

# Kvaliteta života bolesnika na specifičnoj profilaktičkoj terapiji migrene

---

**Getoš, Josipa**

**Master's thesis / Diplomski rad**

**2023**

*Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj:* **Josip Juraj Strossmayer University of Osijek, Faculty of Medicine Osijek / Sveučilište Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku, Medicinski fakultet Osijek**

*Permanent link / Trajna poveznica:* <https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:152:158538>

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

*Download date / Datum preuzimanja:* **2024-07-23**



*Repository / Repozitorij:*

[Repository of the Faculty of Medicine Osijek](#)



**SVEUČILIŠTE JOSIPA JURJA STROSSMAYERA U OSIJEKU**

**MEDICINSKI FAKULTET OSIJEK**

**SVEUČILIŠNI INTEGRIRANI PRIJEDIPLOMSKI I**

**DIPLOMSKI STUDIJ MEDICINE**

**Josipa Getoš**

**KVALITETA ŽIVOTA BOLESNIKA NA  
SPECIFIČNOJ PROFILAKTIČKOJ  
TERAPIJI MIGRENE**

**Diplomski rad**

**Osijek, 2023.**

**SVEUČILIŠTE JOSIPA JURJA STROSSMAYERA U OSIJEKU**

**MEDICINSKI FAKULTET OSIJEK**

**SVEUČILIŠNI INTEGRIRANI PRIJEDIPLOMSKI I**

**DIPLOMSKI STUDIJ MEDICINE**

**Josipa Getoš**

**KVALITETA ŽIVOTA BOLESNIKA NA  
SPECIFIČNOJ PROFILAKTIČKOJ  
TERAPIJI MIGRENE**

**Diplomski rad**

**Osijek, 2023.**

Rad je ostvaren na Klinici za neurologiju Kliničkog bolničkog centra Osijek u sklopu Ambulante za glavobolje.

Mentor rada: prof. prim. dr. sc. Davor Jančuljak, dr. med.

Rad ima 35 listova i 17 tablica.

*Zahvaljujem se svojem mentoru prof. prim. dr. sc. Davoru Jančuljaku, dr. med. na stručnom vodstvu, pomoći i strpljenju prilikom pisanja ovog rada.*

*Veliko hvala mojoj obitelji i prijateljima na podršci svih ovih godina.*

*Posebno hvala Dominiku na ljubavi i potpori kada mi je bila najpotrebnija.*

## SADRŽAJ

1. UVOD .....	1
1.1. Obilježja migrene .....	1
1.1.1. Epidemiologija .....	1
1.1.2. Precipitirajući čimbenici .....	1
1.1.3. Genetska predispozicija .....	2
1.1.4. Klinička slika .....	2
1.1.5. Patofiziologija .....	3
1.1.6. Dijagnoza i klasifikacija .....	4
1.1.7. Čimbenici koji utječu na kvalitetu života bolesnika s migrenom .....	5
1.1.8. Liječenje.....	6
1.1.8.1. Akutna terapija .....	6
1.1.8.2. Profilaktička terapija .....	6
2. CILJ.....	10
3. ISPITANICI I METODE.....	11
3.1. Ustroj studije.....	11
3.2. Ispitanici .....	11
3.3. Metode .....	11
3.4. Statističke metode.....	12
4. REZULTATI .....	13
5. RASPRAVA.....	22
6. ZAKLJUČAK .....	27
7. SAŽETAK .....	28
8. SUMMARY .....	29
9. LITERATURA .....	30
10. ŽIVOTOPIS .....	35

## **POPIS KRATICA:**

ASK – acetilsalicilna kiselina (engl. *acetylsalicylic acid*)

CGRP – peptid povezan s genom za kalcitonin (engl. *calcitonin gene related peptide*)

CSD – šireća kortikalna depresija (engl. *cortical spreading depression*)

EHF – Europsko udruženje za glavobolju (engl. *European Headache Foundation*)

EAN – Europsko društvo za neurologiju (engl. *European Academy of Neurology*)

FHM – obiteljska hemiplegična migrena (engl. *familial hemiplegic migraine*)

FDA – Američka agencija za hranu i lijekove (engl. *Food and Drug Administration*)

HIT-6 – Upitnik o utjecaju glavobolje (engl. *Headache Impact Test 6*)

ICHD – Međunarodna klasifikacija glavobolja (engl. *International Classification of Headache Disorders*)

MIDAS – Test za procjenu onesposobljenosti bolesnika s migrenom (engl. *Migraine Disability Assessment Test*)

MSQ – Upitnik o kvaliteti života kod migrene (engl. *Migraine Specific Quality of Life Questionnaire*)

NSAID – nesteroidni protuupalni lijekovi (engl. *non-steroidal anti-inflammatory drugs*)

SF-36 – Upitnik zdravstvenog statusa i kvalitete života vezane za zdravlje (engl. *Short Form Health Survey-36*)

TCC – trigeminalni cervikalni kompleks (engl. *trigeminal cervical complex*)

VIP – vazoinhibitorni peptid (engl. *vaso-inhibitory peptide*)

## 1. UVOD

Migrena je česta primarna glavobolja koja značajno onesposobljuje bolesnika (1). Procjenjuje se da zahvaća osminu ljudske populacije u svijetu, a pretežito se javlja u žena. Prema studiji Global Burden of Disease Study 2016, migrena je drugi vodeći uzrok onesposobljenosti, više od svih ostalih neuroloških poremećaja ukupno (2).

### 1.1. Obilježja migrene

#### 1.1.1. Epidemiologija

Prevalencija migrene procjenjuje se na 1,1 milijardu slučajeva u svijetu u 2019. godini. Migrena se rijetko razvija u djetinjstvu. Stopa prevalencije raste tijekom adolescencije i ranog odraslog života, postiže vrhunac u srednjoj dobi, a zatim postupno pada (3). Američka studija prevalencije i prevencije migrene otkrila je najveće stope incidencije u dobi od 20 – 24 godine u žena te 15 – 19 godina u muškaraca (4). Migrena je znatno češća kod žena. U usporedbi s muškarcima, žene prijavljuju veći intenzitet boli, češću onesposobljenost uslijed glavobolje i više popratnih simptoma (5).

#### 1.1.2. Precipitirajući čimbenici

Pored unutrašnjih, metaboličkih čimbenika, kao što su to cikličke hormonalne promjene u žena, vanjski čimbenici poput meteoroloških promjena ili specifične hrane mogu utjecati na početak ili pogoršanje napada migrene (6). Neki kemijski spojevi kao što su gliceril trinitrat i prostaglandin E2 izazivaju napade migrene kod osjetljivih pojedinaca. Međutim, nema pouzdanih dokaza da okidači poput stresa ili jaka svjetla izazivaju migrenu (7).

Uz stres, česti okidači migrenskog napadaja su slušni podražaji, umor, post, menstruacija, promjene vremena, smetnje spavanja, mirisi, alkohol, vrućina i hrana (7).

Hrana koja izaziva napadaj može biti tamna čokolada, masni sirevi, crno vino te umjetni zaslađivači i dodaci hrani poput mononatrijeva glutamata (8).



### 1.1.3. Genetska predispozicija

Migrena je pretežno poligenetska bolest s višestrukim genetskim varijantama koje se nakupljaju i dovode do bolesti. Mnogo su rjeđi monogenetski poremećaji kod kojih polimorfizam jednog gena dovodi do bolesti. Primjer monogenetske migrene je autosomno dominantni nasljedni poremećaj obiteljska hemiplegična migrena (FHM). Prevalencija hemiplegične migrene u europskoj populaciji je oko 0,01 %, što uključuje sporadične i obiteljske oblike, a identificirana su tri glavna uzročna gena odgovorna za to stanje: ATP1A2, CACNA1A i SCN1A. Migrena također može biti dio kliničkog spektra drugih nasljednih cerebralnih arteriopacija. (9, 10).

### 1.1.4. Klinička slika

Migrena je složeni epizodični poremećaj obrade osjetljivih podražaja koji se povezuje s nizom različitih simptoma, a glavobolja je njegovo glavno obilježje. Napadaj migrene može trajati od 4 do 72 sata i sastoji se od tri ili četiri faze koje se mogu preklapati.

1) Premonitorna faza: Bezbolni simptomi pojavljuju se satima ili danima prije početka glavobolje. Mogu uključivati zijevanje, promjene raspoloženja, poteškoće s koncentracijom, ukočenost vrata, umor, žeđ i povećanu učestalost mokrenja.

2) Aura: Ne javlja se u svih pacijenata, do u jedne trećine. Auru čine prolazni bezbolni žarišni neurološki simptomi koji se pojavljuju i prestaju pred početkom faze glavobolje. Najčešća je vidna aura (90 %), a slijede je senzorna (30 – 54 %) i govorna aura (31 %). Motorička aura, aura moždanog debla i retinalna aura su atipične i stoga rjeđe (11). Tipične aure opisuju se u obliku scintilirajućih skotoma, a rjeđe trnaca i žmaraca ili motoričkih disfazija. Simptomi se razvijaju postupno tijekom razdoblja od 5 do 60 minuta kada obično prestaju. Fazu aure obično prati glavobolja najkasnije nakon 60 minuta, iako se simptomi aure mogu pojaviti i tijekom ili u odsutnosti naknadne glavobolje (2).

3) Glavobolja: Ova faza uzrokovana je aktivacijom trigeminalnih osjetnih putova koji izazivaju pulsirajuću bol migrene. Intenzitet glavobolje progresivno raste ili je eksplozivan na početku. Glavobolja se obično pogoršava s tjelesnom aktivnošću. Često je povezana s mučninom i povraćanjem te osjetljivošću prema svjetlu (fotofobija), zvuku (fonofobija), mirisu (osmofobija) i dodiru (alodinija).

