Analiza djelotvornosti i sigurnosti analgetika za migrenu kod djece na listi osnovnih lijekova Svjetske zdravstvene organizacije

Surjan, Nives

Master's thesis / Diplomski rad

2016

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Split, Faculty of Chemistry and Technology / Sveučilište u Splitu, Kemijsko-tehnološki fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:167:239266

Rights / Prava: In copyright / Zaštićeno autorskim pravom.

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

Repository / Repozitorij:

Repository of the Faculty of chemistry and technology - University of Split

SVEUČILIŠTE U SPLITU

KEMIJSKO-TEHNOLOŠKI FAKULTET

I

MEDICINSKI FAKULTET

Nives Surjan

ANALIZA DJELOTVORNOSTI I SIGURNOSTI ANALGETIKA ZA MIGRENU KOD DJECE NA LISTI OSNOVNIH LIJEKOVA SVJETSKE ZDRAVSTVENE ORGANIZACIJE

Diplomski rad

Akademska godina:

2015./2016.

Mentorica:

prof. dr. sc. Livia Puljak

Split, siječanj 2016.

SVEUČILIŠTE U SPLITU

KEMIJSKO-TEHNOLOŠKI FAKULTET

I

MEDICINSKI FAKULTET

Nives Surjan

ANALIZA DJELOTVORNOSTI I SIGURNOSTI ANALGETIKA ZA MIGRENU KOD DJECE NA LISTI OSNOVNIH LIJEKOVA SVJETSKE ZDRAVSTVENE ORGANIZACIJE

Diplomski rad

Akademska godina:

2015./2016.

Mentorica:

prof. dr. sc. Livia Puljak

Split, siječanj 2016.

Diplomski rad je izrađen u Laboratoriju za istraživanje boli Medicinskog fakulteta u Splitu.

ZAHVALA

Zahvaljujem se svojoj obitelji na beskrajnoj podršci, ljubavi i razumijevanju. Hvala mojim prijateljima i kolegama koji su mi ovo poglavlje života učinili ljepšim i lakšim, s kojima sam proživljavala strahove i nervoze, ali i sreću i smijeh. Posebno hvala mojoj mentorici na strpljenju, uloženom vremenu i trudu u izradi ovog diplomskog rada.

SADRŽAJ

1. UVOD 1
1.1. Bol 1
1.2. Klasifikacija boli 2
1.2.1.1. Klasifikacija boli prema trajanju 2
1.2.1.2. Klasifikacija boli prema fiziologiji 2
1.3. Migrena 3
1.3.1.1. Definicija i klasifikacija migrene 3
1.3.1.2. Epidemiologija migrene 4
1.3.1.3. Patofiziologija migrene 4
1.3.1.4. Migrenske varijante u djetinjstvu 5
1.4.1. Terapija akutnog napadaja migrene 6
1.4.2. Profilaksa migrenskih napadaja 11
1.5. Lista osnovnih lijekova Svjetske zdravstvene organizacije 13
2. CILJ ISTRAŽIVANJA 15
3. METODE 16
3.1. Pretraživanje analgetika koji se nalaze na Osnovnoj listi lijekova Svjetske zdravstvene organizacije 16
3.2. Pretraživanje dokaza o djelotvornosti i sigurnosti lijeka 16
3.3. Kriteriji uključenja i isključenja 21
3.4. Probir i uključivanje studija 21
3.5. Vađenje podataka 21
3.6. Procjena kvalitete uključenih istraživanja 22
3.7. Cochraneova ljestvica za procjenu rizika od pristranosti 23
3.8. Analiza podataka 23
4. REZULTATI 24
4.1. Rezultati pretraživanja literature 24
4.2. Prikaz uključenih randomiziranih kontroliranih pokusa 24
4.3. Prikaz uključenih sustavnih pregleda 33
5. RASPRAVA 47
6. ZAKLJUČCI 51

7. SAŽETAK 52
8. SUMMARY 53
9. POPIS CITIRANE LITERATURE 54
10. ŽIVOTOPIS 59

1. UVOD

1.1. Bol

Bol je neugodno osjetilno i emocionalno iskustvo udruženo s akutnim ili mogućim oštećenjem. Važan je zdravstveni problem sa zaštitnom ulogom jer upozorava na to da su nastali ili će nastati patofiziološki procesi koji mogu oštetiti organ, odnosno organizam. Kolika je važnost boli kao simptoma govori i to da se definira kao peti vitalni znak. Bol je uvijek subjektivna te nema načina da se objektivno utvrdi je li riječ o boli i kolikog je intenziteta (1). Ne postoji fiziološki, slikovni ili laboratorijski test koji može ukazati na to da pojedinac trpi bol ili izmjeriti bol (2). Svaki pojedinac doživljava bol ovisno o iskustvu ozljeda koje je imao ranije u životu. Ako osoba smatra da doživljava bol s obzirom na svoje prijašnje iskustvo i ako se po tome može naslutiti da je riječ o oštećenju tkiva, trebalo bi takav prikaz prihvatiti kao bol (3). Osjet boli se bilježi pomoću nociceptora, ključnih receptora koji registriraju štetne podražaje iz okoline (4), pretvarajući ih u električne signale koji se tada provode do središnjeg živčanog sustava (5). Prag podražljivosti nociceptora mora biti visok kako bi registrirao samo podražaje koji mogu izazvati oštećenje tkiva, no malo zadire i u ona područja podražaja koja ne mogu oštetiti tkivo (4), stoga je potrebno razlikovati bol od podražaja (3). Inducirana aktivnost u nociceptorima i njihovim putovima prijenosa štetnog podražaja nije bol, jer je bol po definiciji i osjetilno i emocionalno iskustvo (3). Štetni podražaj je važan događaj, ali ne i nužan za doživljaj boli. Definira se kao suma neuronske aktivnosti koja se javlja prije kognitivnog procesa koji omogućuje ljudima prepoznati osjećaj kao bol (2).

Nociceptori se uglavnom nalaze na perifernim krajevima Aδ i C-vlakana (4). Brzu bol prenose Aδ -vlakna dok sporu, kroničnu, bol prenose C-vlakana (1). Mijelinizirana Aδ-vlakna reagiraju na mehaničke i toplinske podražaje (5), a najbolje su podražena mehaničkom stimulacijom kože (4). Brzina provođenja im je 4-40 m/s, a njihova aktivacija dovodi do osjeta snažne štipajuće ili gnječeće boli. Brzo se pojavljuje, dobro je ograničena te pobuđuje fleksorne trzajne reflekse (6). Za razliku od njih, C-vlakna najbolje reagiraju na mehaničke, toplinske i kemijske podražaje (4). C-vlakna su nemijelinizirana i najmanja primarna aferentna vlakna što je pokazatelj spore vodljivosti (5). Njihova je brzina provođenja 0,3-1 m/s. Bol koju prenose C-vlakna nazivamo protopatskom. Takva bol je kronična, sporo se razvija, mukla je, žareća ili režuća (6).

1.2. Klasifikacija boli

Postoji nekoliko klasifikacija boli. Bol se stoga može podijeliti na niz načina:

- prema trajanju: akutna i kronična bol,
- prema fiziologiji: nocicepcijska, neuropatska i upalna bol,
- prema intenzitetu: blaga, umjerena i jaka bol,
- prema sindromu: maligna, miofascijalna, migrenska bol i drugo.

Također, bol se može klasificirati i prema vrsti tkiva koje je obuhvaćeno te po posebnim značajkama kao što su spol, dob, kultura te psihičko stanje (7).

1.2.1.1. Klasifikacija boli prema trajanju

Akutna je bol normalni, predvidljiv fiziološki odgovor na kemijski, temperaturni ili mehanički podražaj izazvan kirurškim postupkom, ozljedom ili akutnom bolesti (6). Takva bol traje kratko vrijeme ili se očekuje skorašnji oporavak od iste (8).

Kronična bol je patološka bol koja traje dulje od uobičajenog vremena cijeljenja ozljede ili liječenja bolesti. Nema zaštitnu ulogu, iscrpljujuća je i dugotrajna (6). Vijek trajanja joj je preko 3 mjeseca te značajno utječe na kvalitetu života (9). Osobita značajka kronične boli preosjetljivost je na uobičajene bolne podražaje (*fenomen hiperalgezije*), ali i bol nakon podražaja koji u uobičajenim okolnostima ne izaziva osjet boli (*fenomen alodinije*) (4).

1.2.1.2. Klasifikacija boli prema fiziologiji

Nocicepcijsku bol dijelimo na: somatsku i visceralnu. Somatska bol nastaje podraživanjem perifernih nociceptora u oštećenom tkivu (kosti, zglobovi, vezivno tkivo, mišići, itd). Najčešće je kontinuirana i dobro lokalizirana, a intermitentna bol povezana je s kretanjem ili spazmima mišića (6).

Visceralna bol nastaje ozljedom unutarnjih organa. U mnogim organima ne postoje senzorni nociceptori tako da takva bol ne nastaje u svim organima, a primjer za to su pluća, jetra i bubreg. Unutarnji organi imaju malo nociceptivnih vlakana, no ona mogu aktivirati brojne neurone u kralježničkoj moždini koji se uključuju u poticanje bolnog osjeta (*ekstenzivna divergencija*). Posljedica toga je rasap i široka rasprostranjenost bolnih impulsa stoga je takva bol difuzna, slabo lokalizirana, a može biti i iradirajuća. Istodobno pobuđuje osjetni,

motorički i autonomni sustav stoga je redovito prate pojačani motorni i autonomni refleksi, kao što su mučnina, povraćanje, znojenje (6).

Neuropatska bol nastaje izravnim oštećenjem živčanog tkiva kao posljedica kirurškog zahvata ili ozljede. Duboka oštećenja mijenjaju neurofiziološke i biokemijske značajke živčanog tkiva te dolazi do neuroplastičnih promjena. Bol je paleća, iradirajuća te izrazito jaka, može biti kontinuirana ili paroksizmalna (6).

Upalna bol prati akutnu i kroničnu bol (4). Medijatori upale, kao što je bradikinin, serotonin, prostaglandini, proupalni citokini i vodikovi ioni, oslobađaju se iz oštećenog tkiva te mogu izravno stimulirati nociceptore. Oni smanjuju prag podražljivosti nociceptora tako da je potrebna manja stimulacija za njihovu aktivaciju (5). Aktivirani nociceptori potiču izlučivanje tvari P te peptida srodnog kalcitoninskom genu (engl. *calcitonin gene-related peptide* – CGRP), koji dodatno pojačavaju upalu (6).

1.3. Migrena

1.3.1.1. Definicija i klasifikacija migrene

Migrena je ponavljajuća glavobolja s najčešće jednostranom pulsirajućom boli koja je obično popraćena mučninom, povraćanjem i osjetljivošću na svjetlo i/ili jake zvukove. Prema međunarodnoj klasifikaciji, razlikuju se dva osnovna oblika migrene:

- migrena s aurom (*klasična migrena*), ako se prije glavobolje pojavljuje aura,
- migrena bez aure (*obična migrena*), ako glavobolji ne prethodi aura (10).
  Obična migrena je ujedno i najčešći oblik migrene te čini oko 75% slučajeva (11).

Aura se definira kao neurološki simptom koji se javlja prije ili tijekom početka migrenske glavobolje (12) te podrazumijeva prolazne poremećaje vida, osjeta i/ili motorike (13). Najčešće se javljaju prolazni poremećaji vida, scintilirajući skotomi, dok se ostali poremećaji javljaju rjeđe (14). Ostali vidni simptomi uključuju hemianopsiju, zamagljivanje vida, tamne mrlje, vizualne distorzije itd., a mogu biti u pratnji drugih neuroloških simptoma kao što su vrtoglavica, poremećaj memorije, poremećaj govora ili ukočenost. Tipični simptomi aure obično su svijetli, šareni, svjetlucavi i dinamični bljeskovi ili treperenja, a mogu formirati i geometrijske oblike (12).

1.3.1.2. Epidemiologija migrene

Prevalencija migrene u svijetu u ukupnoj populaciji je 10%, a oko 11% ako se uzme u obzir samo odrasla populacija. Prevalencija je veća (14%) ako se u istraživanje ubroje osobe koje u trenutku istraživanja nemaju migrenu, ali su je imale tijekom života (10). Učestalost migrene kod djece mlađe od 14 godina znatno je niža nego kod odraslih. Prije puberteta migrena podjednako pogađa dječake i djevojčice (15), no u žena je tijekom reproduktivne dobi učestalost migrene 3 do 4 puta veća u odnosu na muškarce (10).

1.3.1.3. Patofiziologija migrene

Čimbenici povezani s razvojem napadaja mogu biti psihički stres, relaksacija nakon stresa, poremećaji spavanja, vidna, slušna ili mirisna osjetna stimulacija, vazodilatatori, atmosferske promjene, neke namirnice (čokolada, crno vino, određeni sirevi i agrumi) ili promjene menstrualnog ciklusa (10). Iako je migrena multifaktorijalna bolest, istraživanja pojedinih obitelji i blizanaca pokazala su da migrena u dijela pacijenata može imati i genetsku komponentu. Mnogi pacijenti imaju rođake koji, također, pate od migrene, a prijenos poremećaja s roditelja na dijete opisan je još u 17. stoljeću. Mnoga istraživanja potvrdila su pozitivnu obiteljsku anamnezu (13).

Migrena se smatra neurovaskularnim poremećajem, a sve vaskularne promjene posljedicom, a ne uzrokom poremećaja (13). Glavobolja je vjerojatno uzrokovana aktivacijom nociceptora u meningama i u stjenci krvnih žila, u kombinaciji s poremećajem u centralnoj modulaciji boli. Poznato je da migrena proizlazi iz primarne disfunkcije središnjeg živčanog sustava koja dovodi do aktivacije te daljnje preosjetljivosti trigeminalnog sustava. Njegova aktivacija može izravno uzrokovati bol i središnju preosjetljivost te inducirati perivaskularnu upalu koja dodatno pridonosi boli (11). Vjeruje se da je upala uzrokovana oslobađanjem vazodilatatornih neuropeptida, kao što su tvar P i CGRP, koji smanjuju prag podražaja nociceptora te proširuju njihovo receptivno polje. Posljedice toga su hiperalgezija i kožna alodinija (10). Upala senzitizira živčana vlakna te ona sad reagiraju na prethodno bezazlen podražaj, npr. pulzacije krvne žile, uzrokujući, barem djelomično, migrensku bol. Od velike važnosti je aktivacija serotonina koji pojačava osjetljivost nociceptora na bol u krvnim žilama te stimulira receptore za bol u *n. trigemini*. Od serotoninskih receptora najvažniji su podtipovi razreda 5-HT 1B i D (10). Događaj koji uzrokuje aktivaciju trigeminalnog sustava nije u potpunosti objašnjen, no predložena su dva neurološka događaja: kortikalno šireća depresija i/ili disfunkcija moždanog debla. Epizodne disfunkcije u jezgrama moždanog debla, koje su uključene u središnju

kontrolu nocicepcije, smatraju se primarnim uzrokom migrene (11). Kortikalno šireća depresija veza je između migrenske aure i glavobolje. Karakterizira ju val neuronske aktivnosti nakon kojeg slijedi relativno dugotrajna faza mirovanja. Kortikalna šireća depresija polako se širi, brzinom od 2-6 mm/min, preko kore mozga. Kratka faza depolarizacije povezana je s povećanjem cerebralnog krvnog protoka, a faza snižene neuronske aktivnosti povezana je sa smanjenjem dotoka krvi u zahvaćeno područje mozga (11).

1.3.1.4. Migrenske varijante u djetinjstvu

Postoji nekoliko simptoma koji imaju bliske veze s migrenom. Nazivaju se migrenske varijante i najčešće se javljaju kod djece. Takvi poremećaji znaju zavarati jer se ne pojavljuju uvijek u obliku tipične migrenske glavobolje (16). Smatraju se prekursorima migrene budući da većina djece s takvim poremećajima razvije migrenu u odrasloj dobi (17). Tri najčešće migrenske varijante su:

- abdominalna migrena,
- benigna paroksizmalna vrtoglavica,
- sindrom cikličkog povraćanja.

