Kronična migrena kao socioekonomski problem današnjice

Kreč, Sonja

Master's thesis / Diplomski rad

2016

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, School of Medicine / Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:105:306574

Rights / Prava: In copyright / Zaštićeno autorskim pravom.

Download date / Datum preuzimanja: **2024-03-29**



Repository / Repozitorij:

Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository







SVEUČILIŠTE U ZAGREBU

MEDICINSKI FAKULTET

Sonja Kreč

Kronična migrena kao socioekonomski problem današnjice

DIPLOMSKI RAD

Zagreb, 2016.

Ovaj diplomski rad izrađen je u Zavodu za glavobolje i neuropatsku bol Klinike za neurologiju Medicinskog fakulteta i KBC-a Zagreb pod vodstvom mentora doc. dr. sc. Darije Mahović Lakušić i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2015./ 2016.

KRATICE

AHS - American Headache Society

AMPP - American Migraine Prevalence and Prevention

BMI - Body Mass Index

CA - Cutaneous allodynia

CaMEO - The Chronic Migraine Epidemiology and Outcomes

CDEA - Chronic disorders with episodic attacks

CDEM - Chronic disorders with episodic manifestations

CDH - Chronic daily headache

CGRP - Calcitonin gene-related protein

CM - Chronic migraine

COMT - Catechol-O-methyl transferase

CSS - Central sensitivity syndrome

CTTH - Chronic tension-type headache

EFNS - European Federation of Neurological Societies

EP - Epizodična migrena

ETTH - Episodic tension-type headache

FDA - Food and Drug Administration

GHC - German Headache Consortium

GDB - The Global Burden of Disease

HC - Hemicrania continua

HRQL - Health-Related Quality of Life

IBMS - The International Burden of Migraine Study

ICHD - The International Classification of Headache Disorders

ICHD-1 - The International Classification of Headache Disorders, 1st edition

ICHD-2 - The International Classification of Headache Disorders, 2nd edition

ICHD-2R - revised International Classification of Headache Disorders, 2nd edition

ICHD-3 - The International Classification of Headache Disorders, 3rd etition

IHS - International Headache Society

MIDAS - Migraine Disability Assesment Scale

MOH - Medication overuse headache

MSQ - Migraine-Specific Quality of Life Questionnaire

NDPH - New daily peristent headache

LPT - Lost Productive Time

PAG - Periaqueductal gray

PAG-RVM - Periaqueductal gray-rostral ventromedial medulla

PHQ-9 - Patient Health Questionnaire-9

PREEMPT - Personalized Research for Monitoring Pain Treatment

S-L kriteriji - kriteriji Silbersteina i Liptona

TM - Transformed migraine

TMD - Temporomandibular disorder

WDR neuroni - Wide dynamic range neurons

WHO - World Health Organization

YLD - Years lost due to disability

SADRŽAJ

1. **Sažetak**
2. **Summary**
3. **Uvod** 1
4. **Razvoj kronične migrene kroz klasifikaciju i nomenklaturu** 2
   - **4.1. ICHD-1, SILBESTEIN & LIPTON (1994.,1996.)** 2
   - **4.2. ICHD-2, ICHD-2R, ICHD-3** 3
5. **Epidemiologija** 9
6. **Usporedba epizodične i kronične migrene** 12
   - **6.1. Simptomi i utjecaj na kvalitetu života** 12
   - **6.2. Sociodemografske karakteristike i ekonomska značajnost** 13
   - **6.3. Komorbiditeti** 15
7. **Klinička slika kronične migrene** 16
8. **Prirodni tijek i prognoza migrene** 18
9. **Patofiziologija kronične migrene** 19
   - **9.1. Biokemijske, elektrofiziološke promjene i wind up fenomen** 20
   - **9.2. Centralna senzitizacija i kutana alodinija** 21
   - **9.3. PAG i ostale strukturalne promjene** 22
10. **Rizični čimbenici za transformaciju u kroničnu migrenu** 24
    - **10.1. Biološka predispozicija** 24
    - **10.2. Uloga komorbiditeta** 27
    - **10.3. Ostali čimbenici rizika** 30
11. **Dijagnoza kronične migrene** 31
    - **11.1. Isključenje sekundarnih uzroka glavobolje** 32
    - **11.2. Diferencijalna dijagnoza primarnih glavobolja** 33
    - **11.3. Komorbiditeti i prekomjerno uzimanje lijekova** 35
12. **Liječenje kronične migrene** 36
    - **12.1. Promjena životnih navika i izbjegavanje provocirajućih čimbenika za razvoj napadaja migrene** 36
    - **12.2. Rizični čimbenici i komorbiditeti** 37
    - **12.3. Profilaktičko liječenje** 38
    - **12.4. Nefarmakološka terapija** 43
    - **12.5. Neurostimulacija i buduća istraživanja lijekova** 44
13. **Zaključak** 45
14. **Zahvale** 46
15. **Literatura** 47
16. **Životopis** 64

1. Sažetak

Kronična migrena kao socioekonomski problem današnjice

Sonja Kreč

Kronična migrena (CM) je onesposobljavajuća primarna glavobolja s prevalencijom u svijetu između 0.9 do 5.1 %. Definirana je ICHD-3 kriterijima kao glavobolja koja traje 15 ili više dana mjesečno barem 3 mjeseca, a najmanje 8 dana mjesečno glavobolja treba ispunjavati kriterije za migrenu. CM tipično nastaje progresijom epizodične migrene (EM), godišnje u rasponu od 2.5 – 3 %, uz polagano povećanje frekvencije napadaja glavobolje i pridružene simptome migrene (poput mučnine, povraćanja, fotofobije, fonofobije). Nekoliko je čimbenika rizika koji povećavaju rizik transformacije u CM, a jedan od njih je i prekomjerno uzimanje lijekova o kojem je potaknuta rasprava u smislu uzročne ili posljedične povezanosti s CM, odnosno s kroničnim svakodnevnim glavoboljama (CDH). Smatra se da je CM najviše onesposobljavajuća od četiriju tipova CDH dugog trajanja (trajanje napadaja ≥ 4 sata), a ujedno i najčešći oblik CDH. U usporedbi s epizodičnom migrenom, bolesnici s CM imaju značajno manju produktivnost i češće izostanke s posla, nastave, društvenih aktivnosti te općenito smanjenu kvalitetu života. Također, u odnosu na EM, bolesnici s CM češće posjećuju liječnike općenito, bilo zbog osnovne bolesti, bilo zbog brojnih komorbiditeta. Procjenjuje se da su ukupni troškovi čak četiri puta veći nego u pacijenata s EM. Patofiziološki, učestalim napadajima dolazi do modulacije sustava boli te anatomskih oštećenja, pri čemu oporavak neuroloških funkcija sve više zakazuje u razdoblju između epizoda glavobolje. Nažalost, CM je često nedijagnosticirani i neliječeni poremećaj. U terapiji je bitan multidisciplinarni pristup; uz obavezno profilaktičko liječenje za smanjenje napadaja migrene, potrebno je djelovati na promjenjive čimbenike rizika i komorbiditete uz ograničenje primjene akutne simptomatske terapije.

Cilj ovog preglednog rada je naglasiti socioekonomski značaj CM usporedbom s EM, dati pregled promjena klasifikacije i nomenklature, naglasiti rizične čimbenike za transformaciju i osnovne patofiziološke promjene te, u konačnosti, dijagnostiku i lijekove temeljene na dokazima koji se trenutno koriste.

Ključne riječi: kronična migrena, epidemiologija, usporedba CM i EM, patofiziologija, rizični čimbenici, dijagnoza, klasifikacija, liječenje

2. Summary

Chronic migraine as a socioeconomic problem of today

Sonja Kreč

Chronic migraine (CM) is a disabling primary headache with the prevalence in the world between 0.9 to 5.1%. It is defined by ICHD-3 criteria as headache that lasts 15 or more days per month for at least 3 months while an 8 days headache per month fulfills the criteria for migraine. CM is typically a progressive episodic migraine (EM), ranging 2.5 – 3 % per year, with a slowly increase in headache frequency and migraine associated symptoms (such as nausea, vomiting, photophobia, phonophobia). There are several risk factors that increase the risk of transformation in CM. One of them is the excessive use of medication, which initiated the discussion regarding the causal or consequential association with CM or with chronic daily headache (CDH). It is believed that CM is, among the four types of CDH, the most debilitating type of long duration CDH (the duration of seizures ≥4 hours), and also a most common form of CDH. Compared with episodic migraine, patients with CM have a significantly lower productivity and more frequent absences from work, school, social activities, and generally reduced quality of life. Also, compared to EM, CM patients visit physicians more often, either due to primary disease, or because of numerous comorbidities. It is estimated that the total cost is four times higher than in patients with EM. Pathophysiologically, frequent headache attacks induce pain modulation system and anatomical damage. As the frequency of headaches rises, the recovery of neurological functions between headache episodes becomes less sufficient. Unfortunately, CM is often an undiagnosed and untreated disorder. In therapy, multidisciplinary approach is essential. In addition to the mandatory prophylactic treatment for reducing migraine attacks, it is necessary to decrease risk factors and comorbidities and also to limit the intake of acute symptomatic drugs. The aim of this paper is to emphasize the importance of socioeconomic aspect of CM through the comparison with EM, underlining the importance of risk factors in transformation into the CM. Also, this paper will present an overview of the changes in classification and nomenclature and give a review of the pathophysiological changes, diagnosis and treatment of CM, based on the most recent evidences.

Keywords: chronic migraine, epidemiology, comparison CM and PM, pathophysiology, risk factors, diagnosis, classification, treatment

3. Uvod

Pojam kroničnih svakodnevnih glavobolja (chronic daily headache – CDH) odnosi se na skupinu veoma učestalih glavobolja, u trajanju 15 ili više dana mjesečno tijekom više od 3 mjeseca (Silberstein et al. 1996), a najčešći oblik zastupljen u Klinikama za glavobolju čini kronična migrena (chronic migraine – CM) ili ranije nazivana transformirana migrena (tranformed migraine – TM) (Sanin et al. 1994; Pascual et al. 2001).

Kronična migrena je onesposobljavajući poremećaj, često neprepoznat i nedijagnosticiran, a nažalost, i neliječen. Bolesnici s CM polovicu svog dana nerijetko trpe nepodnošljivu bol i prateće simptome (poput mučnine, povraćanja, fotofobije, fonofobije), što veoma utječe na svakodnevne aktivnosti i sposobnost za rad te općenito funkcioniranje u obitelji i društvu (Bigal et al. 2008). Što je viša frekvencija napadaja glavobolje, to će biti veća razina funkcionalne onesposobljenosti i niža kvaliteta života, a brojnim istraživanjima utvrđeno je da je navedena povezanost signifikantna (Guitera et al. 2002; Bigal et al. 2003). U odnosu na bolesnike s epizodičnom migrenom (EM), bolesnici s kroničnom migrenom imaju manju produktivnost i više izostanaka s posla, nastave, kućanskih poslova i obiteljskih ili slobodnih aktivnosti. Također, procijenjeno je da su četiri puta veći ukupni troškovi (direktni i indirektni) bolesnika s CM u usporedbi s onima s EM (Lipton et al. 2001; Bigal et al. 2008). Prema Svjetskoj zdravstvenoj organizaciji, dnevna onesposobljenost bolesnika s jakom migrenom jednaka je kao u bolesnika s demencijom, kvadriplegijom ili akutnom psihozom, a veća nego kod sljepoće, paraplegije, angine ili reumatoidnog artritisa (Menken et al. 2000; Harwood et al. 2004). Usprkos značajnoj onesposobljenosti, bolesnici s CM često su bili isključeni iz kliničkih istraživanja što je rezultat razvoja dijagnostičkih kriterija i diskusije oko prirode poremećaja bolesnika s učestalim glavoboljama, poglavito kad je prisutno prekomjerno uzimanje lijekova. Što se tiče terapije, malo je dokaza dostupno da liječnicima pomogne u skrbi za ovu skupinu bolesnika (Manack et al. 2011). Ipak, u novije vrijeme dolazi se do novih spoznaja o učinkovitosti lijekova i patofiziologiji poremećaja, kako i dalje ne bi bolesnici nastavili patiti od ove onesposobljavajuće glavobolje, a time se također utječe i na troškove i funkcioniranje društva u cjelini.

4. Razvoj kronične migrene kroz klasifikaciju i nomenklaturu

4.1. ICHD-1, SILBESTEIN & LIPTON (1994.,1996.)

Osamdesetih godina prošlog stoljeća, opisujući grupu pacijenata s epizodičnom migrenom čije se glavobolje povećavaju u učestalosti i jačini sve dok ne postanu svakodnevne, odnosno gotovo svakodnevne, Mathew je predstavio pojam transformirane migrene (Mathew et al.1982,1987).

U to vrijeme, točnije 1988. godine, International Headache Society (IHS) izdala je prvu međunarodnu klasifikaciju glavobolja (The International Classification of Headache Disorders – ICHD) koja nije bila sveobuhvatna, budući da nije uključivala bolesnike s TM, odnosno bolesnike sa svakodnevnim / gotovo svakodnevnim glavoboljama praćenim napadajima migrene (ICHD-1, 1988). Zbog toga je mnoštvo bolesnika dobivalo višestruke dijagnoze glavobolja. Uslijedile su mnoge kritike zbog isključenja velikog broja bolesnika s kroničnim glavoboljama iz navedene klasifikacije (Manack et al. 2009) te su 1994. godine Silberstein i Lipton predložili kriterije (S-L kriteriji) za TM kao jednu iz skupine CDH, definirajući je kao glavobolju u trajanju više od četiri sata dnevno, barem 15 dana u mjesecu tijekom barem tri mjeseca ili više, s postojanjem migrenske glavobolje u anamnezi prema ICHD-1 dijagnostičkim kriterijima te s poviješću transformacije, odnosno periodu u kojem se povećavala frekvencija migrenskih glavobolja uz istodobno smanjenje učestalosti ostalih pratećih simptoma migrenske glavobolje (fotofobija i fonofobija, mučnina, povraćanje) (Silberstein et al. 1994). Također, definirana su dva podtipa TM: s, odnosno bez prekomjernog uzimanja lijekova uz korištenje koncenzusa publiciranih članaka za njihovu definiciju (Silberstein et al. 2014). Prema tim kriterijima, takve svakodnevne ili gotovo svakodnevne glavobolje počinju kao epizodična migrena, a kako glavobolje postaju sve učestalije tijekom mjeseci ili godina, pridruženi simptomi postaju slabiji i rjeđi. Navedeni autori nisu zahijevali određene karakteristike tih kroničnih svakodnevnih glavobolja jer se prezentiraju heterogeno: unilateralno ili bilateralno, blažeg do jačeg intenziteta, sa ili bez pratećih simptoma migrenske glavobolje (Manack et al. 2009). Najveće ograničenje kriterija iz 1994. godine bilo je prisjećanje bolesnika, tj. dijagnozu su mogli dobiti samo oni bolesnicii koji su bili kadri točno

opisati karakteristike primarnih glavobolja i njihov razvitak tijekom vremena (Silberstein et al. 1996; Olesen et al. 2006).

Stoga su 1996. godine Silberstein i Lipton napravili reviziju, modificirajući uvjet za transformaciju, tako da su se za dijagnozu TM mogle koristiti značajke prijašnje i/ili sadašnje glavobolje (dakle, kriterij koji uključuje 1 ili više od ponuđenog: 1) epizodična migrena u anamnezi prema ICHD-1, 2) podatak o povećanju frekvencije migrenskih glavobolja uz smanjenje učestalosti pratećih simptoma migrene u zadnja tri mjeseca, 3) sadašnja glavobolja koja osim trajanja ispunjava ICHD-1 kriterije za migrenu) uz dodatak da dijagnoza TM ne uključuje kriterije za novu svakodnevno prisutnu glavobolju (new daily peristent headache – NDPH) ili kontinuiranu hemikraniju (hemicrania continua – HC) (Silberstein et al. 1996). Također je i ovdje postojalo ograničenje; nadovezavši se na prethodnu tvrdnju, pri čemu bi bolesnik mogao dobiti dijagnozu TM bez epizodične migrene u anamnezi ili sadašnje glavobolje koja ispunjava IHS kriterije za migrenu (osim trajanja). Kriteriji Silbersteina i Liptona za TM vrlo su dobro prihvaćeni od strane specijalista i za istraživanja te su stoga široko primjenjivani u svijetu za populacijska istraživanja i klinička istraživanja lijekova (Scher et al. 1998; Castillo et al. 1999; Wang et al. 2000; Pascual et al. 2001; Dodick et al. 2005; Mathew et al. 2005).

4.2. ICHD-2, ICHD-2R, ICHD-3

Nakon više od desetljeća od prve ICHD klasifikacije, 2004. godine napravljena je revizija te je ICHD-2 predstavila kroničnu migrenu kao pojam, klasificirajući je kao komplikaciju migrene prema kojoj su prikazani bolesnici koji su viđeni u Klinikama za glavobolju s prethodnom anamnezom migrene čija glavobolja traje duže od polovice vremena, odnosno više od 15 dana u mjesecu (ICHD-2, 2004; Manack et al. 2009).

Pojam TM, baziran na razvoju glavobolje tijekom određenog vremena nije prihvaćen od strane klasifikacijskog odbora jer su bolesnici obično dobili dijagnozu nekoliko godina nakon što se transformacija dogodila i slično kao kod kriterija iz 1994. g., problem je bio prisjećanje, što bi zapravo zahtijevalo vođenje dnevnika glavobolje – detaljna anamneza glavobolje, tj. promjena značajki glavobolje te mogućnosti nastanka glavobolje uzrokovane lijekovima (Olesen et al. 2006). Dakle, uvjet za

dijagnozu CM bila je migrenozna glavobolja (bez aure) koja traje 15 ili više dana u mjesecu, više od tri mjeseca uz isključenje prekomjernog uzimanja lijekova. Upravo su to bila i dva osnovna ograničenja: 1) kriterij migrene bez aure u trajanju ≥ 15 dana mjesečno bi zahtijevalo da bolesnici budu bez liječenja cijeli mjesec da bi skupili značajke neliječenog napadaja, što je lako izvedivo ako bolesnik ima samo nekoliko napadaja, no u slučaju vrlo učestalih napadaja migrene to je gotovo nemoguće zbog značajne onesposobljenosti i zato što neki napadaji više sliče tenzijskoj glavobolji; poglavito razvoj migrene bez aure ovisi o satima, razvija se u fazama, pritom prvotno nalikuje na tenzijsku glavobolju, a tek kasnije se pogoršava dobivajući tipične karakteristike migrenske glavobolje i pridruženih simptoma (pa neki blagi napadaji mogu čak ispunjavati kriterije tenzijske glavobolje) i 2) ako je prisutno prekomjerno uzimanje lijekova, dijagnoza CM je nejasna sve dok se lijekovi ne ukinu (zbog mogućnosti pojave glavobolje uzrokovane prekomjernim uzimanjem lijekova (medication overuse headache – MOH) koja prije revizije 2006. g. nije mogla biti dijagnosticirana u vrijeme kad bolesnik ima MOH, već dok je više nema) – u tom slučaju bolesnik dobiva dijagnozu podtipa migrene, vjerojatne CM i vjerojatne MOH (nakon dva mjeseca neuzimanja lijekova odredi se točna dijagnoza, CM ili MOH prema pripadajućim kriterijima).

