

# Terapijske mogućnosti kod cluster glavobolje

---

**Knežić, Veronika**

**Master's thesis / Diplomski rad**

**2022**

*Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj:* **University of Zagreb, Faculty of Pharmacy and Biochemistry / Sveučilište u Zagrebu, Farmaceutsko-biokemijski fakultet**

*Permanent link / Trajna poveznica:* <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:163:745149>

*Rights / Prava:* [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

*Download date / Datum preuzimanja:* **2024-09-07**



*Repository / Repozitorij:*

[Repository of Faculty of Pharmacy and Biochemistry University of Zagreb](#)



**Veronika Knežić**

# **Terapijske mogućnosti kod cluster glavobolje**

## **DIPLOMSKI RAD**

Predan Sveučilištu u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskom fakultetu

Zagreb, 2022.

Ovaj diplomski rad je prijavljen na Sveučilištu u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta i izrađen na Zavodu za farmakologiju na kolegiju Farmakologija pod stručnim vodstvom prof. dr. sc. Lidije Bach-Rojecky.

*Zahvaljujem se dr. sc. Lidiji Bach-Rojecky na mentorstvu, prenesenom znanju, ukazanom povjerenju, pruženoj pomoći i savjetima tijekom pisanja ovog rada.*

*Veliko hvala mojoj obitelji i Filipu na bezuvjetnoj podršci, razumijevanju i ohrabrivanju kroz sve godine studiranja. Hvala mojim dragim prijateljicama za sve vesele trenutke koji su uvelike uljepšali razdoblje studiranja.*

## SADRŽAJ

<b>1. UVOD</b> .....	<b>1</b>
<b>1.1. DEFINICIJA</b> .....	<b>1</b>
<b>1.2. EPIDEMIOLOGIJA</b> .....	<b>2</b>
<b>1.3. KLINIČKA SLIKA</b> .....	<b>3</b>
<b>1.4. DIJAGNOZA</b> .....	<b>4</b>
<b>1.5. PATOFIZIOLOGIJA</b> .....	<b>6</b>
1.5.1. Trigeminovaskularni sustav.....	6
1.5.2. Trigeminalno-autonomni refleksi.....	6
1.5.3. Hipotalamus.....	7
1.5.4. Neuropeptidi.....	9
<b>2. OBRAZLOŽENJE TEME</b> .....	<b>11</b>
<b>3. MATERIJALI I METODE</b> .....	<b>12</b>
<b>4. REZULTATI I RASPRAVA</b> .....	<b>13</b>
<b>4.1. AKUTNO LIJEČENJE CLUSTER GLAVOBOLJE</b> .....	<b>13</b>
4.1.1. Kisik.....	13
4.1.2. Triptani.....	15
4.1.3. Ergot alkaloidi.....	18
4.1.4. Lidokain.....	19
4.1.5. Somatostatin i oktreotid.....	20
<b>4.2. PROFILAKTIČKO LIJEČENJE CLUSTER GLAVOBOLJE</b> .....	<b>21</b>
4.2.1. Verapamil.....	21
4.2.2. Litij.....	23
4.2.3. Valproat.....	24
4.2.4. Topiramet.....	25
4.2.5. Metisergid.....	26
4.2.6. Frovatriptan.....	26
4.2.7. Melatonin.....	27
4.2.8. Baklofen.....	28
4.2.9. Kapsaicin.....	28
4.2.10. Botulinum toksin.....	29
<b>4.3. OSTALI LIJEKOWI U LIJEČENJU CLUSTER GLAVOBOLJE</b> .....	<b>31</b>
4.3.1. Kortikosteroidi.....	31
<b>4.4. MONOKLONSKA PROTUTIJELA</b> .....	<b>33</b>
4.4.1. Galkanezumab.....	33
4.4.2. Fremanezumab.....	34
<b>4.5. NEUROSTIMULACIJSKE TEHNIKE</b> .....	<b>35</b>
4.5.1. Neinvazivna stimulacija živca vagusa.....	35
4.5.2. Duboka mozgovna stimulacija.....	35
4.5.3. Stimulacija sfenopalatinskog ganglija.....	36
4.5.4. Invazivna stimulacija okcipitalnog živca.....	37
<b>4.6. ULOGA FARMACEUTA KOD CLUSTER GLAVOBOLJE</b> .....	<b>38</b>
<b>5. ZAKLJUČAK</b> .....	<b>40</b>
<b>6. LITERATURA</b> .....	<b>41</b>
<b>7. SAŽETAK / SUMMARY</b> .....	<b>52</b>

**TEMELJNA DOKUMENTACIJSKA KARTICA / BASIC DOCUMENTATION CARD**

# 1. UVOD

## 1.1. DEFINICIJA

Cluster glavobolja ubraja se u trigeminalne autonomne cefalgije (TAC) zajedno s paroskizmalnom hemikranijom, tzv. SUNA/SUNCT sindromom (iznenadni unilateralni neuralgiformni napadaji glavobolje s autonomnim simptomima) i kontinuiranom hemikranijom. Navedene glavobolje međusobno se razlikuju prema kliničkoj slici, lokalizaciji, trajanju i učestalosti boli te načinu liječenja (Jančuljak, 2019).

Zajednička karakteristika im je jednostrana, jaka bol u području oka, čela i sljepoočnice koja je popraćena istostranim autonomnim simptomima kao što su konjunktivalna injekcija (engl. *conjunctival injection*; oko koje je crveno zbog pojačanog dotoka krvi i proširenja malih krvnih žila), lakrimacija, crvenilo i znojenje lica, edem vjeđa, mioza i ptoza (Brinar i sur., 2019).

Trigeminalne autonomne cefalgije mogu biti povezane s noćnim napadajima i mogu biti potaknute alkoholom. SUNCT sindrom je jedini koji uz cluster glavobolju prevladava kod muškaraca, ali u usporedbi s cluster glavoboljom ima veću učestalost i kraće trajanje pojedinačnih napadaja te ima tendenciju smanjenja trajanja napadaja s povećanjem učestalosti napadaja (Halker i sur., 2010).

Dijagnoza cluster glavobolje se postavlja prema kliničkim znakovima i simptomima, a naziv je dobila zbog pojave napadaja u nakupinama (tzv. klasterima) između kojih nastupaju razdoblja remisije. Ranije je imala i druge nazive: autonomička faciocefalgija, eritroprosalgija, histaminska glavobolja, a prema autoru Hortonu nosi eponim Hortonova glavobolja (Jančuljak, 2019).

Glavni cilj terapije je prekinuti napadaje koji su u tijeku i spriječiti buduće napadaje. Iako je došlo do napretka u dijagnostici i terapiji cluster glavobolje, značajan broj bolesnika s cluster glavoboljom dobije pogrešnu dijagnozu ili se kasni s postavljanjem točne dijagnoze što onemogućava pravovremeni početak adekvatne abortivne i preventivne terapije (Ljubisavljević i Trajkovic, 2019).

## 1.2. EPIDEMIOLOGIJA

U meta analizi koja je uključivala 16 znanstvenih studija pokazalo se da prevalencija cluster glavobolje iznosi 124 na 100 000, odnosno 0,12% za odrasle osobe svih dobi uključujući oba spola. Jednogodišnja prevalencija je niža i iznosila je 53 na 100 000, odnosno 0,05%. Omjer muškaraca naspram žena iznosio je 4,3:1, dok je omjer epizodične naspram kronične cluster glavobolje iznosio 6:1 (Fischera i sur., 2008).

Prvi napadaj boli cluster glavobolje se javlja u dobi između 10 i 68 godina, s pikom između 20. i 29. godine kod oba spola. Cluster glavobolja se pojavi prije 50. godine kod 83,3% žena i 91,3 % muškaraca. Epizodična cluster glavobolja se najčešće javlja između 20. i 29. godine kod muškaraca i žena. Kod žena se ponovno pojačano javlja između 50. i 59. godine. Kronična cluster glavobolja se najčešće javlja između 20. i 39. godine. Prosječna dob muškaraca pri pojavi bolesti se ne razlikuje kod epizodične i kronične cluster glavobolje, dok je kod žena prosječna dob pri pojavi bolesti značajno viša kod kronične nego epizodične cluster glavobolje (Ekbom i sur., 2002).

Studije koje su provedene na blizancima i obiteljima istaknule su važnost genetskih faktora kod cluster glavobolje. Pojedinci čiji su srodnici iz prvog i drugog koljena imali cluster glavobolju su u povećanom riziku u odnosu na opću populaciju (May i sur., 2018). Ostali faktori rizika koji također povećavaju mogućnost nastanka cluster glavobolje su konzumacija alkohola, pušenje i muški spol. Važan faktor rizika je i trauma glave (Elbadawi i sur., 2021.)

Posttraumatska glavobolja (engl. *post-traumatic headache*, PTH) definirana je kao glavobolja koja se razvije unutar 7 dana od traume glave. Češće je povezana s blagom nego teškom ozljedom glave. Povezanost traume glave i cluster glavobolje nije potpuno razjašnjena. Prema Lambriu i Matharu postoje tri hipoteze koje objašnjavaju vezu između cluster glavobolje i ozljede glave. Prvo, cluster glavobolja može se pojaviti kao izravna posljedica traume glave; drugo, trauma glave može samo povećati rizik za razvoj cluster glavobolje; i zadnje, osobine ličnosti povezane s cluster glavoboljom mogu predisponirati traumu glave (Grangeon i sur., 2020).

### 1.3. KLINIČKA SLIKA

Cluster glavobolja je najbolnija primarna glavobolja koju karakterizira jednostrana, snažna, svrdlajuća ili trgajuća bol u području oka i čela, a u rjeđim slučajevima bol može zahvatiti uho, vrat i zatiljak ili donju polovicu lica. Bol je praćena crvenilom oka, suženjem, osjećajem punoće u nosu i rinorejom. Kod bolesnika mogu nastati trajne promjene na onoj strani na kojoj se javlja bol poput suženja zjenice i spuštene vjeđe (Brinar i sur., 2019).

Kod cluster glavobolje napadaji se javljaju u nakupinama (tzv. klasterima) koji traju nekoliko tjedana ili mjeseci tijekom kojih se napadaji javljaju između jednom svaki drugi dan do osam puta dnevno (Chema i Matharu, 2021). Napadaj boli traje 15 do 180 minuta te se često javlja noću zbog čega bolesnike budi iz sna (Brinar i sur., 2019).

Cluster glavobolja dijeli se na epizodičnu i kroničnu ovisno o trajanju remisije između napadaja (Wei i sur., 2019). Za pacijente se kaže da imaju epizodičnu cluster glavobolju ako su cluster periodi s napadajima odvojeni razdobljima remisije bez boli od najmanje 3 mjeseca, a kroničnu cluster glavobolju imaju ukoliko se napadaji javljaju godinu dana ili dulje bez remisije ili remisije traju manje od 3 mjeseca. Otrprilike 85 % pacijenata ima epizodičnu cluster glavobolju (Chema i Matharu, 2021).

Cluster glavobolja karakterizirana je pojavom u cirkannualnim i cirkadijanim ciklusima (Brinar i sur., 2019). Zbog cirkannualne periodičnosti cluster periodi se predvidljivo pojavljuju tijekom određenog doba godine, a zbog cirkadijane periodičnosti napadaji se tijekom cluster perioda predvidljivo pojavljuju u određeno doba dana, često noću (Chema i Matharu, 2021).

Cluster glavobolja se često opisuje kao najbolnije stanje koje čovjek može doživjeti. Kod žena s cluster glavoboljom bol je često opisana kao jača od boli tijekom poroda. Od svih glavobolja do najvećeg stupnja onesposobljenja dovodi upravo cluster glavobolja. Nakon pojave cluster glavobolje obično se razvijaju depresija i anksioznost. Pacijenti s cluster glavoboljom imaju 5,6 puta veću vjerojatnost od razvoja depresivnog stanja, a kod 55 % oboljelih se javljaju suicidalne ideje. Na sreću, unatoč jačini boli, cluster glavobolja nije opasna po život i morfološki ne oštećuje mozak (Chema i Matharu, 2021).

## 1.4. DIJAGNOZA

Važno je razlikovati cluster glavobolju od ostalih trigeminalnih autonomnih cefalgija (TAC) zbog različitog odgovora na terapiju. Pacijenti s paroksizmalnom hemikranijom odgovaraju na terapiju indometacinom, dok pacijenti sa SUNCT sindromom nemaju nikakve koristi od indometacina niti od lijekova koji se koriste za liječenje cluster glavobolje (Halker i sur., 2010).

Migrena se može manifestirati ponavljajućom jednostranom glavoboljom s povremeno prisutnim jednostranim autonomnim simptomima, posebice tijekom teških napadaja. Međutim, napadaji cluster glavobolje javljaju se periodično i kratkotrajni su za razliku od napadaja migrene koji mogu trajati od 4 do 72 sata. Cluster napadaji su gotovo uvijek jednostrani, često se javljaju noću, mogu se pojaviti i nekoliko puta tijekom dana i obično nisu povezani s aurom, mučninom i povraćanjem (Halker i sur., 2010).

Trigeminalna neuralgija i cluster glavobolja razlikuju se prema nekoliko kliničkih značajki. Cluster glavobolja je dominantno prisutna kod muškaraca, a trigeminalna neuralgija kod žena. Pacijenti s cluster glavoboljom prvi napadaj najčešće dožive prije 25. godine, dok pacijenti s trigeminalnom neuralgijom između 50. i 70. godine. Bol kod cluster glavobolje je jednostrana i traje 15 do 180 minuta, dok kod trigeminalne neuralgije bol traje samo nekoliko sekundi i ograničena je na područje maksilarne i mandibularne grane trigeminalnog živca (Rozen, 2001).

Neki pacijenti zadovoljavaju dijagnostičke kriterije i za cluster glavobolju i za trigeminalnu neuralgiju što se ponekad naziva cluster-tic sindrom (CTS). Takvi pacijenti bi trebali dobiti obje dijagnoze te se oba stanja moraju liječiti (<https://ichd-3.org/>).

Ostali poremećaji koji u odgovarajućem kontekstu mogu sličiti na cluster glavobolju su disekcija kranio-cervikalnih (karotidnih i vertebralnih) arterija, sinusitis, glaukom zatvorenog kuta, intrakranijalna aneurizma, demijelinizacija središnjeg živčanog sustava, tumori ili arteriovenske malformacije, pa čak i meningeom i infarkt. U anamnezi tih stanja nedostaje tipična periodičnost faza napadaja i faza remisije te nema odgovora na konvencionalne lijekove koji se koriste za liječenje cluster glavobolje (Halker i sur., 2010).

Kod cluster glavobolje napadaji se javljaju u serijama, odnosno tzv. cluster periodima koji traju tjednima ili mjesecima, a odvojeni su razdobljima remisije koja obično traju mjesecima ili godinama. Kod epizodične cluster glavobolje cluster periodi najčešće traju između dva tjedna i tri mjeseca. Oko 15 % pacijenata ima kroničnu cluster glavobolju bez razdoblja remisije. Tijekom cluster perioda u epizodičnoj cluster glavobolji i u bilo kojem



trenutku kod kronične cluster glavobolje napadaji se javljaju redovito i mogu biti izazvani alkoholom, histaminom ili nitroglicerinom (<https://ichd-3.org/>).

Dijagnostički kriteriji za cluster glavobolju prema međunarodnoj klasifikaciji glavobolja (The International Classification of Headache Disorders, ICHD) su:

- A. Barem 5 napadaja koji zadovoljavaju kriterije B-D.
- B. Jaka ili vrlo jaka jednostrana orbitalna, supraorbitalna i/ili temporalna bol koja traje od 15 do 180 min (kada nije liječena).
- C. Jedno ili oboje od sljedećeg:
  - 1. Barem jedan od sljedećih simptoma ili znakova na strani boli:
    - a) konjunktivalna injekcija i/ili lakrimacija
    - b) kongestija nosne sluznice i/ili rinoreja
    - c) edem vjeđa
    - d) znojenje u području čela i lica
    - e) mioza i/ili ptoza
  - 2. Osjećaj nemira i agitacije.
- D. Javlja se s učestalošću između jednom u dva dana i osam puta dnevno.
- E. Ne može se postaviti dijagnoza druge glavobolje po ICHD-3 kriterijima.

Dijagnostički kriteriji za epizodičnu cluster glavobolju:

- A. Napadaji moraju zadovoljavati kriterije za cluster glavobolju i moraju se pojavljivati u cluster periodima.
- B. Najmanje dva cluster-perioda koji traju od sedam dana do godine dana (kada nisu liječeni) i razdvojeni su remisijskim razdobljem bez boli od najmanje 3 mjeseca.

Dijagnostički kriteriji za kroničnu cluster glavobolju:

- A. Napadaji moraju zadovoljavati kriterije za cluster glavobolju.
- B. Traje najmanje godinu dana bez remisijskih razdoblja ili s remisijskim razdobljima koja su kraća od 3 mjeseca.

## 1.5. PATOFIZIOLOGIJA

Mehanizam cluster glavobolje nije u potpunosti objašnjen. Smatra se da su uključena tri sustava: trigeminovaskularni sustav, autonomni sustav i hipotalamus. Dokaz da su ovi sustavi uključeni je neuromodulacija sva tri sustava kao obećavajuća opcija liječenja cluster glavobolje: stimulacija okcipitalnog živca (trigeminovaskularni sustav), stimulacija sfenopalatinskog ganglija (autonomni sustav) i duboka stimulacija hipotalamusa (Schindler i Burish, 2022).