Abdominalnu migrenu karakteriziraju napadi abdominalne boli bez pojave glavobolje koji mogu potrajati i do 72 sata ukoliko se primjereno ne liječe. Može biti udružena s gubitkom apetita, mučninom, povraćanjem, fotofobijom i fonofobijom (16). Ograničavaju dnevnu aktivnost djeteta, traju do 1 sat, a javljaju se obično dvaput godišnje, s razdobljima bez simptoma. Dijagnoza se postavi tek nakon detaljne gastroenterološke obrade, a uzroci su najčešće psihogeni (17).

Benigna paroksizmalna vrtoglavica opisuje se kao iznenadna vrtoglavica koja nestaje za nekoliko minuta (16). Počinje već nakon prve godine života kao abnormalna rotacija tijela i nagla nestabilnost nogu, pri čemu djeca prestrašeno padaju u stranu. Napadaji se smire nakon spavanja, ali se mogu recidivirati u idućim danima, tjednima ili mjesecima (17). Može biti udružena s glavoboljom, a trajanje napada može biti od nekoliko minuta do nekoliko sati. Budući da su napadi obično vrlo kratki, liječenje često nije potrebno (16).

Sindrom cikličkog povraćanja najčešće se javlja u ranom djetinjstvu. Epizode povraćanja mogu trajati do 5 dana i mogu biti udružene s abdominalnom boli, glavoboljom, fotofobijom ili fonofobijom te uzrokovati dehidraciju (16). Učestalost napadaja varira od nekoliko dana do

nekoliko tjedana. Sindrom cikličkog povraćanja bolest je ranog djetinjstva i kod većine djece napadaji se smire tijekom odrastanja, a polovina ih razvije migrenu (17).

1.4. Liječenje migrene

Farmakološka terapija sastoji se od akutne terapije u migrenskom napadaju i profilakse. Za bolesnike s jednim ili dvama migrenskim napadajima mjesečno bit će dovoljna akutna terapija, a za one s 3 ili više potrebno je provesti profilaktičnu terapiju. Odluka o uvođenju profilaktične terapije je individualna i ovisi o motivaciji bolesnika. Nefarmakološki postupci u liječenju migrene obuhvaćaju psihoterapiju, fizikalnu terapiju, hipnoterapiju, metode relaksacije, akupunkturu, posebne prehrambene režime (10), poboljšanje prehrane, uredan san, redovito vježbanje i slične postupke. Iako nefarmakološko liječenje daje sporiji odgovor od farmakološkog, ono potiče pacijente da se aktivno uključe u terapiju. Takvo liječenje je od posebne važnosti kada je farmakološko liječenje ograničeno (18). Također, važno je izbjegavati tzv. čimbenike za okidanje migrenskog napadaja (10). Bolesnike treba poticati da imaju dnevnik glavobolje za svrhu dijagnoze i terapije migrene. Na taj način moguće je otkriti dotada nepoznatu prirodu glavobolje, primjerice čimbenike za okidanje (18).

Status migrenosus teški je oblik migrene koji traje dulje od 72 sata bez obzira na liječenje. Glavobolja je kontinuirana ili s prekidima kraćim od 4 sata (10). U rijetkim slučajevima pacijent može biti hospitaliziran na nekoliko dana (19).

1.4.1. Terapija akutnog napadaja migrene

Akutni napadaji migrene mogu se liječiti lijekovima koji specifično djeluju inhibirajući bol u migreni i nespecifičnim lijekovima za liječenje boli (10). Nespecifična terapija obuhvaća: nesteroidne antiinflamatorne lijekove (NSAIL), acetaminofen, opioidne analgetike, kombinirane analgetike te neuroleptike/antiemetike i kortikosteroide. U specifičnu terapiju ubrajaju se ergot alkaloidi i triptani. Kod akutnog napadaja vrlo je važno što ranije započeti s liječenjem kako bi se smanjio njegov intenzitet i trajanje. Korištenje akutne terapije treba ograničiti na najviše 2 do 3 dana tjedno kako bi se izbjegao fenomen povratne (engl. *rebound*) glavobolje (18).

Triptani su lijekovi izbora u liječenju akutnog migrenskog napadaja. Njihovim uvođenjem došlo je do revolucije u terapiji umjerenih i teških napadaja migrene (20). Agonisti su 1B i 1D

receptora za serotonin (10), no svoju aktivnost ostvaruju prvenstveno putem 5-HT1B receptora. Posljedica aktivacije 5-HT1B receptora smještenih na meningealnim krvnim žilama snažna je konstrikcija tih žila. Istodobno, triptani svojim djelovanjem na 5-HT1D receptore, presinaptičke inhibitorne autoreceptore, inhibiraju i perivaskularni upalni odgovor izazvan stimulacijom trigeminalnog ganglija (21). Najstariji je sumatriptan koji ima najveći afinitet za 5-HT1D receptore. Slaba bioraspoloživost i prodornost kroz krvno-moždanu barijeru doveli su do pojave nove generacije triptana (10), rizatriptan, eletriptan, almotriptan, naratriptan i frovatriptan (21). Općenito, triptani se uglavnom dobro podnose. Moguće nuspojave tih lijekova relativno su blage, primjerice pospanost, mučnina, povraćanje, crvenilo lica, senzacije trnjenja ili vrućine. Rijetke, no znatno neugodnije nuspojave triptana su osjećaj bola ili stezanja u grudima ili vratu, otežano disanje, tahikardija, edemi, osip, promjene u oštrini vida, a u nekih osoba može doći i do umjerene koronarne vazokonstrikcije, koja je uglavnom vrlo kratkog trajanja. Stoga je potrebno u svih bolesnika, prije prve primjene triptana, provjeriti nazočnost čimbenika rizika za krvožilne bolesti (21). Kontraindicirani su kod bolesnika s koronarnom srčanom bolesti, nereguliranom hipertenzijom, u slučaju istodobnog davanja s ergot alkaloidima (10) i inhibitorima MAO, izuzev naratriptana i almotriptana koji se tek djelomično metabolizira putem MAO-A (21). 20 do 30% bolesnika ne reagira povoljno na uporabu triptana u akutnom migrenskom napadaju, a povišenjem doze ne povećava se učinkovitost lijeka (10). Triptani nisu djelotvorni u fazi aure stoga ih treba primijeniti samo na početku glavobolje, odnosno unutar jednog sata od početka glavobolje, a prije pojave kutane alodinije. Potrebno je naglasiti da se učinak triptana na pacijenta ne može predvidjeti, izostanak učinka jednog triptana ne znači ujedno izostanak učinka drugog triptana (20).

Ergot alkaloidi, za razliku od triptana, djeluju na alfa adrenergične receptore, receptore za dopamin, receptore za serotonin, a možda i na druge vrste receptora. Ta neselektivna aktivnost uzrok je brojnih neželjenih nuspojava (21). Njihova uporaba u prvoj liniji liječenja ograničena je i činjenicom da veoma niske doze lijeka mogu izazvati predoziranje. Ergot alkaloidi i njihovi derivati trebali bi stoga biti rezervirani samo za one pacijente koji imaju produženi napadaj migrene ili ne odgovaraju na terapiju triptanima. Čak i u takvim slučajevima, primjena takvih lijekova trebala bi biti ograničena rektalnom primjenom ergotamina jednom tjedno u dozi od 0,5 do 2 mg (20). Ergotamin tartarat danas se sve više napušta zbog nuspojava i izazivanja glavobolja zbog pretjeranog uzimanja lijeka. Dihidroergotamin rabi se u terapiji akutnog napadaja migrene, ali i u profilaksi. Ne uzrokuje

fizičku ovisnost i ima manje izražene nuspojave, mučninu, povraćanje, a ako se uzme uz antiemetik može se primjenjivati kod migrena praćenih povraćanjem (10).

Nesteroidni antiinflamatorni lijekovi (NSAIL) smatraju se lijekovima prvog izbora u liječenju blagog do umjerenog napadaja migrene (20). U liječenju akutnog napadaja migrene primjenjuju se: ibuprofen, acetilsalicilna kiselina, naproksen natrij i diklofenak kalij (22). Naproksen ima prednost u liječenju migrene zbog učinkovitosti, tolerancije i podataka o sigurnosti lijeka. Osobito se preporučuje u liječenju menstrualne migrene i u odvikavanju od analgetika koji izazivaju povratne glavobolje. Acetilsalicilna kiselina u malim dozama smanjuje učestalost napadaja do 20% (10). Kombinirani pripravci analgetika s drugim supstancijama, primjerice barbituratima, benzodiazepinima, kofeinom, u pretjeranim kolic□inama mogu izazvati ovisnost, odnosno uzrokovati analgetic□ku povratnu glavobolju (23).

NSAIL imaju analgetski, protuupalni i antipiretski uc□inak. U nižim dozama učinkoviti su u liječenju slabe do umjerene boli dok u višim dozama imaju značajan protuupalni učinak. Pokazuju stropni analgetski uc□inak, gdje se povećanjem doze ne povećava njihov analgetski uc□inak, već samo uc□estalost i težina nuspojava. Glavnina uc□inka ostvaruje se perifernom inhibicijom enzima ciklooksigenaze (COX) koja pretvara arahidonsku kiselinu u prostaglandine. Istražene su dvije podvrste ciklooksigenaze, COX-1 i COX-2. COX-1 je medijator fizioloških uc□inaka prostaglandina, kao što su zaštita želuc□ane sluznice, bubrežna tubularna funkcija, bronhodilatacija, proizvodnja tromboksana i endotelnog prostaciklina dok je COX-2 medijator upale i boli. Centralni uc□inak NSAIL ostvaruju smanjivanjem senzitizacije boli indirektnim uc□inkom preko NMDA receptora (24). Štetni učinci slični su za sve lijekove iz skupine i mogu se razvrstati prema sustavima:

- Središnji živčani sustav: glavobolja, šum u uhu, omaglica.
- Kardiovaskularni sustav: retencija vode i soli, hipertenzija, edemi, a rijetko i kronično zatajenje srca. Za sve NSAIL vrijedi da povećavaju kardiovaskularni rizik, osim niske doze aspirina koja smanjuje kardiovaskularni rizik (25). Dosadašnja saznanja o kardiovaskularnim nuspojavama i korištenju NSAIL-a uglavnom su rezultat praćenja bolesnika pod dugotrajnom terapijom i ne moraju nužno opisivati rizik kod kratkotrajne terapije lijekom (24).
- Mokraćni sustav: smanjena bubrežna funkcija, zatajenje bubrega, hiperkalijemija i proteinurija (25). Rizik se naroc□ito povećava u starijih bolesnika te u hipovolemiji i

dehidraciji bolesnika koji koriste inhibitore angiotenzin konvertirajućeg enzima (ACE inhibitore). Nadalje, prethodno oštećenje bubrežne funkcije, korištenje nefrotoksic□nih lijekova i ACE inhibitora mogu doprinijeti oštećenju (24).

- Gastrointestinalni sustav: dispepsija, gastritis, ezofagitis, peptic□ka ulceracija i gastrointestinalno krvarenje razlic□itoga intenziteta.
- Koštano cijeljenje: prostaglandini sudjeluju u ravnoteži izgradnje i resorpcije kosti. Za sada nema c□vrstih dokaza o negativnom uc□inku NSAIL-a na cijeljenje kosti, no preporuc□uje se oprez kod bolesnika u kojih postoji rizik za oslabljeno cijeljenje kostiju.
- Respiratorni uc□inci: uporaba NSAIL može dovesti do egzacerbacije astme u osjetljivih bolesnika stoga ih je potrebno izbjegavati u astmatic□ara, bolesnika s alergijskim rinitisom i bolesnika s nosnim polipima zbog mogućnosti bronhospazma.
- Antitrombocitni uc□inak: NSAIL reverzibilno inhibira agregaciju trombocita, izuzev aspirina koji ireverzibilno inhibira agregaciju (24).

Nuspojave NSAIL-a uglavnom su vezane za kronic□nu uporabu, uporabu u bolesnika s razlic□itim čimbenicima rizika te uporabu kod starijih osoba, ali u određenim situacijama mogu izazvati različite nuspojave već u preporučenim dozama. Za izbjegavanje nuspojava uzrokovanih NSAIL-om za lijec□enje akutne boli važno je izbjegavati kombinaciju dva lijeka iz skupine (24).

Acetaminofen (paracetamol) posjeduje analgetski i antipiretski učinak ekvivalentan aspirinu, no nema klinički značajan protuupalni učinak (25). Centralni antipiretski učinak ostvaruje snažnom inhibicijom sinteze prostaglandina E u hipotalamusu, a c□ini se da umanjuje aferentni prijenos iz perifernih nociceptora inhibicijom nedavno proučavanog COX-3 izoenzima (24). U većim dozama mogu se vidjeti vrtoglavica, razdraženost i dezorijentacija. Unos paracetamola u dozi od 15 mg može biti koban, a smrt posljedica teške hepatotoksičnosti. Ne nadražuje želučanu sluznicu stoga ga smiju koristiti i bolesnici sa želučanim tegobama, odnosno vrijedom na želudcu ili dvanaesniku (25). U odnosu na NSAIL, paracetamol pokazuje povoljniji profil rizika (24). Potrebno je naglasiti da paracetamol stupa u interakciju s varfarinom i podiže vrijednosti pokazatelja zgrušavanja krvi (INR) u bolesnika na antikoagulantnoj terapiji (24).

Opioidi su lijekovi koji svoj uc□inak ostvaruju putem opioidnih receptora. Opioidni receptori nalaze se u mozgu, leđnoj moždini i perifernim nociceptorima. Postoje tri grupe opioidnih

receptora (OPR); mi (μ) ili OPR1, kapa (κ) ili OPR2, i delta (δ) ili OPR3. Najvažniji je učinak ostvaren putem μ receptora preko kojih se ostvaruje supraspinalna analgezija, ali i respiratorna depresija, mioza, muc□nina i povraćanje, euforija, psihic□ka i fizic□ka ovisnost i hipomotilitet crijeva. Sigurna uporaba opioida u lijec□enju akutne boli podrazumijeva nisku poc□etnu dozu lijeka kojoj se u odgovarajućim vremenskim intervalima dodaju ponavljane doze sve do zadovoljavajućeg odgovora. Kod produljene uporabe opioda može doći do tolerancije i razvoja ovisnosti. Brz razvoj tolerancije pokazuju opioidni uc□inci kao što su respiratorna depresija, pruritus, retencija urina, uc□inci na raspoloženje. Tolerancija se nikad ne razvija na opstipaciju, a na analgeziju se razvija sporo. Po razvoju tolerancije potrebno je postupno ukidati opioide jer nagli prekid terapije može dovesti do sindroma ustezanja. Kod bolesnika koji su na dugotrajnoj opioidnoj terapiji može doći do opioidne hiperalgezije ili čak alodinije (24). Lijekovi koji sadrže opioide imaju slabe dokaze koji bi podržali njihovu primjenju u akutnom napadaju migrene. Manje su učinkoviti od triptana, a njihovo korištenje ograničeno je nuspojavama i tendencijom da izazovu povratne glavobolje (20).

Antiemetici dokazane djelotvornosti u liječenju migrene su: metoklopramid, proklorperazin, domperidon (22). Metoklopramid se u peroralnim, rektalnim i intramuskularnim dozama mora primijeniti u kombinaciji s drugim analgeticima, no postoje naznake da u intravenskoj dozi ima analgetičko djelovanje u migreni (10). Iako je metoklopramid najistraženiji lijek od navedenih, postoje dokazi da bi proklorperazin mogao biti učinkovit u smanjenju boli i mučnine. Najčešće nuspojave su sedacija i posturalna hipotenzija, rijetko se javljaju akatizija i akutne distonične reakcije. Akatizija je češće povezana s prokloperazinom nego metoklopramidom, a relativni rizik od akatizije inducirane prokloperazinom smanjuje se difenhidraminom. Domperidon rezerviran je za terapiju perzistirajuće migrene budući da je povezan s produljenjem QT intervala i čestim nuspojavama (26).