Budući da je navedena klasifikacija iz 2004. g. bila neprimjerena, kako za kliničku praksu, tako i za istraživanja, 2006. godine napravljena je revizija (ICHD-2R) (dodana je u apendiks za istraživače iz 2004. g.). Prema jednom je istraživanju ustanovljeno da od 158 bolesnika s TM, 92.4 % bolesnika dobilo je dijagnozu CM prema ICHD-2R kriterijima u odnosu na 5.6 % u slučaju uzimanja ICHD-2 kriterija (Bigal et al. 2007; Silberstein et al. 2014). ICHD-2R kriteriji uvjetuju da bolesnici imaju 15 ili više dana glavobolju sličnu tenzijskoj i/ili migrensku glavobolju mjesečno s barem osam ili više dana migrene bez aure (ili su upotrijebili triptane ili ergot derivate prije očekivanog nastanka migrene te osjetili olakšanje), barem tri mjeseca i pet ili više prijašnjih napadaja migrene bez aure da bi dobili dijagnozu CM (Olesen, 2006). Također je uvjet da ne smije biti prisutno prekomjerno uzimanje lijekova. Kao i kod ostalih klasifikacija, i ICHD-2R ima ograničenja: nemaju svi bolesnici s CM pristup triptanima, a isto tako nije uvijek moguće da bolesnik koji uzme triptan ili ergot derivat za glavobolju zaista može odrediti da je bila riječ o migreni. Osim toga, postoji potencijalno preklapanje između kriterija za MOH (glavobolja ≥ 15 dana mjesečno uz

prekomjerno uzimanje lijekova što se koristi kao akutna i/ili simptomatska terapija glavobolje duže od tri mjeseca uz pogoršanje glavobolje tijekom upotrebe lijekova) i kriterija uzimanja triptana ili ergot derivata prije potencijalne migrene, tako da je pokrenuta diskusija je li CDH uzrok ili posljedica prekomjerne uporabe lijekova, odnosno može li bolesnik imati CM bez obzira na prekomjerno uzimanje lijekova (Lipton i Bigal, 2003; Olesen, 2006; Olesen et al. 2006). ICHD-2R kriteriji su se, dakle, dobro odrazili na bolesnike koji nisu prekomjerno upotrebljavali lijekove, ali ne i na one koji jesu (Lipton, 2011).

Najnovija klasifikacija koja i danas vrijedi, publicirana je 2013. godine (ICHD-3, beta verzija). Kao i kod ICHD-2R, ICHD-3 glavobolju karakterizira kao sličnu tenzijskoj glavobolji ili migreni, no CM se više ne svrstava u komplikacije migrene, kao u prethodnim klasifikacijama, već se izdvaja kao poseban entitet migrene. Za razliku od ICHD-2R, kriterij osam dana ili više migrenske glavobolje ≥ 3 mjeseca osim migrene bez aure, može uključivati i/ili migrenu s aurom te ne uvjetuje isključenje prekomjernog uzimanja lijekova, a ako su zadovoljeni kriteriji i za CM i za MOH, pišu se obje dijagnoze. Nakon što se lijek prestane uzimati, migrena će se vratiti u epizodični podtip ili ostati kronična te će biti odgovarajuće redijagnosticirana; u potonjem slučaju dijagnoza MOH može se ukinuti (ICHD-3, 2013). U tablici 1.1. navedeni su kriteriji ICHD-3 za dijagnozu kronične migrene, a u tablici 1.2. migrene bez aure i migrene sa aurom (budući da se u kriterijima CM spominju kriteriji EM, tj. migrene bez aure i sa aurom). Usprkos poboljšanju određenih kriterija, još uvijek ni ta najnovija klasifikacija nije najbolje izvediva u kliničkoj praksi (Lipton, 2011). Problem je ponovno prisjećanje dana s migrenom kao i dana kada su napadaji uspješno liječeni (Silberstein et al. 2014). Također, pojam olakšanja simptoma nije najbolji izbor jer se bolesnici ne trebaju sjetiti samo olakšanja simptoma, nego i identificirati glavobolju iz koje bi se razvila migrena u punom opsegu bez adekvatne terapije. Dakle, potrebno je pažljivo vođenje dnevnika glavobolje s opisom boli i pridruženih simptoma što je rijetko kad zabilježeno na inicijalnom pregledu. Kao što je prije spomenuto, triptani možda neće biti dostupni svima, a poznato je da mnoge primarne i sekundarne glavobolje mogu dati odgovor na triptane (Shah i Freji, 1999; Kaniecki et al. 2006; Ishkanian et al. 2007).

Na temelju dosadašnjih istraživanja, skupina stručnjaka predložila je određene izmjene ICHD-3: 1) ukloniti kriterij B gdje se zahtijeva najmanje pet napadaja

migrene, 2) dodati kriterij vjerojatne migrene kriterijima C1 i C2 te maknuti kriterij C3 koji traži liječenje i olakšanje napadaja migrene triptanima ili ergot derivatima, 3) dodati kriterij Silbersteina i Liptona da glavobolja ne smije uključivati kriterije NDPH kao ni HC. Kriterij B bio bi uklonjen zbog bolesnikova ograničenja u prisjećanju; pritom, ukoliko bolesnik ima povećanu frekvenciju napadaja EM, dijagnozu migrene će biti lako postaviti nakon pet napadaja, no ukoliko se radi o kontinuiranoj glavobolji gdje nema diskretnih napadaja, dijagnoza se neće moći postaviti. Stoga se također navodi predložak podtipova CM: kontinuirane i nekontinuirane glavobolje (postoje razdoblja bez boli) kao i s, odnosno bez prekomjernog uzimanja lijekova (što odgovara ICHD-3 kriterijima) (Silberstein et al. 2014).

Kao što se vidi iz navedenog, nedostatak dogovora i posljedične promjene dijagnostičkih kriterija bili su ograničavajući čimbenik niz godina u istraživanju i razvijanju novih lijekova (Manack et al. 2011; Manzoni et al. 2011), kao i usporedbi objavljenih radova te općenito razumijevanju populacije pacijenata s CM (Manzoni et et al. 2006; Bigal et al. 2008). Upravo su ti bolesnici koji su prepoznati kao vrlo onesposobljeni bili često u prošlosti isključeni iz kliničkih istraživanja (Brandes et al. 2004; Diener et al. 2007) te zbog toga postoji manjak smjernica koje bi liječnicima pomogle u adekvatnoj skrbi za ovu skupinu bolesnika (Olesen et al. 2006; Bigal et al. 2008, Manack et al. 2009).

Tablica 1.1. ICHD-3 klasifikacija kronične migrene

A) Glavobolja (slična glavobolji tenzijskog tipa ili migreni) koja se javlja 15 ili više dana mjesečno tijekom barem 3 mjeseca i ispunjava kriterije B i C
B) Javlja se kod bolesnika koji je imao najmanje 5 napadaja koji ispunjavaju kriterije B – D za 1.1. Migrenu bez aure i/ili kriterije B i C za 1.2 Migrenu s aurom
C) Tijekom ≥ 8 dana mjesečno tijekom barem 3 mjeseca, ispunjava bilo što od navedenog: 1. kriterije C i D za 1.1 Migrena bez aure 2. kriterije B i C za 1.2 Migrenu s aurom 3. bolesnik smatra da se radilo o migreni od početka bolesti i doživljava olakšanje primjenom triptana ili ergot derivata
D) Ne može se bolje objasniti drugom ICHD-3 dijagnozom

Tablica 1.2. ICHD-3 klasifikacija migrene bez aure i s aurom

Migrena bez aure

A) Najmanje pet napadaja koji ispunjavaju kriterije B – D

B) Glavobolja koja traje 4 – 72 sata (neliječena ili bezuspješno liječena)

C) Glavobolja koja ima bar dvije od navedenih četiriju karakteristika:

1. jednostrana lokalizacija
2. pulsirajućeg karaktera
3. umjerenog ili jakog intenziteta
4. pogoršava se pri rutinskim fizičkim aktivnostima ili je uzrok izbjegavanja istih (npr. hodanje ili penjanje uz stepenice)

D) Za vrijeme glavobolje bar jedno od navedenog:

1. mučnina i/ili povraćanje
2. fotofobija i fonofobija

E) Ne može se bolje objasniti drugom ICHD-3 dijagnozom

Migrena s aurom

A) Najmanje dva napadaja koji ispunjavaju kriterije B i C

B) Jedan ili više od navedenih potpuno reverzibilnih simptoma aure:

1. vizualni
2. senzitivni
3. govorni i/ili jezički
4. motorni
5. moždanog debla
6. retinalni

C) Najmanje dvije od navedenih četiriju karakteristika:

1. najmanje jedan simptom aure koji se postepeno razvija tijekom ≥ 5 minuta, i/ili dva ili više simptoma koji se javljaju jedan za drugim
2. svaki pojedinačni simptom aure traje 5 – 60 minuta
3. najmanje jedan simptom aure je unilateralan
4. aura je udružena ili praćena, unutar 60 minuta, glavoboljom

D) Ne može se bolje objasniti nijednom drugom dijagnozom ICHD-3 i isključena je tranzitorna ishemijska ataka

5. Epidemiologija

Glavobolja pripada među deset najčešćih uzroka onesposobljenosti za oba spola, odnosno među pet za žene te je jedna od najčešćih uzroka posjeta liječniku (Stovner et al. 2007). Osim što su veoma učestale i sveprisutne, glavobolje su u svijetu nedijagnosticirane i neliječene te su značajan uzrok onesposobljenosti (World Health Organization i Lifting The Burden, 2011) zbog čega se pokreće globalna kampanja protiv glavobolje (The Global Campaign against Headache), pri čemu Svjetska zdravstvena organizacija (World Health Organization – WHO) naglašava glavobolje kao javni zdravstveni prioritet (Steiner, 2004, 2005; Steiner et al. 2011). Prema The Global Burden of Disease Survey 2013 (GBD 2013), također projektu Svjetske zdravstvene organizacije, migrena je iza križobolje, sideropenične anemije, depresije, boli u vratu i gubitka sluha navedena kao šesti uzrok onesposobljenosti u svijetu, odnosno uzrok izgubljenih godina zdravog života zbog onesposobljenosti (Years lost due to disability - YLD) (Global Burden of Disease Study 2013 Collaborators, 2015).

U svijetu, prema The global burden of headache, prevalencija odrasle populacije koja trenutno ima glavobolju iznosi 46 %, od čega 11 % ima migrenu, 42 % tenzijsku glavobolju te 3 % CDH (Stovner et al. 2007). Pritom prevalencija CDH varira ovisno o području na Zemlji te je najveća u središnjoj/južnoj Americi (5 %), a najmanja u Africi (1.7 %). U Europi godišnja prevalencija kronične glavobolje varira između 2.4% i 4.5 % (srednja vrijednost 3.5 %) te je oko 2.5 puta učestalija u žena nego u muškaraca, gledajući srednju vrijednost (Stovner et al. 2006), dok u Hrvatskoj iznosi 2.4 % (Vuković-Cvetković et al. 2013). Prevalencija CM u svijetu u općoj populaciji kreće se između 0.9 do 5.1%, najčešće u rasponu 1.4 do 2.2 %, što ovisi o dijagnostičkim kriterijima, pa tako uporabom strogih ICHD-2 kriterija prevalencija CM bude i ispod 1 %, dok sa S-L kriterijima ili ako su uključeni i bolesnici s prekomjernim uzimanjem lijekova, prevalencija je veća, između 1 i 5 % (Natoli et al. 2010). Prema trima europskim istraživanjima (Castillo et al. 1999; Prencipe et al. 2001; Zwart et al. 2004), oko polovice bolesnika s CM potvrdili su prekomjerno uzimanje lijekova, iako i tu postoje varijacije, od 31.1 do 69.2 % (što, primjerice, ovisi o duljini uzimanja lijekova), a učestalost MOH u pacijenata s CM još je teže odrediti zbog razlike u dijagnostičkim kriterijima (ICHD-2 isključuje MOH, S-L kriteriji uključuju) te zbog toga što velik dio studija o prevalenciji CM nije posebno spomenuo MOH ili prekomjerno

uzimanje lijekova (Natoli et al. 2010). Prema jednom istraživanju u SAD-u, oko 80 % bolesnika sa CM prekomjerno uzima akutnu simptomatsku terapiju (Bigal et al. 2008).

Najveći udio bolesnika sa CDH ima CM ili CTTH – chronic tension-type headache (Robbins i Lipton, 2010), podjednake prevalencije u općoj populaciji (Scher et al. 1998; Castillo et al. 1999; Wang et al. 2000; Lu et al. 2001; Prencipe et al. 2001), dok se u Klinikama za glavobolju kao najučestaliji oblik CDH susreće CM (Natoli et al. 2010). Bolesnici s CDH čine oko 40 % svih pacijenata primljenih u Kliniku za glavobolju; oko 80 % su žene; oko 60 % boluje od CM, 20 % od CTTH i 20 % od NDPH (Pascual et al. 2001).

Dio bolesnika s anamnezom EM tokom godina pokazuje progresiju bolesti, tako da otprilike svake godine, u 2.5 – 3 % bolesnika s EM dolazi do transformacije u CM (Scher et al. 2003; Munakata et al. 2009; Lipton, 2009). U jednom istraživanju u Klinici za glavobolju u Njemačkoj, incidencija CDH u jednogodišnjem razdoblju bila je 14 % što nije reprezetativno za opću populaciju, već je riječ o bolesnicima u tercijarnoj ustanovi (Katsarava et al. 2004). Najčešće bolesnici s CM imaju anamnezu EM koja je započela u adolescenciji i ranim dvadesetim godinama, a kasnije, u kasnim tridesetim godinama, ti bolesnici pate od gotovo svakodnevnih glavobolja s heterogenom kliničkom slikom migrene i glavobolje sličnoj tenzijskoj (Mathew et al.1982). Vrhunac pojavnosti EM bilježi se od 30. do 35. godine, dok kod CM to bude desetak godina kasnije (Carod-Artal, 2014). Također, postoji mogućnost da CM zahvati i populaciju adolescenata, iako u manjem opsegu nego odrasle; u jednom istraživanju u SAD-u prevalencija CM bila je 0.79 – 1.75 % (Lipton et al. 2011). Općenito, za razliku od EM i TTH koje pokazuju najveću prevalenciju u odraslih, CDH prevalencija je konzistentnija, iako manje učestala u djece i adolescenata (Stovner et al. 2007; Robbins i Lipton, 2010). Iako vrlo onesposobljavajuća bolest koja zahtijeva što ranije prepoznavanje i adekvatnu skrb, ponajviše primjenu profilaktičke terapije, CM je dijagnosticirana samo u 20% slučajeva (Bigal et al. 2008). Također je vrlo niska proporcija bolesnika s CM koji trenutno primaju profilaktičku terapiju; prema IBMS-II (The International Burden of Migraine Study) manje od 50 % (Blumenfeld et al. 2013), dok je prema jednom kohortnom istraživanju iz SAD-a udio svega 33 % (Bigal et al. 2008). Isto tako, nakon započete profilaktičke terapije dolazi do smanjenja udjela bolesnika koji je nastavljaju koristiti (Hepp et al. 2015) zbog čega je

vrlo važna edukacija pacijenata, odnosno važno je da razumiju kada očekivati poboljšanje ukoliko se ne radi o lijeku koji bolesnik ne podnosi ili koji nije efikasan (Dodick, 2006). Stoga, bitan cilj u terapiji jest smanjenje frekvencije napadaja kako bi što prije došlo do remisije CM u EM (Silberstein et al. 2008). Stope remisije u općoj populaciji razlikuju se s obzirom na istraživanje, tj. zahvaćenu populaciju, ali općenito su relativno visoke (Midgette i Scher, 2009; Manack et al. 2011a). Čimbenici povezani s remisijom prikazani su u tablici 2 (Scher et al. 2008; Manack et al. 2011a). U prospektivnom istraživanju iz SAD-a, više od polovice (57 %) slučajeva bolesnika s CDH u jednogodišnjem razdoblju doživjelo je remisiju na manje od 180 napadaja godišnje, odnosno vratilo se na epizodični obrazac, dok se 14 % bolesnika vratilo na manje od jednog napadaja na tjedan (Scher et al. 2003). U drugom istraživanju oko četvrtine pacijenata s CM vratilo se na epizodični obrazac glavobolje (< 10 napadaja mjesečno) u dvogodišnjem razdoblju (Manack et al. 2011a). U ostalim istraživanjima stope remisije na manje od 15 napadaja mjesečno bile su oko 60 % u godini dana (Wang et al. 2007; Manack et al. 2011a) i varijabilno u dvogodišnjem razdoblju od 40% (Wang et al. 2000), 65% (Lu et al. 2001), pa do 75 % (Wang et al. 2007).

Tablica 2. Čimbenici povezani s remisijom u epizodični obrazac glavobolje

Smanjena početna frekvencija glavobolje
Odsutnost kutane alodinije
Adherencija u uzimanju profilaktičke terapije
Prekid uzimanja akutne terapije
Fizička aktivnost

6. Usporedba epizodične i kronične migrene

Migrena čini spektar poremećaja u kojem je moguća progresija kliničkih i patofizioloških značajki s vremenom, pri čemu progresijom epizodičnog poremećaja u kronični dolazi do gubitka normalnih neuroloških funkcija i između napadaja, odnosno epizoda migrene, što se vidi na fiziološkoj, anatomskoj te somatskoj razini (Aurora, 2009). Klinički se to ponajviše očituje u razlikama epizodične i kronične migrene, pri čemu bolesnici s CM imaju znatno veću razinu onesposobljenosti u odnosu na bolesnike s EM na svim razinama - individualnoj, socijalnoj, ekonomskoj zbog čega dolazi do značajno smanjene kvalitete života, ali isto tako i do velikog troška za društvo.

6.1. Simptomi i utjecaj na kvalitetu života

U presječnom istraživanju IBMS napravljena je usporedba CM i EM između devet država u svijetu (Blumenfeld et al. 2011). Utvrđeno je da bolesnici s CM imaju dulje trajanje napadaja glavobolje od bolesnika s EM i u slučaju liječenja napadaja, kao i neliječenja. Također, intenzitet glavobolje bio je veći kod bolesnika s CM u odnosu na one s EM. Isto tako, bolesnici s CM iskusili su vremenski veću učestalost umjerene do jake boli, pulsiranje, fotofobiju i fonofobiju u usporedbi sa bolesnicima s EM.

Postoji nekoliko metoda pomoću kojih se može utvrditi utjecaj migrene na kvalitetu života (Health-Related Quality of Life – HRQL) i funkcionalnu osposobljenost, odnosno onesposobljenost. Neki od najpoznatijih i najčešće korištenih jesu MIDAS (Migraine Disability Assesment Scale) i MSQ (Migraine-Specific Quality of Life Questionnaire). MIDAS upitnik mjeri onesposobljenost povezanu s glavoboljom u trima područjima: škola/posao, poslovi u kućanstvu i obiteljske/društvene/slobodne aktivnosti te se prema broju dana koji su bili ograničeni zbog migrene u zadnja tri mjeseca kategorizira u stupnjeve od 1 do 4, pri čemu veći stupanj označava veću onesposobljenost. Ta kategorizacija dobro je funkcionirala kod mjerenja onesposobljenosti pacijenata s EM, dok većina pacijenata s CM pripada skupini 4, stoga je u IBMS internacionalnom istraživanju skupina 4 dodatno podijeljena na 4A i 4B (4B je najveća onesposobljenost) (Blumenfeld et al. 2011). Pritom su bolesnici s

CM bili zastupljeni u 78 % slučajeva u kategoriji 4 (ponajviše 4B) u usporedbi sa EM sa zastupljenošću 23.3 %. U CaMEO (The Chronic Migraine Epidemiology and Outcomes) studiji (SAD) također je nađena veća razina onesposobljenosti (koristeći MIDAS) u skupini bolesnika s CM u odnosu na one s EM, čak 3.63 puta veća (Adams et al. 2015). Prema tome, postoji izravna povezanost između frekvencije napadaja glavobolje i onesposobljenosti, što je utvrđeno i prethodnim istraživanjima (Bigal et al. 2003). MSQ upitnik mjeri utjecaj migrene na dnevno funkcioniranje u trima područjima: ograničavanje društvenih i poslovnih aktivnosti, kako bolesnici s migrenom to preveniraju te procjena emocija povezanih s migrenom što se onda stavlja na ljestvicu 1 – 100, a veći rezultat znači bolji HRQL. Prema IBMS, bolesnici s CM su imali na sva tri područja manji rezultat u usporedbi s EM (Blumenfeld et al. 2011).

