

Migrena i terapija bola

Dr Nena Milačić

Project number: 585927-EPP-1-2017-1-RS-EPPKA2-CBHE-JP (2017 – 3109 / 001 – 001)

"This project has been funded with support from the European Commission. This publication reflects the views only of the author, and the Commission cannot be held responsible for any use which may be made of the information contained therein"

MIGRENA

- Migrena je hronična bolest koju karakterišu ataci glavobolje.
- Prevalencija oko 10% (žene 15%-18%, muškarci 5%-6%).
- Više od 50% bolesnika provede napad u krevetu.
- Kod više od 80% bolesnika se javi prije 40. godine života.

Project number: 585927-EPP-1-2017-1-RS-EPPKA2-CBHE-JP (2017 – 3109 / 001 – 001)

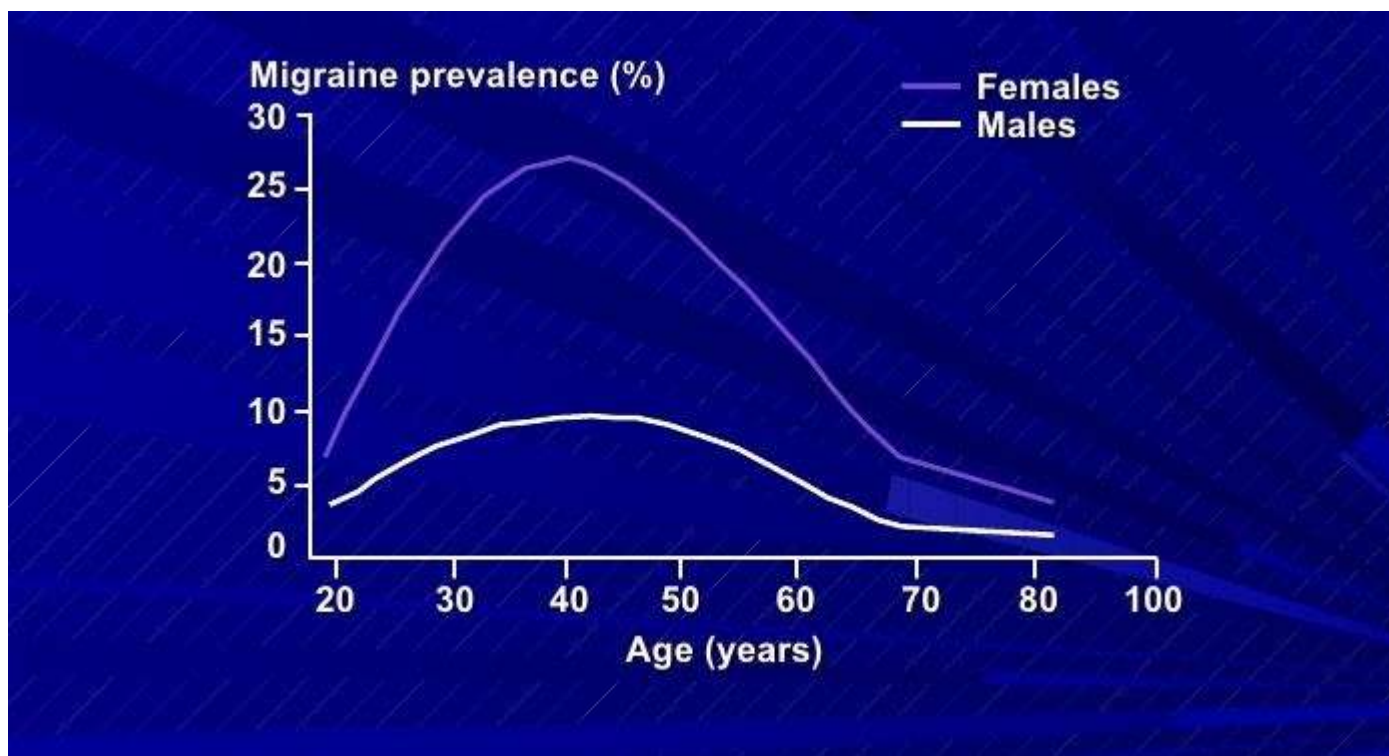
"This project has been funded with support from the European Commission. This publication reflects the views only of the author, and the Commission cannot be held responsible for any use which may be made of the information contained therein"