### 1.5.1. Trigeminovaskularni sustav

Trigeminalni živac V je peti najveći kranijalni živac koji prenosi somatosenzorni osjet iz područja lica i glave. Sastoji se od perifernih i centralnih vlakana primarnih pseudounipolarnih trigeminalnih neurona čija se tijela nalaze u trigeminalnom gangliju (TG). Trigeminalni ganglij napuštaju tri senzorne grane trigeminalnog živca: oftalmička grana (V1), maksilarna grana (V2) i mandibularna grana (V3) (Filipović, 2016).

Neuroni trigeminalnog ganglija također tvore sinapse i u središnjem živčanom sustavu u trigeminocervikalnom kompleksu (TCC) kojeg čini trigeminalna jezgra (*trigeminal nucleus caudalis*, TNC) u moždanom deblu koja se kaudalno nastavlja u dorzalni rog cervikalne spinalne moždine (C1 i C2) (Wei i Goadsby, 2021).

Pleksus nociceptivnih nemijeliziranih C vlakana i mijeliziranih A $\delta$  vlakana potječe iz trigeminalnog ganglija i inervira pijalne, arahnoidne i duralne krvne žile. Inervacija velikih cerebralnih krvnih žila, pijalnih žila, velikih venskih sinusa i dure mater uglavnom potječe iz oftalmičkog ogranka trigeminalnog živca, a u manjoj mjeri intrakranijalne strukture inerviraju i maksilarni i mandibularni ogranak trigeminalnog živca (Wei i Goadsby, 2021).

### 1.5.2. Trigeminalno-autonomni refleksi

Kranijalni autonomni sustav kod cluster glavobolje uključuje hiperaktivnost parasimpatikusa (lakrimacija i konjunktivalna injekcija) i smanjenu aktivnost simpatikusa (mioza i ptoza) (Schindler i Burish, 2022).

Trigeminalni živac je preko gornje salivatorne jezgre (*superior salivatory nucleus*, SSN) povezan s parasimpatičkim sustavom putem facijalnog živca. Stanična tijela parasimpatičkih neurona nalaze se unutar gornje salivatorne jezgre. Parasimpatička živčana vlakna prolaze kroz sfenopalatinski ganglij (*sphenopalatine ganglion*, SPG) na putu do periferije gdje induciraju autonomne simptome kao što su lakrimacija, rinoreja i konjunktivalna injekcija te kranijalna i

ekstrakranijalna vazodilatacija. Aktivacija parasimpatičkog sustava preko trigeminalnog živca uključuje trigeminalno-autonomni refleks. Sposobnost trigeminalnog živca da pokrene ovaj refleks ograničena je na njegov oftalmički ogranak, barem što se tiče intrakranijalnog vazodilacijskog odgovora. Nakon aktivacije trigeminalno-autonomnog refleksa, parasimpatički neuroni otpuštaju neuropeptide, kao što su vazoaktivni intestinalni peptid (VIP) i polipeptid koji aktivira pituitarnu adenilat ciklazu (engl. *pituitary adenylate cyclase activating peptide-38*, PACAP-38) (Hoffmann i May, 2018).

Dokazi o važnosti gornje salivatorne jezgre potječu iz podataka bazičnih istraživanja u kojima je utvrđeno da primjena kisika ostvaruje antinociceptivne učinke putem modulacije gornje salivatorne jezgre. Dokaz o važnosti sfenopalatinskog ganglija potječe iz kliničkih studija u kojima niskofrekventna stimulacija sfenopalatinskog ganglija izaziva napadaje, dok visokofrekventna stimulacija inhibira napadaje u bolesnika s cluster glavoboljom. Uloga simpatikusa u cluster glavobolji nije u potpunosti shvaćena (Schindler i Burish, 2022).

### **1.5.3. Hipotalamus**

Iako je hipotalamus mala moždana struktura i čini samo 0,5 % ukupnog volumena mozga, ima ključnu ulogu u ljudskom organizmu jer je uključen u regulaciju različitih važnih bioloških sustava (hormoni, autonomni živčani sustav, temperatura, emocije, uzbuđenje, kardiovaskularni sustav, apetit i tjelesna težina, ciklusi spavanja) (Holle i Obermann, 2011).

Hipotalamus se često naziva „biološkim satom“ jer je uključen u nekoliko cirkadijanih obrazaca kao što su ciklus spavanja i budnosti, regulacija tjelesne temperature i hormonska regulacija. Glavna anatomska struktura za kronobiološku regulaciju je suprahijazmatska jezgra (engl. *hypothalamic suprachiasmatic nucleus*, SCN) (Holle i Obermann, 2011). Na SCN utječu promjene u duljini dana (fotoperiodizam), što je povezano s periodima u kojima pacijenti s cluster glavoboljom imaju napadaje. Volumen SCN-a varira s godišnjim dobom i dvostruko je veći u jesen nego ljeti. Ukupni broj stanica dostiže vrhunac oko proljetnog i jesenskog ekvinočija u umjerenom pojasu (Wei i Goadsby, 2021). Više od polovice pacijenata s cluster glavoboljom navodi da njihovi napadaji imaju godišnji ritam. Prvi vrhunac napadaja je u proljeće (ožujak-travanj), a drugi vrhunac u jesen (rujan-listopad) (Naber i sur., 2019).

Približno 80 % pacijenata navodi da njihovi napadaji imaju dnevni ritam. Oko 75 % napadaja događa se između 21 sata navečer i 10 sati ujutro, s pikom u 2 sata ujutro. Iako se spavanje noću navodi kao najčešći okidač za napadaj cluster glavobolje, jedna trećina pacijenta navodi da im i drijemanje tijekom dana izaziva napadaj. Većina napadaja cluster glavobolje se

javlja unutar 90 minuta od usnivanja. Mnogi pacijenti navode kako se boje odlaska u krevet i aktivno odgađaju usnivanje i/ili koriste dobrovoljnu deprivaciju sna. Pacijenti s cluster glavoboljom obično imaju lošu kvalitetu sna, čak i tijekom razdoblja remisije (Naber i sur., 2019).

Hormonalne promjene primijećene su kod pacijenata s cluster glavoboljom i uključuju promjene u razinama hormona rasta, prolaktina, kortizola, folikostimulirajućeg hormona (FSH), luteinizirajućeg hormona (LH), testosterona i melatonina. Svjetlost inhibira oslobađanje melatonina preko SCN-a te su razine melatonina sinkronizirane ciklusom svjetlo-tama i dostižu vrhunac noću. Tijekom razdoblja napadaja kod pacijenata s cluster glavoboljom smanjene su razine melatonina noću te se normaliziraju tijekom razdoblja remisije. Zabilježeno je da suplementi melatonina smanjuju učestalost napadaja kod pacijenata s epizodičnom cluster glavoboljom. Osim toga, koncentracije kortizola su povišene tijekom razdoblja napadaja cluster glavobolje. Vrhunac u razini prolaktina noću se često podudara s napadajima cluster glavobolje dok su tijekom razdoblja remisije razine prolaktina niske. Tijekom razdoblja napadaja često su niže razine testosterona, što može biti posljedica poremećenog REM spavanja i/ili povišenih razina kortizola (Naber i sur., 2019).

Sve veći broj studija oslikavanja mozga pokazao je uključenost hipotalamusa u cluster glavobolju. Oslikavanje mozga (engl. *neuroimaging*) pokazalo je abnormalan i disfunkcionalan stražnji dio hipotalamusa kod cluster glavobolje. Studija pozitronske emisijske tomografije (engl. *positron emission tomography*, PET) provedena je za vizualizaciju regionalnog cerebralnog protoka krvi u bolesnika s cluster glavoboljom u razdobljima napadaja i u razdobljima remisije te je pokazala značajnu aktivaciju sive tvari stražnjeg hipotalamusa, ali samo u razdobljima napadaja. Voxel-ova morfometrijska studija magnetske rezonancije (MR) otkrila je značajno povećanu gustoću i volumen sive tvari u donjem stražnjem hipotalamusu kod bolesnika s cluster glavoboljom u odnosu na kontrolnu skupinu zdravih osoba. Studija protonske magnetno-rezonante (MR) spektroskopije mjerila je omjer N-acetilaspartat/ kreatinin (NAA/Cr) u bolesnika s cluster glavoboljom u razdobljima napadaja i u razdobljima remisije u usporedbi s zdravim osobama i pacijentima s migrenom te je utvrđen niži omjer NAA/Cr u hipotalamusu kod svih bolesnika s cluster glavoboljom, bez razlika između epizodične i kronične cluster glavobolje (Ljubisavljevic i Trajkovic, 2018).

Prekliničke studije su pokazale da neuropeptidi (oreksini i somatostatin) u stražnjem hipotalamusu te neurotransmitor GABA i 5-HT receptori u paraventricularnim hipotalamičkim regijama moduliraju nocicepciju, a u randomiziranom dvostruko slijepom, placebo kontroliranom ispitivanju somatostatinskog analoga oktreotida 52 % pacijenata prijavilo je

olakšanje akutne glavobolje unutar 30 minuta u usporedbi s 36 % u placebo skupini (Wei i Goadsby, 2021).

Hipotalamus je povezan s trigeminovaskularnim sustavom i autonomnim sustavom budući da pretkliničke studije pokazuju izravne veze s trigeminalnom jezgrom i gornjom salivatornom jezgrom (Schindler i Burish, 2022).

#### 1.5.4. Neuropeptidi

Aktivacija trigeminovaskularnog sustava i trigeminalno-autonomnog refleksa dovodi do oslobađanja specifičnih neuropeptida. Pretkliničke studije pokazale su da neuropeptidi imaju važnu ulogu u patofiziologiji cluster glavobolje te su zajedno sa svojim receptorima potencijalne mete za lijekove (Wei i Goadsby, 2021).

Koncentracije CGRP-a i PACAP-38 u krvi se povećavaju tijekom napadaja cluster glavobolje. Štoviše, infuzije i CGRP-a i PACAP-38 pokreću napadaje kod bolesnika s cluster glavoboljom (Schindler i Burish, 2022).

#### CGRP

Peptid povezan s kalcitoninskim genom (engl. *calcitonin gene-related peptide*, CGRP) je potentan vazodilatator koji se nalazi i u perifernom i u središnjem živčanom sustavu. Kod ljudi CGRP postoji u 2 izoforme:  $\alpha$ -CGRP i  $\beta$ -CGRP (Belin i sur., 2020).

Receptor za CGRP se sastoji od receptora sličnog kalcitoninu (engl. *calcitonin receptor-like receptor*, CLR), receptora spregnutog s G proteinom sa 7 transmembranskih domena te proteina koji modificira aktivnost receptora (engl. *receptor activity-modifying protein 1*, RAMP-1). Aktivacija receptora dovodi do povećanja unutarstaničnih koncentracija cikličkog adenzin monofosfata (cAMP), čime se aktivira protein kinaza A (PKA), što rezultira višestrukom fosforilacijom nizvodnih ciljeva (Giani i sur., 2019).

Kod bolesnika s cluster glavoboljom povišene su razine CGRP-a u plazmi tijekom spontanijih cluster napadaja i izazvanih napadaja, a razine se normaliziraju nakon liječenja i završetka napadaja. Infuzija CGRP-a može izazvati napadaje kod pacijenata s kroničnom cluster glavoboljom koji su imali česte napadaje u prethodnim tjednima i kod pacijenata s epizodičnom cluster glavoboljom koji su trenutno u cluster periodu (engl. *bouts*) (Wei i Goadsby, 2021).

Osim kod cluster glavobolje, povećane razine CGRP-a su zabilježene i tijekom napadaja migrene te tijekom lezije trigeminalnog ganglija. Stoga, iako je trigeminalni živac uključen u

cluster glavobolju, sama njegova aktivacija ne može objasniti poremećaj te su vjerojatno uključeni i drugi čimbenici (May i sur., 2018).

### **PACAP-38**

Peptid koji aktivira pituitarnu adenilat ciklazu je neuropeptid od 38 aminokiselina koji se nalazi u sfenopalatinskom gangliju (SPG), ušnom gangliju (OG) i trigeminalnom gangliju (TG). Član je obitelji peptida sekretin-glukagon i strukturno je vrlo sličan vazoaktivnom intestinalnom peptidu (VIP) (Wei i Goadsby, 2021).

Identificirana su tri receptora spregnuta s G proteinom preko kojih PACAP-38 i VIP ostvaruju djelovanje: VPAC1, VPAC2 i PAC1. Aktivacija tih receptora dovodi do povećanja cAMP. PACAP-38 i VIP imaju jednak afinitet za VPAC1 i VPAC2 receptore, dok se PACAP-38 veže 1000 puta većim afinitetom od VIP-a na PAC1 receptor. VPAC1 i VPAC2 receptori su odgovorni za vazodilataciju i degranulaciju mastocita, dok PAC1 receptor prenosi bolne podražaje na razini leđne moždine i posreduje odgođeni odgovor na bol (Vollesen i Ashina, 2017).

Razine PACAP-38 u plazmi su niže u razdobljima remisije jer se smatra da se PACAP-38 iscrpi za vrijeme razdoblja napadaja. Pokazalo se da PACAP može modulirati sintezu melatonina te da ima utjecaj na cirkadijani i cirkannualni ritam kod životinja, uključujući i sisavce (Tuka i sur., 2016).

U studiji koja je istraživala imaju li PACAP i VIP učinak na otpuštanje CGRP-a pokazalo se da primjena PACAP-38 u rastućim koncentracijama uzrokuje oslobađanje CGRP-a ovisno o koncentraciji u kaudalnoj trigeminalnoj jezgri (engl. *trigeminal nucleus caudalis*, TNC), ali ne i u trigeminalnom gangliju (TG). VIP je bio bez učinka na otpuštanje CGRP-a u obje regije (Jansen-Olesen i sur., 2014).

PAC1 receptor potencijalna je meta djelovanja lijekova s obzirom da ima važnu ulogu u patofiziologiji i migrene i cluster glavobolje. Postoje tri moguće opcije za blokiranje signalizacije PACAP-a: antagonizam PAC1 receptora malim molekulama, antagonizam PAC1 receptora monoklonskim protutijelima te ciljanje PACAP-a monoklonskim protutijelima (Vollesen i Ashina, 2017).

## **2. OBRAZLOŽENJE TEME**

Cluster glavobolja izrazito je uznemirujuća zbog visokog intenziteta boli tijekom napadaja i značajno utječe na kvalitetu života oboljelih pacijenata. Za terapiju akutnog napadaja dostupni i odobreni su samo kisik, subkutani i intranazalni sumatriptan te zolmitriptan. Terapija kisikom i subkutanom sumatriptanom je vrlo skupa, a u mnogim zemljama cijena liječenja nije osigurana kroz zdravstvene sustave. Budući da ne postoji specifičan lijek za cluster glavobolju, postoji značajna potreba za razvojem novih brzodjelujućih lijekova za liječenje napadaja cluster glavobolje, a još veći izazov predstavlja njeno profilaktičko liječenje (Diener i May, 2022). Za sada se u profilaktičkoj terapiji koriste lijekovi iz drugih terapijskih skupina, poput verapamila i litija za koje postoji vrlo malo placebo kontroliranih ispitivanja s dokazima o učinkovitosti, uz loš profil podnošljivosti.

Cilj ovog diplomskog rada je dati pregled lijekova koji se koriste u liječenju i prevenciji napadaja cluster glavobolje kao i uvid u nove terapijske mogućnosti u liječenju, uključujući monoklonsko protutijelo za CGRP i neurostimulacijske tehnike. Proširenje dosadašnjih terapijskih opcija sigurnijim i učinkovitim lijekovima i ostalim metodama liječenja nužno je kako bi se povećala kvaliteta života i olakšalo svakodnevno funkcioniranje pacijenata s cluster glavoboljom. Također je važno educirati pacijenta o bolesti i pravilnoj primjeni lijekova, a upravo u tom segmentu farmaceuti imaju važnu ulogu. Poznavanje dostupnih terapijskih opcija preduvjet je za kvalitetno pružanje skrbi i postizanje željenih terapijskih ishoda.

### 3. MATERIJALI I METODE

Za potrebe izrade ovog teorijskog diplomskog rada korišteni su različiti preglednici znanstvene literature poput bibliografskih baza (PubMed, Cochrane, UpToDate), znanstvene i stručne knjige te su pregledavane mrežne stranice sa srodnom tematikom.

Većina ovog diplomskog rada se temelji na originalnim i preglednim znanstvenim radovima objavljenim u znanstvenim časopisima. Bibliografske baze podataka pregledavane su prema različitim kombinacijama ključnih riječi: *cluster headache*, *episodic cluster headache*, *chronic cluster headache*, *trigeminovascular system*, *hypothalamus*, *cluster headache treatment*, *acute treatment*, *preventative treatment*.



## 4. REZULTATI I RASPRAVA

### 4.1. AKUTNO LIJEČENJE CLUSTER GLAVOBOLJE

#### 4.1.1. Kisik

Idealno akutno liječenje cluster glavobolje trebalo bi biti brzo, lako dostupno, imati nizak profil nuspojava, bez ograničenja za maksimalnu dnevnu upotrebu i trebalo bi biti učinkovito kod većine bolesnika s cluster glavoboljom. Nijedna od trenutno dostupnih opcija za akutno liječenje ne ispunjava sve navedene kriterije. Međutim, pokazalo se da je kisik učinkovit, brzodjelujući, s niskim profilom nuspojava kod odraslih, bez ograničenja za maksimalnu dnevnu upotrebu i bez kontraindikacija (Petersen i sur., 2014).