6.2. Sociodemografske karakteristike i ekonomska značajnost

AMPP (American Migraine Prevalence and Prevention) i CaMEO istraživanja iz SAD-a te internacionalna IBMS studija (Buse et al. 2010; Blumenfeld et al. 2011; Adams et al. 2015) pokazale su da su bolesnici s CM, kao i oni s EM većinom žene (oko 80 % slučajeva), u četrdesetim godinama života, iako je populacija s CM malo starija. Također, prevladava bijela rasa u preko 80% slučajeva i kod CM i kod EM, a bolesnici s CM pokazuju veći indeks tjelesne mase (Body Mass Index – BMI) u odnosu na one s EM, odnosno češće imaju povećanu tjelesnu masu i pretilost (≥ 25 kg/m² i ≥ 30 kg/m²). Istraživanjem iz Njemačke (German Headache Consortium – GHC) je utvrđena i veća zastupljenost pušača u populaciji s CM u odnosu na populaciju s EM (Katsarava et al. 2011). Prema CaMEO studiji, bolesnici s CM imaju više članova obitelji u odnosu na one s EM, dok su i kod CM i kod EM jednako zastupljeni oženjeni ili u istospolnim zajednicama (Adams et al. 2015).

U usporedbi s EM, bolesnici s CM imaju manji osobni dohodak kao i dohodak kućanstva te su rjeđe u stalnom ili privremenom radnom odnosu (Buse et al. 2010; Blumenfeld et al. 2011; Adams et al. 2015). Također, prema AMPP studiji, ustanovljeno je da su ti bolesnici gotovo dvostruko više onesposobljeni u obavljanju svog posla u odnosu na bolesnike s EM (Buse et al. 2010). U još jednom istraživanju iz SAD-a, bolesnici s CM imali su 19 % manju vjerojatnost da će biti plaćeni za posao

koji rade te su izgubili u prosjeku 4.6 sati tjedno produktivnog vremena (Lost Productive Time - LPT) na glavobolju u odnosu na 1.1 sat tjedno u skupini bolesnika s tri ili manje glavobolja mjesečno (Steward et al. 2010). U istom istraživanju zaključeno je da se s povećanjem dana s glavoboljom smanjuje vjerojatnost aktivnog obavljanja posla te da je proporcija bolesnika s veoma učestalim glavoboljama i CM koji su zaposleni puno radno vrijeme signifikantno niža od skupine bolesnika s manjom frekvencijom glavobolje. Zbog visoke frekvencije glavobolja, bolesnici s CM ne mogu izostati s posla svaki puta kada imaju napadaj migrenske glavobolje, pa je tako često kod njih zabilježena produktivnost na poslu/ školi manja od 50 %, i više od samog izostajanja s posla/škole (Messali et al. 2016). Tako od prethodno spomenutih 4.6 sati po tjednu, izostanak s posla je iznosio 0.8 sati (en. absenteeism), a smanjena produktivnost na poslu 3.8 sati (en. presenteeism) (Steward et al. 2010). U nekim istraživanjima zabilježen je manji stupanj obrazovanja bolesnika s CM u odnosu na one s EM (Katsarava et al. 2011; Adams et al. 2015), dok prema IBMS-u nisu zabilježene značajne razlike (oko 60 % s višim obrazovanjem od srednjoškolskog za obje skupine) (Blumenfeld et al. 2011). Istraživanje iz Hrvatske pokazalo je da u skupini bolesnika s kroničnim glavoboljama češće su zastupljeni studenti i zaposleni od nezaposlenih i umirovljenika, dok se stupanj obrazovanja nije značajno razlikovao u skupini ispitanika s glavoboljom ili bez glavobolje, kao ni onih s kroničnom glavoboljom (Vuković et al. 2013). Također, što se tiče obavljanja kućanskih poslova, više od polovice bolesnika s CM nije bilo sposobno obavljati te poslove barem pet dana u tromjesečnom razdoblju u usporedbi sa četvrtinom bolesnika s EM te su tri puta češće od bolesnika s EM imali smanjenu produktivnost u istome (Bigal et al. 2008). Bolesnici koji pate od CM isto su tako proveli manje vremena s obitelji u odnosu na one s EM (Bigal et al. 2008).

Za migrenu se može reći da je „skupa“ bolest. Ekonomsko opterećenje društva zbog migrene čine direktni (izravni) i indirektni (neizravni) troškovi, pri čemu indirektni čine 2/3 ukupnih troškova, u što se ubrajaju troškovi uzrokovani izostancima s posla i troškovi nastali zbog smanjene produktivnosti na poslu, dok ostatak čine direktni troškovi koji uključuju posjete liječniku obiteljske medicine, neurologu, službi hitne pomoći, troškove eventualne hospitalizacije i farmakoterapiju (Edmeads i Mackell, 2002). To je ustanovljeno i u presječnom istraživanju koje je obuhvatilo osam europskih zemalja gdje su se uspoređivali izravni i neizravni troškovi migrene,

tenzijske glavobolje, MOH i ostalih glavobolja i pritom je upravo migrena nosila najviše troškova, poglavito neizravnih (Linde et al. 2012). U usporedbi s EM, ukupni troškovi u pacijenata s CM veći su, gledajući i direktne i indirektne troškove. Prema AMPP studiji, ukupni troškovi za TM bili su 4.4 puta veći (7750 $) od troškova za EM (1757 $), a pritom su najveći dio činili indirektni troškovi, odnosno troškovi povezani sa smanjenom produktivnošću (Munakata et al. 2009). U IBMS istraživanju koje je obuhvatilo pet europskih zemalja kvantificirani su direktni medicinski troškovi uz usporedbu CM i EM te je donesen zaključak da su medicinski troškovi za CM oko tri puta veći nego za EM (Bloundek et al. 2012). Učestalost posjeta liječniku obiteljske medicine, neurologu/specijalistu za glavobolje i službi hitne pomoći puno je veća u skupini bolesnika s CM nego s EM, a također su hospitalizacije, iako rjeđe zastupljene, učestalije u bolesnika s CM (Munakata et al. 2009; Blumenfeld et al. 2011). Gotovo dvostruko više posjeta liječniku obiteljske medicine u razdoblju od tri mjeseca, trostruko više posjeta neurologu i 1.5 puta više posjeta službi hitne pomoći zabilježeno je kod bolesnika s CM u odnosu na one s EM u internacionalnom istraživanju (Blumenfeld et al. 2011). Što se tiče potrošnje lijekova, veća proporcija bolesnika s CM koristi akutnu i profilaktičku terapiju u većini zemalja, ali velik udio i prestaje koristiti poglavito profilaktičku terapiju, često zbog slabe korisnosti ili nuspojava, a ne treba zaboraviti i nedostatak edukacije bolesnika, kao što je već prije navedeno (Bloundek et al. 2012; Blumenfeld et al. 2013). Dakle, adekvatna profilaktička terapija (za smanjenje frekvencije glavobolja) nužna je u toj skupini bolesnika i zbog ekonomskog utjecaja, uključujući i direktne i indirektne troškove.

6.3. Komorbiditeti

Poznato je da je u osoba koje boluju od EM veća učestalost komorbiditetnih stanja, tj. bolesti, što je još više zastupljeno kod CM, uključujući psihijatrijske, respiratorne, kardiovaskularne bolesti i povezane rizične čimbenike te kroničnu bol (Buse et al. 2010). Prema IBMS, kod bolesnika s CM zabilježena je veća učestalost komorbiditeta iz svih skupina bolesti, uključujući bolna stanja izuzevši glavobolju, psihijatrijske poremećaje i krvožilne bolesti (Blumenfeld et al. 2011). Slično, prema AMPP istraživanju (Buse et al. 2010), u oko dvostruko više slučajeva bolesnika s CM je bile su prisutne depresija i anksioznost, obje zabilježene preko iskaza bolesnika o

dijagnosticiranim bolestima, a depresija je i mjerena s PHQ-9 upitnikom – Patient Health Questionnaire (Kroenke et al. 2009). Kronični bolni poremećaji isto su tako zabilježeni u gotovo dvostruko više bolesnika s CM (31.5 %) u odnosu na one s EM (15.1 %). Također su i respiratorne bolesti, uključujući astmu, bronhitis i kroničnu opstruktivnu plućnu bolest te kardiovaskularni rizični čimbenici uključujući hipertenziju, dijabetes, hiperkolesterolemiju i debljinu bili signifikantno više zastupljeni u bolesnika s CM (Buse et al. 2010).

Različitost između bolesnika s CM i EM, odnosno prisutstvo većeg stupnja ili broja komorbiditeta, kao i sociodemografske razlike ukazuju na multidimenzionalnu razliku između epizodične i kronične migrene, ukazujući na to da su osim frekvencije glavobolje, važni i drugi čimbenici (Buse et al. 2010). Zbog toga je bitno u plan liječenja CM uključiti i te čimbenike; npr. liječiti i psihijatrijski komorbiditet uz osnovnu bolest jer neki od tih čimbenika mogu biti uključeni u progresiju epizodične u kroničnu migrenu, a time se poboljšavaju rezultati liječenja i općenito kvaliteta života.

7. Klinička slika kronične migrene

Bolesnici s CM u anamnezi najčešće imaju epizodičnu migrensku glavobolju bez aure koja se prvi puta javila u adolescenciji. Kako godine prolaze, frekvencija glavobolje postaje sve učestalija uz pojavu fotofobije i fonofobije te sve izraženije i učestalije mučnine. Glavobolje postaju gotovo svakodnevne, no prolaskom vremena karakteristike migrenske glavobolje više nisu toliko izražene, odnosno prateći simptomi (fotofobija, fonofobija, gastrointestinalne tegobe) te nastaje heterogena klinička slika, pri čemu su glavobolje ponekad tenzijske, a ponekad migrenskog karaktera (Mathew et al.1982; Demarin et al. 2011).

Što se tiče mučnine, prema jednom kohortnom istraživanju iz SAD-a, perzistirajuća, učestala mučnina češće je bila prisutna u osoba s EM koji su kasnije razvili CM u odnosu na skupinu s EM koji kasnije nisu razvili CM (Reed et al. 2015).

Spoznaja o karakteristikama kliničke slike CM može se primjetiti preko promjene klasifikacijskih kriterija unatrag gotovo tri desetljeća, kada u ICHD-1 (ICHD-1, 1988) nije ni postojala kronična migrena, preko ICHD-2 kriterija (ICHD-2, 2004) s uvjetom od 15 ili više migrenoznih glavobolja mjesečno i privremenih ICHD-2R kriterija

(Olesen, 2006) s uvjetom 15 ili više dana mjesečno glavobolja sličnih tenzijskoj i/ili migrenske glavobolje s barem 8 ili više dana migrene bez aure, pa do danas važeće ICHD-3 klasifikacije (ICHD-3, 2013) s određenim izmjenama prethodne, a ne treba zaboraviti ni doprinos Silbersteina i Liptona s kriterijima TM (Silberstein et al. 1994, 1996).

Dakle, progresijom migrene tijekom mjeseci ili godina, povećava se frekvencija glavobolje uz smanjenje učestalosti i jačine pratećih simptoma migrene što završava obrascem gotovo svakodnevnih do svakodnevnih glavobolja koje su nalik na CTTH uz neke napadaje koje odgovaraju migrenoznim (Saper, 1982; Mathew et al.1987; Silberstein et al. 1996; Bigal i Lipton, 2008). U ICHD-3 upravo se navodi slučaj ako osoba tijekom mjeseca ima većinom glavobolje koje ispunjavaju kriterije tenzijske (npr. od 25 dana s glavoboljama, 17 dana odgovaraju tenzijskoj), ali pritom ima osam dana glavobolje koje ispunjavaju kriterije migrene, onda se kao dijagnoza navodi CM (ICHD-3, 2013).

Klinička obilježja CM, osim što se mijenjaju sukladno s trajanjem bolesti, kao što je prethodno opisano, također ovise i o starosti bolesnika (Bigal i Lipton, 2008). Tako za razliku od odraslih s CM koji će imati često manje od 15 dana mjesečno izraženu migrensku glavobolju, odnosno više dana izraženu glavobolju sličnu tenzijskoj, kod adolescenata s CM će biti upravo obrnuto, odnosno bit će više izražene migrenozne glavobolje, što bi odgovaralo prijašnjim kriterijima CM iz 2004. g. (Bigal et al. 2004a; Bigal et al. 2005a). Dok je još vrijedila klasifikacija iz 2004. godine, Bigal i suradnici ispitali su hipotezu o CM kao ranom stadiju TM u odraslih koja se pokazala ispravnom (Bigal et al. 2005). Osnovna razlika između TM (S-L kriteriji) i CM (ICHD-2 kriteriji) bila je u tome što je za dijagnozu CM tada bio uvjet ≥ 15 migrenoznih glavobolja mjesečno, dok za TM ≥ 15 glavobolja mjesečno. Rezultati te studije pokazali su da se frekvencija migrenskih glavobolja s godinama smanjuje, pa je 15 ili više dana mjesečno migrenskih glavobolja zabilježeno u 71 % ispitanika mlađih od 30 g., a tek u 22 % starijih od 60 g. Također, što je više godina prošlo od početka CDH, to je manji postotak onih s 15 ili više migrenskih glavobolja mjesečno; ako je prošlo više od devet godina od početka CDH do inicijalnog pregleda, samo 6 % ispitanika je imalo ≥ 15 migrenoznih glavobolja mjesečno u odnosu na 94 % onih s < 15 migrenoznih glavobolja mjesečno. Osim toga, uzeto je u obzir i razdoblje od početka epizodične glavobolje do početka CDH, pa što je ono kraće, to je veća

proporcija ispitanika s ≥ 15 migrenoznih glavobolja mjesečno. U istraživanju je prema rezultatima pretpostavljeno da određeni pojedinci imaju veću biološku predispoziciju za razvitak CM, što se objašnjava većom proporcijom mlađe dobne skupine i kraćem razdoblju od početka epizodične glavobolje do početka CDH. Rezultati iz ove studije u skladu su sa sličnim istraživanjem provedenom na adolescentima gdje je također zapažena veća pojavnost CM u odnosu na TM u mlađih ispitanika, čije su epizodične glavobolje počele nedavno te CDH koja je također počela nedavno (Bigal et al. 2005a).

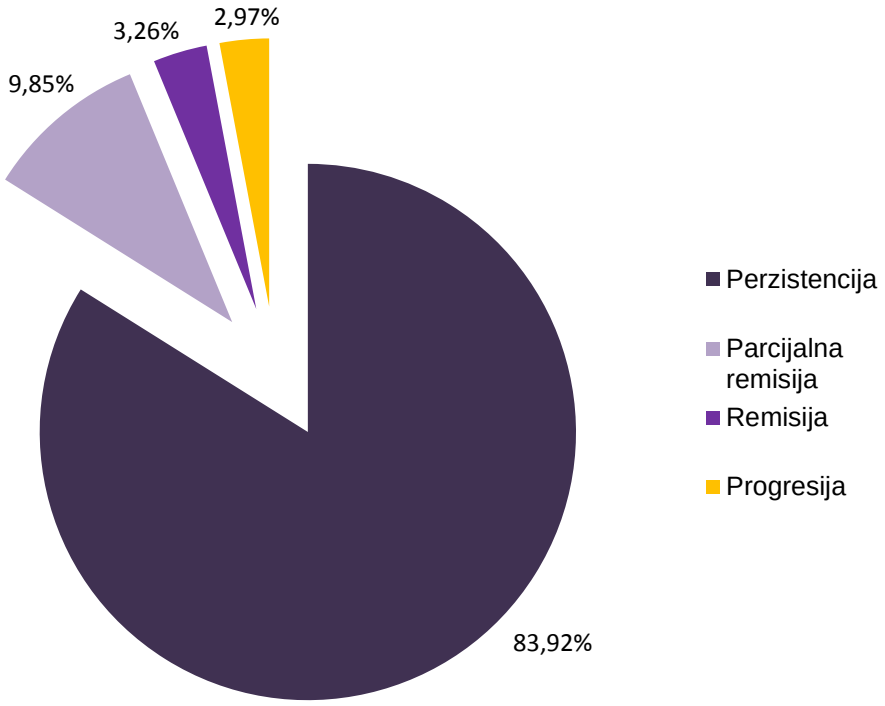
U kliničkom okruženju, progresija migrene najčešće je povezana s prekomjernim uzimanjem akutne terapije (Mathew, 1990; Bigal et al. 2004; Katsarava et al. 2004), a u općoj populaciji više od polovice slučajeva povezano je s drugim rizičnim čimbenicima (Scher et al. 2003). Istaknuta značajka CM je anamneza EM, odnosno tipični obrazac TM gdje dolazi do povećanja učestalosti napadaja dok se ne dosegne stadij kada više gotovo da i nema dana bez glavobolje; s druge strane, ako bi pak glavobolja nastala de novo, onda će se najčešće raditi o NDPH (Bigal i Lipton, 2008). Prema ICHD-3, čak i kada su ispunjeni kriteriji za CM, dijagnoza će biti NDPH uvijek kada su ispunjeni kriteriji za ovaj poremećaj (ICHD-3, 2013).

8. Prirodni tijek i prognoza migrene

Prirodni tijek i prognoza migrene mogu se prikazati preko četiriju uzorka (Bigal i Lipton, 2008a, 2008b, 2011). Manji dio bolesnika s migrenom oporavi se u potpunosti, pri čemu dulje vremensko razdoblje nema simptoma (klinička remisija). Drugi pak nastave imati glavobolje, ali s manje tipičnih značajki migrene; napadaji im više odgovaraju vjerojatnoj migreni ili čak sliče glavobolji tenzijskog tipa nego migreni u punom opsegu (parcijalna remisija). Neki nastavljaju i dalje imati napadaje migrene tijekom niza godina bez nekih velikih promjena u frekvenciji, jačini ili simptomima (perzistencija). Konačno, dio bolesnika s vremenom doživljava porast u frekvenciji migrenskih napadaja i u sve većoj onesposobljenosti (progresija).

U AMPP istraživanju izračunat je jednogodišnji razvoj, odnosno prognoza migrene (grafikon 1) (Bigal i Lipton, 2008b); pritom je od bolesnika s migrenom u 2005. g., 84 % i dalje imalo migrenu u 2006. g., odnosno perzistenciju, oko 10 % imalo je

jednogodišnju kompletnu kliničku remisiju, 3 % parcijalnu remisiju, a 3 % razvilo je CM (progresija).



Grafikon 1. Jednogodišnja prognoza migrene u populaciji (AMPP istraživanje)

9. Patofiziologija kronične migrene

Povjesno, migrena je definirana kao povratni paroksizmalni bolni sindrom, karakterizirana povratkom normalne neurološke funkcije između napadaja glavobolje (Cady et al. 2004). U novije vrijeme govori se o kroničnim poremećajima s epizodičnim manifestacijama ili napadajima (chronic disorders with episodic manifestations – CDEM/ chronic disorders with episodic attacks – CDEA) u koje se, osim migrene, mogu uvrstiti i epilepsija i astma (Haut et al. 2006; Blumenfeld et al. 2011). Za veći dio bolesnika s migrenom dolazi do oporavaka neurološke funkcije između napadaja, no u manjem dijelu, preko predispozicije i/ili rizičnih čimbenika,

tijekom niza godina slabo kontrolirane migrene, oporavak neuroloških funkcija sve više zakazuje u razdoblju između epizoda glavobolje. Uslijed toga, dolaze na vidjelo mnogi koegzistirajući simptomi koji mogu poslužiti kao indikator kronične transformacije, poput depresije, anksioznosti, drugih bolnih stanja osim glavobolje, umora, gastrointestinalnih i drugih somatskih tegoba. Sve to ide u prilog migreni kao progresivnoj neurološkoj bolesti (Cady et al. 2004). Osim na tjelesnoj razini, progresija se očituje i na fiziološkoj i na anatomskoj razini (Aurora, 2009). Fiziološki dolazi do promjena nociceptivnog praga i putova boli – alodinija i centralna senzitizacija (Bigal i Lipton, 2008), a na anatomskoj razini može se očitovati kao redukcija sive tvari, poglavito u područjima vezanim uz obradu boli, ali i lezijama bijele tvari te lezijama izvan mozga (Bigal i Lipton, 2008; Mathew, 2011).