Hemikranija (grčki naziv za migrenu) je upečatljiva karakteristika bolesti, jer većina pojedinaca osjeća bol u jednoj polovici glave. Međutim, i obostrana lokalizacija boli može biti česta. Karakter boli je najčešće pulsirajući te se pogoršava s naporom, a napadi glavobolje obično su umjereni ili teški i umanjuju aktivnosti bolesnika (9).

4) Postdromalna faza: najčešći simptomi u ovoj fazi su umor, pospanost, poteškoće s koncentracijom i preosjetljivost na buku. Što je jači intenzitet boli, to će ovi simptomi biti intenzivniji i dugotrajniji (11).

### 1.1.5. Patofiziologija

Kao što je spomenuto migrena je podijeljena u četiri faze uključujući premonitornu fazu, auru, glavobolju i postdromalnu fazu. Premonitorni simptomi javljaju se otprilike 72 sata prije same migrene te se nastavljaju u fazi aure, pa čak i tijekom faze glavobolje. Simptomi ukazuju na povezanost premonitorne faze s hipotalamičkim podrijetlom. Depolarizacija korteksa i stvaranje sporoprolazećeg vala inhibicije kortikalne aktivnosti glavni su patološki mehanizmi povezani s fazom aure, koja je također poznata i kao šireća kortikalna depresija (CSD). Retinotopsko širenje vala u vidnom korteksu implicira potencijalnu ulogu CSD-a u migreni. Bol tijekom faze glavobolje može se objasniti neurovaskularnom teorijom prema kojoj je aktivacija trigemino-vaskularnog sustava inicirana ranijom aktivnošću viših intrakranijalnih centara kao što su hipotalamus i talamus. Nociceptivna vlakna, koja potječu iz trigeminalnog ganglija i inerviraju vaskularnu opskrbu dure mater, senzibilizirana su i otpuštaju upalne medijatore kao što su peptid povezan s genom kalcitonina (CGRP), supstanca P i vazoinhibitorni peptid (VIP). Ovi medijatori pokreću signale duž trigemino-vaskularnog puta. Aferentna živčana vlakna iz trigeminalnog ganglija i aferentna vlakna iz kože i mišića vrata tvore sinapse na neuronima drugog reda u trigeminalnom cervikalnom kompleksu (TCC), što objašnjava bol u gornjem dijelu vrata. Uzlazna vlakna iz TCC-a prenose signale preko jezgre moždanog debla, talamusa, hipotalamusa i bazalnih ganglija do viših kortikalnih centara što dovodi do osjećaja boli. Simptomi postdromalne faze su često zanemareni, a njihovo moguće objašnjenje mogla bi biti trajna aktivacija moždanog debla i diencephalona tijekom i nakon obrade podražaja boli (9).

### 1.1.6. Dijagnoza i klasifikacija

Dijagnoza se postavlja na temelju kliničkih kriterija prema međunarodnoj klasifikaciji glavobolja (ICHD-3) koja pruža dijagnostičke kriterije za tri najčešća oblika migrene: migrena bez aure, migrena s aurom i kronična migrena (12) (Tablica 1.).

Kronična migrena je definirana kao glavobolja koja se pojavljuje 15 ili više dana mjesečno, traje više od tri mjeseca, od kojih najmanje osam dana mjesečno glavobolja ima obilježja migrene.

Tablica 1. Dijagnostički kriteriji za migrenu bez aure i migrenu s aurom, Međunarodna klasifikacija glavobolja Međunarodnog udruženja za glavobolje – 3. izdanje iz 2018. godine (*The International Classification of Headache Disorders, 3rd Edition – ICHD-3*)

<b>MIGRENA BEZ AURE</b>	<b>MIGRENA S AUROM</b>
<p>A. Barem 5 napadaja koji zadovoljavaju B, C, D i E</p> <p>B. Napadaji glavobolje traju od 4 do 72 sata (tretirani i netretirani)</p> <p>C. Glavobolja ima najmanje 2 od 4 obilježja:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. jednostrana lokalizacija</li> <li>2. pulsirajući karakter</li> <li>3. umjerenog do jakog intenziteta boli</li> <li>4. pogoršanje tjelesnom aktivnošću</li> </ol> <p>D. Za vrijeme glavobolje javlja se barem 1 od ovih simptoma</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. mučnina i/ili povraćanje</li> <li>2. fotofobija i sonofobija</li> </ol> <p>E. Ne može se pripisati drugom poremećaju</p>	<p>A. Barem 2 napadaja koja zadovoljavaju B i C</p> <p>B. Jedan ili više potpuno reverzibilnih simptoma aure:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Vidni</li> <li>2. Senzorni</li> <li>3. Govor i/ili jezik</li> <li>4. Motorički</li> <li>5. Moždanog debla</li> <li>6. Retinalni</li> </ol> <p>C. Barem 3 od ovih 6 obilježja:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Barem 1 simptom aure razvije se postupno &gt; 5 min</li> <li>2. Dva ili više simptoma nastupe jedan za drugim</li> <li>3. Pojedini simptom aure ne traje dulje od 5 do 60 min</li> <li>4. Barem je jedan simptom aure unilateralan</li> <li>5. Barem je jedan simptom aure pozitivan</li> <li>6. Glavobolja započinje &lt; 1 sat nakon aure</li> </ol> <p>D. Ne može se pripisati drugom poremećaju</p>

Diferencijalna dijagnoza migrene uključuje druge primarne glavobolje, uglavnom glavobolju tenzijskog tipa te sekundarne glavobolje poput posttraumatske glavobolje. Značajke koje upućuju na sekundarnu glavobolju su nedavna trauma glave, glavobolja koja se progresivno pogoršava i iznenadna pojava jake glavobolje (glavobolja poput udara groma). Nalazi pri fizičkom pregledu koji zahtijevaju razmatranje drugih dijagnoza osim migrene su vrućica, ukočenost vrata i gubitak težine (2).

### **1.1.7. Kvaliteta života bolesnika s migrenom**

Migrena je veliki javnozdravstveni problem jer ima negativne učinke na obiteljske, društvene i radne obaveze pacijenta. Većina bolesnika ima strogo ograničene aktivnosti tijekom napadaja što dovodi do smanjene produktivnosti i potrebe za odmorom u krevetu. Međutim, osim samih napadaja, pogoršanju kvalitete života doprinosi i anksioznost, odnosno zabrinutost zbog sljedećeg napadaja. Procjene financijskih troškova za društvo zbog izgubljenih radnih sati i smanjene produktivnosti su ogromne. Naprimjer procjenjuje se da migrena pogađa 8 milijuna ljudi u Japanu i košta japansko gospodarstvo 3 milijarde USD svake godine (13, 14).

Procjena utjecaja migrene temelji se na standardnom mjerenju učestalosti i težine glavobolja, onesposobljenosti povezane s napadom, umora i promjena raspoloženja. U kontroliranim kliničkim ispitivanjima za procjenu se koriste SF-36 i MSQ upitnici dok se u svakodnevnoj praksi koriste MIDAS i HIT-6 upitnici razvijeni za rutinsku ambulantnu uporabu (14).

Uz migrenu se javljaju brojni komorbiditeti uključujući nesanicu, depresiju, anksioznost, ulkus želudca i/ili gastrointestinalno krvarenje, anginu, epilepsiju te kronične bolove u vratu i leđima. Općenito, komorbiditeti su češće povezani s kroničnom nego s epizodnom migrenom te mogu djelovati kao čimbenici rizika u kronifikaciji migrene (3, 4). Depresija je jedan od najčešćih psihijatrijskih komorbiditeta. Tri različite studije otkrile su da osobe s migrenom imaju preko 2,5 puta veću vjerojatnost od depresije u usporedbi s osobama koje nemaju migrenu. Također, kod bolesnika s migrenom koji pate od depresije postoji veća vjerojatnost za refrakternost na terapiju, prekomjernu uporabu lijekova i onesposobljenost (15).

### **1.1.8. Liječenje**

#### **1.1.8.1. Akutna terapija**

Liječenje akutne migrene može se podijeliti na specifično, nespecifično i adjuvantno liječenje. Nespecifični lijekovi koji se koriste su paracetamol, nesteroidni protuupalni lijekovi (NSAID), kao što je acetilsalicilna kiselina (ASK), ibuprofen, diklofenak i deksketoprofen. Koriste se za kontrolu blagih napadaja migrene i aure. Adjuvantni lijekovi su primarno antiemetici, antagonisti dopaminskih D2 receptora (domperidon, metoklopramid, klorpromazin), koji se propisuju u bolesnika s mučninom ili povraćanjem (11).

Triptani su specifični lijekovi protiv migrene koji djeluju kao agonisti presinaptičkih serotoninских receptora 5-HT<sub>1B</sub> i 5-HT<sub>1D</sub>, koji inhibiraju oslobađanje CGRP-a te se koriste za liječenje srednjih do teških napadaja. Zbog vazokonstriktorskog učinka kontraindicirani su u bolesnika s nekontroliranom hipertenzijom, koronarnom, cerebrovaskularnom i perifernom vaskularnom bolešću. Trenutno je dostupno 7 triptana i izbor je individualiziran na temelju vremena početka migrene (noć ili dan), ozbiljnosti početka (brzo ili progresivno), prisutnosti i vremena mučnine ili povraćanja, razine invaliditeta te učestalosti i uzorka napadaja (11, 16). U Hrvatskoj su dostupni sumatriptan, zolmitriptan, rizatriptan i eletriptan, a registrirani su za osobe od 18 do 65 godina (12).

Noviji specifični lijekovi za akutno liječenje migrene imaju drugačiji sigurnosni profil od triptana i nemaju vazokonstriktorski učinak. To su lasmiditan, selektivni agonist serotoninского receptora 1F i gepanti, antagonisti CGRP receptora malih molekula. Ubrogепant i rimegepant predstavljaju novu generaciju oralnih gepanata koji su dobili odobrenje FDA za terapiju akutne migrene. Rimegepant se može koristiti i u profilaksi epizodne migrene (11, 16).