Korištenje kisika za liječenje glavobolja prvi su opisali Alvaret i Mason 1940. godine koji su koristili masku za nos za isporuku kisika pri protoku 6 - 8 L/min. Horton je 1952. godine prvi puta upotrijebio kisik za liječenje cluster glavobolje, a 1955. godine je opisao uspješno liječenje cluster glavobolje na 1176 pacijenata. Godine 1981. Kudrow je objavio prvu sustavnu studiju o korištenju kisika za liječenje cluster glavobolje i otkrio da su kisik isporučen brzinom od 7 L/min tijekom 15 minuta i sublingvalna primjena ergotamina učinkoviti u liječenju napadaja cluster glavobolje. Kisik je zaustavio 7 od 10 napadaja u 82 % bolesnika, a ergotamin u 70 % bolesnika. Studija koju je Fogan objavio 1985. godine otkrila je da je korištenje kisika s protokom 6 L/min učinkovitije od korištenja sobnog zraka u smanjenju glavobolje. Studija je pokazala da je 56 % pacijenta koji su koristili kisik osjetili olakšanje u više od 80 % napadaja u usporedbi sa 7 % pacijenata koji su koristili sobni zrak. Cohen i sur. su 2009. godine objavili studiju koja je ispitala učinkovitost veće brzine protoka kisika od 12 L/min u akutnom liječenju cluster glavobolje koja se pokazala učinkovitijom u odnosu na placebo (Guo i sur., 2019).

Mehanizam djelovanja kisika proučavan je na životinjama. Stimulirana je gornja salivatorna jezgra (SSN) i dura mater kako bi se aktivirao trigeminovaskularni sustav i trigeminalno-autonomni refleksi. Mjereni su učinci 100 %-tnog kisika na aktivaciju trigeminalnog živca, protok krvi kroz suzne kanale, promjer duralne krvne žile i aktiviranje trigeminocervikalnog kompleksa (TCC). Liječenje 100 %-tnim kisikom inhibiralo je aktiviranje TCC-a, ali nije utjecao na aktivaciju trigeminalnog živca te na duralni i protok krvi koji opskrbljuje suzne žlijezde. Ova studija pokazuje da kisik djeluje na trigeminalno-autonomni refleksi, ali ne i na trigeminovaskularni sustav (Wei i Goadsby, 2021).

Normobarično liječenje kisikom (engl. *normobaric oxygen therapy*, NBOT) koristi se za liječenje akutnog napadaja u bolesnika s potvrđenom dijagnozom cluster glavobolje. Kisik treba početi primjenjivati ubrzo nakon nastupa napadaja, a primjenjuje se pomoću maske za lice, kontinuiranim protokom brzine od 6 do 12 L/min, sustavom koji onemogućuje ponovno udisanje izdahnutog zraka tijekom približno 15 minuta ([www.halmed.hr](http://www.halmed.hr)).

Kod hiperbaričnog liječenja kisikom se primjenjuje u posebno izrađenoj tlačnoj komori (barokomori) dizajniranoj za hiperbarično liječenje kisikom, u kojoj se može održavati tlak do tri puta viši od atmosferskog tlaka. Hiperbarično liječenjem kisikom može se provesti i uz pomoć čvrsto priljubljene maske za lice, kapuljače koja prekriva cijelu glavu ili putem trahealne cijevi ([www.halmed.hr](http://www.halmed.hr)). Hiperbarična terapija kisikom (engl. *hyperbaric oxygen therapy*, HBOT) je skupa i nepraktična za liječenje akutnog napadaja cluster glavobolje budući da se takva terapija provodi samo u bolnicama, ali se pokazala učinkovita za ublažavanje napadaja cluster glavobolje. Provedene su studije koje su istraživale upotrebu HBOT za preventivno liječenje cluster glavobolje koje nisu dale značajne rezultate u korist HBOT u prevenciji, dok se za akutno liječenje HBOT pokazao učinkovitim (Petersen i sur., 2014; Nijhuis i sur., 2016).

Napadaji cluster glavobolje su uspješno liječeni kisikom pomoću maske za lice koja onemogućava ponovno udisanje izdahnutog zraka. Provedeno je dvostruko-slijepo, randomizirano, unakrsno ispitivanje kako bi se usporedio učinak 100 %-tnog kisika pri različitim brzinama protoka za liječenje napadaja cluster glavobolje. U ispitivanje je uključeno 98 pacijenata, od čega je njih 56 koristilo obje brzine protoka kisika od 7 L/min i 12 L/min. Nema dokaza koji bi poduprli razlike u učinkovitosti kisika pri protoku od 12 L/min u usporedbi sa 7 L/min. Nisu zabilježene ozbiljne nuspojave niti u jednoj terapijskoj skupini te nije bilo značajne razlike u podnošljivosti (lagana vrtoglavica, suha usta, umor nakon terapije) između terapijskih skupina (Dirkx i sur., 2018).

Kisik nije tako lako dostupan kao subkutani sumatriptan, ali je jednako učinkovit, jeftiniji i nema ograničenu maksimalnu upotrebu dva puta dnevno, kao ni nuspojave i kontraindikacije koje kočje primjenu triptana. Unatoč svim pozitivnim svojstvima, mnogi bolesnici s cluster glavoboljom ne koriste kisik i postoje velike razlike od zemlje do zemlje. Studije iz Sjedinjenih Američkih Država (SAD), Kanade, Velike Britanije i Njemačke pokazuju da je 31 – 71 % bolesnika s cluster glavoboljom probalo terapiju kisikom, a samo 31,4 % pacijenata s cluster glavoboljom koji su imali iskustva i s injekcijama sumatriptana i s kisikom preferiraju kisik u odnosu na sumatriptan. Gallgher i sur. su u studiji pokazali da je 76 % bolesnika s cluster glavoboljom prijavilo značajno olakšanje nakon liječenja kisikom pri protoku 8 L/min, ali je samo 31 % pacijenata nastavilo koristiti tu terapiju. Bolesnici opisuju

upotrebu analgetika praktičnijom i lakšom u odnosu na kisik. Također, u nekim zemljama je teško i skupo doći do boca s kisikom, iako je liječenje kisikom jedna od najsigurnijih i najučinkovitijih opcija liječenja (Petersen i sur., 2014).

#### 4.1.2. Triptani

Kao skupina lijekova, triptani su razvijani za akutno liječenje migrene. Triptani su agonisti 5-HT receptora i analozi su neurotransmitora serotonina (5-HT). Periferno, triptani djeluju na 5-HT<sub>1B</sub> receptore i smanjuju bol izazvanu kranijalnom vazodilatacijom putem vazokonstrikcije, dok djelovanjem na 5-HT<sub>1D</sub> receptore blokiraju otpuštanje vazoaktivnih peptida koji pokreću neurogenu upalu. Centralno, triptani ometaju aferentni povratak nociceptivnih signala u trigeminalnu jezgru. Trenutno je na tržištu 7 različitih triptana koji se mogu kategorizirati u 2 glavne skupine. Sumatriptan, zolmitriptan rizatriptan, almotriptan i eletriptan pripadaju prvoj skupini i karakterizira ih brži početak djelovanja, dok su u drugoj skupini naratriptan i frovatriptan koji imaju sporiji početak djelovanja. Iako triptani imaju sličnu molekularnu strukturu, postoje farmakokinetičke razlike koje objašnjavaju razlike u njihovoj učinkovitosti i profilu podnošljivosti (Ong i De Felice, 2018).

S obzirom da cluster glavobolja dijeli neke kliničke značajke s migrenom, triptani su također proučavani za akutno liječenje cluster glavobolje. Triptani se mogu davati oralno te injekcijom pod kožu (subkutano) ili raspršivanjem u nos (intranazalno) za brzo ublažavanje boli (Law i sur., 2013).

Sumatriptan je dostupan u obliku subkutane injekcije, tablete za oralnu primjenu i kao intranazalni sprej. Injekcijski sumatriptan ima bioraspoloživost od 97 %, dok tableta za oralnu primjenu i intranazalni sprej zbog nepotpune apsorpcije imaju bioraspoloživost od samo 15 % odnosno 17 %. Iako je početak djelovanja subkutanog sumatriptana značajno brži, povezan je s povećanom učestalošću nuspojava. Zolmitriptan je dostupan kao standardna tableta u dozama od 2,5 mg i 5 mg, kao oralno raspadljiva tableta u dozi od 2,5 mg i kao intranazalni sprej. Zolmitriptan ima značajno veću bioraspoloživost (40 %) u usporedi s oralnim i intranazalnim sumatriptanom (Moriarty-Sheehan, 2002).

Prilikom propisivanja triptana potreban je oprez zbog njihovog profila nuspojava koji uključuje paresteziju, crvenilo, trnce, bol u prsima i stezanje u vratu. Bol u prsima i stezanje u vratu vjerojatno su rezultat učinka triptana na glatke mišiće vaskulature što dovodi do vazokonstrikcije. Stoga su triptani kontraindicirani kod osoba s poviješću koronarne arterijske bolesti, moždanog udara, nekontrolirane hipertenzije, periferne vaskularne bolesti i/ili infarkta

miokarda. Također su kontraindicirani kod osoba starijih od 65 godina i kod osoba s teškim zatajenjem jetre ili bubrega (Suri i Ailani, 2021).

#### 4.1.2.1. Subkutani sumatriptan

Subkutani sumatriptan, agonist 5-HT<sub>1B/1D</sub> receptora, najučinkovitiji je i vjerojatno najčešće korišten tretman za prekidanje napadaja cluster glavobolje. Njegova je učinkovitost izvanredna zbog brzine djelovanja i zbog dosljednosti budući da prekida napadaje cluster glavobolje kod većine pacijenata unutar 15 minuta od injiciranja. Međutim, u kliničkim ispitivanjima, oko 25 % bolesnika s cluster glavoboljom ne reagira na subkutani sumatriptan (Giani i sur., 2021).

Provedena je randomizirana, dvostruko slijepa, placebom kontrolirana unakrsna studija kako bi se procijenila učinkovitost i podnošljivost sumatriptana kod 49 pacijenata s cluster glavoboljom. Pacijenti su nasumičnim redoslijedom primali subkutanu injekciju sumatriptana od 6 mg ili placebo. Rezultati za dva napadaja mogli su se u potpunosti procijeniti kod 39 pacijenata. Kod 29 pacijenata (74 %) jačina napadaja je smanjena unutar 15 minuta od primjene sumatriptana u usporedbi s 26 % nakon liječenja placebom. Nakon 10 minuta 36 % pacijenata koji su primili sumatriptan nisu imali bolove u usporedbi s 3 % pacijenata koji su primili placebo. Do 15 minuta 46 % pacijenata koji su primili sumatriptan nisu imali bolove u usporedbi s 10 % pacijenata koji su primili placebo (Sumatriptan Cluster Headache Study Group, 1991).

U multicentričnoj, randomiziranoj, dvostruko slijepoj, placebom kontroliranoj studiji uspoređivala se učinkovitost, sigurnost i podnošljivost subkutanog sumatriptana u dozi od 6 i 12 mg kod bolesnika s cluster glavoboljom. Nakon 10 minuta olakšanje glavobolje prijavilo je 25 % pacijenata koji su primili placebo, 49 % pacijenata koji su primili sumatriptan u dozi od 6 mg i 63 % pacijenata koji su primili sumatriptan u dozi od 12 mg. Nakon 15 minuta rezultati su bili 35 % za placebo skupinu, 75 % za dozu od 6 mg te 80 % za dozu od 12 mg. Doza od 12 mg nije bila značajno učinkovitija od doze od 6 mg, a bila je povezana s više nuspojava (Ekblom i sur., 1993).

Preporučena doza je jedna subkutana injekcija od 6 mg za svaki cluster napadaj. Maksimalna dnevna doza su dvije injekcije od 6 mg s minimalnim razmakom od jednog sata između dvije doze ([www.medicines.org.uk/emc](http://www.medicines.org.uk/emc)). Iako se najčešće koristi u dozi od 6 mg, pacijentima može biti učinkovita i manja doza. Neki pacijenti s cluster glavoboljom dobivaju bočice od 6 mg sumatriptana i koriste štrcaljke (0,5 – 1,0 ml) za davanje 2 mg ili 3 mg

sumatriptana, što im omogućuje više injekcija dnevno nego kad se koristi doza od 6 mg (McGeeney, 2019). U studiji koja je uključivala 81 pacijenta s cluster glavoboljom pacijenti su primjenjivali subkutani sumatriptan u dozi od 6 mg, zatim za sljedeći napadaj dozu od 3 mg te potom 2 mg. Pacijentima je dozvoljeno da jedan od sljedećih napadaja liječe udisanjem kisika. Sumatriptan u dozi od 6 mg koristilo je 49 pacijenata te je učinkovitost iznosila 98 %. Dozu od 3 mg koristio je 31 pacijent, a dozu od 2 mg 9 pacijenata te je učinkovitost iznosila 74,2 % odnosno 88,9 %. Pacijenti su prednost dali subkutanom sumatriptanu od 6 mg (41 %), zatim za manje doze od 6 mg (28 %), dok je njih trećina prednost dala kisiku (31 %) (Gregor i sur., 2005).

Injekcije sumatriptana su sigurne i bez nuspojava kod većine pacijenata, čak i kod česte primjene (uključujući svakodnevnu primjenu tijekom nekoliko godina), a njihova se učinkovitost ne smanjuje tijekom vremena (May i sur., 2018).

#### **4.1.2.2. Intranazalni sumatriptan**

Intranazalni sprejevi triptana su manje učinkoviti u prekidu napadaja cluster glavobolje jer je apsorpcija lijeka kroz sluznicu spora. Međutim, kad bolesnik ne podnosi injekcije, a napadaji su relativno dugi (> 1 h), tada se triptan u obliku spreja za nos može koristiti kao alternativna opcija liječenja (Brandt i sur., 2020).

Cilj randomizirane, dvostruko slijepe, placebom kontrolirane studije bio je istražiti je li intranazalni sumatriptan u dozi od 20 mg učinkovitiji od placeba u akutnom liječenju napadaja cluster glavobolje koji traje najmanje 45 minuta. U studiju je uključeno 118 pacijenata kod kojih su zabilježena 154 napadaja. Od toga je 77 napadaja liječeno intranazalnim sumatriptanom, a za 77 napadaja je primijenjen placebo. Nakon 30 minuta, 57 % pacijenata čiji su napadaji liječeni sumatriptanom prijavili su olakšanje glavobolje, u usporedbi s 26 % pacijenata kod kojih je primijenjen placebo, dok je nakon 30 minuta 47 % pacijenata koji su liječeni sumatriptanom bilo bez boli u odnosu na 18 % pacijenata s placebom (van Vliet i sur., 2003).

#### **4.1.2.3. Intranazalni zolmitriptan**

Intranazalni zolmitriptan je također jedna od opcija akutnog liječenja cluster glavobolje. U randomiziranoj, placebom kontroliranoj, dvostruko slijepoj unakrsnoj studiji u kojoj je sudjelovalo 69 pacijenata njih 64 % koji su primali intranazalni zolmitriptan u dozi od 10 mg oslobođeni su boli unutar 30 minuta u odnosu na 40 % pacijenata koji su primili intranazalni

zolmitriptan u dozi od 5 mg, dok je u samo 21 % pacijenata iz placebo skupine došlo do poboljšanja (Cittadini i sur., 2006).

Slični rezultati dobiveni su i u drugoj studiji koja je uključivala 52 pacijenta. Do oslobođenja od boli unutar 30 minuta došlo je kod 63 % pacijenata koji su primili intranazalni zolmitriptan u dozi od 10 mg, kod 50 % pacijenata koji su primili intranazalni zolmitriptan u dozi od 5 mg te kod 15 % pacijenata iz placebo skupine. Nuspojave su bile blage i tipične za triptane. Nisu zabilježene ozbiljne nuspojave. FDA nije odobrila intranazalni zolmitriptan u dozi od 10 mg (Rapoport i sur., 2007).

#### **4.1.2.4. Oralni zolmitriptan**

U randomiziranoj, placebo kontroliranoj, dvostruko slijepoj, unakrsnoj studiji ispitivana je učinkovitost oralnog zolmitriptana u liječenju cluster glavobolje. Studija je pokazala da je kod pacijenata s epizodičnom cluster glavoboljom značajno učinkovitija primjena 10 mg zolmitriptana u odnosu na placebo, ali nije bilo značajne razlike u terapijskom odgovoru kod primjene 5 mg zolmitriptana i placeba. Kod pacijenata s kroničnom cluster glavoboljom nijedna od tih doza nije pokazala veću učinkovitost u usporedbi s placebo (Bahra i sur., 2000).

#### **4.1.3. Ergot alkaloidi**

Ergot alkaloidi su lijekovi koji se koriste u liječenju umjerenih do teških migrena. Prvi ergot alkaloid koji je došao na tržište bio je ergotamin tartarat, a potom je 1948. godine proizveden dihidroergotamin. Ovi lijekovi imaju prihvatljivu cijenu te su dostupni u obliku injekcije, intranazalnog spreja i sublingvalnih tableta. Slično kao i triptani, ovi lijekovi su agonisti serotoninskih receptora. Međutim, imaju visok afinitet i za druge podtipove serotoninskih,  $\alpha$ -adrenergičkih i dopaminskih receptora zbog čega mogu izazvati neželjene učinke kao što su mučnina, disforija, astenija i vaskularni učinci (Bozoghlianian i Vasudevan, 2012).

