.1.2 Abdominalna migrena
 - 1.6.2 Benigna paroksizmalna vrtoglavica
 - 1.6.3 Benigni paroksizmalni tortikolis

Kriteriji za migreno brez avre

- A. Najmanj pet napadov, ki izpolnjujejo kriterije B–D.
- B. Napadi glavobola trajajo 4–72 ur (nezdavljani ali neuspešno zdavljani).
- C. Prisotni sta najmanj dve od naslednjih značilnosti bolečine:
 - 1. Enostranska lokacija
 - 2. Utripajoča bolečina
 - 3. Zmerna ali huda intenzivnost
 - 4. Poslabšanje pri telesni aktivnosti
- D. Med napadom je prisoten najmanj eden od naslednjih simptomov:
 - 1. Slabost in/ali bruhanje
 - 2. Preobčutljivost za svetlobo, hrup in/ali vonjave

Kriteriji za migreno z avro

- A. Najmanj dva napada, ki izpolnjujeta kriterije B–D.
- B. Najmanj tri od naslednjih značilnosti:
 - 1. Eden ali več popolnoma reverzibilnih vidnih simptomov avre
 - 2. Eden ali več popolnoma reverzibilnih senzoričnih simptomov
 - 3. Popolnoma reverzibilne motnje govora
- C. Prisotni sta najmanj dve od naslednjih značilnosti:
 - 1. Izpad polovice vidnega polja in/ali enostranske senzorične motnje
 - 2. Vsaj en simptom avre ali različni simptomi avre
 - 3. Vsak simptom traja 5–60 minut
- D. Avri sledi glavobol, ki se lahko začne tudi pred ali sočasno z njo.

Migrena možganskega debla (bazilarna migrena)

- A. Napad, ki izpolnjuje kriterije za migreno z avro in kriterij B.
- B. Avra z vsaj dvema popolnoma reverzibilnima simptomoma možganskega debla:
 - a) dizartrijska
 - b) vertigo
 - c) tinitus
 - d) naglušnost
 - e) diplopija
 - f) ataksija, ki ni posledica senzorične okvare
 - g) zmanjšana raven zavesti (GKS ≤ 13)
- C. Brez motoričnih ali retinalnih simptomov.

Retinalna migrena

- A. Napadi, ki izpolnjujejo kriterije za migreno z avro in kriterij B.b.
- B. Avra – oba naslednja znaka:
 - 1. Popolnoma reverzibilni, monokularni pozitivni in/ali negativni vidni pojavi (npr. scintilacije, skotomi, slepota), potrjeni med napadom s kliničnim pregledom vidnega polja ali risbo defekta monokularnega polja.
 - 2. Vsaj dva od naslednjih znakov:
 - a) postopno širjenje v ≥ 5 minutah
 - b) trajanje simptomov 5–60 minut
 - c) spremlja jih ali jim sledi glavobol v 60 minutah
- C. Ni jih mogoče bolje pojasniti z drugo diagnozo (ICHD-3).

Kronična migrena

- A. Glavobol (migrenski ali tenzijski) traja ≥ 15 dni na mesec več kot tri mesece, ob izpolnjenih kriterijih B in C.
- B. Pojavlja se pri bolniku z vsaj petimi napadi, ki izpolnjujejo kriterije za migreno brez avre (B–D) in/ali za migreno z avro (B–C).
- C. Najmanj osem dni na mesec več kot tri mesece, ki izpolnjujejo katerikoli od naslednjih kriterijev:
 - 1. C in D za migreno brez avre
 - 2. B in C za migreno z avro
 - 3. Olajšanje simptomov po uporabi triptanov ali derivatov ergotamina
- D. Ni mogoče bolje pojasniti z drugo diagnozo (ICHD-3).

Menstrualna migrena

Menstrualna migrena vključuje pravo menstrualno migreno in migreno, povezano z menstruacijo:

- Prava menstrualna migrena se pojavlja le v času menstruacije in prizadene 7–14 % žensk.
- Z menstruacijo povezana migrena se pojavlja skozi celoten menstrualni cikel, s povečanim številom napadov v perimenstrualnem obdobju.

Menstrualna migrena je povezana z znižanjem ravni estrogena in sproščanjem prostaglandinov v prvih dneh menstruacije, kar povzroča krčenje maternice.

URAVNOTEŽENA IN PERSONALIZIRANA OBRAVNAVA

Za pravilno diagnozo in učinkovito zdravljenje migrene so potrebna objektivna merila, ki temeljijo na kriterijih ICHD-3, oceni bremena bolezni ob začetku, natančnem spremljanju napredka zdravljenja, prilagajanju terapevtskih ukrepov ter subjektivnih kazalnikov kakovosti življenja. Ključnega pomena je sodelovanje med bolnikom in zdravnikom.

POVZETEK

- Migrena je pogosta, vendar pogosto spregledana diagnoza.
- Znaki rdeče zastave zahtevajo takojšnjo napotitev pacienta k specialistu.
- Avra ni prehodni možganskožilni napad (TIA).
- Vsakega bolnika moramo obravnavati individualno, saj ima vsaka oseba z migreno svojo zgodbo.
- Kriteriji ICHD-3 pomagajo, da zdravniki zgodbe bolnikov slišimo in razumemo pravilno.

Ključne besede: avra, diagnoza migrene, kronična migrena, menstrualna migrena, migrena z avro možganskega debla, retinalna migrena.

LITERATURA

1. *Professor Peter Goadsby, Professor of Neurology, King's College London; Director, NIHR-Wellcome Trust Clinical Research Facility, King's College Hospital London; Trustee of The Migraine Trust [citirano 2025 Oct 26]. Dosegljivo na: <https://migrainetrust.org/understand-migraine/what-is-migraine/>.*
2. *GBD 2016 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators. Lancet. 2017; 390(10100): 1211–59.*
3. *World Health Organization. World Health Organization model list of essential medicines 2023 [citirano 2023 July 18]. Dosegljivo na: <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-MHP-HPS-EML-2023.02>.*

4. Diamond S, Bigal ME, Silberstein S, et al. Patterns of diagnosis and acute and preventive treatment for migraine in the United States: results from the American Migraine Prevalence and Prevention study. *Headache*. 2007; 47(3): 355–63.
5. Lipton RB, Dodick D, Sadosky R, et al. A self-administered screener for migraine in primary care: The ID Migraine validation study. *Neurology*. 2003; 61: 375–82.
6. The International Classification of Headache Disorders 3rd edition [internet]. [citirano 2025 Oct 18]. Dosegljivo na: <https://ichd-3.org/>.



prim. prof. dr.

BOJANA ŽVAN

dr. med., višja svetnica, FESO, specialistka
nevrologije

Profesorica prim. dr. Bojana Žvan je študij medicine zaključila na Medicinski fakulteti Univerze v Ljubljani (MF UL), kjer je tudi doktorirala. Pridobila je *specializacijo iz nevrologije* ter zaključila *podiplomski magistrski študij klinične nevroznanosti* na Univerzi v Zagrebu, na Hrvaškem. Doktorirala je na MF UL. Trenutno je *redna profesorica* na Medicinski fakulteti Univerze v Ljubljani.

Izobraževala se je in bila *gostujoča profesorica* na univerzah ter klinikah na Švedskem (Univerza v Lundu), na Hrvaškem (Univerzitetna klinika Sestre Milosrdnice v Zagrebu), v Srbiji (Medicinska fakulteta Beograd), v Nemčiji (Univerzitetna bolnišnica Essen), v Pensilvaniji (Univerza Penn, Philadelphia) ter v Teksasu (Houston Medical School in St. Luke's Medical Center, Houston, ZDA). Slovensko zdravniško društvo ji je podelilo naziv *primarijka*, Ministrstvo za zdravje Republike Slovenije pa leta 2009 naziv *višja svetnica*. Istega leta je prejela priznanje *Znanstvenica leta Slovenije*.

V Univerzitetnem kliničnem centru Ljubljana (UKCL) je uvedla nevrosonološke metode, zlasti barvni Doppler ekstra- in intrakranialnih arterij. Preučevala je cerebrovaskularno reaktivnost in avtonomni živčni sistem z uporabo transkranijske Dopplerjeve sonografije (TCD) v fizioloških in patoloških pogojih. Leta 2002 je sodelovala pri uvedbi endovaskularne metode – karotidne angioplastike s stentiranjem – ter ustanovila enoto za možgansko kap v UKCL. Je avtorica in pobudnica nacionalne mreže za možgansko kap *TeleKap*, ki povezuje 12 slovenskih bolnišnic.

Njeno znanstvenoraziskovalno delo obsega 346 člankov (53 indeksiranih v PubMedu), 109 pedagoških del ter 314 strokovnih člankov in knjig. Organizirala je 36 strokovnih srečanj z mednarodno udeležbo na temo možganske kapi in glavobola ter je redna vabljená predavateljica na številnih strokovnih srečanjih doma in v tujini. Bila je mentorica specializantom nevrologije, predsednica in članica komisij za specialistične izpite ter recenzentka znanstvenih publikacij. Sodelovala je v številnih *multicentričnih kliničnih preskušanjih* (PERFORM, PROMPT, Top-Slo-05, ICSS, MAGELLAN, QUICK, RESPECT-ESUS, PERFORMANCE I in PERFORMANCE II).

Leta 2006 je postala *predstojnica Univerzitetne nevrološke klinike UKCL*. Od leta 2009 do 2015 je bila *predstojnica Kliničnega oddelka za vaskularno nevrologijo in intenzivno nevrološko terapijo UKCL*, ki ga je leta 2009 tudi soustanovila. Deset

let je bila *predsednica Nevrološkega združenja* pri Slovenskem zdravniškem društvu (SZD).

Od leta 2007 je *predsednica Sekcije za možganskožilne bolezni SZD* in *podpredsednica Sekcije za glavobol* Združenja nevrologov SZD. Ustanovila je Slovensko nevrosonološko šolo pri Sekciji za možganskožilne bolezni SZD ter je strokovna vodja Društva za preprečevanje možganskih in žilnih bolezni. Je soustanoviteljica Združenja za migreno. Bila je redna članica Evropskega odbora za telekap pri Evropski organizaciji za možgansko kap (ESO), članica Evropske organizacije za možgansko kap (ESO, FESO, ESO-EAST), Svetovnega združenja za možgansko kap (WSO) ter ambasadorka združenja *Controversies in Neurology (CONy)*.



Pravilna diagnoza migrene zahteva natančnost, razumevanje in čas



❓ **Bolnik/ca potoži:** »Spet imam migreno!« **Ali jo ima res?**

- Migrena ≠ vsak glavobol
- Napačna diagnoza → neučinkovito zdravljenje
- Natančna diagnoza → prvi korak k obvladovanju migrene in vračanju kakovosti življenja
- **ICHD-3 kriteriji** niso le diagnostični okvir – so **skupen jezik** s katerim razumemo in prepoznamo migreno v vsej njeni raznolikosti
- **Cilj predavanja:** praktični kriteriji za zanesljivo diagnozo

1. World Health Organization. World Health Organization model list of essential medicines 2023 [cited 2023, July 26]. Available at: <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-MHP-HPS-EML-2023.02>.



Migrena je ena najpogostejših onesposabljajočih bolezni¹⁻⁸



1 milijarda v svetu
~12 % svetovnega
prebivalstva



- 3. po razširjenosti
- 2. po onesposobljenosti
- Prizadene ženske 3x pogosteje kot moške (3:1)⁵



270.000 Slovenk
in Slovencev



1 od 4 domov



1 od 5 žensk



1 od 16 moških



1 od 11 otrok

1. GBD 2016 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators. *Lancet*. 2017;390(10100):1211-1259.
2. Steiner TJ, Stovner LJ, Birbeck GL. *J Headache Pain*. 2013;14:1.
3. Woldeamanuel YW, Cowan RP. *J Neurol Sci*. 2017;372:307-15.
4. World Health Organization. http://www.who.int/mental_health/management/who_atlas_headache_disorders.pdf.

5. Wöber-Bingöl C. *Curr Pain Headache Rep*. 2013;17(6):341.
6. Robbins MS, Lipton RB. *Semin Neurol*. 2010;30(2):107-119.
7. Lipton RB, et al; AMPPP Advisory Group. *Neurology*. 2007;68(5):343-349.
8. American Headache Society. *Infographic for Patients - General Migraine*.



Hitra presejalna diagnoza migrene – 93%



Kolikšen delež vaših pacientov
ima 'migreno'?



ID migrena test

(Identifikacijsko-diagnostični vprašalnik za migreno)

Ali ste v zadnjih 3 mesecih v zvezi s svojimi glavoboli opazili katerega od naštetih simptomov?

Če odgovorite vsaj na dve vprašanji z DA, obstaja velika verjetnost, da imate migreno (test je senzitivna za diagnozo migrene v kar 93 %). Prosimo, označite spodnje odgovore in z njimi soznanite svojega zdravnika.

1. Ste čutili slabost s slinjenjem na bruhanje ali slabost v želodcu?

DA

NE

2. Vas je motila svetloba (mnogo bolj kot takrat, ko nimate glavobola)?

DA

NE

3. Vas je glavobol omejeval pri delu, učenju ali drugem opravilu vsaj 1 dan?

DA

NE



Kratka primera iz klinične prakse



Primer 1: 32-letna bolnica, desnostranski utripajoč glavobol, traja 12ur, slabost, fotofobija, VAS 8–10/10 → ☒ **Migrena brez avre**



Primer 2: 45-letni bolnik, obojestranski tiščoč glavobol v obliki obroča, brez slabosti, vsakodneven, VAS 3–4/10 → ☒ **Migrena**

☒ **Glavobol tenzijskega tipa**



Kaj je odločilno za Dg.?



Migrenske faze



Ferrari MD, Goadsby PJ, Burstein R, et al. Nat Rev Dis Primers. 2022 Jan 13; 8[1]: 2. 15



Sprožilci migrene so pomemni za diagnozo



1. Stres

- po sprostitvi
- smrt bližnjih
- selitev
- izguba službe
- ločitev
- prepir
- stres v službi



2. Hormoni

- menstruacija
- puberteta
- menopavza
- kontracepcija



3. Vremenske in druge spremembe

- zračni tlak
- letni čas
- zemljepisni položaj
- nadmorska višina
- ritem spanja



5. Prehrana

- izpuščen obroki
- alkohol
- sir
- čokolada in oreščki
- kofein
- glutamat in aspartat
- mesni izdelki
- dehidracija



4. Senzorični dražljaji

- močna svetloba
- utripajoča luč
- vonjave
- hrup



UVOD

Migrena je ena najpogostejših nevroloških motenj, ki prizadene približno 12 % svetovnega prebivalstva, pogostejše ženske kot moške (1). Dolgo časa je prevladoval biomedicinski model, ki je migreno obravnaval predvsem kot nevrovaskularno motnjo z genetsko predispozicijo. Vendar številne raziskave kažejo, da biološka razlaga sama po sebi ne zadošča za razumevanje kompleksnosti bolezni. Biopsihosocialni model, ki ga je razvil Engel (2), ponuja širši okvir, saj obravnava interakcijo bioloških, psiholoških in socialnih dejavnikov pri nastanku, razvoju in zdravljenju migrene.

BIOLOŠKI VIDIK

Biološka osnova migrene vključuje disfunkcijo trigeminovaskularnega sistema, spremembe v možganskem deblu ter vlogo neuropeptidov, zlasti peptida, povezanega z genom za kalcitonin (CGRP). Poleg tega so pomembni genetski dejavniki, ki vplivajo na dovzetnost za migreno (3). Vendar sama prisotnost teh bioloških mehanizmov ne pojasni raznolikosti klinične slike. Na primer, posamezniki z enakimi genetskimi predispozicijami imajo zelo različne poteke bolezni, kar nakazuje na vpliv drugih dejavnikov.

PSIHOLOŠKI VIDIK

Psihološki dejavniki pomembno vplivajo na pojavnost in intenzivnost migrene. Med njimi so tesnoba, depresija, motnje spanja in povečana dovzetnost za stres (4). Številne raziskave potrjujejo, da so migrene pogostejše pri osebah z visoko stopnjo čustvene reaktivnosti in nizko sposobnostjo obvladovanja stresa. Vzorec katastrofiranja bolečine – to je prepričanje, da je bolečina neobvladljiva in da se bo vedno stopnjevala – pomembno vpliva na subjektivno doživljanje bolečine in funkcionalno prizadetost. Psihološki dejavniki torej niso zgolj posledica migrene, temveč aktivno prispevajo k njenemu razvoju in vzdrževanju.