#### **1.1.8.2. Profilaktička terapija**

Cilj preventivnog liječenja migrene je smanjiti učestalost, težinu i trajanje napadaja te poboljšati odgovor pacijenta i minimizirati upotrebu lijekova za akutno liječenje. Prvi profilaktici koji su se koristili u profilaktičkom liječenju migrene bili su nespecifični peroralni lijekovi iz skupina antiepileptika,  $\beta$ -blokatora, antihipertenziva i antidepresiva (17) (Tablica 2.). Malom broju bolesnika je pomoću ovih lijekova postignut terapijski cilj profilakse zbog dugotrajnog

svakodnevnog liječenja, uz pojavu niza neželjenih nuspojava, što je bolesnike navodilo da učestalo odustaju od terapije. Većina je oralnih profilaktika ispitivana u bolesnika s epizodnom migrenom, ali su se koristili i u profilaksi kronične migrene s manjom učinkovitošću nego u epizodnoj. Za profilaksu kronične migrene na temelju kliničkih studija odobrena je aplikacija botulinskog toksina A samo u slučaju da prethodna profilaksa drugim lijekovima bude neuspješna (18).

Tablica 2. Smjernice za nespecifičnu (oralnu) profilaktičku terapiju migrene, *Europa: 2021 EHF/EAN consensus statement*

Razred lijekova	Generičko ime	Dnevna doza	Kontraindikacije
<b>PRVA LINIJA IZBORA</b>			
<b>Beta blokatori</b>	†Atenolol	25 – 100 mg u dvije doze	Astma, zatajenje srca, Raynaudov sindrom, AV blok, depresija
	†Bisoprolol	5 – 10 mg jednom	
	Metoprolol	50 – 100 mg u dvije doze ili 200 mg jednom, dugo otpuštajući oblik	
	Propranolol	80 – 160 mg u jednoj ili dvije doze	
<b>Blokator angiotenzin II receptora</b>	†Kandesartan	16 – 32 mg jednom	Ne istovremeno s aliskirenom
<b>Antikonvulziv</b>	†Topiramata	50 – 100 mg u dvije doze	Nefrolitijaza, trudnoća, dojenje, glaukom
<b>DRUGA LINIJA IZBORA</b>			
<b>Triciklički antidepresiv</b>	Amitriptilin	10 – 100 mg uvečer	Dob < 6 godina, zatajenje srca, istovremeno davanje MAO inhibitora i SSRI, glaukom
<b>Antagonist kalcija</b>	*Flunarizin	5 – 10 mg jednom	Parkinsonizam, depresija
<b>Antikonvulziv</b>	†Natrij valproat	600 – 1,500 mg u jednoj ili dvije doze	Bolesti jetre, trombocitopenija, žene u dobi rađanja

\*Nije dostupan u RH, †Dostupan u RH, nije na listi HZZO za migrenu

Novije terapije uključuju monoklonska antitijela usmjerena na CGRP ili njegov receptor. CGRP igra važnu ulogu u patofiziologiji migrene kao ključni neuropeptid u inicijaciji bolnog migrenskog napadaja u trigeminovaskularnom kompleksu čiji receptori su prisutni na glatkim mišićnim stanicama u kranijalnim krvnim žilama i u trigeminalnom živcu. Monoklonska

antitijela su imunoglobulini velike molekularne težine usmjerena na CGRP molekulu (fremanezumab, galkanezumab i eptinezumab) ili njegov receptor (erenumab). Daju se parenteralno (većina subkutano, osim eptinezumaba koji se daje intravenski). Velika prednost monoklonskih protutijela je njihov vrlo dugi poluživot u plazmi što omogućava mjesečnu (erenumab, galkanezumab i fremanezumab) ili tromjesečnu primjenu (fremanezumab i eptinezumab). Također, visoko su selektivni za CGRP ili CGRP receptor, što smanjuje rizik od neželjenih nuspojava i mogućih interakcija s drugim lijekovima (19).

Dostupna monoklonska protutijela u Hrvatskoj su erenumab, fremanezumab i galkanezumab (Tablica 3.) koja se apliciraju subkutano, u obliku autoinjektora, tako da ih bolesnik može sam aplicirati. Prema zadnjim hrvatskim smjernicama indikacija za uvođenje profilaktičke terapije monoklonskim protutijelima u bolesnika s epizodnom ili kroničnom migrenom je frekvencija napadaja migrenske glavobolje od najmanje četiri dana mjesečno, praćena dnevnikom glavobolja dva do tri mjeseca prije početka samog liječenja. Stoga ih je moguće propisati kao prvi lijek, ali i kao drugu i treću liniju liječenja kada je prethodna terapija oralnim profilakticima i botulinskim toksinom A bila neuspješna. Učinkovitost terapije se procjenjuje nakon davanja najmanje tri uzastopne doze lijeka, ako se lijek aplicira jednom mjesečno ili nakon provođenja jednog ciklusa liječenja ako se lijek daje tromjesečno. Glavni kriterij za procjenu uspješnosti liječenja je smanjenje prosječnih dana migrenske glavobolje mjesečno za najmanje 50 % u mjesecu nakon zadnje aplikacije lijeka u odnosu na isto razdoblje prije prve aplikacije. Alternativni kriterij je značajno poboljšanje rezultata ljestvica za procjenu onesposobljenosti bolesnika (MIDAS i HIT-6) (20).

Iako postoje smjernice za početak i prekid profilaktičke terapije migrene, trenutno nedostaju čvrsti dokazi koji bi usmjeravali prekid terapije. Prema EHF-u kod epizodne i kronične migrene, pauza učinkovitog liječenja može se razmotriti nakon 12 do 18 mjeseci. Terapijska stanka treba trajati najmanje dva do tri mjeseca, a terapiju treba nastaviti ako se učestalost napadaja migrene poveća (20, 21).

Klinička ispitivanja anti-CGRP terapije izvijestila su o iznenađujuće malom broju nuspojava. Najčešće prijavljene nuspojave su povezane s gastrointestinalnim poremećajima. Konstipacija je značajna nuspojava prijavljena u 3 – 4 % pacijenata. Drugi štetni učinci uključuju: pogoršanje glavobolje, depresiju, mučninu, umor, bolove u zglobovima i stanjivanje ili gubitak kose (22, 23).

Tablica 3. Smjernice za treću liniju profilaktičke terapije migrene, *Europa: 2021 EHF/EAN consensus statement*

Razred lijekova	Generičko ime	Doziranje	Kontraindikacije
<b>TREĆA LINIJA IZBORA</b>			
<b>Botulinski toksin*</b>	Onabotulinum toksin A	155 – 195 jedinica na 31 – 39 mjesta im. svakih 12 tjedana	Infekcija na mjestu uboda
<b>Monoklonska antitijela na Kalcitonin gen-povezani peptid (CGRP)</b>	Erenumab	70 ili 140 mg sc. svakih 4 tjedna	Preosjetljivost Ne preporučuje se bolesnicima sa moždanim udarom ili SAH, koronarnom bolesti srca, upalnim bolestima crijeva, KOPB u anamnezi ili s otežanim zacjeljivanjem rana
	Fremanezumab	225 mg sc jednom mjesečno ili 675 mg sc. svaka 3 mjeseca	
	Galkanezumab	240 mg sc. prvi put, zatim 120 mg sc. jednom mjesečno	
	Eptinezumab	100 ili 300 mg iv. svaka 3 mjeseca	

\* Samo za kroničnu migrenu

U smjernicama se ne razmatra uporaba gepanata u profilaksi migrene



## **2. CILJ**

Cilj ovog istraživanja bio je ispitati učinkovitost liječenja i kvalitetu života bolesnika na specifičnoj profilaktičkoj terapiji migrene.

### 3. ISPITANICI I METODE

#### 3.1. Ustroj studije

Istraživanje je oblikovano kao presječno istraživanje.

#### 3.2. Ispitanici

U istraživanju su sudjelovali bolesnici oboljeli od migrenske glavobolje koji se liječe monoklononskim protutijelima na CGRP (fremanezumab i galkanezumab) ili CGRP receptor (erenumab) za profilaksu epizodne i kronične migrene u trajanju od najmanje tri mjeseca, a kontroliraju se u Ambulanti za glavobolje Klinike za neurologiju KBC-a Osijek. Istraživanje je provedeno na uzorku od trideset ispitanika tijekom dva mjeseca (svibanj i lipanj 2023.).

#### 3.3. Metode

Kao instrumentima studije, koristilo se:

- a) Anonimnim anketnim upitnikom strukturiranim za potrebe ovog istraživanja
- b) Upitnikom o utjecaju glavobolje HIT-6 (engl. *Headache Impact Test 6*)
- c) Upitnikom zdravstvenog statusa SF-36 (engl. *36-Item Short-Form Health Survey*)

Anonimni upitnik strukturiran za potrebe ovog istraživanja sastoji se od tri dijela. Prvi dio čine demografski podaci: spol, dob, tjelesna visina, tjelesna težina, mjesto stanovanja, stupanj obrazovanja, radni odnos, bračno stanje i komorbiditeti. Drugi dio sastoji se od pitanja vezanih za klinička obilježja glavobolja: prva pojavnost simptoma, obiteljska sklonost, karakter, lokalizacija, trajanje i intenzitet boli, popratni simptomi, vrsta akutne i profilaktičke terapije, učestalost glavobolja i kvaliteta života bolesnika prije i poslije uvođenja profilaktičke terapije te eventualne nuspojave na profilaktičku terapiju. Treći dio upitnika odnosi se na životne navike ispitanika koja ispituju učestalost fizičke aktivnosti, pušenja te konzumiranja alkohola i kave.