Ergotamin je jedan od najstarijih lijekova koji se koristi u liječenju cluster glavobolje. Budući da se povezuje s ozbiljnim nuspojavama, danas se rijetko koristi. Randomizirana kontrolirana studija pokazala je da intranazalni sprej dihidroergotamina nije učinkovitiji od placeba u prekidanju napadaja. Međutim, intenzitet pojedinačnih napadaja bio je značajno manji u bolesnika liječenih dihidroergotaminskim sprejem (Brandt i sur., 2020). Kratkotrajna

profilaksa ergotaminom se ne preporučuje zbog teških nuspojava poput vazokonstrukcije, nekroze mekog tkiva, distalne parestezije i ulkusa (May i sur., 2018).

Retrospektivno je pregledana medicinska dokumentacija svih pacijenata s cluster glavoboljom koji su intravenski primili dihidroergotamin za liječenje refraktorne cluster glavobolje između 1992. i 2000. godine s ciljem da se procijeni učinkovitost i sigurnost takve terapije. Identificirana su 104 takva tretmana kod 70 pacijenata. Bilo je 7 odustajanja prije završetka studije te je istraživanje završeno s ukupno 97 tretmana: 60 za epizodičnu i 37 za kroničnu cluster glavobolju. Kod liječenja epizodične cluster glavobolje došlo je do potpunog povlačenja boli kod 73 % slučajeva, do djelomičnog povlačenja boli kod 13 % slučajeva i neuspjeha u 12 % slučajeva. Kod liječenja kronične cluster glavobolje do potpunog povlačenja boli došlo je u 46 % slučajeva, do djelomičnog povlačenja u 11 % slučajeva i neuspjeha u 43 % slučajeva. Intravenozni dihidroergotamin ima brz početak djelovanja, pokazao se sigurnim te učinkovitijim za epizodični nego kronični oblik cluster glavobolje (Magnoux i Zlotnik, 2004).

#### 4.1.4. Lidokain

Glavni mehanizam djelovanja lidokaina kao lokalnog anestetika je blokada o naponu ovisnih natrijevih kanala (engl. *voltage-gated sodium channels*, VGSCs) što dovodi do reverzibilne blokade prijenosa impulsa uzduž živaca (Hermanns i sur, 2019). Predloženi mehanizam lidokaina u kontekstu cluster glavobolje je blokada sfenopalatinskog ganglija. Aktivacija sfenopalatinskog ganglija povezana je s cerebralnom i duralnom vazodilatacijom te posljedičnom neurogenom upalom i trigeminalnom nocicepcijom, kao i autonomnim značajkama tipičnim za cluster glavobolju (npr. lakrimacija, rinoreja, ptoza). Stoga bi blokada sfenopalatinskog ganglija intranazalnim lidokainom trebala ublažiti navedene učinke i posljedične simptome glavobolje (Dagenais i Zed, 2018).

Lidokain 4 % vodena otopina može se primijeniti za liječenje glavobolja poput migrene i cluster glavobolje. Postoji nekoliko metoda primjene lidokaina. Pacijenti lidokain mogu samostalno primijeniti u obliku kapi ili spreja za nos. Početak djelovanja lidokaina na ublažavanje boli je brz i nastupa unutar nekoliko minuta od primjene, ali je trajanje kratko. Međutim, to obično nije problem za pacijente s cluster glavoboljom budući da su napadaji često kratki (<https://headaches.org/>).

Intranazalna primjena lidokaina je vjerojatno učinkovita kod jedne trećine pacijenata kada se primijeni unutar 15 minuta od početka napadaja, iako je to prijavljeno samo u otvorenim

studijama. Nazalna primjena lidokaina je sigurna, ali može uzrokovati nelagodu u nosu. Drugi štetni učinci nisu poznati (May i sur., 2018).

#### 4.1.5. Somatostatin i oktreatid

Somatostatin je hormon koji je uključen u modulaciju boli i modulira oslobađanje neuropeptida. S obzirom da somatostatin inhibira otpuštanje supstance P i smanjuje razine CGRP-a, somatostatinski receptori potencijalna su terapijska meta u liječenju cluster glavobolje. Osim toga, pokazalo se da pacijenti s cluster glavoboljom imaju niže razine somatostatina u plazmi u odnosu na zdrave osobe. Nijedan agonist somatostatinskih receptora nije odobren za liječenje cluster glavobolje. Međutim, provedene se placebom kontrolirane studije koje su ispitivale učinkovitost somatostatina i oktreatida, analoga somatostatina s dužim poluvremenom eliminacije, te su dale obećavajuće rezultate (Wei i Goadsby, 2021).

Učinkovitost somatostatina u ublažavanju boli ispitana je kod 8 pacijenata koji su intravenozno primali infuziju somatostatina (25 pg/min tijekom 20 minuta) tijekom 72 napadaja cluster glavobolje. Infuzija somatostatina smanjila je intenzitet i trajanje boli u odnosu na placebo, a učinkovitost se nije značajno razlikovala u odnosu na intramuskularnu primjenu egrotamin tartarata (250 pg) (Sicuteri i sur., 1984).

Randomizirano, dvostruko slijepo, placebom kontrolirano unakrsno ispitivanje provedeno je kako bi se ispitala učinkovitost oktreatida u akutnom liječenju cluster glavobolje. Uključeno je 57 pacijenata koji su napadaje liječili primjenom subkutanog oktreatida u dozi od 100 µg. Stopa odgovora na glavobolju unutar 30 minuta je iznosila 52 % sa subkutanom oktreatidom, dok je u placebo skupini iznosila 36 %. Stoga se subkutani oktreatid u dozi od 100 µg pokazao učinkovitijim u akutnom liječenju cluster glavobolje u odnosu na placebo. Oktreatid nije kontraindiciran kod ishemijske bolesti srca pa može biti alternativna opcija kisiku u bolesnika koji ne mogu uzimati agoniste 5-HT<sub>1B/1D</sub> receptora. Oktreatid se dobro podnosi te nisu zabilježene ozbiljne nuspojave (Matharu i sur., 2004).

Pokrenuto je multicentrično, placebom kontrolirano ispitivanje kako bi se procijenila sigurnost i učinkovitost pasireotida, dugodjelujućeg analoga somatostatina, za akutno liječenje epizodične i kronične cluster glavobolje. Ispitivanje je prekinuto zbog nedostatka učinkovitosti (<https://clinicaltrials.gov/ct2/home>).



## 4.2. PROFILAKTIČKO LIJEČENJE CLUSTER GLAVOBOLJE

### 4.2.1. Verapamil

Verapamil je prva linija liječenja u prevenciji cluster glavobolje. Otkrio ga je njemački fiziolog Fleckenstein sredinom 1960-ih godina. Razvijen je zbog vazodilacijskog učinka, a zajedno s drugim blokatorima kalcijevih kanala naširoko se koristio za liječenje kardiovaskularnih bolesti. Liječenje migrene i cluster glavobolje blokatorima kalcijevih kanala započelo je ranih 1980-ih godina. Za prevenciju napadaja cluster glavobolje verapamil se koristi izvan odobrene indikacije (engl. *off-label use*) (Petersen i sur., 2019).

Verapamil je dostupan kao racemat koji sadrži jednake količine (R)-verapamila i (S)-verapamila. Lipofilan je i lako se apsorbira iz crijeva, ali se opsežno metabolizira tijekom prvog prolaza kroz stijenku crijeva i jetru. Ukupna oralna bioraspoloživost je samo 10-30 %. Kao lipofilna tvar, verapamil lako prolazi krvno-moždanu barijeru. Međutim, verapamil je supstrat za efluksni transporter P-glikoprotein (P-gp) koji mu ograničava transport do mozga. Kao i ostali blokatori kalcijevih kanala, metabolizira se u manje aktivne metabolite u jetri putem enzima iz obitelji citokrom P450 (Tfelt-Hansen i Tfelt-Hansen, 2009).

Verapamil je blokator L-tipa kalcijevih kanala, ali može blokirati i druge kalcijeve kanale (T-tip, P-tip, a moguće i N-tip i Q-tip kalcijevih kanala) i hERG (engl. *the human ether-à-go-go related gene*) kalijev kanal. Njegov način djelovanja kod kardiovaskularnih bolesti je donekle dobro razjašnjen, za razliku od načina djelovanja kod cluster glavobolje (Tfelt-Hansen i Tfelt-Hansen, 2009). Smatra se da učinak ostvaruje kroz modifikaciju otpuštanja CGRP-a i moguću modifikaciju cirkadijanog ritma. Blokada presinaptičkih kalcijevih kanala sprječava otpuštanje CGRP-a te se na taj način vjerojatno sprječava stanje hiperaktivnosti izazvano CGRP-om. Nadalje, čini se da kalcijevi kanali imaju ulogu u cirkadijanom ritmu, za koji se pretpostavlja da ima važnu ulogu u patofiziologiji cluster glavobolje (Brandt i sur., 2020)

U kardiologiji se obično koristi doza od 240 mg, a maksimalna dnevna doza iznosi 480 mg, dok je maksimalna dnevna doza verapamila u liječenju cluster glavobolje 720 – 960 mg. Neki pacijenti s cluster glavoboljom trebaju i veće doze do 1200 mg dnevno. Doza verapamila koja se koristi za cluster glavobolju je otprilike dvostruko veća od doze koja se koristi za kardiovaskularne bolesti. Razlika u dozama može se objasniti činjenicom da su kardiovaskularni učinci izravno povezani s razinom verapamila u krvi, dok se učinak na cluster

glavobolju ostvaruje u mozgu, a budući da je supstrat P-glikoproteina, ograničen mu je prolazak kroz krvno-moždanu barijeru (Tfelt-Hansen i Tfelt-Hansen, 2009).

Negativni inotropni i kronotropni učinci verapamila rizici su prilikom upotrebe visokih doza za liječenje pacijenata s cluster glavoboljom. Pokazalo se da verapamil izaziva srčane nuspojave u zdravih pacijenata bez povijesti srčanih bolesti i može izazvati blago sniženje krvnog tlaka kod normotenzivnih pacijenata. Ostale nuspojave verapamila uključuju konstipaciju, edem gležnja, grčeve u želucu, mučninu, vrtoglavicu, poremećaj sna i osip. Osim srčanih nuspojava, utvrđene su i druge ozbiljne nuspojave poput limfoidnog osipa i hiperplazije gingive. Objavljen je jedan slučaj Steven-Johnsonovog sindroma 2 dana nakon prve doze od 200 mg verapamila (Petersen i sur., 2019).

Provedena je studija kako bi se procijenila učestalost aritmija pri visokim dozama verapamila u bolesnika s cluster glavoboljom. Od 369 pacijenata s cluster glavoboljom, 217 pacijenata je primalo verapamil počevši s dozom od 240 mg koja se povećavala za 80 mg svaka 2 tjedna uz provjeru elektrokardiograma (EKG), do maksimalne dnevne doze od 960 mg. Od ukupno 108 pacijenata kojima je napravljen EKG u bolnici, njih 19 % imalo je abnormalnosti u atrioventrikularnom provođenju dok su primjenjivali verapamil u srednjoj dozi od 567 mg (raspon od 240 do 960 mg), a 39 % pacijenata imalo je bradikardiju (< 60 otkucaja srca u minuti). Stoga se preporučuje praćenje EKG-a u svih bolesnika s cluster glavoboljom koji primjenjuju verapamil kako bi se na vrijeme primijetio potencijalni razvoj atrioventrikularnog bloka i simptomatske bradikardije (Cohen i sur., 2007).

Iako su srčani štetni događaji i abnormalnosti EKG-a relativno česti, ne postoje na dokazima utemeljene smjernice (engl. *evidence-based guidelines*) za probir i praćenje pacijenata koji koriste visoke doze verapamila za profilaktičko liječenje cluster glavobolje. Preporuka kardiologa je da se EKG treba napraviti prije prve doze verapamila, premda su mišljenja bila različita. Pritom neki smatraju da EKG prije liječenja nije potreban kod pacijenata koji nisu imali srčane nuspojave tijekom korištena verapamila u prethodnom cluster periodu. Prema mišljenju kardiologa, apsolutne kontraindikacije za nastavak liječenja verapamilom su bradikardija (< 40 otkucaja srca u minuti), AV blok III stupnja i AV blok II stupnja Mobitz tip, dok se AV blok I stupnja smatra relativnom kontraindikacijom (Koppen i sur., 2016).

S obzirom na to da je verapamil inhibitor CYP3A4 enzima i P-gp, interakcije lijekova s verapamilom mogu predstavljati problem u kliničkoj praksi, osobito u bolesnika s kroničnom cluster glavoboljom koji mogu koristiti verapamil mnogo godina. Među klinički najznačajnijim interakcijama je primjena verapamila uz midazolam, buspiron, simvastatin, atorvastatin i karbamazepin. Stoga je potrebno prilagoditi doze ovih lijekova ili ih zamijeniti drugima. Na

primjer, pravastatin se može koristiti umjesto simvastatina budući da se ne metabolizira putem CYP3A4 enzima. Atorvastatin inhibira metabolizam verapamila što rezultira višim razinama verapamila u krvi, a budući da se za cluster glavobolju koriste visoke doze verapamila, ovu kombinaciju lijekova treba izbjegavati. Istodobna primjena eritromicina i verapamila rezultirala je produljenjem PR intervala kod štakora. Opisan je jedan slučaj totalnog AV bloka uzrokovan istodobnom primjenom verapamila i eritromicina. Eritromicin je povezan s povećanim rizikom od iznenadne srčane smrti osobito kod onih koji su istodobno koristili inhibitore CYP3A4, stoga se eritromicin ne smije koristiti zajedno s verapamilom. Opisana je interakcija između verapamila i litija koji se često istodobno koriste u kroničnoj cluster glavobolji pa je potreban povećan oprez kod tih bolesnika uz kontrolu razine litija u plazmi i EKG-a. Rifampicin je snažan induktor CYP3A4 i P-gp, zbog čega istodobna primjena dovodi do smanjene bioraspoloživosti i razina verapamila u plazmi. Tijekom liječenja verapamilom treba izbjegavati sok od grejpa jer sastavnice grejpa koje djeluju kao inhibitori CYP3A4 i P-gp povećavaju razinu verapamila u plazmi. Nasuprot tome, pušenje smanjuje razinu verapamila u plazmi (Tfelt-Hansen i Tfelt-Hansen, 2009).

#### 4.2.2. Litij

Litij karbonat ima dugu primjenu u medicini i to u liječenju poremećaja raspoloženja. Litij prekida signalizaciju preko G-proteina, te tako utječe na signalne putove nekoliko neurotransitorskih sustava, a također utječe na funkciju hipotalamusa i spavanje (Schindler i Burish, 2022). U terapiji kronične cluster glavobolje litijev karbonat se koristi u dozi 300 do 600 mg u početku, s povišenjem do 900 mg kao doze održavanja. Vrlo brzo se postiže dulja remisija (Jančuljak, 2005).

Kako bi se prevenirali napadaji cluster glavobolje, 19 pacijenata liječeno je litijevim sulfatom u obliku tableta s polaganim otpuštanjem do postizanja koncentracije u serumu između 0,7 i 1,2 mmol/L. Osmam pacijenata uključenih u studiju imalo je kronične simptome te su svi pacijenti imali pozitivan učinak unutar 2 tjedna. Kod pacijenata kod kojih su se simptomi javljali periodički, litij je imao samo blagi ili nikakav učinak. Stoga je zaključeno da je litij učinkovit samo kod pacijenata s kroničnom cluster glavoboljom (Ekbom, 1981).

U dvostruko-slijepo, placebo kontrolirano ispitivanje bilo je uključeno 27 pacijenata s epizodičnom cluster glavoboljom. Pacijenti su dobivali sporo otpuštajući litij karbonat u dozi od 800 mg/dan ili placebo. Kod pacijenata koji su dobivali litij razine litija u plazmi iznosile su

između 0,5 i 0,6 mmol/L. Ispitivanje je prekinuto jer se nije mogla dokazati superiornost litija nad placebom (Steiner i sur., 1997).

Provedena je studija koja je uspoređivala učinkovitost verapamila i litijevog karbonata u sprječavanju napadaja kod pacijenata s kroničnom cluster glavoboljom. U ispitivanje je uključeno 30 pacijenata te su svi prva dva tjedna dobivali placebo (engl. *wash out*). Zatim su kroz tijekom 8 tjedana randomiziranim odabirom dobivali verapamil u dozi od 360 mg/dan ili litijev karbonat u dozi od 900 mg/dan. Nakon toga su započeli drugu fazu *wash out* perioda tijekom 2 tjedna. U drugom 8-tjednom razdoblju pacijenti koji su primali verapamil u prvom razdoblju sada su primali litij, i obrnuto. Nakon toga uslijedio je posljednji *wash out* period u trajanju od 3 tjedna. I litijev karbonat i verapamil bili su učinkoviti u prevenciji napadaja kod pacijenata s kroničnom cluster glavoboljom, ali je verapamil izazvao manje nuspojave i imao je kraći period latencije do postizanja učinka (Bussone i sur., 1990).

Unatoč pozitivnim terapijskim učincima litija, nuspojave mogu uzrokovati prekid terapije. Mučnina, vrtoglavica i tremor su među brojnim nuspojavama litija, a dugotrajna primjena može uzrokovati disfunkciju bubrega i izazvati hipotireozu. Kako bi se nuspojave svele na najmanju moguću mjeru i pratili mogući toksični učinci, potrebno je tijekom liječenja redovito provjeravati koncentracije litija u serumu te funkciju jetre, štitnjače i bubrega (Brandt i sur., 2020).