Migrena, kao i drugi paroksizmalni neurološki poremećaji s relapsima (multipla skleroza, epilepsija), u određenih pojedinaca može biti kronični progresivni poremećaj čije kliničke manifestacije odražavaju dinamičke fiziološke i biokemijske promjene u centralnim modulirajućim sustavima nocicepcije i boli (Dodick, 2002). Ključnu ulogu u patofiziologiji kronične migrene imaju centralna senzititizacija, odnosno promjene u ascendentnom sustavu, kao i oštećena descedentna kontrola boli, ponajviše promjene u periakveduktalnoj sivoj tvari (en. periaqueductal gray (PAG) matter) kao jednom od glavnih centralnih sustava kontrole boli, odnosno sustavu endogene analgezije (Dodick, 2002; Bigal i Lipton, 2008; Mathew, 2011).

9.1. Biokemijske, elektrofiziološke promjene i wind up fenomen

U kroničnoj boli dolazi do perzistentne aktivacije A delta i C nociceptivnih vlakana na periferiji (neuron prvog reda) što stimulira otpuštanje neurotransmitera i neuromodulatora (tvar P, neuralni čimbenik rasta – en. nerve growth factor, CGRP – calcitonin gene-related protein, glutamat, aspartat) koji dolaze do sinapsa u području dorzalnog roga kralježničke moždine (neuron drugog reda) (Urban i Gebhart, 1999). Priljev tih neurotransmitera senzitizira WDR neurone (wide dynamic range neurons; multimodalni neuroni koji reagiraju na dodir, pritisak, temperaturu i bol) koji postaju hiperekscitabilni, reagirajući bolnim odgovorom na manje razine nociceptivnih podražaja (hiperalgezija), kao i na podražaje koji nisu bolni (alodinija) (Eide, 2000). Na životinjskim modelima prikazano je kako neprekidni podražaji C vlakana dovode

do progresivnog povećanja ekscitabilnosti neurona dorzalnog roga, što se nastavlja prema mozgu (Mendell, 1966; Yunus, 2008). Taj fenomen, en. wind up, kao jedna od glavnih karakteristika centralne senzitizacije, predstavlja bitan mehanizam u kojem neprekidna bol uzrokuje hiperekscitabilno stanje u centralnom živčanom sustavu (Kindler et al. 2011).

Nedavno istraživanje pokazalo je da bi povišena razina CGRP u krvi između napadaja glavobolje mogla biti potencijalni biomarker za CM (Cernuda-Morollón et al. 2013); zabilježena je značajno viša razina navedenog neuropeptida u osoba s CM u odnosu na one s EM i zdrave.

9.2. Centralna senzitizacija i kutana alodinija

Za vrijeme napadaja migrene dolazi do periferne senzitizacije; trigeminalni živac i krvne žile senzitizirane su što rezultira pulsirajućom boli potaknutom hodanjem, naginjanjem, kašljanjem ili drugim uobičajenim pokretima ili aktivnostima. Taj stadij migrene naziva se senzitizacija neurona prvog reda. Senzitizacija neurona drugog reda nastaje kad dođe do širenja senzitizacije do trigeminovaskularnih neurona drugog reda u trigeminalnim jezgrama spinalnog trakta, uzrokujući hipersenzitivnost skalpa ili kutanu alodiniju (cutaneous allodynia – CA). Senzitizacija neurona trećeg reda nastaje kad se senzitizacija proširi do talamusa, što uzrokuje ekstracefaličku hipersenzitivnost, odnosno alodiniju tijela i/ili udova (Mathew, 2011). Dakle, alodinija je klinički izraz senzitizacije neurona drugog i trećeg reda, odnosno klinički marker centralne senzitizacije i znak progresije migrene (Mathew et al. 2004). Burstein i suradnici pokazali su da oko 75 % osoba s migrenom razvija centralnu senzitizaciju (senzitizaciju neurona drugog reda, tj. CA) (Burstein et al. 2000). CA je povezana s većom frekvencijom migrene, jačinom napadaja i onesposobljenošću (Lipton et al. 2007) te je učestalija u bolesnika s CM u odnosu na one s EM, kao i u CM i EM u odnosu na druge glavobolje, što sugerira ulogu u biologiji migrene (Bigal et al. 2008a). Također, postoji povezanost između CA i slabog odgovora na terapiju triptanima, što znači da će migrenske glavobolje biti uspješno liječene samo ako su triptani primijenjeni prije razvitka CA (osim ako je bolesnik nema – tada će triptani smanjiti bol ako su uzeti bilo kada tijekom napadaja) (Burstein i Jakubowski, 2005). Centralna senzitizacija na razini dorzalnog roga i talamusa koja obuhvaća i

mehanizme kao što je „wind up“ fenomen što počinje na razini perifernih receptora daje jasnu mogućnost da povećana frekvencija napadaja migrene dovodi do neuroplastičnih promjena unutar trigeminalnih kaudalnih jezgara što rezultira stalnim stanjem povećane podražljivosti, spontanom boli i smanjenim pragom podražaja (Dodick, 2002). Također, centralna senzitizacija povezuje se s oštećenjem PAG što vodi u slabu kontrolu boli, nedostatak odgovora na terapiju i progresiju bolesti (Bigal i Lipton, 2008). Kindler i suradnici istraživali su povezanost fibromijalgije s drugim učestalim kroničnim bolnim poremećajima preko zajedničke patofiziologije – centralne senzitizacije (ti poremećaji još su prije nazvani sindromima centralne senzitizacije, en. central sensitivity syndromes – CSS (Yunus, 2008) te su zaključili da se fibromijalgija pojavljuje često kod osoba s kroničnim glavoboljama, ali i kod nekih drugih stanja (Kindler et al. 2011).

9.3. PAG i ostale strukturalne promjene

PAG-RVM (periaqueductal gray-rostral ventromedial medulla) centralni je sustav u descendentnoj modulaciji boli (Kindler et al. 2011). Riječ je o antinociceptivnom sustavu koji je uključen u stimulaciju descendentnih serotoninergičkih, noradrenergičkih i opioidnih putova koji djeluju analgetički na razini dorzalnog roga kralježničke moždine. Osim inhibitorne uloge, postoje dokazi da descendentni putovi mogu imati i facilitacijsku ulogu (Suzuki et al. 2004), odnosno pod određenim okolnostima gubi se normalna ravnoteža tih sustava, pa dolazi do pronociceptivne prevage. Descendentna facilitacija također ima doprinos u centralnoj senzitizaciji i razvitku raširene (en. widespread) hiperalgezije (Heinricher, et al. 2009). Uslijed produljenih nociceptivnih signala, neuroni u RVM mijenjaju podražljivost, što može poslužiti održavanju centralne senzitizacije (Gebhart, 2004). Neuroni u RVM mogu se klasificirati kao ON-stanice (uloga u descendentnoj facilitaciji), OFF-stanice (nociceptivna inhibicija) (Porreca et al. 2002) i neutralne stanice (pretpostavlja se da imaju ulogu u održavanju ravnoteže između RVM inhibicije i facilitacije jer vjerojatno mogu postati ON ili OFF stanice) (Heinricher et al. 2009). Pomak u ravnoteži kada ON-stanice postaju aktivnije, odnosno kad dominira descendentna facilitacija karakteriziran je smanjenim nociceptivnim pragom. Dakle, perzistentni nociceptivni ulazni signali, promjene podražljivosti neurona u RVM mogu dovesti do prevage facilitacije koja podržava stanje hiperalgezije (Porreca et al. 2002).

Koristeći MRI visoke rezolucije, Welch i suradnici pronašli su visoke razine željeza u PAG-u u bolesnika s migrenom, pri čemu je visoka razina nađena i kod onih s EM, kao i kod CM u odnosu na kontrolnu skupinu (Welch et al. 2001). Također je zaključeno da je akumulacija željeza pozitivno povezana s trajanjem bolesti. Prema tome, postoji mogućnost da to nakupljanje nastaje zbog ponavljanja napadaja glavobolje, što odražava perzistentnost i progresivnost poremećaja homeostaze željeza u PAG-u i vodi prema oštećenju nastalom uslijed slobodnih radikala kataliziranih željezom. Dakle, ovi rezultati podupiru ulogu PAG-a u migreni, odnosno kontroli napadaja, vjerojatno preko oštećene kontrole trigeminovaskularnog nociceptivnog sustava (Bigal i Lipton, 2008). Kasnije je nađeno nakupljanje željeza i u drugim područjima antinociceptivne mreže (crvene jezgre, bazalni gangliji) bolesnika s migrenom što ukazuje na mogućnost prelaska u CM ili se radi o fiziološkom odgovoru na aktivaciju jezgara koje imaju ulogu u centralnoj obradi boli (Kruit et al. 2008).

U usporedbi s kontrolnim ispitanicima, bolesnici s migrenom imaju signifikantno smanjena područja sive tvari u regijama mozga koje su uključene u prijenos boli (Valfrè et al. 2008). Otpuštanje metaloproteinaza za vrijeme kortikalne šireće depresije predloženo je kao uzrok promjena u krvno-moždanoj barijeri subkortikalnih struktura, što povećava pojavu lezija bijele tvari, no zapravo točna patofiziologija nije još do kraja jasna (Gursoy-Ozdemir et al. 2004; Maddahi et al. 2009; Mathew, 2011). Lezije bijele tvari pojavljuju se često u bolesnika s CM, ukazujući na njihovo povećanje s daljnjim napadajima glavobolje i vjerojatnu progresiju bolesti (Bigal i Lipton, 2008; Mathew, 2011). Uglavnom, lezije bijele tvari uvijek treba promatrati u kontekstu obiteljske anamneze, anamneze virusnih infekcija, metaboličkih čimbenika, kardiovaskularnih rizičnih faktora i fizikalnog pregleda (Longstreth et al. 1996; Gladstone et al. 2005; Mathew, 2011).

10. Rizični čimbenici za transformaciju u kroničnu migrenu

Čimbenici rizika za razvoj kronične migrene prikazani su u tablici 3 (Bigal i Lipton, 2011; Carod-Artal, 2014; Schwedt, 2015) i objašnjeni u tekstu koji slijedi (ili su već prije razmatrani).

Tablica 3. Čimbenici rizika za kroničnu migrenu

Ženski spol
Starija dob
Nizak socioekonomski status/obrazovanje
Genetički čimbenici
Visoka početna frekvencija napadaja glavobolje
Kutana alodinija
Debljina
Poremećaji spavanja
Psihijatrijske bolesti
Stresni životni događaji
Prekomjerno uzimanje akutne terapije
Prekomjerno uzimanje kofeina
Ozljeda glave i vrata
Komorbiditetni bolni poremećaji
Korištenje duhana

10.1. Biološka predispozicija

Genetički čimbenici i pojavnost CM u obitelji

Genetički čimbenici čine oko polovicu rizika nastajanja epizodične migrene, što je zaključeno na temelju istraživanja na blizancima i obiteljskim studijama (Russell i Olesen, 1996; Urlich et al. 1999), no uloga genetičkih faktora u progresiji EM u CM slabo je proučavana (Bigal i Lipton, 2011). Postoje dokazi da se CM javlja češće unutar obitelji (Lemos et al. 2009; Rueda-Sanchez i Diaz-Martinez, 2008);

prevalencija CM kod pojedinca povećana je ukoliko postoji CM u rođaka u prvom koljenu. To se najbolje može objasniti nasljeđem, iako su moguća i druga objašnjenja (Lemos et al. 2009; Rueda-Sanchez i Diaz-Martinez, 2008). Također, agregacija u obitelji povećava se s jačinom bolesti (Stewart et al. 1997, 2006). Istraživanje iz Brazila pokazalo je da se prema frekvenciji glavobolje u majke može predvidjeti frekvencija glavobolja u djece (Arruda et al. 2010). Kad je majka imala glavobolju niske frekvencije, i djeca su imala veću vjerojatnost za glavobolju niske do umjerene frekvencije, a ukoliko je majka imala CDH, tada se rizik CDH u djece povećao za gotovo 13 puta, no ne i rizik glavobolje niske frekvencije. Ta saznanja govore da osim samog statusa glavobolje, i frekvencija glavobolje ima ulogu u pojavnosti, odnosno značajkama glavobolje u sljedećoj generaciji. Genetički čimbenici koji imaju ulogu u progresiji migrene vjerojatno se razlikuju od onih koji pridonose početku migrene (Bigal i Lipton, 2011). Identificirano je nekoliko gena koji su povezani s kroničnom boli, primjerice, postoje funkcionalne varijante gena koji kodiraju enzime uključene u metabolizam kateholamina, točnije polimorfizmi COMT (catechol-O-methyl transferase) enzima koji mogu povećati rizik za razvoj kroničnih bolnih poremećaja (Diatchenko et al. 2006). Geni povezani s ovisnošću bolje su proučeni od gena povezanih s progresijom boli (Bigal i Lipton, 2011), a i poznata je uloga lijekova, odnosno njihova prekomjernog uzimanja kao rizičnog čimbenika za kronifikaciju migrene. Više je gena kandidata uključeno u ovisnost o lijekovima, uključujući i opioide (Goldman et al. 2005), pri čemu postoji mogućnost preklapanja nekoliko gena ili putova koji su uključeni u patofiziologiju migrene (primjerice, oni koji imaju utjecaj na serotonin) (Bigal i Lipton, 2011).

Uloga prenatalne izloženosti

Istraživanja su pokazala da majčina izloženost duhanu i alkoholu u trudnoći ima ulogu u razvoju kronične boli, odnosno CDH u njihove djece (Brent et al. 2004; Arruda et al. 2011; Bigal i Lipton, 2011). Izloženost nikotinu kao sastojku duhanskog dima, preko nikotinskih acetilkolinskih receptora ima utjecaj na fetalni mozak, izazivajući abnormalnosti stanične proliferacije i diferencijacije što ima za posljedicu manjak broja stanica i eventualno promijenjenu sinaptičku aktivnost (Slotkin, 1998; Brent et al. 2004). Izmjene fetalnih biometrijskih mjera zabilježene su u majki sa

stalnom izloženošću alkoholu za vrijeme trudnoće (Handmaker et al. 2006). U opsežnom istraživanju (Attention Brazil Project) autori su pitali majke o aktivnoj i pasivnoj izloženosti duhanu, kao i o konzumaciji alkohola te su kasnije izravno postavili pitanje njihovoj djeci (u osnovnoškolskoj dobi) o boli i poteškoćama pri učenju, odnosno ispitali su status glavobolje (Arruda et al. 2011). Pokazalo se da su djeca majki koje su bile izložene duhanu za vrijeme trudnoće imala značajno veći omjer rizika za razvoj CDH u odnosu na neizložene, a pogotovo ako su majke bile aktivne pušačice za vrijeme trudnoće. Uporaba alkohola u trudnoći više je nego dvostruko povećala šansu za CDH u djece.

Frekvencija glavobolje i alodinija kao rizični faktori za progresiju

Jedan od najvažnijih rizičnih čimbenika za progresiju EM u CM je broj dana s glavoboljom, odnosno frekvencija glavobolje na početku bolesti, što je potvrđeno u više studija (Scher et al. 2003; Katsarava et al. 2004). Prema istraživanju Schera i suradnika, u pojedinaca koji su imali manje od tri dana glavobolje mjesečno, rizik transformacije u CM bio je nizak, ali se eksponencijalno povećavao s većom početnom frekvencijom glavobolje (Scher et al. 2003). Postoji više mogućih objašnjenja za utjecaj frekvencije glavobolje na prelazak EM u CM. Povećana frekvencija glavobolje može biti marker evolucije glavobolje, odnosno posljedica (a ne uzrok) procesa koji vodi prema CM. Alternativno, ponavljajuće epizode boli mogu voditi prema centralnoj senzitizaciji s nakupljanjem slobodnih radikala i anatomskim promjenama u područjima kontrole boli i posljedičnom većom predispozicijom za daljnju bol (Welch et al. 2001). Prevalencija kutane alodinije kao kliničkog markera centalne senzitizacije značajno je veća u CM u odnosu na EM (Burstein et al. 2000). Pritom postoje promjenjivi i nepromjenjivi rizični čimbenici u razvoju kutane alodinije (Bigal et al 2008a). Nepromjenjivi su muški spol, afričko-američka rasa i manji stupanj obrazovanja, a promjenjivi čimbenici uključuju visoku frekvenciju napadaja, visoki intenzitet boli i visoku razinu onesposobljenosti uzrokovanu glavoboljom. Neovisni rizični faktori povezani s kutanom alodinijom (isto tako i s CM) su debljina i depresija.

10.2. Uloga komorbiditeta

Nekoliko je komorbiditeta koji dovode do povećanog rizika za razvoj CM, a uključuju debljinu, hrkanje i apneju u snu (en. sleep apnea), psihijatrijske poremećaje, stresne životne događaje i temporomandibularne poremećaje (Bigal i Lipton, 2011).

Debljina

U više je istraživanja prikazana povezanost između debljine i frekvencije primarnih glavobolja. Sher i suradnici (Scher et al. 2003) prikazali su povećanu prevalenciju CDH u ispitanika s povećanom tjelesnom masom ili pretilošću, odnosno povećanje prevalencije CDH s povećanjem BMI; ispitanici s epizodičnim glavoboljama koji su pretili (BMI ≥ 30 kg/m²) imali su pet puta veći rizik razvitka CDH u odnosu na one koji nisu pretili. U drugoj studiji (Bigal et al. 2006) prikazana je povezanost između BMI i frekvencije napadaja u bolesnika s migrenom, odnosno porast frekvencije napadaja s povećanjem BMI (10 – 14 dana glavobolje mjesečno je zabilježeno samo kod 4.4 % ispitanika s normalnom tjelesnom masom, 5.8 % kod povećane tjelesne mase, 13.6 % kod pretilih i 20.7 % kod ekstremno pretilih). Također, s povećanjem BMI, zabilježen je i porast jačine napadaja te prateći simptomi migrenske glavobolje (fotofobija, fonofobija, onesposobljenost). Pokazalo se i da je debljina veći rizični čimbenik za tranformiranu migrenu nego za CTTH (Bigal i Lipton, 2006). Potencijalni mehanizmi koji potvrđuju povezanost debljine i migrene uključuju periferne mehanizme u kojima preko masnog tkiva dolazi do otpuštanja upalnih medijatora koji imaju ulogu i u patofiziologiji migrene, poput interleukina i CGRP te centralne mehanizme, odnosno disfunkciju hipotalamusa koji je odgovoran za regulaciju hranjenja, kao i za premonitorne simptome migrene (želja za hranom, promjene raspoloženja, poremećaji spavanja) (Sarchielli et al. 2006; Peterlin et al. 2010; Bigal i Lipton, 2011). Također, tvari koje su važne u metaboličkoj kontroli (kao adiponektin) djeluju na nižoj razini i nociceptivno. Nadalje, i migrena i debljina protrombogena su stanja. Sve to ukazuje na to da nekoliko kardiovaskularnih rizičnih faktora (metabolički sindrom, hiperlipidemija, hipertenzija) može utjecati na progresiju migrene posredno, preko učinka debljine (Bigal i Lipton, 2011).

Poremećaji spavanja

Glavobolje su često povezane s poremećajima spavanja, uključujući i poremećaje disanja u snu, poput apneje u snu (Biondi, 2001), a i hrkanje je samo za sebe povezano s glavoboljom i u odsutnosti apneje u snu (Ulfberg et al. 1996). Veza između poremećaja spavanja i glavobolje je dvosmjerna; primjerice kronična glavobolja ili depresija mogu uzrokovati poremećaje spavanja, a napadaji migrene mogu biti potaknuti manjkom ili viškom sna (Biondi, 2001).

Što se tiče kronične glavobolje, istraživanje Schera i suradnika (Scher et al. 2003a) pokazalo je da bolesnici s CDH imaju učestaliju naviku hrkanja od kontrolne skupine bolesnika sa epizodičnim glavoboljama, a razlika je ostala i nakon isključenja drugih čimbenika povezanih s poremećajima disanja u snu. Mehanizam koji objašnjava povezanost hrkanja i opstruktivne apneje u snu i progresije migrene ne razumije se u potpunosti, ali moguće da fluktuacije intrakranijalnog i arterijskog tlaka za vrijeme hrkanja mogu utjecati na progresiju boli, a također i hipoksija, hiperkapnija, prekinut san i povećana napetost mišića kod buđenja mogu imati ulogu u progresiji (Bigal i Lipton, 2011).