- **Migrena je** hereditarni paroksizmalni poremećaj koji potiče iz jedara moždanog stabla. Od drugih primarnih i sekundarnih glavobolja razlikuje je klasičan skup simptoma koji obuhvata jednostranu i žestoku, pulsirajuću glavobolju, mučninu, povraćanje, fotofobiju, fonofobiju i osmofobiju, kao i prolazne neurološke simptome koji se označavaju terminom aura .

Project number: 585927-EPP-1-2017-1-RS-EPPKA2-CBHE-JP (2017 – 3109 / 001 – 001)

"This project has been funded with support from the European Commission. This publication reflects the views only of the author, and the Commission cannot be held responsible for any use which may be made of the information contained therein"

Migrena – Epidemiologija



Project number: 585927-EPP-1-2017-1-RS-EPPKA2-CBHE-JP (2017 – 3109 / 001 – 001)

"This project has been funded by the European Commission. This publication reflects the views only of the author, and the Commission cannot be held responsible for any use which may be made of the information contained therein"

- Epidemiološke studije pokazuju da je godišnja **incidencija migrene 370 na 100.000 osoba, a prevalencija 10-12%** u populaciji ekonomski razvijenih zemalja, i to **4,8% kod muškaraca i 14,6% kod žena** Tokom djetinjstva prevalencija migrene je jednaka kod oba pola. Međutim, od puberteta migrena **dva do tri puta češća kod žena** .Pod uticajem hormona incidencija migrene raste u menarhi i tokom menstruacije, a pada tokom trudnoće i menopauze. Vrh prevalencije migrene je u četvrtoj i petoj dekadi i jednak je kod oba pola, dok tokom daljeg života prevalencija postepeno opada.
- Migrena je češća u nižim socijalno-ekonomskim grupama i kod osoba nižeg obrazovanja, koje se, međutim, rjeđe obraćaju ljekaru zbog glavobolje .
- Atak migrene precipitiraju poremećaji ritma budnosti-spavanja, hipoglikemija, hormonske promjene. Uticaji nutritivnih faktora, sa izuzetkom alkohola, široko variraju među osobama sa migrenom.

Project number: 585927-EPP-1-2017-1-RS-EPPKA2-CBHE-JP (2017 – 3109 / 001 – 001)

"This project has been funded with support from the European Commission. This publication reflects the views only of the author, and the Commission cannot be held responsible for any use which may be made of the information contained therein"

- **Postoje dva podtipa migrene**, to su migrena sa aurom i migrena bez aure.
- **Najčešći podtip je migrena bez aure** i obuhvata 85% bolesnika sa migrenskom glavoboljom. Ima veću prosječnu učestalost i često je menstrualno povezana.
- **Migrena sa aurom** se ispoljava postojanjem reverzibilnih neuroloških simptoma koji se, obično, postepeno razvijaju tokom **5 do 20 minuta** i traju manje od **60 minuta**, sa osobinom da se ponavljaju u svakom napadu migrene. Aura se može javiti u obliku vizuelnih, senzitivnih i motornih fenomena, poremećaja govora ili funkcionisanja moždanog stabla. Najčešća je vizuelna aura, koja se javlja u **99%** osoba koje imaju migrenu sa aurom, kada se opisuju skotomi, geometrijske forme koje blješte, a moguće su i vizuelne halucinacije.