#### 4.2.3. Valproat

Valproat je lijek koji se primarno koristi za liječenje epilepsije i maničnih epizoda u bipolarnom poremećaju (<https://www.halmed.hr/>). Valproat povećava endogene razine  $\gamma$ -aminomaslačne kiseline putem inhibicije metaboličkog enzima GABA-transaminaze (GABA-T) i stimulacije enzima dekarboksilaze glutaminske kiseline (GAD) koji sudjeluje u sintezi  $\gamma$ -aminomaslačne kiseline. Lijekovi koji djeluju na receptore  $\gamma$ -aminomaslačne kiseline koriste se u liječenju primarnih glavobolja, međutim točan mehanizam djelovanja kod glavobolja nije u potpunosti razjašnjen. Smatra se da valproat putem aktivacije GABA receptora modulira nociceptivne informacije dok se prenose iz moždanih ovojnica u trigeminalnu jezgru (Cutrer i Moskowitz, 1996).

Učinak profilaktičkog liječenja cluster glavobolje natrijevim valproatom istraživao je u otvorenoj pilot studiji. Proučavano je 15 pacijenata s cluster glavoboljom, od kojih je dvoje patilo od kronične, a 13 od epizodične cluster glavobolje. Korištena je doza između 600 i 2000 mg/dan u dvije podijeljene doze. Na liječenje je pozitivno reagiralo 11 od 15 pacijenata (73,3

%). Dakle, čini se da je natrijev valproat učinkovit u liječenju cluster glavobolje (Hering i Kuritzky, 1989).

Dvostruko-slijepa, placebo kontrolirana studija ispitivala je učinkovitost natrijevog valproata u prevenciji napadaja cluster glavobolje. Uključeno je 96 pacijenata, od kojih je 50 primalo natrijev valproat u dozi 1000-2000 mg/dan, a 46 pacijenata je primalo placebo tijekom 2 tjedna. Primarni kriterij učinkovitosti bio je postotak pacijenata kod kojih je prosječni broj napadaja tjedno smanjen za najmanje 50 %. Do poboljšanja je došlo u 50 % ispitanika iz skupine koja je primala natrijev valproat i 62 % ispitanika iz placebo skupine. Visoka stopa uspješnosti u placebo skupini moguća je posljedica spontane remisije epizode, stoga nije izveden zaključak o učinkovitosti natrijevog valproata u profilaksi cluster glavobolje (El Amrani i sur., 2002).

#### 4.2.4. Topiramata

Topiramata se široko koristi u neurologiji za liječenje epilepsije, neuropatije, tremora i kronične migrene. Djeluje kao inhibitor karboanhidraze, modulira o naponu ovisne natrijeve i kalcijeve kanale te djeluje na receptor  $\gamma$ -aminomaslačne kiseline (GABA-A receptor). Otvorene (engl. *open-label*) studije podupiru kliničku učinkovitost topiramata kod cluster glavobolje, ali ne postoje kontrolirane studije (Schindler i Burish, 2022).

Prospektivno je promatrano 26 pacijenata s cluster glavoboljom kako bi se potvrdila učinkovitost topiramata u profilaktičkom liječenju cluster glavobolje. Od 26 pacijenata, 12 ih je imalo epizodičnu, a 14 pacijenata kroničnu cluster glavobolju. Liječenje topiramatom započeto je s 25 mg jednom dnevno, a doza je titrirana svakih 3 do 7 dana do maksimalne doze od 200 mg. Topiramata je brzo izazvao remisiju u 15 pacijenata, smanjio broj napadaja više od 50 % kod 6 pacijenata i smanjio trajanje cluster perioda kod 12 pacijenata. Srednje vrijeme do postizanja remisije iznosilo je 14 dana, a u 7 pacijenata remisija je postignuta unutar prvih dana liječenja vrlo niskim dozama (25 - 75 mg/dan). Podnošljivost je bila dobra pri korištenju nižih doza. Liječenje je prekinulo 6 pacijenata zbog nuspojava (svi s dnevnim dozama većim od 100 mg) ili nedostatka učinkovitosti (Láinez i sur., 2003).

U drugoj studiji prospektivno je promatrano 13 pacijenata s cluster glavoboljom od kojih je 12 pacijenata imalo epizodičnu, a 1 pacijent kroničnu cluster glavobolju. Liječenje je započeto s topiramatom u dozi od 50 mg dva puta dnevno i povećavano je svakih 3 do 7 dana do maksimalne doze od 400 mg. Kod 9 od 12 pacijenata s epizodičnom cluster glavoboljom postignuta je remisija pri prosječnoj dnevnoj dozi od 273 mg (raspon 100 - 400 mg), a kod

pacijenta s kroničnom cluster glavoboljom remisija je postignuta pri dnevnoj dozi od 400 mg (Huang i sur.,2010).

U svakodnevnoj praksi topiramata se koristi i kod bolesnika s epizodičnom i s kroničnom cluster glavoboljom, ali bi se trebao koristiti samo ako je liječenje verapamilom ili litijem bilo neuspješno. Dozu treba polagano titrirati kako bi se spriječile nuspojave jer su česte i uključuju parestezije, promjene raspoloženja i poremećaje govora (Brandt i sur., 2020). Štetni učinci uključuju nefrolitijazu i teratogenost, kao i potencijal da smanji učinkovitost oralnih kontraceptiva, što može biti važan čimbenik pri odabiru preventivnog lijeka u ženskoj populaciji (Wei i Goadsby, 2021).

#### **4.2.5. Metisergid**

Metisergid je polusintetski derivat ergot alkaloida koji se koristi u profilaktičkom liječenju migrene i cluster glavobolje. Djeluje kao antagonist 5-HT<sub>2A</sub> i 5-HT<sub>2C</sub> receptora, a agonistički učinak ostvaruje na određenim podtipovima 5-HT<sub>1</sub> receptora (Cittadini i Goadsby, 2005).

Zbog mogućnosti nastanka fibroze prilikom primjene metisergida, Europska agencija za lijekove (engl. *European Medicines Agency*, EMA) preporučila je ograničenje primjene lijekova koji sadrže metisergid. Povjerenstvo za humane lijekove (engl. *Committee for Medicinal Products for Human Use*, CHMP) zaključio je da postoje određeni dokazi o klinički značajnom učinku metisergida kad se primjenjuje za prevenciju u bolesnika s migrenom i cluster glavoboljom i kod kojih su mogućnosti liječenja ograničene. Odlučeno je da se metisergid smije primjenjivati u profilaktičkom liječenju epizodičnih i kroničnih cluster glavobolja u odraslih kada liječenje standardnim lijekovima nije uspješno. Prethodno liječenje mora uključivati primjenu lijekova iz najmanje dvije druge skupine tijekom najmanje 2 mjeseca. Na početku liječenja i kasnije najmanje svakih 6 mjeseci treba nadzirati pojavu fibroze pomoću pretraga koje uključuju ultrazvuk srca, MRI abdomena i testove plućne funkcije. Tijekom liječenja potrebno je barem svakih 6 mjeseci napraviti stanku od najmanje 4 tjedna (<https://www.halmed.hr/>).

#### **4.2.6. Frovatriptan**

Frovatriptan je agonist 5-HT<sub>1B</sub> i 5-HT<sub>1D</sub> receptora, a također ima afinitet i za 5-HT<sub>1A</sub>, 5-HT<sub>1F</sub> i 5-HT<sub>7</sub> receptore. Za razliku od drugih triptana, frovatriptan ima dugo poluvrijeme eliminacije (26 h) što je povezano s njegovim produljenim učinkom. Bioraspodivnost oralnog

frovatriptana je približno 20 % kod muškaraca i 30 % kod žena. Metabolizira se putem enzima porodice citokroma P450, pretežito CYP1A2 i nije supstrat monoaminooksidaze (MAO), stoga ima nizak potencijal za farmakokinetičke interakcije s drugim lijekovima (Sanford, 2012).

Sedamnaest pacijenata preventivno je liječeno frovatriptanom u dozi od 2,5 do 5 mg te se mjerila promjena u frekvenciji cluster napadaja. Dobar odgovor na frovatriptan definiran je kao poboljšanje od 75 % ili više, umjeren odgovor od 25 do 75 %, a slab odgovor manje od 25 %. U skupini od 9 pacijenata s epizodičnom cluster glavoboljom, njih 8 imalo je potpuno olakšanje bez cluster glavobolje, a 1 pacijent imao je poboljšanje od 50 %. Od 8 pacijenata s kroničnom cluster glavoboljom, 3 pacijenta su imala potpuno olakšanje bez cluster glavobolje, 1 pacijent je imao poboljšanje od 75 %, 2 pacijenta su imala poboljšanje od 50 % i 2 pacijenta nisu doživjela nikakvo poboljšanje (Siow i sur., 2004).

Nije provedeno niti jedno dvostruko-slijepo, placebom kontrolirano ispitivanje kako bi se istražili potencijalni profilaktički učinci 5-HT<sub>1B/1D</sub> agonista u bolesnika s epizodičnom cluster glavoboljom. Potrebne su daljnje studije kako bi se procijenila potencijalna učinkovitost određenih triptana u profilaktičkom liječenju epizodične cluster glavobolje (Pageler i sur., 2011).

#### 4.2.7. Melatonin

Melatonin proizvodi pinealna žlijezda te ima važnu ulogu u regulaciji cirkadijanog ritma. Lučenje melatonina se povećava u mraku, a suprimirano je svjetlošću. Taj proces regulira suprahijzmatička jezgra hipotalamusa. U bolesnika s cluster glavoboljom smanjene su noćne razine melatonina tijekom cluster perioda. Niske razine melatonina izmjerene su kod pacijenata s cluster glavoboljom i tijekom razdoblja remisije, iako to nije primijećeno u svim studijama (Gelfand i Goadsby, 2016). Smanjeno izlučivanje melatonina predispozicija je za noćne i moguće dnevne napadaje glavobolje. Noćni napadaji karakteristični su za cluster glavobolju i najčešće se javljaju tijekom prve REM (engl. *rapid eye movement*) faze sna (Peres i Rozen, 2001).

U dvostruko-slijepu, placebom kontroliranu studiju bilo je uključeno 20 pacijenata s cluster glavoboljom (2 pacijenta s kroničnom i 18 pacijenata s epizodičnom cluster glavoboljom). Pacijenti su primali melatonin u dozi od 10 mg ili placebo jedanput na dan (navečer) tijekom 14 dana. U skupini koja je primala melatonin učestalost glavobolje je bila značajno smanjena i smanjena je potrošnja analgetika. Kod 5 od 10 pacijenata koji su primali melatonin, učestalost napadaja smanjila se 3-5 dana nakon početka liječenja i nisu imali daljnje

napadaje sve dok nije prekinuta primjena melatonina. Kod pacijenata s kroničnom cluster glavoboljom i pacijenata iz placebo skupine nije bilo učinka. Iako je stopa odgovora bila niska, melatonin može biti prikladan u profilaktičkom liječenju kod onih pacijenata koji ne podnose druge lijekove (Leone i sur., 1996).

#### **4.2.8. Baklofen**

Baklofen je agonist GABA-B receptora. Najpoznatiji je kao miorelaksans središnjeg djelovanja, ali kliničke učinke ostvaruje i kod bolnih stanja kao što su trigeminalna neuralgija, glosofaringealna neuralgija i postherpetička neuralgija (Schindler i Burish, 2022). Također se pokazao učinkovit u prevenciji migrene sa i bez aure te u kontroli povratne glavobolje nakon prestanka uzimanja lijekova kod osoba s kroničnom migrenom koji prekomjerno uzimaju lijekove. Učinkovitost baklofena u navedenim stanjima potaknula je razmatranje njegovog korištenja kod pacijenata s cluster glavoboljom. U ispitivanje je uključeno 16 pacijenata s epizodičnom cluster glavoboljom. Pacijenti su primali 15 – 30 mg baklofena podijeljeno u 3 doze. Unutar jednog tjedna, 12 od 16 pacijenata izjavilo je da su napadaji prestali. Baklofen se pokazao učinkovitim, sigurnim i dobro podnošljivim u prevenciji cluster glavobolje (Hering-Hanit i Gadoth, 2001).

#### **4.2.9. Kapsaicin**

Kapsaicin je aktivni sastojak ljutih papričica koji je u upotrebi dugi niz godina. Kapsaicin se veže za TRPV1 receptor (engl. *transient receptor potential cation channel subfamily V member 1*) što dovodi do otvaranja kanala i ulaska kalcijevih i natrijevih iona u stanicu te posljedične depolarizacije i oslobađanja supstance P. Naglo se javlja intenzivan osjećaj peckanja i žarenja, a nakon početne hipersenzitizacije slijedi dugotrajna desenzitizacija koja je temelj terapijske primjene kapsaicina (Papoiu i Yosipovitch, 2010).

Ipsilateralna intranazalna primjena kapsaicina proučavanja je u dva otvorena ispitivanja i u jednoj dvostruko-slijepoj, placebo kontroliranoj studiji (May i sur., 2018). Svrha studije bila je utvrditi učinkovitost intranazalnog kapsaicina u prevenciji ili prekidu napadaja cluster glavobolje. U studiju je uključeno 17 pacijenata od kojih je 9 primjenjivalo kremu s kapsaicinom na nosnu sluznicu, a 8 pacijenta primjenjivalo je placebo kremu tijekom 7 dana. U placebo kremu je dodan kamfor kako bi se simulirala bolna iritacija povezana s topikalnom primjenom kapsaicina. Pacijenti su bilježili jačinu svake glavobolje tijekom 15 dana. Glavobolje od 8. do 15. dana studije bile su značajno blaže u skupini koja je primala kapsaicin



nego u placebo skupini. Učinkovitost kapsaicina bila je veća kod pacijenata s epizodičnom nego kroničnom cluster glavoboljom (Marks i sur., 1993).

Civamid (sinonimi: zucapsaicin, (Z)-kapsaicin, cis-kapsaicin) je sintetski proizveden cis izomer kapsaicina. Civamid inhibira prijenos boli aktiviranjem vaniloidnog receptora 1 (TRPV1) i blokiranjem kalcijevih kanala (Schindler i Burish, 2022). Intranazalna primjena civamida također je pokazala umjerenu učinkovitost u dvostruko slijepoj, placebom kontroliranoj studiji u bolesnika s epizodičnom cluster glavoboljom (May i sur., 2018).

#### **4.2.10. Botulinum toksin**

Botulinum toksin tip A (BTX-A) koristi se za opuštanje mišića u liječenju poremećaja povezanih s povišenim mišićnim tonusom. Također je učinkovit u terapiji kronične migrene. Tijekom napadaja cluster glavobolje uočena je aktivacija trigeminovaskularnog sustava i povišenje CGRP-a u jugularnoj venskoj krvi. Upravo te sličnosti u patofiziologiji migrene i cluster glavobolje potaknule su istraživanje upotrebe BTX-A za terapiju cluster glavobolje. Provedeno je otvoreno kliničko ispitivanje u kojem se koristila doza od 50 IU BTX-A (Botox®, Allergan Inc.) kako bi se procijenila učinkovitost i podnošljivost BTX-A kao dodatka u profilaktičkom liječenju cluster glavobolje. Uključeno je 12 muških pacijenata (3 s epizodičnom i 9 s kroničnom cluster glavoboljom) koji nisu reagirali na uobičajene profilaktičke lijekove. Jedan bolesnik s kroničnom cluster glavoboljom doživio je potpuni prestanak napadaja, a kod druga 2 bolesnika intenzitet i učestalost napadaja su se smanjili. Pacijenti s epizodičnom cluster glavoboljom nisu imali koristi od primjene BTX-A. Rezultati ispitivanja dokazuju da BTX-A može biti koristan kao dodatna profilaktička terapija za ograničen broj pacijenata s kroničnom cluster glavoboljom (Sostak i sur., 2007).

Provedena je otvorena nekontrolirana studija kako bi se istražila sigurnost primjene onabotulinum toksina A prema sfenopalatinskom gangliju kod pacijenata s kroničnom cluster glavoboljom, a prikupljeni podaci o učinkovitosti ukazali bi je li potrebno provesti placebom kontrolirana ispitivanja u budućnosti. Uključeno je 10 pacijenata koji su primili injekciju od 25 IU ili 50 IU onabotulinum toksina A te su praćeni 24 tjedana. Kao primarni ishod pratile su se nuspojave, a glavni ishod učinkovitosti bila je učestalost napadaja u 3. i 4. tjednu nakon primjene onabotulinum toksina A. Zabilježeno je ukupno 11 nuspojava, od čega je jedna nuspojava bila ozbiljna (stražnja epistaksa). Broj napadaja cluster glavobolje je značajno smanjen u 3. i 4. tjednu, a 5 od 10 pacijenata imalo je najmanje 50 %-tno smanjenje učestalosti napadaja. Učestalost napadaja praćena je kroz 6 mjeseci, a tijekom prvih 5 mjeseci učestalost

napdaja je bilo značajno smanjena. Stoga su randomizirane, placebo kontrolirane studije opravdane za utvrđivanje potencijala onabotulinum toksina u liječenju cluster glavobolje (Bratbak i sur., 2016).

Učinkovitost onabotulinum toksina A (BoNT-a) ispitana je kod bolesnika s refraktornom kroničnom cluster glavoboljom. Liječenje onabotulinum toksinom A (Botox®, 150 Allergan IU) provedeno je prema protokolu PREEMPT (engl. *Phase 3 REsearch Evaluating Migraine Prophylaxis Therapy*) studije. Primarni terapijski cilj bio je > 50 %-tno smanjenje minuta glavobolje. Studija je trajala 28 tjedana te ju je završilo 17 muških pacijenata. Kod 58,8 % pacijenata postignuto je > 50 %-tno smanjenje broja minuta glavobolje, dok je 29,4 % pacijenata doživjelo poboljšanje od 30 do 50 % (Lampl i sur., 2018).