Psihijatrijski komorbiditeti i stresni životni događaji

Općenito, prema presječnim istraživanjima, depresija i anksioznost više su izražene u osoba s migrenom nego u općoj populaciji (Breslau i Andreski, 1995), a još veća prevalencija nađena je u bolesnika s CM u odnosu na one s EM (Buse et al. 2010; Blumenfeld et al. 2011). Također, u odnosu na osobe s CTTH, depresija i anksioznost učestalije su u bolesnika s CM (Zwart et al. 2003; Karakurum et al. 2004). Prema tome, moglo bi se zaključiti da je depresija rizični čimbenik za razvoj CM ili pak posljedica povećanja frekvencije glavobolje, no nedavni rezultati istraživanja upućuju više na uzročnu nego na posljedičnu povezanost. Ashina i suradnici (Ashina et al. 2012) istraživali su povezanost depresije i progresije EM u CM i ukazali da je depresija potencijalni rizični čimbenik za razvoj CM jer je depresija prethodila početku CM i imala učinak ovisan o dozi, tj. s jačinom depresije rasla je i vjerojatnost nastanka CM, a sve to uz odsutnost potencijalnih čimbenika zabune.

U konačnosti, depresija, anksioznost i debljina imaju aditivni učinak u osoba s migrenom, tako da onesposobljenost povezana s migrenom raste u slučaju kada osobe prekomjerne tjelesne mase imaju depresiju ili anksioznost kao komorbiditet u odnosu na one koji taj komorbiditet nemaju (Tietjen et al. 2007; Vargas i Dodick 2009).

U usporedbi s epizodičnom glavoboljom, osobe s CDH imale su više velikih životnih događaja poput promjene mjesta stanovanja, zaposlenja, bračnog statusa, promjena vezanih uz njihovu djecu, smrtnih slučajeva i općenito stresnih situacija u godini prije početka CDH ili u istoj godini (Scher et al. 2008a). U istom istraživanju utvrđeno je da rizik učestalih glavobolja raste s brojem događaja koji su prethodili početku CDH (nakon uklanjanja određenih čimbenika zabune), ali ne i u događaja koji su se dogodili nakon početka CDH, što ukazuje na ulogu stresnih životnih događaja kao rizičnog čimbenika za progresiju glavobolje (uključujući i migrenu), poglavito u srednjoj životnoj dobi.

Temporomandibularni poremećaji

Temporomandibularni poremećaji (temporomandibular disorders – TMD) skupina su poremećaja obilježenih promjenama ili disfunkcijom žvačnih mišića, temporomandibularnog zgloba i struktura povezanih s njima. Uslijed toga dolazi često do glavobolje i facijalne boli zajedno, zbog čega istraživanja na tu temu nije lako voditi (Bigal i Lipton, 2011). U velikoj studiji Goncalvesa i suradnika (Goncalves et al. 2009) utvrđeno je da su osobe s TMD-om sklonije razvoju bilo kojeg oblika glavobolje u usporedbi s onima koji nemaju TMD. Pritom je za skupinu asimptomatskih osoba s TMD-om bila velika vjerojatnost da neće imati glavobolju (ETTH, migrenu, CDH). Uzimajući skupinu bez glavobolje kao referentnu skupinu, porast simptoma TMD-a dao je doprinos porastu rizika svih ostalih glavobolja; pojavom 1 – 2 simptoma TMD-a rizik je bio najveći u skupini s CDH, a pojavom ≥ 3 simptoma u svim skupinama glavobolja, a najveći za migrenu. U istraživanjima je utvrđeno da je TMD povezan s kutanom alodinijom, potencijalno kao proalodinični faktor, tako i s jačim glavoboljama. Prema Bevilaqua-Grossi i suradnicima (Bevilaqua-Grossi et al. 2009), ispitanici s EM i TMD-om češće su imali kutanu alodiniju te je ona bila umjerena do jaka, u korelaciji s glavoboljama u odnosu na one bez TMD-a. Dakle, budući da je

kutana alodinija rizični čimbenik za progesiju migrene, a TMD proalodinični komorbiditet, a pritom i jedan od sindroma centralne senzitizacije, može se smatrati kandidatom-rizičnim faktorom za početak CM u osoba s EM.

10.3. Ostali čimbenici rizika

Prekomjerno uzimanje akutne simptomatske terapije

Prekomjerna upotreba simptomatske terapije tradicionalno je smatrana rizičnim čimbenikom za lošu prognozu migrene, iako se čini da ne može uzrokovati de novo glavobolju u pacijenata bez osobne ili obiteljske anamneze migrene (Goadsby et al. 2006; Bigal i Lipton, 2011). Nekoliko kliničkih i populacijskih studija ukazalo je na povezanost između uzimanja lijekova i transformacije migrene (Wilkinson et al. 2001; Bahra et al. 2003; Scher et al. 2003; Zwart et al. 2003a; Bigal et al. 2008b). U svima vrijede isti zaključci: 1) osobe s migrenom koje su uzimale analgetike zbog drugih razloga (npr. opioide za kontrolu peristaltike crijeva, analgetike protiv boli) imale su veću vjerojatnost da će razviti učestalije glavobolje, 2) glavobolje povećane frekvencije rijetko su nastale u pojedinaca bez migrene, čak i ako su analgetici uzeti na dnevnoj bazi, 3) transformacija inducirana uzimanjem lijekova zahtijeva i prekomjerno uzimanje lijekova i predispoziciju migrene (Bigal i Lipton, 2011). Rizik razvoja CM ovisi o učestalosti uzimanja simptomatske terapije, kao i o vrsti lijeka koji se uzima (Schwedt, 2014). Najveći rizik postoji kod uzimanja barbiturata i opioida, pri čemu je kritična doza izloženosti barbituratima oko pet dana mjesečno s većim utjecajem u žena, dok je za opioide oko osam dana mjesečno s većom izraženosti u muškaraca (Bigal et al. 2008b). U bolesnika s CM primjećena je hiperalgezija inducirana opioidima, odnosno paradoksalni porast u osjetljivosti na bol u odgovoru na opioide, čak i kod vrlo niskih koncentracija opioida u krvi (Chu et al. 2008). Triptani su povezani s progresijom migrene samo u slučaju početne povećane frekvencije glavobolje (više od 10-14 glavobolja mjesečno) (Bigal et al. 2008b; Lipton et al. 2013). Nesteroidni protuupalni lijekovi pokazali su protektivan učinak samo ukoliko je početna frekvencija glavobolje bila manja od 10 na mjesec, a u suprotnom, poput triptana, inducirali su progresiju migrene (Bigal et al. 2008b; Starling et al. 2011).

Prekomjerno uzimanje kofeina

Uloga kofeina u razvoju epizodičnih u kronične glavobolje od značajnog je interesa jer se općenito nalazi u mnogim proizvodima široke potrošnje, a može se naći i kao sastojak lijekova koji se koriste kao akutna terapija glavobolje, bilo na recept ili bez recepta (Shapiro, 2008). Scher i suradnici (Scher et al. 2004) utvrdili su da su bolesnici s CDH, još kad su imali epizodičnu glavobolju signifikantno više koristili proizvode s kofeinom, uključujući lijekove, u usporedbi s onima koji nisu razvili CDH. Nagli prekid uzimanja kofeina u bolesnika s CDH povezan je s povratnim (en. rebound) glavoboljama, što još više ukazuje na važnost te tvari kao rizičnog čimbenika (Silverman et al. 1992; ICHD-3, 2013).

Ozljeda glave

Ozljeda glave može uzrokovati de novo glavobolju (posttraumatska glavobolja), ali može biti i egzacerebracijski faktor migrene što ponekad vodi u CM (Bigal i Lipton, 2011). Bilo kakva ozljeda glave ili vrata u životu, kao i broj ozljeda, značajno povećavaju vjerojatnost CDH (Couch et al. 2007).

11. Dijagnoza kronične migrene

Dijagnoza kronične migrene, kao ni migrene općenito, za sada se ne može potvrditi nijednim testom (ICHD-3, 2013; Carod-Artal, 2014). Riječ je o primarnom poremećaju, tako da osnovu dijagnoze čine anamneza i klinička slika uz isključenje sekundarnih uzroka glavobolje. Pritom je važno diferencijalno dijagnostički odrediti o kojoj primarnoj glavobolji se radi, uz prikupljanje podataka o komorbiditetnim stanjima i uzimanju lijekova. Najvažnije dijagnostičko sredstvo je vođenje dnevnika glavobolje (preporučljivo barem tri mjeseca) u koji će bolesnici unositi podatke o učestalosti, trajanju i intenzitetu napadaja, lokalizaciji i karakteru boli, popratnim tegobama, čimbenicima koji pogoršavaju i olakšavaju glavobolju kako bi se mogla postaviti dijagnoza sukladno ICHD-3 kriterijima (tablica 1.1) (Vuković-Cvetković et al. 2012; ICHD-3, 2013).

11.1. Isključenje sekunarnih uzroka glavobolje

Pažljivim uzimanjem anamneze glavobolje i popratnih simptoma/znakova te povijesti bolesti nastoje se isključiti stanja koja bi mogla biti uzrok glavobolje (en. „red flags“), (tablica 4). Opći i neurološki pregled obavlja se u skladu s potencijalnim abnormalnostima koje povećavaju sumnju na sekundarni uzrok glavobolje. Uz tipični neurološki pregled treba obratiti pažnju na bolesnikov vrat i ramena, temporalne pulzacije i temporomandibularni zglob; trebao bi se napraviti pregled fundusa i palpacija okcipitalnih i supraorbitalnih živaca zbog eventualne osjetljivosti na bol. Ako se nađu abnormalnosti u neurološkom statusu, prvo treba isključiti druge uzroke, a tek onda slijedi dijagnoza migrene. Najveći dio bolesnika ima tipične značajke kronične migrene i uredan status te nisu potrebne dodatne dijagnostičke pretrage. Naravno, daljnje pretrage (laboratorijske pretrage, slikovna dijagnostika, lumbalna punkcija i ostalo u ovisnosti o indikaciji) treba svakako provesti ukoliko na temelju anamneze i pregleda postoji sumnja na sekundarni uzrok glavobolje (Demarin et al. 2011; Schwedt, 2014).

Tablica 4. „Red flags“ – simptomi ili znakovi koji potencijalno ukazuju na sekundarnu glavobolju

Glavobolja koja počinje nakon 50. g. života
Naglo nastala glavobolja
Glavobolja kod sistemske bolesti (uz simptome poput vrućice, gubitka tjelesne mase)
Ubrzavajući obrazac glavobolja
Novonastala glavobolja u bolesnika s već postojećim rizičnim faktorima za sekundarnu glavobolju (poput karcinoma, HIV-a, hiperkoagulacijskog stanja)
Fokalni ili generalizirani neurološki simptomi ili znakovi bolesti
Edem papile

11.2. Diferencijalna dijagnoza primarnih glavobolja

Jednom kad je postavljena dijagnoza primarne glavobolje, treba razlučiti o kojoj (ili više njih) glavobolji je riječ. Nakon što se utvrdi da je riječ o kroničnoj, a ne epizodičnoj glavobolji, dakle u trajanju ≥ 15 dana mjesečno barem tri mjeseca, gleda se o kojoj se glavobolji radi ovisno o trajanju napadaja (manje ili više od četiri sata) i simptomima. Općenito, primarne glavobolje mogu se podijeliti prema frekvenciji napadaja na epizodične i kronične, a prema duljini napadaja na glavobolje kratkog i dugog trajanja (tablica 5) (Bigal i Lipton, 2007; Lipton, 2011; Schwedt, 2014). Tablica 6 prikazuje pojednostavljene kriterije za dijagnozu CM (Dougherty i Silberstein, 2015).

Tablica 5. Klasifikacija najčešćih primarnih glavobolja

		Frekvencija napadaja	
Trajanje napadaja		**Kronične (≥ 15 dana/mj)**	**Epizodične (< 15 dana/mj)**
	Dugo (≥ 4 h)	**CDH dugog trajanja** • kronična migrena • kronična glavobolja tenzijskog tipa • nova svakodnevno prisutna glavobolja • hemicrania continua	**Epizodične glavobolje dugog trajanja** • epizodična migrena • epizodična glavobolja tenzijskog tipa
	Kratko (< 4 h)	**CDH kratkog trajanja** • kronična cluster glavobolja • kronična paroksizmalna hemikranija • SUNCT	**Epizodične glavobolje kratkog trajanja** • epizodična cluster glavobolja • epizodična paroksizmalna hemikranija

Tablica 6. Pojednostavljeni kriteriji za dijagnozu kronične migrene

Značajke glavobolje	Kriteriji za CM
Frekvencija dana s glavoboljom	≥ 15 dana/mj
Frekvencija dana s migrenoznom glavoboljom	≥ 8 dana/mj
Trajanje napadaja glavobolje	≥ 4h

CM je najviše onesposobljavajuća od četiriju tipa CDH dugog trajanja (Lipton, 2011). Karakteristike kronične migrene opisane su prethodno u tablicama 1.1. i 1.2. (ICHD-3, 2013) i u opisu kliničke slike.

CTTH je tipično obostrane lokalizacije, nepulsirajućeg karaktera i nije potaknuta svakodnevnom fizičkom aktivnošću što je u suprotnosti s tipičnim migrenskim napadajima. Također, najčešće nema hipersenzitivnosti na svjetlo ili zvuk te je blagog do srednjeg intenziteta, za razliku od napadaja migrene u punom opsegu koji je umjerenog do jakog intenziteta. Mučnina i povraćanje nisu izraženi (ICHD-3, 2013; Schwedt, 2014).

NDPH je perzistentna, svakodnevna glavobolja bez karakterističnih osobina, može biti nalik migreni ili glavobolji tenzijskog tipa ili imati elemente obiju glavobolja. Za razliku od CM koja se obično polako razvija s postupnim povećanjem frekvencije napadaja, NDPH obično nema anamnezu prethodne glavobolje te je početak glavobolje upečatljiv i jasno se pamti, a bol postaje kontinuirana i ne popušta tijekom 24 sata. Dakle, upravo je upečatljiv početak glavobolje glavna razlika prema CM (ICHD-3, 2013; Schwedt, 2014).

HC je prema ICHD-3 uvrštena u trigeminalne autonomne cefalalgije (ranije je bila uvrštena u ostale primarne glavobolje) zbog jednostranosti boli i postojanja ipsilateralne kranijalne autonomne simptomatologije poput hiperemije konjuktiva, rinoreje, znojenja lica i čela, ptoza kapaka. Migreniformni simptomi kao što su fotofobija i fonofobija mogu biti prisutni, no autonomni simptomi obično dominiraju. Ponekad je teško samo na osnovi simptoma diferencijalno dijagnostički zaključiti je li riječ o kroničnoj migreni ili kontinuiranoj hemikraniji, no glavna karakteristika i razlika naspram kronične migrene potpun je odgovor kontinuirane hemikranije na indometacin (ICHD-3, 2013; Schwedt, 2014).

11.3. Komorbiditeti i prekomjerno uzimanje lijekova

Vrlo je važno identificirati i liječiti komorbiditetna stanja jer će se na taj način, uz liječenje osnovne bolesti, postići bolji terapijski učinak. Česti komorbiditeti uz CM su poremećaji spavanja, drugi bolni i neurološki poremećaji, psihijatrijske bolesti, cerebrovaskularne i kardiovaskularne bolesti, gastrointestinalni poremećaji (Schwedt, 2014). U usporedbi s osobama s EM, bolesnici s CM imaju dvostruko veću vjerojatnost za depresiju, anksioznost i druga kronična bolna stanja. Također, značajno je veća vjerojatnost i bipolarnog poremećaja, respiratornih bolesti (poput astme i kronične opstruktivne plućne bolesti), srčanih bolesti i vaskularnih čimbenika rizika poput hipertenzije i hiperkolesterolemije (Buse et al. 2010). Također, važno je pitati bolesnike i o uzimanju akutne terapije za ublažavanje glavobolje (broj tableta, koliko dana u mjesecu, kraće ili duže od tri mjeseca) jer su upravo ti bolesnici zbog pogoršanja glavobolje skloniji uzimati i više lijekova nego što bi trebali i zbog toga postoji mogućnost da uz CM razviju i MOH (uzimanje 10 ili 15 tableta mjesečno, duže od tri mjeseca), a također prekomjerno uzimanje lijekova može biti i rizični čimbenik progresije EM u CM, naročito u slučaju opioida i barbiturata (ICHD-3, 2013; Starling i Dodick, 2015).

Često se bolesnici s glavoboljom prvo obrate svom liječniku obiteljske medicine koji bi trebao postaviti radnu dijagnozu na temelju anamneze i pregleda te uputiti bolesnika neurologu koji osim potvrde dijagnoze, napravi i plan liječenja. Često bolesnici s CM ne kažu ili se ne mogu prisjetiti dana kad je glavobolja bila blaža, što može dovesti do odgode ili propusta postavljanja dijagnoze kronične migrene, pa je važno, uz ostalo (pitanja vezana uz trajanje i ostale značajke glavobolje, uzimanje lijekova i identifikaciju komorbiditeta i rizičnih čimbenika), postaviti pitanje o okvirnom broju dana u mjesecu s potpunom odsutnošću bilo kakvog oblika glavobolje. Dakle, u suradnji s neurologom, uloga liječnika obiteljske medicine je liječenje komorbiditeta i promjenjivih čimbenika rizika, kao i praćenje bolesnika između kontrolnih pregleda preko dnevnika glavobolje ili eventualno nekih ovjerenih upitnika (Starling i Dodick, 2015).

12. Liječenje kronične migrene

Skrb o bolesnicima s kroničnom migrenom zahtijeva multidisciplinarni pristup: promjenu životnih navika i smanjenje provocirajućih čimbenika (trigera) za razvoj napadaja migrene, identifikaciju i zbrinjavanje rizičnih čimbenika i komorbiditeta, akutnu simptomatsku terapiju napadaja s posebnim naglaskom na ograničenje iste te profilaktičko liječenje (farmakološko i nefarmakološko), a sve to uz edukaciju bolesnika o prirodi bolesti te planu liječenja, odnosno o vremenu djelovanja lijekova i potencijalnim nuspojavama. Pritom je korisno da bolesnik vodi dnevnik glavobolje kako bi se lakše pratio napredak liječenja te identificirali trigeri napadaja migrene (Schwedt, 2014; Weatherall, 2015).

Za razliku od bolesnika s EM, ključna odrednica u bolesnika s CM je da svi trebaju profilaktičku terapiju (Lipton i Silberstein, 2015), što se može zaključiti iz indikacija za primjenu te terapije u bolesnika s EM, poput učestalih glavobolja (više od 2 do 3 mjesečno), dugotrajnih napadaja (> 48 h), nepodnošljivih napadaja ili onih koji značajno interferiraju sa svakodnevnim aktivnostima usprkos akutnom liječenju (Vuković-Cvetković et al. 2012). Bitno je započeti profilaktičko liječenje rano, kako bi se ograničila daljnja progresija migrene i njezine posljedice (Cecchini i Grazzi, 2014). Dakle, ciljevi profilaktičke terapije su smanjiti učestalost, jakost i trajanje napadaja (smatra se da je zadovoljavajući odgovor na profilaktičko liječenje barem 50 %-tno smanjenje učestalosti i jakosti napadaja), poboljšati odgovor na liječenje akutnih napadaja i poboljšati funkcioniranje i kvalitetu života. Prije početka uzimanja profilaktičke terapije, važno je bolesnika upoznati s navedenim ciljevima, odnosno objasniti realistična očekivanja (Vuković-Cvetković et al. 2012).