Za procjenu utjecaja glavobolje na bol, socijalno funkcioniranje, vitalnost, kognitivno funkcioniranje i psihološki stres korišten je HIT-6 upitnik od šest stavki specifičan za glavobolju. Svaka stavka se boduje na Likertovoj skali od pet stupnjeva koja se sastoji od pet odgovora kategorije: nikad (6), rijetko (8), ponekad (10), vrlo često (11) i uvijek (13). Ukupni

rezultat dobiva se zbrajanjem pojedinačnih bodova za svako pitanje. Ukupni rezultati kreću se od 36 – 78, a mogu se protumačiti kao mali ili nikakav utjecaj (36 – 49), umjereni utjecaj (50 – 55), znatan utjecaj (56 – 59) ili jak utjecaj (60 – 78) glavobolje na kvalitetu života (24).

Za ispitivanje kvalitete života vezane uz zdravlje korišten je SF-36 upitnik. Sastoji se od 36 pitanja te predstavlja teorijski utemeljenu i empirijski provjerenu implementaciju dva opća koncepta zdravlja, fizičkog i psihološkog, te njihove dvije manifestacije, funkcionalnost i blagostanje. Stoga upitnik sadrži četiri vrste skala, odnosno četiri različita mjerenja zdravlja koje se odnose na sljedeće procjene ili indikatore zdravlja: a) funkcionalnost na razini ponašanja, b) percepciju blagostanja, c) ograničenja vezana uz društveni život i ostvarenje važnih uloga u životu te d) izravnu osobnu percepciju. Svaka od stavki upitnika odnosi se na jedan od sljedećih osam različitih pokazatelja zdravlja: tjelesna funkcionalnost (deset stavki); tjelesna uloga koja se odnosi na ograničenja u obavljanju važnih uloga u životu zbog fizičkog zdravlja (četiri stavke); tjelesna bol (dvije stavke); opće zdravlje (pet stavki); vitalnost (četiri stavke); socijalna funkcionalnost (dvije stavke); emocionalna uloga koja se odnosi na ograničenja u obavljanju važnih uloga u životu zbog emocionalnih problema (tri stavke); mentalno zdravlje koje se odnosi na odsutnost anksioznosti i depresije (pet stavki) te završna stavka samoprocjene zdravlja koja se ne koristi za bodovanje nijedne od skala, ali je korisna u procjeni promjena u zdravstvenom statusu tijekom godinu dana prije provođenja upitnika (25).

#### 3.4. Statističke metode

Kategorički podaci su predstavljeni apsolutnim i relativnim frekvencijama. Normalnost raspodjele numeričkih varijabli testirana je Shapiro-Wilkovim testom, a zbog razdiobe koja ne slijedi normalnu, podaci su opisani medijanom i granicama interkvartilnog raspona. Za testiranje razlika kontinuiranih varijabli koristio se Kruskal Wallisov test, a za testiranje razlika kontinuiranih varijabli prije i nakon terapije test marginalne homogenosti. Sve P vrijednosti su dvostrane. Razina značajnosti je postavljena na  $\alpha = 0,05$ . Za analizu podataka korišten je statistički program MedCalc® Statistical Software version 20.218 (*MedCalc Software Ltd, Ostend, Belgium; <https://www.medcalc.org>; 2023*).

## 4. REZULTATI

Istraživanje je provedeno na 30 ispitanika od kojih je 26 (87 %) žena. S obzirom na mjesto stanovanja 18 (60 %) ih je iz grada. Srednju stručnu spremu imaju 23 (77 %) ispitanika, a s obzirom na radni status, 25 (83 %) ih je zaposleno. U braku su 24 (80 %) ispitanika (Tablica 4).

Tablica 4. Osnovna obilježja ispitanika

	Broj (%) ispitanika
Spol	
M	4 (13)
Ž	26 (87)
Mjesto stanovanja	
Grad	12 (40)
Selo	18 (60)
Završeno obrazovanje	
Osnovna škola	3 (10)
Srednja škola	23 (77)
Viša škola	1 (3)
Fakultet	3 (10)
Radni odnos	
Zaposlen/a	25 (83)
Nezaposlen/a	1 (3)
Umirovljenik/ica	3 (10)
Student/ica	1 (3)
Bračni status	
Oženjen/udana	24 (80)
Neoženjen/neudana	3 (10)
Razveden/a	2 (7)
Udovac/ica	1 (3)

Medijan dobi ispitanika je 46 godina, u rasponu od 24 do najviše 66 godina. S obzirom na vrijednosti tjelesne visine i tjelesne mase, medijan indeksa tjelesne mase kreće se od 23 do 29 (Tablica 5).

Tablica 5. Mjere sredine i raspršenja dobi, tjelesne visine i mase te indeksa tjelesne mase

	Medijan (interkvartilni raspon)	Minimum – maksimum
Dob (godine)	46 (40 – 53)	24 – 66
Tjelesna visina (cm)	165 (160 – 170)	153 – 180
Tjelesna masa (kg)	67 (62 – 83)	52 – 100
Indeks tjelesne mase (kg/m <sup>2</sup> )	25 (23 – 29)	20 – 36

Komorbidity ima 18 (60 %) ispitanika, najučestalije hipertenziju, reumatoidni artritis, a po 2 (7 %) ispitanika imaju gastritis, astmu, aritmiju ili Hashimotov tireoiditis. Drugi komorbidity nalaze se kod manjeg broja ispitanika (Tablica 6).

Tablica 6. Ispitanici u odnosu na komorbidity

	Broj (%) ispitanika
Prisutan komorbiditet (da)	18 (60)
Komorbidity:	
Hipertenzija	4 (13)
Reumatoidni artritis	3 (10)
Gastritis	2 (7)
Astma	2 (7)
Aritmija	2 (7)
Hashimotov tireoiditis	2 (7)
Anksiozni poremećaj	1 (3)
Neuralgija trigeminusa	1 (3)
Psorijaza	1 (3)
Celijakija	1 (3)
Menierova bolest	1 (3)

Migrenske glavobolje su za 13 (43 %) ispitanika počele u adolescenciji (13 – 18 godina). Pozitivnu obiteljsku anamnezu za migrensku glavobolju ima 17 (57 %) ispitanika. Kod 13 (43 %) ispitanika je prisutna pulsirajuća bol, a kod 10 (33 %) ispitanika lokalizirana je obostrano. Trajanje migrenske glavobolje je kod 11 (37 %) ispitanika od 4 do 24 sata. S obzirom na intenzitet boli, jaka se bol bilježi kod 20 (67 %) ispitanika, a najjača zamisliva bol kod 8 (27 %) ispitanika (Tablica 7.).

Tablica 7. Ispitanici prema karakteristikama glavobolja

	Broj (%) ispitanika
<b>Početak migrenskih glavobolja</b>	
U djetinjstvu (3 – 12 godina)	3 (10)
U adolescenciji (13 – 18 godina)	13 (43)
U odrasloj dobi (20 – 50 godina)	12 (40)
U kasnoj odrasloj dobi (50+)	2 (7)
<b>Karakter boli</b>	
Pulsirajuća	13 (43)
Pritiskajuća	3 (10)
Probadajuća	5 (17)
Tupa bol	8 (27)
Ostalo	1 (3)
<b>Lokalizacija boli</b>	
Desna strana	8 (27)
Lijeva strana	6 (20)
Obostrano	10 (33)
Sljepoočnice	4 (13)
Čelo	2 (7)
<b>Trajanje glavobolje</b>	
Do 4 h	1 (3)
4 – 24 h	11 (37)
24 – 72 h	10 (33)
Više od 72 h	8 (27)
<b>Intenzitet boli</b>	
Srednje jaka bol (4 – 6)	2 (7)
Jaka bol (7 – 9)	20 (67)
Najjača zamisliva bol (10)	8 (27)

Popratne simptome ima 29 (97 %) ispitanika, i to najčešće mučninu/povraćanje i preosjetljivost na svjetlo ili zvuk (Tablica 8.).

Tablica 8. Ispitanici prema popratnim simptomima

	Broj (%) ispitanika
Ima popratne simptome	29 (97)
Popratni simptomi:	
Mučnina/povraćanje	25 (83)
Vrtoglavica	11 (37)
Preosjetljivost na svjetlo	25 (83)
Preosjetljivost na zvuk	21 (70)
Ostalo	2 (7)

Nesteroidni protuupalni lijekovi (NSAID) i triptani su najčešći odabir analgetika koji koriste (Tablica 9.).

Tablica 9. Raspodjela ispitanika prema analgeticima koje koriste

	Broj (%) ispitanika
Analgetici koje koriste	
NSAID	22 (73)
Triptani	13 (43)
Tramadol	2 (7)
Paracetamol	4 (13)
Metamizol	1 (3)
Antiemetici	1 (3)
Diazepam	1 (3)

S obzirom na terapiju monoklonskim protutijelima na CGRP ili CGRP receptor 13 (43 %) ispitanika koristi fremanezumab (Ajovy) 225 mg, 11 (37 %) erenumab (Aimovig) 70 ili 140 mg, a 6 (20 %) ispitanika galkanezumab (Emgality) 120 mg (Tablica 10.).

Tablica 10. Raspodjela ispitanika prema terapiji monoklonskim protutijelima na CGRP ili CGRP receptor

	Broj (%) ispitanika
Terapija monoklonskim protutijelima na CGRP ili CGRP receptor	
Erenumab 70 mg	9 (30)
Erenumab 140 mg	2 (7)
Fremanezumab 225 mg	13 (43)
Galkanezumab 120 mg	6 (20)

Prije uvođenja terapije monoklonskim protutijelima 13 (43 %) ispitanika je imalo glavobolje od 8 do 14 puta mjesečno, a 15 i više puta njih 8 (27 %).