### 4.3. OSTALI LIJEKOVI U LIJEČENJU CLUSTER GLAVOBOLJE

#### 4.3.1. Kortikosteroidi

O mogućoj koristi kortikosteroida u terapiji cluster glavobolje prvi je izvijestio Bayard Horton 1952. godine. Međutim, samo 4 od 21 pacijenta s cluster glavoboljom koji su primali intramuskularne injekcije kortizona u dozi od 100 mg dnevno imalo je smanjenje učestalosti napadaja. Jammes je 1975. godine proveo prvo dvostruko slijepo, placebo kontrolirano ispitivanje učinkovitosti kortikosteroida u koje je uključio 19 pacijenata s cluster glavoboljom koji prethodno nisu uspjeli postići olakšanje glavobolje koristeći lijekove poput metisergida, ergotamina, kofeina, propranolola, fenobarbitala i analgetika. Pacijenti su primali prednizon u dozi od 30 mg ili placebo te je 17 od 19 pacijenata prijavilo značajno poboljšanje u smanjenju učestalosti napadaja nakon korištenja prednizona (Shapiro, 2005).

Zbog odgođenog početka djelovanja i nužne spore titracije doze verapamila, kliničari često dodaju prednizon u početku profilaktičkog liječenja epizodične cluster glavobolje. Smatra se da dodavanje prednizona smanjuje broj i intenzitet cluster napadaja na početku epizode prije nego verapamil postane učinkovit. Provedena je PredCH (*Prednisone in episodic Cluster Headache*) studija kako bi se procijenila učinkovitost i sigurnost oralnog prednizona kao dodatne terapije uz verapamil i kako bi se usporedila učinkovitost takve terapije s verapamilom u monoterapiji u početnom profilaktičkom liječenju epizodične cluster glavobolje (Holle i sur., 2013). Pacijenti su primali 100 mg oralnog prednizona tijekom 5 dana, a zatim su dozu smanjivali za 20 mg svaka 3 dana. U drugoj skupini pacijenti su primali placebo paralelno s rastućom dozom verapamila, počevši od 40 mg tri puta dnevno. Oralni prednizon bio je bolji u odnosu na placebo u smanjenju učestalosti napadaja i trebao bi se koristiti na početku epizodične cluster glavobolje dok dugoročna prevencija ne postane učinkovita (Obermann i Holle, 2021).

Provedena je dvostruko slijepa, placebo kontrolirana studija kako bi se procijenio preventivni učinak ipsilateralne injekcije kortikosteroida u području velikog okcipitalnog živca. Uključeno je 16 pacijenata s epizodičnom (ECH) i 7 pacijenata s kroničnom cluster glavoboljom (CCH). Pacijenti su nasumično raspoređeni u skupine koje su primale subokcipitalnu injekciju kombinacije dugodjelujuće soli betametazona (dipropionat) i brzodjelujuće soli betametazona (dinatrijev fosfat) ili fiziološku otopinu kao placebo. Jedanaest od 13 (85 %) pacijenata iz skupine koja je primala kortikosteroide izgubili su napadaje u prvom tjednu nakon primjene u usporedbi s nijednim pacijentom iz placebo skupine. Među njima je 8

pacijenata ostalo bez napadaja tijekom 4 tjedna. U 5 pacijenata remisija je trajala između 4 i 26 mjeseci (Ambrosini i sur., 2005).

U prospektivnoj opservacijskoj kohortnoj studiji procijenjeni su učinci kratkoročne prevencije cluster glavobolje s kortikosteroidima, a kao pokazatelji učinkovitosti mjerene su vrijednosti CGRP-a u krvi i oslobađanje melatonina. CGRP je marker trigeminalne aktivacije kod akutne cluster glavobolje, dok promijenjena proizvodnja melatonina kod bolesnika s cluster glavoboljom može ukazivati na disfunkciju hipotalamusa. Smatra se da kortikosteroidi utječu na oba ta sustava. Pacijenti s epizodičnom cluster glavoboljom kao i kontrolna skupina s multiplom sklerozom primili su i.v. 1000 mg/dnevno metilprednizolona tijekom 3 dana nakon čega je slijedilo smanjene doze s oralnim prednizonom. Izmjerene su plazmatske razine CGRP-a u vanjskoj jugularnoj veni i 6-sulfatoksimeletonina (aMT6s), stabilnog metabolita melatonina, u 12-satnom dnevnom i noćnom urinu prije i nekoliko puta nakon terapije metilprednizolonom. Paralelno sa smanjenjem učestalosti glavobolja, primjena kortikosteroida rezultirala je značajno smanjenim razinama CGRP-a u plazmi i povećanim noćnim izlučivanjem aMT6s urinom kod ispitanika s cluster glavoboljom. U kontrolnoj skupini nisu primijećene značajne promjene. Time se došlo do zaključka da kortikosteroidi mijenjaju razine CGRP-a i aMT6s, a te promjene ukazuju da kortikosteroidi imaju učinak na trigeminalnu aktivaciju i disfunkciju hipotalamusa (Neeb i sur., 2014).

## 4.4. MONOKLONSKA PROTUTIJELA

### 4.4.1. Galkanezumab

Galkanezumab je humanizirano IgG4 monoklonsko protutijelo koje se veže za peptid povezan s kalcitoninskim genom (CGRP) i tako sprječava njegovu biološku aktivnost. Primjenjuje se subkutanom injekcijom. Indiciran je za profilaksu migrene u odraslih osoba koje imaju migrenu najmanje 4 dana mjesečno (<https://www.halmed.hr/>).

Učinkovitost galkanezumaba kod pacijenata s epizodičnom cluster glavoboljom ispitana je 8-tjednom dvostruko-slijepom, placebo kontroliranom studijom. Uključeno je 106 pacijenata koji su nasumično raspoređeni da subkutano primaju galkanezumab u dozi od 300 mg ili placebo na početku studije i nakon jednog mjeseca. Srednji ( $\pm$ SD) broj napadaja po tjednu u početnom razdoblju iznosio si  $17,8 \pm 10,1$  u skupini koja je primala galkanezumab i  $17,3 \pm 10,1$  u skupini koja je primala placebo. Srednje smanjenje tjedne učestalosti napadaja cluster glavobolje od 1. do 3. tjedna iznosilo je  $-8,7$  napadaja u skupini koja je primala galkanezumab, u usporedbi s  $-5,2$  u skupini koja je primala placebo. Smanjenje učestalosti glavobolje od najmanje 50 % u 3. tjednu imalo je 71 % pacijenata iz skupine koja je primala galkanezumab, u usporedbi sa 53 % pacijenata iz skupine koja je primala placebo. Nije bilo značajnih razlika između skupina u incidenciji nuspojave, osim što je 8 % pacijenata iz skupine koja je primala galkanezumab imalo bol na mjestu injiciranja (Goadsby i sur., 2019).

Profilaktički učinak galkanezumaba ispitan je i kod pacijenata s kroničnom cluster glavoboljom. U dvostruko-slijepu, placebo kontroliranu studiju bilo je uključeno 237 pacijenata, od kojih je 117 subkutano primalo galkanezumab u dozi od 300 mg, a 120 pacijenata primalo je placebo. Ukupna srednja promjena u tjednoj učestalosti napadaja nije se značajno razlikovala između skupina koje su primale galkanezumab ili placebo, stoga primarni terapijski cilj nije postignut (Dodick i sur., 2020).

FDA je 2019. godine odobrila galkanezumab otopinu za injekciju za liječenje epizodične cluster glavobolje u odraslih (<https://www.fda.gov/>). Povjerenstvo za humane lijekove Europske agencije za lijekove na sjednici 2020. godine usvojilo je negativno mišljenje o proširenju indikacije lijeka galkanezumab na prevenciju napadaja u odraslih osoba koje boluju od epizodične cluster glavobolje (<https://www.halmed.hr/>)

#### 4.4.2. Fremanezumab

Fremanezumab je humanizirano monoklonsko protutijelo IgG2 koje se selektivno veže na slobodni peptid povezan s kalcitoninskim genom (CGRP) i blokira vezanje oba izooblika CGRP-a ( $\alpha$ - i  $\beta$ -CGRP) na receptor za CGRP. Fremanezumab je odobren za profilaksu migrene u odraslih koji imaju migrenu najmanje 4 dana na mjesec. Primjenjuje se subkutanom injekcijom (<https://www.halmed.hr/>). Ispitivanje fremanezumaba u prevenciji epizodične cluster glavobolje zaustavljeno je 2019. godine. Analiza kliničkog ispitivanja faze III pokazala je da lijek vjerojatno neće postići primarni terapijski cilj (<https://www.clinicaltrialsarena.com/>).

## 4.5. NEUROSTIMULACIJSKE TEHNIKE

### 4.5.1. Neinvazivna stimulacija živca vagusa (engl. *noninvasive vagus nerve stimulation, nVNS*)

Invazivni VNS se već godinama koristi za liječenje epilepsije i depresije. Na temelju opažanja u pacijenata s depresijom i cluster glavoboljom, pretpostavilo se da bi VNS mogao biti koristan i u liječenju cluster glavobolje. Međutim, takav tretman je invazivan, ali je alternativni neinvazivni VNS opsežnije istražen (Wei i Goadsby, 2021).

Provedena je meta analiza koja je objedinila podatke dvije randomizirane, dvostruko slijepe, placebom kontrolirane studije koje su procijenile učinkovitost nVNS-a u epizodičnoj i kroničnoj cluster glavobolji. Ukupno je bilo 225 sudionika, od kojih je 112 imalo epizodičnu, a 113 kroničnu cluster glavobolju. Neinvazivni VNS pokazao se učinkovitijim od placeba kod pacijenata s epizodičnom cluster glavoboljom, ali ne i kod pacijenata s kroničnom cluster glavoboljom (de Coo i sur., 2019).

GammaCore™ je prvi i jedini neinvazivni uređaj kojeg je FDA odobrila za liječenje i prevenciju više tipova glavobolja putem stimulacije vagusa. Za razliku od implantiranog stimulatora vagusnog živca, gammaCore™ je neinvazivni stimulator koji aktivira vagus električnom stimulacijom kroz kožu preko vrata. Pacijenti koji su koristili gammaCore™ uređaj nisu imali ozbiljne nuspojave. Većina nuspojava su blage, javljaju se tijekom korištenja uređaja i prolaze brzo nakon svakog tretmana. Najčešće nuspojave su nelagoda i crvenilo na mjestu primjene te vrtoglavica. Osjećaj trnaca na mjestu korištenja uređaja je normalan, ali ne bi trebao uzrokovati veću nelagodu. GammaCore™ dokazano smanjuje broj napadaja cluster glavobolje tjedno te smanjuje korištenje akutnih tretmana uključujući subkutani sumatriptan i inhalaciju kisika (<https://www.gammacore.com/>).

### 4.5.2. Duboka mozgovna stimulacija (engl. *deep brain stimulation, DBS*)

Duboka stimulacija ipsilateralnog stražnjeg hipotalamusa razvijena je nakon što se oslikavanjem mozga (engl. *neuroimaging*) otkrilo da aktivacija stražnjeg hipotalamusa igra važnu ulogu u napadajima cluster glavobolje. Objavljeno je nekoliko serija slučajeva s pozitivnim rezultatima o učinkovitosti DBS-a u prevenciji kronične cluster glavobolje. Izvješća se neznatno razlikuju s obzirom na točnu anatomsku lokaciju i parametre stimulacija (Evers i Summ, 2021).

Također je proučavano liječenje akutnih napadaja kronične cluster glavobolje DBS-om, ali je do poboljšanja došlo u samo 23 % svih napadaja u većoj seriji slučajeva. S obzirom na to, DBS se ne može smatrati učinkovitim u liječenju akutnih napadaja (Evers i Summ, 2021).

Međutim, intracerebralno krvarenje uslijed postupka implantacije predstavlja rizik koji smanjuje vjerojatnost primjene ove metode. Još jedna prepreka za razvoj ove tehnike bila je prva randomizirana, dvostruko-slijepa unakrsna studija koja je procjenjivala učinkovitost i sigurnost DBS-a u 11 bolesnika s teškom refraktornom cluster glavoboljom. Nije primijećena značajna promjena u primarnim i sekundarnim mjerama ishoda između aktivne i lažne stimulacije. Opažene su tri ozbiljne nuspojave, uključujući potkožnu infekciju, prolazni gubitak svijesti i mikcijske sinkope (Evers i Summ, 2021).

#### **4.5.3. Stimulacija sfenopalatinskog ganglija (engl. *sphenopalatine ganglion stimulation*)**

Sfenopalatinski ganglij (SPG) ima vitalnu ulogu u patogenezi cluster napadaja i potencijalna je terapijska meta kod cluster glavobolje rezistentne na lijekove. SPG stimulacija zahtijeva implantaciju mikrostimulatora sa šest elektroda pričvršćenih na jagodični luk invazivnom bukalnom incizijom uz fluoroskopsko navođenje, a pacijent sam ima mogućnost kontrole stimulacije (Wei i Goadsby, 2021).

Sigurnost i učinkovitost stimulacije SPG-a kod pacijenata s kroničnom cluster glavoboljom istraživana je u Pathway CH-1 studiji. Studija je potvrdila da je električna SPG stimulacija kontrolirana od strane pacijenta učinkovita opcija liječenja za oboljele od kronične cluster glavobolje s prihvatljivim sigurnosnim profilom. Podaci o učinkovitosti pokazuju da akutna električna SPG stimulacija omogućuje značajno ublažavanje boli tijekom napadaja i u mnogim slučajevima potpuno oslobođenje od boli u usporedbi s lažnom stimulacijom. Također, uočeno je da je SPG stimulacija povezana sa značajnim smanjenjem učestalosti napadaja cluster glavobolje kod nekih pacijenata. Međutim, preventivni učinak zahtijeva daljnje istraživanje (Schoenen i sur., 2013).

U otvoreno ispitivanje uključeno je 33 pacijenata iz Pathway CH-1 studije i sudjelovali su 24 mjeseca nakon umetanja mikrostimulatora kako bi se procijenila dugoročna učinkovitost SPG stimulacije kod bolesnika s refraktornom, kroničnom cluster glavoboljom. SPG stimulacija pokazala se kao učinkovita akutna terapija kod 45 % pacijenata te se učinkovitost pokazala održivom tijekom 24 mjeseca promatranja. U trećine pacijenata primijećeno je značajno smanjene učestalosti napadaja. Ovi dugoročni podaci pružaju potporu korištenju SPG



stimulacije i takvu opciju liječenja treba razmotriti u pacijenata kod kojih je prijašnje liječenje bilo neuspješno (Jürgens i sur., 2017).

#### **4.5.4. Invazivna stimulacija okcipitalnog živca (engl. *invasive occipital nerve stimulation, iONS*)**

Učinkovitost invazivne stimulacije okcipitalnog živca (iONS) u prevenciji kronične cluster glavobolje procijenjena je u nekoliko otvorenih studija. Kod pacijenata je zabilježena smanjena učestalost napadaja, ali je većina pacijenata zahtijevala istovremenu farmakološku profilaksu. Učinak na intenzitet napadaja i trajanje boli bio je mali ili nikakav. Štetni događaji povezani sa stimulatorom su česti i uključuju pomicanje elektrode ili infekciju, a praznjene baterije zahtijeva operaciju kako bi se ona zamijenila. Ostale nuspojave uključuju paresteziju izazvanu stimulacijom koju neki pacijenti ne mogu tolerirati. U nekim ispitivanjima opisan je i fenomen tolerancije na iONS koji je zahtijevao prilagodbu parametara stimulacije i mogao bi biti povezan s neuroplastičnosti u opioidnom sustavu (May i sur., 2018).

Obećavajući rezultati ONS-a iz malih nekontroliranih, otvorenih studija potaknuli su provođenje prve randomizirane, dvostruko-slijepe, kontrolirane studije (ICON studija). Cilj studije je procijeniti kliničke učinke ONS-a kod pacijenata s medicinski nepodnošljivom kroničnom cluster glavoboljom (engl. *medically intractable chronic cluster headache, MICCH*). Studija je uspoređivala ONS visokog i niskog intenziteta (100 % ONS naspram 30 % ONS) jer stimulacija okcipitalnog živca izaziva lokalnu paresteziju, što komplicira usporedbu s placebo. Obje stimulacije značajno su smanjile učestalost napadaja te su bile sigurne i dobro podnošljive kod bolesnika s MICCH-om. Više od 90 % sudionika preporučilo bi ONS drugima s MICCH-om (Wilbrink i sur., 2021).

#### 4.6. ULOGA FARMACEUTA KOD CLUSTER GLAVOBOLJE

Pacijenti s cluster glavoboljom izazov su za sve zdravstvene djelatnike, budući da zahtijevaju posebnu skrb u vrijeme akutnog napadaja glavobolje, pri čemu je cilj olakšati simptome i skratiti trajanje boli. Drugi je klinički izazov smanjiti frekvenciju napadaja, kao i njihov intenzitet. Dijagnoza ove vrste glavobolje postavlja se nakon posebne dijagnostičke obrade pacijenta, te se određuje odgovarajuća terapija prema kliničkoj slici, drugim komorbiditetima i preferencijama pacijenta. Kao najdostupniji zdravstveni djelatnici, farmaceuti trebaju biti upoznati s osnovnim simptomima cluster glavobolje, ključnim razlikama u odnosu na ostale tipove glavobolja te terapijskim opcijama prema relevantnim recentnim smjernicama.

Ciljevi liječenja cluster glavobolje uključuju:

- 1) edukaciju bolesnika o poremećaju
- 2) savjete o promjeni načina života (npr. izbjegavanje alkohola tijekom aktivnog cluster perioda)
- 3) brzo liječenje akutnog napadaja
- 4) profilaktičko liječenje.