SOCIALNI VIDIK

Migrena ima tudi izrazite socialne razsežnosti. Pogosta odsotnost z dela, zmanjšana produktivnost in omejitve v družinskem življenju so povezane z velikim družbenim in ekonomskim bremenom (5). Poleg tega lahko stigma, ki jo doživljajo bolniki z migreno, vodi v izolacijo in zmanjšano iskanje pomoči. Družinska dinamika prav tako vpliva na doživljanje in obvladovanje migrene:

podpora partnerja in razumevanje okolice lahko zmanjšata stres in posredno omilita pogostost napadov. Socialni kontekst torej deluje kot pomemben modulator poteka bolezni.

INTEGRACIJA BIOPSIHOSOCIALNEGA MODELA

Biopsihosocialni model migrene ponuja bolj celostno razlago, saj združuje zgoraj opisane dimenzije. Na biološki ravni obravnava nevrofiziološke mehanizme in farmakološko zdravljenje, na psihološki ravni vključuje kognitivno-vedenjsko terapijo, čuječnost in tehnike sproščanja, na socialni ravni pa poudarja pomen podpore okolja, ustreznih delovnih pogojev in zmanjševanja stigme. Multidisciplinarni pristop, ki izhaja iz tega modela, je danes eden temeljnih vidikov kakovostne obravnave bolnikov z migreno (6).

ZAKLJUČEK

Migrena ni zgolj nevrovaskularna motnja, temveč kompleksna bolezen, v kateri se prepletajo biološki, psihološki in socialni dejavniki. Razumevanje migrene skozi biopsihosocialni model omogoča bolj individualiziran in predvsem učinkovitejši pristop k obravnavi bolnikov. Takšen model spodbuja integracijo farmakoloških in nefarmakoloških metod ter zmanjšuje breme bolezni na ravni posameznika in družbe.

Ključne besede: biopsihosocialni model, interdisciplinarna obravnava, kronična bolečina, migrena, psihološki dejavniki.

LITERATURA

1. Lipton RB, Bigal ME. *Migraine: Epidemiology, impact, and risk factors for progression. Headache.* 2005; 45(Suppl 1): S3–S13.
2. Engel GL. *The need for a new medical model: A challenge for biomedicine. Science.* 1977; 196(4286): 129–136.
3. Goadsby PJ, Holland PR, Martins-Oliveira M, et al. *Pathophysiology of migraine: A disorder of sensory processing. Physiological Reviews.* 2017; 97(2): 553–622.
4. Buse DC, Silberstein SD, Manack AN, et al. *Psychiatric comorbidities of episodic and chronic migraine. Journal of Neurology.* 2012; 259(12): 2433–42.
5. Steiner TJ, Stovner LJ, Jensen R, et al. *Migraine remains second among the world's causes of disability, and first among young women: Findings from GBD2019. Journal of Headache and Pain.* 2020; 21(1): 137.
6. May A, Schulte LH. *Chronic migraine: Risk factors, mechanisms and treatment. Nature Reviews Neurology.* 2016; 12(8): 455–64.



prim.

GORAZD POŽLEP

dr. med., specialist anesteziologije

Prim. Gorazd Požlep je vodja Oddelka za terapijo bolečine Kliničnega oddelka za anesteziologijo in intenzivno terapijo operativnih strok Univerzitetnega kliničnega centra v Ljubljani. Pri svojem delu obravnava bolnike z različnimi vrstami bolečin, predvsem kroničnih pa tudi akutnih. Od njegove ustanovitve je član Slovenskega združenja za zdravljenje bolečine, dva mandata je bil tudi njegov predsednik. Je avtor številnih prispevkov in predavanj na temo lajšanja bolečin.



Biopsihosocialni model migrene

Uvod



- Migrena prizadene ~12 % prebivalstva, pogostejše ženske.
- Tradicionalni **biomedicinski model** razlaga migreno kot nevrovaskularno motnjo z genetsko osnovo.
- Danes v ospredje prihaja **biopsihosocialni model (Engel, 1977)**, ki vključuje biološke, psihološke in socialne dejavnike.
- Celostno razumevanje → učinkovitejše zdravljenje in manjše breme bolezni.

2



Biološki in psihološki dejavniki



- Disfunkcija trigeminovaskularnega sistema, pomen CGRP.
- Spremembe v možganskem deblu.
- Genetska predispozicija.
- Biologija ne pojasni raznolikosti klinične slike
- Tesnoba, depresija, motnje spanja, stres.
- Katastrofiranje bolečine → večja subjektivna bolečina.
- Psihološki dejavniki **so vzrok in posledica** migrene

3



Socialni vidiki migrene



- Odsotnost z dela, zmanjšana produktivnost.
- Družinsko breme in stigma → socialna izolacija.
- Podporni odnosi zmanjšajo stres in pogostost napadov.
- Socialni kontekst **modulira potek** bolezni.

4



Biopsihosocialni model - integracija



- **Biološko:** farmakoterapija, CGRP-blokatorji.
- **Psihološko:** CBT, čuječnost, sprostitvene tehnike.
- **Socialno:** podpora okolja, zmanjšanje stigme.
- **Multidisciplinarna obravnava** = standard sodobne terapije.

5



Zaključek



- Migrena je **večdimenzionalna bolezen**.
- Biopsihosocialni pristop omogoča individualizirano in učinkovito zdravljenje.

6

KDAJ INDICIRATI DODATNE PREISKAVE PRI DIAGNOZI MIGRENE?

Matija Zupan

UVOD

Migrena je najpogostejši primarni glavobol z visoko prevalenco v splošni populaciji (14–15 % na svetovni ravni), zlasti med delovno aktivnim prebivalstvom. Za bolnike predstavlja pomemben vzrok onesposobljenosti, saj v času epizod pogosto niso zmožni normalnega delovanja niti v zasebnem niti v poklicnem življenju. Migrena pomeni tudi znatno družbeno in ekonomsko breme zaradi visokih stroškov zdravljenja, absentizma in prezentizma (1).

DIAGNOZA MIGRENE

Diagnozo postavimo na osnovi kliničnih kriterijev **Mednarodne klasifikacije glavobolov (ICHD-3)** (2). Pri zapletenejših kliničnih slikah si pomagamo s slikovno diagnostiko. Kriteriji razlikujejo med:

- migreno brez avre,
- migreno z avro,
- kronično migreno,
- zapleti migrene,
- verjetno migreno ter
- epizodičnimi sindromi, povezanimi z migreno (pogostejše pri otrocih).

Pri bolniku z značilno anamnezo migrene (z ali brez tipične avre), normalnim nevrološkim statusom in brez opozorilnih znakov ali simptomov dodatne preiskave **niso potrebne**.

Slikovna diagnostika

Slikovno diagnostiko (najpogostejše **MR in MRA možganskih arterij**) opravimo pri prvi prezentaciji migrene, kadar sumimo na:

- migrensko avro brez glavobola,
- migreno z možgansko debelno avro,
- hemiplegično migreno,
- retinalno migreno,
- perzistentno avro brez infarkta ali
- epileptični napad, sprožen z migrensko avro.

Prav tako je slikovno slikanje priporočljivo pri migreni s tipično avro, ki se **prvič pojavi po 40. letu starosti**, in po nekaterih priporočilih tudi takrat, kadar je glavobol vedno istostranski, ne glede na starost bolnika.

MIGRENSKI INFARKT

Migrenski (ishemični) infarkt spada med zaplete migrene z avro. Pojavi se v času značilne migrenske epizode, pri kateri eden ali več simptomov avre traja več kot eno uro. Slikovna diagnostika pokaže ishemični infarkt v ustreznem žilnem področju, najpogosteje v **posteriozni cirkulaciji pri mlajših ženskah**. Pomembno je razlikovati migrenski infarkt od **ishemičnega infarkta druge etiologije**, ki se lahko kaže s podobnimi simptomi, vendar ni posledica migrenske patofiziologije.

IZKLJUČITEV SEKUNDARNIH GLAVOBOLOV

Dodatna diagnostika je indicirana, kadar pri osebi z migreno sumimo na **sekundarni glavobol**. V pomoč je akronim **SNOOP** (3):

- S – sistemski simptomi in znaki,
- N – nevrološki izpadi,
- O – onset (nenaden začetek glavobola v manj kot eni minuti),
- O – older age (nastop po 40. ali 50. letu starosti),
- P – pattern change (sprememba pogostosti, jakosti ali značaja bolečine).

Klinične situacije, ki zahtevajo dodatno diagnostiko

- **Nenaden hud ("nevihtni") glavobol:** sum na subarahnoidno krvavitev → CT glave, po potrebi CTA in likvorska diagnostika.
- **Progresiven glavobol ali nevrološki izpadi:** sum na znotrajlobanjsko lezijo ali glavobol zaradi čezmerne uporabe zdravil.
- **Motnje zavesti, epileptični napadi, vročina:** možnost meningoencefalitisa → slikovna, laboratorijska in likvorska diagnostika.
- **Starejši od 50 let z motnjami vida, bolečinami v žvekalnih mišicah, vročino ali hujšanjem:** sum na **temporalni arteritis** → hemogram, CRP, SR in biopsija ali ultrazvok temporalne arterije.
- **Poškodba glave:** možnost **subduralnega hematoma** ali druge krvavitve.
- **Glavobol v nosečnosti ali po porodu:** razmišljamo o **trombozi možganskih venskih sinusov, preeklampsiji ali eklampsiji** → MR glave, MRV, ginekološki posvet.
- **Glavobol, odvisen od položaja ali napenjanja:** sum na **motnje znotrajlobanjskega tlaka** → pregled očesnega ozadja, MR/MRV, lumbalna punkcija z meritvijo tlaka likvorja.

Ključne besede: migrena, migrenski infarkt, sekundarni glavobol, slikovna diagnostika, zapleti migrene.

LITERATURA

1. Dong L, Dong W, Jin Y, et al. *The Global Burden of Migraine: A 30-Year Trend Review and Future Projections by Age, Sex, Country, and Region*. *Pain Ther*. 2025; 14(1): 297–315.
2. *The International Classification of Headache Disorders 3rd edition* [internet]. [citirano 2025 Oct 18]. Dosegljivo na: <https://ichd-3.org/>.
3. Do TP, Remmers A, Schytz HW, et al. *Red and orange flags for secondary headaches in clinical practice: SNNOOP10 list*. *Neurology*. 2019; 92(3): 134–44.



doc. dr.

MATIJA ZUPAN

dr. med., specialist nevrologije

Doc. dr. Matija Zupan je zaposlen na *Nevrološki kliniki, Kliničnem oddelku za vaskularno nevrologijo in intenzivno nevrološko terapijo, UKC Ljubljana*. Ukvarja se z možganskožilnimi boleznimi, nevrosonologijo in glavoboli, predvsem z migreno. Od začetka delovanja leta 2014 je konzultant nacionalne mreže *TeleKap*.

V raziskavah je preučeval *možganskožilno reaktivnost pri levkoaraiiozi* ter *vpliv CGRP na možgansko žilje pri migreni*. Trenutno vodi raziskavi o učinkih *cerebrolizina* na okrevanje po akutni ishemični možganski kapi ter o vplivu aerobne telesne zmogljivosti na migreno. Poleg tega raziskuje *antitrombotične in trombolitične strategije* pri akutni ishemični možganski kapi ter *možgansko amiloidno angiopatijo*, predvsem iatrogeno obliko.

Je glavni mentor specializantom nevrologije.



Kdaj indicirati dodatne preiskave pri diagnozi migrene?



Pri bolniku z značilno anamnezo migrene (migrena brez avre, migrena s tipično avro), normalnim nevrološkim statusom in brez opozorilnih simptomov in znakov, ki bi govorili za prvo prezentacijo redkih oblik migrene ali zaplete migrene ali druge oblike sekundarnih glavobolov, dodatne preiskave niso indicirane!

1

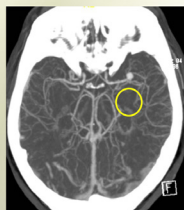


Klinični primer

- 50-letni moški z migreno z vidno avro, nekadilec, brez redne th., ne prejema preventive, 2 epizodi/mes
- 7 dni glavobol z nenadnim nastopom, slabost, bruhanje, VAS sprva 9/10, ob pregledu 6/10, foto- in fonofobija vztrajajo, brez avre
- Triptani ne olajšajo glavobola, preventive ne jemlje
- NS: blag meningizem, brez žariščnih izpadov, KT 150/90 mmHg



<https://radiopaedia.org/>



<https://radiopaedia.org/>



<https://scvmcmed.com/2017/03/13/am-report-022317-subarachnoid-hemorrhage/>

2

Table 1 SNOOP10 list of red and orange flags (1)		
Sign or symptom	Related secondary headaches (most relevant ICHD-3b categories)	Flag color
1 Systemic symptoms including fever	Headache attributed to infection or nonvascular intracranial disorders, carcinoid or pheochromocytoma	Red (orange for isolated fever)
2 Neoplasm in history	Neoplasms of the brain; metastasis	Red
3 Neurologic deficit or dysfunction (including decreased consciousness)	Headaches attributed to vascular, nonvascular intracranial disorders; brain abscess and other infections	Red
4 Onset of headache is sudden or abrupt	Subarachnoid hemorrhage and other headaches attributed to cranial or cervical vascular disorders	Red
5 Older age (after 50 years)	Giant cell arteritis and other headache attributed to cranial or cervical vascular disorders; neoplasms and other nonvascular intracranial disorders	Red
6 Pattern change or recent onset of headache	Neoplasms, headaches attributed to vascular, nonvascular intracranial disorders	Red
7 Positional headache	Intracranial hypertension or hypotension	Red
8 Precipitated by sneezing, coughing, or exertion	Posterior fossa malformations; Chiari malformation	Red
9 Papilledema	Neoplasms and other nonvascular intracranial disorders; intracranial hypertension	Red
10 Progressive headache and atypical presentations	Neoplasms and other nonvascular intracranial disorders	Red
11 Pregnancy or puerperium	Headaches attributed to cranial or cervical vascular disorders; postdural puncture headache; hypertension-related disorders (e.g., preeclampsia); cerebral sinus thrombosis; hypertensive encephalopathy; eclampsia	Red
12 Painful eye with autonomic features	Pathology in posterior fossa, pituitary region, or cavernous sinus; Tolosa-Hunt syndrome; ophthalmic causes	Red
13 Posttraumatic onset of headache	Acute and chronic posttraumatic headache; subdural hematoma and other headache attributed to vascular disorders	Red
14 Pathology of the immune system such as HIV	Opportunistic infections	Red
15 Painkiller overuse or new drug at onset of headache	Medication overuse headache; drug incompatibility	Red

Abbreviation: ICHD-3b = International Classification of Headache Disorders 3b.
An overview of signs and symptoms, their related secondary headache, and distribution in red and orange flags.

SNOOP v diagnozi sekundarnih glavobolov



Systemic symptoms or disease (2)

Fever, weight loss, HIV, systemic cancer

Neurologic signs or symptoms

Confusion, clumsiness, weakness, aphasia, visual problems

Onset sudden

Thunderclap, progressive, positional

Onset after age 40 years

Vascular (temporal arteritis), tumor, infection

Pattern change

Any new or changed headache pattern or quality or increase in frequency or intensity

1) Do TP, Remmers A, Schytz HW, et al. Red and orange flags for secondary headaches in clinical practice: SNOOP10 list. *Neurology*. 2019; 92(3): 134-44.
2) Scrivani et al, 2017. DOI:10.1007/978-3-319-28100-1_33-1.

3

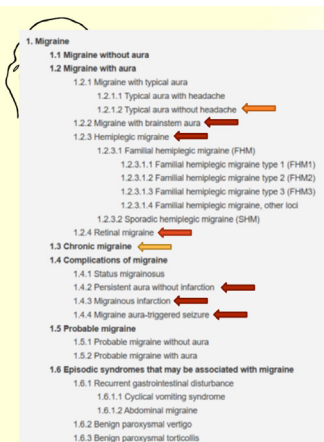


Katere preiskave so indicirane?



Namen	Priporočena preiskava
Izključitev strukturne ali žilne patologije	MRI glave z MR angiografijo (MRA) ali CT/CTA glave/vratu
Sum na subarahnoidno krvavitev	CT glave ± lumbalna punkcija (+CTA pri potrjeni SAK)
Sum na okužbo ali vnetje (meningitis, encefalitis)	Lumbalna punkcija po CT, osnovne laboratorijske preiskave
Sum na temporalni arteriitis	Hemogram, DKS, SR, CRP, biopsija a. temporalis, UZ
Sum na znotrajlobanjsko hipertenzijo	Očesno ozadje, MRI z MRV, LP z merjenjem odpiralnega tlaka CSL

4



Kdaj pri sumu na migreno vendarle opraviti slikovno diagnostiko?