Nakon uvođenja terapije, 7 i više puta mjesečno glavobolju su imala 4 (13 %) ispitanika, isti broj nije glavobolju imao u razdoblju dužem od nekoliko mjeseci, a 1 (3 %) ispitanik navodi da nije imao glavobolju u razdoblju dužem od godinu dana (Tablica 11.).

Tablica 11. Raspodjela ispitanika prema mjesečnoj frekvenciji glavobolja prije i nakon uvođenja terapije monoklonskim protutijelima

	Broj (%) ispitanika
Mjesečna frekvencija glavobolja prije uvođenja terapije monoklonskim protutijelima	
4 – 7 puta	8 (27)
8 – 14 puta	13 (43)
15 i više puta	8 (27)
Ne znam, ne sjećam se	1 (3)
Mjesečna frekvencija glavobolja nakon uvođenja terapije monoklonskim protutijelima	
1 – 2 puta	8 (27)
3 – 4 puta	9 (30)
5 – 6 puta	4 (13)
7 i više puta	4 (13)
Nemam glavobolju u razdoblju dužem od nekoliko mjeseci	4 (13)
Nemam glavobolju u razdoblju dužem od godinu dana	1 (3)



Samoprocijenjena kvaliteta života nakon uvođenja terapije monoklonskim protutijelima značajno je bolja u odnosu na prije terapije (Test marginalne homogenosti,  $P < 0,001$ ) (Tablica 12.).

Tablica 12. Samoprocjena kvalitete života prije i nakon uvođenja terapije monoklonskim protutijelima

Kvaliteta života	Broj (%) ispitanika		P*
	Prije uvođenja terapije	Poslije uvođenja terapije	
Loša (1 – 2)	14 (47)	0	<b>&lt;0,001</b>
Osrednja (3 – 4)	8 (27)	4 (13)	
Dobra (5 – 6)	6 (20)	8 (27)	
Vrlo dobra (7 – 8)	2 (7)	10 (33)	
Odlična (9 – 10)	0	8 (27)	

\*Test marginalne homogenosti

Kao najučestalija nuspojava na terapiju monoklonskim protutijelima je kod 5 (17 %) ispitanika opstipacija, a po 3 (10 %) ispitanika navode bol u mišićima i zglobovima ili crvenilo na mjestu uboda (Tablica 13.).

Tablica 13. Ispitanici prema nuspojavama na terapiju monoklonskim protutijelima

Nuspojave na terapiju monoklonskim protutijelima	Broj (%) ispitanika
Bol na mjestu uboda	2 (7)
Opstipacija	5 (17)
Bol u mišićima i zglobovima	3 (10)
Umor	2 (7)
Mučnina	1 (3)
Crvenilo na mjestu uboda	3 (10)

S obzirom na tjelovježbu 14 (47 %) ispitanika ne vježba. Svaki dan puši 6 (20 %) ispitanika, a rijetko alkohol konzumira 7 (23 %) ispitanika. Kavu od 3 – 4 šalice dnevno pije 5 (17 %) ispitanika, a do dvije njih 23 (77 %) (Tablica 14.).

Tablica 14. Ispitanici prema navikama i rizičnom ponašanju

	Broj (%) ispitanika
<b>Tjelovježba</b>	
Ne vježbam	14 (47)
Rijetko	9 (30)
Umjereno	5 (17)
Često	2 (7)
<b>Pušenje</b>	
Ne pušim	23(77)
Rijetko	1 (3)
Svaki dan	6 (20)
<b>Alkohol</b>	
Ne pijem	22 (73)
Rijetko	7 (23)
Umjereno	1 (3)
<b>Kava</b>	
Ne pijem	2 (7)
1 – 2 šalice dnevno	23 (77)
3 – 4 šalice dnevno	5 (17)

Vrijednosti procijenjenog utjecaja glavobolje na kvalitetu života (HIT-6) te ocjene domena i ukupne skale kvalitete života SF-36 prikazane su u Tablici 12. Uočava se da je najniže ocijenjena tjelesna bol i ograničenje aktivnosti zbog tjelesnih poteškoća (Tablica 15.).

Tablica 15. Mjere sredine i raspršenja HIT-6 skale i kvalitete života SF-36

	Medijan (interkvartilni raspon)	Minimum – maksimum
HIT-6	60 (55 – 66)	40 – 76
Kvaliteta života SF-36		
Tjelesna aktivnost	95 (69 – 100)	25 – 100
Ograničenje aktivnosti zbog tjelesnih poteškoća	50 (0 – 100)	0 – 100
Tjelesna bol	52 (41 – 68)	0 – 100
Opća percepcija zdravlja	60 (39 – 75)	5 – 90
Vitalnost/ energija	50 (34 – 65)	0 – 80
Socijalne funkcije	75 (59 – 88)	13 – 100
Ograničenje zbog emocionalnih poteškoća	100 (25 – 100)	0 – 100
Mentalno zdravlje	68 (55 – 80)	32 – 92
Tjelesno zdravlje – ukupno	60 (46 – 78)	13 – 96
Mentalno zdravlje – ukupno	65 (46 – 82)	12 – 90
U usporedbi s prošlom godinom, kako biste sada ocijenili svoje zdravlje	75 (50 – 81)	0 – 100

S obzirom na vrijednosti HIT-6 ljestvice 15 (50 %) ispitanika je s ozbiljnim utjecajem glavobolje na život, 6 (20 %) ih ima značajan utjecaj dok ih samo 4 (13 %) ima mali ili nikakav utjecaj glavobolje na život (Tablica 16.).

Tablica 16. Utjecaj glavobolje na život (HIT-6 skala)

	Broj (%) ispitanika
HIT-6	
Mali ili nikakav utjecaj glavobolje na život (49 ili manje)	4 (13)
Određeni utjecaj glavobolje na život (50 – 55)	5 (17)
Značajan utjecaj glavobolje na život (56 – 59)	6 (20)
Ozbiljan utjecaj glavobolje na život (60 ili više)	15 (50)

Ispitanici koji imaju ozbiljan utjecaj glavobolje na život imaju značajno najveće ograničenje aktivnosti zbog tjelesnih poteškoća (Kruskal Wallis test,  $P = 0,01$ ), slabije su im socijalne funkcije (Kruskal Wallis test,  $P = 0,04$ ), imaju veće ograničenje zbog emocionalnih poteškoća (Kruskal Wallis test,  $P = 0,02$ ) i lošije im je mentalno zdravlje (Kruskal Wallis test,  $P = 0,03$ ).

U ukupnom tjelesnom zdravlju nema značajnih razlika, ali je ukupno mentalno zdravlje značajno najlošije kod ispitanika s ozbiljnim utjecajem glavobolje na život (Kruskal Wallis test,  $P = 0,008$ ) (Tablica 17.).

Tablica 17. Povezanost kvalitete života (SF-36) s utjecajem glavobolje na život (HIT-6)

SF-36	Medijan (interkvartilni raspon) prema HIT-6 grupi				P*
	Mali ili nikakav utjecaj	Određeni utjecaj	Značajan utjecaj	Ozbiljan utjecaj	
Tjelesna aktivnost	92,5 (52,5 – 98,8)	100 (50 – 100)	100 (91,3 – 100)	90 (70 – 100)	0,29
Ograničenje aktivnosti zbog tjelesnih poteškoća	100 (100 – 100)	100 (0 – 100)	75 (25 – 100)	25 (0 – 50)	<b>0,01</b>
Tjelesna bol	62,5 (48,1 – 76,9)	57,5 (37,5 – 88,8)	56,3 (42,5 – 75,6)	45 (32,5 – 67,5)	0,44
Opća percepcija zdravlja	65 (53,8 – 72,5)	85 (37,5 – 87,5)	57,5 (53,8 – 67,5)	45 (30-75)	0,37
Vitalnost/energija	72,5 (58,8 – 78,8)	35 (30 – 47,5)	57,5 (31,3 – 63,8)	40 (25 – 65)	0,08
Socijalne funkcije	87,5 (75 – 100)	75 (68,8 – 93,8)	81,3 (59,4 – 100)	62,5 (37,5 – 75)	<b>0,04</b>
Ograničenje zbog emocionalnih poteškoća	100 (100 – 100)	100 (16,7 – 100)	100 (91,7 – 100)	33,3 (0 – 100)	<b>0,02</b>
Mentalno zdravlje	82 (71 – 87)	60 (52 – 82)	74 (67 – 89)	60 (52 – 72)	<b>0,03</b>
Tjelesno zdravlje – ukupno	81,6 (63,9 – 85,2)	60,6 (43,8 – 94,1)	72,2 (53,1 – 89,5)	51,9 (45 – 67,5)	0,06
Mentalno zdravlje – ukupno	84,6 (79,6 – 89)	68,6 (42,9 – 79,3)	80,7 (61,8 – 86,3)	52,6 (33,1 – 63,3)	<b>0,008</b>
U usporedbi s prošlom godinom, kako biste sada ocijenili svoje zdravlje	75 (75 – 93,8)	50 (37,5 – 62,5)	75 (43,8 – 100)	75 (50 – 100)	0,26

\*Kruskal Wallis test

## 5. RASPRAVA

Ovo istraživanje je obuhvatilo više žena nego muškaraca kao što to pokazuju ranija istraživanja (4, 26). Estrogen ima ključnu ulogu te tijekom reproduktivnog razdoblja žena njegove fluktuacije imaju utjecaj na migrenu (27).