Glukokortikoidi imaju protuupalno, protualergijsko, antiedematozno i antipiretic□ko djelovanje, a posjeduju i antiemetski te analgetski uc□inak. Pretpostavlja se da je analgetsko djelovanje glukokortikoida kombinacija protuupalnoga djelovanja i direktnoga uc□inka na nociceptore i neurone koji prenose bolni podražaj. Većinu tih efekata glukokortikoidi ostvaruju nuklearnim receptorima i sintezom odgovarajućih proteina. Zbog toga je njihov uc□inak odgođen, najc□ešće 3 - 4 sata, ali može trajati i više dana po jednokratnoj dozi (24) stoga neće imati učinka u smanjenju akutne migrenske boli čak ni intravenskom primjenom lijeka (26).

1.4.2. Profilaksa migrenskih napadaja

Profilaksu treba započeti niskim dozama lijekova te postupnim povećanjem doze postići zadovoljavajući učinak. Profilaksa se, bez prekida, provodi 6 do 12 mjeseci, a zatim se doza održavanja postupno smanjuje te konačno isključuje. Pacijenti obično nakon profilakse ne zahtjevaju daljnu profilaktičnu terapiju, no ako se poveća učestalost napadaja, profilaksa se ponavlja u trajanju od 6 do 12 mjeseci (10). Važno je naglasiti da takva terapija neće zaustaviti sve napade. U 2/3 bolesnika može se očekivati 50%-tno smanjenje učestalosti glavobolja, a primjena lijekova za akutnu terapiju bit će i dalje potrebna (20). Uobičajeno se profilaksa provodi kao monoterapija, ali mogu se propisati i kombinacije lijekova.

Indikacije za profilaktičnu terapiju migrenskih napadaja:

- povećana učestalost (3 ili više napadaja migrene mjesečno),
- produljeno trajanje pojedinačnog napadaja (dulje od 48 h),
- slab odgovor na akutnu terapiju migrene,
- komplikacije migrene,
- osobni razlozi (10).

Beta blokatori su lijekovi prvog izbora u profilaksi migrene (10), no njihov mehanizam djelovanja u profilaktičnoj terapiji nije razjašnjen (27). U malim dozama imaju slabo izražene nuspojave, a prolazno mogu pojačati glavobolju u prva dva tjedna od početka primjene (10). Iako se, općenito, dobro podnose mogu uzrokovati umor, letargiju, depresiju, smanjenu toleranciju na vježbanje, a rijetko se može pojaviti erektilna disfunkcija, ortostatska hipotenzija i bradikardija. Kontraindicirani su kod bolesnika s astmom, zatajivanjem srca, s dijabetesom ovisnim o inzulinu i Raynaudovom bolesti (20). Propanolol, atenolol, metoprolol i timolol pokazali su se učinkovitijim od placeba kod migrenskog napadaja. Nekoliko studija pokazalo je da propanolol može značajno smanjiti pojavu glavobolje, ali se nije pokazao djelotvoran kod kronične migrene, kao ni atenolol (28).

Antidepresivi imaju analgetička svojstva neovisna o njihovim učincima na raspoloženje (29). Analgetski učinak ostvaruje se u manjoj dozi od one koja je potrebna za antidepresivno djelovanje. Učinak nastupa sporo, a potpuni efekt može se očekivati tek nakon 2-3 tjedna. Amitriptilin, triciklički antidepresiv, indiciran je za bolesnike koji uz migrenu imaju i kroničnu glavobolju tenzijskog tipa (10). Koristi se preko 30 godina u profilaksi migrenskog

napadaja, ali postoji malo visokokvalitetnih dokaza koji bi podržali njegovu primjenu. Pokazao se korisnim u bolesnika s migrenom, migrenom udruženom s nesanicom, depresijom ili glavoboljom tenzijskog tipa (20). Najčešći štetni učinci tricikličkih antidepresiva su antikolinergični učinci (suhoća usta, konstipacija, retencija urina, zamagljen vid, smetenost), a mogu se javiti i ortostatska hipotenzija, porast tjelesne težine i sedacija (29). Kontraindicirani su kod bolesnika sa srčanim aritmijama, srčanim blokom ili urinarnom retencijom, a u starijih osoba treba ih koristiti s oprezom zbog opasnosti od mentalne konfuzije. Specifični blokatori ponovne pohrane serotonina nemaju jasne dokaze koji bi potvrdili njihovu učinkovitost kod migrenskog napadaja. Venlafaksin, inhibitor ponovne pohrane serotonina i noradrenalina, pokazao se u ograničenom broju studija učinkovitijim od placeba u smanjenju učestalosti glavobolje kada se daje u dozama XR75 mg ili 150 mg (20).

Antiepileptici. Djelovanje antiepileptika u profilaksi migrene nije potpuno objašnjeno (10). Levetiracetam, topiramat i valproat pokazali su se učinkovitijim od placeba. Posebice bi trebalo istaknuti valproat i topiramat čiju su korist pokazala brojna istraživanja (28). Antiepileptički lijekovi pokazali su osobitu korist kada se migrena pojavljuje u pacijenata s epilepsijom, anksioznim poremećajima ili bipolarnim poremećajima. Potreban je oprez pri propisivanju lijekova kod žena fertilne dobi budući da je primjena tih lijekova u trudnoći povezana s malformacijama ploda, a dolazi i do interakcije s oralnim kontraceptivima. Najčešće nuspojave valproata su mučnina, povraćanje, tremor, povećanje tjelesne mase i gubitak kose. U rijetkim slučajevima lijek može biti povezan s pankreatitisom ili hepatitisom stoga je potrebno svaka 3 mjeseca raditi pretrage jetrene funkcije. Kontraindikacije za primjenu lijeka su trudnoća i povijest disfunkcije jetre, a potreban je oprez kod poremećaja krvarenja. Česte nuspojave kod topiramata su prolazne parastezije ekstremiteta i usana koje nestaju postupnom titracijom lijeka, a može se ublažiti konzumiranjem banana ili narančinim sokom. Ostali štetni učinci uključuju kognitivne smetnje, poremećaj raspoloženja, a povezan je i s povećanim stvaranjem bubrežnog kamenca te glaukomom zatvorenog kuta. Budući da dovodi do gubitka tjelesne mase može biti koristan kod migrene udružene s pretilosti. Lamotrigin djeluje kao blokator natrijevih kanala stoga postoji vjerojatnost da je uključen u proces kortikalnog širenja depresije. Nije utvrđena njegova učinkovitost u profilaksi migrene, ali neke studije pokazuju da je koristan u liječenju migrene s aurom (20).

Magnezij, **riboflavin**, **koenzim Q10** u kombinaciji smanjuju učestalost napadaja u migreni (10). Magnezij može izazvati hipotenziju (24), bolove u želucu, proljev (30), a u visokim dozama i poremećaje vodljivosti u srcu (24). Fiksna kombinacija u dnevnoj dozi od 600 mg

magnezija, 400 mg riboflavina i 150 mg koenzima Q10 nakon 3 mjeseca liječenja nije pokazala učinkovitost u smanjenju trajanja migrene, već u smanjenju migrenske boli i lakšem nošenju s tegobama (30).

Botulin toksin A primjenjuje se sve više u prevenciji migrene i kronic ne tenzijske glavobolje (25). To je neurotoksin koji inhibira oslobađanje acetilkolina na neuromuskulatornoj spojnici. U znanstvenim radovima opisano je poboljšanje simptoma migrene ubrizgavanjem injekcija u fiksna mjesta na čelu, sljepoočnici i vratnim mišićima (31). Smatra se glavnom terapijom za liječenje kronične migrene (32).

Postoje slabi dokazi koji stavljaju amitiptilin u bolji položaj u odnosu na druge lijekove, no izbor profilaktične terapije treba odabrati prema željama pacijenta te prema karakteristikama i nuspojavama lijekova (28).

1.5. Lista osnovnih lijekova Svjetske zdravstvene organizacije

Svjetska zdravstvena organizacija (SZO) objavila je 1977. prvi put svoju Osnovnu listu lijekova (engl. *Essential Medicines List*, EML), što je opisano kao mirna revolucija u međunarodnom javnom zdravstvu (33).

Osnovni lijekovi koji se nalaze na EML listi SZO su oni medikamenti koji zadovoljavaju prioritetne potrebe zdravstvene zaštite stanovništva. Odabiru se s obzirom na učestalost bolesti, dokaze o djelotvornosti i sigurnosti lijeka te s obzirom na relativnu isplativost lijeka. Lijekovi s liste moraju biti dostupni u svakom trenutku u odgovarajućim količinama, oblicima i dozama, osigurane kvalitete, a po cijeni koju si pojedinac ili zajednica može priuštiti. To je model koji služi za razvoj nacionalnih i institucijskih osnovnih lista lijekova i nije zamišljen kao globalni standard (34). SZO ima odvojene liste za odrasle i za djecu (35).

Većina zemalja ima nacionalne liste osnovnih lijekova koje su usko vezane za nacionalne smjernice kliničke prakse pomoću kojih se vrši obuka i nadzor zdravstvenih djelatnika. Kod stvaranja liste potrebno je gledati korak unaprijed što uključuje redovito ažuriranje lijekova koji donose nove terapijske mogućnosti i mijenjaju terapeutske potrebe, potrebu da se osigura kvaliteta lijeka, potrebu da se potakne daljnji razvoj boljih lijekova i lijekova za nove bolesti. Gospodarski utjecaj lijekova je bitan, posebice za zemlje u razvoju. Dok u razvijenim

zemljama na lijekove otpada manje od petine ukupne zdravstvene potrošnje, u zemljama u razvoju lijekovi iznose od 25 do 66% potrošnje zdravstva (34).

Usporedbom lijekova koji se nalaze na EML SZO može se ispitati utemeljenost nacionalnih osnovnih listi lijekova pojedinih država (36). Međutim, budući obrazloženja odbora koji donosi odluke o uvrštavanju lijekova na EML SZO nisu javno dostupne, isto tako je moguće analizirati dostupne dokaze o djelotvornosti i sigurnosti pojedinih lijekova kako bi se istražilo da li zaista neki od tih lijekova trebaju biti na toj listi.

2. CILJ ISTRAŽIVANJA

Cilj istraživanja bio je procijeniti djelotvornost i sigurnost lijekova koji se nalaze na Osnovnoj listi lijekova Svjetske zdravstvene organizacije (SZO EML) za liječenje migrene kod djece temeljem pretraživanja literature i analize randomiziranih kontroliranih pokusa i sustavnih pregleda na tu temu.

Glavna hipoteza jest: na SZO EML nalazi se vrlo malo analgetika za liječenje migrene kod djece i dokazi o njihovoj djelotvornosti i sigurnosti iz randomiziranih kontroliranih pokusa provedenih na djeci i sustavnih pregleda vrlo su oskudni.

3. METODE

3.1. Pretraživanje analgetika koji se nalaze na Osnovnoj listi lijekova Svjetske zdravstvene organizacije

Svjetska zdravstvena organizacija je 1996. godine počela razvijati jedinstveni sustav za definiranje međunarodnog standarda u studijama za potrošnju lijekova. Uvođenjem jedinstvenog sustava ostvarena je integracija svih podataka i omogućena lakša analiza obrazaca o korištenju lijekova. Taj jedinstveni sustav naziva se ATK/DDD. ATK se odnosi na anatomsko-terapijsko-kemijski sustav razvrstavanja lijekova (engl. *Anatomical Therapeutic Chemical*) unutar kojeg su lijekovi kategorizirani u pet razina. Prva razina je osnovna anatomska skupina, druga je terapijska podskupina, treća i četvrta su farmakološka te kemijska podskupina, a peta je kemijski sastav (39).

Prema ATK klasifikaciji analgetici se ubrajaju u skupinu lijekova za živčani sustav i označeni su slovom N (engl. *nervous system*). U skupinu N02 pripadaju antipiretici i osnovni analgetici. Podskupina N02A su opioidi, N02B ostali analgetici i antipiretici i N02C antimigrenski pripravci. Dio pripravaka za liječenje boli nalazi se u skupini M01 (antireumatski i protuupalni lijekovi), pri čemu se u podskupini M01A nalaze nesteroidni antireumatski i protuupalni lijekovi, a u M01B antireumatski/protupalni lijekovi u kombinaciji.

U svrhu pronalaženja lijekova analgetika koji su na SZO EML navedeni kao lijekovi izbora za liječenje migrene djece pretražena je SZO EML kako bi se utvrdilo nalaze li se na njoj lijekovi koji su pod šiframa N02A, N02B, M01A i M02A registrirani u ATK klasifikaciji. Dva lijeka iz tih skupina pronađena su na SZO EML: lijek acetaminofen (paracetamol) iz skupine N02BE, odnosno anilida, i lijek ibuprofen iz skupine derivata propionske kiseline. Lijekovi su navedeni na SZO EML za djecu u kategoriji 7. Lijekovi za migrenu, pod-kategorija 7.1. Za liječenje akutnog napadaja (39).

3.2. Pretraživanje dokaza o djelotvornosti i sigurnosti lijeka

Kako bi se analizirali dokazi o djelotvornosti i sigurnosti lijeka pretražena je literatura kako bi se pronašli randomizirani kontrolirani pokusi i sustavni pregledi o djelovanju acetaminofena (paracetamola) i ibuprofena na liječenje akutnog napadaja migrene u djece.

Proveden je sustavni pregled literature. *A priori* je definiran protokol sustavnog pregleda koji je registriran u bazi PROSPERO koja indeksira protokole sustavnih pregleda (registracijski broj: CRD42016033083). Pretražene su četiri bibliografske baze podataka: MEDLINE putem OVID-a te baze *Cochrane Database of Systematic Reviews* (CDSR), *Database of Reviews of Effects* (DARE) i *Cochrane Central Register of Controlled Trials* (CENTRAL) putem sučelja *The Cochrane Library*.

Prilikom pretraživanja literature korištene su strategije pretraživanja prikazane u Tablicama 1. i 2. kao primjer za pretraživanje baze MEDLINE, dok je ta strategija prilagođena za ostale baze. Strategija pretraživanja namjerno je postavljena široko kako bi obuhvatila sve znanstvene radove koji se bave acetaminofenom ili ibuprofenom i glavoboljom/migrenom u populaciji djece i adolescenata. Literatura za acetaminofen pretražena je 9. prosinca 2015., a literatura za ibuprofen 15. siječnja 2016. godine.