Redkejšje oblike migrene, prva prezentacija
Predvsem perzistentna avra (>7 dni) za
ločevanje od migrenskega infarkta (>1h), drugi
zapleti migrene po ICHD-3

Nastop migrene s tipično avro po 40. letu
Izključno istostranski glavobol ne glede na
starost?

<https://ichd-3.org/1-migraine/> 5



Velja si zapomniti!



- Migrena je v večini primerov klinična diagnoza, brez potrebe po dodatni (slikovni) diagnostiki
- Slikovna diagnostika je indicirana pri redkejših oblikah migrene ob prvi prezentaciji, ko na podlagi zgolj klinične slike ne moremo izključiti drugih vzrokov za simptome ali ob sumu na druge oblike sekundarnega glavobola
- Ob sumu na sekundarni glavobol si pomagamo z mnemoničnim akronimom **SNOOP**, izbor preiskav prilagodimo kliničnim okoliščinam

6

VLOGA IN KOMPETENCE ZDRAVNIKA DRUŽINSKE MEDICINE PRI OBRAVNAVI BOLNIKOV Z MIGRENO. KDAJ SE POSVETOVATI?

Aleksander Stepanović

PREVALENCA IN POMEN PREPOZNAVANJA MIGRENE

Prevalenca migrene znaša med 14 % in 15 % ter predstavlja 4,9 % zdravstvenih težav svetovnega prebivalstva, merjeno v letih, preživetih z invalidnostjo (1). Zaradi tega ni mogoče vseh bolnikov obravnavati na sekundarni ali terciarni ravni. Zdravnik družinske medicine mora migreno prepoznati in začeti zdraviti. Prepoznava temelji predvsem na anamnezi in klinični sliki, slikovne preiskave pa običajno niso potrebne (2).

Ker zanesljivih biomarkerjev za potrditev ali izključitev migrene nimamo, je postavitve diagnoze včasih zahtevna. V multicentrični raziskavi, opravljeni v sedmih državah, so ugotovili, da je pravilno diagnozo postavilo le 8 % splošnih zdravnikov in 35 % specialistov (od tega 51 % nevrologov ali specialistov za glavobole), ki so jih bolniki obiskali zaradi migrene. Pred tem je 50 % bolnikov opravilo rentgensko slikanje, računalniško tomografijo in/ali slikanje z magnetno resonanco vratne hrbtenice, 76 % pa slikanje možganov in/ali vratne hrbtenice zaradi migrene (3). To poudarja potrebo po dodatnem izobraževanju zdravnikov na vseh ravneh.

Pacientu je treba pojasniti, da je migrena ponavljajoča se in epizodična bolezen, ki jo je mogoče uspešno zdraviti in preprečevati. Neustrezno zdravljenje migrenskega napada ima velik socialno-ekonomski vpliv in povečuje tveganje za prehod migrene v kronično obliko (4).

NEFARMAKOLOŠKO ZDRAVLJENJE MIGRENE

Zdravljenje migrene vključuje nefarmakološke in farmakološke možnosti. Bolnikom svetujemo:

- reden in zadosten nočni počitek,
- skrb za ustrezno prehrano in hidracijo,
- aerobno vadbo,
- obvladovanje stresa,
- sprostitvene terapije.

FARMAKOLOŠKO ZDRAVLJENJE MIGRENE

Zdravila za akutni migrenski napad so lahko:

- **Nespecifična:** analgetiki in antiemetiki,
- **Specifična:** triptani in gepanti.

PREVENTIVNA TERAPIJA MIGRENE

Indikacije za preventivno terapijo so:

- huda onesposobljenost bolnika,
- vsaj štiri migrenski dnevi mesečno,
- neučinkovitost akutne terapije,
- hudi neželeni učinki zdravil (5).

Zdravniki družinske medicine v Sloveniji so se do nedavnega redko odločali za uvedbo preventivnega zdravljenja, kar je bilo povezano s slabšim poznavanjem različnih zdravil, dolžino uvajalnega obdobja in željo bolnikov po napotitvi na sekundarni nivo. S prihodom specifičnih zdravil, ki jih (ob določenih omejitvah) lahko predpisujemo tudi na primarni ravni, se možnosti preventivnega zdravljenja povečujejo.

POSVETOVANJE Z NEVROLOGOM

Potrebno je pridobiti ustrezne izkušnje, če jih še nimamo, pa je pred uvedbo preventivnega zdravljenja smiselno posvetovanje z nevrologom. Posvet je potreben tudi:

- pri sumu na sekundarni glavobol, če se glavobol nepojasnjeno spremeni,
- pri glavobolih zaradi prekomerne uporabe analgetikov,
- pri neuspešnem zdravljenju ali preventivi migrene,
- pri sočasnih drugih boleznih, zlasti srčno-žilnih, presnovnih in psihiatričnih.

Ključne besede: diagnoza, izobraževanje, migrena, posvet, zdravnik družinske medicine.

LITERATURA

1. Steiner TJ, Stovner LJ. Global epidemiology of migraine and its implications for public health and health policy. *Nat Rev Neurol.* 2023 Feb; 19(2): 109–17.
2. Aguilar-Shea AL, Membrilla Md JA, Diaz-de-Teran J. Migraine review for general practice. *Aten Primaria.* 2022 Feb; 54(2): 102208.
3. Viana M, Khaliq F, Zecca C, et al. Poor patient awareness and frequent misdiagnosis of migraine: findings from a large transcontinental cohort. *Eur J Neurol.* 2020 Mar; 27(3): 536–41.

4. Lipton RB, Fanning KM, Serrano D, et al. Ineffective acute treatment of episodic migraine is associated with new-onset chronic migraine. *Neurology*. 2015 Feb 17; 84(7): 688–95.
5. Loder E, Rizzoli P. Pharmacologic Prevention of Migraine: A Narrative Review of the State of the Art in 2018. *Headache*. 2018 Nov; 58 Suppl 3: 218–29.



prim. asist. dr.

ALEKSANDER STEPANOVIĆ

dr. med., specialist splošne medicine

Prim. asist. dr. Aleksander Stepanović je specialist splošne medicine, s posebnim poudarkom na zdravljenju bolečine in paliativni oskrbi. Je direktor *Zdravstvenega doma Škofja Loka*, kjer je zaposlen kot zdravnik družinske medicine. Delno je zaposlen tudi na *Medicinski fakulteti Univerze v Ljubljani*, na Katedri za družinsko medicino, kjer deluje kot predavatelj in član izpitnih komisij za študente in specializante družinske medicine.

Je predsednik *Združenja zdravnikov družinske medicine pri Slovenskem zdravniškem društvu* in nadzornik kakovosti za specializacijo iz družinske medicine pri *Zdravniški zbornici Slovenije*. Aktivno sodeluje pri pripravi smernic in priporočil na *Ministrstvu za zdravje Republike Slovenije* ter je član in bivši predsednik *Razširjenega strokovnega kolegija (RSK) za družinsko medicino* pri Ministrstvu za zdravje RS. Poleg tega je član *Strokovnega sveta za družinsko medicino Združenja zdravnikov družinske medicine* pri SZD ter član upravnega odbora *Zavoda za razvoj družinske medicine* (od leta 2015).

Redno predava na domačih in mednarodnih srečanjih zdravnikov družinske medicine ter je avtor ali soavtor številnih člankov v uglednih domačih in mednarodnih strokovnih revijah.



Vloga in kompetence družinskega zdravnika pri obravnavi bolnikov z migreno. Kdaj se posvetovati?



Prepoznavna migrene

- Prepoznavna migrene temelji na anamnezi in klinični sliki, slikovne preiskave običajno niso potrebne
- Ker nimamo zanesljivih biomarkerjev, s katerimi bi migreno potrdili ali ovrgli, je diagnoza včasih zahtevna

Aguilar-Shea AL, et al. Aten Primaria. 2022 Feb;54(2):102208

DIAGNOZA MIGRENE



Zdravniki družinske medicine v Sloveniji so se do sedaj redko sami odločali za uvedbo preventivnega zdravljenja migrene



- Pomanjkanje izkušenj.
- Številna možna zdravila z (včasih zapleteno) shemo uvajanja in odmerjanja, neželenimi učinki in relativno slabo učinkovitostjo.
- Omogočiti je potrebno dovolj dolgo obdobje za uvajanje zdravila, pacienti v tem času pogosto postanejo nestrpni in želijo obravnavo pri kliničnem specialistu.
- Zdravnik, ki ni povsem suveren v zdravljenju, nezadovoljen bolnik, veliko število posvetov zaradi titracije in slabo učinkovita zdravila, ki jih je potrebno pogosto menjati, so dobro tlakovana pot do neuspeha.

3



Zakaj se vseeno splača poskusiti?



- Hitrejše olajšanje težav
- Boljši terapevtski odnos
- Manj napotitev
- V primeru neuspeha prej dobi nova, učinkovitejša zdravila

Potrebno je pridobiti izkušnje!

4



Orodja za pomoč pri povezovanju z nevrologi

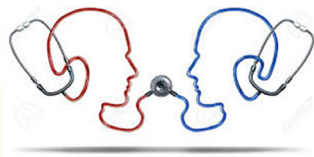


Vzpostaviti boljšo komunikacijo med zdravniki družinske medicine in
zdravniki kliničnimi specialisti

Zmanjšati število napotitev na sekundarni nivo

Vzpostaviti varno izmenjavo pacientovih podatkov

- ePosvet
- MigrenaFon



5

KLINIČNI PRIMER – POGOSTA EPIZODNA MIGRENA (2–3× TEDENSKO) Z IN BREZ VIDNE IN SENZORIČNE AVRE



Maša Premzl

UVOD

Migreno glede na pogostost napadov delimo na **epizodno** in **kronično obliko**. Epizodna migrena je najpogostejša, vendar pri visoki frekvenci predstavlja pomembno tveganje za prehod v kronično migreno (1).

Predstavljamo primer 32-letne ženske z visoko frekventno epizodno migreno z in brez avre ter razpravljamo o klinični sliki, hormonskih vplivih in psihosocialnih dejavnikih.

KLINIČNI PRIMER

Bolnica, 32-letna desnična administrativna delavka, navaja občasne glavobole že od srednje šole. Ti so bili redki, blagi in jih je uspešno lajšala z analgetiki. V zadnjih letih se glavoboli stopnjujejo – sprva v času menstruacije, v zadnjem polletju pa se pojavljajo **dva- do trikrat tedensko**.

Bolečina je **pulzirajoča**, lokalizirana **desno temporalno in retroorbitalno**, traja **4–12 ur** ter jo spremljajo **slabost, fotofobija in fonofobija**. Približno tretjina napadov je povezana z avro – **vidno** (cikcak linije, zoženje vidnega polja) ali **senzorično** (mravljinca v levi roki ali po obrazu), redkeje kombinirano. Avre trajajo **20–40 minut**, nato sledi tipičen glavobol. Glavoboli se redno pojavljajo tudi med menstruacijo.

Napadi pomembno vplivajo na kakovost bolničnega življenja. Pogosto ni sposobna opravljati gospodinjskih opravil in se zaradi strahu pred novim napadom izogiba družabnim stikom, kar vodi v **socialno izolacijo**.

RAZPRAVA

Klinična slika ustreza **visoko frekventni epizodni migreni** z in brez avre. Po ICHD-3 (International Classification of Headache Disorders, 3. izdaja, 2018) migrena z avro in brez avre nista ločeni bolezni, temveč dve podvrsti iste osnovne nevrološke motnje – migrene (2).

Variabilnost avre je pogost pojav, ki ga pojasnujemo z različno širitvijo **kortikalne depresije širjenja** v možganski skorji. Ko ta zajame **okcipitalno področje**, nastopijo vidne motnje, ob širjenju v **parietalne regije** pa senzorični simptomi. Obsežnejše vključevanje več področij povzroči **kombinirane oblike**

avre (3). Pri bolnici se avra pojavlja intermitentno, kar je skladno s spremenljivim pragom za sprožitev kortikalne depresije širjenja v skorji.

Hormonski vplivi imajo pomembno vlogo pri migreni. Estrogen vpliva na vzdražnost korteksa in sproščanje nevrotransmiterjev. Padec estrogena v lutealni fazi ciklusa in med menstruacijo dokazano sproži **napade migrene brez avre**, medtem ko so **napadi z avro** pogostejši v **ovulacijski fazi**, ko visoke koncentracije estrogena povečajo kortikalno vzdražnost. Takšen hormonski vzorec ustreza opažanjem pri obravnavani bolnici (4).

Psihosocialni dejavniki pomembno prispevajo k bremenu bolezni. Bolniki z migreno pogosto razvijejo **izogibajoče vedenje**, **anksioznost** in **perfekcionistične vzorce**. Pridružene anksiozne in depresivne motnje so pogoste in dodatno vplivajo na kakovost življenja (5).

Celostni pristop k zdravljenju vključuje **farmakološko zdravljenje akutnih napadov** ter **uvvedbo preventivne terapije**. CGRP modulatorji so pomembno prispevali k zmanjšanju bremena bolezni. Pomembna je tudi **psihološka podpora**, zlasti **kognitivno-vedenjske tehnike** in **strategije obvladovanja stresa**.

Multidisciplinarna obravnava dokazano zmanjša pogostost napadov in izboljša kakovost življenja bolnikov z migreno.

Ključne besede: avra, CGRP, epizodna migrena, estrogen, psihosocialni dejavniki.

LITERATURA

1. Burch RC, Buse DC, Lipton RB. *Migraine: Epidemiology, burden, and comorbidity. Neurol Clin.* 2019; 37(4): 631–49.
2. *Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS). The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. Cephalalgia.* 2018; 38(1): 1–211.
3. Thomsen LL, Al-Karaghali MA-M, Asghar MS, et al. *Clinical features of migraine with aura: a REFORM study. J Headache Pain.* 2024; 25(1): 22.
4. Al-Hassany L, Buse DC, Lipton RB. *Hormonal influence on migraine: mechanisms and treatment perspectives. J Headache Pain.* 2023; 24(1): 115.
5. Raudenská J, Macko T, Vodičková Š, et al. *Anxiety disorders, anxious symptomatology and related behaviors associated with migraine: A narrative review of prevalence and impact. Current Pain and Headache Reports.* 2025; 29: Article 40.



MAŠA PREMZL

dr. med., specialistka nevrologije

Maša Premzl, dr. med., je *specialistka nevrologije*, zaposlena na Kliničnem oddelku za vaskularno nevrologijo in intenzivno nevrološko terapijo (KOVNINT) Nevrološke klinike UKC Ljubljana ter v Splošni bolnišnici Šempeter pri Novi Gorici. Primarno se ukvarja z *žilno nevrologijo*, obenem pa deluje tudi v *Ambulanti za preventivo primarnih glavobolov (APPG)*, kjer obravnava in zdravi bolnike s primarnimi glavoboli.



Klinični primer 1: Zgodba A.P.



- 32-letna administrativna delavka
- brez znanih kroničnih bolezni
- brez redne terapije
- napotna diagnoza: glavobol (R51)
- stopnja nujnosti: ZH
- ključne najdbe pri kliničnem pregledu: normalen nevrološki status
- opravljene diagnostične preiskave: MR glave MR vratne hrbtenice bp
- zdravila: Analgin 500 mg, Lekadol 1000 mg, Xanax 0,25 mg

2



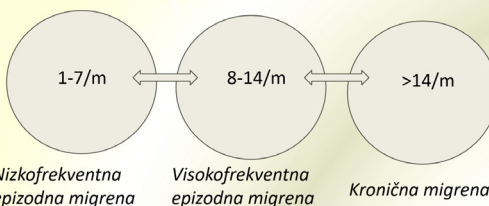
Sedanja težava: GLAVOBOL



POVZETEK

- 10 glavobolnih dni / mesec
- utrujenost, bolečine v vratu pred glavobolom
- unilateralna pulzirajoča bolečina
- fotofobija, fonofobija, bruhanje
- vidna, senzorična in jezikovno-govorna avra
- utrujenost, kognitivna megla po glavobolu
- glavobol povezan z menstruacijo, s spuščanjem obrokov, higieno spanja
- slab učinek analgetikov
- razpoloženska motnja

6



Dejavniki tveganja za prehod v kronično migreno: spol (ženske), veliko število napadov, pridružena razpoloženska simptomatika, neurejeno socialno okolje, MOH

Zaščitni dejavniki za prehod v kronično migreno: učinkovito zdravljenje akutnih napadov, preventivna terapija, telesna dejavnost

Banerjee A, Dastidar AN, Evans S, Jenkins B, Macpherson P, Sommer K. Practical insights on the Identification and Management of Patients with Chronic Migraine: Part 4: Therapy. 2022;11:447-457. doi:10.1007/s40122-022-00387-5

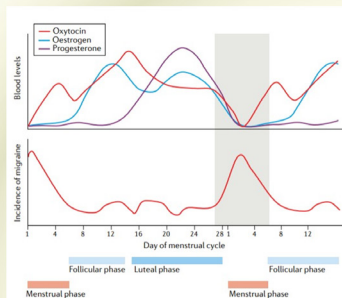
8



Migrena in spolni hormoni



- **Pri migreni brez avre** padec estrogena v pozni lutealni fazi znižuje prag za napad, višje ravni estrogena so praviloma zaščitne.
- **Pri migreni z avro** je tveganje napadov večje v stanjih z visokim estrogenom.