12.1. Promjena životnih navika i izbjegavanje provocirajućih čimbenika za razvoj napadaja migrene

Ponekad je teško prepoznati o kojim se provocirajućim čimbenicima za razvoj migrenskog napadaja radi, naročito kad je riječ o kroničnim jakim glavoboljama koje su prisutne u svakodnevnim aktivnostima (npr. penjanje stepenicama, različiti mirisi...). Paradoksalno, kad se glavobolje počinju poboljšavati s uzimanjem terapije, trigeri postaju očitiji, pri čemu bi trebalo podučiti bolesnika ih zapiše u dnevnik

glavobolje, za lakšu identifikaciju. Regulacija režima prehrane, hidracije, spavanja i stresa uvijek je od pomoći u smanjenju migrenskih napadaja uz odmor u mračnoj, tamnoj prostoriji u vrijeme napadaja migrene, no uz moderan, užurbani stil života to je često otežano (Weatherall, 2015).

12.2. Rizični čimbenici i komorbiditeti

Rizični čimbenici za razvoj kronične migrene mogu se podijeliti na promjenjive i nepromjenjive čimbenike (dob, spol, socioekonomski status, ozljeda glave). Promjenjivi čimbenici rizika, kao što samo ime govori, oni su na koje se može utjecati bilo promjenom životnog stila, bilo nefarmakološkom ili farmakološkom terapijom i na taj način poboljšati ishod liječenja. Postupci kojima se mijenjaju najčešći promjenjivi čimbenici rizika prikazani su u tablici 7 (Bigal i Lipton, 2006a; Vuković-Cvetković et al. 2012; Dougherty i Silberstein, 2015). Dakako, potrebno je zbrinuti i druge rizične čimbenike ili komorbiditete ukoliko su prisutni u bolesnika s CM, a pritom u skladu s time prilagoditi profilaktičku terapiju.

Tablica 7. Najčešći promjenjivi čimbenici rizika na koje se može utjecati

Frekvencija napadaja glavobolje	Profilaktička terapija (farmakološka i nefarmakološka)
Centralna senzitizacija	Rana akutna terapija migrene (prije razvitka centralne senzitizacije jer ponavljanjem epizoda centralne senzitizacije može doći do trajne štete u neuralnim regijama za bol, a time i do povećanja frekvencije migrenskih napadaja)
Debljina	Dijeta, bihevioralna terapija Korištenje profilaktičke terapije koja ne povećava tjelesnu masu (topiramat smanjuje, betablokatori i kalcijevi antagonisti djeluju neutralno, dok triciklički antidepresivi i valproat povećavaju tjelesnu masu)

Prekomjerno uzimanje akutne terapije	Ograničenje uzimanja lijekova (NSAID < 15 dana/mj, triptana < 10 dana/mj, barbiturate i opioide izbjegavati) U slučaju MOH detoksifikacija i profilaktička terapija (između toga je korisna i kortikosteroidna terapija)
Prekomjerno uzimanje kofeina	Polako smanjivanje konzumacije kofeina, kroz nekoliko tjedana (zbog mogućnosti povratne glavobolje kod naglog prestanka) Identifikacija svog kofeina koji bolesnik koristi (kava, čaj, razna bezalkoholna pića, lijekovi)
Stresni životni događaji	Relaksacijske tehnike Biofeedback
Depresija	Nefarmakološka i farmakološka terapija (antidepresivi – pomažu i kod anksioznosti i poremećaja spavanja; doze za liječenje depresije obično su više nego za liječenje migrene, tako da ciljna doza treba biti terapeutska za oba stanja)
Hrkanje /sleep apnea	Poticati bolesnike da smanje tjelesnu masu i prestanu pušiti, smanje uporabu sedativnih lijekova i alkohola. Eventualno korištenje specifičnih jastuka. U slučaju nazalne kongestije – dekongestivi, kortikosteroidni sprejevi za nos. Kirurške metode plastike mekog nepca U slučaju OSAS- CPAP

12.3. Profilaktičko liječenje

Godine 2012. Hrvatsko društvo za neurovaskularne poremećaje (en. Croatian Society for Neurovascular Disorders) izradilo je Smjernice zasnovane na dokazima za liječenje primarnih glavobolja čiji je glavni cilj dati preporuke za postavljanje točne dijagnoze i za odabir odgovarajuće terapije u skupini bolesnika s primarnim

glavoboljama. Smjernice su zasnovane na sveobuhvatnom pregledu i metaanalizi znanstvenih dokaza u odnosu na terapijske mogućnosti u Hrvatskoj, temeljeno na prethodnim Smjernicama zasnovanim na dokazima za liječenje primarnih glavobolja objavljenim 2005. godine te na drugim preporukama i smjernicama za liječenje glavobolje, poput smjernica Europskog neurološkog društva (European Federation of Neurological Societies – EFNS) i Američkog društva za glavobolju (American Headache Society – AHS) (Vuković-Cvetković et al. 2012). Sukladno smjernicama, izbor profilaktičke terapije treba individualno prilagoditi, prema potencijalnoj učinkovitosti i profilu nuspojava lijeka, ali i s obzirom na prisutnost komorbiditetnih stanja i terapijskih interakcija. Što se tiče učinkovitosti lijekova u kroničnoj migreni, najviša razina dokaza postoji za topiramat i botulinum toksin. U tablici 8 prikazani su lijekovi za profilaktičku terapiju CM prema razini dokaza (Schwedt, 2014). Unatoč nedostatku randomiziranih kontroliranih istraživanja, često se i dalje primjenjuju lijekovi koji se koriste u prevenciji epizodične migrene, bazirano na uvjerenju kako ta stanja dijele sličnu patofiziologiju (Aurora, 2009; Diener et al. 2012).

Profilaktičko liječenje treba započeti, po mogućnosti kao monoterapiju, u najnižoj učinkovitoj dozi te polako dozu povisiti dok se ne postigne klinička učinkovitost ili do pojave nuspojava. U obzir treba uzeti i pridružene komorbiditete, odnosno čimbenike rizika, kao što je navedeno i u tablici 7; primjerice, u slučaju debljine, bolesnici s CM trebali bi uzimati terapiju koja ne povećava tjelesnu masu, dok u slučaju pridružene depresije, primijenjena doza lijeka treba terapijski djelovati i na migrenu i na depresiju (Bigal i Lipton, 2006a). Osim adekvatne doze, u slučaju određenog komorbiditeta treba primijeniti i odgovarajući lijek, tako da se istovremeno liječi i koegzistirajuća bolest i migrena te utvrditi postoje li kontraindikacije ili interakcije. Prije početka liječenja CM, bolesnike svakako treba podučiti da postoji razdoblje latencije od 6 do 8 tjedana između početka terapije i početka zamjećivanja učinkovitosti. Glavno pravilo je da svaki lijek treba uzimati dovoljno dugo i u dovoljno visokoj dozi; često je potrebno i više od 6 mjeseci prije nego se pokaže puna učinkovitost lijeka. Dakle, bolesnicima ukazati na to da ne smiju prekinuti terapiju prerano, još kad nije postignuta maksimalna doza, odnosno do onda se lijek ne može proglasiti neučinkovitim. Zadovoljavajući odgovor na profilaktičko liječenje smatra se barem 50 %-tno smanjenje učestalosti i jakosti napadaja (a ne 100 %-tno), tako da bolesnici trebaju imati postavljena realna očekivanja o učinkovitosti, odnosno trebaju biti

svjesni kroniciteta bolesti jer, nažalost, cilj nije kompletna remisija ili izlječenje migrene. Po mogućnosti treba propisati lijek sa sporim otpuštanjem (dugodjelujući) te paziti na potencijalnu interferenciju lijekova, a usporedno treba ograničiti uzimanje akutne simptomatske terapije. Preko dnevnika glavobolje prati se učinak terapije i ako je nakon 6 – 12 mjeseci zadovoljavajući učinak, razmatra se smanjivanje ili prekid terapije (Dodick, 2006; Vuković-Cvetković et al. 2012; Starling i Dodick, 2015).

Tablica 8. Profilaksa CM prema razini dokaza

Najviša razina dokaza (≥ 2 randomizirana, placebo kontrolirana pokusa)
Topiramat
Botulinum toksin
Niža razina dokaza (1 randomizirana studija)
Valproat natrij
Gabapentin
Tizanidin
Amitriptilin
Najniža razina dokaza (open label studija)
Atenolol
Memantin
Pregabalin
Zonisamid

Topiramat i botulinum toksin

Efikasnost topiramata u profilaksi kronične migrene utvrđena je preko triju randomizirana placebo kontrolirana pokusa. Silbestein i suradnici (SAD) (Silbestein et al. 2007) napravili su najveće istraživanje od 306 pacijenata s CM bez prekomjernog uzimanja lijekova, dok je istraživanje Dienera i suradnika (Europa) (Diener et al. 2007) bilo nešto manje te je uključivalo 59 pacijenata s CM, pri čemu je većina prekomjerno koristila lijekove. Oba istraživanja uključivala su terapiju od 16

tjedana. U odnosu na placebo, oba istraživanja pokazala su signifikantnu redukciju broja dana s migrenoznom glavoboljom. Dakle, utvrđena je efikasnost i sigurnost topiramata u ciljnoj dozi od 100 mg/dan u profilaksi CM sa ili bez prekomjernog uzimanja lijekova. Treće istraživanje bilo je najmanje te je uključivalo 28 ispitanika s CM i prekomjernim uzimanjem lijekova (Silvestrini et al. 2003). Primijenjena doza topiramata bila je niža nego u prethodnim istraživanjima (ciljna doza: 50 mg/dan) tijekom 9 tjedana te je također utvrđena značajna učinkovitost u odnosu na placebo u smanjenju frekvencije glavobolje. Najčešće nuspojave europske studije uključivale su parestezije, mučninu, vrtoglavicu, dispepsiju, gubitak tjelesne mase, umor, poteškoće s koncentracijom, dok se u studiji iz SAD-a bilježila najveća učestalost infekcija respiratornog trakta, umor i mučnina.

Dvije velike randomizirane placebo kontrolirane studije također su potvrdile efikasnost i sigurnost botulinum toksina tipa A u profilaksi CM sa ili bez prekomjernog uzimanja lijekova (Aurora et al. 2010, 2011; Diener et al. 2010; Dodick et al. 2010). Njegova učinkovitost vjerojatno je posljedica njegova antinociceptivnog (analgetskog) djelovanja, neovisno o neuromuskularnoj aktivnosti preko inhibicije otpuštanja nociceptivnih medijatora (glutamat, tvar P, CGRP) čime dolazi do inhibicije periferne senzitizacije. Kao rezultat, periferni signali prema centralnom živčanom sustavu smanjeni su i centralna senzitizacija je blokirana (Durham i Cady, 2011; Cecchini i Grazzi, 2014). Prema PREEMPT (Personalized Research for Monitoring Pain Treatment) studijama 1 i 2 utvrđeno je da 155 IJ injekcija botulinum toksina tipa A svakih 12 tjedana značajno reducira broj dana s glavoboljom (promatrano preko promjene broja dana s glavoboljom tijekom 24 tjedana od početka terapije) u odnosu na placebo. Također je zabilježeno značajno poboljšanje u više mjerila povezanih sa simptomima glavobolje, u funkcioniranju općenito i u kvaliteti života. Nuspojave botulinum toksina najčešće su bile blagog do umjerenog intenziteta; jedine s incidencijom preko 5 % zabilježene su bol u vratu i slabost u mišićima.

Također je ispitivana usporedba topiramata i botulinum toksina tipa A u profilaksi kronične migrene te je utvrđen sličan učinak u smanjenju broja dana s migrenoznom glavoboljom, odnosno efikasnosti, ali je kod botulinum toksina zabilježeno manje nuspojava u odnosu na topiramat, odnosno manje odustajanja od terapije zbog nuspojava, a uz to je povoljna okolnost i dugo trajanje aktivnosti, pri čemu se injekcije

botulinum toksina apliciraju otprilike svaka tri mjeseca (Mathew et al 2009; Cady et al. 2011; Diener et al. 2012).

Botulinum toksin može se koristiti kao prva linija terapije u pacijenata koji nisu primali oralnu terapiju ili kao sekundarna linija za bolesnike refraktorne na oralnu terapiju (neefikasnost, nepodnošljivost, kontraindikacija) (Cecchini i Grazzi, 2014). Botulinum toksin tip A jedini je FDA (Food and Drug Administration) odobren lijek za profilaksu CM, ali je također odobren i u preko 40 drugih zemalja (uključujući i Ujedinjeno Kraljevstvo) (Diener et al. 2012). Prema preporukama stručnjaka njemačkog, austrijskog i švicarskog društva za glavobolju, topiramat bi trebao biti prva linija terapije, a u slučaju neuspjeha botulinum toksin (Straube et al. 2012). Iako zbog učestalih nuspojava možda topiramat nije najbolja opcija, problem je učinkovitost drugih lijekova za profilaksu migrene, poput betablokatora ili tricikličkih antidepresiva za koje postoji manja razina dokaza te su potrebna daljnja istraživanja, odnosno randomizirane studije (Diener et al. 2012). Gledajući troškove, botullinum toksin skupa je profilaktička terapija CM, no njegovom uporabom troškovi bi se mogli reducirati zbog smanjenog korištenja lijekova za akutne napadaje migrene (Oterino et al. 2011).

U randomiziranom placebo kontroliranom istraživanju ispitivana je djelotvornost topiramata i propranolola kao kombinirane terapije u odnosu na monoterapiju topiramatom te je utvrđeno da nema statistički značajne razlike u redukciji glavobolje u šestomjesečnom razdoblju. Dakle, bolesnici kod kojih monoterapija topiramatom nije djelotvorna, neće imati koristi od dodatka propranolola (Silberstein et al. 2012).

Ostali lijekovi za profilaksu CM

Valproat natrij, tizanidin i gabapentin pokazali su preko randomiziranih studija (Saper et al. 2002; Spira et al. 2003; Yurekli et al. 2008) značajno veću učinkovitost u odnosu na placebo pri ciljnim dozama od 1000 mg/dan (podijeljeno u 2 doze) za valproat, 2400 mg/dan (podijeljeno u 3 doze) za gabapentin i sa srednjom dozom od 18 mg/dan tizanidina (do 24 mg/dan ili maksimalne doze koja se tolerira). Amitriptilin (Magalhaes et al. 2010) uspoređivan je s botulinum toksinom u jednoj randomiziranoj studiji koja nije bila slijepa ni placebo kontrolirana te je u dozi od 25 do 50 mg/dan

pokazao sličnu učinkovitost kao botulinum toksin, ali s prisutstvom više nuspojava. Atenolol, memantin, zonisamid i pregabalin su preko open-label studija (Bigal et al. 2008c; Pascual-Gomez et al. 2008; Calandre et al. 2010; Edvardsson et al. 2013) pokazali manju kvalitetu dokaza za donošenje kliničkih odluka, ali mogu poslužiti za daljnja istraživanja u dvostuko slijepim, randomiziranim, placebo kontroliranim pokusima za bolje definiranje učinkovitosti.

12.4. Nefarmakološka terapija

Nefarmakološku terapiju poput fizikalne terapije, bihevioralne terapije (npr. relaksacijske tehnike, biofeedback, kognitivna bihevioralna terapija), akupunkture, masaže i fizičke aktivnosti treba uzeti u obzir kao dodatak terapiji za CM. Izbor terapije treba biti prilagođen individualnim potrebama bolesnika. Tako će bolesnik s napetošću mišića u vratu i ramenima imati korist od fizikalne terapije i masaže, dok je bolesnik s migrenom i udruženom anksioznošću dobar kandidat za relaksacijsku terapiju (Schwedt, 2014).

U jednoj manjoj studiji (Plank i Goodard, 2009) akupunktura se pokazala dobrim izborom terapije CDH (s najvećim brojem bolesnika s CM) zbog značajnog učinka na niz varijabli (bol, validirana mjerila glavobolje, depresija, kvaliteta života) i smanjene incidencije nuspojava, poglavito u usporedbi s medikamentoznom terapijom. Jednim randomiziranim istraživanjem (Park et al. 2011) utvrđena je veća učinkovitost akupunkturnih injekcija sa sjemenkama šafranike u odnosu na kontrolnu skupinu s primjenom fiziološke otopine. U drugom randomiziranom istraživanju Couytauxa i suradnika (Coeytaux et al. 2005) utvrđeno je da kombinacija terapije lijekovima i akupunkture poboljšava ishod liječenja pacijenata s CDH u odnosu na samo medikamentoznu terapiju. Također, napravljeno je istraživanje u cilju usporedbe topiramata i akupunkture za profilaktičku terapiju CM (Yang et al. 2011) te je ustanovljena veća učinkovitost akupunkture, odnosno signifikantna razlika u broju dana umjerene do jake glavobolje, kao i sekundarnih varijabli, što je dovelo do zaključka da se i akupunktura treba razmotriti kao potencijalna profilaktička terapija u pacijenata s CM, čak i pri prekomjernom uzimanju lijekova.

Bihevioralna deprivacija sna pokazala se u jednoj studiji kao učinkovita u bolesnika s transformiranom migrenom, pri čemu je zabilježena značajna redukcija u frekvenciji glavobolje (Calhoun i Ford, 2007).

12.5. Neurostimulacija i buduća istraživanja lijekova

Stimulacija okcipitalnog živca (en. occipital nerve stimulation – OCT) jedna je od najčešće primjenjivanih metoda neurostimulacije za brojne refraktorne kronične glavobolje zbog kirurške dostupnosti okcipitalne regije i povezanosti s teorijom trigeminocervikalnog kompleksa (Akerman et al. 2011; Cecchini i Grazzi, 2014). Pojam refraktorne migrene, koji se može smatrati da nastaje evolucijom CM, nije usvojen u ICHD-3 klasifikaciju, ali su predloženi kriteriji od strane Europskog i Američkog društva za glavobolju (Schulman et al. 2008; Martelletti et al. 2014). Tri randomizirane studije koje su procjenjivale učinkovitost OCT u CM u razdoblju od 12 tjedana pokazale su razočaravajuće rezultate. Smatra se da je OCT relativno sigurna tehnika, iako invazivna i skupa, a poseban su problem učestale nuspojave. Europsko društvo za glavobolju donijelo je zaključak da se primjena OCT u CM treba razmotriti samo nakon što su svi alternativni lijekovi i bihevioralne terapije preporučene prema internacionalnim smjernicama pokazali neuspjeh i kada je isključen MOH (Martelletti et al. 2013).

Potrebni su novi lijekovi koji će biti učinkovitiji, podnošljiviji i s manje kontraindikacija. Istražuje se nekoliko skupina lijekova za akutnu i profilaktičku terapiju: CGRP antagonisti, anti-CGRP protutijela, anti-CGRP receptor protutijela, 5HT-1F receptor protutijela, NOS inhibitori, PACAP receptor antagonisti, TRPV1 antagonisti, antagonisti glutamatnog receptora. Također se istražuju i nove metode primjene postojećih lijekova za akutno liječenje migrene (transdermalna aplikacija sumatriptana, oralna inhalacija dihidroergotamina). Potrebna su i daljnja ispitivanja lijekova koji se koriste u epizodičnoj migreni u randomiziranim placebo kontroliranim kliničkim pokusima kako bi se procijenila učinkovitost, odnosno primjena u terapiji kronične migrene (Schwedt, 2014).

13. Zaključak

Kronična migrena je, kao i glavobolje, općenito neprepoznat, nedijagnosticiran i neliječen poremećaj, kao i značajan uzrok onesposobljenosti u svijetu. U usporedbi s epizodičnom migrenom, kronična migrena ima značajniji utjecaj na kvalitetu života i općenito na funkcioniranje u društvu i na radnom mjestu. Ukupni troškovi bolesnika s kroničnom migrenom oko četiri puta su veći nego u onih s epizodičnom migrenom, pri čemu glavninu troškova čine indirektni troškovi uzrokovani izostancima s posla i troškovi nastali zbog smanjene produktivnosti na poslu. Bolesnici s kroničnom migrenom u odnosu na one s epizodičnom migrenom značajno više vremena pate od glavobolje, a također češće imaju i pridružene komorbiditete zbog čega se i kod direktnih troškova liječenja bilježi porast. U dijagnozi kronične migrene najvažnije je isključiti sekundarne uzroke glavobolje, a zatim diferencijalno dijagnostički razlučiti o kojoj se primarnoj, odnosno kroničnoj glavobolji radi. U skupini kroničnih svakodnevnih glavobolja dugog trajanja upravo kronična migrena je ona koja najviše onesposobljava te je stoga važno navedeni poremećaj prepoznati i liječiti. U prepoznavanju kronične migrene može biti od pomoći identifikacija rizičnih čimbenika, što je ujedno i jedan od ciljeva terapije. Skrb bolesnika s kroničnom migrenom osim liječenja osnovne bolesti, uključuje i zbrinjavanje komorbiditeta i rizičnih čimbenika, odnosno uključuje cjelovit pristup. Pritom je važna edukacija bolesnika o prirodi bolesti i o planu terapije. Sve više studija istražuje koji su to lijekovi koji bi mogli pomoći ovoj nesretnoj skupini bolesnika, a već za neke postoji visoka razina dokaza u smislu učinkovitosti. Iako već postoje neke smjernice u liječenju bolesnika s kroničnom migrenom, potrebno je i dalje raditi kliničke i populacijske studije, kako bi se pružila najučinkovitija zdravstvena zaštita ovih bolesnika.