Tablica 1. Strategija pretraživanja radova o acetaminofenu za bazu MEDLINE putem OVID-a (Ovid MEDLINE(R) In-Process & Other Non-Indexed Citations and Ovid MEDLINE(R) <1946 to Present>)

1. exp Headache Disorders/
2. Headache/
3. (migrain* or headache* or cephalgi* or cephalalgi*).mp.
4. 1 or 2 or 3
5. exp child/
6. exp Infant/
7. exp adolescent/
8. exp Pediatrics/
9. (child* or adolescen* or kid or kids or youth* or youngster* or minor or minors or teen* or juvenile* or student* or pupil or pupils or boy or boys or girl or girls or under 18* or underage 18* or under eighteen* or under age* or pediatric* or paediatric*).ti,ab,kw.
10. 5 or 6 or 7 or 8 or 9
11. Acetaminophen/
12. (acetaminophen or paracetamol or Panadol or Tylenol).mp.
13.11 or 12
14. 4 and 10 and 13

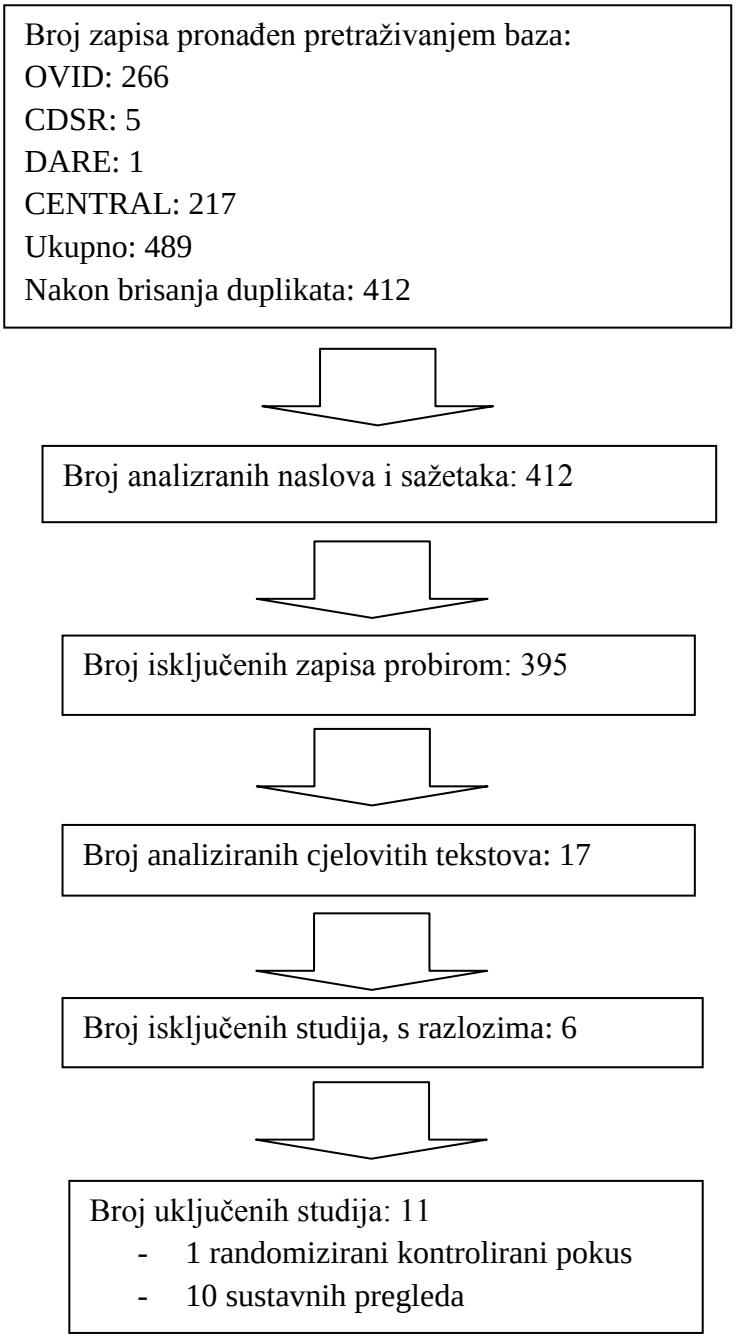
Tablica 2. Strategija pretraživanja radova o ibuprofenu za bazu MEDLINE putem OVID-a (Ovid MEDLINE(R) In-Process & Other Non-Indexed Citations and Ovid MEDLINE(R) <1946 to Present>)

1. exp Headache Disorders/
2. Headache/
3. (migrain* or headache* or cephalgi* or cephalalgi*).mp.
4. 1 or 2 or 3
5. exp child/
6. exp Infant/
7. exp adolescent/
8. exp Pediatrics/
9. (child* or adolescen* or kid or kids or youth* or youngster* or minor or minors or teen* or juvenile* or student* or pupil or pupils or boy or boys or girl or girls or under 18* or underage 18* or under eighteen* or under age* or pediatric* or paediatric*).ti,ab,kw.
10. 5 or 6 or 7 or 8 or 9
11. Ibuprofen/
12. (ibuprofen or Brufen or Advil or Motrin of Nurofen).mp.
13.11 or 12
14. 4 and 10 and 13

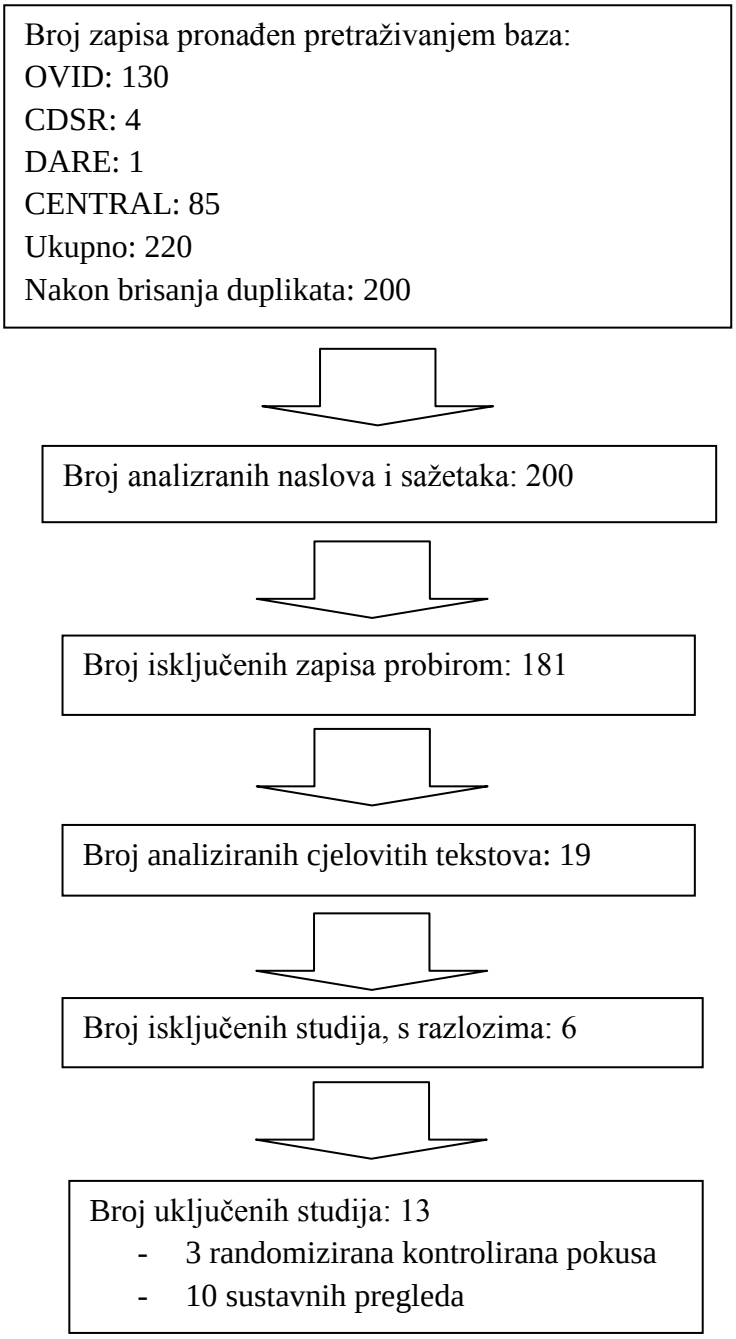
Bibliografski zapisi izvedeni su u program EndNote, gdje je zatim provedeno brisanje duplikata. Najprije računalno, a zatim i ručno ako je nakon računalnog uklanjanja duplikata ostalo još primjera duplih radova.

Slika 1. prikazuje broj bibliografskih zapisa dobivenih u svakoj od pretraženih baza za lijek acetaminofen, a Slika 2. za ibuprofen.

Slika 1. Dijagram tijeka pretraživanja literature za acetaminofen



Slika 2. Dijagram tijeka pretraživanja literature za ibuprofen



3.3. Kriteriji uključenja i isključenja

Kako bi se procijenila najviša razina dokaza o djelotvornosti i sigurnosti lijeka, uključeni su randomizirani kontrolirani pokusi i sustavni pregledi o djelovanju acetaminofena (paracetamola) i ibuprofena na liječenje akutnog napadaja migrene u djece. Nije bilo ograničenja prema jeziku na kojem je objavljen znanstveni rad. Isključeni su svi radovi u kojima su uključene osobe dobi >18 godina.

3.4. Probir i uključivanje studija

Naslovi i sažetci bibliografskih zapisa dobivenih pretraživanjem literature analizirale su dvije osobe neovisno. Neslaganja u probiru riješena su dogovorom i prema potrebi uključenjem trećeg autora u odlučivanje. Cjeloviti tekstovi potencijalno uključivih studija su pribavljeni i analizirani prema kriterijima uključenja od strane dva autora neovisno. Neslaganja u procjeni uključenja cjelovitih tekstova riješena su dogovorom i prema potrebi uključenjem trećeg autora u odlučivanje. Reference i citati uključenih studija dobavljeni su sa mrežne stranice *Web of Science* i neovisno su ih procijenila dva autora kako bi se pronašle dodatne studije koje nisu obuhvaćene pretraživanjem četiriju baza podataka. Neslaganja u procjeni uključivosti riješena su dogovorom i prema potrebi uključenjem trećeg autora u odlučivanje.

3.5. Vađenje podataka

Za potrebu vađenja podataka iz uključenih studija napravljena je posebna tablica za ekstrakciju podataka, koja je testirana na pet znanstvenih radova. Sljedeći podatci su izvučeni iz studija: ime prvog autora i godina objavljivanja, vrsta istraživanja, jezik na kojem je objavljen znanstveni rad, država u kojoj je rad proveden ako se radilo o randomiziranom kontroliranom pokusu, broj pacijenata, dob pacijenata, spol i rasa/etnička pripadnost pacijenata, postojanje meta-analize, zaključak istraživanja.

3.6. Procjena kvalitete uključenih istraživanja

Za procjenu kvalitete sustavnih pregleda korištena je ljestvica AMSTAR (engl. *measurement tool to assess the methodological quality of systematic reviews*), a za procjenu kvalitete RCT-ova Cochraneova ljestvica za procjenu rizika od pristranosti.

AMSTAR se sastoji od jedanaest domena procjene čiji je cilj procjena kvalitete sustavnog pregleda na temelju točnosti, sažetosti, opsežnosti i razumljivosti prezentiranih informacija. Svaka domena ocjenjuje se s 0 ili s 1 bodom. Nakon dovršene procjene svih domena bodovi za pojedinačne domene se zbrajaju da bi se dobio ukupni zbroj bodova za pojedinačni sustavni pregled. Najmanji je mogući zbroj ukupnih bodova 0, a najveći mogući zbroj 11. Kvaliteta ukupnog zbroja bodova rangira se u tri kategorije, pri čemu sustavni pregledi s 8-11 bodova smatraju visoko kvalitetnima, pregledi s 4-7 bodova umjereno kvalitetnima, a oni s 0-3 boda sustavnim pregledima niske kvalitete (40).

Jedanaest domena procjene AMSTAR ljestvice su:

1. Jesu li autori definirali protokol prije („*a priori*“) početka provedbe?
2. Jesu li dva autora neovisno birali studije i vadili podatke?
3. Je li provedena opsežna pretraga literature (pretražene najmanje dvije baze)?
4. Je li status publikacije (npr. „siva literatura“) korišten kao kriterij uključenja?
5. Je li naveden popis studija (uključenih i isključenih)?
6. Jesu li navedena obilježja uključenih studija?
7. Je znanstvena kvaliteta uključenih studija procijenjena i dokumentirana?
8. Je li znanstvena kvaliteta uključenih studija prikladno korištena pri formiranju zaključka?
9. Jesu li metode korištene za kombiniranje rezultata studija prikladne?
10. Je li ocijenjena mogućnost pristranosti u objavljivanju (engl. *publication bias*), odnosno jesu li uključene studije dale pretežno pozitivne rezultate (tzv. „*file drawer*“ učinak – znači da autori studija koje daju negativne rezultate „gurnu u ladicu“ i ne objave ih)?
11. Je li naveden sukob interesa (u sustavnom pregledu i u uključenim studijama)? (40).

3.7. Cochraneova ljestvica za procjenu rizika od pristranosti

Organizacija Cochrane za procjenu kvalitete studija koristi svoj alat za procjenu rizika od pristranosti. Radi se o ljestvici koja sadrži sedam domena, a koje propituju je li propisno napravljena randomizacija, razvrstavanje ispitanika u skupine, jesu li ispitanici i procjenitelj bili zasljepljeni, jesu li bili zasljepljene osobe koje su analizirale podatke, jesu li prikazani svi podatci koji su analizirani, koliki je broj osoba koje su odustale od sudjelovanja u istraživanju i ostale moguće izvore pristranosti. Svaka potencijalna skupina rizika procjenjuje se na jedan od tri načina, pri čemu se navodi da je rizik od pristranosti nizak, visok ili nejasan. Studije koje imaju domene s nejasnim ili visokim rizikom pristranosti smatraju se manje kvalitetnima.

3.8. Analiza podataka

Zbog ograničenja pronađenih dokaza, analiza podataka je bila isključivo deskriptivna te su uključene studije narativno prikazane.

4. REZULTATI

4.1. Rezultati pretraživanja literature

Pretraživanjem četiri baze podataka, nakon isključivanja duplikata, dobiveno je 412 bibliografskih zapisa za acetaminofen i 200 za ibuprofen. Temeljem probira naslova i sažetaka procijenjeno je da bi ukupno 19 jedinstvenih radova za oba lijeka moglo odgovarati kriterijima uključenja te su pribavljeni u cjelovitom tekstu te je nakon njihove analize uključeno ukupno 13 radova – 3 randomizirana kontrolirana pokusa (41, 42, 43) i 10 sustavnih pregleda literature (44-53). Isključeno je 6 radova koji nisu odgovarali kriterijima uključenja jer nisu bili randomizirani kontrolirani pokusi ili sustavni pregledi literature (Tablica 3).

Tablica 3. Razlozi isključenja šest studija procijenjenih u cjelovitom tekstu

Studija	**Razlog isključenja**
Evers, 1999	Obični pregledni članak, nije sustavni pregled literature
Hamalainen, 2006	Obični pregledni članak, nije sustavni pregled literature
Igarashi, 1992	Obični pregledni članak, nije sustavni pregled literature
Lewis, 2006	Obični pregledni članak, nije sustavni pregled literature
Sedighi, 2006	Primarna studija koja ne ispituje djelotvornost lijekova
Wober-Bingol, 2003	Nema dovoljno elemenata za sustavni pregled literature (jedan autor, jedna baza pretražena)

4.2. Prikaz uključenih randomiziranih kontroliranih pokusa

Tri randomizirana kontrolirana pokusa pronađena na analiziranu temu objavili su Hamalainen i suradnici 1997. godine, Lewis i suradnici 2002. godine te Evers i suradnici 2006. godine. Karakteristike tih istraživanja detaljno su opisane u Tablicama 4-6.

Istraživanje od Hamalainen et al. provedeno je u Finskoj, randomizirano je 106 pacijenata, a studiju je dovršilo samo 88 pacijenata u dobi od 4-16 godina. Djeca su bila podijeljena u tri

skupine koje su primale pojedinačne oralne doze od 15 mg/kg acetaminofena, 10 mg/kg ibuprofena ili placebo kod kuće. Studija je imala ukriženi ustroj (engl. *cross-over study*). Zaključak je studije bio da su i acetaminofen i ibuprofen učinkoviti te dobro podnošljivi u liječenju akutnog napadaja migrene kod djece. Početak djelovanja acetaminofena nastupa brže, ali je njegov učinak bio blago slabiji od učinka ibuprofena. Budući da su troškovi novih farmakoloških terapija visoki, a nemaju ni odobrenje za primjenu kod djece, ta studija je smjestila navedene analgetike u prvu liniju liječenja akutnog napadaja migrene kod djece, kako s farmakološkog, tako i s ekonomskog gledišta (41).

Studija od Hamalainen et al. navodi i ozbiljne devijacije od protokola. Navodi se da je od 88 pacijenata, koji su započeli istraživanje, 8 uzelo samo dva, 5 uzelo samo jedan od ispitivanih lijekova, a 1 je zaspao prije primjene lijeka (9 zbog rijetkih migrenskih napadaja, 3 su odbila, 1 je dobilo napadaj u školi). Jedna pacijentica je uzela drugi (acetaminofen) od njena dva lijeka nakon prvog (placebo). Drugi pacijent je uzeo placebo nakon aspirina. Tri pacijenta koja su uzimala sve terapije uključena su samo u procjenu preferencija, uzimanja dodatne analgezije i nuspojava zbog manjkavih podataka. Nadalje, 12 pacijenata s blagom glavoboljom na početku (stupanj 2) prije ibuprofena, 10 prije acetaminofena i 7 prije placeba nisu bili uključeni u analizu djelotvornosti, ali su uključeni u ITT analizu. U objavljenom radu nije jasno prikazano koliko je djece sudjelovalo u svakom dijelu pokusa prije i poslije križanja intervencija.