Nappi RE, Capraci A, Granella F, Alfaro G. Role of estrogens in menstrual migraine. *Frontiers in Endocrinology*. 2022;13:874971. doi:10.3389/fendo.2022.874971.

9



Migrena in razpoloženske motnje



- Anksiozna motnja se pri bolnikih z migreno pojavi v **25-75% (generalizirana anksiozna motnja, OCD, panična motnja, fobije), depresija v 20-60%**
- Večje tveganje je pri **kronični in visoko-frekventni epizodični migreni**, pri hujši bolečini po VAS
- Spremembe na nivoju nevrottransmiterjev (disfunkcija serotonergičnega sistema, GABA receptorjev), hormoni in HPA os, nevolimbična disfunkcija, skupno genetsko ozadje, ...
- Vodi v povečan strah pred glavobolom in povečano zlorabo analgetikov
- Zmanjšana kvaliteta življenja, večja invalidnost, slabši izhod zdravljenja
- VKT, farmakoterapija (SSRI, TCA)

Raudonkš, I., Mackis, T., Voldičková, S., Buse, D. C., & Iadecola, A. (2025). Anxiety disorders, anxious symptomatology and related behaviors associated with migraine: A narrative review of prevalence and impact. *Current Pain and Headache Reports*, 29, Article 40.

Dreier, Thomas, et al. "Understanding the Nature of Psychiatric Comorbidity in Migraine: A Systematic Review Focused on Interactions and Treatment Implications." *The Journal of Headache and Pain*, vol. 21, no. 1, 2020, pp. 1-14.

11



SPOROČILO ZA DOMOV "Take-home message"



- ICHD-3 nam lahko pomaga pri diagnozi migrene
- Migrena z avro in migrena brez avre sta različna fenotipa iste osnovne bolezni
- Pomembno je zgodnje prepoznavanje in zdravljenje migrene, da preprečimo razvoj kronične bolečine
- Migrena je tesno povezana s hormonskim statusom bolnika
- Razpoloženske motnje so pogoste spremljevalke bolnikov z migreno - potrebna je celostna obravnava bolnika

12

KLINIČNI PRIMER – NOVONASTALI GLAVOBOL PRI 55-LETNEM BOLNIKU: MIGRENA ALI SEKUNDARNI GLAVOBOL

Andrej Gubenšek

UVOD

Glavobol je eden najpogostejših razlogov za obisk ambulate osebnega zdravnika, pri čemer ima večina obravnavanih bolnikov enega izmed primarnih glavobolov. Posamezni opozorilni znaki in simptomi (t. i. *znaki rdeče zastavice*) pa zahtevajo posebno pozornost, skrbno oceno in dodatne diagnostične postopke zaradi možnosti sekundarnih glavobolov.

Namen prispevka je spodbuditi kritično razmišljanje na primeru 55-letnega bolnika z novonastalim glavobolom z vidika razlikovanja med primarnim glavobolom, kot je migrena, in sekundarnimi glavoboli, ki so posledica strukturnih ali sistemskih bolezni.

OPIS KLINIČNEGA PRIMERA

Gre za 55-letnega desničarja, zaposlenega kot knjižničar, pri katerem so se glavoboli prvič pojavili dva meseca pred prvim obiskom osebnega zdravnika. Glavoboli so lokalizirani v področju čela in okoli oči, so močne intenzitete in jih spremlja neprijetna slabost brez bruhanja. Pojavljajo se do dvakrat tedensko. Uporabljeni analgetiki (paracetamol, metamizol, kombinirani praški) glavobol občasno prekinijo, večinoma pa ga le blago omilijo. Bolečina pogosto povzroči celodnevno odsotnost z dela, saj že manjša telesna aktivnost glavobol poslabša. Posebnih sprožilnih dejavnikov bolnik ne opaža, glavobol tudi ni odvisen od položaja telesa.

Bolnik že več kot 30 let kadi približno en zavoček cigaret dnevno, zdravi pa se tudi zaradi arterijske hipertenzije, ki je dokaj dobro urejena. Družinska anamneza za glavobole je negativna. Ob pregledu osebnega zdravnika posebnosti niso bile ugotovljene – nevroloških izpadov ali motenj vida ni bilo. Na magnetnoresonančnem (MR) slikanju glave so bile vidne hiperintenzivne spremembe bele možganovine.

VPRAŠANJA ZA RAZPRAVO

- Ali gre pri bolniku za primarni ali sekundarni glavobol?
- Ali je s strani osebnega zdravnika potrebna dodatna slikovna diagnostika?

DIFERENCIALNA DIAGNOZA

Bolnikovi glavoboli so epizodični, močni, trajajo do 24 ur, spremlja jih slabost in se poslabšajo ob dnevni aktivnosti, kar kaže na značilnosti migrenskih glavobolov brez avre. Diagnoza migrene je ob upoštevanju kriterijev Mednarodnega združenja za glavobol klinična (1).

Začetek migrenskih glavobolov praviloma sega v mlajša leta, zato je pojav po petdesetem letu, kot pri opisanem bolniku, netipičen. Dodatno sta prisotna dejavnika tveganja – kajenje in arterijska hipertenzija. Zaradi navedenega je treba izključiti sekundarne vzroke glavobola.

PREPOZNAVANJE OPOZORILNIH SIMPTOMOV IN ZNAKOV (ZNAKI RDEČE ZASTAVICE)

Pri opredelitvi glavobolov je v določenih primerih potrebna dodatna previdnost, zlasti ob pridruženih simptomih, znakih ali drugih značilnostih, ki kažejo na možnost sekundarnega vzroka glavobola. Ti opozorilni znaki, t. i. *znaki rdeče zastavice*, so prikazani v tabeli 1.

Tabela 1. Znaki rdeče zastavice

Simptom ali znak	Možen sekundarni glavobol
1. Sistemske simptome (npr. vročina)	Glavobol ob okužbi ali nevaskularni intrakranialni motnji
2. Anamneza tumorjev	Možganski tumor, metastaze
3. Nevrološki izpad (tudi zmanjšana zavest)	Vaskularna ali nevaskularna intrakranialna motnja, absces, okužba
4. Nenaden nastanek glavobola	Subarahnoidna krvavitev, druge kranialne in vaskularne motnje
5. Pojav glavobola po 50. letu	Velikocelični arteritis, druge kranialne in cervikalne vaskularne motnje, neoplazme
6. Sprememba vrste ali značaja glavobola	Neoplazma, vaskularna ali nevaskularna intrakranialna motnja
7. Pozicijski glavobol	Intrakranialna hipotenzija ali hipertenzija
8. Glavobol, sprožen s kihanjem, kašljanjem ali telesno vadbo	Malformacije posteriorne fose, Chiarijeva malformacija
9. Edem papile	Neoplazma ali nevaskularna intrakranialna motnja, intrakranialna hipertenzija
10. Stopnjujoč se ali netipičen glavobol	Neoplazma ali nevaskularna intrakranialna motnja
11. Nastanek v nosečnosti ali po porodu	Kranialne in cervikalne vaskularne motnje, postepiduralna anestezija, preeklampsija, tromboza venskih sinusov
12. Boleče oko z avtonomnimi znaki	Patologija posteriorne fose, kavernoznega sinusa ali hipofize; oftalmološki vzroki; Tolosa-Huntov sindrom
13. Začetek po poškodbi glave	Posttravmatski glavobol, subduralni hematomi
14. Bolezni imunskega sistema (npr. HIV)	Oportunistične okužbe
15. Prekomerna raba analgetikov ali novo uvedeno zdravilo	Glavobol zaradi prekomerne rabe zdravil ali neželenih učinkov zdravil

Posamezen simptom ali znak se lahko pojavi pri različnih sekundarnih vzrokih, navedenih v isti vrstici (povzeto po [2]).

Pri obravnavanem bolniku je najpomembnejši znak novonastali glavobol po petdesetem letu starosti. Študije kažejo, da se sekundarni vzroki pojavljajo pri približno 16 % oseb, starejših od 65 let, pri čemer so najpogostejši vzrok okužbe. Nevarni sekundarni vzroki, kot so možganska kap, velikocelični arteritis in druge bolezni, so pri starejših kar desetkrat pogostejši kot pri mlajših (2).

SLIKOVNA DIAGNOSTIKA

Diagnoza migrene je klinična, zato slikovne preiskave ob izpolnjenih diagnostičnih kriterijih praviloma niso potrebne. Pri bolniku z novonastalimi glavoboli v zrelejši starosti pa je slikovna diagnostika nujna za izključitev možnih sekundarnih vzrokov. Ameriško združenje radiologov priporoča bodisi CT glave bodisi MR glave, pri čemer trenutno ni dokazov, ki bi favorizirali eno metodo pred drugo (3). V opisanem primeru MR glave ni razkril sekundarnih strukturnih vzrokov glavobola.

SKLEP

Pri starejših bolnikih z novonastalimi glavoboli je treba vedno razmisliti o možnih sekundarnih vzrokih, zato je potrebna dodatna slikovna diagnostika (CT ali MR glave). Ob izključitvi teh vzrokov lahko diagnozo primarnega glavobola postavimo na podlagi kliničnih kriterijev.

Ključne besede: glavobol, magnetna resonanca glave (MR glave), migrena, opozorilni simptomi in znaki, sekundarni glavobol.

LITERATURA

1. *Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS) The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. Cephalalgia. 2018 Jan; 38(1): 1–211.*
2. *Do TP, Remmers A, Schytz HW, et al. Red and orange flags for secondary headaches in clinical practice: SNNOOP10 list. Neurology. 2019 Jan 15; 92(3): 134– 44.*
3. *Expert Panel on Neurologic Imaging; Whitehead MT, Cardenas AM, Corey AS, et al. ACR Appropriateness Criteria® Headache. J Am Coll Radiol. 2019 Nov; 16(11S): S364–S77.*



ANDREJ GUBENŠEK

dr. med., specialist nevrologije

Andrej Gubenšek, dr. med., je po zaključku študija na *Medicinski fakulteti v Ljubljani* leta 2011 svojo poklicno pot posvetil kliničnemu delu ter leta 2019 zaključil specializacijo iz nevrologije. Dodatno se je strokovno izpopolnjeval s polletnim podiplomskim izobraževanjem na *University College London* s področja klinične nevrologije, ki je vključevalo tudi praktično delo v priznani Nacionalni bolnišnici za nevrologijo in nevrokirurgijo *Queen Square* v Londonu.

Svoje strokovno znanje redno nadgrajuje na domačih in mednarodnih kongresih s področij možganske kapi, glavobolov, demielinizacijskih bolezni (npr. multiple skleroze), nevrodegenerativnih bolezni, motenj gibanja, epilepsije in drugih. Za zdravniške kolege pripravlja izobraževalna predavanja, predvsem na področjih glavobolov in multiple skleroze.

Kot nevrolog je zaposlen v *Splošni bolnišnici Celje*, kjer deluje na širokem področju splošne nevrologije ter obravnava tako hospitalne kot ambulantne bolnike. Vodi ambulanto za bolnike z glavoboli in opravlja nevrosonološke (UZ) preglede vratnih arterij. Od oktobra 2021 redno sodeluje tudi z MD Medicino.

Pri svojem delu stremi k visoki strokovnosti in celostni obravnavi bolnika, obenem pa mu veliko pomenijo korektni medosebni odnosi v delovnem okolju. Rad sprejema tudi dodatne strokovne izzive.



Migrena ali sekundarni Glavobol? 55-letni desnični knjižničar



- nov začetek močnega glavobolov v zadnjih dveh mesecih,
- frekvenca glavobola: 1–2× tedensko,
- analgetiki (paracetamol, metamizol, kombinirani praški), redko prekinejo, večinoma blago omilijo bolečino
- spremljajoči simptomi: slabost.

Anamneza:

- hipertenzija, kadilec.
- NMP: nevrološki status brez posebnosti.



2



Razprava



- Diagnoza?

Primarni glavobol:

- migrena
- tenziski glavobol

Sekundarni glavobol

- Dodatna diagnostika?

3



Migrena: diagnostični kriteriji



- A) Vsaj 5 napadov, ki ustrezajo kriterijem B-D
- B) Napad traja od 4-72 ur (nezdravljen ali neuspešno zdravljen)
- C) Glavobol ima vsaj 2 značilnosti od štirih:
 - Enostranski
 - Utripajoč
 - Zmeren do hud
 - Poslabša se ob dnevni telesni aktivnosti
- D) Med glavobolom je prisoten vsaj en simptom od naštetih:
 - Slabost in/ali bruhanje
 - Fotofobija in fonofobija

1.

Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS) The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. Cephalalgia. 2018 Jan

4



Razprava-prepoznavanje rdečih zastav



- Sistemske simptome, kot je vročina
- Nevrološki izpad (tudi zmanjšana zavest)
- Nenaden nastanek glavobola
- Pojav glavobola pri starejšem
- Sprememba vrste glavobola ali nenaden nov glavobol
- Glavobol sprožen s kihanjem, kašljanjem ali telovadbo
- Anamneza tumorjev
- Edem papile
- Stopnjujoč glavobol ali netipičen napad
- Nastanek v nosečnosti ali poporodni dobi
- Boleča oko z avtonomnimi znaki
- Začetek po poškodbi glave
- Pozicijski glavobol

Do TP, Remmers A, Schytz HW, Schankin C et al. Red and orange flags for secondary headaches in clinical practice: Neurology. 2019

5



Razprava: vloga osebnega zdravnika



- Anamneza in nevrološki pregled, upoštevanje diagnostične kriterije¹
- Nejasna diagnoza²
- Pretirana ali neučinkovita uporaba akutnih protibolečinskih zdravil²
- Pogosti glavoboli²
- Opozorilni znaki²

1. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS). Cephalalgia 2018;38:1–211.

2. Randolph W. Evans Diagnostic Testing For Headache 2001

6



POVZETEK

Cilj akutnega (abortivnega) zdravljenja migrene je hitro in učinkovito lajšanje simptomov ter povrnitev bolnikove funkcionalnosti. Zdravljenje je individualno in odvisno od intenzivnosti napada, spremljajočih simptomov, pridruženih bolezni in odziva na terapijo. Pri blagih napadih zadostujejo enostavni analgetiki, pri zmernih do hudih pa specifična protimigrenska zdravila – triptani. V zadnjem desetletju so terapevtske možnosti razširili antagonisti CGRP receptorjev (gepanti) in agonisti 5-HT_{1F} receptorjev (ditani), ki predstavljajo varnejšo alternativo bolnikom s kardiovaskularnimi omejitvami. Učinkovitost zdravljenja povečata zgodnje zaužitje zdravila in kombinacija z antiemetikom. Pomemben del obravnave predstavljata tudi izobraževanje bolnika in preprečevanje glavobola zaradi čezmerne uporabe zdravil.

UVOD

Migrena je ena najpogostejših nevroloških bolezni, ki pomembno vpliva na kakovost življenja in delovno sposobnost bolnikov. Napad migrene je običajno enostranski, pulzirajoč, zmerne do hude jakosti, pogosto ga spremljajo slabost, bruhanje, fotofobija in fonofobija. Cilj akutnega zdravljenja je prekinitev napada ter zmanjšanje spremljajočih simptomov. Največji učinek terapije dosežemo, če bolnik zdravilo vzame čim prej po začetku glavobola, ko je bolečina še blaga in prebava nemotena. Bolnika je treba naučiti prepoznavati zgodnje znake napada in takrat uporabiti zdravilo v ustreznem odmerku.

CILJ AKUTNEGA ZDRAVLJENJA

Cilj akutnega (abortivnega) zdravljenja migrene je hitro in učinkovito lajšanje simptomov ter povrnitev bolnikove funkcionalnosti. Zdravljenje je individualno in odvisno od intenzivnosti napada, spremljajočih simptomov, pridruženih bolezni in odziva na terapijo. Pri blagih napadih zadostujejo enostavni analgetiki, pri zmernih do hudih pa specifična protimigrenska zdravila – **triptani**. V zadnjem desetletju so terapevtske možnosti razširili **antagonisti CGRP receptorjev (gepanti)** in **agonisti 5-HT_{1F} receptorjev (ditani)**, ki predstavljajo varnejšo alternativo bolnikom s kardiovaskularnimi omejitvami. Učinkovitost zdravljenja povečata zgodnje zaužitje zdravila in kombinacija z antiemetikom. Pomemben del obravnave predstavljata tudi izobraževanje bolnika in preprečevanje glavobola zaradi čezmerne uporabe zdravil.