Project number: 585927-EPP-1-2017-1-RS-EPPKA2-CBHE-JP (2017 – 3109 / 001 – 001)

"This project has been funded with support from the European Commission. This publication reflects the views only of the author, and the Commission cannot be held responsible for any use which may be made of the information contained therein"

Migrena sa aurom – vizuelni simptomi



Project number: 585927-EPP-1-2017-1-RS-EPPKA2-CBHE-JP (2017 – 3109 / 001 – 001)

"This project has been funded with support from the European Commission. This publication reflects the views only of the author, and the Commission cannot be held responsible for any use which may be made of the information contained therein"



Project number: 585927-EPP-1-2017-1-RS-EPPKA2-CBHE-JP (2017 – 3109 / 001 – 001)

"This project has been funded with support from the European Commission. This publication reflects the views only of the author, and the Commission cannot be held responsible for any use which may be made of the information contained therein"



Project number: 585927-EPP-1-2017-1-RS-EPPKA2-CBHE-JP (2017 – 3109 / 001 – 001)

"This project has been funded with support from the European Commission. This publication reflects the views only of the author, and the Commission cannot be held responsible for any use which may be made of the information contained therein"

Komplikacije glavobolje

- **Hronična migrena** se javlja **15 dana** i više mjesečno u periodu dužem od **3 mjeseca**, sa atacima glavobolje koji traju duže od četiri sata. Tokom perioda koji obično traje **4-10** godina migrenska glavobolja postaje češća, intenzitet bola manji, a udruženi fenomeni manje intenzivni i rjeđi. Oko **80%** bolesnika sa hroničnom migrenom su depresivni, a veliki broj ovih bolesnika prekomjerno upotrebljava simptomatsku terapiju: obične i kombinovane analgetike (sa barbituratima, sedativima ili kofeinom), opijate, ergotaminske preparate ili triptane. Prekomjerna upotreba lijekova dovodi do **zavisnosti bolesnika od simptomatske terapije**, a samu glavobolju čini refrakternom na profilaktičku terapiju. Kada se obustavi analgetska terapija razvijaju se simptomi zavisnosti i period sa povećanom frekvencijom glavobolja. Dijagnostički kriterijum za postavljanje dijagnoze ove glavobolje zahtijeva da bolesnik u periodu dužem od tri mjeseca koristi češće od **10 dana** u mjesecu ergotaminske preparate, triptane, kombinovane analgetike ili opijate, odnosno češće od **15 dana** u mjesecu obične analgetike.

Project number: 585927-EPP-1-2017-1-RS-EPPKA2-CBHE-JP (2017 – 3109 / 001 – 001)

"This project has been funded with support from the European Commission. This publication reflects the views only of the author, and the Commission cannot be held responsible for any use which may be made of the information contained therein"

- **Migrenski infarkt** je rijetka komplikacija migrene (rizik povećan kod žena mlađih od 45 godina života)
- **Migrenski status** je onesposobljavajući atak migrene bez aure sa glavoboljom jakog inteziteta koja traje duže od 72 sata. Terapija migrenskog statusa se sprovodi u hospitalnim uslovima

Project number: 585927-EPP-1-2017-1-RS-EPPKA2-CBHE-JP (2017 – 3109 / 001 – 001)

"This project has been funded with support from the European Commission. This publication reflects the views only of the author, and the Commission cannot be held responsible for any use which may be made of the information contained therein"

Terapija migrene

- **Bolesnici sa hroničnom migrenom** se liječe uvođenjem profilaktičke terapije , a bolesnici kod kojih pored hronične migrene postoji i problem prekomjerne upotrebe analgetika se prvo moraju detoksikovati, često hospitalno, a zatim se uvodi profilaktička terapija.