U istraživanju od Lewis et al., koje je provedeno u SAD-u, autori su uključili 138 djece, od kojih je studiju završilo 84. Temljem dobivenih podataka zaključuju da je otopina ibuprofena od 7,5 mg/kg siguran, djelotvoran i pouzdan za akutnu terapiju napadaja migrene u mlađe djece, osobito dječaka. Naime, statistički značajni podatci o djelotvornosti lijeka uočeni su u dječaka, ali ne i u djevojčica. Ukupni postotak djece koja su odgovorila na terapiju u skupini koja je uzimala ibuprofen bio je 76%, a u skupini koja je uzimala placebo 53%, međutim, ti su postotci rezultat velikih razlika u dječaka (84% naspram 43%), jer su razlike u djevojčica pokazale da je više njih odgovorilo na terapiju placebom (66% naspram 67%). Broj dječaka u kojih je zabilježena ponovna pojava glavobolje nakon terapije ibuprofenom bio je 0, a nakon terapije placebom 8. Međutim, 5 djevojčica je dobilo opet glavobolju i nakon terapije ibuprofenom i nakon placeba. Autori navode da nemaju objašnjenje za taj rezultat u spolnim razlikama. Na koncu autori zaključuju da ibuprofen vrijedi razmotriti kao terapiju prvog izbora za liječenje migrene u djece (42).

Evers i suradnici su u istraživanju provedenom u Njemačkoj uključili svega 32 djece, od čega je 29 djece uključeno u analizu s namjerom liječenja. To je bio ukriženi randomizirani pokus. Autori navode da je bol ublažena nakon 2 h u 28% pacijenata koji su uzeli placebo, 62% sa zolmitriptanom, a 69% nakon uzimanja ibuprofena. Zolmitriptan je, za razliku od ibuprofena, uzrokovao značajno više nuspojava u odnosu na placebo. Autori zaključuju kako se i zolmitriptan i ibuprofen dobro podnose i imaju samo blage nuspojave (43).

Procjena rizika od pristranosti pokazuje da je u pokusima od Hamalainena i suradnika te Lewisa i suradnika većina domena imala nejasan ili visok rizik od pristranosti, pri čemu se taj rizik nije mogao procijeniti zbog manjkavog opisa metodologije istraživanja. Stoga se ne radi o istraživanjima visoke kvalitete (Tablice 7-8). U studiji Eversa i suradnika su 3 od 7 domena imale nejasan rizik od pristranosti, a ostale nizak (Tablica 9).

Tablica 4. Karakteristike istraživanja randomiziranog kontroliranog pokusa od Hamalainen et al, 1997

Pacijenti	Randomizirano: 106 djece Studiju dovršilo: 88 djece u dobi od 4 do 16 godina
Kriteriji uključenja	Sva djeca koja su se javila ili su već bila pod liječenjem u bolnici, čija je migrena dijagnosticirana IHS kriterijima i kod kojih se prethodna terapija liječenja migrene pokazala nezadovoljavajuća. U istraživanju su sudjelovala samo djeca koja su imala najmanje 2 napada migrene mjesečno u trajanju od 2 sata ili više, a koji su bili u mogućnosti koristiti dnevnik glavobolja.
Kriteriji isključenja	Isključena su djeca s poviješću bubrežne, jetrene ili kardiovaskularne bolesti, koagulacijskim smetnjama, teškom alergijom ili astmom, alergijama na lijekove, pacijenti kojima je potrebna drugačija terapija glavobolje, kao i pacijenti koji su bili na svakodnevnoj terapiji oralnim lijekovima
Intervencija i usporedba	Tri napada po djetetu liječeni su slučajnim redoslijedom s pojedinačnim oralnim dozama od 15 mg/kg acetaminofena, 10 mg/kg ibuprofena i placebom kod kuće
Ishodi	Potpuni nestanak boli prema dnevniku boli, potpuno ublažavanje glavobolje opisano na drugačiji način, ublažavanje boli od ocjene 4/5 ili 5/5 za 2 razine, ublažavanje boli od ocjene 3/5, 4/5 ili 5/5 za 1 razinu, ublažavanje od ocjene 2/5 do razine 1/5, usnivanje ≤ 2 sata, bez promjene, pogoršanje, primjena hitnih lijekova za manje od 2 sata, i primjena hitnih lijekova za više od dva sata.
Datum provedbe istraživanja	Pacijenti su uključeni u istraživanje između 6. studenog 1992. i 17. lipnja 1994. godine, a istraživanje je završeno 31. prosinca 1994. godine.

Kratica: IHS = international headache society

Tablica 5. Karakteristike istraživanja randomiziranog kontroliranog pokusa od Lewis et al, 2002

Pacijenti	138 djece uključeno 84 uspješno liječeno i popunili su dnevnike (45 u skupini s lijekom i 39 s placebom)
Kriteriji uključenja	Djeca u dobi 6-12 godina s migrenom prema revidiranim IHS kriterijima
Kriteriji isključenja	Nije navedeno
Intervencija i usporedba	Jedan napadaj liječen je sa 7,5 mg/kg tekućeg ibuprofena i placebom
Ishodi	Mjere djelotvornosti bile su težina glavobolje mjerena ljestvicom od 4 stupnja (teška, umjerena, blaga ili bez glavobolje) 30, 60, 90, 120, 180 i 240 min nakon doze terapije, mučnina, povraćanje foto/fonofobija nakon 120 min. Primarni ishod bio je kumulativni postotak pacijenata koji su odgovorili na terapiju (teška ili umjerena glavobolja ublažena na blagu ili nikakvu) nakon 120 minuta. Sekundarni ishodi bili su povratak glavobolje nakon 4-24 h i potreba za dodatnim lijekovima unutar 4 h. Sigurnost: broj i vrste nuspojava.
Datum provedbe istraživanja	Nije navedeno

Kratica: IHS = International Headache Society

Tablica 6. Karakteristike istraživanja randomiziranog kontroliranog pokusa od Evers et al, 2006

Pacijenti	32 pacijenta uključena u studiju 29 uključeno u ITT analizu
Kriteriji uključenja	Djeca u dobi 6-18 godina, s ili bez aure, koja imaju migrenu prema IHS kriterijima
Kriteriji isključenja	Nije navedeno
Intervencija i usporedba	Ukriženi pokus. Djeca i adolescenti primili su lijekove za liječenje 3 napadaja migrene kod kuće. Ispitivani lijekovi bili su oralni zolmitriptan 2,5 mg, ibuprofen 200 mg (za djecu mlađu od 12 godina) ili ibuprofen 400 mg (za adolescente), i placebo. Redoslijed uzimanja lijekova randomiziran je za svakog pacijenta.
Ishodi	Intenzitet glavobolje (bez boli, blaga, umjerena, jaka), učestalost popratnih simptoma i nuspojava prije početka i 0.5, 1, 2, 4 i 24 h nakon uzimanja lijeka u dnevniku. Pacijenti su dobili i ljestvicu s licima s 4 kategorije i verbalnu ljestvicu. Također su zabilježeni ponovno javljanje glavobolje, uzimanje dodatnih lijekova (acetaminofen i ibuprofen su bili dozvoljeni) te su zabilježene i nuspojave.
Datum provedbe istraživanja	Nije navedeno.

Kratice: IHS = International Headache Society, ITT = analiza s namjerom liječenja

Tablica 7. Procjena rizika od pristranosti uključenog randomiziranog kontroliranog pokusa Hamalainen et al, 1997.

Domena procjene	**Rizik od pristranosti**	**Objašnjenje**
Randomizacija	Nejasan	Metoda randomizacije nije opisana
Prikrivanje razvrstavanja (engl. *allocation concealment*)	Nejasan	Nije opisano
Nepotpuni podatci o ishodima (engl. *attrition bias*)	Visok	Navedeno da je 18 djece otpalo iz istraživanja, ali nije navedeno u kojim skupinama
Selektivno prikazivanje podataka (engl. *reporting bias*)	Nizak	Prikazani su svi podatci koji su navedeni u metodama
Druge vrste pristranosti	Nizak	Nisu utvrđeni drugi potencijalni izvori pristranosti
Zasljepljivanje ispitanika i osoblja (engl. *performance bias*)	Nizak	Studija je bila dvostruko-slijepa
Zasljepljivanje osoba koje su analizirale podatke	Nejasan	Nije opisano

Tablica 8. Procjena rizika od pristranosti uključenog randomiziranog kontroliranog pokusa Lewis et al, 2002

Domena procjene	Rizik od pristranosti	Objašnjenje
Randomizacija	Nejasan	Metoda randomizacije nije opisana
Prikrivanje razvrstavanja (engl. *allocation concealment*)	Nejasan	Nije opisano
Nepotpuni podatci o ishodima (engl. *attrition bias*)	Visok	39% ispitanika (53/138) otpalo je iz istraživanja
Selektivno prikazivanje podataka (engl. *reporting bias*)	Nizak	Svi ishodi prikazani u metodama prikazani su u rezultatima
Druge vrste pristranosti	Nizak	Nisu utvrđeni drugi uzroci pristranosti
Zasljepljivanje ispitanika i osoblja (engl. *performance bias*)	Nizak	Studija je bila dvostruko-slijepa
Zasljepljivanje osoba koje su analizirale podatke	Nejasan	Nije opisano

Tablica 9. Procjena rizika od pristranosti uključenog randomiziranog kontroliranog pokusa Evers et al, 2006

Domena procjene	Rizik od pristranosti	Objašnjenje
Randomizacija	Nejasan	Metoda randomizacije nije opisana
Prikrivanje razvrstavanja (engl. *allocation concealment*)	Nejasan	Nije opisano
Nepotpuni podatci o ishodima (engl. *attrition bias*)	Nizak	Nizak postotak otpadanja sudionika iz istraživanja (10%)
Selektivno prikazivanje podataka (engl. *reporting bias*)	Nizak	Svi ishodi prikazani u metodama prikazani su u rezultatima
Druge vrste pristranosti	Nizak	Nisu utvrđeni drugi uzroci pristranosti
Zasljepljivanje ispitanika i osoblja (engl. *performance bias*)	Nizak	Studija je bila dvostruko-slijepa
Zasljepljivanje osoba koje su analizirale podatke	Nejasan	Nije opisano

4.3. Prikaz uključenih sustavnih pregleda

Uključeno je 10 sustavnih pregleda (44-53). Obilježja tih 10 sustavnih pregleda prikazuju Tablice 10-19. Jedan sustavni pregled, objavljen u istom časopisu – BMJ Clinical Evidence, pronađen je u tri verzije, pri čemu se radi o obnavljanju pretraživanja i rezultata (43, 44, 45).

Pronađeni sustavni pregledi objavljeni su od 1997. do 2015. godine. Literatura je u njima pretražena u sljedećim godinama:.

- 2007., Bailey et al. 2008 (44) ,
- 2008., Barnes et al. 2009 (45),
- 2010., Barnes, et al. 2011 (46),
- 2014., Barnes, et al. 2015 (47),
- 2004., Damen, et al. 2005 (48),
- od 1980. do prosinca 2003., Lewis, et al. 2004 (49),
- od 1950. do 2007., nadopunjeno 2009., Manzano et al. 2010 (50),
- 2011, O'Brien et al. 2012 (51),
- nije naveden datum pretraživanja, Silver et al. 2007 (52),
- 2009, Verhagen et al. 2006 (53).

Sustavni pregledi su najčešće pretraživali baze podataka: MEDLINE/PubMed (N=10) i EMBASE (N=7), a znatno rjeđe ostale baze, uključujući CDSR (N=3), DARE (N=3), The Cochrane Library (N=3), HTA (N=3), CENTRAL (N=2), CINAHL (N=2), PsychInfo (N=2), Web of Science (N=2), BMJ Clinical Evidence (N=1), Current Contents (N=1) i NICE (N=1).

Svi su sustavni pregledi analizirali različite terapije za migrenu u djece, niti jedan se nije ograničio samo na acetaminofen ili ibuprofen. Jedan sustavni pregled uspoređivao je djelotvornost acetaminofena i ibuprofena (50). Od 10 uključenih sustavnih pregleda, svi su pretražili literaturu s ciljem procjene djelotvornosti i sigurnosti acetaminofena za liječenje migrene u djece.

Sedam od tih 10 sustavnih pregleda (44, 47-53) uključilo je randomizirani kontrolirani pokus od Hamalainen i suradnika (41). Tri sustavna pregleda (45-47), koja su zapravo tri verzije istog sustavnog pregleda koji objavljuje *BMJ Clinical Evidence* nisu uključila taj pokus, a naveden je razlog da taj pokus ne odgovara postavljenim kriterijima uključenja. Ukriženi randomizirani kontrolni pokus od Hamalainen et al., koji je uspoređivao acetaminofen, ibuprofen i placebo, imao je visoku stopu odustajanja od strane ispitanika (17%), nije objavio rezultate prije križanja intervencija što može prouzročiti pristranost zbog nastavljenog učinka terapije nakon promjene terapije te zbog nejednake učestalosti odustajanja ispitanika među grupama. Sve tri verzije sustavnog pregleda od Barnesa navode da nije pronađen nijedan dokaz odgovarajuće kvalitete koji bi podržao liječenje acetaminofenom za navedenu

indikaciju stoga nije moguće tvrditi da će acetaminofen ublažiti migrensku bol kod djece iako se to smatra dobrom kliničkom praksom, osim ako postoje kontraindikacije za njegovu primjenu (45-47).

Vezano za ibuprofen, samo jedan sustavni pregled (44) uključio je sva 3 pronađena klinička pokusa (41-43) koja su ispitala djelotvornost ibuprofena. Sedam sustavnih pregleda (44, 48-53) uključilo je studiju od Hamalainen et al. (41) u prikaz djelotvornosti ibuprofena. Šest studija (44, 48-49, 51-53) uključilo je studiju od Lewisa et al. (42), dok su svega 4 sustavna pregleda uključila studiju od Evers et al. (43). Dva sustavna pregleda (48, 49) navela su pretraživanje literature prije datuma kad je objavljena studija od Eversa i suradnika, a moguće je isti razlog zašto sustavni pregled od Silvera et al. (52) nije uključio studiju od Eversa i suradnika, jer u tom sustavnom pregledu nije navedeno kad je napravljeno pretraživanje literature.

Zaključci tih sustavnih pregleda o acetaminofenu i ibuprofenu glase:

Bailey et al. navode: „Niti paracetamol niti ibuprofen nisu spriječili povratak boli te ne smanjuju potrebu za hitnim lijekovima. U jednoj studiji ibuprofen je pokazao da smanjuje potrebu za hitnim lijekovima, ali ne i u ostalim studijama. Na temelju pretraživane literature, teško je dati zaključak o hitnom liječenju blagog do umjerenog napadaja migrene kod djece. Acetaminofen ili ibuprofen mogli bi se koristiti za ublažavanje boli, no to ne znači da će postići bezbolno stanje. Na temelju toga ne može se zaključiti koji bi lijekovi bili učinkoviti za tu indikaciju u slučaju da početna terapija zakaže“ (44).

Sve tri verzije sustavnog pregleda od Barnesa navode da nisu pronađene izravne informacije dovoljne kvalitete o djelovanju aceteminofena na liječenje djece s akutnim napadajem migrene te da bi u usporedbi s placebom ibuprofen mogao biti djelotvorniji za ublažavanje boli (niska kvaliteta dokaza) (45-47).

Damen et al. navode da su se, na temelju uključenih RCT-ova, acetaminofen i ibuprofen pokazali učinkoviti i relativno sigurni lijekovi za liječenje migrene kod djece (48).

Lewis et al. kažu da je opaženo da acetaminofen ima brži početak djelovanja u usporedbi s ibuprofenom (49). Do potpunog nestanka glavobolje došlo je kod 60% djece liječene ibuprofenom, 39% acetaminofenom i 28% placebom. (47).
Manzano et al. pišu sljedeće: „Ibuprofen i naproksen često su lijekovi prvog izbora zbog svog protuupalnog učinka, no acetaminofen može biti jednako učinkovit stoga bi ga trebalo

razmotriti kod pacijenata s kontraindikacijama za primjenu NSAID-a ili s netolerancijom na NSAID. Iako se ibuprofen smatra učinkovitijim od acetaminofena kod liječenja benigne glavobolje, postoje minimalni dokazi koji podupiru takav status. Samo su dvije studije, koje su istraživale tenzijske glavobolje, potvrdile superiornost ibuprofena i to kod sekundarnih ishoda (50).