FARMAKOLOŠKO ZDRAVLJENJE

Blagi do zmerni napadi

Prva izbira so enostavni analgetiki (**paracetamol**, **metamizol**) in **NSAID** (**ibuprofen**, **naproksen**, **diklofenak**). Učinkovitost je največja, če jih bolnik vzame v prvih 30 minutah po začetku glavobola. Naproksen, z daljšim razpolovnim časom, je primeren za dolgotrajnejše napade. Zaradi možnosti gastrointestinalnih težav priporočamo zaščito z zaviralcem protonske črpalke. Kombinacije s kofeinom ali antiemetikom povečajo absorpcijo, vendar povečujejo tveganje za glavobol zaradi čezmerne uporabe zdravil.

Zmerni do hudi napadi

Zdravila prve izbire so **triptani** (agonisti 5-HT_{1B/1D} receptorjev), ki zavirajo sproščanje CGRP in povzročijo selektivno vazokonstrikcijo kranialnih žil. Najbolj uporabljani so **sumatriptan**, **zolmitriptan**, **eletriptan**, **naratriptan** in **frovatriptan**. Zdravilo je treba zaužiti ob začetku glavobola, ne med avro.

Triptani so kontraindicirani pri bolnikih z ishemično srčno ali možgansko boleznijo, nekontrolirano arterijsko hipertenzijo in med nosečnostjo. Kombinacija z NSAID (npr. sumatriptan + naproksen) poveča učinkovitost in zmanjša ponovitve napada.

Pri slabosti in bruhanju priporočamo dodajanje **antiemetika** – metoklopramida ali domperidona – ki pospešita praznjenje želodca in izboljšata absorpcijo zdravil. Metoklopramid ima tudi blag analgetični učinek, vendar lahko povzroči ekstrapiramidne motnje pri mladih ženskah.

Novejša zdravila

Med novejša zdravila sodijo **gepanti** (rimegepant, zavegepant) – antagonisti CGRP receptorjev – in **ditani** (lasmiditan), agonisti 5-HT_{1F} receptorjev. Oba razreda učinkujeta brez vazokonstrikcije, zato sta varna pri bolnikih s kardiovaskularnimi boleznimi.

- Rimegepant: orodisperzibilna tableta 75 mg
- Zavegepant: nosno pršilo 10 mg
- Ditani: povzročajo omotico in zaspanost; po zaužitju vsaj 8 ur ne smemo voziti motornih vozil.

POSEBNE SKUPINE BOLNIKOV

- **Nosečnost:** izogibamo se večini specifičnih zdravil; najvarnejši sta paracetamol in po potrebi metoklopramid. NSAID so dovoljeni le v prvem in drugem trimesečju, triptani le izjemoma po presoji specialista.
- **Otroci in mladostniki:** ibuprofen (10 mg/kg), paracetamol (15 mg/kg), sumatriptan v nosnem pršilu pri starejših od 12 let.
- **Starejši bolniki:** previdnost pri triptanih zaradi možne ateroskleroze; primernejši so NSAID ali gepanti.

KLINIČNI PRIMER

45-letna zaposlena ženska z epizodično migreno je imela 3–4 napade mesečno. Sprva je jemala ibuprofen brez zadostnega učinka, nato sumatriptan 50 mg s sprva dobrim učinkom, ki pa po pol leta uporabe ni več zadostoval. Uvedli smo **rimegepant 75 mg**, ki ga bolnica uporablja približno štirikrat mesečno in dobro prenaša. Z vodenjem dnevnika glavobolov je prepoznala sprožilce (neredno spanje, dehidracija) in dosegla boljšo kontrolo bolezni.

ZAKLJUČEK

Akutno zdravljenje migrene mora biti hitro, ciljno usmerjeno in prilagojeno posameznemu bolniku. Uspeh temelji na zgodnji uporabi zdravila, pravilni izbiri učinkovine in sodelovanju bolnika. Nova zdravila, kot so **gepanti in ditani**, predstavljajo pomemben napredek, saj omogočajo varno in učinkovito zdravljenje tudi pri bolnikih, ki ne prenašajo triptanov. S celovito edukacijo in individualiziranim pristopom lahko zmanjšamo breme bolezni in preprečimo kronifikacijo migrene.

Ključne besede: akutno zdravljenje migrene, antiemetiki, CGRP antagonisti, ditani, gepanti, glavobol zaradi čezmerne uporabe zdravil, triptani.

LITERATURA

1. Ashina M, Buse DC, Ashina H, et al. *Migraine: integrated approaches to clinical management and emerging treatments*. *Lancet*. 2021; 397(10283): 1505–18.
2. Puledra F, Sacco S, Diener HC, et al. *International Headache Society global practice recommendations for the acute pharmacological treatment of migraine*. *Cephalalgia*. 2024; 44(8): 3331024241252666.
3. Ornello R, Caponnetto V, Ahmed F, et al. *Evidence-based guidelines for the pharmacological treatment of migraine*. *Cephalalgia*. 2025; 45(4): 3331024251321500.
4. Robbins MS. *Diagnosis and Management of Headache: A Review*. *JAMA*. 2021; 325(18): 1874–85.



doc. dr.

SENTA FROL

dr. med., specialistka nevrologije

Doc. dr. Senta Frol je rojena 20. 2. 1978 v Ljubljani, Slovenija. Leta 2002 je zaključila študij in *diplomirala na Medicinski fakulteti Univerze v Ljubljani* ter prejela *nagrado* za odličnega študenta. Leta 2010 je zaključila *specializacijo iz nevrologije* in od takrat dalje zaposlena kot nevrologinja na Kliničnem oddelku za žilno nevrologijo Univerzitetnega kliničnega centra Ljubljana. Leta 2015 zaključila *magistrski študij* z nalogo »Uporaba novih peroralnih antikoagulantov pri bolnikih z ishemično možgansko kapjo ali prehodnim ishemičnim napadom«. Leta 2021 zaključila *doktorski študij z disertacijo* »Vpliv dejavnikov na pojav in izid možganske kapi pri bolnikih, zdravljenih z neposrednimi peroralnimi antikoagulanti«. Od leta 2012 sodeluje tudi kot *asistentka za nevrologijo* na Medicinski fakulteti v Ljubljani. Oktobra 2022 je postala *docentka za nevrologijo*. Leta 2023 je postala *član katedre za nevrologijo* na Medicinski fakulteti v Ljubljani.

V času svoje kariere je imela in ima predavanja tako v tujini kot v Sloveniji.

Pubmed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=Frol+s#>



Akutno zdravljenje migrenske epizode



Zdravljenje migrene zajema dve ključni komponenti:

- **akutno simptomatsko** (abortivno) zdravljenje migrenskih napadov in
- **preventivno zdravljenje**, ki je indicirano pri pogostih, težko obvladljivih napadih, ali kadar bolezen pomembno zmanjšuje kakovost življenja.



Cilji akutnega zdravljenja



- Hitro lajšanje simptomov
- Povrnitev funkcionalnosti bolnika
- Preprečitev napredovanja napada
- Zmanjšanje ponavljanja glavobola in razvoja glavobola zaradi prekomerne uporabe zdravil



- Izбира zdravila je odvisna od **intenzivnosti glavobola**:
 - **Blage migrenske napade** (trajanje nekaj ur, ohranjena zmogljivost za vsakodnevne dejavnosti) zdravimo z **enostavnimi analgetiki**, kot so *paracetamol, metamizol ali nesteroidna protivnetna zdravila* (angl. non-steroidal antiinflammatory drugs, NSAID) – na primer ibuprofen, naproksen, diklofenak ali acetylsalicylic acid.
 - **Zmerni do hudi napadi** (trajanje več ur do dni, bolnik je funkcionalno omejen) zahtevajo uporabo **specifičnih protimigrenskih zdravil**, predvsem **triptanov** (npr. sumatriptan, zolmitriptan, eletriptan, frovatriptan, naratriptan), ki jih je treba zaužiti čim prej po začetku glavobola.



Praktični nasveti za bolnike



- Zdravilo vzeti ob začetku glavobola
- Ne čakati na hudo bolečino
- Voditi dnevnik napadov
- Prepoznati sprožilce



Zgodnje zdravljenje = boljši izid



Dokazi kažejo, da zgodnja uporaba triptanov ali gepantov močno poveča učinkovitost in skrajša trajanje napada.



Zaključek



- Akutno zdravljenje mora biti hitro, ciljno in individualizirano.
- Nova zdravila (gepanti, ditani) razširjajo možnosti.
- Ključ: edukacija, sodelovanje bolnika, preprečevanje glavobola zaradi prekomerne uporabe zdravil.

UVOD

Migrena je kompleksna nevrološka motnja z raznolikimi patofiziološkimi mehanizmi, ki vključujejo vaskularne, nevronske in vnetne poti. Ženske so trikrat pogostejše prizadete kot moški. Cilj preventivnega zdravljenja je zmanjšati pogostost, intenzivnost in trajanje migrenskih napadov. Zdravljenje je indicirano pri bolnikih s pogostimi (štiri ali več mesečnih migrenskih dni) ali onesposablajočimi napadi (dva ali več mesečnih migrenskih dni).

V preteklosti so bila temelj preventivnega zdravljenja migrene nespecifična oziroma netarčna zdravila, kot so antihipertenzivi, antiepileptiki in antidepresivi. Njihova učinkovitost je bila omejena, prenosljivost slaba, neželeni učinki pa pogosti.

Moderna zdravila delujejo tarčno na peptid, povezan z genom za kalcitonin (CGRP). Sem spadajo monoklonska protitelesa proti CGRP, antagonist receptorjev CGRP z majhnimi molekulami (gepanti) in onabotulinumtoksin A. Kljub temu 30–40 % bolnikov ne doseže ustreznega učinka s posameznimi profilaktičnimi zdravili. Za izboljšanje učinkovitosti zdravljenja se zato raziskuje racionalna politerapija, ki združuje zdravila z dopolnjujočimi se mehanizmi delovanja.

Pellesi in sod. (2024) so pregledali trenutne dokaze o kombiniranju zdravil pri preprečevanju migrene. Določeni bolniki se ne odzovejo zadovoljivo na monoterapijo, zato se tradicionalna peroralna zdravila pogosto kombinirajo s terapijami, ki delujejo proti CGRP ligandu ali CGRP receptorju. Najpogostejše gre za kombiniranje z monoklonskimi protitelesi (mAbs), onabotulinumtoksinom A (BoNT-A) in gepanti. Čeprav je področje obetavno, še vedno primanjkuje velikih randomiziranih kontroliranih študij in uveljavljenih kliničnih smernic za racionalno kombinirano terapijo (1).

TRADICIONALNA (NE-CGRP) PREVENTIVNA ZDRAVLJENJA

Med tradicionalna (ne-CGRP) preventivna zdravljenja spadajo:

- **Beta-blokatorji** (propranolol, metoprolol), ki so priporočeni v smernicah in imajo trdne dokaze za učinkovitost. Delujejo prek zaviranja dušikovega oksida, modulacije serotonina ter zmanjšanja centralne senzibilizacije.
- **Blokatorji receptorjev angiotenzina II** (npr. kandesartan) in **zaviralci angiotenzinske konvertaze (ACE-zaviralci)** (npr. lisinopril) so alternativne možnosti s primerljivo učinkovitostjo in dobro prenosljivostjo.
- **Topiramat in natrijev valproat** imata močne dokaze učinkovitosti iz randomiziranih kontroliranih študij (RCT). Modulirata nevronske vzdražnost

prek vpliva na natrijeve in kalcijeve kanale ter GABAergično signalizacijo ter lahko posredno zavirata sproščanje CGRP. Neželeni učinki (npr. kognitivna okvara, izguba telesne teže, teratogenost) omejujejo njuno dolgotrajno uporabo, zlasti pri ženskah v rodni dobi.

- **Druga antiepileptična zdravila** – gabapentin, lamotrigin, pregabalin itd. – nimajo zadostnih dokazov o učinkovitosti.
- **Amitriptilin**, triciklični antidepresiv, je učinkovit, vendar ima neželene učinke zaradi sedativnih in antiholinergičnih lastnosti.
- **Selektivni zaviralci ponovnega privzema serotonina in noradrenalina** (venlafaksin, duloksetin) izkazujejo primerljivo učinkovitost, predvsem pri bolnikih s komorbidno depresijo ali povečano občutljivostjo za bolečino (1).

PREVENTIVNO TARČNO ZDRAVLJENJE MIGRENE PREKO CGRP RECEPTORJA ALI PEPTIDA

Onabotulinumtoksin A (BoNT-A)

BoNT-A deluje tako, da zavira sproščanje nevrotransmiterjev in CGRP iz končičev trigeminalnega živca ter zmanjšuje periferno senzibilizacijo. Odobren je za preprečevanje kronične migrene. V zaporednih ciklih zdravljenja se učinek še poveča, neželeni učinki pa so običajno blagi (npr. prehodna šibkost vratu, lokalna bolečina). BoNT-A kaže minimalne interakcije z drugimi zdravili in se pogosto uporablja v kombinaciji z drugimi oblikami zdravljenja.

Monoklonska protitelesa proti CGRP (mPt)

Trenutno so na voljo štiri protitelesa: erenumab (deluje na receptor CGRP), fremanezumab, galkanezumab in eptinezumab (delujejo na CGRP ligand). Vsa kažejo podobno učinkovitost in varnost, z mesečnim ali četrtletnim odmerjanjem ter odlično prenosljivostjo. V neposrednih primerjalnih študijah je bil erenumab učinkovitejši in bolje prenosljiv kot topiramat. Najpogostejši neželeni učinki so: bolečina na mestu injekcije, zaprtje in blagi simptomi zgornjih dihal.

Gepanti

Gepanti so majhne molekule antagonistov receptorja CGRP (rimegepant, atogepant) – so peroralna zdravila, ki blokirajo signalizacijo CGRP. Rimegepant je odobren za akutno in preventivno uporabo, atogepant pa za preventivno zdravljenje. Pogosti neželeni učinki so slabost, utrujenost in zaprtje (1).

Izbor najučinkovitejšega in najboljše prenosljivega zdravila ostaja izziv. Vijay s sod. (2024) so v sistematičnem pregledu 74 RCT, v katere je bilo vključenih 32.990 udeležencev, primerjali učinkovitost in varnost tradicionalnih oralnih

preventivnih zdravil ter novih tarčnih CGRP zdravil. Rezultati so pokazali, da so mPt (erenumab, fremanezumab, galkanezumab, eptinezumab) in gepanti (atogepant, rimegepant) najučinkovitejši in najvarnejši. Tolerabilnost je bila primerljiva s placebom, delež prekinitev zdravljenja in pojav neželenih učinkov pa zelo nizek.

Med tradicionalnimi zdravili so topiramat, propranolol in valproat pokazali zmerno učinkovitost, medtem ko sta bila amitriptilin in flunarizin manj učinkovita ter slabše prenosljiva zaradi sedativnega učinka in povečanja telesne mase. Onabotulinumtoksin A ima dokazan učinek pri kronični migreni z minimalnimi lokalnimi stranskimi učinki. Največ prekinitev zdravljenja je bilo zabeleženih pri uporabi beta-blokatorjev in tricikličnih antidepresivov zaradi vpliva na utrujenost ter kognitivne oziroma razpoloženske motnje (2).

PREVENTIVNA FARMAKOLOŠKA TERAPIJA MIGRENE – PRIPOROČILA MEDNARODNEGA ZDRUŽENJA ZA GLAVOBOL (IHS – INTERNATIONAL HEADACHE SOCIETY, 2024)

Preventivna terapija se uvede pri bolnikih s štirimi ali več migrenskimi dnevi mesečno, če migrena vpliva na osebno, socialno ali poklicno življenje, če so napadi prepogosti ali če je prisotna pretirana uporaba akutne terapije. Po uvedbi peroralnega zdravila ali mesečnih injekcijskih oblik zdravil se učinkovitost preveri po treh mesecih, pri injekcijskih oblikah z aplikacijo na tri mesece pa po šestih mesecih.

Če je preventivno zdravilo neučinkovito ali ga bolnik ne prenaša, se svetuje zamenjava za zdravilo iz druge farmakološke skupine. Po več neprenosljivih zdravilih se priporoča uporaba onabotulinumtoksina A, anti-CGRP mPt ali gepantov, kjer je dokazana učinkovitost tudi po neuspešnih predhodnih terapijah.