Većina naših ispitanika je iz ruralnih područja sa srednjom stručnom spremom. S obzirom na mali uzorak ispitanika, rezultati nisu statistički značajni da bi mogli ukazivati na povezanost određenog socioekonomskog statusa i migrene. Povezanost migrene i socioekonomskog statusa je složena. Nekoliko studija koje su obuhvatile različite dohodovne razrede pacijenata nisu pronašle očiglednu povezanost prevalencije migrene sa socioekonomskim statusom, za razliku od dvije američke populacijske studije koje su otkrile veću prevalenciju migrene u pacijenata s niskim prihodima u kućanstvu u usporedbi s onima s visokim prihodima (4).

Medijan dobi naših ispitanika je 46 godina, u rasponu od 24 do najviše 66 godina, što odgovara očekivanoj prevalenciji migrene u općoj populaciji.

Metaanalizom studija kao najčešći komorbiditeti primarnih glavobolja, uključujući migrenu, utvrđeni su depresija, anksiozni poremećaj i bolovi u leđima, a osim njih hipertenzija, poremećaji spavanja i oralni poremećaji (28). U našoj studiji komorbiditete ima 18 (60 %) ispitanika, najviše hipertenziju, njih 4 (13 %). U GEM studiji osobe s migrenom imale su 1,64 puta veću vjerojatnost za visoki krvni tlak u usporedbi s osobama bez migrene (29). Druge studije koje podržavaju vezu između migrene i hipertenzije su studija NHANES I te Northern Manhattan i Bruneck studije. Sve ukazuju na veću učestalost hipertenzije kod bolesnika s migrenom, ali postoje i studije koje nisu pronašle povezanost između ove dvije bolesti (30). Psihijatrijski poremećaji su česti komorbiditeti s migrenom, posebice depresija, ali u našoj studiji samo jedan pacijent boluje od anksioznog poremećaja.

Karakteristike glavobolja naših ispitanika poklapaju se s drugim istraživanjima. Nešto manje od polovice ispitanika (43 %) navodi pulsirajući karakter boli. Najčešća je jednostrana lokalizacija boli (lijeva ili desna strana), u 14 (47 %) i obostrana u 10 (33 %) pacijenata. Većina ispitanika (93 %) navodi jaku ili najjaču zamislivu bol, samo 2 (7 %) srednje jaku bol. U velikom istraživanju na bolesnicima s kroničnom migrenom u SAD-u glavobolju koja je tipično bila jednostrana prijavilo je 51 % ispitanika, a karakter glavobolje uključivao je pulsirajuću bol za njih 77 %. Također, uz migrenu su se javljali mučnina u 85 %, povraćanje u 48%, preosjetljivost na svjetlo u 91 %, a preosjetljivost na zvuk u 87 % slučajeva (31). Popratne

simptome u našoj studiji ima 29 (97 %) ispitanika, i to također najčešće mučninu/povraćanje i preosjetljivost na svjetlo ili zvuk. U drugoj studiji na studentima medicine u Egiptu dobiveni su slični rezultati (32).

Što se tiče životnih navika, skoro polovica ispitanika (14, 47 %) navodi da ne vježba, 9 (30 %) vježba rijetko, a manji broj vježba umjereno ili često. Stupanj fizičke aktivnosti može biti povezan i sa pretilosti. Čini se da je pretilost (a često i indeks tjelesne mase pacijenata) povezana ne samo s visokom učestalošću i stupnjem napadaja migrene, već i s prevalencijom kronične migrene (33). Iako većina naših ispitanika navodi kako ne vježba, medijan indeksa tjelesne mase iznosi 25 što je granična vrijednost, ali iz koje možemo zaključiti kako većina ispitanika nije pretiła.

Većina naših ispitanika ne puši (77 %) i ne konzumira alkohol (73 %). Kavu od tri do četiri šalice dnevno pije 5 (17 %) ispitanika, a jednu do dvije njih 23 (77 %). U prospektivnoj kohortnoj studiji Mostofsky i sur. konzumacija napitaka s kofeinom u pacijenata s migrenom ne odudara previše od naših rezultata. U toj studiji nije bilo povezanosti između unosa manjih količina napitaka s kofeinom i vjerojatnosti glavobolje tog dana, ali su procijenjeni veći izgledi glavobolje kod unosa  $\geq 3$  šalice napitaka s kofeinom. Pretpostavljeni mehanizam za povezivanje kofeina i migrene je antagonizam kofeina prema adenzinskim receptorima. Zbog brzog razvoja tolerancije na kofein, svako prekidanje redovite konzumacije može dovesti do glavobolje zbog prekida unosa kofeina (34). Manji broj bolesnika u našoj studiji konzumira od tri do četiri šalice kave dnevno, ali može se zaključiti kako imaju povećan rizik od glavobolja u odnosu na one ispitanike koji ne konzumiraju istu količinu kofeina. Slično kao i kod kofeina, u drugoj prospektivnoj kohortnoj studiji, nije bilo povezanosti između unosa manjih količina alkoholnih pića i rizika za glavobolju sljedećeg dana, ali unos pet ili više dnevnih količina alkohola bio je povezan s 2,1 puta većim rizikom za glavobolju sljedećeg dana (35).

Prije uvođenja terapije monoklonskim protutijelima 8 (27 %) ispitanika imalo je glavobolje 4 – 7 puta mjesečno, 13 (43 %) 8 – 14 puta mjesečno, a 15 i više puta njih 8 (27 %). Nakon uvođenja terapije, 8 (27 %) ispitanika imalo je glavobolje 1 – 2 puta, 9 (30 %) 3 – 4 puta, a 4 (13 %) ispitanika imalo je glavobolju 5 – 6 puta, 7 i više puta mjesečno ili glavobolju nisu imali u razdoblju dužem od nekoliko mjeseci. 1 (3 %) ispitanik navodi da nije imao glavobolju u razdoblju dužem od godinu dana. Glavna mjera učinkovitosti terapije je smanjenje frekvencije migrenskih glavobolja u mjesecu za 50 %, 75 % i 100 %. Metaanalize učinkovitosti i sigurnosti monoklonskih protutijela na CGRP/CGRP receptor pokazale su značajno smanjenje frekvencije nakon terapije što je slučaj i u ovom istraživanju. Ukupno osam ispitivanja koja su uključivala

2263 pacijenta izvjestila su o smanjenju mjesečnih dana migrene, u odnosu na početnu vrijednost, nakon 12 tjedana. Ishodi metaanalize pokazali su značajno smanjenje dana migrene u mjesecu  $\geq 50$  % od početne vrijednosti u usporedbi s placebo (36). U drugoj metaanalizi 4 studije izvjestile su o pozitivnoj stopi odgovora od 50 %, dok su 2 studije izvjestile o pozitivnoj stopi odgovora od 75 % (37).

Zbog malog uzorka bolesnika u ovom istraživanju kao mjeru učinkovitosti gledamo smanjenje frekvencije mjesečnih dana migrene iznad sedam dana (visokofrekventna epizodna migrena i kronična migrena) na niskofrekventnu ispod sedam dana mjesečno. Od 70 % ispitanika koji su imali visokofrekventnu epizodnu i kroničnu migrenu prije specifične profilakse njih 71 % posto imalo je nakon terapije poboljšanje: niskofrekventnu migrenu ili prestanak migrenske glavobolje. U studiji FRIEND, fremanezumab je bio učinkovit i kod visokofrekventne epizodne migrene i kod kronične migrene, izazivajući u 12. tjednu primjene terapije značajno smanjenje mjesečnih dana migrene (-4,6,  $p < 0,05$ ), mjesečnih dana glavobolje (-9,4,  $p < 0,001$ ), mjesečnog trošenja analgetika (-5,7,  $p < 0,05$ ; -11,1,  $p < 0,001$ ), rezultata ljestvice boli (-3,1,  $p < 0,001$ ; -2,5,  $p < 0,001$ ) i MIDAS rezultata (-58,3,  $p < 0,05$ ; -43,7;  $p < 0,001$ ). HIT-6 bio je značajno smanjen samo u bolesnika s visokofrekventnom epizodnom migrenom (-18,1,  $p < 0,001$ ). Konverzija od kronične u epizodnu migrenu i prestanak prekomjerne uporabe lijekova dogodila se u 75 %, odnosno u 67,7 % pacijenata (38).

Vjerojatnost da će smanjenje sa visokofrekventne na niskofrekventnu migrenu biti održano pokazuju rezultati iz EVOLVE-1 i EVOLVE-2 studija. Studije su pokazale kako su izgledi za održavanje pomaka sa statusa visokofrekventne na status niskofrekventne migrene do kraja ispitivanja bili 2,6 puta veći za skupinu koja je primala 120 mg galkanezumaba u usporedbi s placebo (95 % CI, P vrijednost: 1,9 do 3,7,  $\leq 0,001$ ). Važno je naglasiti da su ispitanici zadržali status niskofrekventne migrene tri ili više uzastopnih mjeseci do kraja studije koji je bio popraćen klinički značajnim poboljšanjima u mjerama kvalitete života kao što su MSQ-RFR i MIDAS rezultati u šestom mjesecu od uvođenja terapije (39).

U našoj studiji kao mjera učinkovitosti terapije je i potpuni prestanak migrene (100 % smanjenje frekvencije). 4 (13 %) ispitanika navodi izostanak glavobolje u razdoblju dužem od nekoliko mjeseci, a 1 (3 %) u razdoblju dužem od godinu dana. U randomiziranoj studiji učinkovitosti erenumaba udio bolesnika koji su postigli 100 % odgovor u trećem mjesecu u skupinama koje su primale placebo, erenumab 70 mg i erenumab 140 mg bio je 0,4 % ( $n = 1/281$ ), 4,3 % ( $n = 8/188$ ) i 2,7 % ( $n = 5/187$ ) (40). U rezultatima STRIVE studije 19,8 % bolesnika koji su

primali erenumab 70 mg i 21,2 % bolesnika koji su primali erenumab 140 mg imali su 100 % smanjenje mjesečnih dana migrene u odnosu na početnu vrijednost studije (41).