O'Brien et al. zaključuju da su dokazano djelotvorni i sigurni u liječenju blagih do teških pedijatrijskih glavobolja (51).

Silver et al. zaključuju: „Prema jednoj studiji acetaminofen nije značajno učinkovitiji u ublažavanju glavobolje ili potpunog nestanka bolova u usporedbi s placebom dok ibuprofen jest“ (52).

Verhagen et al. navode da su se acetaminofen i ibuprofen pokazali jednako učinkoviti u smanjenju glavobolje u usporedbi s placebom, a prijavljeno je manje nuspojava od sumatriptana, nazalnog spreja (53).

Procjena kvalitete 10 sustavnih pregleda pomoću AMSTAR ljestvice pokazuje da su studije bile niske (N=6) do umjerene kvalitete (N=4). Niti jedan sustavni pregled nije imao više od 6 bodova od ukupno mogućih 11. Jedina domena koja je bila zadovoljena u svim sustavnim pregledima jest domena broj 3, a radi se o pretraživanju literature. Naime, svi sustavni pregledi pretražili su barem dvije bibliografske baze podataka (Tablica 20).

Tablica 10. Obilježja sustavnog pregleda Bailey et al. 2008

Vrsta uključenih studija	Randomizirani kontrolirani pokusi (RCT)
Datum pretraživanja literature	22. srpnja 2007.
Pretražene baze	CDSR, DARE, CENTRAL, MEDLINE, EMBASE
Cilj istraživanja	Procjena djelotvornosti lijekova za djecu s akutnom migrenom i migrenoznim statusom
Pacijenti	Djeca <18 godina s akutnom migrenom ili migrenoznim statusom
Kriteriji isključenja	Studije koje nisu RCT i koje su ispitivale djelotvornost lijekova za profilaksu migrene
Broj studija koje su analizirale acetaminofen	1 (Hamalainen 1997)
Broj studija koje su analizirale ibuprofen	3 (Hamalainen 1997, Lewis 2002, Evers 2006)
Ishodi	Ublažavanje boli, postizanje stanja bez boli, ponovna pojava migrene, potreba za dodatnim lijekovima (engl. pain relief, pain free, recurrence, need for rescue medication)
Zaključak o acetaminofenu i ibuprofenu	U studijama koje su ocjenjivale paracetamol i ibuprofen, ibuprofen se pokazao učinkovit kao početni tretman ublažavanja boli. Također, i paracetamol se pokazao učinkovit za isti primarni ishod iako rezultati istraživanja nisu tako jasni kao što je to slučaj s ibuprofenom. Kako su rezultati analizirani na *intent-to-treat* osnovi, paracetamol se pokazao učinkovit za ublažavanje boli, ali ne i za odsutnost boli. Niti paracetamol niti ibuprofen nisu spriječili povratak boli. U jednoj studiji ibuprofen je pokazao da smanjuje potrebu za hitnim lijekovima, ali ne i u ostalim studijama. Paracetamol ne smanjuje potrebu za takvim lijekovima.

Tablica 11. Obilježja sustavnog pregleda Barnes et al. 2009

Vrsta uključenih studija	Sustavni pregledi, randomizirani kontrolirani pokusi (RCT), opservacijske studije
Datum pretraživanja literature	Svibanj, 2008.
Pretražene baze	Medline, Embase, The Cochrane Library, and Database of Abstracts of Reviews of Effects (DARE), Health Technology Assessment (HTA) i NICE
Cilj istraživanja	Cilj istraživanja je odgovoriti na pitanje: Koji su učinci akutne terapije za liječenje napadaja migrene i profilakse za migrenske glavobolje kod djece?
Pacijenti	Djeca mlađa od 18 godina
Kriteriji isključenja	Studije koje ne koriste eksplicitno kriterije koji se podudaraju s IHS dijagnostičkim kriterijima (ili revidirani IHS kriteriji za djecu mlađu od 16 godina) su isključeni iz istraživanja.
Intervencija	Terapije za akutno liječenje i profilaksu migrenske glavobolje kod djece
Broj studija koje su analizirale acetaminofen	0 Pronađena su četiri sustavna pregleda. Svi su uključivali isti RCT čiji klinički dokazi ne zadovoljavaju kriterije uključenja.
Broj studija koje su analizirale ibuprofen	1 (Evers 2006)
Ishodi	Ublažavanje boli (mjereno obično vizualno-analognom ljestvicom), ponovno javljanje migrene, funkcionalni indikatori (vrijeme izvan škole, pokazatelji ponašanja, pokazatelji spavanja, zadovoljstvo spavanjem), nuspojave terapije
Zaključak o acetaminofenu	Nema izravne informacije poduprte odgovarajućom kvalitetom dokaza o učincima paracetamola u liječenju migrenske glavobolje kod djece. Opće prihvaćena dobra klinička praksa je da se djeci koja pate od migrene treba propisati paracetamol, osim u slučaju ako je primjena kontraindicirana.
Zaključak o ibuprofenu	U usporedbi s placebom ibuprofen bi mogao biti djelotvorniji za ublažavanje boli (niska kvaliteta dokaza).

Tablica 12. Obilježja sustavnog pregleda Barnes et al. 2011

Vrsta uključenih studija	Randomizirani kontrolirani pokusi (RCT) i opservacijske studije
Datum pretraživanja literature	Lipanj, 2010.
Pretražene baze	Medline, Embase, The Cochrane Library, HTA
Cilj istraživanja	Ispitivanje djelotvornosti terapija za akutni napadaj migrene u djece
Pacijenti	Djeca mlađa od 18 godina
Kriteriji isključenja	RCT-ovi u kojima ispitanici nisu zadovoljili kriterije Međunarodnog društva za glavobolju (IHS)
Intervencija	Terapije za akutno liječenje i profilaksu migrenske glavobolje kod djece
Broj studija koje su analizirale acetaminofen	0 Pronađena su četiri sustavna pregleda. Svi su uključivali isti RCT čiji klinički dokazi ne zadovoljavaju kriterije uključenja.
Broj studija koje su analizirale ibuprofen	1 (Evers 2006)
Ishodi	Ublažavanje boli (mjereno obično vizualno-analognom ljestvicom), ponovno javljanje migrene, funkcionalni indikatori (vrijeme izvan škole, pokazatelji ponašanja, pokazatelji spavanja, zadovoljstvo spavanjem), nuspojave terapije.
Zaključak o acetaminofenu	Ne znamo ublažava li paracetamol migrensku bol kod djece, kao što je prikazano u nekoliko studija. Primjena paracetamola kod akutnog napadaja migrene široko je prihvaćena dobra klinička praksa, osim u slučaju kontraindikacija. Napomena: FDA izdala je upozorenje o sigurnosti lijeka zbog rizika od rijetke, ali ozbiljne kožne reakcije na paracetamol (acetaminofen).
Zaključak o ibuprofenu	U usporedbi s placebom ibuprofen bi mogao biti djelotvorniji za ublažavanje boli (niska kvaliteta dokaza).

Tablica 13. Obilježja sustavnog pregleda Barnes et al. 2015

Vrsta uključenih studija	Randomizirani kontrolirani pokusi (RCT), sustavni pregled RCTova na engleskom jeziku koji su sadržavali 20 ili više sudionika (10 u svakoj skupini), od kojih se više od 80% zadržalo do kraja studije
Datum pretraživanja literature	Lipanj, 2014.
Pretražene baze	Medline, Embase, The Cochrane Library, BMJ Clinical Evidence, Database of Abstracts of Reviews of Effects (DARE), Health Tehnology Assessment (HTA)
Cilj istraživanja	Napraviti sustavni pregled koji će dati odgovore na pitanja: Koji su učinci terapije za akutni napadaj migrene u djece? Koji su učinci profilaktične terapije za liječenje migrene kod djece?
Pacijenti	Djeca mlađa od 18 godina
Kriteriji isključenja	Studije koje nisu eksplicitno koristile IHS dijagnostičke kriterije (ili revizirane IHS kriterije za djecu mlađu od 16 godina
Intervencija	Terapije za akutno liječenje i profilaksu migrenske glavobolje kod djece
Broj studija koje su analizirale acetaminofen	0 Pronađena su četiri sustavna pregleda. Svi su uključivali isti RCT čiji klinički dokazi ne zadovoljavaju kriterije uključenja.
Broj studija koje su analizirale ibuprofen	1 (Evers 2006)
Ishodi	Ublažavanje boli (mjereno obično vizualno-analognom ljestvicom), ponovno javljanje migrene, funkcionalni indikatori (vrijeme izvan škole, pokazatelji ponašanja, pokazatelji spavanja, zadovoljstvo spavanjem), nuspojave terapije.
Zaključak o acetaminofenu	Ne znamo ublažavali paracetamol migrensku bol kod djece, kao što je prikazano u nekoliko studija. Primjena paracetamola kod akutnog napadaja migrene široko je prihvaćena dobra klinička praksa, osim u slučaju kontraindikacija. Napomena: FDA izdala je upozorenje o sigurnosti lijeka zbog rizika od rijetke, ali ozbiljne kožne reakcije na paracetamol (acetaminofen).
Zaključak o ibuprofenu	U usporedbi s placebom ibuprofen bi mogao biti djelotvorniji za ublažavanje boli (niska kvaliteta dokaza).

Tablica 14. Obilježja sustavnog pregleda Damen et al. 2005

Vrsta uključenih studija	RCT i kontrolirani klinički pokusi
Datum pretraživanja literature	Lipanj, 2004.
Pretražene baze	Medline, Embase, PsychInfo, Web of Science, Cinahl
Cilj istraživanja	Cilj istraživanja bi je opisati i ocijeniti dokaze iz RCT i kliničkim kontrolnim ispitivanjima (CCT) o djelotvornosti i podnošljivosti lijekova za simptomatsko liječenje migrene u djece.
Pacijenti	Djeca mlađa od 18 godina
Kriteriji isključenja	Nije navedeno
Intervencija	Simptomatsko liječenje migrene u djece
Broj studija koje su analizirale acetaminofen	1 (Hamalainen, 1997)
Broj studija koje su analizirale ibuprofen	2 (Hamalainen 1997, Lewis 2002)
Ishodi	Acetaminofen u odnosu na placebo Jedna visoko kvalitetna studija usporedila je 15 mg/kg acetaminofena s placebom. Poboljšanje je bilo značajno veće kod acetaminofena, iako smanjenje uporabe hitnih lijekova, kao i kod broja nuspojava, nije značajno različita između te dvije skupine. Navedene nuspojave acetaminofena u odnosu na placebo bile su mučnina (2,4% vs 3,7%) i povraćanje (2,4% vs 7,4%).
Zaključak o acetaminofenu i ibuprofenu	Postoji umjereni dokaz da su acetaminofen i ibuprofen učinkovitiji od placeba u smanjenju simptoma migrene 1 do 2 sata nakon uzimanja te s manje neželjenih nuspojava. Nisu pronađene jasne razlike u učinkovitosti između acetaminofena i ibuprofena u odnosu na nimesulid.

Tablica 15. Obilježja sustavnog pregleda Lewis et al. 2004

Vrsta uključenih studija	Nije navedena vrsta uključenih studija
Datum pretraživanja literature	1980. do prosinca 2003.
Pretražene baze	Medline i Current Contents
Cilj istraživanja	Pregled dokaza o farmakološkom liječenju migrenske glavobolje u djece
Pacijenti	Djeca u dobi od 3 do 18 godina
Kriteriji isključenja	Znanstveni radovi u kojima su opisane studije s manje od 10 pacijenata
Intervencija	Farmakološki tretman
Broj studija koje su analizirale acetaminofen	1 (Hamalainen 1997)
Broj studija koje su analizirale ibuprofen	2 (Hamalainen 1997, Lewis 2002)
Ishodi	Prva studija (n=88) uspoređivala je ibuprofen, 10 mg/kg, u odnosu na acetaminofen, 15mg/kg, i placebo. Nakon 1 i 2 sata, oboje su se pokazali značajno učinkovitiji od placeba u ublaživanju boli (definirano smanjenjem za dvije točke na skali boli od 5 točaka). Nakon 2 sata ibuprofen je ublažio glavobolju u 56% bolesnika u odnosu na 53% s acetaminofenom i 36% u placebo skupini. Razlike između ibuprofena i acetaminofena nisu bile statistički značajne nakon 1-2 sata nakon primjene. Do potpunog nestanka glavobolje došlo je kod 60% djece liječene ibuprofenom, 39% acetaminofenom i 28% placebom. Smanjenje umjerene do teške glavobolje najmanje za dvije točke nakon 2 sata bilo je dvaput vjerojatnije s acetaminofenom, tri puta vjerojatnije s ibuprofenom u odnosu na placebo. Acetaminofen smatra se učinkovitim i dobro podnošljivim. Opaženo je da acetaminofen ima brži početak djelovanja u odnosu na ibuprofen. Nije bilo statistički značajnih neželjenih nuspojava ibuprofena i acetaminofena prijavljenih u ovim pokusima.
Zaključak o acetaminofenu i ibuprofenu	Za akutno liječenje migrenskih glavobolja kod djece i ibuprofen i acetaminofen pokazali su se sigurnim i učinkovitim (klasa 1).

Tablica 16. Obilježja sustavnog pregleda Manzano et al. 2010

Vrsta uključenih studija	RCT, pregledni članci, metaanalize
Datum pretraživanja literature	Medline, 1950. do svibnja 2007. te obnovljeno u ožujku 2009. Embase, 1980. do svibnja 2007. te obnovljeno u ožujku 2009.
Pretražene baze	Medline, Embase
Cilj istraživanja	Pregled dokaza koji podupiru tezu da je ibuprofen superiorniji u odnosu na acetaminofen kod liječenja glavobolja
Pacijenti	Djeca, adolescenti i odrasli s glavoboljom (djeca s migrenom od 4 do 18 g.)
Kriteriji isključenja	Nije navedeno
Intervencija	Usporedba 10 mg/kg ibuprofena s 15mg/kg paracetamola i placebom kod djece s migrenom dijagnosticiranom koristeći IHS kriterije.
Broj studija koje su analizirale acetaminofen	1 (Hamalainen 1997)
Broj studija koje su analizirale ibuprofen	1 (Hamalainen 1997)
Ishodi	Postotak pacijenata kod kojih je došlo do smanjenja intenziteta umjerene i teške boli (za 3 razreda ili više) za najmanje 2 razreda za 2 sata, mjereno koristeći 5-razrednu skalu ili 100 mm vizualnu analognu skalu (VAS). Kod 22/41 (54%) pacijenata intenzitet glavobolje smanjio se za dva razreda s acetaminofenom, a 27/40 (68%) imalo je smanjenje intenziteta glavobolje s ibuprofenom. Sekundarni ishodi, kao što je trajanje efekta, idu u prilog ibuprofenu.
Zaključak o acetaminofenu i iburofenu	Iako se ibuprofen smatra učinkovitijim od acetaminofena kod liječenja benigne glavobolje, postoje minimalni dokazi koji podupiru takav status.