Kombinirana terapija z dvema preventivnima zdraviloma se priporoča pri bolnikih, pri katerih monoterapija ne zadostuje, ali kadar kombinacija pripomore k obvladovanju komorbidnosti (kombinacija anti-CGRP in onabotulinumtoksina A ima zelo malo ali nič stranskih učinkov tudi ob sočasni uporabi peroralnih zdravil).

Učinkovita preventivna terapija naj se nadaljuje vsaj šest mesecev pri peroralnih zdravilih in dvanajst mesecev pri neperoralnih, preden se razmisli o prekinitvi. Pri kronični migreni je priporočeno daljše obdobje zdravljenja. Odločitev o ukinitvi je smiselna, če ima bolnik manj kot štiri migrenske dni mesečno (MMD) vsaj tri zaporedne mesece ali če izrazi zadovoljstvo z zmanjšanjem bremena migrene.

Zadovoljstvo s preventivno terapijo se ocenjuje glede na enega ali več kriterijev: ≥ 50 -odstotno zmanjšanje MMD ali jakosti napadov, klinično

pomembno izboljšanje splošnega počutja ter izboljšanje rezultatov testov HIT-6 in MIDAS. Pri kronični migreni je lahko zadovoljiv že ≥ 30 -odstotni upad MMD ali izboljšanje glede jakosti napadov, ob upoštevanju uporabe peroralnih zdravil, onabotulinumtoksina A in anti-CGRP zdravil. Terapijo se v tem primeru podaljša še za najmanj tri mesece.

Po učinkoviti terapiji in njeni ukinitvi naj preteče vsaj en mesec, preden se odloča o ponovni uvedbi profilaktičnega zdravila. Prva linija preventivnega zdravljenja migrene naj bodo tarčna antimigrenska zdravila. Za oralna zdravila se lahko odločimo ob prisotnosti komorbidnosti, kjer lahko kombinacijska terapija deluje ugodno.

Pri kronični migreni se uporabljajo atogepant, erenumab, eptinezumab, fremanezumab, galkanezumab, onabotulinumtoksin A in topiramet. Topiramet se ne predpisuje v nosečnosti ali ženskam v rodni dobi, ki načrtujejo nosečnost.

Če je anti-CGRP mPt neučinkovit, se priporoča prehod na drugo zdravilo iz iste skupine, zlasti pri bolnikih, pri katerih so druge možnosti (zaradi kontraindikacij ali slabe tolerance) omejene. Pri bolnikih, ki se sicer odzivajo na anti-CGRP mPt, vendar ostaja breme migrene veliko, se svetuje kombinacija z oralnim zdravilom ali z onabotulinumtoksinom A pri kronični migreni.

Blokada velikega okcipitalnega živca je dodatna možnost v preventivi migrene, čeprav z omejenimi dokazi učinkovitosti; uporabi se lahko tudi v nosečnosti.

V nosečnosti so priporočene nefarmakološke terapije ali blokade perifernih živcev. Če so te neučinkovite, se lahko uporabi propranolol ali amitriptilin po presoji razmerja med tveganjem in koristjo. Propranolol je treba ukiniti v zadnjem trimesečju. Pri kronični migreni se lahko uporabi onabotulinumtoksin A. Topiramet in valproat imata teratogene učinke. Prav tako se v nosečnosti ne priporoča uporaba kandesartana in lisinopрила. Med dojenjem so prva izbira blokade perifernih živcev, po potrebi pa tudi propranolol, amitriptilin ali onabotulinumtoksin A pri kronični migreni. Anti-CGRP mPt se lahko ponovno uvede dva tedna po porodu.

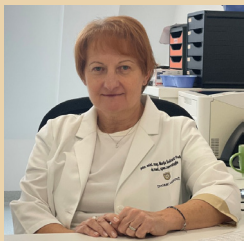
Po 65. letu starosti je treba preveriti komorbidnosti in ustrezno prilagoditi izbor terapije. Potrebna je previdnost pri zgodnjem odkrivanju neželenih učinkov. Anti-CGRP mPt so bili v nekaterih študijah uporabljeni pri starostnikih nad 80 let brez posebnih varnostnih signalov. Onabotulinumtoksin A ostaja varna možnost pri kronični migreni.

Pri migreni s prekomerno uporabo analgetikov je treba najprej ukiniti zdravilo, ki je uporabljano prekomerno, in uvesti preventivno zdravljenje – mPt, topiramet ali onabotulinumtoksin A, ki so se pokazali kot uspešna preventiva pri tej skupini bolnikov. Tisti, ki prekomerno uporabljajo barbiturate ali opioide, potrebujejo hospitalno obravnavo (3).

Ključne besede: CGRP, gepanti, migrena, netarčna zdravila, onabotulinumtoksin A, politerapija, preventivno zdravljenje.

LITERATURA

1. *Pellesi L, Garcia-Azorin D, Rubio-Beltran E, et al. Review. Combining treatments for migraine prophylaxis: the state-of-the-art. The Journal of Headache and Pain. 2024; 25: 214*
2. *Lampl C, MaassenVanDenBrink A, Deligianni CI, et al. The comparative effectiveness of migraine preventive drugs: a systematic review and network meta-analysis. The Journal of Headache and Pain. 2023; 24: 56.*
3. *Pulleda F, Sacco S, Diener HC, et al. Guidelines. International Headache Society Global Practice Recommendations for Preventive Pharmacological Treatment of Migraine. Cephalalgia. 2024; Vol. 44(9): 1–31.*



prim. mag.

MARIJA ŠOŠTARIČ-PODLESNIK

dr. med., specialistka nevrologije

Prim. mag. Marija Šoštarich Podlesnik je diplomirala na *Medicinski fakulteti Univerze v Ljubljani* leta 1993. Specialistični izpit iz nevrologije je opravila leta 2000 v Ljubljani.

Od leta 1995 je bila ves čas zaposlena na *Nevrološkem oddelku Splošne bolnišnice Celje*, kjer je od ustanovitve *Enote za možgansko kap (EMK)* leta 2008 do 2012 vodila EMK. Med letoma 2012 in 2014 je bila zaposlena na *Nevrološki kliniki Univerzitetnega kliničnega centra Ljubljana*, na Kliničnem oddelku za vaskularno nevrologijo, kjer je poglobljala strokovno znanje s področja vaskularne nevrologije.

Z *nevrosonologijo* se subspecialistično ukvarja že 18 let. Tečaj nevrosonologije je opravljala najprej leta 2005 v Ljubljani, dodatno izpopolnjevanje pa leta 2007 v Zagrebu.

Od marca 2014 do aprila 2023 je bila *predstojnica Nevrološkega oddelka SB Celje*. Ves čas je bila glavna mentorica specializantom nevrologije in je bila do leta 2023 habilitirana kot asistentka za področje nevrologije na *Medicinski fakulteti Univerze v Ljubljani (MF UL)*. Leta 2016 je zaključila *znanstveni magistrski študij na področju nevroznanosti* na MF UL.

Sodelovala je v številnih študijah s področja možganske kapi ter redno predava na slovenskih simpozijih o *glavobolu/migreni in možganski kapi*. Leta 2020 je pridobila naziv *primarij*.

Od julija 2023 je kot specialistka nevrologije delno zaposlena na *specialistični kliniki Dvorec Lanovž* in delno v *Železniškem zdravstvenem domu v Ljubljani*, kjer opravlja specialistične preglede in ultrazvočno diagnostiko precerebralnega žilja.

Sodeluje tudi v komisijah za specialistične izpite in je članica *Razširjenega strokovnega kolegija za nevrologijo pri Ministrstvu za zdravje Republike Slovenije*.



Cilji preventivnega zdravljenja migrene



- Zmanjšati pogostost, intenzivnost in trajanje migrenskih napadov.
- Indicirano je za bolnike s pogostimi (4 ali več mesečnimi migrenskimi dnevi) ali onesposablajočimi napadi (2 ali več mesečnih migrenskih dni).
- V preteklosti smo uporabljali nespecifična/netarčna zdravila kot so antihipertenzivi, antiepileptiki in antidepresivi.
- Njihova učinkovitost je bila omejena, prenosljivost slaba, neželeni stranski učinki pa pogosti.
- Moderna zdravila delujejo tarčno na peptid povezan z genom za kalcitonin (CGRP), kar velja za monoklonska protitelesa CGRP, antagoniste receptorjev CGRP z majhnimi molekulami (gepante) in Onabotulinumtoksin A.
- 30–40 % bolnikov ne doseže ustreznega učinka s posameznimi profilaktičnimi zdravili.
- Za izboljšanje učinkovitosti zdravljenj se raziskuje racionalna politerapija, ki združuje zdravljenja z dopolnilnimi mehanizmi.

Pellesi L, Garcia-Azorin D, Rubio-Beltran E et al. Review. Combining treatments for migraine prophylaxis: the state-of-the-art. The Journal of Headache and Pain (2024) 25:214



Kombinacijska preventivna terapija Pellesi in sod. 2024



- **A. Dve oralni ne-CGRP zdravili**
- Kombinacije **propranolol + topiramat**, **topiramat + amitriptilin** lahko izboljšajo stanje določenih pacientov.
- **62 %** študij je pokazalo superiorno učinkovitost nad monoterapijo.
- **90 %** pacientov ni poročalo o povečanju stranskih učinkov.
- Kombinacije so uspešne pri komorbidnih stanjih (depresija, arterijska hipertenzija) in omogočajo nižje odmerke posameznih zdravil. Podatki so heterogeni in ni standardiziranih smernic.
- **B. Oralno zdravilo + BoNT-A ali CGRP terapija (običajna klinična praksa)**
- Kombiniranje BoNT-A ali CGRP mAb s tradicionalnimi profilaktičnimi zdravili omogoča dodaten učinek brez povečanja neželenih pojavov.
- **Dodatek fremanezumaba oralnemu zdravilu** lahko pomembno zniža MMD glede na placebo. Realni podatki iz sveta so pokazali varnost **erenumaba + oralna zdravila**.
- Gepanti zahtevajo previdnost zaradi interakcij z drugimi zdravili (npr. topiramat) zaradi delovanja preko CYP3A4. mAbs ne povzročajo takih tveganj.

Pellesi L, Garcia-Azorin D, Rubio-Beltran E et al. Review. Combining treatments for migraine prophylaxis: the state-of-the-art. The Journal of Headache and Pain (2024) 25:214



Kombinacijska preventivna terapija Pellesi in sod. 2024



- **C. BoNT-A + anti CGRP-terapije**
- Eno od potencialno najboljših kombinacij pri kronični rezistentni migreni
- Komplementarno delovanje: BoNT-A inhibira sproščanje CGRP iz **C-vlaknen**, anti-CGRP zdravila delujejo na **Aδ-vlakna**.
- 15 retrospektivnih študij (1,428 pacientov) je pokazalo **≥ 50 % zmanjšanje glavobolnih dni pri ~59 % primerov** z dobro tolerabilnostjo.
- Široko uporabljene kombinacije: **BoNT-A + erenumab** ali **BoNT-A + fremanezumab**.
- Ni bilo resnih varnostnih signalov.
- **D. Dvojna anti CGRP blokada (mAb + Gepant)**
- Kombinacija **anti-CGRP mAb** (blokira peptid ali receptor) z **gepantom** (blokira receptor) lahko poveča inhibicijo CGRP signala, pomembno za refraktarne primere.
- Preliminarne študije in primeri (≈ 494 pacientov) kažejo varnost in potencialni dodatni učinek.
- Ni bilo farmakinetičnih interakcij med **ubrogepantom + erenumabom** ali **ubrogepantom + galkanezumabom**.
- Manjkajo podatki za kombinacijo dveh **mAbs** ali dveh **gepantov**.

Monoterapija ostaja prva linija preventivnega zdravljenja migrene. Kombinacijska profilaksa predstavlja prihodnost migrenske terapije s tarčnim delovanjem preko več mehanizmov, kar je pomembno za doseg dobrega učinka, še posebej pri skupini pacientov, ki so se že nezadostno zdraveli.

Pellesi L, Garcia-Azorin D, Rubio-Beltran E et al. Review. Combining treatments for migraine prophylaxis: the state-of-the-art. The Journal of Headache and Pain (2024) 25:214



Preventivna farmakološka terapija migrene – Priporočila mednarodnega združenja za glavobol 2024



- Preventivna terapija pri ≥ 4 MMD ali če ima migrena vpliv na osebno, socialno in profesionalno življenje oziroma pri pre pogostih napadih in ob pretrpani uporabi akutne terapije.
- Po uvedbi oralnega zdravila in mesečnih injekcijskih oblik zdravil - preveriti učinkovitost po 3 mesecih, pri injekcijskih oblikah zdravil, ki se aplicirajo 1x na 3 mesece učinkovitost preveriti po 6 mesecih.
- Če je preventivno zdravilo neučinkovito ali ga pacient ne prenaša, naj se menja za drug mehanizem delovanja zdravila. Po več neprenosljivih zdravilih se predlaga Onabotulinumtoxin A, anti CGRP mAb in gepante.
- Kombinacijska terapija z dvema preventivnima zdraviloma se svetuje, če ni učinka enega zdravila ali če kombinacijska terapija dveh zdravil lahko vpliva na komorbidnosti (kombinacija anti CGRP in onabotulinumtoxin A ima zelo malo ali nič stranskih učinkov ob kombiniranju s peroralnimi preventivnimi zdravili).
- Učinkovita preventivna oralna terapija naj poteka vsaj 6 mesecev in 12 mesecev za ne-oralna zdravila, preden se odločimo za prekinitev.
- Pri kronični migreni je potrebno daljše obdobje. Ukinjamo pri manj kot 4 MMD v najmanj 3 zaporednih mesecih ali v primeru pacientovega zadovoljstva glede bremena migrene.
- Učinkovitost ocenimo: $\geq 50\%$ zmanjšanja MMD ali jakosti migren, izboljšanje glede na HIT-6 in MIDAS (vpliv migrene na življenje).
- Za kronično migreno je lahko dovolj $\geq 30\%$ zmanjšanje MMD ali izboljšanje glede jakosti migren; upoštevamo uporabo oralnih zdravil, onabotulinumtoxin A in anti CGRP zdravil. Terapija se v tem primeru podaljša še za najmanj 3 mesece.
- Po ukinitvi terapije naj se počaka vsaj 1 mesec, preden se odločimo glede ponovne uvedbe profilaktičnega zdravila.
- Prva linija preventivnega zdravljenja migrene naj bodo tarčna antimigrenska zdravila. Za oralna preventivna zdravila se lahko odločimo, če gre za sočasna komorbidna stanja.

Pulleda F, Sacco S, Diener HC et al. Guidelines. International Headache Society Global Practice Recommendations for Preventive Pharmacological Treatment of Migraine. Cephalalgia 2024, Vol. 44(9) 1-31



Preventivna farmakološka terapija migrene – Priporočila mednarodnega združenja za glavobol 2024



- Pri kronični migreni se odločamo za atogepant, erenumab, eptinezumab, fremanezumab, galkanezumab, onabotulinumtoxin A in topiramat. Topiramat ne predpisujemo med nosečnostjo ali pri ženskah, ki so v rodni dobi in načrtujejo nosečnost.
- V kolikor je anti-CGRP mAb neučinkovit svetujemo drugi anti-CGRP mAb, kjer ni drugih terapevtskih možnosti zaradi neučinkovitosti, kontraindikacij ali tolerabilnosti za druge oblike zdravljenja.
- Ob ugodnem učinku na anti-CGRP mAb in ob še vedno velikem bremenu migrene se naj uvede kombinacija z oralnim zdravilom ali onabotulinumtoxin A pri kronični migreni.
- Blokada velikega okcipitalnega živca je dodatna možnost, ki ima omejene dokaze učinkovitosti. Prihaja v poštev tudi pri nosečnicah.
- V nosečnosti prihajajo v poštev ne-farmakološka zdravljenja ali blokade perifernih živec. Lahko propranolol ali amitriptilin po tehtanju med tveganjem in koristjo. Propranolol je treba ukiniti v zadnjem trimestru. Pri kronični migreni prihaja v poštev Onabotulinumtoksin A. Teratogene učinke imata topiramat in valproat. Tudi candesartana in lisinopril naj nosečnice ne prejemajo. Anti-CGRP mAb se lahko uporablja spet dva tedna po porodu.
- Po 65. letu starosti je potrebno preveriti komorbidnosti in temu prilagoditi izbor terapije. Anti-CGRP mAb so bili v nekaterih študijah uporabljeni pri starostnikih nad 80 let in ni bilo posebnih varnostnih signalov. Pri kronični migreni je možnost izbire Onabotulinumtoksin A, predvsem zaradi ugodnega varnostnega profila.
- Pri migreni in prekomerni uporabi analgetikov se naj prekine zdravilo, ki je uporabljano prekomerno. Za preventivno zdravljenje – mAb, topiramat, onabotulinumtoksin A. Prekomerno uživanje barbituratov ali opioidov zahteva hospitalno obravnavo.