Project number: 585927-EPP-1-2017-1-RS-EPPKA2-CBHE-JP (2017 – 3109 / 001 – 001)

"This project has been funded with support from the European Commission. This publication reflects the views only of the author, and the Commission cannot be held responsible for any use which may be made of the information contained therein"

Tab. 9. Profilaktička terapija migrene

Klasa lekova	Doza (mg/dan)	Neželjeni efekti	Lek je prvog izbora kod bolesnika sa slabašim komorbiditetima
Statini (β-adrenolitički) simpatoliti propranolol (A,II) ¹ metoprolol atenolol timolol	40-320 50-200 50-200 10-30	bradikardija, hipotenzija, bruhovazama, astmatična opstrukcija, zastojašćina sinusna, vrtoglavica, zamaglost, hipotenzija, mišićna slabost, teškoća disanja	triheterična, arketična, zastoj parova, astmatični tetor
Antidepresivi amitriplin (A,II) ¹	10-150	porast telesne težine, povećana sposobnost, retencija urina, znojenje, ubr zaživa spušćanje, prop. sekrecija sluznica načezaj, seksualna disfunkcija	dijameta, glavobolja, konstipacija, parosomnija
fluoksetin (A,III) ¹ Antiepileptici valproati (A,III) ¹	500-1500	mučnina, zamaglost, somnolencija, tetor, porast telesne težine, vertigo, opstrukcija kome, hepatokoličnost, teratogenost	biološki poremetiti, epileptički
topiramet (A,III) ¹ galapentin (B,III) ¹	50-200	parosomnija, zamaglost, smanjena apetit, glavobolja, težina, somnolencija, poboljšanje osjetljivosti i konstipacija	
Statini kalijevih kanala verapamil (B,II) ¹ flunarizin (B,II) ¹	140-280 90	opstojnost, hipertenzija, antagonizam kalcijevih, cca. II, glavobolja, mučnina, ekstrapiramidni sindrom, alopecija beli, slabije na težini, sedacija	neželjeni, migrenski efekti ili prokonstruktivni učinci IC, IC, kod neefikasnosti drugih profilaktičkih
Simpatoliti (antagonisti metoprolol (B,II) ¹ plavixin (B,II) ¹	8-8 3	mučnina, glavobolja, alopecija beli, mučnina, slabije, retencija urina, plućna ili perikardna hipertenzija, porast telesne težine, povećana	
NSAID acetil-salicilna kiselina (B,III) ¹ aspirin+dipiridamol (B,III) ¹ ibuprofen (B,III) ¹ ketoprofen (B,III) ¹ naproksen (B,III) ¹	100 875-75 7 150 500	mučnina, krvarenje, hipertenzija, glavobolja u čelu, uha, u vratu	arterijski, ishemijski, moždani udar
Neformalni kalcijev magnzijum (B,III) ¹ ribuflavin (B,III) ¹ botulinjski toksin A*** (B,III) ¹ Tannacetum paterium L (B,III) ¹	400-600 400 25-25 U 50-82	dijareja	postmenstrualna migrena

Profilaktička terapija

Profilaksa migrene ima za cilj smanjenje učestalosti i inteziteta napada glavobolje, povećanje efikasnosti akutne terapije, čime se popravlja kvalitet života ljudi koji pate od migrene .

Project number: 585927-EPP-1-2017-1-RS-EPPKA2-CBHE-JP (2017 – 3109 / 001 – 001)

"This project has been funded with support from the European Commission. This publication reflects the views only of the author, and the Commission cannot be held responsible for any use which may be made of the information contained therein"

Opšti vodič za profilaksu migrene

Ustanoviti dijagnozu prema IHS kriterijumima

Utvrđiti uticaj migrenskih napada na kvalitet života

Utvrđiti komorbiditet

Prodiskutovati sa bolesnikom sve aspekte profilaktičke terapije, posebno moguće neželjene efekte

Motivisati bolesnika da aktivno učestvuje u lečenju vođenjem dnevnika glavobolje

Započeti niskim dozama leka i povećavati dozu postepeno

Promeniti lek samo ukoliko nije efikasan nakon dovoljno dugog perioda primene (ne kraće od dva meseca) ili ukoliko se pojave izraženi neželjeni efekti