Problemi kod liječenja cluster glavobolje s kojima se susreće u kliničkoj praksi i koji zaslužuju uključivanje farmaceuta u poboljšanje skrbi su sljedeći:

- 1) cluster glavobolja je rijetka glavobolja koja se obično ne prepoznaje niti dijagnosticira na vrijeme; farmaceuti bi mogli na temelju razgovora s pacijentom prepoznati klinički problem i uputiti pacijenta k liječniku te na taj način biti prvi koji će pokrenuti proces postavljanja ispravne dijagnoze
- 2) cluster glavobolja ima brojne negativne posljedice za pojedinca i društvo u cjelini; farmaceuti bi mogli educirati pacijente s cluster glavoboljom o bolesti, ukazati na okidače te savjetovati ustrajno provođenje nefarmakoloških mjera koje bi mogle pomoći u smanjenju frekvencije napadaja
- 3) cluster glavobolja se liječi lijekovima na recept; farmaceuti će temeljem prepoznavanja upozoravajućih znakova i simptoma prepoznati da ova vrsta boli nije pogodna za samoliječenje te će tako utjecati na pravovremeno postavljanje dijagnoze i početak liječenja prilagođenog svakom pacijentu

- 4) nesuradljivost i neadherencija prema terapiji čest su problem koji negativno utječe na postizanje terapijskih ciljeva; farmaceuti bi trebali educirati pacijenta o propisanoj terapiji, savjetovati o pravilnoj primjeni lijekova, mogućim nuspojavama i upozoriti na eventualne rizike

Dodatno, mogućnosti farmaceuta kao educiranih posrednika između liječnika i pacijenata u unaprjeđenju skrbi uključuju:

- 1) pomoć liječnicima koji propisuju lijekove oko odabira lijeka, doze, puta primjene i formulacije,
- 2) praćenje djelotvornosti liječenja i nuspojava lijekova, te
- 3) uključenje u rješavanje problema vezanih za dostupnost lijeka i zdravstveno osiguranje pacijenta (Wenzel i sur., 2022).

## 5. ZAKLJUČAK

Cluster glavobolja je jedna od najboljih vrsta glavobolje te se češće javlja kod muškaraca nego žena. Izrazito jaka bol kod cluster glavobolje povezana je s povećanom incidencijom razvoja anksioznosti i depresije kod tih pacijenata, a nerijetko pacijenti prijavljuju i suicidalne misli. Napadaji se često javljaju noću što onemogućava pacijentima kvalitetan san. Cluster glavobolja značajno smanjuje kvalitetu života pacijenta, stoga je od iznimne važnosti postaviti ispravnu dijagnozu na vrijeme i započeti s liječenjem.

Akutno liječenje cluster glavobolje treba biti brzo, lako dostupno, imati nizak profil nuspojava, biti cjenovno prihvatljivo i bez ograničenja za maksimalnu dnevnu upotrebu. Za akutno liječenje najčešće se koriste kisik i triptani. Kisik je najsigurnija i najučinkovitija opcija liječenja, međutim u nekim zemljama je teško dostupan, a neki pacijenti jednostavno više preferiraju upotrebu triptana. Subkutani sumatriptan pokazao se najučinkovitijim među triptanima, međutim njegova upotreba je ograničena na dvije injekcije dnevno. Ergot alkaloidi također su učinkoviti, ali zbog širokog profila nuspojava rijetko se koriste.

Cilj profilaktičkog liječenja je smanjiti učestalost i ozbiljnost napadaja, a nijedna preventivna opcija nije u potpunosti uspješna i bez neželjenih učinaka. Najučinkovitijima su se pokazali verapamil i litij, a kortikosteroidi se često dodaju verapamilu na početku terapije dok dugoročna prevencija ne postane učinkovita. Prema rezultatima ispitivanjima u prevenciji također mogu biti učinkoviti valproat, topiramet, metisergid, frovatriptan, baklofen, kapsaicin i botulinum toksin A. Galkanezumab se pokazao učinkovitim u prevenciji napadaja kod pacijenata s epizodičnom cluster glavoboljom.

Važnu ulogu u liječenju i prevenciji imaju neurostimulacijske tehnike. GammaCore™ je prvi i jedini neinvazivni uređaj koji je odobren za prevenciju i liječenje cluster glavobolje. Stimulacija sfenopalatinskog ganglija, duboka mozgovna stimulacija i stimulacija okcipitalnog živca pokazale su se u nekim ispitivanjima učinkovitim kod pacijenata s kroničnom cluster glavoboljom.

Važna zadaća farmaceuta je prepoznati klinički problem na temelju razgovora s pacijentom i uputiti ga liječniku kako bi se postavila ispravna dijagnoza. Nakon postavljanja dijagnoze važno je educirati pacijenta o samoj bolesti, pravilnoj primjeni lijekova, mogućim nuspojavama i rizicima. Isto tako, pacijente treba upozoriti na moguće okidače i savjetovati ih da ustrajno provode farmakološke mjere kako bi se smanjila frekvencija napadaja.

## 6. LITERATURA

Ambrosini A, Vandenhede M, Rossi P, Aloj F, Sauli E, Pierelli F, Schoenen J. Suboccipital injection with a mixture of rapid- and long-acting steroids in cluster headache: a double-blind placebo-controlled study. *Pain*, 2005, 118(1-2), 92-96.

Bahra A, Gawel MJ, Hardebo JE, Millson D, Breen SA, Goadsby PJ. Oral zolmitriptan is effective in the acute treatment of cluster headache. *Neurology*, 2000, 54(9), 1832-1839.

Belin AC, Ran C, Edvinsson L. Calcitonin Gene-Related Peptide (CGRP) and Cluster Headache. *Brain Sci*, 2020, 10(1), 30.

Bozoghlanian M, Vasudevan SV. Overview of migraine treatment. *Pain Manag*, 2012, 2(4), 399-414.

Brandt RB, Doesborg PGG, Haan J, Ferrari MD, Fronczek R. Pharmacotherapy for Cluster Headache. *CNS Drugs*, 2020, 34(2), 171-184.

Bratbak DF, Nordgård S, Stovner LJ, Linde M, Folvik M, Bugten V, Tronvik E. Pilot study of sphenopalatine injection of onabotulinumtoxinA for the treatment of intractable chronic cluster headache. *Cephalalgia*, 2016,36(6), 503-509.

Bussone G, Leone M, Peccarisi C, Micieli G, Granella F, Magri M, Manzoni GC, Nappi G. Double blind comparison of lithium and verapamil in cluster headache prophylaxis. *Headache*, 1990, 30(7), 411- 417.

Cheema S, Matharu M. Cluster Headache: What's New? *Neurol India*, 2021, 69(Supplement), S124-S134.

CHMP. Novosti sa sjednice CHMP-a iz veljače 2020. godine. 2020. <https://www.halmed.hr/Novosti-i-edukacije/Novosti/2020/Novosti-sa-sjednice-CHMP-a-iz-veljace-2020-godine/2299/>, prisupljeno 10.11.2022.

Cittadini E, Goadsby PJ. Psychiatric side effects during methysergide treatment. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 2005, 76, 1037-1038.

Cittadini E, May A, Straube A, Evers S, Bussone G, Goadsby PJ. Effectiveness of intranasal zolmitriptan in acute cluster headache: a randomized, placebo-controlled, double-blind crossover study. *Arch Neurol*, 2006, 63(11), 1537-1542.

Clinical trials arena. Teva stops fremanezumab development in cluster headache. 2019. <https://www.clinicaltrialsarena.com/news/teva-fremanezumab-cluster-headache/>, pristupljeno 10.11.2022.

Cohen AS, Matharu MS, Goadsby PJ. Electrocardiographic abnormalities in patients with cluster headache on verapamil therapy. *Neurology*, 2007, 69(7), 668-675.

Cutrer FM, Moskowitz MA. Wolff Award 1996. The actions of valproate and neurosteroids in a model of trigeminal pain. *Headache*, 1996, 36(10), 579-585.

Dagenais R, Zed PJ. Intranasal Lidocaine for Acute Management of Primary Headaches: A Systematic Review. *Pharmacotherapy*, 2018, 38(10), 1038-1050.

de Coo IF, Marin JC, Silberstein SD, Friedman DI, Gaul C, McClure CK, Tyagi A, Liebler E, Tepper SJ, Ferrari MD, Goadsby PJ. Differential efficacy of non-invasive vagus nerve stimulation for the acute treatment of episodic and chronic cluster headache: A meta-analysis. *Cephalalgia*, 2019, 39(8), 967-977.

Diener HC, May A. Drug Treatment of Cluster Headache. *Drugs*, 2022, 82(1), 33-42.

Dirkx THT, Haane DYP, Koehler PJ. Oxygen treatment for cluster headache attacks at different flow rates: a doubleblind, randomized, crossover study. *J Headache Pain*, 2018, 19(1), 94.

Dodick DW, Goadsby PJ, Lucas C, Jensen R, Bardos JN, Martinez JM, Zhou C, Aurora SK, Yang JY, Conley RR, Oakes T. Phase 3 randomized, placebo-controlled study of galcanezumab

in patients with chronic cluster headache: Results from 3-month double-blind treatment. *Cephalalgia*, 2020, 40(9), 935-948.

Ekbom K. Lithium for cluster headache: review of the literature and preliminary results of long-term treatment. *Headache*, 1981, 21(4), 132-139.

Ekbom K, Monstad I, Prusinski A, Cole JA, Pilgrim AJ, Noronha D. Subcutaneous sumatriptan in the acute treatment of cluster headache: a dose comparison study. The Sumatriptan Cluster Headache Study Group. *Acta Neurol Scand*, 1993, 88(1), 63-69.

Ekbom A, Svensson DA, Träff H, Waldenlind E. Age at onset and sex ratio in cluster headache: observations over three decades. *Cephalalgia*, 2002, 22(2), 94-100.

Elbadawi ASA, Albalawi AFA, Alghannami AK, Alsuhaymi FS, Alruwaili AM, Almaleki FA, Almutairi MF, et al. Cluster Headache and Associated Risk Factors: A Systemic Review and Meta-Analysis. *Cureus*, 2021, 13(11), e19294.

El Amrani M, Massiou H, Bousser MG. A negative trial of sodium valproate in cluster headache: methodological issues. *Cephalalgia*, 2002, 22(3), 205-208.

Evers S, Summ O. Neurostimulation Treatment in Chronic Cluster Headache-a Narrative Review. *Curr Pain Headache Rep*, 2021, 25(12), 81.

Farmakovigilancija, Novosti o sigurnoj primjeni lijekova. 2014. <https://www.halmed.hr/Farmakovigilancija/Novi-podaci-o-sigurnoj-primjeni-lijekova/2014/Europska-agencija-za-lijekove-preporucila-ogranicenje-primjene-lijekova-koji-sadrze-metisergid/1029> , pristupljeno 09.11.2022.

FDA. FDA approves first treatment for episodic cluster headache that reduces the frequency of attacks. 2019. <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-first-treatment-episodic-cluster-headache-reduces-frequency-attacks>, pristupljeno 10.11.2022.

Filipović Boris. Neurogena upala moždanih ovojnica i bol u području glave i vrata. Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet. Zagreb, 2016.

Fischera M, Marziniak M, Gralow I, Evers S. The incidence and prevalence of cluster headache: a meta-analysis of population-based studies. *Cephalalgia*, 2008, 28(6), 614-618.

GammaCore. <https://www.gammacore.com/> , pristupljeno 10.11.2022.

Gelfand AA, Goadsby PJ. The Role of Melatonin in the Treatment of Primary Headache Disorders. *Headache*, 2016, 56(8), 1257-1266.

Giani L, Cecchini AP, Astengo A, Lauria G, Leone M. Cluster headache not responsive to sumatriptan: A retrospective study. *Cephalalgia*, 2021, 41(1), 117-121.

Giani L, Cecchini AP, Leone M. Anti-CGRP in cluster headache therapy. *Neurol Sci*, 2019, 40(Suppl 1), 129-135.

Goadsby PJ, Dodick DW, Leone M, Bardos JN, Oakes TM, Millen BA, Zhou C, Dowsett SA, Aurora SK, Ahn AH, Yang JY, Conley RR, Martinez JM. Trial of Galcanezumab in Prevention of Episodic Cluster Headache. *N Engl J Med*, 2019, 381(2), 132-141.

Grangeon L, O'Connor E, Chan CK, Akijian L, Ngoc TMP, Matharu MS. New insights in post-traumatic headache with cluster headache phenotype: a cohort study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2020, 91(6), 572-579.

Gregor N, Schlesiger C, Akova-Oztürk E, Kraemer C, Husstedt IW, Evers S. Treatment of cluster headache attacks with less than 6 mg subcutaneous sumatriptan. *Headache*, 2005, 45(8), 1069-1072.

Guo XN, Lu JJ, Ni JQ, Lu HF, Zhao HR, Chen G. The role of oxygen in cluster headache. *Med Gas Res*, 2019, 9(4), 229–231.

Halker R, Vargas B, Dodick DW. Cluster headache: diagnosis and treatment. *Semin Neurol*, 2010, 30(2), 175-185.

Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS). The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. *Cephalalgia*, 2018, 38(1), 1-211.



Hering-Hanit R, Gadoth N. The use of baclofen in cluster headache. *Curr Pain Headache Rep*, 2001, 5(1), 79-82.

Hering R, Kuritzky A. Sodium valproate in the treatment of cluster headache: an open clinical trial. *Cephalalgia*, 1989, 9(3), 195-198.

Hermanns H, Hollmann MW, Stevens MF, Lirk P, Brandenburger T, Piegeler T, Werdehausen R. Molecular mechanisms of action of systemic lidocaine in acute and chronic pain: a narrative review. *British Journal of Anaesthesia*, 2019, 123(3), 335-349.

Hoffman J, May A. Diagnosis, pathophysiology, and management of cluster headache. *Lancet Neurol*, 2018, 17(1), 75-83.

Holle D, Burmeister J, Scherag A, Ose C, Diener HC, Obermann M; PredCH Study Group. Study protocol of Prednisone in episodic Cluster Headache (PredCH): a randomized, double-blind, placebo-controlled parallel group trial to evaluate the efficacy and safety of oral prednisone as an add-on therapy in the prophylactic treatment of episodic cluster headache with verapamil. *BMC Neurol*, 2013, 13, 99.

Holle D, Obermann M. Cluster headache and the hypothalamus: causal relationship or epiphenomenon? *Expert Rev Neurother*, 2011, 11(9), 1255-1263

Huang WY, Lo MC, Wang SJ, Tsai JJ, Wu HM. Topiramate in prevention of cluster headache in the Taiwanese. *Neurol India*, 2010, 58(2), 284-287.

Jančuljak D. Dijagnostički i terapijski pristup pri glavoboljama. *Medicus*, 2019, 28(1), 47-57.

Jančuljak D. Liječenje cluster glavobolje. *Medix*, 2005, 11(59), 75-77.

Jansen-Olesen I, Baun M, Amrutkar DV, Ramachandran R, Christophersen DV, Olesen J. PACAP-38 but not VIP induces release of CGRP from trigeminal nucleus caudalis via a receptor distinct from the PAC1 receptor. *Neuropeptides*, 2014, 48(2), 53-64.

Jürgens TP, Barloese M, May A, Láinez JM, Schoenen J, Gaul C, et al. Long-term effectiveness of sphenopalatine ganglion stimulation for cluster headache. *Cephalalgia*, 2017, 37(5), 423-434.

Koppen H, Stolwijk J, Wilms EB, van Driel V, Ferrari MD, Haan J. Cardiac monitoring of high-dose verapamil in cluster headache: An international Delphi study. *Cephalalgia*, 2016, 36(14), 1385-1388.

Láinez MJ, Pascual J, Pascual AM, Santonja JM, Ponz A, Salvador A. Topiramate in the prophylactic treatment of cluster headache. *Headache*, 2003, 43(7), 784-789.

Lampl C, Rudolph M, Bräutigam E. OnabotulinumtoxinA in the treatment of refractory chronic cluster headache. *J Headache Pain*, 2018, 19(1), 45.

Law S, Derry S, Moore R. Triptans for acute cluster headache. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2010 Apr 14;(4):CD008042.

Lidocaine, National Headache Foundation. 2007. <https://headaches.org/lidocaine/>, pristupljeno 02.11.2022.

Leone M, D'Amico D, Moschiano F, Fraschini F, Bussone G. Melatonin versus placebo in the prophylaxis of cluster headache: a double-blind pilot study with parallel groups. *Cephalalgia*, 1996, 16(7), 494-496.

Ljubisavljevic S, Trajkovic JZ. Cluster headache: pathophysiology, diagnosis and treatment. *J Neurol*, 2019, 266(5), 1059-1066.

Magnoux E, Zlotnik G. Outpatient intravenous dihydroergotamine for refractory cluster headache. *Headache*, 2004, 44(3), 249-255.

Marks DR, Rapoport A, Padla D, Weeks R, Rosum R, Sheftell F, Arrowsmith F. A double-blind placebo-controlled trial of intranasal capsaicin for cluster headache. *Cephalalgia*. 1993, 13(2), 114-116.

Matharu MS, Levy MJ, Meeran K, Goadsby PJ. Subcutaneous octreotide in cluster headache: randomized placebo-controlled double-blind crossover study. *Ann Neurol*, 2004, 56(4), 488-494.

May A, Schwedt TJ, Magis D, Pozo-Rosich P, Evers S, Wang SJ. Cluster headache. *Nat Rev Dis Primers*, 2018, 4, 18006.