Pulleda F, Sacco S, Diener HC et al. Guidelines. International Headache Society Global Practice Recommendations for Preventive Pharmacological Treatment of Migraine. Cephalalgia 2024, Vol. 44(9) 1-31



Primerjava učinkovitosti preventivnih zdravil pri migreni – sistematični pregled in meta-analiza



- Primerjava učinkovitosti in varnosti tradicionalnih oralnih in novih CGRP tarčnih preventivnih zdravil
- 74 RCT, 32.990 udeležencev
- Rezultati analize so pokazali, da so mAb (erenumab, fremanezumab, galkanezumab, eptinezumab) in gepanti (atogepant, rimegepant) imeli največjo učinkovitost in varnost. Tolerabilnost je bila primerljiva placebo. Delež prekinitev in pojav neželenih pojavov je bil zelo nizek.
- Topiramat, propranolol in valproat so pokazali zmerno učinkovitost
- Amitriptilin in flunarizin sta bila manj učinkovita. Negativna sta bila sedativni učinek in povečanja telesne mase.
- Onabotulinumtoxin A (BoNT-A) ima dokazan učinek pri kronični migreni z minimalnimi lokalnimi stranskimi pojavi.
- Delež prekinitev je bil največji pri uporabi beta-blokatorjev in tricikličnih antidepressivov, zaradi pojava utrujenosti, kognitivnih in razpoloženskih motenj.

Lamp C, MaassenVanDenBrink A, Deligianni CI et al. The comparative effectiveness of migraine preventive drugs: a systematic review and network meta-analysis. The Journal of Headache and Pain (2023) 24:36

UVOD

Migrena je ena najpogostejših nevroloških bolezni in pomemben vzrok invalidnosti v aktivnem življenjskem obdobju. Ne predstavlja le bolečinskega sindroma, temveč kompleksno **biopsihosocialno motnjo**, v kateri se prepletajo genetski, nevrobiološki, psihološki in socialni dejavniki (1, 2).

BIOLOŠKI DEJAVNIKI

Biološka osnova migrene vključuje motnje v **nevrotransmisiji serotonina in kalcitonin-gen povezanega peptida (CGRP)** ter senzitisacijo trigeminovaskularnega sistema (1).

PSIHOLOŠKI IN SOCIALNI DEJAVNIKI

Psihološki dejavniki, kot so stres, anksioznost in depresija, znižujejo prag bolečinske občutljivosti. Disfunkcionalni kognitivni vzorci, kot sta **katastrofizacija** in negativna pričakovanja, dodatno povečajo ranljivost (3).

Socialne obremenitve, družinski odnosi in stigmatizacija bolezni še dodatno otežujejo obvladovanje napadov (2).

MIGRENA IN PREDIKTIVNO KODIRANJE

Razumevanje migrene skozi **okvir prediktivnega kodiranja** poudarja aktivno vlogo možganov pri oblikovanju napovedi o dražljajih. Pri migreni preobčutljive živčne mreže ojačajo napovedne napake, kar vodi v začarani krog: pričakovanje bolečine sproži napačno interpretacijo signalov in okrepi prihodnje negativne napovedi (1, 2).

ZDRAVLJENJE MIGRENE

Farmakološki pristopi

Farmakološko zdravljenje ostaja temelj obravnave:

- **Akutna zdravila** (triptani, nesteroidni antirevmatiki, gepanti) zmanjšujejo nociceptivne signale in s tem ublažijo napovedne napake.

- **Preventivna zdravila** (monoklonska protitelesa proti CGRP, antiepileptiki, beta-blokatorji) dolgoročno stabilizirajo nevrotransmisijo in zmanjšajo preobčutljivost možganskih mrež (1, 2).

Nefarmakološki pristopi

Nefarmakološki pristopi so pomembno dopolnilo zdravljenja:

- **Psihološke metode**, kot so kognitivno-vedenjska terapija, čuječnost in meditacija, učijo prepoznavanja disfunkcionalnih miselnih vzorcev in zmanjšujejo pretirano osredotočenost na bolečino.
- **Telesni pristopi**, kot so biofeedback, sprostitvene tehnike, aerobna vadba in joga, zmanjšujejo pogostost napadov ter izboljšujejo psihološko in telesno ravnesje (3).

Integriran pristop

Najboljše rezultate prinaša **integracija obeh ravni zdravljenja**. Farmakološki ukrepi prekinejo trenutno bolečinsko zanko, nefarmakološke metode pa dolgoročno stabilizirajo notranje napovedne modele. Takšna sinergija omogoča celostni **biopsihosocialni pristop**, ki zmanjšuje tveganje za kronifikacijo in bolnikom vrača kakovost življenja (2, 3).

SKLEP

Migrena je večdimenzionalna motnja, kjer napačne možganske napovedi, senzorični vhodi in čustveni odzivi tvorijo začarani krog bolečine. Zdravljenje, ki združuje farmakološke in nefarmakološke pristope, predstavlja najboljšo možnost za trajno izboljšanje kakovosti življenja bolnikov.

Ključne besede: anksioznost, biofeedback, depresija, kognitivno-vedenjska terapija, migrena, nefarmakološko zdravljenje, prediktivno kodiranje.

LITERATURA

1. Goadsby PJ, Holland PR, Martins-Oliveira M et al. Pathophysiology of migraine: a disorder of sensory processing. *Physiol Rev.* 2017 Apr; 97(2): 553–622.
2. Ashina M, Hansen JM, Do TP et al. Migraine: disease characterization, biomarkers, and precision medicine. *Lancet.* 2021 Apr 17; 397(10283): 1496–504.
3. Buse DC, Greisman JD, Baigi K et al. Psychiatric comorbidities of episodic and chronic migraine. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2020 Jun; 91(6): 572–80.



prof. dr.

MARJAN ZALETEL

dr. med., višji svetnik, specialist nevrologije

Dr. Marjan Zaletel je rojen 27. maja 1963 v Trbovljah. *Diplomiral je na Medicinski fakulteti Univerze v Ljubljani (1990). Prejel nagrado prof. Janeza Plečnika (1986) in Prešernovo nagrado Medicinske fakultete (1989).*

Na Inštitutu za fiziologijo je kot mladi raziskovalec nadaljeval znanstveno delo in pedagoško dejavnost, leta 1992 zaključil *magisterij s področja elektrokardiografije visoke ločljivosti*, leta 2004 pa *doktoriral s področja evociranih možganskih pretokov in migrene*. Leta 1997 je *opravil specialistični izpit iz nevrologije*.

Od leta 1997 je zaposlen na Nevrološki kliniki UKC Ljubljana, kjer se je posvetil predvsem *vaskularni nevrologiji*. Med letoma 2008 in 2015 je bil vodja bolnišničnega oddelka na Kliničnem oddelku za vaskularno nevrologijo in intenzivno nevrološko terapijo, nato pa prevzel vodenje klinične funkcionalne dejavnosti oddelka. Od leta 2006 je sodni izvedenec za področje nevrologije.

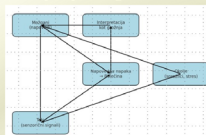
Pedagoško je bil aktiven na Medicinski in Zdravstveni fakulteti Univerze v Ljubljani – leta 1999 je postal asistent, leta 2005 *docent*, leta 2010 pa *izredni profesor* za področje nevrologije in leta 2025 *redni profesor* za področje Psihoterapija s psihosomatsko medicino. Leta 2009 je prejel naziv *višji svetnik*.

Raziskovalno je sodeloval v številnih domačih in mednarodnih projektih, bil nosilec projektov ARRS ter avtor številnih znanstvenih objav.



Kombinacije farmakološkega in nefarmakološkega zdravljenja migrene

Migrena kot večdimenzionalna motnja



- **Bioološki dejavniki:** genetska predispozicija, motnje nevrotransmisije (serotonin, CGRP), senzitivizacija trigeminovaskularnega sistema.
- **Psihološki dejavniki:** stres, anksioznost, depresija, kognitivni biasi (katastrofizacija, negativna pričakovanja).
- **Socialni dejavniki:** obremenitve na delovnem mestu, družinski odnosi, družbeni stigmatizacijski učinki.
- Migrena ni zgolj bolečinski sindrom, temveč *psihosomatska motnja*, ki izraža dinamično prepletanje telesnih in duševnih procesov.
- Vzdržuje jo **kroženje med možgani, telesom in okoljem** – zaprti krog med napovedmi in senzoričnimi vhodi.



Prediktivno kodiranje pri migreni

• Možgani in pričakovanje bolečine

Pri migreni možgani pogosto oblikujejo pretirano občutljive napovedi o bolečinskih dražljajih. Že običajni senzorični signali (npr. svetloba, zvok, spremembe v homeostazi) se interpretirajo kot potencialno ogrožajoči.

• Napovedna napaka kot sprožilec

Če zaznani senzorični signal ne ustreza napovedi (npr. pričakovane bolečine), nastane napovedna napaka. Ta se v migreni ne zmanjša, temveč se zaradi preobčutljivosti nevroloških mrež okrepi. Rezultat je, da se bolečina subjektivno doživlja, četudi dražljaj sam po sebi ni škodljiv.

• Začarani krog

Ponavljajoča se izkušnja bolečine vodi v okrepitev notranjih modelov, ki še bolj napovedujejo bolečino. Vsaka nova napovedna napaka tako utrjuje napačen model – nastane krog: *pričakovanje bolečine* → *senzorični signal* → *napovedna napaka* → *bolečina* → *okrepitev pričakovanja*.

• Praktični pomen

To razumevanje odpira pot k novim strategijam zdravljenja: ne le farmakološko utišati bolečino, temveč tudi zmanjšati občutljivost napovednih modelov preko psihoterapije, sprostitvenih tehnik, kognitivno-vedenske terapije in nefarmakoloških pristopov.



Povratne zanke pri migreni

• Negativne povratne zanke

V normalnih razmerah delujejo zaviralni mehanizmi, ki zmanjšujejo prekomerno aktivacijo živčnih mrež. Sem sodijo endogeni analgetični sistemi (serotonin, endorfini, GABA), ki ohranjajo homeostazo. Negativna povratna zanka pomeni, da se ob pretirani bolečinski aktivaciji sproži zaviranje, kar preprečuje preobremenitev možganskih struktur in s tem ščiti organizem.

• Pozitivne povratne zanke

Pri migreni pa pogosto prevladajo pozitivne povratne zanke. Stres, čustvena obremenitev, slab spanec ali senzitivizacija živčnih poti vodijo do ojačanja bolečinskih napovedi. Vsaka napovedna napaka (neskladje med pričakovanjem in zaznanim signalom) dodatno poveča aktivnost trigeminovaskularnega sistema. Tako se bolečina ojača namesto umiri, kar ustvarja spiralo pogostih in intenzivnih napadov.

• Kronifikacija migrene

Dolgotrajna izpostavljenost pozitivnim povratnim zankam vodi v prestrukturiranje možganskih mrež in v trajno znižan prag za nastanek napadov. To pojasnjuje, zakaj migrena pri nekaterih bolnikih preide v kronično obliko: bolečina postane samoohranjajoči pojav, saj se napovedni modeli stalno utrjujejo in izgubijo možnost učinkovite korekcije.



Farmakološko zdravljenje – preventivna terapija



- **Zdravila za dolgotrajno preprečevanje napadov**

Med glavnimi skupinami so **monoklonska protitelesa proti CGRP** ali **njegovemu receptorju**, **antiepileptiki** (npr. topiramet, valproat) in **beta-blokatorji** (propranolol, metoprolol). Njihov cilj je zmanjšati pogostost, intenziteto in trajanje migrenskih napadov.

- **Mehanizem delovanja**

Preventivna terapija ne deluje le simptomatsko, temveč dolgoročno **stabilizira živčno prenosno ravnoesje** in zmanjšuje hiperrazdražljivost kortikalnih in trigeminalnih mrež. S tem se zmanjša dovzetnost za sprožilce in zmanjša verjetnost aktivacije trigeminovaskularnega sistema.

- **Povezava s prediktivnim kodiranjem**

Ta zdravila vplivajo na **notranji model bolečine** – zmanjšajo prekomerno pričakovanje bolečine in občutljivost na senzorične dražljaje. Rezultat je manjša verjetnost napovedne napake in s tem manjša možnost, da se bolečina aktivira kot napačen signal grožnje.

- **Klinični pomen**

Preventivna terapija torej deluje kot **preoblikovanje bolečinskega sistema**: ne le, da zmanjša število napadov, ampak tudi dolgoročno spremeni delovanje možganskih mrež, ki oblikujejo bolečinske napovedi.



Integracija farmakološkega in nefarmakološkega zdravljenja



- **Farmakološki pristopi**

Zdravila delujejo neposredno na **telesni (senzorični) vhod**: zmanjšujejo nociceptivne signale, stabilizirajo nevrottransmisijo in znižujejo aktivacijo trigeminovaskularnega sistema. To zmanjša napovedno napako in akutno ublaži bolečino.

- **Nefarmakološki pristopi**

Psihološke in telesne metode ciljajo na **kognitivni in čustveni model**. Spreminjajo interpretacijo bolečine, zmanjšujejo negativne napovedi ter krepijo zmožnost realistične obdelave senzoričnih signalov. S tem dolgoročno zmanjšujejo verjetnost napačne napovedi bolečine.

- **Sinergija obeh pristopov**

Integracija obeh ravni omogoča **stabilizacijo celotnega kroga**: zdravila prekinajo trenutno bolečinsko zanko, medtem ko nefarmakološki ukrepi zmanjšujejo ranljivost notranjih modelov in tveganje za kronifikacijo. Tako nastane celostni biopsihosocialni pristop, ki je dolgoročno učinkovitejši od samega farmakološkega ali nefarmakološkega zdravljenja.

POVZETEK

Diagnoza kronične migrene temelji na kriterijih ICHD-3 in vključuje vsaj 15 dni glavobola na mesec, od katerih jih najmanj osem ustreza migreni. Ključna za postavitev diagnoze je uporaba **dnevnika glavobola**, s katerim spremljamo pogostost glavobolov, dneve brez glavobola in potrebo po zdravlilih. Pred uvedbo zdravljenja je nujna **izključitev sekundarnih vzrokov**, posebno pozornost pa namenimo simptomom, ki zahtevajo dodatno diagnostiko.

Zdravljenje obsega kombinacijo **farmakološkega akutnega in preventivnega zdravljenja**, prilagojeno posamezniku, ter vključuje spremembe življenjskega sloga, edukacijo in vedenjsko terapijo.

Za **akutno zdravljenje** so *triptani* zlati standard, pri kontraindikacijah pa se uporabljajo *gepanti*.

Preventivno zdravljenje vključuje β -blokatorje, antiepileptike, antidepresive in antihipertenzive; pri kronični migreni se uporabljajo tudi specifične terapije – monoklonska protitelesa proti CGRP, gepanti in botulinum toksin. Ključnega pomena sta prepoznavanje simptomov in individualiziran pristop k zdravljenju s sodobnimi zdravili.

PREDSTAVITEV KLINIČNEGA PRIMERA

27-letna bolnica prihaja na pregled k nevrologu zaradi pogostih glavobolov. Ti so bili prisotni že v srednji šoli, težavni pa so postali v zadnjih dveh letih. Trenutno se pojavljajo povprečno 16 dni mesečno. Na lestvici VAS (0–10) dosežejo najpogostejše intenzivnost 7/10, pri najhujših napadih do 9/10. Glavobol se pojavi čez dan, traja več kot štiri ure, najizrazitejši je v obeh sencih, nekoliko bolj na desni. Prisotna sta fotofobija in fonofobija, pogosto tudi slabost. Enostavni analgetiki ne pomagajo, največ olajšanja prinese spanje.

Bolnico skrbi naraščajoča pogostost in intenzivnost glavobolov. Opisuje tudi anksioznost. Dela kot receptorka; čeprav redko izostane z dela, jo glavobol pomembno ovira pri vsakodnevnih opravilih. Od zdravil uporablja le paracetamol.

DIAGNOZA

Opis glavobola ustreza kriterijem za **kronično migreno (KM)** po ICHD-3. KM je definirana kot glavobol, ki se pojavi vsaj 15 dni mesečno tri mesece zapored,

pri čemer vsaj osem napadov mesečno dosega kriterije za migreno. Bolniki naj vestno izpolnjujejo dnevnik glavobola, ki beleži dneve z glavobolom, brez glavobola in uporabo zdravil. Ker bolniki pogosto podcenjujejo pogostost napadov, jih je koristno ciljno vprašati po dnevih brez glavobola.