Voditi računa o interakciji profilaktičke i akutne terapije

Insistirati na smanjenju doze akutne terapije (česta primena akutne terapije može umanjiti efikasnost profilaktičkih lekova)

Prije uvođenja ove terapije neophodno je da budu ispunjeni sledeći uslovi prikazani u tabeli . Napomena – profilaktičku terapiju ne treba uvoditi kod žena koje planiraju trudnoću. Efektivna profilaktička terapija se sprovodi 6-12 meseci, a zatim postepeno ukida.

Project number: 585927-LPP-1-2017-1-RS-LPPKA2-CBHE-IP (2017 – 3109 / 001 – 001)

"This project has been funded with support from the European Commission. This publication reflects the views only of the author, and the Commission cannot be held responsible for any use which may be made of the information contained therein"

Terapija ataka migrene

- **Cilj terapije ataka** je da se bolesnik za dva sata oslobodi bola i da nema povratnu glavobolju tokom sledeća **24 sata**. Akutna terapija je indikovana kod svih bolesnika čak i kod onih koji koriste profilaktičku terapiju. Izuzetno je važno da terapija uključi što je ranije moguće, kada je, kod najvećeg broja bolesnika u napadu migrene, bol još uvijek blag ili umjeren.
- Tokom napada migrene zbog gastrične staze sa odloženim gastričnim pražnjenjem, bolje se resorbuju lekovi primjenjeni parenteralno, rektalno ili u obliku nazalnog spreja. Kombinovanje metoklopramida, u dozi od **10-20 mg**, sa ostalim lijekovima popravlja resorpciju ovih lekova . Mnogi antiemetici su korisni kao monoterapija u ataku (**metoklopramid 10-20mg iv u bolusu**). Neuroleptici se zbog svog antiemetičkog djelovanja mogu koristiti kao dodatna terapija u formi tableta, supozitorija ili im injekcija, a iv i kao monoterapija (**hlorpromazin 10-20 mg u 20-30 ml NaCl 0,9%**).
- Farmakoterapija akutnog napada može biti **specifična i nespecifična**.

Project number: 585927-EPP-1-2017-1-RS-EPPKA2-CBHE-JP (2017 – 3109 / 001 – 001)

"This project has been funded with support from the European Commission. This publication reflects the views only of the author, and the Commission cannot be held responsible for any use which may be made of the information contained therein"

- **Blaga ili umjerena glavobolja:** klasični neopioidni anestetici: ASK, paracetamol, NSAIL (ibuprofen, diklofenak, naproksen, COX2 inhibitori) i kombinovani analgetici.
- **Snažni atak migrene:** triptani s.c. ili intranazalno.
- **Migrenski status:** infuzije kortikosteroida ili dihidroergotamina tokom nekoliko uzastopnih dana.
- **Antiemetik** - veća efikasnost th (gastropareza tokom napada).

Project number: 585927-EPP-1-2017-1-RS-EPPKA2-CBHE-JP (2017 – 3109 / 001 – 001)

"This project has been funded with support from the European Commission. This publication reflects the views only of the author, and the Commission cannot be held responsible for any use which may be made of the information contained therein"

- **Nespecifična terapija** se koristi za kontrolu bola i udruženih simptoma migrene. Ova grupa obuhvata analgetike, nesteroidne antiinflamatorne lijekove (NSAIL) i opijate.
- **Specifična terapija** obuhvata ergotamine, dihidroergotamin (DHE) i triptane.
- **NSAIL su najčešće korišćeni lijekovi** u terapiji migrene i mnogi bolesnici su ih već koristili prije nego su se javili ljekaru. Samostalno ili kombinovani sa metoklopramidom, u dozi 10-20 mg, su efikasna terapija umjerenih i blažih ataka migrene.