McGeeney BE. Cluster Headache Acute Therapies. 2019. <https://practicalneurology.com/articles/2019-may/cluster-headache-acute-therapies>, pristupljeno 20.11.2022.

Moriarty-Sheehan M. Migraine and its treatment with 5-HT<sub>1B/1D</sub> agonists (triptans). *J Am Acad Nurse Pract*, 2002,14(8), 354-359.

Naber WC, Fronczek R, Haan J, Doesborg P, Colwell CS, Ferrari MD, Meijer JH. The biological clock in cluster headache: A review and hypothesis. *Cephalalgia*, 2019, 39(14), 1855-1866

Neeb L, Anders L, Euskirchen P, Hoffmann J, Israel H, Reuter U. Corticosteroids alter CGRP and melatonin release in cluster headache episodes. *Cephalalgia*, 2015, 35(4), 317-326.

Nijhuis JCO, Haane DY, Koehler PJ. A review of the current and potential oxygen delivery systems and techniques utilized in cluster headache attacks. *Cephalalgia*, 2016, 36(10), 970-979.

Obermann M, Nägel S, Ose C, et al. Safety and efficacy of prednisone versus placebo in short-term prevention of episodic cluster headache: a multicentre, double-blind, randomised controlled trial. *Lancet Neurol*, 2021, 20(1), 29-37.

Ong JJY, De Felice M. Migraine Treatment: Current Acute Medications and Their Potential Mechanisms of Action. *Neurotherapeutics*, 2018, 15(2), 274-290.

Pageler L, Katsarava Z, Lampl C, Straube A, Evers S, Diener HC, Limmroth V. Frovatriptan for prophylactic treatment of cluster headache: lessons for future trial design. *Headache*, 2011, 51(1), 129-134.

Papoiu AD, Yosipovitch G. Topical capsaicin. The fire of a 'hot' medicine is reignited. *Expert Opin Pharmacother*, 2010, 11(8), 1359-1371.

Peres MF, Rozen TD. Melatonin in the preventive treatment of chronic cluster headache. *Cephalalgia*, 2001, 21(10), 993-995.

Petersen AS, Barloese MCJ, Jensen RH. Oxygen treatment of cluster headache: A Review. *Cephalalgia*, 2014, 34(13), 1079–1087.

Petersen AS, Barloese MCJ, Snoer A, Soerensen AMS, Jensen RH. Verapamil and Cluster Headache: Still a Mystery. A Narrative Review of Efficacy, Mechanisms and Perspectives. *Headache*, 2019, 59(8), 1198-1211.

Rapoport AM, Mathew NT, Silberstein SD, Dodick D, Tepper SJ, Sheftell FD, Bigal ME. Zolmitriptan nasal spray in the acute treatment of cluster headache: a double-blind study. *Neurology*, 2007, 69(9), 821-826.

Rozen TD. Antiepileptic drugs in the management of cluster headache and trigeminal neuralgia. *Headache*, 2001, S25-32.

Sanford M. Frovatriptan: a review of its use in the acute treatment of migraine. *CNS Drugs*, 2012, 26(9), 791-811.

Sažetak opisa svojstava lijeka – Depakine Chrono 500 mg tablete s prilagođenim oslobađanjem, 2022, <https://www.halmed.hr/>, pristupljeno 22.11.2022.

Sažetak opisa svojstava lijeka - Medicinski kisik 100% V/V medicinski plin, stlačen, 2022, <https://www.halmed.hr/>, pristupljeno 24.10.2022.

Sažetak opisa svojstava lijeka – Ajovy. <https://www.halmed.hr/Lijekovi/Baza-lijekova/Ajovy/15441/>, pristupljeno 10.11.2022.

Sažetak opisa svojstava lijeka – Emgality. <https://www.halmed.hr/Lijekovi/Baza-lijekova/Emgality/15235/>, pristupljeno 10.11.2022.

Schindler EAD, Burish MJ. Recent advances in the diagnosis and management of cluster headache. *BMJ*, 2022, 376, e059577.

Schoenen J, Jensen RH, Lantéri-Minet M, Láinez MJ, Gaul C, Goodman AM, Caparso A, May A. Stimulation of the sphenopalatine ganglion (SPG) for cluster headache treatment. Pathway CH-1: a randomized, sham-controlled study. *Cephalalgia*, 2013, 33(10), 816-830.

Shapiro RE. Corticosteroid treatment in cluster headache: evidence, rationale, and practice. *Curr Pain Headache Rep*, 2005, 9(2), 126-131.

Sicuteri F, Geppetti P, Marabini S, Lembeck F. Pain relief by somatostatin in attacks of cluster headache. *Pain*, 1984, 18(4), 359-365.

Siow HC, Pozo-Rosich P, Silberstein SD. Frovatriptan for the treatment of cluster headaches. *Cephalalgia*, 2004, 24(12), 1045-1048.

Sostak P, Krause P, Förderreuther S, Reinisch V, Straube A. Botulinum toxin type-A therapy in cluster headache: an open study. *J Headache Pain*, 2007, 8(4), 236-241.

Steiner TJ, Hering R, Couturier EG, Davies PT, Whitmarsh TE. Double-blind placebo-controlled trial of lithium in episodic cluster headache. *Cephalalgia*, 1997, 17(6), 673-675.

Sumatriptan 6 mg/0.5 ml Solution for Injection, SmPC. <https://www.medicines.org.uk/emc/product/607/smpc#gref>, pristupljeno 14.9.2022.

Sumatriptan Cluster Headache Study Group. Treatment of acute cluster headache with sumatriptan. *N Engl J Med*, 1991, 325(5), 322-326.

Suri H, Ailani J. Cluster Headache: A Review and Update in Treatment. *Curr Neurol Neurosci Rep*, 2021, 21(7), 31.

Tfelt-Hansen P, Tfelt-Hansen J. Verapamil for cluster headache. Clinical pharmacology and possible mode of action. *Headache*, 2009, 49(1), 117-125.

Tuka B, Szabó N, Tóth E, Kincses ZT, Párdutz Á, Szok D, Körtési T, Bagoly T, Helyes Z, Edvinsson L, Vécsei L, Tajti J. Release of PACAP-38 in episodic cluster headache patients – an exploratory study. *J Headache Pain*, 2016, 17(1), 69.

US National Library of Medicine. ClinicalTrials.gov. Safety and Efficacy Study of SOM230 s.c. in Cluster Headache. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT02619617>, pristupljeno 22.11.2022.

van Vliet JA, Bahra A, Martin V, Ramadan N, Aurora SK, Mathew NT, Ferrari MD, Goadsby PJ. Intranasal sumatriptan in cluster headache: randomized placebo-controlled double-blind study. *Neurology*, 2003, 60(4), 630-633.

Vesna Brinar i suradnici. Neurologija za medicinare. Zagreb, Medicinska naklada, 2019, str. 196-198.

Vollesen ALH, Ashina M. PACAP38: Emerging Drug Target in Migraine and Cluster Headache. *Headache*, 2017, 57 Suppl 2, 56-63.

Wei DY, Goadsby PJ. Cluster headache pathophysiology - insights from current and emerging treatments. *Nat Rev Neurol*, 2021, 17(5), 308-324.

Wei DY, Khalil M, Goadsby PJ. Managing cluster headache. *Pract Neurol*, 2019, 19(6), 521-528.

Wenzel R, Smith TR, Clark AS. Cluster Headache: Opportunities for Pharmacists to Improve Care. *J Pharm Pract*, 2022, 35(2), 281-288.

Wilbrink LA, de Coo IF, Doesborg PGG, Mulleners WM, Teernstra OPM, Bartels EC, Burger K, Wille F, van Dongen RTM, Kurt E, Spincemaille GH, Haan J, van Zwet EW, Huygen FJPM, Ferrari MD; ICON study group. Safety and efficacy of occipital nerve stimulation for attack prevention in medically intractable chronic cluster headache (ICON): a randomised, double-blind, multicentre, phase 3, electrical dose-controlled trial. *Lancet Neurol*, 2021, 20(7), 515-525.

## 7. SAŽETAK / SUMMARY

### Sažetak

Cluster glavobolja je najbolnija primarna glavobolja koja se ubraja u trigeminalne autonomne cefalgije (TAC). Karakterizirana je snažnim jednostranim napadajima koji se javljaju u nakupinama (tzv. klasterima) između kojih su razdoblja remisije. Napadaj boli traje 15 do 180 minuta te je praćen lakrimacijom, rinorejom i crvenilom oka. Ovisno o trajanju remisije između napadaja, cluster glavobolja se dijeli na epizodičnu i kroničnu cluster glavobolju.

Patofiziologija cluster glavobolje je složena i još uvijek nije u potpunosti razjašnjena. Prema dosadašnjim saznanjima u patogenezu cluster glavobolje uključeni su trigeminovaskularni sustav, autonomni sustav i hipotalamus. Također, važnu ulogu u patogenezi imaju neuropeptidi kao što su CGRP, PACAP-38 i VIP.

Liječenje cluster glavobolje može biti usmjereno na prekidanje akutnog napadaja ili na prevenciju napadaja. Za akutno liječenje najčešće se koriste kisik i triptani, a za profilaktičko liječenje verapamil i litij. Kortikosteroidi su se pokazali korisnima na početku epizodične cluster glavobolje dok dugoročna prevencija ne postane učinkovita. Galkanezumab se pokazao učinkovitim u profilaktičkom liječenju kod pacijenata s epizodičnom cluster glavoboljom. U liječenju i prevenciji važnu ulogu imaju i neurostimulacijske tehnike kao što su neinvazivna stimulacija živca vagusa, duboka mozgovna stimulacija, stimulacija sfenopalatinskog ganglija i invazivna stimulacija okcipitalnog živca.

Cilj akutnog liječenja cluster glavobolje je olakšati simptome i skratiti trajanje boli, dok se preventivnim liječenjem nastoji smanjiti frekvencija napadaja, kao i njihov intenzitet. Kako bi se postigli željeni terapijski ciljevi, nužno je pacijente s cluster glavoboljom educirati o samoj bolesti i pravilnoj primjeni lijekova. Upravo u tome važnu ulogu imaju farmaceuti kao educirani posrednici između liječnika i pacijenata.



## Summary

Cluster headache is the most painful primary headache that is included in trigeminal autonomic cephalgias (TACs). It is characterized by strong unilateral attacks that occur in clusters between periods of remission. The pain attack lasts 15 to 180 minutes and is accompanied by lacrimation, rhinorrhea and redness of the eye. Depending on the duration of the remission between attacks, cluster headache is divided into episodic and chronic cluster headache.

The pathophysiology of cluster headache is complicated and not yet fully understood. According to current knowledge, the trigeminovascular system, the autonomic system and the hypothalamus are involved in the pathogenesis of cluster headaches. Neuropeptides such as CGRP, PACAP-38 and VIP are also an important part of pathogenesis.

Treatment of cluster headache can be aimed at terminating an acute attack or at preventing it. Oxygen and triptans are most often used for acute treatment, while verapamil and lithium are used for prophylactic treatment. Corticosteroids were shown useful at the onset of episodic cluster headache until long-term prevention becomes effective. Galcanezumab was shown effective in the prophylactic treatment of patients with episodic cluster headache. Neurostimulation techniques such as non-invasive vagus nerve stimulation, deep brain stimulation, sphenopalatine ganglion stimulation and invasive occipital nerve stimulation also play an important role in treatment and prevention.

The goal of acute treatment of cluster headache is to relieve symptoms and shorten the duration of pain, while preventive treatment aims to reduce the frequency of attacks, as well as their intensity. To achieve the desired therapeutic goals, it is necessary to educate patients with cluster headaches about the disease itself and the proper use of medications. This is exactly where pharmacists play an important role as educated mediators between doctors and patients.

# Temeljna dokumentacijska kartica

Sveučilište u Zagrebu  
Farmaceutsko-biokemijski fakultet  
Studij: Farmacija  
Zavod za farmakologiju  
Domagojeva 2, 10000 Zagreb, Hrvatska

Diplomski rad

## TERAPIJSKE MOGUĆNOSTI KOD CLUSTER GLAVOBOLJE

Veronika Knežić

### SAŽETAK

Cluster glavobolja je najbolnija primarna glavobolja koja se ubraja u trigeminalne autonomne cefalgije (TAC). Karakterizirana je snažnim jednostranim napadajima koji se javljaju u nakupinama (tzv. klasterima) između kojih su razdoblja remisije. Napadaj boli traje 15 do 180 minuta te je praćen lakrimacijom, rinorejom i crvenilom oka. Ovisno o trajanju remisije između napadaja, cluster glavobolja se dijeli na epizodičnu i kroničnu cluster glavobolju.

Patofiziologija cluster glavobolje je složena i još uvijek nije u potpunosti razjašnjena. Prema dosadašnjim saznanjima u patogenezu cluster glavobolje uključeni su trigeminovaskularni sustav, autonomni sustav i hipotalamus. Također, važnu ulogu u patogenezi imaju neuropeptidi kao što su CGRP, PACAP-38 i VIP.

Liječenje cluster glavobolje može biti usmjereno na prekidanje akutnog napadaja ili na prevenciju napadaja. Za akutno liječenje najčešće se koriste kisik i triptani, a za profilaktičko liječenje verapamil i litij. Kortikosteroidi su se pokazali korisnima na početku epizodične cluster glavobolje dok dugoročna prevencija ne postane učinkovita. Galkanezumab se pokazao učinkovitim u profilaktičkom liječenju kod pacijenata s epizodičnom cluster glavoboljom. U liječenju i prevenciji važnu ulogu imaju i neurostimulacijske tehnike kao što su neinvazivna stimulacija živca vagusa, duboka mozgovna stimulacija, stimulacija sfenopalatinskog ganglija i invazivna stimulacija okcipitalnog živca.

Cilj akutnog liječenja cluster glavobolje je olakšati simptome i skratiti trajanje boli, dok se preventivnim liječenjem nastoji smanjiti frekvencija napadaja, kao i njihov intenzitet. Kako bi se postigli željeni terapijski ciljevi, nužno je pacijente s cluster glavoboljom educirati o samoj bolesti i pravilnoj primjeni lijekova. Upravo u tome važnu ulogu imaju farmaceuti kao educirani posrednici između liječnika i pacijenata.

Rad je pohranjen u Središnjoj knjižnici Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.

Rad sadrži: 53 stranice i 99 literaturnih navoda. Izvornik je na hrvatskom jeziku.

Ključne riječi: cluster glavobolja, epizodična cluster glavobolja, kronična cluster glavobolja, trigeminovaskularni sustav, hipotalamus, liječenje cluster glavobolje, akutno liječenje, profilaktičko liječenje

Mentor: **Dr. sc. Lidija Bach-Rojecky**, redoviti profesor Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.

Ocjenjivači: **Dr. sc. Lidija Bach-Rojecky**, redoviti profesor Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.

**Dr. sc. Maja Ortner Hadžiabdić**, izvanredni profesor Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.

**Dr. sc. Anita Somborac Bačura**, docent Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.

Rad prihvaćen: studeni 2022.

## Basic documentation card

University of Zagreb  
Faculty of Pharmacy and Biochemistry  
Study: Pharmacy  
Department of Pharmacology  
Domagojeva 2, 10000 Zagreb, Croatia

Diploma thesis

### TREATMENT OPTIONS FOR CLUSTER HEADACHE

Veronika Knežić

#### SUMMARY

Cluster headache is the most painful primary headache that is included in trigeminal autonomic cephalgias (TACs). It is characterized by strong unilateral attacks that occur in clusters between periods of remission. The pain attack lasts 15 to 180 minutes and is accompanied by lacrimation, rhinorrhea and redness of the eye. Depending on the duration of the remission between attacks, cluster headache is divided into episodic and chronic cluster headache.

The pathophysiology of cluster headache is complicated and not yet fully understood. According to current knowledge, the trigeminovascular system, the autonomic system and the hypothalamus are involved in the pathogenesis of cluster headaches. Neuropeptides such as CGRP, PACAP-38 and VIP are also an important part of pathogenesis.

Treatment of cluster headache can be aimed at terminating an acute attack or at preventing it. Oxygen and triptans are most often used for acute treatment, while verapamil and lithium are used for prophylactic treatment. Corticosteroids were shown useful at the onset of episodic cluster headache until long-term prevention becomes effective. Galcanezumab was shown effective in the prophylactic treatment of patients with episodic cluster headache. Neurostimulation techniques such as non-invasive vagus nerve stimulation, deep brain stimulation, sphenopalatine ganglion stimulation and invasive occipital nerve stimulation also play an important role in treatment and prevention.

The goal of acute treatment of cluster headache is to relieve symptoms and shorten the duration of pain, while preventive treatment aims to reduce the frequency of attacks, as well as their intensity. To achieve the desired therapeutic goals, it is necessary to educate patients with cluster headaches about the disease itself and the proper use of medications. This is exactly where pharmacists play an important role as educated mediators between doctors and patients.

The thesis is deposited in the Central Library of the University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry.

Thesis includes: 53 pages and 99 references. Original is in Croatian language.

Keywords: cluster headache, episodic cluster headache, chronic cluster headache, trigeminovascular system, hypothalamus, cluster headache treatment, acute treatment, preventative treatment

Mentor: **Lidija Bach-Rojecky, Ph.D.** *Full Professor*, University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry

Reviewers: **Lidija Bach-Rojecky, Ph.D.** *Full Professor*, University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry  
**Maja Ortner Hadžiabdić, Ph.D.** *Associate Professor*, University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry  
**Anita Somborac Bačura, Ph.D.** *Assistant Professor*, University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry

The thesis was accepted: November 2022