Tablica 17. Obilježja sustavnog pregleda O'Brien et al. 2012

Vrsta uključenih studija	Nije navedeno
Datum pretraživanja literature	Prosinac, 2011.
Pretražene baze	PubMed
Cilj istraživanja	Edukacija pacijenata i članova obitelji o farmakološkom liječenju migrene
Pacijenti	Pedijatrijski bolesnici, dob nije navedena
Kriteriji isključenja	Znanstveni radovi koji nisu pisani engleskim jezikom
Intervencija	Tretmani za liječenje migrene koji uključuju i farmakološke terapije i konzervativne bihevioralne tehnike u liječenju glavobolje
Broj studija koje su analizirale acetaminofen	1 (Hamalainen 1997)
Broj studija koje su analizirale ibuprofen	3 (Hamalainen 1997, Lewis 2002, Salucci 2000 - conference abstract)
Ishodi	Ibuprofen, 7.5-10 mg/kg, ili naproksen su često preferirani zbog svog protuupalnog učinka, no acetaminofen, 15 mg/kg, može biti jednako učinkovit. Može se uzeti u obzir kod kontraindikacija ili kod pacijenata koji ne toleriraju nesteroidne protuupalne lijekove.
Zaključak o acetaminofenu ibuprofenu	Acetaminofen i ibuprofen su dokazano sigurni i učinkoviti u liječenju migrenske glavobolje u djece

Tablica 18. Obilježja sustavnog pregleda Silver et al. 2008

Vrsta uključenih studija	Randomizirani kontrolirani pokus (RCT)
Datum pretraživanja literature	Nije navedeno
Pretražene baze	Cochrane Controlled Trials Register (CENTRAL), MEDLINE
Cilj istraživanja	Napraviti metaanalizu svih RCT-ova koji su ispitivali akutno liječenje migrene kod djece i adolescenata
Pacijenti	Nije navedeno
Kriteriji isključenja	Nije navedeno
Intervencija	Farmakološko liječenje
Broj studija koje su analizirale acetaminofen	1 (Hamalainen, 1997)
Broj studija koje su analizirale ibuprofen	2 (Hamalainen 1997, Lewis 2002)
Ishodi	Analizirana su dva ishoda: udio bolesnika kod kojih je došlo do (1) ublažavanja glavobolje i (2) potpunog nestanka glavobolje, 2 sata nakon liječenja. Jedna studija utvrdila je učinkovitost acetaminofena (15 mg/kg otopina), kod djece i adolescenata u dobi od 5 do 15 godina, u odnosu na placebo i ibuprofen (10 mg / kg tekuća suspenzija) u ukriženoj studiji s tri skupine ispitanika. U tom istraživanju, svako dijete primalo je terapiju ili placebo u napadaju migrene. U usporedbi s placebom, acetaminofen nije značajno učinkovitiji u ublažavanju glavobolje ili potpunog nestanka bolova 2 sata nakon primjene, dok ibuprofen jest.
Zaključak o acetaminofenu i ibuprofenu.	U usporedbi s placebom, acetaminofen nije značajno učinkovitiji u ublažavanju glavobolje ili potpunog nestanka bolova 2 sata nakon primjene dok ibuprofen jest. Usprkos postojanju farmakoloških intervencija za liječenje akutne migrene u djece, malo je RCT-ova na tu temu dostupno. Kompozitni podatci pokazuju da su samo ibuprofen i sumatriptan značajno djelotvorniji od placeba u ublažavanju glavobolje kod djece i adolescenata.

Tablica 19. Obilježja sustavnog pregleda Verhagen et al. 2009

Vrsta uključenih studija	Randomizirane (RCT) i kontrolirane (CCTs) studije o terapijama za liječenje migrene kod djece (do 18 godina)
Datum pretraživanja literature	Lipanj, 2004.
Pretražene baze	PubMed, Embase, Cochrane kontroliranim ispitivanjima registar, PsycINFO, CINAHL i web znanosti
Cilj istraživanja	Utvrditi učinkovitost i podnošljivost standardnog liječenja migrene kod djece
Pacijenti	Djeca do 18 godina
Kriteriji isključenja	Nije navedeno
Intervencija	Simptomatsko liječenje migrene u djece
Broj studija koje su analizirale acetaminofen	1 (Hamalainen, 1997)
Broj studija koje su analizirale ibuprofen	2 (Hamalainen 1997, Lewis 2002)
Ishodi	Postoji jedno ukriženo istraživanje visoke kvalitete s 106 djece koje uspoređuje paracetamol odnosu placebo. Skupina koja je primala paracetamol imala je značajno smanjenje glavobolje dva sata nakon primjene lijeka u odnosu na skupinu koja je primala placebo. Nije bilo razlike u prijavljenim nuspojavama
Zaključak o acetaminofenu i ibuprofenu	Paracetamol i ibuprofen pokazali su se jednako učinkovitim u smanjenju glavobolje u usporedbi s placebom, a prijavljeno je manje nuspojava od sumatriptana, nazalnog spreja.

Tablica 20. Metodološka kvaliteta uključenih sustavnih pregleda prema AMSTAR ljestvici

Sustavni pregled	**1**	**2**	**3**	**4**	**5**	**6**	**7**	**8**	**9**	**10**	**11**	**Ukupno**
Bailey 2008	0	0	1	0	0	1	1	1	0	0	0	4
Barnes 2009	0	0	1	0	0	0	1	1	0	0	0	3
Barnes 2011	1	0	1	0	0	0	1	1	0	0	0	4
Barnes 2015	1	0	1	0	0	0	1	1	0	0	0	4
Damen 2005	0	1	1	0	1	1	1	1	0	0	0	6
Lewis 2004	0	1	1	0	0	1	0	0	0	0	0	3
Manzano 2010	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	2
O'Brien 2012	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1
Silver 2007	0	1	1	0	0	1	0	0	0	0	0	3
Verhagen 2006	0	1	1	0	0	0	1	0	0	0	0	3

Bodovanje: svaka domena dobije 1 bod ako je kriterij zadovoljen, a 0 ako nije zadovoljen ili je nejasno ili nije primjenjivo. Ukupan zbroj bodova ima tri kategorije kvalitete: 0-3 boda: niska kvaliteta, 4-7 bodova umjerena kvaliteta i 8-11 bodova visoka kvaliteta sustavnog pregleda.

5. RASPRAVA

Pretraživanjem literature pronađena su tri randomizirana kontrolirana pokusa o djelotvornosti acetaminofena i ibuprofena za liječenje akutnih napadaja migrene kod djece i deset sustavnih pregleda koji su odgovarali postavljenim kriterijima uključenja. Prvi randomizirani kontrolirani pokus, ukrižanog ustroja, objavili su 1997. Hamalainen i suradnici (41). U istraživanje je bilo uključeno 106 dječaka i djevojčica u dobi od 4-16 godina, no nisu svi ispitanici ostali do kraja istraživanja. Zbog visoke stope gubitka ispitanika iz istraživanja (17%), samo 88 djece dovršilo je istraživanje (41). Također, procjena rizika pristranosti nije se mogla sa sigurnošću utvrditi zbog manjkavog opisa metodologije istraživanja. Budući da su čak 4 od 7 domena na Cochrane ljestvici imale nejasan rizik od pristranosti, zaključeno je da se radi o istraživanju niske kvalitete. Manjkavosti toga istraživanja naveli su Barnes et al. u svojim sustavnim pregledima iz kojih su isključili taj randomizirani kontrolirani pokus. Kao nedostatke naveli su nejednaku učestalost odustajanja ispitanika među grupama, visoku stopu odustajanja te moguću pristranost prilikom analize rezultata budući da nisu objavili rezultate prije križanja intervencija. Sve tri verzije tih sustavih pregleda navode da nije moguće sa sigurnošću tvrditi da će acetaminofen ublažiti migrensku bol kod djece jer nije pronađen nijedan dokaz odgovarajuće kvalitete koji bi podržao takvu terapiju (45-47).

U tom istom pokusu ispitan je i ibuprofen (41) za koji su nađena još dva klinička pokusa, koje su objavili Lewis et al. 2002. godine (42) te Evers et al. 2006. godine (43). U studiji od Lewisa i suradnika iz istraživanja je odustalo čak 39% ispitanika pa su podatci prikazani za svega 84 djeteta (42), dok je u studiju od Eversa i suradnika uključeno 32 djece te je nakon gubitka 10% ispitanika rad prikazao podatke za 29 djece u ukriženom randomiziranom kontroliranom pokusu (43). Redom su to sva tri klinička pokusa s malim brojem ispitanika po skupini. U sva tri pokusa sudjelovalo je ukupno 201 dijete.

Nadalje, dob djece uključene u ta tri klinička pokusa razlikovala se. U jednom su djeca bila dobi 4-16 (41), u drugom 6-12 godina (42), u trećem 6-18 godina (43). Doze ibuprofena razlikovale su se u sve tri studije. U prvoj studiji ispitana je doza od 10 mg/kg (41), u drugoj 7,5 mg/kg (42), a u trećoj fiksne doze od 200-400 mg, pri čemu su djeca mlađa od 12 godina dobila 200 mg ibuprofena, a djeca starija od 12 godina 400 mg (43).

Od 10 sustavnih pregleda svi su pretraživali literaturu s ciljem procjene djelotvornosti i sigurnosti acetaminofena i ibuprofena za liječenje migrene kod djece. Budući je pronađen samo jedan randomizirani kontrolni pokus o acetaminofenu, za koji je procijenjeno da je niske

kvalitete, nije moguće tvrditi da postoje kvalitetni kvalitativni dokazi koji bi opravdali mjesto acetaminofena kao antimigrenskog lijeka na Osnovnoj listi lijekova za djecu Svjetske zdravstvene organizacije. Također, za ibuprofen su pronađena tri mala pokusa loše kvalitete pa se isti zaključak može dati i za taj lijek.

Migrenske glavobolje kod djece imaju sklonost češćeg pojavljivanja prilikom odrastanja (54-55). Nedavni sustavni pregled literature analizirao je 50 populacijskih studija koje su istraživale prevalenciju glavobolje i/ili migrene kod djece i adolescenata mlađih od 20 godina. Procijenjena prevalencija glavobolje je 58% (95% CI 58,1 do 58,8) u dobi od jednog mjeseca i ostatka života starije djece i adolescenata. Prevalencija migrene u dobi između 6 mjeseci i ostatka života je 7,7% (95% CI: 7,6 do 7,8). Žene češće pate od migrene u usporedbi s muškarcima (omjer rizika: 1,67, 95% CI: 1,6 do 1,8). Regionalne razlike u prevalenciji migrene pokazale su se statistički značajne, no ne moraju biti od kliničkog značaja. Promjene u kriterijima za dijagnosticiranje migrene Međunarodnog društva za glavobolju (*eng. International Headache Society* – IHS) nisu povezane sa značajnim promjenama u prevalenciji migrene (15).

Procjena djece s ponavljajućim glavoboljama najprije se napravi temeljitom medicinskom i obiteljskom anamnezom, potpunim sistematskim pregledom s mjerenjem vitalnih znakova, posebice krvnog tlaka, te kompletnim neurološkim pregledom uključujući i pregled očnog živca. To su praktični parametri koje predlažu objavljene smjernice za klinička i laboratorijska istraživanja djece i adolescenata s ponavljajućim glavoboljama (56). Dijagnoza primarnih glavobolja kod djece oslanja se, uglavnom, na kliničke kriterije koje je utvrdilo Međunarodno društvo za glavobolje (IHS, 1988) (57). Tijekom 2004. godine IHS objavio je modificiranu međunarodnu klasifikaciju glavobolja (engl. *Classification of Headache Disorders* – ICHD) za primarne glavobolje, koje uključuju migrenu sa i bez aure, te sekundarne glavobolje (58). IHS kriteriji objavljeni 1988. pokazali su se previše ograničavajući za dijagnosticiranje glavobolja kod male djece. Drugo izdanje ICHD kriterija uključivalo je više razvojno osjetljivih kriterija (59). Konsenzus o kriterijima za dijagnosticiranje migrene kod pedijatrijskih bolesnika neophodan je za provođenje budućih kliničkih ispitivanja.

Odgovarajuće liječenje za djecu i adolescente s migrenom zahtjeva individualno prilagođen plan liječenja, uzimajući u obzir i farmakološke i nefarmakološke mjere budući da ne zahtjeva svaki slučaj farmakološku intervenciju. Kod male djece, kojima je ispravno dijagnosticirana glavobolja, procjena ozbiljnosti simptoma i prepoznavanje povezanih simptoma je

komplicirano zbog nemogućnosti artikulacije problema. Nadalje, neke infekcije, alergije ili gastrointestinalne tegobe mogu oponašati simptome migrene stoga primjena lijekova za specifično liječenje migrene kod djece može biti ograničena ukoliko postoje takva stanja. Treba napomenuti da postoje ograničenja u primjeni lijekova za akutnu i/ili preventivnu terapiju kod djece i adolescenata jer su istraživanja provedena samo na odraslima. Ovaj parametarski praktički pregled razmatra dokaze o farmakološkom liječenju migrene u djece i adolescenata te nisu obrađene nefarmakološke i bihevioralne (47).

Osnovni lijekovi koji se nalaze na EML listi SZO su oni medikamenti koji zadovoljavaju prioritetne potrebe zdravstvene zaštite stanovništva. Odabiru se s obzirom na učestalost bolesti, dokaze o djelotvornosti i sigurnosti lijeka te s obzirom na relativnu isplativost lijeka. To je model koji služi za razvoj nacionalnih i institucijskih osnovnih lista lijekova i nije zamišljen kao globalni standard (34). Usporedbom lijekova koji se nalaze na EML SZO može se ispitati utemeljenost nacionalnih osnovnih listi lijekova pojedinih država (36). Međutim, budući da obrazloženja odbora koji donosi odluke o uvrštavanju lijekova na EML SZO nisu javno dostupna, moguće je analizirati dostupne dokaze o djelotvornosti i sigurnosti pojedinih lijekova kako bi se istražilo da li zaista neki od tih lijekova trebaju biti na toj listi.

U slučaju acetaminofena i ibuprofena za liječenje migrenskih akutnih napadaja u djece, takvi uvjerljivi dokazi nisu pronađeni. Za acetaminofen je javno dostupna samo jedna randomizirana kontrolirana studija, loše kvalitete, u kojoj je randomizirano 108 djece, istraživanje je dovršilo 88 djece. Prikaz podataka iznimno je manjkav. Nije jasno koliko je djece bilo u kojoj skupini u različitim fazama ukriženog pokusa i opisane su brojne devijacije od protokola (41). Za ibuprofen su osim te studije dostupne još dvije koje je ukupno završilo, u sve tri studije, 201 dijete (41-43).

Većina sustavnih pregleda uključenih u ovaj rad pretražila je više od jedne baze podataka, pri čemu su najčešće u metodama bile naznačene baze MEDLINE i Embase. Tri sustavna pregleda (45-47) naznačila su da je pretraživana Cochrane knjižnica, što je vrlo neprecizno jer ta knjižnica sadrži niz bibliografskih baza podataka pa se iz tog podatka ne može znati koja je točno baza pretraživana. Dva su sustavna pregleda (51, 53) navela da su pretraživala PubMed, što je zapravo sučelje koje omogućuje pretraživanje baze MEDLINE. Stoga je MEDLINE pretraživan u svim uključenim sustavnim pregledima. Kvaliteta randomiziranih kontroliranih pokusa procijenjena je po Cochraneovoj ljestivici za procjenu rizika od pristranosti, gdje je pronađen velik broj domena s nejasnim ili visokim rizikom od pristranosti. Međutim, sustavni pregled od Verhagen et al. navodi da se radi o studijama visoke kvalitete. U tom sustavnom

pregledu korištena je Delphi metoda za procjenu kvalitete studija, ali nisu navedeni detaljni prikazi o kvaliteti pojedinih studija (51).

6. ZAKLJUČCI

- Na Osnovnoj listi lijekova za djecu Svjetske zdravstvene organizacije (SZO EML) nalaze se dva analgetika za migrenu – lijekovi acetaminofen i ibuprofen s indikacijom liječenja akutnog napadaja migrene.
- Sustavnim pregledom randomiziranih kontroliranih pokusa i sustavnih pregleda o acetaminofenu za liječenje akutnog napadaja migrene kod djece pronađen je jedan randomizirani kontrolirani pokus, a za djelotvornost ibuprofena tri randomizirana pokusa i za oba lijeka deset sustavnih pregleda.
- Pronađeni randomizirani kontrolirani pokusi uključili su vrlo malo djece i u tim radovima su na vrlo manjkav način prikazani detalji o provedbi studije i podatci.
- Od deset pronađenih sustavnih pregleda, sedam ih je uključilo jedan pronađeni randomizirani kontrolirani pokus o acetaminofenu, a tri nisu. Samo je jedan sustavni pregled uključio sva tri pronađena pokusa o ibuprofenu.
- Pronađeni dokazi o djelotvornosti i sigurnosti iz randomiziranih kontroliranih pokusa pokazuju da se uvrštenje acetaminofena i ibuprofena, kao lijekova protiv akutnih napadaja migrene kod djece, na SZO EML temelji na dokazima niske kvaltete i malom broju djece.