Project number: 585927-EPP-1-2017-1-RS-EPPKA2-CBHE-JP (2017 – 3109 / 001 – 001)

"This project has been funded with support from the European Commission. This publication reflects the views only of the author, and the Commission cannot be held responsible for any use which may be made of the information contained therein"

5. Preporučene doze NSAID u terapiji ataka migrene

Lek	Inicijalna doza (mg)	Ponovljena doza (mg)
Aspirin	900–1000	900–1000
Paracetamol	1000	1000
Naproxen	825	550
Ibuprofen	1200	400
Ketoprofen po. ili supp.	100	/
Diklofenak i.m.	75	/

- U tabeli su navedene preporučene doze NSAID u terapiji napada migrene, kao inicijalne, odnosno ponovljene doze koje se primjenjuju, ukoliko je to potrebno, poslije 1 do 2 sata od primjene inicijalne doze. NSAID su kontraindikovani kod bolesnika preosjetljivih na ove preparate, sa peptičkim ulkusom i na antikoagulantnoj terapiji.

Project number: 585927-EPP-1-2017-1-RS-EPPKA2-CBHE-JP (2017 – 3109 / 001 – 001)

"This project has been funded with support from the European Commission. This publication reflects the views only of the author, and the Commission cannot be held responsible for any use which may be made of the information contained therein"

Preporučene doze ergot-alkaloida u terapiji ataka migrene				
Naziv leka, oblik i doza	Inicijalna doza (mg)	Vremenski razmak između dve doze (min)	Ponovljena doza (mg)	Maksimalna doza (mg/24 sata)
DHE ampula 0,5 mg	0,5–1	60	0,5–1	3
DHE nazalni sprej 1 mg	1	15	1	2
Ergotamin tbl 2 mg	2	30	2	6
Ergotamin + kofein tbl 1 mg/100 mg, supp 2 mg/100 mg	1–2	30	1–2	6

- U tabeli inicijalne, ponovljene i maksimalne doze alkaloida ergota u terapiji ataka migrene.

Project number: 585927-EPP-1-2017-1-RS-EPPKA2-CBHE-JP (2017 – 3109 / 001 – 001)

"This project has been funded with support from the European Commission. This publication reflects the views only of the author, and the Commission cannot be held responsible for any use which may be made of the information contained therein"

- **Intravensko ponavljanje davanje DHE**, u bolničkim uslovima, tokom 3 do 7 dana je efikasna i sigurna terapija teških, protrahovanih i rezistentnih glavobolja, kao što su migrenski status, transformisana migrena i rekurentne glavobolje .
- **Najčešći neželjeni efekat DHE** je mučnina, te se preporučuje istovremena upotreba ili premedikacija antiemetikom. Neželjeni efekti ergotaminskih preparata su mučnina i povraćanje, ishemija koronarnih arterija koja može izazvati Princmetalovu vazokonstriktornu koronarnu anginu ili infarkt miokarda, kao i ishemiju ekstremiteta od Raynaudovog fenomena do gangrene. Zbog toga je doza u pojedinačnom ataku ograničena na 6 tableta od 1 mg, odnosno 2 supozitorije na 24 sata. Odnosno, nedeljna upotreba lijeka ne smije da prekorači dva dana na navedenim dozama. Hronična upotreba ergotamina može dovesti do fibroze pleure, perikarda, valvula srca i retroperitoneuma, a komplikacije česte upotrebe ergotaminskih supozitorija su anorektalne ulceracije i stenoze. Međutim, kod oboleljelih od migrene najčešći neželjeni efekat kod česte primjene ergot- alkaloida je transformacija migrene iz epizodične forme bolesti u hroničnu glavobolju.

Project number: 585927-EPP-1-2017-1-RS-EPPKA2-CBHE-JP (2017 – 3109 / 001 – 001)

"This project has been funded with support from the European Commission. This publication reflects the views only of the author, and the Commission cannot be held responsible for any use which may be made of the information contained therein"

Triptani su lekovi izbora u terapiji teških ili onesposobljavajućih ataka migrene.