14. Zahvale

Zahvaljujem svima koji su me podržavali u mom radu, kao i što su mi učinili život ljepšim – svojim roditeljima Tomislavu i Tatjani i sestri Sari te prijateljima koje sam stekla tijekom studentskih dana, kao i onima od prije.

Posebno zahvaljujem svojoj mentorici, doc. dr. sc. Dariji Mahović Lakušić na stručnom vodstvu, savjetima te na uloženom trudu i vremenu kojem je omogućeno ostvarenje mojeg rada.

15. Literatura

- Adams AM, Serrano D, Buse DC, Reed ML, Marske V, Fanning KM, et al (2015) The impact of chronic migraine: The Chronic Migraine Epidemiology and Outcomes (CaMEO) Study methods and baseline results. Cephalalgia 35(7): 563–578.
- Akerman S, Holland PR, Goadsby PJ (2011) Diencephalic and brainstem mechanisms in migraine. Nat Rev Neurosci 12: 570–84.
- Arruda MA, Guidetti V, Galli F, Albuquerque RC, Bigal, ME (2010) Frequency of headaches in children is influenced by headache status in the mother. Headache 50(6): 973-80.
- Arruda MA, Guidetti V, Galli F, Albuquerque RC, Bigal, ME (2011) Prenatal exposure to tobacco and alcohol are associated with chronic daily headaches at childhood: A population-based study. Arquivos de neuro-psiquiatria 69: 27–33.
- Ashina S, Serrano D, Lipton RB, Maizels M, Manack AN, Turkel CC, et al (2012) Depression and risk of transformation of episodic to chronic migraine. The journal of headache and pain 13(8): 615–624.
- Aurora SK (2009) Is chronic migraine one end of a spectrum of migraine or a separate entity?. Cephalalgia 29: 597–605.
- Aurora SK, Dodick DW, Turkel CC, DeGryse RE, Silberstein SD, Lipton RB, et al (2010) OnabotulinumtoxinA for treatment of chronic migraine: results from the double-blind, randomized, placebo-controlled phase of the PREEMPT 1 trial. Cephalalgia 30: 793–803.
- Aurora SK, Winner P, Freeman MC, Spierings EL, Heiring JO, DeGryse RE, et al (2011) OnabotulinumtoxinA for treatment of chronic migraine: pooled analyses of the 56-week PREEMPT clinical program. Headache 51: 1358–73.
- Bahra A, Walsh M, Menon S, Goadsby PJ (2003) Does chronic daily headache arise de novo in association with regular use of analgesics?. Headache 43(3): 179–90.

- Bevilaqua-Grossi D, Lipton RB, Napchan U, Grosberg B, Ashina S, Bigal ME (2010) Temporomandibular disorders and cutaneous allodynia are associated in individuals with migraine. Cephalalgia 30(4): 425-32. doi: 10.1111/j.1468–2982.2009.01928.x.
- Bigal ME, Ashina S, Burstein R, Reed ML, Buse D, Serrano D, et al (2008a) Prevalence and characteristics of allodynia in headache sufferers: a population study. Neurology 70(17): 1525–33.
- Bigal ME, Liberman JN, Lipton RB (2006) Obesity and migraine: a population study. Neurology 66(4): 545–50.
- Bigal ME, Lipton RB (2006) Obesity is a risk factor for transformed migraine but not chronic tension-type headache. Neurology 67: 252–257.
- Bigal ME, Lipton RB (2006a) Modifiable Risk Factors for Migraine Progression. Headache 46: 1334–1343.
- Bigal ME, Lipton RB (2007) The differential diagnosis of chronic daily headaches: An algorithm-based approach. J Headache Pain 8: 263–272.
- Bigal ME, Lipton RB (2008) Concepts and mechanisms of migraine chronification. Headache 48: 7–15.
- Bigal ME, Lipton RB (2008a) Clinical course in migraine: conceptualizing migraine transformation. Neurology 71(11): 848–55.
- Bigal ME, Lipton RB (2008b) The prognosis of migraine. Curr Opin Neurol 21(3): 301–8.
- Bigal ME, Lipton RB (2011) Migraine chronification. Curr Neurol Neurosci Rep 11: 139–48.
- Bigal ME, Lipton RB, Tepper SJ, Rapoport AM, Sheftell FD (2004a) Primary chronic daily headache and its subtypes in adolescents and adults. Neurology 63: 843–847.
- Bigal ME, Rapoport AM, Lipton RB, Tepper SJ, Sheftell FD (2003) Assessment of migraine disability using the migraine disability assessment (MIDAS) questionnaire: A comparison of chronic migraine with episodic migraine. Headache 43: 336–342.
- Bigal ME, Rapoport AM, Sheftell FD, Tepper SJ, Lipton RB (2004) Transformed migraine and medication overuse in a tertiary headache centre – Clinical characteristics and treatment outcomes. Cephalalgia 24: 483–490.

- Bigal ME, Rapoport AM, Sheftell FD, Tepper SJ, Lipton RB (2005) Chronic migraine is an earlier stage of transformed migraine in adults. Neurology 65: 1556–1561.
- Bigal M, Rapoport A, Sheftell F, Tepper S, Lipton R (2007) The International Classification of Headache Disorders revised criteria for chronic migraine-field testing in a headache specialty clinic. Cephalalgia 27: 230–234.
- Bigal M, Rapopot A, Sheftell F, Tepper D, Tepper S (2008c) Memantine in the preventive treatment of refractory migraine. Headache 48: 1337–42.
- Bigal ME, Serrano D, Buse D, Scher A, Stewart WF, Lipton RB (2008b) Acute migraine medications and evolution from episodic to chronic migraine: a longitudinal population-based study. Headache 48(8): 1157–68.
- Bigal ME, Serrano D, Reed M, Lipton RB (2008) Chronic migraine in the population: Burden, diagnosis, and satisfaction with treatment. Neurology 71: 559–566.
- Bigal ME, Sheftell FD, Tepper SJ, Rapoport AM, Lipton RB (2005a) Migraine days decline with duration of illness in adolescents with transformed migraine. Cephalalgia 25: 482–487.
- Biondi DM (2001) Headaches and their relationship to sleep. Dent Clin North Am 45: 685–700.
- Bloudek LM, Stokes M, Buse DC, Wilcox TK., Lipton RB, Goadsby PJ, et al (2012) Cost of healthcare for patients with migraine in five European countries: results from the International Burden of Migraine Study (IBMS). J Headache Pain 13: 361–378.
- Blumenfeld AM, Bloudek LM, Becker WJ, Buse DC, Varon SF, Maglinte GA, et al (2013) Patterns of use and reasons for discontinuation of prophylactic medications for episodic migraine and chronic migraine: results from the second international burden of migraine study (IBMS-II). Headache 53(4): 644–655.
- Blumenfeld A, Varon S, Wilcox TK, Buse D, Kawata AK, Manack A, et al (2011) Disability, HRQoL and resource use among chronic and episodic migraineurs: Results from the International Burden of Migraine Study (IBMS). Cephalalgia 31: 301–315.

- Brandes JL, Saper JR, Diamond M, Couch, JR, Lewis DW, Schmitt J, et al (2004) Topiramate for migraine prevention: A randomized controlled trial. JAMA 291: 965–973.
- Brent RL, Tanski S, Weitzman M (2004) A pediatric perspective on the unique vulnerability and resilience of the embryo and the child to environmental toxicants: the importance of rigorous research concerning age and agent. Pediatrics 113(Suppl 3): 935–44.
- Breslau N, Andreski P (1995) Migraine, personality, and psychiatric comorbidity. Headache 35: 382–386.
- Burstein R, Jakubowski M (2005) Implications of multimechanism therapy: When to treat?. Neurology 64(Suppl. 2): S16–S20.
- Burstein R, Yarnitsky D, Goor-Aryeh I, Ransil BJ, Bajwa ZH (2000) An association between migraine and cutaneous allodynia. Ann Neurol 47(5): 614–624.
- Buse DC, Manack A, Serrano D, Turkel C, Lipton RB (2010) Sociodemographic and comorbidity profiles of chronic migraine and episodic migraine sufferers. J Neurol Neurosurg Psychiatry 81(4): 428–432.
- Cady RK, Schreiber CP, Farmer KU (2004) Understanding the patient with migraine: the evolution from episodic headache to chronic neurologic disease. A proposed classification of patients with headache. Headache 44: 426–435.
- Cady RK, Schreiber CP, Porter JA, Blumenfeld AM, Farmer KU (2011) A multi-center double-blind pilot comparison of onabotulinumtoxinA and topiramate for the prophylactic treatment of chronic migraine. Headache 51(1): 21–32.
- Calandre EP, Garcia-Leiva JM, Rico-Villademoros F, Vilchez JS, Rodriguez-Lopez CM (2010) Pregabalin in the treatment of chronic migraine: an open-label study. Clin Neuropharmacol 33: 35–9.
- Calhoun AH, Ford S (2007) Behavioral sleep modification may revert transformed migraine to episodic migraine. Headache 47: 1178–1183.
- Carod-Artal FJ (2014) Tackling chronic migraine: current perspectives. Journal of Pain Research 7: 185–194.
- Castillo J, Munoz P, Guitera V, Pascual J (1999) Epidemiology of chronic daily headache in the general population. Headache 39: 190–196.

- Cecchini AP, Grazzi L (2014) Emerging therapies for chronic migraine. Current pain and headache reports 18(4): 1–6.
- Cernuda-Morollón E, Larrosa D, Ramón C, Vega J, Martínez-Camblor P, Pascual J (2013) Interictal increase of CGRP levels in peripheral blood as a biomarker for chronic migraine. Neurology 81(14): 1191–1196.
- Chu LF, Angst MS, Clark D (2008) Opioid-induced hyperalgesia in humans: Molecular mechanisms and clinical considerations. Clin J Pain 24: 479–496.
- Coeytaux RR, Kaufman JS, Kaptchuk TJ, Chen W, Miller WC, Callahan LF, et al (2005) A randomized, controlled trial of acupuncture for chronic daily headache. Headache 45: 1113–1123.
- Couch JR, Lipton RB, Stewart WF, Scher AI (2007) Head or neck injury increases the risk of chronic daily headache: a population-based study. Neurology 69(11): 1169–77.
- Demarin V, Bašić Kes V, i sur (2011) Glavobolja i druga bolna stanja. Zagreb: Medicinska naklada.
- Diatchenko L, Nackley AG, Slade GD, Bhalang K, Belfer I, Max MB, et al (2006) Catechol-Omethyltransferase gene polymorphisms are associated with multiple pain-evoking stimuli. Pain 125(3): 216–24.
- Diener HC, Bussone G, Van Oene JC, Lahaye M, Schwalen S, Goadsby PJ (2007) Topiramate reduces headache days in chronic migraine: A randomized, double-blind, placebo-controlled study. Cephalalgia 27(7): 814–823.
- Diener HC, Dodick DW, Aurora SK, Turkel CC, DeGryse RE, Lipton RB, et al (2010) OnabotulinumtoxinA for treatment of chronic migraine: results from the double-blind, randomized, placebo-controlled phase of the PREEMPT 2 trial. Cephalalgia 30: 804–14.
- Diener HC, Dodick DW, Goadsby PJ, Lipton RB, Olesen J, Silberstein SD (2012) Chronic migraine – classification, characteristics and treatment. Nature Reviews Neurology 8(3): 162–171.
- Dodick DW (2002) Debate: analgesic overuse is a cause, not consequence, of chronic daily headache. Analgesic overuse is not a cause of chronic daily headache. Headache 42: 547–554.
- Dodick DW (2006) Finding a fit: strategies for chronic migraine prophylaxis. Johns Hopkins Adv Stud Med 6(4D).

- Dodick DW, Mauskop A, Elkind AH, DeGryse R, Brin MF, Silberstein SD (2005) Botulinum toxin typeA for the prophylaxis of chronic daily headache: Subgroup analysis of patients not receiving other prophylactic medications: A randomized double-blind, placebocontrolled study. Headache 45: 315–324.
- Dodick DW, Turkel CC, DeGryse RE, Aurora SK, Silberstein SD, Lipton RB, et al (2010) OnabotulinumtoxinA for treatment of chronic migraine: pooled results from the double-blind, randomized, placebo-controlled phases of the PREEMPT clinical program. Headache 50: 921–36.
- Dougherty C, Silberstein SD (2015) Providing care for patients with chronic migraine: diagnosis, treatment, and management. Pain Practice 15(7): 688–692.
- Durham PL,Cady R (2011) Insights into the mechanism of onabotulinumtoxinA in chronic migraine. Headache 51(10): 1573–7.
- Edmeads J, Mackell JA (2002) The economic impact of migraine: an analysis of direct and indirect costs. Headache: The Journal of Head and Face Pain, 42(6): 501–509.
- Edvardsson B (2013) Atenolol in the prophylaxis of chronic migraine: a 3-month open-label study. Springerplus 2: 479.
- Eide PK (2000) Wind-up and the NMDA receptor complex from a clinical perspective. European Journal Of Pain 4: 5–17.
- Gebhart GF (2004) Descending modulation of pain. Neuroscience & Biobehavioral Reviews 27(8): 729–737.
- Gladstone JP, Dodick DW (2005) Migraine and cerebral white matter lesions: When to suspect cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy (CADASIL). Neurologist 11: 19–29.
- Global Burden of Disease Study 2013 Collaborators (2015) Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 301 acute and chronic diseases and injuries in 188 countries, 1990–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. Lancet 386(9995): 743–800. doi: 10.1016/S0140-6736(15)60692–4.
- Goadsby PJ (2006) Is medication-overuse headache a distinct biological entity?. Nat Clin Pract Neurol 2(8): 401.

- Goldman D, Oroszi G, Ducci F (2005) The genetics of addictions: uncovering the genes. Nat Rev Genet 6(7): 521–32.
- Goncalves DAG, Speciali JG, Jales LC, Camparis CM, Bigal ME (2009) Temporomandibular symptoms, migraine, and chronic daily headaches in the population.Neurology 73(8): 645–6.
- Guitera V, Munoz P, Castillo J, Pascual J (2002) Quality of life in chronic daily headache – a study in a general population. Neurology 58: 1062–1065.
- Gursoy-Ozdemir Y, Qiu J, Matsuoka N, Bolay H, Bermpohl D, Jin H, et al (2004) Cortical spreading depression activates and upregulates MMP-9. J Clin Invest 113(10): 1447–1455.
- Handmaker NS, Rayburn WF, Meng C, Bell JB, Rayburn BB, Rappaport VJ (2006) Impact of alcohol exposure after pregnancy recognition on ultrasonographic fetal growth measures. Alcohol Clin Exp Res 30(5): 892–8.
- Harwood RH, Sayer AA, Hirschfeld M (2004) Current and future worldwide prevalence of dependency, its relationship to total population, and dependency ratios. Bull World Health Organ 82: 251–258.
- Haut SR, Bigal ME, Lipton RB (2006) Chronic disorders with episodic manifestations: focus on epilepsy and migraine. Lancet Neurol 5: 148–157.
- Headache Classification Committee of the International Headache Society (1988) Classification and diagnostic criteria for headache disorders,cranial neuralgia, and facial pain. Cephalalgia 8: 1–96.
- Headache Classification Committee of the International Headache Society (2004) The International Classification of Headache Disorders. Cephalalgia 24: 1–160.
- Headache Classification Subcommittee of the International Headache Society (2013) The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition (beta version). Cephalalgia 33: 627–808.
- Heinricher MM, Tavares I, Leith JL, Lumb BM (2009) Descending control of nociception: Specificity, recruitment and plasticity. Brain Research Reviews 60(1): 214–225.

- Hepp Z, Dodick D, Varon S, Gillard P, Hansen R, Devine EB (2015) Adherence to oral migraine preventive-medications among patients with chronic migraine. Cephalalgia 35(6): 478-88. doi: 10.1177/0333102414547138.
- Ishkanian G, Blumenthal H, Webster CJ (2007) Efficacy of sumatriptan tablets in migraineurs self-described or physician-diagnosed as having sinus headache: A randomized, double-blind, placebocontrolled study. Clin Ther 29: 99–109.
- Kaniecki R, Ruoff G, Smith T (2006) Prevalence of migraine and response to sumatriptan in patients self-reporting tension/stress headache.Curr Med Res Opin 22: 1535–1544.
- Karakurum B, Soylu O, Karatas M, Giray S, Tan M., Arlier Z, et al (2004) Personality, depression, and anxiety as risk factors for chronic migraine. International Journal of Neuroscience 114(11): 1391–1399.
- Katsarava Z, Manack A, Yoon MS, Obermann M, Becker H, Dommes P, et al (2011) Chronic migraine: Classification and comparisons. Cephalalgia 31(5): 520–529.
- Katsarava Z, Schneeweiss S, Kurth T, Kroener U, Fritsche G, Eikermann A, et al (2004) Incidence and predictors for chronicity of headache in patients with episodic migraine. Neurology 62: 788–790.
- Kindler LL, Bennett RM, Jones KD (2011) Central sensitivity syndromes: mounting pathophysiologic evidence to link fibromyalgia with other common chronic pain disorders. Pain Manag Nurs 12(1): 15–24. doi:10.1016/j.pmn.2009.10.003.
- Kroenke K, Spitzer RL, Williams JB, Löwe B (2009) An ultra-brief screening scale for anxiety and depression: the PHQ-4. Psychosomatics 50: 613–621.
- Kruit MC, Launer LJ, Overbosch J, van Buchem MA, Ferrari MD (2008) Iron accumulation in deep brainnuclei in migraine: A population-based magnetic resonance imaging study. Cephalalgia 29: 351–359.
- Lemos C, Castro MJ, Barros J, Sequeiros J, Pereira-Monteiro J, Mendonça D, et al (2009) Familial clustering of migraine: Further evidence from a Portuguese study. Headache 49(3): 404–411.

- Linde M, Gustavsson A, Stovner LJ, Steiner TJ, Ruiz De La Torre E, Tassorelli C et al (2012) The cost of headache disorders in Europe: the Eurolight project. Eur J Neurol 19: 703–e43.
- Lipton RB (2009) Tracing transformation: chronic migraine classification, progression, and epidemiology. Neurology 72(Suppl 5): S3–S7.
- Lipton RB (2011) Chronic migraine, classification, differential diagnosis,and epidemiology. Headache 51(Suppl. 2): 77–83.
- Lipton RB, Bigal ME (2003) Chronic daily headache:Is analgesic overuse a cause or a consequence? Neurology 61: 154–155.
- Lipton RB, Bigal ME, Ashina S (2007) Development of the allodynia symptom checklist (ASC) in a population study of persons with migraine. Ann Neurol 63: 148–158.
- Lipton RB, Diamond S, Reed M, Diamond ML, Stewart WF (2001) Migraine diagnosis and treatment: Results from the American Migraine Study II. Headache 41: 638–645.
- Lipton RB, Manack A, Ricci JA, Chee E, Turkel CC, Winner P (2011) Prevalence and burden of chronic migraine in adolescents: results of the chronic daily headache in adolescents study (C-dAS). Headache 51(5): 693–706.
- Lipton RB, Serrano D, Nicholson RA, Buse DC, Runken MC, Reed ML (2013) Impact of NSAID and triptan use on developing chronic migraine: results from the American Migraine Prevalence and Prevention (AMPP) study. Headache 53: 1548–63.
- Lipton RB, Silberstein SD (2015) Episodic and chronic migraine headache: breaking down barriers to optimal treatment and prevention. Headache: The Journal of Head and Face Pain 55(S2): 103–122.
- Lu SR, Fuh JL, Chen WT, Juang, KD, Wang SJ (2001) Chronic daily headache in Taipei, Taiwan: prevalence, follow-up and outcome predictors. Cephalalgia 21: 980–986.
- Maddahi A, Chen Q, Edvinsson L (2009) Enhanced cerebrovascular expression of matrix metalloproteinase-9 and tissue inhibitor of metalloproteinase-1 via the MEK/ERK pathway during cerebral ischemia in the rat.BMC Neurosci 10: 56.