7. SAŽETAK

Uvod: Acetaminofen i ibuprofen su jedini analgetici s Osnovne liste lijekova Svjetske zdravstvene organizacije indicirani za akutne napadaje migrene kod djece. Cilj ovog istraživanja bio je sustavno analizirati randomizirane kontrolirane pokuse (RCTs) i sustavne preglede (SRs) o acetaminofenu i ibuprofenu za liječenje akutnog napada migrene kod djece.
Metode: Pretražene su baze podataka MEDLINE, CDSR, DARE i CENTRAL. Dva su autora, neovisno, provjeravali rezultate pretraživanja literature te izvlačili podatke iz uključenih studija. Opisna analiza je provedena. Kvaliteta studija analizirana je koristeći Cochraneovu ljestvicu za procjenu rizika od pristranosti za randomizirane kontrolirane pokuse i AMSTAR ljestvicu za procjenu kvalitete sustavnih pregleda.
Rezultati: Uključena su tri RCTa i 10 sustavnih pregleda. O djelotvornosti acetaminofena pronađen je 1 RCT, ukriženog ustroja. Uključivao je 88 pacijenata podijeljenih u tri skupine koje su primale acetaminofen, ibuprofen ili placebo. Zaključak studije je da su acetaminofen i ibuprofen učinkoviti kod umjerenih do ozbiljnih napada migrene kod djece te da ibuprofen najbolje ublažava bol. Osim te studije još dva RCT-a analizirala su djelotvornost ibuprofena, s ukupno s ukupno 201 djece. Sve studije zaključuju da je ibuprofen djelotvoran. Deset sustavnih pregleda analizirali su razne terapije za liječenje migrene kod djece, a objavljeni su između 2004. i 2015. godine. Uključenje pronađenih RCT-ova bilo je varijabilno u tim sustavnim pregledima. Kvaliteta pronađenih dokaza procijenjena je kao srednje do niska.
Zaključak: Do sada je objavljen samo jedan randomizirani kontrolirani pokus o acetaminofenu, a tri o ibuprofenu za akutne napade migrene kod djece. Istraživanja su nezadovoljavajuće kvalitete i u njih je bio uključen mali broj djece. Dokazi o djelotvornosti acetaminofena i ibuprofena kao terapije za akutne migrenske napadaje kod djece su slabi stoga je upitna opravdanost uključivanja paracetamola i ibuprofena na SZO EML kao antimigrenika za djecu.

8. SUMMARY

Background: Acetaminophen and ibuprofen were the only analgesic indicated on the World Health Organization Essential Medicines List (WHO EML) as antimigraine medicines for acute attacks in children. The aim of this study was to systematically analyze randomized controlled trials (RCTs) and systematic reviews (SRs) about acetaminophen and ibuprofen for treatment of acute migraine attack in children.

Methods: Databases MEDLINE, CDSR, DARE and CENTRAL were searched. Two reviewers independently screened literature search results and extracted data from included studies. Descriptive analysis was conducted. Quality of studies was analyzed using Cochrane risk of bias tool for RCTs and AMSTAR for SRs.

Results: Three RCT and 10 systematic reviews were included. The only RCT that was found about acetaminophen had a cross-over design and included 88 children, divided into three groups that received paracetamol, ibuprofen or placebo. Study concluded that both paracetamol and ibuprofen were effective treatments for severe of moderate migraine attacks in children, and that ibuprofen gave the best relief. This one RCT and two more RCTs analyzed ibuprofen, with a total of 201 children included in all 3. Conclusion of all was that ibuprofen is effective medication for migraine in children. The 10 SRs analyzed various therapies for migraine in children, and were published between 2004 and 2015. Inclusion of the 3 RCT varied in those systematic reviews. Quality of evidence was medium to low.

Conclusion: Only one RCT about paracetamol and 3 RCTs about ibuprofen for migraine attacks for children have been published thus far; they included small number of children and studies were of questionable quality. Evidence-base for effectiveness of acetaminophen and paracetamol as treatments for migraine attacks in children is weak and inclusion of acetaminophen and ibuprofen as antimigraine medicine for children in the WHO EML is questionable.

9. POPIS CITIRANE LITERATURE

1. Jukić M. Uvod. U: Jukić M, Majerić Kogler V, Fingler M, i sur. Bol - uzroci i liječenje. Zagreb: Medicinska naklada; 2011. str. 1-2.
2. Pain management. Basic Definitions & Clinical Implications. University of Wisconsin School of Medicine. Dostupno na: http://projects.hsl.wisc.edu/GME/PainManagement/session2.1.html.
3. IASP Taxonomy. International Association for the Study of Pain. Dostupno na: http://www.iasp-pain.org/Taxonomy?navItemNumber=576#Pain.
4. Sapunar D, Puljak L. Neurobiologija boli. U: Jukić M, Majerić Kogler V, Fingler M, i sur. Bol - uzroci i liječenje. Zagreb: Medicinska naklada; 2011. str. 6-7.
5. Reddi D, Curran N, Stephens R. An introduction to pain pathways and mechanisms. University College London. Dostupno na: https://www.ucl.ac.uk/anaesthesia/StudentsandTrainees/PainPathwaysIntroduction.
6. Majerić Kogler V, Fingler M, Butković D. Klasifikacija i epidemiologija boli. U: Jukić M, Majerić Kogler V, Fingler M, i sur. Bol - uzroci i liječenje. Zagreb: Medicinska naklada; 2011. str. 64-9.
7. Pain management. Pain management tables. University of Wisconsin School of Medicine. Dostupno na: http://projects.hsl.wisc.edu/GME/PainManagement/tables.html.
8. Introduction to Chronic Pain. Definitions and Types of Pain. Department of Pain Medicine and Palliative Care. Dostupno na: http://www.healingchronicpain.org/introduction/definitions.
9. Conditions A to Z. Chronic Pain. American Chronic Pain Association. Dostupno na: http://www.theacpa.org/condition/chronic-pain.
10. Jančuljak D. Glavobolja. U: Jukić M, Majerić Kogler V, Fingler M, i sur. Bol - uzroci i liječenje. Zagreb: Medicinska naklada; 2011. str. 210-5.
11. Demarin V, Vuković V, Ivanković M. Znanstveni pristup migreni. Portal znanstvenih časopisa Republike Hrvatske. Dostupno na: http://hrcak.srce.hr/index.php?show=clanak&id_clanak_jezik=66337.
12. He Y, Li Y, Nie Z. Typical aura without headache: a case report and review of the literature. J Med Case Rep. 2015;9:40.
13. Goadsby PJ. Pathophysiology of migraine. Ann Indian Acad Neurol. 2012;15(Suppl 1):S15-22.
14. Vincent MB. Vision and migraine. Headache. 2015;55(4):595-9.

15. Abu-Arafeh I, Razak S, Sivaraman B, Graham C. Prevalence of headache and migraine in children and adolescents: a systematic review of population-based studies. Dev Med Child Neurol. 2010;52(12):1088-97.
16. Migraine Variants in Children. American Headache Society. Dostupno na: http://www.achenet.org/resources/migraine_variants_in_children/.
17. Đuranović V, Mejaški Bošnjak V, Lujić L, Krakar G. Glavobolje u djetinjstvu i adolescenciji. Portal znanstvenih časopisa Republike Hrvatske. Dostupno na: http://hrcak.srce.hr/8025.
18. Acute Migraine Treatment. American Headache Society. Dostupno na: http://www.americanheadachesociety.org/assets/1/7/NAP_for_Web_-_Acute_Treatment_of_Migraine.pdf.
19. Status Migrainosus Treatment. Migraine Headache Treatment & Menagement. Dostupno na: http://emedicine.medscape.com/article/1142556-treatment#d12.
20. Miller S. The acute and preventative treatment of episodic migraine. Ann Indian Acad Neurol. 2012;15(Suppl 1):S33-9.
21. Lukšić I. Triptani – prekretnica u liječenju migrene. Portal znanstvenih časopisa Repubilike Hrvatske. Dostupno na: http://hrcak.srce.hr/8020.
22. Becker WJ. Acute Migraine Treatment in Adults. Headache. 2015;55(6):778-93.
23. Principi liječenja primarnih glavobolja. Glasilo Hrvatskog društva za liječenje boli. Dostupno na: http://www.hdlb.org/wp-content/uploads/2012/06/Bol-glasilo-br-5-2012-internet.pdf.
24. Hrvatsko društvo za liječenje boli. Smjernice za liječenje akutne boli. Dostupno na: http://www.hdlb.org/publikacije/smjernice-za-lijecenje-akutne-boli/.
25. Furst DE, Ulrich RW, Varkey Altamirano C. Nesteroidni protuupalni lijekovi, antireumatici koji modificiraju bolest, neopioidni analgetici i lijekovi za liječenje uloga. U: Katzung BG, Masters SB, Trevor AJ. Temeljna i klinička farmakologija. Zagreb: Medicinska naklada; 2011. str. 621-36.
26. Gupta S, Oosthuizen R, Pulfrey S. Treatment of acute migraine in the emergency department. Can Fam Physician. 2014;60(1):47-9.
27. Beta-Blockers for Migraine Headaches. Migraines & Headaches Health Center. WebMed. Dostupno na: http://www.webmd.com/migraines-headaches/beta-blockers-for-migraine-headaches.

28. Jackson JL, Cogbill E, Santana-Davila R, Eldredge C, Collier W, Gradall A, Sehgal N, Kuester J. A Comparative Effectiveness Meta-Analysis of Drugs for the Prophylaxis of Migraine Headache. PLoS One. 2015;10(7):e0130733.
29. DeBattista C. Antidepresivi. U: Katzung BG, Masters SB, Trevor AJ. Temeljna i klinička farmakologija. Zagreb: Medicinska naklada; 2011. str. 509-23.
30. Gaul C, Diener HC, Danesch U; Migravent® Study Group. Improvement of migraine symptoms with a proprietary supplement containing riboflavin, magnesium and Q10: a randomized, placebo-controlled, double-blind, multicenter trial. J Headache Pain. 2015;16:516.
31. Hou M, Xie JF, Kong XP, Zhang Y, Shao YF, Wang C, Ren WT, Cui GF, Xin L, Hou YP. Acupoint Injection of Onabotulinumtoxin A for Migraines. Toxins (Basel). 2015;7(11):4442-54.
32. Schaefer SM, Gottschalk CH, Jabbari B. Treatment of Chronic Migraine with Focus on Botulinum Neurotoxins. Toxins (Basel). 2015;7(7):2615-28.
33. Laing R, Waning B, Gray A, Ford N, 't Hoen E. 25 years of the WHO essential medicines lists: progress and challenges. Lancet. 2003;361(9370):1723-9.
34. Essential medicines. World Health Organization. Dostupno na: http://www.who.int/medicines/services/essmedicines_def/en/.
35. WHO Model Lists of Essential Medicines. Worls Health Organizatin. Dostupno na: http://www.who.int/medicines/publications/essentialmedicines/en/.
36. Jeličić Kadić A, Žanić M, Škaričić N, Marušić A. Using the WHO essential medicines list to assess the appropriateness of insurance coverage decisions: a case study of the Croatian national medicine reimbursement list. PLoS One. 2014;9(10):e111474.
37. Center for Reviews and Dissemination. University of York. Dostupno na: https://www.york.ac.uk/crd/.
38. MOOSE Guidelines for Meta-Analyses and Systematic Reviews of Observational Studies. Dostupno na: https://www.editorialmanager.com/jognn/account/MOOSE.pdf.
39. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. Guidelines for ATC classification and DDD assignment. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. Dostupno na: http://www.whocc.no/.
40. O'Sharif et al. Systematic reviews explained: AMSTAR – How to tell the good from the bad and the ugly. OHDM;12(1).

41. Hämäläinen ML, Hoppu K, Valkeila E, Santavuori P. Ibuprofen or acetaminophen for the acute treatment of migraine in children: a double-blind, randomized, placebo-controlled, crossover study. Neurology. 1997;48(1):103-7.
42. Lewis DW, Kellstein D, Dahl G, Burke B, Frank LM, Toor S, Northam RS, White LW, Lawson L. Children's ibuprofen suspension for the acute treatment of pediatric migraine. Headache. 2002;42(8):780-6.
43. Evers S, Rahmann A, Kraemer C, Kurlemann D, Debus O, Husstedt W, Frese A. Treatment of childhood migraine attacks with oral zolmitriptan and ibuprofen. Neurology 2006;67(3):497-9.
44. Bailey B, McManus BC. Treatment of children with migraine in the emergency department: a qualitative systematic review. Pediatr Emerg Care. 2008;24(5):321-30.
45. Barnes NP, James EK. Migraine headache in children. BMJ Clin Evid. 2009;pii: 0318.
46. Barnes NP. Migraine headache in children. BMJ Clin Evid. 2011;pii: 0318.
47. Barnes NP. Migraine headache in children. BMJ Clin Evid. ;2015;pii: 0318.
48. Damen L, Bruijn JK, Verhagen AP, Berger MY, Passchier J, Koes BW. Symptomatic treatment of migraine in children: a systematic review of medication trials. Pediatrics. 2005;116(2):e295-302.
49. Lewis D, Ashwal S, Hershey A, Hirtz D, Yonker M, Silberstein S; American Academy of Neurology Quality Standards Subcommittee; Practice Committee of the Child Neurology Society. Practice parameter: pharmacological treatment of migraine headache in children and adolescents: report of the American Academy of Neurology Quality Standards Subcommittee and the Practice Committee of the Child Neurology Society. Neurology. 2004;63(12):2215-24.
50. Manzano S, Doyon-Trottier E, Bailey B. Myth: Ibuprofen is superior to acetaminophen for the treatment of benign headaches in children and adults. CJEM. 2010;12(3):220-2.
51. O'Brien HL, Kabbouche MA, Hershey AD. Treating pediatric migraine: an expert opinion. Expert Opin Pharmacother. 2012;13(7):959-66.
52. Silver S, Gano D, Gerretsen P. Acute treatment of paediatric migraine: a meta-analysis of efficacy. J Paediatr Child Health. 2008;44(1-2):3-9.
53. Verhagen A. Effectiviteit van interventies bij kinderen met migraine. Huisarts and Wetenschap. Dostupno na: http://www.henw.org/archief/volledig/id490-effectiviteit-van-interventies-bij-kinderen-met-migraine.html#.

54. Lipton RB, Silberstein SD, Stewart WF. An update on the epidemiology of migraine. Headache 1994;34:319-328.

55. Mortimer MJ, Kay J, Jaron A. Epidemiology of headache and childhood migraine in an urban general practice using ad hoc, Vahlquist and IHS criteria. Dev Med Child Neurol 1992;34:1095-1101.

56. Lewis DW, Ashwal S, Dahl G, et al. Practice Parameter: Evaluation of children and adolescents with recurrent headache. Neurology 2002;59:490–498.

57. Headache Society. Classification and diagnostic criteria for headache disorders, cranial neuralgia, and facial pain. Cephalgia 1988;8(suppl 7):1–96.

58. Olesen J. The International Classification of Headache Disorders (2nd edition). Cephalalgia 2004;24 Suppl 1:9–160.

59. Raieli V, Raimondo D, Gangitano M, et al. The I.H.S. classification criteria for migraine headaches in adolescents need minor modifications. Headache 1996;36:362–366

10. ŽIVOTOPIS

Osobne informacije:

Ime i prezime: Nives Surjan

Adresa stanovanja: Gospinica 40, 21000 Split, Hrvatska

Broj telefona: 098324960

Elektronička pošta: nives.surjan@gmail.com

Datum rođenja: 1. svibnja. 1991.

Državljanstvo: Hrvatsko

Obrazovanje i osposobljavanje:

2010. – 2015. Kemijsko-tehnološki i Medicinski fakultet, smjer Farmacija

2006. – 2010. Matematička gimnazija (III. gimnazija), Split

1998. – 2006. Osnovna škola Pojišan, Split

Radno iskustvo:

3. 2015. – 9. 2015. Stručno osposobljavanje u Ljekarne Splitsko-dalmatinske županije