Formulacije i doze triptana u terapiji ataka migrene	
Triptan	Formulacija i doza leka (mg)
A	Sumatriptan tbl 50 i 100 ⁽²¹⁾ sc 6 ⁽²²⁾ nazalno 20 supp 25
A	Zolmitriptan tbl 2,5 i 5
	Eletriptan tbl 40 i 80 ⁽²³⁾

- Triptani su lijekovi izbora u terapiji teških ili onesposobljavajućih ataka migrene.

Project number: 585927-EPP-1-2017-1-RS-EPPKA2-CBHE-JP (2017 – 3109 / 001 – 001)

"This project has been funded with support from the European Commission. This publication reflects the views only of the author, and the Commission cannot be held responsible for any use which may be made of the information contained therein"

- Najčešći neželjeni efekti kod primjene triptana su **osjećaj zamora**. Zbog vazokonstriktornog efekta, kontraindikovani su kod osoba sa ishemijskom bolesti srca, cerebrovaskularnom bolešću, hemiplegičnom ili bazilarnom migrenom, bolestima perifernih arterija i nekontrolisanom hipertenzijom, kao i kod bolesnika koji koriste MAO inhibitore ili su ih koristili tokom predhodne dvije nedelje, kao i ergot preparate tokom predhodna 24 sata.
- U kombinaciji sa selektivnim inhibitorima preuzimanja serotonina, kao što je fluoksetin, potreban je poseban je oprez zbog mogućeg serotoninskog sindroma. Kao i ergotaminski preparati, triptani su kontraindikovani tokom trudnoće. Sumatriptan, a vjerovatno i ostali triptani, se ekskretuju mlijekom, te se ne preporučuje dojenje tokom osam sati od upotrebe lijeka. Maksimalna dnevna doza je približno jednaka dvostrukoj dozi koja je preporučena za svaki oblik preparata.

Project number: 585927-EPP-1-2017-1-RS-EPPKA2-CBHE-JP (2017 – 3109 / 001 – 001)

"This project has been funded with support from the European Commission. This publication reflects the views only of the author, and the Commission cannot be held responsible for any use which may be made of the information contained therein"

- **Sumatriptan** ima bolji odnos između cijene lijeka i efikasnosti u poređenju sa kombinovanim preparatom ergotamina i kofeina ili zajedničke primjene acetil-salicilne kiseline i metoklopramida u terapiji ataka migrene .
- **Narkotički analgetici** nisu lijekovi prvog izbora zbog mogućeg razvoja zavisnosti, te se preporučuje ograničenje primjene ovih lijekova na ne više od jednom nedeljno. Ovi se lijekovi mogu koristiti kod žena sa teškim menstrualnim migrenama, starijih osoba sa kontraindikacijama za korišćenje ergot-preparata i triptana, kao i u strogo indikovanim situacijama kod trudnica. Koriste se meperidin u dozi od 75 do 100 mg, hidromorfon-hidrohlorid 10-20 mg i butarfanol-tartarat 2 mg u obliku nazalnog spreja, uz premedikaciju antiemetikom i simultanu rehidrataciju .

Project number: 585927-EPP-1-2017-1-RS-EPPKA2-CBHE-JP (2017 – 3109 / 001 – 001)

"This project has been funded with support from the European Commission. This publication reflects the views only of the author, and the Commission cannot be held responsible for any use which may be made of the information contained therein"



HVALA NA PAŽNJI

Project number: 585927-EPP-1-2017-1-RS-EPPKA2-CBHE-JP (2017 – 3109 / 001 – 001)

"This project has been funded with support from the European Commission. This publication reflects the views only of the author, and the Commission cannot be held responsible for any use which may be made of the information contained therein"