Važna je i procjena uspješnosti liječenja vezana uz kvalitetu života koju daju sami bolesnici. Samoprocijenjena kvaliteta života nakon uvođenja terapije monoklonskim protutijelima u našem istraživanju značajno je bolja u odnosu na prije terapije (Test marginalne homogenosti,  $P < 0,001$ ). Sukladno našim rezultatima, studija iz 2021. godine također je utvrdila uspjeh terapije u 96 % slučajeva. U istraživanju je uočeno značajno smanjenje mjesečnih dana migrene, akutne uporabe lijekova u mjesecu i rezultata MIDAS upitnika. Ovi rezultati ukazuju na visoku učinkovitost erenumaba u prevenciji migrene (42).

Što se tiče nuspojava na terapiju monoklonskim protutijelima, iste su očekivane i nisu razlog za ukidanje terapije. Kao što je ranije spomenuto najčešće prijavljivane nuspojave su povezane s gastrointestinalnim poremećajima, s konstipacijom kao značajnom nuspojavom prijavljenom u 3 – 4 % pacijenata. Drugi štetni učinci uključuju: pogoršanje glavobolje, depresiju, mučninu, umor, bolove u zglobovima i stanjivanje ili gubitak kose (22, 23). Kod ispitanika u našem istraživanju najčešća nuspojava je bila opstipacija (5 (17 %) ispitanika) što se podudara s navedenim metaanalizama. Druge češće nuspojave bile su bol u mišićima i zglobovima te crvenilo na mjestu uboda, obje u 3 (10 %) ispitanika.

Osim same frekvencije glavobolje, važan učinak na uspješnost liječenja migrene ima i intenzitet boli. Upitnik HIT-6 procjenjuje učinak intenziteta migrene na život bolesnika. Unatoč redukcije broja dana migrene u gotovo 50 % naših bolesnika migrena ima izrazito jak utjecaj na njihove aktivnosti što pokazuje visok rezultat na HIT-6 upitniku. Studija FRIEND Barbantija iz 2022. ukazuje da povoljan učinak fremanezumaba na smanjenje frekvencije dana migrenske glavobolje u bolesnika s kroničnom migrenom nije doveo do značajnog poboljšanja na HIT-6 upitniku, za razliku od bolesnika s visokofrekventnom epizodnom migrenom (38). Također, u studiji Estavea i sur. većina ispitanika (90 %) navodi da unatoč liječenju akutnim i/ili profilaktičkim lijekovima, migrena ima negativan učinak na njihov cjelokupni život (43).

Upitnikom SF-36 procijenili smo u kojoj mjeri percepcija bolesnika o utjecaju glavobolje na njihov život ograničava pojedine komponente zdravlja vezane za kvalitetu života. Osobe koje su na upitniku HIT-6 navele da im glavobolja izrazito utječe na život (50 % ispitanika) nakon profilaktičke terapije, kvaliteta života vezana uz zdravlje je značajno ograničena u nekim tjelesnim aktivnostima, a postoje i značajna ograničenja u komponentama mentalnog zdravlja, emocionalnih poteškoća i socijalnog funkcioniranja. Tjelesna bol ne utječe značajno na



kvalitetu života vezanu uz zdravlje u ovih bolesnika. Možemo pretpostaviti da bol u migreni nije jedini ograničavajući element u životu bolesnika s migrenom, već da u tome ulogu imaju premonitorni simptomi, drugi popratni neugodni simptomi u fazi migrenske glavobolje i komorbiditeti.

## 6. ZAKLJUČAK

U većine bolesnika s migrenom (70 %) profilaktičkom terapijom monoklonskim antitijelima na CGRP/CGRP receptor frekvencija migrenskih napadaja značajno se smanjila od vrlo učestale epizodne i kronične migrene u rjeđu epizodnu migrenu (manje od 7 dana migrene mjesečno).

U 16 % bolesnika migrenska glavobolja se prestala pojavljivati više mjeseci.

Najčešća nuspojava pri davanju lijekova je opstipacija, a zatim slijede lokalne reakcije na mjestu uboda subkutanih injekcija.

Bolesnici s migrenom sami procjenjuju u 87 % slučajeva da im je kvaliteta života bolja nego prije uzimanja specifične profilaktičke terapije.

U onih bolesnika (50 %) koji procjenjuju da im migrenska glavobolja izrazito utječe na život nakon profilaktičke terapije kvaliteta života vezana uz zdravlje je značajno ograničena u nekim tjelesnim aktivnostima, a postoje i značajna ograničenja u komponentama mentalnog zdravlja, emocionalnih poteškoća i socijalnog funkcioniranja. Tjelesna bol ne utječe značajno na kvalitetu života vezanu na zdravlje u ovih bolesnika.

## 7. SAŽETAK

**Cilj istraživanja:** Cilj ovog istraživanja bio je ispitati učinkovitost liječenja i kvalitetu života bolesnika na specifičnoj profilaktičkoj terapiji migrene.

**Nacrt studije:** Presječna studija.

**Ispitanici i metode:** U istraživanju je sudjelovalo 30 ispitanika s migrenskom glavoboljom koji se liječe monoklonskim protutijelima na CGRP ili CGRP receptor u Ambulanti za glavobolje Klinike za neurologiju KBC-a Osijek. Kao instrument istraživanja koristili su se anonimni upitnik strukturiran za ovo istraživanje te standardizirani upitnici HIT-6 i SF-36.

**Rezultati:** U istraživanju je sudjelovalo 26 (87 %) osoba ženskog spola te 4 (13 %) osobe muškog spola. Prije uvođenja terapije monoklonskim protutijelima 13 (43 %) ispitanika je imalo glavobolje 8 do 14 puta mjesečno, a 15 i više puta njih 8 (27 %). Nakon uvođenja terapije, 7 i više puta mjesečno glavobolju su imala 4 (13 %) ispitanika, isto toliko nije imalo glavobolju u razdoblju dužem od nekoliko mjeseci, a 1 (3 %) ispitanik navodi da nije imao glavobolju u razdoblju dužem od godinu dana. Samoprocijenjena kvaliteta života nakon uvođenja terapije značajno je bolja u odnosu na prije terapije ( $P < 0,001$ ). S obzirom na vrijednosti HIT-6 ljestvice 15 (50 %) ispitanika ima ozbiljan utjecaj glavobolje na život, a ti ispitanici imaju i najveće ograničenje kvalitete života u komponentama vezanim uz mentalno zdravlje i ograničenja u tjelesnim aktivnostima, koja su procijenjena pomoću SF-36 upitnika.

**Zaključak:** Profilaktička terapija monoklonskim antitijelima na CGRP/CGRP receptor u većine bolesnika značajno smanjuje frekvenciju migrenskih napadaja te je kvaliteta života bolesnika bolja nego prije uzimanja profilaktičke terapije.

**Ključne riječi:** kvaliteta života; migrena; monoklonska antitijela

## 8. SUMMARY

### **Quality of life of patients on specific migraine prophylactic therapy**

**Objective:** The objective of this study was to investigate the effectiveness of treatment and the quality of life of patients on specific prophylactic migraine therapy.

**Study Design:** Cross-sectional study

**Patients and Methods:** The study included 30 participants suffering from migraine headaches who were treated with monoclonal antibodies to CGRP or the CGRP receptor at the Headache Clinic of the University Hospital Centre Osijek's Neurology Department. An anonymous questionnaire structured for this research and standardized questionnaires HIT-6 and SF-36 were used as research instruments.

**Results:** 26 (87%) women and 4 (13%) men participated in the study. Before the introduction of monoclonal antibody therapy, 13 (43 %) participants had headaches 8 to 14 times a month, and 8 (27 %) had headaches 15 or more times a month. After the introduction of the therapy, 4 (13 %) participants had headaches 7 or more times a month, the same number did not have headaches for a period longer than several months, and 1 (3 %) stated that he had not had a headache for a period longer than a year. Self-assessed quality of life after the introduction of therapy is significantly better than before therapy ( $P < 0.001$ ). Considering the values of the HIT-6 scale, 15 (50 %) subjects have a serious impact of headache on their life, and these subjects have the greatest limitation of the quality of life in the components related to mental health and limitations in physical activities, which were assessed using the SF-36 questionnaire.

**Conclusion:** Prophylactic therapy with monoclonal antibodies to CGRP/CGRP receptor significantly reduces the frequency of migraine attacks in most patients, and the quality of life of patients is better than before taking prophylactic therapy.