Pomembno je tudi izključiti **sekundarne vzroke glavobola**. Če bolnik nima nevroloških izpadov in t. i. *rdečih zastavic*, dodatna diagnostika ni potrebna. Ob prisotnosti opozorilnih znakov se opravijo ustrezne preiskave, kot so magnetna resonanca (MR) glave ali lumbalna punkcija.

ZDRAVLJENJE

Učinkovita obravnava KM temelji na **kombinaciji akutnega in preventivnega zdravljenja**, ki ga dopolnjujejo spremembe življenjskega sloga, edukacija in vedenjska terapija. Sočasno z začetkom preventivnega zdravljenja uvedemo tudi akutno terapijo ter bolnike opozorimo na tveganje za **glavobol zaradi čezmerne rabe zdravil (GČZ)**. Opioide se praviloma izogibamo zaradi visokega tveganja za razvoj GČZ.

Zlati standard akutnega zdravljenja predstavljajo **triptani**, ki jih lahko kombiniramo z naproksenom ali dopaminskimi antagonisti. Če so triptani kontraindicirani ali neučinkoviti, predpišemo **gepante**.

Za **preventivno zdravljenje** uporabljamo zaviralce β -receptorjev (metoprolol, propranolol), antiepileptike (topiramat), antidepresive (amitriptilin) in antihipertenzive (kandesartan). Če so ta zdravila neučinkovita, kontraindicirana ali slabo prenosljiva, se po neuspehu z dvema od teh zdravil uvede specifično zdravljenje z **monoklonskimi protitelesi proti CGRP** (erenumab, galkanezumab, fremanezumab, eptinezumab) ali **gepanti**.

Za kronično migreno je registriran tudi **onabotulintoksin A** (155–195 enot vsakih 12 tednov). Vsa navedena zdravila so na voljo tudi v Sloveniji.

KLJUČNE TOČKE

- Na kronično migreno pomislimo pri bolniku z glavoboli >15 dni mesečno.
- Bolnik naj vodi **dnevnik glavobola**, v katerega vpisuje dneve z glavobolom, brez glavobola in uporabo zdravil.
- V zadnjih letih smo priča **hitremu napredku v zdravljenju migrene**, zlasti z uvedbo CGRP-tarčnih terapij.

Ključne besede: akutno zdravljenje, kronična migrena, preventivno zdravljenje.

LITERATURA

1. *Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS). The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition (ICHD-3). Cephalalgia. 2018; 38(1): 1–211.*
2. *Steiner TJ, Jensen R, Katsarava Z, et al. Medication-overuse headache: Diagnosis, management and pathophysiology. Nature Reviews Neurology. 2020; 16(11): 647–57.*
3. *Becker WJ, Findlay T, Moga C, et al. Guideline for primary care management of headache in adults. Can Fam Physician. 2015; 61(8): 670–9.*
4. *Ashina M, Buse DC, Ashina H, Pozo-Rosich P. Migraine: Integrated approaches to clinical management and emerging treatments. Lancet. 2021; 397(10283): 1505–18.*
5. *Dodick DW. A Phase-by-Phase Review of the Preventive Treatment of Migraine: From β -Blockers to CGRP Antibodies. Headache. 2023; 63(3): 391–406.*



dr.

MATJAŽ POPIT

dr. med., specialist nevrologije

Matjaž Popit je *diplomiral* na Medicinski fakulteti Univerze v Ljubljani leta 2013. Med specializacijo je bil zaposlen v *Splošni bolnišnici Jesenice*, po opravljeni specializaciji iz nevrologije leta 2021 pa v *Splošni bolnišnici Murska Sobota*. Med specializacijo je opravil tečaj iz nevrosonologije, leta 2020 pa kot edini v Sloveniji tudi *podiplomski študij s področja glavobolov – Master of Headache Disorders (MHD)*, v skupni organizaciji Danskega centra za glavobol in *Univerze v Kopenhagenu*.

Je član *Društva za možgansko-žilne bolezni*, *Združenja nevrologov Slovenije*, ekspertne skupine slovenske *Sekcije za glavobol*, *Mednarodnega združenja za glavobol (International Headache Society – IHS)* in skupine *Mladih ekspertov za glavobol (Future Headache Experts)* v okviru *Evropske federacije za glavobol (European Headache Federation – EHF)*.

Je doktorski študent *Univerze v Ljubljani*, kjer raziskuje pozne posledice radioterapije vratu na karotidne arterije.

Kot nevrolog v splošni bolnišnici se srečuje z raznovrstno nevrološko patologijo, največ pa se posveča *glavobolu*. Več let je vabljen predavatelj na simpoziju *Migrena*, s predavanji pa izobražuje tudi laično javnost in zdravnike družinske medicine. Je neposredni mentor pripravnikom in specializantom različnih strok.



BOLNICA S KRONIČNO MIGRENO

Klinični primer - 27-letna receptorka



- V srednji šoli občasno
- Zdaj 16 dni mesečno
 - 8 dni hud, obojestranski, slabost, bruhanje, fotofobija, analgetik ne pomaga
 - 8 dni blag, tiščoč, paracetamol pomaga
- Pogosto je anksiozna
- Glavobol pomembno vpliva na funkcioniranje



Made with AI

2



Diagnoza



- Glavobol (migrenski ali tenzijski) ≥ 15 dni/mesec, več kot 3 mesece, ki izpolnjuje kriterija B in C
- Pojavi se pri bolniku, ki je imel vsaj 5 napadov, ki izpolnjujejo kriterije B-D za 1.1 Migrena brez avre in/ali kriterije B in C za 1.2 Migrena z avro
- ≥ 8 dni/mesec za >3 mesece, ki izpolnjujejo katerega koli od naslednjih pogojev:
 - merila C in D za 1.1 Migrena brez avre
 - merila B in C za 1.2 Migrena z avro
 - za katero bolnik meni, da je imel migreno na začetku in jo lajša s triptani ali derivati ergota
- Ni bolje pojasnjeno z drugo diagnozo po ICHD-3.

TABLE 1: SNNOOP10 MNEMONIC	
S	Systemic symptoms (ie, fever)
N	Neoplasm in history
N	Neurologic deficit or dysfunction
O	Onset of headache is sudden or abrupt
O	Older age (typically greater than 50)
P10	Pattern change, positional headache, precipitated by valsalva, papilledema, pregnancy or puerperium, painful eye with autonomic features, post-traumatic onset, pathology of the immune system, medication overuse, or new drug use (pills)

ICHD-3.org
Practical neurology



Obravnava



- Ali potrebuje dodatno diagnostiko?
- Akutno zdravljenje?
- Preventivno zdravljenje?
- Še kaj drugega?
- Dnevnik glavobola!



Zaključek



- Na KM pomislimo pri bolniku, ki ima napade glavobola več kot 15 dni mesečno
- Bolnik naj vodi dnevnik glavobola, iz katerega je razvidno število dni z glavobolom in brez njega ter število dni s potrebo po akutnem zdravljenju
- V zadnjih letih smo priča intenzivnemu napredku v zdravljenju migrene

KRONIČNA MIGRENA

Kronična migrena je pogosta oblika kroničnih dnevnih glavobolov, opredeljena po mednarodni klasifikaciji glavobolnih motenj (ICHD-3) kot glavobol, prisoten vsaj 15 dni v mesecu več kot tri mesece zapored, od katerih ima vsaj osem dni migrenske značilnosti (1). Gre za kompleksno motnjo, pri kateri se prepletajo centralni in periferni mehanizmi senzitivizacije. V praksi pogosto srečujemo bolnike, pri katerih se kronična migrena prekriva s klinično sliko novonastalega trdovratnega dnevnega glavobola, kar otežuje diagnozo in zahteva individualiziran pristop k zdravljenju (2).

KLINIČNI PRIMER

Predstavljamo 27-letnega bolnika, ki se z glavoboli sooča od šestnajstega leta starosti. Sprva so bili napadi redki, v zadnjih treh letih pa se je njihova pogostost stopnjevala do vsakodnevnih. Glavoboli so tiščoči ali pulzirajoči, obojestranski, difuzno razporejeni po glavi, brez slabosti ali bruhanja, a spremljani s fotofobijo in fonofobijo. Bolečino poslabša telesna aktivnost, avre niso prisotne, bolnik pa ne navaja jasnih sprožilcev. Ob začetnem ocenjevanju je poročal o 30 dnevih glavobola mesečno, od tega 15 dni zmernih do hudih, ki so bili onesposablajoči.

Radiološka diagnostika ni razkrila patoloških sprememb. Oftalmološki pregled ni pokazal papiledema, lumbalna punkcija pa je bila normalna – odpiralni tlak in osnovna likvorska diagnostika sta bili brez patoloških odstopanj.

V preteklosti je bil bolnik zdravljen z različnimi skupinami standardne profilaktične terapije in akupunkturo, brez kliničnega učinka. Leta 2023 je začel prejemati **fremanezumab**, po katerem je opisal 30-odstotno zmanjšanje jakosti glavobola in rahlo izboljšanje fotofobije. Od januarja 2025 prejema **eptinezumab**, kar je prineslo dodatno 20-odstotno izboljšanje. Dodatno se od maja 2025 zdravi z **onabotulinum toksinom A** po PREEMPT protokolu. Po dveh ciklih je prišlo do izrazitega izboljšanja – tako pogostost kot jakost glavobolov sta se pomembno zmanjšali, prav tako poraba analgetikov. Bolnik redno prejema tudi **magnezij** kot podporno terapijo in se poslužuje nefarmakoloških ukrepov. Trenutno je ponovno delovno aktiven.

MEHANIZEM KOMBINIRANEGA ZDRAVLJENJA

Kombinacija anti-CGRP monoklonskega protitelesa in onabotulinum toksina A se je pri bolniku izkazala kot sinergistično učinkovita. Mehanistično gledano, anti-CGRP monoklonsko protitelo preprečuje aktivacijo **A δ -vlaken**, medtem ko onabotulinum toksin A zavira sproščanje neuropeptidov iz **C-vlaken**, kar vodi do zmanjšanja perifernih in centralnih mehanizmov senzitivizacije ter učinkovitejše modulacije trigeminovaskularnega sistema (3,4). Nedavna raziskava je pokazala, da kombinirano zdravljenje lahko prinese ≥ 50 -odstotno zmanjšanje števila mesečnih dni z glavobolom pri skoraj 60 % bolnikov s kronično migreno, odpornih na monoterapijo, kar dodatno potrjuje sinergijo obeh mehanizmov (5).

ZAKLJUČEK

Pri predstavljenem bolniku gre za primer uspešnega zdravljenja kronične migrene po več letih neučinkovitih terapij. Sinergistično delovanje obeh mehanizmov je prineslo pomembno klinično izboljšanje, zmanjšanje onesposobljenosti in izboljšanje kakovosti življenja. Kombinirano zdravljenje, ki cilja na različne patofiziološke mehanizme, predstavlja logično nadgradnjo pri bolnikih, ki se ne odzovejo zadovoljivo na monoterapijo, in ponazarja pomen individualiziranega, večstopenjskega pristopa k zdravljenju kronične migrene in z njo prekrivajočih stanj.

Ključne besede: CGRP, dnevni glavobol, eptinezumab, kronična migrena, onabotulinum toksin A.

LITERATURA

1. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS). *The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition (ICHD-3)*. Cephalalgia. 2018; 38(1): 1–211.
2. Cheema S, Rerhou Rantell K, Matharu M, et al. Calcitonin gene-related peptide monoclonal antibody treatment for new daily persistent headache. *J Headache Pain*. 2025; 26: 170.
3. Ailani J, Blumenfeld AM. Combination CGRP monoclonal antibody and onabotulinumtoxinA treatment for preventive treatment in chronic migraine. *Headache*. 2022; 62: 106–8.
4. Cheema S, Lagrata S, Matharu M, et al. OnabotulinumtoxinA for primary new daily persistent headache and comparison to chronic migraine. *Cephalalgia*. 2025; 45(2): 1–9.
5. Corasaniti MT, Lawrence GW, Bagetta G, et al. Combination of anti-CGRP/CGRP-R monoclonal antibodies with onabotulinumtoxin A as a novel therapeutic approach for refractory chronic migraine. *Front Pharmacol*. 2023; 14: 1296577.



dr.

TIMOTEJ PETRIJAN

dr. med., specialist nevrologije

Dr. Timotej Petrijan je leta 2015 je *diplomiral na Medicinski fakulteti Univerze v Mariboru*. Prejel je *Pohvalo Marcusa Gerbeziusa* za izjemne študijske uspehe in *Dekanovo nagrado* za raziskovalno delo na področju nevrologije.

Leta 2022 je na Kliniki za nevrologijo Univerzitetnega kliničnega centra Maribor z odliko opravil *specialistični izpit iz nevrologije*.

Leta 2024 je na Medicinski fakulteti Univerze v Mariboru uspešno zaključil *doktorski študij Biomedicinska tehnologija*.

Poglobljeno se ukvarja s področjem *periferne nevrologije, nevrofiziologije* in *glavobolov*. Od leta 2024 obiskuje na Univerzi v Kopenhagnu *magistrski program s področja glavobolov (Masters of Headache Disorders, MHD)*.

Redno se strokovno izpopolnjuje, aktivno sodeluje na domačih in mednarodnih strokovnih srečanjih ter je vključen v mednarodne projekte na področju diagnostike in zdravljenja migrene. Sodeluje tudi pri pedagoškem delu Medicinske fakultete Univerze v Mariboru in je avtor ali soavtor več strokovnih in znanstvenih člankov.



BOLNIK Z DNEVNIM GLAVOBOLOM KLINIČNI POVZETEK



• 27 let, M

Začetek težav: 16. leto, postopno slabšanje, zadnja 3 leta vsakodnevni glavoboli

Značilnosti:

- Tiščoča ali pulzirajoča, difuzna bolečina, VAS 5/10 vsakodnevno, 8–10/10 ob hudih epizodah
- Fotofobija, fonofobija, brez slabosti/bruhanja
- Bolečino poslabša fizična aktivnost
- Brez aure in jasnih sprožilcev

Diagnostika: MRI, MRA, MRV normalni; brez papiledema; LP tlak 8 cm H₂O

Diagnoza: Kronična migrena brez avre (ICHD-3). DD?

2

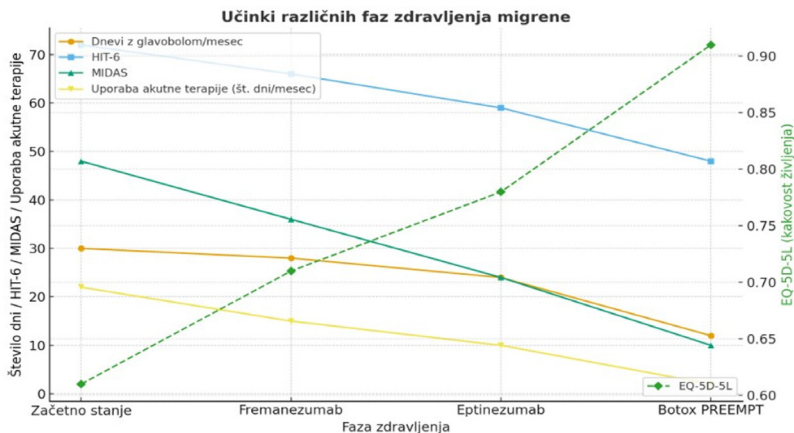


ZDRAVLJENJE (kronološko)



Leto	Terapija	Učinek
2019–2021	Topiramat, sartani, betablokerji, antidepressivi	Brez učinka
2022	Botulinum toksin (izven PREEMPT)	Brez učinka
2023	Fremanezumab 225 mg s.c.	↓ jakost ~30 %, brez vpliva na pogostost
2025 (1–4)	Eptinezumab 100 mg i.v.	Dodatno ↓ jakost ~20 %, manj fotofobije
2025 (5–)	Onabotulinum toksin A po PREEMPT	↓ pogostost na 12 dni/mesec, VAS 2/10

3





KLJUČNA SPOROČILA IN RAZPRAVA



Prekrivanje kronične migrene (KM) z NDPH!?

Kombinacija eptinezumaba + onabotulinum toksina A → sinergističen učinek

- Anti-CGRP mAb: delovanje na **Aδ-vlakna**
- Botox: delovanje na **C-vlakna**

Klinični izid: >70 % zmanjšanje jakosti, >60 % zmanjšanje onesposobljenosti

Zaključek: Individualiziran, kombiniran pristop je ključ do uspeha.

5

SEZNAM SODELUJOČIH DRUŽB

AbbVie Biofarmacevtska družba d.o.o.

Farmakem d.o.o.

Pfizer Luxembourg SARL, podružnica Ljubljana

PLIVA / TEVA d.o.o.

Lundbeck - Pharma d.o.o.

abbvie



teva