- Magalhaes E, Menezes C, Cardeal M, Melo A (2010) Botulinum toxin type A versus amitriptyline for the treatment of chronic daily migraine. Clin Neurol Neurosurg 112: 463–6.
- Manack AN, Buse DC, Lipton RB (2011) Chronic migraine: Epidemiology and disease burden. Curr Pain Headache Rep 15: 70–78.
- Manack A, Buse DC, Serrano D, Turkel CC, Lipton RB (2011a) Rates, predictors, and consequences of remission from chronic migraine to episodic migraine.Neurology 76: 711–8.
- Manack A, Turkel C, Silberstein S (2009) The evolution of chronic migraine: Classification and nomenclature.Headache 49: 1206–1213.
- Manzoni GC, Bonavita V, Bussone G, Cortelli P, Narbone MC, Cevoli S, et al (2011) Chronic migraine classification: Current knowledge and future perspectives. J HeadachePain 12: 585–592.
- Manzoni GC, Lambru G, Torelli P (2006) Chronically evolving headaches: Classification and terminology. Neurol Sci 27(Suppl. 2): S164–S167.
- Martelletti P, Jensen RH, Antal A, Arcioni R, Brighina F, de Tommaso M, et al (2013) Neuromodulation of chronic headaches: position statement from the European Headache Federation. J Headache Pain 14(1): 86.
- Martelletti P, Katsarava Z, Lampl C, Magis D, Bendtsen L, Negro A, et al (2014) Refractory chronic migraine: a consensus statement on clinical definition from the European Headache Federation. J Headache Pain 15(47): 10–1186.
- Mathew NT (1990) Drug-induced headache. Neurol Clin 8: 903–912.
- Mathew NT (2011) Pathophysiology of chronic migraine and mode of action of preventive medications. Headache 51; S2: 84–92.
- Mathew NT, Frishberg BM, Gawel M, Dimitrova R,Gibson J, Turkel C (2005) Botulinum toxin type A (BOTOX) for the prophylactic treatment of chronic daily headache: A randomized, double-blind,placebo-controlled trial. Headache 45: 293–307.
- Mathew NT, Jaffri SF (2009) A double-blind comparison of onabotulinumtoxina (BOTOX) and topiramate (TOPAMAX) for the prophylactic treatment of chronic migraine: a pilot study. Headache 49(10): 1466–1478.

- Mathew NT, Kailasam J, Seifert T (2004) Clinical recognition of allodynia in migraine. Neurology 63: 848–852.
- Mathew NT, Reuveni U, Perez F (1987) Transformed or evolutive migraine. Headache 27: 102–106.
- Mathew NT, Stubits E, Nigam MP (1982) Transformation of episodic migraine into daily headache: Analysis of factors. Headache 22: 66–68.
- Mendell LM (1966) Physiological properties of unmyelinated fiber projection to the spinal cord.Experimental Neurology 16: 316–332.
- Menken M, Munsat TL, Toole JF (2000) The global burden of disease study: implications for neurology. Arch Neurol 57: 418–420.
- Messali A, Sanderson JC, Blumenfeld AM, Goadsby PJ, Buse DC, Varon SF, et al (2016) Direct and Indirect Costs of Chronic and Episodic Migraine in the United States: A Web-Based Survey. Headache 56: 306–322.
- Midgette LA, Scher AI (2009) The epidemiology of chronic daily headache. Curr Pain Headache Rep 13(1): 59–63.
- Munakata J, Hazard E, Serrano D, Klingman D, Rupnow MF,Tierce J, et al (2009) Economic burden of transformed migraine: results from the American Migraine Prevalence and Prevention (AMPP) study. Headache 49: 498–508.
- Natoli JL, Manack A, Dean B, Butler Q, Turkel CC, Stovner L, et al (2010) Global prevalence of chronic migraine: A systematic review. Cephalalgia 30: 599–609.
- Olesen J (2006) International Classification of Headache Disorders, 2nd edn (ICHD-2): Current status and future revisions. Cephalalgia 26: 1409–1410.
- Olesen J, Bousser MG, Diener HC, Dodick D, First M, Goadsby PJ, et al (2006) New appendix criteria open for a broader concept of chronic migraine. Cephalalgia 26(6): 742–746.
- Oterino A, Ramón C, Pascual J (2011) Experience with onabotulinumtoxinA (BOTOX) in chronic refractory migraine: focus on severe attacks. J Headache Pain 12(2): 235–238.
- Park JM, Park SU, Jung WS, Moon SK (2011) Carthami-Semen acupuncture point injection for chronic daily headache: A pilot, randomised, double-blind, controlled trial. Complement Ther Med 19 (Suppl. 1): S19–S25.

- Pascual J, Colas R, Castillo J (2001) Epidemiology of chronic daily headache. Curr Pain Headache Rep 5: 529–36.
- Pascual-Gomez J, Alana-Garcia M, Oterino A, Leira R, Lainez-Andres JM (2008) Preventive treatment of chronic migraine with zonisamide: a study in patients who are refractory or intolerant to topiramate. Rev Neurol 47: 449–51.
- Peterlin BL, Rapoport AM, Kurth T (2010) Migraine and obesity: Epidemiology, mechanisms, and implications. Headache 50: 631–648.
- Plank S, Goodard J (2009) The effectiveness of acupuncture for chronic daily headache: An outcomes study. Mil Med 174: 1276–1281.
- Prencipe M, Casini AR, Ferretti C, Santini M, Pezzella F, Scaldaferri N, et al (2001) Prevalence of headache in an elderly population: attack frequency, disability, and use of medication. J Neurol Neurosurg Psychiatry 70: 377–381.
- Porreca F, Ossipov MH, Gebhart GF (2002) Chronic pain and medullary descending facilitation. Trends in Neurosciences 25(6): 319–325.
- Reed ML, Fanning KM, Serrano D, Buse DC, Lipton RB (2015) Persistent frequent nausea is associated with progression to chronic migraine: AMPP study results. Headache 55: 76–87.
- Robbins MS, Lipton RB (2010) The epidemiology of primary headache disorders. Semin Neurol 30(2): 107–19.
- Russell MB, Olesen J (1996) Migrainous disorder and its relation to migraine without aura and migraine with aura. A genetic epidemiological study. Cephalalgia 16(6): 431–5.
- Rueda-Sanchez M, Diaz-Martinez LA (2008) Prevalence and associated factors for episodic and chronic daily headache in the Colombian population. Cephalalgia 28: 216–225.
- Sanin LC, Mathew NT, Bellmeyer LR, Ali S (1994) The International Headache Society (IHS) headache classification as applied to a headache clinic population. Cephalalgia 14: 443–6.
- Saper JR (1982) The mixed headache syndrome: A new perspective. Headache 22: 284–287.
- Saper JR, Lake AE 3rd, Cantrell DT, Winner PK, White JR (2002) Chronic daily headache prophylaxis with tizanidine: a double-blind, placebo-controlled, multicenter outcome study. Headache 42: 470–82.

- Sarchielli P, Alberti A, Baldi A, Coppola F, Rossi C, Pierguidi L, et al (2006) Proinflammatory cytokines, adhesion molecules, and lymphocyte integrin expression in the internal jugular blood of migraine patients without aura assessed ictally. Headache 46: 200–207.
- Scher AI, Lipton RB, Stewart WF (2003a) Habitual snoring as a risk factor for chronic daily headache. Neurology 60(8): 1366–8.
- Scher AI, Midgette LA, Lipton RB (2008) Risk factors for headache chronification. Headache 48: 16–25.
- Scher AI, Stewart WF, Buse D, Krantz DS, Lipton RB (2008a) Major life changes before and after the onset of chronic daily headache: a population-based study. Cephalalgia 28(8): 868–76.
- Scher AI, Stewart WF, Liberman J, Lipton RB (1998) Prevalence of frequent headache in a population sample. Headache 38: 497–506.
- Scher AI, Stewart WF, Lipton RB (2004) Caffeine as a risk factor for chronic daily headache: a population-based study. Neurology 63(11): 2022–7.
- Scher AI, Stewart WF, Ricci JA, Lipton RB (2003) Factors associated with the onset and remission of chronic daily headache in a population-based study. Pain 106: 81–89.
- Schulman EA, Lake AE 3rd, Goadsby PJ, Peterlin BL, Siegel SE, Markley HG, et al (2008) Defining refractory migraine and refractory chronic migraine: proposed criteria from the Refractory Headache Special Interest Section of the American Headache Society. Headache 48: 778–782.
- Schwedt TJ (2014) Chronic migraine. BMJ 348: g1416. doi:10.1136/bmj.g1416.
- Shah AK, Freij W (1999) Dramatic relief after sumatriptan in a patient with a pituitary macroadenona. Headache 39: 443–445.
- Shapiro RE (2008) Caffeine and headaches. Curr Pain Headache Rep 12(4): 311–5.
- Silberstein SD, Dodick DW, Lindblad AS, Holroyd K, Harrington M, Mathew NT, et al (2012) Chronic Migraine Treatment Trial Research Group. Randomized, placebo-controlled trial of propranolol added to topiramate in chronic migraine. Neurology 78(13): 976–984.

- Silberstein SD, Lipton RB, Dodick DW (2014) Operational diagnostic criteria for chronic migraine: expert opinion. Headache 54(7): 1258–66.
- Silberstein SD, Lipton RB, Dodick DW, Freitag FG, Ramadan N, Mathew N, et al (2007) Efficacy and safety of topiramate for the treatment of chronic migraine: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Headache 47: 170–80.
- Silberstein SD, Lipton RB, Sliwinski M (1996) Classification of daily and near-daily headaches: Field trial of revised IHS criteria. Neurology 47: 871–875.
- Silberstein SD, Lipton RB, Solomon S, Mathew NT (1994) Classification of daily and near-daily headaches: Proposed revisions to the IHS criteria. Headache 34: 1–7.
- Silberstein S, Tfelt-Hansen P, Dodick DW, Limmroth V, Lipton RB, Pascual J, et al (2008) Guidelines for controlled trials ofprophylactic treatment of chronic migraine in adults. Cephalalgia 28: 484–495.
- Silverman K, Evans SM, Strain EC, Griffiths RR (1992) Withdrawal syndrome after the double-blind cessation of caffeine consumption. N Engl J Med 327(16): 1109–14.
- Silvestrini M, Bartolini M, Coccia M, Baruffaldi R, Taffi R, Provinciali L (2003) Topiramate in the treatment of chronic migraine. Cephalalgia 23: 820–4.
- Slotkin TA (1998) Fetal nicotine or cocaine exposure: Which one is worse? Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics 285: 931–945.
- Spira PJ, Beran RG (2003) Gabapentin in the prophylaxis of chronic daily headache: a randomized, placebo-controlled study. Neurology 61: 1753–9.
- Starling AJ, Dodick DW (2015) Best practices for patients with chronic migraine: burden, diagnosis, and management in primary care. Mayo Clin Proc 90(3): 408–14.
- Starling AJ, Hoffman-Snyder C, Halker RB, Wellik KE, Vargas BB, Dodick DW, et al (2011) Risk of development of medication overuse headache with nonsteroidal anti-inflammatory drug therapy for migraine: a critically appraised topic. Neurologist 17: 297–9.

- Straube A, Gaul C, Förderreuther S, Kropp P, Marziniak M, Evers S, et al (2012) German Migraine and Headache Society; German Society for Neurology; Austrian Head ache Society; Swiss Headache Society. Therapy and care of patients with chronic migraine: expert recommendations of the German Migraine and Headache Society/German Society for Neurology as well as the Austrian Headache Society/Swiss Headache Society. Nervenarzt 83(12): 1600-8. doi: 10.1007/s00115-012-3680-9.
- Steiner TJ (2004) Lifting the burden: The global campaign against headache. Lancet Neurol 3: 204–205.
- Steiner TJ (2005) Lifting The Burden: The global campaign to reduce the burden of headache worldwide. J Headache Pain 6: 373–377.
- Steiner TJ, Stovner LJ, Dua T, Birbeck GL, Jensen R, Katsarava Z, et al (2011) Time to act on headache disorders. J Headache Pain 12: 501–503.
- Stewart WF, Bigal ME, Kolodner K, Dowson A, Liberman JN, Lipton RB (2006) Familial risk of migraine: Variation by proband age at onset and headache severity. Neurology 66: 344–348.
- Stewart WF, Staffa J, Lipton RB, Ottman R (1997) Familial risk of migraine: A population-based study. Annals of Neurology 41: 166–172.
- Stewart WF, Wood GC, Manack A, Varon SF, Buse DC, Lipton RB (2010) Employment and Work Impact of Chronic Migraine and Episodic Migraine. J Occup Environ Med 52: 8–14.
- Stovner LJ, Hagen K, Jensen R, Katsarava Z, Lipton RB, Scher AI, et al (2007) The global burden of headache: A documentation of headache prevalence and disability worldwide. Cephalalgia 27: 193–210.
- Stovner LJ, Zwart J-A, Hagen K, Terwindt G, Pascual J (2006) Epidemiology of headache in Europe. Eur J Neurol 13: 333–45.
- Suzuki R, Rygh LJ, Dickenson AH (2004) Bad news from the brain: Descending 5-HT pathways that control spinal pain processing. Trends in Pharmacological Sciences 25(12): 613–617.
- Tietjen GE, Peterlin BL, Brandes JL, Hafeez F, Hutchinson S,Martin VT, et al (2007) Depression and anxiety: effect on the migraine-obesity relationship. Headache 47: 866–75.

- Ulfberg J, Carter N, Talback M, Edling C (1996) Headache, snoring and sleep apnoea. J Neurol 243: 621–625.
- Ulrich V, Gervil M, Fenger K, Olesen J, Russell MB (1999) The prevalence and characteristics of migraine in twins from the general population. Headache 39(3): 173–80.
- Urban MO, Gebhart GF (1999) Central mechanisms in pain. Medical Clinics of North America 83(3): 585–596.
- Valfrè W, Rainero I, Bergui M, Pinessi L (2008) Voxelbased morphometry reveals gray matter abnormalities in migraine. Headache 48: 109–117.
- Vargas BB, Dodick DW (2009) The face of chronic migraine: epidemiology,demographics, and treatment strategies. Neurol Clin 27: 467–79.
- Vuković-Cvetković V, Bašić Kes V, Šerić V, Vargek Solter V, Demarin V, Jančuljak D, et al (2012) Evidence Based Guidelines for Treatment of Primary Headaches–2012 Update. Acta Clinica Croatica 51(3): 323–377.
- Vuković-Cvetković V, Plavec D, Lovrenčić-Huzjan A (2013) Prevalence of Chronic Headache in Croatia. BioMed Research International 2013: 837613. doi: 10.1155/2013/837613.
- Wang SJ, Fuh JL, Lu SR, Juang KD (2007) Outcomes and predictors of chronic daily headache in adolescents: a 2-year longitudinal study. Neurology 68: 591–596.
- Wang SJ, Fuh JL, Lu SR,Liu CY,Hsu LC,Wang PN, et al (2000) Chronic daily headache in Chinese elderly: Prevalence, risk factors, and biannual follow-up. Neurology 54: 314–319.
- Weatherall MW (2015) The diagnosis and treatment of chronic migraine. Ther Adv Chronic Dis 6(3): 115-23. doi: 10.1177/2040622315579627.
- Welch KMA, Nagesh V, Aurora SK, Gelman N (2001) Periaqueductal gray matter dysfunction in migraine: Cause or the burden of illness?. Headache 41: 629–637.
- Wilkinson SM, Becker WJ, Heine JA (2001) Opiate use to control bowel motility may induce chronic daily headache in patients with migraine. Headache 41(3): 303–9 .

- World Health Organization and Lifting The Burden (2011) Atlas of Headache Disorders and Resources in the World 2011. Geneva: WHO.
- Yang CP, Chang MH, Liu PE, Li TC, Hsieh CL, Hwang KL, et al (2011) Acupuncture versus topiramate in chronic migraine prophylaxis: A randomized clinical trial. Cephalalgia 31: 1510–1521.
- Yunus MB (2008) Central sensitivity syndromes: A new paradigm and group nosology for fibromyalgia and overlapping conditions, and the related issue of disease versus illness. Seminars in Arthritis & Rheumatism 37(6): 339–352.
- Yurekli VA, Akhan G, Kutluhan S, Uzar E, Koyuncuoglu HR, Gultekin F (2008) The effect of sodium valproate on chronic daily headache and its subgroups. J Headache Pain 9: 37–41.
- Zwart JA, Dyb G, Hagen K, Ødegård KJ, Dahl AA, Bovim G, et al (2003) Depression and anxiety disorders associated with headache frequency. The Nord-Trondelag Health Study. European Journal of Neurology 10: 147–152.
- Zwart JA, Dyb G, Hagen K, Svebak S, Holmen J (2003a) Analgesic use: a predictor of chronic pain and medication overuse headache: the Head-HUNT Study. Neurology 61(2): 160–4.
- Zwart JA, Dyb G, Hagen K, Svebak S, Stovner LJ,Holmen J (2004) Analgesic overuse among subjects with headache, neck, and low-back pain. Neurology 62: 1540–4.

16. Životopis

Rođena sam 30. listopada 1991. godine u Varaždinu gdje sam pohađala osnovnu školu i opću gimnaziju.

2010. godine upisujem Medicinski fakultet u Zagrebu. Niz godina aktivna sam članica udruge CroMSIC (Međunarodna udruga studenata medicine Hrvatske) unutar koje sam bila uključena u niz različitih projekata i radionica (primjerice, Dan dijabetesa, radionica šivanja). Također, tijekom 5. i 6. godine studiranja Niz godina aktivna sam članica Kardio sekcije, studentske sekcije za kardiologiju u sklopu koje sam sudjelovala u raznim aktivnostima, između ostalog u više radionica u Hrvatskoj kući srca te Kardio-danu (dvodnevna edukacija o EKG-u, UZV, kirurškom šivanju i prvoj pomoći). U svibnju 2015. g. sudjelovala sam na dvodnevnoj radionici hitnog zbrinjavanja u organizaciji StEPP-a (Studentska ekipa prve pomoći). Prisustvovala sam u siječnju 2016. g. na predavanju Neuroznanost i umjetnost u organizaciji CEPAMET-a (Centar za palijativnu medicinu, medicinsku etiku i komunikacijske vještine) i Studentske sekcije za neuroznanost Medicinskog fakulteta u Zagrebu.

Tijekom ljeta 2010. godine (1. – 13. 8.) sudjelovala sam na projektu Europa za mlade (kamp za mlade) u Waldmünchenu u Njemačkoj na različitim tematskim radionicama na engleskom jeziku.

Tijekom ljeta 2012. godine (28. 7. – 11. 8.) sudjelovala sam na Europskim susretima mladih (European Youth Weeks) pod nazivom „Keep going, Europe?!" u sklopu europskog programa „Youth in Action", na engleskom jeziku.

Tijekom srednjoškolskog obrazovanja pohađala sam radionicu crtanja na Pučkom otvorenom učilištu u Varaždinu te se od mlađih dana bavim sportom. Tijekom studija postala sam članica planinarskog društva Sv. Patrik iz Samobora i trkačkog kluba u sklopu kojeg sam sudjelovala na različitim utrkama, uključujući Wings for life u Zadru (humanitarna utrka kojom se skupljaju novci za istraživanja leđne moždine i koja se održava diljem svijeta).