**Keywords:** migraine; monoclonal antibodies; quality of life

**9. LITERATURA**

1. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS) The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. *Cephalalgia*. siječanj 2018.;38(1):1–211.
2. Ashina M. Migraine. Ropper AH, urednik. *N Engl J Med*. 05. studeni 2020.;383(19):1866–76.
3. Amiri P, Kazeminasab S, Nejadghaderi SA, Mohammadinasab R, Pourfathi H, Araj-Khodaie M, i ostali. Migraine: A Review on Its History, Global Epidemiology, Risk Factors, and Comorbidities. *Front Neurol*. 23. veljača 2022.;12:800605.
4. Ashina M, Katsarava Z, Do TP, Buse DC, Pozo-Rosich P, Özge A, i ostali. Migraine: epidemiology and systems of care. *The Lancet*. travanj 2021.;397(10283):1485–95.
5. Burch RC, Buse DC, Lipton RB. Migraine. *Neurol Clin*. studeni 2019.;37(4):631–49.
6. Hoffmann J, Recober A. Migraine and Triggers: Post Hoc Ergo Propter Hoc? *Curr Pain Headache Rep*. listopad 2013.;17(10):370.
7. Marmura MJ. Triggers, Protectors, and Predictors in Episodic Migraine. *Curr Pain Headache Rep*. prosinac 2018.;22(12):81.
8. Ha H, Gonzalez A. Migraine Headache Prophylaxis. 2019.;99(1).
9. Khan J, Asoom LIA, Sunni AA, Rafique N, Latif R, Saif SA, i ostali. Genetics, pathophysiology, diagnosis, treatment, management, and prevention of migraine. *Biomed Pharmacother*. 01. srpanj 2021.;139:111557.
10. Grangeon L, Lange KS, Waliszewska-Prosół M, Onan D, Marschollek K, Wiels W, i ostali. Genetics of migraine: where are we now? *J Headache Pain*. 20. veljača 2023.;24(1):12.
11. Aguilar-Shea AL, Diaz-de-Teran J. Migraine review for general practice. *Aten Primaria*. veljača 2022.;54(2):102208.
12. Jančuljak D. Dijagnostički i terapijski pristup pri glavoboljama. *Medicus* [Internet]. 2019 [pristupljeno 09.07.2023.];28(1 Neurologija):47-57. Dostupno na: <https://hrcak.srce.hr/216814>

13. Shimizu T, Sakai F, Miyake H, Sone T, Sato M, Tanabe S, i ostali. Disability, quality of life, productivity impairment and employer costs of migraine in the workplace. *J Headache Pain*. 21. travanj 2021.;22(1):29.
14. Freitag FG. The cycle of migraine: Patients' quality of life during and between migraine attacks. *Clin Ther*. svibanj 2007.;29(5):939–49.
15. Minen MT, Begasse De Dhaem O, Kroon Van Diest A, Powers S, Schwedt TJ, Lipton R, i ostali. Migraine and its psychiatric comorbidities. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. srpanj 2016.;87(7):741–9.
16. Puledda F, Silva EM, Suwanlaong K, Goadsby PJ. Migraine: from pathophysiology to treatment. *J Neurol*. srpanj 2023.;270(7):3654–66.
17. Tzankova V, Becker WJ, Chan TLH. Pharmacologic prevention of migraine. *CMAJ*. 06. veljača 2023.;195(5):E187–92.
18. Jančuljak D. Principi farmakološkog liječenja migrene na temelju znanstvenih dokaza. *Medicus* [Internet]. 2021 [pristupljeno 09.07.2023.];30(1 Migrena):57-66. Dostupno na: <https://hrcak.srce.hr/257523>
19. De Vries T, Villalón CM, MaassenVanDenBrink A. Pharmacological treatment of migraine: CGRP and 5-HT beyond the triptans. *Pharmacol Ther*. srpanj 2020.;211:107528.
20. Jančuljak D, Petravić D, Lakušić DM, Bačić K, Puretić MB, Hucika Z, i ostali. Hrvatske smjernice za specifično profilaktičko liječenje migrene monoklonskim antitijelima na peptid povezan s kalcitoninskim genom - CGRP (eptinezumab, fremanezumab i galkanezumab) i na CGRP receptor (erenumab). 2023. [pristupljeno 09.07.2023.] Dostupno na: <https://neuro-hr.org/Content/Documents/Hrvatske%20smjernice%20Mab%20CGRP%20za%20%20HND.pdf>
21. Al-Hassany L, Lyons HS, Boucherie DM, Farham F, Lange KS, Marschollek K, i ostali. The sense of stopping migraine prophylaxis. *J Headache Pain*. 16. veljača 2023.;24(1):9.
22. Haanes KA, Edvinsson L, Sams A. Understanding side-effects of anti-CGRP and anti-CGRP receptor antibodies. *J Headache Pain*. prosinac 2020.;21(1):26.

23. CGRP Monoclonal Antibodies for Chronic Migraine Prevention: Evaluation of Adverse Effects [Internet]. 2022 [citirano 05. srpanj 2023.]. Dostupno na: <https://www.practicalpainmanagement.com/pain/headache/cgrp-monoclonal-antibodies-chronic-migraine-prevention-evaluation-adverse-effects-usin>
24. Houston MN, Bookbinder HA, Roach SP, Ross JD, Aderman MJ, Peck KY, i ostali. Reference Values for the Headache Impact Test-6 Questionnaire. *Arch Phys Med Rehabil.* prosinac 2021.;102(12):2369–76.
25. Maslić Sersić D, Vuletić G. Psychometric evaluation and establishing norms of Croatian SF-36 health survey: framework for subjective health research. *Croat Med J.* veljača 2006.;47(1):95-102. PMID: 16489702; PMCID: PMC2080368.
26. Smitherman TA, Burch R, Sheikh H, Loder E. The Prevalence, Impact, and Treatment of Migraine and Severe Headaches in the United States: A Review of Statistics From National Surveillance Studies. *Headache J Head Face Pain.* ožujak 2013.;53(3):427–36.
27. Todd C, Lagman-Bartolome AM, Lay C. Women and Migraine: the Role of Hormones. *Curr Neurol Neurosci Rep.* srpanj 2018.;18(7):42.
28. Caponnetto V, Deodato M, Robotti M, Koutsokera M, Pozzilli V, Galati C, i ostali. Comorbidities of primary headache disorders: a literature review with meta-analysis. *J Headache Pain.* 14. srpanj 2021.;22(1):71.
29. Scher AI, Terwindt GM, Picavet HSJ, Verschuren WMM, Ferrari MD, Launer LJ. Cardiovascular risk factors and migraine: The GEM population-based study. *Neurology.* 22. veljača 2005.;64(4):614–20.
30. Wang YF, Wang SJ. Hypertension and Migraine: Time to Revisit the Evidence. *Curr Pain Headache Rep.* rujan 2021.;25(9):58.
31. Schwedt TJ, Hentz JG, Sahai-Srivastava S, Spare NM, Martin VT, Treppendahl C, i ostali. Headache characteristics and burden from chronic migraine with medication overuse headache: Cross-sectional observations from the Medication Overuse Treatment Strategy trial. *Headache J Head Face Pain.* veljača 2021.;61(2):351–62.
32. Oraby MI, Soliman RH, Mahmoud MA, Elfar E, Abd ElMonem NA. Migraine prevalence, clinical characteristics, and health care-seeking practice in a sample of medical students in Egypt. *Egypt J Neurol Psychiatry Neurosurg.* 15. veljača 2021.;57(1):26.

33. Verrotti A, Di Fonzo A, Penta L, Agostinelli S, Parisi P. Obesity and Headache/Migraine: The Importance of Weight Reduction through Lifestyle Modifications. *BioMed Res Int.* 2014.;2014:420858.
34. Mostofsky E, Mittleman MA, Buettner C, Li W, Bertisch SM. Prospective Cohort Study of Caffeinated Beverage Intake as a Potential Trigger of Headaches among Migraineurs. *Am J Med.* kolovoz 2019.;132(8):984–91.
35. Mostofsky E, Bertisch SM, Vgontzas A, Buettner C, Li W, Rueschman M, i ostali. Prospective cohort study of daily alcoholic beverage intake as a potential trigger of headaches among adults with episodic migraine. *Ann Med.* 52(7):386–92.
36. Zhu Y, Liu Y, Zhao J, Han Q, Liu L, Shen X. The efficacy and safety of calcitonin gene-related peptide monoclonal antibody for episodic migraine: a meta-analysis. *Neurol Sci. prosinac* 2018.;39(12):2097–106.
37. Han L, Liu Y, Xiong H, Hong P. CGRP monoclonal antibody for preventive treatment of chronic migraine: An update of meta-analysis. *Brain Behav. veljača* 2019.;9(2):e01215.
38. Barbanti P, Egeo G, Aurilia C, d’Onofrio F, Albanese M, Cetta I, i ostali. Fremanezumab in the prevention of high-frequency episodic and chronic migraine: a 12-week, multicenter, real-life, cohort study (the FRIEND study). *J Headache Pain.* 09. travanj 2022.;23(1):46.
39. Jedynak J, Eross E, Gendolla A, Rettiganti M, Stauffer VL. Shift from high-frequency to low-frequency episodic migraine in patients treated with Galcanezumab: results from two global randomized clinical trials. *J Headache Pain.* 28. svibanj 2021.;22(1):48.
40. Brandes JL, Diener HC, Dolezil D, Freeman MC, McAllister PJ, Winner P, i ostali. The spectrum of response to erenumab in patients with chronic migraine and subgroup analysis of patients achieving  $\geq 50\%$ ,  $\geq 75\%$ , and 100% response. *Cephalalgia Int J Headache. siječanj* 2020.;40(1):28–38.
41. Goadsby PJ, Reuter U, Hallström Y, Broessner G, Bonner JH, Zhang F, i ostali. One-year sustained efficacy of erenumab in episodic migraine: Results of the STRIVE study. *Neurology.* 04. kolovoz 2020.;95(5):e469–79.



42. Maraia Z, Ricci D, Rocchi MBL, Moretti A, Bufarini C, Cavaliere A, i ostali. Real-Life Analysis with Erenumab: First Target Therapy in the Episodic and Chronic Migraine's Prophylaxis. *J Clin Med.* 27. rujan 2021.;10(19):4425.
43. Estave PM, Beeghly S, Anderson R, Margol C, Shakir M, George G, i ostali. Learning the full impact of migraine through patient voices: A qualitative study. *Headache.* srpanj 2021.;61(7):1004–20.

## 10. ŽIVOTOPIS

Osobni podatci:

Josipa Getoš

Datum i mjesto rođenja: 5. 12. 1998., Osijek

Državljanstvo: hrvatsko

Adresa: Sv. Ane 17 a, 31000 Osijek

Mobitel: +385913823887

E-mail: josipa.getos.os@gmail.com      jgetos@mefos.hr

Obrazovanje:

2005. – 2013. Osnovna škola Franje Krežme, Osijek

2013. – 2017. Isusovačka klasična gimnazija s pravom javnosti u Osijeku, Osijek

2017. – 2023. Medicinski fakultet Osijek